



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة الإخوة منتوري - قسنطينة 01

Université frères mentouri –constantine 01-

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie animale

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Toxicologie

Intitulé :

Evaluation de la dépendance à la prégabaline in vivo

Présenté par : - Hafsi Oumnia
- Filali Dounia
- Boumehdiou Rahma

Jury d'évaluation :

Présidente du jury : Zaama Djamila (professeur –université constantine 1)

Encadrante : Tehami Soumia (M. A. H. U)

Examinatrice : Mouri Fouzia (M.C.A)

Année universitaire 2022 – 2023

Remerciements

Tout d'abord, nous remercions le Bon Dieu le tout puissant de nous avoir permis De

terminer ce travail.

Dr 'Tehami Soumia "

Maitre assistante en toxicologie

Nous voulons exprimer notre immense gratitude à notre chère encadrante, tous d'abord

nous avons eu l'honneur d'être parmi vos élèves et de bénéficier de votre riche

enseignement. Vos qualités pédagogiques et humaines sont pour nous un modèle.

Merci de nous avoir guidé, encadré, tout au long de la réalisation de ce mémoire avec un

grand professionnalisme, merci d'avoir partagé avec nous votre savoir et vos connaissances, ce travail est devenu un plaisir et une bonne expérience.

Un grand merci à monsieur le directeur de l'animalerie de l'université constantine 1 Ms''bahri laid''.

Finalement, nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à tous les enseignants qui ont

contribué à notre formation et à toutes les personnes qui ont, de prêt ou de loin, contribué à

la réalisation de ce mémoire. Un grand merci à vous.

Nous remercions également les membres de jury d'avoir accepté d'évaluer ce travail.

Dédicace

Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes embrassés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.

A mon très cher papa hafsi mohamed elsalah

Mon super héros , ma réussite et tout mon respect Tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir, m'encourager et me diriger vers la gloire. Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection.

A mon très chère mère bouafia hassina

Quoi que je fasse ou que je dise, je ne saurai point te remercier comme il se doit. Ton

affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles.

A mes chers frères qui ont partagé avec moi tous les moments d'émotion lors de la

réalisation de ce travail. Ils m'ont chaleureusement supporté et encouragé durant mon

parcours.

A hakime bourouba Merci de faire partie de ce travail et de tout le soutien que vous avez apporté. Je vous souhaite beaucoup de succès.

Sans oublier mes chères collègues rahma et dounia qui ont contribué à la réalisation de ce modeste travail..

Et finalement à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet possible, je vous dis merci.

oumnia

Dédicace

Merci Allah le miséricordieux, de m'avoir donné la sante, la

Sagesse, la force, la patience et le courage durant ces longue années.

*A mes chers parents pour tous leurs sacrifices, leur soutien et leurs prières
tout au long de mes études, mes mots ne suffiront jamais pour vous dire à
quel point j'en suis reconnaissante, que dieu vous accorder le*

bonheur la santé , une longue et heureuse vie.

*A mes sœur aya , maissa , djouheina et à mes chers petits frères,djawzd et
iyed , qui ont participé chacun à son niveau pour rendre ce succès possible
aujourd'hui.*

*À mes adorables amies dounia ,manar , oumnia et youssra je vous
remercie pour les moments inoubliables que nous avons partagés ensemble et
toutes les encouragement et le soutien , j'espère à vous aussi une joyeuse vie
et le bon courage dans votre vie professionnelle et personnelle.*

*A ma famille et les toutes les proches dans ma vie pour leur soutien moral,
leur patience et leur encouragement. Que dieu leur donne une longue et
joyeuse vie.*

rahma

Dédicace

*Merci ALLAH de m'avoir donné la patience et le courage
durant ces longues années d'études.*

*A mes chers parents pour tous leurs sacrifices, leur soutien et
leurs prières tout au long de
mes études, mes mots ne suffiront jamais pour vous dire à
quel point j'en suis
reconnaissante, vous aviez été et vous êtes toujours mes
héros, c'est grâce à vous deux que
je suis devenu la personne que je suis aujourd'hui, que Dieu
vous accorde, santé, bonheur
et prospérité.*

*Je dédie ce travail à, mes sœur manel et ahlem , mon frère
aymen et mon mari youness et à toute ma famille, que
j'aime inconditionnellement, j'espère vous avoir rendu fier,
comme vous m'avez toujours rendu fier.*

A mes adorables nièces line et nazim.

*À mes très chère amie et copine manar , rahma , oumnia et
youssra , je vous remercie pour le soutien moral, les
encouragement depuis toujours, pour toutes les moment de
inoubliables entre nous, et pour m'aider dans la réalisation
de ce modeste travail et vous êtes les meilleurs .*

dounia

Sommair :

| | |
|------------------------------------|-------------|
| LISTE DES FIGURES..... | VIII |
| LISTE DES TABLEAUX..... | X |
| LISTE DES ABREVIATIONS..... | XI |
| RESUME | XII |
| INTRODUCTION..... | 1 |

CHAPITRE I : MODELE ANIMALE

| | |
|--|----|
| 1. Définition..... | 4 |
| 2. Historique | 5 |
| 3. Raison d'utilisation d'animaux dans une recherche scientifique | 7 |
| 4. Intérêts d'utilisation d'un modèle animal..... | 8 |
| 5. Types des modèles animaux employés dans la recherche biomédicale..... | 9 |
| 5.1 Modèles spontanés ou « naturels »..... | 9 |
| 5.2 Modèles expérimentaux..... | 9 |
| 5.3 Modèles génétiquement modifiés..... | 9 |
| 5.4 Modèles négatifs..... | 10 |
| 6. Validation d'un modèle animal et d'une stratégie préclinique..... | 10 |
| 6.1 Validation apparente | 10 |
| 6.2 Validation prédictive..... | 10 |
| 6.3 Validité constructive..... | 10 |
| 7. Choix d'un modèle animal..... | 11 |
| 8. Facteurs influençant les résultats de la recherche..... | 11 |
| 8.1 Facteurs liées aux animaux | 13 |
| 8.2 Facteurs physiques..... | 13 |
| 9. Modèle animale utilisé | 15 |
| 10. Limites d'utilisation d'un modèle animal | 20 |
| 11. Règlementation..... | 21 |

CHAPITRE II : La pregabaline

| | |
|--------------------|----|
| 1. Définition..... | 25 |
| 2. Historique..... | 26 |

| | |
|---|----|
| 3. Structure | 27 |
| 4. Propriétés physicochimiques..... | 28 |
| 5. Pharmacocinétiques de la Prégabaline | 28 |
| 6. Mécanisme d'action..... | 29 |
| 7. Indicateurs thérapeutiques | 31 |
| 7.1. Antiépileptique..... | 31 |
| 7.2 Anxiolytique..... | 32 |
| 7.3 Analgésique..... | 32 |
| 8. Forme pharmaceutique..... | 34 |
| 8.1. Forme de dosage..... | 34 |
| 8.2. Indication et posologie..... | 34 |
| 9. Effets indésirables | 35 |
| 10. Interactions médicamenteuses..... | 35 |
| 11. Toxicologie analytique de la prégabaline..... | 36 |

CHAPITRE III : ADDICTION A LA PREGABALINE

| | |
|--|----|
| 1. Définitions | 39 |
| 1.1 L'addiction | 39 |
| 1.2 L'abus | 39 |
| 1.3 La dépendance | 39 |
| 2. Epidémiologie de l'addiction à la prégabaline | 39 |
| 2.1. au niveau international | 39 |
| 2.2. Au niveau national..... | 40 |
| 3. détournement de la prégabaline en pratique | 42 |
| 3.1 Origine du détournement..... | 43 |
| 3.2 historique du détournement..... | 43 |
| 3.3 Raison de détournement de prégabaline..... | 45 |
| 3.4 Moyens d'approvisionnement | 45 |
| 3.5 Mode de consommation pour un toxicoman | 45 |
| 3.6 Troubles d'usage de la prégabaline | 46 |
| 3.7 Les facteurs de risque | 46 |

| | |
|---|-----------|
| 4 Neurobiologie de l'addiction à la prégabaline | 48 |
| 4.1 dépendance à la pregabaline..... | 48 |
| 4.2 Introduction de la neuro-anatomie..... | 48 |
| 4.3. Mode d'action des substances psychotropes sur le développement de l'addiction..... | 50 |
| 5..Stratégie de la prévention et le traitement de la dépendance à la pregabaline..... | 50 |
| Partie pratique | |
| Chapitre I : Matériels et Méthodes | |
| 1 Matériels..... | 54 |
| 1.1. Animal utilisé..... | 54 |
| 1.2. Substances et produits..... | 54 |
| 1.3. Instruments et appareils..... | 54 |
| 1.4 Dispositif expérimental..... | 55 |
| 1.5 Matériel informatique..... | 56 |
| 1.6. logiciels..... | 56 |
| 2. Méthodes..... | 57 |
| 2.1. L'adaptation des animaux..... | 57 |
| 2.2. Teste réalisé..... | 57 |
| 2.2.1 Principe du test..... | 58 |
| 2.2.2. Étapes de protocole..... | 58 |
| II. Résultats..... | 64 |
| 1 Prégabaline..... | 64 |
| 1.1 Pré-test..... | 64 |
| 1.2 Post test..... | 69 |
| 2 Tramadol..... | 71 |
| 2.1 Pré-test..... | 71 |
| 2.2 Post test..... | 77 |
| CONCLUSION..... | 92 |
| REFERENCE..... | 94 |

LISTE DES FIGURES

| | |
|---|----|
| Figure 1 : Les principaux modèles animaux..... | 5 |
| Figure 2 : expérimentation sur les animaux..... | 6 |
| Figure 3 : les rats de laboratoire..... | 19 |
| Figure 4 : prégabaline (Lyrica®) 200 mg..... | 25 |
| Figure 5 : Structures chimiques respectivement du GABA, de la gabapentine et de la prégabaline..... | 27 |
| Figure 6 : les récepteurs de GABA (Potentiel addictif de la gabapentine et de la prégabaline, 2017..... | 30 |
| Figure 7 : mécanisme d'action de la prégabaline (kavoussi & R, 2006)..... | 31 |
| Figure 8 : Gélules rouges et blanc..... | 44 |
| Figure 9 : Coupe sagittale du cerveau..... | 49 |
| Figure 10 : Illustration de dispositif expérimental du PPC (Home Designer Professional)..... | 55 |
| Figure 11 : adaptation des rats | 57 |
| Figure 12 : les rats après injection dans le compartiment 2 (aspirine)..... | 59 |
| Figure 13 : les rats après injection dans le compartiment 1(a rayure)..... | 59 |
| Figure 14 : Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 1 jour 1 du prétest à la prégabaline..... | 64 |
| Figure 15 : Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 1 jour 1 du prétest à la prégabaline..... | 65 |
| Figure 16 : Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 1 jour 2 du prétest à la prégabaline..... | 66 |
| Figure 17 : Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 2 jour 2 du prétest à la prégabaline..... | 67 |
| Figure 18 : Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 1 jour 3 du prétest à la prégabaline..... | 68 |
| Figure 19 : Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 2 jour 3 du prétest à la prégabaline..... | 69 |
| Figure 20 : Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 1 jour du posttest à la prégabaline..... | 70 |
| Figure 21 : Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 2 jour du posttest à la prégabaline..... | 71 |
| Figure 22 : Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 1 jour 1 du prétest au tramadol..... | 72 |

| | |
|---|----|
| Figure 23: Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 2 jour 1 du prétest au tramadol..... | 73 |
| Figure 24: Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 1 jour 2 du prétest au tramadol..... | 74 |
| Figure 25 : Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 2 jour 2 du prétest au tramadol..... | 75 |
| Figure 26 : Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 1 jour 3 du prétest au tramadol..... | 76 |
| Figure 27 : Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 2 jour 3 du prétest au tramadol..... | 77 |
| Figure 28 : Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 1 jour du post test au tramadol..... | 78 |
| Figure 29 : Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 2 jour du posttest au tramadol..... | 79 |
| Figure 30 : Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 1 jour 1 du prétest à la codéine..... | 80 |
| Figure 31 : Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 2 jour 1 du prétest à la codéine..... | 81 |
| Figure 32 : Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 1 jour 2 du prétest à la codéine..... | 82 |
| Figure 33 : Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 2 jour 2 du prétest à la codéine..... | 83 |
| Figure 34 : Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 1 jour 3 du prétest à la codéine..... | 84 |
| Figure 35 : Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 2 jour 3 du prétest à la codéine..... | 85 |
| Figure 36 : Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 1 jour du posttest à la codéine..... | 86 |
| Figure 37 : Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 2 jour du posttest à la codéine..... | 87 |

LISTE DES TABLEAUX

| | |
|---|----|
| Tableau 1 : propriétés physicochimiques de la prégabaline (M., 2020)..... | 28 |
| Tableau 2 : l'indication et la posologie de la prégabaline (Comparaison de deux antiépileptiques : gabapentine et prégabaline, 2011)..... | 34 |
| Tableau 3 : Interactions médicamenteuses de la prégabaline..... | 35 |

LISTE DES ABREVIATIONS

ADN : L'acide désoxyribo

AMM : Autorisation de mise sur le marché.nucléique.

ANSM : L'Agence nationale de sécurité du médicament et des produits de santé.

ASAO :l'Académie des Sciences Américaine a organisé.

ATV: L'aire tegmentale ventrale.

AVC : Accident vasculaire cérébral.

BHE : Elle traverse la barrière hémato-encéphalique.

CLCC : Centre de lutte contre le cancer.

CFAC : Centre français d'addiction.

DE: Directive européenne.

DL50 : Dose létale de 50 d'une population

FDA: Food and Drug Administration.

GABA : acide gamma- Amin butyrique.

LOD : Limites de détection

LOQ : limites de quantification

OMS : Organisation Mondiale de la Santé.

PGB : prégabaline.

PPC : Préférence de place conditionnée

SFPCA: Society for the Prevention of Cruelty to Animals.

SN : Système nerveux central.

UE : Union européenne.

RESUME

Ce travail se concentre sur l'étude de la dépendance à la pregabaline, un médicament utilisé pour traiter diverses affections telles que les épilepsies et les douleurs neuropathiques, Cependant, il existe un débat sur la dépendance potentielle à la pregabaline. Certaines études suggèrent que l'utilisation à long terme de la pregabaline peut entraîner une dépendance physique et une tolérance, ce qui signifie que des doses plus élevées sont nécessaires pour obtenir les mêmes effets. Pour évaluer si la pregabaline provoque une dépendance, en utilisant aussi le tramadol et la codéine pour la comparaison des résultats, nous avons utilisé le test de préférence de la place conditionnée, une méthode couramment utilisée pour étudier les préférences associées à l'administration de drogues pendant 12 jours, à l'aide d'un dispositif séparé en deux chambres principales, un compartiment neutre et un autre qui est associée pour l'administration de drogue.

Le Tramadol et la Codéine, utilisés pour la comparaison des résultats du test avec ceux de la prégabaline, ont été choisis en raison de leur effet addictif qui peut être plus proche à celle de la prégabaline, et aux raisons de consommation qui sont également comparable, à savoir le faible cout qui les rend les drogues du pauvre et la procuration facile. Les résultats ont montré que la Pregabaline avait un potentiel de dépendance plus élevé par rapport à ces substances. Cette différence dans l'effet addictif souligne l'importance de prendre en compte les caractéristiques spécifiques de chaque médicament lors de la prescription et de l'utilisation.

ملخص

يركز هذا العمل على دراسة الاعتماد على البريجابالين، وهو دواء يستخدم لعلاج حالات مختلفة مثل الصرع وآلام الأعصاب. ومع ذلك، هناك نقاش حول الاعتماد المحتمل على البريجابالين. تشير بعض الدراسات إلى أن استخدام البريجابالين على المدى الطويل يمكن أن يؤدي إلى الاعتماد الجسدي والتحمل، مما يعني أن هناك حاجة إلى جرعات أعلى لتحقيق نفس التأثيرات. لتقييم ما إذا كان البريجابالين يسبب الاعتماد، باستخدام الترامادول والكودايين أيضًا لمقارنة النتائج، استخدمنا اختبار تفضيل المكان المشروط، وهي طريقة تستخدم عادة لدراسة التفضيلات المرتبطة بإعطاء الدواء لمدة 12 يومًا، باستخدام جهاز أساسي منفصل من غرفتين، مقصورة محايدة واحدة وواحدة مرتبطة بإعطاء الدواء.

تم اختبار الترامادول والكودين، المستخدمين لمقارنة نتائج الاختبار بنتائج البريجابالين، بسبب تأثيرهما المسبب للإدمان والذي قد يكون أقرب إلى تأثير البريجابالين، وأسباب الاستهلاك التي يمكن مقارنتها أيضًا، وهي التكلفة المنخفضة التي تجعلها أدوية الفقراء.

أظهرت النتائج أن البريجابالين لديه إمكانات أعلى للاعتماد على هذه المواد يؤكد هذا الاختلاف في التأثير المسبب للإدمان على أهمية مراعاة الخصائص المحددة لكل دواء عند وصفه واستخدامه.

ABSTRACT

This work focuses on the study of dependence on pregabalin, a drug used to treat various conditions such as epilepsy and neuropathic pain. However, there is a debate about potential dependence on pregabalin. Some studies suggest that long-term use of pregabalin can lead to physical dependence and tolerance, which means that higher doses are needed to achieve the same effects. To evaluate whether pregabalin causes dependence, also using tramadol and codeine for comparison of results, we used the test of preference of the conditioned place, a method commonly used to study the preferences associated with 12-day drug administration, using a separate, two-chamber primary device, one neutral compartment and one associated with drug administration.

Tramadol and Codeine, used to compare the test results with those of pregabalin, were chosen because of their addictive effect which may be closer to that of pregabalin, and the reasons for consumption which are also comparable, namely the low cost that makes them the drugs of the poor and the power of attorney easy. The results showed that Pregabalin had a higher potential for dependence on these substances. This difference in the addictive effect underlines the importance of taking into account the specific characteristics of each drug when prescribing and using it.

INTRODUCTION

INTRODUCTION

La consommation de drogues est devenue un problème mondial croissant, touchant des millions de personnes à travers le monde. Les effets dévastateurs de la dépendance aux substances psychoactives ont des conséquences profondes sur la santé physique, mentale et sociale des individus. Cette préoccupation s'étend particulièrement aux jeunes, qui sont souvent plus vulnérables aux influences et aux pressions sociales liées à la consommation de drogues.

Dans ce contexte, ce travail se concentre sur un aspect spécifique de la dépendance aux drogues, à savoir la dépendance à la prégabaline. La prégabaline, initialement utilisée pour traiter les troubles neurologiques, est devenue une source croissante d'inquiétude en raison de son potentiel d'abus et de dépendance. Il est impérativement essentiel de mener des recherches approfondies pour mieux comprendre les mécanismes de dépendance spécifiques à cette substance.

La dépendance à la prégabaline est un sujet de débat au niveau international toujours d'actualité avec une concentration sur l'étude des mécanismes de la dépendance.

La question posée est donc est ce que la prégabaline entraine vraiment un potentiel de dépendance ? Ou bien elle est juste consommée par des polytoxicomanes afin d'atténuer les effets des autres drogues ?

Pour répondre à cette question, nous avons utilisé le test de préférence de la place conditionnée, une méthode expérimentale qui permet d'évaluer les effets de la prégabaline sur les comportements de préférence conditionnée.

L'objectif principal de ce travail est d'évaluer le potentiel de dépendance provoqué par la prégabaline.

CHAPITRE I
MODEL ANIMAL

I. MODEL ANIMAL

I.1 Définition

Un modèle animal est une espèce animale non humain qui est choisie afin de définir des données servant de référence, ou pour décrypter un processus physiologique ou physiopathologique, qu'il soit spontané ou induit, celui-ci devant présenter un ou plusieurs aspects en commun avec un phénomène équivalent observé chez l'homme ou chez d'autres espèces animales. Il permet également d'aborder le fonctionnement de certains organes au niveau simple comme le système nerveux, ou de certaines fonctions, comme les réactions comportementales, très complexes.

(Anestidou.L Advancing modeling in animal-based research in support of precision medicine :, 2018)

Les modèles animaux permettent ainsi de tester en phase pré-clinique l'efficacité de molécules avant leur application à l'homme, utilisés pour comprendre les causes des maladies et pour développer de nouveaux outils de diagnostic. Donc ces derniers jouent un rôle important dans la recherche sur les maladies.

Le choix du modèle animal pour une étude particulière nécessite de l'attention, déterminer le bon organisme-modèle à investiguer pour une application n'est donc pas évident.

(What's so special about model organisms, 2011)



Figure.1 : Les principaux modèles animaux

(vieillissement et senescence: les modes animaux, 2022)

I.2 Historique

L'homme a étudié le monde animal, avec l'usage des modèles animaux pour comprendre de nombreuses fonctions spécifiques et les résultats obtenus non seulement ont permis de comprendre leurs anatomie, physiologies ou comportement mais aussi le fonctionnement de l'être humain par un simple transfère.

Cette Utilisation dans la recherche biomédicale remonte à la Grèce antique.

Le médecin grec Hippocrate (460-370 av. J.-C.) est crédité d'avoir été le premier à utiliser des animaux pour étudier les maladies humaines. Il a effectué des expériences sur des animaux pour en savoir plus sur les causes et les traitements de maladies telles que l'épilepsie, l'arthrite et le cancer.



Figure.2 : expérimentation sur les animaux

(2022)

Après, le concept de L'utilisation d'un « modèle animal » est devenu primordial dans les recherches et les essais biomédicales au même temps il fait l'objet de débats au sein de la société et alimente de nombreuses réflexions dans le monde de la recherche.

(Anestidou.L Advancing modeling in animal-based research in support of precision medicine :, 2018)

Avec l'augmentation du nombre des expérimentations sur les animaux, et en particulier la pratique de la vivisection, les critiques et les controverses se multiplient. En 1655 Les débats concernent l'ensemble des pays acteurs de la recherche biomédicale. Au niveau européen, la LEUR ainsi que la FEAM sont des animateurs importants de la réflexion, aux États-Unis, l'Académie des Sciences Américaine a organisé récemment une réunion sur la « médecine de précision » et l'apport des modèles animaux.

Les débats convergent tous vers deux mêmes conclusions :

La première c'est que : « les animaux étaient inférieurs aux humains et étaient trop différents pour appliquer les résultats des animaux aux humains, la misérable torture de la dissection rend le corps dans un état contre nature, les résultats sont peu fiables car la physiologie animale peut être affectée par la douleur pendant la vivisection ».

MODEL ANIMAL

L'autre c'est que : « la recherche biomédicale est une nécessité sociétale ; à défaut de pouvoir expérimenter sur l'homme, l'expérimentation animale est indispensable ».

La première loi sur la protection des animaux a été adoptée au Parlement britannique en 1822, suivie de la loi sur la cruauté envers les animaux (1876), la première loi spécifiquement destinée à réglementer les tests sur les animaux. Cette opposition de l'utilisation est apparue pour la première fois aux États-Unis lorsque la première organisation américaine anti-vivisection a été créée en 1883.

(Décret 2013-118 et ses 5 arrêtés de publication datés du 1er février 2013., 2013)

Au contraire La « Physiological Society » a été créée en 1876 pour donner aux physiologistes un bénéfice et une protection mutuels, et en 1882 " L'Association pour l'avancement de la médecine par la recherche " a été fondée.

Après l'échec des efforts des défenseurs contre l'utilisation médicale des animaux, les directives pour l'utilisation éthique des animaux ont été mises à l'épreuve et développées par WMS Russell et R.L. Burch et énoncée en 1959 et celle-ci, pour être légitime, doit respecter la fameuse règle des 3R (Raffiner, Remplacer, Réduire). Les 3R sont largement acceptés par la communauté scientifique comme la norme éthique pour l'utilisation des animaux en recherche. Ils sont également soutenus par la loi dans de nombreux pays.

(The principles of humane experimental technique, 1959)

I.3 Raisons de l'utilisation d'animaux dans la recherche scientifique

La recherche sur les animaux a joué un rôle essentiel dans presque toutes les percées médicales au cours de la dernière décennie, pratiquement tous les prix Nobel de physiologie ou de médecine depuis 1901 se sont basés sur des données animales pour leurs recherches.

-Nous partageons 95% de nos gènes avec la souris, ce qui en fait un modèle efficace pour la recherche.

-Les animaux et les humains sont très similaires ; nous avons les mêmes organes qui effectuent les mêmes tâches plus ou moins de la même façon.

-Les animaux souffrent de maladies semblables à celle de l'homme, y compris les cancers, la tuberculose, la grippe et l'asthme.

MODEL ANIMAL

-un model animal est la meilleure approximation d'un corps humain sans utiliser réellement un humain.

(Montagutelli X. Animal models are essential to biological research, 2015)

I.4 Intérêts d'utilisation des modèles animaux

Le concept d'utilisation des modèles animaux à des fins scientifiques est une pratique ancienne en recherche biomédicale et devenu central et indispensable aujourd'hui.

Grace à la similitude anatomique et physiologique entre l'animal et l'homme particulièrement les mammifère, les chercheurs ont incité d'utiliser les animaux comme des modèles dans leurs recherches ou pour tester leurs découvertes avant de commencer des essais cliniques et d'appliquer sur l'être humain.

La grande majorité des tests toxicologiques sont réalisés sur les animaux pour tester les produits pharmaceutiques, produits chimiques, substance à risque pour la santé humaine, animale ou l'environnement.

D'après les Tests de toxicité les plus courants sont les tests de toxicité aiguë : Ces tests visent à déterminer la DL50, Les Tests de toxicité subaiguë : Ces tests sont conçus pour déterminer les effets d'une exposition répétée à un produit chimique sur une période et les tests de toxicité chronique : Ces tests sont conçus pour déterminer les effets d'une exposition à long terme. A l'aide des modèles animaux on peut aussi tester la cancérogénicité mutagénicité d'un produit.

Les tests toxicologiques peuvent être un outil précieux pour protéger la santé humaine grâce à l'utilisation des modèles animaux.

Les modèles animaux ne sont pas utilisés pour tester la sécurité des produits et des médicaments seulement mais aussi pour assurer leur efficacité, y compris leur capacité à traiter une condition spécifique ils peuvent nous aider à comprendre les causes des maladies, et développer de nouveaux traitements

Les modèles animaux aident aussi à déterminer la dose et le calendrier qui seront utilisé sur des sujets humains.

Les modèles animaux permettent d'étude un processus pathologique spontané ou induit, celui-ci ayant un ou plusieurs aspects communs avec un phénomène équivalent chez l'humain ou d'autres espèces animales.

MODEL ANIMAL

Il existe certain nombre de différents types de modèles animaux qui peuvent être utilisés dans la recherche biomédicale autre que les modèles in vivo qui sont les méthodes in vitro en utilisant des cellules ou in silico par une modélisation informatique. Ces derniers jouent un rôle très important dans nombres projet de recherche, mais elles ne permettent pas seul de comprendre et de reproduire l'interaction multiple au sein d'un organisme vivant. « La physiologie humaine est beaucoup plus complexe nuancée que la simple addition des effets des cellules ou même des tissus isolé » a déclaré M.Show.

