

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I  
Frères Mentouri Constantine I University  
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie Animale

كلية علوم الطبيعة والحياة  
قسم بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : *Immunologie cellulaire et moléculaire*

N° d'ordre :  
N° de série :

Intitulé :

---

**L'effet anti inflammatoire de l'extrait de *Pulicaria odora* chez les rats stressés par la nage forcée**

---

Présenté par : CHELBAB Soumia  
ZIANE Ahlam

Le 21/06/2023

Jury d'évaluation :

Président du jury :	MESSAOUDI SABAR	MCB - UFMC 1
Encadrant :	CHETTOUM AZIEZ	Pr - UFMC 1
Examineur :	MECHATI CHAHINEZ	MAA - UFMC 1

Année universitaire  
2022 – 2023

## Remerciements

*Nous tenons tout d'abord à remercier DIEU le tout puissant et miséricordieux, qui nous a donné la force et la patience la volonté et le courage d'accomplir ce Modeste travail.*

*En second lieu, Nous adressons le grand remerciement à notre encadreur **Chettoum Aziez**, 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 maitres et membres du jury*

*Nous remercions la présidente des jurys, **MESSAOUDI SABAR**, vous nous faites un très grand honneur en acceptant de présider le jury de soutenance de ce mémoire et nous vous sommes sincèrement reconnaissant pour votre bienveillance, nous vous prions de bien vouloir trouver ici l'expression de notre profond respect.*

***MECHATI CHAHINEZ** est vivement remerciée d'avoir examiné ce travail, faire partie de ce jury et enrichir le débat scientifique, Nous vous exprimons notre profonde gratitude.*

*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.*

**Merci pour vous tous**

## **Dédicace**

*Avec l'aide du Dieu, Le Tout-Puissant, je pu achever ce modeste travail que je dédie :*

**À ma chère mère SALIMA :**

*Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne saurait montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu m'as comblé de ta tendresse et ton affection tout au long de mon parcours. Tu n'as cessé de me soutenir et de*

*M'encouragé durant toutes ces années d'études.*

*Je te dédie ce travail signe de ma très grande reconnaissance et ma profonde estime.*

*Que dieu te protège et te préserve pour nous.*

**À mon cher père Lamri :**

*Autant de phrases aussi éloquentes sont-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Tu as su m'inculquer le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soit. Tes conseils m'ont toujours guidé vers la réussite. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain. Je ferai de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Que dieu te préserve, t'accorde santé, bonheur et te protège de tout mal.*

**À mes chers frères : ABD ELMOUMEN et ABD ERRAHMANE**

*En espérant que l'aboutissement de ce travail soit une belle manière de vous rendre honneur et l'expression de profonde affection fraternelle.*

*A ma chère sœur : ASMA Pour son aide, encouragement permanent et son soutien moral.*

*A mes grands-parents ZOHRA et ALI Que dieu tout puissant vous préserve, et vous accorde santé et longue vie, REBIHA et RAMDAN Que dieu les miséricordieux et accueillez dans son vaste paradis.*

*A Mes bébés d'amour HOUDAIFA, ZAYD, CHIFAA, KARIM et RIM, la petite TAWBA*

**A ma grande famille surtout ma cousine KHAWLA**

**A la personne qui est ma joie dans la vie merci pour le grand soutien et la motivation continue**

**A mes meilleures amies : RAZIKA, AYA, MERIEM, ANISSA, SABRINA, MANI, HADIL, BOUCHRA, ISMAHANE.**

*Qui ont toujours été à mes côtés et avec qui j'ai partagé des moments inoubliables.*

*Je dédie ce travail à mon encadreur Chettoum Aziez a mes enseignant a tout qui m'ont aidé a tracé le chemin de réussite.*

**SOUMIA CHELBAB**

## Dédicace

Loué soit Dieu qui m'a béni avec la raison et la religion.

Je dédie ce mémoire à :

- Qui me l'a préféré, et pourquoi pas, parce qu'elle s'est sacrifiée pour moi et n'a ménagé aucun effort pour me rendre heureuse, « La source de la Tendresse », ma mère Hassina.
- Celui avec un visage bienveillant et de bonnes actions, pour celui qui a consacré sa vie à mon enseignement et mon éducation, mon cher père « Youcef ». Que Dieu les protège pour moi, je vous aime.
- Ma grand-mère que j'aime trop Mbarka.
- Mon frère mon soutien dans la vie et sa femme : « Abd el Aziz et Amel ».
- Mon frère, mon bras droit, : « Akram »
- Mes chéries sœurs, « Zoulikha et Ratiba » et leurs maris « Belkacem et Zouhir ».
- Mes princes : Abd El Mouhaimin, Abdullah et Abd El Ali.
- Mes princesses : Ranim, Ratil et Farah.
- A cet ami en secret, qui se tenait à mes côtés, la source de mes efforts, mon soutien et la source de ma joie et de mon bonheur.
- A tous les membres de la famille « Ziane et Barkati ».
- A tous mes chers amis, mes anges « Horia, Karima, Nesrine, Nadjat, Takwa, Rania, Kenza, Rania, Ahlem, Chaima, Rahil , Assma, Hadil, Maya et Bouchra vous avez toujours été avec moi, je vous aime mes beautés.
- A toute la promotion « d'Immunologie Moléculaire et Cellulaire » 2023 et à tous les Professeurs et employeurs, à tous ceux qui me sont chers dont je n'ai pas cité les noms, que Dieu vous protège.

Ahlem Ziane

## Résumé

Le système immunitaire a longtemps été considéré par les immunologistes comme un système auto-régulé. On savait que son fonctionnement pouvait être modifié par des facteurs d'environnement comme les événements de vie, mais ces influences étaient considérées comme des épiphénomènes. Ce n'est que depuis un peu plus d'une vingtaine d'années que le champ d'étude des inter-relations entre le système nerveux et le système immunitaire a véritablement pris forme pour constituer une discipline scientifique autonome, la psychoneuroimmunologie. Les biologistes du stress avaient montré, que l'exposition d'animaux de laboratoire à divers agents agresseurs, des chocs électriques douloureux par exemple nage forcée, altère la résistance de l'hôte aux infections virales, bactériennes ou parasitaires, et que cet effet est accompagné de modifications des titres en anticorps circulants.

Dans cette recherche, nous avons étudié les modifications et les inflammations installées et provoquées par la nage forcée chez les rats *wistar*, un modèle animal de stress, et en même temps essayé l'effet anti inflammatoire d'un extrait d'une plante médicinale largement utilisée comme poudre cicatrisante des plaies superficielles cutanées traditionnellement dans les régions de Skikda, Jijel et les Kabyles et autres régions de l'Algérie (*Pulicaria odora*). Dans notre expérimentation les rats sont répartis en quatre lots expérimentaux chacun de trois rats de répétition, le premier lot comme un témoin sain, le deuxième comme témoin plante, le troisième comme un lot stressé par la nage forcée et le quatrième comme un lot traité par l'extrait et exposé après dix jours de traitement à la nage forcée. Une batterie de tests comportementaux a été effectuée après la fin de traitement, et les prélèvements du sang et d'estomacs des rats ont été effectués après dix jours de traitement, la numération de formule sanguine et quantification de la CRP, et de la glycémie ont été réalisés dans un laboratoire vétérinaire (ELEOS VET HOSPITAL) Djebel El Ouahch CANSTANTINE.

Notre étude confirme que le stress provoque des inflammations très claires au niveau de l'appareil digestif (ulcère d'estomac), et en même temps un effet protecteur et anti inflammatoire de l'extrait de la plante de *Pulicaria odora*.

**Mots clés :** *Pulicaria odora*, stress, anti inflammatoire, nage forcée, Axe corticotrope

## Summary

The immune system has long been considered by immunologists to be a self-regulating system. It was known that its functioning could be modified by environmental factors such as life events, but these influences were considered epiphenomena. It is only for a little over twenty years that the field of study of the interrelationships between the nervous system and the immune system has really taken shape to constitute an autonomous scientific discipline, psychoneuroimmunology. stress had shown that the exposure of laboratory animals to various aggressors, painful electric shocks, for example forced swimming, alters the host's resistance to viral, bacterial or parasitic infections, and that this effect is accompanied by changes circulating antibody titers.

In this research, we studied the changes and inflammations installed and caused by forced swimming in *wistar* rats, an animal model of stress, and at the same time tested the anti-inflammatory effect of an extract of a medicinal plant widely used as a healing powder for superficial skin wounds traditionally in the regions of Skikda, Jijel and the Kabyle and other regions of Algeria (*Pulicaria odora*). in our experiment the rats are divided into four experimental batches each of three repeat rats, the first batch as a healthy control, the second as a plant control, the third as a batch stressed by forced swimming and the fourth as a batch treated with extracted and exposed after ten days of forced swimming. a homeland of behavioral tests was carried out after the end of treatment, and the samples of blood and stomachs of the rats was carried out after ten days of treatment, the count of blood formula and quantification of CRP, and blood sugar was carried out in a veterinary laboratory (ELEOS VET HOSPITAL) **Djebel El Ouahch** CONSTANTINE.

Our study confirms that stress causes very clear inflammation in the digestive system (stomach ulcer), and at the same time a protective and anti-inflammatory effect of the extract of the *Pulicaria odora* plant.

**Keywords:** *pulicaria odora*, stress, anti-inflammatory, forced swimming, HPA Axis

## الملخص

لطالما اعتبر علماء المناعة أن جهاز المناعة هو نظام ذاتي التنظيم، كان من المعروف أنه يمكن تعديل عملها من خلال العوامل البيئية مثل بعض الأحداث التي تصادفنا في الحياة، ولكن هذه التأثيرات كانت تعتبر ظواهر ثانوية. منذ ما يزيد قليلاً عن عشرين عامًا، تشكل مجال دراسة العلاقات المتبادلة بين الجهاز العصبي والجهاز المناعي حقًا ليشكل نظامًا علميًا مستقلًا، علم المناعة العصبية النفسية. أظهر الإجهاد أن تعرض حيوانات المختبر لعوامل مختلفة، الصدمات الكهربائية المؤلمة، على سبيل المثال السباحة القسرية، تغير مقاومة العائل للعدوى الفيروسية أو البكتيرية أو الطفيلية، ويصاحب هذا التأثير تغيرات مستوى الأجسام المضادة المنتشرة.

في هذا البحث، درسنا التغيرات والالتهابات الناتجة عن السباحة القسرية في فئران من سلالة ويستار، وهو نموذج حيواني للإجهاد، وفي نفس الوقت اختبرنا التأثير المضاد للالتهابات لمستخلص نبات طبي يستخدم على نطاق واسع كمسحوق شفاء. للجروح السطحية الجلدية تقليديا في مناطق سكيكدة وجيجل والقبائل ومناطق أخرى من الجزائر (*Pulicaria odora*). في تجربتنا، تم تقسيم الجرذان إلى أربع مجموعات تجريبية كل واحدة من ثلاث فئران متكررة، المجموعة الأولى كمجموعة شاهدة صحية، والثانية كمجموعة شاهدة معالجة بالمستخلص النباتي، والثالثة كمجموعة خضعت للسباحة القسرية والرابعة كدفعة تمت معالجتها بالمستخلص وتعرضت بعد عشرة أيام للسباحة القسرية. تم إجراء مجموعة من الاختبارات السلوكية بعد انتهاء العلاج، وتم أخذ عينات الدم واستخلاص المعدة من الفئران بعد عشرة أيام من العلاج، وأجري تعداد تركيبي الدم وتقدير كمية البروتين المتفاعل، وسكر الدم. في مخبر التحاليل البيطرية بجبل الوحش بقسنطينة يسمى ELEOS VET HOSPITAL.

تؤكد دراستنا أن الإجهاد يسبب التهابًا واضحًا جدًا في الجهاز الهضمي (قرحة المعدة)، وفي نفس الوقت لوحظ التأثير الوقائي لمستخلص نبات (*Pulicaria odora*) كمضاد للالتهابات ومحسن للسلوك الفئران.

**الكلمات المفتاحية:** الاجهاد النفسي، الالتهاب، السباحة الاجبارية، بليكاريا اودورا، المحور النخامي الكظري.

## Liste des figures

Numéro	Liste des figures	Page
01	La plante <i>Pulicaria odora</i> .	4
02	Caractéristique du climat et du sol de <i>Pulicaria odora</i> .	6
03	Représentation schématique dans le plan sigittal des composants de l'axe hypothalamo-hypophysaire.	13
04	Phylogénèse de la glande surrénale.	14
05	Structure chimique du cortisol et de la corticostérone. Ces deux glucocorticoïdes diffèrent seulement en la présence d'un groupement hydroxyle sur le carbone 17 du cortisol.	14
06	Organisation fonctionnelle de l'axe corticotrope.	16
07	Organisation générale du système immunitaire.	18
08	Activation de la voie de la Kynurénine en condition inflammatoire.	32
09	Poudre de feuille de la plante <i>Pulicaria odora</i> .	34
10	L'équipement de préparation d'extrait de la plante.	36
11	Extrait de plante <i>Pulicaria odora</i> .	36
12	Administration d'extrait de la plante <i>Pulicaria odora</i> .	37
13	Test de nage forcée.	38
14	Test de Labyrinthe en Croix Surélevée.	39
15	Light/Dark Box.	40
16	Anesthésie du rat par Chloroforme.	40

17	Fixation du rat.	41
18	Prélèvement sanguin.	41
19	Estomacs des quatre lots.	42
20	Les variations des globules blancs chez les différents groupes.	46
21	Variation de taux de lymphocytes chez les différents groupes.	46
22	Variation de taux des éosinophiles chez les différents groupes.	47
23	Variations neutrophiles chez les différents groupes.	47
24	Variation de taux de monocytes chez les différents groupes.	48
25	Variation de la glycémie chez les différents groupes.	48
26	Variation de taux de CRP chez les différents groupes.	49

## Liste des tableaux

Numéro	Liste des tableaux	Page
01	Les espèces du genre <i>Inula</i> .	3
02	Résultats de l'effet de stress par la nage forcé, et l'effet protecteur de L'extrait de <i>Pulicaria odora</i> contre les lésions gastriques.	43
03	Résultats du test de la nage forcé.	44
04	Résultats du labyrinthe en croix surélevée.	44
05	Résultats du Light /Dark Test.	45

## Liste des abréviations

<b>AC</b>	Anti Corps
<b>ACTH</b>	Adreno Corticotropic- Hormone
<b>ADCC</b>	Antibody Dependant Cell Cytotoxicity
<b>AINS</b>	Anti-inflammatoire Non Stéroïdiens
<b>AVC</b>	Accident Vasculaire Cérébral
<b>AG</b>	Anti Gène
<b>ATP</b>	Adénosine Triphosphate
<b>AVP</b>	Arginine Vasopressine
<b>BDNF</b>	Brain Derived Neurotrophiques Factor
<b>BH4</b>	La tétrahydrobioptérine
<b>C3a</b>	Fragment soluble 3 du complément
<b>C5a</b>	Fragment soluble 5 du complément
<b>CCL11</b>	C-C Motif Chimiokine Ligand 11
<b>CD</b>	Cluster de différenciation
<b>CD4</b>	Cluster de Différenciation 4
<b>CD8</b>	Cluster de Différenciation 8
<b>CMH</b>	Complexe Majeur Histocompatibilité
<b>CRH</b>	Corticotropin Releasing Hormone
<b>CRP</b>	C- Reactive Protein
<b>CTLA-4</b>	Cytotoxic T Lymphocyte Antigen -4
<b>CXCL8</b>	C-X-C Motif chemokine Ligand 8
<b>DA</b>	Dopamine
<b>DAMP</b>	Danger Associated Molecular Pattern

<b>DHFR</b>	Dihydrofolate réductase
<b>FC</b>	Fragment Cristallisable
<b>FcR</b>	FC Receptor
<b>FOXP3</b>	Forkhead box P3
<b>FST</b>	Forced Swim Test
<b>GC</b>	Glucocorticoïde
<b>GCH1</b>	la GTP cyclohydroxylase 1
<b>GFRP</b>	Complexe phénylalanine-protéine de rétroaction GCH1
<b>GR</b>	Glucocorticoïde receptor
<b>HHS</b>	Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien
<b>HPA</b>	Hypothalamic-Pituitary-Adrenal
<b>5-HT</b>	La sérotonine
<b>IDO</b>	Indole amine 2,3-Di-Oxygénase
<b>IG</b>	Immunoglobuline
<b>IGF1</b>	Facteur de Croissance de l'Insuline
<b>IFN</b>	Interféron
<b>IL</b>	Interleukine
<b>ILC</b>	Innate Lymphoid Cells
<b>IRF</b>	le facteur régulateur de l'interféron
<b>KA</b>	kynurénique
<b>LCR</b>	liquide Céphalorachidienne
<b>LTB4</b>	Leucotriène B4
<b>MAPK</b>	Mitogen-activated protein kinase
<b>NA</b>	Noradrénaline

<b>NE</b>	Norepinephrine
<b>NF-KB</b>	Nuclear factor-kappa B
<b>NK</b>	Natural Killer
<b>NMDA</b>	N-Methyl-D-Aspartate
<b>NO</b>	Monoxyde d`azote
<b>NOS</b>	L'oxyde nitrique synthase
<b>NPY</b>	Neuropeptide Y
<b>OMS</b>	Organisation Mondial de Santé
<b>PAF</b>	Platelet Activating Factor
<b>PAH</b>	la phénylalanine hydroxylase
<b>PAMP</b>	Pathogen Associated Molecular Pattern
<b>PGE2</b>	Prostaglandin E2
<b>PGI2</b>	Prostaglandin I2
<b>PRR</b>	Pathogen Recognition Receptor
<b>PVN</b>	Paraventriculaire
<b>P38 MAPK</b>	P38 MAP KINASE
<b>SNC</b>	Système Nerveux Centrale
<b>SNS</b>	Sympathetic nervous system
<b>TCR</b>	T cell Receptor
<b>TGF</b>	Tumor Growth Factor
<b>TH</b>	La tyrosine hydroxylase.
<b>TLR</b>	Toll Like Receptor
<b>TNF</b>	Tumor Necrosis Factor
<b>T reg</b>	Cellule T régulatrices

**TrypOH** La tryptophane hydroxylase

**VEGF** Facteur de croissance de l'Endothélium Vasculaire

# SOMMAIRE

Remerciements	
Dédicace	
Résumé	
Abstract	
ملخص	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des abréviations	
INTRODUCTION.....	1
<i>Partite bibliographique</i>	

## **Chapitre I : Généralités sur *Pulicaria odora*.**

I.1. La famille des Astéracées .....	2
I.1.1. Description botanique .....	2
I.2. Genre <i>Pulicaria</i> .....	2
I.2.1. Usages traditionnels .....	3
I.3. Espèce <i>Pulicaria odora</i> .....	4
I.3.1. Description .....	4
I.3.2. Taxonomie.....	4
I.3.3. Répartition géographique .....	5
I.3.4 Utilisations et propriétés thérapeutiques .....	5
I.3.5. Utilisations culinaires .....	5
I.3.6. Toxicité.....	6
I.3.7. Quelques caractères de la plante .....	6

## **Chapitre II : Le Stress et l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien**

### **II.1. Le stress**

II.1.1. Définition.....	7
-------------------------	---

II.1.2. Le stress émotionnel.....	7
II.1.3. Le syndrome général d'adaptation .....	8
II.1.4. Stress et facteurs stressants .....	9
II.1.5. Les types de stress.....	10
II.1.6. La relation entre stress et l'inflammation .....	10
II.2. L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien .....	12
II.2.1. Hypothalamus .....	12
II.2.2. Hypophyse .....	13
II.2.3. La glande surrénale .....	14
II.2.3.1. Les glucocorticoïdes.....	14
II.2.4. La relation entre le système nerveux et système immunitaire .....	16

### **Chapitre III : L'immunité innée et l'immunité adaptative.**

III.1. Généralité sur le système immunitaire .....	18
--	----

#### **III.2. L'immunité innée**

##### **III.2.1. Acteurs de la réponse immunitaire innée**

III.2.1.1. Cellules de l'immunité innée .....	19
III.2.1.2. Médiateurs solubles de l'immunité innée .....	21
III.2.2. Mécanismes d'action de l'immunité innée .....	22
III.2.3. Mécanismes effecteurs de l'immunité innée .....	23
III.3. L'immunité adaptative .....	24

### **CHAPITRE IV : Généralités sur L'inflammation et Dépression**

#### **IV.1. Inflammation**

IV.1.1. Définition.....	26
IV.1.2. Types de l'inflammation .....	26
IV.1.2.1. L'inflammation aiguë .....	26
IV.1.2.2. L'inflammation chronique.....	27
IV.1.3. La réaction inflammatoire .....	27
IV.1.4. Les cause de l'inflammation .....	28

#### **IV.2. Dépression**

IV.2.1. Définition.....	28
IV.2.2. Les théories de la dépression .....	29
IV.2.2.1. Hypothèse monoaminergique .....	29
IV.2.2.2. Hypothèse neurotrophique.....	29

IV.2.3. Dépression et anxiété.....	30
IV.3. Relation entre l'inflammation et la dépression.....	30
IV.3.1. Neurotransmission.....	31
IV.3.1.1. Voie de la kynurénine .....	31
IV.3.1.2. Voie de la BH4 .....	32
IV.3.2. Suractivation du l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien.....	33

## ***Partie expérimentale***

### **Chapitre I : Matériel et méthodes**

#### **I.1. Matériel**

I.1.1. Matériel végétal.....	34
I.1.1.1. Extraction des feuilles de la plante <i>Pulicaria odora</i> .....	34
I.1.1.2. Choix de la plante .....	35
I.1.2. Matériel biologique .....	35
I.1.2.1. Elevage et lotissement des animaux .....	35
I.1.3. Matériel de laboratoire .....	35

#### **I.1. Méthodes**

I.2.1. Préparation d'extrait de la plante <i>PULICARIA ODORA</i> .....	36
I.2.2. Traitement des rats par l'extrait de <i>PULICARIA ODORA</i> .....	36
I.2.3. Etude comportementale.....	37
I.2.3.1. Procédure de la nage forcée.....	37
I.2.3.2. Procédure du Plus maze test .....	38
I.2.3.3. Procédure Light/Dark Box.....	39
I.2.4. Dissection des animaux et prélèvement du sang et d'estomac.....	40

### **Chapitre II : Résultats**

II.1. Résultats de l'effet de stress par la nage forcé, et l'effet protecteur de .....	
L'extrait de <i>piricaria odora</i> contre les lésions gastriques.....	43
II.2. Résultats de comportements .....	44
II.3. Résultats des analyses médicale .....	46

#### **Discussion**

#### **Conclusion**

#### **Références bibliographiques**

# INTRODUCTION

Depuis l'avènement de la Psycho-Neuro-Immunologie (**Ader, 1981**), une série de travaux de recherches croissantes ont démontré que les désordres mentaux, en l'occurrence la dépression, peuvent provoquer des modifications des fonctions immunitaires et inflammatoires, et affecter les réponses de l'organisme aux agressions de tout ordre (**Deak et al., 2003**).

