



Université Mohamed Khider de Biskra
Faculté des sciences exactes et sciences de la nature et de la
vie
Département des sciences de la nature et de la vie

MÉMOIRE DE MASTER

Domaine : Sciences de la nature et de la vie
Filière : Sciences biologiques
Spécialité : Biochimie appliquée

Réf. :

Présenté et soutenu par :
ADILI Imene et RAHMOUNE Lynda

Le : dimanche 25 octobre 2020

Thème

**L'association entre le comportement anxio-
dépressif et l'inflammation aiguë au niveau
périphérique : l'effet protecteur de l'Agomélatine**

Jury :

Mme. Farida soulef ARIGUE	M.A.A	Université de Biskra	Présidente
Mlle. Fatima zohra BENABELAH	M.C.B	Université de Biskra	Examineur
Mr Redouane REBAI	M.C.B	Université de Biskra	Promoteur

Année universitaire : 2019 - 2020

Remerciements

Tout d'abord, nous remercions Dieu de nous avoir donné la santé, le courage et la patience et de nous avoir mis sur le chemin du savoir.

A notre maître et encadreur du mémoire

Docteur REBAI Roudouane

Vous avez bien voulu nous confier ce travail riche d'intérêts et nous guider à chaque étape de sa réalisation. Vous nous avez toujours réservé le meilleur accueil malgré vos obligations professionnelles, vos encouragements inlassables, votre amabilité et votre gentillesse méritent toute admiration. Nous tenons à vous exprimer nos plus vifs remerciements pour votre patience, votre disponibilité. Et surtout vos judicieux conseils qui ont contribué à alimenter nos réflexions.

A nos maîtres et membres du jury

Nous remercions la présidente des jurys, **Farida soulef ARIGUE** pour avoir initialement accepté de présider ce jury et pour l'intérêt qu'elle a porté à notre travail, pour sa compréhension, et pour ses fructueuses corrections.

Nous remercions notre promotrice des jury, **REBAI Roudouane** avant tout pour avoir cru en notre projet et pour nous avoir assurées de sa légitimité, Nous la remercions également pour sa grande disponibilité, et pour ses précieux conseils, ses remarques et ses qualités scientifiques nous ont permis d'améliorer la qualité de ce mémoire.

Nous remercions notre examinateur des jury, **Fatima zohra BENABDELLAH** avant tout pour avoir accepté de lire notre travail et d'y avoir contribué, on vous remercie d'avoir pu vous rendre disponible et de continuer à la faire en étant présentent aujourd'hui.

Nous tenons à exprimer notre sincère gratitude à Mr Yacine DERRADJI, Mme Hayat TRABSA, Mme BENGUERAICHI Fatiha, Mme BOUCIF, Mme YAACOUPE, Mr NAWARIE.

Merci également aux différents professeurs qui nous ont formées durant nos Cinq années en biologie et dont leur enseignement est resté précieux tout au long de notre cursus universitaire. Nous tenons à remercier toute personne qui a participé de près ou de loin à l'exécution de ce modeste travail.

Dédicace

Nous dédions ce modeste travail

tout d'abord à nos famille qui nous a doté d'une éducation digne

A la meilleure de toutes les mères, ma maman Aida ,Naima, c'est grâce à toi que je suis ce que je suis aujourd'hui, ce sont tes prières, tes sacrifices, ton amour éternel, ta bienveillance, ta patience qui ont contribué à mon succès, ma grande joie se résume à te voir en bonne santé.

A mon cher papa Salmi, Ramdhane , je tiens à t'exprimer le respect, l'amour, l'estime que j'a pour toi, merci de m'avoir toujours fait confiance, merci pour tes sacrifices, pour avoir toujours cru en moi et m'avoir toujours soutenu.

A nos frères Lazhar, Amire, Mourad, Yamène, Samir, Tark, Walide, Mohammed, Asomi et mes sœurs Amel, Mouna, Racha, Sousane, Nour, Rétagé. En témoignage de l'attachement, de l'amour et de l'affection que je vous porte. En souvenirs d'une enfance dont nous avons partagé les meilleurs et les plus agréables moments et au nom de toute la complicité et l'entente qui nous unissent, je vous dédie ce travail avec tous mes voeux de réussite pour qu'ensemble nous puissions remplir de bonheur nos parents.

A nos, tantes, Souade, Ome alkhaire, que j'aime beaucoup.

A tout nos amis ... confrères et consœurs Jihane, Ikrame, Khalida, Racha, Wafaa, Hiba, Naser, Hakime, Samir, Abed Fatah, Hocinne avec qui j'ai passé des moments inoubliables tout au long de mon cursus.

Imene & Lynda

Table des matières

Liste des Tableaux	I
Liste des Figures	II
Liste des abréviations	III
Introduction	1

Première partie : synthèse bibliographique

Chapitre 1. Généralités sur l'inflammation et la dépression

1. L'inflammation	3
1.1. Définition de l'inflammation	3
1.2. Types de l'inflammation	3
1.2.1. L'inflammation aiguë.....	3
1.2.2. L'inflammation chronique	3
1.3. Les étapes de l'inflammation	3
1.3.1. Phase vasculaire :.....	3
1.3.2. Phase cellulaire :.....	4
1.3.3. Détersion	4
1.3.4. Cicatrisation.....	4
1.4. Neuroinflammation et maladies neurodégénérative.....	4
1.4.1. La maladie d'Alzheimer	5
1.4.2. La maladie de Parkinson	5
2. Dépression	5
2.1. Définition de la dépression	5
2.2. Les théories de la dépression	6
2.2.1. Hypothèse monoaminergique.....	6
2.2.2. Hypothèse neurotrophique	6
2.3. Dépression et anxiété	7
3. Relation enter l'inflammation et la dépression	7

Chapitre 2: Généralités sur l'agomélatine

4. Agomélatine.....	10
4.1. Chimie de l'Agomélatine	10
4.2. Pharmacodynamique de l'Agomélatine	10
4.3. Pharmacocinétique et métabolisme de l'Agomélatine.....	10

Deuxième partie : Partie expérimentale

Chapitre 3. Matériel et méthodes

1. Matériel	11
1.1. Matériel biologique	11
1.1.1. Elevage et lotissement des animaux	11
1.2. Matériel de laboratoire	11
2. Méthodes	11
2.1. Traitement des rats par l'Agomélatine (AGO).....	11
2.2. Induction de l'inflammation par carragénine	12
2.3. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire	13
2.4. Etude comportementale	14
2.4.1. Test du champ ouvert.....	15
2.4.2. Le test de nage forcée	16
Chapitre 4. Résultats et discussions	
1. Evaluation de l'Activité anti-inflammatoire de l'Agomélatine	18
1.1 Mesure du diamètre d'œdème	18
1.2. Evaluation des pourcentages d'augmentation d'œdème (% AUG)	18
1.3. Evaluation des pourcentages d'inhibition d'œdème (% INH).....	19
2. Effets des traitements sur les paramètres comportementaux.....	22
2.1. Effet de l'agomélatine sur les paramètres comportementaux de l'OFT	22
2.2. Effet de l'agomélatine sur les paramètres comportementaux du FST	24
Conclusion et perspectives	27
Références bibliographiques	28
Annexes	
Résumés	

Liste des Tableaux

Tableau 1. Diamètre de la patte des rats avant et après l'injection de la carragénine.....18

Liste des Figures

Figure 1 : Voie de Kynurénine (métabolisme de tryptophane).....	9
Figure 2 : Administration de l'Agomélatine.....	12
Figure 3 : Injection sous le coussinet plantaire de la patte de la carragénine.....	13
Figure 4 : L'œdème après l'injection de la carragénine.....	13
Figure 5: Mesure de diamètre de la patte enflammé de rat.....	14
Figure 6: Dispositif du champ ouvert (OFT).....	16
Figure 7 : Dispositif de la nage forcée (FST).....	17
Figure 8 : Pourcentage d'augmentation de l'œdème de patte des rats.....	19
Figure 9 : Pourcentage d'inhibition d'œdème de patte des rats.....	20
Figure 10 : variations des paramètres de l'OFT chez les groupes expérimentaux.....	23
Figure 11: Variations des paramètres de FST chez les groupes expérimentaux.....	24

Liste des abréviations

AGO: Agomélatine

A p: Protéine Amyloïde

APP-β: Protéine Précurseur β Amyloïde

BDNF :Brain Derived Neurotrophiques Factor

DA: Dopamine

FST: Forced Swim Test

GSH: Glutathion réduit

HPA: Axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien

H2O2:Peroxyde d'hydrogène

IDO: Indole amine 2,3-Di-Oxygénase

IFN α : Interféron

IGF1:Facteur de Croissance de l'Insuline

IL: Interleukine

LCR: liquide Céphalorachidienne

MA : Maladie d'Alzheimer

MP : Maladie de parkinson

NA : Noradrénaline

NMDA :N-Méthyle-D-Aspartate

OFT: Open Field Test

OMS: Organisation Mondial de Santé

PNN: Polynucléaire neutrophile

ROS: Reactive Oxygen Species

SNC : Système Nerveux Central

TNF α : Facteur de Tumeur Nécrose α

VEGF : Facteur de croissance de l'Endothélium Vasculaire

5-HT : Sérotonine

% AUG: Pourcentage d'augmentation

% INH: Pourcentage d'inhibition

Introduction

Introduction

Aujourd'hui, la dépression est considérée comme un problème majeur de santé publique ; près d'une personne sur cinq a souffert, souffre ou souffrira d'une dépression au cours de sa vie (Denis, 2017; Benchirouf *et al.*, 2019; Pelluet, 2019). Malgré des avancées en matière de dépistage de cette maladie et la découverte de nouvelles stratégies thérapeutiques pour son traitement, la dépression entraîne de nombreuses complications (Benchirouf *et al.*, 2019). De plus, ce type de trouble du comportement est responsable d'une souffrance personnelle ou familiale considérable et présente un haut risque de mortalité par suicide (Amzale et Hamitouche, 2018), cette pathologie touche approximativement 9 % de la population mondiale et évolue dans 20 à 30 % des cas vers la rechute puis la récurrence (Senova *et al.*, 2019). Selon les estimations de l'organisation mondiale de la santé (OMS., 2020), elle est la première cause d'incapacité dans le monde, plus de 264 millions de personnes de tous âges souffrent aujourd'hui de ce trouble courant.

En Algérie, la prévalence de cette pathologie est en augmentation et selon le psychiatre Abdelkrim Messaoudi, le nombre de cas suicidaires est de 15 cas pour 100.000 habitants (Amzale et Hamitouche, 2018 ; Meziane et Benahmed, 2019).

La dépression est une pathologie complexe et multifactorielle (Gosselin, 2016; Denis, 2017) et les mécanismes qui la sous-tendent ne peuvent être appréhendés que de façon indirecte. Durant des décennies, la théorie monoaminergique de la dépression a dominé le domaine et joué un rôle déterminant pour expliquer le développement des agents thérapeutiques innovants qui étaient efficaces en dépit de retard dans la production de la réponse avec de nombreux effets secondaires (Gosselin, 2016; Mazelin, 2019).

Récemment, plusieurs hypothèses ont été formulées dans le but de démêler les mécanismes physiopathologies des troubles dépressives, telle que l'hypothèse neurotrophique. Cette dernière stipule que l'augmentation des taux de cytokines pro-inflammatoires, diminution de la neurogénèse et l'activation des cellules immunitaires seraient impliquées dans la physiopathologie de la dépression (Halaris, 2019). Plusieurs études ont confirmé ces processus pathologiques en indiquant notamment que l'inflammation périphérique serait responsable d'une neuroinflammation chronique et une neurodégénérescence progressive (Qin *et al.*, 2007 ; Kempuraj *et al.*, 2017). Cette neuroinflammation jouerait un rôle clé dans l'apparition de l'anxiété et le comportement dépressif qui serait stimulé par la surproduction

des cytokines pro-inflammatoires (IL-1b, IL-6, TNF- α) et l'activation du système immunitaire à travers plusieurs mécanismes (Mekiri, 2017 ; Lisboa *et al.*, 2018 ; Wickens *et al.*, 2018).

Les cytokines affectent des structures cérébrales (le cortex et l'hippocampe) et des systèmes neurobiologiques spécifiques, tels que l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) (Halaris, 2019). Ainsi, l'hypersécrétion de cytokines pro-inflammatoires, telle que l'interleukine 2 (IL2) et les interféron (INF) entraîne l'augmentation de l'activité enzymatique de l'indolamine di-oxygénase, qui dégrade le tryptophane en kinurénine plutôt qu'en sérotonine (M'dahoma *et al.*, 2015).