(Montagutelli X.Animal models are esstial to biological researc, 2015)

I.5 Types des modèles animaux employés dans la recherche biomédicale

Les modèles animaux employés en recherche biomédicale, et particulièrement ceux qui servent à l'étude des maladies et autres affections touchant les humains, peuvent être classifiés comme suit :

I.5.1 Modèles spontanés ou « naturels »

Sont des modèles animaux qui souffrent des maladies ou des affections d'origine naturelle, semblable ou identique à celle l'on retrouve chez l'humain.

Le diabète, l'hypertension, l'arthrite et les immunodéficiences en sont quelques exemples.

I.5.2 Modèles expérimentaux

Sont toutes organismes animaux normaux soumis à des actes chirurgicaux et /ou toute autre intervention (diète, administration de médicaments ou d'agents infectieux) susceptibles d'engendrer un état physiologique anormal. Chez lesquels les scientifiques reproduisent ou provoquent expérimentalement une affection ou une maladie. Par exemple:

Chirurgie : hypertension rénale (uninéphrectomie) , Insuffisance cardiaque (ligature coronaire) . Administration de médicaments ou de substances chimiques: Diabète de type I (streptozotocine)

L'alloxane exerçant une toxicité sélective sur les cellules pancréatiques productrices d'insuline, il est utilisé en laboratoire pour induire un diabète insulinooprive sur des modèles animaux.

MODEL ANIMAL

I.5.3 Modèles génétiquement modifiés

Modèles expérimentaux dont le code génétique a été manipulé pour provoquer la maladie à étudier, ces modèles permettent l'étude du fondement génétique de certaines maladies, la susceptibilité ou la résistance à celles-ci, Exemples: Insertion d'un ADN étranger, remplacement (modèle knock-in) ou neutralisation de certains gènes (knock out).

I.5.4 Modèles négatifs

Modèles négatifs qui présentent des résistances à une affection donnée et dont l'étude permet de comprendre les causes et les bases physiologiques de la résistance à la maladie.

(les animaux de laboratoire utilisés en recherche biomédicale, 12 fevr 2022)

I.6 Validation d'un modèle animal et d'une stratégie préclinique

I.6.1 validité apparente

Le critère de validité apparente ou phénoménologique se réfère au degré de similarité phénoménologique entre le comportement du modèle animal et le symptôme humain d'intérêt.

L'identité phénoménologique inclut des aspects comportementaux et cognitifs uniquement, et non leurs bases neurales ou physiologiques. Bien que ce critère de validité semble intuitivement important, il n'est en réalité pas indispensable, difficile à défendre et peut même se révéler source d'erreurs. En effet, deux espèces différentes, et phylogénétiquement éloignées (telles que le rat et l'homme par exemple) ne peuvent partager les mêmes capacités cognitives et le même répertoire comportemental.

Il est donc difficile d'envisager que ces deux espèces partagent la même phénoménologie. Au sens strict, le critère de validité prédictive définit la capacité du modèle à identifier des drogues pouvant avoir un potentiel thérapeutique pour traiter un désordre psychiatrique humain (isomorphisme pharmacologique) (Willner, 1984). Dans un sens plus large, la validité prédictive inclut également la capacité d'un modèle à prédire certains marqueurs spécifiques et observables de la pathologie.

I.6.2 Validité prédictive

Le critère de validité prédictive définit la capacité du modèle à identifier des drogues pouvant avoir un potentiel thérapeutique pour traiter un désordre chez humain (isomorphisme

MODEL ANIMAL

pharmacologique) (Willner, 1984). Dans un sens plus large, la validité prédictive inclut également la capacité d'un modèle à prédire certains marqueurs spécifiques et observables de la pathologie.

6.3 Validité constructive

La validité constructive est plus complexe à définir car les avis divergent quant à ce qu'elle doit inclure (Belzung and Lemoine, 2011). Pour certains auteurs, la validité constructive définit l'exactitude avec laquelle le modèle mesure ce qu'il est censé à modéliser (Geyer and Markou, 1995). Pour d'autres, la validité constructive fait référence à la capacité du modèle animal à reproduire les processus dysfonctionnels cognitifs et/ou comportementaux du désordre psychiatrique, ainsi que son étiologie (Belzung and Lemoine, 2011).

(Modeles animaux :une recherche éthique , 2021)

1.7 Choix d'un modèle animal

Au sens large, la transgénèse est possible dans différent espèces animales, et le meilleur choix de l'espèce modèle d'étude dépend donc de :

La nature de la question posée (test d'hypothèse). Si l'objectif est de comprendre la base moléculaire du développement, un modèle mammifère peut être le meilleur choix. Cependant, si l'objectif est de comprendre le processus global de développement, un modèle d'invertébrés peut être un meilleur choix.

-les avantages et les inconvénients de chaque model.

Par exemple , Les modèles de mammifères tels que les souris et les rats sont souvent utilisés dans la recherche biomédicale car ils sont génétiquement similaires aux humains et peuvent être facilement manipulés par génie génétique. Cela permet aux chercheurs d'étudier les effets de gènes spécifiques sur le développement, la maladie et le comportement. Cependant, les modèles de mammifères peuvent être coûteux et longs à entretenir, et leur développement est souvent plus lent que celui des autres animaux.

Les modèles d'invertébrés tels que *C. élégans*, la drosophile, le poisson zèbre et le xénope sont souvent utilisés pour étudier le développement car ils sont plus simples et plus faciles à entretenir que les modèles de mammifères. Ces animaux ont des temps de génération courts et des embryons transparents, ce qui permet d'observer le développement en temps réel. Cependant, les modèles d'invertébrés ne sont pas aussi génétiquement similaires aux humains

MODEL ANIMAL

que les modèles de mammifères, et leurs résultats ne sont pas toujours applicables au développement humain.

Avant de choisir un modèle animal pour son expérimentation, le chercheur principal doit envisager des solutions de rechange à l'utilisation d'animaux vivants suivant le principe de 3R.

REEMPLACER

- Utilisation d'animaux ayant une sensibilité moindre.
- Utilisation d'autre ne modèle que le modèle animal quand c'est possible, des animaux dit «inférieur» (insectes, microorganismes).
- l'usage des cultures cellulaires ou des méthodes physico –chimiques in vitro, ou encore par des modèles informatiques in silico.

REDUIRE

Limiter au minimum le nombre d'animaux pour réaliser une expérience

- en s'appuyant sur le principe de remplacement.
- en évitant de répéter des expériences déjà réalisées par d'autres (bibliographie) , c'est-à-dire favorise le partage des données scientifiques et la publication des résultats négatifs.
- en travaillant en amont de l'expérience sur des substituts.
- en mesurant simultanément un maximum de paramètres
- en utilisant le minimum d'animaux pour une statistique significative

RAFFINER :

Minimiser les contraintes ; diminuer la douleur et le stress autant que possible.

- en utilisant avec justesse les anesthésiants.
- en limitant les actes invasifs et en étant parfaitement formé aux.
- Techniques et soins vétérinaires.
- Améliorer les conditions d'hébergement des animaux.
- Privilégier les approches d'exploration non invasives.

(2022)

Le choix de la modèle animal preuve être influencer par certains critères tels que :

- la disponibilité de l'espèce.
- le prix de l'animal et le cout de soin.
- le nombre nécessaire pour les que les résultats de la recherche soient statiquement validés.
- l'équipement nécessaire pour un héberge convenable de l'animal.
- la taille de l'animal employé dans la recherche ainsi le nombre totale des animaux en fonction de sexe et l'âge la durée de vie.
- la réaction de l'animale aux procédures.

(Layou , 2022)

I.8 Facteurs influençant les résultats de la recherche

I.8.1 Facteurs liés aux animaux

Certains facteurs pouvant influencés les résultats du projet de recherche sont liés aux animaux mêmes. Par exemples

- **l'âge, le sexe, l'état reproducteur**

L'âge, le sexe et l'état de reproduction de l'animal est une variable importante à contrôler dans une recherche.

Les jeunes animaux peuvent avoir des réactions différentes des animaux plus âgés. Par exemple, le nombre de globules blancs, la réponse immunitaire et l'activité des enzymes peuvent varier selon l'âge de l'animal.

chez les femelles, la biotransformation de certains éléments chimiques dans le foie a tendance à être moins rapide que chez les mâles, ce qui signifie que la toxicité de certains composés peut différer selon les sexes et que différentes doses d'anesthésiants ou de médicaments d'ordonnance pourraient être requises. Donc on peut également compter le sexe de l'animal parmi ces variables.

L'état reproducteur est une autre variable, car la physiologie des femelles gestantes ou de celles qui allaitent est manifestement différente de celles qui ne sont pas gestantes ou qui

MODEL ANIMAL

n'allaitent pas. De plus, les variations hormonales qui se produisent pendant les différentes périodes du cycle œstrien peuvent influencer les résultats chez les femelles.

- **la constitution génétique**

Une considération importante concerne la constitution génétique de l'animal. Les animaux proviennent-ils de lignées endogames ou exogames? À la base, tous les animaux de lignées endogames sont génétiquement identiques, mais il est important de comprendre qu'il peut exister des différences subtiles entre les animaux de même lignée qui proviennent de fournisseurs différents. La plupart du temps, on préfère les animaux provenant de lignées endogames plutôt que ceux de lignées exogames, car la diversité génétique réduite signifie qu'un nombre d'animaux moindre est nécessaire pour que les résultats de la recherche soient statistiquement valides. Par contre, les animaux de lignées endogames ont tendance à être plus petits et moins robustes que les animaux de lignées exogames.

- **la flore microbienne**

La plupart des animaux utilisés en recherche portent en eux une population microbienne mixte qui dépend en partie de leurs conditions d'hébergement, de leur alimentation, de leur exposition aux microbes ainsi que d'autres facteurs. Ces microbes peuvent représenter une source de variabilité entre des animaux hébergés dans différentes animaleries et peuvent avoir une influence sur les paramètres tels que les besoins nutritionnels et le métabolisme des médicaments. En outre, la flore microbienne peut influencer le phénotype des animaux génétiquement modifiés.

- **les rythmes biologiques (rythmes circadiens)**

Le métabolisme d'un animal fluctue selon le moment de la journée, conformément à un rythme circadien déclenché par l'exposition à un cycle de lumière. Les animaux nocturnes tels que les rongeurs sont plus actifs pendant la phase d'obscurité et leur métabolisme augmente pendant cette période.

Ceci signifie que les médicaments, par exemple les anesthésiants, peuvent avoir un effet variable en fonction du moment de la journée où ils sont administrés. Il est donc très important d'effectuer les manipulations au même moment de la journée pour tous les animaux.

MODEL ANIMAL

Les rythmes biologiques ou les rythmes circadiens peuvent également avoir une influence sur les résultats d'une recherche.

- **les maladies**

La connaissance de l'état de santé des animaux et la constitution de dossiers à l'appui représentent un volet très important des documents que le chercheur principal doit produire pour pouvoir définir le modèle animal dans les publications découlant de ses travaux. La maladie du modèle animal utilisée est parmi les facteurs qui peuvent avoir le plus d'influence sur les résultats de la recherche.

Maladies cliniques

Chez les animaux utilisés en recherche, la maladie peut être d'origine clinique, ce qui signifie qu'elle est apparente et que les animaux présentent des signes de maladie. Il est évident que ces animaux sont peu utiles en recherche, parce que leurs mécanismes sont perturbés par la présence de la maladie.

Maladies subcliniques

L'animal de laboratoire peut sembler être en bonne santé malgré la présence d'agents infectieux car les maladies affectant les animaux de laboratoire sont plus souvent subcliniques ou silencieuses, ce qui signifie que. Ces infections subcliniques peuvent néanmoins brouiller les résultats de la recherche en modifiant la réaction immunitaire, le métabolisme des médicaments, le comportement et l'état reproducteur du modèle animal.

I.8.2 Facteurs physiques ou environnementaux

- **Humidité relative**

L'humidité relative de l'environnement immédiat des animaux (microenvironnement) est un a facteur pouvant avoir des répercussions chez les animaux d'expérimentation. Les niveaux d'humidité relative peuvent affectée r la thermorégulation, la consommation alimentaire, la performance de l'animal et la transmission de maladies.

La plupart des espèces animales préfèrent une humidité relative entre 40 et 60 %. Les niveaux d'humidité choisis devraient être adéquats pour les espèces et demeurés relativement constants ($\pm 5\%$).car si elle est basse pour une longue période elle provoque des irritations au niveau respiratoire et d'autre problèmes.

MODEL ANIMAL

▪ **Température de la pièce**

Les petits animaux de laboratoire sont sensibles et réagissent aux toutes variations de température par la modification de leur comportement par exemple des frissons, un contact physique entre individus et la vitesse de leur métabolisme (notamment la consommation d'une plus grande quantité de nourriture s'ils doivent augmenter la température de leur corps). On devrait aussi assurer le suivi et l'enregistrement des fluctuations journalières de température et on devrait limiter ces fluctuations journalières ambiantes à ± 2 °C. Car ces derniers peuvent se répercuter sur plusieurs processus métaboliques, y compris le métabolisme des médicaments.

▪ **Ventilation**

La ventilation représente un facteur physique nécessaire dans une animalerie, car elle fournit un taux de renouvellement de l'air élevé pour évacuer la chaleur, l'ammoniac, le gaz carbonique, ainsi que les particules en suspension dans l'air (la poussière et les allergènes) produits par les animaux.

▪ **Eclairage**

Chez les animaux l'éclairage représente un facteur très important car il peut-être un incident sur les résultats de l'étude.

L'éclairage chez les animaux revêt plusieurs aspects tels que :

Cycle jour nuit : il est nécessaire que les rythmes diurnes soient constants.

Même l'exposition à de courtes périodes d'éclairage pendant la phase d'obscurité peut provoquer des répercussions sur le rendement reproductif de l'animal et sur son métabolisme. Par exemple, l'exposition à un faible éclairage pendant la phase d'obscurité peut favoriser le développement de tumeurs chez les rats.

L'intensité et la longueur d'onde de la lumière : ont également une certaine importance.

Dans certaines études la variation graduelle de l'intensité lumineuse entre les phases d'éclairage et d'obscurité est encouragée. Car l'allumage soudain de l'éclairage a des répercussions sur la concentration de certaines hormones, et ces effets peuvent se prolonger plusieurs heures.

MODEL ANIMAL

Il a été démontré aussi que les rongeurs albinos en particulier subissent des lésions de la rétine lorsque l'intensité de l'éclairage dans la cage dépasse 300 lux. Chez les souris aussi il est découvert que la longueur d'onde à laquelle sont exposées les souris influence le poids de leurs organes ainsi que la durée de leur cycle œstrien.

▪ **Bruit**

Le bruit a une incidence sur de nombreux types de recherches, ainsi que l'intensité et la fréquence du son ont leur importance malgré que les effets du bruit sur le comportement et les réactions des animaux de laboratoire en recherche biomédicale ont été trop peu étudiés. Des études sur les animaux de laboratoire ont démontré que les bruits forts peuvent déclencher des convulsions chez les jeunes rongeurs. Ils sont aussi perturbés la consommation d'aliments et d'eau, le système reproductif, la pression artérielle, la réponse immunitaire. Les bruits de basses fréquences, par exemple ceux provenant d'un chantier de construction voisin, peuvent également déranger les animaux.

▪ **Alimentation**

Fournir aux animaux un régime alimentaire adapté et reproductible qui répond à leurs besoins nutritionnels est d'après les éléments les plus importants dans une recherche. Puisque les éléments composant un régime alimentaire peuvent varier d'une saison à l'autre ou d'un lot à l'autre et entraîner des modifications en ce qui concerne la physiologie et le métabolisme d'un animal. Les régimes purifiés comportant des variations minimales sont essentiels dans plusieurs types de recherches, car les résidus et les additifs chimiques pouvant brouiller les résultats de la recherche.

L'eau conforme aux normes pour la consommation humaine doit être offerte aussi aux animaux de laboratoire et d'animalerie.

L'eau peut contenir des impuretés notamment des bactéries, des métaux lourds... etc qui peut avoir une incidence sur la recherche. En outre, les quantités de ces contaminants peuvent varier selon les saisons ou les conditions météorologiques locales. C'est pour cette raison que la purification de l'eau par osmose inversée est en voie de devenir la norme. Au contraire, le traitement d'eau par l'acidification ou javellisation peuvent influencer sur les résultats de la recherche.

▪ Litière

Les animaleries doit fournir aux animaux la litière régulièrement .Le chercheur doit préciser'il y a des exigences particulières concernant cette dernière.

(Layou , 2022)

I.9 Modèle animal utilisé

Dans le domaine de la recherche scientifique il existe une grande variété d'animaux utilisés on compte : Souris, Poissons, Lapins, oiseaux, Chiens, singes, mouches, moutons, etc, mais le modèle le plus fréquent et le plus utilisé dans les laboratoires sont les rongeurs plus précisément les souris, aussi bien les rats même si son importance numérique est moindre que celle de la souris.

Les rongeurs sont, depuis une cinquantaine d'années, les animaux les plus utilisés expérimentalement. Ce fut d'abord en pharmacologie puis, après, dans toutes les disciplines. Leur intérêt s'explique par différents arguments : ce sont des animaux faciles à nourrir et à soigner. Ils résistent à bien des expérimentations. Ils prennent peu de place. Une animalerie souris tient dans quelques mètres carrés. Leurs activités adultes sont riches en comportements, on pourra analyser bien des réactions et réaliser ainsi de nombreux tests expérimentaux.

Un rat C'est aussi une espèce de petite taille, mais il est plus grand que la souris environ 10 fois plus.il présente de nombreux intérêts en premier l'appartenance des rongeurs (rats) à la classe des mammifères les rend proches de l'homme, même s'ils n'en partagent pas toutes les caractéristiques. Donc la similarité physiologique rend le rat un modèle de choix dans plusieurs types d'expériences tels que tester l'efficacité ou la toxicité de molécules avant de passer aux essais pré-cliniques chez l'homme, dans le domaine de la recherche cardiovasculaire ect ... leurs propriétés zootechniques (petite taille, reproduction rapide et en grand nombre)

Voici quelques raisons d'utilisation des rats :

- Il est facile à manipuler, par exemple pour des gestes chirurgicaux.
- Sa taille autorise aussi des volumes de prélèvement plus importants et une imagerie plus facile qu'avec la souris.

MODEL ANIMAL

- Il a une durée de vie plus longue (de l'ordre de deux ans) permettant des études sur les mécanismes du vieillissement ou les phénomènes neurodégénératifs.
- Cette espèce présente également une très grande variété de profils de comportements, ce qui la rend particulièrement intéressante pour les études sur les mécanismes de l'apprentissage et de la mémorisation ainsi que pour les mécanismes de la récompense et de l'addiction.
- Grace à leur anatomie neurologique et rénale... proche de celle de l'homme, le modèle
 - ✓ a également permis des avancées dans l'étude des cancers il présente un développement histologique des tumeurs similaire.
 - ✓ Il a permis de nombreuses avancées dans la compréhension de la physiopathologie, (le rôle des métalloprotéases matricielles).
 - ✓ notamment dans le domaine de la recherche cardio-vasculaire ainsi que celui de la physiologie rénale.



Figure.3 : les rats de laboratoire

(Rapport de la commission relation Homme-Animaux sur la recherche scientifique, 2017)

I.10. Limites d'utilisation d'un modèle animal

L'utilisation des animaux dans la recherche est un sujet controversé, et il y a un mouvement croissant pour réduire ou éliminer complètement l'utilisation des animaux dans la recherche. Les méthodes décrites ci-dessus peuvent aider à réduire le nombre d'animaux utilisés dans la recherche, tout en permettant aux chercheurs de mener des recherches importantes qui peuvent être bénéfiques pour la santé humaine.

- **Utilisation de méthodes alternatives :** telles que la modélisation informatique, la culture cellulaire et les études in vitro. Ces méthodes peuvent souvent fournir des informations identiques ou similaires à celles de la recherche animale sans utiliser un animal.

- **Utiliser moins d'animaux :**

Par exemple, les chercheurs peuvent utiliser des études pilotes pour estimer le nombre d'animaux nécessaires pour obtenir des résultats statistiquement significatifs.

- **Utilisation d'animaux génétiquement modifiés :**

Peut aider les chercheurs à réduire le nombre d'animaux nécessaires à leur recherche, par exemple pour étudier des maladies et des conditions semblables à celles qui touchent les humains.

- **Utiliser des animaux seulement lorsque c'est absolument nécessaire :**

Les chercheurs ne devraient utiliser des animaux que lorsqu'il n'y a pas d'autre moyen de répondre à la question de recherche.

- **Formation des chercheurs aux méthodes sans cruauté :**

Les chercheurs devraient être formés aux soins sans cruauté et à l'utilisation des animaux. Ils devraient également être conscients des questions éthiques liées à la recherche sur les animaux. Une formation spécifique pour les concepteurs, applicateurs ou soigneurs, qui pourra s'accompagner d'une formation à la chirurgie.

- **Offrir aux animaux un environnement sans cruauté :**

Les animaux utilisés dans la recherche devraient bénéficier d'un environnement sans cruauté qui répond à leurs besoins physiques et psychologiques. La règle de 3R de Russel et Bruch elle

MODEL ANIMAL

correspond à la recherche de la qualité des résultats, à leur fiabilité et par voie de conséquence à la réduction des contraintes et du nombre d'animaux utilisés.

- **Surveillance du bien-être des animaux :**

Le bien-être des animaux utilisés dans la recherche devrait être surveillé régulièrement. Tout animal qui souffre devrait être euthanasié. Les expériences potentiellement douloureuses doivent être pratiquées sous analgésie et/ou anesthésie appropriée.

(Rapport de la commission relation Homme-Animaux sur la recherche scientifique et l'expérimentation animale : état de la question., Approuvé en Mai 2012)

I.11 Règlementation

L'importance des animaux dans l'avancement des connaissances dans divers domaines biologiques est incontestable et les animaux sont largement utilisés dans les expériences biologiques. Les expériences sur les animaux sont cruelles, coûteuses et les résultats ne sont parfois pas applicables aux humains, c'est pour cette raison l'utilisation des modèles animaux est soumise à un cadre réglementaire strict quelle que soit l'espèce concernée, elle est étroitement encadrée par des textes nationaux, européens et internationaux.

- **Au niveau international :** (exemple européen)

C'est dans ce contexte qu'apparaît en France le 25 juillet 1791 la première loi de protection de l'animal. L'empoisonnement d'un animal par vengeance est qualifié de crime. Il est protégé, mais en tant que propriété d'autrui.

Schopenhauer, philosophe allemand (1788-1860), critique la position de la Bible qui considère l'animal comme un simple objet et défend le respect des animaux en dénonçant la vivisection.

En Angleterre la première association de protection est fondée en 1824 : Society for the Prevention of Cruelty to animals.

En France, la loi Grammont est votée en 1850. Elle est axée sur la protection de l'animal domestique contre les mauvais traitements en public (amende pour les cochers en cas de mauvais traitements aux chevaux) et relève toutefois plus du domaine contraventionnel que de la réelle protection de l'animal.

MODEL ANIMAL

Ce n'est que le 10 juillet 1976, qu'apparaît la première loi qui accorde à l'animal son statut « d'être sensible » qui cesse ainsi d'être considéré comme « objet » par le code rural.

(2008 Réglementation éthique de l'expérimentation animale en recherche biomédicale, 2008)

L'Union européenne (UE) a mis en place des normes de bien-être des animaux parmi les plus élevées au monde.

La directive européenne 2010/63/UE comporte un préambule constitué de 56 considérants. Elle a pour ambition d'être « une étape importante vers la réalisation de l'objectif final que constitue le remplacement total des procédures appliquées à des animaux vivants à des fins scientifiques et éducatives dès que ce sera possible sur le plan scientifique ». Elle vise également à assurer un niveau élevé de protection des animaux utilisés dans ces procédures. Le cadre général des actions de l'UE en matière de bien-être des animaux est défini dans la Stratégie 2012-2015 de l'UE pour le bien-être des animaux.

(Décret 2013-118 et ses 5 arrêtés de publication datés du 1er février 2013., 2013)

Sa traduction en droit français, par le décret 2013-118 et ses arrêtés d'application porte sur l'agrément, l'aménagement, le fonctionnement des établissements et leurs contrôles, sur la formation et les compétences du personnel, sur l'évaluation éthique et l'autorisation des projets, sur la délivrance et l'utilisation des médicaments et, enfin, sur la fourniture des animaux. Ces arrêtés sont complétés par des guides de bonnes pratiques. L'expérimentation animale au niveau international est soumise aux plusieurs principes

- **Au niveau national :**

L'article 58 de la loi 88-08 de 1988 comprend une interdiction générale de commettre des «mauvais traitements" envers les animaux. L'article 58 stipule également que la même interdiction s'applique aux animaux utilisés pour des expériences biologiques, médicales et scientifiques, lesquelles doivent être "limitées aux cas de stricte nécessité". Au-delà de cette disposition de base, il ne semble pas y avoir d'autre législation consacrée au bien-être des animaux utilisés dans la recherche scientifique.

MODEL ANIMAL

La violation des dispositions de la loi 88-08 et du code pénal, mentionnées ci-dessus, est passible d'amendes et/ou d'emprisonnement en vertu des articles 415, 449 et 457 du code pénal.

(Réglementation éthique de l'expérimentation animale en recherche biomédicale, 2008)

CHAPITR II
PREGABALINE

PREGABALINE

II . PREGABALINE

II .1.Définition

C'est un médicament utilisé pour traiter la douleur nerveuse, l'épilepsie et le trouble anxieux généralisé. Le prégabaline est un analogue de l'acide gamma-aminobutyrique (GABA), ce qui signifie qu'il agit sur les sous unité $\alpha 2\delta$ des canaux calcique du cerveau et de la moelle épinière. Cela aide à réduire la libération de neurotransmetteur impliqué dans la douleur et l'anxiété.



Figure.4: prégabaline (Lyrica®) 200 mg.

PREGABALINE

II .2.Historique

La prégabaline, commercialisée sous le nom de marque Lyrica, est un médicament développé par la société pharmaceutique Pfizer. Voici un historique plus détaillé de la prégabaline :

-Développement initial : la prégabaline a été synthétisée pour la première fois en 1990 par des chercheurs de l'entreprise pharmaceutique britannique Richardson-Vicks (qui a ensuite été acquise par Pfizer). Les scientifiques cherchaient à développer de nouveaux composés pour le traitement de l'épilepsie et des douleurs neuropathiques. (Pregabalin: A Review of Its Use in the Treatment of Epilepsy and Neuropathic Pain)

-Épilepsie partielle: Les premiers essais cliniques de la prégabaline pour le traitement de l'épilepsie partielle ont été menés à la fin des années 1990. Les résultats des essais ont montré que la prégabaline était efficace pour réduire la fréquence des crises chez les patients atteints d'épilepsie partielle. (Pregabalin for the treatment of partial-onset seizures in adults A systematic review and meta-analysis., 2017) (Pregabalin for the treatment of neuropathic pain: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials, 2017)

-Approbation de la FDA : En décembre 2004, la Food and Drug Administration (FDA) des États-Unis a approuvé la prégabaline pour le traitement des douleurs neuropathiques chez les adultes. C'était la première indication approuvée pour le médicament.