Le stress est une réponse naturelle et physiologique de l'organisme face aux situations demandeuses ou menaçantes. Il permet à l'organisme de s'adapter et d'augmenter ses chances de survie. Les voies majeures activées par le stress sont le système nerveux autonome (SNA) et l'axe Hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HHS). Le SNA répond très rapidement, quelques secondes après l'événement stressant, alors que le HHS est impliqué en cas de réponse plus prolongée. Le SNA participe à la libération de catécholamine (noradrénaline et l'adrénaline en particulier), et le HHS a la libération de glucocorticoïdes (cortisol et corticostérone chez les rongeurs) (**Céline ramdani,2023**).

Lors de la survenue d'un événement stressant aigu (stress aigu), se met en place une réaction appelée « réponse de fuite ou de combat » caractérisée par la libération d'effecteurs chimiques (hormones et catécholamines – adrénaline, noradrénaline) qui vont favoriser une adaptation comportementale, adaptation des fonctions cardiovasculaire, endocrine, métabolique et immunitaire afin de maintenir l'équilibre intérieur de l'organisme (homéostasie) (**Rustenhoven J. et al., 2023**).

Le cerveau agit en réponse au système immunitaire en provoquant des comportements particuliers. L'étude de ces liens entre le comportement et le système immunitaire fait l'objet d'une discipline relativement récente, la psycho-neuro-immunologie (**Ziemssen T. & Kern S.,2003**)

Notre étude portés sur l'activité anti-inflammatoire des feuilles de *Pulicaria odora* de la famille des Astéracées. Elle est une parmi ces plantes traditionnellement utilisée pour ses propriétés anti-inflammatoires (**Ezoubeiri et al., 2005**). C'est une plante qui pousses dans la région de TAMALOUS wilaya de SKIKDA.et essai de testé leur effet protecteur et anti inflammatoire chez un type d'inflammation provoqué par le stress (la nage forcé) chez les rats *Wistar*.

# **Partie bibliographique**

**Chapitre I**

**Généralités sur**

***PULICARIA ODORA***

## **I.1. La famille des Astéracées**

Le mot "*Aster*" vient du grec et signifie étoile et fait référence à la forme d'une fleur. Le terme *Asteraceae* (anciennement appelé Composée) est la plus grande famille de plantes à fleurs, comprenant plus de 1500 genres et plus de 25000 espèces décrites, dont 750 espèces endémiques.

En Algérie, cette famille compte environ 109 genres et plus de 408 espèces (**Abdellatif et al.,2002**). C'est l'une des plus importantes familles d'angiospermes (**Magalhaes et al.,2006**) et fournit des plantes alimentaires : Laitues (*Lactuca*), artichauts (*Cynara*) tournesol (*Heliantus annuus*).

Cela comprend des arbustes herbacés, parfois des arbres ou plantes grimpantes et quelque fois, plante charnues (**Walters et al., 2002**). Certaines espèces sont utilisées dans les pharmacies (**Guignard,1994**).

L'une des caractéristiques typiques de la famille composée est l'abondance de diverses substances naturelles (**Harborne et Swain,1969**), et leurs feuilles sont alternes, opposées ou simplement verticillées, parfois avec des lobes ou découpées. Fleurs hermaphrodites ou unisexuées, parfois stériles, actiniques ou zygotés (**Walters et al.,2002**).

### **I.1.1. Description botanique**

*Compositae*, Les herbes vivaces et non vivaces se trouvent principalement dans les régions tempérées et froides du monde. Comprend également les arbustes et sous-arbrisseaux. Il comprend parfois des herbes, rarement des plantes aquatiques et du lierre, et même des épiphytes. Les feuilles sont généralement alternes, mais peuvent être simples opposées ou radiales.

## **I.2. Genre *Pulicaria***

Le genre *Pulicaria* est le troisième plus grand genre de la famille des Astéracées. Il contient 85 espèces, principalement des herbes (**Touati et al.,2014**), originaires de Méditerranée, d'Europe (Espagne, France, etc.), d'Asie (Chine, Turquie, Japon, Corée, etc.) et d'Afrique (Égypte, Algérie, Maroc. . .) (**Quazel et Santa 1963**), En Algérie, le genre *Pulicaria* est représenté par 16 espèces dont 4 sont originaires du Sahara (**Boumaraf et al.,2016**).

### I.2.1. Usages traditionnels

Les espèces de *Pulicaria* ont été largement utilisées par nos ancêtres en médecine traditionnelle (insectifuge, galactog, antiépileptique, ainsi que pour traiter le rhume, la toux, les coliques, la transpiration excessive, les flatulences, etc.) (Boumaraf et al.,2016).

Le tableau suivant répertorie certaines espèces du genre *Inula*.

Espèces	Usages traditionnels
<i>Inula helenium</i> L.	Il est utilisé comme remède maison au Japon (OKUDA,1986) et comme traitement de la tuberculose à Taïwan et en Chine. Elle possède également de propriétés antiseptiques, antibiotiques, antispasmodiques, toniques et aromatiques (JIANGSU,1986).
<i>Inula britannica</i> L.	Les fleurs de ces plantes sont utilisées pour traiter l'indigestion, la bronchite et l'inflammation. I. Britannica possède également des propriétés anti-inflammatoires, antibactériennes, antiseptiques et antitumorales (JIANGSU, (b) 1977).
<i>Inula royleana</i> L.	Ces racines ont des propriétés anti-inflammatoires, antibiotiques et antibactériennes (BLASCHEK et al.,1998).
<i>Inula salicina</i> L.	Digestif, anti diarrhéique (TARDIO et al.,2002).
<i>Inula conyza</i> DC.	Laxative, vulnéraire (VILLAR et al.,1987).

**Tableau 1 : propriétés thérapeutiques de quelques espèces du genre *Inula*.**

### I.3. Espèce *Pulicaria odora*

#### I.3.1. Description

*Pulicaria odora* L. *Rchb* synonyme *inula odora* L. *Rchb* son nom commun : la pulicaire odorante (**botanica,2011**), l'espèce *Pulicaria odora* L. connue en arabe sous le nom " **Ouden El hallof** " ou encore " **Amzough guilef** " en berbère (**Emberger et Chadefaud,1960**).

Plante vivace de 3-6 dm dressé, simple ou rameuse au sommet, La tige souterraine renflée en tubercules est couverte de feuilles écailleuses, les radicales grandes, les caulinaires embarrassantes, dépourvues d'oreilles saillantes.

Grands capitules (15-25mm) longuement pédonculés, solitaires au sommet de la tige et des rameaux, toutes les fleurs jaunes celles en languette étalées, akènes blanchâtres aigrette rousse dotée d'une couronne dentée de 10 à 12 poils 3 fois plus longs que l'akène. La floraison de la plante a lieu au mois de juin à août ; polonisée par les insectes (ou autogame) ; dispersée par le vent (**Rameau et al.,2008 ; Roubaudi,2011**).



**Figure 1** : la plante *Pulicaria odora*.

#### I.3.2. Taxonomie

Selon **Lavagne (2006)** et **Cronquist (1988)**, la classification de cette plante est donnée comme suit :

Règne : Plante

Sous-règne : Tracheobionta

Division : Spermatophyta

Sous-division : Angiospermes

Classe : Magnoliopsida

Sous-classe : Asteridae

Ordre : Asterales

Famille : Asteraceae

Genre : *Pulicaria*

Espèce : *Pulicaria odora*

### **I.3.3. Répartition géographique**

*Pulicaria odora* est répartie dans l'Espagne, Portugal, Italie, Afrique septentrionale, selon **Fadwa et al. (2005)** la plante est d'origine marocaine.

### **I.3.4 Utilisations et propriétés thérapeutiques**

*Pulicaria odora* est une plante médicinale utilisée en médecine traditionnelle pour ses propriétés antipyrétiques, anti-inflammatoires et hépato-protectrices (**Gonzalez-Romero et al.,2001**).

Les espèces de *Pulicaria odora* ont des propriétés médicinales contre l'otite moyenne, la dermatite, la pharyngite I, l'ostéosclérose, la salmonellose et la rougeole. Il traite également les maux de dos, les troubles intestinaux et les crampes menstruelles. Il est également considéré comme un remède traditionnel appelé **Mssakhen** administré aux femmes après l'accouchement (**Ezoubeiri et al.,2005**).

Comme toutes les espèces appartenant à la famille des Astéracées, les composés terpéniques sont dotés de plusieurs propriétés biologiques et pharmacologiques, notamment : B. Activité cytotoxique, antitumorale, antibactérienne et phytotoxique (**Rodriguez et al.,1976**) et efficacité de leur huile par rapport aux antibiotiques standard.

### **I.3.5. Utilisations culinaires**

*Pulicaria odora* a une forte saveur de menthe et est souvent utilisée comme agent aromatisant dans les aliments et les boissons. Il est couramment utilisé dans les thés, les soupes et les ragoûts.

En plus de ses utilisations culinaires, la *Pulicaria* est également utilisée dans les parfums et les savons pour son parfum agréable.

Les organismes sont exploités à l'échelle industrielle (l'industrie alimentaire, comme les arômes et les colorants alimentaires) (Minkue, 2000). Entre eux les odorantes.

### I.3.6. Toxicité

Bien que *Pulicaria odora* possède de nombreuses propriétés bénéfiques, il est important de noter que la plante peut être toxique si elle est ingérée en grande quantité. Son huile essentielle contient un composé appelé pulégone, qui peut causer des dommages au foie et aux reins.

L'ingestion de *Pulicaria* peut également provoquer des nausées, des vomissements et des convulsions. Les femmes enceintes doivent éviter d'utiliser *Pulicaria*, car cela peut provoquer une fausse couche ou nuire au fœtus. Un potentiel de transfert de toxines dans la chaîne alimentaire par *Pulicaria D* (Laura Oberhaus et al.,2007).

### I.3.7. Quelques caractères de la plante

*Pulicaria odora* pousse dans les climats chauds proches de la mer, dans des sols plus ou moins secs à texture argileuse, nécessitant de la lumière, moyennement riches en nutriments, pauvres en matière organique et intolérance à la salinité avec Ph proche de la basicité.

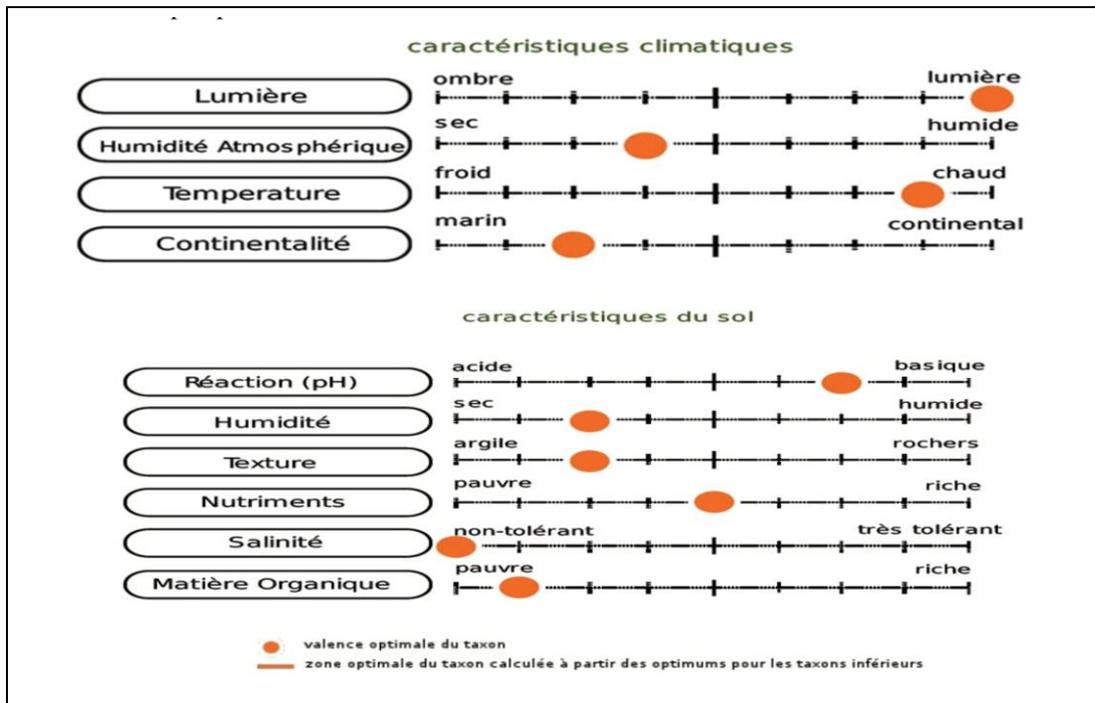


Figure 2 : caractéristique du climat et du sol de *Pulicaria odora* (Lavagne,2006).

**Chapitre II**

**Le Stress et l'axe**

**hypothalamo-hypophyso-**

**surrénalien**

## **II.1. Le stress**

### **II.1.1. Définition**

Le stress est considéré comme la maladie du siècle. Il menace tout le monde sans exception. C'est l'état dans lequel le corps humain est en équilibre. Le degré dépend de l'évaluation de la situation par l'individu. Aujourd'hui, les défis quotidiens, les obstacles et les difficultés créent de la pression et du stress (**Jacalyn et al, 2001**).

Le stress peut jouer un rôle positif lorsqu'il stimule et motive la personne à donner le meilleur de lui-même, et peut également être une menace lorsqu'il dépasse la limite admissible.

Le stress est défini comme une réponse à des situations inhabituelles et ses aspects se manifestent sur les plans physique et émotionnel. Comme il représente une partie intégrante de nos vies, cela explique l'importance accordée à ce sujet et la multiplication d'une méthode de recherche exponentielle dans ce domaine.

En général, les stimuli qui induisent une réponse de stress chez l'animal placent ce dernier dans une situation dans laquelle il ne peut avoir aucun contrôle sur son environnement (nage forcée, immobilisation, chocs électriques). Ces modèles avaient tendance à mieux correspondre aux modèles de dépression qu'aux modèles d'anxiété, présentant ainsi une sensibilité sélective aux antidépresseurs (**Stanford, 1996**).

### **II.1.2. Le stress émotionnel**

Le stress émotionnel est la réponse naturelle du corps aux menaces et aux situations stressantes. Il fait référence à l'état interne d'un organisme, y compris les réactions physiologiques, cellulaires et émotionnelles et à des événements externes, ou plutôt à des facteurs de stress pouvant donner lieu à l'état de stress interne (**Mason, 1975**).

Les états de stress sont généralement accompagnés d'expériences émotionnelles désagréables. Il existe des émotions dites de stress telles que la peur, la colère, la tristesse, l'envie, la jalousie, l'anxiété et la honte, et celles-ci découlent principalement de situations stressantes (**Lazarus, 1991**). Cependant, il est important de réaliser que le stress peut aussi évoquer des émotions positives. Des processus opposés révèlent que des réactions émotionnelles négatives peuvent conduire à des émotions positives (**Solomon, 1980**). Les gens peuvent être ravis après qu'une condition nocive ou menaçante s'affaiblit ou disparaisse.

Il existe une relation étroite entre la régulation émotionnelle, le stress et l'adaptation. Le stress est associé à des émotions négatives et positives. La régulation des émotions et la gestion du stress présentent à la fois de similitudes et des différences. La régulation émotionnelle est beaucoup plus large que la gestion du stress. Parce que les premiers sont impliqués dans la régulation des émotions positives, ils sont également impliqués dans le processus inverse.

L'adaptation est plus large que le contrôle des émotions lorsqu'il s'agit de faire face à des problèmes externes auxquels les individus sont confrontés. La régulation émotionnelle et la gestion du stress impliquent toutes deux la gestion des émotions négatives et la réévaluation, qui est le processus d'évaluation d'une situation. Le lien entre la régulation des émotions et le stress peut s'expliquer par des structures neuronales communes telles que le cortex préfrontal, le cortex cingulaire antérieur et l'amygdale, qui sont toutes impliqués dans les processus de régulation des émotions et de réponse au stress.

Il existe des changements liés à l'âge dans l'activation du cerveau pour le traitement émotionnelle, l'expérience émotionnelle, la régulation émotionnelle, l'attention aux stimuli émotionnels et la réponse au stress (Manjie et al., 2011).

### **II.1.3. Le syndrome général d'adaptation**

Au sens de **H. Selye (1936)**, le syndrome général d'adaptation désigne la réponse globale de l'organisme à des stimuli très différents, non spécifiques, dont les propriétés nociceptives (au sens large) entraînent une perturbation de l'homéostasie.

La stimulation de l'hypothalamus par un agent stressant déclenche le syndrome général d'adaptation qui évolue suivant deux et éventuellement trois stades :

#### **A. La phase d'alarme**

La réponse d'alarme est une réponse physiologique qui facilite l'adaptation du corps aux facteurs de stress. Il réduit les activités non essentielles (digestion, miction, reproduction, etc.) et stimule les processus qui favorisent l'éveil, l'état neurologique, les adaptations hémodynamiques immédiates et la mobilisation des réserves d'énergie par le cœur, les muscles et le cerveau. Dans des conditions de vie naturelles, ce mécanisme permet aux animaux sauvages de réagir aux ennemies et autres facteurs de stress par le combat ou la fuite.

## **B. La phase de résistance**

Il est de nature hautement hormonal et implique la libération de facteur de décharge hypothalamique, d'hormones hypophysaires et d'hormone corticosurréaliennes. Ses effets sont moins rapides et plus ou moins durables que ceux des réponses d'alarme.

La durée de cette phase de résistance dépend de la charge et de la capacité d'adaptation du corps. En général, une personne est capable de faire face à une crise et à ses séquelles et de retrouver un état physiologique normal. Par contre, une fois que le potentiel de l'organisme est dépassé, il atteint le stade de l'épuisement.

## **C. La phase d'épuisement**

La troisième phase du syndrome d'adaptation commun est la phase d'épuisement, L'exposition à des rechutes chroniques de facteurs de stress entraîne une hyper activation de l'axe HPA, entraînant généralement une hypertrophie surrénalienne et une atrophie thymique, un affaiblissement du système immunitaire et une ulcération de la muqueuse gastrique.

Lorsque la capacité de sécrétion des glucocorticoïdes est épuisée, le taux de glucose chute, les cellules ne sont plus alimentées en nutriments adéquats et le potassium s'épuise rapidement. Cet effet affecte l'état physiologique du cœur, des vaisseaux sanguins et des reins et peut entraîner un collapsus systémique et la mort. Cet effet peut également affecter l'état psychologique d'un individu, entraînant divers troubles émotionnels et comportementaux.

### **II.1.4. Stress et facteurs stressants**

Les émotions stimulent le cortex cérébral et le système limbique. Ils sont reliés par des faisceaux nerveux à l'hypothalamus, qui est l'interface entre le système nerveux et endocrinien et initie une série de réactions qui sont le syndrome général d'adaptation après l'utilisation de facteur de stress. Ainsi l'application de facteurs de stress induit une activation émotionnelle étroitement liée à l'activation physiologique.