En outre, il est bien connu que l'état inflammatoire s'accompagne d'une augmentation excessive du stress oxydatif induite par une surproduction des espèces réactive à l'oxygène (ERO) qui contribuent directement à l'aggravation de neuroinflammation et l'altération des structures cérébrales comme l'hippocampe et le cortex frontal (Alzoubi *et al.*, 2017), par diminution de défense enzymatique antioxydante (CAT et SOD) et une surproduction des marqueurs de peroxydation lipidique (TBARS) (Franco-Robles *et al.* , 2018). En raison de la forte relation entre l'inflammation et l'oxydation intracellulaire, des études ont été lancées afin de développer des nouveaux antidépresseurs prometteurs qui sont dotés d'activités antioxydantes et anti-inflammatoires (Demirdaş *et al.*, 2016).

Sur ces bases, des nombreuses données ont prouvé que certains antidépresseurs sont capables de moduler les systèmes immunitaires/inflammatoires et la pertinence de ces constats est encore plus élevée si l'on tient compte de fait que le traitement de dépression serait inefficace lorsqu'il est accompagné avec des niveaux élevés de médiateurs inflammatoires spécifiques (Rossetti *et al.*, 2017).

Dans la présente étude, nous avons recherché une éventuelle association entre l'inflammation aïgue induite au niveau périphérique et l'apparition du comportement dépressif chez un modèle animal, ainsi qu'évaluer les effets bénéfiques de l'administration de l'agomélatine dans ces conditions.

première Partie
Synthèse
Bibliographique

Chapitre 1
Généralité sur
l'inflammation et
la dépression

1. L'inflammation

1.1. Définition de l'inflammation

L'inflammation est l'ensemble des mécanismes de protection qui aide l'organisme à se défendre contre les diverses agressions telles que l'infection par un organisme pathogène, des brûlures ou pour réparer les tissus lésés. Elle est considérée comme un processus dynamique et réversible conduisant à sa résolution. L'inflammation se manifeste par quatre symptômes sont : la chaleur, la douleur, la rougeur et la tuméfaction. Ces symptômes sont liés aux effets des différents agents inflammatoires présents sur le site de l'agression (Fourrier, 2016 ; Noack, 2016; Dorsemans, 2018).

La neuroinflammation correspond aux processus inflammatoires qui se produisent au sein du système nerveux central (SNC) (Ransohoff, 2016 ; Joffre et *al.*, 2018).

1.2. Types de l'inflammation

Il existe deux types d'inflammations : l'inflammation aiguë et l'inflammation chronique

1.2.1. L'inflammation aiguë

Est une réponse physiologique immédiate aide la défense de l'organisme à garder son homéostasie. Elle se met en place précocement à cause d'une activation des macrophages ou bien des lésions tissulaires provoquées par l'infection, ainsi elle permet de neutraliser les agents pathogènes et favoriser les processus de réparation pour minimiser les dommages des tissus. La réaction de phase aiguë déclenche par la libération des médiateurs de l'inflammation appelés cytokines (Baumann et Gauldie, 1994 ; Fourrier, 2016).

1.2.2. L'inflammation chronique

L'inflammation chronique correspond au développement de l'inflammation aiguë, elle est caractérisée par une durée prolongée (plusieurs semaines à plusieurs mois) et elle considérée comme un processus productif lorsqu'elle entraîne une destruction tissulaire et des tentatives de réparation évoluant simultanément (Khaleghparast, 2015).

1.3. Les étapes de l'inflammation

La réaction inflammatoire se déroule en plusieurs étapes:

1.3.1. Phase vasculaire :

1-la sécrétion de l'adrénaline, la noradrénaline et de la sérotonine pour induire une vasoconstriction artériolaire et l'activation des plaquettes.

2- l'activation du système de contact (complément) par la libération de kinine et bradykinine qui augmente la perméabilité vasculaire et active la voie alterne de complément qui déclenche l'activation des facteurs de contacts (FXII , FXI , FIX et FVIII) pour aboutissant à la synthèse de fibrine qui renforce le clou plaquettaire.

3-les pathogènes activent la voie alterne du complément et la voie des lectines

4- la diapédèse leucocytaire pour termine cette phase. Elle met en jeu différentes molécules d'adhésion qui existent sur les cellules endothéliales et en surface des leucocytes. Les leucocytes transitent à travers la paroi vasculaire pour atteindre le lieu de l'inflammation (Nadji, 2019).

1.3.2. Phase cellulaire :

- Attraction des cellules de l'immunité innée dans l'espace extravasculaire par les chimio-attractants qui sont les polynucléaires, les premières cellules migrant vers le site inflammatoire, puis les monocytes. La destruction de l'agent pathogène se fait par le métabolisme oxydatif (NADPH oxydase) ou non oxydatif (protéases, phospholipases).

- Sécrétion des cytokines pro-inflammatoires: (IL-1, IL-6 et TNF α) qui sont synthétisées par les monocytes et les cellules endothéliales. Leur sécrétion est impliquée dans plusieurs processus de l'inflammation ; elles favorisent la sécrétion de prostaglandines, stimulent le système nerveux central pour induire la fièvre, déclenchent la synthèse par le foie des protéines de la phase aiguë de l'infection, agissent sur les vaisseaux sanguins pour favorisent et facilitent la migration et la diapédèse des leucocytes (Nadji, 2019).

1.3.3. Détersion

Elimination du pathogènes et des débris de phagocytes (Benmoussa, 2012; Nadji S et Wabont G, 2019).

1.3.4. Cicatrisation

Réparation tissulaire (reconstitution du tissu matriciel) et régénération des cellules endothéliales et remodelage tissulaire (Weill et *al.* , 2003; Eming et *al.* , 2007; Nadji S et Wabont G, 2019).

1.4. Neuroinflammation et maladies neurodégénérative

Récemment, plusieurs études ont mis en évidence le lien entre les maladies neurodégénératives et la neuroinflammation. En effet, plusieurs maladies affectant le système

nerveux central, telles que la maladie d'Alzheimer et la maladie de Parkinson (Ransohoff, 2016; Joffre et al., 2018 ; Meziane et Benahmed, 2019).

1.4.1. La maladie d'Alzheimer

Cette affection neurodégénérative est survenue principalement chez les personnes âgées, se manifeste cliniquement par une perte progressive des compétences linguistiques, puis par le déclin de la mémoire et la perte de la localisation spatiale lors d'un stade avancé. Il conduit progressivement à une dépendance psychologique et physique complète. Les caractéristiques pathologiques de la maladie sont la présence de plaques A β extracellulaire qui sont le résultat d'un mauvais clivage de la protéine précurseur p-amyloïde (APP- β) conduisant à l'agglutination du peptide A β pour former d'autres variantes de ce peptide et aboutissant à la formation des plaques amyloïdes. Ces processus pathologique s'accompagnent d'une présence intracellulaire d'enchevêtrements neurofibrillaires constitués de protéines Tau, la formation de neurofibrilles est due à l'accumulation anormale des protéines Tau qui se détachent des microtubules et qui s'agrègent entre elles. Ces neurofibrilles bloquent le transport axonal et affectent le fonctionnement des neurones (Marciniak, 2015; Maitre, 2016; Justine, 2017; Beaulieu, 2018).

1.4.2. La maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson (MP) est classifiée comme la deuxième maladie neurodégénérative la plus fréquente après la maladie d'Alzheimer. Les caractéristiques cliniques de la MP correspondent le plus souvent à des manifestations motrices et non-motrices. Les principales caractéristiques motrices sont l'akinésie, la bradykinésie, le tremblement involontaire et rythmique chez les patients au repos. Les symptômes non-moteurs de la maladie à expression variable, sont notamment l'anosmie, la dysfonction autonome, la dépression, les anomalies cognitives, le dysfonctionnement gastro-intestinal, la psychose et les troubles du sommeil (Louise et Édith., 2004., Beaulieu, 2018).

2. Dépression

2.1. Définition de la dépression

D'après l'OMS, la dépression représente un trouble mental qui touche plus de 350 millions de personnes dans le monde (OMS, 2016) (Fourrier, 2016). Elle est caractérisée par les symptômes suivants: la tristesse, la perte d'intérêt, de plaisir, des sentiments de culpabilité, de faible estime de soi, des troubles du sommeil et de l'appétit, d'une sensation de fatigue et d'un manque de concentration (Fourrier, 2016; Gosselin, 2016; Moreno, 2017). Elle peut être de longue durée ou bien récurrente.

La dépression touche deux fois la femme que chez l'homme (Denis, 2017 ; Benchirouf et *al.*, 2019). Donc, il ne s'agit pas d'une maladie dont la prise en charge est négligeable, car elle est considérée comme la première cause d'incapacité psychique et physique (Denis, 2017).

Parmi les causes qui déclenchent la dépression, on peut citer l'échec, la mort d'un proche, la ruine financière, un désastre local, le doute de soi lors d'un licenciement, le stress... (Goetz, 2018). Les régions impliquées dans la dépression sont en l'occurrence, le cortex préfrontal dorsolatéral, le cortex orbitofrontal, le cortex cingulaire antérieur et les structures limbiques surtout, l'hippocampe, l'amygdale et l'hypothalamus sont les principales régions affectées par la dépression (Moreno, 2017).

2.2. Les théories de la dépression

Deux hypothèses ont été émises pour caractériser un épisode dépressif :

2.2.1. Hypothèse monoaminergique

La dépression est causée par un déficit en neurotransmetteurs monoaminergiques cérébraux qui sont entre autres la noradrénaline (NA), la dopamine (DA) et l'indolamine qui comprennent la sérotonine (5-HT) (Gosselin, 2016; Denis, 2017; Benchirouf, 2019).

Une hypothèse de déficit en NA, 5-HT et DA qui entraîne une baisse du métabolite 5-HT dans le LCR chez sujets déprimés sont énoncée. De plus, il y aurait une anomalie de leurs récepteurs à l'origine de la dépression. Une fois un déficit fonctionnel en neurotransmetteurs monoaminergiques entraîne une altération de ces trois systèmes, des conséquences importantes vont contribuer à l'apparition et développement d'un grand nombre de symptômes de la dépression comme les troubles de l'humeur, l'anxiété, l'irritabilité, la perte de motivation, les troubles du sommeil, etc. (Gosselin, 2016; Moreno, 2017; Benchirouf, 2019).

2.2.2. Hypothèse neurotrophique

L'hypothèse neurotrophique dit que: grâce a un effet répété d'un exercice physique, l'organisme commence à fabriquer et libérer des protéines qui vont s'accumuler dans certaines régions du cerveau et fait une action directe sur la plasticité cérébrale. Certaines de ces protéines sont fabriquées au niveau périphérique puis transportées jusqu'au cerveau par voie sanguine où elles franchissent la barrière hémato-encéphalique pour jouer un rôle protecteur pour des tissus vasculaires et neuronaux. Par exemple le cas du facteur de croissance de l'insuline (IGF-1) et du facteur de croissance de l'endothélium vasculaire

(VEGF) (Cotman et Berchtold, 2007). D'autres protéines sont fabriquées directement par les cellules cérébrales elles mêmes, comme le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF). Lorsque ces différentes protéines sont mise leurs place dans le cerveau, elles vont déclencher une cascade de phénomènes qui permettent la croissance et la survie des neurones et aussi favorisent le développement à l'entretien des neurones matures. Ces phénomènes donnent la naissance: (1) des nouveaux capillaires cérébraux (angiogenèse) et l'entretien des capillaires existants, (2) nouvelles connexions synaptiques (synaptogenèse) et le renforcement des synapses existantes, (3) nouveaux neurones et leur intégration dans des réseaux fonctionnels (neurogenèse) et (4) l'entretien des neurones existants (Canivet et Audiffren, 2015; Gosselin, 2016; Francija, 2018).

2.3. Dépression et anxiété

La dépression et l'anxiété sont deux mots associés car les sujets présentant un trouble anxieux ont plus de risque pour atteindre un épisode dépressif. Cependant, l'existence de symptômes anxieux peut être strictement contemporaine de l'épisode dépressif (Benchirouf *et al.*, 2019). La dépression anxieuse est un syndrome dépressif avéré au cours duquel les manifestations anxieuses, induisant une subagitation, voir une agitation, elle est à la fois motrice et psychique désordonnée. Ce type peut être développé à un acte suicidaire.

