



République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique

جامعة الشهيد حمدة لخضر الوادي

Université EchahidHammaLakdhar- EL OUED

كلية العلوم الطبيعية والحياة

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

قسم البيولوجيا الخلوية والجزيئية

Département de Biologie Cellulaire et Moléculaire

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Master Académique en Sciences biologiques

Spécialité : Toxicologie

THEME

*Enquête ethnobotanique sur les plantes médicinales
utilisées dans le traitement des troubles de l'addiction
dans les Régions Oued Righ et Oued souf*

Présenté Par :

M^{elle} : GASMI Maroua

M^{elle} : SLIMANI Nourelhouda

M^{elle} : DIB Kaoutar

M^{elle} : MIHOUBI SaraYasmina

Devant le jury composé de :

Présidente : LAIB Ibtissam

MAA université d'El Oued

Examinatrice : ZEGHIB Khaoula

MAA université d'El Oued

Promotrice : ADAIKA Aicha

Docteur université d'El Oued

Année Universitaire : 2024/2025

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciements

Avant tout Nous remercions Dieu, le tout puissant, de nous avoir données la force, le courage et la patience pour terminer ce modeste travail. Et nos parents pour tous ce qu'ils ont faits pour nous.

Nous tenons à exprimer notre remerciement et notre profonde gratitude à notre encadreur Madame ADAIKA Aicha , enseignante à l'université Eshahide HAMMA Lakhdar El Oeud qui a accepté de proposer, de nous encadrer et de diriger ce travail ainsi que pour son aide très précieuse.

Nous tenons à remercier respectivement tous les enseignants de la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, particulièrement ceux du département des Sciences biologiques pour la qualité des enseignements reçus et les innombrables soutiens durant tout le cursus universitaire.

Nous remercions les membres du jury ont honorées en acceptant d'examiner ce Travail.

*Nous remercions également Melle DJARALAH Marwa de nous avoir aidés à faire ce travail, qui nous a donné des informations utiles
Nous tenons à remercier tous les enquêteurs contribués à la réalisation de ce travail.*

*En fin, un grand merci à toute personne qui a contribué de près ou de loin à
La réalisation de ce travail.*

Nos remerciements s'adressent aussi à tous nos amis.



Dédicace

Ce travail a été accompli grâce à la grâce et au succès Allah Tout-Puissant, qui l'a rendu facile et nous a fait atteindre cette étape

Je dédie ce travail à l'esprit pur de mon père, qui m'a soutenu tout au long de ma vie. Mon père m'a toujours aidé sur le chemin du succès

*Je dédie ce travail à la source de tendresse, ma mère bien-aimée, qui m'a toujours encouragée.
Merci, maman*

Je dédie aussi ce travail à mes frères, ma famille, mes amis, mes voisins, mes collègues et tous mes professeurs.

Enfin et surtout, je dédie ce travail à tous ceux qui m'ont aidé, de près ou de loin, dans ma réussite

Nourelhouda



Dédicace

Je me prosterne devant le tout puissant ALLAH de m'avoir guidé en si bonne voie vers le savoir et la lumière, de m'avoir donné la santé, la force, la volonté et l'abnégation pour réaliser ce modeste travail

Que je dédie à :

A ma très chère mère

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.

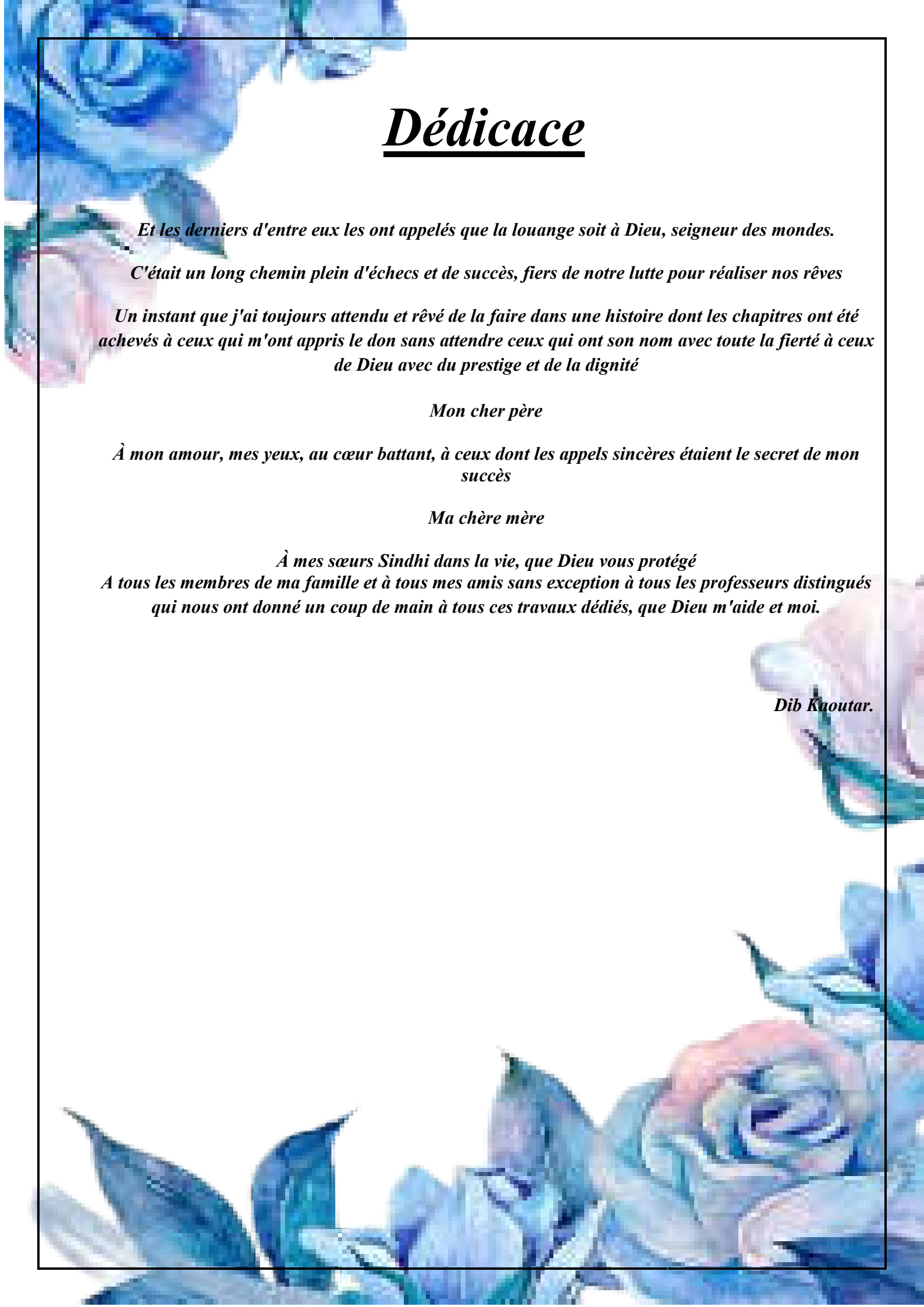
A mon très cher père

Tu as toujours été à mes côtés pour me soutenir et m'encourager. Que ce travail traduit ma gratitude et mon affection.

À mon cher frère Hamza et à toute ma famille

Tous ceux que je connais, et je connais en particulier Hadda, Bouthaina Et à tous ceux qui aiment le bon travail et ne reculent pas devant les obstacles de la vie

Marwa



Dédicace

Et les derniers d'entre eux les ont appelés que la louange soit à Dieu, seigneur des mondes.

C'était un long chemin plein d'échecs et de succès, fiers de notre lutte pour réaliser nos rêves

*Un instant que j'ai toujours attendu et rêvé de la faire dans une histoire dont les chapitres ont été
achevés à ceux qui m'ont appris le don sans attendre ceux qui ont son nom avec toute la fierté à ceux
de Dieu avec du prestige et de la dignité*

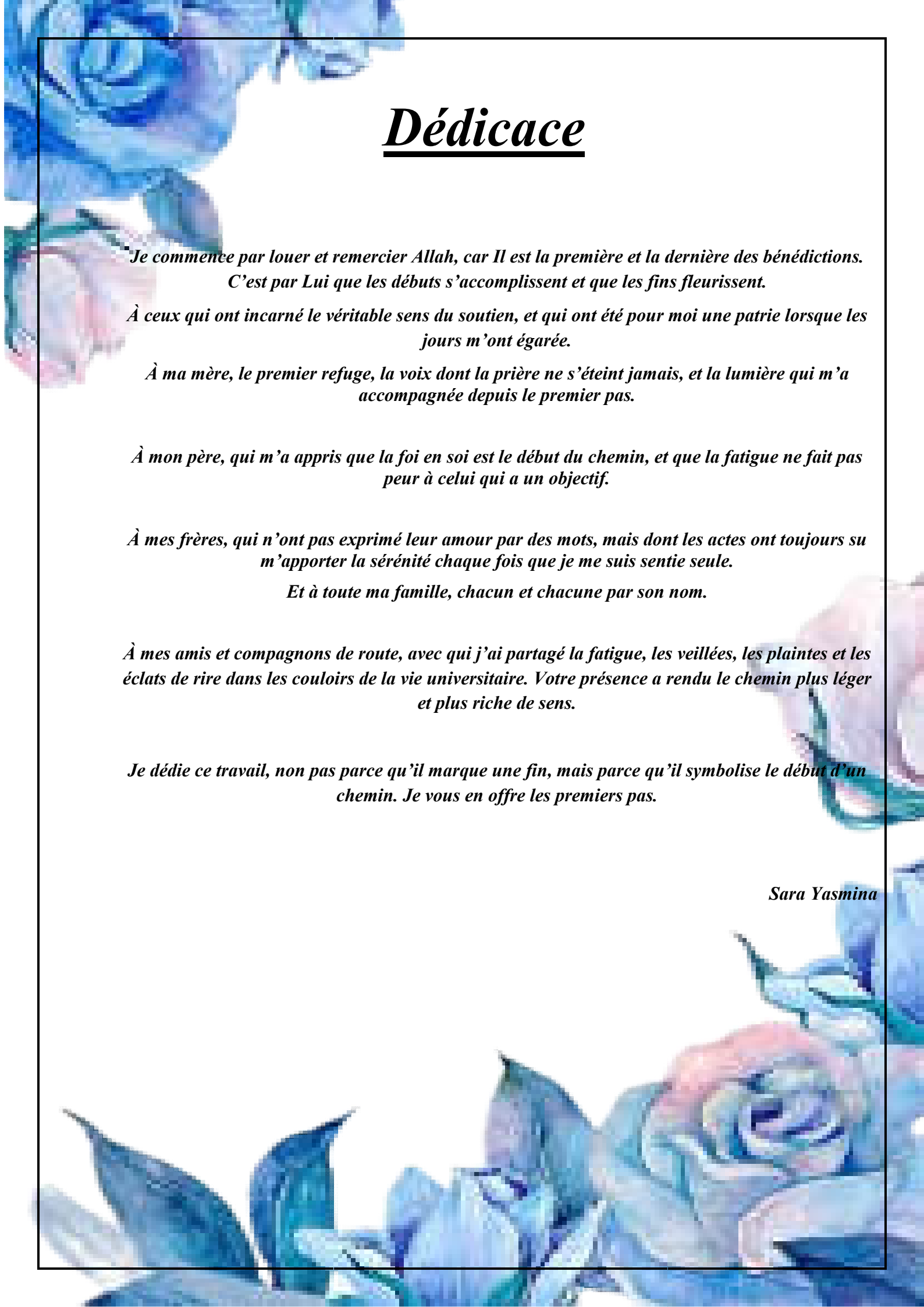
Mon cher père

*À mon amour, mes yeux, au cœur battant, à ceux dont les appels sincères étaient le secret de mon
succès*

Ma chère mère

*À mes sœurs Sindhi dans la vie, que Dieu vous protégé
A tous les membres de ma famille et à tous mes amis sans exception à tous les professeurs distingués
qui nous ont donné un coup de main à tous ces travaux dédiés, que Dieu m'aide et moi.*

Dib Kaoutar.



Dédicace

*Je commence par louer et remercier Allah, car Il est la première et la dernière des bénédictions.
C'est par Lui que les débuts s'accomplissent et que les fins fleurissent.*

*À ceux qui ont incarné le véritable sens du soutien, et qui ont été pour moi une patrie lorsque les
jours m'ont égarée.*

*À ma mère, le premier refuge, la voix dont la prière ne s'éteint jamais, et la lumière qui m'a
accompagnée depuis le premier pas.*

*À mon père, qui m'a appris que la foi en soi est le début du chemin, et que la fatigue ne fait pas
peur à celui qui a un objectif.*

*À mes frères, qui n'ont pas exprimé leur amour par des mots, mais dont les actes ont toujours su
m'apporter la sérénité chaque fois que je me suis sentie seule.*

Et à toute ma famille, chacun et chacune par son nom.

*À mes amis et compagnons de route, avec qui j'ai partagé la fatigue, les veillées, les plaintes et les
éclats de rire dans les couloirs de la vie universitaire. Votre présence a rendu le chemin plus léger
et plus riche de sens.*

*Je dédie ce travail, non pas parce qu'il marque une fin, mais parce qu'il symbolise le début d'un
chemin. Je vous en offre les premiers pas.*

Sara Yasmina

Résumé

Résumé

Ce travail vise à connaître les plantes médicinales les plus importantes utilisées dans le traitement de l'addiction et l'étendue de leur efficacité, en distribuant un questionnaire aux vendeurs de plantes médicinales dans la zone d'étude (Oued Righ et Oued souf). Collecter les plantes reconnues comme efficaces dans le plan traditionnel pour les étudier et assurer leur efficacité. Pour cela nous avons étudié en premier temps leurs propriétés pharmacocinétique et dynamique des principes actifs des plantes médicinales étudiées (10 principes actifs) par Swiss ADMET et leurs toxicité par l'outil, ProTox pour déterminer les caractéristiques de druglikenes. Les résultats du questionnaire ont montré que les plantes la plus utilisées pour le traitement des addictions sont el harmal, le fenugrec, Chardon marie, de nigelle, valeriana, ashwagandha, lobelia et iboga...ect .Les résultats d'étude in silico des principes actifs des plantes médicinales étudiées ont montré que les valeurs de ΔG de l'interaction entre le récepteur HT6-5 et les principes actifs de nous résultats étaient négatives et inférieures à 30, ce qui indique que les interactions sont spontanées. Les liaisons sont de type d'hydrogène et hydrophobes, d'ailleurs les résultats de Swiss ADME montrent que ces molécules pourraient être un futur médicament et elles répondent aux règles de lipinski et veber. En revanche, L'étude du serveur en ligne ProTox a montré que les composés ne sont pas toxiques. Ces résultats ont été confirmés in silico en utilisant l'autodocktools qui a montré qu'elles avaient le meilleur, interaction traduit par les valeurs de K et ΔG .

Mots-clés : Plantes médicinales, addiction, questionnaire, principes actifs, Swiss ADMET, ProTox, récepteur HT6-5, paramètres d'interaction .

Abstract

This work aims to know the most important medicinal plants used in the treatment of addiction and the extent of their effectiveness, by distributing a questionnaire to sellers of medicinal plants in the study area(Oued Righ et Oued souf). Collect plants recognized as effective in the traditional plan to study them and ensure their effectiveness. For this we first studied their pharmacokinetic propertiesand dynamicactive ingredients of medicinal plants studied (10 active ingredients) by Swiss ADMET and their toxicity by the tools, ProTox to determine the characteristics of druglikenes. The results of an in silico study of the active principles of the medicinal plants studied showed that the values of ΔG values of the interaction between the HT6-5 receptor and the active ingredients were negative and less than 30, indicating that the interactions are spontaneous. The bonds are hydrogen and hydrophobic, moreover the results of Swiss ADME show that these molecules could be a future drug and they meet the rules of lipiniski and veber. In contrast, the ProTox online server study showed that the compounds are not toxic. The results of the questionnaire showed that the most used plants for the treatment of addictions are el harmal, fenugreek, Thistle, nigella, valeriana, ashwagandha, lobelia and iboga... etc. These results were confirmed in silico using the autodock tools, which showed that they had the best interaction translated by the values of K and ΔG .

Keywords:Medicinal plants, addiction, questionnaire,active ingredients, Swiss ADMET, ProTox, HT6-5 receptor, interactionsparameters.

الملخص

يهدف هذا العمل إلى معرفة أهم النباتات الطبية المستخدمة في علاج الإدمان ومدى فعاليتها، وذلك من خلال توزيع استبيان على بائعي النباتات الطبية في منطقة الدراسة (وادي ربيع ووادي سوف). جمع النباتات المعترف بفعاليتها في الخطوة التقليدية لدراساتها والتأكد من فعاليتها. ولتحقيق هذه الغاية، قمنا أولاً بدراسة خصائص الدوائية والديناميكية للمواد الفعالة للنباتات الطبية المدروسة (10 مواد فعالة) باستخدام أداة SwissADMET وسميتها باستخدام أداة ProTox لتحديد خصائص الأدوية المشابهة. وأظهرت نتائج الاستبيان أن النباتات الأكثر استخداماً لعلاج الإدمان هي الحرمل ، الحلبة، شوكة الجمل، الحبة السوداء، الناردين، أشواغاندا، لوبيليا وإيبوجا... إلخ. وأظهرت نتائج الدراسة الحاسوبية للمواد الفعالة للنباتات الطبية المدروسة أن قيم ΔG للتفاعل بين مستقبل HT6-5 والمكونات النشطة كانت سلبية وأقل من 30، مما يشير إلى أن التفاعلات عفوية. الروابط هي عبارة عن هيدروجين وكارهة للماء، وعلاوة على ذلك تظهر نتائج SwissADMET أن هذه الجزيئات يمكن أن تكون دواء مستقبلياً وأنها تلبى قواعد ليبينيسكي وفيبر. في المقابل، أظهرت دراسة خادم ProTox عبر الإنترنت أن المركبات ليست سامة. في حين أن نتائج الحاسوب باستخدام أدوات autodocktools أظهرت أن لديهم أفضل تفاعل مترجم من خلال قيم K و ΔG .

الكلمات المفتاحية: النباتات الطبية، اضطرابات الإدمان، استبيان، SwissADMET، ProTox، مستقبلات HT6-5، معايير التفاعل.

