



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 : Biologie Animale

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 Moléculaire et Cellulaire

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Evaluation de l'activité immunomodulatrice, antiinflammatoire et anxiolytique de l'extrait de *Lactuca Virosa* chez les rats wistar

Présenté par : BENLAOUAR Sofia Lina

Le : 22/06/2025

TOUBAL Rania

BOUHAFS Fatima Zohra

Jury d'évaluation :

Président : MOKHTARI Med Badereddine

(MCB - U FM Constantine 1).

Encadrant : CHETTOUM Aziez

(PROF - UFM Constantine 1)

Examineur : RAHMOUNE Houria

(MAA - UFM Constantine1).

Année universitaire
2024 - 2025

Remerciements

*Avant toute chose, nous remercions du fond du cœur **ALLAH** سبحانه وتعالى, le Clément, le Miséricordieux, le Tout-Puissant, qui nous a accordé la force, la patience et la persévérance nécessaires pour mener à bien ce travail.*

*Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à notre encadrant, le professeur **CHETTOUM Aziez**, pour sa disponibilité, sa bienveillance et la richesse de ses conseils. Son accompagnement constant a été d'un grand soutien tout au long de l'élaboration de ce mémoire.*

*Nous remercions également les membres du jury pour leur présence bienveillante lors de la soutenance, tenue le **22/06/2025**, et pour leurs remarques enrichissantes. Nous adressons nos remerciements les plus sincères à **Dr. MOKHTARI Mohamed Badreddine**, président du jury, ainsi qu'à **Dr. RAHMOUNE Houria**, examinatrice, pour l'intérêt qu'ils ont accordé à notre travail.*

*Nos remerciements vont aussi à toute l'équipe de l'animalerie, et plus particulièrement à **Dr. LAID BAHRI**, pour leur accueil chaleureux, leur soutien technique et leur encadrement précieux durant la période de notre stage.*

*Enfin, nous adressons un grand merci à **l'ensemble des enseignants de département de biologie animale**, ainsi qu'à toutes les personnes qui, par leur savoir, leurs conseils ou leurs encouragements, ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce mémoire. Leur contribution a été pour nous une source d'inspiration et de motivation.*

Merci....

SOFIA, RANIA, FATIMA

Dédicace

**À ma chère mère, Lilia Naouel,
ton amour inconditionnel, tes prières silencieuses et ton soutien
constant m'ont accompagné chaque jour. Ce travail est à ton
image : fait avec patience, dévouement et cœur.**

**À mon père, Azeddine,
merci pour ta confiance, ta sagesse et tes encouragements qui
m'ont toujours poussé à aller plus loin.**

**À mes sœurs, Racha et Imène,
vos mots d'encouragement et votre présence bienveillante ont
été une source de réconfort dans les moments difficiles.**

**À mon frère Zikou,
merci pour ton soutien discret mais précieux, et pour les
moments de joie partagés qui ont égayé mon quotidien.**

**À mes amies Zahra et Salsabil,
merci pour votre amitié sincère, votre écoute, vos conseils, et
pour avoir cru en moi, même lorsque je doutais.**

**À tous ceux qui, de près ou de loin, ont contribué à ce parcours,
je vous dédie ce travail avec reconnaissance et affection.**



Dédicace

À celle qui fut le berceau de ma sécurité et la source de ma tendresse,

À ma chère maman, Tastasse Karima,

À celui qui m'a appris la patience et la force,

À mon cher papa, Bouhafs Toufik

Aux bougies de ma vie, mes frères et sœurs adorés : Zineb, Meriem,

Khadidja et Ibrahim

À la deuxième source de tendresse, ma grand-mère Mejmej Mennouba,

À la joie de notre petite famille, mon neveu Nidhal.

Et à mes fidèles compagnes de route,

Rania et Sofia,

Sans votre entraide et votre soutien, nous ne serions jamais arrivées
jusque-là.

Je vous dédie ce diplôme avec tout mon amour...

Car c'est grâce à vous, et après la grâce de Dieu, que j'ai atteint ce
moment tant attendu.

Merci d'avoir été la lumière sur mon chemin.

Fatima Zohra

Dédicace

À mon cher père parti mais toujours vivant dans mon cœur que dieu leur accorde sa miséricorde.

À ma chère mère AmeL, mon paradis et ma moitié celle qui m'a toujours encouragée à poursuivre mes rêves et n'a jamais cessé de prier pour moi Ta prière et ta bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études Je te dédie ce travail Que Dieu prolonge ta vie et te garde toujours à mes côtés inch'Allah je t'adore maman.

*** À mon petit prince que j'aime, Yanis Nedjm eddine***

Spécial dédicace À ma chère tante Samia Merci pour le soutien moral et financier J'ai de la chance de t'avoir dans ma vie Je t'aime Samsouma.

À mon cher frère Djaber Houcine que j'aime profondément Que Dieu le protège et offre la chance et le bonheur.

À ma chère tante Nacira ma 2ème maman merci pour tous les efforts fournis et les moyens que tu as consentis afin de me voir réussir dans mes études*Je t'aime tata chérie*. À Souad, l'épouse de mon oncle que je l'adore. À mon cousin TAYAB

À mon cher grand-père Mouloud mon 2ème père celui qui m'a élevée mon soutien fidèle tout au long de mon parcours scolaire Que Dieu te prête longue vie Je t'aime profondément. À ma chère grand-mère Leïla qui

n'a jamais cessé de prier pour moi .Sans oublié mes oncles Amer et Hamza.

À mes chères Tantes, en particulier À Siham qui m'a élevée avec tant d'amour, À FiFi et Dounia.

À Sofia et Fatima je n'oublierai jamais votre soutien dans mes moments difficiles je vous aime mes Jolies.

TOUBAL RANIA

Résumé :

La prescription de la prednisolone suscite un intérêt croissant dans le domaine médical, notamment en raison de son utilisation étendue dans le traitement des inflammations et des maladies auto-immunes. Ce corticoïde, qui agit en modifiant la réponse immunitaire de l'organisme, offre un soulagement de symptômes variés. Toutefois, son efficacité s'accompagne de nombreux effets secondaires potentiels, notamment un risque accru d'infections (virales, bactériennes, parasitaires, fongiques) en raison de la suppression du système immunitaire, les troubles de l'humeur, troubles digestifs et potentielle toxicité hépatique et rénale et pancréatique. La richesse de quelques plantes médicinales comme ***lactuca virosa*** par les polysaccharides, les polyphénols, les alcaloïdes et les terpénoïdes, modulent diverses voies immunitaires, améliorant ainsi les mécanismes de défense du corps contre les infections et les maladies.

L'objectif de cette étude est de tester l'efficacité de l'extrait méthanolique de ***lactuca virosa***, de réduire les effets secondaires de prednisolone. Pour atteindre cet objectif, nous avons préparé cinq groupes de rats de souche Wistar, chaque groupe contenant quatre rats, groupe témoin, groupe traité par médicament et groupe traité par l'extrait de ***lactuca virosa***, et en fin groupe traité par l'extrait et le médicament pendant 21 jours, dans un autre groupe de quatre rats nous avons testé la propriété anti inflammatoire de l'extrait chez les rats, une inflammation locale est installée dans l'aponévrose de la plante du pied des rats par l'injection de formol.

Notre étude a montré que l'extrait méthanolique de ***lactuca virosa*** possède un effet immunomodulatrice, par l'augmentation de taux de leucocytes total, et de neutrophile et de lymphocytes, chez le groupe gavé par un traitement combinée médicament extrait de la plante par rapport le groupe traité par le médicament seul, nos résultats aussi montre clairement que le traitement par l'extrait méthanolique de ***lactuca virosa*** diminue le taux de la glycémie des rats par rapport le groupe traité par le médicament, en plus lors de la dissection des rats, trois organes ont été prélevés : les glandes surrénales, le thymus et la rate, nous avons comparé les groupes ;(Témoin, Médicament, Plante, Plante + Médicament), et nous avons constaté que " Cette expérience montre clairement que : la prédnisolone provoque une immunosuppression avec atrophie du thymus et de la rate. ***Lactuca virosa*** semble avoir un effet protecteur sur le système immunitaire. En combinaison, elle réduit partiellement les effets indésirables du médicament, mais sans les annuler complètement. Les observations ont révélé les tests comportementaux dans le labyrinthe en croix surélevé et dans le dispositif de l'Open Field, montrent que l'extrait méthanolique de ***lactuca virosa*** possède de propriétés anxiolytiques. Nos résultats ont indiqué que l'administration de l'extrait méthanolique de ***lactuca virosa*** a empêché l'augmentation d'œdème dès la première heure et pendant toutes les phases de l'inflammation, L'inhibition de l'œdème des pattes des rats par l'extrait de la plante montre ainsi les propriétés anti-inflammatoires de l'extrait méthanolique de ***lactuca virosa*** .

Mots clés : Prednisolone, ***Lactuca virosa***, Anti-inflammatoire, immunosuppresseurs, immunomodulateurs

Abstract:

The prescription of prednisolone is generating increasing interest in the medical field, particularly due to its extensive use in the treatment of inflammations and autoimmune diseases. This corticosteroid, which works by altering the body's immune response, provides relief from various symptoms. However, its effectiveness comes with many potential side effects, including an increased risk of infections (viral, bacterial, parasitic, and fungal) due to immune system suppression, mood disorders, digestive issues, and potential hepatic, renal, and pancreatic toxicity. The richness of certain medicinal plants such as ***lactuca virosa***, due to polysaccharides, polyphenols, alkaloids, and terpenoids, modulates various immune pathways, thereby enhancing the body's defense mechanisms against infections and diseases. The objective of this study is to test the effectiveness of the methanolic extract of ***lactuca virosa*** in reducing the side effects of prednisolone. To achieve this objective, we prepared five groups of Wistar rats, each group containing four male rats: a control group, a group treated with medication, a group treated with the ***lactuca virosa*** extract, and finally a group treated with both the extract and the medication for 21 days. In another group of four rats, we tested the anti-inflammatory properties of the extract by inducing local inflammation in the aponeurosis of the soles of the rats through formalin injection. Our study showed that the methanolic extract of ***lactuca virosa*** has an immunomodulatory effect, as evidenced by an increase in the total leukocyte count, neutrophils, and lymphocytes in the group treated with the combined medication and plant extract compared to the group treated with the medication alone. , our results also clearly show that treatment with methanolic extracts of ***lactuca virosa*** decreases the blood glucose levels of rats compared to the group treated with the medication. The behavioral tests in the elevated plus-maze and in the Open Field device show that the methanolic extract of ***lactuca virosa*** possesses anxiolytic properties. Our results indicated that the administration of the methanolic extract of ***lactuca virosa*** prevented the increase of edema from the first hour and throughout all phases of inflammation. The inhibition of paw edema in rats by the plant extract thus demonstrates the anti-inflammatory properties of the methanolic extract of ***lactuca virosa***.

Keywords: Prednisolone, *Lactuca virosa*, Anti-inflammatory, immunosuppressant's, immunomodulatory

الملخص: يثير وصف البردنيوزولون اهتمامًا متزايدًا في المجال الطبي، ويرجع ذلك بشكل خاص إلى استخدامه الواسع في معالجة الالتهابات والأمراض المناعية الذاتية. هذا الكورتيكويد، الذي يعمل على تعديل استجابة جهاز المناعة في الجسم، يوفر تخفيفًا للأعراض المتنوعة. ومع ذلك، تأتي فعاليته مع العديد من الآثار الجانبية المحتملة، بما في ذلك زيادة خطر العدوى (الفيروسية، البكتيرية، الطفيلية، الفطرية) بسبب تثبيط جهاز المناعة، بالإضافة إلى اضطرابات المزاج، واضطرابات الجهاز الهضمي، واحتمالية السمية الكبدية والكلى والبنكرياسية. غنى بعض النباتات الطبية مثل لادتيكا فيروزا بمتعددات السكار، والبوليفينولات، والقلويات، والتيربينويدات، التي تعمل على تعديل مسارات مناعية متنوعة، مما يعزز آليات الدفاع في الجسم ضد العدوى والأمراض.

الهدف من هذه الدراسة هو اختبار فعالية مستخلص الميثانولي من نبات اللاتوكا فيروزا، لتقليل الآثار الجانبية لبريدنيوزولون. لتحقيق هذا الهدف، قمنا بإعداد خمسة مجموعات من الجرذان من سلالة ويستار، تحتوي كل مجموعة على أربعة جرذان ذكرية، مجموعة الشاهد، مجموعة معالجة بالبريدنيوزولون، مجموعة معالجة بمستخلص اللاتوكا فيروزا، وأخيرًا مجموعة معالجة بالمستخلص والدواء لمدة 21 يومًا، في مجموعة أخرى من أربعة جرذان، اختبرنا الخاصية المضادة للالتهابات للمستخلص لدى الجرذان، حيث تم استحداث التهاب موضعي في غشاء القدم للجرذان عن طريق حقن الفورمول. أظهرت دراستنا أن مستخلص الميثانولي من نبات اللاتوكا فيروزا يمتلك تأثيرًا مناعيًا، من خلال زيادة معدل كريات الدم البيضاء الإجمالية، وكذلك معدلات اللمفاويات، والخلايا المتعادلة لدى المجموعة المعالجة بعلاج مركب من الدواء والمستخلص النباتي مقارنة بالمجموعة المعالجة بالدواء فقط، تظهر نتائجنا أيضًا بوضوح أن المعالجة باستخدام مستخلص الميثانول من اللاكتوكا فيروزا تقلل من مستوى سكر الدم لدى الجرذان مقارنة بالمجموعة المعالجة بالدواء. تُظهر الاختبارات السلوكية في المتاهة المرتفعة وفي جهاز الحقل المفتوح أن مستخلص الميثانول من اللاكتوكا فيروزا يحتوي على خصائص مهدئة للقلق. أشارت نتائجنا إلى أن إعطاء مستخلص الميثانول من اللاكتوكا فيروزا منع زيادة الالتهاب منذ الساعة الأولى وطوال جميع مراحل الالتهاب. إن تثبيط وذمة أرجل الجرذان بواسطة مستخلص النبات يظهر كذلك الخصائص المضادة للالتهابات لمستخلص الميثانول من اللاكتوكا فيروزا.

الكلمات الرئيسية: بريدنيوزولون، لاكتيكا فيروزا، مضاد للالتهابات، مثبطات المناعة، تعديل المناعة

Liste des figures et des tableaux

Numéro	Le titre	La page
1	Photographie de <i>Lactuca virosa</i> L	02
2	<i>Lactuca virosa</i>	08
3	Mode d'action et impacts des anti-inflammatoires non stéroïdiens	23
4	Mécanisme d'action des glucocorticoïdes	24
5	Organisation générale du système immunitaire	27
6	Le système du complément	32
7	Le mécanisme d'action et action pharmaceutique de la prednisolone	44
8	Nettoyage et séchage des feuilles de <i>Lactuca virosa</i>	46
9	Le broyage des feuilles de la plante <i>Lactuca virosa</i>	47
10	Filtration et macération de la poudre des feuilles de <i>Lactuca virosa</i>	47
11	Séchage de l'extrait des feuilles de la plante <i>Lactuca virosa</i>	48
12	L'étape de raclage pour l'obtention de l'extrait des feuilles de <i>Lactuca virosa</i> depuis la boîte de pétri	48
13	Les rats Wistar	50
14	Le gavage des rats	51
15	L'injection des rats par formol au pied droite.	51
16	Mesure la taille de l'œdème	52
17	Procédure des champs ouverts	54
18	procédure du labyrinthe en croix surélevée.	56
19	Anesthésie du rat par chloroforme	56
20	Fixation du rat au bac de dissection.	56
21	Le prélèvement des organes (Thymus, la rate et la glande surrénale)	57
22	Variation de leucocytes totale et de sous population leucocytaires chez les rats témoins, gavés par le	71

	prédnisolone et traité par la plante et le traitement combiné médicament extrait.	
23	Variation de taux de la glycémie chez les différents groupes.	73
24	Variation de taux de la créatinine chez les différents groupes	74
25	Variation de taux de la TGO et TGP chez les différents groupes.	76

Listes des Tableaux :

Numéro	Le titre	La Page
1	Classification de <i>lactuca virosa</i> .	03-04
2	Structure chimique des principaux composés phytochimiques identifiés dans la laitue sauvage .	05-07
3	Comparaison de l'inflammation aiguë et chronique	20
4	Procédure des champs ouverts (Open Field test).	64
5	Le labyrinthe en croix surélevée	66
6	Le pourcentage d'augmentation du volume de la patte de rat de l'œdème	67
7	les pourcentages moyens de l'inhibition de l'œdème	68

Liste des abréviations

- **AA** : Acide arachidonique
- **AINS** : Anti-inflammatoires non stéroïdiens
- **AIS** : Anti-inflammatoires stéroïdiens
- **BCG** : Bacille de Calmette et Guérin
- **CMH** : Complexe majeur d'histocompatibilité
- **COX** : Cyclo-oxygénase
- **CPA** : Cellules présentatrices d'antigène
- **CRP** : Protéine C-réactive
- **CSF** : Facteurs stimulant les colonies
- **EDTA** : Acide Éthylène Diamine Tétraacétique
- **ESR** : Vitesse de sédimentation des érythrocytes
- **FGF** : Facteur de croissance des fibroblastes
- **GC** : Chitosane glyquée
- **GF** : Facteurs de croissance
- **GR** : Récepteurs aux glucocorticoïdes
- **HPV** : Papillomavirus humain
- **IFN-g** : Interféron gamma
- **IFNs** : Les interférons
- **IL-1Ra** : Antagoniste du récepteur de l'interleukine-1
- **IL-8** : Interleukine-8
- **ILC** : Cellules lymphoïdes innées

- **INF- α** : Interféron alpha
- **JAK-STAT**: Janus Kinase - Transducteurs de signal et activateurs de la transcription
- **LT** : Entérotoxine thermolabile
- **LTreg** : Lymphocytes T régulateurs
- **MAC**: Complexe d'attaque membranaire
- **MAPK** : Kinase activée par un mitogène
- **NETs** : Pièges extracellulaires des neutrophiles
- **NF- κ B** : Facteur nucléaire kappa B
- **NFS** : Numération formule sanguine
- **NK** : Cellules tueuses naturelles
- **PAF** : Facteur d'activation plaquettaire
- **PAMPs / DAMPs** : Motifs moléculaires associés aux agents pathogènes / aux dommages
- **PASL** : Lymphokine inhibant l'activité plaquettaire
- **PDGF** : Facteur de croissance dérivé des plaquettes
- **PGE2 / PGI2**: Prostaglandines E2 / I2
- **PG** : Prostaglandines
- **PLA2** : Phospholipase A2
- **PNN** : Polynucléaires neutrophiles
- **% Aug** : Pourcentage de l'augmentation
- **PRRs** : Récepteurs de reconnaissance de motifs
- **TGF** : Facteurs de croissance transformants

- **TLR** : Récepteurs Toll-like
- **TNF** : Facteurs de nécrose tumorale
- **TNF-Inh** : Inhibiteur du TNF
- **VHB** : Virus de l'hépatite B
- **VS** : Vitesse de sédimentation

SOMMAIRE

Remerciements

Dédicace

Résumé

Abstract

ملخص

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction générale

Partie bibliographique

Chapitre I : Généralités sur <i>Lactuca virosa</i>	
1. Définition	2
2. Répartition géographique au niveau mondial et en Algérie	3
3. Etude botanique de <i>lactuca virosa</i>	3
3.1. Description	3
3.2. Classification	3
3.3. Composition Chimique	4
3.4. Usage traditionnel	8
3.5. Les activités pharmacologiques	8
3.5.1. Activités antioxydantes	9

3.5.2. Activités anti-inflammatoires	9
3.5.3. Activités anticancéreuses	9
3.5.4. Activités antidiabétiques	10
3.6. Toxicité de <i>Lactuca virosa</i>	10
Chapitre II : L'inflammation et le stress	
1. Inflammation	12
1.1. Définition	12
1.2. Signes de l'inflammation	12
1.3. Causes de l'inflammation	12
1.3.1. Les causes infectieuses	12
1.3.2. Nécrose tissulaire	12
1.3.3. Corps étrangers et substances endogènes	12
1.3.4. Réactions immunitaires (hypersensibilité)	12
1.4. Les cellules impliquées dans l'inflammation	12
1.4.1. Les polynucléaires neutrophiles	13
1.4.2. Les polynucléaires basophiles	13
1.4.3. Les polynucléaires éosinophiles	13
1.4.4. Les phagocytes mononucléés	13
1.4.5. Les lymphocytes	14
1.4.6. Les mastocytes	14
1.4.7. Les plaquettes sanguines	15
1.4.8. Les fibroblastes	15

1.5. Facteurs déclenchants de l'inflammation	15
1.5.1. Facteurs physiques	15
1.5.2. Facteurs solides, exogènes ou endogènes	16
1.6. Médiateur de l'inflammation	16
1.6.1. Cytokine	16
1.6.1.1. Interleukine	16
1.6.1.2. Famille du TNF	16
1.6.1.2.1. TNF- α	16
1.7. Mécanisme l'inflammation	17
1.8. Classification de l'inflammation	17
1.8.1. Inflammation aiguë	17
1.8.1.1 La phase vasculaire	18
1.8.1.2. La phase cellulaire	18
1.8.1.3. La phase de résolution et de réparation	18
1.8.2. Inflammation chronique	19
1.9. Comparaison de l'inflammation aiguë et chronique	20
1.10. Marqueurs biologique de l'inflammation	20
1.10.1. Protéine C Réactive (CRP)	21
1.10.2. Numération formule sanguine (NFS)	21
1.10.3. Vitesse de sédimentation (VS)	21
1.11. Les anti-inflammatoires	22
1.11.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)	22

1.11.2. Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)	23
1.11.3. Anti- inflammatoires d'origine végétale	24
2. Stress et inflammation	24
3. inflammation et cerveau	25
Chapitre III : Immunologie, Immunomodulateur, Immunosuppresseur	
1. Introduction sur l'immunologie	26
1.1. Le système immunitaire	26
1.1.1 Immunité innée	27
1.1.1.1 Les acteurs de la réponse immunitaire innée	27
1.1.1.1.1 Les cellules de l'immunité inné	27
1.1.1.1.1.1 Les polynucléaires	27
1.1.1.1.1.2 Phagocytes mononuclés	28
1.1.1.1.1.3 Mastocytes	29
1.1.1.1.1.4 Cellules lymphoïdes	30
1.1.1.1.2 Médiateurs solubles de l'immunité innée	31
1.1.1.1.2.1 Le système du complément	31
1.1.1.1.2.2 Cytokines	32
1.1.2 Immunité adaptative	33
1.1.2.1 Les différents types d'immunité adaptative	33
1.1.2.1.1 L'immunité à médiation humorale	33
1.1.2.1.2. L'immunité à médiation cellulaire	34
1.2. Déroulement de la réponse immunitaire	35

2. Les immunomodulateurs	36
2.1. Les immunostimulants	36
2.1.1. Définition	36
2.1.2. Fonction des immunostimulants	36
2.1.3. Types des immunostimulants	37
2.1.3.1. Médicaments immunostimulants	37
2.1.3.2. Produits bactériens	38
2.1.3.3. Cytokines recombinantes	39
2.1.3.4. Glucides complexes	39
2.1.3.5. Immunostimulants utilisés dans les vaccins	40
2.1.3.6. Immunostimulants d'origine végétale	41
2.1.3.7 Immunostimulants d'origine animale	41
2.2. Les immunosuppresseurs	41
2.2.1 Définition	42
2.2.2 Types d'immunosuppresseurs	42
3. La prednisolone	42
3.1. Définition	42
3.2. Mécanisme d'action	43
3.3. Effets indésirables	43
3.3.1. Effet immunosuppresseur	44
Matériels et méthodes	
1. Matériel	46

1.1.1. Matériel végétal	46
1.1.1.1. Extraction des feuilles de la plante <i>Lactuca virosa</i>	46
1.1.1.2. Nettoyage et séchage.	46
1.1.2. Matériel de laboratoire	50
2.2. Matériel biologique	51
1.1.2.1. Elevage et lotissement des animaux.	51
1.1.3. Matériel de laboratoire	52
1.2. Méthodes	52
1.2.1. -Evaluation de l'activité immunomodulatrice des feuilles de <i>lactuca virosa</i> chez les rats Wistar.	52
Protocole expérimental	52
1.2.2. Préparation de la solution mère de l'extrait de <i>lactuca virosa</i>	53
1.3. Étude expérimental	54
1.3.1. Protocole expérimental d'étude de l'activité anti-inflammatoire	55
1.3.1.1. Calcule les volumes des œdèmes de pattes de rats.	56
1.3.2. Procédure des champs ouverts (open Field)	56
1.3.3. Procédure du labyrinthe en croix surélevée (Place Maze Test)	57
1.3.4. Dissection des animaux et prélèvement du sang et des organes	59
Résultats et discussion	
1.1. Résultats des tests comportementaux	64
1.1.1. Résultats de d'étude de l'activité anti inflammatoire	66

1.1.2. Etudes statistique.	69
1.1.2.1. Variation de globules blancs total et leur sous population leucocytaire.	69
1.1.2. 2. Variation de taux de la glycémie chez les différents groupes	73
1.1.2.3. Variation de taux de la créatinine chez les différents groupes	75
1.1.2.41. Variation de taux de la TGO et TGP	76
Conclusion générale.	81
Références bibliographiques	
Résumé	96

Introduction

générale

Introduction

Au cours de la plupart des pathologies auto-immunes ou inflammatoires systémiques, le traitement de fond de première intention est la corticothérapie, dans certaines situations, les immunosuppresseurs, le plus souvent en association aux corticoïdes **(Terrier B et al 2008)**.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont parmi les médicaments les plus utilisés comme des traitements des divers problèmes inflammatoires tels que le rhumatisme, les troubles hormonaux, les collagenoses, et plusieurs types d'infections, l'utilisation prolongée et inadéquate de ce médicament, peut entraîner l'apparition d'effets secondaires tels que la dépression, le diabète et la perturbation de bilan lipidique, ainsi que les problèmes actuels de dysfonctionnements du système immunitaire aussi liés aux immunosuppresseurs anti-inflammatoires, entraînant ainsi des réponses immunitaires inadéquates, ce qui présente des effets néfastes, tel que le risque accru des infections, toxicités, des cancers et l'inefficacité à long terme des médicaments, cette situation nécessite l'émergence de solutions plus sûres et plus efficaces **(Kervella & Blancho, 2022)**. La recherche récente s'est concentrée sur de nouveaux composés dérivés de plantes comme des compléments, visant à améliorer les résultats pour les patients tout en réduisant au minimum les effets indésirables, en améliorant les réponses immunitaires et offrent des avantages thérapeutiques ; ces agents, dont les polysaccharides, les polyphénols, les alcaloïdes et les terpénoïdes, modulent diverses voies immunitaires, améliorant ainsi les mécanismes de défense du corps contre les infections et les maladies **(Haider et al., 2024)**. L'objectif de cette étude est d'évaluer les propriétés immuno-modulatrices et anti-inflammatoire et anxiolytique de l'extrait de feuilles de *Lactuca virosa* chez les rats mal wistar.

