



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique Et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche
Scientifique



Université Constantine 1 Frères
Mentouri
Faculté des Sciences de la Nature et de
la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Département de Biologie Animale : قسم

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 Moléculaire et Cellulaire

N d'ordre :

N d'ordre :

Intitulé :

Évaluation de l'activité anti-inflammatoire et anxiolytique de l'extrait de *Mentha spicata* chez les rats wistar

Présenté par : GHENAI ZINEB

Le : 10 /06/2024

BOUTERFAS OUIAM

Jury d'évaluation

Président : ZERIZER Sakina

(Pr. U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant : CHETTOUM Aziez

(Pr. U Constantine 1 Frères Mentouri).

Examineur : RAHMOUNE Houria

(MAA. U Constantine 1 Frères Mentouri).

Année universitaire
2023 - 2024

REMERCIEMENTS

Nous souhaitons exprimer notre profonde gratitude envers plusieurs personnes qui ont contribué à la réalisation de ce mémoire.

Nous remercions tout d'abord Allah "الله" le Clément, le Miséricordieux et le Tout Puissant de nous avoir donné la force, la patience et la volonté pour effectuer ce travail et réaliser notre objectif.

*Nous voudrions adresser toute notre gratitude et reconnaissance à notre directeur de mémoire, Monsieur **CHETTOUM Aziez**, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter nous réflexion.*

*Nous tenons à vous remercier sincèrement d'avoir participé en tant que membre de jury lors de notre soutenance qui s'est déroulé le [10 /06/2024]. Votre présence en tant que le président du jury /e **Pr. ZERIZER Sakina** et l'examinatrice **Dr.RAHMOUNE Houria** a été inestimable et a grandement contribué à nos succès.*

*A ce titre un grand merci pour toute l'équipe de l'animalerie, en particulierité Mr **LAID BAHRI**, pour leur accueil et encadrement durant la période du stage pratique.*

*Nous adressons nos sincères remerciements à tous **les enseignants** du département de biologie animale et à toutes les personnes qui par leurs paroles, leurs écrits, leurs conseils et leurs critiques ont guidé notre réflexions et ont accepté de nous rencontrer et répondre à notre questions durant notre recherches d'information.*

MERCI...

ZINEB, OUIAM

Dédicace :

A ma très chère mère 'Amoula', tu es l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Puisse Dieu, le Tout Puissant, te préserver et t'accorder santé, longue vie et bonheur.

A mon cher père, rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation.

A ma sœur Chanez, et mes frères Mimou et Kouki.

A Hamza, Anes, et ma belle Anaïs, En reconnaissance de tous les sacrifices consentis par tous et chacun pour me permettre d'atteindre cette étape de ma vie. Un spécial dédicace à ma grande mère qui m'a encouragé et prié pour moi.

A mon mari Khalil, l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur, celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir dans les rangs supérieurs, et bien sur sa famille qu'elle m'a soutenu dans tout.

A mes oncles, tantes, cousins et cousines,

A mes enseignants de l'école primaire jusqu'à l'université dont les conseils précieux m'ont guidé ; qu'ils trouvent ici l'expression de ma reconnaissance.

GHENAI ZINEB

الإهداء

بسم الله الرحمان الرحيم

(وقل اعملوا فسيرى الله عملكم ورسوله والمؤمنين)

صدق الله العظيم

إله لا يطيب الليل إلا بشكره ولا يطيب النهار إلا بطاعته ... ولا تطيب اللحظات إلا بذكره. الله جل جلاله

إلى من بلغ الرسالة وأدى الأمانة ونصح الأمة ... نبي الرحمة ونور للعالمين

سيدنا محمد صلى الله عليه وسلم

شيء جميل أن يسعى الإنسان إلى النجاح ويحصل عليه. والأجمل أن يذكر من كان السبب في ذلك

وفي اللحظة الأكثر فخراً أهدى عملي هذا إلى من أحمل اسمه بكل افتخار ياسين الذي حصد الأشواك عن دربي ليمهد لي طريق العلم طاب بك العمر يا سيد الرجال وطبت لي عمرا يا أبي الغالي أرجو من الله أن يمد عمرك لتري تمارا قد حان قطافها بعد طول انتظار، وستبقى كلماتك نجوم اهتدي بها اليوم ... وغدا وإلى الأبد

إلى قدوتي الأولى ومعنى الحب والتفاني نجية إلى بسمه الحياة وسر الوجود إلى من كان دعاؤها سر نجاحي وحنانها بلسم جراحي. إلى من ارشدتني ورافقتني في كل مشاوير حياتي ولا تزال تفعل إلى الان ... اللهم احفظها ارزقها العفو والعافية. أمي الحبيبة

إلى الهام اختي العظيمة صاحبة المواقف صديقة الرحلة والنجاح إلى من وقفت بجانبني كلما اوشكت ان اتعثر

إلى ضلعي الثابت الذي لا يميل إلى من رزقت بهم سندا وملاذي الأول والأخير اخواني أكرم، امير، عبد الرؤوف

إلى من جاد علي بوقته وأكرمني بفضله إقراراً مني بفضله واعترافاً بحقه حيث كان خير عون لي وسند معلمي وملهمي زوجي الغالي يوسف

إلى كل الأهل والعائلة الكريمة كل باسمه ومقامه ...

إلى رفاق الخطوة الأولى والخطوة الأخيرة إلى من كانوا فالسنوات العجاف سحابا معطرا ... إلى كل عابر في حياتي ترك أثرا جميلا بلخير وفاء...

بوترفاس ونام

Liste des figures

Numéro	Liste des figures	Page
01	la réaction inflammatoire schématisée	07
02	relation entre inflammation et cerveau	10
03	Photographies des parties aériennes de <i>Mentha spicata L</i> (originales)	11
04	broyage de feuille de la plante <i>Mentha spicata</i>	14
05	Poudre de feuille de la plante <i>Mentha spicata</i>	15
06	séchage de liquide de feuille de la plante <i>Mentha spicata</i>	15
07	Les rats <i>Wistar</i>	17
08	Préparatoire d'extrait de la plante	18
09	Le gavage des rats	19
10	L'injection des rats par formol au pied droite	19
11	Mesure la taille de l'œdème	20
12	Procédure de la nage forcée	22
13	Procédure du labyrinthe en croix surélevée.	24
14	Procédure des champs ouverts	25
15	Anesthésie du rat par chloroforme	26
16	Fixation du rat.	26
17	Prélèvement du sang	27
18	Les variations des globules blancs chez les différents groupes	33
19	Les variations de taux de lymphocytes chez les différents groupes	33
20	Les variations de taux des éosinophiles chez les différents groupes	34
21	Les variations de taux des neutrophiles chez les différents groupes	34
22	Les variations de taux de monocytes chez les différents groupes	35

Liste des tableaux

Numéro	Liste des tableaux	Page
01	facteurs déclenchant de la réaction inflammatoire	03
02	Taxonomie de <i>Mentha spicata L</i> (Moon et al., 2009 ; Lansdown, 2014)	12
03	Composition biochimique de <i>Mentha spicata L</i> . Algérienne (Brahmi et al.,2016).	12
04	Les pourcentages d'augmentation du volume de la patte de rat de l'œdème	28
05	les pourcentages moyens de l'inhibition de l'œdème	29
06	Test de la nage forcé.	30
07	Le labyrinthe en croix surélevée	31
08	Procédure des champs ouverts (open Field test)	32

Liste des abréviations

AA : acide arachidonique

AINS : Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

% Aug : pourcentage de l'augmentation

COX : la cyclooxygénase

CRP : La Protéine C réactive

DPPH : 2,2-diphényl-1-picryl hydrazyl

GABA : l'acide gamma-aminobutyrique

HTR2A : Récepteur de l'hydroxytryptamine-2A

LOX : la lipoxygénase

LPS : Les lipopolysaccharides

MC : la maladie de Crohn

MICI : Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

NO : monoxyde d'azote

NOS : oxyde nitrique synthase

PAF : facteur d'activation plaquettaire

PLA2 : la phospholipase A2

PPAR : récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes

PR : La polyarthrite rhumatoïde

SEP : La sclérose en plaques

TNF : facteur de nécrose tumorale

Table des matières

Remerciements	I
Dédicace	II
Liste des figures	IV
Liste des tableaux	V
Liste des abréviations	VI
Introduction générale	01
Chapitre I : L'inflammation	
I.1. Inflammation	03
I.1.1. Définition	03
I.1.2. Les manifestations	03
a. Des signes locaux au niveau de l'agression	03
b. Des signes dans le sang	03
I.1.3. Les facteurs déclenchant de l'inflammation.....	03
I.1.4. Comment fonctionne l'inflammation	04
a. La phase vasculo-sanguine	04
b. La phase cellulaire.....	04
c. La phase de réparation et de cicatrisation des tissus	04
I.1.5. Les acteurs	05
I.1.6. Les type de L'inflammation	05
a. Inflammation aiguë	05
b. Inflammation chronique.....	05
I.1.7. Résolution ou réparation	06
I.1.8. Les maladies inflammatoires	06

Chapitre II : La dépression et sa relation avec l'inflammation

II.1. Dépression.....	08
II.1.1. Épidémiologie de la dépression	08
II.1.2. Étiologie de la dépression	08
II.1.3. Physiopathologie de la dépression	08
II.1.4. Neurotransmetteurs.....	09
II.1.5. Dépression et inflammation.....	09
II.1.6. inflammation et cerveau	09

Chapitre III : *Mentha spicata*

III.1. <i>Mentha spicata L</i>	11
III.1.1. Définition.....	11
III.1.2. Description.....	11
III.1.3. Systématique.....	12
III.1.4. Composition biochimique.....	12
III.1.5. Utilisations.....	13
III.1.6. Activités biologiques.....	13
a. Activité antioxydante.....	13
b. Activité antibactérienne.....	13
c. Activité cytotoxique	13
d. Activité insecticide	13

Chapitre IV : Matériels et méthodes

IV.1. Matériel	14
IV.1.1. Matériel végétal	14
IV.1.1.1. Extraction des feuilles de la plante <i>Mentha spicata</i>	14
IV.1.1.2. Choix de la plante	16

IV.1.1.2.1. Utilisation des plantes en médecine traditionnelle	16
IV.1.1.2.2. Aspects botaniques et chimio-taxoniques.....	16
IV.1.2. Matériel biologique	16
IV.1.2.1. Elevage et lotissement des animaux	16
IV.1.3. Matériel de laboratoire	17
IV.2. Méthodes	17
IV.2.1. Préparation d'extrait de la plante <i>Mentha spicata</i>	17
IV.2.2. Étude comportementale	18
IV.2.2.1. Protocole expérimental d'étude de l'activité anti-inflammatoire.....	18
IV.2.2.2. Calcul des volumes des œdèmes de pattes de rats.....	20
IV.2.3. Les tests comportementaux.....	21
IV.2.3.1. Procédure de la nage forcée.....	21
a. Description du test.....	21
b. Variables mesurées	22
IV.2.3.2. Procédure du labyrinthe en croix surélevée.....	22
a. Description du test.....	22
b. Dispositif utilisé.....	23
c. Variables mesurées.....	23
IV.2.3.3. Procédure des champs ouverts	24
a. Description du test.....	24
b. Variables mesurées.....	25
IV.2.4. Dissection des animaux et prélèvement du sang	25
Chapitre V : Résultats et discussion	
V.1. Résultats.....	28
V.1.1. Résultats de l'étude de l'activité anti-inflammatoire.....	28
V.1.2. Résultats des analyses médicales	33

Table des matières

V.1.2.1. Variation de globules blancs totale	33
V.1.2.2. Variation de taux de lymphocytes	33
V.1.2.3. Variation de taux des éosinophiles	34
V.1.2.4. Variation de taux de neutrophiles.....	34
V.1.2.5. Variation de taux de monocytes.....	35
V.2. Discussion.....	35
Conclusion générale.....	39
Références bibliographiques.....	XII
Résumé.....	XIX
Abstract.....	XX
ملخص.....	XXI

Introduction
générale

L'inflammation est une réponse biologique complexe des tissus vasculaires aux stimuli nuisibles. C'est aussi une tentative protectrice de l'organisme pour les éliminer et d'initial processus de guérison [1]. Parfois, l'inflammation peut être néfaste en raison de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance, du siège de l'inflammation, par anomalies de régulation du processus inflammatoire, ou par anomalie quantitative ou qualitative des cellules intervenant dans l'inflammation [2]. Les études animales ont révélé que l'administration des cytokines pro-inflammatoires interleukines IL-1 et TNF- alpha ainsi que le lipopolysaccharide (LPS) induisent un syndrome nommé « sickness behavior » caractérisé par une léthargie, une apathie, une anxiété, une perte d'appétit et une diminution de la vigilance, assimilée à la dépression [3, 4]. Cette réaction est aussi déclenchée par les cytokines pro-inflammatoires transitoirement exprimées dans le cerveau au moment de phénomènes infectieux. [5]

Chez l'homme, l'administration de LPS augmente la production de cytokines et peut induire un comportement dépressif [6, 7]. Ces effets dépressogènes sont prévenus par l'administration d'antidépresseur inhibiteur sélectif de la recapture de sérotonine [8]. Un pourcentage important (20 à 50 %) des patients traités par interféron (IFN-alpha) pour un cancer ou une hépatite développe une dépression caractérisée [9]. Cette dépression est associée à une augmentation des taux sanguins de cytokines et interleukines (IL) pro-inflammatoires, comme le TNF- et IL-6 [10]. Cette dépression induite par l'IFN-alpha peut répondre aux traitements antidépresseurs conventionnels [11, 12]. Il a été montré que l'activation de processus inflammatoires périphériques (c'est-à-dire hors du système nerveux central) perturbe le fonctionnement du cerveau et altère les systèmes neuronaux impliqués dans la régulation de l'humeur. Ces altérations facilitent donc l'instauration d'un terrain biologique particulièrement propice à l'apparition de symptômes de dépression. Ces observations ont conduit à la théorie de l'activation macrophagique de la dépression.