-Élargissement des indications : Au cours des années suivantes, la prégabaline a obtenu d'autres approbations de la FDA et d'autres organismes de réglementation pour de nouvelles indications. En juin 2005, elle a été approuvée pour le traitement de l'épilepsie partielle chez les adultes. En juillet 2007, elle a été approuvée pour le traitement du trouble anxieux généralisé chez les adultes (Pregabalin for the Treatment of Fibromyalgia, 2016)

-Popularité et génériques : La prégabaline est devenue l'un des médicaments les plus prescrits dans de nombreux pays. En raison de sa popularité, après l'expiration de son brevet en 2014, des versions génériques de la prégabaline ont été introduites sur le marché, ce qui a rendu le médicament plus largement accessible à un coût moindre. (The Impact of Generic Entry on the Price and Use of Pregabalin, 2018)

La prégabaline continue d'être étudiée pour de nouvelles indications et son utilisation dans diverses conditions médicales est en évolution. Il est important de consulter un professionnel

PREGABALINE

de la santé pour obtenir des informations spécifiques sur l'utilisation et l'efficacité de la prégabaline dans un contexte médical particulier.

II.3.Structure

Le nom chimique de la prégabaline est l'acide (S)-3-(aminométhyl)-5-méthylhexanoïque. Il a une formule moléculaire de $C_8H_{17}NO_2$ et un poids moléculaire de 159,23 g / mol. La prégabaline est une poudre blanche à blanc cassé qui est librement soluble dans l'eau et légèrement soluble dans l'éthanol. C'est un Gabapentinoïde, qui est une classe de médicaments structurellement apparentés à l'acide gamma-aminobutyrique (GABA) mais n'agit pas sur les récepteurs GABA et ne peut pas imiter l'action du GABA ni stimuler son activité pharmacologique (figure). (Pregabalin: A Review of Its Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Clinical Applications., 2019)

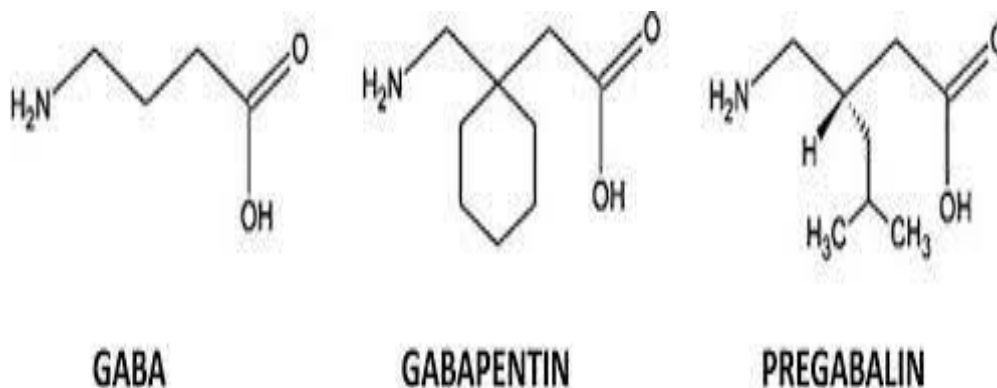


Figure.5 : Structures chimiques respectivement du GABA, de la gabapentine et de la prégabaline

L'activité pharmacologique de la prégabaline nécessite la substitution chimique d'une chaîne aliphatique en position 3 sur la molécule du GABA, qui donne une forte affinité pour un nouveau site de fixation localisé dans les extrémités présynaptiques des neurones du cerveau et de la moelle épinière, à savoir la sous-unité auxiliaire alpha2-delta ($\alpha 2\delta$) des canaux calciques voltage dépendants.

La prégabaline a été découverte lors de l'étude d'analogues alkylés hautement lipophiles du GABA pour faciliter l'entrée dans le système nerveux central. Elle s'est révélée plus efficace que la Gabapentine dans le traitement d'épilepsie et des douleurs neuropathiques. (Pharmacologie et mécanisme d'action de la prégabaline - Pharmacology, 2005)

PREGABALINE

II .4. Propriétés physicochimiques

Tableau 1 : propriétés physicochimiques de la prégabaline (Le mésusage de la Prégabaline chez les toxicomanes., 2020)

| | |
|------------------------------|--|
| Nom chimique | acide (S)-3-(aminométhyl)-5-méthylhexanoïque |
| Formule moléculaire | C ₈ H ₁₇ NO ₂ |
| Poids moléculaire | 159,23 g / mol. |
| Apparence | Solide cristallin blanc à blanc cassé. |
| Solubilité | Très soluble dans l'eau, soluble dans l'éthanol, légèrement soluble dans le méthanol, pratiquement insoluble dans le dichlorométhane |
| Point de fusion | 144-147 °C |
| Point d'ébullition | : 280-282 °C. |
| Pression de vapeur | 2,02 × 10 ⁻⁹ mm Hg à 25 °C |
| Constante de la loi de Henry | 6,89 × 10 ⁻¹¹ atm-cu m / mol à 25 °C |
| Rotation optique | + 10,52 deg / J (c = 1,00 dans l'eau). |
| Constantes de dissociation | pKa ₁ = 4,2; pKa ₂ = 10,6 |

II.5.Pharmacocinétiques de la Prégabaline

Se réfère à l'étude des processus d'absorption, de distribution, de métabolisme et d'élimination de ce médicament dans l'organisme. Voici le leur principales caractéristiques de la pharmacocinétique :

Absorption

La prégabaline est bien absorbée après administration orale. Sa biodisponibilité est d'environ 90%, ce qui signifie qu'une grande partie de la dose administrée atteint la circulation systémique. Les concentrations plasmatiques maximales (piques plasmiqes) sont atteintes environ une heure après l'administration.**Source spécifiée non valide.**

PREGABALINE

Distribution

Largement dans les tissus corporels, y compris le système nerveux central (SNC). Elle traverse la barrière hémato-encéphalique (BHE) et atteint son site d'action dans le cerveau. La PGB se lie aux protéines plasmatiques à environ 98%.

La biotransformation

En ce qui concerne le métabolisme hépatique, la prégabaline subit un métabolisme mineur par oxydation, principalement par l'enzyme cytochrome P450 3A4 (CYP3A4), qui est responsable de la conversion de ce médicament en son principal métabolite actif, l'acide 3-hydroxyprégabaline qui représente une faible fraction de l'exposition totale à la prégabaline, et ne contribue pas significativement à son activité pharmacologique. **Source spécifiée non valide.**

Élimination

Se fait principalement par voie rénale. Environ 90% de la dose administrée est excrétée dans les urines sous forme inchangée. La demi-vie d'élimination de la PGB est d'environ 6 heures, ce qui signifie que le médicament est généralement éliminé de l'organisme dans les 24 heures suivant l'administration. (Elimination characteristics of pregabalin and its renal excretion, 2023) .

II .6.Mécanisme d'action

Le mécanisme exact de la Prégabaline dans le traitement de la névralgie n'est pas compris, l'affinité structurelle entre le GABA et la Prégabaline a été observée, mais cette dernière n'agit jamais sur les récepteurs GABA, que ce soit le récepteur GABA B ou le récepteur GABA A, et ne bloque même pas l'absorption du GABA. (Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: The calcium channel $\alpha 2-\delta$ (alpha2-delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery, 2007)

PREGABALINE

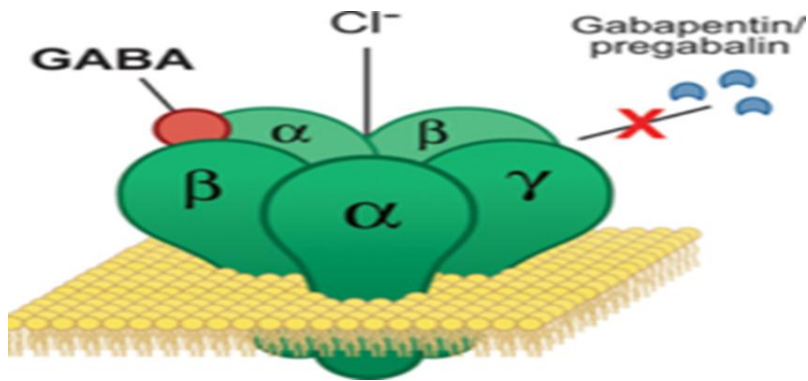


Figure.6 : les récepteurs de GABA (Potentiel addictif de la gabapentine et de la prégabaline , 2017)

Les dernières études et expériences in vivo montrent que la Prégabaline agit spécifiquement au niveau des canaux calciques voltage-dépendants qui situés aux extrémités présynaptiques des neurones du cerveau et de la moelle épinière, réduisant la libération de neurotransmetteur. (Elucidating the Mechanism of Action of Pregabalin, 2012)

Par conséquent, la Prégabaline peut bloquer plusieurs neurotransmetteurs tels que : Glutamate, Substance P, Norépinephrine.

La Prégabaline se lie à la sous-unité $\alpha 2\delta$ au niveau des canaux calciques voltage-dépendants, (Analgesia with Gabapentin and Pregabalin May Involve N-Methyl-d-Aspartate Receptors, Neurexins, and Thrombospondins, 2020) Cette modulation se caractérise par une réduction de la libération excessive de neurotransmetteurs

Dans ces conditions, lorsque le message nerveux atteint les cellules présynaptiques, l'entrée de calcium dans les cellules nerveuses est très faible et la sécrétion du neurotransmetteur dans la fente synaptique diminue, ce qui entraîne le non-passage Le message nerveux vers la fente postsynaptique. (Le mésusage de la Prégabaline chez les toxicomanes.P100)

Et avec cela, la Prégabaline peut réduire la sensation de douleur ainsi que les états épileptiques.

PREGABALINE

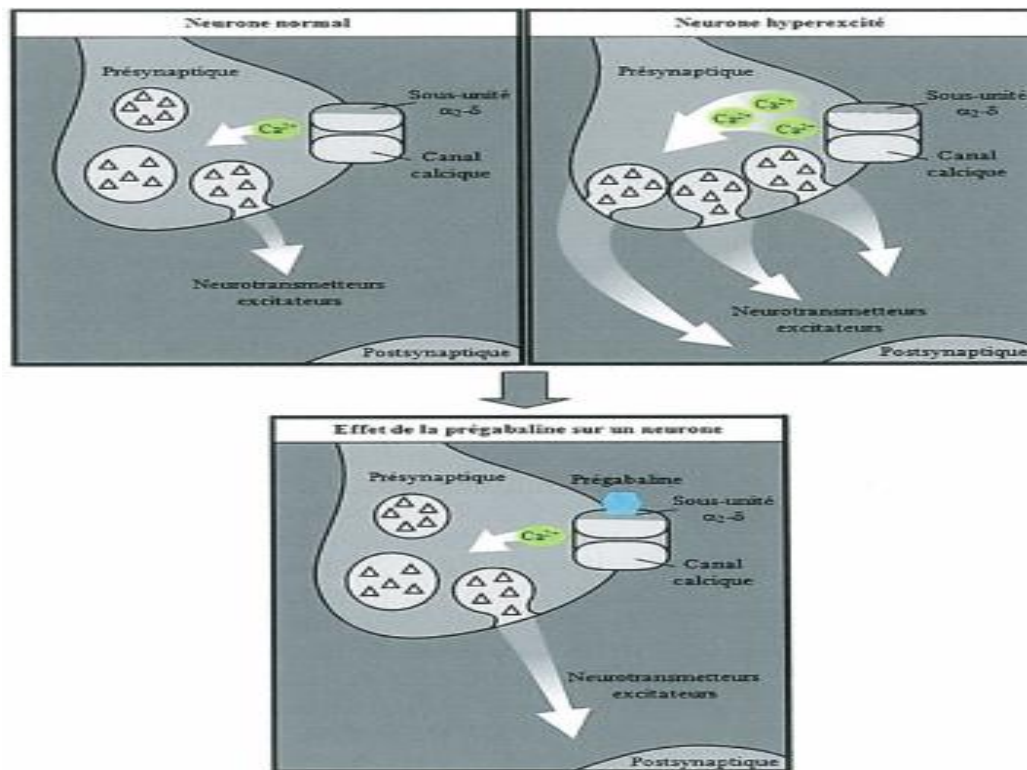


Figure .7: mécanisme d'action de la prégabaline (form molecule to medicine, 2006)

II .7. Indicateurs thérapeutiques

II.7.1. Antiépileptique

La prégabaline est utilisée comme traitement adjuvant pour le contrôle des crises dans le cadre de l'épilepsie partielle. L'épilepsie partielle est un type d'épilepsie caractérisé par des crises qui se propagent initialement à une partie spécifique du cerveau. (Pregabalin for the treatment of partial epilepsy: A systematic review and meta-analysis)

Ce médicament agit en modulant l'activité des canaux calciques dans le cerveau, ce qui réduit l'excitabilité neuronale et diminue la probabilité de survenue de crises épileptiques. De plus, la prégabaline augmente également l'activité des canaux potassiques, ce qui peut également contribuer à son effet anticonvulsivant. L'activation des canaux potassiques favorise la sortie du potassium des neurones, ce qui contribue à stabiliser l'activité électrique du cerveau et à prévenir la survenue de décharges épileptiques anormales. (Pregabalin: From anticonvulsant to mood stabilizer, 2021)

PREGABALINE

Il est important de noter que la prégabaline ne convient pas à tous les types d'épilepsie. Son utilisation est principalement axée sur l'épilepsie partielle. Dans d'autres formes d'épilepsie, d'autres médicaments antiépileptiques peuvent être préférés en fonction des caractéristiques spécifiques du patient et de sa maladie. (Pregabalin as adjunctive therapy for partial-onset seizures: A pooled analysis of individual patient data from 10 randomized controlled trials, 2020)

II.7.2 Anxiolytique

Dans les troubles anxieux, il a été observé que l'amygdale peut être hyperactive, c'est-à-dire qu'elle réagit de manière excessive même face à des stimuli qui ne représentent pas réellement une menace. Cette hyperactivité de l'amygdale peut contribuer au développement et au maintien des symptômes anxieux. (The amygdala and anxiety disorders: A review of neuroimaging findings, 2013) . La prégabaline, en tant que médicament, n'a pas d'action spécifique sur l'amygdale. Cependant, en tant qu'agent anxiolytique, elle peut avoir un effet indirect sur l'amygdale en réduisant l'excitabilité neuronale générale et en modulant les neurotransmetteurs dans le cerveau, elle agit en augmentant l'inhibition des neurotransmetteurs, en particulier le GABA (acide gamma-aminobutyrique), qui est un inhibiteur naturel dans le cerveau (Pregabalin for the Treatment of Anxiety Disorders: A Review of the Evidence, 2015) . En modulant le système GABAergique, la prégabaline peut aider à réduire l'activité neuronale excessive et à atténuer les symptômes anxieux. (Pregabalin: A Review of Its Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Clinical Efficacy in the Treatment of Anxiety Disorders, 2016)

Cependant, il est important de noter que l'effet de la prégabaline sur l'amygdale et son implication dans les troubles anxieux sont des aspects complexes qui nécessitent davantage de recherches scientifiques pour être pleinement compris.

II.7.3 Analgésique

Effectivement, la prégabaline est utilisée comme analgésique dans le traitement de certaines douleurs chroniques, en particulier les douleurs neuropathiques. Les douleurs neuropathiques sont causées par des lésions ou des dysfonctionnements du système nerveux, et elles peuvent être chroniques et difficiles à traiter avec des analgésiques classiques tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou les opioïdes (Les traitements pharmacologiques des douleurs neuropathiques, 2019) .

PREGABALINE

L'efficacité de la prégabaline en tant qu'analgésique a été démontrée dans plusieurs affections, notamment la neuropathie diabétique, la douleur post-herpétique et le syndrome des jambes sans repos.

Les mécanismes d'action précis de la prégabaline dans le soulagement de la douleur ne sont pas entièrement compris, mais voici les principales hypothèses sur la manière dont elle agit :

Interaction avec les canaux calciques voltage-dépendants : La prégabaline se lie aux sous-unités $\alpha 2$ - δ des canaux calciques voltage-dépendants présents dans le système nerveux central. Cette liaison réduit la libération de neurotransmetteurs excitatoires, tels que le glutamate, au niveau des synapses. En inhibant la libération excessive de neurotransmetteurs excitatoires, la prégabaline réduit l'excitabilité neuronale et atténue ainsi la transmission de la douleur. (Les traitements pharmacologiques des douleurs neuropathiques , 2019)

Modulation du système de neurotransmission du GABA : Le GABA (acide gamma-aminobutyrique) est un neurotransmetteur inhibiteur qui réduit l'activité neuronale. On pense que la prégabaline augmente la disponibilité du GABA dans le système nerveux central en se liant aux sous-unités $\alpha 2$ - δ des canaux calciques voltage-dépendants. Cela pourrait renforcer l'inhibition neuronale et réduire l'excitabilité des neurones impliqués dans la transmission de la douleur.

Effets sur d'autres neurotransmetteurs : En plus de ses interactions avec les canaux calciques voltage-dépendants et le système de neurotransmission du GABA, la prégabaline peut également influencer d'autres neurotransmetteurs tels que la noradrénaline et la substance P. Ces neurotransmetteurs jouent un rôle dans la modulation de la douleur, et la prégabaline pourrait moduler leur libération ou leur activité pour contribuer au soulagement de la douleur.

(Pregabalin Enhances GABAergic Neurotransmission in the Central Nervous System, 2017)

PREGABALINE

II. Forme pharmaceutique

II 8.1 Forme de dosage

- Capsules: 25 mg, 50 mg, 75 mg, 100 mg, 150 mg, 200 mg, 225 mg, and 300 mg.
- Oral Solution: 20 mg/mL (Pregabalin, 2022)

II.8.2 Indication et posologie

Tableau 2: l'indication et la posologie de la prégabaline (Comparaison de deux antiépileptiques : gabapentine et prégabaline, 2011)

| Pregabaline | | | |
|---|--------------|---------------------------------|--|
| Indication | Posologie | | |
| | Instauration | Entretien | Patients Insuffisants rénaux |
| Épilepsie Traitement adjuvant des crises d'épilepsie partielles comportant ou non une généralisation secondaire chez les patients adultes qui répondent de façon insuffisante à d'autres antiépileptiques. | 150 mg/j | 300 à 600 mg/j en 2-3 prises | Cl créât <30 ml/min : NON - |
| Douleurs neuropathiques périphériques et centrales: - polyneuropathie diabétique - névralgie post herpétique - lésions moelle épinière | 150 mg/j | 300 à 600 mg/j en 2-3 prises | INDIQUÉE 30<Cl créât<60 ml/min : - dose initiale : 75 mg - dose maximale : 450 mg |
| Troubles anxieux généralisés de | 150 mg/j | 300 à 600 mg/j en 2-3 prises | 450 mg |

PREGABALINE

II.9. Effets indésirables (Pregabalin: A Review of Its Use in the Treatment of Anxiety Disorders, 2022)

- Somnolence et vertiges.
- Gain de poids.
- Sécheresse buccale.
- Troubles de la vision.
- Problèmes gastro-intestinaux.
- Réactions cutanées.
- Dépression.
- Incontinence urinaire.

II.10. Interactions médicamenteuses

Comme tout médicament, la prégabaline peut interagir avec d'autres médicaments, ce qui peut modifier leur efficacité ou augmenter le risque d'effets indésirables. Voici quelques interactions médicamenteuses importantes de la prégabaline :

Tableau3 : Interactions médicamenteuses de la prégabaline (Mosby's Drug Guide for Nursing Students, 2022)

| Médicaments | Effets |
|--|---|
| Médicaments dépresseurs du système nerveux central (SNC) (Les opioïdes, les benzodiazépines, les barbituriques ou les antihistaminiques sédatifs). | L'augmentation de la sédation et de la dépression respiratoire. |
| Alcool. | effets indésirables liés au SNC, tels que la somnolence et les étourdissements. |
| Médicaments sédatifs et hypnotiques. | Des effets dépresseurs sur le SNC. |
| Médicaments qui affectent la fonction rénale. | peuvent affecter la fonction rénale. |
| Médicaments antidiabétiques. | prise de poids peut affecter le contrôle de la glycémie. |

II.11. Toxicologie analytique de la prégabaline

Concerne la détection, l'objectif est d'analyser la présence et la quantité de prégabaline dans des échantillons biologiques tels que le sang, l'urine ou la salive, dans le cadre d'une évaluation toxicologique. Voici quelques informations sur la toxicologie analytique de la prégabaline :

•Échantillons biologiques

Les échantillons biologiques les plus couramment analysés pour la prégabaline sont le sang, l'urine et la salive. Le choix de l'échantillon dépend de la fenêtre de détection souhaitée et de la disponibilité de l'échantillon. (). Analysis of pregabalin in biological samples: A review , 2023)

•Méthodes d'analyse

Plusieurs méthodes analytiques peuvent être utilisées pour détecter et quantifier la prégabaline. Les méthodes couramment utilisées comprennent la chromatographie en phase liquide couplée à la spectrométrie de masse (LC-MS), la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS) et l'immunoanalyse (par exemple, les dosages immunologiques compétitifs). (Analytical methods for the determination of pregabalin in biological fluids: A review, 2022)

•Interprétation des résultats : dépend du contexte clinique ou légal. Les concentrations détectées peuvent être comparées à des seuils de référence pour évaluer la présence de la prégabaline dans le système du patient. Les facteurs tels que la posologie (l'heure de la dernière dose), utilisation médicale, Abus ou usage récréatif, Métabolisme individuel, la durée d'utilisation et l'interaction avec d'autres médicaments ou substances dans l'échantillon peuvent influencer les résultats et nécessitent une évaluation appropriée.

(Pregabalin toxicology: A review, 2022) .

En général, l'analyse de la prégabaline dans les échantillons biologiques permet de déterminer si une personne a pris ce médicament, de confirmer le respect du traitement prescrit ou d'évaluer la présence de prégabaline dans le cadre d'une enquête toxicologique. Les résultats de ces analyses peuvent être utilisés pour évaluer l'efficacité du traitement, détecter un abus ou une utilisation non autorisée de la prégabaline, ou fournir des informations sur la concentration du médicament dans le corps. (Development and validation of a liquid

PREGABALINE

chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of pregabalin in human plasma, 2021)

En résumé, la toxicologie analytique de la prégabaline consiste à analyser la présence et la quantité de ce médicament dans les échantillons biologiques afin d'évaluer son utilisation, son respect du traitement prescrit et son potentiel d'abus.

Chapitre III

ADDICTION A LA PREGABALINE

III . ADDICTION A LA PREGABALINE

III.1. Définitions

III.1.1. L'addiction

Le terme addiction évoque clairement la perte de liberté de choix et de décision. D'un point de vue scientifique et médical, les addictions sont des pathologies cérébrales définies par une dépendance à une substance ou une activité, avec des conséquences délétères.

(syndrome de dépendance, 11 novembre 2020)

Les addictions concernent le tabac (nicotine), l'alcool, le cannabis, les opiacés (héroïne, morphine), la cocaïne, les amphétamines et dérivés de synthèse. Parmi les addictions sans substance, seul le jeu pathologique (jeux de hasard et d'argent) est cliniquement reconnu comme une dépendance comportementale dans les classifications diagnostiques internationales (DSM 5).

Source spécifiée non valide.

III.1.2. L'abus

Définie dans le DSM IV, l'abus d'une drogue ou de l'alcool renvoie à un mode de consommation inapproprié entraînant des conséquences indésirables, récurrentes et importantes. Il s'agit d'un profil de consommation dans des situations dangereuses qui conduisent l'individu à négliger ses obligations sociales, etc.

Source spécifiée non valide.

III.1.3.Dépendance

C'est l'ensemble des phénomènes comportementaux entraîné à cause d'utilisation d'une substance.

Selon le DSM IV est défini comme une tolérance accrue, une consommation compulsive, une perte de contrôle et un usage continu malgré des problèmes physiques et psychologiques causés ou exacerbés par la substance.

La dépendance est le besoin qu'éprouve physiquement ou psychiquement un individu , selon la nature de drogue consommée :

ADDICTION A LA PREGABALINE

- **Dépendance physique**

Lorsque l'organisme s'est habitué à une substance au point d'en avoir besoin pour fonctionner. C'est l'état de manque traduit par des vomissements, crampes, douleurs diffuses, une anxiété intense, sueurs...ect (le syndrome de sevrage)

- **Dépendance psychique**

Elle se traduit par le besoin de consommer des drogues modifiant l'activité mentale. La dépendance psychologique est beaucoup plus longue à traiter que la dépendance physique

Source spécifiée non valide.

III.2. Epidémiologie de la prégabaline

III.2.1. Au niveau international

La prégabaline a été initialement commercialisée sous le nom de marque Lyrica. Elle a été approuvée par la Food and Drug Administration (FDA) aux États-Unis en 2004 et par d'autres autorités réglementaires dans plusieurs pays. En raison de son efficacité dans le traitement de l'épilepsie et des douleurs neuropathiques, son utilisation s'est répandue.

Selon le Centre français de toxicomanie (CFAC) :

- Commercialisation de la prégabaline (début des années 2000), présentées alors comme étant sans risque d'abus.
- Hausse de la consommation abusive aux États Unis et en Angleterre.
- Prescription restreinte en Angleterre en 2019.

Source spécifiée non valide.

L'épidémiologie de l'abus de prégabaline en France est caractérisée par un certain nombre de tendances, notamment:

- Une augmentation significative du nombre d'ordonnances de prégabaline, de 1,2 million en 2010 à 4,2 millions en 2016.
- Une augmentation parallèle du nombre d'événements indésirables liés à la prégabaline signalés au CCCFC, de 1000 en 2010 à 10000 en 2016.
- Une proportion croissante d'événements indésirables liés à la prégabaline qui sont classés comme abus ou dépendance, de 10 % en 2010 à 30 % en 2016.

ADDICTION A LA PREGABALINE

(Toxicologie Analytique et Clinique, 2020)

Selon le centre français d'addictovigilance

Le nombre de signalements rapportés au réseau est stable entre 2014 et 2017 (représentant Moins de 1% des cas du réseau), s'intensifie à partir de 2018 (1,6% des cas) et prend une plus grande ampleur en 2019 (3,5%).

- Les sujets sont majoritairement des hommes (82,6%), jeunes (27,6 ans en moyenne), avec une part importante de sujets mineurs (25,6%).
- L'usage détourné est essentiellement à visée de défonce/euphorie et en contexte de

polyconsommation de substances psychoactives. Mais pas uniquement, consommation à des fins thérapeutiques également (anxiolyse, antalgie, y compris hors (Autorisation de mise sur le marché).AMM à visée hypnotique).

- La majorité des sujets (69%) sont connus pour des antécédents d'abus/dépendance, mais on note un cas pour lequel il est précisé l'absence de tels antécédents (et dans le reste des cas, près d'un tiers, cette information n'est pas connue).
- Les benzodiazépines sont les premiers médicaments co-consommés par les sujets
- Présentant un trouble d'usage de la prégabaline (retrouvées dans 65,0% des cas impliquant au moins une autre substance).
- Les principales complications liées à l'abus/usage détourné de prégabaline sont

neuropsychologiques (troubles de la conscience).

