



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي



Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد البشير الإبراهيمي برج بوعريريج

Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi B.B.A.

كلية علوم الطبيعة والحياة وعلوم الارض والكون

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers

قسم العلوم البيولوجية

Département des Sciences Biologiques

# Mémoire

En vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine Des Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biodiversité et Conservation des Ecosystèmes

## Thème

Effet d'un traitement à base d'extrait d'algue marine  
*Peyssonnelia sp*, associé au BCG, sur deux modèles de  
stress chez le rat Wistar : CMS et inflammation chronique  
par ligature du nerf sciatique

Devant le jury :

Présenté par : -BENCHIKH NORA  
-LAHOUIOU HOUDA

**Président :** Dr M.T. Belhadj MAA Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi BBA  
**Promoteur :** Dr R. Djenidi MCA Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi BBA  
**Co-promoteur :** Mme F. Fellah MAA Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi BBA  
**Examineur :** Dr A. Dhiafet MCB Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi BBA

Année universitaire : 2015/2016

## **Remerciements**

*Nous remercions DIEU tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire et qui nous a aidés à accomplir notre travail dans de bonnes conditions.*

*Louange à DIEU, Maître de l'univers et paix et salut sur notre prophète MOHAMMED.*

*Nous adressons nos remerciements*

*Au Dr M.T. BELHADJ qui nous a fait l'honneur de présider le présent jury.*

*A M. le Docteur R. DJENIDI, notre encadreur pour ses précieux conseils, son soutien, sa sympathie et sa patience. Nous remercions vivement notre co-encadreur Mme F. FELLAH pour sa disponibilité, nous la remercions également pour ses conseils et l'ensemble des critiques constructives.*

*A M. le Docteur A. DHIAFET de nous avoir fait l'honneur de juger notre travail.*

*Un grand merci à monsieur le Dr F. BENBACHA, médecin en Anatomie – pathologique et cytologie à l'hôpital Lakhdar BOUZIDI de BBA et toutes les techniciennes du service d'Anatomie pathologique, pour l'aide précieuse et chaleureuse qu'elles nous ont apportée au sein du laboratoire.*

*Nous ne saurions oublier M. le Doyen de la Faculté de ST de l'Université de BBA, qui nous a ouvert les bras et une animalerie quand nous n'avions pas de local où travailler au département de Biologie.*

*A toutes les personnes qui ont participé à ce projet, en particulier le Pr. H. FRIH de l'Université d'Annaba, M. Mohamed FELLAH de l'Hôpital de Ain Naadja d'Alger, Mme A. ZABOUDJ chef de Département des sciences biologiques de l'environnement de l'Université de Béjaia.*

**Merci...**

# *Dédicaces*

*C'est avec un immense plaisir que je dédie ce travail :*

*A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source  
de joie et de bonheur*

*A celui qui s'est toujours sacrifié pour me voir réussir, que Dieu te garde  
dans son vaste paradis,*

*A toi mon papa*

*A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon  
cœur, ma vie et mon bonheur, à qui je dois un humble témoignage de  
mon affection, ma reconnaissance et surtout mon admiration pour ses  
sacrifices, son dévouement, son soutien moral et ses précieux conseils,*

*A toi ma mère*

*Je dédie ce travail avec un grand plaisir à mes frères Alaa Eddine et  
Amar, sans oublier ma chère sœur Amani*

*A mes oncles qui m'ont soutenu à chaque instant de ma vie.*

*A mes tantes, cousins et cousines paternels et maternels et à toute la  
famille Benchikh*

*A mon binôme, Houda et sa famille*

*A mes chères amies : Aicha, Hanan et Houda.*

*A mes collègues de travail Imen, Fatiha, Khayr eddine et brahim*

*A mes camarades de la promotion 2016*

*A tous ceux que j'aime et qui m'aiment*

**NORA...**

# Dédicaces

*A l'aide de Dieu tout puissant, qui m'a donné le courage de surmonter toutes les difficultés durant nos années d'études, j'ai pu réaliser ce travail que je dédie :*

*A*

*Mon très cher **père** et ma très chère **mère***

*Combien vous avez peiné pour que la joie couvre mon visage.*

*Pour tout le soutien que vous m'avez apporté, vous avez toujours été le symbole du sacrifice total et du dévouement.*

*Votre amour et vos encouragements m'ont été un soutien au cours de ce parcours.*

*Veillez trouver dans ce travail le témoignage de ma grande reconnaissance.*

*Puisse Dieu vous prêter santé et longue vie dans la sérénité et le bonheur afin de pouvoir vous combler sans jamais vous décevoir...*

*A*

*Mes sœurs **ABLA**, **SAMIRA** et **MOUNA***

*Mes nièces **CHAHED**, **NADA** et **MARAM***

*Ma cousine **AHLAM***

*Mon binôme **NORA**.*

*A mes collègues de la **promo de Biodiversité**,*

*A mes chères amies, **NORA**, **IMEN**, **FATIHA**, **Khayr eddine** et **brahim** : Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des frères et des sœurs.*

*A tous les membres de ma famille **LAHOUIOU** et **BAHLOULI** petits et grands : je dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.*

***HOUDA...***

## Résumé

La dépression et les troubles de l'humeur sont depuis longtemps dans le foyer de la recherche en raison de leur apparence et de leur forte prévalence dans la population mondiale. Cependant, les efforts soumis à la recherche scientifique ont été entravés par la difficulté de créer des modèles animaux appropriés qui imitent l'homme et qui sont adaptés pour tester des médicaments nouvellement mis au point.

L'application de stress induit des symptômes dépressifs. L'objectif de ce travail est d'étudier les modifications neurocomportementales dues aux différents stress avec l'association du BCG chez les rats mâles et femelles Wistar et d'appréhender l'effet réparateur de l'extrait d'algue marine *Peyssonnelia sp.*

Dans notre étude nous avons testé deux types de stress : le stress chronique léger (CMS) et la ligature du nerf sciatique (*Sciatic nerve injury*).

Le CMS a duré 37 jours, et à partir de 29<sup>ème</sup> jour nous avons procédé à un traitement quotidien des rats à l'extrait d'algue à la dose de 15 mg/kg, par voie intra-péritonéale, et après 07 jours post ligature.

Une injection intradermique de BCG a été effectuée au 18<sup>ème</sup> jour (0,02ml) chez les rats ayant subi un CMS et au 5<sup>ème</sup> jour (0,02ml) chez les rats ayant subi une ligature du nerf sciatique.

Nous avons étudié les caractéristiques comportementales à travers une batterie de tests : Nage forcée, Open field, Plus maze et Test de la préférence sucrée, 2 jours après le CMS et 26 jours après la ligature.

Nos résultats ont montré que le stress provoque une inflammation qui se traduit par des troubles neurocomportementaux et l'extrait d'algue provoque une réparation partielle chez les rats mâles en cas d'administration de BCG chez les rats stressés.

**Mot clés :** Dépression, CMS, Ligature du nerf sciatique, Extrait d'algue, BCG, Rat Wistar.

## Abstract

Depression and mood disorders have always been the focus of research because of their appearance and their high prevalence in the population complex. However, efforts of scientific research have been hampered by the difficulty to create an appropriate animal model that mimic human being to be appropriate for testing newly developed drugs.

The application of stress induces depressive symptoms. The objective of this work is to study neurobehavioral changes to stress with the combination of BCG in male and female rats Wistar and understand the restorative effect of seaweed extract (*Peyssonnelia sp*).

In our study we tested two types of stress, chronic mild stress (CMS) and the sciatic nerve ligation (Sciatic nerve injury).

CMS lasted 37 days, from the 29th day we made a daily treatment of rats with intraperitoneal injection of algae extract at a dose of 15 mg / kg, and after 07 days post ligation.

Intradermal injection of BCG was performed at day 18 of CMS (0,02ml) in rats submitted to CMS and the 5th day (0,02ml) in rats underwent ligation of the sciatic nerve.

We studied the behavioral characteristics through a single test battery (forced swimming, Open field, Plus maze test and the preference of the sugar), 2 days after the CMS and 26 days after ligation.

Our results have shown that stress causes inflammation in the brain that this results in neurobehavioral disorders and algae extract has no restorative effect on the harmful effects of stress + BCG, however Stress BCG administration causes partial repair in male rats.

**Key words:** Depression, Chronic mild stress, Ligation of the sciatic nerve, Algae extract, BCG, Wistar rats.

## ملخص

الاكتئاب واضطرابات المزاج تعد محورا طويلا للبحث بسبب مظهرهم وانتشارها العالي في عدد السكان. إلا أن جهود البحث العلمي واجهت صعوبة في خلق النماذج الحيوانية المناسبة التي تحاكي الإنسان وتكون مناسبة لاختبار العقاقير المطورة حديثا.

تطبيق القلق يحث عا ظهور أعراض الاكتئاب. والهدف من هذا العمل هو دراسة التغييرات السلوكية العصبية للقلق بالاشتراك مع ال BCG عند الفئران الذكور والإناث ويستار ، وفهم تأثير الشفاء بواسطة خلاصة الطحالب البحرية (Peyssonnelia sp).

في دراستنا قمنا باختبار نوعين من الإجهاد، الضغوطات المزمنة الخفيفة (CMS) وربط العصب الوركي (إصابة العصب الوركي).

القلق المزمن المعتدل الذي قمنا به استمر 37 يوم، ابتداء من اليوم ال 29 أجرينا علاج يومي على الفئران مع خلاصة الأعشاب البحرية بجرعة 15مغ/كغ، البريتوني، و بعد 07 ايام ما بعد الربط.

تم إجراء حقنة داخل الأدمة من ال BCG، في اليوم ال 18 (0،02 مل) عند الفئران بعد أن خضعت ل CMS واليوم 5 (0،02 مل) عند الفئران بعد أن خضعت لربط العصب الوركي.

درسنا الخصائص السلوكية من خلال بطارية اختبار واحدة (الاختبار الإجباري للسباحة، الحقل المفتوح، اختبار متاهة عبر مرتفعة و اختبار الحلو) 2 أيام بعد CMS و 26 يوما بعد الربط.

وقد أظهرت نتائجنا أن القلق يسبب التهابا في الدماغ مما يؤدي إلى اضطرابات في السلوك العصبي وخلاصة الطحالب البحرية لا يوجد لديها أي تأثير في الشفاء بشأن الآثار الضارة للقلق+BCG، ومع ذلك اشتراك ال BCG للقلق يسبب إصلاح جزئي في ذكور الجرذان.