À partir de cette théorie, nous avons essayé d'atteindre quelques objectifs pratiques, en provoquant une inflammation aiguë à l'aide d'une injection d'une dose bien déterminée de formol au niveau de patte de rat wistar, et en parallèle essayant d'étudier l'effet anti inflammatoire et anti dépressif de l'extrait de la plante *Mentha spicata* chez un modèle animal de l'inflammation et de la dépression.

La présente étude, comporte :

Une partie bibliographique dans le premier chapitre est représentée des généralités sur l'inflammation et le deuxième chapitre consistée la dépression et la relation entre elle. Et dans le troisième chapitre on peut exposer les caractéristiques de la plante *Mentha spicata*

Le quatrième partie est consacré pour l'étude expérimentale et luit même divisé en deux chapitres : Un chapitre «matériel et méthodes» met en évidence toutes les stratégies suivies durant cette expérimentation et un autre chapitre correspondent aux résultats et à leurs discussions appropriées.

Chapitre I :
L'inflammation

I.1. Inflammation

I.1.1. Définition

L'inflammation est une réponse immunitaire complexe à une lésion ou à une infection des tissus vasculaires causée par des agents pathogènes, caractérisée cliniquement par des signes [13]. Le processus lui-même n'est pas considéré comme une maladie, alors que l'incapacité de se rétablir à temps entraîne une exacerbation des tissus dommages et fonction des voies de signalisation cellulaire.

I.1.2. Les manifestations

L'inflammation peut se manifester de différentes façons :

a. Des signes locaux au niveau de l'agression : une peau rouge, chaude associée à un gonflement local et des douleurs. Lorsque l'articulation est la cible de l'agression, il y a une surproduction de Liquide articulaire (épanchement) entraînant un gonflement de l'articulation : c'est l'arthrite .Une articulation inflammatoire est souvent douloureuse. La douleur est de rythme inflammatoire et Va orienter le diagnostic

b. des signes dans le sang : non systématique, notamment si l'inflammation est localisée à une Partie du corps. On recherche une augmentation de la vitesse de sédimentation et de la CRP qui Sont analysées par une prise de sang. [14]

I.1.3. Les facteurs déclenchant de l'inflammation

Peuvent être d'origine exogène ou endogène (tableau 1) mais quelle que soit l'étiologie, la séquence de la réaction inflammatoire est toujours la même consistant successivement en une phase vasculaire puis une phase cellulaire et enfin une phase de réparation. Ces 3 phases, enflait, s'intriquent plus qu'elles ne se succèdent véritablement. [15]

Tableau 1 : facteurs déclenchant de la réaction inflammatoire.

Origine exogène	Agents physiques : brûlures, gelures, radiations, coupures, piqûres, etc.
	Agents chimiques : acides, bases, médicaments.
	Agents biologiques : bactéries, virus, parasites, toxines.
Origine endogène	-Microcristaux : goutte, chondrocalcies articulaires, rhumatismes à hydroxyapatites, -Autoanticorps, -Libération enzymatique.

I.1.4. Comment fonctionne l'inflammation

L'inflammation fait partie du fonctionnement normal du système immunitaire. Elle lui permet de réagir à une agression. Quel que soit le type de nuisances détecté, certaines cellules immunitaires dites « sentinelles » vont détecter la présence de corps étrangers. Elles vont transmettre l'information à d'autres cellules qui seront capables d'identifier le type d'agresseur auquel elles ont affaire. À partir de là, ces dernières vont envoyer des signaux d'alerte au système immunitaire, par le biais de neuromédiateurs. Le processus inflammatoire est alors engagé et comporte trois phases :

a. La phase vasculo-sanguine : le diamètre des vaisseaux sanguins augmente localement suite aux messages envoyés par les neuromédiateurs au système immunitaire. Cela se traduit par la présence des signes caractéristiques de l'inflammation comme la chaleur, la douleur, une rougeur et/ou un œdème localisé.

b. La phase cellulaire : la vasodilatation permet à certains globules blancs ou « leucocytes » qui circulent dans le sang de franchir la paroi des vaisseaux sanguins pour migrer vers les tissus. Ils vont alors s'employer à neutraliser les agents pathogènes pour empêcher leur prolifération.

c. La phase de réparation et de cicatrisation des tissus : une fois la lésion nettoyée, l'organisme recrée de nouvelles cellules, soit identiques à celles détruites, soit différentes. Dans ce dernier cas, elles sont remplacées par du tissu conjonctif, ce qui entraîne l'apparition d'une cicatrice.

I.1.5. Les acteurs

L'inflammation est donc notre système de défense, qui est en temps normal, est bénéfique. Il fait intervenir essentiellement :

- **des cellules** : il s'agit surtout des globules blancs. Plus la réaction inflammatoire va durer, plus les populations de globules blancs qui vont être impliquées sont nombreuses. Au début de l'inflammation, ce sont surtout les polynucléaires qui vont être mobilisés. Les cellules plus spécialisées, qui appartiennent aux systèmes immunitaires, comme les macrophages, les lymphocytes T et B, peuvent également être mobilisées, selon la durée et l'importance de l'agression. Renvoyer au système immunitaire
- **les molécules** : les molécules qui interviennent au cours des premiers temps de l'inflammation sont produites localement pas les tissus agressés, pour permettre la dilation des vaisseaux et l'afflux local des globules blancs. Ces molécules sont nombreuses et complexes. Certaines molécules, sont la cible d'action des traitements anti-inflammatoires, comme les Prostaglandines. [14]

I.1.6. Les type de l'inflammation

En cas d'agression, la mise en place de l'inflammation se fait en 2 temps :

a. Inflammation aigue :

- L'inflammation non spécifique agit très rapidement. L'acteur principal sont les cellules capables de détruire l'agresseur, comme les polynucléaires ou les macrophages. L'apparition de signes Comme la douleur, la rougeur, l'augmentation de chaleur locale et l'œdème sont les témoins de la mise en route de cette étape.

Cette première étape peut s'apparenter dans la vie de tous les jours au système de la police qui est présente de façon préventive un peu partout, prête à intervenir et opérationnelle en cas d'agression en mettant rapidement hors d'état de nuire les hors-la-loi :

- Si les mécanismes de l'agression sont contrôlés, l'afflux de sang et de cellules locales va permettre Au tissu qui n'est plus agressé de se réparer, et le mécanisme de l'inflammation se termine.

b. Inflammation chronique :

Si l'inflammation n'est pas contrôlée, l'inflammation devient chronique. Les mécanismes de

défense vont s'organiser et vont faire appel aux mécanismes de la défense immunitaire, qui vont être plus spécifiques. Cette étape peut s'apparenter dans la vie de tous les jours à l'insuffisance d'efficacité de la police face à une agression. La police fait alors appel à l'armée qui a des compétences et des armes plus efficaces pour mettre hors d'état de nuire les hors-la-loi. Si l'armée est à son tour insuffisamment efficace, le conflit peut s'enkyster et provoquer parfois des états de guerre [14].

I.1.7. Résolution ou réparation

Dès l'amplification, on assiste à différents mécanismes qui tendent à une réparation du tissu lésé :

- un système de contrôle de la réaction inflammatoire par les cytokines anti-inflammatoires, les anti-radicaux libres...
- un remodelage : équilibre entre la synthèse et la dégradation des protéines matricielles
- une néo vascularisation : migration et maturation des cellules endothéliales (rôle important des cytokines !)

La résolution peut être totale ou partielle en fonction du degré des lésions des tissus. Pour qu'il y ait une résolution totale, il faut que le facteur déclenchant soit éliminé, que les débris cellulaires soient phagocytés et que les systèmes de contrôle et de réparation soient efficaces.

La résolution ne sera que partielle si :

- le facteur déclenchant persiste : antigène...
- les systèmes de contrôle sont défaillants : déséquilibre de production entre les cytokines pro et anti-inflammatoires, les protéases et anti-protéases...
- les systèmes de réparation sont inefficaces : intégrité tissulaire non restaurée. Il y a alors possibilité de passage à la chronicité [16].

I.1.8. Les maladies inflammatoires :

On trouve la polyarthrite rhumatoïde, l'athérosclérose, la maladie d'Alzheimer, l'asthme, le psoriasis, la sclérose en plaques et les maladies inflammatoires de l'intestin.

La MC : est une MICI qui peut toucher tous les segments du tube digestif et accompagné des manifestations extra intestinales.

La PR : est le premier rhumatisme inflammatoire chronique en France et en Europe. Nous avons assisté ces trente dernières années à une véritable révolution des traitements et une amélioration spectaculaire de la prise en charge de cette pathologie.

La SEP : est la plus fréquente des pathologies inflammatoires et démyélinisantes du système nerveux central.

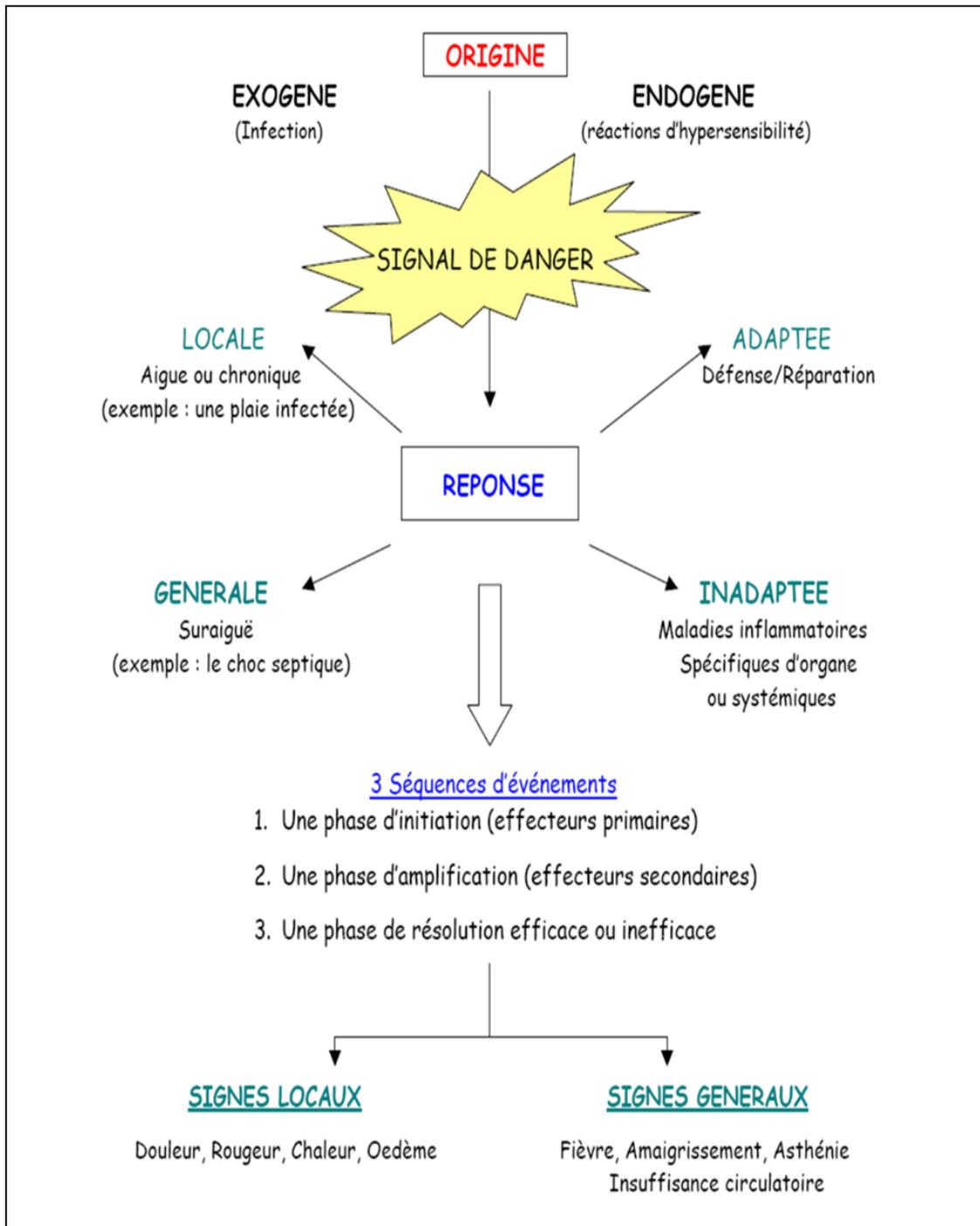


Figure 1 : la réaction inflammatoire schématisée[87].

Chapitre II :
La dépression
et sa relation
avec
l'inflammation

II.1 Dépression

II.1.1. Épidémiologie de la dépression

La dépression est un trouble mental et l'un des plus courants et des plus lourds au monde. Problèmes de santé [17]. On estime que plus de 300 millions de personnes souffrent de cette maladie dans le monde [18]. La prévalence de la dépression en Suède est estimée à 5 % de la population n'importe quel moment donné. Le risque à vie est de 25 % (30 % pour les femmes et 20 % pour les hommes) [19]. La dépression est un facteur de risque de suicide, et 10 à 15 % de toutes les personnes cliniquement déprimées Les patients se suicideront [17]. Plus de femmes que d'hommes expriment des pensées suicidaires, mais Plus d'hommes que de femmes se suicident. [20].