- Des sujets (51.0%) déclarent une souffrance à l'arrêt de prégabaline, et 35% n'ont jamais arrêté.
- Les comas étaient associés à des doses plus élevées de prégabaline mais très rarement associés à des expositions à la prégabaline seule.

(18-9-2022)

Le CFAC a identifié un certain nombre de facteurs qui contribuent à l'augmentation des abus de prégabaline notamment :

ADDICTION A LA PREGABALINE

- La disponibilité croissante de la prégabaline, à la fois par prescription et par des voies illégales.
- Le manque de sensibilisation des patients et des professionnels de la santé aux risques d'abus de prégabaline.
- Les avantages perçus de la prégabaline, comme son efficacité dans le traitement de l'anxiété et de la douleur, et son manque de potentiel de dépendance.

(Toxicologie Analytique et Clinique, 2020)

III.2.2.Au niveau national

Vu le manque des études statistiques en Algérie, on a pris une étude qui a été faite l'année passée dans le cadre d'un mémoire de fin d'étude.

Selon cette étude statistique, la prévalence de consommation de la prégabaline dans l'est Algérie était de 84.4%. (Laib Sara, Boudechiche Sara, Benfetima Mohammed Cherif Chaouki., 2021) .

Source spécifiée non valide.

III.3.Détournement de la prégabaline en pratique

La prégabaline est un médicament d'ordonnance utilisé pour traiter l'anxiété, les douleurs nerveuses et les crises. Il est aussi parfois utilisé pour traiter le syndrome des jambes sans repos.

Cette dernière est souvent utilisée à des fins récréatives ce qui on a appelé le détournement.

(Toxicologie Analytique et Clinique, 2020)

ADDICTION A LA PREGABALINE

III.3.1. Origine de détournement

Le détournement de la prégabaline est un grave problème. Il représente l'utilisation illégale de la drogue à des fins autres que son usage médical prévu.

(le mesusage de la pregabaline chez les toxicomanes, 11 decembre 2020)

L'origine du détournement de la prégabaline n'est pas tout à fait claire. Cependant, on croit que les premières données de mésusage et d'abus de prégabaline ont été enregistrées aux États-Unis et en Angleterre, mais c'est en Algérie que le détournement est devenu un véritable phénomène. La popularité de la prégabaline en Algérie a conduit à la contrebande de drogue en Europe ensuite été vendu sur le marché noir.

(Meriem Laribi ,Nadia Chaouali ,Sabrine Jaballah, Dorra Amira, Abderrazek Hedhili, 2021)

III.3.2. historique du développement de détournement de la pregabaline selon l'enquete d' d'Addictovigilance

2011: Premier cas d'usage récréatif de prégabaline en France, rapporté par un médecin généraliste au réseau d'Addictovigilance.

2012: ouverture de l'enquête officielle d'addictovigilance visant à évaluer le potentiel

D'abus, de pharmacodépendance et d'usage détourné de la prégabaline.

2015: Obtention par fausses ordonnances ou nomadisme médical/pharmaceutique.

2017 : La prégabaline apparaît pour la première fois sur la liste des 15 médicaments les plus cités avec un taux de citation de 2,8%. Le zolpidem reste en tête de liste et assume le statut de médicament assimilé aux stupéfiants avec prescription sur ordonnance sécurisée.

Source spécifiée non valide.

Le détournement de la pregabaline est une préoccupation croissante dans de nombreux pays. Voici quelques informations sur la façon dont la pregabaline peut être détournée en pratique.

- **Utilisation récréative:** Certaines personnes utilisent la pregabaline à des doses plus élevées que celles prescrites dans le but d'obtenir des effets psychoactifs tels que l'euphorie, la relaxation ou le soulagement de l'anxiété. Cette utilisation récréative

ADDICTION A LA PREGABALINE

peut se produire en dehors de toute prescription médicale et peut être motivée par la recherche d'une expérience de « high ».

- **Polyconsommation** : La pregabaline peut également être détournée en étant combinée avec d'autres substances, telles que l'alcool, les opioïdes ou les benzodiazépines, pour potentialiser ou modifier les effets recherchés. Cette polyconsommation peut augmenter les risques pour la santé et le potentiel de dépendance.
- **Marché noir** : La pregabaline peut être vendue illicitement sur le marché noir, où elle est souvent obtenue par le biais de détournements de prescriptions médicales, de vols de pharmacies ou d'autres sources illicites. Les personnes qui cherchent à l'obtenir sans ordonnance peuvent se tourner vers ce marché pour se procurer la substance.
- **Auto-administration dangereuse** : Certaines personnes peuvent s'auto-administrer la pregabaline par des voies non conventionnelles, telles que l'injection intraveineuse. Cette pratique comporte des risques pour la santé, notamment ceux liés à la contamination, aux infections et à la transmission de maladies.



Figure 8 : Gélules rouges et blanc

(Usage et mésusage de pregabaline (Lyrica®): appel à la vigilance, 28 janvier 2022)

ADDICTION A LA PREGABALINE

III.3.3. Raison de détournement de la pregabaline

Il y a un certain nombre de raisons pour lesquelles la prégabaline est facilement mal utilisée.

- **Relativement peu coûteux :** La prégabaline est un médicament relativement peu coûteux, ce qui la rend plus accessible aux personnes qui n'ont peut-être pas d'ordonnance.
- **Disponible en doses élevées :** la prégabaline est disponible en doses élevées, ce qui peut augmenter les chances que les gens abusent du médicament en prenant plus qu'ils ne sont prescrits.
- **Facile à abuser :** la prégabaline est facile à abuser car elle peut produire un high euphorique. Cela peut amener les gens à prendre le médicament plus souvent ou à des doses plus élevées que celles prescrites.

(Usage et mésusage de prégabaline (Lyrica®): appel à la vigilance, 28 janvier 2022)

III.3.4. Moyens d'approvisionnement

La prégabaline peut être détournée de plusieurs façons tels que :

- Elle peut être volée dans les pharmacies ou les cabinets de médecins.
- Il peut aussi être acheté ou vendu illégalement sur le marché noir.
- Dans certains cas, les gens peuvent même falsifier des ordonnances ou délivrer illégalement la molécule.
- par la famille ou les amis qui en consomment dans un cadre thérapeutique.

(le mésusage de la prégabaline chez les toxicomanes, 11 décembre 2020)

III.3.5. Mode de consommation pour un toxicomane :

- **Voie orale :** C'est la voie d'administration la plus courante pour la prégabaline. Les capsules ou comprimés de prégabaline sont avalés entiers et peuvent être pris avec ou sans nourriture.
- **Par sniff :** utilisation moindre car qualifiée de douloureuse par les utilisateurs.
- **La voie injectable :** concernant l'injection, certains utilisateurs l'ont également essayée, mais la prégabaline a une faible solubilité dans l'eau, et elle deviendra pâteuse après chauffage, ce qui est difficile à introduire dans la seringue, donc cette voie n'est pas très couramment utilisée.

ADDICTION A LA PREGABALINE

- **La voie rectale :** sous forme de « plugging ». Il n'existe actuellement aucune donnée sur la biodisponibilité de la prégabaline en plugg.

(le mesusage de la pregabaline chez les toxicomanes, 11 decembre 2020)

III.3.6. les troubles d'usage de la pregabaline :

La pregabaline s'agit d'une substance désignée à l'annexe V, ce qui signifie qu'elle présente un potentiel modéré d'abus et de dépendance. Le mauvais usage de la prégabaline peut entraîner un certain nombre de conséquences négatives, notamment la toxicomanie, les surdoses et la mort. Il est important de connaître les risques associés à la prégabaline et de prendre des mesures pour prévenir son utilisation abusive.

Effets secondaires graves : la prégabaline peut causer un certain nombre d'effets secondaires graves, notamment :

- Vertige
- Somnolence
- Confusion, agitation
- Trouble de la parole
- Double vision, Vision floue
- Bouche sèche
- Prise de poids
- Difficulté à penser clairement
- Pensées suicidaire
- Anomalies sanguines : neutropénie, thrombopénie.

(le mesusage de la pregabaline chez les toxicomanes, 11 decembre 2020)

(le mesusage de la pregabaline chez les toxicomanes, 11 decembre 2020)

III.3.7.les facteurs à risque :

Âge : les personnes de moins de 45 ans sont plus susceptibles d'utiliser la prégabaline à mauvais escient.

Affections préexistantes : les personnes qui souffrent de douleurs chroniques ou d'autres affections nécessitant des médicaments à long terme sont plus susceptibles de faire un mauvais usage de la prégabaline.

ADDICTION A LA PREGABALINE

Troubles de la personnalité : les personnes atteintes de troubles de la personnalité, comme le trouble de la personnalité borderline ou le trouble de la personnalité antisociale, sont plus susceptibles d'utiliser la prégabaline à mauvais escient.

Prescripteurs multiples : Les personnes qui consultent plusieurs prescripteurs de prégabaline sont plus susceptibles d'en faire un mauvais usage.

Traitement concomitant à la méthadone : Les personnes qui prennent de la méthadone pour dépendance aux opioïdes sont plus susceptibles de faire un mauvais usage de la prégabaline.

(LYRICA et génériques (prégabaline) : mise en garde sur les risques d'abus, de mésusage et de dépendance, 4 juillet 2016)

III.4. Neurobiologie de l'addiction de la prégabaline

III.4.1. dépendance à la pregabaline

La dépendance à la prégabaline est une maladie chronique du cerveau qui se caractérise par la recherche et l'utilisation compulsive de la molécule, malgré la connaissance des conséquences négatives sur sa santé physique, mentale, sociale ou professionnelle. Ce trouble lié à la substance dans lequel une personne développe une compulsion à utiliser cette substance qui peut conduire à l'addiction.

La neurobiologie de la dépendance à la prégabaline nécessite le comprend des modifications des circuits neuronaux, des adaptations neuronales à long terme et des réponses de sevrage en cas d'arrêt brutal de la substance.

Il est important de noter que la recherche sur les mécanismes neurobiologiques spécifiques de l'addiction à la pregabaline est encore en cours et que de nouvelles découvertes peuvent être faites à l'avenir. Par conséquent, les informations actuelles sont sujettes à des mises à jour et des révisions à mesure que la recherche progresse.

III.4.2.1 introduction de la neuro-anatomie

Notre cerveau constitue le centre de contrôle du corps humain, il gère tout ce que nous faisons. Que l'on soit en train de penser, de rêver, de faire du sport, ou même de dormir, le cerveau y prend part d'une façon ou d'une autre. C'est un exemple d'ingénierie organisée en différentes parties connectées entre elles de façon très spécifique. Chaque partie du cerveau à des tâches particulières à réaliser, ce qui fait de lui un processeur ultime. Travaillant en tandem avec le reste du système nerveux, le cerveau reçoit et envoie des messages, permettant une communication ininterrompue entre le monde extérieur et le soi.

Système de recompose

La coupe sagittale du cerveau représenté ci-dessus présente les structures suivantes

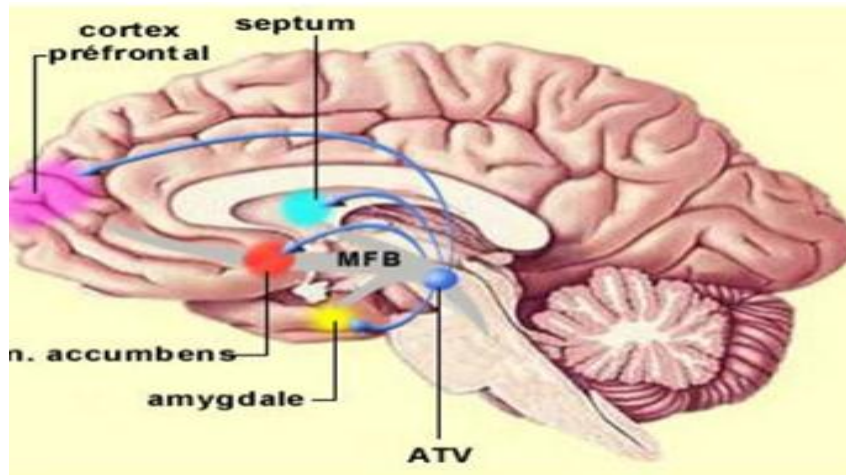


Figure 9 : Coupe sagittale du cerveau

- L'aire tegmentale ventrale (ATV)
- L'amygdale
- Le noyau accumbens
- Le cortex préfrontal
- Le septum

L'association de ces 5 structures forme un regroupement appelé le système de renforcement ou le système de récompense. Existe un système qui favorise les actions nécessaires à notre survie la réalisation de ses actions apporte des sensations de plaisir et de satisfaction, Ce circuit complexe se compose du cortex contient Un maillon central qui joue un rôle fondamental dans les addictions .La connexion nerveuse entre l'ATV et le noyau accumbens, l'ATV reçoit de plusieurs régions du cerveau des informations sur la satisfaction de nos besoins fondamentaux et retransmet ces informations au noyau accumbens. Cette transmission de l'information s'effectue grâce à un neurotransmetteur messager chimique appelée la dopamine.

La satisfaction d'un besoin élémentaire tel que boire ou manger provoque naturellement la libération de ce neurotransmetteur c'est pourquoi on l'appelle la dopamine (l'hormone du plaisir). Après consommation des substances psychoactives telles que la pregabaline nos neurones libèrent de la dopamine en grande quantité ce qui nous procure une sensation de plaisir et le bien être ressenti est alors mémorisé.

ADDICTION A LA PREGABALINE

Il faut savoir que la libération de la dopamine peut intervenir lors d'une consommation mais aussi en absence de consommation, en effet le seul fait de voir une bouteille d'alcool ressortir inconsciemment de notre mémoire le plaisir ressenti lors de la dernière consommation et libérer ainsi la dopamine c'est cette anticipation de la récompense qui va entraîner la répétition de l'action et donc la surconsommation progressivement cette surconsommation pourra entraîner chez nous une dépendance physique et psychique au produit.

(le mesusage de la pregabaline chez les toxicomanes, 11 decembre 2020)

III.4.3.Mode d'action des substances psychotropes sur le développement de l'addiction

Différentes substances psychoactives peuvent mener à une addiction. Ces substances sont tout

D'abord consommées à titre expérimental pour leurs effets propres qui peuvent être :

- de type psychoanaleptique (amphétamines et cocaïne) considérés comme des excitants

psychiques, qui accélèrent l'activité du système nerveux et stimulent l'humeur,

- de type psycholeptique (alcool, opiacés, benzodiazépines, antiépileptiques) ayant un effet sédatif
- psychique, ralentissant l'activité du système nerveux et ayant une action dépressive de l'humeur,
- ou encore de type psychodysleptique (cannabis) induisant donc une altération des perceptions, de la cohérence de la pensée et de la régularité de l'humeur.

Source spécifiée non valide.

Source spécifiée non valide.

III .4.4.Stratégie de la prévention et le traitement de la dépendance à la pregabaline

La prévention et le traitement de la dépendance à la pregabaline impliquent une approche globale qui combine des stratégies de prévention, de soutien et de traitement. Voici quelques éléments clés à considérer :

Stratégies de prévention

ADDICTION A LA PREGABALINE

- ✓ **Éducation** Fournir des informations précises sur les risques et les effets de la prégabaline, ainsi que sur les signes précoces de dépendance, peut aider à sensibiliser les individus aux dangers potentiels de l'utilisation abusive de la substance.
- ✓ **Sensibilisation aux risques** Mettre en évidence les risques associés à la consommation de prégabaline, y compris les effets secondaires, les risques de dépendance et les interactions avec d'autres substances, peut aider à dissuader les personnes de l'utiliser de manière inappropriée.
- ✓ **Prescription responsable** : Les professionnels de la santé doivent prescrire la prégabaline de manière responsable, en évaluant attentivement les antécédents médicaux, en informant les patients des risques potentiels et en surveillant l'utilisation de la substance.

Stratégies de traitement

- ❖ **Désintoxication et sevrage** : Les personnes dépendantes à la prégabaline peuvent nécessiter une désintoxication et un sevrage progressif pour éliminer la substance de leur corps et atténuer les symptômes de sevrage. Cela devrait être supervisé par des professionnels de la santé.
- ❖ **Soutien social** : Le soutien social est crucial pour aider les personnes dépendantes à la prégabaline à maintenir leur sobriété. Cela peut inclure le soutien de la famille, des amis, des groupes de soutien par les pairs ou des programmes de réadaptation communautaires.

Il est important de souligner que chaque individu est unique et que les approches de prévention et de traitement doivent être adaptées à ses besoins spécifiques. Il est recommandé de consulter un professionnel de la santé spécialisé dans les dépendances pour obtenir une évaluation et un plan de traitement personnalisés.

Source spécifiée non valide.

PARTIE PRATIQUE

CHAPITRE I

MATERIELS ET METHODE

MATERIELS ET METHODE

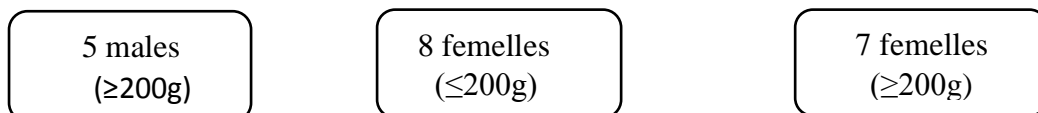
I.1. Matériels

Dans la partie pratique ; on a utilisé ces matériaux :

I. 1.1. Animal utilisé

Dans cette expérience les rats utilisés de souche " Albinos Wistar " leurs poids est dans l'intervalle de [180 –300g] issues d'élevage de l'animalerie de l'université les Frères Mentouri Constantine 1.

Le nombre total des rats est 20 ; 5 males et 15 femelles qui sont séparés dans 3 cages :



Les conditions de vivre :

Une température entre [18 – 22 C°] et l'humidité est entre [45 – 70 %] qui sont mesurés par un appareil Analog Thermo-hygrometer.

Une nourriture spéciale et l'eau.

I. 1.2. Substances et produits

- Sérum Salé (NaCl) pour le lot témoin et pour la dilution et préparation des solutions.
- Prégabaline sous forme de poudre cristallisée (forme brute).
- Tramadol sous forme de poudre (forme brute).
- Paracétamol codéiné (forme comprimé).
- La menthe la cannelle.

I. 1.3. Instruments et appareils

- Des cages avec des grilles pour contenir les rats.
- Des verreries de laboratoire pour la préparation des solutions.
- Une balance analytique pour peser la poudre des molécules.
- Une balance grossière pour peser les rats.
- Un agitateur magnétique.
- Des seringues de 5 ml.
- Une sonde de gavage.

MATERIELS ET METHODE

I. 1.4. Dispositif expérimental

Le paradigme de préférence de place conditionné, un appareil spécial de PPC fabriqué sur mesures en bois.

Cet appareil est constitué de trois chambres d' hauteur de 35 cm et longueur de 40 cm séparées par des petites portes.

Les trois chambres de conditionnement se distinguent par des indices visuels.

La première chambre : ces parois intérieures ont rayures en noir et blanc.

La deuxième chambre au milieu : est complètement blanche.

La troisième chambre : ces parois intérieures ont aspirines en noir et blanc.

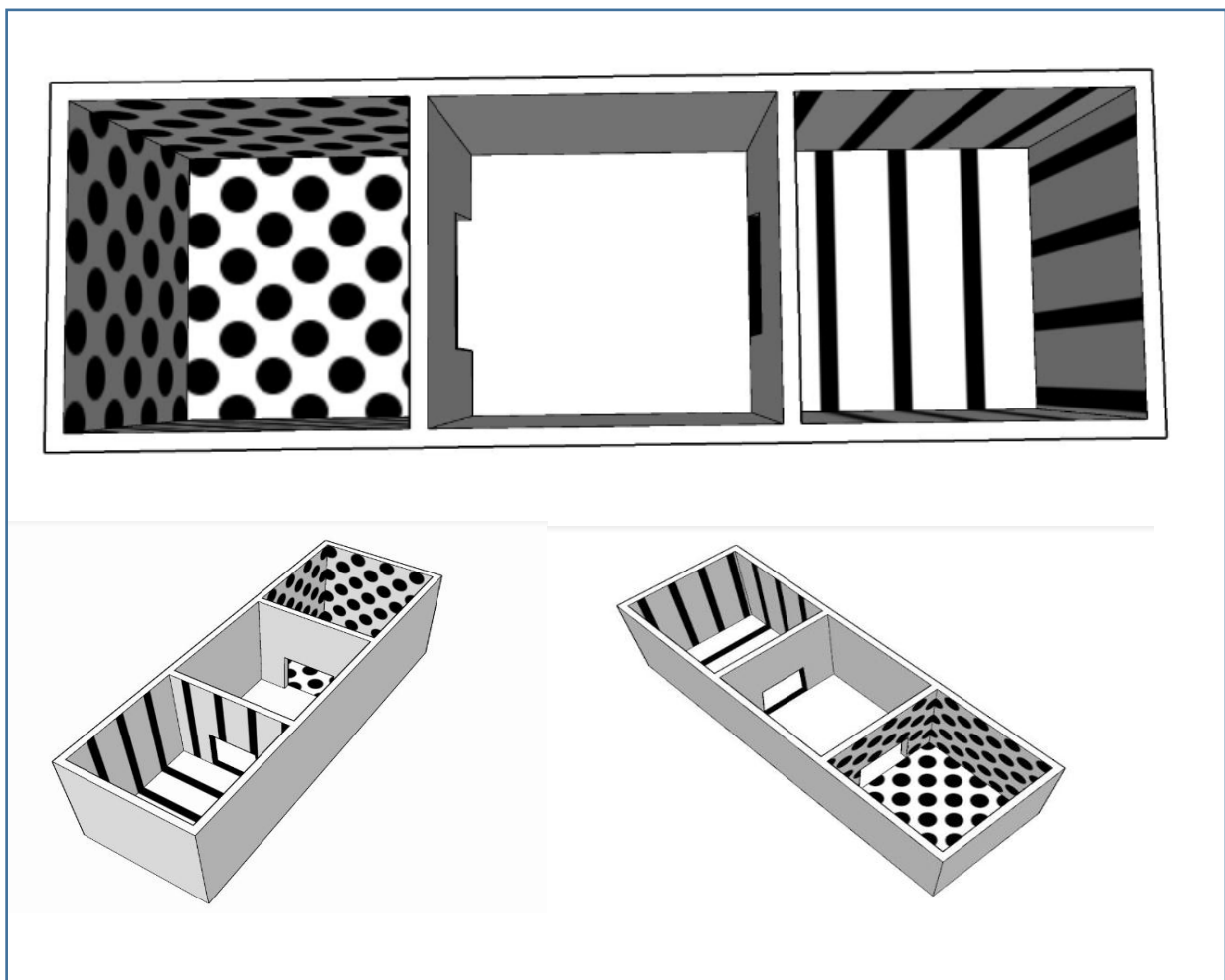


Figure.10 : Illustration de dispositif expérimental du PPC (Home Designer Professional).

MATERIELS ET METHODE

I. 1.5. Matériel informatique :

-Microordinateur portable.

-Camera.

I. 1.6. Logiciels :

SPSS : Un logiciel utilisé pour l'analyse statistique des résultats (version 26).

Home Designer Professional : Un logiciel d'architecture utilisé pour l'illustration de dispositif (version 2020).

MATERIELS ET METHODE

I. 2.Méthodes

Type d'étude : c'est une étude expérimentale in vivo

Lieu : l'animalerie de l'université des Frère Mentouri Constantine-1

Durée : de Février à mai

I. 2.1.L'adaptation des animaux

Avant de commencer la partie pratique, on a d'abord passé par une période d'adaptation d'un mois complet pour enlever le stress et la peur des rats, par les adapter à la voix et l'exilassions d'une cage à une autre, et les donner de la nourriture.



Figure.11 : l'adaptation des rats.

I. 2.2.Teste réalisé

- **Teste de préférence de la place conditionnée (PPC)**

Le test de préférence de la place conditionnée est une méthode utilisée en psychologie expérimentale pour évaluer les préférences ou les associations entre des stimuli et des réponses conditionnées. Il est basé sur le principe du conditionnement classique, qui est le processus par lequel un organisme apprend à associer un stimulus neutre à un stimulus significatif pour provoquer une réponse spécifique.

Il est généralement réalisé dans un dispositif expérimental composé de deux compartiments distincts. Dans la phase d'apprentissage, un stimulus (par exemple, une odeur, un son ou une

MATERIELS ET METHODE

lumière) est présenté dans l'un des compartiments, tandis qu'un autre compartiment reste neutre ou présente un autre stimulus différent.

(Conditioned place preference: A review of methodology and application, 2014)

2.2.1 Principe du test

Le principe de base du test de place de préférence conditionné repose sur l'idée qu'un animal développe des préférences pour les environnements associés à des stimuli donnés. Les rats ont été examinés pour la préférence de place après avoir terminé l'entraînement de conditionnement. On a utilisé un dispositif avec des dimensions bien déterminées et qui est divisé en 2 compartiments :

Un compartiment neutre apparié à l'injection d'eau physiologique.

Un compartiment associé à l'administration de la drogue.

Ce test représente le temps passé dans chacun des compartiments qui fournit une indication de la préférence qui a été développée par l'animal suite à l'injection de la substance.

L'animal montre sa préférence en passant plus de temps dans l'un des compartiments.

Son choix détermine s'il a développé une dépendance pour la substance.

(Animal models of drug reward and addiction, 2007)

2.2.3. Étapes de protocole :

On a utilisé le protocole pour les trois tests (prégabaline, tramadol et le paracétamol codéine).

Le test de PPC a été réalisé premièrement pour la prégabaline pendant 12 jours, après les rats sont laissés pour reposer pendant 15 jours, on a relancé après le test avec le tramadol pendant 12 jours aussi pour la dose 100mg/kg. Après une période de repos des rats on refait le test avec une dose différente du tramadol 50mg/kg pendant 12 jours. Et finalement on a terminé par la réalisation du même test dans une période de temps identique aux autres, avec l'utilisation du paracétamol codéine cette fois-ci.

Les étapes du protocole sont les suivantes :

Prégabaline

➤ Pré-test (la phase d'habituation)

J1, J2, J3 : habituation de chaque lot au dispositif.

Les jours 1, 2 et 3, chaque rat est placé dans la boîte de départ avec les deux portes ouvertes pour permettre aux rats d'explorer les chambres de conditionnement pendant 10 minutes.

MATERIELS ET METHODE

L'exploration de l'animal dans les deux chambres de conditionnement a été enregistrée et le temps passé dans les deux chambres a été calculé.

➤ Le test: (la phase de conditionnement)

La phase de conditionnement a été réalisée pendant 8 jours successifs.

Les jours d'administration de la prégabaline sont J4, J6, J8 et J10.

D'abord, chaque rat reçoit une dose de 90mg/kg de la prégabaline, par injection intra péritonéal, diluée dans 250 ml de sérum salé dépend de leur poids.

Ensuite, après l'administration de la molécule, chaque lot a été placé dans la chambre correspondante (compartiment à rayures en noir et blanc et pour être sûr de notre expérience on a ajouté le facteur de l'odeur par utiliser menthe comme indice, car les rats dépendent beaucoup plus sur le sens d'odorat), pendant une heure.