Le mot « anxiété » dérive du latin *anxietas* qui veut dire « esprit troublé à propos d'un évènement incertain, disposition à l'inquiétude». L'anxiété est une crainte sans objet, la déférence entre l'anxiété et la peur est que l'anxiété n'est pas liée à une situation objectivement dangereuse. Elle s'exprime dans trois registres qui sont: psychologique, somatique et comportemental (Fourrier, 2016; Achour, 2019).

3. Relation enter l'inflammation et la dépression

Un grand nombre de données documente le rôle de l'inflammation dans le développement de symptômes neuropsychiatriques (Lisboa1 *et al.*, 2016; Dantzer et Capuron, 2017). Durant ces dernières années, des investigations cliniques et expérimentales se sont focalisées sur la relation complexe entre le système immunitaire inné et le SNC pour mettre en évidence le rôle crucial que les cytokines joueraient dans l'induction des maladies comportementales et neuropsychiatriques (Lisboa1 *et al.*, 2016; Dantzer et Capuron, 2017; Kempuraj *et al.*, 2017), la plupart des cytokines sont produites localement par des cellules immunitaires innées activées en réponse à une lésion tissulaire, une infection ou une inflammation. Elles sont également capables d'agir de manière systémique sur des organes

distants, le cerveau, l'activation des voies immunitaires vers le cerveau par les cytokines périphériques induit une production temporaire de cytokines au niveau du cerveau par des cellules spécialisées (endothéliales et gliales activées), ce qui modifie le métabolisme des neurotransmetteurs et l'activité endocrine, la neuroplasticité, les cytokines coordonnent les changements de comportement collectivement appelés comportement de maladie, les cytokines (interféron- γ [IFN- γ] et TNF- α) sont responsables de la sélectivité et du temps d'activation d'enzymes spécifiques, dont l'indoléamine 2,3-dioxygénase (IDO), qui joue un rôle majeur dans la neurotransmission sérotoninergique, glutamatergique et dopaminergique (une enzyme clé dans le métabolisme du tryptophane). L'activation prolongée de l'IDO cérébrale à la fois à la périphérie et dans le cerveau entraîne une augmentation du catabolisme du tryptophane, précurseur de la sérotonine (5-HT) (Dantzer et Capuron, 2017; Bauer et Teixeira, 2018). La dégradation de tryptophane par IDO induit la synthèse d'un métabolite intermédiaire appelé kynurénine. Cette dernière est ensuite dégradée en différents métabolites, dont la nature dépend du type de cellule dans lequel la kynurénine est produite ou transportée, l'augmentation des niveaux de kynurénine dans le cerveau, la microglie dégrade la kynurénine en 3-hydroxykynurénine et acide quinolinique. Ces deux derniers composés sont neurotoxiques en raison de leur capacité à générer des radicaux libres oxygénés et agir comme agonistes du récepteur NMDA (Dantzer et *al.*, 2011; Jeon et Kim, 2017; Bauer et Teixeira, 2018; Francija, 2018).

En outre, l'activation de la voie de la kynurénine a été récemment démontrée qu'elle affectait la neurogenèse hippocampique humaine (Dantzer et Capuron, 2017; Halaris, 2019), ainsi diminuant la production de 5-HT, un des marqueurs biologiques importants de la dépression (Gosselin, 2016).

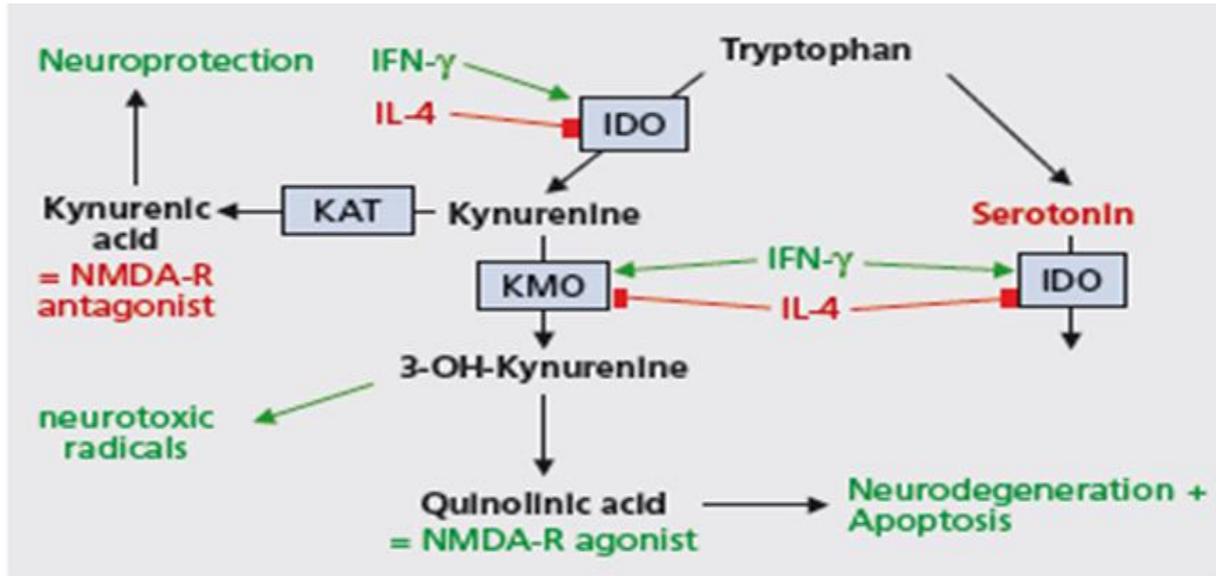


Figure 1 : Voie de Kynurénine (métabolisme de tryptophane) (Muller, 2017)

Chapitre 2

Généralité sur l'Agomélatine

4. Agomélatine

L'Agomélatine apparaît comme une option médicamenteuse antidépressive, ayant une activité qui diffère des mécanismes d'action classiques. (Molteni, 2013; Gomes, 2019).

4.1. Chimie de l'Agomélatine

Il s'agit d'un composé naphthalénique appelé N- [2- (7-méthoxy-1-naphtyl) -éthyl] acétamide (Gomes, 2019), qui est pratiquement insoluble dans l'eau mais librement soluble dans divers solvants organiques (alcool, chlorure de méthylène). Il a été synthétisé pour la première fois en 1991 en France, par Mr Servier en collaboration avec le professeur Lesieur, est un analogue synthétique de la mélatonine qui a été sélectionnée pour le développement clinique (Buoli *et al.*, 2017) pour le traitement de dépression chez l'adulte.

4.2. Pharmacodynamique de l'Agomélatine

L'Agomélatine est un agoniste sélectif des récepteurs mélatonergiques MT1 et MT2 avec une affinité vis-à-vis de la mélatonine et antagoniste des récepteurs sérotonine 5-HT_{2C} qui sont présents dans l'hippocampe et le cortex cérébral (Molteni, 2013; Gomes, 2019). Elle augmente la libération de dopamine (AD) et de noradrénaline (NA), mais pas de sérotonine dans le cortex frontal (Gomes, 2019) et elle n'interagit pas avec récepteurs histaminiques, cholinergiques ou adrénergiques (Buoli *et al.*, 2017). Les effets de l'agomélatine résultent de la synergie entre l'agonisme et l'antagonisme, qui finit également par refléter la neurogenèse, la survie cellulaire et augmenter les niveaux de facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF). Il a également été démontré que le traitement aigu par l'agomélatine augmentait l'expression du BDNF dans le cortex préfrontal des rats. Cet effet pourrait moduler la plasticité neuronale (Nadar *et al.*, 2018).

4.3. Pharmacocinétique et métabolisme de l'Agomélatine

Après administration orale, l'agomélatine est rapidement absorbée par le tractus gastro-intestinal, elle présente une demi-vie plasmatique entre 1 et 2 heures. L'albumine est les principales protéines de liaison au niveau plasmatique, 90% de l'agomélatine est métabolisé par un processus d'hydroxylation (cytochrome P450 1A2) et les 10% restants sont métabolisés par un processus de déméthylation (cytochrome CYP 450 2C9). Les métabolites qui résultent, sont conjugués à l'acide glucuronique et par la suite, ils sont sulfonés. Finalement, environ 80% du médicaments sont éliminés par excrétion urinaire des métabolites (61% - 81% de la dose chez l'homme), alors qu'une petite quantité de métabolites subit une excrétion fécale (Buoli *et al.*, 2017; Jegan *et al.*, 2018).

Deuxième Partie
Partie expérimentale

Chapitre 3

Matériel et méthodes

1. Matériel

1.1. Matériel biologique

1.1.1. Elevage et lotissement des animaux

L'expérience animale a été réalisée sur des rats *Wistar* males (âgés de 8 à 9 semaines), ont été obtenus de laboratoire de pasteur (Alger), de poids corporel entre 200 et 250 g.

Ces animaux ont été hébergés dans des cages polyéthylène tapissées d'une litière composée de copeaux de bois, à raison de 7 rats dans chaque cages, Les cages ont été nettoyées et la litière changée tous les deux jours jusqu'à la fin de l'expérimentation, les animaux ont été placés dans une chambre à température contrôlée ($21 \pm 2^\circ\text{C}$) et maintenus en cycle de 12 h de lumière et 12h d'obscurité, ont disposé d'eau et de nourriture *ad libitum*. Les animaux ont été manipulés une semaine avant les expériences pour l'adaptation, le poids corporel a été mesuré chaque deux jours.

1.2. Matériel de laboratoire

Les réactifs utilisés sont :

- ✓ Le médicament Agomélatine (le principe actif ; Sigma-Aldrich, Belgium)
- ✓ Carragénine 1%
- ✓ Ethanol
- ✓ Chloroforme
- ✓ Eau physiologie
- ✓ Acide salicylique

2. Méthodes

2.1. Traitement des rats par l'Agomélatine (AGO)

L'administration de l'agomélatine a été effectuée par gavage à l'aide d'une sonde gastrique durant 15jours.

Les rats ont été répartis aléatoirement en trois groupes :

- un groupe témoin (n=7) qui a reçu une injection de l'eau physiologique (NaCl 0,9%).

- un groupe Carragénine (n=7) qui a subi une induction de l'inflammation par injection sous-plantaire de 0,05 ml de la carragénine à 1% dissout dans l'eau distillée (Sy *et al.* , 2011).
- les rats de groupe Agomélatine (n=7) ont reçu l'Agomélatine par voie orale, la dose de l'agomélatine qui a été utilisée est de 40 mg/Kg (Demirdaş *et al.*, 2016; Masoud et Elansary, 2016).

Les animaux du groupe Acide salicylique (40 mg/kg, par voie orale) sont utilisés comme référence pour l'effet anti-inflammatoire.



Figure 2 : Administration de l'Agomélatine

2.2. Induction de l'inflammation par carragénine

L'œdème de la patte (inflammation) sera induit chez le rat par injection d'une solution de carragénine à 1% (0,05ml) sous le coussinet plantaire de la patte arrière droite de l'animal (Sy *et al.*, 2011).



Figure 3 : Injection sous le coussinet plantaire de la patte de la carragénine
L'évolution de l'œdème est déterminée aux temps 1, 3, et 6 heures après l'injection.

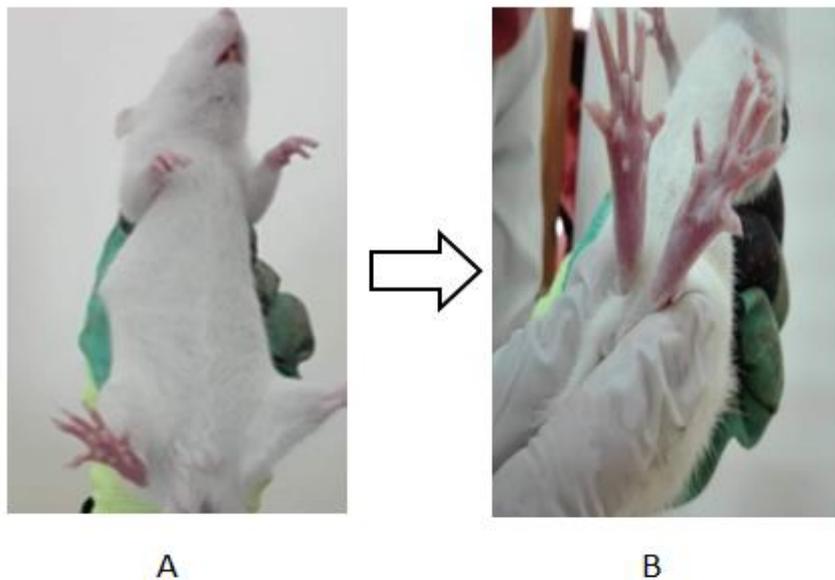


Figure 4 : L'œdème après l'injection de la carragénine

A: rat de groupe Témoin ; **B:** rat de groupe Carragénine

2.3. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire

Le diamètre transmétatarsien de la cheville et la circonférence de la patte au niveau métatarsien sont déterminés à l'aide d'un pied à coulisse à affichage électronique avant l'injection de la carragénine et pendant 06 heures à des intervalles déferents pour la mesure de pourcentage d'augmentation d'œdème (%AUG) et pourcentage d'inhibition d'œdème (%INH).