La présente étude, comporte :

Une partie bibliographique dans le premier chapitre est représentée par des généralités sur la plante *Lactuca virosa*, et dans le deuxième chapitre on peut exposer l'inflammation et l'anxiété et dans le troisième chapitre on peut exposer l'immunologie, immunomodulateur et immunosuppresseur.

La troisième partie est consacrée pour l'étude expérimentale et elle-même divisée en deux chapitres : Un chapitre «matériel et méthodes» met en évidence toutes les stratégies suivies durant cette expérimentation et un autre chapitre correspond aux résultats et à leurs discussions appropriées.

Partie bibliographique

Chapitre I: Généralités sur

Lactuca virosa L.

1. Définition

Lactuca virosa est une espèce de laitue à feuilles allongées et craquantes, indigeste à maturité, mesurant de 50 à 200 cm.

Le nom générique "Lactuca" et nom commun "laitue" sont dérivés mot grec "Lac" ou du mot latin "lactus" qui signifie lait, ce qui décrit la sève laiteuse de la plante (Abdel Bar et al., 2022).

Le mot "virosa" vient du latin et signifie toxique ou venimeux.

Lactuca virosa appartient à la famille des Asteraceae. Elle est appelée 'Yanri' par les Yorubas, 'Ugu' par Igbo et 'Nonan-Barya' par les Hausas au Nigeria "(Uwaya et al., 2023) .

C'est une plante bisannuelle faisant partie du genre *Lactuca*, réputée pour ses propriétés analgésiques légères et sédatives, parfois consommée à cet effet, Elle est connue sous plusieurs appellations tels que : la laitue sauvage, la laitue amère, la laitue vireuse, la laitue opium, la laitue vénéneuse, la laitue haute, la grande laitue ou encore rakutu-karyumu-soo (Chakradhar et al ., 2024) .



Figure1 : Photographie de *Lactuca virosa* L

2. Répartition géographique au niveau mondial et en Algérie

Lactuca virosa L. se trouve naturellement dans le sud-ouest de l'Europe, en Afrique du Nord et en Asie occidentale, tout en étant également présente dans diverses parties de l'hémisphère nord, y compris l'Amérique. Elle se développe individuellement ou en touffes, sur des terrains rocailleux et en tant que plante rudérale, dans les vallées et les plateaux jusqu'à 1000 mètres. (A. STOJAKOWSKA et al., 1999)

La distribution mondiale du genre *Lactuca* englobe 17 espèces en Europe, 51 en Asie, 43 en Afrique et 12 sur le continent américain, principalement en Amérique du Nord. Les espèces originaires d'Asie, d'Afrique et des Amériques constituent environ 83 % de la diversité répertoriée du genre *Lactuca* ; toutefois, leurs liens taxonomiques, leur écogéographie et leur variabilité restent insuffisamment documentés (Elsharkawy et Alshathly, 2013).

3. Etude botanique de *Lactuca virosa*

3.1. Description

Lactuca virosa est une plante herbacée bisannuelle à tige creuse, pouvant atteindre une hauteur de 1,80 m et dans certains cas jusqu'à 2 m. Sa tige est dressée, parfois tachetée de violet (Abidet et al., 2020 ; Chakradhar et al., 2024) Ses feuilles sont vernissées et grandes, Elles sont vert bleuâtre avec des épines sur la face inférieure le long des nervures, basale – œuf en forme ou oblonguement ovale (15-20 cm de long), supérieur - petit sagitté. La plante produit des fleurs jaune pâle regroupées en grappes qui peuvent être ligulées et rassemblées en panicules pyramidales). La floraison a lieu entre juillet et septembre. Elle exsude un latex blanc laiteux lorsqu'elle est écrasée, qui s'assombrit à l'air libre. Ce latex contient un composé connu sous le nom de lactucarium (Iserin, 2001; Stojakowska et al., 1999 ; Abidet et al., 2020 ; Chakradhar et al., 2024).

Botaniquement, elle est étroitement apparentée à la laitue commune (*Lactuca sativa*) et ressemble à la laitue épineuse (*Lactuca serriola*), mais elle est plus grande et plus robuste, avec une tige et des feuilles plus violettes et plus étalées. Son pappus est similaire à celui de *Lactuca serriola* (Chakradhar et al., 2024).

3.2. Classification

Tableau 1: Classification de *lactuca virosa*

Règne	Plantae	Abdel Bar et al., 2022
Division	Magnoliophyta	Lacosse et aboucaya, 2005
Classe	Magnoliopsida	Min Shi et al.,2022
Ordre	Asterales	García et al., 2010

Famille	Asteraceae	Darshan Neelagund et al.,2024 Stojakowska et al., 1999 Abdel Bar et al., 2022 Uwaya et al., 2023 Elsharkawy et Alshathly, 2013
----------------	------------	---

Sous-Famille	Cichorioideae	Ch. Sri Chakradhar et al.,2024 M. Saleem Wani et al.,2020
Tribu	Cichorieae	Ch. Sri Chakradhar et al.,2024
Espèce	Lactuca virosa L.	Stojakowska et al., 1999 Pichini et al., 2011

3.3. Composition chimique

La laitue représente la deuxième culture en importance aux États-Unis et constitue une riche source de composés naturels, tels que l'acide ascorbique, la vitamine A, la vitamine K, le β -carotène, la lutéine et la zéaxanthine. De plus, elle est également reconnue comme un réservoir significatif de minéraux essentiels, notamment le calcium, le phosphore, le fer et le cuivre (**M. Saleem Wani et al., 2020**).

La laitue sauvage est une plante dont la partie végétative est consommée. Pour 100 grammes, elle contient 95 % d'eau, 1 g de protéines et 3 g de glucides, ainsi que 22 mg de calcium et 25 mg de phosphore. Elle apporte également 540 UI de vitamine A. Ces composants confèrent aux lactuca une valeur nutritionnelle, médicale et économique (**Hammood ,2020**).

Des études phytochimiques antérieures sur *Lactuca virosa* ont montré la présence d'une diversité de métabolites secondaires végétaux, y compris des lactones sesquiterpéniques (**Michalska et al., 2009**) et les composés phénoliques (**Stojakowska et al.,2013**) qui sont les flavonoides, les terpénoïdes, les acides phénoliques, les coumarines, et les alcaloides. La combinaison de ces phytochimiques est directement responsable de la grande valeur médicinale des plantes dans le traitement de divers troubles (**Abdel Bar FM et al., 2023**).

Tableau 2 : Structure chimique des principaux composés phytochimiques identifiés dans la laitue sauvage.

Catégorie	Définition	Constituants	Référence
Lactones sesquiterpéniques	Les sesquiterpènes constituent une classe de composés organiques contenant 15 atomes de carbone. Ils existent sous forme d'hydrocarbures, tels que le β -Cadinène ou sous forme d'hydrocarbures oxygénés, incluant notamment les alcools. Ces composés peuvent adopter différentes structures : acycliques, monocycliques, bicycliques, tricycliques ou polycycliques.	<ul style="list-style-type: none"> - Guaianolides de type (lactucine, lactucopirine) - Eudesmanolides - Germacranolides - Germacranolide lactuside A de type mélampolide 	<p>Belbache, 2003</p> <p>Malecky, 2005</p> <p>Chadwick et Al.,2013</p> <p>Michalska et Al.,2009</p>
Flavonoïdes	Les flavonoïdes (ou bioflavonoïdes) sont des métabolites secondaires présents chez les végétaux, partageant une même structure fondamentale constituée de deux cycles benzéniques reliés par une chaîne de trois atomes de carbone. Ces composés sont à l'origine de la diversité chromatique des corolles florales et des organes fructifères. Ils constituent également une source majeure d'antioxydants dans notre régime alimentaire.	<p>Kaempferol 3-0-rhamnoside (Afzelin).</p> <p>Isorhamnetin 3-0-glucuronide.</p> <p>Acacetin 7-0-rutinoside (Linarin)</p>	<p>Nouioua, 2017</p> <p>Kim et al.,2019</p>
Terpénoïdes	Les terpénoïdes sont des composés caractérisés par le squelette des terpènes, intégrant une ou plusieurs fonctions chimiques telles que l'alcool, l'aldéhyde, la cétone, l'acide ou la lactone. Ces substances regroupent l'ensemble des molécules dont la structure repose sur un monomère de 5 carbones, appelé	<p>Lactucin-jacquinelin.</p> <p>8-Desoxylactucine.</p> <p>11 B,13-dihydrolactucine.</p> <p>Lactuside.</p> <p>Lactuside A.</p>	<p>Malecky, 2005</p> <p>Benaissa, 2011</p>

	isoprène, et sont majoritairement d'origine végétale.	Picriside B. Lactucopicrin.	Gromek et al.,1992 Abdel bar et al.,2023
Acides phénoliques	Les acides phénoliques sont des composés phytochimiques présents dans diverses plantes et céréales. Ils se divisent en deux sous-groupes principaux : les acides hydroxycinnamiques (comme l'acide caféique et férulique) et les acides hydroxybenzoïques (comme l'acide gallique et salicylique). Connus pour leurs effets antioxydants, prébiotiques et anti-inflammatoires, ils présentent un faible niveau de toxicité et un potentiel anticancéreux démontré dans des études animales.	-Acide ascorbique. -Acide caféique. -Acide chlorogénique -Acide cichorique . -Acide caftarique . -Acide 3,5-dicaffeoylquinique. -Acide férulique . -Acide synapique et p-coumarique . -Acide tartrique. -Acide siccinique.	Laraoui, 2007 Abidet et al.,2020 Stojakowska et al., 2012
Coumarines	Les coumarines sont une famille de benzopyrones (1,2-benzopyrones ou 2H-1-benzopyran-2-ones) largement répandue dans la nature. Elles constituent une catégorie essentielle de structures hétérocycliques, qu'elles soient naturelles ou synthétiques, contenant de l'oxygène et caractérisées par un noyau benzopyronique distinctif.	Aesculin. Cichorin.	Matos et AL,2015
Alcaloïdes	Le terme "alcaloïde" a été proposé par W. Meisner au début du XIXe siècle. La définition couramment acceptée des alcaloïdes est celle formulée par Winterstein et Trier en 1910. Un alcaloïde est une substance organique contenant de l'azote, d'origine végétale, possédant un caractère alcalin et présentant une structure moléculaire hétérocyclique sophistiquée	Loline. N-méthyl-bêta phénéthylamine. Hyoscyamine.	Badiaga, 2011 Pichini et al., 2011

3.4. Usage traditionnel

La *Lactuca virosa* est employée pour traiter divers troubles, notamment la coqueluche, l'asthme, les problèmes urinaires, la toux, les douleurs menstruelles, et l'insomnie. Son latex, le lactucarium, possède des propriétés sédatives et analgésiques, et figurait dans les pharmacopées européennes jusqu'en 1890 (Dioscoride, Hippocrate, Galien) utilisées contre l'anxiété, les névroses et les douleurs rhumatismales (**Bown, 1995**). Elle est aussi réputée pour diminuer la libido et calmer les enfants excités (**Iserin, 2001**).

Dans certaines cultures anciennes, la plante était employée en Assyrie sous forme de cataplasme oculaire, associée au cumin (*Cuminum cyminum*) (Dioscoride, Ier siècle). Elle était aussi consommée en infusion contre les empoisonnements dus aux serpents, scorpions et intoxications alimentaires (**Hachi et al., 2015**).

Au XXe siècle, la Société pharmaceutique de Grande-Bretagne a étudié ses effets en 1911, menant à l'identification de ses deux composés actifs : lactucopicine et lactucine. Aux États-Unis, elle a connu un regain de popularité dans les années 1970, souvent surnommée "opium du pauvre", et utilisée dans le domaine des remèdes naturels et alternatifs (**Chakradhar et al., 2024**).



Figure2 : *Lactuca virosa* (Chakradhar et al., 2024)

3.5. Les activités pharmacologiques

Lactuca virosa possède une vaste gamme d'activités pharmacologiques, incluant des activités antioxydantes, anti-inflammatoires, anticancéreuses et antidiabétiques (**M. Saleem Wani et al., 2020**).

3.5.1. Activités antioxydants

L'activité antioxydante de la laitue sauvage (*Lactuca virosa*) repose sur ses polyphénols et son enzyme polyphénol oxydase, avec un rôle clé de l'acide chlorogénique. La cystéine freine efficacement l'oxydation, tandis que l'acide ascorbique renforce cette action. L'association de son extrait avec la quercétine, le thé vert ou l'extrait de pépins de raisin améliore la protection contre le stress oxydatif. Enfin, l'éclairage LED et l'iode optimisent la production de composés antioxydants et de vitamines (MinShi et al., 2022).

Selon [Abidet et al. (2020); Uwaya et al. (2023)] les feuilles de *Lactuca virosa* possèdent des capacités protectrices contre l'oxydation. Les recherches ont mis en évidence que cette plante médicinale présente une puissante activité antioxydante, ce qui en fait un élément prometteur pour la prévention du stress oxydatif et de ses effets néfastes sur la santé.

3.5.2. Activités anti-inflammatoires

L'inflammation est un mécanisme de défense naturel permettant à l'organisme de répondre à diverses agressions, comme les infections, les brûlures ou les allergies, et de favoriser la réparation des tissus endommagés. Ce processus est dynamique et réversible, évoluant jusqu'à sa résolution. Classiquement, elle est caractérisée par quatre signes majeurs, exprimés en latin : calor "chaleur", "dolor "douleur", rubor "rougeur" et tumor "gonflement" (Noack, 2016).

Selon Uwaya et al., (2023) l'extrait éthanolique des feuilles de laitue sauvage possède une puissante action anti-inflammatoire et antiarthritique. Cette étude indique que les substances présentes dans *Lactuca virosa* pourraient contribuer à modérer les réactions inflammatoires et à atténuer les manifestations douloureuses liées à des pathologies comme l'arthrite.

3.5.3. Activités anticancéreuses

Le cancer regroupe un ensemble de maladies caractérisées par une croissance cellulaire incontrôlée, permettant aux cellules de se propager depuis leur site primaire vers différentes parties du corps (Riboli, 1992). Il constitue l'une des principales causes de mortalité dans le monde, avec une estimation de plus de 13,1 millions de décès liés à cette maladie (Kooti et al., 2017).

Les plantes jouent un rôle clé dans la découverte et l'élaboration de nouveaux traitements anticancéreux. Leur diversité chimique offre une grande richesse en composés bioactifs aux propriétés thérapeutiques prometteuses (Bahmani et al., 2015).

La laitue sauvage (*Lactuca virosa*) présente un potentiel anticancéreux grâce à ses composés phytochimiques. Certains chercheurs en recherche clinique ont mis en évidence ses bienfaits pour la santé. La laitue enrichie en iode stimule les cellules cancéreuses à produire des espèces réactives de l'oxygène (**ROS**), entraînant un effet anticancéreux en favorisant la mort cellulaire programmée des cellules tumorales (**Sularz et al., 2021**).

En outre, *Lactuca virosa* contient des composés bioactifs reconnus pour leurs effets protecteurs contre le cancer. Le β -carotène et l'acide ascorbique réduisent le risque de cancer colorectal et pulmonaire (**Brennan et al., 2000**). La chlorophylle protège contre les cancers du côlon et du foie en neutralisant les substances carcinogènes (**Donaldson et al., 2004**). Les polyphénols et acides phénoliques ralentissent la croissance tumorale grâce à leurs effets antioxydants et apoptotiques (**Rauf et al., 2022**). Enfin, l'apigénine, un flavonoïde, inhibe la prolifération des cellules cancéreuses et favorise leur apoptose (**Imran et al., 2020**).

3.5.4. Activités antidiabétiques

Le diabète est une maladie chronique répandue à l'échelle mondiale, caractérisée par une hyperglycémie persistante due à des dysfonctionnements dans la production ou l'efficacité de l'insuline (**Selles et al., 2012**).

Des études ont démontré l'effet hypoglycémiant de *Lactuca virosa* chez des rats diabétiques alloxaniques. À 10 % de concentration, cette plante a réduit la glycémie sans impacter directement les taux d'insuline sérique. Son association avec *Ambrosia maritima* et *Aloevera* (5 % pendant 3 semaines) renforce cet effet, entraînant une diminution du glucose sanguin et une augmentation des niveaux d'insuline, ce qui suggère un potentiel bénéfique pour la gestion du diabète de type 2 (**Mahmoud, 2006**).

En outre, la laitue sauvage contient plusieurs composés bioactifs aux propriétés antidiabétiques. Le lactucaxanthin inhibe α -amylase et α -glucosidase, réduisant ainsi l'absorption du glucose (**Rahman et al., 2022**). Ses polyphénols améliorent la sensibilité à l'insuline et participent à la régulation de la glycémie (**Dembinska et al., 2008**). Enfin, ses anthocyanines offrent une protection cellulaire contre le stress oxydatif, limitant ainsi les complications du diabète (**Shah et al., 2019**).

3.6. Toxicité de *Lactuca virosa*

La consommation de laitue sauvage (*Lactuca virosa*) peut entraîner des effets toxiques, comme observé chez huit individus âgés de 12 à 38 ans, qui ont manifesté divers symptômes liés à cette plante.

- Diminution du niveau de conscience, agitation, muqueuse sèche, mydriase, rétention urinaire, bruits intestinaux réduits.
- Ataxie, vision floue, conjonctivites rouges, anxiété sévère, vertiges, nausées, vomissements progressifs, perte de conscience.
- Hallucinations, hyperactivité sympathique.
- Transpiration excessive, rougeurs, euphorie, signes vitaux normaux (**Sima Besharat et al.,2009**).
- La fièvre, des frissons, des douleurs abdominales, des douleurs au flanc et au dos, une raideur de la nuque, des maux de tête, une leucocytose et de légères anomalies de la fonction hépatique (**M E Mullins ,B Z Horowitz. 1998**).

Chapitre II : l'inflammation et stress

1. l'inflammation

1.1. Définition

L'inflammation est une réponse protectrice des tissus visant à éliminer les microbes et cellules mortes. Elle permet le recrutement rapide des leucocytes et protéines de défense vers le site lésé. C'est un processus essentiel pour combattre les infections, favoriser la guérison, et réparer les tissus par régénération ou cicatrisation. Elle se déroule en quatre étapes : recrutement, élimination, régulation, puis réparation (**Kumar et al., 2020**).

1.2. Signes de l'inflammation

L'inflammation ne se limite pas à la sensation de brûlure. Au 1er siècle, Celse a défini les quatre signes classiques : rougeur (rubor), gonflement (tumor), chaleur (calor) et douleur (dolor). Plus tard, Galien a ajouté un cinquième signe : perte de fonction (function laesa) (**Mohan, 2018**) .

1.3. Causes de l'inflammation

1.3.1. Les causes infectieuses

a. Les micro-organismes pathogènes :(bactéries, virus, champignons, parasites) envahissent l'organisme et déclenchent une réponse immunitaire, avec libération de médiateurs inflammatoires pour les éliminer.

b. infections localisées : l'inflammation peut résulter d'infections localisées, comme les infections bactériennes ou virale, par exemple la pneumonie, les infections urinaires ou cutanées (**Joshi et al., 2024**).

1.3.2. Nécrose tissulaire

Tout mort cellulaire non programmée libère des médiateurs pro-inflammatoires, contrastant avec l'apoptose.

1.3.3. Corps étrangers et substances endogènes

Matériaux externes (éclats, particules) ou dépôts internes (cristaux d'urate dans la goutte, cristaux de cholestérol, lipides) déclenchent la réaction inflammatoire.

1.3.4. Réactions immunitaires (hypersensibilité)

Réponse excessive contre un antigène externe ou mal dirigée contre soi-même, à l'origine d'allergies et de dommages tissulaires. (**Kathiah et al., 2024**).

1.4. Les cellules impliquées dans l'inflammation

1.4.1. Les polynucléaires neutrophiles

Elles jouent un rôle fondamental dans l'inflammation aiguë, constituant entre 40 et 75 % des cellules immunitaires. Attirés par les chimio attractants, ils convergent vers le foyer inflammatoire où ils ingèrent l'agent pathogène ou les débris cellulaires (**Descamps-Latscha et Witko-Sarsat, 1996**). Lors de leur activation, ils libèrent une variété de molécules telles que des enzymes protéolytiques, des radicaux libres, des chimiokines et des cytokines pro-inflammatoires, contribuant ainsi à la réponse immunitaire et au processus de régénération tissulaire (**Eming et al., 2007**).

Dotés de récepteurs membranaires spécifiques, les polynucléaires neutrophiles assurent plusieurs fonctions essentielles, notamment l'adhésion, la chimiotaxie, la migration et la phagocytose. En libérant des protéases, des peptides cationiques et des médiateurs lipidiques, ils renforcent la réponse inflammatoire avant d'être eux-mêmes éliminés par les macrophages après leur apoptose, facilitant ainsi la résolution du processus inflammatoire (**Kidd et Urban, 2001**).

1.4.2. Les polynucléaires basophiles

Ils sont les moins fréquents parmi les cellules inflammatoires, représentant moins de 1 % de cette population. Leur cytoplasme contient de nombreuses granulations remplies de médiateurs pro-inflammatoires, leur conférant un rôle clé dans la modulation de la réponse immunitaire. Bien qu'ils soient des cellules phagocytaires, leur intervention se manifeste principalement lors des réactions allergiques, où ils participent à l'amplification du processus inflammatoire (**Rankin, 2004**).

1.4.3. Les polynucléaires éosinophiles

Constituent entre 1 et 6 % des cellules inflammatoires et présentent des capacités phagocytaires (**Rankin, 2004**). Leur rôle principal est la lutte contre les parasites, grâce aux substances contenues dans leurs granules. En parallèle, ils participent à la modulation et à l'amplification de la réponse immunitaire adaptative, notamment en activant directement les lymphocytes T (**Hogan et al., 2008**).

1.4.4. Les phagocytes mononucléés

Principalement les monocytes, sont issus de la moelle osseuse et représentent entre 2 et 10 % des leucocytes. Ce sont des cellules jeunes dotées d'une grande capacité de migration, de chimiotaxie

et de phagocytose, essentielles à leur fonction immunitaire. Une fois dans les tissus, ils évoluent en macrophages tissulaires multifonctionnels (**Hellal M (2007)**).

Les monocytes jouent un rôle fondamental dans la réponse immunitaire, assurant l'adsorption et la lyse des agents pathogènes. Ils participent également à la présentation des antigènes aux lymphocytes, facilitant ainsi l'activation de la réponse adaptative. De plus, ils interviennent dans l'élimination des substances étrangères et des débris cellulaires grâce à la sécrétion de cytokines, de métabolites réactifs de l'oxygène et de protéases, contribuant ainsi à l'agression tissulaire (**Kidd et Urban, 2001**).

Enfin, ces phagocytes jouent un rôle clé dans la réparation et le remodelage tissulaire, notamment via la libération de collagénase et leur implication dans le métabolisme du fibrinogène. Leur action coordonnée permet de moduler l'inflammation et d'assurer la régénération des tissus endommagés (**Male et al., 2007 ; Dives et al., 2008**).

1.4.5. Les lymphocytes

Ils sont des cellules immunitaires essentielles, originaires de la moelle osseuse, que l'on retrouve dans le sang et les tissus lymphoïdes. Ils se divisent en deux grandes populations : les lymphocytes B et lymphocytes T, aux rôles distincts mais complémentaires. (**Kidd et Urban, 2001**).

Les lymphocytes B, par différenciation, donnent naissance aux plasmocytes, responsables de la production d'immunoglobulines et donc de l'immunité humorale. Quant aux lymphocytes T, leurs précurseurs évoluent en plusieurs sous-types : les lymphocytes CD4, qui régulent la réponse immunitaire, et les lymphocytes CD8, qui exercent une action cytotoxique ou suppressive. En plus de leur fonction centrale dans les mécanismes immunitaires, ces cellules jouent un rôle dans la réaction inflammatoire via la production de diverses cytokines (**Dyckaets et al., 2003**).

1.4.6. Les mastocytes

Ils sont des cellules résidant dans les tissus conjonctifs, jouant un rôle primordial dans l'initiation de la réaction inflammatoire (**Weill et al., 2003**). Leur cytoplasme renferme de nombreuses granulations contenant divers médiateurs inflammatoires, tels que la sérotonine, l'histamine, l'héparine et différentes cytokines (**Williams et Galli, 2000**).

En plus de leur implication dans le recrutement des cellules immunitaires, les mastocytes libèrent des cytokines pro-inflammatoires qui renforcent et modulent la réponse inflammatoire (**HELLAL M .2007**).

Par ailleurs, ils contribuent à la réparation tissulaire, participant au remodelage et à la régénération des tissus endommagés (**Eming et al., 2007**).

1.4.7. Les plaquettes sanguines

Jouent un rôle essentiel dans l'hémostase primaire, assurant la formation du caillot sanguin et contribuant ainsi à la prévention des saignements. En plus de leur fonction principale dans la coagulation, elles participent activement à la réponse inflammatoire par la libération de divers médiateurs lorsqu'elles sont activées lors d'une réaction inflammatoire (**Medzitov, 2008**).

Les médiateurs libérés par les plaquettes incluent :

✓ Molécules de la phase aiguë de l'inflammation : PAF, sérotonine, thromboxane A2 et prostaglandines (PG).

✓ Molécules impliquées dans la coagulation : Fibrinogène et facteur plaquettaire 4.

✓ Molécules agissant dans la phase cellulaire : Des molécules d'adhésion comme la P-sélectine, qui interagissent avec les récepteurs membranaires des neutrophiles pour faciliter leur adhésion (**Male et al., 2007 ; Ducheux et al., 2015**).

✓ Molécules intervenant dans la réparation tissulaire : Facteurs de croissance et facteurs de transformation, contribuant au remodelage des tissus lésés (**Schmidt et al., 2013**).

1.4.8. Les fibroblastes

Sont des cellules essentielles à la synthèse des macromolécules extracellulaires telles que le collagène, l'élastine, les protéoglycanes et les glycoprotéines de surface, contribuant ainsi aux processus de cicatrisation. Lors de l'inflammation, leurs enzymes spécifiques (collagénases, gélatinases...) interviennent en dégradant les macromolécules et les débris cellulaires, facilitant ainsi le remodelage et la réparation tissulaire (**Akdis et Blaser, 2003 ; Rousselet, 2005**).

1.5. Facteurs déclenchants de l'inflammation

Les réactions inflammatoires peuvent être déclenchées par divers types d'agents :

1.5.1. Facteurs physiques

Les facteurs physiques tels que la chaleur (brûlures), le froid (engelures) ou les rayonnements ionisants, provoquant des lésions cellulaires et la libération de substances comme le collagène.

1.5.2. Facteurs solides, exogènes ou endogènes

Ils incluant les agents infectieux (bactéries, virus), les corps étrangers (ex. : dard d'insecte), les cristaux (ex. : urate), les produits chimiques (acides, bases, toxines), ou encore certains éléments de l'immunité (complexes immuns, anticorps, cytokines (**Batteux & Weill, 2003**)).

1.6. Médiateur de l'inflammation

Les cytokines jouent un rôle essentiel dans le déclenchement de la réponse inflammatoire. Elles agissent comme des messagers chimiques entre les cellules et sont sécrétées par différents types cellulaires immunitaires. Parmi les plus importantes : IL-6, IL-1, TNF- α , IFN- γ et TGF- β . Elles stimulent la production des protéines de l'inflammation au niveau du foie et provoquent les signes généraux de l'inflammation, tels que la fièvre, la perte d'appétit, la fatigue, l'amaigrissement et les douleurs diffuses (**Blétry et al., 2006**).