II.1.2. Étiologie de la dépression

Héritabilité et facteurs génétiques les causes sous-jacentes de la maladie ne sont pas entièrement comprises et de multiples facteurs génétiques les facteurs environnementaux, ainsi que la vulnérabilité individuelle, sont impliqués dans la pathogenèse de la dépression [17]. Il n'existe pas de facteur génétique unique responsable de la dépression et les études montrent des résultats mitigés. Une étude suggère que l'héritabilité est de 31 % à 42 %. [21]. Le 2 L'allèle le plus étudié est l'allèle court promoteur d'un transporteur de sérotonine. Exemples des gènes associés à une réponse modifiée au traitement des antidépresseurs comprennent 5-récepteur de l'hydroxytryptamine-2A (HTR2A) et allèles du transporteur de sérotonine [22].

II.1.3. Physiopathologie de la dépression

Modifications fonctionnelles et anatomiques du cerveau dans de nombreuses régions, par exemple le cortex préfrontal et l'amygdale cérébrale, sont associées à la dépression [23]. L'hippocampe est une structure du cerveau, souvent associé à la consolidation de la mémoire (transformer la mémoire à court terme en mémoire à long terme) mémoire), mémoire déclarative, apprentissage et régulation des émotions et du stress [24]. Méta Les analyses ont révélé que le volume de l'hippocampe est diminué chez les patients atteints de dépression durant plus de deux ans, ou avec plusieurs épisodes. [25].

II.1.4. Neurotransmetteurs

"L'hypothèse du déficit en monoamine" de la dépression propose qu'il existe un déficit en neurotransmetteurs disponibles (sérotonine, dopamine, noradrénaline) dans la synapse entre les neurones, ce qui contribue aux symptômes dépressifs. L'hypothèse a été créée à partir d'observations selon lesquelles le traitement antidépresseur augmentait l'activité de un ou plusieurs de ces neurotransmetteurs. Également l'acide gamma-amino butyrique (GABA) et il est suggéré que le glutamate joue un rôle dans la pathogenèse de la dépression. [26]

II.1.5. Dépression et inflammation

En 1991, des chercheurs ont créé la « théorie des macrophages sur la dépression », décrivant que les cytokines pro-inflammatoires peuvent influencer le cerveau et le comportement et contribuer à la pathogenèse de la dépression. Des études ont commencé sur des rongeurs exposés à des chocs électriques, et les chercheurs ont observé une augmentation des taux de cytokine pro-inflammatoire IL-1 β et « comportement dépressif » (moins d'alcool, moins de mouvements et incapacité à réagir à de nouveaux stimuli) chez les animaux. D'autres recherches ont commencé avec l'injection de LPS qui a induit une Réponse inflammatoire mesurée par des niveaux plus élevés de cytokines et des symptômes de maladie.

En contradiction, le « prétraitement » par un antagoniste inflammatoire a diminué les effets dépressifs comportement et était liée à une neurogenèse accrue dans l'hippocampe. [27]. Cette L'hypothèse a été soutenue depuis lors par plusieurs études, proposant qu'Un déséquilibre des cytokines et d'autres signaux inflammatoires puisse contribuer au développement de symptômes et de comportements dépressifs chez les animaux et les humains. [28, 29]

II.1.6. inflammation et cerveau

Lors d'une inflammation, le système immunitaire et le cerveau communiquent de plusieurs façons. L'activation du système immunitaire s'accompagne de la production, par les cellules immunes activées (des monocytes et des macrophages), de cytokines. Ces molécules agissent dans le cerveau via différentes voies. Certaines gagnent le cerveau, notamment par voie sanguine, et perturbent la libération des neurotransmetteurs, notamment la sérotonine, impliquée dans les troubles de l'humeur et la dépression. D'autres stimulent le nerf vague, qui déclenche divers symptômes tels que perte d'appétit, douleurs et fièvre. Enfin, dans le cerveau, les cytokines attirent des monocytes circulants qui entretiennent l'inflammation. En retour, le stress induit dans le cerveau influe sur l'activité du système immunitaire : l'hypothalamus libère

une molécule, la corticolibérine, ce qui entraîne la production d'une hormone, la corticotropine, dans l'hypophyse. L'hormone gagne les glandes corticosurrénales où elle déclenche la libération d'une autre hormone, le cortisol. Cette dernière stimule la production de cytokines par les monocytes et les macrophages, entretenant le cycle inflammatoire [30].

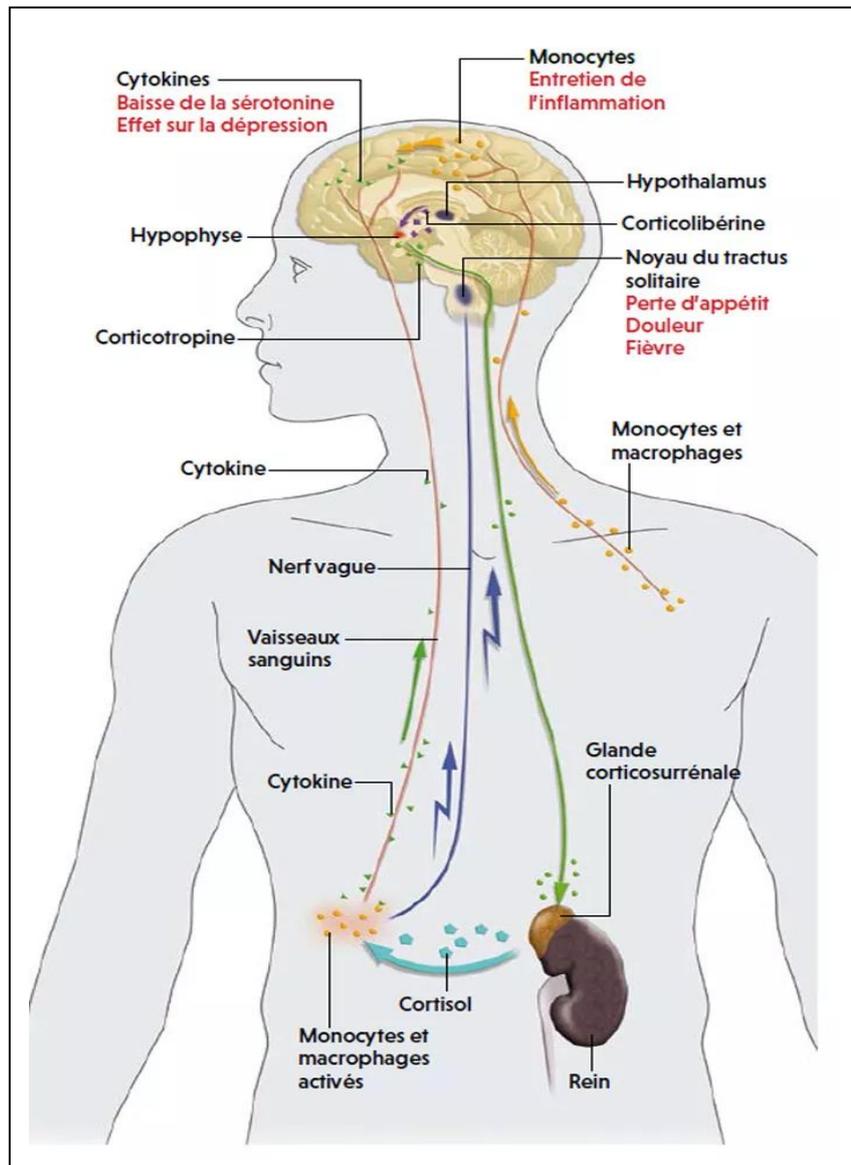


Figure 2 : relation entre inflammation et cerveau [30].

Chapitre III :
Mentha spicata

III.1. *Mentha spicata* L

III.1.1. Définition

Mentha spicata L est une herbe aromatique qui appartient à la famille des lamiacées [31], ces dernières sont très homogènes et faciles à identifier [32]. Son nom vernaculaire en arabe « Naànaa », en anglais « spearmint » [33], et en français « menthe verte ». *Mentha spicata* L. pousse spontanément dans les zones tempérées et elle est cultivée partout dans le monde [34].

III.1.2. Description

Mentha spicata L est une plante vivace et rampante [35]. Elle se caractérise par une tige carrée droite et verte, qui ne dépasse pas plus d'un mètre de longueur, ses feuilles sont d'un vert foncé, opposées, sessiles, subsessiles, allongées à ovales ou lancéolées de 5 à 9 cm de longueur et de 1.5 à 3 cm de largeur [36], ses fleurs comportent un calice en forme de clochette ; glabre ou cilié, divisé en 5 dents, une corolle violette pale, rose ou blanche, 4 étamines saillantes de taille identiques. Un ovaire super, divisé en deux loges renfermant chacune deux ovules [32].



Figure 3 : Photographies des parties aériennes de *Mentha spicata* L (originales) [86].

III.1.3 Systématique

Le tableau suivant représente la systématique de *Mentha spicata L.*

Tableau 2 : Taxonomie de *Mentha spicata L* [37,38].

Rang taxonomique	Nomenclature
Règne	Plantea
Sous règne	Trachéophytes
Classe	Dicotylédones
Ordre	Lamiales
Famille	Lamiaceae
Sous famille	Nepetoideae
Tribu	Menthea
Sous tribu	Menthinae I
Genre	<i>Mentha</i>
Espèce	<i>Mentha spicata L</i>

III.1.4. Composition biochimique

Le tableau suivant montre la composition biochimique de *Mentha spicata L.* Algérienne

Tableau 3 : Composition biochimique de *Mentha spicata L.* [32]

Les huiles essentielles
Carvone, limonene, 1.8-cineole, β -Caryophyllene, germacrene D
Composés phénoliques
Acides phénoliques : Acide 4-hydroxy benzoïque, Acide α -coumarique, Acide chlorogénique et Acide rosmarinique.
Flavonoïdes : rutine, naringenine, luteoline, diosmine, kaempferole et diosmetine.
Autre composés
Esters méthilique d'acide gras, triglycéride, squalène, stigmastérol, Sitostérol, acide oléanolique, ursolique et pomolique Caroténoïdes, alcaloïde, saponine.

III.1.5. Utilisations

Mentha spicata L est la plus ancienne herbe médicinale [39]. Grâce à ses propriétés thérapeutiques (antifongique, antivirale, antimicrobienne, insecticide, antioxydante...) [40], les feuilles de cette plante ont été utilisées traditionnellement pour le traitement de plusieurs maladies (rhume, spasmes, crampes, troubles digestives, fièvre, maux de tête, bronchite, nausée, rhumatisme, troubles gastro-intestinaux, douleurs des dents). L'huile de cette menthe est utilisée comme un arôme dans des dentifrices, chewing-gum, savons et aussi dans des soupes, parfumeries, détergents, pesticides [41,42].

III.1.6. Activités biologiques

Divers études ont montré que *Mentha spicata L* possède plusieurs activités biologiques, grâce à leur richesse en composés phénoliques et en huiles essentielles [43, 31,44].

a. Activité antioxydant

[45] ont démontré in vitro que l'extrait éthanolique des feuilles de *Mentha spicata L* est un très bon scavenger du radical DPPH (2,2-diphényl-1-picryl hydrazyl) ($IC_{50}=16,2 \pm 0,2 \mu\text{g/ml}$).

b. Activité antibactérienne

[46] ont démontré par la technique de diffusion en puits que les souches *Listeria monocytogenes* 4031, *Enterococcus hirae* 4081, *Staphylococcus aureus* 976 sont sensibles vis-à-vis des extraits méthanoliques des feuilles de *Mentha spicata L* avec des diamètres supérieurs à 12 mm.

c. Activité cytotoxique

L'extrait aqueux des feuilles de *Mentha spicata L* a des effets cytotoxiques, sur les deux cellules tumorales fibrosarcome (Wehi-164) et monocyte leucémie (U937), qui ont été évalués in vitro [47]

d. Activité insecticide

[48] ont montré que l'huile essentielle des feuilles de *Mentha spicata L* est considérée comme une source alternative pour la gestion des insectes.

Chapitre IV :
Matériels et
méthodes

IV.1. Matériels

IV1.1. Matériel végétal

Le matériel végétal est représenté par les feuilles de *Mentha spicata* récolté ou moins d'avril 2024 dans la région de la commune de TAMALOUS wilaya de SKIKDA.

IV.1.1.1. Extraction des feuilles de la plante *Mentha spicata*

Notre étude portée sur l'activité anti inflammatoire des feuilles de *Mentha spicata*. Ce travail a été réalisé pendant deux mois (mois d'avril et mai 2024), l'extraction de la plante a été effectuée dans laboratoire numéro 6 de la faculté de science de la nature et de la vie de l'université Frères Mentouri de CONSTANTINE. Les feuilles de la plante *Mentha spicata*, ont été séchées à l'obscurité à température ambiante, ensuite, broyées jusqu'à l'obtention d'une poudre fine.



Figure 4 : broyage de feuille de la plante *Mentha spicata*.

Pour la poudre des feuilles de *Mentha spicata* :

Une quantité de 20g de poudre végétal de feuilles a été macérée dans 500ml d'eau distillé chauffé à 100°C (15min) sous agitation (sur agitateur magnétique pendant 1h).

Le mélange obtenu subi une filtration sur coton hydrophile. Ce dernier est laissé au repos pendant 24h, puis subi une deuxième filtration sur papier Watman (3mm). Le filtrat est séché

au l'étuve à 45°C pendant 3 jours dans les boîtes de pétrie, après cette période gratter ces dernier pour obtenir un extrait sec.