Une variété de facteurs de stress peut être utilisée dans les études animales, notamment : stress forcé (animaux piégés dans un tube cylindrique), isolement, nage forcé, lumières clignotantes, bruits forts ou décharges électriques aux pattes...

### **II.1.5. Les types de stress**

Il existe deux types de stress :

- **Le stress aigué**

Est adaptatif, les événements isolés sont perçus comme des menaces, et l'incertitude ou l'imprévisibilité conduit au stress aigu et à la recherche de nouveaux équilibres.

Les réactions psychobiologiques sont généralement déclenchées inconsciemment.

Le cerveau joue un rôle central dans la réponse au stress aigu, permettant une action coordonnée de tous les médiateurs biologiques impliqués via des réseaux de neurones interconnectés. Selon les espèces, le principal glucocorticoïde est le cortisol (humain) ou la corticostérone (rongeur).

- **Le stress chronique**

Est une mauvaise adaptation qui provoque des conditions médicales dans des situations de stress chronique ou extrême. La persistance des facteurs de stress interfère avec la récupération et la restauration de l'équilibre, laisse des traces dans le corps et est objectivée comme des symptômes biologiques et psychologiques. Il s'agit du « passage du normal au pathologique ».

Les changements pathologiques deviennent apparents des jours, des semaines et même des années après l'événement stressant en raison d'une dérégulation du système de stress. Ces derniers sont les plus dangereux car ils provoquent des maladies neurologiques, psychiatriques et autres.

En situation de stress, la communication entre le système nerveux central et le système immunitaire est essentielle pour maintenir l'homéostasie du corps. Un système neuroendocrinien majeur impliqué dans cette interface est l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA), qui régule l'intensité de la réponse inflammatoire via la synthèse de glucocorticoïdes.

### **II.1.6. La relation entre stress et l'inflammation**

Un grand nombre de preuves suggèrent que le stress peut déclencher une réponse inflammatoire à la fois dans le cerveau et sa périphérie (Rohleder, 2014 ; Calcia et al., 2016). Il existe un lien neuroendocrinien et le système immunitaire (Jiang et al., 1998 ; Quan and Banks, 2007).

Le stress active l'axe HPA par la sécrétion de l'hormone de libération de la corticotropine (CRH) par l'hypothalamus. La CRH supprime normalement la réponse immunitaire en libérant des glucocorticoïdes (GC) des glandes surrénales.

GC est l'une des principales hormones de stress libérées lors des réponses au stress et est connue pour ses effets immunosuppresseurs et anti-inflammatoires.

L'interaction du système immunitaire et de l'axe HPA crée une boucle de rétroaction négative endocrinienne. Cependant, dans certaines maladies, la sur stimulation des cytokines atténuent ces boucles de rétroaction négatives en réduisant les niveaux de récepteurs GC cytoplasmiques (GR) et en régulant à la baisse les gènes anti-inflammatoires induits par les GR (**Sterling and Eyer, 1988**), ce qui entraîne le SNS et ses principaux neurotransmetteurs noradrénaline (NE) et neuropeptide Y (NPY) peut réguler les fonctions immunitaires et inflammatoires. La NE favorise la sécrétion de facteurs inflammatoires en augmentant la phosphorylation des protéines kinases activées par les mitogènes (MAPK) par des voies dépendantes des récepteurs, et le NPY favorise la production de facteur de croissance transformant- $\beta$  (TGF- $\beta$ ) et de TNF $\alpha$  via le récepteur Y1 (**Bellinger et al., 2008 ; Zhou et al., 2008 ; Huang et al., 2012**).

Les mécanismes pro- et anti-inflammatoires dépendent du type et de l'intensité des facteurs de stress. Les facteurs de stress aigus semblent renforcer la fonction immunitaire, tandis que les facteurs de stress chroniques ont un effet suppressif. Les facteurs de stress puissants suractivent le système immunitaire, provoquant un déséquilibre entre l'inflammation et les effets anti-inflammatoires. Les effets pro-inflammatoires induits par le stress, notamment la protéine C-réactive (CRP), l'IL-6, le TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$  and the transcription factor of "nuclear factor Kappa B (NF- $\kappa$ B)" (**Miller et al., 2009**).

En plus de l'inflammation périphérique, une inflammation centrale dite neuro-inflammation, a également été identifiée dans des situations de stress (**García-Bueno et al., 2008 ; Munhoz et al., 2008**). Des cytokines pro-inflammatoires élevées, une activation microgliale accrue et une accumulation de monocytes et de macrophages dérivés de la périphérie ont été trouvées dans le cerveau avec des effets psychologiques exposés au stress (**Johnson et al., 2005**).

La microgliale est considérée comme la source la plus importante de cytokines pro-inflammatoires, son activation accrue par le stress se produit à la fois par des mécanismes

directs ou indirects. Car la microglie exprimée à la fois les récepteurs GCs et minéralocorticoïdes, on pense que la microglie répond directement aux pics de corticostérone (**Calcia et al., 2016**).

De plus ces dernières induites par le stress peuvent avoir des effets indirects sur la microglie, parce que les GCs sont également abondants dans l'hippocampe et le cortex préfrontal.

En général, une hyperactivation du système immunitaire, une activité accrue par la voie SNS et une réactivité réduite du GC peuvent se combiner pour activer la réponse inflammatoire pendant le stress. Les GCs, les catécholamines, les cytokines et d'autres médiateurs libérés par le stress sont des effets pro-inflammatoires induits par le stress.

## **II.2. L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien**

L'axe HPA, ou axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien, représente un important système neuroendocrinien composé de trois structures principales : Hypothalamus, glande pituitaire, glandes surrénales. Comme la plupart des systèmes neuroendocriniens, l'axe HPA est un système en cascade avec des boucles de rétroactions négatives, et les produits finaux inhibent spécifiquement la génération ou la libération d'initiateurs de cette cascade d'activation.

Une grande variété de stimuli (homéostatiques, circadiens, externes) peut provoquer l'activation de l'axe HPA. Cela conduit à la synthèse et à la libération de glucocorticoïdes, qui sont responsables de la plupart des effets physiologiques de l'activation de l'axe HPA (**de Boeck, 2006**).

### **II.2.1. Hypothalamus**

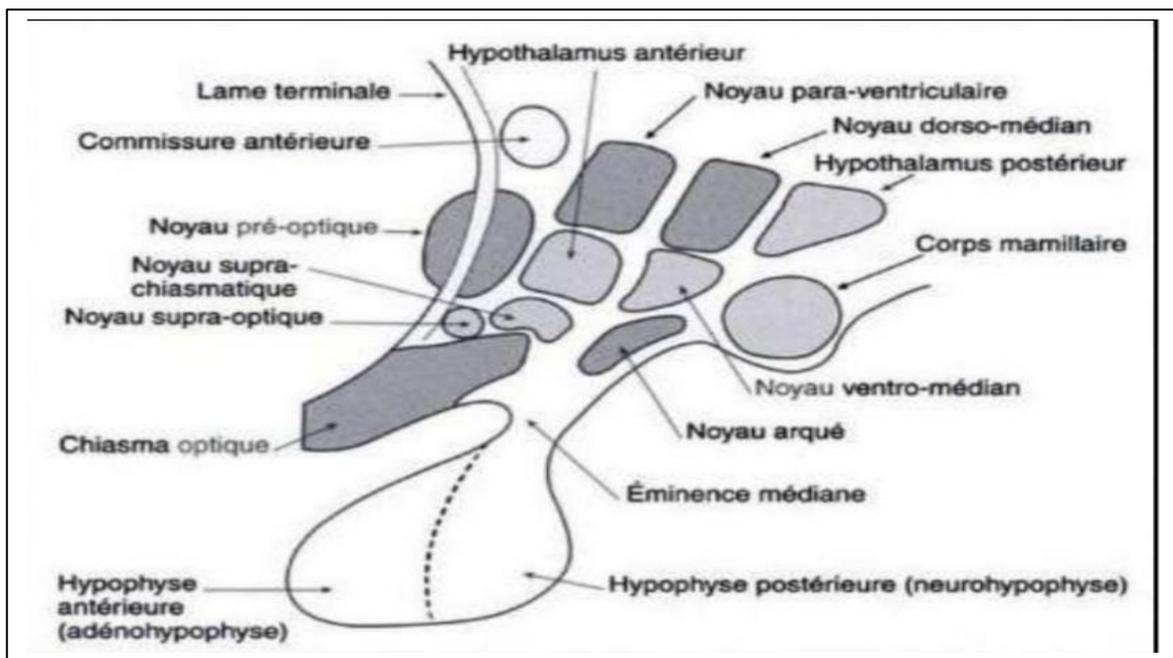
L'hypothalamus est une région complexe du système nerveux central (SNC). Il est situé à la base du troisième ventricule, sous le thalamus à la base du cerveau. L'hypothalamus est constitué d'un groupe de neurones qui constituent la partie la plus ventrale du diencephale. Il est divisé en trois côtés latéraux (médié, médial, latéral) et cinq côtés caudaux rostral (papillaire, postérieur, médial, antérieur et pré optique).

L'hypothalamus régule de nombreuses fonctions physiologiques dans le corps, y compris les fonctions de reproduction. L'hypothalamus a de nombreuses connexions avec les structures du cerveau antérieur, du limbe et du tronc cérébral. De plus, l'hypothalamus est relié via la tige pituitaire à une autre glande du cerveau, l'hypophyse, formant l'axe hypothalamo-hypophysaire (**Meriem Dahmam, Imane Taib, 2020**).

## II.2.2. Hypophyse

L'hypophyse ou glande pituitaire est une petite glande endocrine de 5 mm de haut, 15 mm de large et 10 mm d'épaisseur. Il pèse 0,60 g. Il est situé dans une cavité osseuse appelée la turcique qui est creusée dans l'os sphénoïde. Son angiogenèse est assurée par deux systèmes.

Le système artériel hypophysaire et le système porte hypothalamo-hypophysaire. Il se compose de trois lobes. Le lobe antérieur (ou adénohypophyse) dérive de l'endoderme de la voûte pharyngée et forme une crête appelée poche de Rathke. Le lobe postérieur (ou neurohypophyse) est beaucoup plus petit et dérive du neuroectoderme (**Figure 1**). Un petit lobe intermédiaire entre les deux lobes antérieurs antérieur et postérieur, ne sont que des subdivisions supplémentaires du lobe antérieur. (**Heffner, 2003**). La glande pituitaire est reliée au cerveau par une fine tige de tissu appelée tige pituitaire ou infundibulum. Ce dernier est une formation de matière grise en forme d'entonnoir qui relie l'hypophyse à l'hypothalamus, à la surface inférieure de l'encéphale.



**Figure3** : représentation schématique dans le plan sigittal des composants de l'axe hypothalamo-hypophysaire (**Pritchard et al.,2002**).

## II.2.3. La glande surrénale

La glande surrénale est en fait composée de deux parties distinctes d'un point de vue embryologique, histologique et physiologique. Bien que leurs relations paraissent artificielles, des relations anatomiques (angiogénèse) déterminent des relations physiologiques favorables (effet des glucocorticoïdes sur la méthylation de la norépinephrine) (Simon Idelman, Jean Verdeti, 2020).

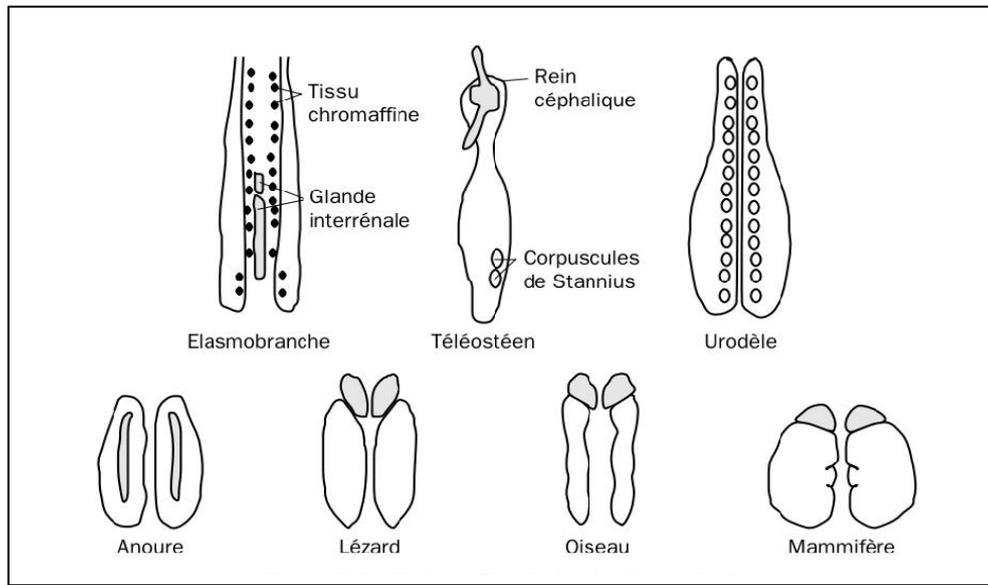


Figure 4 : phylogénèse de la glande surrénale.

### II.2.3.1. Les glucocorticoïdes

#### II.2.3.1.1. Définition

Les glucocorticoïdes sont des hormones stéroïdes dérivées du cholestérol et synthétisées par le cortex surrénalien. Les principaux glucocorticoïdes sont le cortisol chez l'homme et la corticostérone chez les rongeurs.

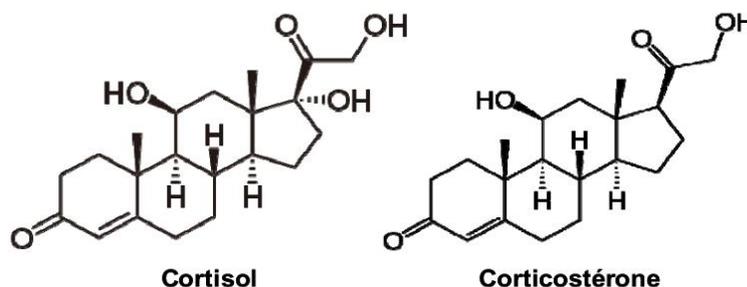


Figure 5 : Structure chimique du cortisol et de la corticostérone. Ces deux glucocorticoïdes diffèrent seulement en la présence d'un groupement hydroxyle sur le carbone 17 du cortisol.

Comme toutes hormones, les glucocorticoïdes une fois libérés diffusent dans l'ensemble de l'organisme par la circulation sanguine générale pour agir à distance de leur site de production par fixation sur des récepteurs spécifiques. Les glucocorticoïdes font partie de la classe des hormones dérivées des lipides et sont donc lipophiles. Cette propriété leur confère la capacité de traverser la bicouche lipidique des cellules, de ne pas être stockées au sein de la cellule mais d'être immédiatement libérées après leur synthèse, ainsi que d'entrer facilement dans le cerveau en passant la barrière hémato-encéphalique.

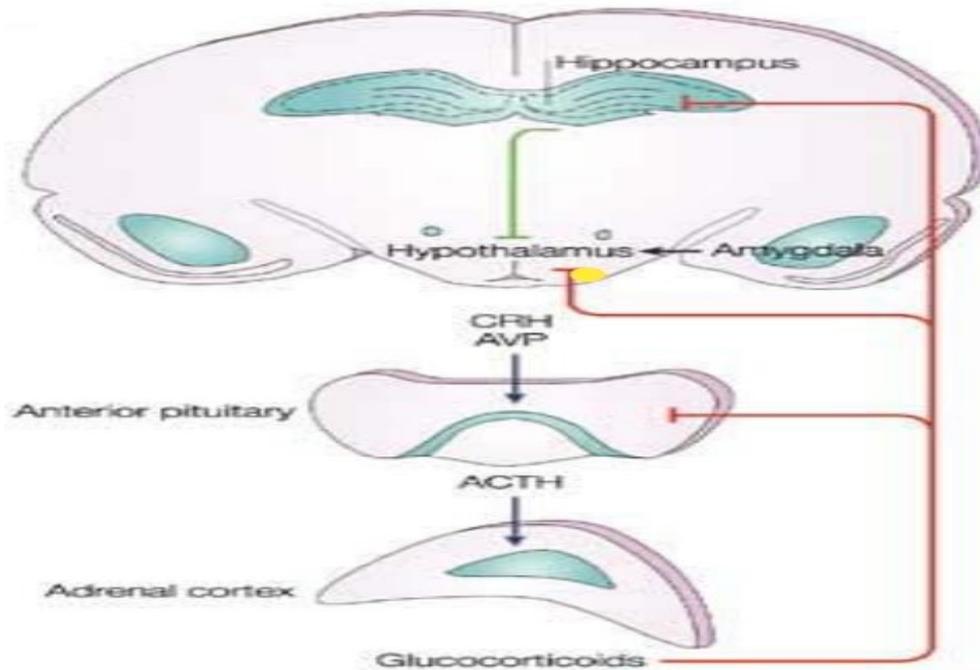
Notez qu'il existe une autre classe d'hormones stéroïdes synthétisées par le cortex surrénalien. Minéralocorticoïdes, dont le principal représentant est l'aldostérone. Les minéralocorticoïdes sont moins courants que les glucocorticoïdes (**Kloet et al., 1998**). Le terme corticostéroïdes ou corticostéroïdes comprend les glucocorticoïdes et les minéralocorticoïdes.

### **II.2.3.1.2. Stimulation de la libération des glucocorticoïdes**

Le point de départ de l'axe HPA est l'hypothalamus, en particulier le noyau paraventriculaire (PVN). C'est le centre d'intégration des nerfs afférents émanant du cortex préfrontal ainsi que des structures limbiques telles que l'amygdale, l'hippocampe, le septum et le thalamus. L'amygdale peut activer spécifiquement l'axe HPA (**Herman et al., 2003**).

Lorsque l'amygdale reconnaît un facteur de stress, elle coordonne en fait la réponse au stress, en particulier en envoyant des signaux au PVN. En réponse, PVN produit et libère l'hormone de libération de la corticotropine (CRH). Cette neurohormone est transportée du système porte hypothalamo-hypophysaire vers ses récepteurs spécifiques sur les cellules corticotropes de l'hypophyse antérieure. La CRH stimule à son tour la sécrétion d'une hormone appelée hormone adrénocorticotrope ou ACTH (également connue sous le nom d'hormone adrénocorticotrope), qui est stockée dans l'hypophyse (**David Langlais, 2011**).

En fin de compte, l'ACTH est libérée dans la circulation sanguine dans tout le corps et agit sur le cortex surrénalien ou les cellules du cortex surrénalien pour activer la synthèse des glucocorticoïdes. Parce que ces hormones sont lipophiles, elles ne sont pas stockées dans les cellules hormonales et sont libérées dans la circulation systémique peu de temps après leur synthèse (**Flavien Bessaguet et al., 2023**).



**Figure 6 :** Organisation fonctionnelle de l'axe corticotrope.

L'activation de l'axe HPA est initiée par l'hypothalamus recevant des informations, en particulier de l'amygdale. Le noyau paraventriculaire de l'hypothalamus répond en produisant des corticostéroïdes (CRH) et de la vasopressine (AVP). Ces deux peptides stimulent la production et la sécrétion de l'hormone corticotrope (ACTH) dans l'hypophyse antérieure. Cette hormone stimule la synthèse et la libération de glucocorticoïdes dans le cortex surrénalien. Un mécanisme de rétroaction négative régule l'axe HPA. Ce sont les effets des glucocorticoïdes dans l'hypophyse antérieure, l'hypothalamus et l'hippocampe (rouge). L'hippocampe inhibe alors l'activité de l'axe HPA au niveau hypothalamique (vert). (Adapté de Sandi, 2004).

#### II.2.4. La relation entre le système nerveux et système immunitaire

Il existe un lien entre le système nerveux et le système immunitaire (Jian et al., 1998 ; Quan and Banks, 2007). Le stress active l'axe HPA par la libération de l'hormone de libération de la corticotropine (CRH), qui supprime normalement les réponses immunitaires en libérant des glucocorticoïdes (GC) de la glande surrénale. Cette dernière fait partie des hormones libérées lors de la réponse au stress connue pour ses propriétés immunosuppressives et anti-inflammatoires. Certaines études indiquent que les glucocorticoïdes inhibent la prolifération des lymphocytes et la cytotoxicité (Ilija J Elenkov, 2004).

De plus, les glucocorticoïdes réduisent l'expression de plusieurs cytokines pro-inflammatoires (par exemple, le facteur de nécrose tumorale- $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) et l'interleukine-6 (IL-6)) et améliorent l'expression des cytokines anti-inflammatoires (**Sorrells et al., 2009**). Cependant, les GCs ont également un effet pro-inflammatoire sur le système immunitaire (**Elenkov, 2008**). Les souris avec des niveaux élevés de corticostérone dans leur plasma basal ont une plus grande accumulation de PGE2 tout en présentant moins de facteurs anti-inflammatoires après un stress aigu (**Pérez-Nievas et al., 2007**).