Le pourcentage d'augmentation de l'œdème a été calculé par rapport au diamètre mesuré avant et après injection de la carragénine dans un intervalle de temps (1h, 3h, 6h) selon la formule suivante :

$$\%AUG = [(V_n - V_o) / V_o] * 100 \text{ (Sy et al ., 2011)}$$

V_o : Volume moyen mesuré avant l'injection de la carragénine.

V_n : Volume moyen mesuré aux heures de relevé n=1 à n= 6 heures après l'injection de la carragénine.

L'activité anti-inflammatoire est mesurée par le pourcentages d'inhibition de l'œdème en présence de l'AGO, relativement au contrôle selon la formule suivante :

$$\% \text{ INH} = ((\%AUG \text{ témoin} - \%AUG \text{ traité}) / \%AUG \text{ témoin}) * 100 \text{ (Sy et al ., 2011)}.$$



Figure 5: Mesure de diamètre de la patte enflammé de rat

2.4. Etude comportementale

À l'issue des 15 jours de l'expérimentation, deux tests de comportement ont été entrepris afin d'évaluer l'effet de l'agomélatine sur le comportement anxio-dépressif chez les rats ; le test de champ ouvert (OFT : open field test) et le test de nage forcée (FST : forced swim test). Les tests ont chacun été effectués une seule fois au cours du dernier jour de l'expérimentation, afin d'éviter tout phénomène d'habituation aux tests.

2.4.1. Test du champ ouvert

Le test de champ ouvert est très couramment utilisé pour mesurer les comportements de type anxieux chez l'animal (Fourrier, 2016; Desousa et *al.*, 2020), il a été utilisé en pharmacologie, afin de mettre en évidence une l'activité anxiolytique de nouvelles drogues, ainsi il permet de mesurer le degré de l'anxiété chez les rongeurs (Rebai, 2017). L'avantage de ce test est qu'il permet d'évaluer simultanément l'habituation à un nouveau environnement, l'activité locomotrice des rongeurs et les comportements de type anxieux (Fourrier, 2016; Ali et *al.*, 2016; Desousa et *al.*, 2020).

Le dispositif est une enceinte carrée en plexiglas de 70 cm de large et 40 cm de haut, elle est divisée en deux parties de la même superficie, une partie centrale et une autre périphérique (Rebai, 2017). L'appareil est nettoyé entre chaque passage de rats à l'éthanol à 5% afin de retirer les odeurs et traces des sujets précédents et éviter de biaiser les comportements (Ali et *al.*, 2016; Bairamian, 2018; Desousa et *al.*, 2020).

Ce teste consiste a placé le rat dans le centre de dispositif puis filmer le mouvement de rat pendant 5 minutes. Généralement, un rat anxieux présent un haut degré d'évitement de l'aire centrale par rapport à la périphérie, donc un comportement de moindre anxiété sera d'autant plus prononcé lorsque le rat explore la zone centrale (Rebai, 2017). Ainsi, plus le temps passé au centre et le nombre d'entrée au centre sont élevés, moins le rat est anxieuse (Ali et *al.*, 2016; Bairamian, 2018).

De plus, dans les 5 minutes du test, les entrées dans la zone centrale, le temps dans la zone centrale et la distance parcourue dans la zone centrale sont évalués comme des indices d'anxiété (Gomes, 2019).

Les variables mesurées dans ce test sont respectivement, l'activité ambulatoire, le nombre d'entrées dans l'air central, le temps passé dans la partie périphérique.

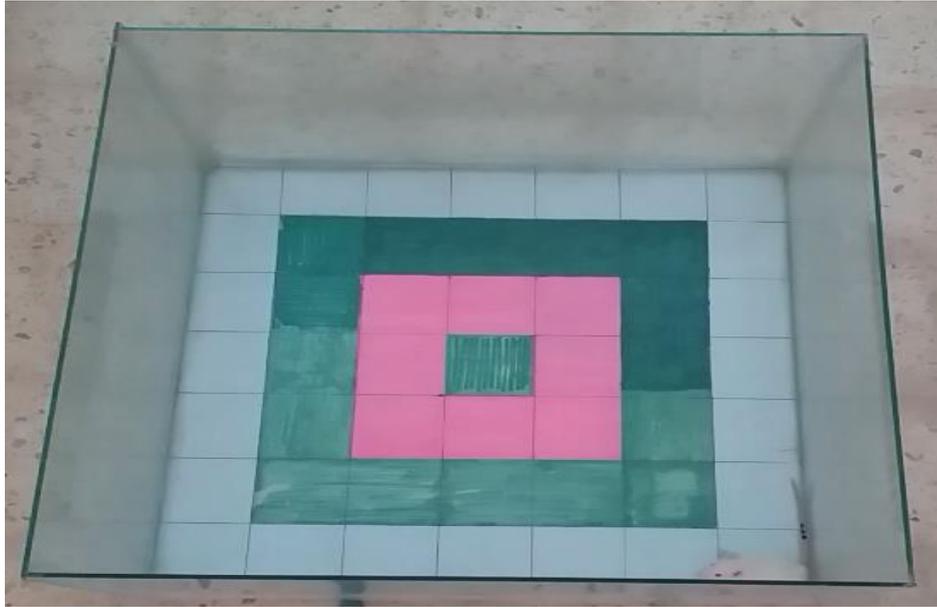


Figure 6: Dispositif du champ ouvert (OFT)

2.4.2. Le test de nage forcée

Le test de la nage forcée a été utilisé initialement par Porsolt en (1977), il est très utile pour mettre en évidence les propriétés antidépressives de nouvelles molécules (Rebai, 2017).

Le dispositif de ce test est un aquarium en plexiglas de 35 cm de large et 50 cm de profondeur rempli d'eau (26°C) jusqu'à 40 cm de hauteur (Rebai, 2017).

Ce test consiste à placer le rat dans le dispositif pendant 5 minutes, seules les quatre dernières minutes du test sont analysées, au cours de laquelle trois paramètres sont mesurés en utilisant une caméra vidéo: le temps d'immobilité qui est un indicateur du comportement résigné de l'animal (Bourin et *al.*, 2004; Rebai, 2017) et reflète un état de désespoir, qui peut être réduit par une variété d'agents efficaces dans le traitement de la dépression (Pankaj et *al.*, 2015; Ali et *al.*, 2016; Gomes, 2019), le temps d'escalade et le temps de nage. Ces deux derniers paramètres sont considérés comme un comportement actif de l'animal (Pankaj et *al.*, 2015; Ali et *al.*, 2016; Rebai, 2017). Après le test, tous les animaux ont été séchés et replacés dans la cage d'origine (Nadar et *al.*, 2018).



Figure 7 : Dispositif de la nage forcée (FST)

Analyse statistique

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SEM par un logiciel Graphpad prism version 7. L'analyse des résultats a été faite par l'analyse de la variance (ANOVA), suivie par le test post-hoc de Tukey.

Les différences sont considérées statistiquement :

- significatives, lorsque ($P < 0,05$).
- hautement significatives, lorsque ($P < 0,01$).
- très hautement significatives, lorsque ($P < 0,001$).

Chapitre 4

Résultats et discussions

1. Evaluation de l'Activité anti-inflammatoire de l'Agomélatine

Le tableau 1 et les figure 8, 9 représentent l'effet de traitement par l'Agomélatine sur l'œdème de la patte de rat induit par carragénine.

1.1 Mesure du diamètre d'œdème

Afin de suivre l'évolution du diamètre d'œdème de la patte de rats, avant et après l'injection de la carragénine, durant un intervalle de temps différents (1h ,3h, 6h) chez les groupes traités ainsi que le témoin, nous avons rapporté les mesures suivantes :

Tableau 1. Diamètre de la patte des rats avant et après l'injection de la carragénine

groupes	Avant l'injection	1h après l'injection	3h après l'injection	6h après l'injection
Carragénine	3,73 ± 0,16	4,93 ± 0,15	5,23 ± 0,27	5,78 ± 0,19
Agomélatine	4,23 ± 0,03	5,05 ± 0,06	4,53 ± 0,04	4,35 ± 0,02
Acide salicylique	3,8 ± 0,11	5,3 ± 0,13	5,08 ± 0,07	5,48 ± 0,10

D'après les résultats obtenus dans le tableau 1, nous avons noté que le diamètre de l'œdème augmente avec le temps, cette augmentation est plus importante chez le groupe carragénine que chez les groupes traités avec l'agomélatine et l'acide salicylique.

De plus, nous avons constaté que le diamètre de pattes des rats augmente progressivement jusqu'à la sixième heure pour le groupe carragénine qui atteint son niveau maximum (5,78 cm). Pour le groupe traités par l'agomélatine, nous avons trouvé que le diamètre de pattes des rats augmente à partir la première heure et atteint diamètre 5,05cm, à partir de laquelle il commence à diminuer jusqu'à devenus 4,35cm au bout de la 6^{ème} heure.

Nous avons déduit que toute régression de l'œdème durant les troisième et sixième heures serait causée par l'effet de l'agomélatine.

1.2. Evaluation des pourcentages d'augmentation d'œdème (% AUG)

Le pourcentage d'augmentation de l'œdème chez les groupes (agomélatine et acide salicylique) ainsi que celui de groupe Carragénine a été calculé par rapport au diamètre mesuré avant et après l'injection de cette substance dans des intervalle de temps différents 1h, 3h ,6h (Sy *et al.*, 2011). La représentation des pourcentages d'augmentation d'œdème est illustrée dans la figure 8.

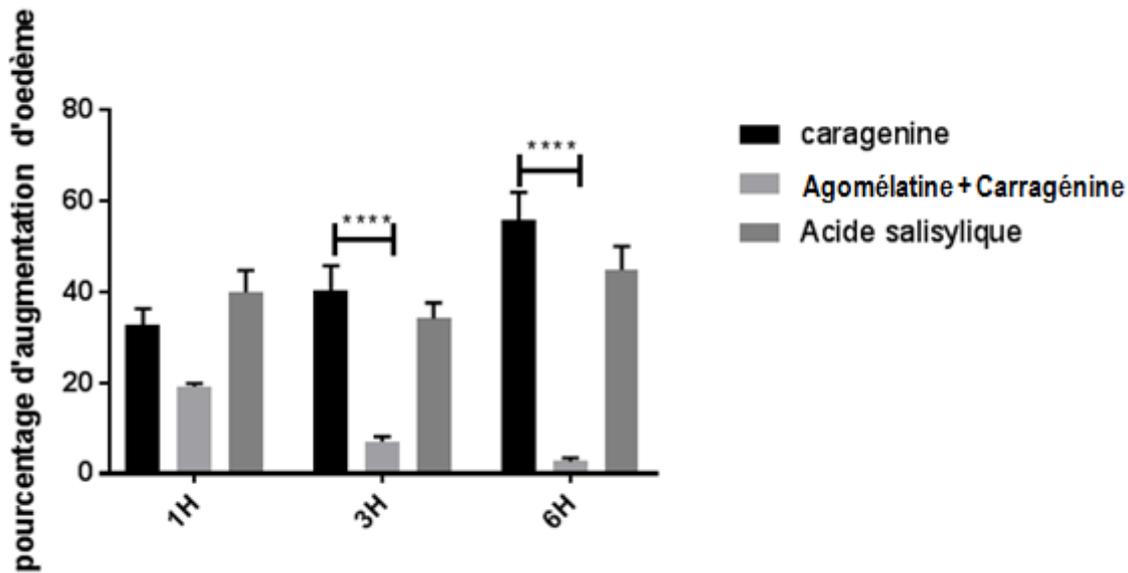


Figure 8 : Pourcentage d'augmentation de l'œdème de patte des rats

(* $p < 0,5$; *** $p < 0,001$)

D'après le figure 8, nous avons enregistré chez le groupe traité à la carragénine, une augmentation de l'œdème à raison de 55,75 % à la troisième et la sixième heure de façon très hautement significative (*** $p < 0,001$; Fig. 8).