Liste des Abréviations

Km	Kilomètre
Ha	Hectare
M	Mètre
Cm	Centimètre
ans	Année
UV	Ultraviolet
TH	Tyrosine hydroxylase
L	Litre
G	Gramme
°C	Degré Celsius
Kg	Kilogramme
m 3	Mètre cube
pH	Potentiel hydrogène
Mg	Magnesium
mm	Millimètre
km2	Kilomètre carré
L-DOPA	Lévodopa
T	Température
DAT	Lévodopa
VTa	Aire tegmentale ventrale
5HT6	5-Hydroxytryptamine receptor 6
D1	Récepteurs dopaminergiques
DL50	Dose létale médiane
Ga	Gallium
OMS	Organisation Mondiale de la Santé),
RCPG	Récepteur Couplé à une Protéine G
P450	Récepteur Couplé à une Protéine G
hTDO	Tryptophane 2,3-dioxygénase humaine
KJ	Kilojoule
m/s	Mètre/ seconde
%	Pourcentage
N°	Nombre

3D	Trois dimensions
PDB	Protein Data Bank
M	Molaire
CYP	Cytochrome P450
Log P	Logarithme du coefficient de partage
Log S	Logarithme de la solubilité
ADMET	Absorption, Distribution, Métabolisme, Excrétion, Toxicité
AMP	Adénosine monophosphate

Liste des Tableaux

Tableau	Titre	page
01	Famille de récepteurs à la dopamine et leurs cibles	17
02	Les zones d'études et nombre d'échantillons	41
03	Informations sur les récepteurs cibles choisies pour les études d'amarrage.	47
04	Paramètres d'amarrage sélectionnés pour 7YS6	49
05	Connaissances des enquêteurs pour le traitement de l'addiction aux plantes médicinales	56
06	Apprendre les propriétés thérapeutiques par des enquêteurs	56
07	Réponses d'enquêteurs concernant la réticence des clients à acheter des plantes médicinales destinées au traitement de la dépendance	57
08	Propriétés physicochimiques des composés étudiés.	62
09	Propriétés physicochimiques des composés et de l'Amitriptyline.	63
10	violations des règles de drug-likeness	63
11	Propriétés pharmacocinétiques des composés étudiés.	64
12	Propriétés pharmacocinétiques des composés étudiés et de l'Amitriptyline	65
13	Prédiction de la toxicité des composés.	66
14	Prédiction de la toxicité des composés étudiés et l'Amitriptyline.	67
15	Les structures des composés bioactifs dans les plantes.	68
16	Représentation de la structure Pdb des protéines utilisés	70
17	Valeurs des K et ΔG des composés étudiés obtenues par approche d'amarrage moléculaire	70
18	Distances des liaisons hydrogènes, et les atomes d'Harmaline et protéine 5HT6	72
19	Interaction de liaisons hydrophobique et atomes de Harmaline et protéine 5HT6	73
20	Distances des liaisons hydrogènes, et les atomes d' Withanolides et protéine 5HT6	73
21	Interaction de liaisons hydrophobique et atomes de Withanolides et protéine 5HT6	73
22	Distances des liaisons hydrogènes, et les atomes d'Acide Valérénique et protéine 5HT6	74
23	Interaction de liaisons hydrophobique et atomes d'Acide Valérénique et protéine 5HT6	74
24	Distances des liaisons hydrogènes, et les atomes d'Costunolide et protéine 5HT6	75
25	Interaction de liaisons hydrophobique et atomes de Costunolide et protéine 5HT6	75

26	Distances des liaisons hydrogènes, et les atomes d'Ibogaïne et protéine 5HT6	75
27	Interaction de liaisons hydrophobique et atomes d'Ibogaïne et protéine 5HT6	76
28	Interaction de liaisons hydrophobique et atomes de Spartéine et protéine 5HT6	76
29	Distances des liaisons hydrogènes, et les atomes de puerarin et protéine 5HT6	77
30	Interaction de liaisons hydrophobique et atomes de puerarin et protéine 5HT6	77
31	Distances des liaisons hydrogènes, et les atomes d' Hyperforine et protéine 5HT6	78
32	Interaction de liaisons hydrophobique et atomes de Hyperforine et protéine 5HT6	78
33	Distances des liaisons hydrogènes, et les atomes d'Acide Rosmarinique et protéine 5HT6	79
34	Interaction de liaisons hydrophobique et atomes d'Acide Rosmarinique et protéine 5HT6	79
35	Distances des liaisons hydrogènes, et les atomes d'Lobéline et protéine 5HT6	79
36	Interaction de liaisons hydrophobique et atomes de lobéline et protéine 5HT6	80
37	Interaction de liaisons hydrophobique et atomes d'amitriptyline et protéine 5HT6	80

Liste des Figures

Figure	Titre	Page
01	Structure chimique du polyphénol	8
02	Structure chimique de la lignine	8
03	Infusion des feuilles	10
04	Préparations des plantes médicinales sous forme poudrent	11
05	Préparations des plantes médicinales sous forme d'extraites	11
06	Biosynthèse des catécholamines	15
07	Synapse dopaminergique	16
08	Synthèse et dégradation de la sérotonine	18
09	Différents récepteurs du système sérotoninergique dans la synapse	19
10	Mécanisme d'action simplifié de la morphine, de l'alcool, de la nicotine, des stimulants, des cannabinoïdes sur le circuit de la récompense	24
11	Effet de la cocaïne sur la synapse	25
12	Effets opposés de la nicotine sur le cerveau. L'action de la nicotine sur l'activité des neurones dopaminergiques dépend de leurs projections	26
13	Système mésolimbique	27
14	Cycle de la dépendance	28
15	Schémas récapitulant l'action des certains des substances addictives et leur effet sur la synapse neuronale	29
16	La représentation schématique du docking de deux molécules	33
17	Principe générale d'un programme de docking moléculaire	34
18	Page d'accueil de serveur SwissADME	37
19	Page d'accueil du serveur Prottox.	37
20	Situation géographique de la région d'étude	40
21	Interface du logiciel Autodock tools-1.5.7	42
22	Interface du logiciel PyMOL	43
23	L'interface graphique de BioviaDiscoveryviewer.	43
24	L'interface graphique de la PBD.	44
25	L'interface graphique de PubChem	44
26	L'interface graphique du site web PLIP	45
27	Site de serveur SwissADME	45
28	Schéma général de la méthodologie de l'enquête	46
29	Nombre d'échantillons	53

30	Représentation graphique de sexe des enquêteurs	53
31	Représentation graphique de l'âge des enquêteurs	54
32	Représentation graphique de niveau d'instruction des enquêteurs	55
33	Représentation graphique de l'expérience des enquêteurs	55
34	Représentation graphique des connaissances de l'enquêteur sur le traitement de l'addiction avec des plantes médicinales.	56
35	Représentation graphique d'apprendre les propriétés thérapeutiques.	57
36	Représentation graphique des réponses de l'enquêteur à l'hésitation des clients à traiter la dépendance aux plantes médicinales.	57
37	Représentation graphique de la demande croissante de traitement à base de plantes contre l'addiction	58
38	Représentation graphique des réponses concernant l'information des enquêteurs sur les effets secondaires des plantes lors de leur utilisation	59
39	Représentation graphique existence de formations dans le domaine du traitement à base de plantes médicinales.	59
40	Plantes médicinales les plus importantes utilisées dans le traitement de la dépendance dans la zone d'étude	60
41	Certains types de dépendance traités avec des plantes médicinales dans la zone d'étude	60
42	La partie utilisée pour les plantes médicinales dans le traitement de la dépendance	60
43	Façons de traiter la dépendance aux plantes médicinales	60
44	Structure tridimensionnelle de Amitriptyline la téléchargé depuis pubchem	69
45	Poses d'amarrage de composés et l'Amitriptyline avec protéine 5HT6 (PDB ID : 7YS6) illustrant l'interaction de tous les ligands.	72
46	Site d'interaction entre les complexes étudiés et protéine 5HT6	82

Table des matières

Titre	Page
Remerciements	
Dédicace	
Résumés	
Liste des Abréviations	
Liste des Tableaux	
Liste des Figures	
Introduction	
Partie I Synthèse bibliographique Chapitre 1 : Les plantes médicinales et ethnobotaniques	
1.1. Plantes médicinales	6
1.1.1. Définition	6
1.1.2. Historique des plantes médicinales en Algérie	6
1.1.3. Origine et composition des plantes médicinales	7
1.1.3.1. Origine de plantes médicinales	7
1.1.3.2. Composition des plantes médicinales en substances actives	7
1.1.4. Formes d'utilisation et préparations des plantes	10
1.2. Phytothérapie	12
1.2.1. Définition	12
1.2.2. Types de phytothérapies	12
1.2.2.1. Phytothérapie traditionnelle	12
1.2.2.2. Phytothérapie clinique	12
1.3. Ethnobotanique	12
1.3.1. Définition	12
1.3.2. Historique de l'ethnobotanique	12
1.3.3. Intérêt de l'ethnobotanique	13
Chapitre 2 : Troubles addictifs	
2.1. Système monoaminergique	15
2.1.1. Système dopaminergique	15
2.1.1.1. Biosynthèse et métabolisme de la dopamine	15
2.1.1.2. Récepteurs dopaminergiques	16
2.1.2. Système sérotoninergique	17
2.1.2.1. Biosynthèse et métabolisme de la sérotonine	18
2.1.2.2. Stockage et dégradation	18

2.1.2.3. Récepteurs sérotoninergiques	19
2.1.3. Glutamate (GLU)	19
2.1.3.1. Récepteurs du glutamate	20
2.1.4. GABA	20
2.1.4.1. Récepteurs du GABA	21
2.1. Addiction	21
2.1.1. Définition	21
2.1.2. Dépendance	21
2.1.3. Types dépendance	21
2.1.3.1 .Dépendance physique	21
2.1.3.2 .Dépendance psychologique	22
2.1.4. Mécanismes substances psychoactives sur système nerveux	22
2.1.4.1. Dépresseurs	22
2.1.4.2. Stimulants	24
2.1.4.3. Perturbateurs	26
2.2. Présentation du système mésolimbique	27
2.3. Repères cliniques	27
2.4. Cycle de la dépendance	27
2.5. Addiction, sous la dépendance des liens bidirectionnels entre comportement et neurobiologie	28
2.5.1. Recherche de plaisir	28
2.5.2. Etat émotionnel négatif	29
2.5.3. Perte de contrôle	29
2.6. Façons dont les hallucinogènes affectent le cerveau	30
Chapitre 3 : Docking moléculaire	
3.1. Introduction	33
3.2. Docking moléculaire	33
3.3. Types de docking moléculaire	34
3.3.1. Docking rigide	34
3.3.2. Docking semi-flexible	34
3.3.4. Docking flexible	35
3.4. Outils du dockingmoléculaire	35
3.4.1. Récepteur	35
3.4.2. Ligand	36
3.5. Programme	36

3.6. Serveurs	36
Partie pratique	
Chapitre 4 : Matériels et méthodes	
4.1. Présentation de la région d'étude	40
4.2. Méthodologie d'étude	41
4.2.1. Objectifs d'étude	41
4.2.2. Choix de la zone enquêté	41
4.2.3. Présentation du guide d'enquête	42
4.2.4. Matériel	42
4.2.4.1. Fiche d'enquête	42
4.2.4.2. Outils du docking moléculaire	42
4.2.5. Méthodologie	45
4.2.5.1. Méthodologie de l'enquête	45
4.2.5.1.1. Méthodologie de collecte des données	45
4.2.5.1.2. Déroulement d'enquêtes	46
4.2.5.1.3. Traitement et analyse des données	46
4.2.5.2. Méthodologie du docking moléculaire	47
4.2.5.2.1. Préparation de protéine	47
4.2.5.2.2. Préparation des composés bioactifs	47
4.2.5.2.3. Processus le logiciel AutoDockTools	47
4.2.5.2.4. Procédure amarrage moléculaire	48
4.2.5.2.5. Etude des propriétés ADMET	49
Chapitre 5 : Résultats et discussion	
5.1. Présentation les résultats d'enquête	53
5.1.1. Identification vendeurs de plantes médicinales enquêtées	53
5.1.1.1. Nombre d'échantillons	53
5.1.1.2. Sexe	53
5.1.1.2. Age	54
5.1.1.3. Niveau d'instruction	54
5.1.1.4. Expérience	55
5.1.2. Traitement de l'addiction par les plantes médicinales	56
5.1.2.1. Connaissances des enquêteurs pour le traitement de l'addiction aux plantes médicinales	56
5.1.2.2. Apprendre les propriétés thérapeutiques par des enquêteurs	56
5.1.2.3. Les clients hésitent à acquérir des plantes de traitement addictif	57

5.1.2.4. Demande croissante de traitement à base de plantes contre l’addiction	58
5.1.2.5. Les vendeurs de plantes médicinales aux clients au sujet des effets secondaires lorsqu’ils sont utilisés dans le traitement.	58
5.1.2.6. Concernant l’existence de formations dans le domaine de la phytothérapie médicinale	59
5.1.2.7. Les plantes médicinales les plus importantes utilisées pour traiter de l’addiction dans la zone d’étude	60
5.2. Présentation les résultats d’étude in silico	62
5.2.1. Prédiction des propriétés ADMET	62
5.2.1.1. Propriétés physico-chimiques	62
5.2.1.2. Propriétés de similarité médicamenteuse	63
5.2.1.3. Propriétés pharmacocinétiques	64
5.2.2. Prédiction de la toxicité	66
5.2.3. Étude activité antidépresseur par amarrage moléculaire	67
5.2.3.1. Optimisation structurelle	68
5.2.3.2. Simulations d'amarrage	70
5.2.3.3. Interaction entre les protéines et les composés bioactifs	72
5.4. Discussion	83
Conclusion	86
Références bibliographiques	88
Annexes	97

Introduction

Introduction

Une plante médicinale est une plante utilisée pour ses propriétés particulières bénéfiques pour la santé humaine. L'utilisation des plantes médicinales est en croissance dans la plupart des pays du monde. Cette utilisation est principalement fondée sur l'idée que les plantes sont un moyen naturel de traitement pour vaincre la souffrance et d'améliorer la santé des humains **(Bouacheriène et Benrabia 2017)**.

L'Algérie est très riche en plantes médicinales dont la plupart se trouvent spontanément. La promotion de ces plantes demeure un domaine de grande importance pour le pays. Le potentiel floral Algérien montre une richesse inestimable, par sa biodiversité **(Amroune, 2018)**.

Durant des siècles et même des millénaires, nos ancêtres ont utilisé les plantes pour soulager leurs douleurs, guérir leurs maux et panser leurs blessures. De génération en génération, ils ont transmis leur savoir et leurs expériences simples en s'efforçant quand ils le pouvaient de les consigner par écrit. Ainsi, même actuellement, malgré le progrès de la pharmacologie, l'usage thérapeutique des plantes médicinales est très présent dans certains pays du monde et surtout les pays en voie de développement, en l'absence d'un système médical moderne **(Benkhniq et al, 2011)**. La valorisation des plantes aromatiques et médicinales (PAM) nécessite leur parfaite connaissance **(Jamal Eddine et al, 2017)**.

L'OMS définit l'addiction comme "un état de dépendance périodique ou chronique à des substances ou à des comportements". L'addiction se caractérise par l'impossibilité répétée de contrôler un comportement et par la poursuite de comportements en dépit de la connaissance de ses conséquences néfastes. Il peut s'agir d'addictions comportementales ou d'addictions à des produits (usage nocif ou dépendance). **(Inserm, 2014)**.

L'addiction est un trouble chronique du cerveau qui affecte le comportement, caractérisé par une perte de contrôle sur la consommation d'une substance ou d'un comportement, malgré les conséquences négatives. Il est un problème majeur de santé publique en raison de ses impacts psychologiques et sociaux **(Inserm, 2020)**. Compte tenu de son traitement limité, l'attention portée à l'utilisation des plantes médicinales augmente comme une alternative possible à ce qui nécessite une étude scientifique pour évaluer son efficacité lorsque nous pouvons poser les questions suivantes :

- Dans quelle mesure les connaissances traditionnelles sur les herbes médicinales contribuent-elles à des solutions efficaces pour les troubles de la dépendance ?
- Quelles sont ces plantes et quelle est leur efficacité ?

L'objectif est de collecter la liste des plantes médicinales utilisées en traitement traditionnel de l'addiction dans les régions d'Oued Righe (Touggourt, Djamaa, El Meghaier) et d'Oued Souf et étudier son efficacité. Ce travail a été réalisé en distribuant un questionnaire à certains vendeurs de plantes médicinales dans la zone d'étude en plus d'étudier leur efficacité par une technique docking moléculaire.

Notre travail est contenu deux parties distinguées :

- Une partie bibliographique constituée de trois chapitres :
 - ✓ Chapitre 1 : Les plantes médicinales et ethnobotaniques
 - ✓ chapitre 2 : Troubles addictifs
 - ✓ chapitre 3 : Docking moléculaire
- Une partie pratique constituée de deux chapitres :
 - ✓ Le premier chapitre est consacré matériels et méthodes
 - ✓ Le deuxième chapitre concerne les résultats obtenus ainsi la discussion de ces résultats
 - ✓ Enfin, une conclusion générale résume les différents résultats obtenus et les perspectives de ce travail.

Partie

Synthèsebibliographique

Chapitre 1

Les plantes médicinales et ethnobotaniques

1.1. Plantes médicinales

1.1.1. Définition

On appelle plante médicinale toute plante qui renferme un ou plusieurs principes actifs capables de prévenir, soulager ou guérir des maladies (**Aili et al, 1999, cités par Boughara , 2016**); et parfois toxique selon son dosage. Les plantes médicinales représentent une source considérable et permanente pour l'extraction de principe actif.

Les plantes médicinales sont utilisées pour leurs propriétés particulières bénéfiques pour la santé humaine (**Dutertre, 2011**). En effet, elles sont utilisées de différentes manières, décoction, macération et infusion. Une ou plusieurs de leurs parties peuvent être utilisées, racine, feuille, fleur (**Dutertre, 2011**).

Les plantes médicinales sont des drogues végétales au sens de la Pharmacopée européenne dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses. Il est peu fréquent que la plante soit utilisée entière, le plus souvent, il s'agit d'une ou de plusieurs parties qui peuvent avoir chacune des utilisations différentes (**Vercauteren, 2012**).

1.1.2. Historique des plantes médicinales en Algérie

Chaque culture a une histoire concernant l'utilisation des plantes médicinales pour traiter leur maux. En Algérie l'utilisation des plantes médicinales est vieille d'un millier d'années. Les premières écritures sur les plantes médicinales en Algérie et dans le Maghreb remontent au 9^e siècle où Ishak Ben Amran (docteur du prince de Kairouan, de la Tunisie) a laissé divers traités sur la médecine et les drogues simples. Et Abdallah Ben Lounès un docteur très habile né à Oran, qui a décrit aussi l'utilisation de beaucoup de plantes médicinales.

Même pendant le colonialisme Français de 1830 à 1962. Les botanistes ont réussi à cataloguer un grand nombre d'espèces comme médicinales, et un livre sur les plantes médicinales et aromatiques d'Algérie était publié en 1942 par Fourment et Roques, où ils ont mentionné 200 espèces décrites et étudiées, dont la plupart d'entre elles dans le Nord d'Algérie et seulement 6 espèces du Sahara. <<En Algérie les plantes médicinales occupent donc une place importante dans la médecine traditionnelle, qui, elle-même est largement employée dans divers domaines de la santé. Les algériens ont de plus en plus recours aux herbes médicinales : la demande a créé l'offre, et les magasins d'herbes médicinales se sont multipliés au cours des dernières années dans toutes les villes du pays (Dr Walid Messaoud) (**Brahim, 2023**).