## **Chapitre III**

# **L'immunité innée et l'immunité adaptative.**

### III.1. Généralité sur le système immunitaire

Le système immunitaire est composé d'organes et de tissus complexes entre lesquels circulent en permanence des cellules de l'immunité innée et adaptative. Cette organisation au sein du réseau de communication confère au système immunitaire trois propriétés importantes :

- Grande capacité d'échange d'informations par contacts membranaires cellule-cellule ou libération de médiateurs solubles. Cet échange a lieu entre les acteurs du système immunitaire (par exemple les interactions entre les cellules du système immunitaire inné et adaptatif), mais aussi entre les autres systèmes (par exemple les échanges endocriniens neuro-immuns).
- Un bras effecteur puissant qui peut protéger l'intégrité de l'organisme.
- Une régulation forte qui est nécessaire pour maintenir, à tout moment et à tout endroit, l'équilibre de système immunitaire ou homéostasie et assurer une réponse immunitaire adaptée.

La perturbation de l'un de ces systèmes est à l'origine de dérèglements pathologiques comme les déficits immunitaires, les maladies auto-immunes ou les états d'hypersensibilité (Ni Choileain et Redmond, 2006).

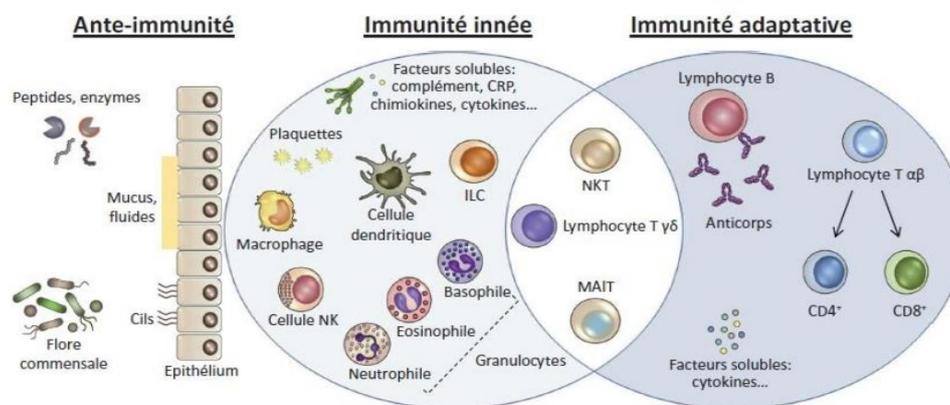


Figure 7 : Organisation générale du système immunitaire (Little et al., 2005)

### III.2. L'immunité innée

La réponse immunitaire innée est la première réponse mise en place par l'organisme contre un agent étranger (invasion microbienne, lésion tissulaire, brûlure chimique...). Elle permet une réponse rapide et efficace à un large éventail d'agents pathogènes. De plus, elle joue un rôle important dans l'établissement de réponses immunitaires adaptatives et de processus de réparation (guérison) des tissus. Cette réaction innée se produit immédiatement au site d'attaque dans les tissus et le sang, assurant une efficacité optimale. Contrairement à l'immunité

adaptative, les réponses innées ne sont pas spécifiques à des antigènes particuliers et n'ont pas de mémoire. (Codogno,2004).

La majorité des cellules immunitaires innées sont dérivées de la moelle osseuse. Il s'agit des polynucléaires ou granulocytes et des phagocytes mononucléaires (monocytes, macrophages, et cellules dendritiques). Il existe également des cellules d'origine lymphoïde telles que les cellules Natural Killer (NK), les Innate Lymphoid Cells (ILC) et les cellules dendritiques plasmacytoïdes (Gomes et Dikic, 2014).

### **III.2.1. Acteurs de la réponse immunitaire innée**

#### **III.2.1.1. Cellules de l'immunité innée**

##### ***III.2.1.1.1. Polynucléaires***

**Les neutrophiles** sont les premières cellules recrutées lorsque des agents pathogènes pénètrent dans l'organisme. Ils sont l'une des pierres angulaires de l'immunité innée car ils représentent un puissant système de défense contre les agents étrangers, notamment les bactéries et les champignons, mais aussi contre les cellules et les molécules endogènes modifiées. L'activité bactéricide et cytotoxique des neutrophiles polynucléaires dépend de mécanismes très complexes comprenant la libération d'enzymes protéolytiques, la production rapide de formes réactives de l'oxygène, la phagocytose et la nétose. En plus des fonctions antimicrobiennes, ils sont également impliqués dans la régulation des réponses immunitaires innées et adaptatives et de l'homéostasie tissulaire. Les neutrophiles activés par les pathogènes ont le plus souvent un effet positif sur les micro-organismes et participent à leur élimination. Cependant, leur activation excessive, prolongée ou inappropriée peut provoquer des lésions tissulaires sévères impliquées dans la physiopathologie de nombreuses maladies inflammatoires aiguës ou chroniques. (Derelict et al., 2013).

Le nombre **d'éosinophiles** dans le sang est beaucoup plus faible. **Les basophiles** représentent avec les polynucléaires éosinophiles respectivement 1% et 2% des leucocytes. Ils peuvent migrer du sang vers les tissus et y exercer leurs fonctions. **Les éosinophiles** sont des cellules pro-inflammatoires peuvent soit silencieusement soit en réponse à des stimuli libérer leurs granules cytotoxiques spécifiques. Plus précisément, ils sont recrutés sur les sites d'inflammation par l'éotaxine-1 (CCL11) et l'IL-5. Ils jouent un rôle important dans les réponses antiparasitaires, mais contribuent également aux maladies allergiques chroniques telles que l'asthme et l'œsophagite à éosinophiles (Akira et al., 2006).

Les **polynucléaires** basophiles ont un noyau bilobé et un cytoplasme granuleux. Ils mûrissent dans la moelle osseuse puis migrent dans le sang. Pour certaines conditions cliniques, tels les allergies et les parasitismes, ils migrent vers les tissus et jouent un rôle central aux côtés des mastocytes tissulaires, bien qu'en très faible nombre (Akira et al., 2006).

#### ***III.2.1.1.2. Phagocytes mononuclés***

Les **monocytes** sont un type de globule blanc qui a été conservé tout au long de l'évolution et que l'on trouve chez tous les vertébrés (Ginhoux and Jung, 2014). Les monocytes proviennent de précurseurs myéloïdes et migrent de leurs niches de manière finement régulée pour reconnaître et phagocyter les agents pathogènes (Auffray et al., 2009b ; Geissmann et al., 2010). L'une de leurs principales fonctions est d'infiltrer les tissus enflammés et de se différencier en macrophages. Récemment, il a également été suggéré que les monocytes pourraient favoriser l'angiogenèse et l'artériogenèse (Avraham-Davidi et al., 2013). Dans les maladies inflammatoires les monocytes peuvent aussi se différencier en cellules dendritiques (Feng et al., 2014).

Les **macrophages** sont des cellules qui jouent un rôle important dans les réponses immunitaires, la régulation de l'homéostasie, le métabolisme et la réparation des tissus. Plus précisément, leurs principales fonctions sont la phagocytose, l'endocytose, la présentation antigénique et la sécrétion de diverses molécules immunorégulatrices (cytokines, chimiokines, molécules bactéricides, facteurs de croissance, etc.) (Hume, 2006). Ils sont impliqués également aux mécanismes de traitement de l'inflammation et à l'homéostasie des tissus en « nettoyant » les débris et les cellules mortes.

#### ***III.2.1.1.3. Mastocytes***

Les **mastocytes** ne sont que des cellules tissulaires très riches en granules. Elles proviennent de la moelle osseuse et continuent à mûrir dans les tissus, où elles se multiplient et peuvent rester pendant des mois. Elles sont particulièrement abondantes dans la peau et les muqueuses. Elles ont la particularité de pouvoir libérer très rapidement de grandes quantités de médiateurs de l'inflammation (notamment l'histamine) par dégranulation en réponse à de nombreux stimuli. Elles jouent un rôle important dans l'induction, le maintien et la régulation des réponses immunitaires innées, mais elles sont également impliquées dans les réponses immunitaires adaptatives. Elles ont un rôle central dans les mécanismes d'hypersensibilité immédiate et de réactions antiparasitaires (Glasser et al., 2009).

#### ***III.2.1.1.4. Cellules lymphoïdes***

Les **lymphocytes** Natural Killer (NK) représentent environ 15 % des lymphocytes dans le sang. Ils peuvent tuer des cellules étrangères, cancéreuses ou infectées par des virus, sans activation ou immunisation préalable (**Smyth et al., 2002**).

Les **cellules NK** sont principalement produites dans le thymus et la moelle osseuse. Elles sont dérivées des progéniteurs communs des cellules NK et des cellules T qui expriment les marqueurs « associés aux cellules souches » CD34 et CD33, les marqueurs des cellules T CD7 et éventuellement aussi CD2 et CD5. Les cellules NK matures expriment le récepteur d'IgG (CD 16) de faible affinité et la molécule d'adhésion CD56. L'activité de ces cellules est contrôlée à la fois par des interférons et l'IL-12. Les cellules NK possèdent des récepteurs activateurs et des récepteurs inhibiteurs. (**Burmester et Pezzutto, 2000**).

Les cellules lymphoïdes innées (ILC) sont une découverte partiellement récente. Elles ont des propriétés de sécrétion des cytokines similaires aux lymphocytes T, mais n'expriment pas le récepteur TCR. Elles sont classées en trois groupes les ILC1, ILC2 et ILC3 selon les cytokines produites.

Elles jouent un rôle précoce et important lors des réponses tissulaires (**Carroll et Holers, 2005**).

#### **III.2.1.2. Médiateurs solubles de l'immunité innée**

De très nombreux médiateurs circulants issus des cellules immunitaires et des cellules des tissus environnants sont impliqués dans l'initiation, le maintien et la régulation ultérieure des réponses inflammatoires et de l'immunité innée (**Gaignier, 2014**). Et ils sont les suivants :

##### ***III.2.1.2.1. Système du complément***

C'est un ensemble de protéines majoritairement circulantes. Il peut être activé par trois voies d'activation complémentaires convergeant vers la formation d'un complexe d'attaque membranaire responsable de la lyse des micro-organismes infectieux. De plus, dans l'immunité innée, plusieurs produits de clivage des protéines du complément sont actifs (opsonine C3b, anaphylatoxines C3a et C5a (**Falgarone et al., 2005**)).

##### ***III.2.1.2.2. Cytokines***

Les cytokines sont des médiateurs solubles ou membranaires qui assurent la communication entre les cellules. Dans une réponse naturelle toutes les cellules immunitaires, les cellules épithéliales et endothéliales peuvent produire des cytokines. On distingue :

- Les cytokine pro-inflammatoires comme le TNF, l'IL-1, l'IL-6, l'IL-12, les IFN $\alpha$ ,  $\beta$  et  $\gamma$ , l'IL-15.

- Les cytokines chimio-attractantes (chimiokines) comme CXCL8 (IL-8).
- Les cytokines régulatrices de l'inflammation telles que l'IL10 ou le TGF $\beta$ .

Ces cytokines immunitaires innées ciblent les cellules de l'immunité innée elles-mêmes (auto-conservation et contrôle de l'inflammation), et aussi des organes comme le foie (synthèse de protéines de phase aiguë comme la CRP) et l'hypothalamus (induction de la fièvre) ou des cellules endothéliales (activation de la coagulation) (**Naugler et Karin, 2008**).

### ***III.2.1.2.3. Enzymes et peptides antimicrobiens***

Les polynucléaires et les mastocytes peuvent libérer rapidement des protéines aux propriétés antimicrobiennes et inflammatoires par exocytose des granules. Ces protéines exercent leur action antimicrobienne directement (protéases, myéloperoxydase...), ou indirectement en isolant des nutriments essentiels aux microbes (lactoferrine) et en dégradant la matrice extracellulaire pour les réponses inflammatoires (élastase, métalloprotéases) (**Catherinot et al., 2005**).

### ***III.2.1.2.4. Autres médiateurs solubles***

Les médiateurs lipidiques de l'inflammation sont produits de novo à partir des phospholipides de la membrane cellulaire par les cellules immunitaire innée en réponse à leur activation. Ceux-ci comprennent les leucotriènes, les prostaglandines, et le facteur d'activation plaquettaire (PAF), entre autres. Ses effets sont très divers et affectent différents types de cellules. Ils contribuent entre autres à l'activation endothéliale, au recrutement des cellules (chimiotactisme) et à la nociception (**Galli et al., 2009**).

L'histamine est libérée lors de la dégranulation des mastocytes et des polynucléaires basophiles. Entre autres choses, elle provoque une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité capillaire et facilite le recrutement des cellules circulantes (**Garlanda et al., 2012**). La substance P est un neuropeptide spécifiquement produit par les mastocytes et est l'un des médiateurs responsables de la signalisation de douleur (**Garlanda et al., 2012**).

## **III.2.2. Mécanismes d'action de l'immunité innée**

### **III.2.2.1. Initiation de la réaction inflammatoire**

Les épithéliums de la peau, les voies gastro-intestinales, respiratoires et urogénitaux constituent des barrières physiques et chimiques contre les infections. Lorsque ces barrières sont compromises, les tissus endommagés et les micro-organismes activent des réponses inflammatoires via des signaux de danger. Les signaux de danger activent les cellules résidentes des tissus telles que les mastocytes et les macrophages. Ils activent les cellules endothéliales (expression des molécules d'adhésion), augmentent la perméabilité vasculaire et sécrètent des substances vasodilatatrices (histamine TNF $\alpha$ ..). Ce processus facilite le recrutement des cellules

immunitaires circulantes du le sang vers les tissus (diapédèse). Cliniquement, cette activation provoque 4 signes principaux d'inflammation : rougeur, chaleur, douleur, gonflement (œdème) (Falgarone *et al.*, 2015).

### **III.2.2.2. Recrutement et migration des phagocytes**

Les polynucléaires neutrophiles et les monocytes/macrophages sont des cellules mobiles qui peuvent cibler et migrer très rapidement vers les sites d'infection ou d'inflammation. Ce mouvement se fait sous l'influence d'un gradient de concentration de molécules chimio attractantes et secrétées ou induites par l'agent pathogène. Les récepteurs de ces molécules, induisent une migration dirigée par gradient (chimiotactisme). Les principaux chimio attractants sont les dérivés protéiques bactériens (tels que les N-formyl peptides), les facteurs lipidiques (comme le PAF ou le leucotriène B4 [LTB4]), les anaphylatoxines dérivées du complément et enfin, des chimiokines (comme CXCL8) (Lopes *et al.*, 2015).

### **III.2.2.3. Reconnaissance des signaux de danger**

Au contact d'agent pathogène, les neutrophiles et les monocytes reconnaissent les cibles à l'aide du PRR, un récepteur de reconnaissance de formes qui se lie au PAMP, un motifs moléculaire conservé au cours de l'évolution microbienne. Les PRRs peuvent également reconnaître les DAMPs, des molécules libérées par des cellules endommagées ou nécrotiques non infectées. Il existe plusieurs familles de PRRs.

Certains sont membranaires (membranes plasmiques et endosomales) comme les TLRs (Toll-like Receptors), tandis que d'autres sont cytoplasmique, comme les NLRs (NOD-Like Receptors). Les PRRs reconnaissent différents modèles selon leur type (Takeda et Akira, 2005).

## **III.2.3. Mécanismes effecteurs de l'immunité innée**

### **III.2.3.1. Opsonisation**

L'adhérence des neutrophiles et des monocytes/macrophages à leur cible est renforcée lorsque ces dernières sont opsonisées par des immunoglobulines (en particulier IgG1 et IgG3) ou des protéines du complément (principalement C3b). Les molécules possédant cette propriété sont appelées opsonines.

### **III.2.3.2. Phagocytose**

Habituellement, après avoir reconnu et fixé une cible, les particules sont ingérées (phagocytose) si leur taille le permet. L'absorption d'agents pathogènes se produit par la formation de phagosomes, des vacuoles qui contiennent des particules ingérées. Les phagolysosomes se forment lorsque divers granules contenus dans les cellules phagocytaires

fusionnent avec les phagosomes. Tous ces processus permettent une destruction optimale des pathogènes dans l'espace protégé des phagolysosomes. Les débris microbiens digérés sont expulsés vers l'extérieur (**Hubbard *et al.*, 2010**).

### **III.2.3.3. Dégranulation**

Le mécanisme de dégranulation est assuré par les polynucléaires, qui expulsent rapidement des substances bactéricides non seulement à l'extérieur des cellules, mais également à l'intérieur des phagosomes. Les polynucléaires ont différents enzymes spécifiques qui permettent la perturbation de toutes les structures biologiques. Parmi eux se trouvent la myéloperoxydase et les protéases. En plus, les granules contiennent des molécules bactéricides, des médiateurs inflammatoires et des cytokines (**Ireland et Unanue, 2011**).

### **III.2.3.4. Réparation tissulaire et régulation de la réponse inflammatoire**

Une fois l'agent pathogène éliminé, la réponse inflammatoire se limite d'elle-même et réduit les lésions tissulaires. Cela comprend la suppression du gradients chimioattractant et la génération de médiateurs anti-inflammatoires pour bloquer l'accumulation de cellule sur les sites d'inflammation et réduire leur activation.

Ainsi, les cellules immunitaires innées ne sont donc pas seulement des cellules tueuses, mais jouent également un rôle important dans la régulation des réponses immunitaires et le remodelage des tissus (**Galli *et al.*, 2005**).

## **III.3. L'immunité adaptative**

L'immunité adaptative est la deuxième ligne de défense de l'organisme hôte. Cela se divise en deux catégories : l'immunité humorale et cellulaire.

- **L'immunité humorale** est principalement constituée d'anticorps (Ac) produits par les plasmocytes. Chaque anticorps reconnaît une région spécifique de l'antigène (Ag). L'Ac peut attaquer et neutraliser diverses molécules (protéines, glucides, lipides). Les anticorps sont présents dans les muqueuses et empêchent diverses molécules microbiennes telles que les agents pathogènes et les toxines de pénétrer à l'intérieur de l'hôte. Ils sont également présents dans la circulation, neutralisent les antigènes, provoquent des réponses cytotoxiques rapides (ADCC antibody-dependent cell cytotoxicity), ou activent les cellules phagocytaires via la détection des récepteurs membranaires (FcR) qui reconnaissent les domaines Fc des Ac, et provoque la phagocytose et la destruction des Ag.
- Parallèlement à l'immunité humorale, il existe une **immunité** à médiation **cellulaire** basée sur les lymphocytes T auxiliaires (CD4+) et les lymphocytes T cytotoxiques

(CD8+). Les premières sont des régulateurs de la réponse immunitaire et les deuxièmes sont impliqués à la destruction spécifique de l'Ag des cellules infectées ou tumorales. Les cellules CD4+ et CD8+ sont activées par des récepteurs spécifiques (TCR) qui reconnaissent des Ag protéiques exposés sur les molécules de CMH I/II des cellules dendritiques. Les récepteurs TCR interagissent avec les molécules CMH I/II présentant l'Ag et induisent des signaux prolifératifs aux lymphocytes, qui se multiplient avant d'être libérés dans la circulation. Une fois dans la circulation, ils peuvent être recrutés vers des sites d'inflammation par des chimiokines. Les cellules CD4+ recrutées sécrètent alors des cytokines pro-inflammatoires (TNF $\alpha$ , IL-2, IFN $\gamma$ ), déclenchant une réponse immunitaire (activation cellulaire), faisant que les cellules CD8+ deviennent cytotoxiques et infectent des cellules, où des tumeurs donnent les signaux nécessaires pour attaquer directement.

- La mémoire est le caractère principal de l'immunité adaptative. Lorsque les lymphocytes sont exposés pour la première fois aux Ag après l'infection (la réponse immunitaire primaire), l'activation entraîne la formation de cellule à longue durée de vie (un pool de cellules mémoire) spécifiques aux antigènes rencontrés. Une deuxième rencontre avec les mêmes Ag provoque une réponse plus rapide et plus efficace (réponse immunitaire secondaire).
- Parmi les lymphocytes CD4+, on retrouve aussi les cellules T régulatrices (Treg), qui se distinguent des autres cellules CD4+ par l'expression spécifique de CD25 et FoxP3. Les Treg agissent pour supprimer ou résoudre les réponses immunitaires par l'expression et la sécrétion de facteurs immunosuppresseurs (par exemple CTLA-4, CD39, CD73, IL-10, TGF $\beta$ ). Leur rôle comme cellules régulatrices de la réponse immunitaire les rend indispensables pour éviter des réponses auto-immunes et, plus généralement pour maintenir l'homéostasie immunitaire (**Loukas Papargyris, 2019**).

**CHAPITRE IV**  
**Généralités sur**  
**L`inflammation**  
**et Dépression**

## IV.1. L'inflammation

### IV.1.1. Définition

L'inflammation est un mécanisme de défense de l'immunité innée. L'inflammation est un ensemble de mécanismes de défense qui aident l'organisme à se défendre contre diverses agressions telles que les infections pathogènes, les brûlures, etc. Ou pour réparer les tissus endommagés. Il est considéré comme un processus dynamique et réversible qui mène à une solution (**Fourrier, 2016 ; Noack, 2016 ; Dorsemans, 2018**).