**كلمات البحث :** الاكتئاب، القلق المزمن المعتدل، ربط العصب الوركي، خلاصة الطحالب البحرية، BCG، فئران ويستار.

# Sommaire

|   |    |
|---|----|
| Liste des tableaux  |    |
| Liste des figures   |    |
| Liste des abréviations  |    |
| Introduction.....   | 01 |
| I.1. Généralités sur les algues.....  | 03 |
| I.1.1. Définition.....  | 03 |
| I.1.2. Facteurs de répartition des algues.....                                    | 03 |
| I.1.3. Classification des algues marines.....                                     | 03 |
| I.1.4. Intérêt des algues.....  | 05 |
| I.1.4.1. Rôle dans le maintien écologique.....                                    | 05 |
| I.1.4.1. Utilisation des algues.....  | 05 |
| I.1.5. Caractéristiques générales de l'algue étudiée <i>Peyssonnelia sp</i> ..... | 07 |
| I.1.5.1. Morphologie.....   | 07 |
| I.1.5.2. Ecologie.....  | 07 |
| I.2. l'inflammation.....  | 09 |
| I.2.1. La barrière hémato encéphalique.....                                       | 09 |
| I.2.2. Les médiateurs neuro-inflammatoires ou cytokines.....                      | 11 |
| I.2.3. Stress.....  | 11 |
| I.2.3.1. Le stress aigu.....  | 11 |
| I.2.3.2. Le stress chronique.....   | 11 |
| I.2.4. Bases physiologiques et neurophysiologiques de la réponse au stress.....   | 11 |
| I.2.5. Mécanismes d'activation de l'axe du stress.....                            | 12 |
| I.2.6. Le système immunitaire.....  | 13 |
| I.2.6.1. L'immunité innée.....  | 13 |
| I.2.6.2. L'immunité adaptative.....   | 14 |
| I.2.7. Rôle des lymphocytes dans le processus inflammatoire.....                  | 14 |
| I.3. Le stress oxydatif.....  | 16 |
| I.3.1. Définition.....  | 16 |
| I.3.2. Les radicaux libres.....   | 16 |
| I.3.3. Action biologique des radicaux libres.....                                 | 16 |
| I.4. Les espèces réactives de l'oxygène.....                                      | 16 |
| I.5. Les antioxydants.....  | 17 |



|  |    |
|--|----|
| I.5.1. Mécanismes d'action des antioxydants.....                                 | 17 |
| I.6. L'activité antioxydante des algues marines.....                             | 18 |
| I.7. Les composés phénoliques.....   | 18 |
| II. Matériel et méthodes.....  | 21 |
| II.1. Matériel biologique.....   | 21 |
| II.1.1. Matériel végétal (L'algue).....  | 21 |
| II.1.2. Les animaux.....   | 22 |
| II.2. Formation des lots expérimentaux.....                                      | 22 |
| II.3. Application du traitement.....   | 23 |
| II.3.1. Extrait de l'algue.....  | 23 |
| II.3.2. L'adjuvant.....  | 23 |
| II.4. La détermination de la dose d'extrait d'algue <i>Peyssonnelia sp</i> ..... | 24 |
| II.5. Le stress chronique léger ou Chronic mild stress (CMS).....                | 24 |
| II.6. la ligature.....   | 26 |
| II.7. Tests comportementaux.....   | 27 |
| II.7.1. La nage forcée (Forced Swimming Test).....                               | 28 |
| II.7.2. Le Labyrinthe en croix surélevée (Elevated Plus Maze Test).....          | 29 |
| II.7.3. Le test des champs ouverts (Open Field Test).....                        | 30 |
| II.8. Test de la préférence sucrée.....  | 31 |
| II.9. Prélèvements sanguins.....   | 31 |
| II.10. Sacrifice et prélèvement des organes.....                                 | 32 |
| II.11. Etude histologique.....   | 33 |
| II.12. Etude statistique.....  | 33 |
| II.13. Protocole expérimental.....   | 34 |
| III. Résultats.....  | 35 |
| III.1. Poids relatif des organes.....  | 35 |
| III.2. Variation du gain de poids corporel moyen.....                            | 37 |
| III.3. Evolution du poids corporel moyen.....                                    | 39 |
| III.4. Formule de numération sanguine (FNS).....                                 | 41 |
| III.5. Tests comportementaux.....  | 44 |
| III.5.1. La nage forcée (FST).....   | 44 |
| III.5.2. Labyrinthe en croix surélevé (Plus maze test).....                      | 47 |
| III.5.3. Test des champs ouverts (Open Field Test).....                          | 50 |
| III.5.4. Test de la préférence sucrée (Anhédonie).....                           | 53 |
| III.6. Etude histologique.....   | 54 |

|                             |    |
|-----------------------------|----|
| IV. Discussion.....         | 59 |
| Conclusion.....             | 68 |
| Références bibliographiques |    |

## Liste des tableaux

| <b>N°</b>  | <b>Tableau</b>   | <b>Page</b> |
|------------|--|-------------|
| <b>I</b>   | Liste et durée des agents de stress utilisés pendant le stress chronique léger.                                | <b>24</b>   |
| <b>II</b>  | Evolution du poids corporel moyen (g) chez les rats mâles des différents lots expérimentaux (n=5).             | <b>39</b>   |
| <b>III</b> | Evolution du poids corporel moyen (g) chez les rats femelles des différents lots expérimentaux (n=5).          | <b>40</b>   |
| <b>IV</b>  | Variation de la consommation de saccharose (%) chez les rats mâles des différents lots expérimentaux (n=5).    | <b>53</b>   |
| <b>V</b>   | Variation de la consommation de saccharose (%) chez les rats femelles des différents lots expérimentaux (n=5). | <b>54</b>   |

## Liste des figures

| N° | Figure   | Page |
|----|--|------|
| 01 | Photographie de <i>Peyssonnelia sp.</i>  | 08   |
| 02 | Image satellite de la station de récolte.  | 21   |
| 03 | Dispositif du test de la nage forcée.  | 28   |
| 04 | Dispositif du Plus Maze Test.  | 30   |
| 05 | Dispositif de l'Open Field Test.   | 31   |
| 06 | prélèvement de sang.   | 32   |
| 07 | Dissection et prélèvement des organes.   | 33   |
| 08 | Protocole expérimental   | 34   |
| 09 | Poids relatif moyens des organes (g/100g de rats) chez les rats mâles des différents lots expérimentaux.   | 36   |
| 10 | Poids relatif moyen des organes (g/100g de rats) chez les rats femelles des différents lots expérimentaux. | 37   |
| 11 | Variation moyenne du gain de poids corporel (g) chez les rats mâles des différents lots expérimentaux.     | 38   |
| 12 | Variation moyenne du gain de poids corporel (g) chez les rats femelles des différents lots expérimentaux.  | 38   |
| 13 | Résultats de la FNS chez les rats mâles des différents lots.   | 42   |
| 14 | Résultats de la FNS chez les rats femelles des différents lots.  | 44   |
| 15 | Résultats de la FST chez les rats mâles des différents lots expérimentaux.                                 | 45   |
| 16 | Résultats de la FST chez les rats femelles des différents lots.  | 47   |

|           |  |           |
|-----------|--|-----------|
| <b>17</b> | Résultats du Plus maze test chez les rats mâles des différents lots.               | <b>48</b> |
| <b>18</b> | Résultats du Plus maze test chez les rats femelles des différents lots.            | <b>49</b> |
| <b>19</b> | Résultats du l'Open Field test chez les rats mâles des différents lots.            | <b>51</b> |
| <b>20</b> | Résultats de l'Open Field test chez les rats femelles des différents lots.         | <b>53</b> |
| <b>21</b> | Observation au microscope optique des coupes histologiques des testicules.         | <b>55</b> |
| <b>22</b> | Observation au microscope optique des coupes histologiques de la rate.             | <b>56</b> |
| <b>23</b> | Observation au microscope optique des coupes histologiques des glandes surrénales. | <b>58</b> |