Les jours : J5, J7, J9 et J11 sont les jours d'administration de l'eau physiologique avec les mêmes doses de médicament, ensuite, après l'injection, chaque lot ils ont mis dans l'autre chambre (compartiment à l'aspirine avec l'indice de l'odeur qui est la cannelle), aussi pendant une heure.



Figure.12 : les rats après l'injection dans dans le compartiment 2 (aspirine).



Figure.13 : les rats après injection le compartiment 1 (à rayure).

MATERIELS ET METHODE

❖ Etablissement des doses

✚ Pour la prégabaline : nous avons choisi une dose moyenne 90mg/kg par injection intrapéritonéale, dans le but d'induire une dépendance.

❖ Paramètres évalués

Evaluer la capacité de la prégabaline à induire une dépendance qui se traduit par un temps relativement grand passé dans le compartiment à rayures noir et blanc avec l'odeur du menthe.

➤ **Le post-test (test de préférence) :**

Pour le douzième jour, chaque rat est placé dans la boîte de départ et a eu un accès libre aux deux chambres pendant 10 minutes.

La préférence des rats dans les deux chambres a été enregistrée à l'aide d'une caméra (test de post-conditionnement) et le temps passé aussi est calculé.

On compare le temps passé dans le compartiment associé à la drogue par rapport à celui passé dans le compartiment neutre pour chaque lot puis une analyse statistique est utilisée.

Tramadol

Pour le tramadol on a utilisé le test du PPC deux fois, Suivant les mêmes étapes précédentes

La 1^{ère} fois, avec une dose de 100 mg/kg.

Et pour la 2^{ème}, avec une dose 50mg/kg.

➤ **Pré-test (la phase d'habituation)**

J1, J2, J3 : habituation de chaque lot au dispositif. Les jours 1, 2 et 3, chaque lot des rats sont placés dans la boîte de départ avec les deux portes ouvertes pour permettre aux rats d'explorer les chambres de conditionnement pendant 10 minutes. Temps passé dans les deux chambres a été calculé.

MATERIELS ET METHODE

➤ **Le test: (la phase de conditionnement)**

La phase de conditionnement a été réalisée pendant 8 jours successifs.

Les jours d'administration de tramadol sont J4, J6, J8 et J10.

D'abord, chaque rat reçu une dose de (100mg/g ,50mg/kg) de tramadol, par injection intra péritonéale, diluée dans 250 ml de sérum salé, dépend de leur poids.

Après l'administration de la molécule, chaque lot a été placé dans la chambre correspondante (compartiment à l'aspirine à l'aide d'indice d'odeur cannelle), pendant une heure.

Les jours : J5, J7, J9 et J11 sont les jours d'administration de l'eau physiologique avec les mêmes doses de médicament, après l'injection chaque lot ils ont mis dans l'autre chambre (compartiment à les rayures avec l'indice de l'odeur qui est menthe), aussi pendant une heure.

❖ **Etablissement des doses**

✚ Pour le tramadol: nous avons choisi une dose moyenne 50mg/kg par injection intra péritonéale, pour le but de comparer les résultats celles de pregabaline.

❖ **Paramètres évalués**

Evaluer la capacité du tramadol à induire une dépendance qui se traduit par un temps relativement grand passé dans le compartiment à l'aspirine avec l'odeur de la cannelle.

➤ **Le post-test (test de préférence)**

Pour le douzième jour, chaque rat est placé dans la boîte de départ et a eu un accès libre aux deux chambres pendant 10 minutes.

La préférence des rats dans les deux chambres a été enregistrée à l'aide d'une caméra (teste de post-conditionnement) et le temps passé aussi est calculé.

On compare le temps passé dans le compartiment associé à la drogue par rapport à celui passé dans le compartiment neutre pour chaque lot puis une analyse statistique est utilisée.

MATERIELS ET METHODE

Paracétamol codéiné

➤ **Pré-test (la phase d'habituación) :**

J1, J2, J3 : habituación de chaque lot au dispositif.

Les jours 1, 2 et 3, chaque lot des rats sont placée dans la boîte de départ avec les deux portes ouvertes pour permettre aux rats explorer les chambres de conditionnement pendant 10 minutes.

Exploration d'animal dans les deux chambres de conditionnement a été enregistrée et le temps passé dans les deux chambres a été calculé.

➤ **Le test: (la phase de conditionnement)**

La phase de conditionnement a été réalisée pendant 8 jours successifs.

Les jours d'administration du paracétamol-codéiné sont J4, J6, J8 et J10.

D'abord, chaque lot reçoit une dose de 400mg/kg de paracétamol codéiné, par une voie orale, dilué dans 250 ml de l'eau distillé, dépend de leur poids.

Ensuite, après l'administration de la molécule chaque lot a été placé dans la chambre correspondante (compartiment à rayures à l'aide d'indice d'odeur la menthe), pendant une heure.

Les jours : J5, J7, J9 et J11 sont les jours d'administration de l'eau distillé avec les mêmes doses de médicament, ensuite chaque lot ils ont mis dans l'autre chambre (compartiment à l'aspirine avec l'indice de l'odeur le cannelle), aussi pendant une heure après le gavage.

❖ **Etablissement des doses**

Pour le paracétamol codéiné : nous avons choisi une dose moyenne 400mg/kg par voie orale (gavage), dans le but de comparer les résultats avec celles de la prégabaline.

❖ **Paramètres évalués**

Evaluer la capacité du paracétamol codéiné à induire une dépendance qui se traduit par un temps relativement grand passé dans le compartiment à rayures noir et blanc avec l'odeur du menthe.

➤ **Le post-test (test de préférence)**

Pour le douzième jour, chaque rat est placé dans la boîte de départ et a eu un accès libre aux deux chambres pendant 10 minutes.

La préférence des rats dans les deux chambres a été enregistrée à l'aide d'une caméra (teste de post-conditionnement) et le temps passé aussi est calculé.

On compare le temps passé dans le compartiment associé à la drogue par rapport à celui passé dans le compartiment neutre pour chaque lot puis une analyse statistique est utilisée.

CHAPITRE II

RESULTATS

RESULTATS

II. Résultats

II.1 Prégabaline

II.1.1 Pré-test

Le pré-test est le test qui permet à le rat d'explorer les compartiments du dispositif

(la phase d'habituatation). Il se déroule sur 3 jours et on a obtenu les résultats suivants

➤ Jour 1

Le temps passé par les rats dans le compartiment 1 durant le 1^{er} jour du prétest est représenté par l'histogramme suivant, avec une moyenne de 4,61 minutes et un écart type de 1,71 minutes.

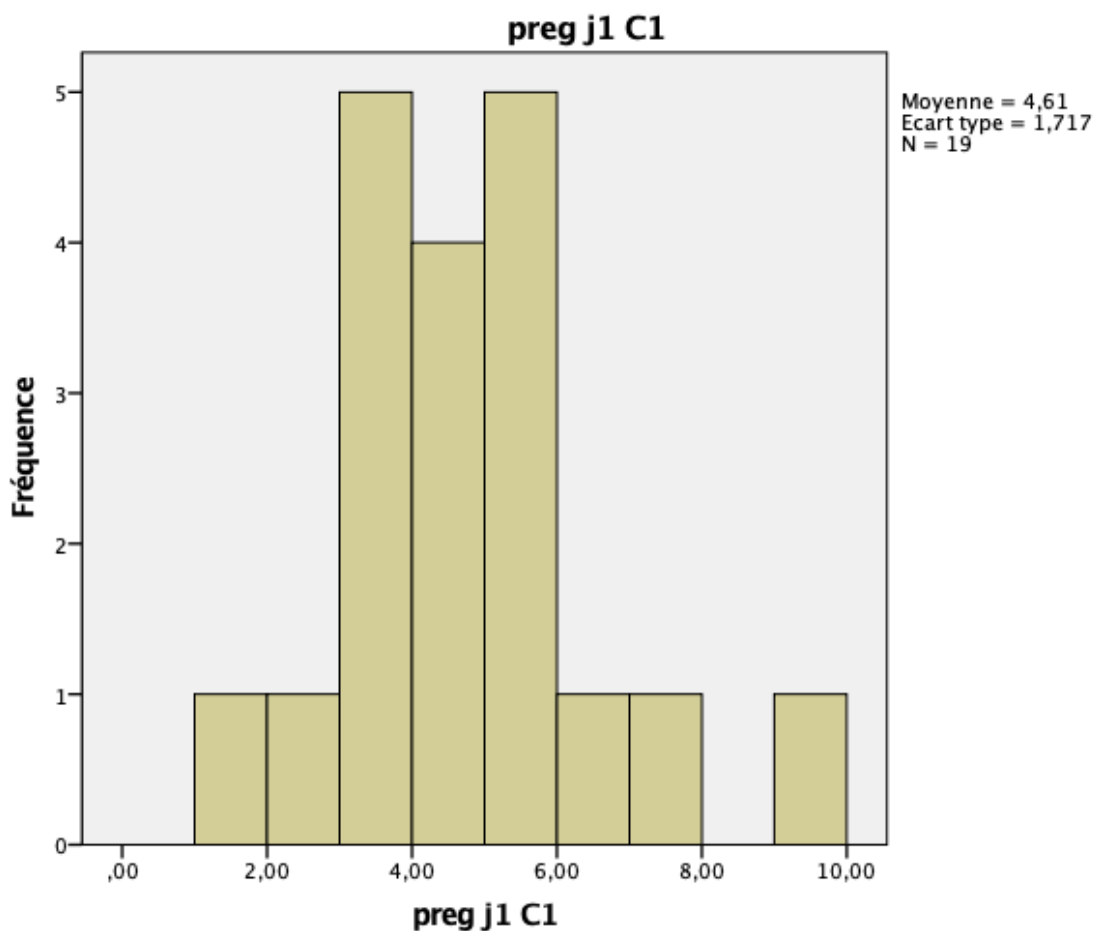


Figure.14 : Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 1 jour 1 du prétest à la prégabaline.

RESULTATS

Le temps passé le compartiment 2 durant le même jour du prétest est représenté par l'histogramme suivant, avec une moyenne de 3,88 minutes et un écart type de 1,84 minutes.

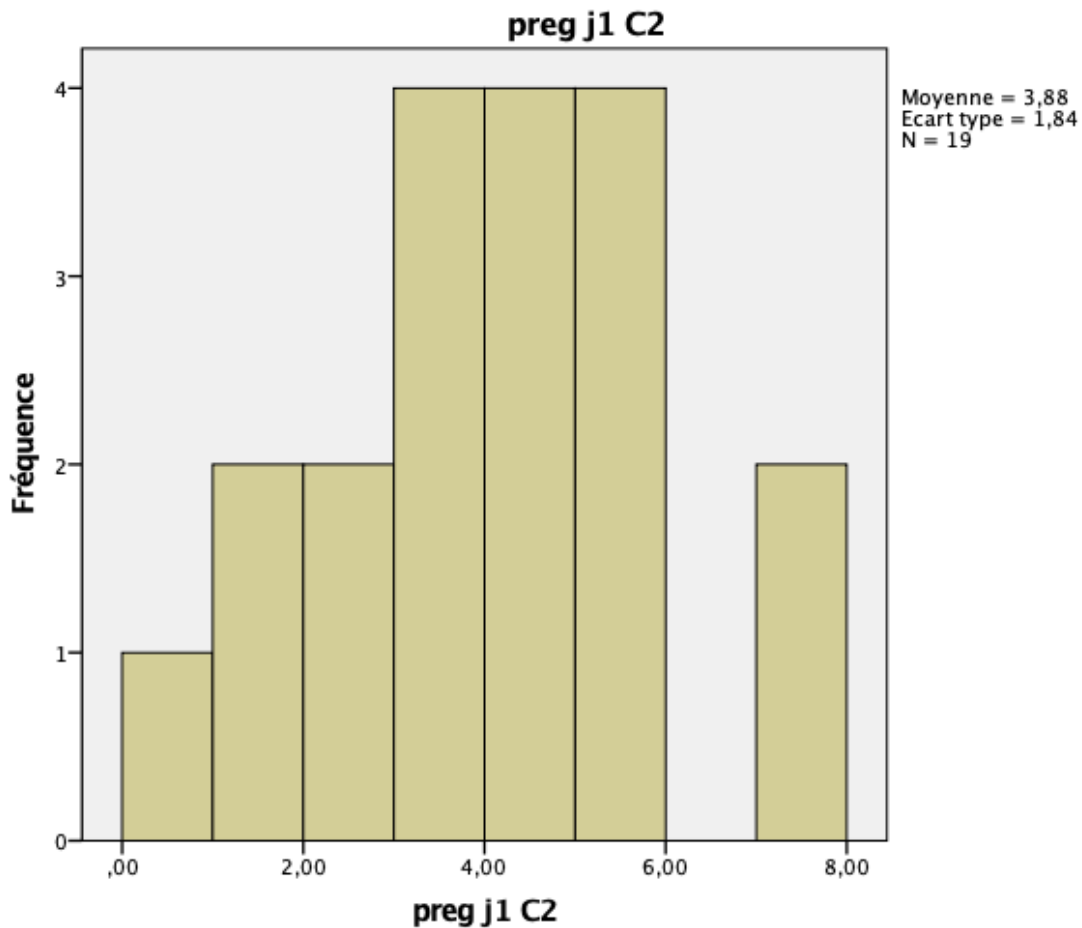


Figure.15 : Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 1 jour 1 du prétest à la prégabaline.

L'application du test t a donné un p value de 0,32.

➤ Jour 2

Le temps passé par les rats dans le compartiment 1 durant le 2^{ème} jour du prétest est représenté par l'histogramme suivant, avec une moyenne de 4,35 minutes et un écart type de 1,72 minutes.

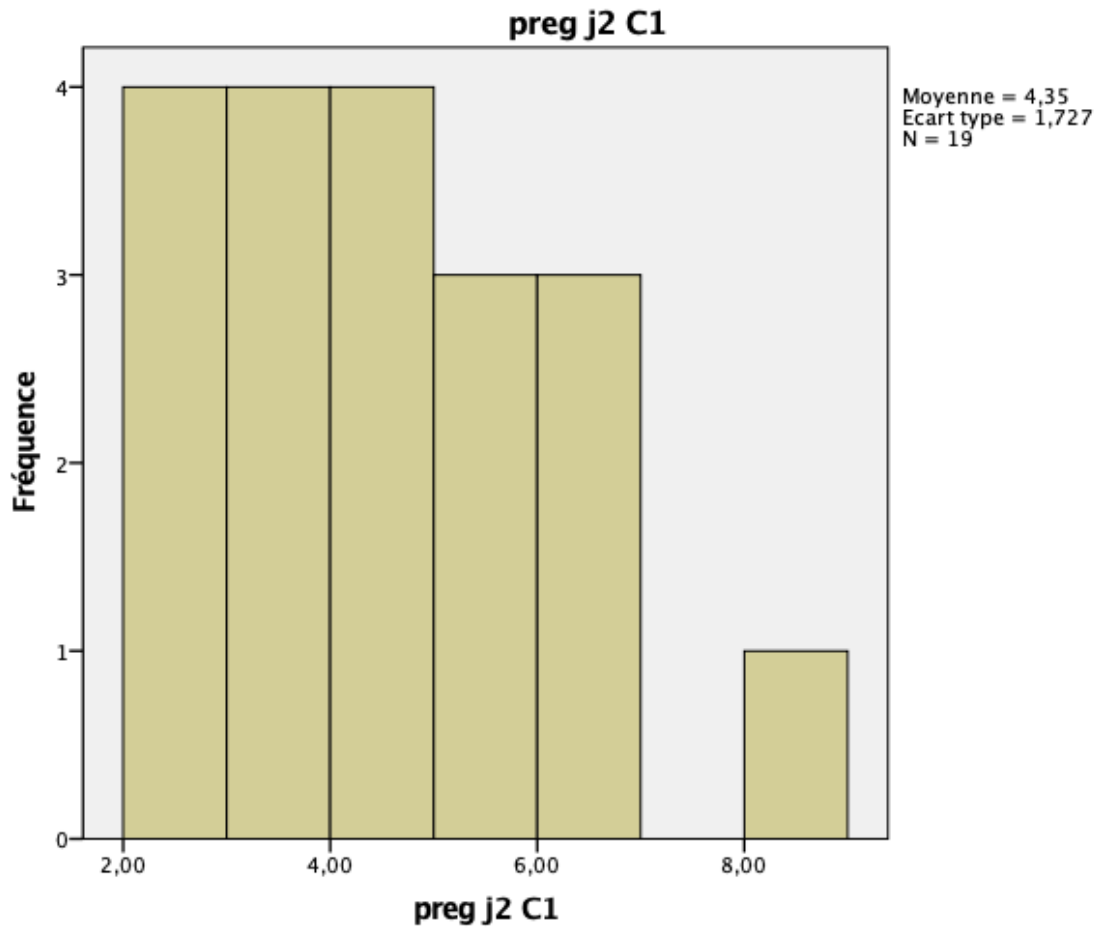


Figure.16 : Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 1 jour 2 du prétest à la prégabaline.

Le temps passé le compartiment 2 durant le même jour du prétest est représenté par l'histogramme suivant, avec une moyenne de 3,84 minutes et un écart type de 1,74 minutes.

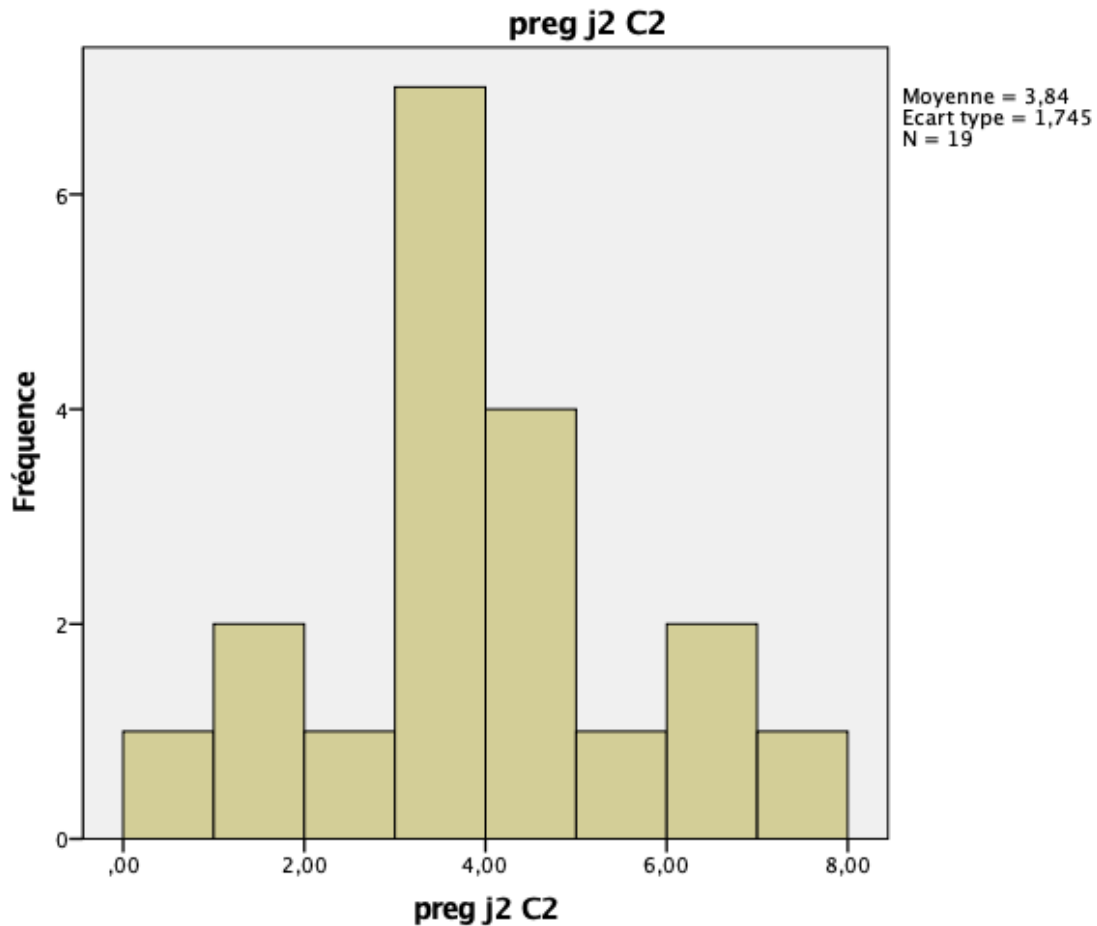


Figure. 17: Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 2 jour 2 du prétest à la prégabaline.

L'application du test t a donné un p value de 0,47.

➤ Jour 3

Le temps passé par les rats dans le compartiment 1 durant le 3^{ème} jour du prétest est représenté par l'histogramme suivant, avec une moyenne de 4,71 minutes et un écart type de 1,49 minutes.

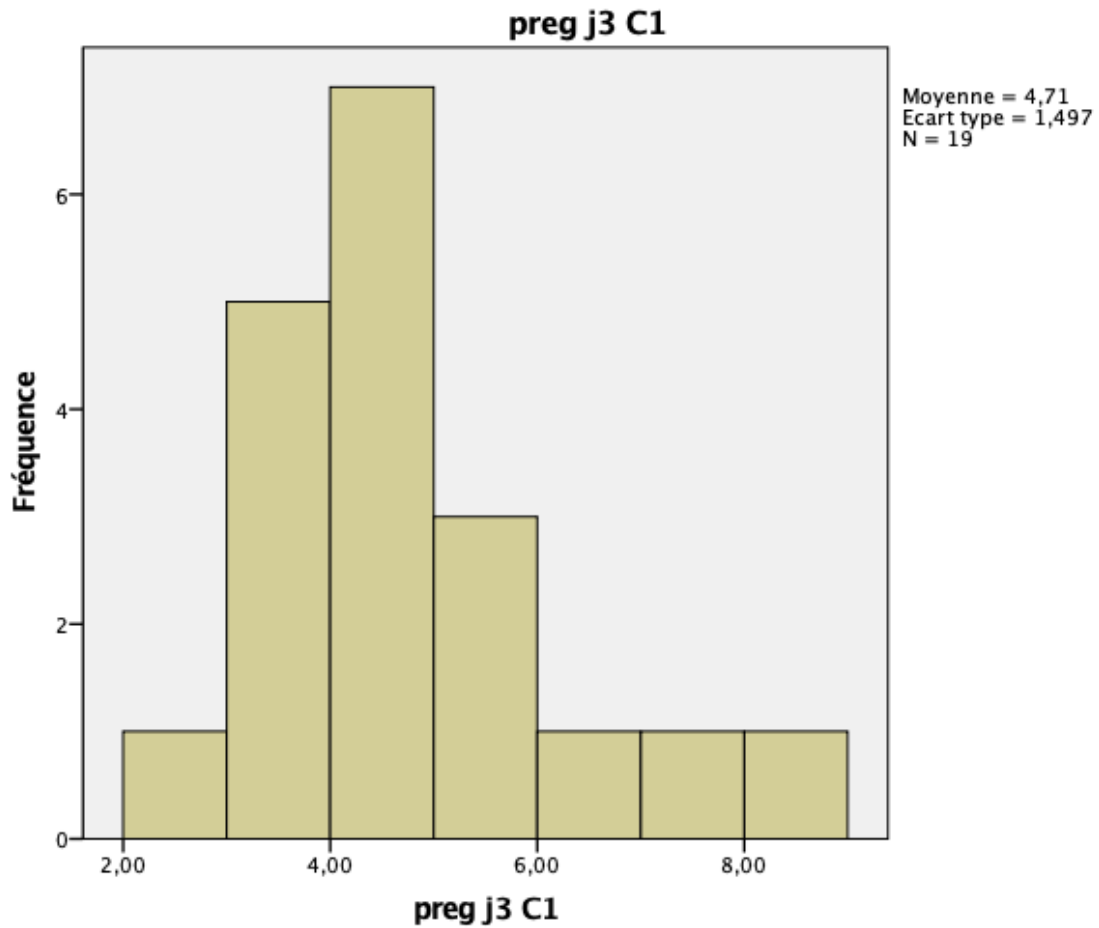


Figure.18 : Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 1 jour 3 du prétest à la prégabaline.

Le temps passé le compartiment 2 durant le même jour du prétest est représenté par l'historgramme suivant, avec une moyenne de 3,77 minutes et un écart type de 1,54 minutes.

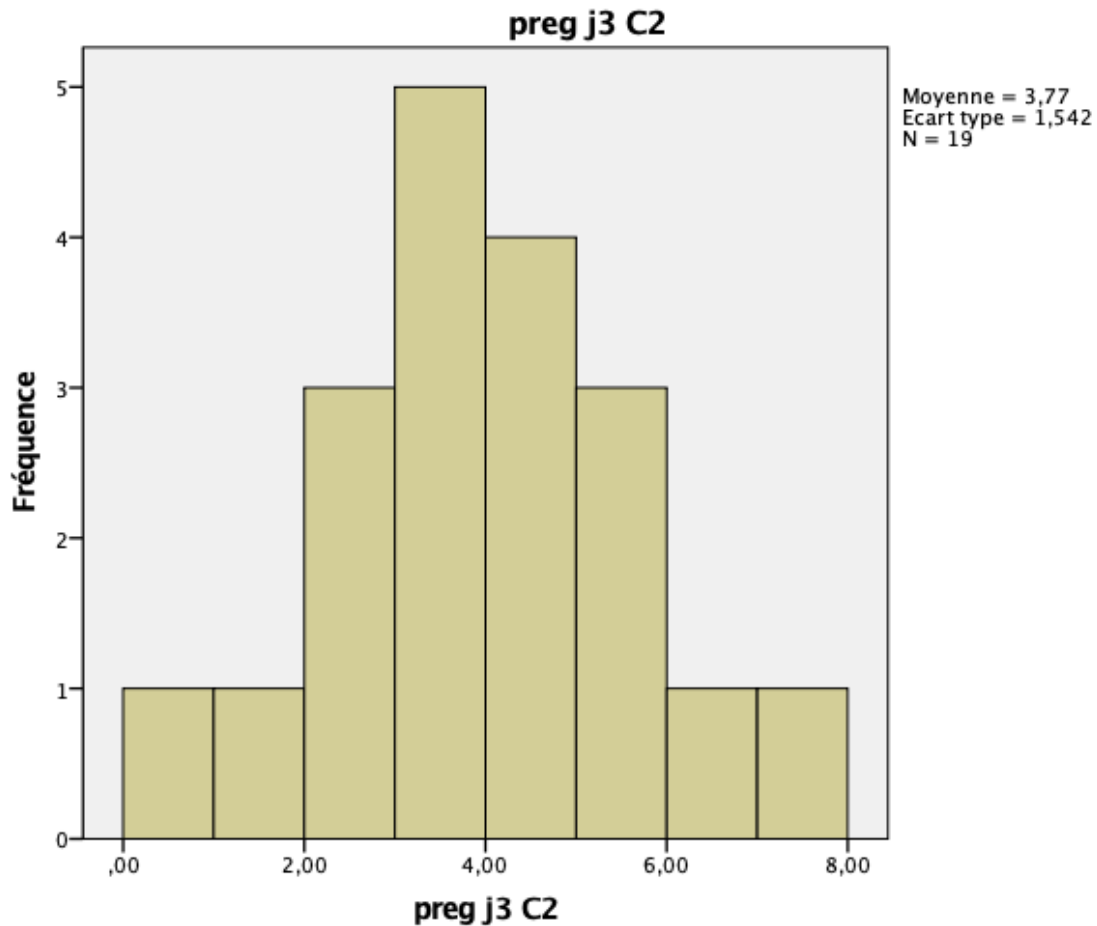


Figure.19: Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 2 jour 3 du prétest à la prégabaline.