Cliniquement, quatre signes de base en résultent, que les médecins ont déjà montrés au 1er siècle avant JC. Expliqué **Roman Celsius** décrit la rougeur, l'œdème, la chaleur et la douleur comme « rubor et tumor cum calore et dolore ». Ces symptômes sont liés à l'influence de divers facteurs inflammatoires présents au site d'attaque.

Le processus inflammatoire implique multiples événements et médiateurs qui sont des produits chimiques présents dans les tissus corporels comme les prostaglandines, les leucotriènes, les prostacyclines, les lymphokines et les chimiokines telles que l'interféron- $\alpha$  (IFN-alpha),  $\gamma$ , L'interleukine (IL)-1 et l'IL-8, histamine, 5-hydroxytryptamine (5-HT) et facteur de nécrose Tissulaire  $\alpha$  (TNF- $\alpha$ ) (**Beg et al., 2011**).

### IV.1.2. Types de l'inflammation

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

#### IV.1.2.1. L'inflammation aiguë

Une réponse physiologique immédiate aide les fonctions de défense de l'organisme à maintenir l'homéostasie. Les lésions tissulaires dues à l'infection ou à l'activation des macrophages provoquent une apparition précoce, neutralisent les agents pathogènes et facilitent les processus de réparation pour minimiser les lésions tissulaires. Les réactions de phase aiguë sont déclenchées par la libération de médiateurs inflammatoire appelée cytokines (**Fourrier, 2016**).

La réponse inflammatoire aiguë est caractérisée par quatre signes typiques : tumor, dolor, calor, color, signes cardinaux de Celsius, qui sont la tuméfaction (œdème), la douleur, la chaleur et la rougeur. Selon la gravité de l'agression, cette réaction peut s'accompagner d'atteintes fonctionnelles locales (**Batteux et al, 2003**).

#### IV.1.2.2. L'inflammation chronique

L'inflammation chronique est comparable à l'apparition d'une inflammation aiguë, se caractérise par une durée plus longue (semaines à mois) et est considérée comme un processus productif lorsque la destruction des tissus et les tentatives de réparation se produisent simultanément (**Khaleghparast, 2015**).

Les symptômes de l'inflammation chronique sont initialement les mêmes que ceux de l'inflammation aiguë, mais la destruction tissulaire est plus sévère et a des conséquences fonctionnelles profondes. Cette inflammation chronique a des conséquences anatomiques et fonctionnelles. Définir la nature chronique de l'inflammation n'est pas toujours simple. C'est le meilleur critère de chronicité est > 6 semaines de durée.

L'inflammation apparaît souvent d'emblée chronique et s'accompagne d'emblée de phénomènes de remodelage, de destruction et de réparation du tissu conjonctif. Le mécanisme de la chronicité n'est pas toujours clair. Dans certains cas, elle est causée par des substances pathogènes persistantes que le corps ne peut pas éliminer, et l'inflammation ne parvient pas à son objectif initial de maintenir sa propre intégrité. Dans d'autres cas, on peut supposer que les mécanismes intermédiaires continuent de fonctionner pendant que l'agent causal est éliminé et que la maladie se perpétue d'elle-même (**Batteux et al., 2003**).

#### IV.1.3. La réaction inflammatoire

En réponse aux blessures, aux infections et au stress, les tissus émettent une variété de signaux destinés à réparer les dommages causés et à restaurer l'homéostasie perturbée (**Coussens, 2002 ; Calvano, 2005 ; Gurtner, 2008**).

Pour l'évaluation, l'inflammation a été choisie car elle est principalement adaptative. Cette réaction peut avoir des conséquences néfastes, surtout si elle devient chronique dans un environnement autre que celui choisi (**Medzhitov, 2008**).

Premièrement, il cible l'activation et la migration de divers types de leucocytes (neutrophiles, éosinophiles, monocytes) de la lumière veineuse vers le site d'attaque, ainsi que l'activation des mastocytes et des plaquettes. **Les neutrophiles** sont initialement attirés vers le site de réparation par quatre mécanismes. Il s'agit notamment de l'activation des molécules endothéliales qui permettent l'adhésion des cellules en circulation, de l'activation des facteurs chimiotactiques (intégrines) par les cytokines leucocytaires, de l'immobilisation des neutrophiles à la surface de l'endothélium par les intégrines, et enfin de l'endothélium. **Les monocytes** vont ensuite migrer sous l'influence d'une autre catégorie de cytokines et se différencier en macrophages, lesquels deviennent la source principale de facteurs de croissance et de cytokines. **Les mastocytes** sont

une source de divers médiateurs inflammatoires, dont l'histamine, plusieurs cytokines et protéases Associé aux protéoglycanes et aux médiateurs lipidiques. L'activation des plaquettes et la formation de fibrine permettent la formation de caillots hémostatiques (**Swynghedauw, 2009**).

#### **IV.1.4. Les cause de l'inflammation**

L'inflammation peut être causée par des causes physiques (chaleur, froid, rayonnement ionisant, etc.), des causes chimiques (causées par des composés acides ou basique, toxine bactérienne). Elle peut être la conséquence d'une infection (liée à la présence dans l'organisme de microorganismes pathogènes vivants tels que bactéries, virus, parasites, champignons). Elle peut être causée par une réponse immunitaire provoquée par la réintroduction d'antigènes (allergies) tels que des antibiotiques dans le corps. Après tout, c'est souvent le résultat d'une nécrose tissulaire, qui est causée par diverses causes par exemple occlusion artérielle (**Charles et al., 2003**).

### **IV.2. Dépression**

#### **IV.2.1. Définition**

Selon l'OMS, la dépression est un trouble mental qui touche plus de 350 millions de personnes dans le monde (**OMS, 2016**) (**Fourrier, 2016**). Elle se caractérise par les symptômes suivants : tristesse, perte d'intérêt, euphorie, culpabilité, faible estime de soi, troubles du sommeil et de l'alimentation, fatigue et difficultés de concentration (**Fourrier 2016, Gosselin, 2016 ; Moreno, 2017**). Elle peut être de longue durée ou récurrente.

Les femmes sont deux fois plus susceptibles de souffrir de dépression que les hommes (**Denis, 2017 ; Benchirouf et al., 2019**) Par conséquent, ce n'est pas une maladie pour laquelle le traitement peut être ignoré, car elle est considérée comme l'une des principales causes d'incapacité mentale et physique (**Denis, 2017**).

Les causes de la dépression comprennent l'échec, le décès d'un être cher, l'effondrement financier, la catastrophe au travail, la perte de confiance en soi due à une mise à pied et le stress. (**Goetz, 2018**). Les zones impliquées dans la dépression dans ce cas sont le cortex préfrontal dorsolatéral, le cortex orbitofrontal, le cortex cingulaire antérieur et les structures limbiques, en particulier l'hippocampe, L'amygdale et l'hypothalamus sont les principales zones touchées par la dépression (**Moreno, 2017**).

## **IV.2.2. Les théories de la dépression**

Deux hypothèses ont été émises pour caractériser un épisode dépressif

### **IV.2.2.1. Hypothèse monoaminergique**

La dépression est causée par une carence en neurotransmetteurs monoaminergiques dans le cerveau tels que la noradrénaline (NA), Dopamine (DA) et Indolamine. Cela inclut également la sérotonine (5-HT). Il a été émis l'hypothèse que les carences en NA, 5-HT et DA entraînent une diminution des métabolites 5-HT dans le LCR chez les patients déprimés.

De plus, il peut y avoir des anomalies dans les récepteurs qui causent la dépression. Les déficits fonctionnels en neurotransmetteurs monoaminergiques provoquent des altérations de ces trois systèmes, avec des conséquences importantes sur divers symptômes dépressifs tels que les troubles de l'humeur, l'anxiété, la dépression, l'irritabilité, la baisse de motivation et les troubles du sommeil etc... (**Gosselin, 2016 ; Moreno, 2017 ; Benichirouf, 2019**).

### **IV.2.2.2. Hypothèse neurotrophique**

L'hypothèse neurotrophique stipule que les effets répétés de l'activité physique incitent le corps à produire et à libérer des protéines qui s'accumulent dans des zones spécifiques du cerveau, influençant directement la plasticité cérébrale.

Certaines de ces protéines sont fabriquées au niveau périphérique puis transportées par le sang jusqu'au cerveau, où elles traversent la barrière hémato-encéphalique et jouent un rôle protecteur dans les tissus vasculaires et neuraux. Par exemple, le facteur de croissance de l'insuline (IGF-1) et le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (VEGF) (**Cotman et Berchtold, 2007**).

D'autres protéines, telles que le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF), sont fabriquées directement par les cellules cérébrales elles-mêmes. Le placement de ces différentes protéines dans le cerveau déclenche une série d'événements qui permettent la croissance et la survie des neurones, et favorisent également le développement et le maintien des neurones matures.

Ces phénomènes provoquent :

- 1 – Nouveaux capillaires cérébraux (angiogenèse) et préservation des capillaires existants.
- 2- Nouvelles connexions synaptiques (synaptogenèse) et renforcement des synapses existantes.

3 – Les nouveaux neurones et leur intégration dans des réseaux fonctionnels (neurogenèse).

4 - l'entretien des neurones existants (**Canivet et Audiffren, 2015 ; Gosselin, 2016 ; Francija, 2018**).

### **IV.2.3. Dépression et anxiété**

La dépression et l'anxiété sont deux mots liés, car les personnes souffrant de troubles anxieux courent un risque accru de développer des épisodes dépressifs. Cependant, la présence de symptômes anxieux peut s'accompagner d'un épisode dépressif (**Benchirouf et al, 2019**).

L'anxiété-dépression est un syndrome dépressif dans lequel il a été démontré que les symptômes anxieux entraînent une quasi-agitation, voire une agitation entraînant des troubles moteurs et psychiatriques. Ce type peut évoluer vers un comportement suicidaire.

Le mot « anxiété » vient du mot latin "*anxietas*", qui signifie "un esprit agité, une tendance à s'inquiéter, face à des événements incertains". L'anxiété est une crainte sans objet. La différence entre l'anxiété et la peur est que la peur n'est pas associée à des situations objectivement dangereuses. Elle s'exprime dans trois registres de qualités psychologiques, physiques et comportementales (**Fourrier,2016 ; Achour, 2019**).

### **IV.3. Relation entre l'inflammation et la dépression**

L'inflammation et la dépression sont deux processus biologique complexes qui peuvent être liés de manière bidirectionnelle. De nombreuses données documentent le rôle de l'inflammation dans le développement des symptômes neuropsychiatriques (**Lisboal et al., 2016 ; Dantzer et Capuron, 2017**).

Ces dernières années, des études cliniques et expérimentales se sont concentrées sur la relation complexe entre le système immunitaire inné et le SNC, soulignant que les cytokines jouent un rôle important dans l'induction de troubles comportementaux et neuropsychiatriques (**Lisboal et al., 2016 ; Dantzer et Capuron ; 2017 ; Kempuraj et al 2017** ).

De nombreux mécanismes potentiels ont été identifiés qui relient l'inflammation et la physiopathologie du trouble bipolaire (maladie psychiatrique chronique), voici les plus importants :

- 1- L'action de l'inflammation sur la neurotransmission.
- 2- La suractivation de l'axe hypothalamo-hypophysaire.

### **IV.3.1. Neurotransmission**

Au fil des ans, les neurotransmetteurs monoamines ont destiné aux études sur les troubles de l'humeur. De plus, la plupart des psychotropes agit directement sur les monoamines (**Khandaker GM et al.,2017**).

Les concentrations de ces monoamines dans le système nerveux central sont directement ou indirectement modifiées par les cytokines inflammatoires de plusieurs voies :

- La voie de la kynurénine
- La voie de la tetrahydrobioptérine (BH4) (**Vancassel S et al.,2018**).

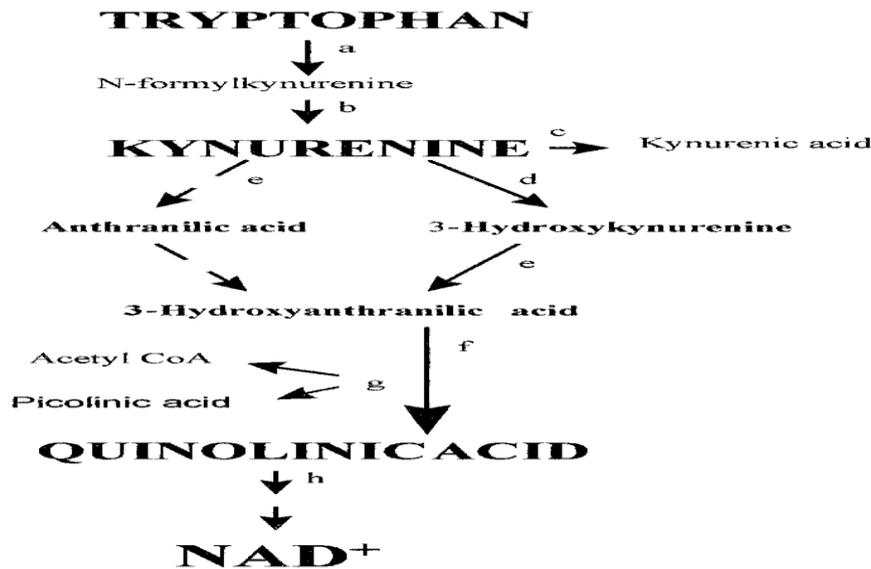
#### **IV.3.1.1. Voie de la kynurénine**

La synthèse de la sérotonine dépend de la biodisponibilité de l'acide aminé essentiel tryptophane (**Capuron L et al.,2011 ; Benedetti F et al.,2020**). Le tryptophane non utilisé est métabolisé en kynurénine par l'indoleamine-2,3-dioxygénase (IDO) (**Vancassel S et al.,2018**).

Dans les situations inflammatoires, l'activité de l'IDO est stimulée par les cytokines inflammatoires, en particulier le TNF $\alpha$  et l'IFN $\gamma$ , via diverses voies inflammatoires telles que le facteur régulateur de l'interféron (IRF)-1, NF- $\kappa$ B et p38 MAPK. Le tryptophane périphérique est converti en kynurénine, ce qui le rend indisponible pour la synthèse de la sérotonine (**Capuron L et al.,2011 ; Benedetti F et al.,2020**).

La kynurénine est présente après avoir été transportée vers le cerveau. Il est converti en 3-hydroxykynurénine puis en acide quinolinique ou acide kynurénique (KA). L'acide kynurénique a des effets neuroprotecteurs en antagoniste des récepteurs NMDA à l'Acide glutamique (**Benedetti F et al.,2020**).

Après l'activation de l'IDO par l'IFN $\gamma$ , la voie de la kynurénine exerce ses effets anti-inflammatoires via l'acide kynurénique. Un déséquilibre dans la dégradation du tryptophane par cette voie peut entraîner des effets anti-inflammatoires inefficaces et une neurotoxicité (**Benedetti F et al.,2020**).



**Figure 8 :** Activation de la voie de la Kynurénine en condition inflammatoire (Ross Grant et al.,2000).

#### IV.3.1.2. Voie de la BH4

BH4 est un cofacteur essentiel pour la fonction des isoformes de l'oxyde nitrique synthase (NOS) et de trois hydroxylases d'acides aminés aromatiques, la phénylalanine hydroxylase (PAH), la tryptophane hydroxylase (TrypOH) et la tyrosine hydroxylase (TH).

Par conséquent, il est nécessaire à la synthèse de la dopamine, de la sérotonine et du monoxyde d'azote (NO) via le métabolisme des acides aminés essentiels tyrosine,tryptophane et arginine (Vancassel S et al.,2018).

La synthèse de BH4 passe par l'activation séquentielle de 3 enzymes dont la première est limitante : la GTP cyclohydroxylase 1 (GCH1). Son activité est régulée par différents mécanismes :

- ❖ Il peut être stimulé par des cytokines inflammatoires telles que l'IL-1 $\beta$ , l'IFN- $\gamma$  et le TNF- $\alpha$ , entraînant une augmentation de la synthèse de BH4.
- ❖ Post-traductionnellement, GCH1 est inhibé par BH4 et stimulé par la formation du complexe phénylalanine-protéine de rétroaction GCH1 (GFRP). Cela stabilise les niveaux de BH4 à des niveaux physiologiques (Vancassel S et al.,2018).

BH4 peut également être oxydé en BH2, qui est ensuite reconverti en BH4 par la dihydrofolate réductase (DHFR). En résumé, la biodisponibilité de BH4 résulte d'un équilibre

entre la synthèse de novo, l'oxydation en BH<sub>2</sub> et la régénération par DHFR (**Vancassel S et al.,2018**).

### **IV.3.2. Suractivation du l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien**

L'axe hypothalamo-hypophyso-surrénal (HPA) joue un rôle important dans la réponse au stress à une infection ou à une blessure aiguë. En particulier, il est activé par des cytokines pro-inflammatoires telles que l'IFN, le TNF $\alpha$  et l'IL-6. Cette activation augmente la libération de cortisol dans le sang.

L'inflammation chronique peut être responsable d'une activation prolongée de l'axe HPA, conduisant à une hypercortisolémie chronique aux conséquences délétères.

L'hypercortisolémie chronique provoque une diminution de la synthèse, de la translocation et une sensibilité réduite des récepteurs des glucocorticoïdes dans l'hypophyse et l'hypothalamus. Suppression des boucles de contre-réaction sur l'axe HPA.

La perturbation de cette boucle amplifie l'hypercortisolémie, qui affecte négativement l'humeur, la cognition et la fonction physique.

Dans une méta-analyse récente de Belvederi Murri et al. Ont trouvé 41 études montrant que le trouble bipolaire était associé à des élévations significatives du cortisol et de l'ACTH (hormone adénocorticotrope), mais pas de CRH. Le dysfonctionnement progressif de l'axe HPA peut être un mécanisme sous-jacent de déficience cognitive et clinique patients atteints de trouble bipolaire (**Rosenblat JD et al.,2017**).

# **Partie**

# **Expérimentale**

# **Chapitre I**

## **Matériel et méthode**

## I.1. Matériel

### I.1.1. Matériel végétal

Le matériel végétal est représenté par les feuilles de *Pulicaria odora*, récolté au mois de mars 2023 dans la région de TAMALOUS wilaya de SKIKDA.

#### I.1.1.1. Extraction des feuilles de la plante *Pulicaria odora*

Notre étude portée sur l'activité anti inflammatoire des feuilles de *Pulicaria odora*. Ce travail a été réalisé pendant trois mois (du mois mars au mois mai 2023), la caractérisation photochimique et l'extraction de la plante ont été effectuées dans le centre de recherche de biotechnologie (CRBT) de CONSTANTINE. Les feuilles de la plante *Pulicaria odora*, ont été séchées à l'obscurité à température ambiante, ensuite, broyées jusqu'à l'obtention d'une poudre fine.

Pour la poudre des feuilles de *Pulicaria odora* :

Une quantité de 60 g de poudre végétale de feuilles a été macérée dans 218 ml de méthanol pendant 72 h sous agitation. Le filtrat du mélange évaporé à 45°C est récupéré dans un mélange de 120 ml d'eau distillé et 120 ml de n-butanol permettant ainsi la séparation de deux phases. La phase organique récupérée est évaporée avec un rotavapeur à 45°C.

L'extrait sec obtenu est dissout dans 36 ml de méthanol et 180 ml d'acétate d'éthyle, un précipité est alors formé. Ce dernier est laissé au repos pendant 72h à température ambiante, le surnageant obtenu est décanté et le filtrat est séché au rotavapeur (45°C) pour obtenir un extrait sec. Celui-ci est remis en suspension dans un volume approprié de méthanol de 10 ml. L'extrait obtenu constitue les saponines.



**Figure 9** : poudre de feuille de la plante *Pulicaria odora*

### **I.1.1.2. Choix de la plante**

Un certain nombre de critères a été pris en compte pour sélectionner la plante étudiée.

#### ***I.1.1.2.1 Utilisation des plantes en médecine traditionnelle***

L'usage traditionnel des plantes est extrêmement important pour une sélection efficace des plantes puisque la plupart des métabolites secondaires employés en médecine moderne ont été découvertes par l'intermédiaire d'investigation ethnobotanique (GURIB - FAKIM, 2006).

#### ***I.1.1.2.2. Aspects botaniques et chimio - taxonomiques***

Les plantes appartenant aux mêmes familles ou à des familles voisines et / ou qui poussent dans les mêmes biotopes sont susceptibles de synthétiser les mêmes molécules chimiques. La chimio taxonomie, complète les classifications botaniques basées sur des critères morphologiques et moléculaires (BOUTAOUI, 2012).

### **I.1.2. Matériel biologique**

Rats *Wistar*.

#### **I.1.2.1. Elevage et lotissement des animaux**

L'expérience animale a été réalisée sur des rats *Wistar* males, ont été obtenus d'animalerie d'université FRÈRES MENTOURI CANSTANTINE 1, de poids corporel entre 200 et 290 g.