1.1.3. Origine et composition des plantes médicinales

On différencie deux catégories de plantes médicinales : les plantes spontanées, également appelées sauvages, et les plantes cultivées.

1.1.3.1. Origine de plantes médicinales

➤ Les plantes spontanées

De nombreuses plantes médicinales essentielles poussent encore à l'état sauvage. Les plantes spontanées représentent toujours une part importante du marché, leur répartition étant étroitement liée aux caractéristiques du sol et, surtout, aux conditions de leur habitat, telles que l'humidité, le vent, la température ou encore la lumière (**Chabrier, 2010**).

➤ Les plantes cultivées

Exemple spécifique d'une plante introduite délibérément, cultivée dans les champs, les pelouses, les jardins, les espaces urbains ou le long des routes (**Bakchich, 2010**) reboisement en plantes médicinales joue un rôle essentiel dans l'approvisionnement du marché, tout en contribuant à la préservation de la biodiversité floristique. Cette démarche offre de nombreux avantages :

- Les plantes peuvent être obtenues sans entrer dans la forêt pour détruire les espèces sauvages.
- Fournir des revenus substantiels aux agriculteurs qui les cultivent. (**Bouacherine et Ben Rabia, 2017**).

1.1.3.2. Composition des plantes médicinales en substances actives

Les principes actifs des plantes médicinales peuvent varier en fonction de la plante :

- **Les polyphénols** : ou composés phénoliques, constituent une vaste catégorie de substances chimiques présentes dans les plantes, principalement au niveau des tissus superficiels. Ce sont des composés phytochimiques polyhydroxylés caractérisés par la présence d'au moins un noyau aromatique à 6 carbones. Ils se divisent en plusieurs sous-classes principales, notamment les acides phénoliques, les flavonoïdes, les lignines, les tanins, entre autres (**Baouane et Rezzik, 2017**).

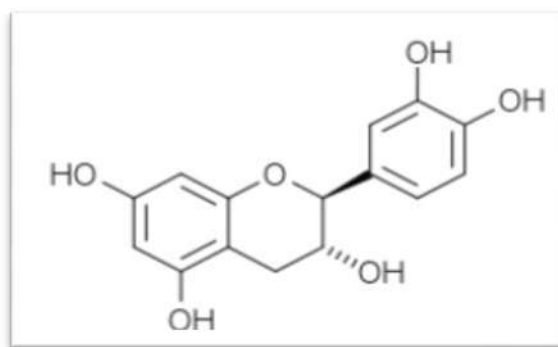


Figure 01 : Structure chimique du polyphénol (Google 2025).

• **Les acides phénoliques** : Les phénols, ou acides phénoliques, sont de petites molécules caractérisées par un cycle benzénique associé à au moins un groupement hydroxyle. Ils peuvent subir des modifications telles que l'estérification, l'éthérification ou la liaison à des sucres sous forme d'hétérosides. Ces composés présentent une bonne solubilité dans les solvants polaires et leur biosynthèse provient de précurseurs acides benzoïques et cinnamiques (Seghaouil et al, 2017).

• **Les flavonoïdes** : sont des composés polyphénoliques, constituent la catégorie la plus répandue des composés phénoliques. En tant que métabolites secondaires, ils jouent plusieurs rôles dans les plantes, tels que la protection contre les rayons UV, la pigmentation, la stimulation des nodules de fixation de l'azote et le renforcement de la résistance aux maladies (Chira et al, 2008).

• **La lignine** : L'accumulation de composés dans les parois cellulaires, notamment au niveau du tissu de sclérenchyme et d'autres structures similaires, joue un rôle essentiel. La fermeté des fibres est préservée grâce à la sève brute qui se trouve au cœur des fruits. (Guelmine, 2018).

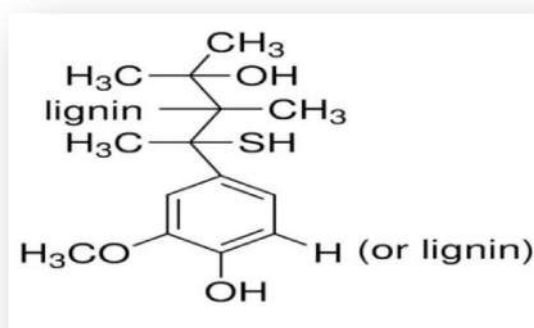


Figure 02 : Structure chimique de la lignine (Google 2025).

- **Les tanins** : sont des composés organiques présents dans toutes les plantes. Ils ont la capacité de précipiter les protéines et les métaux lourds. Ces substances contribuent à la régénération des tissus, ainsi qu'à la régulation de la circulation veineuse. De plus, elles aident à atténuer les rides de la peau (**Kansole, 2009**).
- **Les coumarines** : Présentes sous diverses formes, se retrouvent dans de nombreuses régions à travers le monde et possèdent une grande variété de propriétés, parfois très contrastées. Certaines se distinguent par leur efficacité en tant qu'anticoagulants, tandis que d'autres sont reconnues pour leurs bienfaits dans le traitement de troubles cutanés (**Habibatni, 2009**).
- **Les anthocyanes** : Sont issus de l'hydrolyse des anthocyanides (flavonoïdes proches des flavones), qui donnent aux fleurs et aux fruits leurs teintes bleue, rouge ou pourpre (**Messioughi, 2010**).
- **Alcaloïdes** : Riches en azote et constituent une source de toxicité (**Azouaou et al, 2020**) de caractère alcalin et de structure complexe ; ils sont rencontrés dans plusieurs familles de plantes, la plupart des alcaloïdes sont solubles dans l'eau et l'alcool et ont un goût amer et certains sont fortement toxiques (**Gaci et Lahiani, 2017**).
- **Terpènes et stéroïdes** : Les composés naturels incluent un vaste ensemble appelé les terpénoïdes. Leur grande diversité s'explique par le nombre de structures de base qui les constituent. De plus, ils présentent généralement des propriétés lipophiles, dont l'intensité varie d'un composé à l'autre. Ces molécules peuvent se présenter sous différentes formes, telles que des huiles essentielles, des parfums et des arômes dans les plantes, ainsi que des pigments, des hormones ou des stérols (**Guelmine, 2018**).
- **Huiles essentielles** : sont des composés extrêmement complexes constitués de substances volatiles et aromatiques. Elles proviennent de matières premières végétales qui confèrent aux plantes une odeur distinctive. Présentes dans les organes sécréteurs, elles jouent un rôle clé en protégeant les plantes contre un excès de lumière tout en attirant les insectes pollinisateurs (**Laifaoui et Aissaoui, 2019**).
- **La gélule** : est une forme récente de prise d'un traitement phytothérapique avec des enveloppes 100 % végétales ; elle permet une haute concentration de produits actifs avec des poudres micronisées ou des nébulisâtes. La quantité de plante dans une gélule est limitée à 500/750 mg de plante séchée, ce qui peut nécessiter la prise d'un nombre important de gélules.

- **La fumigation** : est l'utilisation des vapeurs ou fumées de l'ébullition des plantes ou de leur combustion.

1.1.4. Formes d'utilisation et préparations des plantes

Les modes d'utilisation des plantes sont divers selon qu'elles sont prescrites : par voie interne (absorption orale, gargarisme, bains de bouche), ou externe (cataplasme, lotion, gargarisme, bain, injection cavités naturelles, fumigation) (**Léard et al, 2015**).

- ✓ **Infusion** : Cette méthode consiste à verser de l'eau bouillante sur la plante, puis à couvrir le tout et laisser infuser entre 2 et 15 minutes. Elle est particulièrement adaptée aux parties délicates des plantes, comme les fleurs et les feuilles (**Lori et al, 2005**).



Figure 03 : Infusion des feuilles (Prise par Bailiche , Mars 2022).

- ✓ **Décoction** : Les plantes bouillies sont incluses ; cela s'applique à l'écorce, aux racines, aux tiges et aux fruits. Le temps d'ébullition est généralement de 10 à 30 minutes (**Létard et al, 2015**).
- ✓ **Macération** : procédé de dissolution et d'extraction partielle par un solvant donné. Consistant à maintenir, pendant plusieurs heures, la matière première en contact, à froid, avec ce solvant .Le produit obtenu est un macéré où un macérât (**Ouedraogo, 2021**).
- ✓ **Poudre** : Les drogues séchées sont très souvent utilisées sous forme de poudre. Plantes en poudre pour les soins de la peau Interne (avalé ou absorbé par la muqueuse buccale) et externe (comme base pour les pansements, qui peuvent être mélangés avec des onguents) (**Bouziane, 2017**).



Figure 04 : Préparations des plantes médicinales sous forme poudrent (Google 2025).

- ✓ **Teinture :** Elle est obtenue à partir de poudres végétales sèches et son titre alcoolique varie selon le type de la drogue. Il peut être à 60° (principes actifs très solubles), à 70°, à 80° ou à 90° (ex : produits résineux et huiles volatiles). (Lori et al, 2005)
- ✓ **Extrait :** Sont obtenus en traitant la plante dans une solution vaporisable (éther, eau, alcool,) par divers procédés d'extraction (macération, infusion, décoction, ...etc.).



Figure 05 : Préparations des plantes médicinales sous forme d'extraites (Google 2025).

- ✓ **Cataplasmes :** Les plantes sont grossièrement hachées avant d'être chauffées dans une casserole avec une petite quantité d'eau. Laissez mijoter pendant deux à trois minutes. Pressez ensuite les herbes et appliquez-les directement sur la zone à traiter. Recouvrez avec une bande ou un morceau de gaze (Nogaret, 2003).
- ✓ **Huile essentiel :** En distillant la plante dans l'eau ou en distillation à la vapeur ou autre procédé. Ils contiennent des concentrations très élevées de principes actifs par rapport aux plantes fraîches, mais ne contiennent pas le totum de la plante (Létard et al, 2015).
- ✓ **Lotion :** La lotion désigne un liquide obtenu par infusion ou décoction de plantes aux propriétés émollientes ou vulnérables. Elle est appliquée sur la zone à traiter à l'aide d'un coton hydrophile ou d'un linge fin imprégné, par légers passages (Delille, 2007).

1.2. Phytothérapie

1.2.1. Définition

Le terme « Phytothérapie », provient du grec « phyton» qui signifie « plante » et «thérapein» qui désigne« soigner » (**Moatti et al.1983, cités par Delaldja et Djoubar, 2017**).

La Phytothérapie est connue comme étant une discipline destinée à prévenir et à traiter certains troubles fonctionnels et/ou certains états pathologiques au moyen de plantes, de parties de plantes ou de préparations à base de plantes qu'elles soient consommées ou utilisées en voie externe (**Wicht et Anton, 2003**).

1.2.2. Types de phytothérapies

1.2.2.1. Phytothérapie traditionnelle

C'est une thérapie de subrogation qui a pour but de traiter les symptômes d'une affection. Ses origines peuvent parfois être très anciennes et elle se base sur l'utilisation de plantes selon les vertus découvertes empiriquement.

1.2.2.2. Phytothérapie clinique

C'est une médecine de terrain dans laquelle le malade passe avant la maladie. Un diagnostic global du patient et de son environnement est indispensable pour déterminer le traitement, ainsi qu'un examen clinique complet (**Moreau, 2003, cité par Bouharkat et Derouich, 2020**).

1.3. Ethnobotanique

1.3.1. Définition

L'ethnobotanique est l'étude de la relation entre les plantes et les personnes : de "ethno" l'étude des personnes et de "botanique" - l'étude des plantes. L'ethnobotanique est considérée comme une branche de l'ethnobiologie en étudiant la relation complexe entre les plantes et les cultures. L'ethnobotanique se concentre sur la façon dont les sociétés humaines utilisent, gèrent et perçoivent les plantes, y compris celles utilisées dans l'alimentation, la médecine, la divination, les cosmétiques, la teinture, les textiles, l'architecture, les outils, l'argent, les vêtements, les rituels, la vie sociale et la musique (**Ashok et al, 2017**).

1.3.2. Historique de l'ethnobotanique

L'ethnobotanique est une discipline scientifique dont le terme remonte à 1895, utilisé pour la première fois par Harshberger. À l'origine, il renvoyait à l'étude des vestiges végétaux

découverts sur des sites archéologiques. En 1940, son champ d'application s'est élargi pour inclure l'analyse des interactions entre l'Homme et son environnement végétal. Plus tard, en 1954, Conklin l'a intégrée dans les catégories de l'ethnoscience, également appelée science des peuples (**Martin, 1995**).

1.3.3. Intérêt de l'ethnobotanique

L'étude souligne l'importance de la valeur d'usage ethnobotanique en tant qu'outil essentiel pour identifier les espèces prioritaires dans les plans d'aménagement. Cette approche vise non seulement à répondre aux besoins des populations en termes d'utilisation, mais également à renforcer la conservation des espèces (**Dossou, 2010**).

L'étude ethnobotanique aide à identifier les éléments impliqués et pris en compte dans le contexte de l'expérience de la maladie (**Valadeau, 2010**).

Chapitre 2

Troubles addictifs

2.1. Système monoaminergique

2.1.1. Système dopaminergique

Depuis les années 1960, la dopamine est reconnue comme un neuromédiateur essentiel au fonctionnement du cerveau. Elle est une monoamine appartenant à la famille des catécholamines. la dopamine a été impliquée tant dans le contrôle de la motricité que dans celui des processus émotionnels et cognitifs. Il ne faut néanmoins pas perdre de vue que la dopamine est un médiateur important au niveau périphérique, qui régule de nombreuses fonctions (vasomotrices, digestives, rénales, immunitaires) (Régis et al, 2019).

2.1.1.1. Biosynthèse et métabolisme de la dopamine

La dopamine est produite dans les neurones à partir de la tyrosine, un acide aminé qui, après avoir été hydroxylé par l'enzyme tyrosine hydroxylase (TH), se transforme en L-DOPA. L'activité de la TH est d'ailleurs reconnue comme l'étape limitante dans la biosynthèse des catécholamines. Par la suite, la L-DOPA est convertie en dopamine grâce à l'action de la DOPA décarboxylase (Connors, 1997).

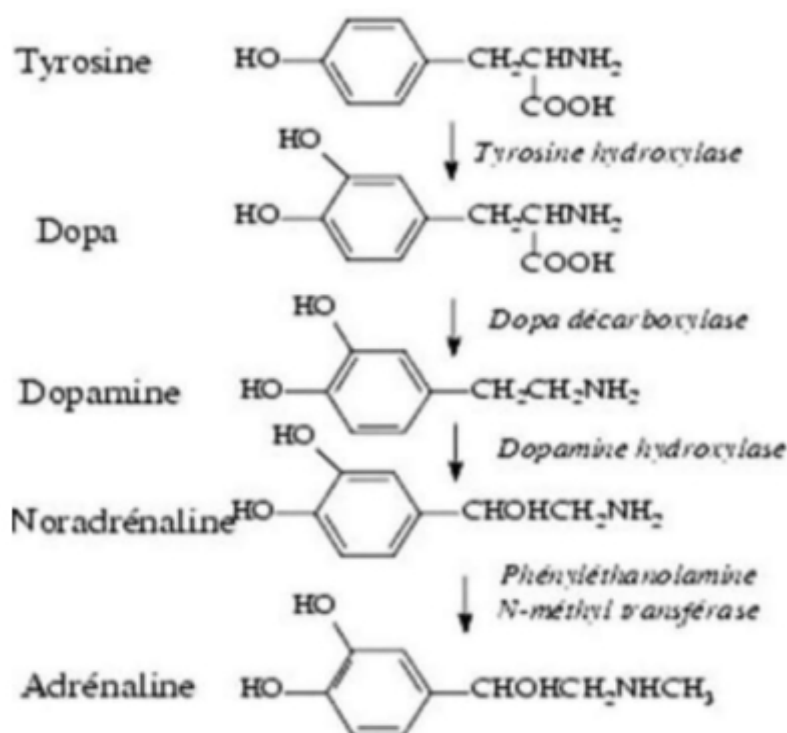


Figure 06 : Biosynthèse des catécholamines (d'Allain, 2004).

Le stockage de la dopamine dans les terminaisons nerveuses se fait dans des vésicules synaptiques par l'intermédiaire des transporteurs vésiculaires des mono amines VMAT-1 et -2

alors que la dopamine cytosolique libre se dégrade en acide dihydroxyphénylacétique (DOPAC) via les monoamines oxydases intraneurales (MAO) (Youdim *et al*, 2006).

La dopamine est stockée dans les vésicules synaptiques à une concentration élevée et libérée en réponse à un potentiel d'action. La dopamine libérée active des récepteurs sur les éléments postsynaptiques et des autorécepteurs sur les neurones présynaptiques, modulant ainsi la libération. La dopamine est ensuite éliminée par deux voies principales : la recapture par la DAT ou la dégradation par la MAO (Eriksen *et al*, 2010). Cela se produit dans la majorité des zones du cerveau, y compris le striatum et les ganglions de la base. Environ 80 % de la dopamine présente dans la fente synaptique est ainsi éliminée. Une partie de la dopamine recyclée est dégradée par la monoamine oxydase (MAO) intra-neuronale, tandis que le reste est stocké dans des vésicules synaptiques, tout comme la dopamine nouvellement synthétisée. la deuxième méthode d'élimination implique le catabolisme de la dopamine résiduelle au niveau de la fente synaptique, où elle est transformée en métabolite par deux enzymes : la catéchol-O-méthyltransférase (COMT) et la MAO extraneuronale (Youdim *et al*, 2006).

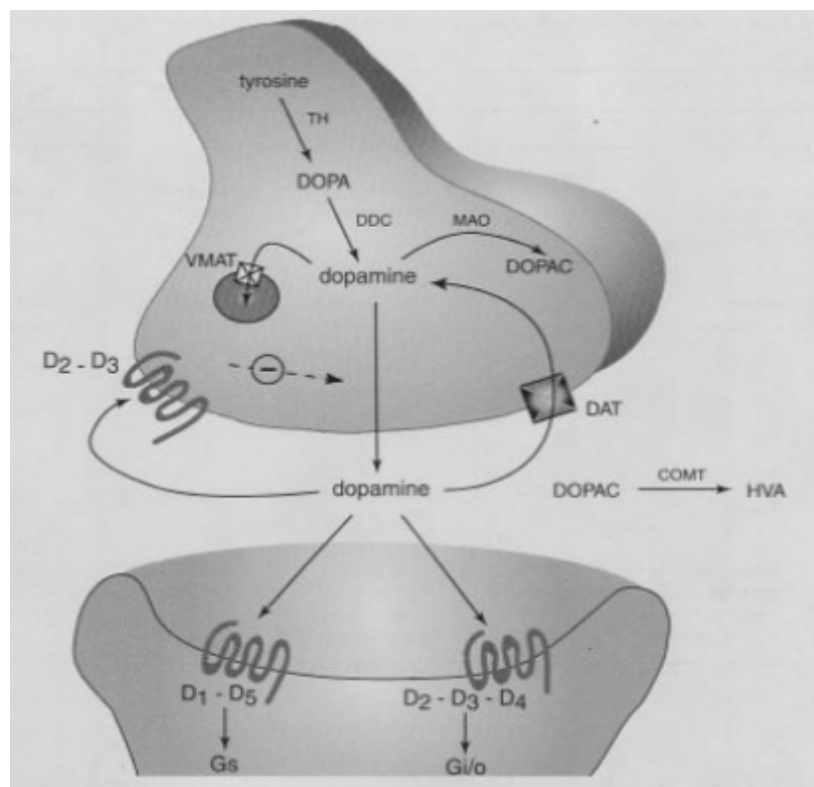


Figure 07 : Synapse dopaminergique (Landry, Gies, 2009).