1.6.1. Les cytokines

1.6.1.1. Les interleukines

IL-6 : est une cytokine inflammatoire produite par les cellules immunitaires. Elle agit via deux voies : classique (utile) et trans-signalisation (liée aux maladies). Elle joue un rôle clé dans l'activation des défenses immunitaires et la réponse inflammatoire. Sa surproduction peut contribuer à des maladies inflammatoires chroniques.

IL-17 : est une cytokine inflammatoire produite par les lymphocytes Th17. Elle aide à défendre l'organisme contre les infections bactériennes et fongiques en attirant les neutrophiles. Elle agit en synergie avec le TNF, l'IL-6 et l'IL-1, et favorise le recrutement d'autres cellules immunitaires (**Noack & Kolopp-Sarda, 2018**).

1.6.1.2. Famille du TNF

1.6.1.2.1. TNF- α :

- a) **Source des cellules** : Monocytes / Macrophages, Mastocytes / Basophiles, Éosinophiles, Lymphocytes B, Lymphocytes T, Cellules NK.
- b) **Cellule cible** : toutes cellules sauf les globules rouges
- c) **Actions principales** :

* Production hépatique des protéines de la phase aiguë.

* Manifestations systémiques (*fièvre, choc, anorexie*).

* Expression des molécules d'adhésion endothéliales.

* Augmentation de la cytotoxicité des leucocytes.

* Induction des cytokines pro-inflammatoire (**Mohan, 2018**).

1.7. Mécanisme de l'inflammation

L'inflammation est une réponse défensive coordonnée déclenchée par le système immunitaire en réaction à des stimuli nocifs tels que les infections ou les lésions tissulaires. Elle débute par la reconnaissance de motifs moléculaires appelés PAMPs ou DAMPs par des récepteurs de reconnaissance (PRRs), notamment les TLRs. Cette reconnaissance active plusieurs voies de signalisation intracellulaire, telles que NF- κ B, MAPK et JAK-STAT, conduisant à la production de médiateurs inflammatoires comme l'IL-1 β , l'IL-6 et le TNF- α . Ces médiateurs favorisent le recrutement de cellules immunitaires supplémentaires (neutrophiles, macrophages) vers le site de l'inflammation, afin d'éliminer l'agent nocif et de commencer la réparation des tissus. Une fois la menace éliminée, le processus inflammatoire est résolu grâce à une régulation négative des signaux inflammatoires et à l'élimination des cellules usées. Toutefois, si la réponse inflammatoire n'est pas bien contrôlée, elle peut devenir chronique et contribuer au développement de maladies telles que le diabète, les maladies cardiovasculaires ou le cancer (**Chen et al., 2018**).

II.1.8. Classification de l'inflammation

Les stades de l'inflammation dépendent de la durée du processus ainsi que de divers facteurs immunitaires. L'inflammation est classée en deux catégories principales ; Inflammation aiguë, Inflammation chronique (**Arulselvan et al., 2016**).

1.8.1. Inflammation aiguë

L'inflammation aiguë constitue une réponse rapide et essentielle de l'organisme face à une blessure ou une infection. Elle fait partie du système immunitaire inné et représente un mécanisme de défense visant à éliminer les agents nuisibles et à amorcer le processus de guérison **(Russo, 2025)**. En effet, elle survient généralement à la suite d'une lésion brève et persiste pendant quelques heures à quelques jours **(McConnell, 2006)**.

L'inflammation aiguë se déroule en trois phases principales :

1.8.1.1 La phase vasculaire

Qui survient immédiatement et ne dure que quelques minutes, se manifeste par des altérations de la microcirculation locale **(Batteux & Weill, 2003)**. Elle débute par une brève vasoconstriction suivie d'une vasodilatation, augmentant le flux sanguin local, d'où la chaleur et la rougeur. Ensuite, La perméabilité vasculaire s'accroît, laissant passer un exsudat riche en protéines, provoquant un œdème, une douleur et une altération de la fonction. Enfin, Le ralentissement du flux sanguin favorise la coagulation, limitant la diffusion des agents infectieux **(Porth & Maffin, 2010)**.

1.8.1.2. La phase cellulaire

Qui suit, est marquée par le recrutement massif de cellules immunitaires. Cette étape permet l'élimination des agents pathogènes ainsi que des tissus endommagés. **(Batteux & Weill, 2003)**.

La phase cellulaire de l'inflammation

Elle se caractérise par le recrutement des globules blancs vers le site de la lésion, attirés par des médiateurs chimiques. Ces cellules traversent la paroi capillaire élargie par un processus appelé diapédèse. Les cellules phagocytaires, notamment les neutrophiles puis les monocytes/macrophages, jouent un rôle essentiel en neutralisant l'agent agresseur et en recrutant d'autres cellules immunitaires comme les lymphocytes **(Bullock & Hales, 2012)**. Le recrutement et l'activation des leucocytes suivent plusieurs étapes : adhésion, margination, transmigration et chimiotaxie. Le ralentissement du flux sanguin facilite leur accumulation le long de la paroi des veinules précapillaires, où ils quittent la circulation. Leur passage vers les tissus est rendu possible grâce à des molécules d'adhésion spécifiques (comme les sélécines et les intégrines). Une fois extravasés, les leucocytes se déplacent vers le site de la lésion en suivant un gradient chimique **(Porth & Matfin, 2010)**.

1.8.1.3. La phase de résolution et de réparation

S'étendant sur quelques jours, aboutit à la restauration des tissus lésés. **(Batteux & Weill, 2003)**. Sur le site de la lésion, les produits des tissus endommagés déclenchent des réponses des leucocytes, comme la phagocytose et la destruction cellulaire. L'opsonisation des microbes par le complément C3b et les anticorps permet leur reconnaissance par les récepteurs spécifiques des neutrophiles. Cette activation entraîne une signalisation intracellulaire et l'assemblage de l'actine **(Porth & Hannon, 2009)**. Le phagocyte émet des pseudopodes autour du matériel à ingérer, formant ainsi une vacuole appelée phagosome. Les granules lysosomales intracellulaires fusionnent ensuite avec le phagosome, libérant des enzymes telles que le lysozyme, les protéases et les hydrolases capables de détruire la cellule. D'autres mécanismes entrent également en jeu, notamment ceux liés à l'explosion respiratoire : en produisant du NADPH, le phagocyte génère des superoxydes toxiques **(Naish et al., 2018)**.

1.8.2. L'Inflammation chronique

Superficiellement, la différence entre l'inflammation aiguë et chronique est une question de durée : l'inflammation chronique persiste pendant 2 semaines ou plus, quelle qu'en soit la cause **(Power-Kean et al., 2022)**. Plus précisément, elle peut survenir après une inflammation aiguë non résolue, comme dans l'ostéomyélite chronique, où une infection bactérienne initiale entraîne une accumulation de pus, une mauvaise circulation sanguine et la nécrose osseuse, prolongeant la réaction inflammatoire. Elle peut aussi apparaître sans phase aiguë préalable, notamment en présence de substances étrangères non dégradables (comme **le talc ou l'amiante**), d'agents pathogènes persistants (tels que les virus ou mycobactéries), ou lors de réactions auto-immunes sans agent infectieux identifiable **(Naish & Syndercombe Court, 2018)**.

Contrairement à l'inflammation aiguë, l'inflammation chronique se caractérise par une infiltration de cellules mononuclées (macrophages, lymphocytes, plasmocytes) et une tentative de réparation des tissus via l'angiogenèse et la fibrose. Elle peut faire suite à une inflammation aiguë, mais débute souvent de façon progressive et silencieuse. Ce processus est impliqué dans plusieurs maladies chroniques invalidantes comme l'athérosclérose, les maladies pulmonaires chroniques, la polyarthrite rhumatoïde et les maladies inflammatoires de l'intestin **(Porth & Matfin, 2010)**. Les fibroblastes recrutent macrophages et lymphocytes pour lancer la réparation, qui reste inachevée tant que l'agent pathogène persiste. Les tissus lésés sont remplacés par du tissu fibreux, provoquant cicatrices et déformations. Si l'agent persiste, des granulomes se forment : des

macrophages s'agrègent, se transforment en cellules épithélioïdes ou géantes pour isoler l'agent. Le granulome est alors isolé par des fibres de collagène. Ce mécanisme rappelle la barrière de fibrine dans l'inflammation aiguë, limitant la propagation de l'infection. Cependant, les fibres peuvent se calcifier, limitant les échanges gazeux, menant à une nécrose liquéfactive et laissant une cavité. Ce type de réaction est typique de maladies comme la tuberculose, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, certains cancers et le déficit immunitaire appelé granulomatose chronique (Bullock & Hales, 2012).

1.9. Comparaison de l'inflammation aiguë et chronique :

Tableau 3: Comparaison de l'inflammation aiguë et chronique (Braun & Anderson, 2006).

Caractéristique	Inflammation aiguë	Inflammation chronique
Temps	Résolution en quelques semaines	Présente pendant une période prolongée, généralement supérieure à 6 mois
Principales cellules phagocytaires	Neutrophiles	Monocytes Macrophages Lymphocytes
Restauration	Cicatrisation minimale	Marquée par une fibrose, une cicatrisation ou la formation de granulomes

1.10. Marqueurs biologique de l'inflammation

1.10.1. Protéine C Réactive (CRP)

La **CRP** est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation, découverte dans les années 1930 lors d'infections à streptocoques. Elle tire son nom de sa capacité à se lier au polysaccharide C du pneumocoque. Formée de 5 sous-unités, elle a une structure pentagonale, et son gène est situé sur le chromosome 1 (Limelette et al., 2010). La **CRP** est produite principalement par le foie sous l'effet de cytokines pro-inflammatoires. Elle participe à l'immunité innée grâce à ses fonctions

d'opsonisation, d'activation du complément et de liaison aux récepteurs des immunoglobulines (**Moutachakir et al., 2017**) .

La synthèse de la **CRP** commence entre 4 et 6 heures après l'agression initiale, avec un pic de concentration observé aux alentours de 36 heures. Sa production se poursuit tant que l'inflammation ou l'infection est active, puis diminue rapidement en raison de sa demi-vie relativement courte, comprise entre 4 et 7 heures (**Gendrel, 1998**). La protéine C réactive (CRP) est un marqueur biologique fiable et stable permettant de détecter une inflammation dès ses premiers stades. Elle est présente dans tous les processus inflammatoires, mais ne traverse pas le placenta. Une concentration normale de CRP est inférieure à 6 mg/L (**Amzallag, 2019**) .

1.10.2. Numération formule sanguine (NFS)

L'hémogramme (ou **NFS**) est un examen biologique fondamental permettant de détecter, diagnostiquer et suivre les maladies du sang, qu'elles soient bénignes ou malignes. Il analyse quantitativement et qualitativement les trois lignées sanguines : globules blancs, globules rouges et plaquettes. Réalisé généralement à partir d'un prélèvement veineux dans un tube contenant de l'**EDTA**, il ne nécessite pas le jeûne. Dans certains cas, un prélèvement capillaire est utilisé. L'examen est largement automatisé et constitue l'un des tests les plus prescrits en France, avec des indications dépassant le seul cadre des pathologies hématologiques (**SFH, 2024**).

1.10.3. Vitesse de sédimentation (VS)

La vitesse de sédimentation (VS), également appelée érythrocyte sédimentation rate (ESR), est un marqueur ancien mais non spécifique de l'inflammation. Elle correspond à la hauteur de la colonne de plasma qui se forme au-dessus des éléments figurés du sang, après une incubation d'une heure dans un tube vertical gradué. En temps normal, les globules rouges, les leucocytes et les plaquettes présents dans le sang anticoagulé sédimentent lentement dans le plasma (**Hay-Lombardie, 2020**). Cette vitesse est fortement influencée par la concentration des protéines plasmatiques, notamment le fibrinogène et les globulines (**Mehta & Hoffbrand, 2003**). **De plus**, est un examen simple, non spécifique, utilisé pour **détecter et surveiller** les états inflammatoires ou infectieux, comme les rhumatismes articulaires. Associée à la **CRP**, elle aide à mieux évaluer l'état inflammatoire, principal facteur des atteintes à l'ADN.

Valeurs normales :

- **1^{re} heure** : < 7 mm

- **2^e heure** : < 20 mm

Ces valeurs peuvent varier selon la méthode utilisée par le laboratoire. **(Amzallag, 2016)**.

1.11. Les anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires sont des médicaments largement utilisés en pratique médicale pour atténuer ou éliminer la réaction inflammatoire. Ils se répartissent en plusieurs catégories thérapeutiques et opèrent par divers mécanismes biochimiques **(Nailwal et Doshi, 2021)**.

On distingue deux grands groupes : les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS), qui possèdent des cibles pharmacodynamiques distinctes **(Annick, 2018)**.

1.11.1. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont des médicaments symptomatiques efficaces contre la fièvre, les souffrances liées à une hypersensibilité nociceptive et l'élément vasculaire de la réaction inflammatoire **(Martin et Desmeules, 2001)**. Selon **(Vane, 1971)** Les AINS exercent leur action principalement par inhibition compétitive (réversible ou non) de la cyclo-oxygénase (COX), une enzyme responsable de la production de prostaglandines à partir de l'acide arachidonique.

La COX existe sous deux isoformes : - COX-1, constitutive, impliquée dans la synthèse de prostaglandines physiologiques protectrices au niveau de la muqueuse gastrique et des reins.

- COX-2, inductible, présente dans les foyers inflammatoires et responsables de la production de prostaglandines pro-inflammatoires **(Becker et Monassier, 2018)**.

L'inhibition de la COX par les AINS provoque une diminution des médiateurs de l'inflammation, notamment les prostaglandines PGE2 et PGI2, expliquant leur effet anti-inflammatoire. **(Nicolas et al, 2001)**.

On distingue deux types d'AINS : - Les AINS classiques (non sélectifs) inhibant à la fois COX-1 et COX-2. - Les AINS sélectifs (coxibs) ciblant exclusivement COX-2, limitant ainsi les effets indésirables gastro intestinaux. **(Annick, 2018)**.

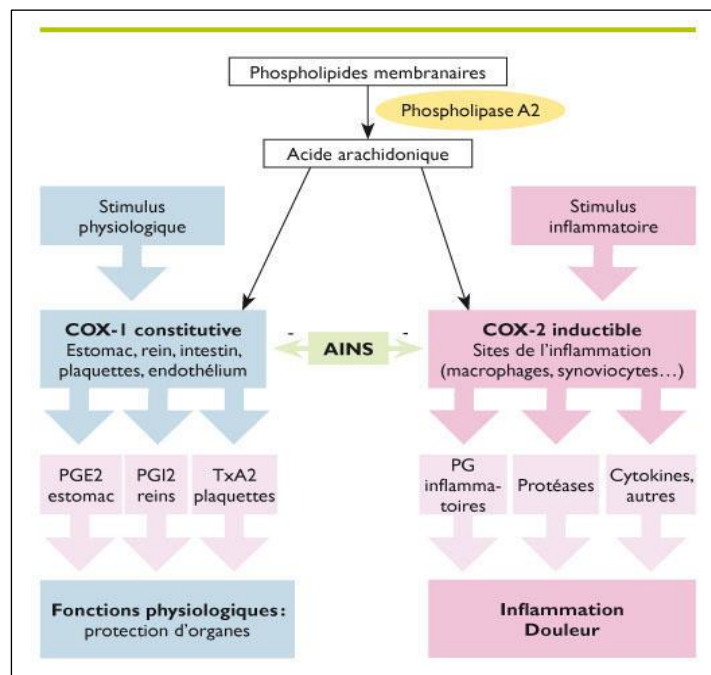


Figure3: Mode d'action et impacts des anti-inflammatoires non stéroïdiens (Brandstatter et al., 2010).

1.11.2 .Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) :

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS), également appelés glucocorticoïdes, forment une catégorie thérapeutique extrêmement puissante qui freine toutes les phases de la réponse inflammatoire, qu'elles soient initiales ou tardives. Ils régulent ainsi les divers stades du processus inflammatoire, notamment la dilatation des vaisseaux sanguins, l'accumulation de liquide, le déplacement des globules blancs, le stress oxydatif et l'ingestion des agents pathogènes. Bien que les glucocorticoïdes soient considérés comme le traitement le plus performant des affections inflammatoires persistantes, leur utilisation prolongée diminue la résistance de l'organisme et entraîne des déséquilibres métaboliques et hormonaux (Kernouf, 2019). Ils inhibent la plupart des phénomènes immunitaires, notamment la production des eicosanoïdes (par l'inhibition de la production des prostaglandines, et des leucotriènes par blocage de la phospholipase A2). Ce blocage est obtenu par l'induction de la synthèse de la lipocortine qui inhibe directement la phospholipase A2 (PLA2) (Espinosa et Chillet, 2010 ; Monassier, 2005).

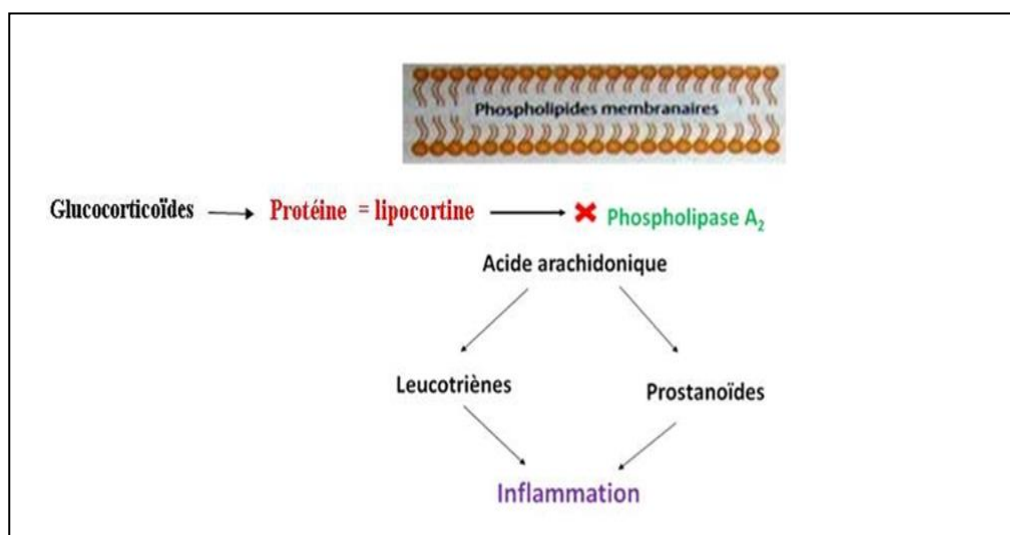


Figure 4: mécanisme d'action des glucocorticoïdes (Annick, 2018)

1.11.3. Anti- inflammatoires d'origine végétale

Les plantes médicinales sont largement utilisées en médecine traditionnelle à travers le monde pour traiter les maladies inflammatoires. Leur efficacité repose sur leur richesse en métabolites secondaires tels que les polyphénols, terpènes, alcaloïdes, stérols, caroténoïdes, vitamines (A, E et C) et huiles essentielles (Setty et Sigal, 2005 ; Lovell et Markesbery, 2007). Ces composés bioactifs contribuent à l'activité anti-inflammatoire des plantes en inhibant les voies de la cyclooxygénase et de la lipoxygénase, essentielles dans le processus inflammatoire (Ferradji, 2011).

Les plantes représentent une source prometteuse de nouvelles molécules aux propriétés biologiques variées, parmi lesquelles l'activité anti-inflammatoire occupe une place centrale (Kazemi et al., 2018). Les constituants chimiques purifiés extraits des racines, tiges, feuilles, fleurs, fruits et épices sont à l'origine de cette action bénéfique (Hamdi et al., 2018). Leur potentiel thérapeutique justifie l'intérêt grandissant pour la recherche sur les traitements naturels de l'inflammation.

2. 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 » 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. des investigations cliniques et

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

3.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 (**Hamon & Blier, 2013**). 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 (**Capuron & Castano, 2019**).

Chapitre III : Immunologie, immunomodulateurs, immunosuppresseurs

Introduction sur l'immunologie

L'immunologie est une branche de la biologie qui s'intéresse à l'étude du système immunitaire, à ses composants, à ses fonctions, ainsi qu'à ses dérèglements.

Le système immunitaire représente l'un des systèmes biologiques les plus complexes et essentiels permettant à l'organisme de se défendre contre les agressions extérieures, telles que les agents pathogènes (bactéries, virus, champignons, parasites) et à maintenir l'homéostasie.

Ce système est capable de reconnaître ce qui appartient à l'organisme – le soi – et ce qui en est étranger – le non-soi –, afin d'éliminer les intrus potentiellement dangereux.

Ce système repose sur une organisation très structurée comprenant des organes lymphoïdes primaires (moelle osseuse, thymus), où les cellules immunitaires se développent, et des organes lymphoïdes secondaires (ganglions lymphatiques, rate, tissus lymphoïdes associés aux muqueuses), où les réponses immunitaires sont initiées. Il met en jeu un large éventail de cellules spécialisées, telles que les macrophages, les cellules dendritiques, les lymphocytes B et T, chacune jouant un rôle déterminant dans les différentes étapes de la réponse immunitaire.

Il existe deux grands types de réponses complémentaires du système immunitaire.

- **L'immunité innée**, qui agit rapidement de façon générale, constitue la première ligne de défense contre toute agression.
- **L'immunité adaptative**, plus spécifique, entre en jeu plus tard, mais elle est dotée d'une mémoire qui permet de réagir plus efficacement lors d'une exposition répétée au même agent.

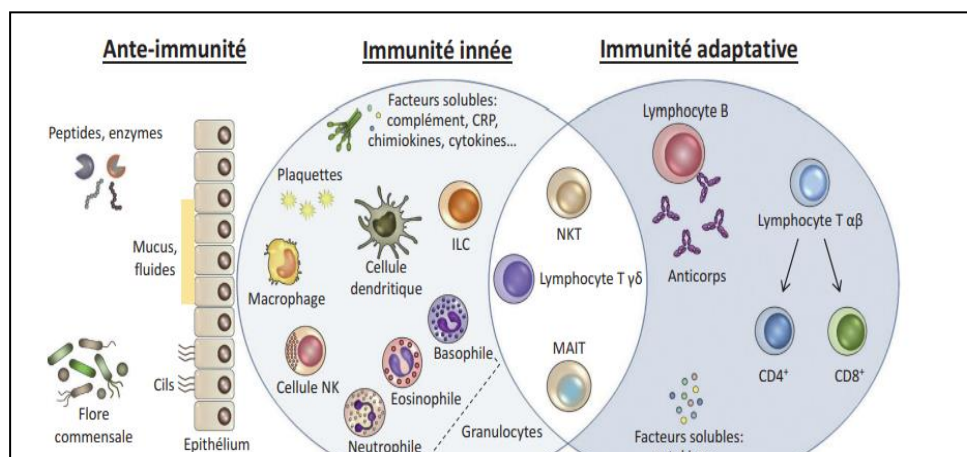


Figure 5 : Organisation générale du système immunitaire (Visentin et al 2018).

1.1. Le système immunitaire

1.1.1-Immunité innée

La réponse immunitaire innée spécifique est la première réponse mise en place par l'organisme en cas d'agression (invasion microbienne, lésion tissulaire, brûlure physique ou chimique, etc.). Elle permet de lutter rapidement et efficacement contre un grand nombre de pathogènes. Elle joue également un rôle majeur dans la mise en place des réponses immunitaires adaptatives ainsi que dans les processus de réparation tissulaire et de cicatrisation. Cette réponse se déclenche immédiatement au niveau de l'agression, aussi bien dans les tissus que dans le sang, pour une efficacité optimale. Contrairement à l'immunité adaptative, la réponse innée n'est pas spécifique à un antigène précis et ne conserve pas de mémoire. La majorité des cellules de l'immunité innée sont d'origine myéloïde. Il s'agit des polynucléaires ou granulocytes et des phagocytes mononucléés (monocytes, macrophages et cellules dendritiques). Il existe également des cellules d'origine lymphoïde comme les cellules Natural Killer (NK) et les cellules dendritiques (**Visentin et al., 2018**).

1.1.1.1 Les acteurs de la réponse immunitaire innée

1.1.1.1.1 Les cellules de l'immunité innée

1.1.1.1.1.1 Les polynucléaires

Les polynucléaires neutrophiles (PNN) représentent la population la plus abondante de leucocytes circulants chez l'être humain (**Nguyen et al., 2017**). Ces cellules immunitaires sont recrutées vers les sites infectieux, notamment au niveau de l'épithélium respiratoire, en réponse à des signaux chimiotactiques comme l'interleukine-8 (IL-8), produite par les cellules épithéliales et les macrophages alvéolaires.

Une fois sur place, les PNN reconnaissent les agents pathogènes grâce à plusieurs types de récepteurs : ceux dirigés contre le fragment Fc des IgG et les composants du complément, qui permettent la reconnaissance des particules opsonisées, ainsi que des récepteurs de reconnaissance de motifs (**PRR**) capables d'identifier directement des structures microbiennes. Lorsqu'un pathogène est détecté, la cellule projette des pseudopodes pour l'englober et former une vacuole intracellulaire, le phagosome.

À ce stade, les sous-unités de l'enzyme NADPH oxydase se regroupent à la membrane du phagosome, générant des dérivés réactifs de l'oxygène (espèces oxydantes) qui, associés aux enzymes contenues dans les granules (comme la myéloperoxydase, des peptides antimicrobiens cationiques, ou encore des protéases telles que la cathepsine G et l'élastase), participent activement à la destruction du pathogène au sein du phagolysosome (**Pham, 2006**).

En plus de cette activité intracellulaire, les PNN peuvent également libérer leur contenu de façon extracellulaire pour lutter contre les agents infectieux. Ils sont notamment capables de former des structures appelées Neutrophil Extracellular Traps (NETs), composées d'ADN et d'enzymes antimicrobiennes. Ces filets permettent de piéger les pathogènes, de limiter leur dissémination et de faciliter leur élimination par phagocytose (**Nguyen et al., 2017**).

Les polynucléaires éosinophiles et les polynucléaires basophiles sont beaucoup moins nombreux dans le sang et représentent respectivement 2 %, et 1 % des globules blancs. Ils peuvent également migrer du sang vers les tissus pour y exercer leurs fonctions. Les polynucléaires éosinophiles sont essentiellement des cellules pro-inflammatoires qui peuvent libérer leurs granulations spécifiques cytotoxiques à bas bruit ou en réponse à un stimulant. Ils sont recrutés sur les lieux de l'inflammation en particulier par l'éotaxine-1 (**CCL11**) et l'IL-5. Ils jouent un rôle important dans la réponse antiparasitaire, mais contribuent également à des pathologies allergiques chroniques comme l'asthme ou l'œsophagite à éosinophiles. Les polynucléaires basophiles ont un noyau bilobé et un cytoplasme riche en granulations. Ils deviennent matures dans la moelle osseuse puis migrent dans le sang. Ils migrent vers les tissus dans certaines conditions pathologiques comme les allergies et les parasitoses où, malgré leur très faible nombre, ils jouent un rôle central en conjonction avec les mastocytes tissulaires (**Céline Beauvillain et al., 2018**).