Ces animaux ont été hébergés dans des cages tapissées d'une litière composée de copeaux de bois, à raison de 3 rats dans chaque cage, les cages ont été nettoyées et la litière changée tous les deux jours jusqu'à la fin de l'expérimentation, les rats ont disposé d'eau et de nourriture, les animaux ont été manipulés une semaine avant les expériences pour l'adaptation.

### **I.1.3. Matériel de laboratoire**

- ✓ Eau distillée
- ✓ Eau physiologique
- ✓ Chloroforme

## I.2. Méthodes

### I.2.1. Préparation d'extrait de la plante *Pulicaria odora*

- On mélange 50 mg de la plante avec 14 ml d'eau distillée chauffée sur l'agitateur.



**Figure 10** : l'équipement de préparation d'extrait de la plante.

- On mélanger le mélange jusqu'à ce que la couleur change.



**Figure 11** : extrait de plante *Pulicaria odora*

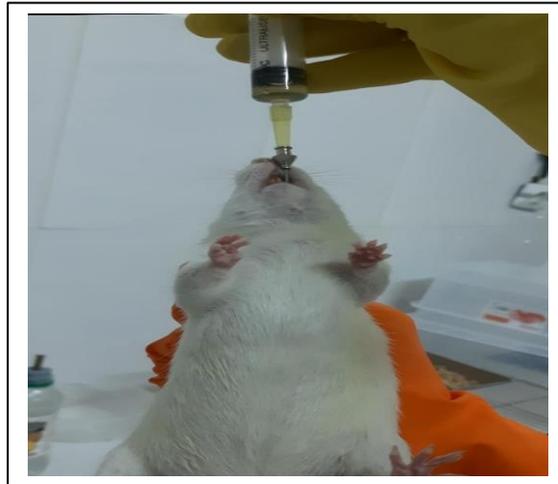
### I.2.2. Traitement des rats par l'extrait de *Pulicaria odora*

L'administration de l'extrait a été effectuée par gavage à l'aide d'une sonde gastrique durant 10 jours (une fois par jour).

Les rats ont été répartis aléatoirement en quatre groupes :

- Un groupe témoin (n=3) qui a reçu un gavage d'environ 1ML de l'eau physiologique (selon le poids corporel) (Na Cl).
- Un groupe témoin plante (n=3) qui a reçu un gavage d'environ 1ML de l'extrait de la plante (selon le poids corporel).

- Un groupe (n=3) stressé par Nage forcée (prétest 15 min et test 5 min le lendemain en même temps) et reçu un gavage d'environ 1ML de l'eau physiologique (selon le poids corporel) (Na Cl).
- Un groupe (n=3) stressé par Nage forcée (prétest 15 min et test 5 min le lendemain en mem temps) et reçu un gavage d'environ 1ML de l'extrait de la plante (selon le poids corporel).



**Figure 12** : administration d'extrait de la plante *Pulicaria odora*

### **I.2.3. Etude comportementale**

À l'issu des 10 jours de l'expérimentation, trois tests de comportement ont été entrepris afin d'évaluer l'effet de *Pulicaria odora* sur le comportement anxio-dépressif chez les rats :

- Le test nage forcée (FST: forced swim test)
- Le test du labyrinthe en croix surélevée (Elevated plus maze)
- Le test Light/Dark Box.

#### **I.2.3.1. Procédure de la nage forcée**

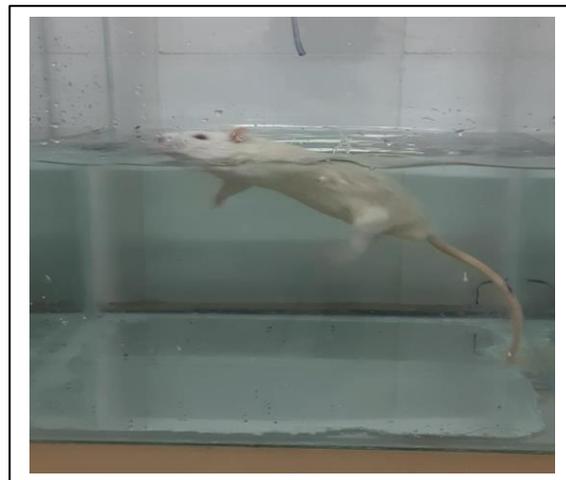
Le test de la nage forcée chez les rats est un modèle comportemental pré clinique qui possède une bonne validité prédictive et est largement utilisé pour déterminer l'efficacité des médicaments antidépresseurs (ADS) (**Borsini et Meli, 1988**).

Le test de la nage forcée (**Porsolt et al., 1978**) est un test comportemental qui consiste à induire chez le rat le désespoir en plaçant l'animal naïf pendant quinze minutes dans un aquarium de 54cm de hauteur sur (34×60cm) de surface de base. Cette dimension permet de

s'assurer que le rat ne pourra pas s'échapper en s'agrippant aux bordures du dispositif. L'aquarium est rempli d'eau de (à 26 C°) jusqu'à une hauteur de 40 cm, dans le but de s'assurer que le rat ne se servira pas de ses membres inférieurs pour se maintenir à la surface et donc l'obliger à nager. La procédure de la nage forcée (FST) chez le rat se déroule en deux phases :

Le pré test et le test, séparés par un intervalle de 24 heures. Lors du pré-test, le rat est placé pendant quinze minutes dans l'aquarium rempli d'eau. A la fin de la session, l'animal est immobile. Le jour suivant, l'animal est replongé dans l'aquarium pendant cinq minutes.

Le comportement de l'animal dans le dispositif est filmé à l'aide d'une caméra vidéo. Ensuite on procède à la lecture des séquences et la mesure du temps d'immobilité, de nage et d'escalade. Le test de la nage forcée est associé à un test open Field pour confirmer le faux positif et le faux négatif.



**Figure 13 :** Test de nage forcée.

### **I.2.3.2. Procédure du Plus maze test**

Le dispositif est sous forme de croix élevée à une hauteur de 40 à 60 cm du sol. Le dispositif se compose d'une partie centrale (10 × 10 cm), de deux bras protégés ouverts sans parois (50 × 10 × 50 cm) qui s'opposent à deux autres bras, perpendiculaires aux précédents, fermés par des parois.

Le test dure 10 minutes et débute lorsque le rat est placé au centre du labyrinthe, face à un bras ouvert. Un animal qui explore les bras ouverts sera décrit comme étant « peu anxieux » et un animal qui reste confiné dans les bras fermés du dispositif sera lui décrit comme étant « anxieux ».

Deux types de variables sont relevés : des variables classiques (**Lister, 1987 ; Pellow et al., 1985**) et des variables plus éthologiques tirées du répertoire comportemental défensif des rongeurs (**Rodgers et Johnson, 1995**).



**Figure 14 :** Test de Labyrinthe en Croix Surélevée.

### **I.2.3.3. Procédure Light/Dark Box**

Notre cage Light/Dark permet d'effectuer le test Light/Dark Conflict de manière pratique. La Light/Dark Box est un outil caractéristique utilisé dans l'évaluation de l'anxiété : l'appareil se compose d'une simple chambre divisée en un compartiment sombre et un compartiment clair. Les rongeurs préfèrent les zones sombres aux zones claires : cependant, lorsqu'ils sont présentés dans un nouvel environnement, les rongeurs ont tendance à explorer.

Ces deux émotions conflictuelles mènent à des symptômes d'anxiété observables. Les souris peuvent se déplacer librement entre les deux chambres. Le nombre d'entrées dans la chambre claire, la durée du séjour et les comportements exploratoires associés, détectés par un système de traçage vidéo, sont des paramètres fiables pour évaluer les effets anxiolytiques qui peuvent être utiles pour identifier et/ou cribler les agents anxiolytiques et anxiogènes.

La cage est disponible pour les souris ou les rats ; le modèle standard a des parois transparentes sur le compartiment éclairé, mais un modèle en option avec des parois blanches opaques est également disponible. Notre modèle se compose d'une boîte externe et d'un insert noir, ce qui le rend pratique pour une utilisation en champ ouvert.

Dans le test de la boîte claire-foncée (LDB), un rongeur est placé dans une boîte avec deux chambres reliées par une entrée étroite. Une boîte est brillamment éclairée et beaucoup plus grande. L'autre boîte est sombre et beaucoup plus petite.

L'idée est que le comportement des rongeurs est conflictuel : le cerveau "défensif" protecteur de l'évolution veut rester dans la pièce sombre, car il se sent plus protégé des prédateurs. L'autre partie du cerveau est curieuse et veut explorer son nouvel environnement, même la zone très éclairée. Les rongeurs n'ont aucune formation pour effectuer cette tâche.

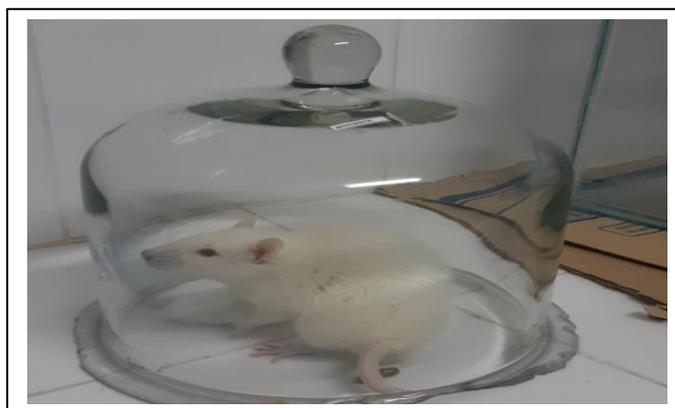


**Figure 15 :** Light/Dark Box.

#### **I.2.4. Dissection des animaux et prélèvement du sang et d'estomac**

Avant 1 jour de la dissection les rats ont été soumis à un jeûne pour faire en sorte que leurs estomacs étaient vides.

- Premièrement pour la dissection on a fait une anesthésie générale du rat par **Chloroforme**.



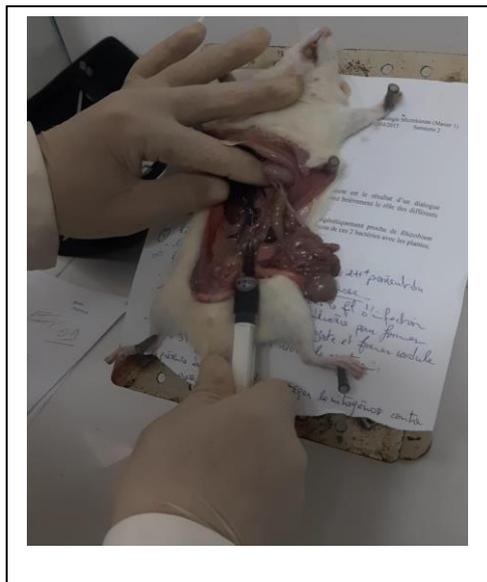
**Figure 16 :** Anesthésie du rat par Chloroforme.

- Ensuite, on met le rat en dos et fixe les membres antérieur et postérieur par des épingles.



**Figure 17** : Fixation du rat.

- Après la fixation et l'incisions du rat, On a fait un prélèvement du sang de l'aorte.



**Figure 18** : Prélèvement sanguin

- Le sang prélevé est recueilli dans vingt-quatre tubes :
  - douze tube **Héparine** pour faire dosée le **CRP**, **Glycémie** et **urée**.
  - douze tube **EDTA** pour faire dosée **FNS**.

- Finalement, on a fait un prélèvement d'estomac des quatre Lot
- **Prélèvement de l'estomac**



**Figure 19** : Estomacs des quatre lots.

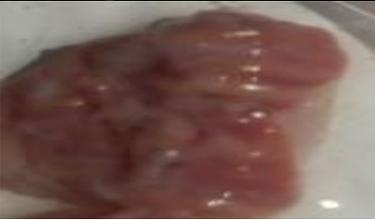
# **Chapitre II**

## **Résultats**

## II.1. Résultats de l'effet de stress par la nage forcé, et l'effet protecteur de

### L'extrait de *Pulicaria odora* contre les lésions gastriques

Tableau 2 :

Lots	Image de l'estomac	Les commentaires
Témoin sain		Les observations macroscopiques montrent que les estomacs des rats sains ne présentent presque aucune lésion.
Témoin traité		Les mêmes observations macroscopiques presque remarquent chez le groupe traité par l'extrait de <i>Pulicaria odora</i> , un aspect presque similaire à celui d'un estomac sain.
Nage forcée		La concentration de la muqueuse gastrique et la présence des œdèmes gastrique, est un début d'une lésion gastrique, ou ulcération dans la partie glandulaire de l'estomac qui était visible à l'œil nu (en jaune dans la figure)
Extrait +nage forcée		L'estomac de rats traité par l'extrait de <i>Pulicaria odora</i> , et exposé au stress par la nage forcée, ne présentent presque aucune différence avec le lot témoin sain ce qui confirme la propriété gastro-protectrice et anti inflammatoire de l'extrait de <i>Pulicaria odora</i> contre le stress.

## II.2. Résultats de comportements

**Tableau 3 : test de la nage forcé**

Groupe	Temps d'immobilité (s)	Temps de nage (s)	Temps d'escalade (s)
G1 Témoin sain	92 ± 24.42 secs.	103 ± 26.52 secs.	141 ± 48.42 secs.
G2 Témoin Plante	102 ± 65.22 secs.	194 ± 84.32 secs.	96 ± 44.52 secs.
G3 Nage forcée	209 ± 44.22 secs.	90 ± 41.22 secs.	88 ± 34.32 secs.
G4 nage forcé plante	108 ± 44.22 secs.	160 ± 14.22 secs.	130 ± 24.22 secs.

Dans nos résultats, nous avons démontré que le temps d'immobilité chez les rats témoin sain ( $92 \pm 24.42$  secs), et témoin plante ( $102 \pm 65.22$  secs), et plus court par rapport les rats exposés à la nage forcé avant 24h (le prés test) ( $209 \pm 44.22$  secs), Par ailleurs, le temps d'immobilité des rats traités au *Pulicaria odora* est court par rapport au temps mesuré chez les rats déprimés par le pré test de la nage forcé ( $108 \pm 44.22$  secs.vs $209 \pm 44.22$  secs).

En outre, nous avons trouvé que les temps de nage et d'escalade mesurés chez les animaux traités au *Pulicaria odora* et témoin sain et témoin plante sont plus importants que ceux mesurés chez les animaux déprimés par le pré test de la nage forcé.

### Evolution des paramètres du labyrinthe en croix surélevée :

**Tableau 4 : Le labyrinthe en croix surélevée**

Group	Temps dans les bras ouvert	Temps dans les bras fermés	Le temps d'entrée dans les bras ouverts	Le temps d'entrée dans les bras fermés	Nombre de redressement	Nombre d'isitation	Nombre de prises d'informations sur la profondeur
Témoin sain	132 ±2sec	21±2sec	4±1sec	3±1sec	8±2sec	128±3sec	26.86sec
Témoin plante	178±1sec	65±3sec	3±2sec	3±1sec	7±2sec	59±2sec	21.76sec
Déprimé nage forcée	116±2sec	230±2sec	2±1sec	6±2sec	5±3sec	29±s23ec	18.3sec
Plante+ nage forcée	185±3sec	104±3sec	3±1sec	5±2sec	6±2sec	32±sec	28.1sec

On observe que les animaux témoins sains et témoins traités et les animaux traités et exposé aux prés test de la nage forcé passent plus de temps dans les bras ouverts du dispositif (Tableau 4) par rapport aux animaux déprimés par le pré test de la nage forcé. En contrepartie, les animaux déprimés par la nage forcée passent plus de temps dans les bras fermés du labyrinthe. La locomotion des animaux traités au *Pulicaria odora* et des animaux témoins sains et témoins plante est supérieure à celle des animaux déprimés par la nage forcé. Ceci est observable par le nombre total d'entrées dans les bras ainsi que par le nombre de secteurs traversés dans le dispositif. Cette différence est due, en particulier, à des entrées fréquentes dans les bras ouverts du dispositif des animaux témoins sains et témoins traités. Cependant, ils font plus de retours dans les bras fermés chez les animaux déprimés par la nage forcée. Enfin, les animaux traités et les animaux sains effectuent plus de redressement que leurs homologues déprimés. Au niveau des variables éthologiques, le nombre de prises d'informations sur les profondeurs est supérieur chez les animaux traités et sains par rapport les déprimés par la nage forcée.

**Tableau 5 : Light /Dark Test**

<b>Group</b>	<b>Temps dans la chambre noire (s)</b>	<b>Temps dans la chambre claire (s)</b>	<b>Nombre d'entrée et sortie (s)</b>
<b>G1 Témoin sain</b>	263	6	31
<b>G2 Témoin Plante</b>	213	36	51
<b>G3 Nage forcée</b>	170	57	73
<b>G4 nage forcé plante</b>	241	9	50

On observe que les animaux témoins sains et traités par la plante passent plus de temps dans la chambre noire, par contre les animaux déprimés par la nage forcée préfèrent la zone claire. En rappellent que les rongeurs à l'état normaux préfèrent les zones sombres aux zones claires.

## II.3. Résultats des analyses médicale

- Résultats de FNS

### 1- Variation de globules blancs totale

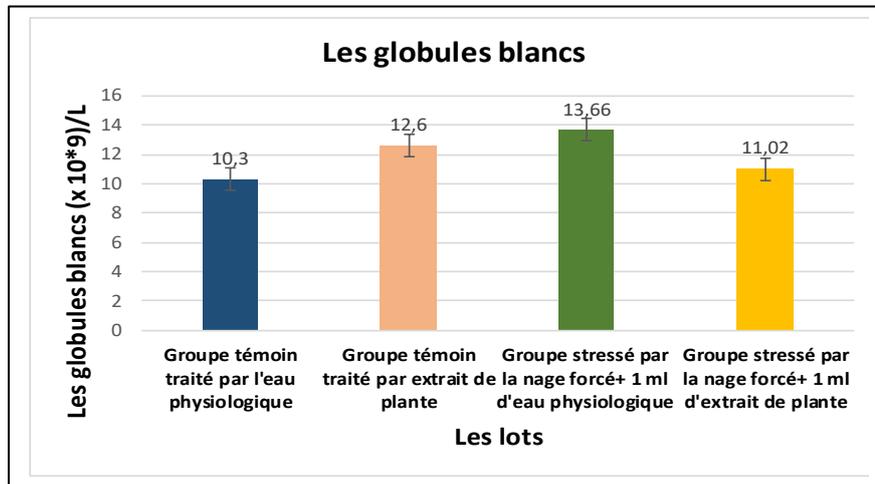


Figure 20 : les variations des globules blancs chez les différents groupes

Nos résultats montrent une augmentation de taux de leucocyte totale chez les rats de groupe exposé à la 1ere test de la nage forcé par rapport les autres groupes de notre protocole, et un taux proche au groupe témoin chez les rats traités par l'extrait de *Pulicaria odora* et exposé à la nage forcée.

### 2- Variation de taux de lymphocytes

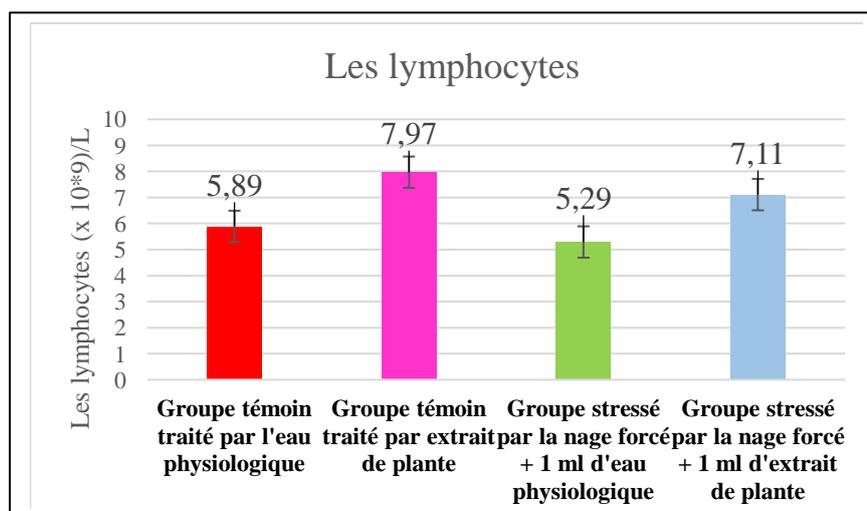
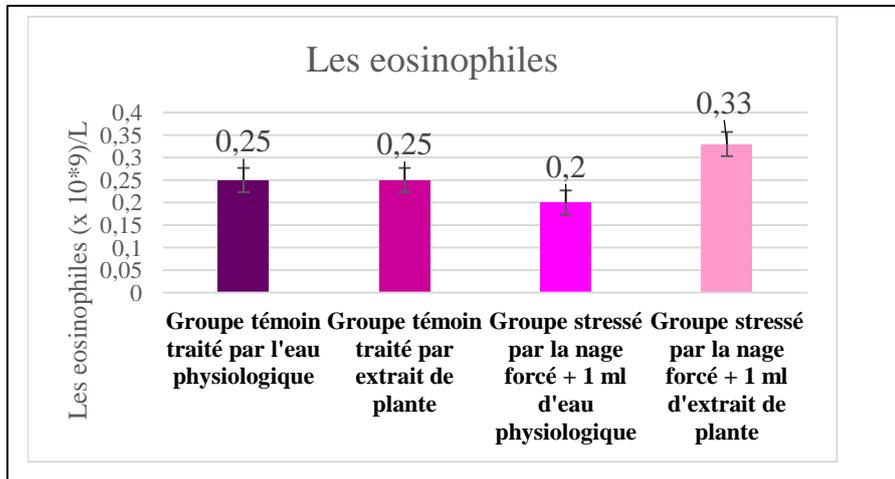


Figure 21 : variation de taux de lymphocytes chez les différents groupes

Dans nos résultats le stress par la nage forcée provoque une diminution de taux de lymphocyte (une lymphopénie) chez le groupe exposé à la 1ere teste de la nage forcée par rapport les autres groupes.