2.1.1.2. Récepteurs dopaminergiques

La dopamine exerce ses effets en se liant à des récepteurs spécifiques situés sur la membrane, qui font partie de la famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires

couplés à une protéine G. Cinq récepteurs dopaminergiques distincts ont été identifiés, caractérisés et classés en deux sous-familles : la sous-famille D1 et la sous-famille D2, en fonction de leurs propriétés biochimiques et pharmacologiques. La sous-famille D1 comprend les récepteurs D1 et D5, tandis que la sous-famille D2 regroupe les récepteurs D2, D3 et D4 (Bordet, R. 2004).

Tableau 01 : Famille de récepteurs à la dopamine et leurs cibles (Landry, Gies. 2009).

	Famille de type D1		Famille de type D2		
	D1	D5	D2	D3	D4
Protéine G	Gs	Gs	Gi	Gi	Gi
Localisation central	Striatum, noyau accumbens, tubercules olfactifs, cortex	Hippocampe, hypothalamus	Striatum, substance noire, noyau accumbens, tubercules olfactifs, cortex, VTA	Tubercules olfactifs, noyau accumbens, VTA	Amygdale, cortex, hippocampe
Localisation périphérique	Artères, rein, tractus digestif	Artères, rein, tractus digestif	Terminaison synaptiques, systèmes-nerveux entérique, area postrema, hypophyse	rein, area postrema	rein, cœur

2.1.2. Système serotoninergique

La sérotonine, également connue sous le nom de 5- hydroxytryptamine (5-HT), est une indolamine appartenant à la famille des monoamines. On la trouve à la fois dans le système nerveux central (SNC) et à la périphérie de l'organisme. Elle est principalement présente sous forme d'hormone locale (Autacoïde) et, dans une moindre mesure, en tant que neurotransmetteur. Environ 98 % de la sérotonine dans le corps se situe à la périphérie, notamment dans les plaquettes (David Gardier, 2016). Il contrôle de nombreuses fonctions cérébrales, notamment les cycles du sommeil, la thermorégulation, le comportement de faim

et de satiété, le comportement sexuel et la perception de la douleur. De plus, les troubles neurologiques et psychologiques tels que la dépression, la fatigue et l'anxiété sont associés à un dysfonctionnement des neurones sérotoninergiques (**Hamon et Gozlan. 1993**).

2.1.2.1. Biosynthèse et métabolisme de la sérotonine

La 5-HT, également connue sous le nom de sérotonine, est une indolamine produite à partir du tryptophane, un acide aminé essentiel. Sa biosynthèse s'effectue en deux étapes principales : d'abord, le tryptophane est transformé en 5- hydroxytryptophane grâce à l'action de l'enzyme tryptophane hydroxylase. Ensuite, le 5- hydroxytryptophane est converti en 5- hydroxytryptamine par l'enzyme décarboxylase des acides aminés L-aromatiques, qui n'est pas spécifique à ce substrat (**tyce, 1990**). La réaction enzymatique catalysée par la tryptophane hydroxylase est reconnue comme l'étape limitant de la synthèse de la sérotonine (5-HT).

En effet, l'approvisionnement en tryptophane repose non seulement sur l'apport alimentaire en protéines, mais également sur la concentration d'autres acides aminés tels que la phénylalanine, la leucine et la méthionine, qui entrent en compétition avec le tryptophane pour utiliser le même transporteur nécessaire à son passage dans le cerveau (**Frazer, Hensler, 1990**).

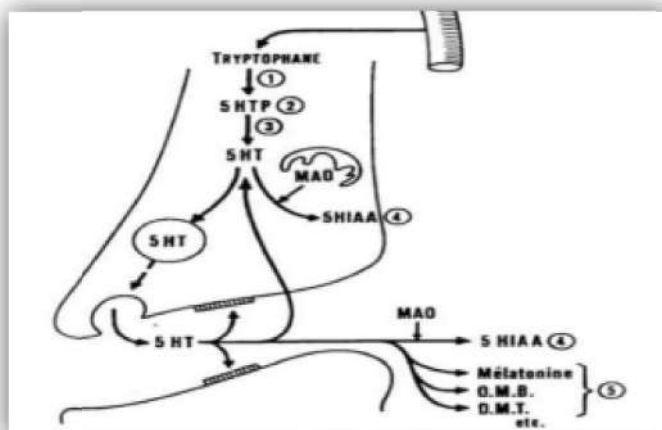


Figure 08 : Synthèse et dégradation de la sérotonine (Hamon, 1983).

2.1.2.2. Stockage et dégradation

Après sa synthèse, la 5-HT est prise en charge par un transporteur vésiculaire des monoamines, le VMAT2 (Vesicular Monoamine Transporter 2), qui l'intègre dans des vésicules synaptiques où elle est stockée jusqu'à son utilisation lors de la neurotransmission (**Stahl, 2010**). La dégradation principale de la sérotonine est assurée par l'enzyme monoamine oxydase A (MAO A), suivie de l'action d'un aldéhyde déshydrogénase, ce qui aboutit à la

production d'acide 5- hydroxyindolacétique (5-HIAA). En second lieu, une réductase intervient pour former le 5- hydroxytryptophol (5-HTOL) (**Webster, 2001**). Une autre voie de dégradation mineure conduit à la formation de la N- acétyl-sérotonine grâce à une N- acétyltransférase, suivie par la conversion en mélatonine via une hydroxyindole O- méthyltransférase (**Jacquot, 1989**).

2.1.2.3. Récepteurs sérotoninergiques

Les récepteurs de la sérotonine présentent une grande diversité, avec 14 types identifiés jusqu'à ce jour (5HT1A, 5HT1B, 5HT1D, 5HT1E, 5HT1F, 5HT2A, 5HT2B, 5HT2C, 5HT3, 5HT4, 5HT5A, 5HT5B, 5HT6, 5HT7). Le génome humain contient 18 gènes qui codent pour ces récepteurs, les quels sont répartis en deux grandes familles. L'une d'elles inclut le 5HT3, un récepteur ion tropique disposant d'une structure typique semblable à celle des canaux ioniques. L'autre famille regroupe les récepteurs restants, qui sont de nature métabotropique et couplés à une protéine G (RCPG) (**Shpakov, 2009**).

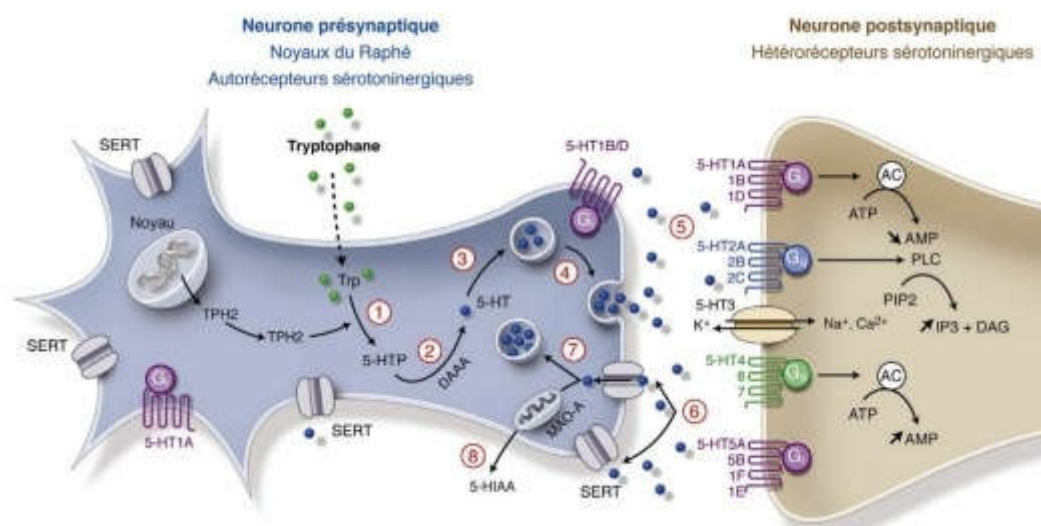


Figure 09 : Différents récepteurs du système sérotoninergique dans la synapse
(David, Gardier, 2016)

2.1.3. Glutamate (GLU)

Le glutamate est une petite molécule de faible poids moléculaire. Il est composé d'un acide carboxylique (COOH), d'un groupement amine (NH₂) et finalement d'une chaîne latérale (CH₂CH₂COOH) qui lui est propre (**Brosnan 2013**).

Grâce à la présence d'un groupement carboxyle et d'une fonction amine, le glutamate appartient à la vaste famille des acides aminés. Ces derniers constituent les éléments de base

des protéines, ce qui fait du glutamate un acteur essentiel dans la formation des protéines cellulaires. Mais son rôle ne s'arrête pas là : le glutamate joue également un rôle clé en tant que messager dans le système nerveux central (SNC). Il facilite la transmission des informations entre les neurones en agissant comme un neurotransmetteur. À ce titre, il est reconnu comme le principal neurotransmetteur excitateur du SNC (**Hackett, Ueda 2015**).

2.1.3.1. Récepteurs du glutamate

Comme tout neurotransmetteur, le glutamate, lorsqu'il est libéré dans la fente synaptique, interagit avec divers types de récepteurs classés selon leur mode de transmission. Ces récepteurs se regroupent en deux grandes catégories : les récepteurs ionotropiques (iGluR) et les récepteurs métabotropiques (mGluR).

Les récepteurs ionotropiques (iGluRs) sont des récepteurs canaux, distribués dans des synapses excitatrices du SNC (**Bekkers , Stevens 1989**). On retrouve dans le SNC, quatre sous types de récepteurs ionotropiques classés selon la composition de leur sous unités, leur propriétés pharmacologiques ainsi que les courants générés suite à leur activation : Les récepteurs AMPA (a-amino-3-hydroxy-5-méthylisoxazole-4-propionate), les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate), les récepteurs kaïnate et les récepteurs deltas (**Hadzic, Jack, et Wahle 2017**).

Les récepteurs métabotropiques (mGluRs) appartiennent à la famille des récepteurs à sept domaines transmembranaires couplés aux protéines G, et se présentent sous forme de **dimères** (**Reiner, Levitz 2018**). On en distingue huit types, regroupés en trois familles selon leur homologie de séquence, leurs propriétés pharmacologiques et les voies de signalisation intracellulaire qui leur sont associées, notamment en lien avec la protéine Gα (**Niswender, Conn 2010**).

2.1.4. GABA

L'acide γ -aminobutyrique, ou GABA, est le neurotransmetteur inhibiteur le plus répandu dans le cerveau des mammifères. Environ 20 à 30 % des neurones du système nerveux central sont GABAergiques, (**Rudolph et al., 2011**).

Synthétisé directement dans les neurones, le GABA est ensuite stocké dans des vésicules synaptiques. Lorsqu'un neurone est activé, le GABA est libéré au niveau de la synapse, où il peut agir soit sur les récepteurs postsynaptiques pour produire une inhibition phasique localisée, soit se diffuser dans l'espace extracellulaire en provoquant une inhibition tonique à distance (**Farrant et Nusser, 2005**).

2.1.4.1. Récepteurs du GABA

Il est capable d'activer deux types de récepteurs : les canaux à ions chlorure dépendants d'un ligand, principalement représentés par les récepteurs GABA de type A (ou, plus rarement, les récepteurs de type C, beaucoup moins répandus (**Bormann et al., 2000**), ainsi que les récepteurs métallotropes de type B liés aux protéines G (**Couve et al., 2000**).

2.1. Addiction**2.1.1. Définition**

L'addiction se définit comme une maladie cérébrale chronique et récurrente, marquée par une recherche et une consommation compulsives de substances légales ou illégales, ou encore par l'adoption de comportements à risque, et ce, malgré la pleine conscience de leurs effets néfastes (**Afder, 2017**). Plus simplement, elle est perçue comme un état de dépendance envers une substance, souvent désignée par le terme drogue. Cette affection mentale chronique se caractérise par un besoin intense et incontrôlable de rechercher et consommer cette substance.

Les addictions représentent des pathologies durables, se traduisant par une incapacité à maîtriser un comportement et par la poursuite de celui-ci, en dépit des répercussions négatives qu'il engendre (**Papet, Senon, 2017**).

2.1.2. Dépendance

C'est un état psychique, parfois également physique, qui découle de l'interaction entre un organisme vivant et une substance. Il se manifeste par des modifications comportementales et diverses réactions, incluant inévitablement une impulsion à consommer cette substance de manière continue ou intermittente. Cette consommation vise à retrouver ses effets psychiques ou, dans certains cas, à soulager l'inconfort lié au manque. Cet état peut aller de pair avec une tolérance, mais ce n'est pas systématique (**Papet, Senon, 2017**).

2.1.3. Types dépendance**2.1.3.1. Dépendance physique**

La dépendance physique survient lorsque l'organisme s'adapte progressivement à l'utilisation répétée et excessive d'un psychotrope, jusqu'à en devenir dépendant pour assurer son fonctionnement normal. Cette adaptation impose la présence continue de la substance à une certaine concentration dans le corps. Si cette concentration chute en dessous d'un seuil critique, cela provoque un dérèglement du système nerveux, accompagné d'un ensemble de

signes et de symptômes regroupés sous le nom de syndrome de sevrage. L'apparition, l'intensité, la durée et la nature de ce syndrome varient en fonction de plusieurs facteurs, tels que le type de psychotrope consommé, les doses ingérées, la fréquence et la durée d'utilisation, ainsi que les caractéristiques biologiques et socioculturelles propres à chaque individu (**Ben amar, 2007**).

2.1.3.2. Dépendance psychologique

La dépendance psychologique est un état impliquant que l'arrêt ou la réduction abrupte de la dose d'un psychotrope produit des symptômes psychologiques caractérisés par une préoccupation émotionnelle et mentale liée aux effets du psychotrope et par un désir obsédant (en anglais, *craving*) et persistant de reprendre de nouveau la drogue (**Ben amar, 2007**).

2.1.4. Mécanismes substances psychoactives sur système nerveux

2.1.4.1. Dépresseurs

✓ Mécanisme d'action d'alcool

L'alcool influence le système nerveux central (SNC) en altérant l'activité de divers neurotransmetteurs et récepteurs. Il amplifie l'effet inhibiteur du GABA (acide gamma-aminobutyrique), le principal neurotransmetteur inhibiteur du cerveau, en se fixant sur les récepteurs GABA-A. Cette interaction provoque une augmentation du flux d'ions chlorure dans les neurones, ce qui hyper polarise la membrane cellulaire, diminue l'excitabilité des neurones et engendre des effets sédatifs, anxiolytiques et relaxants (**Koob, Volkow, 2010**).

L'alcool agit également en inhibant l'effet du glutamate, qui est le principal neurotransmetteur excitateur du cerveau, en bloquant les récepteurs NMDA (N-méthyl-D-aspartate). Cette inhibition limite l'activité neuronale et amplifie les effets dépresseurs de l'alcool sur le système nerveux central, se traduisant par une réduction des réflexes, une somnolence accrue et des perturbations de la coordination motrice (**Chapman, Plaat, 2009**).

L'alcool provoque aussi sur le système dopaminergique en stimulant la libération de dopamine dans le noyau accumbens, une zone centrale du circuit de la récompense. Cette élévation du taux de dopamine engendre des sensations de plaisir et de satisfaction, ce qui favorise la répétition du comportement de consommation et participe à l'installation de la dépendance (**Enoch, 2006**). Avec une consommation prolongée, le cerveau s'ajuste en modifiant l'expression des récepteurs GABA et NMDA, en plus d'altérer d'autres systèmes de neurotransmetteurs. Ces changements neurochimiques conduisent au développement d'une tolérance, où des doses croissantes d'alcool deviennent nécessaires pour ressentir les mêmes

effets, ainsi qu'à une dépendance, marquée par des symptômes de sevrage tels que l'anxiété, l'agitation, les tremblements, et dans les cas les plus graves, des convulsions et un delirium tremens (Spanagel.2009).

L'alcool influence le système nerveux central en modifiant les systèmes GABAergiques, glutamatergiques et dopaminergiques, provoquant des effets immédiats tels que la relaxation et la désinhibition. Cependant, à long terme, il peut entraîner une tolérance, une dépendance et des dommages neurologiques. Ces mécanismes sont à l'origine des effets psychoactifs de l'alcool ainsi que des défis liés à l'arrêt de sa consommation (Sullivan, Pfefferbaum, 2005).

✓ Mécanisme d'action de morphine

La morphine, un opioïde puissant, agit principalement en se liant aux récepteurs opioïdes de type mu (μ), qui appartiennent à la famille des récepteurs couplés aux protéines G (RCPG). Cette liaison entraîne l'activation de voies de signalisation intracellulaires, conduisant à une inhibition de l'adénylatecyclase et à une diminution de la production d'AMP cyclique (AMPC) (Pathan, Williams, 2012).

L'activation des récepteurs μ par la morphine provoque une hyperpolarisation des neurones en augmentant le flux sortant d'ions potassium (K^+) tout en réduisant l'entrée d'ions calcium (Ca^{2+}). Cette action diminue l'excitabilité des neurones et inhibe la libération de neurotransmetteurs comme la substance P et le glutamate, ce qui freine la transmission de la douleur au niveau de la moelle épinière et du cerveau (Kieffer, Evans, 2009).

La morphine agit également en stimulant la libération de dopamine dans le noyau accumbens, un effet lié à l'inhibition des interneurones GABAergiques situés dans l'aire tegmentale ventrale (VTA). Cette augmentation de dopamine active alors le circuit de la récompense, générant une sensation d'euphorie qui participe à son fort potentiel addictif (Williams, Christie, Manzoni, 2001).