## Liste des abréviations

**%** : Pourcent

**\*OH** : Radical Hydroxyle

**°C** : Degré Celsius

**µl** : Microlitre

**µm** : Micromètre

**5-HT** : 5-Hydroxytryptamine

**ACTH** : Adreno Corticotropin Hormon

**ADN** : Acide Désoxyribo-Nucléique

**AIF** : L'Adjuvant Incomplet de Freund

**ANOVA** : Analyse De La Variance

**ATP** : Adénosine Triphosphate

**BBA** : Bordj Bou Arreridj

**BCG** : Bacille de Calmette et Guérin

**BDNF** : Facteur Neurotrophic Cerveau-Derive

**BHE** : Barriere Hémato Encéphalique

**C** : Carbone

**CD4** : Lymphocytes Régulateurs

**CD8** : Lymphocytes Cytotoxiques Ou Suppresseurs

**cm** : Centimètre

**CMS** : Chronic Mild Stress

**CPA** : Cellules Présentatrices d'Antigène

**CRH** : Corticotropin-Releasing Hormone

**E** : Est

**EDTA** : Ethylene-diamine-tetraacetic Acid

**EPM** : Elevated Plus Maze

**ERO** : Espèces Réactives de l'Oxygène

**FNS** : Formule de Numération Sanguine

**FST** : Forced Swimming Test

**G** : Granulome

**GB** : Globules Blancs

**GMCSF** : Granulocyte-Macrophage Colony Stimulating Factor

**GR** : Globules Rouges

**Gra** : Granulocytes

**Grx** : Grossissement

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** : Peroxyde d'hydrogène

**HPA** : Axe Hypothalamo-Hypophyso-Surrénalien

**I** : Inflammation

**ICAM** : Molécules d'Adhérence Cellulaire

**ID** : Intradermique

**IDO** : Indoléamine 2,3-Di-Oxygénase

**IFN** : Gamma-Interferon

**IL** : Interleukine

**KDa** : Kilodalton

**Kg** : Kilogramme

**Km** : Kilomètre

**L** : Ligature

**Lym** : Lymphocytes

**M** : Extrait de l'algue

**m** : Mètre

**mg** : Milligramme

**min** : Minute

**ml** : Millilitre

**N** : Nord

**NADPH** : Nicotinamide Adénine Dinucléotide Phosphate Réduit

**NO\***: Monoxyde D'azote

**NOS** : Oxyde Nitrique

**NOX** : NADPH Oxydase

**O2\*** : Radical Superoxyde

**ONOO<sup>-</sup>** : Peroxynitrite

**PLT** : Plaquette Sanguines

**RL** : Radicaux Libres

**RNS** : Espèces Réactives Nitrées

**ROS** : Espèces Réactives Oxygénés

**sec** : Seconde

**SEM** : Standard Error Of Mean

**SGA** : Syndrome Général D'adaptation

**SNC** : Système Nerveux Central

**SOD** : Superoxyde dismutase

**TGFβ** : Transforming Growth Factor Beta

**Th** : Cellules T Helper

**Thp** : Cellules T Helper Précurseurs

**TNF** : Tumor Necrosis Factor

**Tr** : Lymphocytes T Régulateur

**UFC** : Unités Formant des Colonies

**UV** : Ultraviolet



# *Introduction*

### Introduction

Durant ces dernières années, une recrudescence d'intérêt a été remarquée concernant les effets biologiques des antioxydants naturels inclus dans la lutte contre le stress oxydatif généré par les espèces réactives de l'oxygène (ERO), molécules pro-oxydantes très réactives causant des dommages cellulaires graves. Celles-ci sont impliquées dans le vieillissement et dans le déclenchement et la progression de plusieurs maladies telles que le cancer, l'athérosclérose, les accidents cardiovasculaires, les maladies inflammatoires et les maladies neurodégénératives. Dans ce contexte, de nombreuses recherches faites sur les composés bioactifs notamment sur les polyphénols qui agissent contre les ERO, ont aboutit à leur utilisation dans l'industrie alimentaire, cosmétique et pharmaceutique (**Pietta *et al.*, 2000**).

En effet, les antioxydants naturels font l'objet de nombreuses recherches avec une tendance vers l'exploitation des métabolites secondaires généralement, et les polyphénols particulièrement, tant dans la santé avec des maladies pernicieuses comme le cancer, que dans l'industrie agro-alimentaire.

En raison d'une demande croissante dans la recherche de nouveaux médicaments d'origine naturelle, il y a un grand intérêt pour les organismes marins, spécialement les algues. Ces dernières sont riches en métabolites qui peuvent être des composés bioactifs. Ce sont donc une source potentielle et prometteuse d'agents pharmaceutiques. Plusieurs travaux ont été publiés sur la recherche des activités antibactériennes, antioxydantes, antifongiques, antivirales et anti-inflammatoires des extraits d'algues (**Etahiri *et al.*, 2001; Eikouri *et al.*, 2004; Etahîri *et al.*, 2007; Chiheb *et al.*, 2009 ; Bouhial *et al.*, 2010; Zubia, 2007**).

La plupart des algues marines contiennent des polyphénols algaux aussi appelés phlorotannins. Les phlorotannins constituent un groupe très hétérogène de molécules fournissant ainsi une grande variété d'activités biologiques potentielles. Leur composition en antioxydants et leur capacité antioxydante varient selon plusieurs facteurs, comme la profondeur où elles poussent et leur degré d'exposition aux rayons ultraviolets (UV). Les algues contiennent différents composés antioxydants incluant des caroténoïdes (lutéine et zéaxanthine), des flavonoïdes (catéchines), des acides phénoliques (tannins) ainsi que certaines vitamines, principalement les vitamines C et E (**Yuan *et al.*, 2005**).

Il a été bien établi depuis longtemps que le stress chronique est intimement lié à la physiopathologie des troubles de l'humeur (**Van, 2004**). La dépression majeure est un trouble de l'humeur caractérisé par des symptômes cliniques tels que l'anhédonie (l'incapacité à éprouver du plaisir) (**A.P.A., 2000**), des perturbations de la neurochimie cérébrale (**Oguzhanoglu et al., 2014**) et les maladies du système endocrinien (**Fava et al., 1987; Frih et al., 2009**).

Le stress affecte les fonctions du système neuro-immunitaire, il induit une inflammation dans diverses régions du cerveau, et les réponses comprennent la production de cytokines pro-inflammatoires (**Bian et al., 2012**). Les cytokines pro-inflammatoires, IL-1beta et l'IL-6, augmentent lors de l'infection (**Mc Afoose et Baune, 2009**). L'augmentation de ces deux cytokines, en collaboration avec l'IFN alpha, ont reçu la plus grande attention dans la dépression (**Zunszain et al., 2011**).

L'inflammation induite par le BCG est considérée comme un modèle de dépression immunodépendant (cellules T), et les symptômes centraux constituent le comportement de maladie, à savoir les changements comportementaux qui suivent l'immuno-réaction (**Garcia-Bonacho et al., 2000**).

L'activation du système immunitaire et l'augmentation de la production et des taux sériques des cytokines, qui semblent caractériser la dépression, demandent à être confirmées par des études, ces taux étant normalisés par les antidépresseurs (**Zunszain et al., 2011**).

Notre travail a pour but d'étudier deux types de stress : le stress chronique léger (CMS) et la ligature du nerf sciatique (*Sciatic nerve injury*), qui induisent chez le rat des modifications comportementales et physiologiques, comme la diminution de l'activité locomotrice et l'augmentation de l'anxiété. Nous avons couplé le stress à une injection de BCG pour induire une inflammation chronique, dans le but d'observer les mêmes modifications comportementales chez les rats qui ont subi uniquement un stress. Ceci laisse à penser que l'effet du BCG irait dans le même sens que l'inflammation provoquée par le stress chronique, dans le but d'évaluer l'activité antioxydante d'une algue marine *Peyssonnelia sp*, et de voir si cette algue, associée à un stress, plus l'inflammation induite par le BCG, est capable de réparer les symptômes de la dépression engendrés par le stress.

# *Revue bibliographique*

## **I. Revue bibliographique**

### **I.1. Généralités sur les algues**

#### **I.1.1. Définition**

Les algues constituent une flore d'environ 25 000 espèces (**Gayral, 1975**). Ce sont des organismes aquatiques primitifs qui vivent naturellement dans les plans d'eau, elles sont capables de produire leur propre matière organique par photosynthèse (**Rivard-Sirois, 2005**). Dépourvues de racines, de tige et de feuilles, elles possèdent de la chlorophylle ainsi que d'autres pigments accessoires pour réaliser la photosynthèse productrice d'oxygène. La plupart des algues se développent en milieu aquatique d'eau douce, saline ou saumâtre, sur des rochers humides, ou sur un sol mouillé, mais certaines sont terrestres et sont capables de se développer sur le sol ou sur les troncs d'arbres (**Cavalla, 2000**). La taille des algues peut varier de la cellule microscopique unique, à quelques cellules en colonie et jusqu'à 7,5 m (Laminaires de la mer Sargasses) pour certaines formes multicellulaires (**Balusson, 2012**). Les algues sont susceptibles de vivre dans les conditions écologiques les plus diverses. Certaines sont aériennes, d'autres endophytes dans les tissus végétaux et animaux (**Ozenda, 2000**).

#### **I.1.2. Facteurs de répartition des algues**

Les algues sont liées à l'eau et peuvent dès lors s'installer dans tous les types d'habitats suffisamment humides et éclairés. On peut les retrouver en eau douce, en mer, sur sol humide et même sur la neige. Les algues étant photosynthétiques, elles sont dépendantes de la présence de la lumière. Aussi, les algues nécessitent d'être fixées à un substrat, par conséquent, la texture, le degré de cohésion et la nature chimique du substrat ont une importance sur la répartition spatiale des espèces (**Gévaert, 2001**).

#### **I.1.3. Classification des algues marines**

En général, les algues regroupent quatre groupes qui sont différenciés par rapport à la couleur (**Reviere, 2006**). Chaque groupe contient des Classes, et chaque Classe comporte des centaines d'espèces (**Gévaert, 2001**).

### **I.1.3.1. Les Chlorophytes**

Les Chlorophytes sont des algues vertes dont le thalle est de couleur typiquement vert en raison des chlorophylles a et b dominant dans les chloroplastes. Toutefois, l'exposition prolongée aux fortes intensités lumineuses provoque la synthèse de pigments photo-protecteurs (caroténoïdes), qui confèrent aux thalles de couleurs orangées à jaunâtres. Ce groupe d'algues peu diversifié dans les eaux tempérées est au contraire riche en espèces et en formes dans les eaux tropicales. Les algues vertes sont présentes dans tous les systèmes aquatiques depuis les milieux marins jusqu'aux eaux douces (**Gévaert, 2001**).

### **I.1.3.2. Les Chromophytes**

Au sein des Chromophytes, les algues brunes sont regroupées dans la classe des Fucophycées appelées autrefois les Phéophycées. Ce sont des algues presque exclusivement marines. Leur couleur est due à l'abondance des pigments bruns, la fucoxanthine, qui masque les chlorophylles a et c. Les Phéophycées montrent une grande diversité morphologique depuis les formes filamenteuses relativement simples aux grandes algues brunes dont l'organisation morphologique complexe évoque les tiges feuillées des végétaux supérieurs. Les algues brunes se sont principalement diversifiées dans les mers froides et tempérées où elles forment les grandes forêts sous marines. Dans les eaux tropicales, elles sont moins nombreuses en espèces, mais représentent les plus grands thalles et forment les populations les plus denses (**Gévaert, 2001**).

### **I.1.3.3. Les Rhodophytes**

Ce sont des algues rouges qui montrent une originalité particulière avec leurs pigments surnuméraires rouges (Phycoérythrines) et bleus (Phycocyanines) qui masquent la chlorophylle. Les proportions relatives entre les différents pigments, conjuguées avec la forme du thalle, donnent à la lumière du jour toutes les couleurs imaginables depuis le brun noirâtre jusqu'au rose très clair en passant par les rouges pourpres et les orangés. De plus, pour une même espèce, la couleur varie en fonction de l'exposition aux rayons lumineux : souvent les individus qui se développent aux forts éclaircissements montrent des couleurs délavées, où dominant les jaunes orangés en raison de la forte concentration en pigments caroténoïdes photo-protecteurs (**Gévaert, 2001**).

#### **I.1.3.4. Les Cyanobactéries**

Les cyanobactéries ou les algues bleues sont constituées de colonies de taille, de forme et de couleur très variables. Comme les algues rouges, elles possèdent des pigments surnuméraires bleus (Phycocyanines) et rouges (Phycoérythrine) qui masquent la chlorophylle a. En dépit de leur nom ancien d'algues bleues, elles sont rarement bleues mais plus souvent rouges, vertes avec des reflets bleutés, violets, bruns, jaunes ou orangés. La plupart d'entre elles ont une consistance gélatineuse voire gluante en raison des mucilages qu'elles sécrètent (**Gévaert, 2001**).