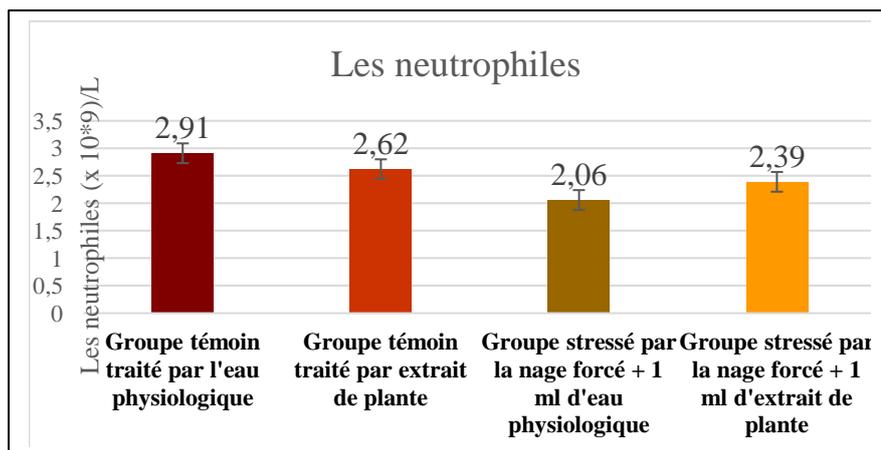
### 3- Variation de taux des éosinophiles



**Figure 22 :** variation de taux des éosinophiles chez les différents groupes

Les résultats présentent une eosinopenie chez les rats de groupe stressé par la nage forcée, par rapport les témoins sain et traité par l'extrait, et une augmentation chez le groupe traité par l'extrait et exposé à la nage forcée

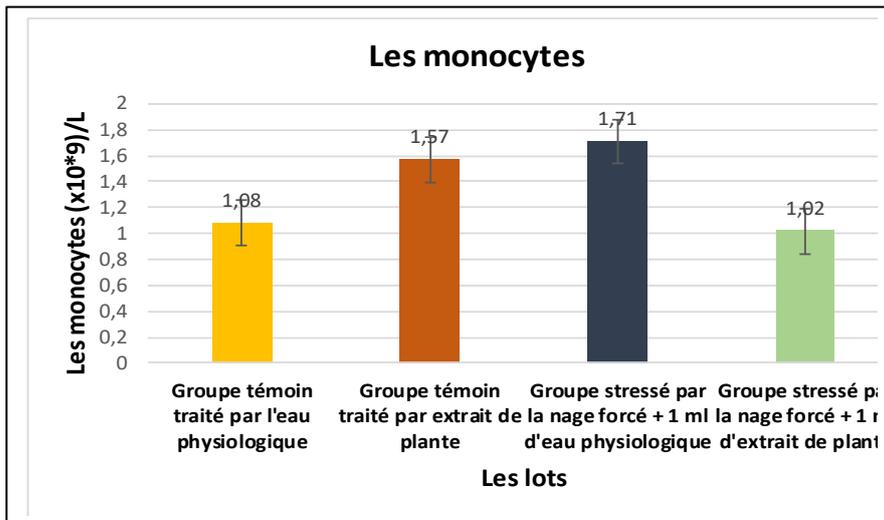
### 4- Variation de taux de neutrophiles



**Figure 23 :** Variation neutrophile chez les différents groupes.

Nos résultats présentent une neutropénie chez le groupe stressé par la nage forcée par rapport les autres groupes.

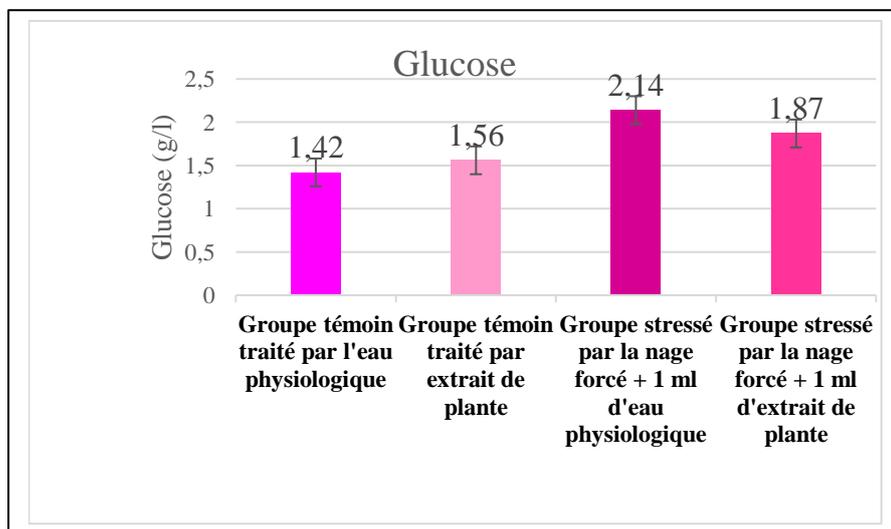
## 5- Variation de taux de monocytes



**Figure 24** : variation de taux de monocytes chez les différents groupes.

Concernant les variations de monocytose chez les différents groupes de notre expérience nous avons remarqué une monocytose, chez le groupe stressé par la nage forcée comparativement aux autres groupes.

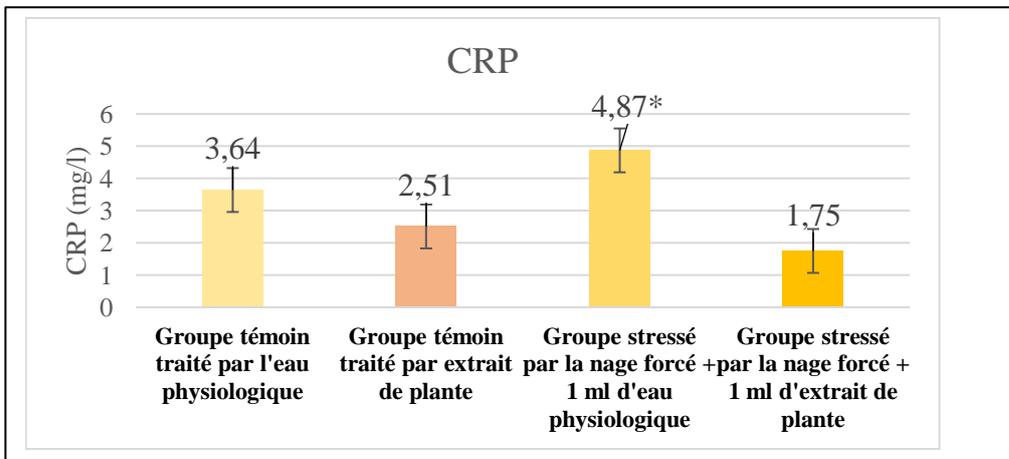
- **Variation de la glycémie chez les différents groupes**



**Figure 25** : variation de la glycémie chez les différents groupes

Le taux de la glycémie est élevé chez les rats stressés par rapport aux autres groupes, suivie par une légère augmentation de la glycémie chez le groupe traité par l'extrait et exposé à la nage forcée.

- **Variation de taux de protéine C réactive CRP**



**Figure 26 :** variation de taux de CRP chez les différents groupes

En remarque une augmentation significatif\* de taux de la CRP chez le groupe exposé à la nage forcée, en même temps une diminution de taux de la CRP chez le groupe traité par l'extrait de la plante et exposé à la nage forcée.

# **Discussion**

Le test de la nage forcé ou forced swimming test (FST), modèle animal de dépression, représente une situation stressante aversive à laquelle le rat ne peut pas s'échapper, et produit de l'immobilité, c.-à-d. un désespoir comportemental (**Borsini et Meli, 1988**). Le profil antidépresseur des drogues peut être examiné au moyen d'une FST, qui est l'un des essais les plus utilisés généralement pour évaluer l'activité d'antidépresseur parce qu'il est sensible à toutes les classes importantes des drogues antidépresseurs (**Porsolt et al., 1977**). Au cours du FST, les rats montrent des comportements actifs, c.-à-d., nage et escalade, aussi bien que le comportement passif, c.-à-d., immobilité. Les molécules qui diminuent la durée d'immobilité dans le FST sont considérées comme étant des antidépresseurs efficaces et indirectement à un effet anti-inflammatoire (**Porsolt et al., 1977**).

Dans notre étude (**tableau 3**), nous avons démontré que le temps d'immobilité chez les rats témoin sain ( $92 \pm 24.42$  secs), et témoin plante ( $102 \pm 65.22$  secs), et plus court par rapport les rats exposés à la nage forcé avant 24h (le pré test) ( $209 \pm 44.22$  secs), Par ailleurs, le temps d'immobilité des rats traités au *Pulicaria odora* est court par rapport au temps mesuré chez les rats déprimés par le pré test de la nage forcé ( $108 \pm 44.22$  secs vs  $209 \pm 44.22$  secs). En outre, nous avons trouvé que les temps de nage et d'escalade mesurés chez les animaux traités au *Pulicaria odora* et témoin sain et témoin plante sont plus importants que ceux mesurés chez les animaux déprimés par le pré test de la nage forcé. Ceci montre l'activité anti inflammatoire de l'extrait de la plante de *Pulicaria odora*.

D'autre par nos résultats (**Tableau 4**), montraient des niveaux bas d'anxiété au niveau du labyrinthe en croix surélevée chez les animaux traités à l'extrait de *Pulicaria odora*, où ils manifestent des comportements anxiolytiques (passent plus de temps dans les parties bras ouverts, les parties distales des bras ouverts et au centre du dispositif, nombre d'entrées et locomotion importants...). Cet effet pourrait également être le reflet de l'inhibition de la corticostérone et la diminution de facteurs inflammatoires pendant le pré test de la nage forcé (source de stress). (**frih et al ;2010**)

Concernant les variations de sous populations leucocytaires, dans nos résultats nous avons constaté une augmentation significative de taux de globules blancs totale, avec une diminution de taux de polynucléaires neutrophiles, et basophiles et éosinophiles, en parallèle nous avons remarqué une augmentation de taux de monocytes, et une diminution de taux de lymphocytes. Le système immunitaire, ensemble de leucocytes et de cellules accessoires assurant la défense

de l'organisme contre les microorganismes, a longtemps été considéré comme un système autonome. Il fonctionne en réalité en interaction permanente avec le système nerveux central.

En effet, le système immunitaire est sensible aux hormones libérées par ou sous le contrôle de l'axe hypothalamo-hypophysaire. L'action anti-inflammatoire des glucocorticoïdes naturels (cortisol, corticostérone) et de synthèse (dexaméthasone) est connue de longue date (**Munck et al 1987**), Chez le chat, une situation de stress entraîne d'importantes modifications de l'hémogramme, groupées sous le terme de « formule de stress ». Lors d'une situation de stress ponctuel (contention, prise de sang, peur, exercice, nage forcé, excitation...), on observe une leucocytose secondaire à la sécrétion l'adrénaline, due, outre à une augmentation du flux sanguin, à une d'émargination des neutrophiles qui se décollent des parois endothéliales et une « pseudo-neutrophilie » est observée sur l'hémogramme (**Breine et al., 2014**). En parallèle la mobilisation des lymphocytes issus du conduit thoracique et la réduction de leur chimiotactisme entraîne une lymphocytose toutefois de courte durée (persiste 20-30 minutes). En revanche, cette lymphocytose est rare chez le chien, davantage observée chez le chiot. Dans les cas extrêmes de stress, une leucocytose est observée sous l'effet des glucocorticoïdes endogènes :

La leucocytose peut atteindre jusqu'à  $40.10^9/L$  et se caractérise par une neutrophilie, lymphopénie et éosinopénie (**Carroll J E et al.,2011**). Les glucocorticoïdes diminuent les lymphocytes et les éosinophiles en favorisant leur séquestration dans les poumons et la rate et en empêchant leur production par la moelle osseuse. A terme, les glucocorticoïdes peuvent même causer l'involution du tissu lymphoïde (**Liu Y Zet al.,2017**). Chez le chien on peut en plus rencontrer une monocytose (**Carroll J E et al.,2011**). La morphologie des types cellulaires n'est néanmoins pas modifiée (**Harpaz I et al.,2014**). Ces perturbations de l'hémogramme (leucocytose, neutrophilie, lymphopénie) sont notamment retrouvées chez le chien 3 heures après un stress lié au transport (conditions), Ceci est cohérents avec les résultats obtenus et présentés dans les figures (20,21,22,23,24).

Concernant l'effet anti ulcéreux de l'extrait de la plante de *Pulicaria odora*, nous avons constaté quelque gouttes ou de trace du sang du lot stressé par la nage forcée, et en même temps aucun trace du sang dans les deux lots témoins sain et traité par l'extrait de la plante, aussi en a remarqué l'effet protecteur de l'extrait de la plante de *Pulicaria odora* chez les rats stressés par la nage forcé. Le stress est également générateur d'ulcères digestifs. Une suractivation du système nerveux orthosympathique augmente la production d'acide gastrique. En excès, l'acide gastrique agresse la barrière épithéliale naturelle superficielle formée entre autres par les

mucines, provoquant ainsi des ulcères. L'administration de cortisone chez l'homme et chez le rat diminue considérablement la présence de mucines faisant apparaître des ulcères muqueux **(Moghdame G et al.,2013)**. La mise en évidence clinique des ulcères repose sur l'apparition d'une hématomèse (correspond à un rejet de sang lors de vomissements) et/ou d'une hématochésie (correspond à un rejet de sang en nature lors d'émission de selles). Le stress comme étant un mécanisme complexe, fait intervenir l'activation de l'axe neuroendocrinien, il va déclencher une libération en cascade des molécules cellulaires principalement l'interleukine 2 qui est généralement diminuée en cas de stress **(Blouin et al, 2006)**, aussi les prostaglandines E2, qui jouent un rôle protecteur au niveau de l'estomac en inhibant la sécrétion acide et en stimulant la production locale de mucus. Il a été rapporté que dans le cas d'un ulcère lié au stress, les prostaglandines PGE2 et PGI2 sont significativement diminuées **(Martins et al., 2014)**. Une diminution importante de l'activité de l'oxyde nitrique synthase est observée lors des lésions gastriques induites par le stress **(Blouin et al, 2006)**, l'oxyde nitrique (NO) est connu pour avoir un effet protecteur sur tractus gastro-intestinal. Des études précliniques ont démontré que NO participe au maintien de l'intégrité de la muqueuse gastrique, l'inhibition de l'adhérence des leucocytes à l'endothélium et l'agrégation des neutrophiles, et la réparation des dommages induits par les AINS. En outre, le NO est un vasodilatateur et médie flux sanguin gastrique **(Balogun et al., 2015)**.

Le peu de travaux disponibles sont axés sur l'effet des huiles essentielles. Ainsi, des huiles essentielles extraites des racines de cette plante **(Ezoubeiri et al, 2005, Hanbali et al, 2005)**, se caractérisent par une activité antibactérienne et antifongique et anti inflammatoire. Cependant, des travaux menés avec différentes espèces du même genre, notamment des extraits de polyphénols méthanoliques de l'espèce *Pulicaria dysenterica* sont actifs sur les différentes souches bactériennes (un effet anti inflammatoire) **(Bahman et al, 2002)**.

Concernant le taux de la glycémie Lors d'une prise de sang ou d'urine, plusieurs marqueurs biochimiques peuvent être altérés lors de stress. Des valeurs en dehors de l'intervalle des valeurs usuelles, pouvant résulter de l'activation de l'axe corticotrope et du système nerveux orthosympathique. Les catécholamines stimulent la libération de glucose par l'action de divers mécanismes directs ou indirects. Elles stimulent la glycolyse via les récepteurs  $\alpha 1$  et  $\beta 2$  adrénergiques du foie, et dans les muscles via les récepteurs  $\beta 2$  adrénergiques. Elles inhibent également la sécrétion d'insuline par le pancréas par des mécanismes  $\alpha 2$  adrénergiques et réduisent l'utilisation de glucose par les tissus insulino-dépendants **(Rohleder N.,2019)**. Ainsi, les catécholamines participent de plusieurs façons à la mise en place d'une hyperglycémie Ceci

est cohérent avec les résultats obtenus de dosage de la glycémie chez les différents groupes de notre protocole. Ou nous avons constaté une hyperglycémie chez les rats stressés par la nage forcée, et des valeurs normales chez les deux lots témoins, et chez le lot traité par l'extrait et en même temps exposé à la nage forcée (effet protecteur et antidépresseur de la plante).

La Protéine C-réactive (CRP) est une protéine produite par les hépatocytes suite à un état inflammatoire aigu ou chronique. C'est un marqueur non spécifique de l'inflammation qui est associé à plusieurs pathologies, notamment la maladie coronarienne, les AVC et les maladies vasculaires périphériques, le stress chronique et aiguë (**kachouchi A et al 2019**), parmi les manifestations physiologiques du stress chronique on retrouve l'inflammation. Plusieurs études ont prouvé que le stress chronique ou l'anxiété ont tendance à augmenter le taux de CRP dans le sang. Le changement d'environnement chez les personnes anxieuses aurait aussi un impact sur l'augmentation de la protéine C réactive. (**Redker P M., 2013**). Cela confirme les résultats de notre étude où nous avons remarqué une augmentation significative du taux de la CRP chez les rats stressés par la nage forcée par rapport les autres groupes, en même temps nous avons remarqué l'effet préventive de l'extrait de *Pulicaria odora* contre les inflammations quel que soit la cause de l'inflammation.

# **Conclusion**

Dans cette étude, nous avons utilisé un modèle animal d'inflammation induite par le stress par nage forcée pour évaluer l'effet protecteur de l'extrait de *Pulicaria Odora* contre l'inflammation et son effet sur le comportement émotionnel et l'ulcération ou la lésion gastrique chez les rats.

D'après les résultats obtenus, nous pouvons conclure que l'extrait de *Pulicaria odora* a une activité anti-inflammatoire qui se manifeste par l'amélioration du comportement actif, l'activité locomotrice et la réduction de l'anxiété chez les rats soumises au tests Light / Dark box et labyrinthe en croix surélevé.

Il a également été observé et confirmé dans l'analyse des résultats de la nage forcée chez des rats traités avec l'extrait de *Pulicaria odora* présence d'un effet anti-inflammatoire et propriété gastro-protectrice contre le stress.

C'est pourquoi cette plante pourrait être candidate à une nouvelle approche dans le traitement de la dépression, de l'anxiété, de l'inflammation et des ulcères d'estomac.

**Référence**

**Bibliographique**



\*Abdel-Lateff. A; Konig. G. M; Fish.K. M, Holler. U; Jones. P. G; Wright. A. D. (2002). New antioxidant Hydroquinone Derivatives from the the Algicolous Marine Fungus Acremonum Sp. Journal of Natural Products,65. P 1605-1610.

\*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.

\*Ader R. Interactions between the nervous system and the immune system. Psychoneuroimmunology 1981; New York. Academic press.

\*Aouadi Siham, Bouguettaya Randa Kadi Ghada, Kadi Ghada. Immunité et vieillissement. SNV. STU, 2020.

\*Aurélié Célérier. Etude des effets du stress sur les processus de restitution mnésique chez la souris normale ou alcoolisée : approches comportementales, pharmacologique et neurobiologique. Bordeaux 1, 2002.



\* Batteux F., Chereau C. et Weill B. (2003). Réaction inflammatoire, conduite à tenir : Aspects biologiques et cliniques ; in <>ed. De Boeck supérieur, 1 ère éd, Bruxelles, Belgique.

\*Bahman N., Gholan reza A., Parivash G. (2002). Antimicrobial Activity of Pulicaria dysenterica L. Iranian Journal of Pharmaceutical Research, 1. P 31-32.

\*Balogun, S. O., Damazo, A. S., & de Oliveira Martins, D. T. (2015). Helicteres sacarolha A. St.-Hil. et al.: gastroprotective and possible mechanism of actions in experimental animals. Journal of ethnopharmacology, 166, pp. 176-184.

\*Beg.S., Swain.S., Hasan.H., Barkat.M.A., Md Sarfaraz .H. (2011). Systematic review of herbals as potential anti-inflammatory agents : Recent advances, current clinical status and future perspective. Pharmacognosy Reviews 5(10): 120-137.