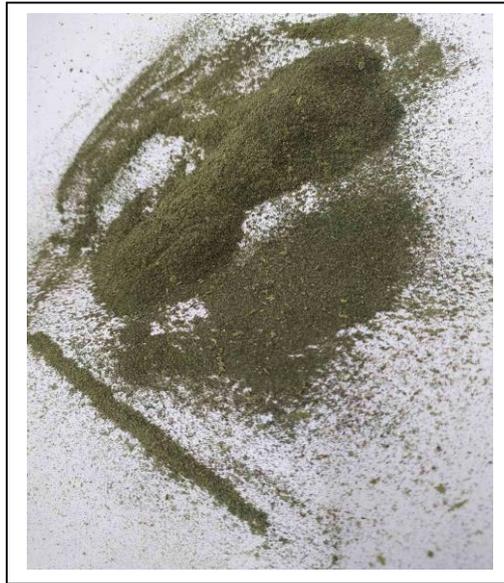


Figure 5 : Poudre de feuille de la plante *Mentha spicata*.



Figure 6 : séchage de liquide de feuille de la plante *Mentha spicata*

- Détermination du rendement

Le rendement est défini comme étant le rapport entre la masse de l'extrait obtenu et la masse sèche de la matière végétale utilisée, il est donné selon la formule :

$$R\% = (mE / ms) \times 100$$

$$R\% = (20 / 467,46) \times 100$$

$$R\% = 4.27$$

R : rendement

ME : la masse extraite (g).

ms : la masse du matériel végétal sèche (g).

IV.1.1.2. Choix de la plante

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

IV.1.1.2.1. Utilisation des plantes en médecine traditionnelle

L'utilisation traditionnelle des plantes est cruciale pour une sélection efficace des espèces, car de nombreux métabolites secondaires utilisés en médecine moderne ont été découverts grâce à la recherche ethnobotanique.

IV.1.1.2.2. Aspects botaniques et chimio-taxonomiques

Les plantes appartenant aux mêmes familles ou à des familles proches, ainsi que celles qui poussent dans des biotopes similaires, sont susceptibles de produire les mêmes molécules chimiques. La chimio-taxonomie complète les classifications botaniques basées sur des critères morphologiques et moléculaires.

IV.1.2. Matériel biologique : Les rats qui ont été utilisés pour l'étude de l'activité anti-inflammatoires et antidépresseur sont des rats mâles *Wistar* albinos, qui pèsent entre 200g et 300 g.

IV.1.2.1. Elevage et lotissement des animaux

Notre Protocole expérimental a été réalisé sur des rats *Wistar* mâles, au niveau de l'animalerie d'université FRERES MENTOURI CONSTANTINE 1, de poids corporel entre 200 et 300g.

Ces animaux ont été hébergée 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 mis à jeun 17h avant les expériences.



Figure 7 : Les rats *Wistar*.

IV.1.3. Matériel de laboratoire

- ✓ Eau distillée
- ✓ Eau physiologique
- ✓ Chloroforme
- ✓ Formol
- ✓ Déclofenac

IV.2. Méthodes

IV. 2.1. Préparation de l'extrait de la plante *Mentha spicata*

- Nous avons préparé deux doses différentes, 250mg/kg et 500mg/kg de l'extrait de la plante



Figure 8 : préparatoire d'extrait de la plante.

IV.2.2. Étude expérimental

IV.2.2.1. Protocole expérimental d'étude de l'activité anti-inflammatoire

L'œdème est provoqué par l'injection dans l'aponévrose de la plante du pied d'une solution de formol à 1%. Selon laquelle l'inflammation est induite par injection de formol au niveau de la voûte plantaire de la patte droite de rat. L'œdème causé par cet agent phlogogène sera traduit en volume et mesuré ce qui permet de suivre l'évolution du processus inflammatoire. Pour chaque essai de l'activité anti-inflammatoire, cinq lots de trois rats ont été utilisés. Ces rats ont été mis à jeun, 17 heures avant l'essai.

L'expérimentation. Pour chaque rat, le volume initial (V_0) de la patte postérieure gauche a été mesuré avant l'administration des traitements. Les différents traitements ont été administrés par gavage :

- **Lot 1** : eau physiologique en raison de 10 ml/kg (contrôle)
- **Lot 2** : Les rats sont injectés par le formol (0,10ml) dans la voûte plantaire de la patte droite
- **Lot 3** : Les rats de ce lot reçoivent 1ml declofenac par gavage, 30 mn après l'injection de formol

- **Lot 4** : L'extrait de la plante (250mg/ml) est administré aux rats par gavage ; 30 mn après l'injection de formol.

- **Lot 5** : L'extrait de la plante (500mg/ml) est administré aux rats par gavage ; 30 mn après l'injection de formol.



Figure 9 : Le gavage des rats.



Figure 10 : L'injection des rats par formol au pied droite.

Le suivi de l'évolution de l'œdème se fait par mesure des deux pattes et ceci à 0, 30, 60, 120, 180 min (T0, T1, T2, T3 et T4) après injection du formol.

L'importance de l'œdème et l'activité anti-inflammatoire des déférents produits et déférents doses testés ont été estimés par la détermination des pourcentages moyenne de l'inhibition de l'œdème, calculés suivant la formule :

$$\% \text{ d'inhibition} = \frac{(\text{Vt} - \text{Vo}) \text{ témoin} - (\text{Vt} - \text{Vo}) \text{ traité}}{(\text{Vt} - \text{Vo}) \text{ témoin}} \times 100$$

- **V0** représente le volume de la patte à t=0 (avant injection du formol),

- **Vt** représente le volume de la patte à un temps t quelconque. (RAHMANI, 2016).



Figure 11 : Mesure la taille de l'œdème.

IV.2.2.2. Calcule les volumes des œdèmes de pattes de rats

Pour calculer le volume de l'œdème de pattes des rats avant et après l'injection de formol, nous avons apporté un tube gradué rempli d'eau coloré, l'ajoute de colorant juste pour faciliter le processus de lecture et la vision des graduations, après y avoir plongé la patte de rat, avant cela, nous avons marqué ou stylo marquer la partie de la patte que l'on plongé chaque fois dans l'eau pour augmente la précision de la mesure de l'œdème du patte de rat. Cette méthode est considérée comme la meilleure pour mesurer le volume d'une forme irrégulière comme la patte de rat.

Pour calculer le volume de l'œdème, on peut calculer le volume de cylindre en utilisant la formule : $B = \pi \times r \times r$ (r si le rayon)

$B =$ la surface de base en mm^2 $B = 3.14 \times r^2$

$V =$ le volume = $B \times h$ (h= l'augmentation de niveau de l'eau lue sur la graduation de cylindre)

Le pourcentage d'augmentation du volume de la patte de rat est calculé suivant la formule

$$\% \text{ Aug} = (V_t - V_o) / V_o \times 100$$

$V_t =$ volume de la patte au t quelconque

$V_o =$ volume initiale de la patte au t_0 avant l'injection du formol

IV.2.3. Les tests comportementaux

IV.2.3.1. Procédure de la nage forcée (Forced Swimming Test)

Des conditions stressantes augmentent la vulnérabilité aux épisodes dépressifs chez l'homme et seraient un des facteurs étiologiques de la dépression. En effet, des modèles animaux basés sur l'hypothèse que la dépression est causée par un stress non contrôlé par l'animal, ont été proposés. Ces modèles sont donc étudiés pour tenter de décrire les conséquences neurobiologiques et comportementales néfastes du stress sur le plan émotionnel et comportemental chez les rongeurs. Des altérations fonctionnelles similaires ayant été décrites dans le cas de la dépression chez l'homme où il a été suggéré que le modèle de la nage forcée (FST) Permettrait de modéliser certaines formes de dépression. Il s'agit du test de la Nage forcée décrit par [49].

a. Description du test

Le FST ou Forced Swimming test, est un modèle comportemental qui permet de prédire l'efficacité d'un traitement antidépresseur [59]. Ce modèle animal, utilisé aussi bien chez le rat que chez la souris, présente cependant des différences de procédure selon l'espèce utilisée. Le test consiste à placer individuellement le rat dans un aquarium de 40 Cm de haut sur 30 cm de large. Ces dimensions permettent de s'assurer que Le rat ne pourra pas s'enfuir en s'agrippant aux bordures du dispositif. L'aquarium est rempli d'eau à 25 C°. La hauteur de l'eau atteint 35 cm, pour S'assurer que le rat ne se serve pas de ses membres inférieurs pour se Maintenir à la surface, et donc l'obliger à nager. Après une phase d'activité vigoureuse (temps d'adaptation),

l'animal contrôle cesse de nager et se fige, adoptant un comportement de désespoir. On considère que l'animal est immobile lorsqu'il flotte en position horizontale et ne réalise que des mouvements de faible amplitude, suffisant à maintenir sa tête hors de l'eau. L'animal est replongé dans l'aquarium pendant 5 minutes, période pendant laquelle le temps d'immobilité est enregistré. Un traitement antidépresseur efficace diminue le temps d'immobilité seulement lors du jour du test [50,51].

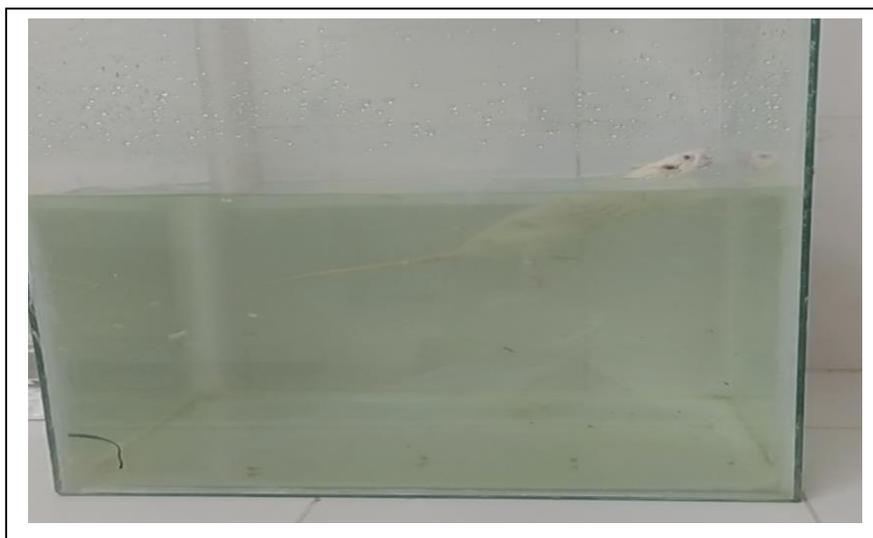


Figure 12 : Procédure de la nage forcée.

b. Variables mesurées

Les différentes variables mesurées durant le FST sont :

Temps d'immobilité ;

Temps de nage ;

Temps d'escalade.

IV.2.3.2. Procédure du labyrinthe en croix surélevée (Place Maze Test)

a. Description du test

Montgomery [52] décrit l'aversion des rongeurs pour l'espace vide et la hauteur lors des séances d'exploration libre à partir d'un milieu familier. Sur cette base, [53] développent le labyrinthe en croix surélevée, qui sera rapidement validé chez le rat [54] puis chez la souris (Lister, 1987) [55], comme un dispositif de mesure de l'anxiété chez les rongeurs. La validation du labyrinthe surélevé en tant que dispositif pour la mesure de l'anxiété chez les rongeurs est

basée sur des critères Comportementaux, physiologiques comme le taux de corticostérone [56, 54,57], et pharmacologiques [55,54]. C'est d'ailleurs l'efficacité des composés pharmacologiques, en particulier des benzodiazépines, qui ont conduit à l'utilisation du terme « anxiété » dans la littérature, au sujet de ce dispositif. Nous l'utiliserons donc également, mais comme nous l'avons déjà précisé, Uniquement pour rendre compte de sorties comportementales liées à un conflit de mesure du risque et qui présentent des homologues avec l'expression humaine de l'anxiété [58].

b. Dispositif utilisé

Le dispositif est en forme de croix et élevé à une hauteur de 40 à 60 cm du sol. Il 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 (Fig 13). Le test dure 5 minutes et débute lorsque le rat est placé au centre du labyrinthe, Face à un bras ouvert. Cette procédure est celle employée initialement par [54].

c. Variables mesurées

Durant ce test, les variables mesurées sont : temps au centre (Sec) ; temps dans les bras ouverts (Sec) ; temps dans les bras fermés (Sec) ; entrées dans les bras ouverts ; entrées dans les bras fermés ; nombre total d'entrées dans les bras ; nombre de redressements ; nombre de prises d'information sur les profondeurs ; nombre de postures d'attention étirée (SAPs). Deux types de variables sont relevés : des variables classiques [54,55]. Et des variables plus éthologiques tirées du répertoire comportemental défensif des rongeurs [57]. Parmi les variables classiques, nous avons mesuré le temps passé dans les différentes parties du dispositif, le nombre d'entrées dans les bras fermés Et dans les bras ouverts, ainsi que dans leurs parties distales. Le nombre de redressements a également été relevé. A partir de ces données, nous avons calculé le nombre total d'entrées dans les bras. De plus, pour obtenir une mesure de la locomotion totale plus précise que celle du nombre total d'entrées dans les bras [59,60].



Figure 13 : Procédure du labyrinthe en croix surélevée.