D'autre part, nous avons remarqué que le % d'augmentation d'œdème enregistré chez le groupe traité par l'agomélatine est très bas par rapport à celui ayant reçu la carragénine et avec des valeurs déferents pendant le 1h, 3h, et 6 h, respectivement (19,24%), (7,11%) et (2,78%) (* $p < 0,5$; *** $p < 0,001$; *** $p < 0,001$; Fig .8, respectivement).

1.3. Evaluation des pourcentages d'inhibition d'œdème (% INH)

Pour mettre en évidence l'effet anti-inflammatoire de l'agomélatine, nous avons calculé les pourcentages d'inhibition pour les groupes expérimentaux.

La représentation des pourcentages d'inhibition d'œdème sont résumés dans la figure 9 suivante :

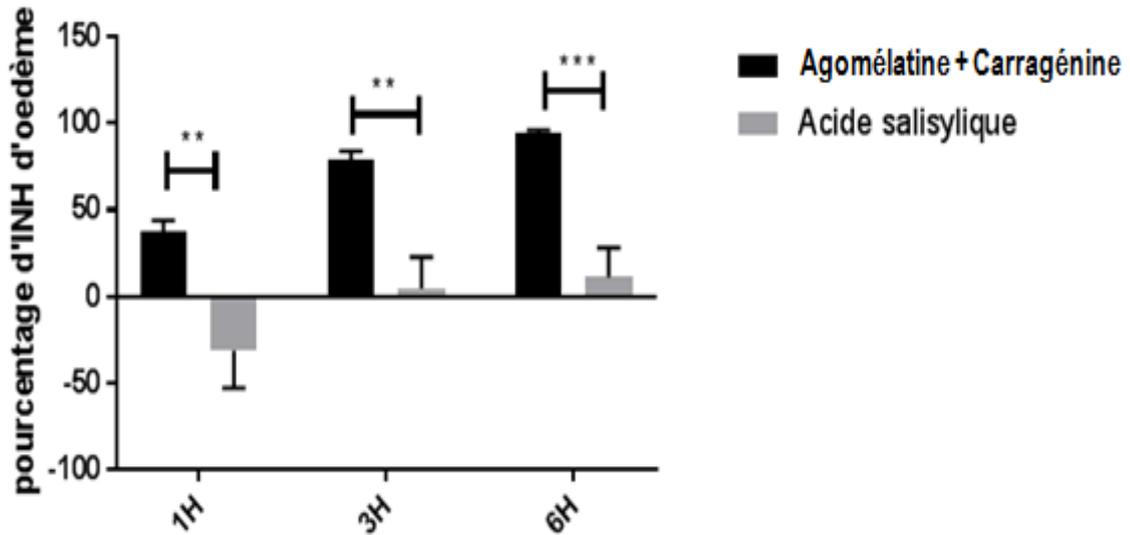


Figure 8 : Pourcentage d'inhibition d'œdème de patte des rats.

Nos résultats montrent que l'agomélatine réduit l'œdème d'une façon progressive avec un pourcentage d'inhibition important à partir de la première heure (37,5%) et atteint son effet maximal à la sixième heure avec un pourcentage de (94,21%).

L'effet inhibiteur de l'acide salicylique s'est manifesté à partir de la troisième heure (4,61%) après l'injection de la carragénine, qui atteint son pic à la sixième heure avec un pourcentage d'inhibition important (11,22%).

✓ Discussion

Une réaction inflammatoire qui peut contribuer aux symptômes et lésions tissulaires associés qui sont l'infiltration de leucocyte et la formation de l'œdème (Amdekar *et al.*, 2012).

Le modèle de l'œdème de patte induit par la carragénine est fréquemment utilisé pour évaluer les médicaments anti-inflammatoires et les drogues qui ont un effet anti-œdémateux (Amdekar *et al.*, 2012; Rossetti *et al.*, 2017).

Dans les conditions expérimentales la carragénine provoque un œdème dont le volume est maximal au bout de 3 heures (Sene *et al.*, 2016; Loe *et al.*, 2018).

Nos résultats montrent une augmentation du volume d'œdème chez les rats traités par la carragénine. Ceci indique que la carragénine provoque une inflammation locale, lorsqu'elle est injectée dans la plante du pied en causant une lésion tissulaire, s'accompagne d'une libération de plusieurs médiateurs chimiques qui sont responsables du processus inflammatoire (Amdekar *et al.*, 2011; Leo *et al.*, 2018).

Les travaux d'Amdekar *et al.* (2012) indiquent que la carragénine induit la libération de médiateurs inflammatoires et pro-inflammatoires (prostaglandines, leucotriènes, histamine, bradykinine, TNF- α , etc.). Ainsi, l'inflammation aiguë se caractérise par la production de cytokines pro-inflammatoires, par exemple, IL-1 β et le TNF α sont induits par l'activation du facteur de transcription nucléaire (NF-kB) (Desousa *et al.* 2020; Savran *et al.*, 2020).

L'inflammation aiguë provoquée par la carragénine est biphasique (Amdekar *et al.*, 2012). Première phase, dure environ 1 heure et commence par la libération d'histamine et de sérotonine. Alors que la deuxième phase est liée à la libération de prostaglandines (Amdekar *et al.*, 2012) et des enzymes lysosomales en 2-3 heures. Cette seconde phase est sensible à la fois aux stéroïdes cliniquement utiles et aux anti-inflammatoires non stéroïdiens.

Ces médiateurs augmentent la perméabilité des capillaires de la région entraînant la formation d'un exsudat qui est la cause de l'œdème et donne la sensation de douleur (Loe *et al.*, 2018).

De plus dans nos résultats, nous avons montré que l'administration de l'agomélatine à la dose de 40 mg/kg prévient de façon significative l'augmentation du diamètre de l'œdème induite par la carragénine (* $p < 0,5$; *** $p < 0,001$; *** $p < 0,001$; Fig.8). Le même traitement a montré un pourcentage d'inhibition très important (94,21%) (Fig.9), ce qui démontre l'effet préventive de notre drogue. Ces constats ont été confirmés avec les travaux de Rossetti et ses collègues (2018) qui démontrent que les différentes classes d'antidépresseurs possèdent des propriétés anti-inflammatoires et sont capables de moduler systèmes immunitaires/inflammatoires dans les modèles animaux de dépression, y compris l'agomélatine qui est un antidépresseur capable de restreindre la neuroinflammation induite chez le rat par un défi inflammatoire aigu en agissant sur des médiateurs inflammatoires spécifiques (Rossetti *et al.*, 2018).

L'étude de Savran *et al.* (2020) a démontré que l'agomélatine comme un nouvel antidépresseur à des propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes qui sont engendrées par l'inhibition de facteur de transcription de médiateur inflammatoire NF-KB. L'inhibition de ce dernier, réduit à la fois le stress oxydatif et la biosynthèse des médiateurs inflammatoires.

Les résultats obtenus démontrant une bonne activité anti-inflammatoire en comparaison à d'autres études réalisés à une seule référence, ce qui est la carragénine est remplacée par les lipopolysaccharides bactériens (LPS), mais les deux ont le même mécanisme d'action. Les études réalisées par Molteni *et al.* (2013) sur l'activité anti-inflammatoire de l'agomélatine

mettent en évidence que cette dernière agit sur la progression temporelle de la réponse inflammatoire induite par l'injection de LPS, qui comprend une phase antérieure caractérisée par la libération de cytokines pro-inflammatoires et une phase qui peut être caractérisée par des changements dans les microglies.

Des études antérieures ont signalé que ce médicament antidépresseur possède des effets immunorégulateurs chez les volontaires normaux ainsi que chez les animaux. En particulier, des études *in vitro* et *in vivo* sur des animaux et des êtres humains, y compris des patients déprimés ont testé et analysé l'influence des antidépresseurs sur les niveaux des cytokines, constatant que malgré certains résultats controversés, ces médicaments sont susceptibles de limiter la production de cytokines pro-inflammatoires (Molteni *et al.*, 2013).

Nos résultats ont indiqué que l'administration de l'agomélatine a empêché l'augmentation d'œdème dès la première heure et pendant toutes les phases de l'inflammation, ce qui correspond à l'inhibition de différents médiateurs chimiques libéré pendant l'inflammation, donc inhibe la libération des histamines, sérotonines, kinines et les prostaglandines.

2. Effets des traitements sur les paramètres comportementaux

Les tests *in vivo* tels que le test de la nage forcée (FST) et le test du champ ouvert (OFT) sont des modèles de comportement qui sont utilisés pour évaluer le comportement affectif durant notre condition expérimentale.

2.1. Effet de l'agomélatine sur les paramètres comportementaux de l'OFT

L'évaluation des paramètres comportementaux des rats témoins et traités par la carragénine et l'agomélatine durant l'OFT est représentée dans la figure 10:

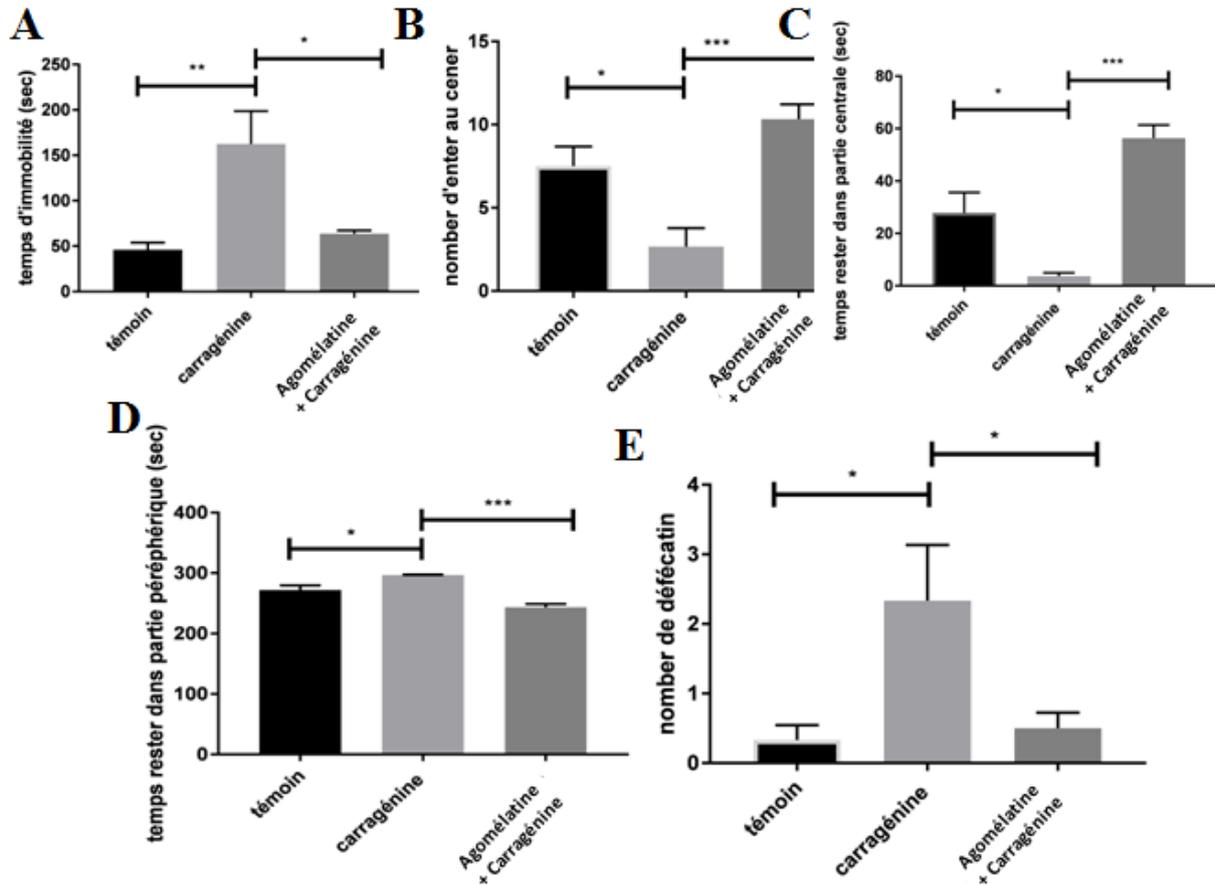


Figure 10 : Variation des paramètres de l'OFT chez les groupes expérimentaux

A. temps d'immobilité (Sec); **B.** nombre d'enter au centre ; **C.** temps rester dans partie centrale ; **D.** temps rester dans partie périphérique ; **E.** nombre de défécation (* $p < 0,5$;

** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

L'analyse de nos résultats montre que l'inflammation provoquée par la carragénine affecte significativement l'activité locomotrice des rats, ceci se traduit par une augmentation significative du temps d'immobilité chez le groupe carragénine (** $p < 0,01$; Fig. 10, A) comparativement aux rats témoins.