1.1.1.1.2 Phagocytes mononuclés

Les monocytes, représentant environ 5 à 10 % des globules blancs, sont des cellules hétérogènes qui migrent dans les tissus pour se différencier en macrophages et cellules dendritiques. Ils proviennent des progénitures granulocytes-monocytes dans la moelle osseuse, où ils se différencient en monocytes matures avant de rejoindre la circulation sanguine. On distingue deux types de monocytes : les inflammatoires, qui pénètrent rapidement les tissus lors d'une infection, et les patrouilleurs, qui circulent lentement et servent de réserve en cas de besoin. Les monocytes peuvent se transformer en macrophages spécifiques aux tissus, ayant des rôles variés, comme la réparation tissulaire ou la réponse immunitaire innée. (**Owen et al., 2013**). Les monocytes peuvent également exercer directement des fonctions effectrices : ils phagocytent, présentent des antigènes, sécrètent des chimiokines et prolifèrent en réponse à une infection ou une blessure. Une fois

recrutés dans les tissus, ils se différencient principalement en macrophages ou en cellules dendritiques, contribuant ainsi à la réparation tissulaire et à la réponse immunitaire innée (**Chiu & Bharat, 2016**).

Les macrophages sont présents dans presque tous les tissus. De nombreux macrophages résidant dans les tissus apparaissent au cours du développement embryonnaire, mais certains macrophages qui apparaissent chez l'animal adulte à partir de la moelle osseuse sont la forme mature des monocytes, qui circulent dans le sang et migrent continuellement dans les tissus, où ils se différencient. Les macrophages sont des cellules à durée de vie relativement longue et remplissent plusieurs fonctions différentes tout au long de la réponse immunitaire innée et de la réponse immunitaire adaptative qui s'ensuit. L'une d'entre elles consiste à phagocyter et à tuer les micro-organismes envahissants. Cette fonction phagocytaire constitue une première défense dans l'immunité innée. Les macrophages éliminent également les agents pathogènes et les cellules infectées ciblées par une réponse immunitaire adaptative. Les monocytes et les macrophages sont tous deux phagocytaires, mais la plupart des infections se produisent dans les tissus, et ce sont donc principalement les macrophages qui remplissent cette importante fonction protectrice. Les macrophages ont un autre rôle qui est la régulation des réponses immunitaires : ils contribuent à induire l'inflammation, qui, comme nous le verrons, est une précondition à une réponse immunitaire réussie, et ils produisent de nombreux médiateurs inflammatoires qui agissent sur d'autres cellules du système immunitaire et les recrutent pour une réponse immunitaire (**Murphy & Weaver, 2016**).

1.1.1.1.3. Les mastocytes

Les mastocytes sont des cellules immunitaires appartenant au système immunitaire inné. Elles sont présentes dans les tissus conjonctifs, surtout autour des vaisseaux sanguins. Les mastocytes sont riches en granules contenant des médiateurs bioactifs comme l'histamine, la tryptase, et d'autres cytokines.

Ils agissent comme des cellules sentinelles capables de détecter les signaux de danger et jouent ainsi un rôle central dans le maintien de l'homéostasie.

Les mastocytes participent activement à la réponse immunitaire en coordonnant des mécanismes de défense complexes. Ils sont particulièrement connus pour leur rôle critique dans les réactions allergiques, mais interviennent également dans les processus inflammatoires et les affections neuro-immunes. Leur activation, déclenchée par divers stimuli (allergènes, pathogènes, stress,

signaux neuro-immunitaires), entraîne la libération de nombreux médiateurs neurohormonaux, pro-inflammatoires de remodelage tissulaire et vasoactifs via des mécanismes de sécrétion, dont certains n'impliquent pas la libération d'histamine et de tryptase. Cependant, l'activation des mastocytes et les réponses qui s'ensuivent peuvent devenir excessives, soit en raison d'une stimulation persistante, soit en raison d'un dérèglement (**Theoharides, 2024**).

1.1.1.1.4. Cellules lymphoïdes

Les cellules NK sont des lymphocytes granuleux de grande taille appelées « cellules tueuses naturelles » en raison de leur capacité à lyser des cellules tumorales ou infectées en l'absence d'immunisation spécifique préalable, elles ont aussi un cytoplasme riche en granules lytiques. Elles se caractérisent par l'expression des molécules CD56, CD16 (FcγRIIIA) et NKp46, et par l'absence d'expression de la molécule CD3, ce qui les distingue des lymphocytes T. Cependant, les cellules NK sont hétérogènes sur le plan phénotypique. Différentes sous-populations de cellules NK expriment en effet des marqueurs de maturation et de différenciation distincts. Les cellules NK sont présentes :

- Dans la circulation sanguine, représentant 5 à 15 % des lymphocytes ;
- Dans les organes lymphoïdes (rate, amygdales, ganglions périphériques) ;
- Dans certains tissus (foie, poumon, placenta...) où elles exercent un rôle de sentinelle.
- Leur renouvellement dans le sang est d'environ deux semaines (**Sophie Caillat-Zucman et al., 2018**).
- Elles jouent un rôle essentiel dans la défense immunitaire innée, notamment :
 - **Au début des infections virales.**
 - **Pendant la formation de cellules tumorales.**
- Elles détruisent les cellules anormales de deux façons :
 - **Lyse** : création de pores dans la membrane de la cellule cible.
 - **Apoptose** : induction de la mort cellulaire programmée via fragmentation de l'ADN (**Coico & Sunshine, 2015**).

Les cellules lymphoïdes innées (ILC, pour *innate lymphoid cells*) représentent une famille de cellules effectrices de l'immunité innée. Contrairement aux lymphocytes T, elles ne possèdent pas de récepteurs spécifiques aux antigènes, mais leur diversité fonctionnelle est similaire à celle des lymphocytes T auxiliaires (Th). On distingue trois grands types d'ILC :

- **Les ILC de type 1**, incluant notamment les cellules NK, connues depuis plus de 40 ans, participent à la réponse cytotoxique.
- **Les ILC de type 2**, productrices d'IL-4, IL-5 et IL-13, jouent un rôle dans l'immunité muqueuse contre les parasites intestinaux et sont également impliquées dans les réactions allergiques et inflammatoires des voies respiratoires, à l'image des cellules Th2.
- **Les ILC de type 3** se caractérisent par l'expression du facteur de transcription ROR γ t et du récepteur de l'IL-23. Elles sécrètent des cytokines telles que l'IL-17 et l'IL-22, à l'instar des cellules Th17. Présentes dès la vie fœtale, ces cellules sont essentielles à la formation des ganglions lymphatiques périphériques et des tissus lymphoïdes associés à l'intestin.

Après la naissance, les ILC3 contribuent à la défense de la muqueuse intestinale contre les entérobactéries pathogènes et au maintien de l'équilibre avec le microbiote. Les ILC de type 2 et 3 jouent ainsi un rôle fondamental dans l'homéostasie des muqueuses intestinales et respiratoires, ainsi que dans l'immunité muqueuse. Leur implication dans diverses pathologies reste cependant à mieux caractériser, ce qui représente un enjeu important pour la recherche actuelle (**Cherrier, 2014**).

1.1.1.1.2. Médiateurs solubles de l'immunité innée

Un grand nombre de médiateurs solubles, produits par les cellules immunitaires ainsi que par les cellules tissulaires environnantes, interviennent dans les différentes phases de la réponse inflammatoire et de l'immunité innée : depuis son initiation, en passant par son maintien, jusqu'à sa régulation. Les principaux médiateurs impliqués sont les suivants (**Céline Beauvillain et al., 2018**).

1.1.1.1.2.1. Le système du complément

Le système du complément est une cascade enzymatique composée de protéines plasmatiques, qui joue un rôle clé dans l'immunité innée. Il est activé en réponse à la présence de pathogènes et contribue à leur élimination en facilitant l'opsonisation, la lyse cellulaire et l'induction de l'inflammation. Son activation conduit au dépôt de composants à la surface des microbes, notamment le C3b, facilitant leur reconnaissance par les phagocytes, et à la formation du complexe d'attaque membranaire (MAC), qui provoque la lyse des cellules cibles.

L'activation du complément peut être activée en cascade selon trois voies principales :

- **La voie classique**, initiée par la liaison d'anticorps (IgG ou IgM) à la surface du pathogène. Cette interaction déclenche une cascade qui mène à la formation de la C3 convertase.
- **La voie des lectines (MBL)**, activée par la reconnaissance de motifs glucidiques conservés (comme le mannose ou le fucose) présents sur les microbes. La MBL se lie à ces sucres et active des protéases associées (MASPs), déclenchant la cascade.
- **La voie alternative**, activée spontanément par l'hydrolyse de C3 en l'absence d'anticorps. Si du C3b se dépose à la surface d'un microbe, il peut stabiliser une convertase propre à cette voie (**Figure 1**).

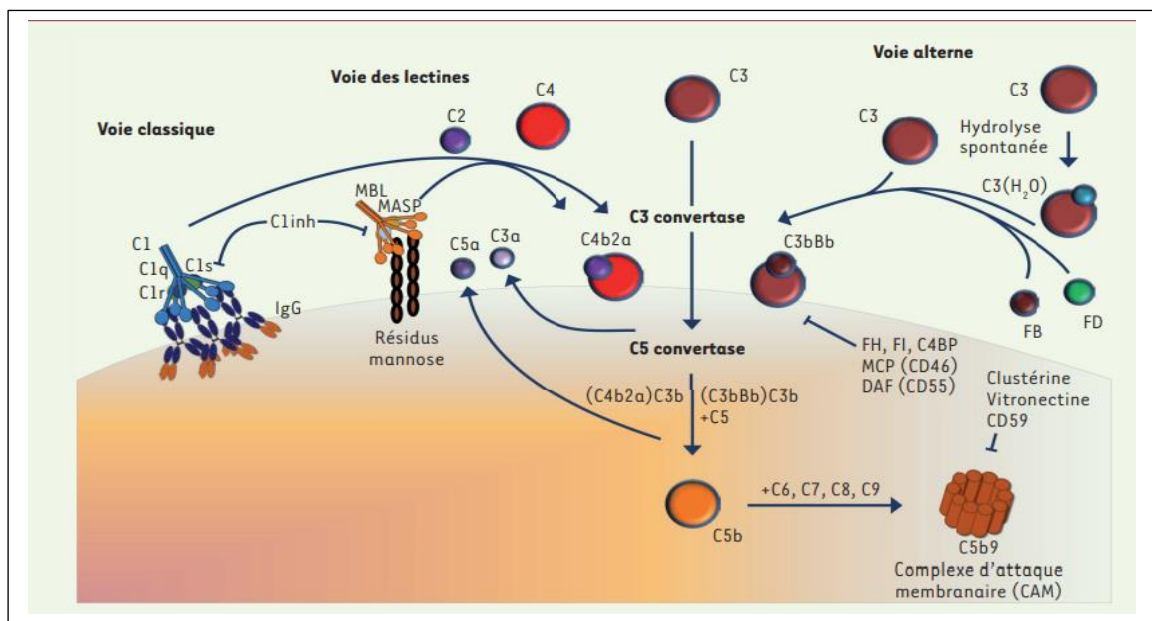


Figure 6 : Le système du complément (Daugan et al., 2017)

Malgré des mécanismes d'initiation différents, les trois voies convergent vers un événement central : la formation de la C3 convertase, une enzyme qui clive la molécule de C3 en C3a (médiateur pro-inflammatoire) et C3b (molécule opsonisante). L'amplification de cette réponse conduit ensuite à la formation de la C5 convertase, qui clive le C5 en C5a (puissant).

1.1.1.2.2. Cytokines

Les cytokines sont des médiateurs intercellulaires essentiels pour le système immunitaire, jouant un rôle clé dans les mécanismes de défense et la réparation tissulaire, ainsi que dans les réactions anti-infectieuses et inflammatoires. (Tkaczuk, J. 2000). On distingue :

- Les interleukines (IL-1 à 16) ;
- Les interférons (IFNs) ;
- Les facteurs de croissance : CSF (Colony-stimulating factors) et GF (Growth factors) ;
- Les facteurs transformant/inhibant la croissance cellulaire (TGF : transforming-growth factors) : les facteurs de nécrose (TNF : tumor necrosis factors) ;
- Des facteurs pro-inflammatoires divers (chemokines notamment) ;
- Des cytokines inhibitrices diverses, enfin, avec l'antagoniste du récepteur pour l'IL- 1 (IL-1Ra), l'inhibiteur du TNF (TNF-Inh), et un facteur inhibant l'activité des plaquettes (PASL : platelet activity-suppressive lymphokine
- Certaines autres substances, telles le PDGF (Platelet-derived growth factor) ou le FGF (fibroblast-growth factor), pourraient à juste titre être considérées comme des cytokines, mais, pour des raisons qui restent obscures, ne le sont pas encore actuellement (Ponvert, 1997).

1.1.2. L'immunité adaptative

Le système immunitaire adaptatif fonde sa stratégie de défense sur la reconnaissance spécifique des antigènes exogènes, c'est-à-dire des éléments considérés comme non-soi. Cette capacité confère à l'immunité adaptative une grande spécificité ainsi qu'une efficacité élevée, bien que sa mise en œuvre nécessite un délai plus important que celle de l'immunité innée. Les lymphocytes constituent les principaux effecteurs de la réponse immunitaire adaptative. On distingue deux grandes catégories de lymphocytes, chacune étant à l'origine d'une stratégie adaptative distincte pour lutter de manière optimale contre les agents pathogènes. Les lymphocytes B sont responsables de l'immunité humorale, caractérisée par la production d'anticorps capables de marquer et de neutraliser les antigènes des agents pathogènes circulants. Les lymphocytes T, quant à eux, interviennent dans l'immunité cellulaire, qui repose sur la destruction des cellules de l'hôte infectées et présentant à leur surface les antigènes des agents pathogènes intracellulaires (**Pierre, 2017**).

L'immunité adaptative se caractérise par quatre aspects :

- Spécificité antigénique
- Diversité
- Mémoire immunologique
- Reconnaissance du soi/du non-soi

1.1.2.1. Les différents types d'immunité adaptative

1.1.2.1.1. L'immunité à médiation humorale

L'immunité humorale adaptative est assurée par les anticorps produits par les plasmocytes, qui dérivent des lymphocytes B activés sous l'effet des signaux provenant des lymphocytes T et des cellules dendritiques. Les cellules B prennent naissance dans la moelle osseuse à partir de cellules souches hématopoïétiques et leur engagement dans cette lignée est régulé par plusieurs facteurs de transcription tels que PU.1, IKAROS, E2A, EBF1, PAX5 et IRF8. Leur développement précoce, appelé développement antigène-indépendant, se déroule entièrement dans la moelle osseuse sans contact avec un antigène. À mesure qu'elles mûrissent, les cellules B passent par différents stades caractérisés par l'expression de certaines immunoglobulines (IgM, IgD) et marqueurs de surface (CD27, CD38), aboutissant à des sous-populations distinctes comme les cellules naïves, transitionnelles, mémoires marginales, plasmoblastes, et cellules du centre germinatif. Ces sous-types jouent chacun un rôle spécifique dans la réponse immunitaire (**Bonilla & Oettgen, 2010**).

1.1.2.1.2. L'immunité à médiation cellulaire

Les lymphocytes T jouent un rôle clé dans l'élimination des cellules infectées ou cancéreuses. Ils reconnaissent les antigènes présentés par les cellules présentatrices d'antigène (CPA), associés aux molécules du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH). Les lymphocytes NK (natural killers) ciblent quant à eux les cellules cancéreuses ayant perdu l'expression des molécules du CMH de classe I. Ils peuvent agir soit en se liant au fragment Fc des anticorps, soit en détectant directement des peptides tumoraux.

Les lymphocytes T CD4, dits auxiliaires, orchestrent la réponse immunitaire en stimulant à la fois les réponses humorale et cellulaire. Par la sécrétion de cytokines, ils attirent et activent d'autres leucocytes, favorisant la phagocytose et la destruction des agents pathogènes. Cela s'accompagne d'une augmentation de la perméabilité vasculaire, du recrutement de polynucléaires et de l'activation des macrophages.

Les lymphocytes T CD8, ou cytotoxiques, reconnaissent les antigènes intracellulaires associés au CMH I et se différencient en cellules effectrices capables de détruire les cellules infectées ou tumorales.

Durant cette réponse, un mécanisme essentiel de tolérance au soi se met en place, notamment dans le thymus, où les lymphocytes T réactifs aux antigènes du soi sont éliminés ou rééduqués. Cette tolérance s'étend aussi à certains antigènes étrangers non dangereux, comme ceux de la flore commensale. Les lymphocytes T régulateurs (LTreg) assurent cette fonction en freinant les réponses immunitaires inappropriées, prévenant ainsi les maladies auto-immunes (**Calmettes, 2020**).

1.2. Déroulement de la réponse immunitaire

➤ **Capture de l'antigène :**

Les cellules dendritiques capturent l'antigène ou le microorganisme. Elles migrent des tissus vers les ganglions lymphatiques et présentent l'antigène sous forme de peptides associés aux molécules du **CMH**.

➤ **Activation des lymphocytes T :**

Les lymphocytes **T CD4+** et **CD8+** reconnaissent les peptides antigéniques via leur récepteur **TCR** spécifique. Cela entraîne l'activation des lymphocytes T et leur prolifération (expansion clonale).

➤ **Contraction clonale et différenciation :**

Après une phase d'expansion clonale, une grande partie des cellules T meurt par apoptose (contraction clonale).

Les cellules restantes se différencient en :

- Cellules T mémoire.
- Cellules T effectrices cytotoxiques (CD8+).
- Cellules T effectrices accessoires (CD4+) productrices de cytokines de type I (IFN- γ , TNF- α , IL-18) ou de type II (IL-4, IL-5).

➤ **Cytokines et réponses immunitaires :**

- Cytokines de type I (IFN- γ , TNF- α , IL-18) : impliquées dans les réactions d'hypersensibilité retardée (réactions de contact et allergies médicamenteuses).
- Cytokines de type II (IL-4, IL-5) : favorisent la production d'anticorps, notamment de classe IgE, et les réactions anaphylactiques (hypersensibilité immédiate).
- Cytokines régulatrices : Les lymphocytes T de type Th3 ou Tr1, producteurs d'IL-10 et de TGF- β , participent à la régulation et à la tolérance immunitaire.

➤ **Hypersensibilité et rôles des lymphocytes T :**

- Les réactions d'hypersensibilité retardée de contact, comme les allergies médicamenteuses, sont médiées par les lymphocytes T CD8⁺ cytotoxiques, tandis que les lymphocytes CD4⁺ ont un rôle régulateur ou suppressif.
- L'hypersensibilité retardée aux protéines (par exemple, la réaction tuberculinique) implique des lymphocytes T CD4⁺.

➤ **Réponse humorale (production d'anticorps) :**

- La réponse anticorps se déroule dans le cortex superficiel du ganglion lymphatique.
- Elle commence par une réaction des centres germinatifs, où les cellules B prolifèrent, effectuent une commutation de classe et subissent des mutations somatiques pour sélectionner des anticorps de haute affinité.
- Les cellules B différenciées en plasmocytes se localisent dans la moelle osseuse et les muqueuses.

2. Les immunomodulateurs

2.1. Les immunostimulants

2.1.1. Définition

Les immunostimulants, ou immunostimulateurs, sont des substances stimulantes capables d'activer le système immunitaire chez l'humain et l'animal. Leur rôle principal est de renforcer la résistance naturelle de l'organisme face à diverses infections virales et bactériennes, contribuant ainsi à la prévention des maladies. D'origine naturelle ou synthétique, ces composés possèdent une grande diversité de structures chimiques et de modes d'action. De manière générale, ils favorisent la production d'anticorps spécifiques et de cytokines, participant ainsi à la lutte contre les infections (Labh et Shakya, 2014).

On distingue différentes catégories d'immunostimulants :

Les immunostimulants spécifiques, qui agissent comme des antigènes pour stimuler les réponses immunitaires (par exemple, les vaccins) et les immunostimulants non spécifiques, dépourvus de propriétés antigéniques, mais capables de renforcer les réponses immunitaires à d'autres antigènes (comme les adjuvants, extrait de plante...) (Shahbazi & Bolhassani, 2016) sont largement utilisés

pour renforcer la réactivité du système de défense de l'organisme face aux infections chroniques, aux déficits immunitaires, aux maladies auto-immunes et aux affections néoplasiques (**Eichler & Krueger, 1994**).

2.1.2. Fonction des immunostimulants

Les immunostimulants jouent un rôle essentiel dans l'activation de différents éléments et mécanismes du système immunitaire chez l'être humain et l'animal. Ils renforcent les défenses naturelles de l'organisme, lui permettant de mieux lutter contre les infections virales et bactériennes, ainsi que d'aider au traitement de pathologies associées à une immunodépression, telles que le **cancer**, le **SIDA** ou le **SRAS**.

Ils constituent la base du développement et de l'application réussis, en pratique clinique, de l'immunothérapie et de la prévention non spécifiques. Leur action repose sur la stimulation des principaux facteurs du système immunitaire, notamment :

- La phagocytose
- Le système du properdine et du complément
- Les anticorps IgA sécrétoires protecteurs
- La libération d'interférons α et γ
- Les lymphocytes T et B
- La synthèse d'anticorps spécifiques et de cytokines
- La production de surfactant pulmonaire (**Petrunov et al.,2007**).

2.1.3. Type des immunostimulants

Les immunostimulants se divisent en sept groupes, tels que les produits bactériens, les produits complexes, les produits de la mer, les glucides complexes, les vaccins (antigènes et adjuvants), les cytokines, les médicaments immunostimulants, les extraits de plantes et les extraits d'animaux comme indiqué ci-dessous :

2.1.3.1. Médicaments immunostimulants

Quelques médicaments immunostimulants (immunostimulants endogènes ou immunostimulants synthétiques) ont été pour induire des réponses immunitaires humorales ou cellulaire, ou les deux,

contre les infections bactériennes ou virales, les maladies immunodéficientes et le cancer. Ils ont été classés comme suit (**Patil et al., 2012 ; Biswajit et al., 2014**) :

Le lévamisole (ERGAMISOL), est un médicament initialement synthétisé comme agent anthelminthique, s'est révélé capable de restaurer la fonction immunitaire déprimée des lymphocytes B et T, ainsi que des monocytes et des macrophages. Il est notamment utilisé en tant que thérapie adjuvante au 5-fluorouracile après une résection chirurgicale chez les patients atteints d'un cancer du côlon de stade C (classification de Duke). Toutefois, son utilisation peut entraîner des effets indésirables tels que des symptômes pseudo-grippaux, des manifestations allergiques, des nausées, des douleurs musculaires, voire une agranulocytose. Le lévamisole a été utilisé dans un large éventail de pathologies, notamment en dermatologie, où il a montré une efficacité contre les infections parasitaires, virales et bactériennes (comme la lèpre), les maladies inflammatoires cutanées, les maladies du tissu conjonctif et chez les enfants immunodéprimés. Il a également été employé en association avec d'autres médicaments pour renforcer son efficacité thérapeutique : avec la cimétidine pour le traitement des verrues récalcitrantes, et avec la prednisolone pour le traitement du lichen plan, de l'érythème polymorphe et des ulcères aphteux buccaux. (**Patil et al., 2012 ; Scheinfeld et al., 2004**).

La thalidomide, ou Immunoprin est un médicament immunomodulateur. La thalidomide a pu réduire le TNF- α circulant chez les patients atteints d'érythème noueux lépreux. En revanche, elle a augmenté le TNF- α chez les patients séropositifs. En outre, ses effets thérapeutiques ont été déterminés dans la polyarthrite rhumatoïde sévère et l'angiogenèse (**Shahbazi & Bolhassani, 2016**).

Isoprinosine est un médicament immunostimulant composé d'inosine, utilisé principalement pour son effet antiviral indirect. Elle n'agit pas directement sur les particules virales, mais stimule le système immunitaire, notamment en activant les cellules immunitaires (comme les lymphocytes) et en favorisant la production de cytokines telles que l'interféron-alpha (INF- α). Elle est utilisée pour renforcer les défenses immunitaires face à diverses infections virales (**Al-Sherees et al., 2019**).

2.1.3.2. Produits bactériens

Les bactéries et leurs produits exercent un effet immunostimulant en favorisant la sécrétion de cytokines, molécules clés de la réponse immunitaire.

Le bacille de Calmette et Guérin (BCG) est une culture vivante atténuée de la souche de *Mycobacterium bovis* développée par Calmette et Guérin.

Son mécanisme d'action comprend :

- a) L'induction d'une réaction granulomateuse au site d'administration ;
- b) La prévention et le traitement de certains types de carcinomes.

De plus, le BCG stimule les réponses immunitaires médiées par les cellules B et T, ce qui favorise la phagocytose et la résistance aux infections.

Cependant, ses effets indésirables incluent : l'hypersensibilité, la fièvre, le choc et les maladies à complexes immuns (**Jain et al., 2022**).

2.1.3.3. Cytokines recombinantes

Plusieurs interférons et interleukines ont été proposés comme agents capables de stimuler des réponses immunitaires efficaces. Par exemple, l'interféron peut être obtenu à partir de leucocytes de truite après stimulation par des mitogènes. Ce type d'interféron a démontré une capacité à induire une résistance in vitro contre le virus de la nécrose pancréatique dans des cellules de truite.

Chez les mammifères, l'administration de faibles doses d'interféron pourrait produire des effets positifs durables, tout en évitant les effets secondaires indésirables. Par ailleurs, la vaccination des animaux à l'aide d'IL-2 recombinant, dans le cadre de diverses infections, a permis d'améliorer la protection immunitaire. Toutefois, à fortes doses, l'IL-2 s'est révélée très toxique, provoquant des effets secondaires tels que fièvre et diarrhée.

Malgré cela, les résultats des essais cliniques utilisant des cytokines purifiées se sont souvent avérés décevants. Cela s'explique en partie par le fait que les réponses immunitaires sont généralement orchestrées par un ensemble de cytokines produites par les cellules immunitaires, et non par l'action d'une seule cytokine isolée.

Ainsi, l'utilisation d'activateurs de la synthèse de cytokines non spécifiques pourrait représenter une stratégie plus efficace pour renforcer la réponse immunitaire globale. Récemment, des cytokines recombinantes, telles que les interférons, le TNF- α et l'IL-2, ont été produites dans différents systèmes d'expression et testées dans le cadre d'essais cliniques (**Galeotti, 1998**).

2.1.3.4. Glucides complexes

Plusieurs types de glucides complexes ont été décrits comme suit :

- ✓ Glucanes : le β -glucane est considéré comme un immunostimulateur. Il agit principalement en se liant à des récepteurs spécifiques tels que **CR3** et **Dectin-1**, ce qui active les macrophages. Cette activation entraîne :
 - Une augmentation de la chimiokinèse, de la chimiotaxie et de la phagocytose,
 - Une dégranulation menant à une plus grande expression de molécules d'adhésion,
 - L'adhésion des macrophages à l'endothélium et leur migration vers les tissus,
 - Un burst respiratoire avec production d'espèces réactives de l'oxygène (H_2O_2 , NO, superoxyde, etc.),
 - Une hausse de l'activité des enzymes hydrolytiques et métaboliques,
 - La sécrétion de cytokines pro-inflammatoires telles qu'IL-1, IL-9 et TNF- α .

Le β -glucane est aussi utilisé comme agent protecteur contre les infections, avec efficacité démontrée dans plusieurs modèles expérimentaux contre des bactéries et protozoaires, Il augmente également l'efficacité des antibiotiques contre des souches résistantes.