#### **I.1.4. Intérêt des algues**

L'intérêt accordé aux végétaux et en particulier aux algues est en progression continue de par le monde et ce pour différents raisons (**Perez, 1997**), essentiellement l'alimentation, l'industrie, l'agriculture, la médecine, et dans le domaine énergétique (**Naegele et Naegele, 1961**), et elles jouent un rôle primordial dans le maintien de l'équilibre écologique du milieu aquatique, et aussi en tant que bio-indicatrices de la pollution (**Sbai, 1998**).

##### **I.1.4.1. Rôle dans le maintien écologique**

Les algues sont les principales responsables de (**Sbai, 1998**) :

- la production primaire (l'évaluation de celle-ci pour le phytoplancton permet de déterminer les lieux de pêche favorables).
- elles synthétisent la matière organique nécessaire qui constitue la source alimentaire d'une grande partie de la faune marine.
- elles dégagent de l'oxygène directement utilisé par les espèces marines.
- elles présentent un support d'alevins de nombreux poissons, mollusques, crabes et d'autres espèces.
- elles permettent également l'amélioration, la clarification et la récupération des éléments nutritifs en suspension et l'autoépuration de l'eau.

##### **I.1.4.2. Utilisation des algues**

###### **I.1.4.2.1. Utilisation alimentaire**

En consommation humaine, les algues marines ont été rapportées depuis 600 ans avant Jésus-Christ (**Aguilera-Morales et al., 2005**). Les pays du Sud et du Sud-est asiatique

utilisent cette ressources dans différents buts, comme la nourriture, les fourrages, etc. (**Dhargalkar et Verlecar, 2008**).

Brunes, rouges ou vertes, les algues offrent une grande diversité gustative et olfactive. Leurs propriétés nutritionnelles qui sont exploitées sous forme de complément alimentaire. Riche à la fois en minéraux, fibres, protéines, vitamines, et acides gras essentiels, elles apportent des macroéléments et des oligo-éléments, leurs richesse en iode et en calcium est intéressante étant donné l'importance des carences en ces éléments au sein de la population mondiale (**Melo, 1998**), mais également en métabolites secondaires tels que les polyphénols, caroténoïdes, stérols, et bétaines (**Marfaing et Lerat, 2007**). La France est le premier pays européen à établir une réglementation spécifique concernant l'utilisation des algues pour la consommation humaine en tant que substances alimentaires non traditionnelles (**Burtin, 2003**).

### **I.1.4.2.2. Utilisation industrielle**

Si les algues sont utilisées à l'état naturel comme produit final pour l'alimentation et l'agriculture, c'est surtout leurs dérivés qui ont pris un immense intérêt industriel: ce sont les alginates, l'agar-agar et les carraghénanes (**Naegelé et Naegelé, 1967**). La forte affinité de ces polysaccharides à l'eau, les qualifient d'hydrocolloïdes (**Venugopal, 2009**). Ils sont extraits de différentes macroalgues rouges et brunes (**Naegelé et Naegelé, 1967 ; Barsanti et Gualtieri, 2006 ; Venugopal, 2009**). Ces hydrocolloïdes jouent un rôle important comme agents gélifiants, épaississants, texturants, stabilisants et émulsifiants (**Venugopal, 2009**).

### **I.1.4.2.3. Utilisation agricole**

**Sauvageau (1920)** note que les algues marines ont été employées comme amendement et engrais depuis le 12<sup>ème</sup> siècle aussi bien en Europe qu'en Amérique. Elles ont été appliquées aux terres là où la mer les a rendues accessibles (**Milton, 1961**). Certaines algues bleues sont capables de fixer l'azote de l'air pour les bactéries des légumineuses. Ce pouvoir permettrait d'augmenter le rendement du riz en culture mixte dans les rizières, les jardiniers jettent d'ailleurs ces plantes marines dans les allées de leur jardin (**Naegele et Nagele, 1961**). La biodisponibilité de quantités adéquates de potassium, d'azote, d'hormones végétales et de micronutriments, la teneur élevée en matière organique, notamment en fibres, ainsi que la forme soluble dans l'eau des éléments minéraux et oligo-éléments dans les algues, font d'elles un excellent engrais (**Venugopal, 2009**). La pulvérisation d'engrais liquide sur les plantes,



technique récemment adoptée, a augmenté l'efficacité d'absorption des nutriments par les plantes (par les feuilles) dans les 10 à 15 minutes de leur application (**Dhargalkar et Pereira, 2005**). Cette méthode montre des résultats positifs en termes de santé des plantes, l'augmentation des taux de croissance, la résistance aux ravageurs et des rendements plus élevés de 25 à 30% (**Dhargalkar et Pereira, 2005 ; Venugopal, 2009**).

#### **I.1.4.2.4. Utilisation médicale et pharmaceutique**

Les pays maritimes ont eu recours aux algues comme vermifuge, anesthésique et pommade, pour le traitement de la toux, des blessures, la goutte et le goitre (**Dhargalkar et Pereira, 2005**). Sur le marché pharmaceutique environ 40 médicaments sont déjà fabriqués à partir de matières chimiques d'algues. En ce qui concerne l'agar-agar, son usage est répandu dans la préparation de milieux de cultures pour la microbiologie. Il est aussi employé avec succès dans le traitement de la constipation. Le carraghénane est administré contre les irritations du tube digestif et dans le cas de dysenterie. En pharmacologie, il est employé comme agent émulsionnant dans l'homogénéisation des huiles et comme l'agar, c'est un hémostatique efficace. L'alginate comme le carraghénane, joue un rôle dans la prévention des ulcères. Un médicament appelé communément « mousse de Corse » est connu pour son usage comme excellent vermifuge contre les Oxyures et l'Ascaris (**Naegelé et Naegelé, 1967**).

#### **I.1.5. Caractéristiques générales de l'algue étudiée (*Peyssonnelia sp*)**

##### **I.1.5.1. Morphologie**

Genre extrêmement diversifié avec de multiples espèces très proches, elle se présente sous forme de lames aplaties de couleur pourpre ou vineux. Certaines d'entre elles sont carbonatées. L'identification des espèces du genre *Peyssonnelia* est difficile, ce qui entraîne un certain nombre d'espèces généralement sous-estimé ou surestimé (**Dixon et Saunders, 2013**). *Peyssonnelia sensu stricto* (d'après **Krayesky et al., 2009**) représente les espèces caractérisées par un hypothallus qui coupe les cellules supplémentaires formant des rhizoïdes multicellulaires (**Krayesky, 2007**).

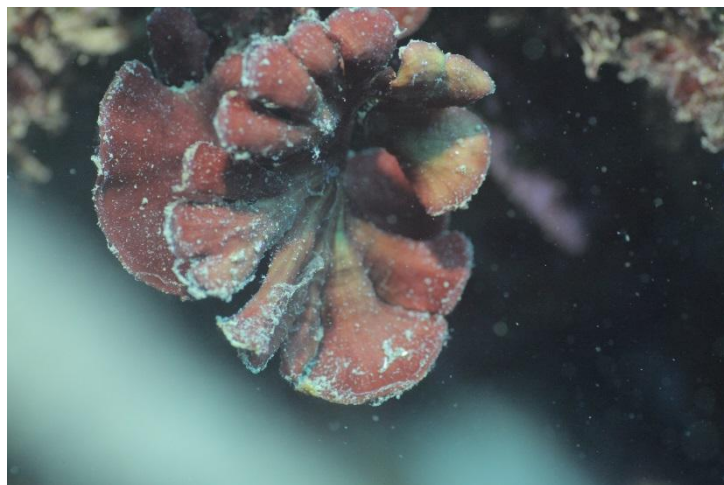
##### **I.1.5.2. Ecologie**

Elle peuple les rochers peu éclairés (espèce sciaphile) en mode calme, de l'étage infralittoral et du circalittoral en Méditerranée et en Atlantique. Les algues rouges du genre *Peyssonnelia* sont parmi les algues crustacées qui ont des distributions pantropes dans des habitats des récifs coralliens. *Peyssonnelia sp.* sont généralement trouvées incrustant divers

substrats durs sous les rebords et dans les grottes plus profondes que 20 m (**Littler et Littler, 2000 ; Littler et Littler, 2003**). Certaines espèces de *Peyssonnelia* ont été trouvés à des profondeurs atteignant 274 m, ce qui les rend les plus profonds organismes photosynthétiques connus sur Terre (**Littler et Littler, 1994**). Compte tenu de la difficulté de la collecte, il y a peu de rapports d'études chimiques sur *Peyssonnelia sp.* et leurs métabolites secondaires restent largement inconnus bien que huit composés ont été rapportés représentant les terpènes hydroquinones et des classes structurales dérivées d'acides gras (**Lane et al., 2010 ; McPhail et al., 2004 ; Talpir et al., 1994**).

### I.1.5.3. Position systématique

- **Empire :** *Eukaryota*
- **Règne :** *Plantae*
- **Sous-règne :** *Biliphyta*
- **Phylum :** *Rhodophyta*
- **Sous-phylum :** *Eurhodophytina*
- **Classe :** *Florideophyceae*
- **Sous-classe :** *Rhodymeniophycidae*
- **Ordre :** *Peyssonneliales*
- **Famille :** *Peyssonneliaceae*
- **Genre :** *Peyssonnelia*



**Figure 01.** Photographie de *Peyssonnelia sp* (**Fellah, 2015**)

## I.2. L'inflammation

L'inflammation représente une réaction normale de l'organisme en réponse à un agent pathogène ou un trauma. Une série complexe de réactions immunologiques sont alors initiées afin de neutraliser l'invasion de l'agent pathogène, réparer les tissus endommagés et promouvoir la guérison. Ce processus est habituellement bénéfique. Toutefois, l'inflammation peut être néfaste du fait de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance, du siège de l'inflammation ou encore par anomalies des régulations du processus inflammatoire, l'inflammation peut être classée comme aiguë ou chronique. Le type aigu correspond à une réponse immédiate à un agent agresseur, de courte durée et d'installation brutale. Ces inflammations guérissent spontanément. À l'opposé, l'inflammation chronique n'a aucune tendance à la guérison spontanée et persiste en s'aggravant pendant plusieurs mois, voire plusieurs années. Ces inflammations résultent de la présence persistante de l'agent pathogène ou de la sévérité du trauma (**Balkwill, 2001**).