IV.2.3.3. Procédure des champs ouverts (open Field)

a. Description du test

Le test de l'Open field, initialement décrit par Hall [61,62], a été Développé dans le but de mesurer les différences de réactivité émotionnelle Chez le rat. Brièvement, le test consiste à placer l'animal dans une enceinte Inconnue (Hall emploie les termes de strange ou unfamiliar) puis à observer Son comportement et l'évolution de ce comportement au cours de plusieurs Sessions d'exposition. Parmi les premières mesures reflétant la réactivité Emotionnelle, [61] Propose tout d'abord la fréquence des défécations Et mictions au cours des différentes sessions. En effet, l'activation du système Nerveux végétatif de l'animal conduit au déclenchement de ces réactions et Hall trouve de fortes corrélations négatives entre ces occurrences et le fait de S'alimenter dans la situation de test, ce dernier comportement reflétant pour Hall une faible réactivité émotionnelle. Dans une seconde étude, [62] Propose l'activité ambulatoire (ambulatory activity), en distance parcourue par Unité de temps, comme mesure de la réactivité émotionnelle. Sur la base des Travaux de Hall, et compte tenu de son aspect pratique, l'Open field a été très largement utilisé pour aborder la réactivité émotionnelle chez les rongeurs. Les mesures de Hall ont été appuyées par certains auteurs [63]. Et critiquées par d'autres [64]. Les

mesures de défécations et de mictions ont été très souvent critiquées, notamment parce qu'elles sont difficilement utilisables en pharmacologie [65]. De plus, l'utilisation d'un indice de locomotion comme indice de réactivité émotionnelle semble problématique, surtout au cours de la première session de test. En effet, des animaux peuvent montrer une locomotion élevée dans le but d'explorer le dispositif, ce qui témoignerait d'une faible réactivité émotionnelle, mais aussi dans le but de chercher un moyen d'échapper au dispositif, ce qui témoignerait au contraire, d'une forte réactivité émotionnelle. Malgré ces problèmes d'interprétation des données, l'Open field test est toujours employé dans de nombreuses études comme test de mesure de la locomotion.

b. Variables mesurées

La locomotion dans l'Open field a été évaluée en relevant la distance totale parcourue, le nombre d'entrées dans la partie centrale, le temps d'immobilité et le nombre de redressement.



Figure 14 : Procédure des champs ouverts.

IV.2.4. Dissection des animaux et prélèvement de sang

- Premier étape c'était l'anesthésie générale par le chloroforme



Figure 15 : Anesthésie du rat par chloroforme.

- Puis il est placé sur le dos. À l'aide des aiguilles, accrocher le rat au bac de dissection au niveau des pattes. Cette étape facilite le déroulement de la dissection



Figure 16 : Fixation du rat.

- Après la fixation du rat, on fait le prélèvement du sang de l'aorte



Figure 17 : Prélèvement du sang.

- Le prélèvement du sang recueilli dans des tubes avec l'anticoagulant **EDTA** pour faire les **FNS**

Chapitre V :
Résultats et
discussion

V.1. Résultats

V.1.1. Résultats d'étude de l'activité anti-inflammatoire

Tableau 4 : Le pourcentage d'augmentation du volume de la patte de rat de l'œdème

Les groupes	t ₀	t ₁ = après 30min	t ₂ = après 1h	t ₃ = après 2h	t ₄ = après 3h
	Les pourcentages d'augmentation du volume de la patte de rat de l'œdème				
formol	0%	13.33%	28.88%	33.33%	26.66%
(Declofenac = 1ml) + (formol = 0,10ml)	0%	13.82%	26.74%	27.79%	11.11%
(Extrait 250mg/kg = Rat ₁ =263g = 0,94ml Rat ₂ = 320g = 1,15ml Rat ₃ =270g = 0,97ml) + formol = 0,10ml	0%	14.46%%	22.79%	22.79%	12.32%
(Extrait 500mg/kg = Rat ₁ =318g Rat ₂ = 307g) + formol = 0,10ml	0%	11.67%	19.00%	15.15%	10.80%

Les résultats obtenus à l'issu des tests antiinflammatoires montrent que les extraits aqueux des feuilles de *mentha spicata* réduisent de façon appréciable l'œdème induit par le formol. L'inhibition de l'œdème de l'extrait aqueux de la plante est comparable, à celle de declofénac. La richesse de l'extrait aqueux de la plante en différents constituants chimiques peut justifier cette activité. Dans les conditions expérimentales le formol a provoqué l'œdème dont le volume est maximal au bout de trois heures. Le formol provoque l'inflammation locale lorsqu'il est

injecté dans l'aponévrose de la plante du pied .La cause de cette réaction inflammatoire est la lésion tissulaire

Tableau 5 : les pourcentages moyens de l'inhibition de l'œdème

Les groupes	t ₀	t ₁ = après 30min	t ₂ = après 1h	t ₃ = après 2h	t ₄ = après 3h
	les pourcentages moyens de l'inhibition de l'œdème				
(Diclofenac = 1ml) + (formol = 0,10ml)	0%	17.33%	25.94%	33.29%	66.66%
(Extrait 250mg/kg = Rat ₁ =263g = 0,94ml Rat ₂ = 320g = 1,15ml Rat ₃ =270g = 0,97ml) + formol = 0,10ml	0%	13.23%	36.85%	36.85%	63.03%
(Extrait 500mg/kg = Rat ₁ =318g Rat ₂ = 307g) + formol = 0,10ml	0%	24.11%	26.19%	42.98%	64.48%

L'évaluation du pourcentage d'inhibition montre que l'extrait aqueux de *mentha spicata* possède une activité anti-inflammatoire. A la deuxième heure l'extrait aqueux à 500mg/kg montre respectivement un pourcentage d'inhibition de 24.11%, et de 26.19%, et 42.98% et de 64.48%. Cette inhibition de l'œdème a été similaire que ceux obtenus avec diclofénac au cours de la même période. En dépit de cela, nous pouvons dire que L'extrait aqueux de de *mentha spicata* présente une activité antiinflammatoire.

Tableau 6 : Test de la nage forcé.

Les groupes	Le temps d'immobilité (s)	Le temps de nage (s)	Le temps d'escalade (s)
Témoins	28.33	191.67	140
Formol	38.33	152.33	93.33
Déclofenac + formol	18.67	241.33	100
Extrait 250mg/kg + formol 1	24	243	99
Extrait 500mg/kg+ formol 2	21	201	183

Dans nos résultats, nous avons démontré que le temps d'immobilité chez les rats injecté par le formol (38.33s) est plus long par rapport les rats témoins (28,33s). Par ailleurs, le temps d'immobilité des rats traité par déclofenac est réduit en (18,67s) et chez les rats traité par l'extrait de dose 250mg/kg (24s) et chez les rats traité par la dose 500mg/kg est estimé à 21s

En outre, nous avons trouvé que le temps de nage mesuré chez les animaux injecté par formol (152,33s), est traité par déclofenac (241,33s), et traité par l'extrait de la plante 250mg/kg (243s) et chez les traité par 500mg/kg de l'extrait le temps de la nage est estimé à 201 s (151s), et nous avons trouvé que le temps d'escalade chez les animaux témoins (140s), et traité par l'extrait de la plante 500mg/kg (183s) plus important que les autres animaux injecté par formol (93,33s), et traité par déclofenac (100s), et traité par l'extrait de la plante 250mg/kg (99s).

Tableau 7 : Le labyrinthe en croix surélevée.

Les groupes	Le temps dans les bras ouverts (s)	Le temps dans les bras fermés (s)	Nombre d'entrée dans les bras ouverts (s)	Nombre d'entrée dans les bras fermés (s)	Nombre de redressement (s)	Nombre d'isitation (s)
Témoins	58.67	209.67	3.33	4.67	3.67	3.33
Formol	46	243.33	2.66	5	2	3
Déclofenac + formol	194	190.67	3.31	4.5	3.67	5
Extrait 250mg/kg + formol	107.33	91.33	3.66	1.35	3.2	0.67
Extrait 500mg/kg + formol	189.5	108.5	3.5	4	3.5	0.5

On observe que les animaux traité par déclofénac et les animaux traité par l'extrait de la plante 250mg/kg et 500mg/kg passent plus de temps dans les bras ouverts du dispositif par rapport aux animaux témoins et les animaux injecté par formol. En contrepartie, les animaux témoins et les animaux injectés par formol passent plus de temps dans les bras fermés du labyrinthe.

La locomotion des animaux témoins et les animaux traité par déclofénac et par l'extrait de la plante 250mg/kg et 500mg/kg est supérieure à celle des animaux injecté par formol. Ceci est observable par le nombre total d'entrée dans les bras ainsi que par le nombre de secteurs traversés dans le dispositif. Cependant ils font plus de retours dans les bras fermés chez les animaux injectés par formol. Enfin les animaux témoins et les animaux traités par déclofénac et les animaux traités par l'extrait 500mg/kg effectuent plus de redressement que leur homologue injectés par formol et traité par l'extrait 250 mg/kg.

Tableau 8 : Procédure des champs ouverts (open Field test).

Les groupes	Le temps dans le centre (s)	Le temps dans le périphérie (s)	Le temps parcouru	Nombre défécation	Nombre de redressement
Témoins	2.33	204	22	0.67	8.33
Formol	3.67	249	10.67	0.67	1
Déclofenac + formol	8.33	202.67	42.33	0.33	7.33
Extrait 250mg/kg + formol	4.33	230	64.33	0.57	4.33
Extrait 500mg/kg + formol	5	178.5	109.5	0.4	11

On observe que les rats traité par déclofénac et traité par l'extrait de la plante 250mg/kg et 500mg/kg passe plus de temps dans le centre par rapport aux rats témoins et injecté par formol. Par contre les rats injectés par formol préfèrent le périphérique.

Pour le temps de parcourue on trouve que le temps mesuré chez les rats traité par déclofénac et les rats traité par l'extrait première et deuxième dose plus importants que ceux mesurés chez les rats témoins, injecté par formol. Enfin, le nombre de défécation est supérieur chez les rats témoins, et injecté par formol par rapport les traités par déclofénac et les traités par les extrait. Les rats témoins, les rats traités par déclofénac et les rats traités par 500mg/kg effectuent plus de redressement que les rats injecté par formol et les rats traité par 250mg/kg.

V.1.2. Résultats de FNS

V.1.2.1. Variation de globules blancs totale

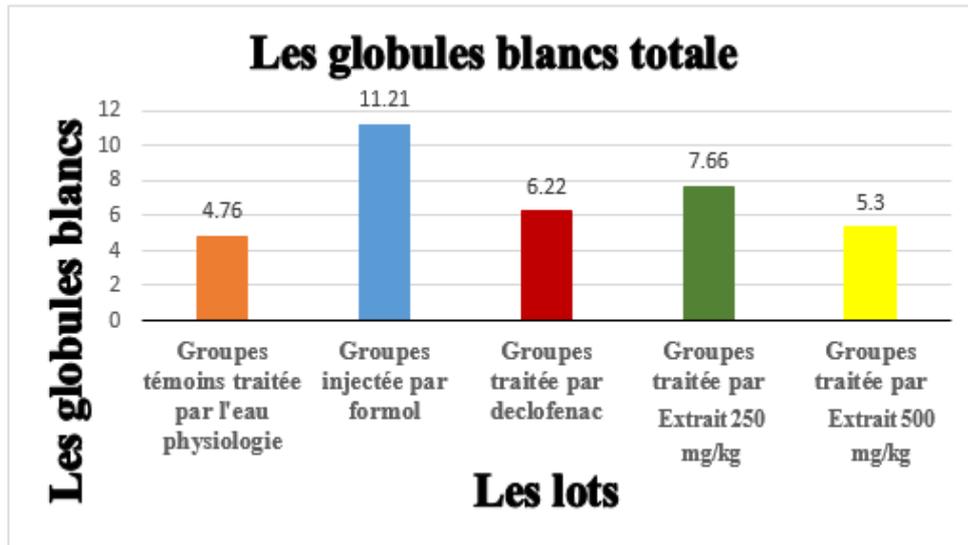


Figure 18 : Les variations des globules blancs chez les différents groupes.

Nos résultats montrent une augmentation de taux de leucocyte totale chez les rats de groupe injectée par formol par rapport les autres groupes de notre protocole, et un taux proche au groupe témoin chez les rats traités par declofenac et par l'extrait de *Mentha spicata* .

V.1.2.2. Variation de taux de lymphocytes

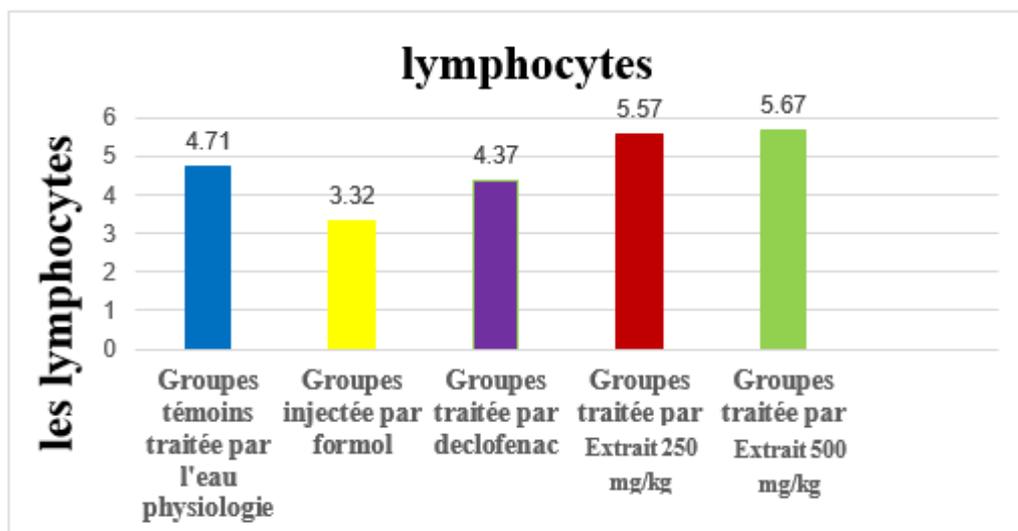


Figure 19 : Les variations de taux de lymphocytes chez les différents groupes.