✓ Mécanisme d'action de benzodiazépines

Les benzodiazépines (BZD) exercent leur effet via une action agoniste sélective sur un récepteur central intégré au complexe connu sous le nom de "récepteurs macromoléculaires GABA-oméga". Plus précisément, elles interagissent avec des sites de liaison spécifiques situés au niveau du complexe macromoléculaire des récepteurs GABA de type A (GABAA). En modulant ces récepteurs, les BZD facilitent l'ouverture du canal chlore induite par l'acide γ -aminobutyrique (GABA). Ainsi, les récepteurs GABAA représentent la cible principale des

BZD, qui renforcent l'effet inhibiteur du GABA sur le système nerveux central (SNC). Les différentes benzodiazépines se distinguent par leur affinité pour ces récepteurs, mais elles partagent toutes, à divers degrés, des effets myorelaxants, anxiolytiques, sédatifs, hypnotiques, anticonvulsivants et amnésiants (Buxeraud, Faure, 2019).

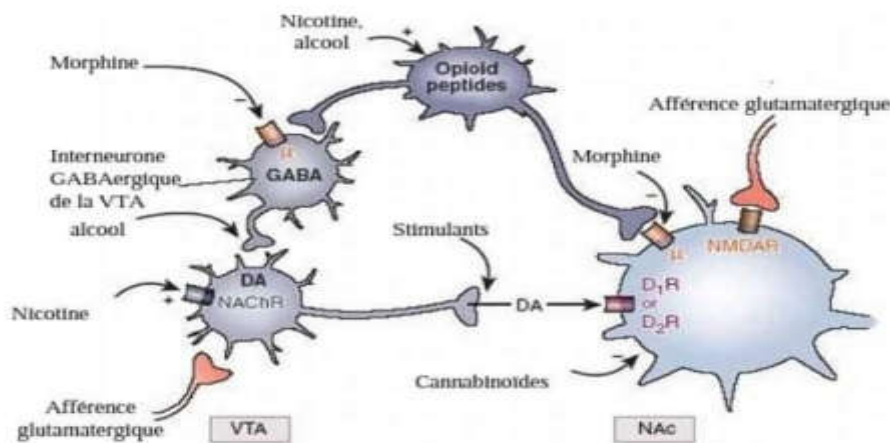


Figure 10 : Mécanisme d'action simplifié de la morphine, de l'alcool, de la nicotine, des stimulants, des cannabinoïdes sur le circuit de la récompense (Hyman et al, 2006).

✓ Mécanisme d'action de l'Héroïne

Les interneurons GABA-ergiques possèdent des récepteurs aux opioïdes. Lorsque les métabolites de l'héroïne se fixent sur ces récepteurs, ils provoquent une hyperpolarisation de l'interneurone, ce qui entraîne son inhibition. Ainsi, l'interneurone n'exerce plus son rôle inhibiteur sur les neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale (ATV), ce qui conduit à une libération massive de dopamine. Cette augmentation considérable de dopamine est responsable de la sensation de plaisir intense et d'euphorie ressentie après une prise d'héroïne. Cette expérience engendre un renforcement positif vis-à-vis de la substance, incitant l'utilisateur à chercher à revivre cette sensation agréable. En d'autres termes, le plaisir perçu pousse à reproduire le contexte ayant généré cette sensation. Par ailleurs, plus le stimulus de la drogue est intense et agit comme un renforcement positif sur le comportement, moins l'individu sera réceptif à d'autres sources de satisfaction comme manger ou boire (Mengarduque, 2015).

2.1.4.2. Stimulants

✓ Mécanisme d'action de la cocaïne

Elle agit principalement en perturbant le système dopaminergique. En inhibant le transporteur de la dopamine (DAT), elle bloque la recapture de ce neurotransmetteur essentiel

au circuit de la récompense. Cela entraîne une accumulation excessive de dopamine dans la synapse, prolongeant et intensifiant ses effets, ce qui génère une sensation marquée de plaisir intense (Volkow, Wang, 2008).

En plus de son action sur la dopamine, la cocaïne affecte également d'autres neurotransmetteurs, tels que la sérotonine et la noradrénaline, en bloquant leurs transporteurs respectifs (SERT et NET) (Koob, Volkow, 2010).

Avec une utilisation répétée, la cocaïne induit des adaptations neurochimiques et structurelles dans le cerveau. Elle provoque une désensibilisation des récepteurs dopaminergiques et une altération des voies de signalisation intracellulaires, ce qui réduit la sensibilité aux stimuli naturels de récompense et augmente le besoin de consommer davantage de cocaïne pour obtenir les mêmes effets (tolérance) (Nestler, 2005).

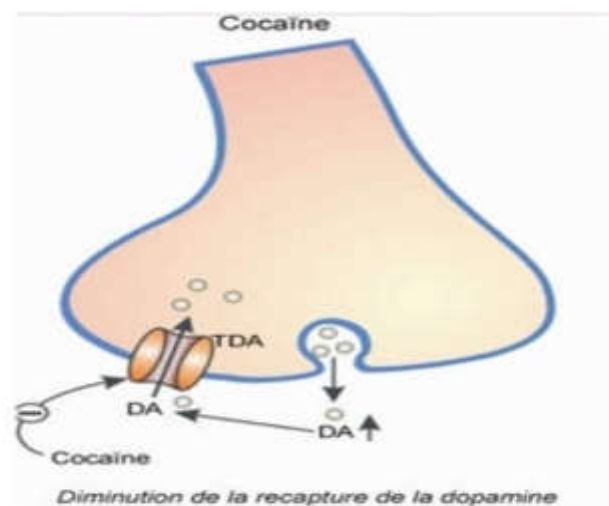


Figure 11 : Effet de la cocaïne sur la synapse (Lemière, 2016).

✓ Mécanisme d'action du Tabac

Lorsque le tabac est consommé, la nicotine qu'il contient se lie aux récepteurs nicotiques (nAChRs) de type $\beta 2$ situés dans le cerveau. Cela déclenche l'activation du "circuit de la récompense" et provoque la libération de dopamine. À l'instar d'autres substances addictives, la nicotine modifie progressivement le fonctionnement de ce circuit, incitant à une consommation répétée et conduisant, à terme, à une véritable dépendance. Cette perspective a été particulièrement soutenue par des études sur l'autostimulation des neurones dopaminergiques de l'aire tegmentale ventrale, qui ont montré que la simple activation de ces neurones peut reproduire les effets caractéristiques de l'état de dépendance à une drogue. Cependant, il convient de noter que la nicotine possède également des propriétés anxiogènes (Nguyen et al, 2021).

Des recherches récentes, basées sur des enregistrements électro physiologiques, ont montré que la nicotine agit simultanément en activant et en inhibant deux sous-populations distinctes de neurones à dopamine. Les neurones stimulés par la nicotine envoient leurs projections vers le noyau accumbens, tandis que ceux inhibés orientent leurs projections vers l'amygdale. En manipulant ces deux circuits, les chercheurs ont confirmé que ces populations neuronales remplissent des fonctions opposées : l'activation des neurones dopaminergiques projetant vers le noyau accumbens joue un rôle clé dans le mécanisme de renforcement lié à la consommation de drogue, tandis que l'inhibition des neurones projetant vers l'amygdale est associée à l'apparition d'un comportement anxieux. Ces travaux mettent en lumière une modulation spécifique du système dopaminergique par la nicotine, en fonction des destinations neuronales. Ils révèlent ainsi deux effets antagonistes de cette substance : un effet de récompense, favorisant la consommation, mais aussi un effet anxiogène, potentiellement dissuasif vis-à-vis de l'envie de consommer davantage (Nguyen *et al*, 2021).

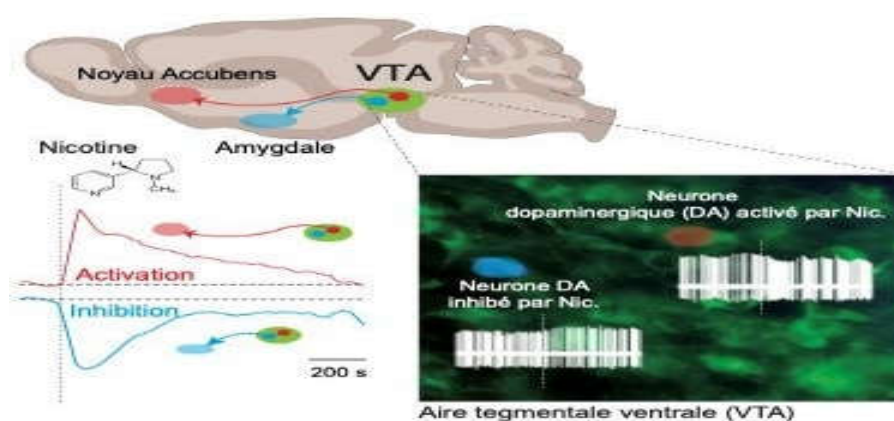


Figure 12 : Effets opposés de la nicotine sur le cerveau. L'action de la nicotine sur l'activité des neurones dopaminergiques dépend de leurs projections (Nguyen *et al*, 2021).

2.1.4.3. Perturbateurs

✓ Mécanisme d'action de cannabis

Le cannabis exerce ses effets principalement par le biais de son composé psychoactif, le Δ^9 -tétrahydrocannabinol (THC). Ce dernier se fixe aux récepteurs cannabinoïdes de type 1 (CB1), lesquels appartiennent au système endocannabinoïde. Ce système joue un rôle clé dans la régulation de fonctions comme la mémoire, l'apprentissage, la motivation et la perception (Pertwee, 2008).

L'activation des récepteurs CB1 par le THC réduit la libération de neurotransmetteurs comme le glutamate et le GABA, ce qui influence l'excitabilité neuronale. Cette modulation provoque une diversité d'effets psychoactifs (Mechoulam, Parker, 2013). Ainsi,

l'accroissement de la libération de dopamine, dans la coque (« shell ») du noyau accumbens et dans le cortex préfrontal, est un maillon essentiel du « système derécompense». Ceci apparente la dopamine à l'amine du plaisir (**Costentin, 1999**).

2.2. Présentation du système mésolimbique

Le système mésolimbique est formé de neurones dopaminergiques du mésencéphale (neurones qui synthétisent la dopamine comme neurotransmetteur). Leurs corps cellulaires sont situés dans l'aire tegmento-ventrale (ATV) et leurs axones projettent au noyau accumbens, au tubercule olfactif, au cortex frontal et à l'amygdale (**Constance, 2006**).

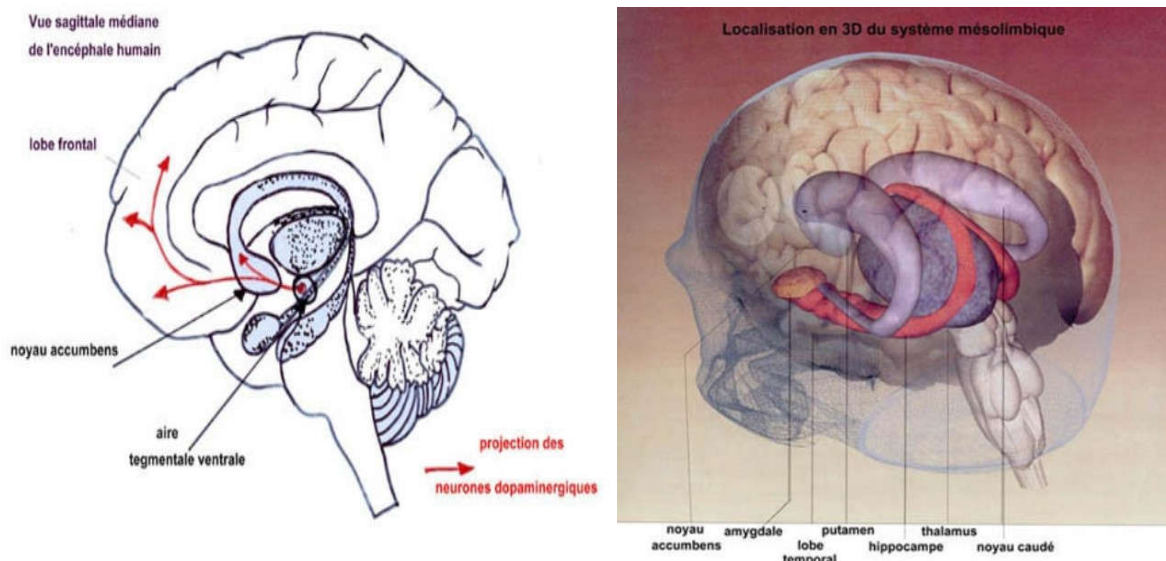


Figure 13 : Système méso limbique (Constance, 2006).

2.3. Repères cliniques

Les classifications actuelles ont fait apparaître, depuis 1987, la catégorie diagnostique des troubles liés aux substances. Ces troubles sont des pathologies au même titre que les troubles anxieux, de l'humeur ou pathologies au même titre que les troubles anxieux, de l'humeur ou schizophréniques. La communauté scientifique internationale identifie trois types de comportements de consommation de substances psychoactives qui sont : l'usage, l'abus (ou utilisation nocive pour la santé ou usage nocif) et la dépendance (**Xavier et Liot, 2009**).

2.4. Cycle de la dépendance

En général, on obtient de la substance l'effet recherché : réprimer une émotion, oublier des problèmes... mais cet effet est momentané. Et lorsque l'effet s'estompe, les problèmes, eux, restent. **Stanton Peele (1977)** explique que la substance a un effet qui « supprime l'anxiété et qui (paradoxalement) diminue la capacité de l'individu à faire face à la vie, de sorte que toutes les situations anxiogènes de la vie s'aggravent pour lui. » Et comme les situations

anxiogènes s'aggravent, la tentation de les fuir, elle, augmente autant. C'est pourquoi l'on parle de « cycle de la dépendance ». Ce cycle peut s'illustrer par schéma ci-dessous :

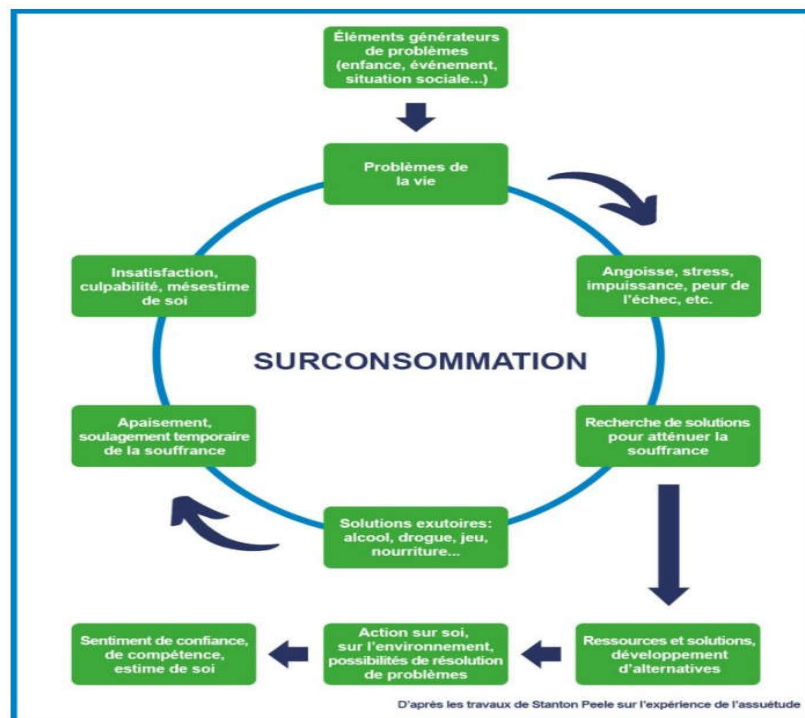


Figure 14 : Cycle de la dépendance (Stanton ,1977)

2.5. Addiction, sous la dépendance des liens bidirectionnels entre comportement et neurobiologie

L'installation d'une addiction implique trois stades successifs :

2.5.1. Recherche de plaisir

Le premier stade résulte de l'activation du circuit cérébral de la récompense par la substance consommée (ou la pratique réalisée). Ce circuit est sous la dépendance de la dopamine, dans le noyau accumbens. La répétition de cette consommation va conditionner la personne (apprentissage pavlovien), et des décharges de dopamine vont progressivement être libérées par anticipation, prédisant l'arrivée de la récompense. Ainsi, la reproduction de la situation (environnement ou état mental) associée à la consommation ou à la pratique va favoriser une nouvelle consommation. C'est la phase de recherche de plaisir. D'autres systèmes de neurotransmission sont modifiés en parallèle, comme ceux mettant en jeu de la sérotonine ou les récepteurs aux endorphines. Ces derniers deviennent moins sensibles aux molécules endogènes habituellement impliquées dans l'antalgie et la sensation de bien-être, et la production naturelle d'endorphines diminue. Dès lors, le plaisir n'est plus obtenu que par

l'apport de la substance extérieure, ce qui induit une augmentation de la tolérance à cette substance et une sensation de manque dès l'arrêt de sa consommation. (Inserm ,2025).

2.5.2. Etat émotionnel négatif

Le second stade est celui où le taux de dopamine libéré à chaque consommation diminue progressivement, rendant le circuit de la récompense beaucoup moins sensible à toutes les molécules qui le stimulent habituellement. Par ailleurs, les décharges répétées de dopamine conduisent à une modification du fonctionnement de l'amygdale cérébrale, rendant l'individu plus stressé, avec des émotions plus négatives (dysphorie). Aussi, ce qui apportaient du plaisir au quotidien devient moins motivants et seule un accroissement de la dose de substance consommée (ou du temps de pratique) peut à la fois satisfaire le circuit de la récompense et soulager de la dysphorie. A ce stade, la consommation ou la pratique excessive vise donc à sortir d'un état émotionnel négatif, et non plus à prendre du plaisir. Cette phase est en outre associée à une perte progressive de la plasticité cérébrale, c'est-à-dire la capacité des neurones à se réorganiser entre eux pour intégrer de nouvelles données (Inserm ,2025).

2.5.3. Perte de contrôle

Durant le troisième stade, l'altération des circuits de la récompense et des émotions est telle que des processus contrôlés par le cortex préfrontal sont modifiés : il s'agit notamment des capacités d'autorégulation, de la prise de décision ou de la capacité à résister aux envies de consommer. Ce stade de perte de contrôle (ou *craving*) explique les rechutes répétées, même lorsque le désir d'arrêter est sincère (Inserm, 2025).