Le cerveau possède son propre système de surveillance immunitaire. Celui-ci est différent du reste du corps humain selon plusieurs caractéristiques. D'une part, au contraire des autres tissus, le cerveau est séparé de la circulation sanguine par la barrière hémato encéphalique (BHE) (**Wekerle, 2007**).

### I.2.1. La barrière hémato encéphalique (BHE)

L'élément principal de la surveillance immune du SNC est sans aucun doute la BHE. Cette barrière physiologique complexe est conçue afin de contrôler l'homéostasie cérébrale et de protéger le SNC des agents pathogènes circulants. Elle est composée de la membrane basale des capillaires sanguins, des cellules endothéliales cérébrales, du réseau de pieds d'astrocytes et des péricytes. Chacune de ces composantes joue un rôle bien spécifique et important. D'une part, les cellules endothéliales cérébrales présentent plusieurs caractéristiques qui les différencient des autres cellules endothéliales. Les jonctions sont responsables de l'imperméabilité de la barrière pour les macromolécules et les cellules nucléées. D'autre part, les astrocytes semblent indispensables à l'intégrité de la barrière puisqu'une étude a démontré leur nécessité pour la réparation de la BHE après un dommage cérébral (**Bush et al., 1999**).

La BHE n'est pas infaillible. En effet, de plus en plus de conditions sont reconnues pour altérer la perméabilité de la barrière et de nombre d'études démontrent

l'implication de cette altération dans la pathophysiologie d'une grande variété de maladies neurologiques (**Weiss et al., 2009**). Heureusement, un système de surveillance existe au sein du SNC et il est principalement régi par les cellules gliales. Les cellules gliales incluent les oligodendrocytes, la microglie et les astrocytes. En situation normale, elle ne présente peu ou pas d'infiltration leucocytaire (**Engelhardt, 2006**). Mais en situation pathologique, la BHE devient perméable et permet le passage des cellules immunitaires périphériques (**Popovich et Longbrake, 2008**). Plusieurs études ont démontré l'implication des cellules T, des macrophages et des cellules dendritiques au niveau de la modulation de l'inflammation retrouvée au sein des maladies neurodégénératives (**Huang et al., 2009**). L'augmentation des cellules T est impliquée dans plusieurs maladies neurodégénératives (**Huang et al., 2009**). Ainsi, il semblerait que les cellules microgliales pourraient jouer un rôle au niveau de l'immunité innée et acquise, par l'infiltration des cellules T. Cependant, une fois la BHE passée, les leucocytes doivent faire face à une seconde barrière, plus hostile: la barrière microgliale (**Pender et Rist, 2001**). En effet, un grand nombre de mécanismes ayant pour but l'apoptose des cellules T a lieu au sein du SNC.

A l'état basal dans le cerveau, il y a un équilibre entre les cytokines pro-inflammatoires et les cytokines anti-inflammatoires, et ainsi un équilibre entre des signaux neuro-dégénératifs et neuro-protecteurs (**Szelenyi, 2001**).

### **1.2.2. Les médiateurs neuro-inflammatoires ou cytokines**

Plus de 100 cytokines ont été identifiées à ce jour (**Rothwell et Luheshi, 2000**). Il est difficile d'en donner une définition précise en raison de leur nature variée. Elles ont une taille comprise entre 8 et 26 kDa, sont souvent libérées pour agir localement en modifiant la fonction des tissus, et elles sont plus généralement produites en réponse à une inflammation ou un dommage des tissus (**Rothwell et al., 1996**). Les cytokines sont en général classées en deux groupes: les cytokines stimulantes soit pro-inflammatoires, et les inhibitrices, soit anti-inflammatoires (**Szelenyi, 2001**). Parmi les cytokines pro-inflammatoires se trouvent: l'interleukine (IL-1), TNF (Tumor Necrosis Factor), gamma-interferon (IFN $\gamma$ ), IL-12, IL-18 et GM-CSF (granulocyte-macrophage colony stimulating factor). Les cytokines anti-inflammatoires comptent parmi leurs rangs: IL-4, IL-10, IL-13, IFN $\alpha$  et TGF $\beta$  (transforming growth factor beta) (**Cavaillon, 2001**). Les cytokines agissant dans le SNC sont soit sécrétées par des cellules du SNC soit importées dans le SNC (**Muller et Ackenheil,**

1998). Par exemple, IL-1, IL-6 et TNF $\alpha$  semblent pouvoir pénétrer la BHE (Banks et al., 1995; Banks, 1997; Kastin et al., 1999).

### **I.2.3. Stress**

Le stress peut se définir comme une réponse de l'organisme aux facteurs d'agression psychologiques qui nécessite une adaptation. On peut distinguer 2 types de stress: le stress aigu et le stress chronique.

#### **I.2.3.1. Le stress aigu**

Il correspond à un stress le plus souvent violent et limité dans le temps. La réponse de l'organisme elle est aussi, immédiate et intense. C'est une réponse de survie (Abdoulaye, 2006).

#### **I.2.3.2. Le stress chronique**

Il correspond à des agressions violentes ou modérées, mais répétées et rapprochées dans le temps (Abdoulaye, 2006).

### **I.2.4. Bases physiologiques et neurophysiologiques de la réponse au stress**

Depuis l'introduction du mot stress, plusieurs définitions ont été proposées et qui ont changé au cours du temps avec l'évolution du concept. La définition la plus complète et acceptée est celle de Hans Selye. Selon lui, le stress est un état qui se manifeste par un ensemble de réactions de l'organisme à l'action non spécifique des agents stresseurs physiques, chimiques ou biologiques. L'ensemble de ces réactions non spécifiques est appelé syndrome général d'adaptation (SGA) qui représente toutes les modifications non spécifiques, c'est à dire indépendantes du type de stresseur, qui se développent dans l'organisme et dans le temps au cours de l'exposition continue à un stresseur. Le SGA se déroule dans sa forme classique en trois phases dans le temps (Abdoulaye, 2006).

#### **I.2.4.1. Phase d'alarme**

Il s'agit de la réaction d'alarme qui résulte, suite à une stimulation brutale du cortex orbito-frontal, du système limbique et de l'hypothalamus, l'activation orthosympathique stimulant les organes impliqués dans la défense (appareil cardiovasculaire, les poumons, le foie et les muscles).

### **I.2.4.2. Phase de résistance**

Elle fait suite à la phase d'alarme si l'exposition au stress persiste et accentue l'activité des systèmes noradrénergique et corticotrope. Elle met en jeu l'ensemble des systèmes hormonaux selon des modalités propres à chaque individu. Il correspond à une intensification de la mobilisation énergétique de l'organisme qui doit soutenir l'effort pour s'adapter à la situation nouvelle. Le niveau de fonctionnement y est plus élevé : c'est l'hétérostasie, terme employé par **Selye (1977)** pour quantifier cet état par opposition à l'homéostasie. Pendant cette phase, des maladies somatiques et psychosomatiques peuvent se manifester avec plus ou moins de gravité. Les affections cardio-vasculaires accompagnent le plus souvent les sujets surengagés dans la lutte (troubles du rythme cardiaque et infarctus sont les plus fréquents) (**Abdoulaye, 2006**).

### **I.2.4.3. Phase d'épuisement**

Elle marque la fin de la période de résistance avec épuisement des ressources et abandon de l'effort. L'hypophyse antérieure et le cortex surrénalien perdent leurs capacités de sécrétion adaptative. Dans les situations les plus graves le risque vital est présent. En effet l'existence de ces différentes phases suggère que les effets du stress varient d'une phase à l'autre et dépendent des capacités de résistance de l'organisme, de la nature, de l'intensité et de la durée du stress (**Abdoulaye, 2006**).

### **I.2.5. Mécanismes d'activation de l'axe du stress**

Le stress est associé à une activation de plusieurs systèmes neuroendocriniens, incluant le système nerveux sympathique et l'axe hypothalamo-hypophysio-surrénalien (**Besedovsky et Del Rey, 1996**). L'activation de l'axe HPA par les cytokines s'accompagne également d'effets sur le métabolisme de certains neuromédiateurs (**Dunn et al., 1999**). Un neuromédiateur ou neurotransmetteur est une substance chimique de nature variable sécrétée par un neurone et reconnue par des récepteurs présents sur le neurone distal (**Nguyen et al., 1998**), ces neuromédiateurs altèrent les mécanismes de rétrocontrôle qui régulent la réponse de stress. L'hyperactivité sympathique contribue à l'activation du système immunitaire et à la libération de cytokines inflammatoires (**Raison et al., 2006**). Ces cytokines pénètrent dans le cerveau via les régions qui fuient dans la barrière hémato-encéphalique dans la région hypothalamique (**You et al., 2011**). L'IL-1, l'IL-6, l'interféron et le TNF $\alpha$  ont une action activatrice sur cet axe (**Benzing et al., 1999**). Les neurones

parvocellulaires du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus produisent la corticolibérine ou CRH (corticotropin-releasing hormone). Cet autre site joue un rôle crucial dans la perception de peur et d'anxiété et la production de noradrénaline qui stimule les neurones du noyau paraventriculaire de l'hypothalamus. Dans des conditions normales, l'action de la CRH sur les cellules corticotrophiques de l'hypophyse induit et règle la sécrétion de l'ACTH, soit en l'augmentant à la suite d'un stress, soit en la réduisant en fonction de la concentration élevée de corticoïdes. Les effets de la CRH sont eux-mêmes modulés par la vasopressine et par certaines cytokines. Véhiculée par la circulation sanguine, l'ACTH agit sur les corticosurrénales qui, en réponse, produisent le cortisol. Ce dernier, utilisant également la voie sanguine, agit notamment sur l'hypothalamus, sur l'hippocampe et sur l'amygdale et participe à la régulation de l'immunité (**Besedovsky et Del Rey, 1996**).

### **I.2.6. Le système immunitaire**

Le système immunitaire est un système de défense remarquablement adaptatif qui nous protège des pathogènes aussi variés que les virus, les bactéries, les champignons et les parasites. Il est composé d'une multitude de cellules et de molécules composant un réseau dynamique capable de reconnaître spécifiquement et d'éliminer un grand nombre de micro-organismes étrangers il est important de mentionner qu'il existe deux systèmes de l'immunité, l'immunité innée et l'immunité adaptative qui ne cessent de collaborer pour protéger l'organisme (**Bergereau, 2010**).