Dans nos résultats le formol provoque une diminution de taux de lymphocyte (une lymphopénie) chez le groupe injectée par formol par rapport aux groupe témoin e groupe traitée par declofenac et traitée par l'extrait de *Mentha spicata*

V.1.2.3. Variation de taux des éosinophiles

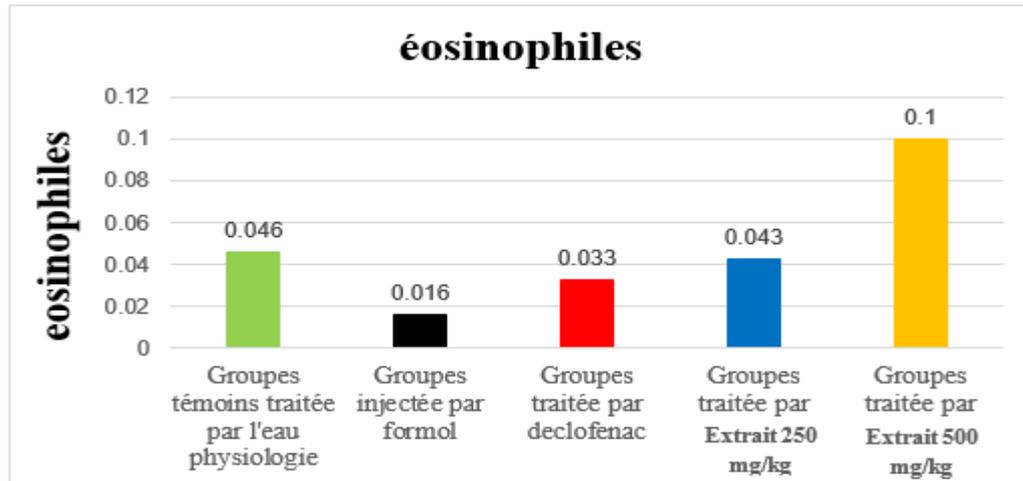


Figure 20 : Les variations de taux des éosinophiles chez les différents groupes.

Les résultats présentent une eosinopenie chez les rats de groupe injecté par formol, par rapport les témoins sain et traité par declofenac, et une augmentation chez le groupe traité par l'extrait de plante de 500mg/kg.

V.1.2.4. Variation de taux de neutrophiles

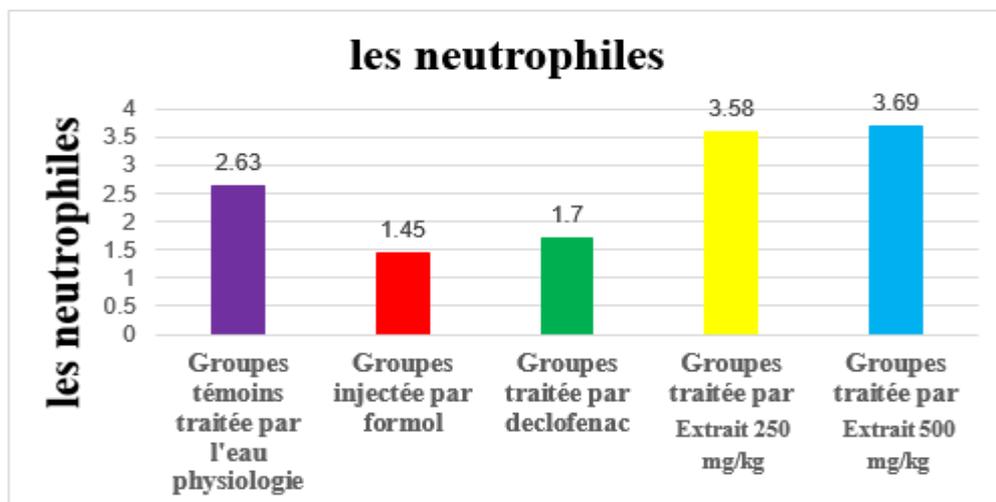


Figure 21 : Les variations de taux des neutrophiles chez les différents groupes.

Nos résultats présentent une neutropénie chez le groupe injectée par formol par rapport les autres groupes et une augmentation chez le groupe traité par l'extrait de plante de 500mg/kg

V.1.2.5. Variation de taux de monocyte

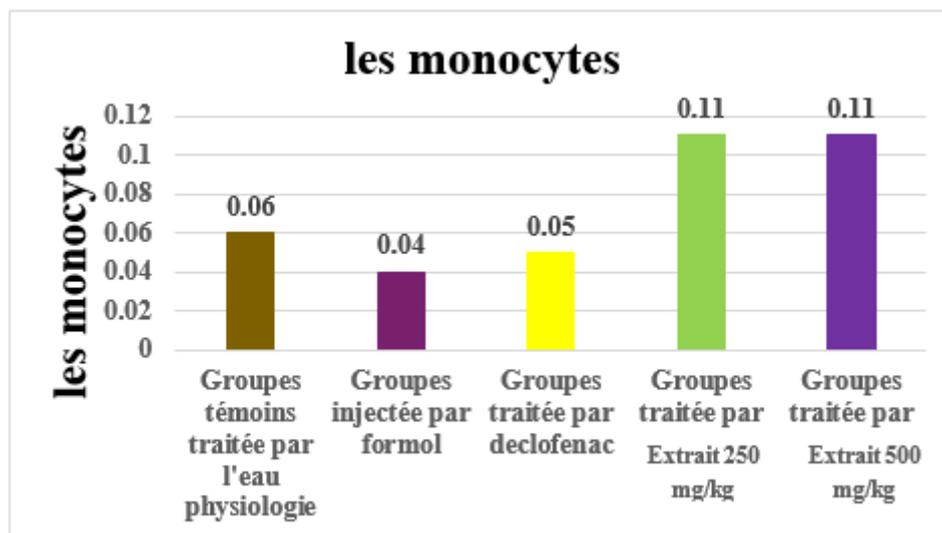


Figure 22 : Les variations de taux de monocytes chez les différents groupes.

Concernant les variations de monocytes chez les différents groupes de notre expérience nous avons remarqué une monocytopenie, chez le groupe formol comparativement aux autres groupes avec une augmentation chez le groupe traité par l'extrait de plante

V.2. Discussion

L'étude a été conçue pour évaluer l'activité anti-inflammatoire et antidépresseur des feuilles de la plante *Mentha spicata*, Les expériences ont été réalisées sur le modèle de l'œdème de la patte de souris induit par le formol. Il est testé sur ce modèle les extraits aqueux, à la dose de 250 mg/ml et 500 mg/ml en administration par gavage. Les résultats obtenus ont été comparés à ceux d'un médicament le declofénac qui est un anti-inflammatoires non stéroïdiens et à ceux du contrôle physiologique. Après le gavage de l'eau physiologique, le formol entraîne une augmentation significative du volume de la patte de rats de 11.13% de 29.68 et de 34.30 et de 27.63 respectivement à 30 mn, 60 mn et 120 mn et 180mn. L'injection de declofénac à la dose de 1ml par injection prévient de façon significative l'augmentation du volume de la patte de rats. Elle est de 38.20%, de 32.77% et de 26.73% et 9.93% à 1 et 3 h après l'injection du formol. En ce qui concerne les extraits aqueux, ont été faits pour empêcher l'augmentation du volume de la patte de rats. Elle est de 250mg/kg de 33.38%, de 41.24% et de 42.24%, pendant à 1.30 et

3 h après l'injection de formol. Et de 500mg/kg de 50.02%, de 50.57% et de 27.43%, pendant à 1.30 et 3 h après l'injection de formol.

Les résultats obtenus à l'issu des tests antiinflammatoires montrent que les extraits aqueux des feuilles de la plante *Mentha spicata*, réduisent de façon appréciable l'œdème induit par le formol. L'inhibition de l'œdème de l'extrait aqueux de la plante est comparable, à celle de declofénac. La richesse de l'extrait aqueux de la plante en différents constituants chimiques peut justifier cette activité.

Dans les conditions expérimentales le formol a provoqué l'œdème dont le volume est maximal au bout de trois heures [66,67]. Le formol provoque l'inflammation locale lorsqu'il est injecté dans l'aponévrose de la plante du pied [68, 69,70] tout comme la carragénine [71,72]. La cause de cette réaction inflammatoire est la lésion tissulaire. Cette lésion tissulaire induit la synthèse de l'histamine, des prostaglandines, des leucotriènes [73], du PAF (facteur d'activation plaquettaire), des cytokines, du NO (monoxyde d'azote) et du TNF (facteur de nécrose tumorale) [74]. Les effets d'extraits aqueux de la plante *Mentha spicata* sur l'œdème s'expliqueraient par l'inhibition de la synthèse des substances pro-inflammatoires.

Dans la présente étude, nous avons d'abord examiné l'effet de la plante *Mentha spicata* au niveau périphérique, ensuite nous avons analysé les effets neuropharmacologiques, au niveau des tests de la nage forcée, du labyrinthe en croix surélevée, du test des champs ouverts. La FST (Forced Swimming Test), modèle animal de dépression, représente une situation stressante aversive d'où le rat ne peut échapper, et produit l'immobilité, c'est-à-dire un désespoir comportemental [75]. 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 antidépressive parce qu'il est sensible à toutes les classes importantes de drogues antidépressives [54]. Au cours de la FST, les rats montrent des comportements actifs, c'est-à-dire nage et escalade, aussi bien que le comportement passif, c'est-à-dire immobilité. Les molécules qui diminuent la durée d'immobilité dans la FST sont considérées comme étant des antidépresseurs efficaces [55].

Cependant, un grand nombre d'études a porté sur l'association entre la dépression et l'inflammation [76,77]. Il a été démontré que les patients qui ont une dépression majeure, ont présenté des preuves de l'inflammation qui se manifeste par l'augmentation des cytokines inflammatoires y compris le facteur de nécrose tumorale (TNF)-alpha, l'interleukine (IL-1) et

l'IL-6 dans le sang périphérique et le liquide céphalo-rachidien [78]. Il faut noter que le traitement conventionnel avec un antidépresseur a été montré pour réduire les marqueurs de l'inflammation après un traitement réussi [78], et des expériences ont montré que les antidépresseurs peuvent inhiber la production des cytokines inflammatoires in vitro [89]. Pris ensemble, ces résultats ont contribué à une transformation majeure dans la compréhension de la physiopathologie de la dépression majeure et ont conduit à des efforts concertés pour identifier des cibles inflammatoires pour le développement de la nouvelle thérapie de la dépression. Il y a eu un intérêt croissant dans le rôle de facteurs de croissance, comme le facteur neurotrophique dérivé du cerveau (BDNF) et la neurogenèse dans le développement et le traitement des troubles dépressifs [80]. De nombreuses études chez les rongeurs ont montré que le stress induit une diminution du BDNF et de la neurogenèse (qui sont associés à un comportement dépressif) sont liés d'une part à l'induction de cytokines immunitaires innées, y compris IL-1. [81, 82,83]

Dans nos résultats, nous avons constaté que le temps de nage mesuré et le temps d'escalade chez les animaux traités par l'extrait de plante *Mentha spicata* est prédominant. Autrement dit, l'extrait la plante fait diminuer le temps d'immobilité en faisant augmenter le temps d'escalade et de nage. Autrement dit, l'extrait de plante fait activer davantage les voies noradrénergique ou dopaminergique, les voies sérotoninergiques. Un argument en faveur de cette déduction est l'hyperplasie médullaire ; soulignant que la medulla surrénalienne est une source importante de production d'adrénaline et de noradrénaline.

Les globules blancs (leucocytes) jouent un rôle important dans la défense de l'organisme contre les micro-organismes infectieux et les substances étrangères (le système immunitaire)

Dans notre étude nous avons remarqué que le formol provoqué un changement dans la distribution de différents types de globules blancs, ou nous avons constaté une diminution de taux de globules blancs totale avec une neutropénie et lymphopénie, chez les rats traité par le formol comparativement avec les témoins , et une augmentation de taux des lymphocytes et des monocyte et les autres types de polynucléaires chez les rats traité par l'extrait aqueux de *mentha spicata* de doses 250 et 500 mg/Kg

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 [84], mais les leucocytes possèdent aussi des récepteurs pour l'adrénaline, les stéroïdes sexuels, l'insuline, la prolactine, l'hormone de croissance et la thyroxine. Le système immunitaire intègre également des informations nerveuses. Les organes lymphoïdes primaires (thymus, moelle osseuse) et secondaires (rate, ganglions, plaques de Peyer) sont innervés par des terminaisons nerveuses sympathiques et cholinergiques. Les leucocytes possèdent des récepteurs pour la plupart des neurotransmetteurs libérés par ces terminaisons nerveuses : catécholamines, endorphines, enképhalines, substance P, somatostatine et peptide vasointestinal. [85]

Conclusion
générale

Dans le présent travail, nous avons évalué l'effet anti-inflammatoire de l'extrait de plante *Mentha spicata*. L'inhibition du développement de l'œdème de patte induit par le formol chez les rats permet de conclure que l'extrait aqueux possède une activité anti-inflammatoire importante lorsqu'il est administré par voie orale. Cette activité est comparable à celle de diclofenac qui est un anti-inflammatoire de référence. Ceci est confirmé par les résultats du test de numération des cellules dans le sang (FNS). Et un effet antidépresseur confirmé par les résultats des tests comportementaux (Procédure de la nage forcée, Procédure du labyrinthe en croix surélevée et la Procédure des champs ouverts).

L'activité anti-inflammatoire et antidépresseur montre que l'extrait de plante *Mentha spicata* cette plante possède un fort pouvoir pharmacologique, ce qui supporte son usage traditionnel pour le soulagement de diverses affections inflammatoires et dépressif.