Prébiotiques : Les prébiotiques sont des fibres non digestibles qui favorisent la croissance de bactéries intestinales commensales bénéfiques, entraînant ainsi une amélioration de la santé de l'hôte. Leurs effets bénéfiques proviennent des sous-produits générés par la fermentation de ces fibres par les bactéries intestinales (Song et al., 2014).

2.1.3.5. Immunostimulants utilisés dans les vaccins

Les vaccins contiennent divers immunostimulants, notamment des adjuvants qui renforcent et modulent les réponses immunitaires aux antigènes, surtout lorsque ces derniers sont peu immunogènes. Un exemple est l'entérotoxine thermolabile (LT) d'*Escherichia coli*, utilisée comme adjuvant sous forme de patch cutané (LT-IS) : elle améliore les réponses vaccinales contre la grippe chez les personnes âgées et a renforcé les réponses vaccinales dans un essai clinique contre la maladie d'Alzheimer. L'ajout de cet adjuvant au site d'une vaccination par ADN augmente significativement la production d'anticorps anti-grippe.

Les avantages attendus des adjuvants incluent :

- Une meilleure activation immunitaire,
- une efficacité accrue chez les personnes âgées ou immunodéprimées,
- L'utilisation de doses réduites d'antigène,
- Un bon profil de sécurité.

Des nouveaux adjuvants sont déjà utilisés dans des vaccins plus performants contre la grippe, l'hépatite B (VHB) et le papillomavirus humain (HPV).

D'autres immunostimulants, comme les oligonucléotides CpG et l'imiquimod, activent les cellules dendritiques (DC), induisent leur maturation in situ, leur migration, et stimulent à la fois l'immunité humorale et cellulaire. Les motifs CpG non méthylés dans l'ADN bactérien agissent comme adjuvants stimulants des lymphocytes B, tandis que leurs analogues synthétiques (ODNs) ont montré une efficacité thérapeutique dans des modèles animaux d'infections et de tumeurs.

L'imiquimod, utilisé localement pour traiter les verrues anogénitales et les carcinomes basocellulaires, agit via le TLR7, tandis que les CpG ODNs activent le TLR9. Les deux stimulent efficacement la maturation des cellules dendritiques (**Jain et al., 2022**).

2.1.3.6. Immunostimulants d'origine végétale

Ce sont des produits végétaux naturels qui possèdent diverses propriétés bénéfiques, notamment des effets anti-stress, des actions stimulantes de l'appétit, des activités immunostimulantes, aphrodisiaques et antimicrobiennes. Ces effets sont attribués à la présence de composés bioactifs tels que les alcaloïdes, les flavonoïdes, les composés phénoliques, les terpénoïdes, les stéroïdes et les huiles essentielles. Les plantes médicinales sont ainsi reconnues pour leur rôle d'immunostimulants, de promoteurs de croissance et de renforceurs du système immunitaire, agissant également comme agents antibactériens et antiviraux. Toutefois, les mécanismes d'action précis de ces composés restent encore mal compris (**Arar&Boukerche, 2022**).

2.1.3.7. Immunostimulants d'origine animale

Certains immunostimulants sont d'origine animale. Par exemple, la chitine et la chitosane sont des immunostimulants non spécifiques qui offrent une protection temporaire contre les infections. De plus, les produits fermentés d'œufs de poule (EF203) contenant des peptides immunoactifs ont montré des effets immunomodulateurs chez la truite arc-en-ciel (*Oncorhynchus mykiss*),

augmentant leur résistance aux infections streptococciques β -hémolytiques naturelles et expérimentales.

La chitosane, dérivée de la chitine par désacétylation, possède une forte activité antimicrobienne, dépendant de son degré de désacétylation et de son poids moléculaire. Les oligomères de chitine et de chitosane stimulent la migration des macrophages. La chitosane peut également activer la production de cytokines telles que IL-1 β , TNF- α et des intermédiaires réactifs de l'oxygène, renforçant ainsi la défense contre les infections microbiennes.

Enfin, la chitosane glyquée (GC) a été utilisée comme adjuvant immunitaire en combinaison avec la photothérapie pour traiter le cancer chez l'animal. In vitro, le GC stimule significativement la sécrétion de TNF- α par les macrophages.

2.2. Les immunosuppresseurs

2.2.1. Définition

L'immunosuppression est un état de déficit transitoire ou permanent du système immunitaire, résultant d'agressions ou de dérèglements inflammatoires qui altèrent l'activité des cellules immunitaires. Elle augmente la vulnérabilité de l'organisme face aux agents pathogènes, sans nécessairement accroître la sensibilité à l'agent causal initial (**Hussain & Khan, 2022**).

Dans le domaine médical, notamment en transplantation d'organes, l'immunosuppression est induite volontairement à l'aide de médicaments immunosuppresseurs afin de prévenir le rejet du greffon. Ces médicaments atténuent ou inhibent la réponse immunitaire, rendant le système immunitaire moins apte à attaquer l'organe transplanté.

2.2.2. Les types d'immunosuppresseurs

Les immunosuppresseurs sont classés en plusieurs catégories selon leur mécanisme d'action

- **Inhibiteurs de la calcineurine** (ex. : tacrolimus, cyclosporine-A) : bloquent la production d'interleukine-2, essentielle à l'activation des lymphocytes T.
- **Inhibiteurs de mTOR** (ex. : sirolimus, everolimus) : réduisent la prolifération des cellules T et B.
- **Antimétabolites** (ex. : mycophénolate mofétil) : inhibent la synthèse des purines, bloquant ainsi la division cellulaire (**Hussain & Khan, 2022**).

- **Glucocorticoïdes** (ex. : prednisolone) : ont des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs (**Yasir et al., 2023**).

Ces agents sont utilisés à différentes phases : induction initiale, prévention du rejet et traitement à long terme. Le choix et la combinaison des immunosuppresseurs dépendent du type de greffe, du patient et du risque de rejet (**Hussain & Khan, 2022**).

3. Prednisolone

3.1. Définition

La prednisolone est un corticostéroïde possédant des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs, avec de nombreuses indications cliniques. Parmi celles-ci, son rôle établi dans le traitement des maladies pulmonaires aiguës et chroniques est notable.

Cependant, la prednisolone a des effets indésirables sur le métabolisme des glucides, provoquant à la fois une hyperglycémie de novo et une aggravation du contrôle glycémique chez les patients diabétiques connus (**Fernandes & McKay, 2013**).

3.2. Mécanisme d'action

La prednisolone se lie à des récepteurs glucocorticoïdes (**GR**) spécifiques dans le cytoplasme des cellules cibles pour former des complexes de récepteurs glucocorticoïdes (GR). Ce complexe se déplace vers le noyau et interagit avec l'ADN pour modifier la transcription des gènes en augmentant l'expression des protéines anti-inflammatoires (transactivation) et en réprimant l'expression des protéines pro-inflammatoires (transrépression). L'action anti-inflammatoire prédominante de la prednisolone est médiée par l'inhibition de la synthèse de la prostaglandine (PG) via deux actions sur la voie de l'acide arachidonique (AA) (1 et 2).

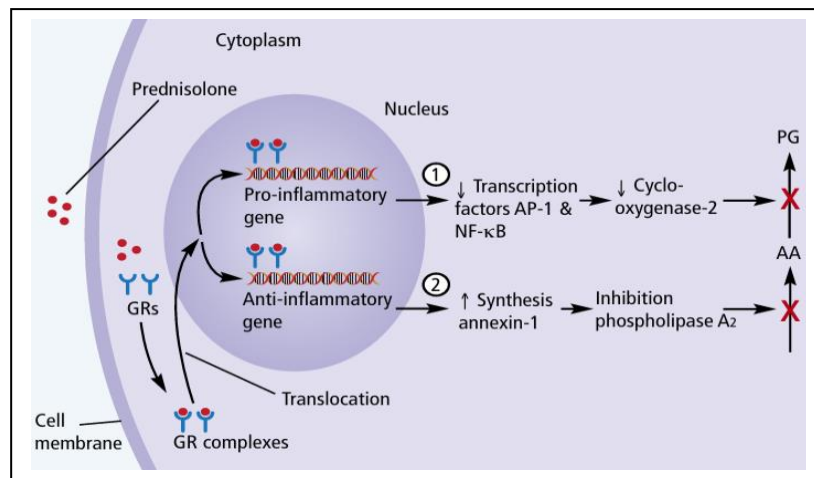


Figure 7: Le mécanisme d'action et action pharmaceutique de la prednisolone (Fernandes & McKay, 2013)

3.3. Les effets indésirables de prédnisolone

La prednisolone est un médicament puissant qui soulage l'inflammation et l'activité auto-immune, mais il s'accompagne de nombreux effets secondaires potentiels, en particulier lorsqu'il est utilisé à des doses élevées ou pendant de longues périodes, ils sont provoqués plusieurs effets secondaires. Les effets systémiques courants comprennent l'hypertension, l'hyperglycémie, les troubles rénaux et l'ostéoporose et les troubles de l'humeur (Kamel et al., 2024). Une utilisation prolongée de prednisolone peut entraîner le syndrome de Cushing, caractérisé par des symptômes tels que l'obésité centrale, les formes de la Lune et la faiblesse musculaire, comme le montrent les cas cliniques de patients souffrant de ces complications (Paul et al., 2016). De plus, des effets secondaires à l'œil, tels que les cataractes et les troubles visuels, ont été signalés (Geetha et al., 2024). Les troubles cardiaques, notamment la bradycardie, ont également été signalés comme un effet secondaire rare après une thérapie à base de méthylprednisolone par voie orale (Tripathy et al., 2023). Enfin, l'effet local des injections peut inclure des réactions cutanées, des flares post-injection et des ruptures de tendons (Kamel et al., 2024).

3.3.1. Effet immunosuppresseur

Les effets immunosuppresseurs de la prednisolone se manifestent par de nombreux mécanismes qui ciblent différents éléments de la réponse immunitaire. Il empêche la polarisation des

monocytes/macrophages vers le phénotype M1 pro-inflammatoire, ce qui diminue l'expression de marqueurs inflammatoires tels que **TNF- α** et **CD80**, et entrave la migration des monocytes (**Kim et al., 2020**). En outre, la production de cytokines pro inflammatoires et les voies de signalisation cellulaire seraient perturbées par la prednisolone, ce qui est un signe caractéristique de l'action glucocorticoïde (**Schrezenmeier et al., 2024**). Leur effet immunosuppresseur induit une diminution du nombre de lymphocytes T circulants, la production, la prolifération et les fonctions des lymphocytes T helpers suppresseurs et cytotoxiques. Il induit aussi une inhibition de la présentation de l'antigène, une baisse de l'activité bactéricide des cellules phagocytaires (monocytes et macrophages), un blocage de la libération d'histamine par les mastocytes et une Augmentation de sa dégradation grâce à la synthèse d'une histaminase, tout cela se traduit par une diminution des fonctions immunitaires cellulaires, c'est-à-dire l'immunité non spécifique médiée par les lymphocytes T. En revanche les taux d'anticorps synthétisés par les lymphocytes B (immunité humorale spécifique) sont peu modifiés (**Pierrel, 2015**).

Matériels et Méthodes

Matériel et Méthodes

1. Matériel

1.1.1 Matériel végétal

Le matériel végétal est représenté par les feuilles de *Lactuca virosa* récolté au stade floraison, au début du mois d'Avril dans la localité de Tamalous située à une trentaine de kilomètres au l'ouest de wilaya de Skikda.

1.1.1.1. Extraction des feuilles de la plante *Lactuca virosa*:

Notre étude portée sur l'effet immunomodulatrice, anti inflammatoire et anxiolytique des feuilles de *Lactuca virosa*. Ce travail a été réalisé pendant Deux mois (mois d'avril et mai 2025), 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 Constantine 1 Frères Mentouri.

1.1.1.2. Nettoyage et séchage

Après un nettoyage en profondeur, les feuilles ont été séchées à l'air libre et à l'abri de la lumière pendant 10 jours, puis à l'aide d'une étuve pendant 48 heures dans une température de 40 °C, et enfin broyées par un broyeur électrique pour obtenir une poudre plus fine, la poudre obtenue a été conservée dans une bouteille hermétiquement fermée à température ambiante dans un endroit sec et sombre jusqu'à utilisation ultérieure.

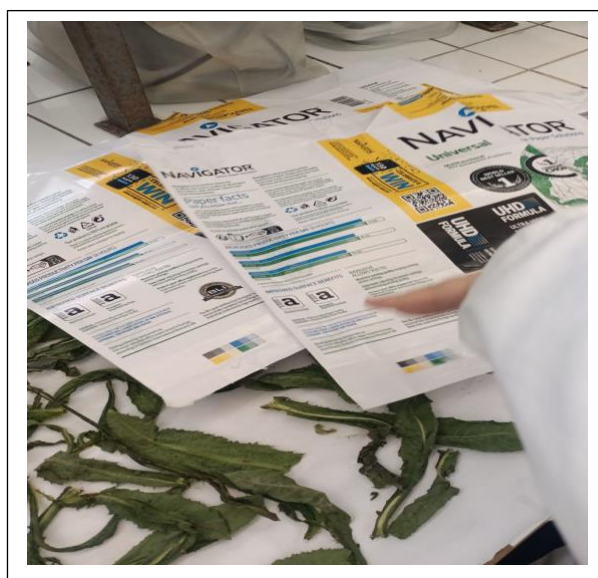


Figure 8 : Nettoyage et séchage des feuilles de *Lactuca virosa*



Figure 9 : Le broyage des feuilles de la plante *Lactuca virosa*

Pour l'extraction des feuilles de *Lactuca virosa*:

Après avoir imbibé 20 g de la poudre de feuilles de lactuca virosa dans 100 ml de méthanol à 70% à température ambiante pendant 24 h ,nous avons filtré le mélange et effectué une macération triple avec renouvellement du solvant afin d'extraire le maximum du produit bioactif. Ensuite, nous avons retiré le méthanol dans un évaporateur à vide rotatif à 40 °C et stocké l'extrait obtenu dans des boites de pétri hermétique à 4 °C où il a été séché pendant trois

jours,après cette période gratter ces dernier pour obtenir un extrait sec.



Figure 10: filtration et macération de la poudre des feuilles de *Lactuca virosa*

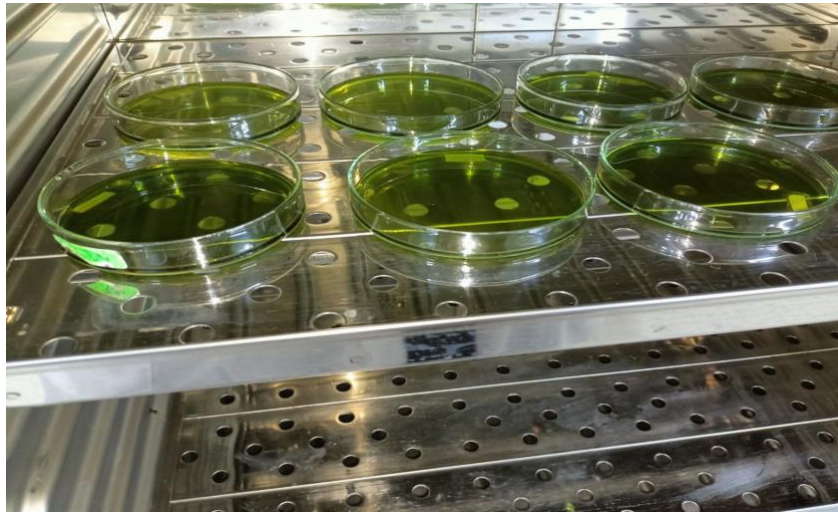


Figure 11 : Séchage de l'extrait des feuilles de la plante *Lactuca virosa*

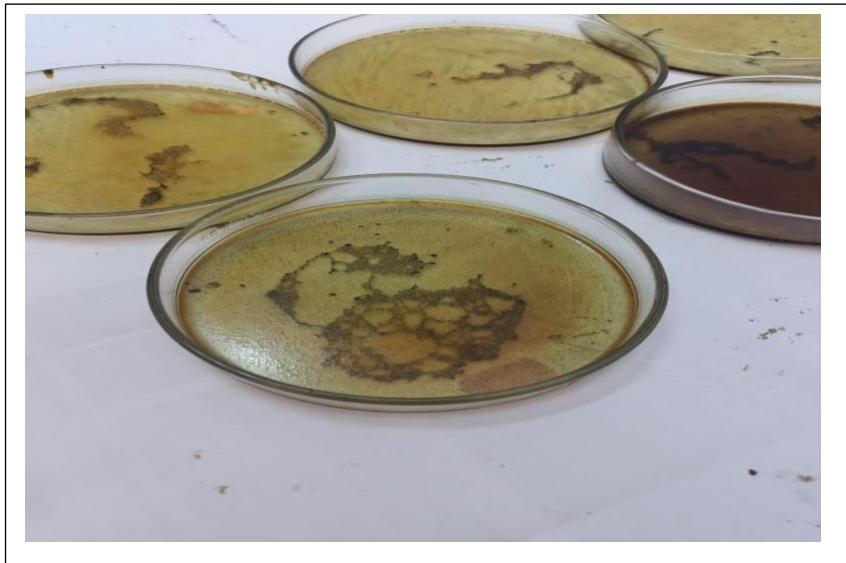


Figure 12 : L'étape de raclage pour l'obtention de l'extrait des feuilles de *Lactuca virosa* depuis la boîte de pétri.

1.1.2 Matériel de laboratoire:

- Bécher

- Spatule
- Erleme
- Eprouvette
- Papier filtre
- Entonnoir
- Méthanol
- Boites de pétri
- Balance
- Eau distillée

- 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).

2.2. Matériel biologique

Les rats qui ont été utilisés pour l'étude de l'activité immunomodulatrice, anti inflammatoire et anxiolytique sont des rats mâles Wistar albinos, qui pèsent entre 200g et 300 g.

1.1.2.1. Elevage et lotissement des animaux

Notre Protocole expérimental a été réalisé sur des rats Wistar males, au niveau de l'animalerie d'université Frères Mentouri Constantine 1, de poids corporel entre 200 et 300g.

Ces animaux ont été hébergés dans des cages tapissées d'une litière composée de copeaux de bois, à raison de 4 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 13 : Les rats Wistar.

1.1.3. Matériel de laboratoire

- Prednisolone
- Eau distillée
- Eau physiologique
- Déclofenac
- Chloroforme
- Formol

1.2. Méthodes

1.2. 1- Evaluation de l'activité immunomodulatrice des feuilles de *lactuca virosa* chez les rats Wistar

Protocol expérimental

Avant le début de l'expérience, les rats ont été adaptés avec les conditions de l'animalerie pendant une période de 10 jours. Ils ont été répartis aléatoirement en quatre groupes, chacun comprenant 4 rats.

Groupe 1 : « témoin négatif », les rats de ce groupe n'ont reçu aucun traitement.

Groupe 2 : « témoin positif », les rats sont traités par la poudre de *lactuca virosa* à la dose choisie ultérieurement

Groupe 3 : « Groupe prédnisolone ou PRED », les rats de ce groupe sont traités par prédnisolone à la dose de 5mg/kg (**Junior & Shimano, 2003**).

Groupe 4 : « Groupe prédnisolone + *lactuca virosa* », les rats sont traités premièrement par la poudre *lactuca virosa*. Et après 30 minutes, ils ont été traités par prédnisolone à la dose de 5mg/kg.

La poudre de *lactuca virosa* a été administrée aux rats en mélangeant avec de l'eau distillée ainsi que la prédnisolone en utilisant une sonde gastrique, (6/7 jours) pendant 21 jours, les deux produits sont préparés chaque jour avant leur administration aux rats.



Figure 14: Le gavage des rats.



Figure 15 : L'injection des rats par formol au pied droite.

1.3. Étude expérimental

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

L'œdème est induit par l'injection dans l'aponévrose de la plante du pied d'une solution de formol à 1 %. Ainsi, l'inflammation est déclenchée par une administration de formol au niveau de la voûte plantaire de la patte droite du rat. L'œdème généré par cet agent inflammatoire sera exprimé en

volume et quantifié permettant ainsi de suivre l'évolution du processus inflammatoire. Pour chaque test de l'activité anti-inflammatoire, trois Lots de deux rats ont été sélectionnés. Ces rats ont été soumis à un jeûne de 17 heures avant l'expérience.

L'expérimentation. Pour chaque rat, le volume initial (V0) de la patte postérieure droite a été mesuré avant l'administration des traitements. Les différents traitements ont été administrés par gavage :

- **Lot 1** : Les rats sont injectés par le formol (0,10ml) dans la voûte plantaire de la patte droite.
- **Lot 2**: L'extrait de la plante (200 mg/ml) est administré aux rats par gavage ; 30 minute avant l'injection de formol.
- **Lot 3** : Les rats de ce lot reçoivent 1ml d'éclofénac par gavage, 30 minutes avant l'injection de formol.

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

L'ampleur de l'œdème ainsi que l'activité anti-inflammatoire des différents produits et des diverses doses testées ont été évaluées par la détermination des pourcentages moyens d'inhibition de l'œdème. Calculés suivant la formule :

$$\% \text{ d'inhibition} = \frac{(V_t - V_0) \text{ témoin} - (V_t - V_0) \text{ traité}}{(V_t - V_0) \text{ témoin}} \times 100$$

(Vt-Vo) témoin

- **V0** représente le volume de la patte à t=0 (avant l'injection du formol).
- **Vt** représente le volume de la patte à un temps t quelconque

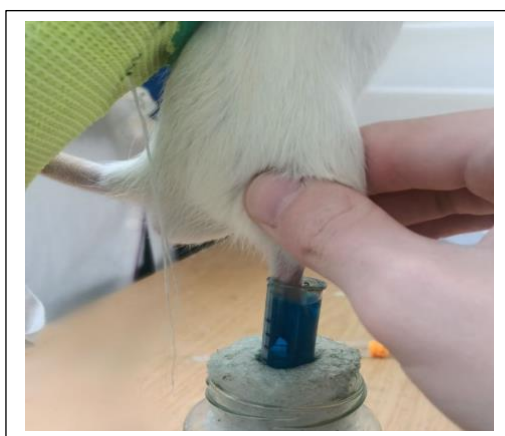


Figure 16 : Mesure la taille de l'œdème.

1.3.1.1. Calcule les volumes des œdèmes de pattes de rats

Pour calculer le volume de l'œdème des pattes des rats avant et après l'injection de formol, nous avons utilisé un tube gradué rempli d'eau colorée. L'ajout du colorant a permis de faciliter la lecture et la visibilité des graduations. Avant l'immersion, nous avons marqué à l'aide d'un stylo la partie de la patte plongée à chaque mesure afin d'améliorer la précision de l'évaluation de l'œdème. Cette méthode est considérée comme la plus fiable pour mesurer le volume d'une structure irrégulière telle que la patte du 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 mm² **$B = 3.14 \times r^2$**

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 t₀ avant l'injection du formol

Les tests comportementaux

1.3.2. Procédure des champs ouverts (open Field) (Hall, 1934)

Le test de l'open field, tel que proposé par **Hall (1934)**, a été conçu pour évaluer les variations de réactivité émotionnelle chez la ratte. Il consiste à introduire l'animal dans un espace inconnu, puis à observer son comportement ainsi que son évolution au fil de plusieurs sessions d'exposition.

Selon Hall (1934), l'usage de l'indice de locomotion comme indicateur de réactivité émotionnelle peut s'avérer ambigu, notamment lors de la première session. En effet, une activité motrice élevée pourrait à la fois indiquer une faible réactivité – traduisant une volonté d'explorer – ou au contraire une forte réactivité émotionnelle, liée à un comportement d'évitement, dans une tentative d'évasion (**Soubrié, 1971**).

La procédure expérimentale retenue se compose de trois sessions, espacées chacune de quatre jours, avec une durée de cinq minutes par session.

Le dispositif prend la forme d'une enceinte en plastique carrée de 70 cm de côté et 30 cm de hauteur, divisée en deux zones distinctes : une zone périphérique et une zone centrale (**Roy, 2002**).

L'activité locomotrice est évaluée en relevant les déplacements dans chacune des deux zones en fonction du temps. Ces deux mesures cumulées permettent d'obtenir un indice global de locomotion. Toutefois, comme il sera discuté plus loin, ces indicateurs présentent des limites en tant qu'indices fiables de la réactivité émotionnelle (**Roy, 2002**).

D'autres paramètres comportementaux ont également été pris en compte : le nombre de défécations, le temps d'immobilité et la locomotion dans chaque zone. Le temps d'immobilité, en particulier, constitue un marqueur pertinent de la réactivité émotionnelle, puisqu'il reflète une réponse défensive fréquente chez les souches de rats de laboratoire (**Roy, 2002**).



Figure 17 : Procédure des champs ouverts.

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

(Montgomery, 1955 ; Roy, 2002)

Le second outil expérimental utilisé dans notre étude est le labyrinthe en croix surélevé. **Montgomery (1955)** a mis en évidence l'évitement spontané des rongeurs pour les espaces exposés et en hauteur lorsqu'ils explorent librement à partir d'un environnement familier. À partir de cette observation, **Handley et Mithani** ont conçu en 1984 une version surélevée du labyrinthe en croix, validée par (**Pellow et al., 1986**) comme mesure fiable de l'anxiété chez le rat.

Ce dispositif, construit en bois, est surélevé à 60 cm du sol et prend la forme d'une croix comportant quatre bras (50×10 cm) : deux bras ouverts sans parois et deux bras fermés ($50 \times 10 \times 30$ cm) se faisant face. Ces bras convergent vers une plateforme centrale carrée (10×10 cm). Pour faciliter l'entrée dans les bras ouverts et prévenir les chutes, des rebords opaques en plexiglas

de 0,5 cm de haut y sont fixés (**Treit et al., 1993**). L'éclairage ambiant en lumière blanche atteint 250 lux au niveau des bras ouverts et du centre, contre 160 lux à l'extrémité des bras fermés. Chaque bras est virtuellement scindé en deux, ce qui définit neuf secteurs : le centre, quatre secteurs proximaux (un par bras), et quatre distaux.

La préférence naturelle des rongeurs pour les environnements sécurisés rend les bras ouverts plus anxiogènes que les bras fermés. Ce test repose donc sur le dilemme approche/évitement : l'exploration des bras ouverts est interprétée comme un faible niveau d'anxiété, tandis que le repli dans les bras fermés témoigne d'un état anxieux (**Roy, 2002**).

Le test, d'une durée de cinq minutes, commence lorsque l'animal est placé au centre du labyrinthe, orienté vers un bras ouvert, afin de maximiser la latence de la première entrée et d'influencer le nombre total d'entrées subséquentes.

Deux types de variables sont mesurées : des variables classiques et des indicateurs comportementaux issus du répertoire défensif des rongeurs (**Rodgers et Johnson, 1995**).

Parmi les mesures classiques, on note le temps passé dans chaque partie du labyrinthe ainsi que le nombre d'entrées dans les bras (ouverts et fermés) et leurs extrémités distales. Ces données permettent d'estimer la locomotion globale de manière plus précise que le simple comptage des entrées totales (**Weiss et al., 1998**), en tenant compte également des transitions dans les neuf secteurs (central, proximaux, distaux).