Nos résultats indiquent aussi une élévation significative de temps de rester dans la partie périphérique et du nombre de défécation de groupe traité par la carragénine par rapport à celui témoin (* $p < 0,5$; * $p < 0,5$; Fig.10, D, E)

En outre, nous avons noté une diminution significative de nombre d'enter dans partie centrale et le temps rester dans cette partie chez le groupe traité à la carragénine par rapport au groupe témoin (* $p < 0,05$; Fig. 10, B, C).

Le traitement par l'agomélatine a diminué significativement le temps d'immobilité et le nombre de défécation et augmenté le temps de rester dans la zone centrale (* $p < 0,5$; * $p < 0,5$; *** $p < 0,0001$; Fig. 10, A, C, E. respectivement).

2.2. Effet de l'agomélatine sur les paramètres comportementaux du FST

La figure 11 représente la variation du temps d'immobilité, le temps de la nage et le temps d'escalade chez les rats témoins et traités subissent le teste de la nage forcée au 15^{ème} jour de l'expérimentation.

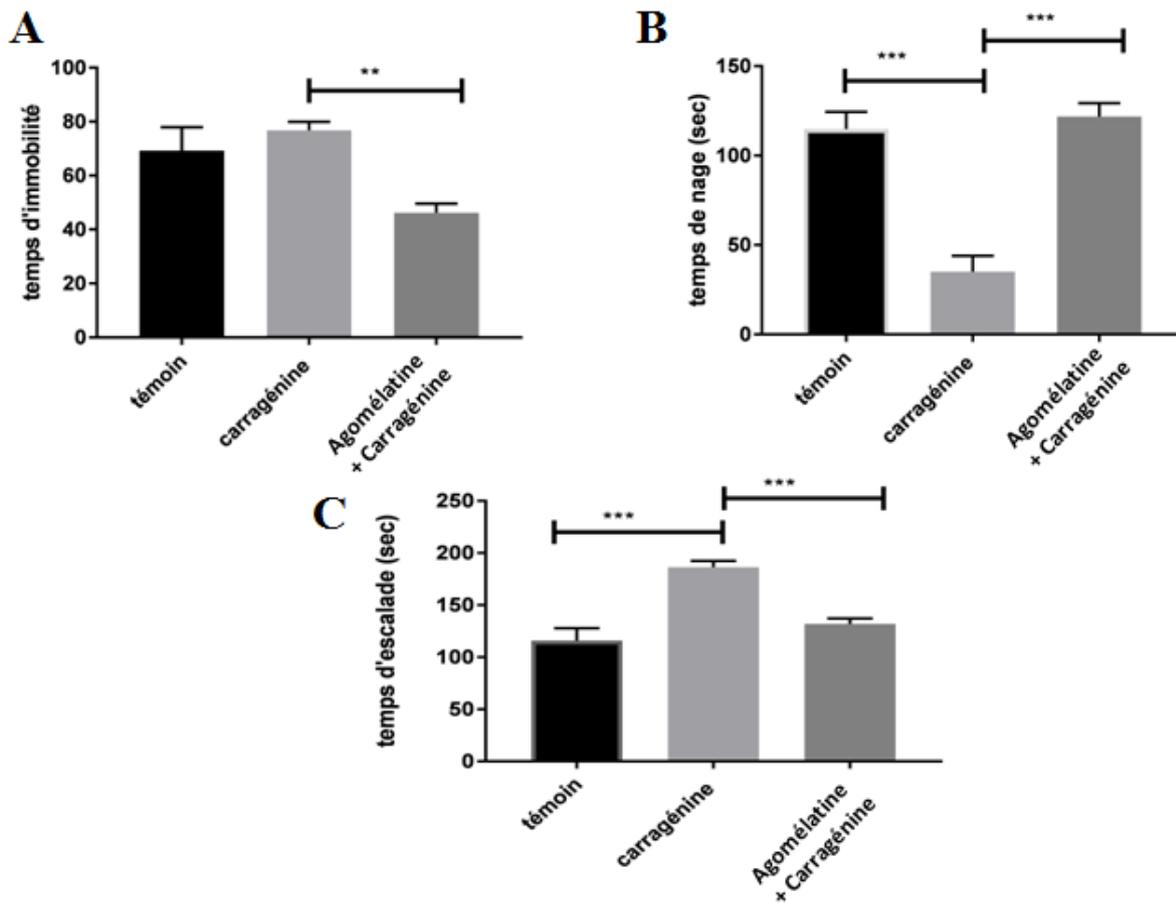


Figure 11: Variation des paramètres de l'FST chez les groupes expérimentaux

A. temps d'immobilité ; **B.** temps de nage ; **C.** temps d'escalade (* $P < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

Les résultats illustrés dans la figure 11 montrent une augmentation significative du temps d'escalade chez les rats traité par carragénine lorsque ils sont comparés aux rats témoins (*** $p < 0,001$; Fig. 11, C), par contre nous n'avons pas constaté de différence significative en ce qui concerne le temps d'immobilité. Aussi, nous avons enregistré une diminution hautement significative de temps de la nage chez le groupe carragénine en comparaison avec le groupe témoin (*** $p < 0,001$; Fig. 11, B).

L'analyse statistique de nos résultats a révélé une augmentation hautement significative du temps de nage et du temps d'escalade respectivement ($***p < 0,001$; Fig.11, B; $***p < 0,001$; Fig. 11, C) chez les rats traités par l'agomélatine par rapport aux rats du groupe carragénine et témoin.

✓ Discussion

Plusieurs travaux de recherche chez les rongeurs ont indiqué que l'activation du système inflammatoire/immunitaire joue un rôle crucial dans l'apparition des troubles dépressifs, une hypothèse encore plus forte que l'implication clinique (Molteni *et al.*, 2013).

Dans la présente étude, nous avons d'abord examiné l'effet de l'agomélatine chez les rats car ce modèle animal était également préféré dans de nombreuses études examinant l'effet d'agomélatine (Demirdaş *et al.*, 2016; Gomes, 2019), ensuite nous avons analysé les effets neuropharmacologiques, au cours des tests de la nage forcée et du champ ouvert.

Le champ ouvert est un test éthologique très utilisé pour analyser le comportement basé sur des situations de conflit naturelles, c'est le conflit entre l'exploration et l'aversion pour les zones ouvertes et lumineuses qui permet au final de déterminer le comportement de l'animal et les profils d'activité et d'anxiété chez les rongeurs (Schmitt et Hiemke, 1998).

La présente étude met en évidence une réduction de l'activité locomotrice et un degré d'anxiété plus élevé chez les rats traités par carragénine en comparaison avec ceux témoins lorsqu'ils sont soumis au test de champ ouvert. Ces résultats concordent avec ceux qui ont été observés dans des études menées sur les modèles animaux de dépression dont lesquelles, la réduction de l'activité locomotrice induite notamment une augmentation du niveau d'anxiété évaluée dans le test du champ ouvert (Schmitt et Hiemke, 1998; Haloui, 2014).

Dans cette étude, nous avons noté une augmentation de temps d'immobilité des rats traités par la carragénine par rapport aux rats normaux ($**p < 0,01$; Fig. 10. A). ceci confirme que les rats entrent dans une phase d'anxiété. Ces résultats sont accord avec une autre étude qui a révélé que le phénotype anxieux des rats est associé à une augmentation du temps d'immobilité dans l'OFT (Rebai, 2017).

Le résultat de Rebai *et al.* (2017) indique que les molécules ont un effet anxiolytique augmente le nombre d'entrées et le temps passé dans la zone centrale au cours de l'OFT.

Dans la présente étude, l'agomélatine a pu renverser le comportement anxieux, par augmentation de nombre d'entrées centrale ($***p < 0,001$; Fig. 10. B) et le temps passé dans la

zone centrale (**p<0,001; Fig. 10. C) s'accompagne par la diminution de temps d'entrée dans zone périphérique (**p<0,001; Fig. 10. D) et nombre de défécation (*p<0,5; Fig. 10. E). Cet effet efficace dans le traitement des troubles anxieux revient à l'action de l'agomélatine sur les récepteurs de mélatonine M1 et M2 (Dolder et *al.*, 2008; Masoud et Elansary, 2016; Nadar et *al.*, 2018).

Les résultats du FST montrent que le temps de nage des rats traités par la carragénine a diminué significativement en comparaison avec ceux témoins, ce qui explique le développement d'un état dépressif (**p <0,001; Fig. 11B). Cependant, nous avons observé après le traitement des rats par l'agomélatine une amélioration significative de temps de nage et le temps d'escalade (**p<0,001; **p<0,001; Fig.11B. 11C respectivement). Ceci dénote un effet antidépresseur de cette drogue. Etant donné que les antidépresseurs, produisent une élévation noradrénergique ou dopaminergique prédominante, réduisent l'immobilité par l'augmentation du temps d'escalade. En revanche, ceux qui activent plutôt la 5-hydroxytryptamine (5-HT), réduisent l'immobilité par augmentation de la nage. D'autre étude montre que l'effet anti-immobilité induit par les antidépresseurs pendant le test de nage forcée est antagonisé par les inhibiteurs de la dopamine par activation des récepteurs dopaminergiques D-2. Cela suggère que la stimulation dopaminergique est responsable de l'activité antidépressive (Kitada et *al.*, 1981; Pulvirenti et *al.*, 1986; Borsini et *al.*, 1988; Bourin et *al.*, 2004).

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

Dans la présente étude, nous avons utilisé un modèle animal de l'inflammation aiguë induite par la carragénine pour évaluer l'effet protecteur de l'agomélatine vis à vis de l'inflammation et ses répercussions sur le comportement affectif des rats.

A l'instar des résultats obtenus, nous pouvons conclure que l'agomélatine est dotée d'une activité anti-inflammatoire, se manifeste par la diminution du volume œdémateux à partir de la troisième heure après l'induction de l'inflammation et atteint son maximum à la sixième heure. Cette activité est engendrée de l'action protectrice de l'agomélatine contre la libération des médiateurs de l'inflammation aiguë : histamine, bradykinine et prostaglandines.

Notre étude sur le comportement animal met en évidence une perturbation comportementale chez les rats souffrant de l'inflammation aiguë par l'utilisation de deux tests (OPT et FST). Ces altérations dans le comportement traduisent un état anxieux et dépressif.

Il a été noté par ailleurs que l'analyse des résultats de champ ouvert et la nage forcée indique un effet bénéfique de cette drogue par l'amélioration du comportement actif et de l'activité locomotrice des rats traités par l'agomélatine. Cette dernière pourrait être un candidat pour une nouvelle approche du traitement de la dépression grâce à un mécanisme d'action innovant basé sur l'effet anti-inflammatoire.

Bien que des études supplémentaires soient nécessaires pour mieux étudier l'activité protectrice de l'agomélatine par le dosage des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6 et TNF α) et les paramètres du stress oxydant (MDA, SOD, CAT,...), mais aussi la détermination du taux d'expression des facteurs neurotrophiques (BDNF).