#### **I.2.6.1. L'immunité innée**

L'immunité innée est l'ensemble des mécanismes cellulaires et moléculaires préexistants à une infection dans un organisme. Cette première ligne de défense, très efficace, empêche la plupart des infections de se propager et permet ainsi d'éliminer l'agent infectieux dans les quelques heures qui suivent sa rencontre avec l'organisme. De prime abord (**Dehal et al., 2003**), le système immunitaire utilise ses barrières physiques. En effet, le premier obstacle rencontré par les pathogènes sont les barrières anatomiques protectrices de l'hôte. C'est l'exemple de la peau et de la surface des muqueuses qui constituent des barrières efficaces contre l'entrée de la plupart des microorganismes (**Williamson, 1973**).



### **I.2.6.2. L'immunité adaptative**

Cependant, il arrive que l'immunité innée ne soit pas suffisante et que le pathogène parvienne à échapper à cette première ligne de défense. Ainsi, afin de reconnaître et d'éliminer cette fois-ci sélectivement les pathogènes, il existe une seconde forme d'immunité, connue sous le nom d'immunité adaptative, dépendante de l'immunité innée, qui se met en place quelques jours après l'infection initiale. Cette réponse constitue une seconde ligne de défense qui permet d'éliminer les pathogènes qui ont échappé à la réponse innée ou qui persistent malgré cette réponse. Cette réponse adaptative nécessite la communication entre deux populations cellulaires : les lymphocytes et les cellules présentatrices d'antigène (CPA). Les lymphocytes sont l'un des nombreux types de cellules blanches du sang produites dans la moelle osseuse par le processus de l'hématopoïèse et jouant un rôle important dans cette immunité (**Bergereau, 2010**).

### **I.2.7. Rôle des lymphocytes dans le processus inflammatoire**

Il existe deux populations de lymphocytes (B et T) dont les rôles sont fondamentalement différents. Les lymphocytes B sont essentiellement impliqués dans la synthèse d'anticorps et dans l'immunité spécifique. Les précurseurs des lymphocytes T donnent naissance à des lymphocytes CD4 (régulateurs) et CD8 (cytotoxiques ou suppresseurs). Les lymphocytes CD8 exercent des fonctions cytotoxiques qui leur permettent d'éliminer les cellules infectées par les pathogènes intracellulaires. Ils libèrent essentiellement de l'IFN- $\gamma$  et du TNF- $\alpha$ . Leur implication dans les maladies inflammatoires est mal connue, et semble a priori mineure (**Hellal, 2007**).

Les lymphocytes CD4 jouent en revanche un rôle régulateur majeur dans la réponse immunitaire et inflammatoire par la libération de cytokines spécifiques. Différentes sous-populations de lymphocytes T ont été identifiées: les cellules T helper précurseurs (Thp) qui se différencient, selon l'environnement cytokinique, en cellules de type Th1 avec un profil de sécrétion pro-inflammatoire (IL-2, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ ), Th2 avec un profil anti-inflammatoire (IL-4, IL-5, IL-6, IL-10) ou Th3 (encore appelées Tr1 ou lymphocytes T régulateur), libérant du Transforming Growth Factor  $\beta$  (TGF- $\beta$ ) et de l'IL-10 (**Hellal, 2007**).

Les cellules Th1 et Th2 produisent des cytokines qui inhibent mutuellement l'activité et la prolifération de l'autre type cellulaire, définissant une « balance Th1/Th2 » Au niveau



pathologique, un déséquilibre orienté vers un type cellulaire Th1 ou Th2 a été mis en évidence dans la plupart des maladies inflammatoires chroniques. La balance lymphocytaire pourrait constituer l'une des cibles d'intervention thérapeutique (**Hellal, 2007**).

### **I.3. Le stress oxydatif**

#### **I.3.1. Définition**

Des molécules prooxydantes appelées radicaux libres ou espèces réactives de l'oxygène (ERO) sont produites quotidiennement dans l'organisme. Ces dernières sont cependant contrôlées par les antioxydants. Un stress oxydatif survient lorsque l'équilibre est rompu en faveur des radicaux libres. Toutefois, une production excessive de ces molécules réactives ou une insuffisance des mécanismes antioxydants peut déséquilibrer la balance oxydant/antioxydant (**Christophe et Christophe, 2011 ; Papazian et Roch, 2008**).

#### **I.3.2. Les radicaux libres**

Un radical libre est défini comme toute molécule possédant un ou plusieurs électrons non appariés (**Borg et Reeber, 2004**). Cette molécule est très instable et réagit rapidement avec d'autres composants, essayant de capturer l'électron nécessaire pour acquérir la stabilité, une réaction en chaîne débute lorsqu'un radical libre attaque la molécule stable la plus proche en lui arrachant son électron, et la molécule attaquée devient elle-même un radical libre (**Martinez-Cayuela, 1995**).

#### **I.3.3. Action biologique des radicaux libres**

Les RL réagissent particulièrement sur les macromolécules lipidiques, protéiques, glucidiques et nucléiques. La réaction initiale stimule d'autres réactions, ce qui accroît la production de radicaux libres. Le résultat de ces perturbations est un dysfonctionnement cellulaire menant à des désordres inflammatoires, à des troubles immunologiques, à des problèmes neurologiques, à des mutations génétiques et au vieillissement (**Poortmans et Boisseau, 2003**).

### **I.4. Les espèces réactives de l'oxygène**

Parmi les espèces radicalaires les plus intéressantes se trouvent les espèces réactives de l'oxygène (ERO) qui sont des radicaux libres qui dérivent de la molécule d'oxygène, par addition d'un électron. Les principales espèces réactives de l'oxygène sont: le radical superoxyde ( $O_2^{\cdot-}$ ), le radical hydroxyle ( $\cdot OH$ ), le monoxyde d'azote ( $NO^{\cdot}$ ), et aussi certains dérivés oxygénés réactifs non radicalaires dont la toxicité est importante tels que le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) et le peroxydinitrite ( $ONOO^-$ ) (**Borg et Reeber, 2004 ; Gutteridge, 1993**).

### **I.5. Les antioxydants**

Les antioxydants sont des agents qui réagissent facilement avec les substances oxydantes pour les inactiver et les éliminer, ou diminuer leur production. Ils sont fonction des apports alimentaires (vitamines, sels minéraux, flavonoïdes,...) qui fournissent des antioxydants exogènes et de la production par l'organisme d'antioxydants endogène (enzymes, protéines, bilirubine, acide urique, etc.). La plupart des antioxydants peuvent être divisés en 2 groupes : hydrophobes ou hydrophiles. Les hydrophobes constitués par les vitamines A, E, les flavonoïdes, l'ubiquinol (Coenzyme Q10), la bilirubine, la mélatonine, qui agissent essentiellement sur la protection des milieux lipidiques. Les hydrophiles comme le glutathion, l'acide urique, la vitamine C, les thiols, les protéoglycans et l'acide hyaluronique, qui protègent contre l'oxydation des lipides, des protéines, des sucres, et de l'ADN dans les milieux liquides comme le sang, les liquides interstitiels et le cytosol (**Halliwell, 1991 ; Wolinsky, 1998 ; Koolman et al., 1999 ; Benitez et al., 2002 ; Vergani et al., 2004 ; Sayre et al., 2005 ; Kirschvink et al., 2008 ; Browne et al., 2008**).

#### **I.5.1. Mécanismes d'action des antioxydants**

Les mécanismes d'action des antioxydants sont divers, incluant le captage de l'oxygène singulier, la désactivation des radicaux par réaction d'addition covalente, la réduction de radicaux ou de peroxydes, la chélation des métaux de transition (**Favier, 2006**).

#### **I.5.2. Les antioxydants endogènes**

Ce sont des enzymes capables de transformer les radicaux libres en dérivés inoffensifs. La superoxyde dismutase (SOD) transforme l'anion superoxyde en eau oxygénée, ce produit toxique va être ensuite dégradé par la catalase et la glutathion peroxydase (**Poortmans et Boisseau, 2003**).

#### **I.5.3. Les antioxydants exogènes**

Ils sont présents dans l'alimentation, comme les vitamines C et E, les caroténoïdes, les polyphénols, les flavonoïdes, les tanins et le sélénium. D'autres sont des dérivés phénoliques d'origine synthétique (butylhydroxyanisole, butylhydroxytoluène, propylgallate) qui agissent comme la vitamine E (**Allane, 2009**).

Les activités chimiques des polyphénols en terme de leurs propriétés réductrices prédisent leur potentiel pour une action antioxydante (**Rice-Evans et al., 1997**) due à leur capacité à piéger les ERO, donner des atomes d'hydrogène ou des électrons, chélater les ions métalliques (**Tsao et Deng, 2004 ; Balasundram et al., 2006 ; Rodrigo et Bosco, 2006**) et moduler l'activité des enzymes (**Hagerman et al., 1998 ; Moure et al., 2001**).

### **I.6. L'activité antioxydante des algues marines**

Pendant les quatre dernières décennies, de nouveaux composés ont été isolés à partir des algues marines et de nombreuses substances ont été déterminées comme étant des molécules intéressantes de forte activité biologique (**Iwamoto et al., 1998 ; Iwamoto et al., 1999 ; Iwamoto et al., 2001**). Ces végétaux représentent une source potentielle d'antioxydants naturels (**Matanjun et al., 2008 ; Li et al., 2007 ; Nagai et Ykimoto, 2003**). Ils peuvent contribuer dans les mécanismes de défense contre le stress oxydatif. Plusieurs molécules bioactives ont été isolées et identifiées à partir des algues marines (**Aneiros et Garateix, 2004 ; Vairappan, 2003 ; Mundt et al., 2001 ; Vairappan et al., 2001**), dont la plupart contiennent des composés phénoliques tels que les catéchines et les flavonoïdes (**Yoshie-Stark et al., 2003 ; Santoso et al., 2002 ; Yoshie et al., 2000**), les phlorotannins (**Koivikko et al., 2007**), les tocophérols (vitamines E), et l'acide ascorbique (Vitamine C) connus pour leur activité antioxydante (**Ragubeer et al., 2010 ; Al-Amoudi et al., 2009 ; Wang et al., 2009 ; Kuda et al., 2005 ; Richard, 2004**).

Les algues rouges sont considérées comme une importante source de beaucoup de métabolites biologiquement actifs par rapport à d'autres classes d'algues (**El Gamal, 2009**).