L'entrée dans un bras ou son extrémité est comptabilisée lorsque les quatre pattes de l'animal y pénètrent (**Roy, 2002**).

Un "retour" en bras fermé est défini par une sortie de ce bras suivie d'un retour immédiat dans celui-ci, sans passage par un autre bras (**Rodgers & Johnson, 1995**). Ces retours, indicateurs du conflit anxieux approche/évitement, servent à affiner l'évaluation de la locomotion en excluant les entrées répétées d'un même bras fermé (**Roy, 2002**).



Figure 18 : procédure du labyrinthe en croix surélevée.

1.3.4. Dissection des animaux et prélèvement du sang et des organes



Figure 19 : Anesthésie du rat par

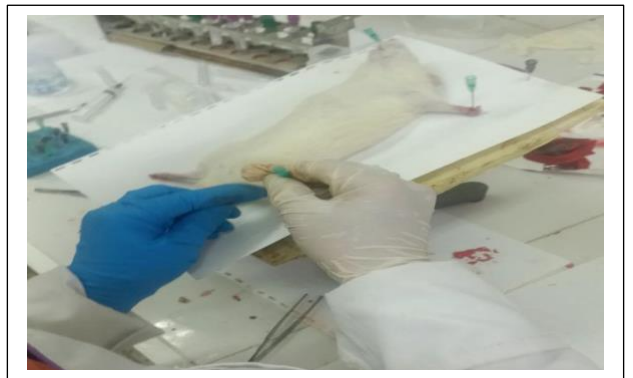


Figure 20: Fixation du rat au bac de dissection.

- La première étape consistait à administrer une anesthésie générale au Rat à l'aide de chloroforme
- Le rat est ensuite placé sur le dos. À l'aide d'aiguilles, ses pattes sont fixées au bac de dissection, ce qui facilite le déroulement de la dissection.

- Après la fixation du rat, nous avons prélevé le sang de l'aorte, puis les organes ont été excisés à savoir le thymus, la rate et la glande surrénale



Figure 21 : Le prélèvement des organes (Thymus, la rate et la glande surrénale)

- Le prélèvement du sang est recueilli dans des tubes contenant l'anticoagulant EDTA afin de réaliser un bilan hématologique (FNS) ainsi qu'un bilan biochimique incluant la créatinine, la glycémie et le dosage des transaminases (TGO et TGP).

1-3-5 Analyses statistiques : Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart type. L'analyse statistique est réalisée par ANOVA. A un facteur (one-way) suivie par le test Tukey, ainsi le niveau de signification est fixé à $p < 0,05$. Toutes les analyses ont été réalisées en utilisant le logiciel IBM SPSS Statistics (version 23).

Résultats et discussion

Résultats et discussion

1. Résultats

1.1. Résultats des tests comportementaux

1.1.1. Open Field

Tableau 4 : procédure des champs ouverts (open field)

Les Groupes Temps(s)	Temps d'immobilité	Temps d'entrée au centre	Temps resté dans le centre (s)	Temps resté dans le périphérie (s)	Défécation=le nombre de selle produits
Témoin	76.75s	4s	4.5s	210s	1.5
Plante	53.25s	4.5s	3.5s	197s	0.75
Médicament	103.25s	4s	8.5s	169.5s	0.25
Plante+ Médicament	27 s	5.25s	10.5s	114 s	1

Le test du champ ouvert est une méthode d'observation du comportement des souris et des rats dans un environnement de laboratoire. Il est utilisé pour mesurer l'activité locomotrice générale, le comportement exploratoire et l'émotivité ou l'anxiété des animaux. Le test consiste à placer l'animal dans une boîte carrée blanche et à suivre sa position à l'aide d'une grille ou de faisceaux infrarouges. Le test peut être utilisé pour étudier les effets des traitements pharmacologiques, des lésions ou des modifications génétiques sur les animaux.

Dans notre expérience on a remarqué que les rats traités par le prednisolone reste immobile plus de temps 103.25 s immobile, par rapport les rats traité par l'extrait de la plante ,et le groupe de traitement combiné prednisolone plante , ou le temps d'immobilité est très réduit 27s , dans ce tableau les comportements anxiogène élevé chez les rats traité par le prednisolone , et des comportement peu anxieux chez les témoins et les rats traité pat l'extrait de la plante, ce qui confirme l'effet anxiolytique de l'extrait de la plante *lactuca virosa* et l'effet anxiogène de prednisolone chez les rats .

Les corticoïdes sont largement prescrits dans de multiples pathologies, leur effet positif est obtenu au prix des effets indésirables cliniques et biologiques. Qu'ils soient endogènes ou exogènes les corticoïdes possèdent des effets pharmacologiques cérébraux agissant au niveau de l'humeur, de la mémoire et de la régulation veille sommeil (Fietta , 2007) .Gif et al ont constaté une augmentation des symptômes de dépression dans un groupe de patients de bronchopneumopathie chronique obstructive que recevaient des corticostéroïdes (Gift, Wood, & Cahill, 1989). Les troubles dépressifs sont plus fréquents au cours de la corticothérapie prolongée, leur prévalence est trois fois plus élevée chez les sujets traités par corticoïdes par rapport aux sujets non traités (Patten, 2000), ces troubles sont parfois très graves, et pouvant être compliqués par un risque suicidaire important (Matsumoto & Shimizu, 2010) . Les troubles dépressifs sous corticothérapie sont associés à la fois à un dysfonctionnement des mécanismes d'autorégulation de l'axe hypothalamo-hypophyso surrénalien, et à des altérations du lobe temporal détectées par l'imagerie structurale, fonctionnelle et spectroscopique (Brown, 2009 ; McQuade & Young, 2000). La physiopathologie des troubles anxieuses et dépressives liées à la corticothérapie n'est pas encore très claire. Une des hypothèses qui ont été avancées suggère que les concentrations élevées des corticoïdes dans le cerveau, pourrait conduire à l'activation neuronale des systèmes dopaminergiques et cholinergiques et par conséquent, une réduction de la sécrétion de la sérotonine (Iskandar & Wood, 2011). Dans notre étude, le groupe traité par prednisolone un corticoïde non stéroïdien a obtenu des comportements anxieux et dépressifs soit dans le dispositif de labyrinthe en croix surélevée, soit dans le dispositif de champs ouvert. En revanche, nous avons constaté que le groupe de rats qui traité par l'extrait de plante de **lactuca virosa** n'a montré aucun comportement anxieux et dépressif. Les composants de l'extrait peuvent posséder une activité anxiolytique. Sur la base des résultats obtenus dans la présente étude, on conclut que l'extrait d'éthanol de **Lactuca virosa** présente une propriété anxiolytique puissante. Ces tests in vivo indiquent que cet extrait de plante est une source significative d'antioxydants naturels qui a la capacité de réduire l'anxiété, ce qui pourrait être utile pour prévenir la progression de l'anxiété. Cependant, les composants responsables de l'activité anti-anxiété ne sont actuellement pas clairs

1.1.2. Le labyrinthe en croix sur élevée

Tableau 5 : Le labyrinthe en croix sur élevée

Les GOUPES Temps(s)	Le Nombre d'entrée dans les bras ouverts	Le Temps resté dans les bras ouverts	Le Nombre d'entrée dans les bras fermés	Le Temps resté dans les bras fermés	Exploration de la Profondeur (Temps)	Exploration de la Profondeur (Nombre)	Escalade (Temps)	Escalade (Nombre)
Témoin	1.75	69.75	2.25	199.5	6.25	3.25	18	7.5
Plante	0.75	92.5	1	194.5	15	1.25	20.75	5.75
Médicament	5.25	17.25	5	265.5	3	2.25	14.25	13.75
Plante+ Médicament	3.5	21.25	3.5	212	5.75	5.5	15.5	8.5

Le labyrinthe en croix surélevé est un test utilisé pour évaluer les comportements d'anxiété chez les rongeurs. Un animal qui explore les bras ouverts sera décrit comme « peu anxieux » et un animal qui reste confiné dans les bras fermés du dispositif sera considéré comme « anxieux » et aura donc naturellement tendance à préférer les espaces clos et sombres aux espaces ouverts et éclairés.

On observe dans nos résultats que les animaux traité par le prednisolone passe plus de temps dans les bras fermés du dispositif 265.5 s par rapport aux animaux témoins 199.5 s , et les animaux traité par la plante 194.5s et les animaux traités par le prednisolone et l'extrait de lactuca virosa ou se passe 212 s dans les bras fermées , le nombre d'entrée dans les bras fermées aussi et plus élevé chez les animaux traitées par le prednisolone en moyenne de 5.5 fois par rapport les autres groupes une seul fois pour le groupe traité par l'extrait , et 2.25 fois en moyenne pour le groupe témoin et 3.5 fois en moyenne pour le groupe prednisolone extrait , en même temps on a remarqué que les rats traités par l'extrait passe plus de temps dans les bras ouverts , tous les comportements anxiogènes est remarquées chez les rats traitées par le prednisolone , et l'inverse tous les comportements anxiolytique observé chez les rats traité par l'extrait , ce qui montre l'effet anxiolytique de la plante *lactuca virosa* et l'effet anxiogène de prednisolone chez les rats .

1.1.1. Résultats d'étude de l'activité anti-inflammatoire

Tableau 6 : 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%	14.33%	25.88%	31.33%	28.66%
(Diclofénac = 1ml) + (formol = 0,10ml)	0%	12.82%	23.74%	26.89%	12.11%
(Extrait 1 ère dose = + formol = 0,10ml)	0%	13.46%	24.79%	23.79%	14.32%

Les résultats obtenus à l'issu des tests antiinflammatoires montrent que les extraits des feuilles de *lactuca virosa* réduisent de façon appréciable l'œdème induit par le formol. L'inhibition de l'œdème par l'extrait de la plante est comparable, à celle de diclofénac. La richesse de l'extrait 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.

Tableau7: 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				
(Diclofénac = 1ml) + (formol = 0,10ml)	0%	18.33%	24.94%	35.29%	65.66%
(Extrait +formole	0%	14.23%	22.85%	32.85%	61.03%

L'évaluation du pourcentage d'inhibition montre que l'extrait de *Lactuca virosa* possède une activité anti-inflammatoire. A la deuxième heure l'extrait à la 2eme dose montre respectivement un pourcentage d'inhibition de 14.33%, et de 22.85 et 32.85%, et de 61.03%. 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 de de *Lactuca virosa* présente une activité antiinflammatoire.

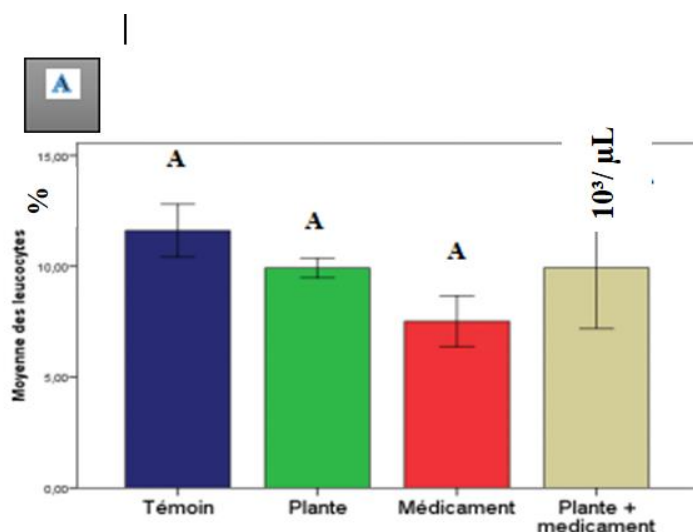
L'injection de formol dans le coussinet plantaire de la patte arrière droite de l'animale, provoqué une réaction inflammatoire qui peut contribuer aux symptômes et modifications inflammatoires non spécifiques, avec augmentation de l'eau extracellulaire (œdème) et infiltration de cellules inflammatoires (leucocytes), puis des altérations structurelles du tissu atteint. (Amdekar et al., 2012). Le modèle de l'œdème de patte induit par le formol, est fréquemment utilisé pour évaluer l'efficacité des médicaments anti-inflammatoires et les drogues qui ont un effet anti-œdémateux (Amdekar et al., 2012; Rossetti et al., 2017). Dans les conditions expérimentales le formol provoque un œdème dont le volume est maximal au bout de 3 heures (Sene et al., 2016; Loe et al., 2018). Nos résultats montrent une augmentation du volume d'œdème chez les rats traités par le formol. Ceci indique que le formol provoque une inflammation locale, lorsqu'elle est injectée dans de la plante du pied en causant une lésion tissulaire, s'accompagne d'une libération de

plusieurs médiateurs chimiques qui sont responsables du processus inflammatoire (**Amdekar et al., 2011; Leo et al., 2018**). Les travaux d'Amdekar et al. (2012) indiquent que le formol induit la libération de médiateurs inflammatoires et pro-inflammatoires (prostaglandines, leucotriènes, histamine, bradykinine, TNF- α , etc.). Ainsi, l'inflammation aiguë se caractérise par la production de cytokines pro-inflammatoires, par exemple, IL-1 β et le TNF α sont induits par l'activation du facteur de transcription nucléaire (NF-kB) (**Desousa et al 2020; Savran et al., 2020**).

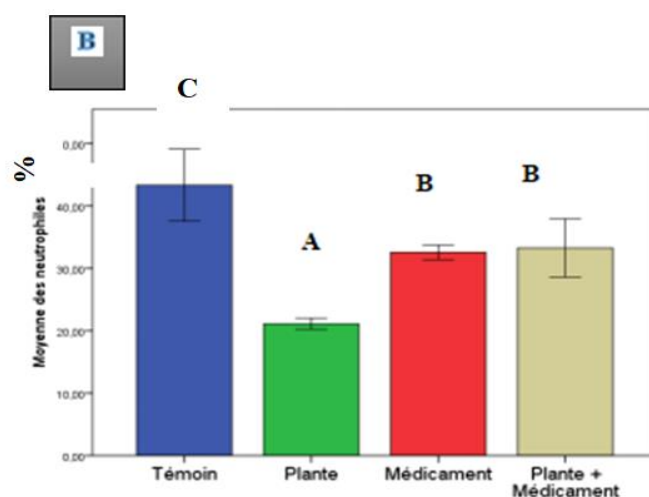
Nos résultats ont indiqué que l'administration de l'extrait de *lactuca virosa* a empêché l'augmentation d'œdème dès la première heure et pendant toutes les phases de l'inflammation, ce qui correspond à l'inhibition de différents médiateurs chimiques libéré pendant l'inflammation, donc inhibe la libération des histamines, sérotonines, kinines et les prostaglandines. L'inhibition de l'œdème des pattes des rats par l'extrait de la plante montre ainsi les propriétés anti-inflammatoires de cet extrait par leur richesse en composés phénoliques (de tanins, polyphénols, flavonoïdes, saponosides, de triterpènes et d'alcaloïdes), (**Kim et al., 2019**) L'utilisation de cette plante comme un anti-inflammatoire en milieu naturel serait donc justifiée.

FNS (Numération Formule Sanguine) :

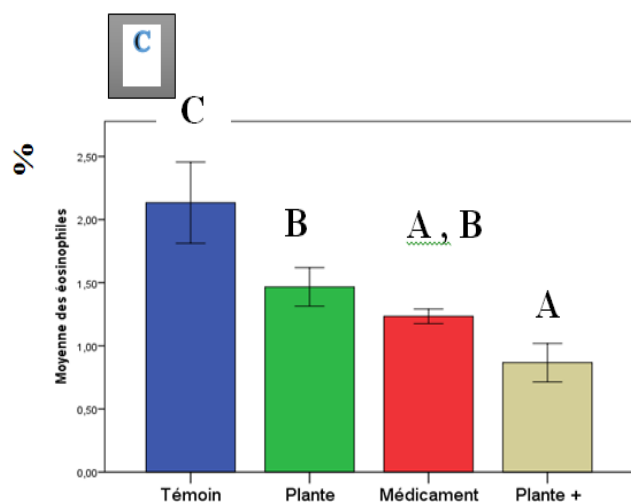
1.1.2.1. Variation de globules blancs total et leur sous population leucocytaires chez les rats



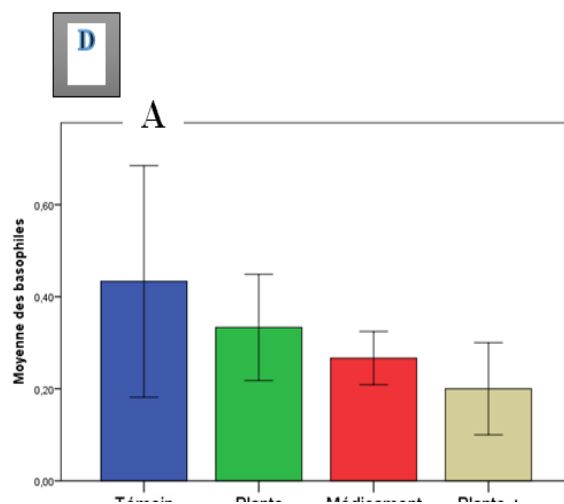
Globules blancs total avec $p = 0.081$



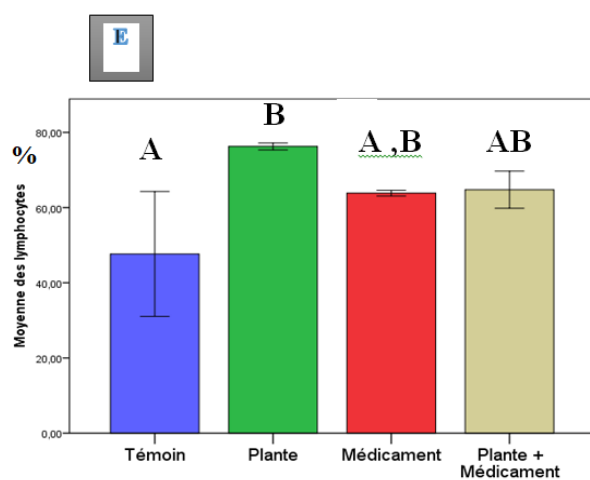
Les neutrophiles avec $p = 0.001$



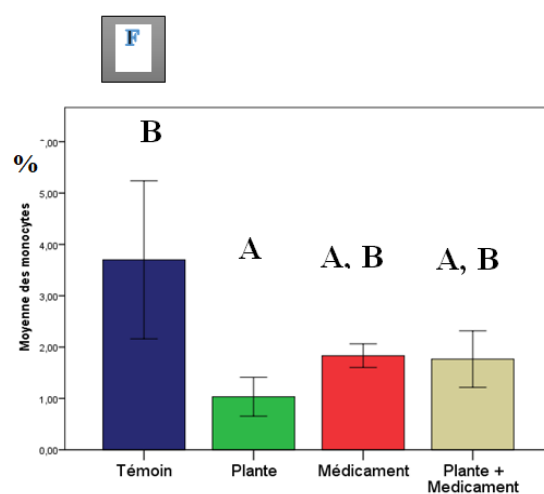
Les éosinophiles avec $p = 0.000$



Les basophiles avec $p = 0,333$



Les lymphocytes avec $p = 0.024$



Les monocytes avec $p = 0.025$

Figure 22: variation de leucocytes totale et de sous population leucocytaires chez les rats témoins, gavés par le prédnisolone et traité par la plante et le traitement combiné médicament extrait.

Dans notre résultats nous avons constaté concernant les variations de taux de leucocyte entre les différents lots que une seule colonne a été obtenue, ce qui signifie que tous les groupes Témoin, Médicament, Plante, Plante + Médicament sont statistiquement homogènes, c'est-à-dire qu'il n'existe aucune différence significative entre eux. Ce résultat est représenté par la lettre **A** majuscule pour l'ensemble des groupes.

Concernant la variation de sous population leucocytaire (granulocytes lymphocyte et monocyte), en commençant par les variations de taux de neutrophiles entre les différents lots, ou nous avons obtenue dans ce cas, trois colonnes, ce qui signifie que les lots ont été répartis en trois sous-groupes distincts, indiquant des différences significatives entre eux :

- **Groupe 1** : représenté par la lettre **A majuscule**
- **Groupe 2** : représenté par la lettre **B majuscule**
- **Groupe 3** : représenté par la lettre **C majuscule**

Les groupes inclus sont : Témoin, Médicament, Plante, Plante + Médicament.

Il n'y a pas de différence significative entre le groupe Médicament et le groupe Plante + Médicament (ils appartiennent au même sous-ensemble).

Concernant les variations de taux des basophiles chez les différents lots, la valeur de signification (Sig.) obtenue dans le test ANOVA est de 0,333, une seule colonne a été obtenue, ce qui signifie que tous les groupes : Témoin, Médicament, Plante, Plante + Médicament sont statistiquement homogènes, c'est-à-dire qu'il n'existe aucune différence significative entre eux. Ce résultat est représenté par la lettre **A** majuscule pour l'ensemble des groupes.

Concernant les éosinophiles, trois colonnes ont été obtenues, ce qui signifie que les groupes ont été répartis en trois sous-groupes distincts, indiquant qu'il y a une différence significative entre eux : Les groupes inclus sont : Témoin, Médicament, Plante, Plante + Médicament.

Il n'y a pas de différence significative entre le groupe plante + Médicament, et Médicament et le groupe Médicament et plante, des différences significatives ont été observées entre les groupes

- Plante + Médicament et Plante
- Plante + Médicament et Témoin
- Plante et Témoin

Concernant les variations de taux de lymphocytes, deux colonnes ont été obtenues, ce qui signifie que les groupes ont été répartis en 2 sous-groupes distincts, indiquant des différences significatives entre eux : Groupe 1 : représenté par la lettre **A** majuscule, groupe 2 : représenté par la lettre **B** majuscule, les groupes inclus sont : Témoin, Médicament, Plante, Plante + Médicament. Il n'y a pas de différence significative entre tous les groupes sauf entre le groupe Témoin et Plante.

Concernant les variations de monocytes, deux colonnes ont été obtenues, ce qui signifie que les groupes ont été répartis en 2 sous-groupes distincts, indiquant des différences significatives entre eux : Groupe 1 : représenté par la lettre **A** majuscule et Groupe 2 : représenté par la lettre **B** majuscule. Les groupes inclus sont : Témoin, Médicament, Plante, Plante + Médicament. Il n'y a pas de différence significative entre tous les groupes sauf le groupe : plante et témoin. L'impact des glucocorticoïdes sur les paramètres hématologiques révèle à la fois des avantages thérapeutiques comme le ralentissement des réactions inflammatoires, ce qui entraîne des améliorations des paramètres hématologiques tels que l'augmentation du nombre d'érythrocytes, la concentration d'hémoglobine et les valeurs de l'hématocrite, et des effets secondaires potentiels. Des effets multiples sur le système immunitaire, sur ses composantes cellulaires (lymphocytes T et à un moindre degré lymphocyte cellules dendritiques, monocytes/macro phages, polynucléaires) et sur les cytokines. Les GCs ont des effets lymphopéniant et monocytopeniant précoces (en 4 à 6 h) et transitoires. De plus, ils inhibent la prolifération lymphocytaire T, diminuent la coopération entre les monocytes macrophages et les lymphocytes et la liaison des facteurs du complément, de l'IgG et de l'IgE aux récepteurs leucocytaires (**Rhen T et al .2005**). Ils inhibent la production d'interleukine 1 (IL-1) par les monocytes-macrophages et celle d'IL-2 et d'interféron-gamma (IFN-g) par les cellules T activées. Les GCs diminuent la réponse immune en ciblant ses différentes étapes : prolifération lymphocytaire T, cytotoxicité IFN-g et IL-2 dépendante et présentation des antigènes à la surface des monocytes-macrophages. En revanche, l'action des GCs sur les lymphocytes B est moindre. De nombreuses cytokines d'origine mono-macrophagique sont inhibées par les GCs : IL-1b, tumor necrosis factor (TNF)-a, IL-8, MCP-1. Récemment, un phénotype anti-inflammatoire des monocytes/macrophages a été observé après exposition aux GCs et se traduisait par une augmentation de l'activité phagocytaire, une activation du récepteur scavenger CD163 et une expression d'IL-10 (**Ehrchen et al.,2007**). Ce phénotype anti-inflammatoire a été observé sur des cellules murines après exposition à la dexaméthasone [43] et pourrait contribuer à une activité anti-inflammatoire en augmentant la phagocytose non-inflammatoire des neutrophiles apoptotiques. Les effets de l'extrait de feuilles de ***lactuca virosa*** sur les variations de répartition de leucocytes et de leur sous population leucocytaire. Il a été démontré que les extraits de feuilles ***lactuca virosa*** augmentent l'expression des cytokines liées à

l'immunité, telles que le $\text{TNF-}\alpha$, l' $\text{IFN-}\gamma$ et l' IL-2 , qui sont essentielles à la réponse immunitaire. Les polyphénols, jouent un rôle important dans la modulation de l'activation et de la régulation du système immunitaire par le biais de divers mécanismes. Ces composés présentent des propriétés anti-inflammatoires, influençant à la fois les réponses immunitaires innées et adaptatives (Kondo et al., 2023). Concernant les neutrophiles on peut expliquer cette diminution par le fait que, les glucocorticoïdes freinent la capacité des neutrophiles à adhérer aux cellules endothéliales suite à une réduction de l'expression de la L-sélectine sur les neutrophiles et de la P-sélectine sur les cellules endothéliales (Lorraine et al., 2003; Guilpain et Jeunne, 2012), cela se traduirait par l'augmentation de leur nombre dans le sang. (Lorraine et al., 2003; Guilpain et Jeunne, 2012), cela se traduirait par l'augmentation de leur nombre dans le sang.