" لا تكتئب ولا تقل ضاقت ولكن قل غدا سوف يأتي منك يا رب الفرج... "

Références bibliographiques

- Achour I. 2019. Évaluation De L'anxiété et De La Dépression Chez Les Hemodialyses.Médecine. Thèse de Doctorat, Université Mohammed V de Rabat, Maroc, 84p.
- Alzoubi K. H., Mayyas F. A., Mahafzah R., Khabour O. F. 2017. Melatonin prevents memory impairment induced by high-fat diet: role of oxidative stress. Behavioural brain research 336 : 93-98.
- Amzal A., Hamitouche K. 2017. Stress Et Dépression. Médecine .Thèse de doctorat, Université Abderrahmane Mira de Bejaia, Algérie, 130p.
- Amdekar S., Roy P., Singh V., Kumar A., Singh R., Sharma P. 2012. Anti-inflammatory activity of *lactobacillus* on carrageenan-induced paw edema in male *wistar* rats. International Journal of Inflammation 6.
- Bairamian D. 2018. Rôle du GPR120 microglial dans la neuro-inflammation et le comportement anxio-dépressif. Mémoire de magistère, Université de Montréal, 74page.
- Bauer M. E., Teixeira A. L. 2019. Inflammation in psychiatric disorders: what comes first? .Annals of the New York Academy of Sciences 1437(1): 57-67.
- Beaulieu J. 2018. Régulation de la neuro-inflammation dans les cellules microgliales par l'acide palmitique, l'acide oléique et l'oleuropéine. Biologie Cellulaire et Moléculaire. Thèse de Doctorat, Université du Québec à Trois-Rivières, Canada, 86p.
- Benchirouf L., Bennour K., Oukham A. 2019. Le Rôle du pharmacien dans la prise en charge de la dépression .Pharmacie. Thèse de Doctorat, Université Saad Dahlab Blida, Algérie, 122p.
- Benmoussa Y. 2012. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire de l'extrait éthanolique des feuilles de *pistacia lentiscus* sur des souris. Thèse de magistère, Université A/ Mira-Bejaia, 37page.
- Borsini F., Lecci A., Mancinelli A., D'Aranno V., Meli A. 1988. Stimulation of dopamine D-2 but not D-1 receptors reduces immobility time of rats in the forced swimming test: implication for antidepressant activity. European journal of pharmacology 148(3): 301-307.

- Bourin M., Mocaër E., Porsolt R. 2004. Antidepressant-like activity of S 20098 (agomelatine) in the forced swimming test in rodents: involvement of melatonin and serotonin receptors. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 29(2), 126.
- Buoli M., Grassi S., Serati M., Altamura A. C.2017. Agomelatine for the treatment of generalized anxiety disorder. *Expert opinion on Pharmacotherapy* 18(13) : 1373-1379.
- Canivet A., Audiffren M.2015. Activité physique et vieillissement cognitif: effets modulateurs du gène du facteur neurotrophique dérivé du cerveau 4(110):129-142.
- Dantzer R. and Capuron L. 2017. Inflammation-associated depression: evidence, mechanisms and implications. Vol 31, Springer Nature, Suisse, 355p.
- Dantzer R., O'Connor J. C., Lawson M. A., Kelley K. W. 2011. Inflammation-associated depression: from serotonin to kynurenin. *Psychoneuroendocrinology* 36(3): 426-436.
- Demirdaş A., Nazıroğlu M., Ünal G. Ö. 2016. Agomelatine reduces brain, kidney and liver oxidative stress but increases plasma cytokine production in the rats with chronic mild stress-induced depression. *Metabolic brain disease* 31(6) : 1445-1453.
- Denis L. 2017. Les méthodes alternatives et complémentaires aux traitements pharmacologiques pour la prise en charge des patients souffrant de dépression. *Sciences Pharmaceutiques. Thèse de Doctorat, Université Grenoble Alpes, Français*, 143p.
- Desousa Tomaz V., Chaves Filho A. J. M., Cordeiro R. C., Jucá P. M., Soares M. V. R., Barroso P. N., ... Macedo D. S. 2020. Antidepressants of different classes cause distinct behavioral and brain pro-and anti-inflammatory changes in mice submitted to an inflammatory model of depression. *Journal of Affective Disorders* 268: 188–200.
- Detke M. J., Lucki I. 1995. Detection of serotonergic and noradrenergic antidepressants in the rat forced swimming test: the effects of water depth. *Behavioural brain research* 73(1-2) : 43-46.
- Dolder CR., Nelson M., Snider M .2008. Agomelatine treatment of major depressive disorder. *Ann Pharmacother* 42:1822–1831.

- Dorsemans A. C. 2018. Diabète, inflammation et stress oxydatif: impact sur la barrière hémato-encéphalique, la neurogenèse et la réparation cérébrale. Sciences de la Vie et de la Santé. Thèse de doctorat, Université de La Réunion, Français, 285p.
- Eming S .A, Krieg T., Davidson J .M. 2007. Inflammation in Wound Repair: Molecular and Cellular Mechanisms. *Journal of Investigative Dermatology* 127 : 514-525.
- Fourier C. 2016. Bases neurobiologiques des troubles de l'humeur et de la cognition associés à l'obésité: rôle de l'inflammation .Médecine Humaine et Pathologie. Thèse de Doctorat, Université de Bordeaux, Français, 289p.
- Francija E., Petrovic Z., Brkic Z., Mitic M., Radulovic J., Adzic M. 2019. Disruption of the NMDA receptor GluN2A subunit abolishes inflammation-induced depression. *Behavioural brain research* 359: 550-559.
- Franco-Robles E., Ramírez-Emiliano J., López M. G. 2018. Agave fructans and oligofructose decrease oxidative stress in brain regions involved in learning and memory of overweight mice. *Natural product research* : 1-4.
- Goetz P. 2018. Traiter la dépression en 2018. *Phytothérapie* 16(1) : 38.
- Gomes A. 2019. Agomelatina em ratas: efeitos sobre comportamentos relacionados à ansiedade à luz do seu efeito antidepressivo. Thèse de Magister, Université de Federal Do Rio Grande Do Norte, 71pages.
- Gosselin T. 2016. Animal Antidépresseurs, neuroinflammation et maladie d'alzheimer. Neurosciences. Thèse de Doctorat, Université François-Rabelais de Tours, Français, 133p.
- Halaris A. 2019. Inflammation and depression but where does the inflammation come from? *Current opinion in psychiatry* 32(5): 422-428.
- Hall C. S. 1934. Emotional behavior in the rat. I. Defecation and urination as measures of individual differences in emotionality. *Journal of Comparative psychology* 18(3) : 385-403.
- Haloui M. A. 2014. Etude du dysfonctionnement neurobiologique et physiologique suite au stress de contention chez les rattes *Wistar* et leur progéniture. Neurosciences. Thèse de Doctorat, Université Badji-Mokhtar-Annaba, Algérie, 69p.

- Hur J. 2017. Effets des acides gras ω -3 sur l'inflammation cérébro-vasculaire associée à la maladie d'Alzheimer et aux angiopathies amyloïdes cérébrales. Physiopathologie et Thérapeutique. Thèse de doctorat, Université Pierre Et Marie Curie, Français ,172p.
- Masoud M. A., Elansary A. K. 2016. Comparative Study on the Activity of Agomelatine and/or Curcumin against Development of Depression in Rats. *Acta Psychopathologica* 2(4) : 33.
- Nadji S. and Wabont G. 2019. Immunologie, bibliothèque nationale pays, Français, 97p.
- Jdir H. 2014. *Diplotaxis simplex* : Etudes phyto-chimiques, propriétés biologiques et application alimentaire. Sciences Biologiques. Thèse de Doctorat, Université, De Gabes, Tunisie, 165p.
- Jeon S. W., Kim Y. K. 2017. Inflammation-induced depression: Its pathophysiology and therapeutic implications. *Journal of neuroimmunology* 313: 92-98.
- Joffre C., Dinel A. L., Layé S. 2018. Neuro-inflammation dans les maladies neurologiques. Rôle des probiotiques. *Phytothérapie* 16(6) : 326-355.
- Karakus E., Halici Z., Albayrak A., Polat B., Bayir Y., Kiki İ. Aksak S. 2013. Agomelatine: an antidepressant with new potent hepatoprotective effects on paracetamol-induced liver damage in rats. *Human & experimental toxicology* 32(8): 846-857.
- Karaman A., Diyarbakir B., Durur-Subasi I., Kose D., Özbek-Bilgin A., Topcu A., ... Alper F. 2016. A novel approach to contrast-induced nephrotoxicity: the melatonergic agent agomelatine. *The British journal of radiology* 89(1061).
- Kempuraj D., Thangavel R., Selvakumar G. P., Zaheer S., Ahmed M. E., Raikwar S. P., Zaheer A. 2017. Brain and peripheral atypical inflammatory mediators potentiate neuroinflammation and neurodegeneration. *Frontiers in cellular neuroscience* 11 : 216.
- Khaleghparast Athari S. 2015. Rôle de l'interleukine-33 dans des modèles expérimentaux d'inflammation chronique. *Biologie Cellulaire*. Thèse de Doctorat, Université Paris 13 Sorbonne Paris Cité, Français, 216p.

- Kitada Y., Miyauchi T., Satoh A., Satoh S. 1981. Effects of antidepressants in the rat forced swimming test. *European journal of pharmacology* 72(2-3) : 145-152.
- Latreche A., Frih H., Rachedi B. A., Djenidi R., Guedri K., Taya H., Tahraoui A. 2012. La gestation chez le rat *wistar* a-t-elle un effet modérateur sur la neurotoxicité du toluène? *Synthèse: Revue des Sciences et de la Technologie* 25(1) : 109-118.
- Lisboa S. F., Gomes F. V., Guimaraes F. S., Campos A. C. 2016. Microglial cells as a link between cannabinoids and the immune hypothesis of psychiatric disorders. *Frontiers in neurology* 7.
- Lisboa S. F., Niraula A., Resstel L. B., Guimaraes F. S., Godbout J. P., Sheridan J. F. 2018. Repeated social defeat-induced neuroinflammation, anxiety-like behavior and resistance to fear extinction were attenuated by the cannabinoid receptor agonist WIN55, 212-2. *Neuropsychopharmacology* 43 (9): 1924-1933.
- Loe G. E., Ngaba G. P., Kamdom M., Mpondo E. M., Dibong S. D. 2018. Evaluation des activités anti-inflammatoire et antiradicalaire de l'extrait au vin de palme des feuilles de *Phragmanthera capitata* (Sprengel) S. Balle (Loranthaceae) récoltées sur *Psidium guajava* au Cameroun. *International Journal of Biological and Chemical Sciences* 12(1): 233-243.
- Maitre M., Klein C., Mensah-Nyagan A. G. 2017. Mécanismes, facteurs de risque et stratégies thérapeutiques dans la maladie d'Alzheimer. *NPG Neurologie-Psychiatrie-Gériatrie* 17(102) : 352-364.
- Mallet L., Allard É. 2004. Le traitement de la dépression dans la maladie de Parkinson. *Pharmactuel* 37(2).
- Marciniak E. 2015. Neuroinflammation & Insulinorésistance: contribution au développement physiopathologique de la maladie d'Alzheimer. *Médecine humaine et pathologie*. Thèse de doctorat, Université du Droit et de la Santé - Lille II, Français ,235p.
- Masoud M. A., Elansary A. K. 2016. Comparative Study on the Activity of Agomelatine and/or Curcumin against Development of Depression in Rats. *Acta Psychopathologica* 2(4) : 33.

- Mazelin L.A.2017.Influences cliniques et thérapeutiques des anxiodépresseurs sur les syndromes de l'intestin irritable à travers l'axe intestin-cerveau. Médecine humaine et pathologie. Thèse de Doctorat, Université de Nice-Sophia Antipolis, Français, 160p.
- M'dahoma S., Barthélemy S., Tromilin C., Jeanson T., Viguiier F., Michot B., ... Bourgoin S. 2015. Respective pharmacological features of neuropathic-like pain evoked by intrathecal BDNF versus sciatic nerve ligation in rats. *European Neuropsychopharmacology* 25(11) : 2118-2130.
- Mekiri M. 2017. Réponse, non-réponse et résistance aux traitements antidépresseurs monoaminergiques. Etude des marqueurs neurogéniques et moléculaires dans un modèle animal d'anxiété-dépression. Pharmacologie. Thèse de doctorat, Université Paris-Saclay, Français, 238p.
- Meziane M., Benahmed I. 2019. Troubles Dépressifs. Médecine. Thèse de Doctorat, Université Abderrahmane Mira de Bejaia, Algérie ,174p.
- Molteni R., Macchi F., Zecchillo C., Dell'Agli M., Colombo E., Calabrese F., Riva M. A. 2013. Modulation of the inflammatory response in rats chronically treated with the antidepressant agomelatine. *European Neuropsychopharmacology* 23(11) : 1645-1655.
- Moreno S. 2017. Le récepteur 3 de la neurotensine/Sortiline dans la régulation de l'état dépressif. Biologie Cellulaire. Thèse de Doctorat, Université Cote d'Azur, Français, 193p.
- Muller N .2017. Immunological aspects of the treatment of depression and schizophrenia. *Dialogues in clinical neuroscience* 19 (1) :55.
- Nadar J. S., Kale P. P., Kadu P. K., Prabhavalkar K., Dhangar R. 2018. Potentiation of antidepressant effects of agomelatine and bupropion by hesperidin in mice. *Neurology research international*.
- Noack M. 2016. IL-17/Th17 au cours de l'inflammation chronique : ciblage des interactions cellulaires. Immunologie. Thèse de doctorat, Université de Lyon, Français, 176p.
- Norman T. R., Olver J. S. 2019. Agomelatine for depression: expanding the horizons?. *Expert opinion on Pharmacotherapy* 20(6): 647-656.