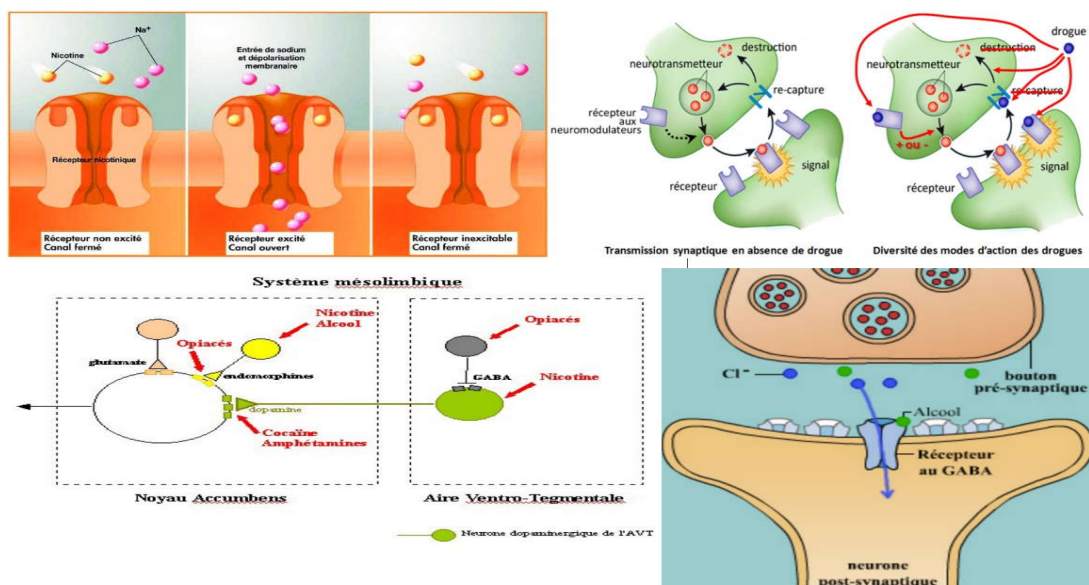


Figure 15 : Schémas récapitulants l'action des certains des substances addictives et leur effet sur la synapse neuronale (National géographique, 2017).

Les drogues interagissent différemment avec la dopamine, mais ont toutes pour effet d'inonder artificiellement le cerveau de la molécule. L'héroïne enraye l'inhibition des neurones qui sécrètent le neurotransmetteur, la cocaïne diminue son élimination au niveau de la synapse - la zone d'échange entre deux neurones, et la méthamphétamine favorise le transport de la molécule d'un neurone à l'autre. d'autres aires cérébrales entrent en jeu dans le phénomène de manque : les neurones du striatum dorsal, situés sous le cortex, contribuent à identifier des schémas agréables liés à la prise de drogue ; le glutamate, un acide aminé produit par le cortex préfrontal, interagit avec la dopamine pour déclencher des visualisations qui annoncent le manque ; enfin, les amygdales cérébrales – les pôles des émotions – sont stimulées pour se souvenir à la fois du manque et du plaisir liés à la prise d'une substance. Dans ces conditions, difficile de se libérer de sa dépendance.

2.6. Façons dont les hallucinogènes affectent le cerveau

Les hallucinogènes sont des substances qui provoquent des distorsions de la pensée et/ou des effets dissociatifs. Sous l'influence de ces substances, les personnes ressentent une perception altérée de la réalité. Cela peut prendre la forme d'hallucinations visuelles ou auditives : voir ou entendre des choses qui n'existent pas réellement (Ashley, 2022).

Selon le centre Ashley Addiction Treatment (2022).L'étude des substances hallucinogènes se poursuit, mais de nombreuses inconnues subsistent. Ce que l'on sait, c'est que les hallucinogènes provoquent leurs effets psychotropes en perturbant le fonctionnement des neurotransmetteurs dans le cerveau. Cela peut entraîner plusieurs troubles, notamment :

- **Interférence avec les circuits cérébraux :** les substances hallucinogènes bloquent les circuits neuronaux qui utilisent la sérotonine. Cela peut entraîner une diminution des perceptions sensorielles et conduire à des délires, des cauchemars et des hallucinations.
- **Perturbation du fonctionnement du cortex préfrontal :** Le cortex préfrontal est le siège des fonctions exécutives cérébrales. Les hallucinogènes perturbent ces fonctions et entraînent un déclin cognitif.
- **Perturbation des niveaux de glutamate :** Le glutamate, une substance chimique présente dans le cerveau, nous aide à réguler nos émotions et nos perceptions. En interférant avec les niveaux de glutamate, les hallucinogènes provoquent des effets dissociatifs.
- **Potentiel de psychose persistante :** Il s'agit d'un type de trouble mental à long terme qui provoque de la paranoïa, des changements d'humeur soudains, des pensées désorganisées et des troubles visuels.

- **Trouble persistant de la perception hallucinogène :** le trouble persistant de la perception hallucinogène (TPPH) est un état récurrent de flashbacks, d'hallucinations ou de troubles visuels. Ces événements peuvent survenir peu après la consommation de la substance, ou un an plus tard.

Chapitre 3

Docking moléculaire

3.1. Introduction

Le docking moléculaire *in silico* a pour objectif de prédire la configuration d'un complexe moléculaire en partant des molécules isolées. Cette approche est nettement plus simple à réaliser, plus économique et plus rapide que les méthodes expérimentales *in vitro*.

Les logiciels de docking s'avèrent être des outils précieux en biologie, pharmacie et médecine. Leur utilité réside dans le fait que la majorité des principes actifs se présentent sous forme de petites molécules, appelées ligands, qui interagissent avec une cible biologique d'intérêt thérapeutique, souvent une protéine jouant le rôle de récepteur. Cette interaction vise à moduler le mécanisme dans lequel cette protéine est impliquée (Grosdidier, 2007).

3.2. Docking moléculaire

L'amarrage moléculaire est une approche empirique largement employée pour prédire l'affinité entre deux molécules. Cette méthode est particulièrement utile pour estimer l'affinité d'un ligand en vers une protéine, tout en identifiant les orientations et positions les plus favorables pour leur interaction. Elle permet ainsi d'explorer le lien potentiel entre le ligand et la protéine cible. Actuellement, cet outil est très prisé dans la recherche de nouvelles molécules à vocation thérapeutique. Il offre la possibilité d'effectuer des criblages rapides et peu onéreux pour repérer des composés susceptibles de présenter une forte activité sur une cible enzymatique spécifique ou, inversement, pour déterminer les cibles potentielles de molécules présentant une activité biologique prometteuse. En outre, lorsque la structure tridimensionnelle de la protéine cible est connue, l'amarrage moléculaire peut mettre en lumière des régions et des résidus clé pouvant être explorés afin d'optimiser l'affinité entre le ligand et sa cible. Cet outil s'avère également pertinent pour affiner la sélectivité d'une molécule en vers une ou plusieurs protéines différentes (Traore, 2016).

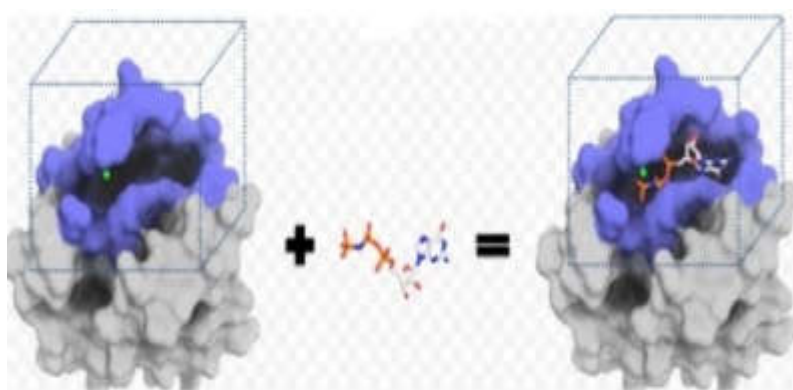


Figure 16 : La représentation schématique du docking de deux molécules (Allam ,2020)

Le docking est réalisé par deux étapes interdépendantes :

- **La première étape** consiste à rechercher et à générer toutes les conformations envisageables, ce qui implique d'explorer les différents modes d'interaction possibles entre la protéine et le ligand. L'objectif est de parcourir de manière optimale l'espace conformationnel à la fin d'identifier l'énergie minimale globale.
- **La deuxième étape** repose sur une fonction de score, une donnée numérique conçue pour déterminer la conformation qui représente au mieux le mode d'interaction le plus précis entre un ligand et son récepteur. Cela se fait en calculant rapidement l'énergie libre totale du complexe protéine-ligand formé, marquant ainsi la phase d'évaluation par le score des protéines (Halperin et al, 2002).

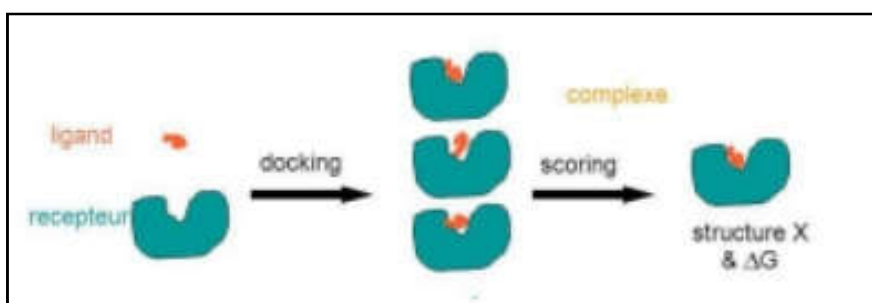


Figure 17 : Principe générale d'un programme de docking moléculaire (Chen, 2004).

3.3. Types de docking moléculaire

Nous distinguons trois niveaux de docking :

3.3.1. Docking rigide

Pour les méthodes de docking rigide, la recherche de la pose optimale se concentre exclusivement sur le positionnement. Cela implique une exploration exhaustive dans un espace discrétisé des six degrés de liberté. Bien que certains programmes n'appartiennent pas à la catégorie des techniques de docking rigide, ils intègrent souvent plusieurs étapes successives d'optimisation, dont certaines étapes initiales peuvent s'apparenter à une approche de docking rigide (Beautrait, 2008).

3.3.2. Docking semi-flexible

Lors de l'exploration de l'espace conformationnel des ligands, le nombre élevé de degrés de liberté peut représenter un véritable obstacle, en particulier pour les molécules très flexibles. Dans ce type de situation, les méthodes de recherche exhaustives se révèlent souvent inadaptées, car elles exigent d'importantes simplifications lors de l'échantillonnage. Pour pallier ces limitations, des algorithmes dits de fragmentation sont utilisés. Ces derniers

permettent de construire le ligand de manière incrémentielle à l'intérieur du site actif de la protéine, limitant ainsi l'espace des conformations au voisinage d'un ensemble initial d'états simplifiés. Cette approche, qui repose sur une stratégie de recherche par construction et existe sous différentes variantes, est notamment mise en œuvre dans des programmes tels que DOCK, FLEXX et Hammerhead (**Dar A.M., Mir S. 2017**).

3.3.3. Docking flexible

Lorsque les méthodes de docking intègrent la flexibilité du ligand, deux étapes principales sont réalisées successivement tout au long du processus. La première consiste en une exploration de l'espace conformationnel afin d'identifier, parmi les différentes conformations générées, celle qui correspond à la conformation bioactive. La deuxième étape repose sur l'évaluation de ces conformations à l'aide d'une fonction de score. Divers algorithmes permettent de traiter la flexibilité du ligand, parmi lesquels on retrouve les approches systématiques (fragmentation et reconstruction), les méthodes aléatoires, ainsi que les méthodes basées sur des simulations comme la dynamique moléculaire (**Bitencourt , De Azevedo , 2019**).

3.4. Outils du docking moléculaire

Les éléments indispensables pour pratiquer un docking moléculaire se limitent en un récepteur macromoléculaire de nature protéique appelée cible, une petite molécule appelée ligand et un programme de docking qui prédit la conformation la plus favorable du ligand au sein du récepteur choisi.

3.4.1 Récepteur

Dans le contexte d'une molécule, le récepteur est une protéine spécifique capable de se lier de manière réversible et sélective à une autre molécule appelée ligand. Pour isoler le récepteur, nous avons utilisé la structure tridimensionnelle de la protéine, accessible gratuitement dans la base de données PDB (**Martin L. 2006**)

Le texte explique que des conformations tridimensionnelles de protéines peuvent être téléchargées au format .pdb, qui contient des informations détaillées sur la protéine, comme le nom du récepteur, l'équipe de recherche et la méthode utilisée pour résoudre la structure. Ce fichier fournit également des données sur la structure primaire, les hétéroatomes, la structure tertiaire et les coordonnées atomiques, permettant de localiser chaque atome. Si la protéine recherchée n'est pas disponible, une modélisation par homologie sera effectuée pour créer sa structure 3D à partir de protéines similaires (**Mokrani , 2012**).

3.4.2 Ligand

Un ligand est une molécule qui interagit de manière spécifique et non covalente avec une macromolécule cible, comme une protéine ou un acide nucléique, tout en remplissant généralement une fonction particulière. Cette fonction peut inclure la stabilisation structurelle, la catalyse, la modulation d'une activité enzymatique ou encore la transmission d'un signal.

Un ligand est une molécule qui interagit de manière spécifique et non covalente avec une macromolécule cible, comme une protéine ou un acide nucléique, tout en remplissant généralement une fonction particulière. Cette fonction peut inclure la stabilisation structurelle, la catalyse, la modulation d'une activité enzymatique ou encore la transmission d'un signal **(Monge, 2006)**

3.5 Programme

Le docking moléculaire a pour objectif principal de prédire la conformation la plus favorable du ligand au sein de son récepteur. Lancé au début des années 1980, ce domaine s'est progressivement développé pour devenir aujourd'hui un outil essentiel dans la recherche de composés biologiquement actifs **(Bouchagra. 2018)**

Les logiciels de docking constituent des outils particulièrement utiles dans les domaines de la biologie, de la pharmacie et de la médecine. En effet, la majorité des principes actifs sont de petites molécules, appelées ligands, qui interagissent avec une cible biologique d'intérêt thérapeutique, souvent une protéine faisant office de récepteur. Cette interaction vise à moduler le mécanisme dans lequel cette protéine joue un rôle essentiel **(Carlson.2002)**. De nombreuses programmes de docking sont disponible tel que Surflex, GOLD, FRED... sont devenu des outille utilisé régulièrement par la modélisation moléculaire

3.6 Serveurs

➤ SwissADME

Les modèles bio informatiques constituent des alternatives valables aux expériences. Ici, nous présentons le nouvel outil web SwissADME qui donne un accès gratuit à un pool de modèles prédictifs rapides mais robustes pour les propriétés physico-chimiques, la pharmacocinétique (ADME), la ressemblance avec les médicaments et la convivialité de la chimie médicinale. Une saisie et une interprétation simples et efficaces sont assurées grâce à une interface conviviale via le site Web (<http://www.swissadme.ch>). Spécialistes, mais aussi un non-expert en chiminformatique ou en chimie computationnelle peut prédire rapidement

des paramètres clés pour une collection de molécules pour soutenir leurs efforts de découverte de médicaments (Daina et al, 2017).

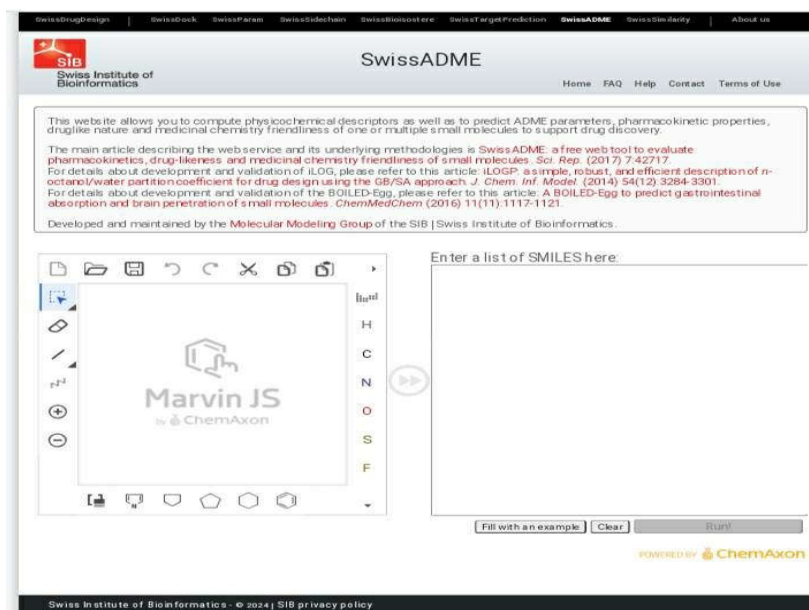


Figure 18 : Page d'accueil de serveur SwissADME

➤ Protox

ProTox-II fournit un serveur Web gratuit pour la prévision de la toxicité in silico pour les toxicologues, les organismes de réglementation, les chimistes computationnels et médicaux, et tous les utilisateurs sans connexion à http://tox.charite.de/protox_II. Le serveur Web prend structure chimique deux-dimensionnelle en tant qu'intrant et indique le profil de toxicité possible du produit chimique pour 33 modèles avec des scores de confiance, et un tableau radar de toxicité globale avec trois composés les plus semblables ayant une toxicité aiguë connue (Banerjee et al., 2018).