Nous concluons que l'extrait de plante *Mentha spicata* a un potentiel intéressant qui pourrait être utilisé de manière raisonnée dans le traitement de l'inflammation, et de dépression.

Références Bibliographiques

1. Middleton E, Kandaswami C, Theoharides TC. 2000. The effects of plant flavonoidson mammalian cells: implications for inflammation, heart disease and cancer. *Pharmacol Rev.*, 52: 673-839
2. Brand-Williams W, Cuperlier ME, Berset C. 1985. Use of free radical method to evaluate antioxidant activity. *Food Sci. Technol.*, 28: 25-30
3. Dantzer R. Cytokine-induced sickness behavior: where do we stand? *Brain Behav Immun* 2001; 15: 7-24.
4. Gibney SM, McGuinness B, Prendergast C, Harkin A, Connor TJ. Poly I:C-induced activation of the immune response is accompanied by depression and anxiety-like behaviours, kynurenine pathway activation and reduced BDNF expression. *Brain Behav Immun* 2013; 28: 170-81.
5. Dantzer R, O'Connor JC, Freund GG, Johnson RW, Kelley KW. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. *Nat Rev Neurosci* 2008; 9: 46-56.
6. Reichenberg A, Yirmiya R, Schuld A, et al. Cytokine-associated emotional and cognitive disturbances in humans. *Arch Gen Psychiatry* 2001; 58: 445-52.
7. Harrison NA, Brydon L, Walker C, et al. Inflammation causes mood changes through alterations in subgenual cingulate activity and mesolimbic connectivity. *Biol Psychiatry* 2009; 66: 407-14.
8. Hannestad J, DellaGioia N, Ortiz N, Pittman B, Bhagwagar Z. Citalopram reduces endotoxin-induced fatigue. *Brain Behav Immun* 2011; 25: 256-9.
9. Raison CL, Demetrashvili M, Capuron L, Miller AH. Neuropsychiatric adverse effects of interferon-alpha: recognition and management. *CNS Drugs* 2005; 19: 105-23.
10. Wichers MC, Kenis G, Koek GH, et al. Interferon-alpha-induced depressive symptoms are related to changes in the cytokine network but not to cortisol. *J Psychosom Res* 2007 ; 62: 207-14.
11. Musselman DL, Lawson DH, Gumnick JF, et al. Paroxetine for the pre-vention of depression induced by high-dose interferon alfa. *N Engl J Med* 2001; 344: 961-6.
12. Capuron L, Hauser P, Hinze-Selch D, Miller AH, Neveu PJ. Treatment of cytokine-induced depression. *Brain Behav Immun* 2002 ; 16 : 575-80

13. Issa, A. Y. ; Volate, S. R.; Wargovich, M. J. The role of phytochemicals in inhibition of cancer and inflammation: new directions and perspectives. *J. Food Composit. Anal.* 2006, 19, 405-419.
14. Aleth Perdriger. 01/02/2019. L'inflammation. Professeur en Rhumatologie
15. Cr.Danowski.1991.Inflammation en rhumatologie. École nationale de Kinésithérapie et de Rééducation, 12, rue du Val-d'Osne, F 94410 Saint-Maurice.
16. Mélina Zerbato, 2009. Intérêt du dosage par microméthode de la Protéine C Réactive au cabinet de pédiatrie THÈSE Présentée et soutenue publiquement le 28 janvier 2010 pour obtenir : le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie université Henri Poincaré - Nancy 1.
17. Holt N.2015. *Psychology : the science of mind and behaviour* : Maidenhead : McGraw-Hill Education, cop. 3., revised and updated ed.
18. Global, regional, and national incidence, prevalence, and years lived with disability for 328 diseases and injuries for 195 countries, 1990-2016: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2016. *Lancet.* 2017;390(10100):1211-59. Epub 2017/09/19.
19. Dahlström C. *Panikångest & depression : frågor och svar om två av våra vanligaste folksjukdomar.* 1. uppl.. ed. Stockholm: Stockholm : Natur & kultur; 2014. 4. Wetterberg L. *Psykiatri i fickformat.* 1. uppl. av print on demand (POD). ed. Bromma: Bromma : WHB; 2013.
20. Wetterberg L. *Psykiatri i fickformat.*2013. uppl. av print on demand (POD). ed. Bromma : Bromma : WHB
21. Dunlop BW, Nemeroff CB. The role of dopamine in the pathophysiology of depression. *Arch Gen Psychiatry.* 2007 ; 64(3):327-37. Epub 2007/03/07.
22. Schmidt HD, Shelton RC, Duman RS. Functional Biomarkers of Depression: Diagnosis, Treatment, and Pathophysiology. *Neuropsychopharmacology.* 2011 ; 36(12):2375- 94.
23. Leonard BE. Inflammation and depression: a causal or coincidental link to the pathophysiology? *Acta Neuropsychiatr.* 2017 :1-16. Epub 2017/01/24.
24. Widmaier EP, Raff H, Strang KT, Vander AJ. *Vander's human physiology : the mechanisms of body function:* New York : McGraw-Hill, [2014] 13. uppl.; 2014
25. Bakunina N, Pariante CM, Zunszain PA. Immune mechanisms linked to depression via oxidative stress and neuroprogression. *Immunology.* 2015. Epub 2015/01/13.

26. Hamon M, Blier P. Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry*. 2013; 45:54-63. Epub 2013/04/23.
27. Littrell J. *Neuroscience for psychologists and other mental health professionals : promoting well-being and treating mental illness*: New York, New York : Springer Publishing Company; 2015.
28. Slavich GM, Irwin MR. From stress to inflammation and major depressive disorder: a social signal transduction theory of depression. *Psychol Bull*. 2014;140(3):774-815. Epub 2014/01/15.
29. Tuglu C, Kara SH, Caliyurt O, Vardar E, Abay E. Increased serum tumor necrosis factor-alpha levels and treatment response in major depressive disorder. *Psychopharmacology (Berl)*. 2003 ; 170(4):429-33. Epub 2003/09/05.
30. Lucile Capuron, Nathalie Castano .2019. - L'origine Inflammatoire de la dépression
31. Abootalebian, M., Keramat, J., Kadivar, M., Ahmadi, F. and Abdinian, M. (2016). Comparison of total phenolic and antioxidant activity of different *Mentha spicata* and *M. longifolia* accessions. *Annals of Agricultural Science*, 61: 175-179.
32. Brahmi, F., Adjaoud, A., Marongiu, B., Procedda, S., Piras, A., Falconieri, D., Yalaouni-Guellal, D., Elsebai, M. F., Madani, K. and Chiban, M. (2016). Chemical composition and in vitro antimicrobial, insecticidal and antioxidant activities of the essential oils of *Mentha pulegium* L. and *Mentha rotundifolia* (L.) Huds growing in Algeria. *Industrial Crops and Products*.10.
33. Zekri, N., Elazzouzi, H., Driouche, A., Satrallah, A., Belghiti, M. A. and Zair, T. (2016). Effect of Geographic Locations on Chemical Composition of *M. Spicata* L. Essential oils from Moroccan Middle-Atlas. *Der Pharmacia Lettre*, 8 (4) :146-150.
34. Laggoune, S., Öztürk, M., Erol, E., Duru, M. E., Abaza, I., Kabouche, A. and Kabouche, Z. (2016). Chemical composition, antioxidant and antibacterial activities of the essential oil of *Mentha spicata* L. from Algeria. *Journal of Materials and Environmental Science*, 7 (11): 4205-4213.
35. Bremns, L. *Plantes aromatiques et médicinales 700 espèce*. A Dorling Kindersley Book. Paris: Larousse, 2011. 190 p.
36. Senoussi, M., Noumi, E., Trabelsi, N., Flamini, G., Papetti, A. and Vincenzo Defeo. (2015). *Mentha spicata* essential oil : chemical composition, antioxidant and antibacterial activities. A gainst planktonic and biofilm cultures of *vibrio* sppstrains. *Molécules*, 20: 14402-14424.

37. Moon, H.K., Hong, S.P., Smets, E. and Huysmans, S. (2009). Micromorphology and character Evolution of Nutlets in Tribe Mentheae (Nepetoideae, Lamiaceae). *Systematic Botany*, 34(4): 760-776.
38. Landsdown, R.V. (2014). *Mentha spicata*. The IUCN Red List of Threatened species. "www.iucnredlist.org".
39. Nanekarani, S., Goodarzi, M. and Heidari, M. (2012). The Effect of Different Levels of Spearmint (*Mentha Spicata*) Extract on Immune System and Blood Parameters of Broiler Chickens. *APCBEE Procedia*, 4: 135 – 139.
40. Almeida, P.P., Mezzomo, N. and Ferreira, R.S. (2012). Extraction of *Mentha spicata* L. Volatile Compounds: Evaluation of Process Parameters and Extract Composition. *Food Bioprocess Technol*, 5: 548–559.
41. Soysal, Y. (2005). Mathematical Modeling and Evaluation of Microwave drying Kinetics of mint (*Mentha spicata* L.). *Journal of Applied Sciences*, 5(7): 1266-1274.
42. Brahmi, F., Madani, K., Dahmoune, F., Rahmani, T., Bousbaa, K., Oukmanou, S., Chibane, M. (2012). Optimisation of Solvent Extraction of Antioxidants (Phenolic Compounds) From Algerian Mint (*Mentha spicata* L.). *Pharmacognosy Communications*, 2: 72-86.
43. Bagheri, S., Ebrahimi, M. A., Davazdahemami, S. and Moghadam, J. M. (2014). Terpenoids and Phenolic Compounds Production of Mint Genotypes in Response to Mycorrhizal Bio-Elicitors. *Technical Journal of Engineering and Applied L*. 339-348.
44. Alae, S., Rezaee, S. and Ziaei, G. (2005). Evaluation of the Effects of *Mentha Spicata* Extract on In-Vitro Maturation of Mouse Oocytes. *Journal of Advanced Medical Sciences and Applied Technologies*, 2(2) : 200-203.
45. Brahmi, F., Hauchard, D., Guendouze, N., Madani, K., Kiendrebeogo, M., Kamagaju, L., Stévigny, C., Chibane, M. and Duez, P. (2015). Phenolic composition, in vitro antioxidant effects and tyrosinase inhibitory activity of three Algerian *Mentha* species: *M. spicata* (L.), *M. pulegium* (L.) and *M. rotundifolia* (L.) Huds (Lamiaceae). *Industrial Crops and Products*, 74 :722-730.
46. Barchan, A., Bakkali, M., Arakrak, A. and Laglaoui, A. (2015). Effet antibactérien et anti-biofilm de trois espèces de *Mentha* : *Mentha spicata*, *Mentha pulegium* et *Mentha piperita*. *Lavoisier SAS*. 1-9.

47. Hajighasemi, F., Hashemi, V. and Khoshzaban., F. (2011). Cytotoxic effect of *Mentha spicata* aqueous extract on cancerous cell lines in vitro. *Journal of Medicinal Plants Research*, 5(20) : 5142-5147.
48. Teixeira, M. L., Cardoso, M. D. G., Figueiredo, A. C. S., Moraes, J. C., Assis, F. A., Andrade, J., Nelson, D. L., Souza Gomes, M., Souza., J. A. and Albuquerque., L. R. M. (2014). Essential Oils from *Lippia organoides* Kunth. and *Mentha spicata* L.: Chemical Composition, Insecticidal and Antioxidant Activities. *American Journal of Plant Sciences*, 5: 1181-1190
49. Porsolt R.D., LePichon M., Jalfre M. 1977. Depression : a new animal model Sensitive to antidepressant treatments. *Nature* ; 266, 730-732.
50. Porsolt. RD., Anton. G., Blavet. N. and Jalfre. M. 1978. Behavioral despair In rats : A new model sensitive to antidepressant treatment. *Eur.J. Pharmacol.* 47, 379-391.
51. Porsolt. RD., Bertin. AG., Blavet. N., Deniel. M. and Jalfre M. 1979. Immobility induced by the FST in rodents : effects of agents wich modify central catecholamines and serotonergic activity. *Eur. J. Pharm.* 57: 201- 210.
52. Montgomery KC. 1955. The relationship between fear induced by novel Stimulation and exploratory behaviour. *J Comp Physiol Psychol.* 48: 254-260.
53. Handley SL et Mithani S. 1984. Effects of alpha-adrenoreceptor agonists And antagonists in maze exploration model of « fear »-motivated behavior. *Naunyn-Schmiedberg's Arch Pharmacol* . 327.
54. Pellow. CP., File. SE. And Briley. M., 1985. Validation of open : closed arm Entries in Elevated plus maze as a measures of anxiety in the rat. *J. Neurosci Methods.* 14 :149.
55. Lister R.G. 1987. The use of a plus-maze to measure anxiety in the mouse. *Psychopharmacology.* 92 : 180-185.
56. File. SE., Zangrossi. HJR., Sanders. FL. And Mabbutt PS. 1994. Raised Corticosterone in the rat after exposure to the elevated plus-maze. *Psychopharmacology (Berl)* ; 113 :543-546,
57. Rodgers. RJ. And Johnson NJ. 1995. Factor analysis of spatiotemporal and Ethological measures, in the murine elevated plus-maze test of anxiety. *Pharmacol. Biochem. Behav.* 52: 297-303.
58. Albrechet-Souza. L., Milene. CDC., Celso. R.F., and Marcuse. LB. 2007. Increases in plasma corticosterone and stretched-attend postures in rats Naive and previouslylytic-like effects of mizolam. *Hormones and Behavior* Alexandro Da Silva.