L'application du test t a donné un p value de 0,15.

II.1.2 Post test

Le temps passé par les rats dans le compartiment 1 durant le jour du posttest est représenté par l'histogramme suivant, avec une moyenne de 8,81 minutes et un écart type de 0,98 minutes.

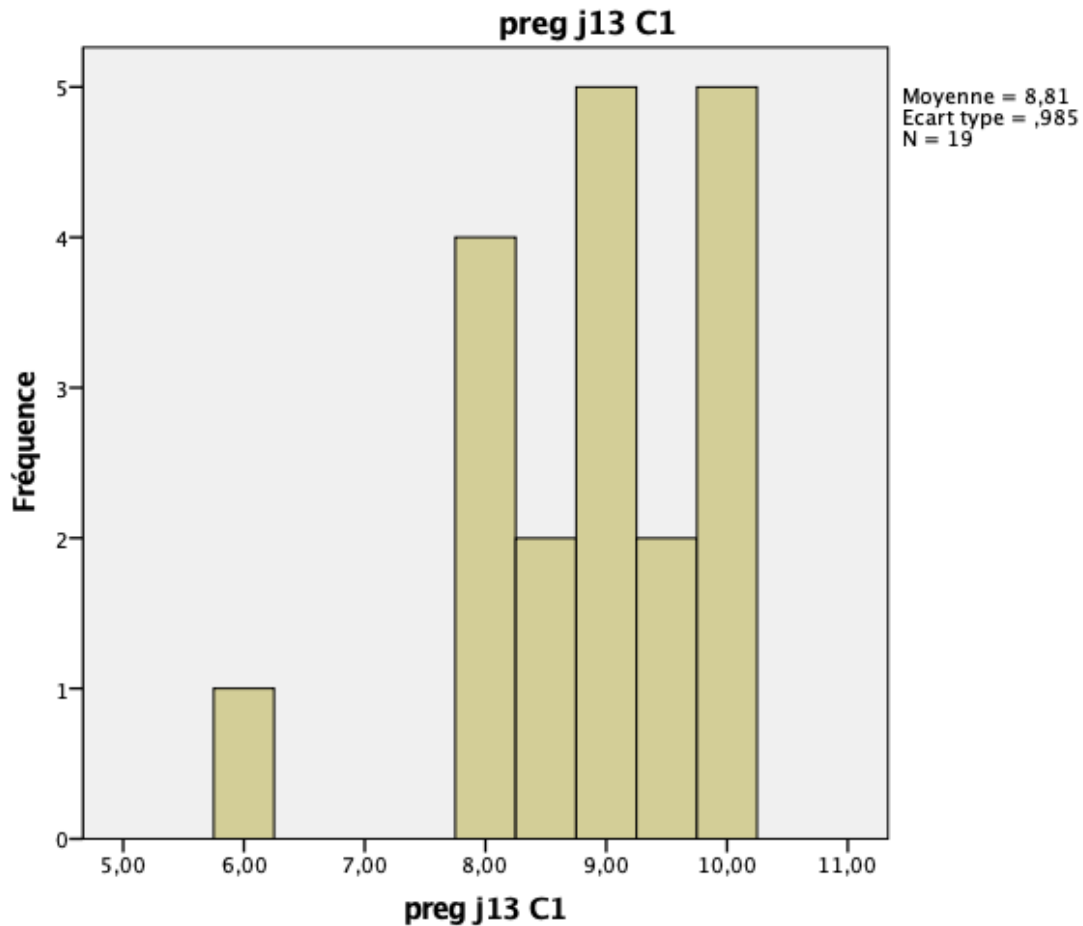


Figure.20 : Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 1 jour du posttest à la prégabaline.

Le temps passé le compartiment 2 durant le même jour est représenté par l'histogramme suivant, avec une moyenne de 0,65 minutes et un écart type de 0,74 minutes.

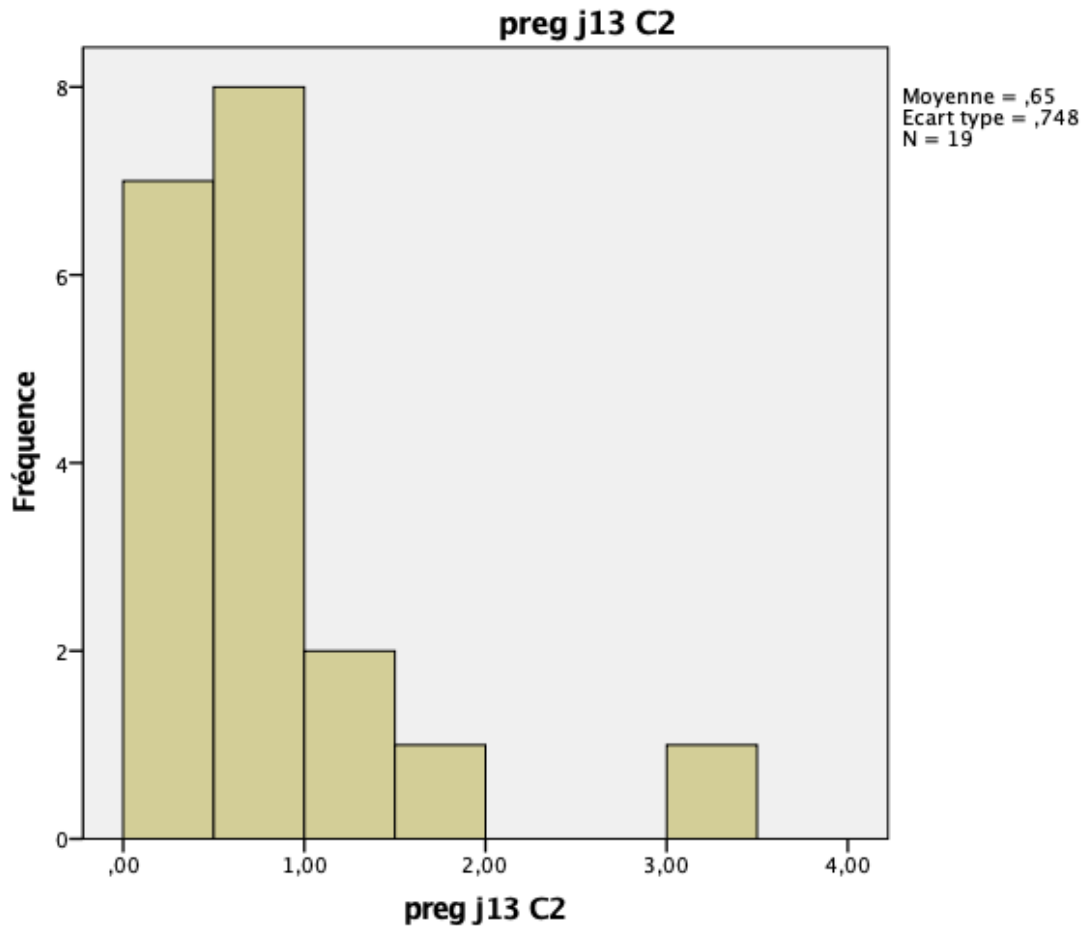


Figure.21 : Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 2 jour du posttest à la prégabaline.

L'application du test t a donné un p value de 0,00.

II.2 Tramadol

II.2.1 Pré-test

➤ Jour 1

Le temps passé par les rats dans le compartiment 1 durant le 1^{er} jour du prétest est représenté par l'histogramme suivant, avec une moyenne de 3,57 minutes et un écart type de 0,94 minutes.

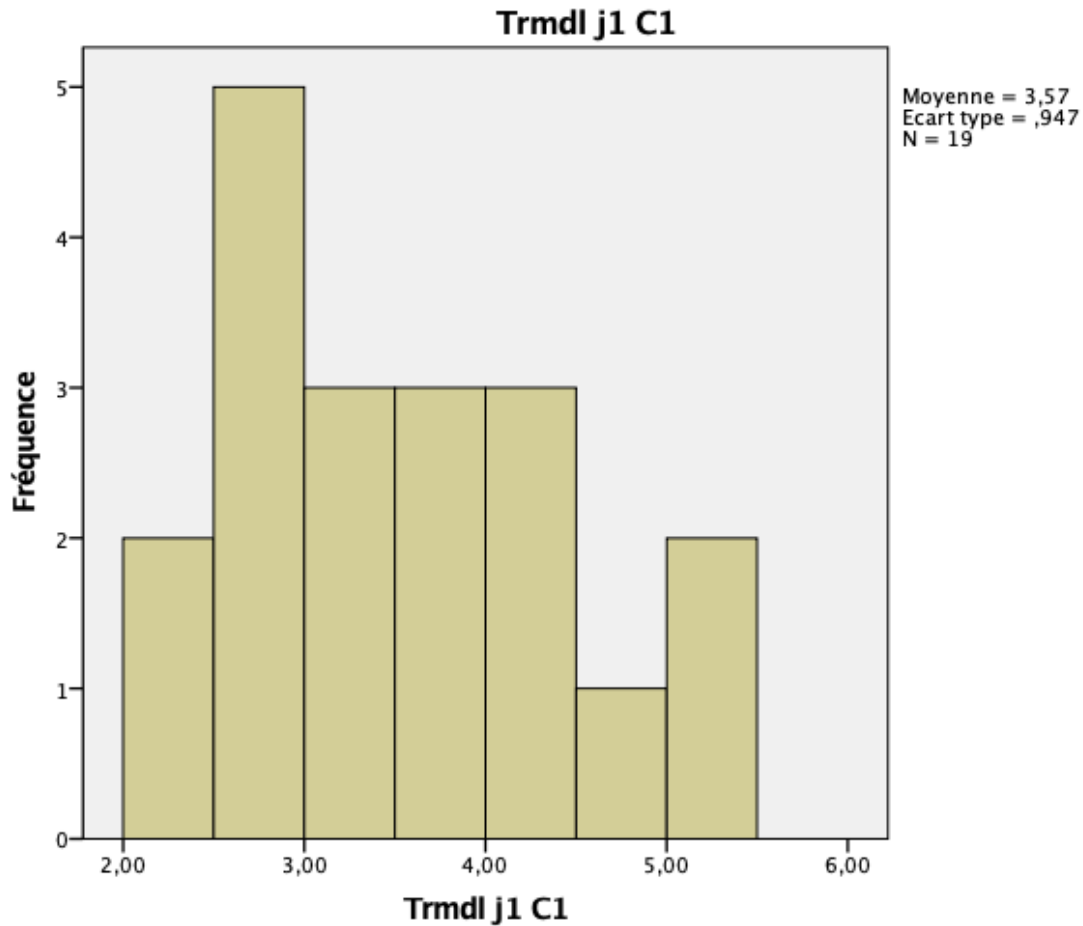


Figure.22 : Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 1 jour 1 du prétest au tramadol.

Le temps passé le compartiment 2 durant le même jour du prétest est représenté par l'histogramme suivant, avec une moyenne de 3,83 minutes et un écart type de 0,89 minutes.

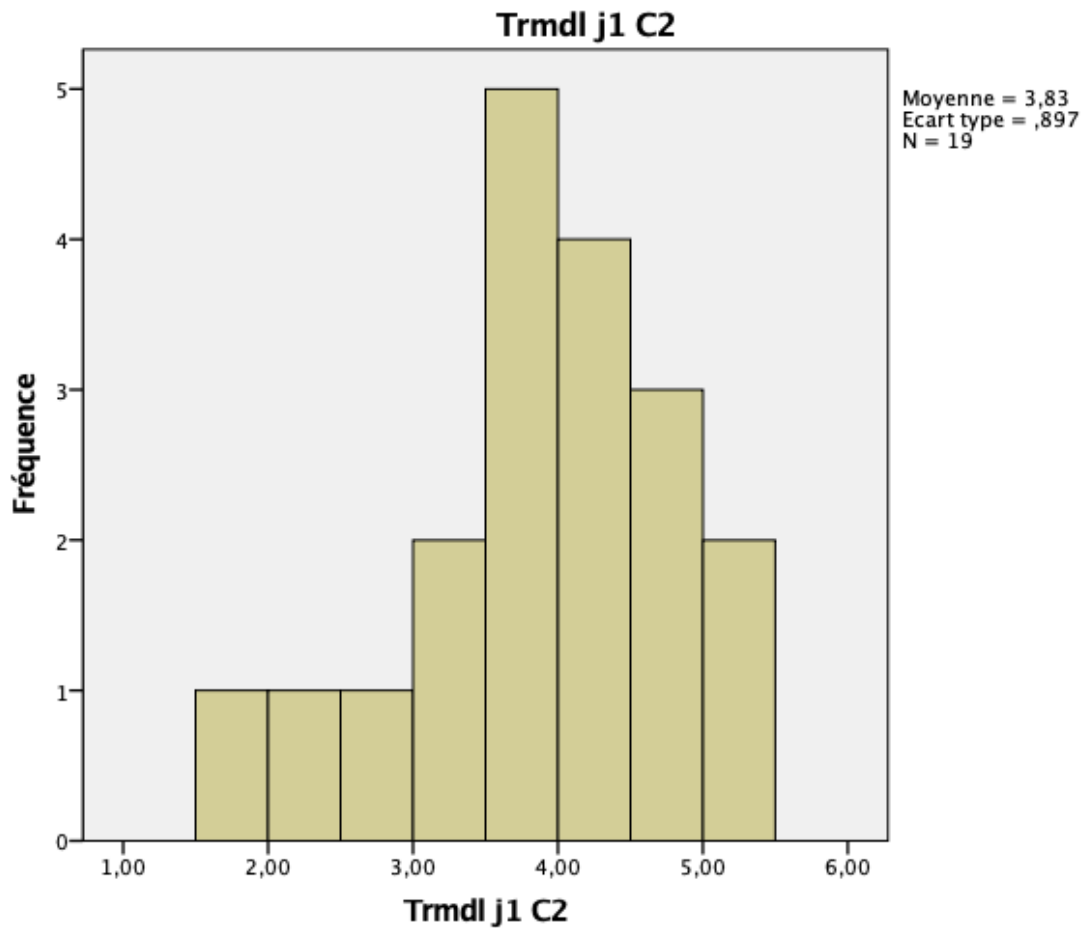


Figure.23 : Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 2 jour 1 du prétest au tramadol.

L'application du test t a donné un p value de 0,45.

➤ Jour 2

Le temps passé par les rats dans le compartiment 1 durant le 2^{ème} jour du prétest est représenté par l'histogramme suivant, avec une moyenne de 4,27 minutes et un écart type de 1,33 minutes.

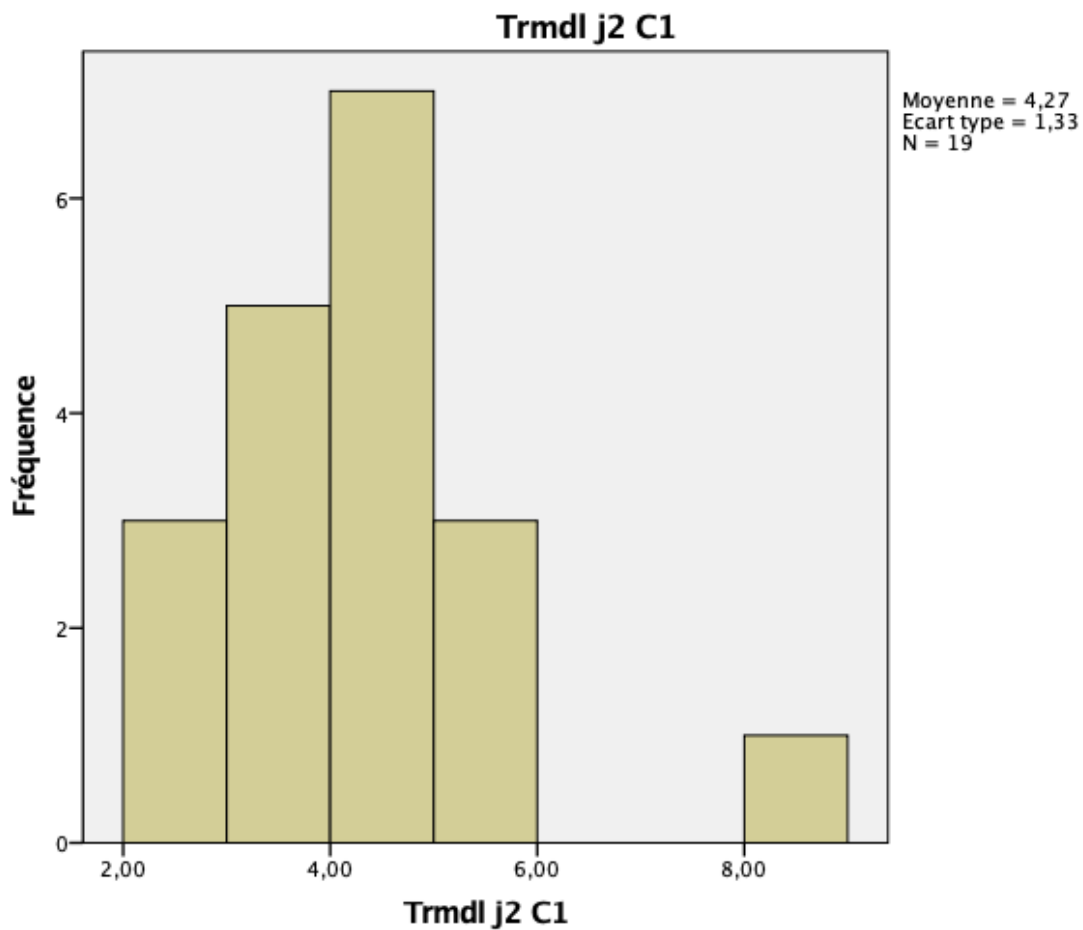


Figure.24 : Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 1 jour 2 du prétest au tramadol.

Le temps passé le compartiment 2 durant le même jour du prétest est représenté par l'histogramme suivant, avec une moyenne de 3,80 minutes et un écart type de 0,99 minutes.

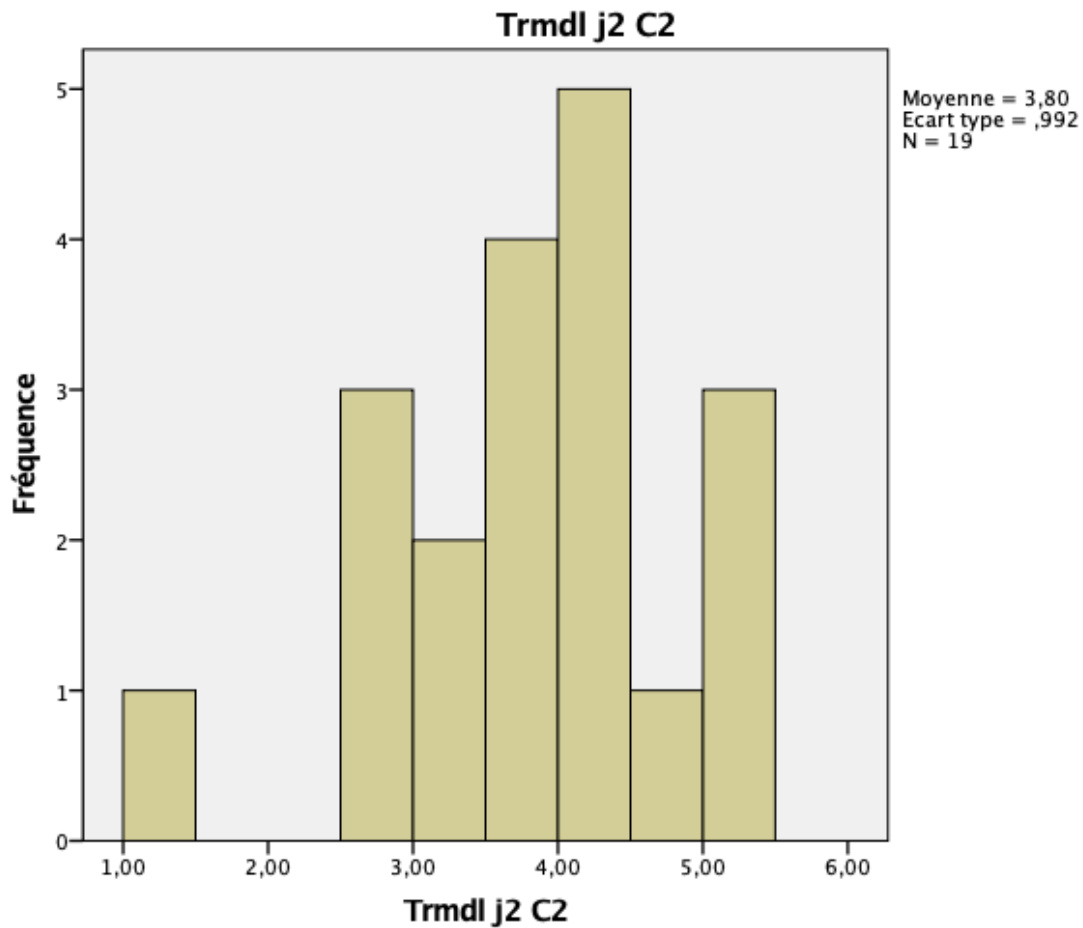


Figure.25 : Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 2 jour 2 du prétest au tramadol.

L'application du test t a donné un p value de 0,33.

➤ Jour 3

Le temps passé par les rats dans le compartiment 1 durant le 3^{ème} jour du prétest est représenté par l'histogramme suivant, avec une moyenne de 4,55 minutes et un écart type de 1,39 minutes.

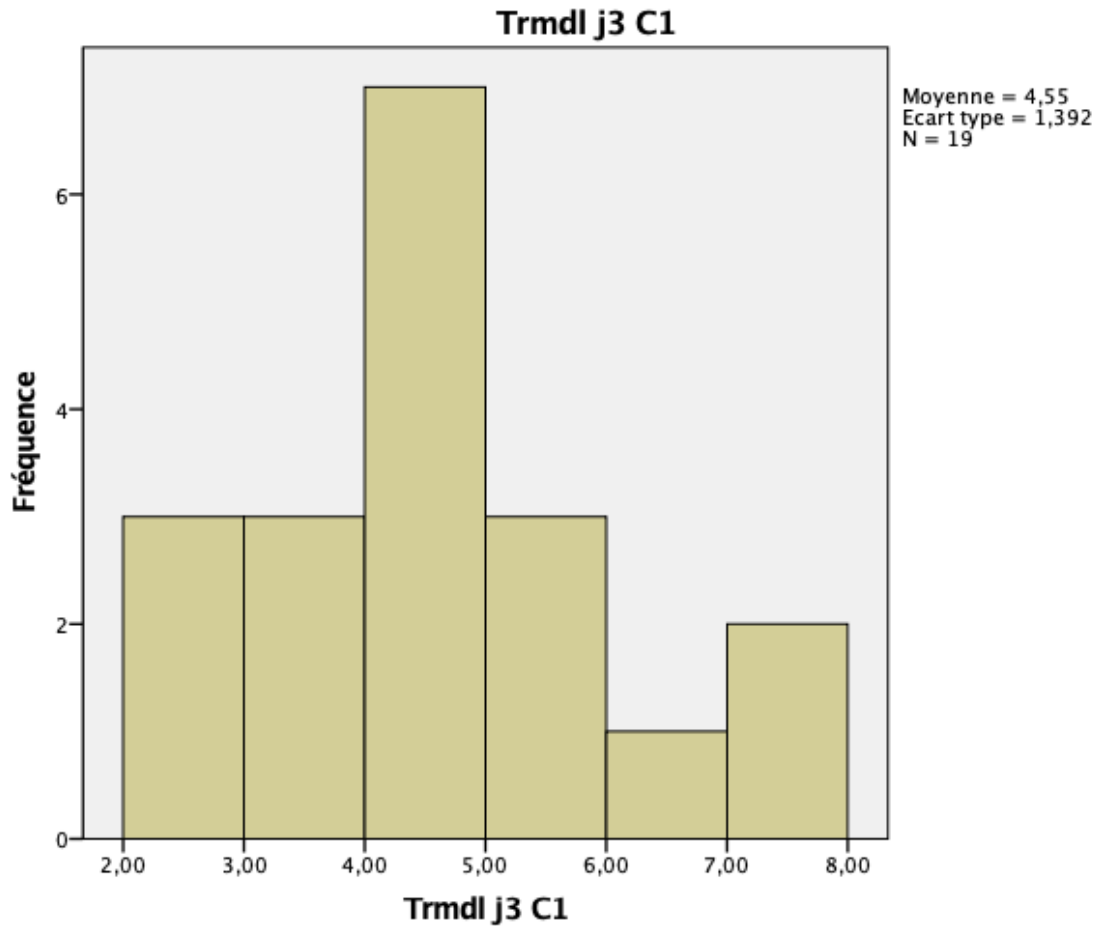


Figure.26 : Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 1 jour 3 du prétest au tramadol.

Le temps passé le compartiment 2 durant le même jour du prétest est représenté par l'histogramme suivant, avec une moyenne de 3,50 minutes et un écart type de 0,94 minutes.

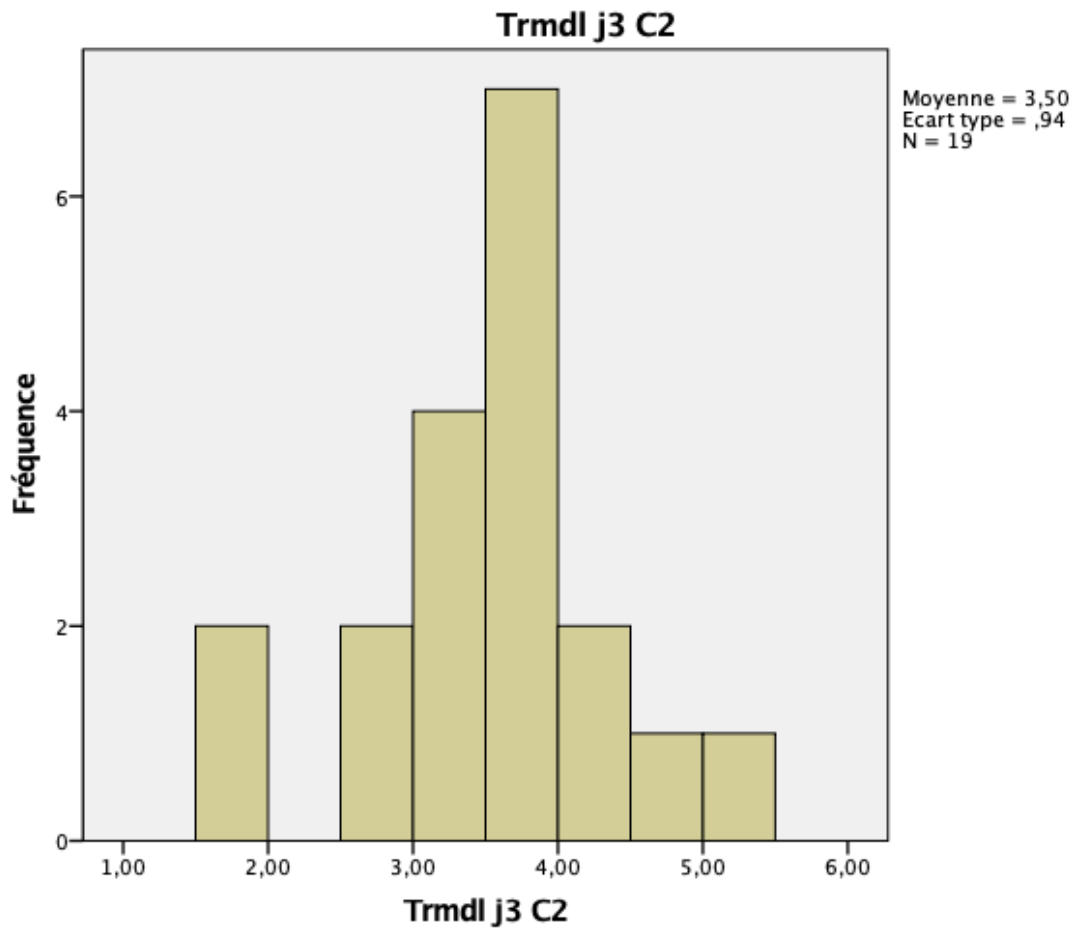


Figure.27 : Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 2 jour 3 du prétest au tramadol.