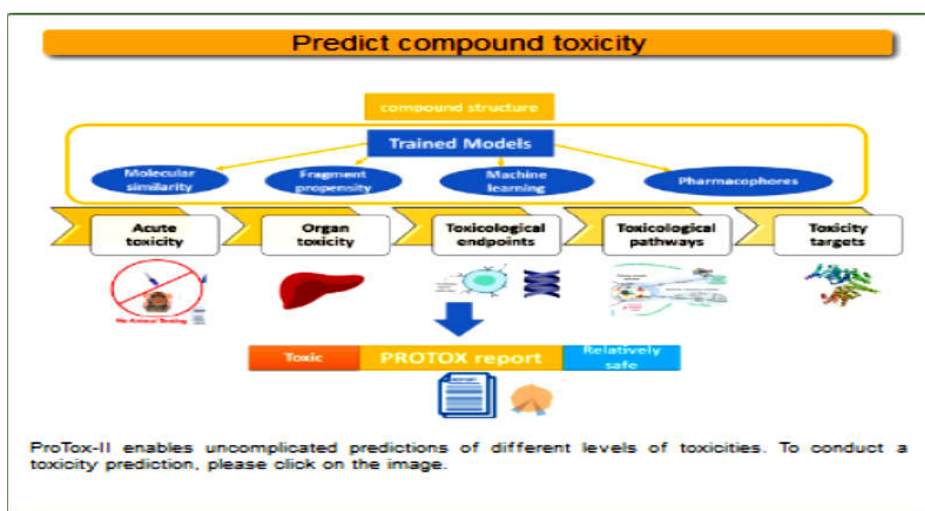
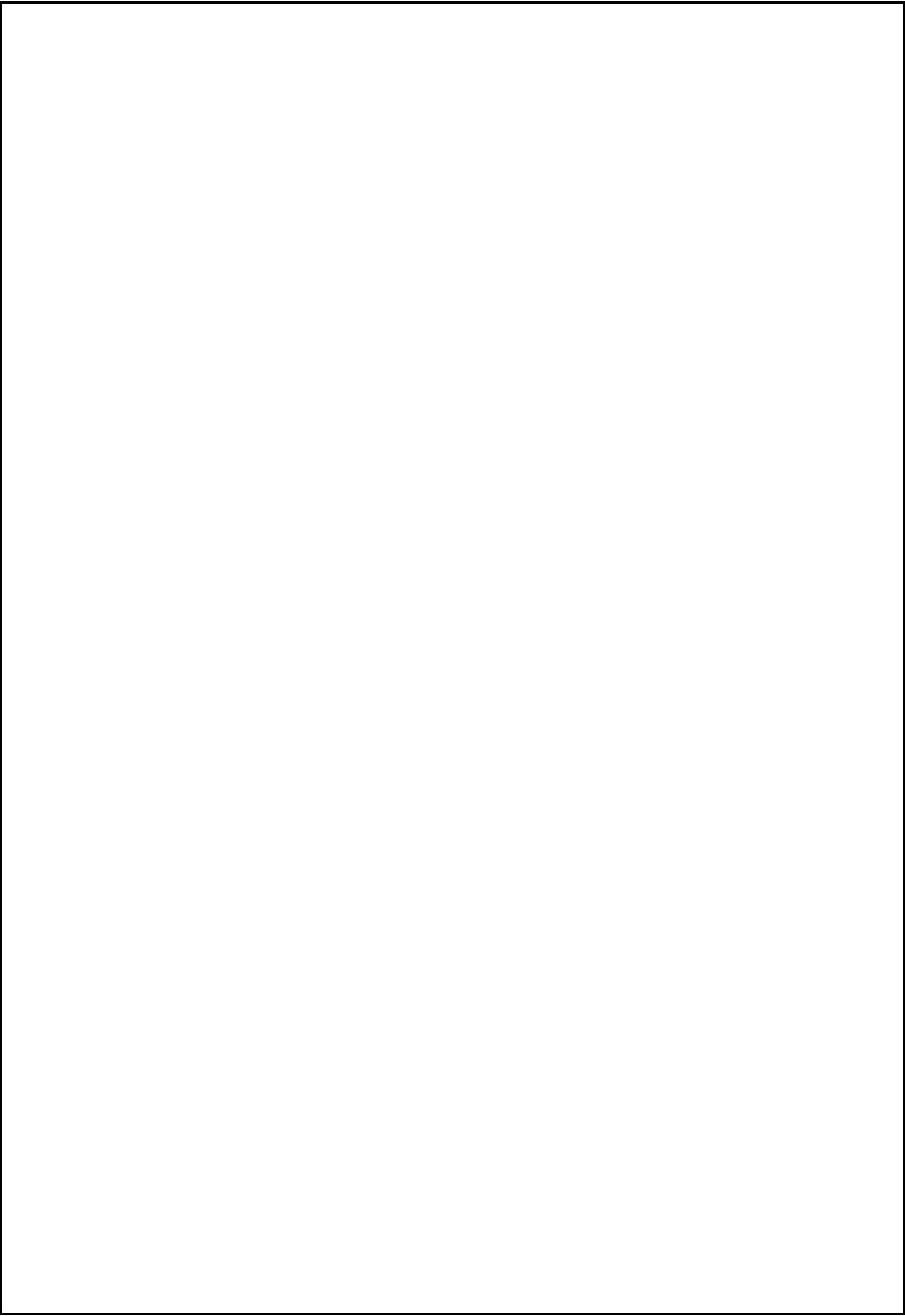
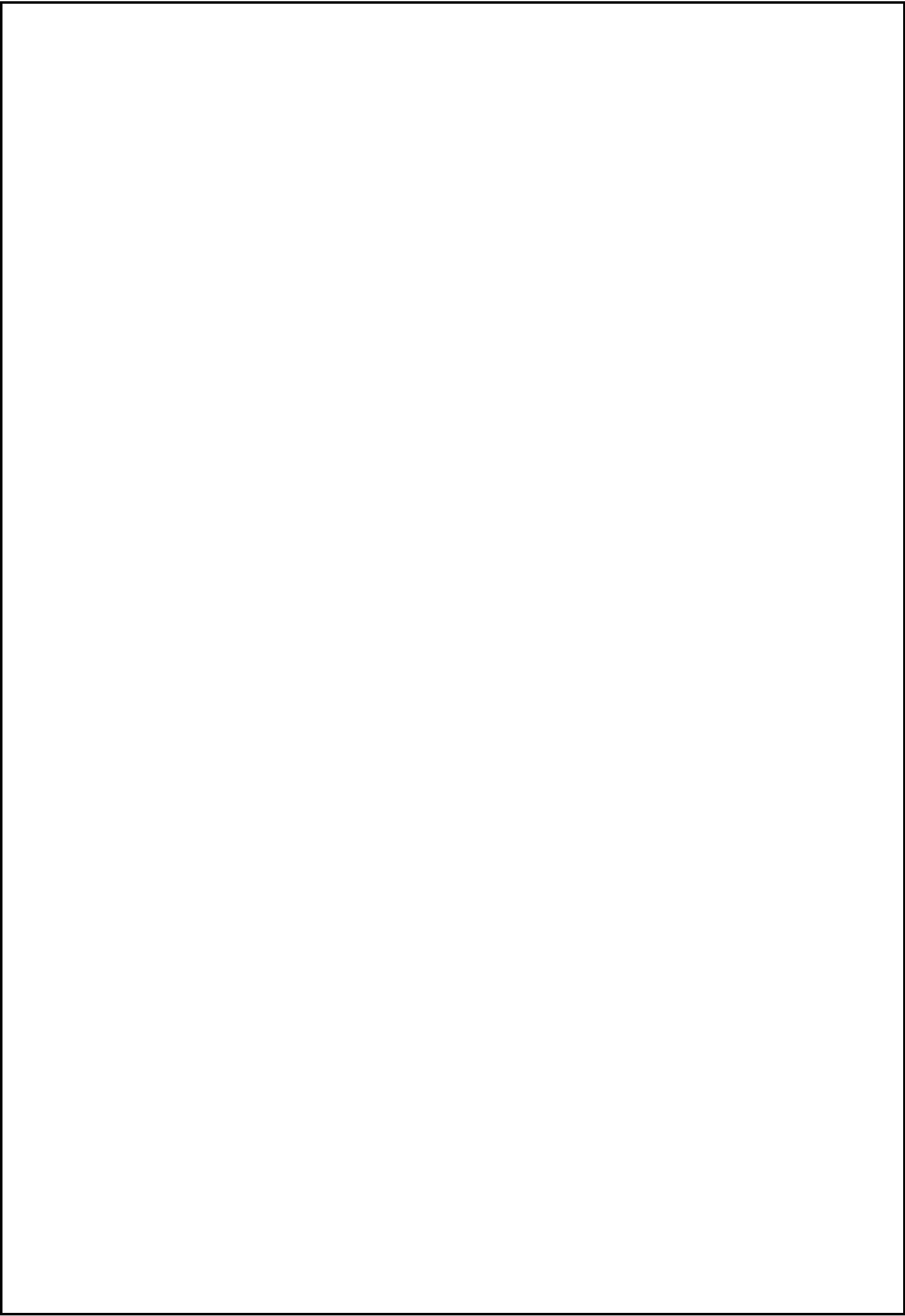


Figure 19 : Page d'accueil





Conclusion

Conclusion

Nous avons réalisé une étude ethnobotanique sur les plantes médicinales de la région d'Oued Righ et d'Oued Souf et recueillir plus d'informations sur la phytothérapie traditionnelle utilisés dans le traitement des troubles de l'addiction auprès de cette population.

L'enquête ethnobotanique a été menée auprès de 50 vendeurs de plantes médicinales, majoritairement des hommes (98%) âgés de plus de 40 ans (58 %), avec un niveau secondaire (44%) et plus de 5 ans d'expérience (80%). Ils ont acquis leurs connaissances sur le traitement de l'addiction par transmission locale de génération en génération.

Les vendeurs de plantes médicinales ont augmenté leur formation pour acquérir des compétences et des informations sur les plantes utilisées pour traiter les dépendances, notamment l'el harmel, le fenugrec, le curcuma et la lobelia...ect. Il est considéré comme l'un des traitements naturels les plus efficaces dans le traitement de certains types de dépendance, notamment du fumeur, aux drogues et à l'alcool, souvent sous forme de feuilles bouillies comme la plus grande d'utilisation, de poudre ou d'infusion. La plupart des vendeurs ne connaissent pas la dose et les principes actifs des plantes.

Ces plantes ont prouvé des propriétés thérapeutiques prometteuses qui méritent attention. Pour améliorer la précision de ces résultats, une étude *In silico* a été menée pour connaître l'efficacité des composés actifs de ces plantes. Il a été montré par la valeur ΔG l'étendue de leur capacité de liaison au récepteur 5HT6 en plus d'être faible en toxicité et rapidement absorbée dans le système digestif, qui renforce son potentiel thérapeutique.

Pour consolider ces résultats et confirmer les mécanismes de l'action biologique, nous recommandons fortement des études *in vitro* et *in vivo* afin de mieux comprendre les interactions biologiques, de déterminer les doses optimales et d'assurer la sécurité et l'efficacité. Cette phase de recherche représente une étape charnière dans la transformation de ces plantes d'un usage traditionnel en solutions thérapeutiques scientifiquement prouvées.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

-A-

-Allain, R (2004) *Morphologie urbaine. Géographie, aménagement et architecture de la ville*. Paris, Armand Colin, 256 p. (ISBN 2-200-26262-0).

-Allam. L. (2020). Conception et évaluation des molécules anticancéreuses par approches insilico Inhibiteurs des Kinases AKT1 et LMTK3. Thèse de doctorat en Biologie Médicale, Pathologie Humaine et Expérimentale et Environnement. Faculté de Médecine et de Pharmacie Rabat. Maroc. 201p.

- Amroune, S.(2018). Phytothérapie et plantes médicinales. Mémoire de Master.

- Aribi I. 2013 - Etude ethnobotanique de plantes médicinales de la région du Jijel : étude anatomique, phytochimique, et recherche d'activités biologiques de deux espèces. Mémoire de magister, Univ. Houari Boumediene (USTHB), Algé, 69-71 p.

-Ashley Addiction Treatment (2022).How do hallucinogens affect the brain?.Havre de grace, Maryland.

- Azeb Athmane , S.Azza ,O.(2023) . Screnning chimique et évaluation de l'activité antibactérienne, anticancéreuse et anti hémolytique de quelques plantes médicinales. Master biologie .Spécialité : Biochimie Appliquée .Université EchahidHammaLakdhar- Eloued.64-167P .

- Azouaou, al ..., 2020, Mémoire de fin d'étude En vue de l'obtention du diplôme de Docteur en Pharmacie. Université Mouloud MAMMERI Faculté de Médecine TiziOuzou.

-B-

-Baba Aissa ,F. (1991) Les plantes médicinales en Algérie. In: Bouchéne et Ad Diwan (Co-Ed), Alger, p. 189.

-Baba Aissa ,F.(1999). Encyclopédie des plantes utiles (Flore d'Algérie et du Maghreb). Substances végétales d'Afrique, d'Orient et d'Occident. Ed. Edas. Alger, 368p.

-Bailiche , M.(2022). Etude ethnobotanique de plantes médicinales de la région d'Ain temouchent en Alger. theses.univ-Ain temouchent.200 p.

-Bakchich,C.(2010). Les huiles essentielles. Ed. Office des publications universitaire. Alger, 11p.

-Banerjee, P., Eckert, A. O., Schrey, A. K., and Preissner, R. (2018). ProTox-II: a webserver for the prediction of toxicity of chemicals. *Nucleic Acids Res.* 46, W257–W263. doi: 10.1093/nar/gky318.

- Baouane, S. et Rezzik, D. (2017).** Etude des propriétés biologiques et physicochimiques d'une plante médicinale *Helminthotheca echioides* (Mémoire de MasterAcadémique en Biologie, Université Mouloud Mammeri, Tizi-Ouzou).3p.
- Beautrait ,A. (2008).** Développement et validation de la plateforme de criblage virtuel VSMG et étude du domaine fat de la kinase d'adhérence focale FAK. Thèse doctorat en Chimie Informatique et Théorique. Université Henri Poincaré. France. 226 p.
- Beddar, Wet Gomres Z.(2021) .**Mémoire de master inventaire des plantes médicinales utilisées dans le traitement des maladies de l'appareil respiratoire dans la région de Hammam Dalaa .l'encdarant Rebbaskhellaf .Universite Mohamed Boudiaf M'sila.Science de la nature et de la vie .Science biologique ,.P7.
- Benguergoura , L.S.et Remini ,B (2013),**-Dégradation des palmeraies de la vallée d'oued Righ par les eaux usées.Revue des Régions Arides, N° 35, p. 965-972.
- Benkhniq, O. L. Zidane, M. Fadli, H. Elyacoubi, A. Rochdi, et A. Douira. (2011).** Etude ethnobotanique des plantes médicinales dans la région de Mechraâ Bel Ksiri (Région du Gharb du Maroc). Acta Botanica Bercelona, 53: 191-216P.
- Bennedjar , M et Sabeur , F. Z. (2021).** Enquête Ethnobotanique des Plantes Médicinales utilisées dans la région d'Oran .Master en Biologie. Spécialité : Pharmacotoxicologie. Université Abdelhamid Ibn Badis-Mostaganem. 70 P.
- Bigendako-Polygenis ,M.J. et Lejoly ,J. (1990).** La pharmacopée traditionnelle au Burundi. Pesticides et médicaments en santé animale, Pres. Univ. Namur., 425-442.
- Bitencourt ,F. G., et De Azevedo ,W. F.(2019).** Docking with SwissDock. *Docking Screens for Drug Discovery*. 30: 189-202.
- Bouacheriene R , Benrabia H (2017).** Biodiversité et valeur des plantes médicinales dans la phytothérapie:Cas de la région de BEN SROUR (M'sila).Mémoire de master. Université Mohamad Boudiaf - M'SILA.Algérie .
- Bouchagra ,S. (2018).**Modélisation des interactions protéine-petites molécules : étude de larelacion structure – fonction dans le cas des lipases. Thèse de doctorat en chimie organique etbioorganique. Université Badji Mokhtar Annaba. Algérie. 145 p. tableaux.
- Boughrara. B, (2016) .**Inventaire et étude ethnobotanique et chimique des plantes à intérêts thérapeutique et nutritif du Parc national El- Kala Université Badji Mokhtar-Annaba Doctorat en Sciences, 179 P.
- Boutabia, L. Telailia, S. Cheloufi, R. et Chefrour, A. (2011) .** La flore médicinale du massif forestier d'Oum Ali (Zitouna-wilaya d'El Tarf-Algérie): inventaire et étude ethnobotanique. Actes des 15èmes Journées Scientifiques de l'INRGREF : « Valorisation des Produits Forestiers Non Ligneux », Gammarth-Tunis. 43P.

-Bouzehera A. (2003). Note technique : création des oasis dans la région saharienne. <http://www.oasis-région sahariennes/wikipidia.com>. en 2007.

-Bouziane, Z. (2017). Contribution à l'étude ethnobotanique des plantes médicinales de la région d'Azail (Tlemcen –Algérie). En vue de l'obtention du diplôme du master en écologie. Université Abou Bakr Belkaïd-Tlemcen. 60 p.

-Brahim.M,2023.Enquêteethnobotaniquedesplantesmédicinales utilisées pour le traitement des maladies chez les bétails. Mémoire Master .Université Ibn Khaldoun, Tiaret ,52 p.

-Bultum, L. E., Tolossa, G. B., Kim, G., Kwon, O., & Lee, D. (2022). In silico activity and ADMET profiling of phytochemicals from Ethiopian indigenous aloes using pharmacophore models. *Scientific Reports*, 12(1), Article 22221.

-C-

-Carlson, H,A.(2002). Protein flexibility is an important component of structure-based drug discovery. *Curr. Pharm. Des.* 8: 1571-1578.

-Chabrier, J.Y.(2010)Plantes médicinales et formes d'utilisation en phytothérapie. Sciences pharmaceutiques. 2010. Diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université Henri Poincaré . 64 p.

-Chen, Q. (2004). EMBO-Course: Methods for protein simulation and drug design. China.

- Chermat, S. et Gharzouli, R. (2015). Ethnobotanical Study of Medicinal Flora in the North East of Algeria - An Empirical Knowledge in Djebel Zdim (Setif). *Journal of Materials Science and Engineering A* 5 (1-2) (2015) 50-59. doi: 10.17265/2161-6213/2015.1-2.007.

- Chira, K., Suh, J. H., Saucier, C., et Teissèdre, P. L. (2008). Les polyphénols du raisin. *Phytothérapie*, 6(2), 75-82.

-Constance ,H . (2006). Neurobiologie de la dépendance Le Faisceau du plaisir et de la récompense .INSERM .

-D-

-Daina, A., Michielin, O., et Zoete, V. (2017). SwissADME: a free web tool to evaluate pharmacokinetics, drug-likeness and medicinal chemistry friendliness of small molecules. *Scientific reports*, 7(1), 1-13.

-Dar, A.M.et Mir, S. (2017). Molecular Docking: Approaches, Types, Applications and Basic Challenges. *J Anal Bioanal Tech.* 8: 356.

-David,D.J etGardier,A.M.(2016)Les bases de pharmacologie fondamentale du système sérotoninergique: Application à la réponse antidépressive. *L'Encéphale: Revue de psychiatrie clinique biologique et thérapeutique*, 42(3), 255– 263.

-Delaldja ,I et Djoubar,I. (2017).Contribution à l'étude ethnobotanique des plantes médicinales, de la région sud de Maâdid .Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master.Université de m'sila.118 P.

- Delille , L. (2007) .Les plantes médicinales d'Algérie. Éd.BERTI, Alger,122 P.

-Diatta ,C.D. Gueye, M. et Akpo ,L.E. (2013) . Les plantes médicinales utilisées contre les dermatoses dans la pharmacopée Baïnounk de Djibonker, région de Ziguinchor (Sénégal). Jour of Applied Biosciences, 70 : 5599-5607.

-Dossou, M. E. (2010).Etude floristique, ethnobotanique et proposition d'aménagement de la forêt marécageuse d'Agonvè et zones connexes (commune de Zagananado). (Mémoire de maîtrise en géographie, FLASH/UAC. Ab- calavi, Bénine).81p.

-Dutertre ,J.M.(2011). Enquête prospective au sein de la population consultant dans les cabinets de médecine générale sur l'île de la Réunion : à propos des plantes médicinales, utilisation, effets, innocuité et lien avec le médecin généraliste. Thèse doctorat d'état, Univ. Bordeaux 2-Victor Segalen U.F.R des sciences médicales, France, 33 p.

-E-

-Elalouf, A. Yaniv Rosenfeld, A et Maoz, H. (2024).Targeting serotonin receptors with phytochemicals an in-silico study. Scientific Reports, 14, Article 30307.

-G-

-Gaci, Y. et Lahiani, S. (2017). Evaluation de l'activité antimicrobienne et cicatrisante d'extraits de deux plantes de la Région de Kabylie : Pulicaria odora L. et Carthamus caeruleus. Mémoire En vue de l'obtention du diplôme de master en Biologie. Université Mouhamed Bougara Boumerdes.50p.