\*BENKINOIR RACHID. Thèse de Doctorat. Constantine 2007

\*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.

\*Benedetti F, Aggio V, Pratesi ML, Greco G, Furlan R. Neuroinflammation in Bipolar Depression. *Front Psychiatry*. 2020;11:71.

\*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.

\*Blaschek.W, Hainsel.R, Keller.K, Reichling.J, Rimpler.H, Schneider.G. H. *Handbuch der Pharmazeutischen Praxis*, vol 2: Drogen A-K. New York: Springer Publishing; 1998. p. 526.

\*Blouin, J. M., Chaves, V. E., Bortoli, S., & Forest, C. (2006). Effet des acides gras sur l'inflammation et le cancer. *Oléagineux, Corps gras, Lipides*,vol. 13, no.5, pp.331- 336.

\*Boumaraf M., Mekkiou R., Benyahia S., Chalchat J.C., Chalard P., Benayache F., Benayache S., (2016). Essential Oil Composition of *Pulicaria undulata* (L.) DC. (Asteraceae) Growing in Algeria, *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*; 8(5). P 746-749.

\*Borsini, F., Meli, A. Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity? *Psychopharmacology* 1988; 94, 147–160.

\*BREINES J.G., THOMA M.V., GIANFERANTE D., HANLIN L., et al., « Self-Compassion as a Predictor of Interleukin-6 Response to Acute Psychosocial Stress », *Brain, Behavior, and Immunity*, 37, 2014, p. 109-114. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2013.11.006>.



\*Calvano SE, Xiao W, Richards DR (2005). A network-based analysis of systemic Inflammation in humans. *Nature*, 437, pp. 1032-1037.

\*Canivet A., Audiffren M.2015. Activité physique et vieillissement cognitif: effets modulateurs du gène du facteur neurotrophique dérivé du cerveau 4(110):129-142.

\*Capuron L, Miller AH. Immune system to brain signaling: neuropsychopharmacological implications. *Pharmacol Ther*. mai 2011;130(2):226-38.

\*Carroll J.E., Low C.A., Prather A.A., Cohen S., et al., « Negative Affective Responses to a Speech Task Predict changes in Interleukin (IL)-6 », *Brain, Behavior, and Immunity*, 25(2), 2011, p. 232-238. <https://doi.org/10.1016/j.bbi.2010.09.024>

\*Celine ramdani, les maladies induites par le stress. Comité d'étude de la défense nationale.2023, page32 à40.

\*Charles Duyckaerts, pièrefourret et jean\_jacqueshauw ;(2003). Anatomie pathologique, niveau PCEM2.

\*Coussens LM, Werb Z. (2002). Inflammation and cancer. Nature ; 420: 860-7rmacie, Université Toulouse, 299p.

\*Cotman et Berchtold. Physical activity and the maintenance of cognition : Learning from animal models. Volume 3, Issue 2, Supplement, April 2007, Pages S30-S37

\*Cronquist A.J. (1988). The evaluation and classification of flowering plants, 2nd. Edit., New York, New York Bot.Garden. P 566.



\*Dantzer R. and Capuron L. 2017. Inflammation-associated depression: evidence, mechanisms and implications.Vol 31, Springer Nature, Suisse, 355p.

\*David Langlais. Génomique fonctionnelle des cellules corticotropes hypophysaires : contrôle génétique de la gestion systémique des stress.

\*Deak T, Bellamy C, D'Agostino LG. Exposure to forced swim stress does not alter central production of IL-1. Brain Res. 2003 ; 972 (1-2): 53-63.

\*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.

\*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.

\*Dorseman 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.



\* Emberger, L., Chadeaud, M. (1960). *Traité De Botanique*. Edition : Masson & Cie, Tome II, Paris. P 1540.

\* Elisabeth Algava, Dominique Chouanière, Cohidon Christine, Jean-Yves Dubré, France Kittel, Annette Leclerc, Michel Le Moal, Marc Loriol, Marie-Pierre Moisan, Isabelle Niedhammer, Valérie Pezet-Langevin, Catherine Sermet, Hélène Sultan-Taieb, Laurence Weibel. *Stress au travail et santé : situation chez les indépendants*. Institut national de la santé et de la recherche médicale (INSERM), 2011.

\* Elodie Bacou. *De l'importance des médiateurs du stress dans le contrôle de l'immunité*. Nantes, Ecole nationale vétérinaire, 2017.

\* Emanuel Besnier, Thomas Clavier, Hélène Castel, Pierrick Gandolfo, Fabrice Morin, M-C Tonon, C Marguerite, B Veber, B Dureuil, Vincent Compère. *Modulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien par l'utilisation des agents hypnotiques dans le contexte chirurgical*. *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation* 33 (4), 256-265, 2014.

\* Ezoubeiri A., Gadhi C.A., Fdil N., Benharref A., Jana M., Vanhaelen M. (2005). *Isolation and antimicrobial activity of two phenolic compounds from Pulicaria odora L*. *Journal of Ethnopharmacology* 99. P 287–292.

\*-Ezoubeiri A., Gadhi C.A., Fdil N., Benharref A., Jana M., Vanhaelen M. (2005). *Isolation and antimicrobial activity of two phenolic compounds from Pulicaria odora L*. *Journal of Ethnopharmacology* 99. P 287–292.

\*Ezoubeiri A, Gadhi CA, Fdil N, Benharref A, Jana M et Vanhaelen M. (2005). *Isolation and antimicrobial activity of two phenolic compounds from Pulicaria odora L*. *Journal of Ethnopharmacology*. 99, 287–292.

Ezoubeiri A., Gadhi C.A., Fdil N., Benharref A., Jana M., Vanhaelen M. (2005). *Isolation and antimicrobial activity of two phenolic compounds from Pulicaria odora L*. *Journal of Ethnopharmacology* 99. P 287–292.



\*Fadwa, E.L.H., Mohamed, A., Aicha, E., Chems, E.A.G, Fouad, M., Ahmed, B., Amparo M.B. et H. Bovra (2005). Chemical Composition and Antibacterial Activity of Essential Oils of *Pulicaria odora* L., *J. of Ethnopharm.*, 99:399-401.

\*Flavin Bessaguet, Valentine Suteau, Alexis Desmoulière L`axe hypothalamo-adénohypophysaire. *Actualités Pharmaceutique* 62 (623), 57-61, 2023.

\*Fourrier 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.

\*Frih H., Sahraoui L., Frih N., Toumi L., Bairi A., Tahraoui A., Maurel D., Siaud P. Facteurs prédictifs de la survenue du stress post traumatique chez des individus ayant vécu deux évènements de vie majeurs (tremblement de terre et terrorisme en Algérie): Réponse corticotrope et prolactinique à une faible dose de Dexamethasone (0.5mg). *L'Evolution psychiatrique*. 2010.



\*Jean-Philippe Michaud. *Phagocytes mononucléaires dans la maladie d'Alzheimer : Caractérisation et stimulation de mécanismes*. Québec, Canada, 2015.

\*JIANGSU New Medical College (Ed.), *Dictionary of Traditional Chinese Medicines*, Shanghai Scientific and Technological Publishing House, Shanghai, 1986, p. 80.

\*JIANGSU, New Medical College. In *Dictionary of Traditional Chinese Material Medica*; Shanghai People's Press, 1977; Vol. 2, p 2216.



\*Hamel T. et Meddad-Hamza A. (2016). Note sur les Orchidées de la péninsule de l'Edough (Nord-Est algérien). L'Orchidophile, 211 (4). 79-86.

\*HARBORNE.J.B, SWAIN.T. 1969, Perspectives In Phytochemistry, Academic Press, London, New York.

\*HARPAZI I., ABUTBUL S., NEMIROVSKY A., GAL R., et al., « Chronic Exposure to Stress Predisposes to Higher Autoimmune Susceptibility in C57BL/6 Mice: Glucocorticoids as a Double-Edged Sword », European Journal of Immunology, 43(3), 2013, p. 758-769. <https://doi.org/10.1002/eji.201242613>. Erratum in European Journal of Immunology, 43(11), 2013, p. 3076. <https://doi.org/10.1002/eji.eji201370117>.

\*Houssemedine Yahyaoui. Conception d'un jeu sérieux pour la prévention et la gestion du stress lié au travail. Université du Québec à Chicoutimi, 2016.



Ilia J Elenkov.Glucocorticoids and the Th1\Th2 balance.Annals of the new york Academy of Sciences 1024 (1),138-146,2004.



\*George P Chrousos.The hypothalamic–pituitary–adrenal axis and immune-mediated inflammation. New England Journal of Medicine 332 (20), 1351-1363, 1995.

\*GONZALEZ-ROMERO, M.A., VILLAESCUSA-CASTILLO, L., DIAZ-LANZA, A.M. (2000). Sesquiterpene lactones from *Inula montana* L. Z Naturforsch C, 55(9-10): 697-700.

\*GONZALEZ-ROMERO, M.A., VILLAESCUSA-CASTILLO, L., DIAZ-LANZA, A.M., BARTOLOME-ESTEBAN, C., FERNANDEZ-MATELLANO, L. (2001). Phytochemistry and pharmacological studies of *Inula montana* L. Recent Research Developments in Phytochemistry, 5: 255-268.

\*Gosselin T.2016. Animal Antidépresseurs, neuroinflammation et maladie d'alzheimer.Neurosciences. Thèse de Doctorat, Université François-Rabelais de Tours, Français, 133p.

\*Goetz P. 2018. Traiter la dépression en 2018. Phytothérapie 16(1) : 38.

\*Gosselin T.2016. Animal Antidépresseurs, neuroinflammation et maladie d'alzheimer.Neurosciences. Thèse de Doctorat, Université François-Rabelais de Tours, Français, 133p.

\*GUIGNARD.J.L. 1994, Abrégé Botanique, 9ème Ed.204.

\*Gurtner G. C., Werner S., Barrandon Y., Longaker M. T. (2008). Woundrepair and regeneration. Nature 453, 314–321\*Medzhitov R,(2008) origin and physiologicalroles of inflammation. Nature, 454, pp. 428-435.

{M}

\*Kachouchi A., Sebbani M., Akmmar S., Berghalout M., Adali I. Protéine C-réactive et agitation chez des patients atteints de schizophrénie : suivi d'une cohorte avec groupe témoinC-reactive protein and agitation in patients with schizophrenia: A cohort study with a control group 2019 .11.007

\*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.

{L}

\*LAVAGNE A (2006) La végétation des bas-marais du vallon du Lauzanier Larche (Alpes-de-Haute-Provence, France) -.06, p. 41- 57 - Départ./Région : , Le Journal de Botanique, 1, N°34.

\*Laura Oberhaus, Malorie Gelinass, Bernadette Pinel-Alloul, Anas Ghadouani, Jean-François Humbert (2007).Grazing of two Planktothrix species by Daphnia pulicaria : potential for bloom control and transfer of microcystins *Journal of Plankton Research*, Volume 29, Issue 10, October 2007, Pages 827–838,

\*LIU Y.Z., WANG Y.X. & JIANG C.L., « Inflammation: the Common Pathway of Stress-Related Diseases », *Frontiers in Human Neuroscience*, 11, 316, 2017.  
<https://doi.org/10.3389/fnhum.2017.00316>.

\*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.

\*Loukas Papargyris. Mécanismes de génération des macrophages immunorégulateurs humains : rôle de l'axe IL-27/Adénosine/PGE2. Université d'Angers, 2019.



\*Matschke V., Theiss C., Matschke J. (2019). Oxidative stress: the lowest common denominator of multiple diseases. *Neural Regen Res.* 14 (2): 238-241.

\*Magalhaes LM, Segundo MA, Reis S, Lima JLFC. (2006). Automatic method for determination of total antioxidant capacity using 2,2-diphenyl-1-picrylhydrazyl assay. *Anal Chim Acta*; 558. P 310-318.

\*Manjie Wang, Kimberly J Saudino. Emotion regulation and stress. *Journal of Adult Development* 18, 95-103, 2011.

\*Marie-Pierre Moisan, Michel Le Moal. Le stress dans tous ses états. *Médecine/sciences* 28 (6-7), 612-617, 2012.

\*Martins, J. L. R., Rodrigues, O. R. L., da Silva, D. M., Galdino, P. M., de Paula, J. R., Romão, W., ... & Costa, E. A. (2014). Mechanisms involved in the gastroprotective activity of *Celtis iguanaea* (Jacq.) Sargent on gastric lesions in mice. *Journal of ethnopharmacology*, 155(3), 1616-1624.

\*Meriem Dahmam, Imane Taib. Synthèse bibliographique sur les kisspeptines dans la fonction de reproduction : aspects physiologiques et physiopathologiques. Université Mouloud Mammeri, 2020.

\*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.

\*Moghaddam G., Sharifzadeh M., Hassanzadeh G., Khanavi M. & Hajimahmoodi M. (2013). Anti-Ulcerogenic Activity of the Pomegranate Peel (*Punica granatum*) Methanol Extract. *Food & Nutr Sci.* 4: 43-48.

\*Munck A., Naray-Fejes-Toth A., Guyre .PM. Mechanism of glucocorticoid actions on the immune system. In: Berczi I and Kovacs K (eds) *Hormones and Immunity* 1987; 20–37.



\*Nadia Kaouane. Mémoire émotionnelle normale et pathologique : implication des glucocorticoïdes intra-hippocampiques. Bordeaux 1, 2010

\*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.



\*OKUDA.T. (Ed.), *Encyclopedia of Natural Medicine*, vol. 1, Hirokawa, Tokyo, 1986, p. 64.P



\*PARIS.R.R, MOYSE.H. 1971, *Précis de matière Médicale*, Tome III. Paris, 397.

\*PAULIAN.P. (1967), *guide pour l'Etude de quelque plantes Tropicales*, Ed. GauthierVillards, Paris.

\*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.

\*PEREIRA R. C., P. DA GAMA B. A., TEIXEIRA V. L., YONESHIGUE-VALENTIN Y. Y., *BRAZ. J. Bio.* (2003), 63, (4), 667-672.

\*Porsolt R.D., Anton G., Blavet N., Jalfre M. Behavioral despair in rats : A new model sensitive to antidepressant treatment. *Eur. J. Pharmacol.* 1978 ; 47, 379-391.

\*Porsolt R.D., LePichon M., Jalfre M. Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature* 1977 ; 266, 730–732.



\*QUEZEL.F, SANTA.S. 1962-1963, Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales, Vol. 1-2. Ed. CNRS, Paris France.



\*Rameau J.C., Mansion D., Dumé G., Gauberville C. (2008). Flore forestière française. Tome II, Région méditerranéenne. P 2419.

\*Ridker PM. C-reactive protein a simple test to help predict risk of heart attack and stroke. *Circulation* 2013;108(12):81–5.

\*Roubaudi L. (2011). Compte rendu de la section botanique dans les îles d'hygères du 14 au 16 mai 2011. In *Bulletin mensuel de la société linnéenne de lyon*, 80 (9-10). P 227-238.

\*RODRIGUEZ, R., TOWERS, G. H. N., MITCHELL, J. C. (1976). Biological activities of sesquiterpene lactones. *Phytochemistry*, 15: 1573-1580.

\*Rosenblat JD, McIntyre RS. Bipolar Disorder and Immune Dysfunction: Epidemiological Findings, Proposed Pathophysiology and Clinical Implications. *Brain Sci.* 30 oct 2017;7(11).

\*Ross Grant ,Hassan M Naif, Sophie J.Thuruthyil, vimal Kapoor , Increased kynurenine pathway metabolism has been implicated in the etiology of AIDS dementia complex (ADC). The rate-limiting enzyme for this pathway is indolamine 2,3-dioxygenase (IDO). We tested the efficacy of different strains of human immunodeficiency virus type 1 (HIV1-BaL, HIV1-JRFL, and HIV1-631) to induce IDO in cultured human monocyte-der... Jun 2000.

\*ROHLEDER N., « Stress and Inflammation—The Need to Address the Gap in the Transition between Acute and Chronic Stress Effects », *Psychoneuroendocrinology*, 105, 2019 p. 164-171. <https://doi.org/>.

\*RUSTENHOVEN J. & KIPNIS J., « Brain Borders at the Central Stage of Neuroimmunology », *Nature*, 612(7940), 2022, p. 417-429. <http://dx.doi.org/10.1038/s41586-022-05474-7>.



\*Shahidi F., Janitha P.K., et Wanasundara P. (1992). Phenolic Antioxidants. Critical reviews in food science and Nutrition. 32. P 67-102.

\*Simon Idelman, Jean Verdeti. CHAPITRE 6 LES GLANDES SURRÉNALES. Endocrinologie et communications cellulaires, 221-276, 2021.

\*Sonia J Lupien, Bruce S McEwen, Megan R Gunnar, Christine Heim. Effects of stress throughout the lifespan on the brain, behaviour and cognition. Nature reviews neuroscience 10 (6), 434-445, 2009.

\*Swynghedauw Bernard, (2009). Quand le gène est en conflit avec son environnement (une introduction à la médecine darwinienne). 366, pp. 131-132.



\*Tardio.J, PascuaL.H, Morales.R. 2002 Alimentos silvestres de Madrid, La Libreria, Madrid.

\*Touati N., Casas L., Mantell C., Martínez De La Ossa E. et F. Bedjou (2014). Green extraction methods of antioxidants from Pulicaria odorata. GPE – 4th International Congress on Green Process Engineering 7-10 April 2014 – Seville (Espagne).



\*Villar.L, Palacin.J.M, Calvo.C, Gomez.D, Monserrat.G. 1987. Plantas medicinales del Pirineo aragones y demas tierras oscenses, CSIC, Diputacion de Huesca, Huesca.

\*Vancassel S, Capuron L, Castanon N. Brain Kynurenine and BH4 Pathways: Relevance to the Pathophysiology and Treatment of Inflammation-Driven Depressive Symptoms. Front Neurosci. 2018;12:499.



\*Walters S., Judd Christopher S., Campbell Elizabeth A., Kellogg, Peter Stevens. (2002). Botanique systématique : Une perspective systématique. de boeck supérieur.France . P 467.

{2}

\*Yun-Zi Liu, Yun-Xia Wang, Chun-Lei Jiang. Inflammation : the common pathway of stress-related diseases. *Frontiers in human neuroscience*, 316, 2017.

{2}

\*ZIEMSEN T. & Kern S., « Psychoneuroimmunology—Cross-Talk between the Immune and Nervous Systems », *Journal of Neurology*, 254, 2007, p. II8-III1. <https://doi.org/10.1007/s00415-007-2003-8>. Erratum in: *Journal of Neurology*, 255(2), 2008, p. 309-310.

Année universitaire : 2022/2023 Présenté et soutenu par : CHALBAB Soumia  
ZIANE Ahlam

## L'effet anti inflammatoire de l'extrait de *Pulicaria odora* chez les rats stressés par la nage forcée

Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en IMC

**Résumé :** Le système immunitaire a longtemps été considéré par les immunologistes comme un système autorégulé. On savait que son fonctionnement pouvait être modifié par des facteurs d'environnement comme les événements de vie, mais ces influences étaient considérées comme des épiphénomènes. Ce n'est que depuis un peu plus d'une vingtaine d'années que le champ d'étude des interrelations entre le système nerveux et le système immunitaire a véritablement pris forme pour constituer une discipline scientifique autonome, la psycho-neuro-immunologie. Les biologistes du stress avaient montré, que l'exposition d'animaux de laboratoire à divers agents agresseurs, des chocs électriques douloureux par exemple nage forcée, altère la résistance de l'hôte aux infections virales, bactériennes ou parasitaires, et que cet effet est accompagné de modifications des titres en anticorps circulants.

Dans cette recherche, nous avons étudié les modifications et les inflammations installées et provoquées par la nage forcée chez les rats *wistar*, un modèle animal de stress, et en même temps essayé l'effet anti inflammatoire d'un extrait d'une plante médicinale largement utilisée comme poudre cicatrisante des plaies superficielles cutanées traditionnellement dans les régions de Skikda, Jijel et les Kabyles et autres régions de l'Algérie (*Pulicaria odora*). Dans notre expérimentation les rats ont été répartis en quatre lots expérimentaux chacun de trois rats de répétition, le premier lot comme un témoin sain, le deuxième comme témoin plante, le troisième comme un lot stressé par la nage forcée et le quatrième comme un lot traité par l'extrait et exposé après dix jours de traitement à la nage forcée. Une batterie de tests comportementaux a été effectuée après la fin de traitement, et les prélèvements du sang et d'estomacs des rats ont été effectués après dix jours de traitement, la numération de formule sanguine et quantification de la CRP, et de la glycémie ont été réalisés dans un laboratoire vétérinaire (ELEOS VET HOSPITAL) Djebel El Ouahch CONSTANTINE.

Notre étude confirme que le stress provoque des inflammations très claires au niveau de l'appareil digestif (ulcère d'estomac), et en même temps un effet protecteur et anti inflammatoire de l'extrait de la plante de *Pulicaria odora*.

**Mots clés :** *Pulicaria odora*, stress, anti inflammatoire, nage forcée. Axe corticotrope