### **I.7. Les composés phénoliques (polyphénols)**

Les composés phénoliques sont des métabolites secondaires des végétaux. Ils peuvent être définis comme des molécules indirectement essentielles à la vie des plantes (d'où la dénomination de métabolites secondaires). Par opposition aux métabolites primaires qui alimentent les grandes voies du métabolisme basal, ils sont essentiels dans l'interaction de la plante avec son environnement (**Urquiaga et Leighton, 2000**).

Ces composés ont tous en commun la présence d'un ou de plusieurs cycles benzéniques portant une ou plusieurs fonctions hydroxyles. La structure des composés phénoliques naturels varie depuis les molécules simples (acides phénoliques simples)

vers les molécules les plus hautement polymérisées (tanins condensés), avec plus de 8000 structures phénoliques identifiées (**Urquiaga et Leighton, 2000**).

Les composés phénoliques peuvent constituer des signaux de reconnaissance entre les plantes, ou bien lui permettant de résister aux diverses agressions vis-à-vis des organismes pathogènes. Ils participent de manière très efficace à la tolérance des végétaux à des stress variés, donc ces composés jouent un rôle essentiel dans l'équilibre et l'adaptation de la plante au sein de son milieu naturel. D'un point de vue thérapeutique, ces molécules constituent la base des principes actifs que l'on trouve dans les plantes médicinales (**Macheix et al., 2005**).

### **I.7.1. Les acides phénoliques**

Les acides phénoliques font partie des formes les plus simples des composés phénoliques (**Chanforan, 2010**). Ce sont de puissants antioxydants qui peuvent piéger les ERO et chélatent les métaux de transition (**Barreira et al., 2008**). Leur activité dépend du nombre et de la position des groupements hydroxyles en relation avec le groupement fonctionnel carboxylique. L'activité antioxydante des acides phénoliques augmente avec l'augmentation du degré d'hydroxylation (**Balasundram et al., 2006**).

### **I.7.2. Les flavonoïdes**

Les flavonoïdes constituent un groupe de plus de 6000 composés naturels qui sont quasiment universels chez les plantes vasculaires. Ils constituent des pigments responsables des colorations jaune, orange, et rouge de différents organes végétaux (**Ghedira, 2005**). Tous les flavonoïdes possèdent la même structure de base (C6-C3-C6), ils contiennent quinze atomes de carbone dans leur structure de base: deux cycles aromatiques A et B à six atomes de carbone liés avec une unité de trois atomes de carbone qui peut ou non être une partie d'un troisième cycle C (**Tapas et al., 2008**).

Les flavonoïdes peuvent être subdivisés en plusieurs classes dont les plus importantes sont: les flavones, isoflavandiols, flavanols, flavondiols, auronnes, chalcones, anthocyanines (**Effendi et al., 2008**). Ces composés phénoliques sont des agents antioxydants capables de piéger les RL en agissant comme des donneurs d'hydrogène et d'électrons (**Pietta, 2000 ; Lugasi et al., 2003 ; Lee et al., 2007**).

### **I.7.3. Les tannins**

Les tanins sont des substances polyphénoliques de structure variée, de saveur astringente ayant en commun la propriété de tanner la peau, cette aptitude est lié à leur propriété de se combiner aux protéines. Leur poids moléculaire est compris entre 500 et 3000 Daltons (**Paris et Hurabielle, 1981**). Les tannins condensés et hydrolysables sont 15 à 30 fois plus efficaces que les phénols simples (**Hagerman et al., 1998**).

# *Matériels et méthodes*

## II. Matériel et méthodes

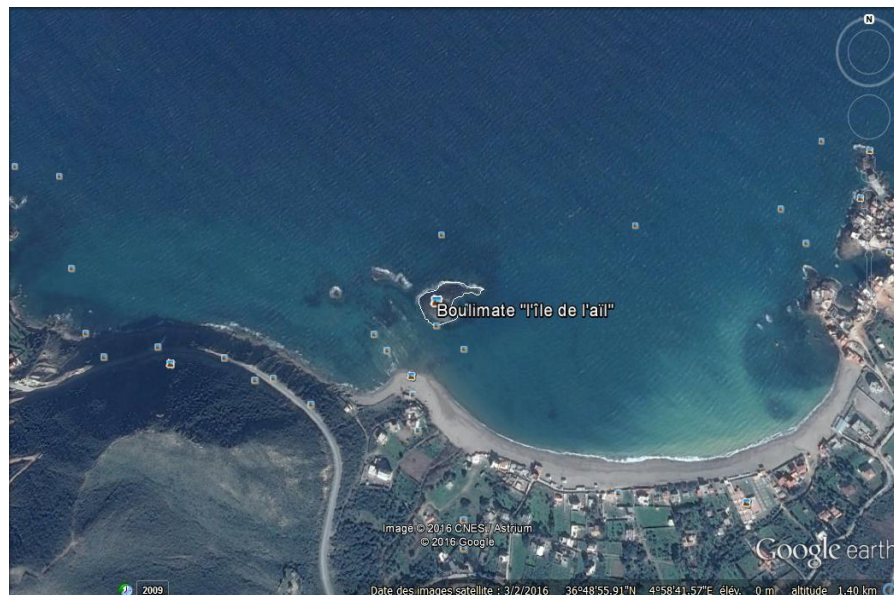
### II. 1. Matériel biologique

#### II. 1.1. Matériel végétal (L'algue)

##### a. Echantillonnage

- Site d'étude

La récolte des échantillons de *Peyssonnelia sp* a été effectuée pendant le mois d'Octobre 2015 à l'Ilot Tiskerth (Ilot de l'ail) ( $36^{\circ}48'N$ ,  $4^{\circ}58'E$ ) dans la région de Boulimat, à 16,4 Km à l'Ouest de la ville de Béjaïa. C'est une station caractérisée par un substrat rocheux, et un mode moyennement battu à calme.



**Figure 02.**Image satellite de la station de récolte (Google Earth, 2016).

##### b. La récolte

Les échantillons de l'algue *Peyssonnelia sp* ont été récoltés manuellement sur des supports rocheux par le Dr Djenidi et Mme Fellah. La récolte a été effectuée sur une ceinture de profondeur allant de 0 à 3 m. Les échantillons récoltés ont été placés dans des sacs en plastiques contenant de l'eau de mer.

Au niveau de laboratoire, les échantillons d'algue ont été triés à main pour écarter les plantes épiphytes et les organismes parasites, lavés à l'eau douce plusieurs fois et un dernier



rinçage a été fait avec de l'eau distillée. Les échantillons ont été mis à l'ombre à température ambiante jusqu'à la déshydratation complète. Après séchage à l'étuve à 40°C, les échantillons ont été coupés en petits morceaux, broyés puis tamisé pour obtenir une poudre très fine (de diamètre inférieur à 125 µm) avec l'aimable collaboration de la Faculté de Sciences et Technologie de l'Université de BBA et de l'Université de Béjaia. La poudre a été conservée dans des flacons opaques jusqu'à son utilisation ultérieure.

### **c. Préparation de l'extrait aqueux**

Les polyphénols sont extraits par macération de 500 mg de poudre algale dans 50 ml d'eau distillée sous agitation. Après 1 heure, le mélange a été filtré et conservé.

### **II. 1.2. Les animaux**

Les animaux utilisés sont des rats de la souche Wistar. Les 40 femelles et 40 mâles, provenant de l'Institut Pasteur d'Alger, pesaient au début de l'expérimentation, entre 150 et 280g.

- **Elevage**

Les rats ont été élevés dans un local désaffecté qui nous a servi d'animalerie et qui nous a été gracieusement prêté personnellement par M. le Doyen de la Faculté des Sciences et Technologie de l'Université de BBA.

Ils ont été logés dans des cages en plastique tapissées d'une litière composée de copeaux de bois. Les cages ont été nettoyées et la litière changée une fois tous les deux jours. Les rats ont été acclimatés à une température moyenne de 30°C, et ont été nourris d'un aliment acheté dans le commerce à base de maïs, son de blé, remoulage et soja. L'eau leur est fournie *ad libitum* dans des biberons.

### **II.2. Formation des lots expérimentaux**

Après une période d'adaptation de deux semaines les rats mâles ont été pesés et répartis en 8 lots expérimentaux de 5 animaux chacun, ce qui fait au total 40 rats mâles :

Lot Témoin (n = 5).

Lot M (n = 5).

Lot L (n = 5).

Lot L+BCG (n = 5).

Lot L+M+BCG (n = 5).

Lot CMS (n = 5).

Lot CMS +BCG (n = 5).

Lot CMS+M+BCG (n = 5).

Pour les femelles, la même répartition a été réalisée : 8 lots de 5 rattes, avec des traitements et des manipulations identiques.

### II. 3. Application du traitement

#### II. 3.1. Extrait de l'algue

Une injection quotidienne par voie intra-péritonéale d'extrait d'algue à une dose de 15mg/kg de rat est administrée. Les rats témoins n'ont reçu aucune injection.

#### II. 3.2. L'adjuvant

L'adjuvant est une substance qui augmente, stimule, active, renforce, ou module la réaction immunitaire au niveau cellulaire ou humoral, notamment la réponse immunitaire innée. Nous avons utilisé ici le BCG comme adjuvant.

Le BCG est un vaccin BCG lyophilisé provenant de la culture de la sous-souche Connaught du bacille de Calmette Guérin, une souche atténuée du *Mycobacterium bovis* (Karlson et Lessel, 1970), en suspension dans du glutamate monosodique. Les cultures de BCG sont répandues sur un milieu de croissance de Sauton, ensuite mélangées avec du glutamate monosodique lyophilisé. Les cultures du BCG sont viables après reconstitution. Le vaccin BCG est fourni en fioles multi-doses accompagnées d'un diluant composé d'une solution saline stérile tamponnée avec du phosphate contenant 0,025% de polysorbate 80. La concentration du vaccin reconstitué est de  $8 \times 10^5$  à  $32 \times 10^5$  unités formant des colonies (UFC) par dose pour adulte de 0,1 mL (= 0,1 mg BCG).

Le vaccin, qui nous a été aimablement fourni par l'Hôpital militaire de Ain Naadja d'Alger, est fabriqué par le Laboratoire serum institute of India LTD.212/2, Hadapsar, Pune411 028, India. La dose de BCG utilisée, de  $10^7$  UFC / rat, a été sélectionnée en fonction des indications fournies par (Moreau et al., 2008).