- Pankaj C K., Dr. Atul J., Vikas G., Arvind M k., Rajdan N ., Gaurav .2015. A Comparative Study of Antidepressant Effect of Agomelatine with Fluoxetine in Mice. *Pharmacology* 11(4) : 1207-1218.
- Pelluet, A. 2019. Efficacité de la stimulation électro-convulsive en cure de consolidation dans un modèle animal de dépression, la souris MAP6-KO: le rôle essentiel de la survie neuronale. Médecine .Thèse de doctorat, Université Grenoble Alpes, Français, 42p.
- Pitchot W., Polis M. H., Belachew S., & Ansseau M. 2008. Dépression et neuroplasticité. *Revue medicale de Liege* 63: 372-377.
- Pulvirenti L., Samanin R. 1986. Antagonism by dopamine, but not noradrenaline receptor blockers of the anti-immobility activity of desipramine after different treatment schedules in the rat. *Pharmacological research communications* 18(1): 73-80.
- Qin L., Wu X., Block M. L., Liu Y., Breese G. R., Hong J. S. Crews F. T. 2007. Systemic LPS causes chronic neuroinflammation and progressive neurodegeneration. *Glia* 55(5): 453-462.
- Rebai R., Jasmin L., Boudah A. 2017. The antidepressant effect of melatonin and fluoxetine in diabetic rats is associated with a reduction of the oxidative stress in the prefrontal and hippocampal cortices. *Brain research bulletin* 134 : 142-150.
- Rebai R. 2017. Corrélations entre le comportement dépressif, le profil lipidique et les paramètres du stress oxydatif au cours du diabète expérimental .*Biochimie Appliquée*. Thèse de Doctorat, Université des Frères Mantouri Constantine, Algérie, 76p.
- Rossetti A.C. , Paladini M.S., Racagni G., Riva M.A. , Cattaneo A. Molteni R. 2017. Genome-wide analysis of LPS-induced inflammatory response in the rat ventral Hippocampus: modulatory activity of the antidepressant agomelatine. *The World Journal of Biological Psychiatry* 19(5): 390-401.
- Schmitt U., Hiemke C. 1998. Combination of open field and elevated plus-maze: a suitable test battery to assess strain as well as treatment differences in rat behavior. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 22(7): 1197-1215.

- Savran M., Aslankoc R., Ozem O., Erzuruml E. N., Boztepe S. 2020. Agomelatine could prevent brain and cerebellum injury against LPS-induced neuroinflammation in rats .Cytokine 127:154957.
- Sene M., Ndiaye M., Barboza F. S., Sene M., Diatta W., Sarr A., Sy G. Y. 2016. Activité anti-inflammatoire de l'extrait aqueux des feuilles d'*Elaeis guineensis* Jacq. (ARECACEAE) sur l'œdème aigu de la patte de rat induit par la carraghénine. International Journal of Biological and Chemical Sciences 10(6) : 2568-2574.
- Senova S., Rabu C., Beaumont S., Michel V., Palfi S., Mallet L., Domenech P. 2019. Stimulation du nerf vague dans le traitement de la dépression. La Presse Médicale 48(12): 1507-1519.
- Sy G. Y., Barbosa F. S., Wele A., Gueye P. M., Gueye C. D., Cissé A., ... Faye B. 2011. Evaluation De L'activite Anti-Inflammatoire De Feuilles D'*annona Reticulata* (Annonaceae) Sur L'oedeme Aigu De La Patte De Rat Induit Par La Carraghenine. Pharmacopée et médecine traditionnelle africaine 15: 23 - 25.
- Weill B., Batteux F., Dhainaut J. 2003. Immunopathologie et réactions Inflammatoires, Sciences médicales ,Bibliothèque Royale Albert, Bruxelles.312p.
- Wickens R. A., Ver Donck L., MacKenzie A. B., Bailey S. J. 2018. Repeated daily administration of increasing doses of lipopolysaccharide provides a model of sustained inflammation-induced depressive-like behaviour in mice that is independent of the NLRP3 inflammasome. Behavioural brain research 352: 99-108.

Annexes

Les 15 articles

Article 1. Amdekar S., Roy P., Singh V., Kumar A., Singh R., Sharma P. 2012. Anti-inflammatory activity of *Lactobacillus* on carrageenan-induced paw edema in male *wistar* rats. *International journal of inflammation* 6.

Article 2. Borsini F., Lecci A., Mancinelli A., D'Aranno V., Meli A. 1988. Stimulation of dopamine D-2 but not D-1 receptors reduces immobility time of rats in the forced swimming test: implication for antidepressant activity. *European journal of pharmacology* 148(3): 301-307.

Article 3. Bourin M., Mocaër E., Porsolt R. 2004. Antidepressant-like activity of S 20098 (agomelatine) in the forced swimming test in rodents: involvement of melatonin and serotonin receptors. *Journal of Psychiatry and Neuroscience* 29(2) : 126.

Article 4. Demirdaş A., Nazıroğlu M., Ünal G. Ö. 2016. Agomelatine reduces brain, kidney and liver oxidative stress but increases plasma cytokine production in the rats with chronic mild stress-induced depression. *Metabolic brain disease* 31(6) : 1445-1453.

Article 5. Desousa Tomaz V., Chaves Filho A. J. M., Cordeiro R. C., Jucá P. M., Soares M. V. R., Barroso P. N., Macedo, D. S. 2020. Antidepressants of different classes cause distinct behavioral and brain pro-and anti-inflammatory changes in mice submitted to an inflammatory model of depression. *Journal of Affective Disorders* 268: 188–200.

Article 6. Loe G. E., Ngaba G. P., Kamdom M., Mpondo E. M., Dibong S. D. 2018. Evaluation des activités anti-inflammatoire et antiradicalaire de l'extrait au vin de palme des feuilles de *Phragmanthera capitata* (Sprengel) S. Balle (Loranthaceae) récoltées sur *Psidium guajava* au Cameroun. *International Journal of Biological and Chemical Sciences* 12(1) : 233-243.

Article 7. Masoud M. A., Elansary A. K. 2016. Comparative Study on the Activity of Agomelatine and/or Curcumin against Development of Depression in Rats. *Acta Psychopathologica* 2(4) : 33.

Article 8. Molteni R., Macchi F., Zecchillo C., Dell'Agli M., Colombo E., Calabrese, F., Riva MA .2013. Modulation de la réponse inflammatoire chez les rats traités de manière chronique par l'antidépresseur agomélatine. *Neuropsychopharmacologie européenne* 23 (11) : 1645-1655.

Article 9. Nadar J. S., Kale P. P., Kadu P. K., Prabhavalkar K., Dhangar R. 2018. Potentiation of antidepressant effects of agomelatine and bupropion by hesperidin in mice. *Neurology research international*.

Article 10. Rossetti A.C., Paladini M.S., Racagni G., Riva M.A., Cattaneo A., et Molteni R. 2018. Analyse à l'échelle du génome de la réponse inflammatoire induite par le LPS dans l'hippocampe ventral du rat: activité modulatrice de l'antidépresseur agomélatine. *The World Journal of Biological Psychiatry* 19 (5) : 390-401.

Article 11. Savran M., Aslankoc R., Ozmen O., Erzurumlu Y., Savas H. B., Temel E. N., Boztepe S. 2020. Agomelatine could prevent brain and cerebellum injury against LPS-induced neuroinflammation in rats. *Cytokine* 127 : 154957.

Article 12. Schmitt U., Hiemke C. 1998. Combination of open field and elevated plus-maze: a suitable test battery to assess strain as well as treatment differences in rat behavior. *Progress in Neuro-Psychopharmacology and Biological Psychiatry* 22(7): 1197-1215.

Article 13. Sene M., Ndiaye M., Barboza F. S., Sene M., Diatta, W., Sarr A., Sy G. Y. 2016. Activité anti-inflammatoire de l'extrait aqueux des feuilles de *Elaeis guineensis* Jacq.(*ARECACEAE*) sur l'œdème aigu de la patte de rat induit par la carraghénine. *International Journal of Biological and Chemical Sciences* 10(6) : 2568-2574.

Article 14. Sy G. Y., Barbosa F. S., Wele A., Gueye P. M., Gueye C. D., Cissé A., Faye B. 2011. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire de feuilles d'*annona reticulata* (*annonaceae*) sur l'œdème aigu de la patte de rat induit par la carraghénine. *Pharmacopée et médecine traditionnelle africaine* 15.

Article 15. Pankaj C. K., Dr. Atul J., Vikas G., Arvind M. k., Rajdan N., Gaurav .2015. A Comparative Study of Antidepressant Effect of Agomelatine with Fluoxetine in Mice. *Pharmacology* 11(4) : 1207-1218.

الملخص

الهدف من هذه الدراسة هو تقييم النشاط المضاد للالتهابات والمضاد للاكتئاب للأقوميلائين على الاكتئاب الناجم عن الالتهاب الحاد المقفل بالكاراجينان عند الفئران من سلالة ويسترن. تمت معالجة الفئران مسبقا بالأقوميلائين لمدة 15 يوما في اليوم الأخير ، يتم افتعال الالتهاب عن طريق الحقن تحت الجلد للكاراجينان 1% ، ويتم تتبع تطور الوذمة خلال الساعة الأولى والثالثة والساعة السادسة. ثم إجراء الاختبارات السلوكية مثل اختبار المجال المفتوح واختبار السباحة القسري لتقييم السلوك الاكتئابي للفئران. أظهرت نتائجنا أن مادة الأ قوميلائين لها نشاط مضاد للالتهابات ، مما يمنع النسبة المئوية لتطور الوذمة خلال جميع مراحل الالتهاب ، ثم تم تأكيد القوة المضادة للاكتئاب لهذا الدواء من خلال اختبار المجال المفتوح والسباحة المجبورة.

الكلمات المفتاحية: الاكتئاب , اقوميلائين , الالتهاب الحاد , الكاراجينان , النشاط المضاد للالتهاب.

Résumé

L'objectif de la présente étude est d'évaluer l'activité anti-inflammatoire et antidépressive de l'Agomélatine sur les troubles dépressifs causés par l'inflammation aiguë chez les rats *wistar*. Les rats ont subi un prétraitement avec l'Agomélatine pendant 15 jours. Dans le dernier jour du traitement, L'inflammation a été induite par l'injection sous-cutané de la carragénine à 1% et le suivi de développement de l'œdème est réalisé dès la première heure, troisième heures et sixième heures. Des testes comportementaux tels que le teste de champs ouvert (OFT) et le test de la nage forcée (FST) ont été effectué afin d'évaluer le comportement dépressif chez les rats. Nos résultats ont montré que l'Agomélatine a une activité anti-inflammatoire le fait qu'il empêche du développement d'œdèmes pendant toutes les phases de l'inflammation, ensuite, le pouvoir antidépressif de cette drogue a été confirmé également par l'(OFT) et (FST).

Mots clés : Dépression, Agomélatine, Inflammation aiguë, Carragénine, Anti-inflammatoire.

Abstract

The aim of this study is to evaluate the anti-inflammatory and antidepressant activities of Agomelatine on behavioral disorders induced by acute inflammation caused by caggagenin in *Wistar* rats. The rats were received Agomelatine pretreatment for 15 days. In the last day of the pretreatment, the inflammation was induced by the subplantar injection of 1% carrageenan, the development of the edema is carried out during the first hour, third hour and sixth hour. Behavioral tests such as the open field test (OFT) and the forced swim test (FST) were performed to assess the depression-like behavior of the rats. Our results showed that Agomelatine has anti-inflammatory activity, preventing the percentage of edema during all phases of inflammation, then, the antidepressant power of this drug was also confirmed by (OFT) and (FST).

Key words: Depression, Agomélatine, Acute Inflammation, Carrageenan, Anti-inflammatory.