- H., Angela. And S., Alethea Gatto. B.2007. Oxydative Stress parameters in diabetic rats submitted to forced swimming test, the Clonazepam effect. *Brain Research*. 1154 : 137-143
59. Dawson. GR., Crawford. SP., Collinson. N., Iverson. SD. And Tricklebank. MD.1995. Evidence that the anxiolytic-like effects of chlordiazepoxide on the Elevated plus maze are confounded by increases in locomotor activity. *Psychopharmacology (Berl)* .118 : 316-323.
60. Weiss. SM., Wadsworth. G., Fletcher. A., and Dourish. CT. 1998. Utility of Ethological analysis to overcome locomotor confounds in elevated maze Models of anxiety. *Neurosci Biobehav Rev*. 23: 265-271.
61. Hall. CS. 1934. Emotional behaviour in the Rat. I. Defecation and urination as Mesures of individual differences in emotionality. *J. Comp. Psychol*. 385-403.
62. Hall, C. S. 1938. The inheritance of emotionality. *Sigma Xi Q*. 26 : 17-27.
63. Denenberg, V. H. 1969. Open-field behavior in the rat: What does it mean? *Ann. NY Acad. Sci*. 159:852-859.
64. Walsh. RN. And Cummins, R A. 1976. The open-field test: A critical review. *Psychol.Bull*. 83 :482-504.
65. Boissier. JR., and Simon. P. 1965. Action de la caféine sur la motilité Spontanée de la souris. *Arch. Intpharmacodyn*. 1965 ; 158 : 212-221.
66. Singla A. K.; Pathak k., 1990. - Topical antiinflammatory effects of *Euphorbia prostrata* on carrageenan-induced footpad oedema in mice . *Journal. of Ethnopharmacology*, 29: 291-294.
67. Viana C. F. G.; Aragao A. G. M.; Ribeiro R. A.; Magalhaes J. F. G.; Yale M . R., 1998.- Effectsof *Ageratum conyzoides* in nociception and inflammation response induced by zymosan . *Fitoterapia*, LXIX (4): 349-354.
68. Sen T. ; Nag C. A. K., 1991.- Antiinflammatory evaluation of *Pluchea indica* root extract. *J. of Ethnopharmacology*, 33: 135-141.
69. Singh S.; Bani S.; Singh S. B.; Gupta B. D.; Banerjee S. K.; Singh B.,1997.- Antinflammatory activity of lupeol. *Fitoterapia*, LXVIII (1): 9-16.
70. Suzuki T.; Kishimoto Y.; Misawa M., 1996.- Formalin-and carrageenan-induced inflammation attenuates place preferences produced by morphine, methamphetamine and cocaine. *Life Science*, 59: 1667-1674.

71. Bhatt K. R.; Mehta R. K.; Shrivastana P. N., 1977.- A simple method of recording antiinflammatory effects on rat paw oedema .Indian J. of Physiology and Pharmacology, 21: 399-400.
72. Ossipov M. H.; Kovelowski C. J.; Porreca F., 1995.-The increase in morphine antinoceptive potency produced by carrageenan-induced hindpaw inflammation is blocked by nalttrindole, a selective delta-opioid antagonist . Neuroscience Letter, 184: 173-176.
73. Ammon H. P. T.; Safayhi H.; Mack T.;Sabieraj J., 1993.- Mechanism of antiinflammatory actions of curcumin and bowellic acids. Ethnopharmacology, 38:113-119.
74. Clarke J. M.; Sabrena M. B.; Edward C.; Jo Rae W.,1996.- Surfactant protein A protects growing cells and reduces TNF-alpha activity from LPS-stimulated macrophages. American Journal of Physiology, 271:310-319
75. Borsini. F., and Meli. A. 1988. Is the forced swimming test a suitable model for revealing antidepressant activity? Psychopharmacology 94:147–160.
76. Dantzer. R., O'Connor. JC., Freund. GG., Johnson. RW. and Kelley KW. 2008. From inflammation to sickness and depression: when the immune system subjugates the brain. Nat Rev Neurosci .9:46-56.
77. Whooley, M.A., Caska, C.M., Hendrickson, B.E., Rourke, M.A., Ho, J., and Ali, S., 2007. Depression and inflammation in patients with coronary heart disease: findings from the Heart and Soul Study. Biol. Psychiatry. 624: 314320.
78. Miller, A.H., Maletic, V., and Raison, C.L. 2009. Inflammation and its discontents: the role of cytokines in the pathophysiology of major depression. Biol. Psychiat. 65 (9), 732–741.
79. Kenis G, Maes M. 2002. Effects of antidepressants on the production of cytokines. Int J Neuropsychopharmacol. 5:401–12.
80. Duman. RS, and Monteggia LM. 2006. A neurotrophic model for stress-related mood disorders. Biol Psychiatry. 59: 1116-27.
81. Barrientos. LG., Lasala, F., Delgado, R., Sanchez, A., and Gronenborn, AM. 2004. Flipping the switch from monomeric to dimeric CV-N has little effect on antiviral activity. Structure.12: 1799–1807.
82. Ben Menachem-Zidon. O., Goshen. I., Kreisel. T., Ben Menahem. Y., Reinhartz. E., Ben Hur. T., and Yirmiya. R. 2008. Intrahippocampal transplantation of transgenic neural precursor cells overexpressing interleukin-1 receptor antagonist blocks

- chronic isolation-induced impairment in memory and neurogenesis. *Neuropsychopharmacology*, 33:2251- 2262.
83. Goshen. I., Kreisel. T., Ben-Menachem-Zidon. O., Licht. T., Weidenfeld. J., Ben-Hur. T., and Yirmiya R. 2008. Brain interleukin-1 mediates chronic stress-induced depression in mice via adrenocortical activation and hippocampal neurogenesis suppression. *Mol Psychiatry*. 13:717-28.
84. Munck A., Guyre P.M., Holbrook N.J., 1984. Physiological functions of glucocorticoids in stress and their relation to pharmacological actions. *Endocr. Rev.*, 5, 25-44.
85. Besedovsky H.O., Del Rey A., 1996. Immune-neuro-endo-crine interactions: facts and hypotheses. *Endoc. Rev.*, 17, 64-102.
86. Bouzid, Ouazna., Ouamara, Leila.(2016). Evaluation de l'activité anti-oxydante des extraits des feuilles de *Mentha spicata L.*
87. Prin L, Hachulla E, Hennache B, Bonnote B, Dubucquoi S, Abbal M, Faure G, Bouletreau P; 2009; Available from : <http://w3med.univ-lille2.fr/inflammation/documents/Immuno>

Résumé

Les immunologistes ont longtemps considéré le système immunitaire comme étant autorégulé. Bien qu'on sache que son fonctionnement pouvait être influencé par des facteurs environnementaux tels que les événements de vie, ces influences étaient généralement perçues comme secondaires.

Cette étude a pour but d'évaluer les effets anti inflammatoires d'un extrait aqueuse d'une plante médicinale (*Mentha spicata*).chez un modèle d'inflammation aiguë induite par le formol et aussi son impact sur les comportements dépressif. L'extrait aqueuse de la plante médicinale (*Mentha spicata*).a été administrée en deux doses 250mg/kg et 500 mg / kg, par gavage 30 min avant l'injection de formol dans la patte droit arrière de rat. L'œdème de la patte de rat est mesuré par : le pourcentage de l'inhibition de l'œdème inflammatoire est de 13.23% et 36.85% et 36.85%, 63.03% à la dose 250 mg/kg est de 24.11% et 26.19% et 42.98%, 64.48% à la dose 500mg/kg respectivement aux temps 30min ,1h ,1h30 et 2h. Ces résultats montrent que l'extrait aqueux de la plante (*Mentha spicata*). Possède une activité anti-inflammatoire très importante. De plus, les résultats de test de la nage forcée, et de le labyrinthe en croix surélevé et de l'open feilde montrent l'efficacité de extrait aqueuse de la plante (*Mentha spicata*).dans la réduction du comportement dépressif, la répartition de sous population leucocytaire dans les différents lots expérimentaux confirment l'effet antiinflammatoire et anxiolytique de l'extrait aqueux de la plante.

Mots clés :

Le système immunitaire, inflammation, *Mentha spicata*, anti-inflammatoire et dépression.

Abstract

Immunologists have long considered the immune system to be self-regulating. Although it is known that its functioning can be influenced by environmental factors such as life events, these influences were generally perceived as secondary.

This study aims to evaluate the anti-inflammatory effects of an aqueous extract of a medicinal plant (*Mentha spicata*) in a model of acute inflammation induced by formol and its impact on depressive behaviors. The aqueous extract of the medicinal plant (*Mentha spicata*) was administered in two doses, 250 mg/kg and 500 mg/kg, by gavage 30 minutes before the injection of formol into the right hind paw of the rat. The rat paw edema was measured: the percentage of inhibition of inflammatory edema was 13.23% and 36.85% at 250 mg/kg and 24.11% and 42.98% at 500 mg/kg at 30 minutes, 1 hour, 1.5 hours, and 2 hours, respectively. These results show that the aqueous extract of the plant (*Mentha spicata*) has significant anti-inflammatory activity. Furthermore, the results of the forced swim test, the elevated plus maze, and the open field test demonstrate the effectiveness of the aqueous extract of the plant (*Mentha spicata*) in reducing depressive behavior. The distribution of leukocyte subpopulations in the different experimental groups confirms the anti-inflammatory and anxiolytic effects of the aqueous extract of the plant.

Keywords:

The immune system, inflammation, *Mentha spicata*, anti-inflammatory, and depression.

ملخص

لقد اعتبر علماء المناعة منذ فترة طويلة أن الجهاز المناعي منظم ذاتيًا. على الرغم من أنه من المعروف أن وظائفه يمكن أن تتأثر بالعوامل البيئية مثل أحداث الحياة، إلا أن هذه التأثيرات كانت تُعتبر عمومًا ثانوية.

تهدف هذه الدراسة إلى تقييم التأثيرات المضادة للالتهابات لمستخلص مائي من نبات طبي (*نعناع سبيكاتا*) في نموذج التهاب حاد ناتج عن الفورمول وأيضًا تأثيره على السلوكيات الاكتئابية. تم إعطاء المستخلص المائي للنبات الطبي (*نعناع سبيكاتا*) بجرعتين، 250 ملغم/كغم و500 ملغم/كغم، عن طريق الفم قبل 30 دقيقة من حقن الفورمول في الرجل الخلفية اليمنى للفأر. تم قياس ورم الرجل للفأر: كانت نسبة تثبيط وذمة الالتهاب 13.23% و36.85% بجرعة 250 ملغم/كغم و24.11% و42.98% بجرعة 500 ملغم/كغم على التوالي عند 30 دقيقة، 1 ساعة، 1.5 ساعة، و2 ساعة. تُظهر هذه النتائج أن المستخلص المائي للنبات (*نعناع سبيكاتا*) يتمتع بنشاط مضاد للالتهابات كبير. بالإضافة إلى ذلك، تُظهر نتائج اختبار السباحة القسرية، ومناهة الذراع المرتفعة، والاختبار المفتوح فعالية المستخلص المائي للنبات (*نعناع سبيكاتا*) في تقليل السلوك الاكتئابية. وتؤكد توزيع الأنواع الفرعية للخلايا البيضاء في المجموعات التجريبية المختلفة التأثير المضاد للالتهابات والمزبل للقلق للمستخلص المائي للنبات.

الكلمات المفتاحية :

الجهاز المناعي، الالتهاب، *نعناع سبيكاتا*، مضاد للالتهابات والاكتئاب.

Année universitaire : 2023-2024

Présenté par : GHENAI Zineb
BOUTERFAS Ouïam

Évaluation de l'activité anti-inflammatoire et anxiolytique de l'extrait de *Mentha spicata* chez les rats wistar

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Immunologie moléculaire et cellulaire

Résumé

Les immunologistes ont longtemps considéré le système immunitaire comme étant autorégulé. Bien qu'on sache que son fonctionnement pouvait être influencé par des facteurs environnementaux tels que les événements de vie, ces influences étaient généralement perçues comme secondaires.

Cette étude a pour but d'évaluer les effets anti inflammatoires d'un extrait aqueuse d'une plante médicinale (*Mentha spicata*),chez un modèle d'inflammation aiguë induite par le formol et aussi son impact sur les comportements dépressif. L'extrait aqueuse de la plante médicinale (*Mentha spicata*).a été administrée en deux doses 250mg/kg et 500 mg / kg, par gavage30 min avant l'injection de formol dans la patte droit arrière de rat. L'œdème de la patte de rat est mesuré par : le pourcentage de l'inhibition de l'œdème inflammatoire est de 13.23% et 36.85% et 36.85%, 63.03% à la dose 250 mg/kg est de 24.11% et 26.19% et 42.98%, 64.48% à la dose 500mg/kg respectivement aux temps 30min ,1h ,1h30 et 2h. Ces résultats montrent que l'extrait aqueux de la plante (*Mentha spicata*). Possède une activité anti-inflammatoire très importante. De plus, les résultats de test de la nage forcée, et de le labyrinthe en croix surélevé et de l'open feilde montrent l'efficacité de extrait aqueuse de la plante (*Mentha spicata*).dans la réduction du comportement dépressif, la répartition de sous population leucocytaire dans les différents lots expérimentaux confirment l'effet antiinflammatoire et anxiolytique de l'extrait aqueux de la plante.

Mots-clefs : Le système immunitaire, inflammation, *Mentha spicata*, anti-inflammatoire et dépression.

Laboratoires de recherche : laboratoire 6 de Bloc de sciences et l'animalerie (U Constantine 1 Frères Mentouri).

Président du jury : ZERIZER Sakina (Pr. - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant : CHETTOUM Aziez (Pr.- U Constantine 1 Frères Mentouri).

Examineur(s) : RAHMOUNE Houria (MAA- U Constantine 1 Frères Mentouri).