L'application du test t a donné un p value de 0,05.

II.2.2 Post test

Le temps passé par les rats dans le compartiment 1 durant le jour du posttest est représenté par l'histogramme suivant, avec une moyenne de 2,26 minutes et un écart type de 1,28 minutes.

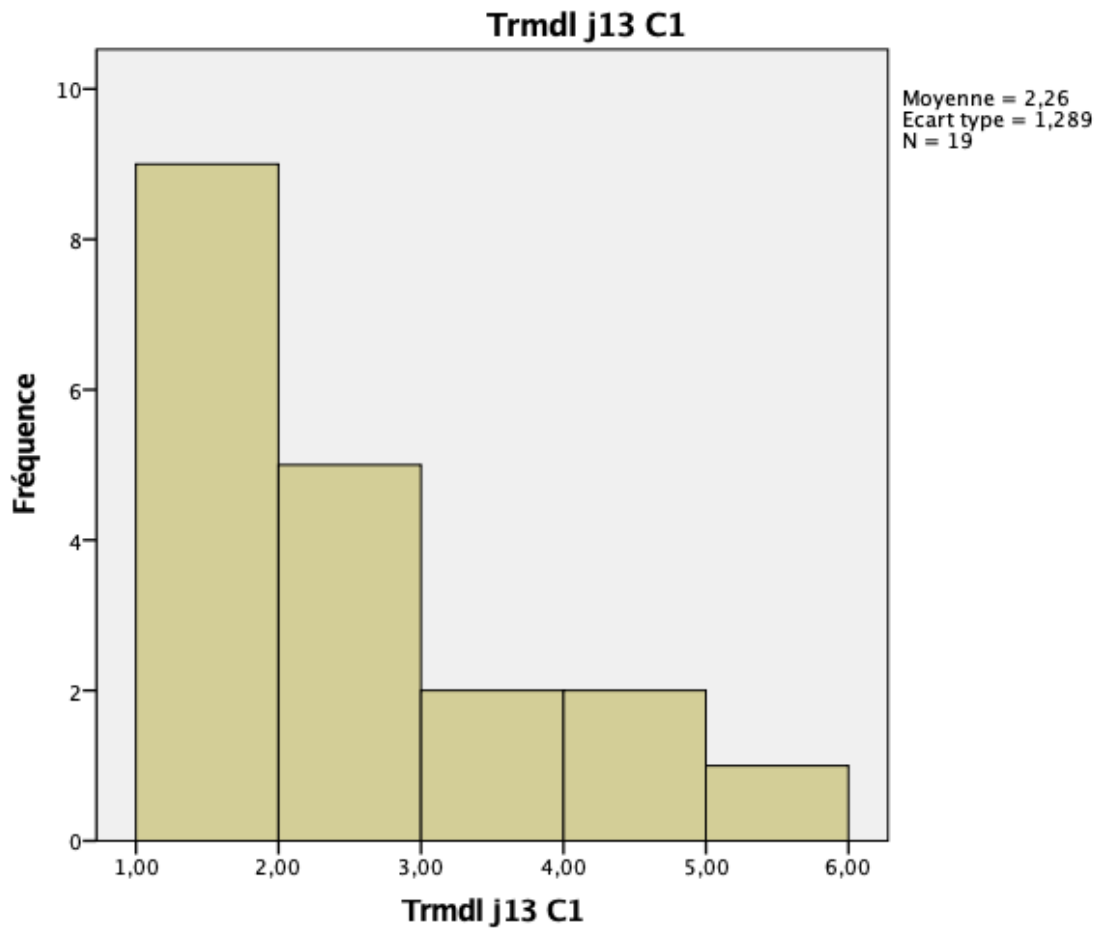


Figure.28 : Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 1 jour du posttest au tramadol.

Le temps passé le compartiment 2 durant le même jour du posttest est représenté par l'histogramme suivant, avec une moyenne de 6,79 minutes et un écart type de 1,19 minutes.

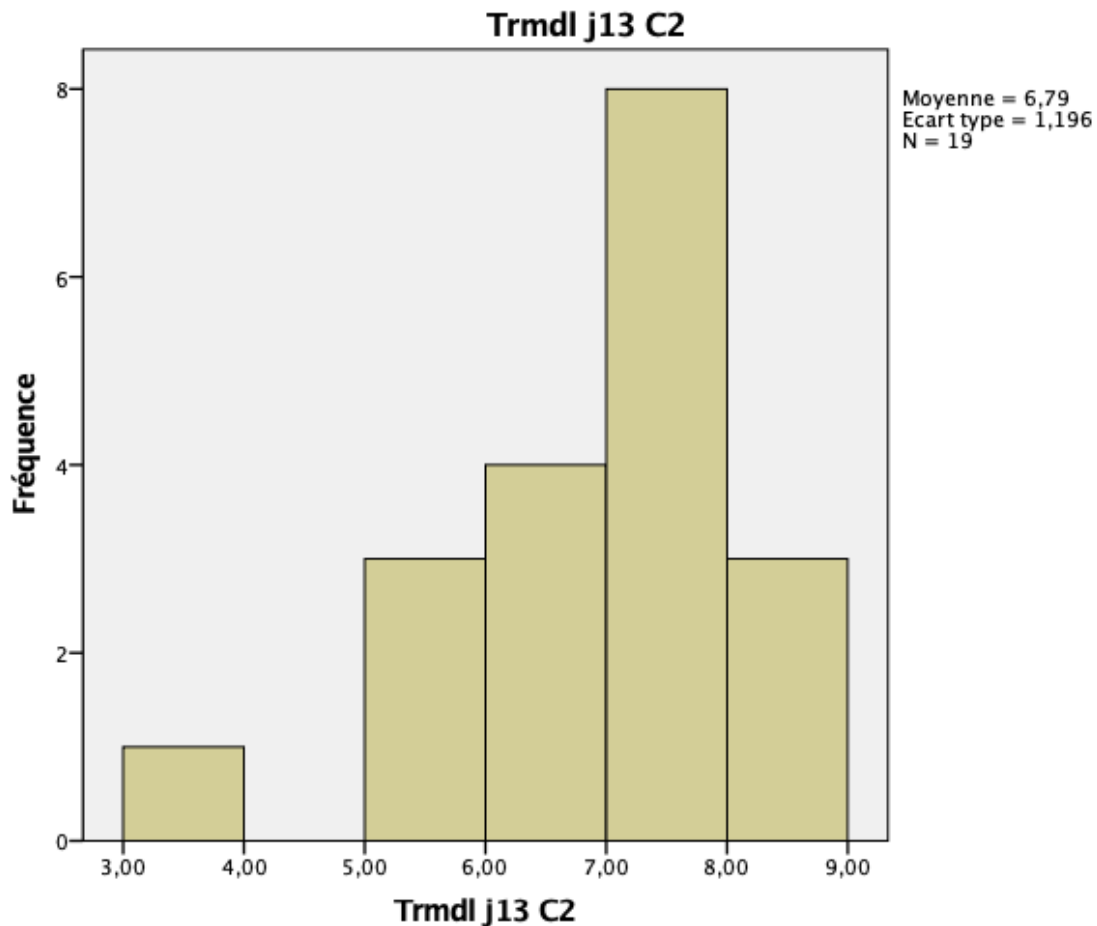


Figure.29 : Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 2 jour du posttest au tramadol.

L'application du test t a donné un p value de 0,00.

II.3 Codéine

II.3.1 Pré-test

➤ Jour 1

Le temps passé par les rats dans le compartiment 1 durant le 1^{er} jour du prétest est représenté par l'histogramme suivant, avec une moyenne de 5,08 minutes et un écart type de 2,38 minutes.

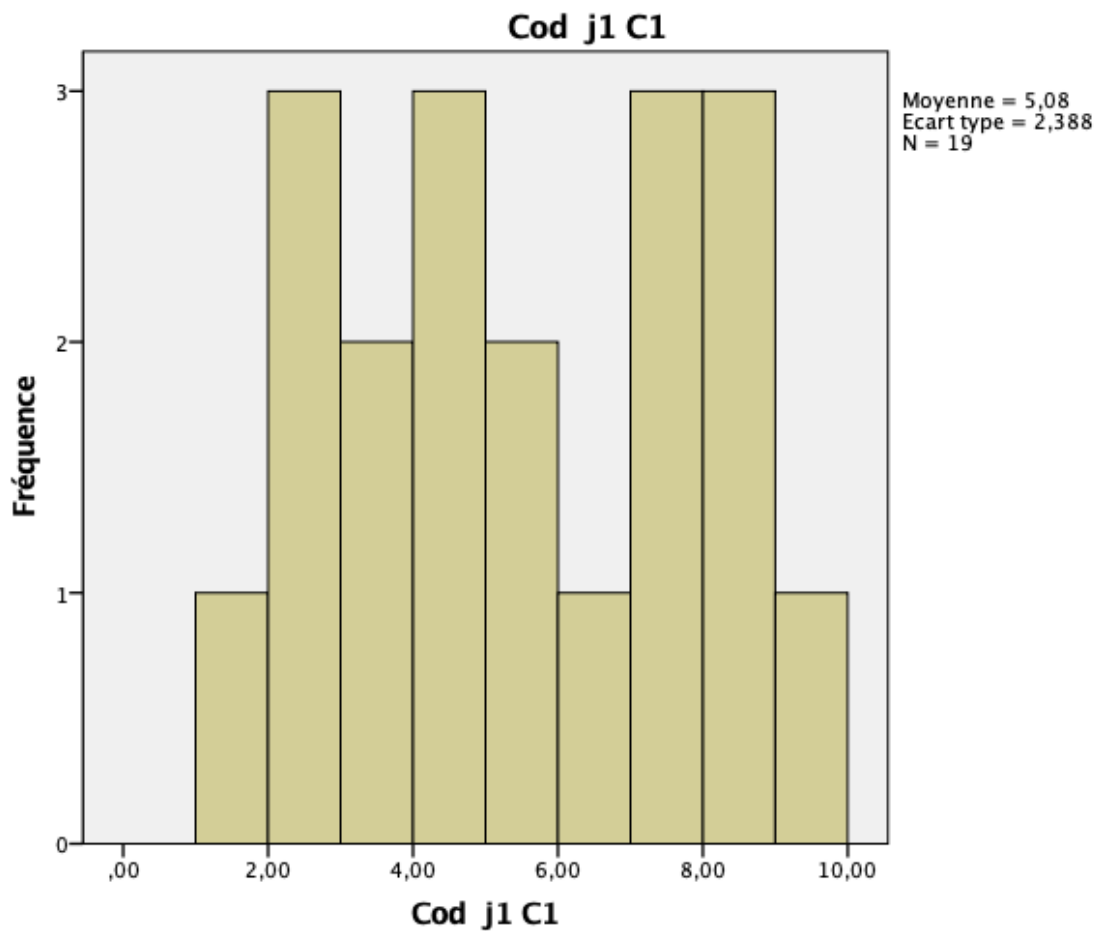


Figure.30 : Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 1 jour 1 du prétest à la codéine.

Le temps passé le compartiment 2 durant le même jour du prétest est représenté par l'histogramme suivant, avec une moyenne de 2,93 minutes et un écart type de 1,84 minutes.

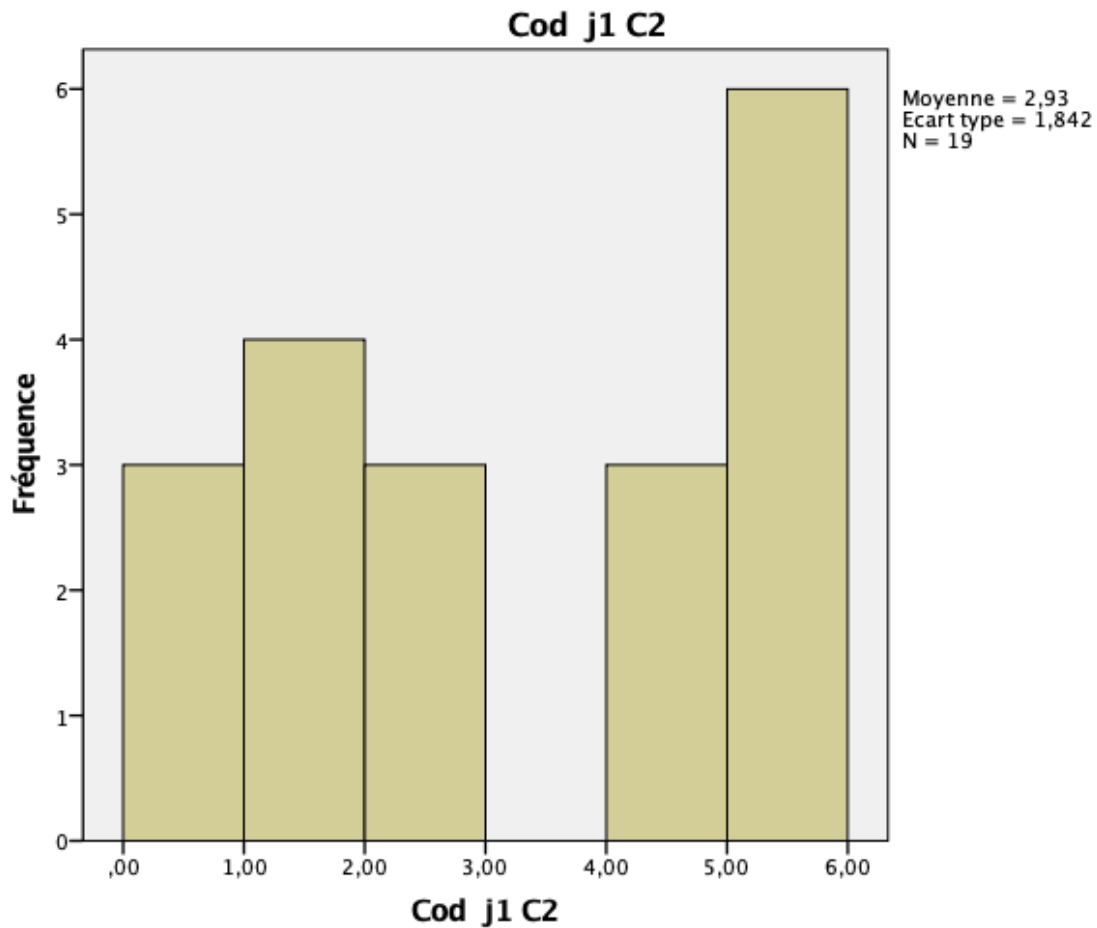


Figure.31 : Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 2 jour 1 du prétest à la codéine.

L'application du test t a donné un p value de 0,03.

➤ Jour 2

Le temps passé par les rats dans le compartiment 1 durant le 2^{ème} jour du prétest est représenté par l'histogramme suivant, avec une moyenne de 4,91 minutes et un écart type de 1,02 minutes.

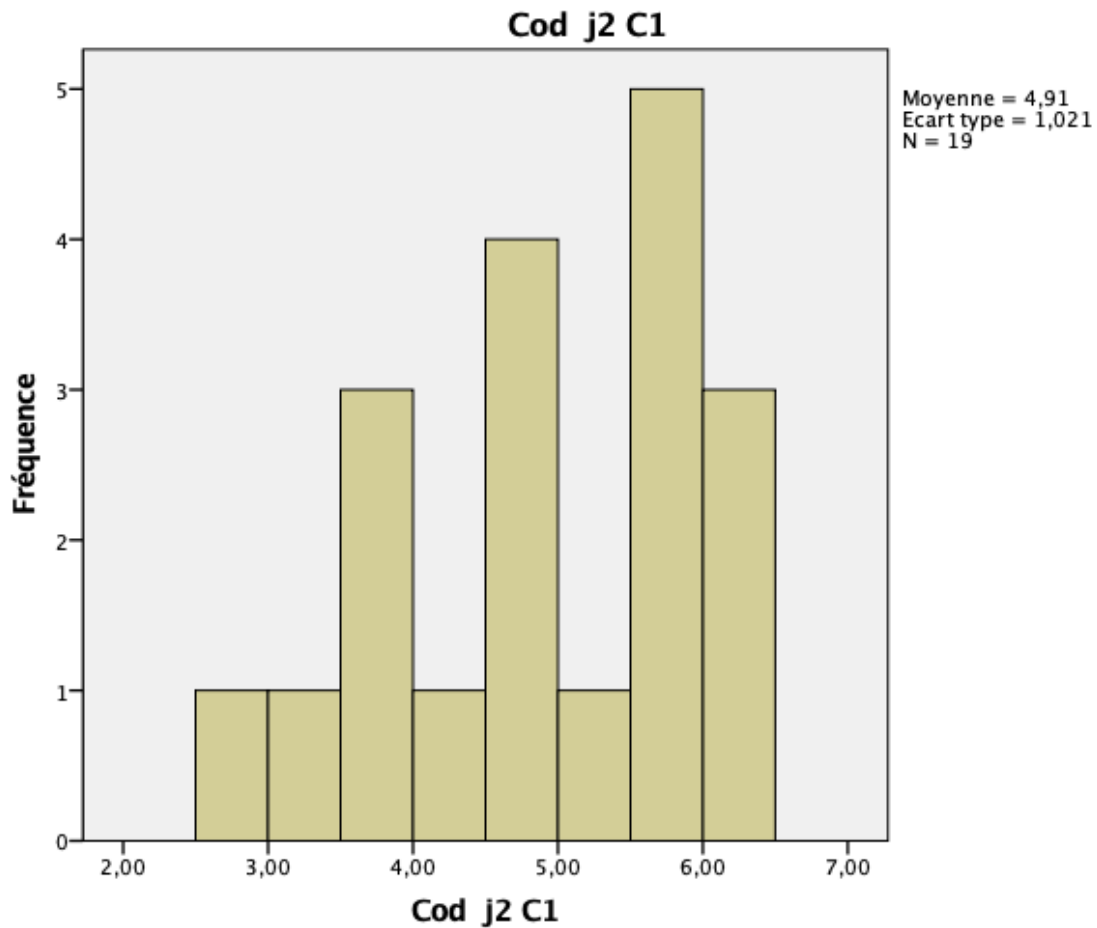


Figure.32 : Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 1 jour 2 du prétest à la codéine.

Le temps passé le compartiment 2 durant le même jour du prétest est représenté par l'histogramme suivant, avec une moyenne de 3,58 minutes et un écart type de 0,97 minutes.

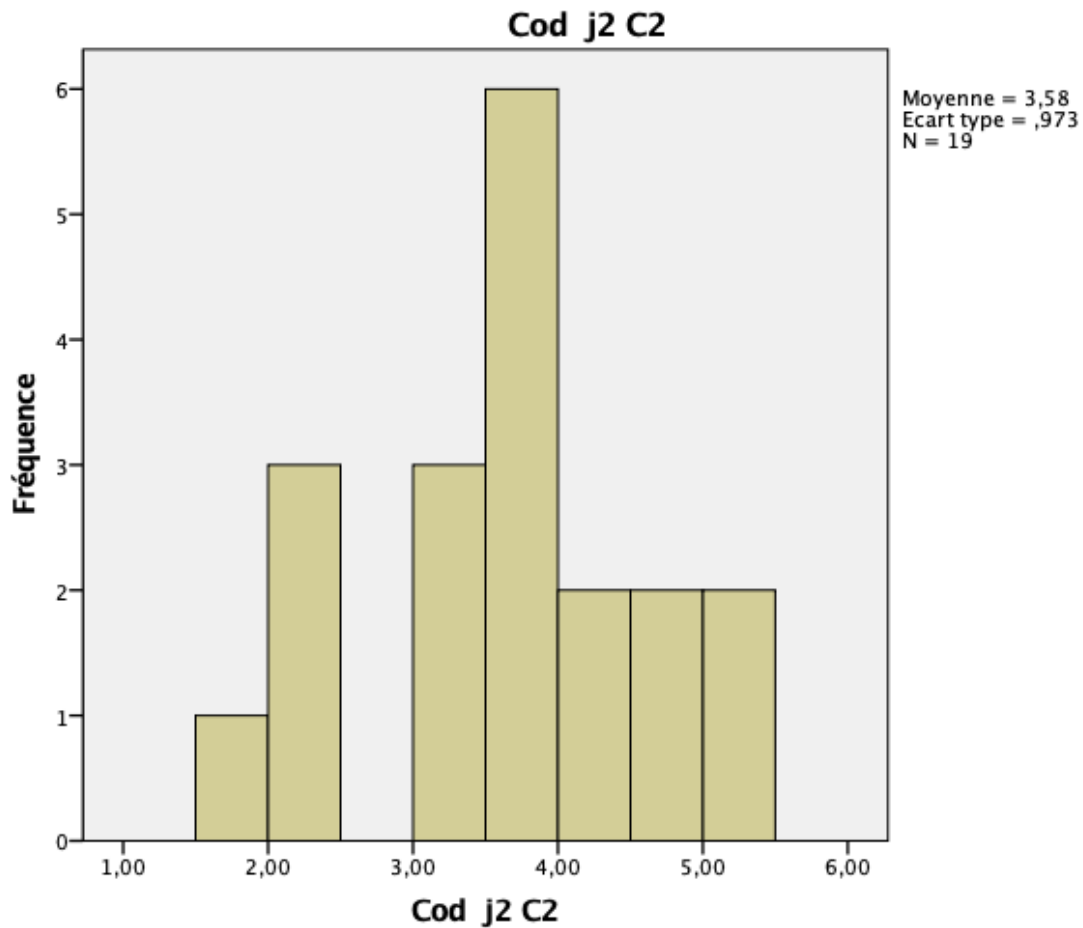


Figure.33 : Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 2 jour 2 du prétest à la codéine.

L'application du test t a donné un p value de 0,00.

➤ Jour 3

Le temps passé par les rats dans le compartiment 1 durant le 3^{ème} jour du prétest est représenté par l'histogramme suivant, avec une moyenne de 5,14 minutes et un écart type de 0,79 minutes.

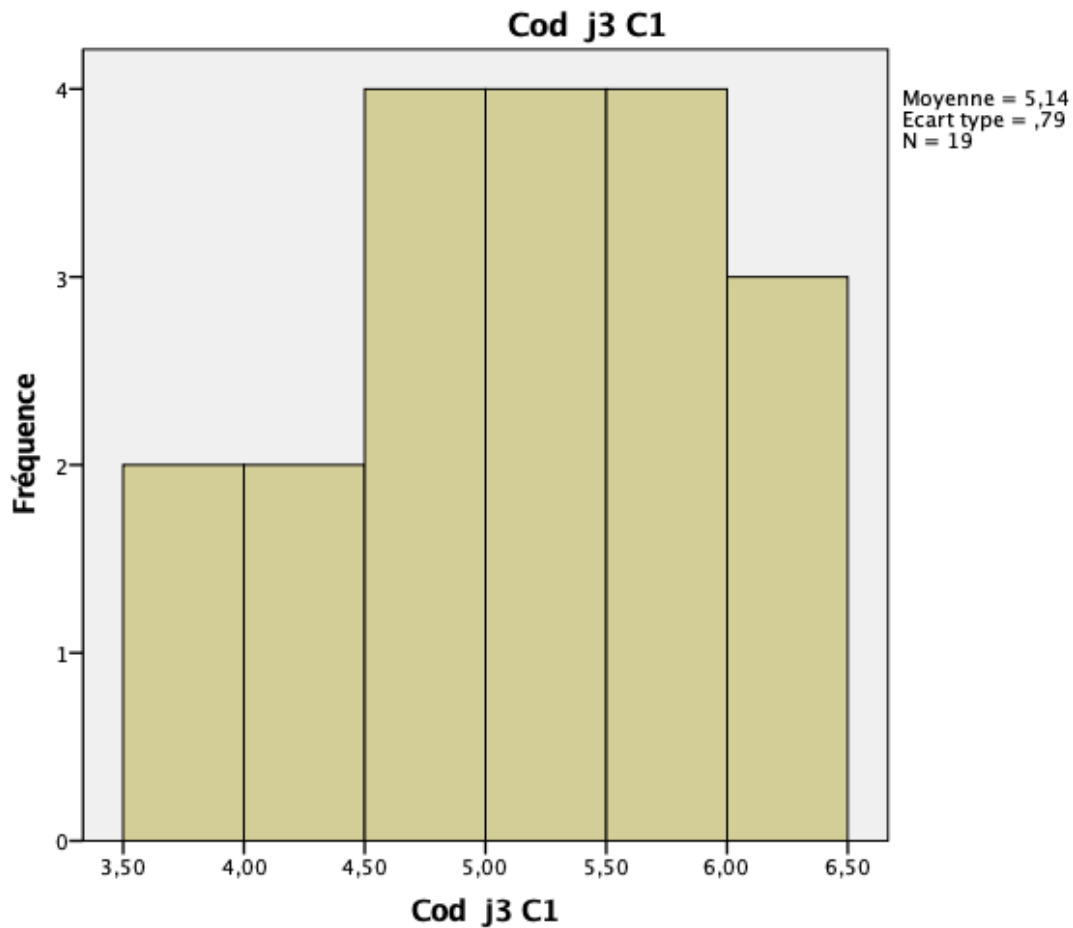


Figure.34: Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 1 jour 3 du prétest à la codéine.

Le temps passé le compartiment 2 durant le même jour du prétest est représenté par l'histogramme suivant, avec une moyenne de 2,96 minutes et un écart type de 1,13 minutes.