1.1.2.2. Variation de taux de la glycémie chez les différents groupes

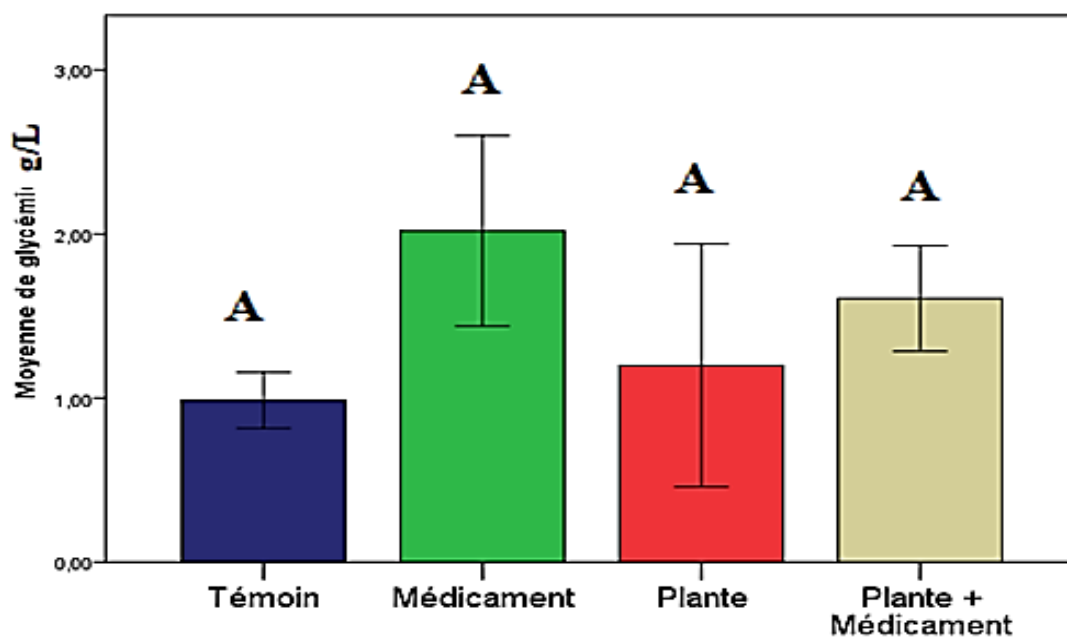


Figure23: Variation de taux de la glycémie chez les différents groupes

La valeur de signification (p) obtenue dans le test ANOVA est de 0,059

Les variations de la glycémie entre les différents groupes, ont été obtenues sur une seule colonne, ce qui signifie que tous les groupes (Témoin, Médicament, Plante, Plante + Médicament), sont statistiquement homogènes, c'est-à-dire qu'il n'existe aucune différence significative entre eux. Ce résultat est représenté par la lettre A majuscule pour l'ensemble des groupes. Mais pratiquement

on a remarqué qu'il y a une différence entre les groupe témoin, médicament, plante et plante médicament, l'absence de signification sur les tests statistique a couse de la taille d'échantillon trop petite, ce qui a conduit de réduit la puissance de l'étude et augmente la marge d'erreur,

Dans nos résultats nous avons remarqué que le prednisolone provoqué une hyperglycémie, Le diabète corticoinduit s'explique par de multiples mécanismes : une néoglucogenèse hépatique augmentée, une protéolyse et une lipolyse, une insulino-résistance périphérique, une atteinte de la cellule β du pancréas et des effets synergiques des corticoïdes avec les hormones de stress (glucagon et adrénaline) (Oyer et al., 2006). En infusion, de *Lactuca virosa* présente une action hypoglycémiant chez le diabétique. L'extrait aqueux de cette plante pourrait aussi jouer un rôle préventif dans le développement du diabète sucré par l'amélioration des métabolismes glucidiques, lipidiques et protéiniques (YANIV et al., 1987). Et c'est ce que nous avons remarqué dans nos résultats.

1.1.2.3. Variation de taux de la créatinine chez les différents groupes

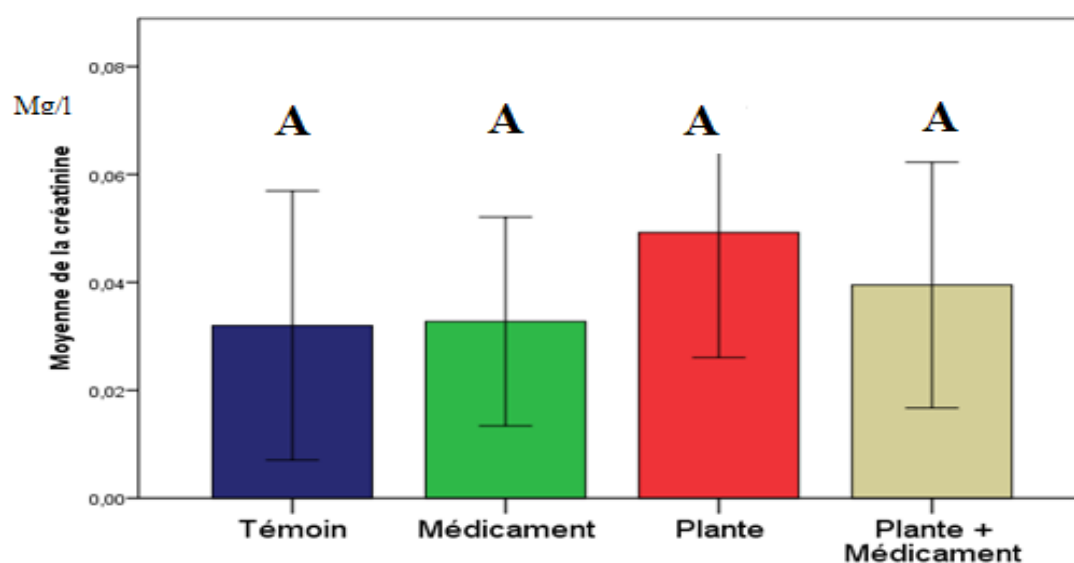


Figure 24: Variation de taux de la créatinine chez les différents groupes

La valeur de signification (p) obtenue dans le test ANOVA est de 0,690

Concernant les variations de taux de la créatinine entre les groupes, une seule colonne a été obtenue, ce qui signifie que tous les groupes (Témoin, Médicament, Plante, Plante + Médicament), sont statistiquement homogènes, c'est-à-dire qu'il n'existe aucune différence significative entre eux. Ce résultat est représenté par la lettre A majuscule pour l'ensemble des groupes. Mais toujours

l'absence de la signification sur les tests statistique a couse de la taille d'échantillon trop petite, ce qui a conduit de réduit la puissance de l'étude et augmente la marge d'erreur,

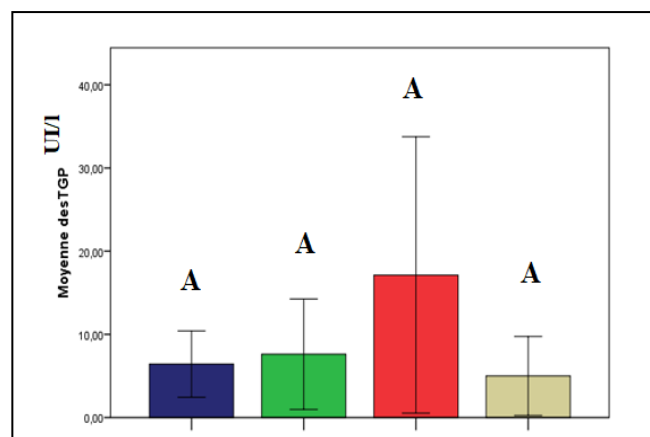
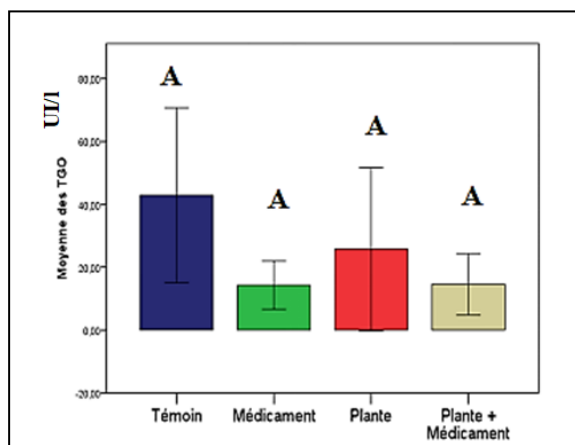
Selon (**Botezatu et al.,2017**), la créatinine constitue un marqueur essentiel de la fonction rénale. Une augmentation de sa concentration sérique est généralement le reflet d'une altération de la filtration glomérulaire. Toutefois, dans notre étude, nous n'avons pas observé de dysfonctionnement rénal manifeste sous l'effet des traitements administrés.

Concernant la prednisolone, certaines recherches ont montré qu'elle pouvait exercer une influence sur la fonction rénale, notamment en augmentant légèrement la rétention hydro-sodée et en modifiant la pression de filtration glomérulaire (**Kumar et al., 2021**). Cependant, nos résultats indiquent que la créatinine n'a pas été significativement modifiée, suggérant que la dose utilisée n'a pas entraîné d'impact rénal détectable au cours de notre période expérimentale.

En ce qui concerne *Lactuca virosa*, plusieurs travaux, dont ceux de (**García et al.,2019**), ont mis en évidence ses propriétés diurétiques ainsi que son potentiel néphroprotecteur, attribués à la présence de composés antioxydants tels que les flavonoïdes. Malgré ces observations rapportées dans la littérature, nos données ne révèlent aucun effet notable sur les taux de créatinine. Cette absence de variation pourrait s'expliquer par des différences de concentration de l'extrait, une durée de traitement insuffisante, ou encore un effet retardé non mesurable à court terme.

Ainsi, bien que ni la prednisolone ni *Lactuca virosa* n'aient significativement modifié la créatininémie dans notre protocole, il serait pertinent de mener des études complémentaires à plus long terme afin de mieux cerner leurs effets rénaux respectifs.

1.1.2.4..variation de taux TGO et TGP



25: Variation de taux de la TGO et TGP

obtenue dans le test ANOVA pour le TGO et le TGP est de 0,200 et 0.305 respectivement

Concernant les variations de taux de TGO et de TGP entre les groupes, une seule colonne a été obtenue pour les deux paramètres, ce qui signifie que tous les groupes (Témoin, Médicament, Plante, Plante + Médicament), sont statistiquement homogènes, c'est-à-dire qu'il n'existe aucune différence significative entre eux. Ce résultat est représenté par la lettre A majuscule pour l'ensemble des groupes pour les deux paramètres. Mais toujours l'absence de la signification sur les tests statistiques à cause de la taille d'échantillon trop petite, ce qui a conduit à réduire la puissance de l'étude et augmenter la marge d'erreur.

Selon (Czaja et al., 1998) les glucocorticoïdes tels que la prednisolone peuvent altérer la fonction hépatique, notamment en provoquant une augmentation des enzymes hépatiques, en particulier dans des contextes inflammatoires ou auto-immuns. Toutefois, dans notre étude, aucune élévation significative de la TGP n'a été observée. Cela suggère que l'administration de prednisolone n'a pas induit de lésions hépatiques détectables dans notre modèle expérimental ni perturbé de manière notable l'intégrité hépatocytaire.

Par ailleurs, concernant *Lactuca virosa*, des travaux tels que ceux de (Besharat et al., 2009 ; Lo Faro et al., 2020) ont mis en évidence ses propriétés hépatoprotectrices, attribuées à sa richesse en composés phénoliques et en flavonoïdes, connus pour leurs effets antioxydants et anti-inflammatoires. Néanmoins, nos résultats n'ont révélé aucune modification significative des taux de TGP, ce qui indique que l'extrait aqueux de *Lactuca virosa* n'a pas exercé d'effet mesurable sur cette enzyme hépatique dans les conditions expérimentales retenues.

Ainsi, malgré les effets potentiels rapportés dans la littérature, aucune perturbation enzymatique hépatique n'a été induite par la prednisolone ou *Lactuca virosa* dans notre étude, suggérant une tolérance hépatique favorable à court terme.

TGO (ASAT)

La TGO (transaminase glutamique oxaloacétique) est une enzyme hépatique importante, impliquée dans le métabolisme des acides aminés. D'après (**Kew ,2000**) une élévation significative de cette enzyme est généralement le signe d'une atteinte hépatocellulaire, reflétant un stress ou une destruction des cellules hépatiques. Cependant, nos résultats ne montrent aucune variation significative des niveaux de TGO, ce qui suggère l'absence d'effet hépatotoxique des traitements administrés dans notre modèle expérimental.

Concernant la prednisolone, plusieurs travaux ont signalé une augmentation possible des transaminases, notamment dans des contextes de traitement prolongé ou à forte dose. (**Nakahama et al., 2001**) ont notamment évoqué ce potentiel effet secondaire. Toutefois, nos résultats n'ont révélé aucune élévation notable de la TGO, ce qui pourrait indiquer que la dose utilisée et la durée d'administration étaient insuffisantes pour provoquer une altération hépatique mesurable.

Par ailleurs, pour ce qui est de *Lactuca virosa*, plusieurs recherches, notamment celles de (**Besharat et al., 2009 ; Lo Faro et al.,2020**) ont mis en évidence ses propriétés hépatoprotectrices, en lien avec sa teneur en composés phénoliques et antioxydants. Malgré ces données prometteuses dans la littérature, nos résultats n'indiquent pas de diminution significative des taux de TGO. Cette absence d'effet observable pourrait être attribuée à une concentration trop faible de l'extrait, ou à une durée de traitement trop courte pour permettre une expression de ses effets protecteurs.

En somme, bien que la prednisolone et *Lactuca virosa* soient susceptibles d'interagir avec la fonction hépatique selon la littérature, nos résultats suggèrent une stabilité des taux de TGO, traduisant l'absence d'atteinte hépatique aiguë dans les conditions expérimentales de cette étude

Les organes prélevés Dans cette étude, nous avons évalué les effets de la prédnisolone, de la *Lactuca virosa*, ainsi que de leur combinaison sur trois organes clés chez le rat : le thymus, la rate et les glandes surrénales. Ces organes jouent un rôle important dans la réponse immunitaire et le système endocrinien.

❖ Groupe témoin (G-Témoin)

Les rats témoins, qui n'ont reçu aucun traitement, ont présenté des organes de tailles normales. Le poids du thymus (0,12–0,16 g) et de la rate (0,63–0,77 g) reflète une activité immunitaire normale. Les glandes surrénales sont bien visibles, ce qui indique un fonctionnement endocrinien intact. Ce groupe sert de référence de base pour comparer les autres traitements.

❖ **Groupe médicament (G-Médicament)**

Chez les rats traités avec la prédnisolone seule, nous avons observé : Une forte diminution du poids du thymus (jusqu'à 0,04 g), ce qui indique un effet immunosuppresseur important, attendu avec un glucocorticoïde. Une diminution du poids de la rate (0,43–0,51 g), confirmant une baisse de l'activité immunitaire périphérique. Les glandes surrénales sont petites visuellement, ce qui peut s'expliquer par un rétrocontrôle négatif : le corps diminue sa propre production de cortisol en présence d'un apport extérieur.

❖ **Groupe plante (G-Plante)**

Les rats ayant reçu uniquement *Lactuca virosa* ont montré : Un thymus plus développé (0,24–0,35 g), voire supérieur au groupe témoin, ce qui suggère un effet protecteur ou stimulant sur le système immunitaire. Une rate de taille proche du témoin (0,59–0,69 g), indiquant que la plante n'inhibe pas l'immunité. Les glandes surrénales gardent une taille intermédiaire, donc aucun effet inhibiteur net sur l'axe surrénalien. Ces résultats montrent que *Lactuca virosa* n'a pas d'effet immunosuppresseur visible, et pourrait même avoir des propriétés immunomodulatrices.

❖ **Groupe combinaison (G-Plante + Médicament)**

Dans ce groupe, les effets sont intermédiaires : Le thymus a un poids plus élevé que dans le groupe médicament seul (0,10–0,12 g), mais reste inférieur au témoin. La rate reste également dans une zone intermédiaire (0,47–0,56 g). Les glandes surrénales sont encore petites. Cela suggère que la plante a peut-être réduit légèrement les effets négatifs de la prédnisolone, sans les empêcher complètement. Il est possible qu'elle atténue le stress oxydatif ou l'inflammation, ce qui diminue l'impact du médicament.

Cette expérience montre clairement que : La prédnisolone provoque une immunosuppression avec atrophie du thymus et de la rate. *Lactuca virosa* semble avoir un effet protecteur sur le système immunitaire. En combinaison, elle réduit partiellement les effets indésirables du médicament, mais sans les annuler complètement.

Conclusion

générale

Cette étude met en lumière le potentiel de l'extrait méthanolique de *Lactuca virosa* comme adjuvant naturel à la prednisolone. Il atténue les effets secondaires immunitaires, métaboliques et neurologiques tout en préservant l'efficacité thérapeutique du corticostéroïde. L'extrait a montré un effet immunomodulateur (rétablissement des cellules immunitaires, protection du thymus et de la rate), anti-inflammatoire (inhibition de l'œdème), anxiolytique (réduction des comportements anxieux) et une régulation de l'hyperglycémie. Ces résultats valident scientifiquement des usages traditionnels et ouvrent la voie à des approches intégratives plus sûres. *Lactuca virosa* incarne ainsi une synergie prometteuse entre phytothérapie et médecine moderne.

LES REFERENCES

A

- . Abidet, A., Gherraf, N., Kalla, A., Zellagui, A., & Fellah, O. (2020). Assessment of total phenolics and flavonoids, and evaluation of scavenging activity of the aerial parts of *Verbascum thapsus* L. and *Lactuca virosa* L. grown in Algeria. *International Journal of Chemistry and Biochemical Sciences*, 17, 86–92.
- Abdel Bar, F. M., Abdel Fatah, N. H., Amen, Y., Halim, A. F., & Saad, H. E. (2023). Genus *Lactuca* (Asteraceae): A comprehensive review. *Records of Natural Products*, 17(2), 201–231.
- Akdis, C. A., & Blaser, K. (2003). Histamine in the immune regulation of allergic inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 112(1), 15–22.
<https://doi.org/10.1067/mai.2003.1585>
- Amzallag, W. (2016). *La promesse de l'immortalité*. Éditions Broché.
- Amzallag, W. (2019). *Auto Immune : Un génocide immunitaire*. Varegus Publishing.
- Annick, A. A. (2018). Évaluation des activités anti-inflammatoire et antioxydante de l'extrait hydro-éthanolique de l'écorce de racines de *Dichrostachys cinerea* L. Wight et Arn. (Fabaceae) [Thèse de doctorat, Université de Félix Houphouët-Boigny].
- Arar, R., & Boukerche, Z. E. (2022). Les immunostimulants naturels : origine et intérêts [Mémoire de master, Université de Guelma]. <https://dspace.univ-guelma.dz/jspui/handle/123456789/13772>
- Arulselvan, P., Fard, M. T., Tan, W. S., Gothai, S., Fakurazi, S., Norhaizan, M. E., & Kumar, S. S. (2016). Role of antioxidants and natural products in inflammation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, Article 5276130. <https://doi.org/10.1155/2016/5276130>
- Assim. (2014). *Guide des analyses en immunologie: indications, critères de réalisation et limites*. Elsevier Masson.
- Assim, G., Carcelain, G., & Candon, S. (2018). *Immunologie fondamentale et immunopathologie*. Elsevier Masson. <https://www.elsevier-masson.fr/immunologie-fondamentale-et-immunopathologie>

B

- Badiaga, M. (2011). Étude ethnobotanique, phytochimique et activités biologiques de *Nauclea latifolia* Smith, une plante médicinale africaine récoltée au Mali [Thèse de doctorat].
- Bahmani, M., Shirzad, H., Shahinfard, N., Sheivandi, L., & Rafieian-Kopaei, M. (2017). Cancer phytotherapy: Recent views on the role of antioxidant and angiogenesis activities. *Journal of Evidence-Based Complementary & Alternative Medicine*, 22(2), 299–309.
- Barnes, P. J. (1998). Anti-inflammatory actions of glucocorticoids: Molecular mechanisms. *Clinical Science*, 94(6), 557–572.
- Batteux, F., & Weill, B. (2003). Immunopathologie et réactions inflammatoires. De Boeck Supérieur.
- Beauvillain, C., Chollet-Martin, S., & de Chaisemartin, L. (2018). L'immunité innée et la réaction inflammatoire. In G. Assim, G. Carcelain, & S. Candon (Éds.), *Immunologie fondamentale et immunopathologie* (2^e éd., pp. 24–30). Elsevier Masson.
- Becker, G., & Monassier, L. (2018). Anti-inflammatoires non stéroïdiens : rappels pharmacologiques et évolutions récentes de l'état des connaissances. *Med Ther*, 24(4), 240–248.
- Belbache, H. (2003). Investigation phytochimique de l'extrait chloroforme de *Centaurea parviflora* Desf [Mémoire de magister en chimie organique, Université Mentouri Constantine], 16–20.
- Benaissa, O. (2011). Étude des métabolismes terpénique et flavonique d'espèces de la famille des composées, genres *Chrysanthemum* et *Rhantherium* [Thèse de doctorat], 63.
- Besharat, S., Besharat, M., & Jabbari, A. (2009). Wild lettuce (*Lactuca virosa*) toxicity. *BMJ Case Reports*. <https://doi.org/10.1136/bcr.06.2008.0134>
- Bigot, J. (2021). La mémoire de l'immunité innée des cellules épithéliales bronchiques [Thèse de doctorat, Sorbonne Université]. <https://theses.hal.science/tel-03470628/>
- Blétry, O., Kahn, J.-E., & Somogyi, A. (2006). Immunopathologie : Réaction inflammatoire (2^e éd.). Masson.
- Bonilla, F. A., & Oettgen, H. C. (2010). Adaptive immunity. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 125(2), S33–S40. <https://doi.org/10.1016/j.jaci.2009.09.017>
- Bown, D. (1995). *Encyclopaedia of herbs and their uses*. Dorling Kindersley.

Brandstatter, H., Samer, C. F., Ribi, C., & Piguet, V. (2010). Réactions d'hypersensibilité immédiates aux anti-inflammatoires non stéroïdiens : allergie ou pseudoallergie ? *Revue Médicale Suisse*, 6(255), 1345–1350.

Braun, C. A., & Anderson, C. M. (2006). *Pathophysiology: Functional alterations in human health*. Lippincott Williams & Wilkins.

Brennan, P., Fortes, C., Butler, J., Agudo, A., Benhamou, S., Darby, S., Gerken, M., Jöckel, K.-H., Kreuzer, M., & Mallone, S. (2000). A multicenter case-control study of diet and lung cancer among non-smokers. *Cancer Causes & Control*, 11, 49–58.

Brown, E. S. (2009). Effects of glucocorticoids on mood, memory and the hippocampus: Treatment and preventive therapy. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1179, 41–55.

Bryman, A., & Cramer, D. (2011). *Quantitative data analysis with IBM SPSS 17, 18 & 19*. Routledge.

Bullock, S., & Hales, M. (2012). *Principles of pathophysiology*. Pearson Higher Education AU.

C

Caillat-Zucman, S., Thibault, G., & Vivier, É. (2018). Les lymphocytes NK (natural killer). In G. Assim, G. Carcelain, & S. Candon (Éds.), *Immunologie fondamentale et immunopathologie* (2^e éd., pp. 38–41). Elsevier Masson.

Calmettes, C. (2020). *Stimuler son système immunitaire : Approche nutritionnelle et complémentaire*. Éditions du Dauphin.

Capuron, L., & Castanon, N. (2019). *L'origine inflammatoire de la dépression*. Odile Jacob.

Chadwick, M., Trewin, H., Gawthrop, F., & Wagstaff, C. (2013). Sesquiterpenoid lactones: Benefits to plants and people. *International Journal of Molecular Sciences*, 14(12), 12780–12805.

Chakradhar, S., Haritha Devi, L., Durga Bhavani, K., Deekshitha, J., Divya, G., Baby Shivani, B., & Nandyala, S. (2024). In vitro evaluation of methanolic extract of *Lactuca virosa* leaves by H₂O₂ scavenging assay. *Impact Factor*, 8(9), septembre.

Charbonnier, A., Sannier, G., & Dupré, S. (2016). Mission phagocytose : comment adapter ses armes à la taille de la cible. *Médecine/Sciences*, 32(6), 587–589.
<https://doi.org/10.1051/medsci/20163206021>

Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., & Zhao, L. (2018). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204–7218.

Chiu, S., & Bharat, A. (2016). Role of monocytes and macrophages in regulating immune response following lung transplantation. *Current Opinion in Organ Transplantation*, 21(3), 239–245. <https://doi.org/10.1097/MOT.0000000000000313>

Coico, R., & Sunshine, G. (2015). *Immunology: A short course* (7^e éd.). John Wiley & Sons.

D

Dantzer, R., & Capuron, L. (2017). Inflammation-associated depression: Evidence, mechanisms and implications (Vol. 31, p. 355). Springer Nature.

Daugan, M., Noe, R., Fridman, W. H., Sautes-Fridman, C., & Roumenina, L. T. (2017). Le système du complément. *Médecine/Sciences*, 33(10), 871–877. <https://doi.org/10.1051/medsci/20173310019>

Dembinska-Kiec, A., Mykkänen, O., Kiec-Wilk, B., & Mykkänen, H. (2008). Antioxidant phytochemicals against type 2 diabetes. *British Journal of Nutrition*, 99, ES109–ES117.

Descamps-Latscha, B., & Witko-Sarsat, V. (1996). Cytokines pro-inflammatoires et cellules phagocytaires. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 36, 310–314.

Donaldson, M. S. (2004). Nutrition and cancer: A review of the evidence for an anti-cancer diet. *Nutrition Journal*, 3, 19.

Duchez, A. C., Boudreau, L. H., Bollinger, J., Belleannée, C., Cloutier, N., Laffont, B., Mendoza, R. E., Lévesque, T., Rollet, E., Rousseau, M., Allaey, I., Tremblay, J., Poubelle, P. E., Lambeau, G., Pouliot, M., Provost, P., Soulet, D., Gelb, M., & Boilard, E. (2015). Platelet microparticles are internalized in neutrophils via the concerted activity of 12-lipoxygenase and secreted phospholipase A2-IIA. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 112(27), 3564–3573.

Dunders, G. *Réponse immunitaire en microbiologie*. Cambridge Stanford Books.

E

Ehrchen, J., Steinmüller, L., Barczyk, K., Tenbrock, K., Nacken, W., Eisenacher, M., et al. (2007). Glucocorticoids induce differentiation of a specifically activated, anti-inflammatory subtype of human monocytes. *Blood*, 109, 1265–1274.

Eichler, F., & Krueger, G. R. (1994). Effects of non-specific immunostimulants (echinacin, isoprinosine and thymus factors) on the infection and antigen expression in herpesvirus-6 exposed human lymphoid cells. *In Vivo (Athens, Greece)*, 8(4), 565–575.

Eichelberger, K. R., & Goldman, W. E. (2020). Manipulating neutrophil degranulation as a bacterial virulence strategy. *PLOS Pathogens*, 16(1), e1009054. <https://doi.org/10.1371/journal.ppat.1009054>

Elsharkawy, E., & Alshathly, M. (2013). Anticancer activity of *Lactuca steriolla* growing under dry desert conditions of the Northern Region in Saudi Arabia. *Journal of Natural Sciences*, 3(2), 5–18.

Eming, S. A., Krieg, T., & Davidson, J. M. (2007). Inflammation in wound repair: Molecular and cellular mechanisms. *Journal of Investigative Dermatology*, 127, 514–525.

Equine Research. (2005). *Horseman's veterinary encyclopedia* (Rev. & updated ed.). Lyons Press.

Erdemoglu, N., Kupeli, E., & Silada, Y. (2003). Anti-inflammatory and antinociceptive activity assessment of plants used as remedy in Turkish folk medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, 89, 123–129.

Espinosa, E., & Chillet, P. (2010). *Immunologie*. Ellipses Édition Marketing, 25–37.

F

Faurschou, M., & Borregaard, N. (2003). Neutrophil granules and secretory vesicles in inflammation. *Microbes and Infection*, 5, 1317–1327.
<https://doi.org/10.1016/j.micinf.2003.09.008>

Fernandes, S., & McKay, G. (2013). Prednisolone. *Practical Diabetes*, 30(6), 251–252a.
<https://doi.org/10.1002/pdi.1787>

Ferradji, A. (2011). Activités antioxydante et anti-inflammatoire des extraits alcooliques et aqueux des feuilles et des baies *Pistacia Tentiscus* [Mémoire de magister, Université Farhat Abbas].

Field, A. (2013). *Discovering statistics using IBM SPSS statistics* (4^e éd.). Sage Publications.

Fietta, P. (2007). Glucocorticoids and brain functions. *Rivista di Biologia*, 100(3), 403.

G

García, N., Cuttelod, A., & Malak, D. A. (2010). The status and distribution of freshwater biodiversity in Northern Africa. IUCN.