-Grosdidier, A. (2007). Conception d'un logiciel de docking et applications dans la recherche de nouvelles molécules actives (Doctoral dissertation, PhDthesis, Université Joseph Fourier Grenoble 1, France).

- Grunwald ,J et Janick,C. (2006). Guide de la phytothérapie. Marabout. • Guelmine, M., 2018. 2ème édition. Italie marabout. Gurib F A . Medicinal plants: Traditions of ...

-Guelmine, M.(2018). Etude de l'activité antibactérienne des extraits de deux plantes médicinales (Artemisia herba alba) et (Nerium oleander) dans la région de Biskra. Mémoire de master. Université Mohamed Khider-Biskra. 30p.

-H-

-Habibatni, Z., 2009. Effet toxicologique de quelques plantes algériennes. Mémoire pour l'obtention du diplôme de magister. Université Mentouri de Constantine.77p.

-Halperin ,I. Ma, B. Wolfson, H.et Nussinov, R.(2002).Principles of Docking: An Overview of Search Algorithms and a Guide to Scoring Functions,” *PROTEINS Struct.Funct.Genet.*443 (47), 409–443.

–Hamon,M. et Gozlan ,H. (1993) . Les récepteurs centraux de la sérotonine. *Med Sci (Paris)* 1993; 9 : 21–30. [Google Scholar].

-Haouam, T., Traia, D. (2021). Etude ethnobotanique et évaluation des activités biologiques des plantes médicinales dans les dairas de Tébessa, El Kouif et Morsott (Wilaya de Tébessa). (Mémoire de Master, Université Larbi Tébessi-Tébessa, Tébessa). 14p.

. -I-

-Inserm (2014).Conduites addictives chez les adolescents.<https://presse.inserm.fr/-une-expertise-collective-de-linserm/11035/>

-Inserm (2020).Du plaisir à la dépendance .<https://www.inserm.fr/dossier/addictions/#>

-Iserin,P. (2001).Larousse encyclopédie des plantes médicinales. Identification, Préparations, soins”, 2nd edition, Dorling Kindersley Limited, Londres, 335p.

-J-

- Jamaledine ,M . Eloualidi .J,Taleb.M,S.Thevenin .T.et Elalaoui-Faris, F.E. (2017) Inventory and Conservation Status of Aromatic and Medicinal Plants in Morocco,114-122p.

- Jdaidi, N. Hasnaoui, H. (2016). Etude floristique et ethnobotanique des plantes médicinales au nord-ouest de la Tunisie: cas de la communauté d'ouled sedra . *Advanced research in Science and technology* , 2352-9989.

-K-

-Kadri ,Y. Moussaoui, A.Benmebarek ,A. (2018) .Etude ethnobotanique de quelques des plantes médicinales dans la région hyper aride du Sud-ouest Algérien <<Cas du Touat dans la wilaya d’Adrar >>.

-Kansole , M., 2009. Etude ethnobotanique, phytochimique et activités biologiques de quelques lamiaceae du Burkina Faso : cas de *Leucas martinicensis* (Jacquin) R. Brown, *Hoslundia opposita* vahl et *Orthosiphon pallidus* royle ex benth. Mémoire pour obtenir un diplôme Diplôme d’Etudes Approfondies (D.E.A) en Sciences Biologiques Appliquées, Burkina Faso.

-Kim, I.-S. (2021). Current perspectives on the beneficial effects of soybean isoflavones and their metabolites for humans. *Antioxidants*, 10(7), 1064.

- Kumar , A. Mathew ,V. Stirling ,P.C.(2024).Dynamics of DNA damage-induced nuclear inclusions are regulated by SUMOylation of Btn2. *Nat Commun* 15(1):3215.

-L-

-Lahsissène ,H. Kahouadji ,A. Tijane ,M. Hseini, S.(2010).Catalogue des plantes médicinales utilisées dans la région de Zaër (Maroc Occidental) - Lejeunia, 186, 1-27.

-Laifaoui, m. A., et Aissaoui, M. (2019). Etude ethnobotanique des plantes médicinales dans la région sud de la wilaya de Bouira (Sour Elghozlane et Bordj Oukhriss) (Mémoire de Master, Université de Bouira, Algérie). 13p.

-Lemière,J.(2016).Craquelures globalisées du religieux · 144-145 .Parentés contemporaines

-Létard, J. C., Canard, J. M., Costil, V., Dalbiès, P., Grunberg, B., et Lapuelle, J. (2015). Phytothérapie– Principes Généraux. Hegel, 5(1), 29-35. Doi :10.3917/heg.051.0029.

-Lori L. N Devan, 2005 -Un guide pratique des plantes médicinales pour les personnes vivant avec VIH.

-M-

-Martin, G. J. (1995).Ethnobotany. A methods manual. Royal Botanic Gardens, Kew, UK. Chapman & Hall. 268 p.

-Martin,L. (2006). Développement d'une plateforme bioinformatique d'outils pour la modélisation des structures et pour le criblage virtuel comparatif : une application sur la protéinekinase FAK. Thèse de doctorat en Bioinformatique. Université Montpellier 2. France. 149p.

-Messioughi, A., 2010. Analyse des substances actives « les flavonoïdes » et action antibactérienne d'une fabacée à intérêt médicinaal « Medicago sativa.L. » cultivée sur des sols du Nord-Est algérien. Mémoire de magistère. Université Badji Mokhtar Annaba.107p.

-Moatti ,R.Fauron, R et Donadieu, Y.(1983). La phytothérapie. (Librairie Maloine S.A.), Librairie Maloine S.A, Paris (1983), p. 82.

-Mokrani ,E. H.(2012). Contribution à l'amélioration de l'activité biologique des inhibiteurs de la dipeptidyl-peptidase 4 dans le diabète de type 2 par simulation informatique. Thèse de magister en Technologie des explorations biochimiques. Université Mentouri Constantine I.Algérie. 75p

-Monge, A. (2006). Création et utilisation de chimiothèques optimisées pour larecherche «in silico » de nouveaux composés bioactifs (Doctoral dissertation, Université d'Orléans).

-Morris, G. M., et Lim-Wilby, M. (2008). Molecular docking. In Molecular modeling of proteins (pp. 365-382). Humana Press.

-N-

-**Nguyen ,D.Buisine, N,Fayol,O.Annemieke, M. (2021).** BMC Molecular and Cell Biology <https://www.researchgate.net/publication>

-**Nogaret A.S.(2003).**La phytothérapie : Se soigner par les plantes. Ed.Groupe Eyrolles ,Paris, 191 p.

-O-

- **Ouattara,D. (2006).** Contribution à l'inventaire des plantes médicinales significatives utilisées dans la région de Divo (sud forestier de la Côte-d'Ivoire) et à la diagnose du poivrier de Guinée: *Xylopia aethiopica* (Dunal) A. Rich. (Annonaceae). Doctorat, Univ Cocody-Abidjan (Côte d'Ivoire), 184 P.

-**Ouedraogo, S., Yoda, J., Traore, T. K., Nitiema, M., Sombie, B. C., Diawara, H. Z., ... et Semde, R. (2021).** Production de matières premières et fabrication des médicaments à base de plantes médicinales. International Journal of Biological and Chemical Sciences, 15(2), 750-772. <https://dx.doi.org/10.4314/ijbcs.v15i2.28>.

-R-

-**Ramli, I. (2013).** Etude, in vitro, de l'activité anti leishmanienne de certaines plantes médicinales locales : cas de la famille des lamiacées. (Mémoire de magister en Biologie appliquée, Université de Constantine, Constantine) 16p.

-**Régis ,B .Carton , L. Deguil,J. Dondaine ,T.(2019),** Chapitre 4 Pharmacologie du système dopaminergique, Pages 61-76

-**Rudolph,U. Lüscher, C., Tan, K.R. and Rudolph, (2011).** Hooke on Benzodiazepines: GABAA Receptor Subtypes and Addiction. Trends in Neurosciences, 34, 188-197. <https://doi.org/10.1016/j.tins.2011.01.004>

-S-

-**Salentin, S., Schreiber, S., Haupt, V.J., Adasme, M.F. and Schroeder, M. (2015).** Plip: Fully Automated Protein—Ligand Interaction Profiler. Nucleic Acids Research, 43, W443-W447.

-**Seghaouil, M. et Zermane, A.(2017).** Contribution à l'étude phytochimique et activités biologiques in vitro de l'espèce *Myrtus communis* L. Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de master. Université des Frères Mentouri Constantine.79p.

-**Si Ahmed ,D.(2018).** Etude ethnobotanique des plantes médicinales dans la wilaya de Boumerdès (Commune Chabet el Aneur) .Master en Biologie. Spécialité: Biodiversité et Ecologie Végétale .Université MOULOUD MAMMERI de TIZI-OUZOU.66 P.

- **Stafford , J., Bondson, P.(2006).** L' Analyse Multivariée Avec SPSS. PUQ. 258p.

-Stanton, P . (1977) . Ontario Addiction Research Foundation , Été-Automne, revue *Addictions* , pp. 21-41 et 36-57.

-T-

-Tahri ,N. El Basti ,A. Zidane, L., Rochdi ,A. Douira,A. (2012) . Étude Ethnobotanique Des Plantes Médicinales Dans La Province De Settat (Maroc). Kastamonu Üni., Orman Fakültesi Dergisi, Jour of Forestry Faculty 12 (2): 192-208.

-Traore, M. (2016). Synthèse et études de modélisation moléculaire dans l'optimisation de la sélectivité de nouveaux agents antiparasitaires inspirés de produits naturels. Thèse de doctorat en Génétique. Université Grenoble Alpes. France. 188p.

-U-

- Uddin, M.H., Ritu, J.R., Chivers, D.P., Niyogi, S. (2025). Neurodevelopmental and behavioural effects of waterborne selenite in larval zebrafish (*Denio rerio*).Environmental research 273: 121240121240 (Journal) ZDB-PUB-250303-8

-V-

-Valadeau, C. (2010). De l'ethnobotanique à l'articulation du soin : une approche anthropique du système nosologique chez les yanesha de Haute Amazonie péruvienne. (Thèse de doctorat en ethnobotanique Anthropologie, Université Paul Sabatier, Toulouse). 379p.

-Vercauteren .J , 2012 .Plan formules et illustration du cours de pharmacognosie .Université Montpellier I Laboratoire de pharmacognosie .

- X -

-Xavier , L et Liot, K. (2009) .L'information psychiatrique.V85 Université Paris . P 611-620.

- Z -

-Zerbo, P. Rasolodimby, J.M. Ouedraogo ,O.N et al (2011). Plantes médicinales et pratiques médicales au Burkina Faso: cas des Sanan. Bois & Forêts des Tropiques 307:41-53.

-Site internet-

- <https://sante.gouv.fr/prevention-en-sante/addictions/>

- **Google earth:**<https://earth.google.com/web/>

-<https://www.inserm.fr/dossier/addictions/>

-<https://www.nationalgeographic.fr/sciences/2017/08/drogues-alcool-jeux-les-mecanismes-de-laddiction>.

- **National géographique , 2017 .**<https://www.nationalgeographic.com/>.

Annexes

Annexe 2 : Élaboration du questionnaire utilisé dans l'étude.**Questionnaire**

Date :.....

Nom de la région :..... Wilaya :.....

1-Sexe : mâle ☐ femelle ☐2-Age : < 20 ans ☐ 20 à 40 ans ☐ > 40 ans ☐3- Niveau d'instruction : - primaire ☐ moyen ☐ secondaire ☐- Universitaire ☐ formation ☐4-Années d'expérience : 1 à 3 ans ☐ 3 à 5 ans ☐ > 5 ans ☐

5- Connaissez-vous les plantes médicinales pour le traitement de la dépendance ?

6-Comment se renseigner sur les propriétés thérapeutiques ?

- Grâce à l'expertise locale ☐ - Par des cours de formation ☐- Expériences de travail (expérience sur le terrain) ☐ - Sur Internet ☐

7- Les clients hésitent-ils à vous parler des plantes pour le traitement de la dépendance ?

Oui ☐ Non ☐

8- Y a-t-il une demande croissante pour un traitement à base de plantes addictif ?

Oui ☐ Non ☐

9-Détournez-vous vos clients des effets secondaires potentiels lorsque vous utilisez des plantes médicinales pour le traitement de la dépendance ?

Oui ☐ Non ☐

10-Recevez-vous une composition sur les plantes médicinales ?

Oui ☐ Non ☐

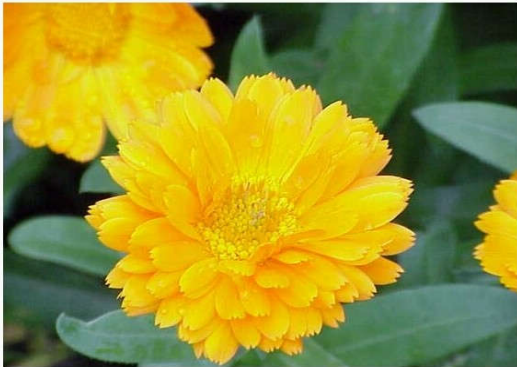
11-Les plantes médicinales les plus importantes utilisées dans le traitement des types de dépendance et comment les utiliser ainsi que les quantités et les parties utilisées :

Nom de plante	Type de dépendance traitée	Partie utilisée	Substance active	Dose	Durée du traitement	Utilisation

Annexe 2 : Quelques noms scientifiques et locaux de plantes médicinales utilisées dans le traitement de la dépendance.

Principe actif	Nom scientifique	Nom de la plante en français	Le nom d'une plante en arabe
B-Carboalcaloïdes Harmalalndolic Alkaloids	<i>Peganun Harmala</i>	Harmal	حرمل
Benzoate	<i>Cheilocostus Speciosus</i>	Costus marin	قسط بحري
Kavalactones	<i>Withania Somnifera</i>	Ashwagandha	اشوجيدا (اشواجاندا)
Acides Valereniques	<i>Valeriana Wallichii</i>	Valeriana	ناردين طبي
Thymoquinone Thymohydroquinone	<i>Nigella Satival</i>	Nigelle	الحبة السوداء
Acide Benzoïque	<i>Dolomiaea Costus</i>	Costus indien	قسط هندي
Eugenol	<i>Syzygium Aromaticum</i>	Clou de girofle	القرنفل
Menthol	<i>Mentha</i>	Menthe	النعناع
Ibogaïne	<i>Tabernanthe Iboga</i>	Iboga	الايوجا
Silymarine, Spartéine	<i>Echinops Spinosissimus</i>	Chardon Marie	شوكة الجمل
Isoflavones	<i>Pueraria Montana</i>	Kudzu	عشبة جذور كودزو
Curcuma	<i>Curcuma Inoga</i>	Curcuma	الكرم
Hyperforine Hypericine	<i>Hypericum Maculatum</i>	Millepertuis	سانت جون
Hyperforine	<i>Hypericum Parforatum</i>	Calendula	قديسين
Theanine	<i>Camellia Sinensis</i>	The vert	الشاي الاخضر
Safran Crocin	<i>Crocus Sativus</i>	Safran	الزعفران
Apigenine	<i>Trigonella Foenum Graecum</i>	Fenugrec	الحلبة
Linalol	<i>Lavandula Offcinalis</i>	Lavande	اللافندر
Acid Rosmarinic	<i>Artemisia Absinthium</i>	Melisse	الميليسة
Bisabolol Apigenine	<i>Matricaria Chamomilla</i>	Camomille	البابونج
Lobéline	<i>Lobelia Erinus .L</i>	Lobelia	عشبة اللوبيليا

Annexe 03:Classification des plantes médicinales étudiées.

<i>Melissa</i>	<i>Calendula</i>
	
<i>Melissa officinalis</i>	<i>Calendula officinalis</i>
Règne : <i>Plantae</i> Classe : <i>Magnoliopsida</i> Ordre : <i>Lamiales</i> Famille : <i>Lamiaceae</i> Genre : <i>Melissa</i> Espèce: <i>Melissa officinalis</i> .L.,1753	Règne : <i>Plantae</i> Classe : <i>Magnoliopsida</i> Ordre : <i>Asterales</i> Famille : <i>Asteraceae</i> Genre : <i>Calendula</i> Espèce: <i>Calendula officinalis</i> .L.,1753
<i>Silybum marianum</i>	<i>Peganum harmala</i>
	
Chardon-Marie : inflorescence.	Harmal
Règne : <i>Plantae</i> Classe : <i>Magnoliopsida</i> Ordre : <i>Asterales</i> Famille : <i>Asteraceae</i> Genre : <i>Silybum</i> Espèce : <i>Silybum marianum</i> (L.) Gaertn., 1791	Règne : <i>Plantae</i> Classe : <i>Magnoliopsida</i> Ordre : <i>Sapindales</i> Famille : <i>Zygophyllacées</i> Genre : <i>Peganum</i> Espèce: <i>Peganum harmala</i> . L., 1753

<i>Pueraria montana</i>  <i>Pueraria montana</i> var. <i>lobata</i>	<i>Valeriana</i>  <i>Valeriana officinalis</i>
Règne : <i>Plantae</i> Classe : <i>Magnoliopsida</i> Ordre : <i>Fabales</i> Famille : <i>Fabaceae</i> Genre : <i>Pueraria</i> Espèce: <i>Pueraria montana</i>. DC., 1825	Règne : <i>Plantae</i> Classe : <i>Magnoliopsida</i> Ordre : <i>Dipsacales</i> Famille : <i>Valerianaceae</i> Genre : <i>Valeriana</i> Espèce: <i>Valeriana officinalis</i> .L., 1753
<i>Lobelia</i>  <i>Lobelia tupa</i>	<i>Dolomieae costus</i>  <i>Costus indien</i>
Règne : <i>Plantae</i> Classe : <i>Magnoliopsida</i> Ordre : <i>Asterales</i> Famille : <i>Campanulidées</i> Genre : <i>Lobelia</i> Espèce : <i>Lobelia tupa</i> .L., 1753	Règne : <i>Plantae</i> Classe : <i>Magnoliopsida</i> Ordre : <i>Asterales</i> Famille : <i>Asteraceae</i> Genre : <i>Dolomiaea</i> Espèce: <i>Dolomiaea costus</i>

<i>Tabernanthe iboga</i>	<i>Withania somnifera</i>
 Iboga	 Ashwagandha
Règne : <i>Plantae</i> Classe : <i>Magnoliopsida</i> Ordre : <i>Gentianales</i> Famille : <i>Apocynaceae</i> Genre : <i>Tabernanthe</i> Espèce: <i>Tabernanthe iboga</i>.Baill., 1889^l	Règne : <i>Plantae</i> Classe : <i>Magnoliopsida</i> Ordre : <i>Solanales</i> Famille : <i>Solanaceae</i> Genre : <i>Withania</i> Espèce <i>Withania somnifera</i>.L. Dunal, 1852