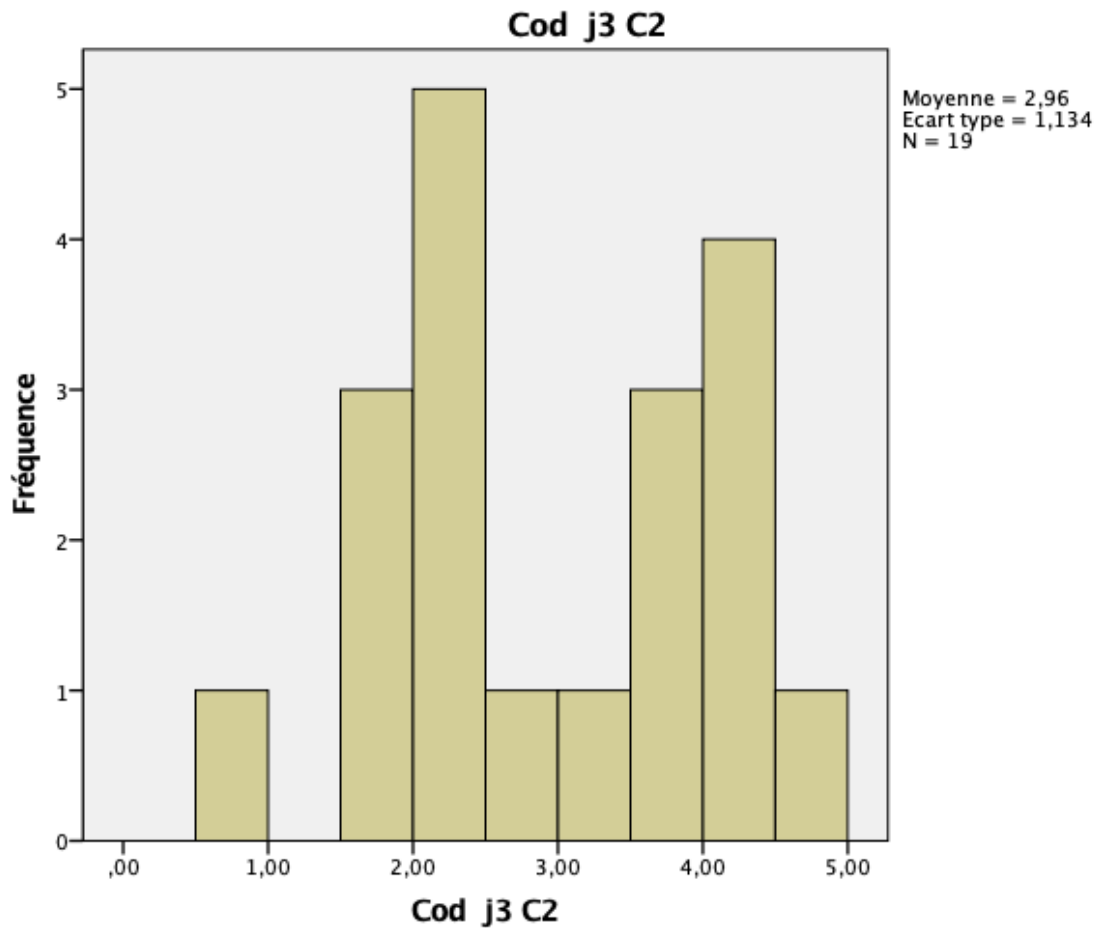


Figure.35 Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 2 jour 3 du prétest à la codéine.

L'application du test t a donné un p value de 0,00.

II .3.2.Post test

Le temps passé par les rats dans le compartiment 1 durant le jour du posttest est représenté par l'historgramme suivant, avec une moyenne de 5,64 minutes et un écart type de 2,26 minutes.

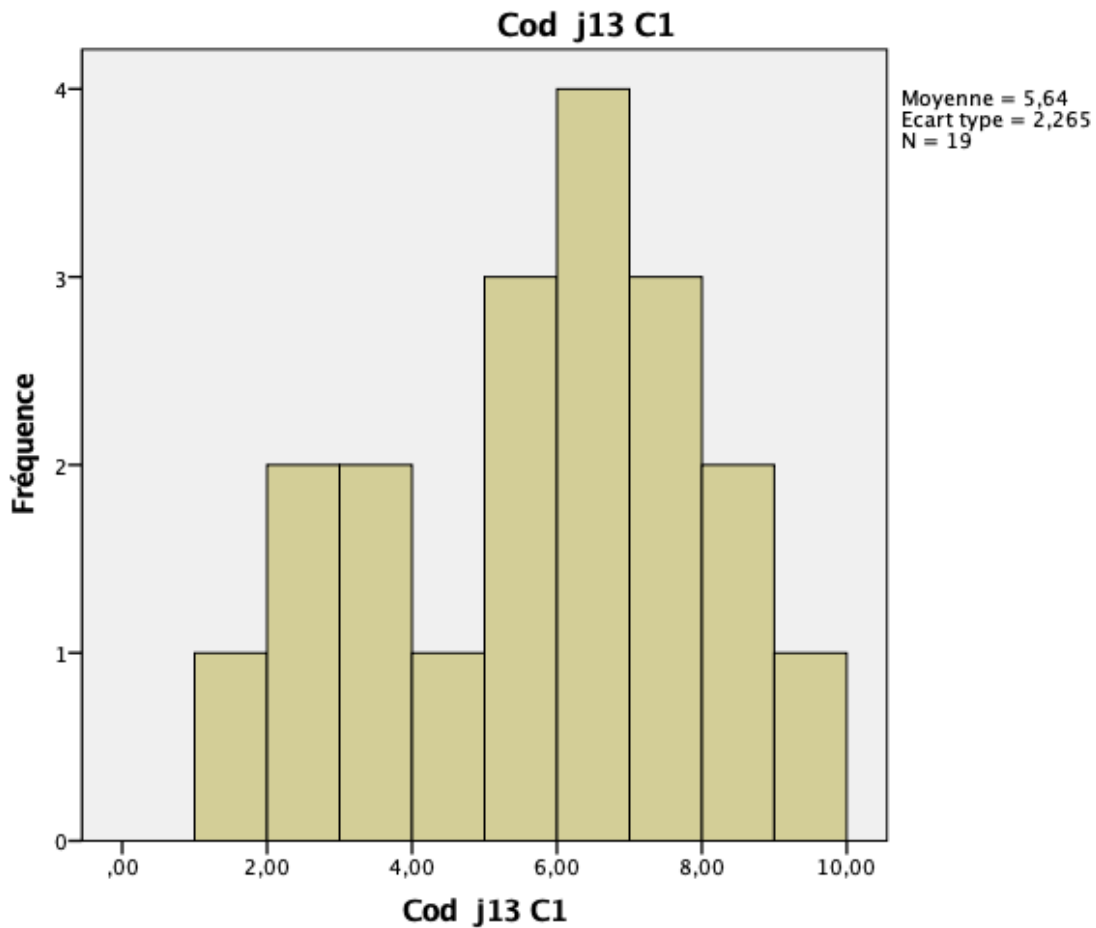


Figure.36 : Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 1 jour du posttest à la codéine.

Le temps passé le compartiment 2 durant le même jour du posttest est représenté par l'histogramme suivant, avec une moyenne de 2,77 minutes et un écart type de 2,17 minutes.

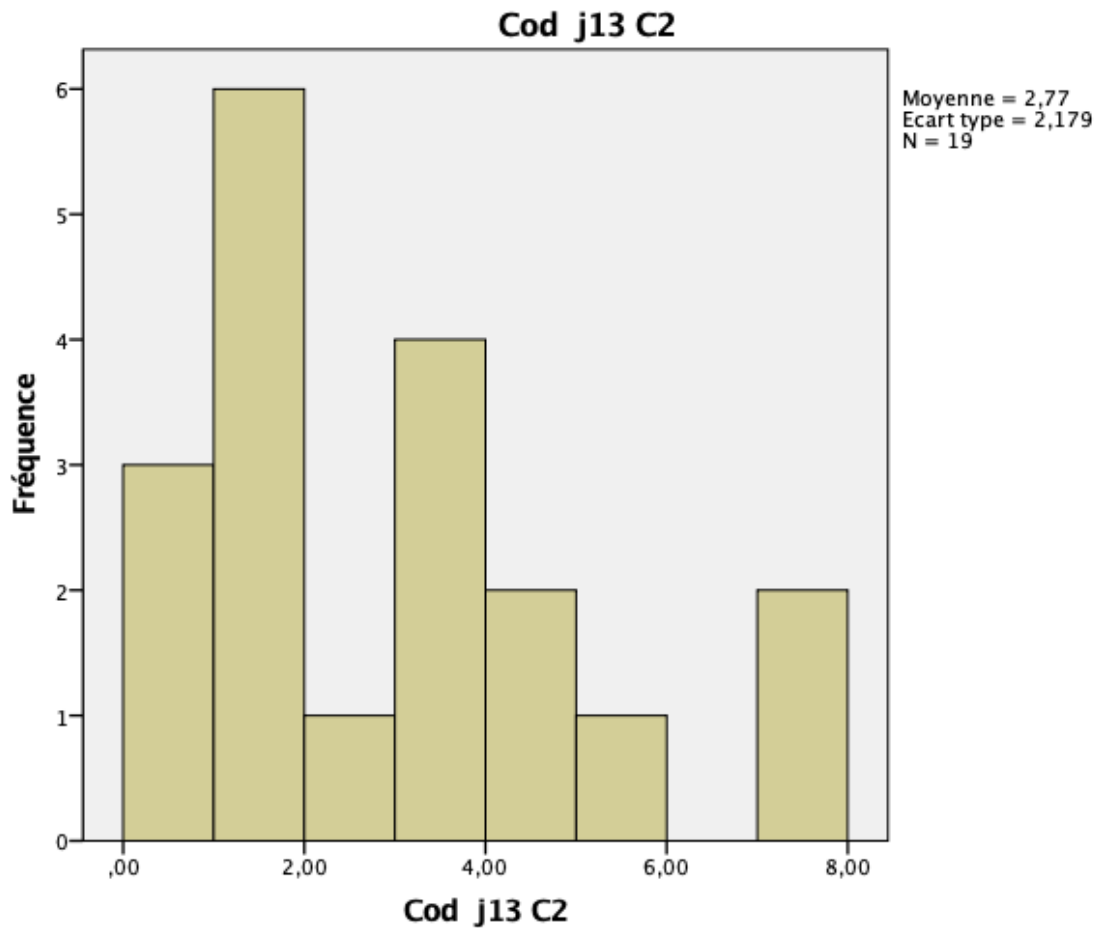


Figure.37 : Histogramme du temps passé par les rats dans le compartiment 2 jour du posttest à la codéine.

L'application du test t a donné un p value de 0,00.

CHAPITRE III

DESCUSSION

DISCUSSION

III. Discussion

III.1 Prégabaline

Selon les résultats de notre étude durant le prétest et ceci pour les trois jours les rats ont passé du temps dans les deux compartiments d'une manière homogène, l'application du test t de student a donné un $p \text{ value} > 0,05$ ce qui confirme que la différence entre les moyennes du temps passées dans les deux compartiments est nulle.

Cela s'explique par le fait que les rats n'ont pas une préférence pour l'un des deux compartiments.

Après l'application de la prégabaline (4 jours durant une période de 8 jours) les rats ont répondu par une préférence pour le compartiment où la prégabaline a été administrée, l'application du test t de student a donné un P value de 0, ce qui dit que cette différence entre les moyennes du temps passé dans les deux compartiments est hautement significative.

On peut conclure donc que la prégabaline possède un potentiel de dépendance.

Plusieurs articles ont traité cette problématique de dépendance à la prégabaline, son détournement d'usage occupe les autorités sanitaires partout dans le monde (Laboudi et al., 2019) (Dahan et al., 2017) (Roche & Blaise, 2020) (Sastre et al., 2022) (Lapeyre-Mestre et al., 2020).

Par contre le mécanisme de cette dépendance reste toujours mal élucidé, quelques études in vivo ont été mené afin d'étudier le pouvoir de la prégabaline à induire une dépendance ainsi que les mécanismes impliqués, Jouanjus et son équipe ont utilisé le PPC et ont trouvé que la prégabaline provoque une préférence de place conditionnée mais en mesurant les concentrations de dopamine ils ont conclu que la voie dopaminergique n'est pas impliquée dans le mécanisme de la dépendance à cette dernière (Jouanjus et al., 2018) une autre étude a été effectuée par une équipe de pharmaciens en Algérie utilisant le même protocole a conclu que la prégabaline provoque une préférence de place conditionnée, cette équipe a étudié deux voies possibles ; la voie dopaminergique et la voie glutamergique, et ils ont trouvé que ces deux voies ne sont pas impliquées dans le mécanisme de dépendance (Nacer et al., 2022).

Des études plus poussées sont souhaitables pour enrichir les données sur ce sujet et pour trouver une explication du mécanisme de la dépendance à la prégabaline.

DISCUSSION

III.2 Tramadol

Le tramadol a été utilisé dans notre étude pour pouvoir comparer les résultats de la dépendance à la prégabaline à une substance partageant avec elle plusieurs points ; commençant par le fait que les deux molécules sont des substances médicamenteuses subissant un détournement d'usage surtout au niveau du territoire algérien, les deux substances sont considérées comme des drogues de pauvres vu le prix réduit par rapport à d'autres drogues comme l'héroïne et la cocaïne, et enfin une accessibilité facile aux deux produits.

Selon les résultats de notre étude durant pour le prétest et ceci pour les trois jours les rats ont passé du temps dans les deux compartiments d'une manière homogène, l'application du test t de student a donné un p value > 0,05 ce qui confirme que la différence entre les moyennes du temps passées dans les deux compartiments est nulle.

Cela s'explique par le fait que les rats n'ont pas une préférence pour l'un des deux compartiments.

Après l'application du tramadol (4 jours durant une période de 8 jours) les rats ont répondu par une préférence pour le compartiment où le tramadol a été administrée, l'application du test t de student a donné un P value de 0, ce qui dit que cette différence entre les moyennes du temps passé dans les deux compartiments est hautement significative.

On peut conclure donc que le tramadol possède un potentiel de dépendance.

Le tramadol comme la prégabaline a connu ces dernières années un détournement d'usage, signalé comme alerte à prendre au sérieux (Benner & Robinet, 2021)(Soedje et al., 2014)(Maurice-Szamburski, 2021)(Roussin & Lapeyre-Mestre, 2018)(Eberhart, 2022)(Roussin et al., 2015)

La dépendance au tramadol implique le système opioïde endogène, un des systèmes neurochimiques qui jouent un rôle essentiel dans l'addiction. Les récepteurs opioïdes et les peptides opioïdes endogènes sont très largement présents dans les structures cérébrales qui contrôlent les phénomènes de récompense, en particulier le système mésolimbique. Ces récepteurs et peptides opioïdes participent d'une manière sélective à plusieurs aspects des processus addictifs induits par les opiacés, les cannabinoïdes, les psychostimulants, l'alcool et la nicotine (Maldonado, 2010).

DISCUSSION

III.3 Codéine

La codéine a été utilisée dans notre étude toujours pour le même objectif qui est la comparaison, doté d'un très faible pouvoir de dépendance on voulait le comparer à celui de la prégabaline.

Selon les résultats de notre étude durant le prétest et ceci pour les trois jours les rats ont passé du temps dans les deux compartiments d'une manière non homogène, l'application du test t de student a donné un p value < 0,05 ce qui confirme que la différence entre les moyennes du temps passées dans les deux compartiments est statistiquement significative.

Cela s'explique par le fait que les rats ont déjà une préférence pour l'un des deux compartiments en dehors de l'application de la codéine.

Après l'application de la codéine (4 jours durant une période de 8 jours) les rats ont répondu par une préférence pour le compartiment où la codéine a été administrée, l'application du test t de student a donné un P value de 0, ce qui dit que cette différence entre les moyennes du temps passé dans les deux compartiments est hautement significative.

Mais malheureusement dans ce cas on ne peut conclure sur le pouvoir à induire une dépendance pour la codéine.

Ce résultat n'exclut pas que la codéine pose également un problème d'abus et de détournement d'usage, plusieurs cas ont été signalés dans la littérature (Lacroix et al., 2018) (Fabre, 2012).

Conclusion

CONCLUSION

Conclusion

En conclusion, cette étude approfondie sur la dépendance à la pregabaline a permis de mieux comprendre les effets de cette substance et les risques qu'elle présente en termes de dépendance. Les résultats obtenus à travers l'utilisation du test de préférence de la place conditionnée ont confirmé que la pregabaline avait un impact significatif sur le comportement de recherche de récompense chez les rats, et qu'il peut provoquer une dépendance.

La dépendance à la pregabaline est une problématique complexe et préoccupante qui nécessite une attention continue de la part des professionnels de la santé, des décideurs politiques et de la société dans son ensemble. En prenant des mesures appropriées pour informer, prévenir et traiter la dépendance à la pregabaline, nous pourrions contribuer à réduire les impacts négatifs associés à cette substance et à améliorer la santé et le bien-être des individus concernés.

Ce travail contribuera à l'avancement des connaissances sur les effets de la pregabaline sur le cerveau et pourra orienter les futures recherches et interventions liées à la dépendance à cette substance.

Références

Références

mai 2012.

Med Sci. [En ligne] 15 avril 2008. <https://doi.org/10.1051/medsci/2008244437>.

Analysis of pregabalin in biological samples: A review. **Anderson et al.** 2023, *Journal of Analytical Toxicology*, Vol. 52, pp. 78-92.

Abus (de drogue, d'alcool, de substances chimiques ou psychoactives). **OSM** 11 novembre 2020, WHO. World Health Organisation.

Advancing modeling in animal-based research in support of precision medicine. **Anestidou** 2018

Analgesia with Gabapentin and Pregabalin May Involve N-Methyl-D-Aspartate Receptors, Neurexins, and Thrombospondins. **Charles, W Taylor and Eric, Harris** 2020, *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*, Vol. 374, pp. 161-174.

Analytical methods for the determination of pregabalin in biological fluids: A review. **Choudhary et al.** 2022, *Journal of Analytical Toxicology*, Vol. 46, pp. 1-19.

Anestidou. L. Advancing modeling in animal-based research in support of precision medicine :. 2018, *Proceedings of Workshop. Washington*, p. National Academies Press.

Animal models of drug reward and addiction. **Tzschentke, T** 2007, *Current Opinion in Neurobiology*, Vol. 17.

Codeine and paracetamol. **Foster et al.** 2022, *BMJ*, p. 376.

Comparaison de deux antiépileptiques : gabapentine et prégabaline. 2011, *BULLETIN D'INFORMATION SUR LES MÉDICAMENTS*.

Conditioned place preference: A review of methodology and application. **Szucs, D. de Wit, H** 2014, *Neuropsychopharmacology*, Vol. 39.

Décret 2013-118 et ses 5 arrêtés de publication datés du 1er février 2013. 2013.

Development and validation of a liquid chromatography-tandem mass spectrometry method for the determination of pregabalin in human plasma. **Gupta et al.** 2021, *Journal of Chromatography B: Analytical Technologies in the Biomedical and Life Sciences*.

Elimination characteristics of pregabalin and its renal excretion. **Johnson A.** 2023, *Journal of Pharmaceutical Sciences*, Vol. 75.

Elucidating the Mechanism of Action of Pregabalin. **Micó Juan-Antonio, Prieto Rita** 2012, *CNS Drugs* 26.

Références

Espaces naturels : les nouvelles frontières de la protection. **JolivetSimon**2016, Espace , pp.625-645.

EsquirolCréspar l'équipe du CSAPA Bobillot du CH *Qu'est-ce que la dépendance ?* 4 décembre 2020.

Étude des propriétés anti-hyperalgésiques de la prégabaline chez des patients.

GaudreauJanou2012 .

form molecule to medicine. **kavoussi, R**2006, Europaen neuropsychopharmacologie, Vol. 16.

HandlingHowSupplied/Storage and

InsermGrandprix2015, le pr pier-vincenzo PIAZZA, p.DSM5.

L'expérimentation animale - Définition, genres, exemples et alternatives. [En ligne]6 mai 2022.
<https://www.planeteanimal.com/l-experimentation-animale-definition-genres-exemples-et-alternatives-2482.html>.

Laib Sara, Boudechiche Sara, Benfetima Mohammed Cherif Chaouki. *Confinement et substances psychoactives.* constantine , universite de constantine 3 Departement de pharmacie, 2021.

Layout . 12 fevrier 2022, Note explicative.

le mesusage de la pregabaline chez les toxicomanes. 11 decembre 11 decembre 2020, Dufau M., p.99.

Le mésusage de la Prégabaline chez les toxicomanes. **M.Dufau**2020.

*Le mésusage de la Prégabaline chez les toxicomanes.*P100. **Dufau, Maylis**

les animaux de laboratoire utilisé en recherche biomédicale. 12 fevrie 12 fevr 2022, les animaux de laboratoire utilisé en recherche biomédicaleLayout.

Les traitements pharmacologiques des douleurs neuropathiques . **BouchenakiaHichemet al.**2019 , THERAPIES .

Les traitements pharmacologiques des douleurs neuropathiques. **aHichemBouchenakiet al.**2019, Therapies.

LYRICA (pregabalin). 2021 , FDA [Internet]. FDA;.

LYRICA et génériques (prégabaline) : mise en garde sur les risques d'abus, de mésusage et de dépendance. 4 juillet 2016.

MDufauLe mesusage de la pregabaline. 11 decembre 2020. p.99.

Meriem Laribi ,Nadia Chaouali ,Sabrine Jaballah, Dorra Amira, Abderrazek Hedhili *Annales Pharmaceutiques Francaise.* constantine, departement de pharmacie université 3 , 2021.

Références

Modeles animaux :une recherche éthique . 2021, CNRS .

Modes animaux : une recherche éthique CNRS. CNRS. [En ligne]1 février 2022.
<https://www.cnrs.fr/fr/modeles-animaux-une-recherche-ethique>.

Montagutelli X. Animal models are essential to biological research. 2015, *hissu and perspectives* FUTURE Sci, pp.15-63.

Mosby's Drug Guide for Nursing Students. **Skidmore-Roth.Linda**17 May 2022, 15ème Edition.

Pharmacologie et mécanisme d'action de la prégabaline - Pharmacology. **TaylorCP**.2005 .

Pharmacology and mechanism of action of pregabalin: The calcium channel $\alpha 2-\delta$ (alpha2-delta) subunit as a target for antiepileptic drug discovery. **PCharles et al.2** , 2007, *Epilepsy Research*, Vol. 73, pp.137-150.

PointCamille2022, *Matthieu Hein Revue medicale de Bruxelles* , pp.165-168.

Potentiel addictif de la gabapentine et de la prégabaline. 2017, *une revue systématique de* European Neuropsychopharmacology.

Pr pier-vincenzo PIAZZA. 2015, *Grand Prix Inserm*,.

Pregabalin as adjunctive therapy for partial-onset seizures: A pooled analysis of individual patient data from 10 randomized controlled trials. **SKwan et al.1**, 2020, *Epilepsia*, Vol. 61, pp.135-144.

Pregabalin. **CrossAaronL., ViswanathOmar, Sherman.Andrewl.**2022, *StatPearls* [Internet].

Pregabalin Enhances GABAergic Neurotransmission in the Central Nervous System. 1, 2017, *Neuropsychopharmacology*, Vol. 42, pp.146-155.

Pregabalin for the Treatment of Anxiety Disorders: A Review of the Evidence. 5, 2015, *J Clin Psychopharmacol.*, Vol. 35.

Pregabalin for the Treatment of Fibromyalgia. 1, 2016, *A Meta-Analysis of Randomized Controlled Trials*. *Journal of Pain*, Vol. 17, pp.1-14.

Pregabalin for the treatment of neuropathic pain: A systematic review and meta-analysis of randomized controlled trials. 11, 2017, *Pain*, Vol. 151.

Pregabalin for the treatment of partial epilepsy: A systematic review and meta-analysis. **Gupta et al.***Epilepsy & Behavior*, p.124. (108783) .

Pregabalin for the treatment of partial-onset seizures in adults A systematic review and meta-analysis. 2017, *Epilepsy & Behavior*, p.71.

Références

Pregabalin Pharmacology and Its Relevance to Clinical Practice. **Ben-Menachem Elinor** 2004 , Department of Clinical Neuroscience, Sahlgrenska Academy, Goteborg University, Goteborg, Sweden.

Pregabalin toxicology: A review. **Torre Delaet al.** 1, 2022, . Forensic Toxicology, Vol. 40, pp.1-17.

Pregabalin: A Review of Its Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Clinical Applications. 10, 2019, Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology, Vol. 15.

Pregabalin: A Review of Its Pharmacokinetics, Pharmacodynamics, and Clinical Efficacy in the Treatment of Anxiety Disorders. 6, 2016, J Clin Psychopharmacol, Vol. 36.

Pregabalin: A Review of Its Use in the Treatment of Anxiety Disorders. 1, 2022, Current Psychiatry Reports, Vol. 24, pp.1-12.

Pregabalin: A Review of Its Use in the Treatment of Epilepsy and Neuropathic Pain. 1, Expert Review of Clinical Pharmacology, Vol. 13.

Pregabalin: From anticonvulsant to mood stabilizer. **Rogawski et al.** 1, 2021, Neuropsychopharmacology, Vol. 46, pp.1-17.

Pregabaline: l'alerte de l'ANSM sur les risques d'abus. **Lebrun, ANNE-LAURE** 2016, p. Pourquoi docteur.

Rapport d'expertise. 18-9-2022.

Rapport d'expertise. 2022.

Rapport de la commission relation Homme-Animaux sur la recherche scientifique. 2017, état de la question. Approuvé en Mai 2012., pp.170(3) :1-113.

Rapport de la commission relation Homme-Animaux sur la recherche scientifique et l'expérimentation animale : état de la question. Approuvé en Mai 2012.

Réglementation éthique de l'expérimentation animale en recherche biomédicale. 2008, pp.437-442

syndrome de dépendance. **OSM** 11 novembre 2020, WHO World Health Organization;.

The amygdala and anxiety disorders: A review of neuroimaging findings. 2, 2013, Neuropsychopharmacology, Vol. 39.

The Impact of Generic Entry on the Price and Use of Pregabalin. 1, 2018, Vol. 36, pp.1-13.

The principles of humane experimental technique. 1959, Londres Methuen, p.238.

Références

Toxicologie Analytique et Clinique. **Caroline Sastre, Valérie Baillif-Couniou, Jean-Michel Gaulier, Delphine Allorge, Marie-Dominique Piercecchi, Georges Leonetti, Anne Laure Perlissier** 2020.

Tramadol: A review of its pharmacology, clinical efficacy, and safety. **Bedoya-Arangoet al.** 2022, *Current Pharmaceutical Design*, Vol. 28.

—. **Bedoya-Arangoet al.** 1^{éd.}. 2022, *Current Pharmaceutical Design*, p.28.

Tramadol: A review of its pharmacology, clinical efficacy, and safety. **Mirandaet al.** 2018, *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, Vol. 14.

Usage et mésusage de prégabaline (Lyrica®): appel à la vigilance. 28 janvier 2022.

vieillesse et sénescence: les modes animaux. 11 février 2022, internet.

VOILLOT Joséphine *MODELES D'EXPERIMENTATION ANIMALE ET CICATRISATION PULPAIRE*. Paris 7, s.n., 2019.

What's so special about model organisms. 2011, *Studies in History and Philosophy of science part*, pp.42:313-323.