Geetha, K., Sahithya, U. L., Smaighdini, C., Sree, K. R., & Rao, T. R. (2024). Prednisolone induced Cushing's syndrome: A case report. *World Journal of Advanced Research and Reviews*, 21(1), Article 1. <https://doi.org/10.30574/wjarr.2024.21.1.0056>

Gendrel, D. (1998). Infection urinaire et marqueurs biologiques : protéine C réactive, interleukines et procalcitonine. *Archives de Pédiatrie*, 5(Suppl. 3), 269–273.

Gift, A. G., Wood, R. M., & Cahill, C. A. (1989). Depression, somatization and steroid use in chronic obstructive pulmonary disease. *International Journal of Nursing Studies*, 26, 281–286.

Gromek, D., Kisiel, W., Klodzińska, A., & Chojnacka-Wójcik, E. (1992). Biologically active preparations from *Lactuca virosa* L. *Phytotherapy Research*, 6(5), 285–287.

H

Hachi, M., Hachi, T., Belahbib, N., Dahmani, J., & Zidane, L. (2015). Contribution à l'étude floristique et ethnobotanique de la flore médicinale utilisée au niveau de la ville de Kenitra (Maroc). *International Journal of Innovation and Applied Studies*, 11(3), 754.

Haider, R., Asghar, M., Anjum, Z., Gürbüz, D., Zameer, A., & Zameer, S. (2024). Immunostimulants and adaptogens from plants. *International Journal of Scientific Multidisciplinary Research*, 2(3), 247–260. <https://doi.org/10.55927/ijsmr.v2i3.8627>

Hamdi, A., et al. (2018). Pharmacological activities of the organic extracts and chemical fatty acids composition of the petroleum ether extract from *Haplophyllum tuberculatum* leaves. *Journal of Ethnopharmacology*, 1–33.

Hamon, M., & Blier, P. (2013). Monoamine neurocircuitry in depression and strategies for new treatments. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 45, 54–63.

Hay-Lombardie, A. (2020). La vitesse de sédimentation est-elle obsolète ? Correspondances en Onco-Hématologie, 15(3), 142–144.

Hellal, M. (2007). Phtalazinones et 2,3-benzodiazépinones dérivées de l'azélastine : Synthèses et activités anti-cytokine [Thèse de doctorat, Université Louis Pasteur, Strasbourg I].

Hogan, S. P., et al. (2008). Eosinophils: Biological properties and role in health and disease. *Clinical and Experimental Allergy*, 38, 709–750.

Hussain, Y., & Khan, H. (2022). Immunosuppressive drugs. In *Encyclopedia of Infection and Immunity* (pp. 726–740). <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-818731-9.00068-9>

I

IBM. (2015). IBM SPSS Statistics 23 brief guide. IBM Corporation.

Imran, M., Aslam-Gondal, T., Atif, M., Shahbaz, M., Qaisarani, T. B., Mughal, M. H., Salehi, B., Martorell, M., & Sharifi-Rad, J. (2020). Apigenin as an anticancer agent. *Phytotherapy Research*, 34(12), 1812–1828.

Iskandar, J. W., & Wood, R. L. (2011). Panic attack induced by a single dose of prednisone. *Annals of Pharmacotherapy*, 45, 1456–1457.

Iserin, P. (2001). *Encyclopédie des plantes médicinales : Identification, préparations, soins*. Larousse. <https://books.google.dz/books?id=-Cd-KAAACAAJ>

J

Jain, B. B., Trivedi, N. D., & Singh, P. (2021). *Pathophysiology: e-Book for B.Pharm 2nd Semester*. Thakur Publication Private Limited.

Jain, P., Darji, P., Thakur, B. S., Jain, A., Jain, P. K., & Khare, B. (2022). Immunostimulants: Concepts, types and functions. *Asian Journal of Dental and Health Sciences*, 2(4), 26–34. <https://doi.org/10.22270/ajdhs.v2i4.22>

Jamet, A., Botturi, K., Diquet, B., & Mollimard, M. (2006). Histamine: Le rôle du médiateur. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 46(5), 474–479. <https://doi.org/10.1016/j.allerg.2006.06.002>

Joshi, N., Bisht, M., Singh, A., Lohani, H., Tewari, S., & Sati, G. (2024). A textbook of pathophysiology. JEC Publication.

K

Kamel, S. I., Rosas, H. G., & Gorbachova, T. (2024). Local and systemic side effects of corticosteroid injections for musculoskeletal indications. *American Journal of Roentgenology*, 222(3), e2330458. <https://doi.org/10.2214/AJR.23.30458>

Kathiah, R., Thanigaimani, G. D., & Kannan, I. (2024). Textbook of pathology (2^e éd.). Elsevier India.

Kazemian, H., et al. (2018). In vivo antibacterial and wound healing activities of Roman chamomile (*Chamaemelum nobile*). *Infectious Disorders-Drug Targets*, 18, 41–45.

Kempuraj, D., et al. (2017). Brain and peripheral atypical inflammatory mediators potentiate neuroinflammation and neurodegeneration. *Frontiers in Cellular Neuroscience*, 11, Article 216.

Kernouf, N. (2019). Effet des extraits de *Capparis spinosa* sur la production des médiateurs inflammatoires des neutrophiles et des monocytes [Thèse de doctorat, Université Ferhat Abbas Sétif 1].

Kervella, D., & Blancho, G. (2022). New immunosuppressive agents in transplantation. *La Presse Médicale*, 51(4), 104142. <https://doi.org/10.1016/j.lpm.2022.104142>

Kidd, B. L., & Urban, L. A. (2001). Mechanisms of inflammatory pain. *British Journal of Anaesthesia*, 87(1), 3–11.

Kim, B.-Y., Son, Y., Kim, M. S., & Kim, K. (2020). Prednisolone suppresses the immunostimulatory effects of 27-hydroxycholesterol. *Experimental and Therapeutic Medicine*, 19(3), 2335–2342. <https://doi.org/10.3892/etm.2020.8458>

Kim, H. W., et al. (2019). Study on phenolic compounds in lettuce samples cultivated from Korea using UPLC-DAD QToF/MS. *The Korean Journal of Food and Nutrition*, 32(6), 717–729.

Kondo, S., et al. (2023). Hematinic potential of olive leaf extract: Evidence from an in vivo study in mice and a pilot study in healthy human volunteers. *Nutrients*, 15(19), Article 19. <https://doi.org/10.3390/nu15194095>

Kumar, V., Abbas, A. K., & Aster, J. C. (2020). Robbins & Cotran pathologic basis of disease (10^e éd.). Elsevier.

L

Lacosse, P. A., & Aboucaya, A. (2005). Additions à la flore des magnoliophytes, pinophytes et filicophytes du cap Lardier (Provence, France). *Scientific Reports of Port-Cros National Park*, 21, 193–202.

Labh, S. N., & Shakya, S. R. (2014). Application des immunostimulants comme alternative aux vaccins pour la gestion sanitaire en aquaculture. *International Fisheries and Aquatic Studies*, 2(1C), 153–156.

Laraoui, H. (2007). Étude phytochimique de l'extrait chloroformique de *Bupleurum atlanticum* [Thèse de doctorat, Université Louis Pasteur].

Limelette, A., et al. (2010). Augmentation de la protéine C-réactive chez une femme enceinte atteinte de sclérose en plaques : corticothérapie ou non ? *Annales de Biologie Clinique*, 68(2), 243–247.

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.

Louis, N. A., Hamilton, K. E., & Colgan, S. P. (2005). Lipid mediator networks and leukocyte transmigration. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, 73, 197–202.

Lovell, M. A., & Markesbery, W. R. (2007). Oxidative DNA damage in mild cognitive impairment and late-stage Alzheimer's disease. *Nucleic Acids Research*, 35(22), 7497–7504.

M

Mahmoud, E. (2006). Effect of feeding some herbs on body weight and blood glucose and insulin levels in normal and alloxan-diabetic rats. *Egyptian Journal of Nutrition and Health*, 1(1), 1–2.

Male, D., Brostoff, J., Roth, D. B., & Roitt, I. (2007). *Immunologie* (7^e éd.). Elsevier Masson.

Malecky, M. (2005). Métabolisme des terpenoïdes chez les caprins [Thèse de doctorat, Agro Paris Tech].

Martin, E. C., Hodille, E., & Dumitrescu, O. (2016, April 21). Les peptides antimicrobiens humains. ResearchGate.
https://www.researchgate.net/publication/330666176_Les_peptides_antimicrobiens_humains

Martin, P. Y., & Desmeules, J. (2001). Risques rénaux des anti-inflammatoires non stéroïdiens COX 2 sélectifs. *Douleur et Analgésie*, 3, 163–167.

- Matos, M. J., Santana, L., Uriarte, E., Abreu, O. A., Molina, E., & Yordi, E. G. (2015). Coumarins—an important class of phytochemicals. In *Phytochemicals: Isolation, Characterisation and Role in Human Health* (Vol. 25, pp. 533–538).
- Matsumoto, Y., & Shimizu, K. (2010). Suicide associated with corticosteroid use during chemotherapy: Case report. *Japanese Journal of Clinical Oncology*, 40(2), 174–176.
- McConnell, T. H. (2006). *The nature of disease: Pathology for the health professions*. Lippincott Williams & Wilkins.
- McQuade, R., & Young, A. H. (2000). Future therapeutic targets in mood disorders: The glucocorticoid receptor. *British Journal of Psychiatry*, 177, 390–395.
- Medzhitov, R. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*, 454(7203), 428–435. <https://doi.org/10.1038/nature07201>
- Mehta, A. B., & Hoffbrand, A. V. (2003). *Hématologie* (M. Rocour, Trad.). De Boeck Supérieur.
- MinShi, J., et al. (2022). Phytochemicals, nutrition, metabolism, bioavailability, and health benefits in lettuce—A comprehensive review. *Antioxidants*, 11(1158). <https://doi.org/10.3390/antiox11061158>
- Mohan, H. (2018). *Textbook of pathology* (8^e éd.). Jaypee Brothers Medical Publishers Pvt. Limited.
- Monassier, L. (2005). *Les Anti-Inflammatoires Stéroïdiens*. Faculté de Médecine de Strasbourg.
- Mortaz, E., Alipoor, S. D., Adcock, I. M., Mumby, S., & Koenderman, L. (2018). Update on neutrophil function in severe inflammation. *Frontiers in Immunology*, 9, 2171. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2018.02171>
- Moutachakkir, M., et al. (2017). Caractéristiques immunoanalytiques de la protéine C-réactive et de la protéine C-réactive ultrasensible. *Annales de Biologie Clinique*, 75(2), 225–229.
- Mullins, M. E., & Horowitz, B. Z. (1998). The case of the salad shooters: Intravenous injection of wild lettuce extract. *Journal of Toxicology—Clinical Toxicology*, 40(5), 290–291. <https://pubmed.ncbi.nlm.nih.gov/9778767>
- Murphy, K. M., & Weaver, C. (2016). *Janeway's immunobiology* (9^e éd.). Garland Science/Taylor & Francis Group.

N

- Naish, J., & Syndercombe Court, D. (2018). *Medical sciences* (3^e éd.). Elsevier.
- Nailwal, N. P., & Doshi, G. M. (2021). Role of intracellular signaling pathways and their inhibitors in the treatment of inflammation. *Inflammopharmacology*, 29(3), 617–640.
- Neelagund, D., Rawri, R. K., Prasanna, C. K., & Das, P. (2024). Antibacterial activity of *Lactuca virosa* with an in silico approach. *Journal de Recherche Pharmaceutique*, 23(2), 111–118.

Nguyen, G. T., Green, E. R., & Meccas, J. (2017). Neutrophils to the ROScues: Mechanisms of NADPH oxidase activation and bacterial resistance. *Frontiers in Cellular and Infection Microbiology*, 7, Article 373. <https://doi.org/10.3389/fcimb.2017.00373>

Nicolas, J. F., Florence, C., & Jean, T. (2001). *Immunologie clinique et allergologie. Aspirine et AINS : intolérance et allergie*. John Libbey Eurotext, 55–58.

Noack, M. (2016). *IL-17/Th17 au cours de l'inflammation chronique : Ciblage des interactions cellulaires* [Thèse de doctorat, Université de Lyon].

Noack, M., & Kolopp-Sarda, M.-N. (2018). Cytokines et inflammation : physiologie, physiopathologie et utilisation thérapeutique. *Revue Francophone des Laboratoires*(499), 28–37.

Nouioua, W. (2017). *Écologie, chorologie, phytochimie et activité biologique d'une Paeoniaceae endémique algérienne (Paeonia mascula (L.) Mill.)* [Thèse de doctorat, Université Ferhat Abbas Sétif 1].

O

Owen, J. A., Punt, J., & Stranford, S. A. (2013). *Kuby immunology* (7^e éd.). W. H. Freeman.

Oyer, D. S., Shah, A., & Bettenhausen, S. (2006). How to manage steroid diabetes in the patient with cancer. *Journal of Supportive Oncology*, 4, 479–483.

P

Pallant, J. (2016). *SPSS survival manual* (6^e éd.). McGraw-Hill Education.

Patil, U. S., Jaydeokar, A. V., & Bandawane, D. D. (2012). Immunomodulators: A pharmacological review. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4, 30–36. <https://www.researchgate.net/publication/286713028>

Patten, S. B. (2000). Exogenous corticosteroids and major depression in the general population. *Journal of Psychosomatic Research*, 49(6), 447–449.

Paul, E., Jose, S., Achar, Y., & Raghunath, B. D. (2016). Prednisolone induced Cushing syndrome: A case report. *Indian Journal of Pharmacy Practice*. <https://www.semanticscholar.org/paper/7a376222a8c35ccbd0e7a1a2a9b6ea276dcd873b>

Pettengill, M. A., van Haren, S. D., & Levy, O. (2014). Soluble mediators regulating immunity in early life. *Frontiers in Immunology*, 5, 457. <https://doi.org/10.3389/fimmu.2014.00457>

Pichini, S., Marchei, E., Palmi, I., Pellegrini, M., Pacifici, R., & Zuccaro, P. (2011). *Smart drugs* (English edition). Istituto Superiore di Sanità.

Pierre, A. (2017). *VIPEBCO – Rôle du vieillissement et des peptides d'élastine sur la réponse immune adaptative au cours de la BPCO* [Thèse de doctorat, Université de Reims Champagne-Ardenne]. <http://www.theses.fr/2017REIMM206>

Pierrel, S. (2015). Effets thérapeutiques inattendus des corticoïdes : Utilisation en oncologie et en neurologie [Mémoire, Université de Lorraine]. <https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01733409>

Ponvert, C. I. (1997). Les cytokines. *Revue Française d'Allergologie et d'Immunologie Clinique*, 37(1), 36–55. [https://doi.org/10.1016/s0335-7457\(97\)80207-9](https://doi.org/10.1016/s0335-7457(97)80207-9)

Porth, C., & Hannon, R. A. (2009). *Pathophysiology: Concepts of altered health states*. Lippincott Williams & Wilkins.

Porth, C. M., & Matfin, G. (2010). *Essentials of pathophysiology: Concepts of altered health states* (3^e éd.). Springhouse Publishing Co.

Power-Kean, K., Zettel, S., El-Hussein, M. T., Huether, S. E., & McCance, K. L. (2022). *Huether and McCance's understanding pathophysiology, Canadian edition* (2^e éd.). Elsevier Health Sciences.

R

Rahman, M. M., Islam, M. R., Shohag, S., Hossain, M. E., Rahaman, M. S., Islam, F., Ahmed, M., Mitra, S., Khandaker, M. U., & Idris, A. M. (2022). The multifunctional role of herbal products in the management of diabetes and obesity: A comprehensive review. *Molecules*, 27(1713).

Rankin, J. A. (2004). Biological mediators of acute inflammation. *AACN Clinical Issues*, 15, 3–17.

Rauf, A., Shariati, M. A., Imran, M., Bashir, K., Khan, S. A., Mitra, S., Emran, T. B., Badalova, K., Uddin, M., & Mubarak, M. S. (2022). Comprehensive review on naringenin and naringin polyphenols as a potent anticancer agent. *Environmental Science and Pollution Research*, 29, 31025–31041.

Remijnen, Q., Kuijpers, T. W., Wirawan, E., Lippens, S., Vandenabeele, P., & Vanden Berghe, T. (2011). Dying for a cause: NETosis, mechanisms behind an antimicrobial cell death modality. *Cell Death and Differentiation*, 18(4), 581–588. <https://doi.org/10.1038/cdd.2011.1>

Rhen, T., & Cidlowski, J. A. (2005). Anti-inflammatory action of glucocorticoids: New mechanisms for old drugs. *New England Journal of Medicine*, 353, 1711–1723.

Riboli, E. (n.d.). *Alimentation et cancer : Évaluation des données scientifiques*. Riccardi, C., Levi-Schaffer, F., & Tiligada, E. (Eds.). (2018). *Immunopharmacology and inflammation* (1^{re} éd.). Springer.

Robinson, D. R. (1987). Lipid mediators of inflammation. *Rheumatic Diseases Clinics of North America*, 13(2), 385–405.

Rousselet, J. M., Vignaud, P., Hofman, F. P., & Chatelet. (2005). Inflammation et pathologie inflammatoire (Chapitre 3). Université.

Rulselvan, P., Fard, M. T., Tan, W. S., Gothai, S., Fakurazi, S., Norhaizan, M. E., & Kumar, S. S. (2016). Role of antioxidants and natural products in inflammation. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2016, Article 5276130. <https://doi.org/10.1155/2016/5276130>

Russo, A. J. (2025). *The biology of inflammation: A comprehensive guide*. Cambridge Scholars Publishing.

S

Scheinfeld, N., Rosenberg, J. D., & Weinberg, J. M. (2004). Levamisole in dermatology: A review. *American Journal of Clinical Dermatology*, 5(2), 97–104. <https://doi.org/10.2165/00128071-200405020-00004>

Schmidt, S., Moser, M., & Sperandio, M. (2013). The molecular basis of leukocyte recruitment and its deficiencies. *Molecular Immunology*, 55(1), 49–58.

Schrezenmeier, E., Dörner, T., Halleck, F., & Budde, K. (2024). Cellular immunobiology and molecular mechanisms in alloimmunity—Pathways of immunosuppression. *Transplantation*, 108(1), 148. <https://doi.org/10.1097/TP.0000000000004646>

Serhan, C. N., Hamberg, M., & Samuelsson, B. (1984). Lipoxins: Novel series of biologically active compounds from arachidonic acid in human leukocytes. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 81, 5335–5339.

Setty, A., & Sigal, L. (2005). Herbal medications commonly used in the practice of rheumatology: Mechanism of action, efficacy, and side effects. *Seminars in Arthritis and Rheumatism*, 34, 773–784.

Shahbazi, S., & Bolhassani, A. (2016). Immunostimulants: Types and functions. *Journal of Medical Microbiology and Infectious Diseases*, 4(3), 45–51. https://jommid.pasteur.ac.ir/browse.php?a_code=A-10-123-2&sid=1&slc_lang=en

Shah, A., & Mudassar, S. (2019). Nutraceutical-based pharmacological intervention in the management of liver diseases. In *Nutraceuticals and Natural Product Derivatives: Disease Prevention and Drug Discovery* (pp. 375–394). John Wiley and Sons, Inc.

Shi, M., et al. (2022). Phytochemical compounds, nutrition, metabolism, bioavailability, and health benefits of lettuce: A comprehensive review. *Antioxidants*, 11(6), 1158. <https://doi.org/10.3390/antiox11061158>

Société française d'Hématologie. (2024). *Hématologie: Réussir ses EDN* (5^e éd.). Elsevier Masson.

Song, S. K., et al. (2014). Prebiotics as immunostimulants in aquaculture: A review. *Fish & Shellfish Immunology*, 40(1), 40–48. <https://doi.org/10.1016/j.fsi.2014.06.016>

Selles, C., Medjdoub, H., Dib, M. E. A., Zerriouh, M., & Tabti, B. (2012). Anti-diabetic activity of aqueous root extract of *Anacyclus pyrethrum* L. in streptozotocin-induced diabetic rats. *Journal of Medicinal Plants Research*, 6(16), 3193–3198.

Stojakowska, A., Malarz, J., & Kisiel, W. (1999). *Lactuca virosa* L. (Bitter Lettuce): In vitro culture and production of sesquiterpene lactones. *Biotechnology in Agriculture and Forestry*, 43. Polish Academy of Science.

Stojakowska, A., Malarz, J., Szewczyk, A., & Kisiel, W. (2012). Caffeic acid derivatives from a hairy root culture of *Lactuca virosa*. *Acta Physiologiae Plantarum*, 34, 291–298.

Sularz, O., et al. (2021). Potentiel anti-et pro-oxydant de la laitue (*Lactuca sativa* L.) biofortifiée en iode.... *RSC Advances*, 11, 27547–27560. <https://doi.org/10.1039/D1RA04679A-9782294779947.html>

Terrier, B., Brezne, A., & Mouthon, L. (2008). Corticothérapie. In L. Guillevin, J. S. Piette, & O. Meyer (Eds.), *Maladies et syndromes systémiques* (pp. non précisé). Flammarion Médecine–Sciences.

Theoharides, T. C. (2024). Mast cells: The unregulated master immune response conductor. *Allergy Medicine*, 1, Article 100003. <https://doi.org/10.1016/j.allmed.2024.100003>

Tkaczuk, J. (2000). Cytokines: Physiologie et implications diagnostiques et thérapeutiques. *Revue Française des Laboratoires*, 327, 39–47. [https://doi.org/10.1016/S0338-9898\(00\)80226-7](https://doi.org/10.1016/S0338-9898(00)80226-7)

Tripathy, S. K., Das, S., & Malik, A. (2023). Bradycardia after pulse methylprednisolone therapy in a child: Uncommon side effect of a frequently used drug: A case report. *Journal of Family Medicine and Primary Care*. https://doi.org/10.4103/jfmpe.jfmpe_2167_22

U

Uwaya, D. O., Bello, A. K., & Aikpitanyi, I. (2023). Evaluation of antitussive, expectorant, and analgesic activities of aqueous extracts of di-herbal formulation of whole plant of *Euphorbia hirta* and *Lactuca virosa* leaf on rodents. *Journal of Applied Sciences and Environmental Management*, 27(8), 1881–1888.

V

Vane, J. R. (1971). Inhibition of prostaglandin synthesis as a mechanism of action for aspirin-like drugs. *Nature*, 231(25), 232–235.

Varga, G., Ehrchen, J., Tsianakas, A., Tenbrock, K., Rattenholl, A., Seeliger, S., et al. (n.d.). Glucocorticoids induce an activated, anti-inflammatory phenotype.

Visentin, J., Carcelain, G., & Rosenzweig, M. (2018). La structure et l'organisation générale du système immunitaire. In G. Assim, G. Carcelain, & S. Candon (Éds.), *Immunologie fondamentale et immunopathologie* (3^e éd.). Elsevier Masson.

W

Wani, M. S., Tantray, Y. R., Jan, I., Singhal, V. K., & Gupta, R. C. (2020). *Lactuca L.: World distribution and importance*. Nova Science Publishers, Inc.

Weill, B., Batteux, F., & Dhainaut, J. (2003). Immunopathologie et réactions inflammatoires. De Boeck Université, 12–23.

Williams, C. M. M., & Galli, S. J. (2000). The diverse potential effector and immunoregulatory roles of mast cells in allergic disease. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, 105, 847–859.

Y

Yaniv, Z., Dafni, A., Friedman, J., & Palevitch, D. (1987). Plants used for the treatment of diabetes in Israel. *Journal of Ethnopharmacology*, 19(2), 145–151.

Yasir, M., Goyal, A., & Sonthalia, S. (2023). Corticosteroid adverse effects. In StatPearls. StatPearls Publishing.

Résumé : La prescription de la prednisolone suscite un intérêt croissant dans le domaine médical, notamment en raison de son utilisation étendue dans le traitement des inflammations et des maladies auto-immunes. Ce corticoïde, qui agit en modifiant la réponse immunitaire de l'organisme, offre un soulagement de symptômes variés. Toutefois, son efficacité s'accompagne de nombreux effets secondaires potentiels, notamment un risque accru d'infections (virales, bactériennes, parasitaires, fongiques) en raison de la suppression du système immunitaire, les troubles de l'humeur, Troubles digestifs et potentielle toxicité hépatique et rénale et pancréatique. La richesse de quelques plantes médicinales comme *Lactuca virosa* par les polysaccharides, les polyphénols, les alcaloïdes et les terpénoïdes, modulent diverses voies immunitaires, améliorant ainsi les mécanismes de défense du corps contre les infections et les maladies.

L'objectif de cette étude est de tester l'efficacité de l'extrait méthanolique de *Lactuca virosa*, de réduire les effets secondaires de prednisolone. Pour atteindre cet objectif, nous avons préparé cinq groupes de rats de souche Wistar, chaque groupe contenant quatre rats, groupe témoin, groupe traité par médicament et groupe traité par l'extrait de *Lactuca virosa*, et en fin groupe traité par l'extrait et le médicament pendant 21 jours, dans un autre groupe de quatre rats nous avons testé la propriété anti inflammatoire de l'extrait chez les rats, une inflammation locale est installée dans l'aponévrose de la plante du pied des rats par l'injection de formol.

Notre étude a montré que l'extrait méthanolique de *Lactuca virosa* possède un effet immunomodulatrice, par l'augmentation de taux de leucocytes total, et de neutrophile et de lymphocytes, chez le groupe gavé par un traitement combiné médicament extrait de la plante par rapport le groupe traité par le médicament seul, nos résultats aussi montre clairement que le traitement par l'extraits méthanolique de *Lactuca virosa* diminue le taux de la glycémie des rats par rapport le groupe traité par le médicament, en plus Lors de la dissection des rats, trois organes ont été prélevés : les glandes surrénales, le thymus et la rate Nous avons comparé les groupes ;(Témoin, Médicament, Plante, Plante + Médicament), et nous avons constaté que" Cette expérience montre clairement que : La prednisolone provoque une immunosuppression avec atrophie du thymus et de la rate. *Lactuca virosa* semble avoir un effet protecteur sur le système immunitaire. En combinaison, elle réduit partiellement les effets indésirables du médicament, mais sans les annuler complètement.. Les observations ont révélé les tests comportementaux dans le labyrinthe en croix surélevé et dans le dispositif de l'Open Field, montrent que l'extrait méthanolique de *Lactuca virosa* possède de propriétés anxiolytiques, Nos résultats ont indiqué que l'administration de l'extrait méthanolique de *Lactuca virosa* a empêché l'augmentation d'œdème dès la première heure et pendant toutes les phases de l'inflammation, L'inhibition de l'œdème des pattes des rats par l'extrait de la plante montre ainsi les propriétés anti-inflammatoires de l'extrait méthanolique de *Lactuca virosa*

Mots clés : Prednisolone, *Lactuca virosa*, Anti-inflammatoire, immunosuppresseurs, immun modulateurs

Laboratoires de recherche : Laboratoire de Recherche Immunologie et Activités Biologiques Des Substances Naturelles U Frères Mentouri Constantine 1, animalerie UPMC1, laboratoire pédagogique No 6 UPMC1

Président du jury : Dr. MOKHTARI Med Badreddine MCB- U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant : Pr. CHETTOUM Aziez PROF - UFM Constantine 1).

Examineur(s) : Dr. RAHMOUNE Houria MAA UFM Constantine1