### Administration du BCG

Le vaccin a été administré par voie intradermique (ID) au 18<sup>ème</sup> jour du CMS à un volume de 0.02 ml / rat, pour les lots CMS et au 5<sup>ème</sup> jour de ligature à un volume de 0,02 ml / rat, pour les rats ligaturés.

### II. 4. La détermination de la dose d'extrait d'algue (*Peyssonnelia sp*)

Le Test de la nage forcée (Forced swimming test) est un test fréquemment utilisé en pharmacologie et en neuro-sciences pour examiner le comportement dépressif. Pour cela nous l'avons choisi pour déterminer la dose qui montre l'état le moins dépressif. Un essai de 3 doses différentes a été appliqué : 15mg / kg de rat, 20 mg /kg de rat et 25 mg /kg de rat. Les rats vont subir 2 sessions de tests, espacées de 24 heures : le pré-test (d'une durée de 15 minutes) et le test (5 minutes).

L'extrait d'algue est injecté par voie intra-péritonéale. Les rats reçoivent une première injection ½ heure après le pré-test, une seconde injection 5 heures avant le test, et enfin une 3<sup>ème</sup> injection une heure avant le test. Les rats sont replongés dans l'aquarium pendant 5 minutes filmées, au cours desquelles le temps d'immobilité est calculé. Plus le temps d'immobilité est court, et plus il témoigne d'un comportement moins dépressif. La dose qui montre l'état le moins dépressif est 15mg /kg de rat.

### II. 5. Le stress chronique léger ou Chronic mild stress (CMS)

Le modèle du Chronic mild stress (CMS) a été décrit à l'origine par (**Willner et al. 1987**). Les lots CMS ; CMS+BCG et CMS+BCG+M ont été soumis à 37 jours de stress chronique léger. Les facteurs de stress qui ont été utilisés sont : privation de nourriture, privation d'eau, nage forcée, lumière clignotante, isolement, litière humide et litière humide à 4°C. Les rats témoins sont conservés intacts dans leurs cages pendant les 37 jours du test, avec accès libre à la nourriture et à l'eau. La liste et durée des agents de stress utilisés pendant le stress chronique (CMS) est présentée dans le Tableau I.

**Tableau I.** Liste et durée des agents de stress utilisés pendant le stress chronique léger.

| Jours | Stress utilisé     | Durée |
|-------|--------------------|-------|
| Jour1 | Privation de l'eau | 24h   |

|        |                         |       |
|--------|-------------------------|-------|
| Jour2  | Privation de nourriture | 24h   |
| Jour3  | Isolement               | 24h   |
| Jour4  | Isolement               | 24h   |
| Jour5  | Isolement               | 24h   |
| Jour6  | Lumière clignotante     | 3h    |
| Jour7  | Privation de nourriture | 24h   |
| Jour8  | Nage forcée             | 10min |
| Jour9  | Litière humide          | 1h    |
| Jour10 | Privation de l'eau      | 24h   |
| Jour11 | Aucun stress            | -     |
| Jour12 | Aucun stress            | -     |
| Jour13 | Litière humide+4°C      | 2h    |
| Jour14 | Lumière clignotante     | 2.5h  |
| Jour15 | Privation de nourriture | 24h   |
| Jour16 | Nage forcée             | 15min |
| Jour17 | Isolement               | 24h   |
| Jour18 | Isolement               | 24h   |
| Jour19 | Isolement               | 24h   |
| Jour20 | Privation de l'eau      | 24h   |
| Jour21 | Privation de nourriture | 24h   |
| Jour22 | Lumière clignotante     | 3h    |
| Jour23 | Litière humide          | 1h    |
| Jour24 | Isolement               | 24h   |
| Jour25 | Isolement               | 24h   |
| Jour26 | Isolement               | 24h   |
| Jour27 | Nage forcée             | 10min |
| Jour28 | Lumière clignotante     | 3.5h  |
| Jour29 | Aucun stress            | -     |
| Jour30 | Privation de nourriture | 24h   |
| Jour31 | Litière humide          | 1h    |
| Jour32 | Lumière clignotante     | 2h    |
| Jour33 | Privation de l'eau      | 24h   |
| Jour34 | Litière humide+4°C      | 2h    |

|        |             |       |
|--------|-------------|-------|
| Jour35 | Nage forcée | 10min |
| Jour36 | Isolement   | 24h   |
| Jour37 | Isolement   | 24h   |

## II. 6. la ligature

Les rats ont subi la ligature du nerf sciatique tandis que le nerf sural est laissé intact (Zaafour *et al.*, 2015). La technique nous a été enseignée par le **Pr Frih** de l'Université d'Annaba. Le côté non opéré du rat a été utilisé comme contrôle.

Les rats ont subi une intervention chirurgicale qui consiste en une ligature du nerf sciatique (*Sciatic nerve injury*), modèle de dépression nouvellement expérimenté.

### Les étapes de la ligature

Les lots ligaturés sont (**L ; L+ BCG ; L+M+BCG**)

L'intervention chirurgicale a pour but de ligaturer le nerf sciatique afin de créer une inflammation chronique et de créer une douleur permanente chez les rats. Toutes les précautions d'asepsie et d'hygiène ont été respectées afin d'éviter des infections post-opératoires ou des lésions d'autres tissus.

Deux heures avant l'intervention chirurgicale, les animaux des lots cités vont subir une injection d'antibiotique (Ampicilline) à une dose de 0,3ml par 250g de rat.

### Anesthésie

Elle a lieu 15 minutes avant l'intervention chirurgicale.

- Les rats sont anesthésiés par injection intra-péritonéale d'un mélange de Kétamine et de Largactil injectable dans la même seringue à raison de 90% de Kétamine et 10% de Largactil.
- Rinçage des instruments avec de l'alcool.
- Epilation du champ opératoire légèrement au-dessous de la zone du genou pour la région de la hanche.

### **La chirurgie**

- L'animal est placé sur son côté droit ou gauche sur une plate-forme, avec fixation des jambes avec du ruban adhésif.
- Application d'une pommade ophtalmique sur les yeux des animaux.
- Désinfection du champ opératoire avec de l'alcool puis avec de la Bétadine.
- Incision de quelques centimètres dans la direction longitudinale proximale du genou.
- Ouverture de la peau par dissection à l'aide de ciseaux stérilisés.
- Séparation de la couche musculaire par dissection juste à côté du vaisseau sanguin visible, à proximité du fémur. Les couches musculaires sont facilement séparées sans saignement, révélant le nerf sciatique droit ou gauche en dessous du muscle.
- Recherche du nerf sciatique.
- Création de deux nœuds serrés chirurgicaux autour du nerf sciatique.
- Ajout d'une goutte d'anesthésiant local.
- Suture de muscle par la création d'un seul nœud.
- Suture de la peau par la création de 2 nœuds 2 à 3 fois.
- Nettoyage avec de la Bétadine.
- Ajoute de poudre cicatrisante.

### **Période post-opératoire**

- Le rat opéré est placé dans une cage propre sous une serviette dans une position confortable à la température ambiante.
- L'eau et la nourriture sont rendus facilement accessibles à l'animal opéré.
- Injection intra-péritonéale d'antibiotique à une dose 0,3ml par 250 g de rat pendant cinq jours après la chirurgie.

### **II. 7. Tests comportementaux**

Les tests comportementaux les plus utilisés, visant à évaluer les capacités motrices, cognitives et émotionnelles des animaux dans notre travail, sont la nage forcée (FST, Forced swimming test), le labyrinthe en croix surélevée (Elevated Plus Maze), le champ ouvert (Open Field) et le test de préférence sucrée. Le comportement des animaux a été filmé et enregistré à l'aide de caméras vidéo.

### II. 7.1. Le test de la nage forcée (Forced Swimming Test)

- **Principe**

La FST ou Forced swimming test, est un modèle comportemental qui permet de prédire l'efficacité d'un traitement antidépresseur (**Porsolt et al., 1977**). Ce test permet également de mesurer le degré d'état de dépression ou plus précisément de l'état de résignation ou de motivation de l'animal.

- **Procédure**

Le test consiste à placer individuellement le rat dans un aquarium de **40 cm** de haut sur **30 cm** de large. Ces dimensions permettent de s'assurer que le rat ne pourra pas s'enfuir en s'agrippant aux bordures du dispositif. L'aquarium est rempli d'eau à 25C°. La hauteur de l'eau atteint **35 cm**, pour s'assurer que le rat ne se serve pas de ses membres inférieurs pour se maintenir à la surface, et donc l'obliger à nager.

La FST se déroule chez le rat en deux phases, le pré-test et le test, séparées par un intervalle de 24 heures au cours duquel le traitement est administré. Lors du pré-test, le rat est placé pendant 15 minutes dans l'aquarium rempli d'eau. Le jour suivant, l'animal est replongé dans l'aquarium pendant 5 minutes (**Porsolt et al., 1978**).

- **Variables mesurées**

- Le temps d'immobilité : Indique que l'animal se laisse mourir.
- Le temps d'escalade : Indique la voie sérotoninergique.
- Le temps de nage : Indique la voie noradrénergique ou dopaminergique.



**Figure 03.** Dispositif du test de la nage forcée

## II. 7.2. Le Labyrinthe en croix surélevée (Elevated Plus Maze Test)

- **Principe**

Le labyrinthe en croix surélevée est l'un des tests d'anxiété les plus utilisés chez les rongeurs. Il est basé sur les travaux de (**Montgomery, 1955**) et a été validé chez le rat par (**Pellow et al., 1985**). Le dispositif consiste en un labyrinthe surélevé à quatre branches avec deux bras ouverts et deux bras fermés. L'exploration de rat dans les bras ouverts témoigne d'un comportement moins anxieux. A l'encontre, plus l'animal est localisé dans les bras fermés, plus son comportement est désigné comme anxieux.

- **Dispositif expérimental**

Le dispositif est constitué de 2 bras ouverts (**100 x 10 cm**) perpendiculaires à 2 bras fermés (**100 x 10 cm**) et d'une zone centrale neutre à l'intersection des 4 bras. Le labyrinthe est surélevé à **50 cm** du sol.

- **Procédure**

L'essai commence après la mise en place de l'animal dans la zone centrale, la tête dirigée vers le bras fermée qui est la même pour tous les rats. Les animaux sont filmés pendant 5 minutes sous lumière blanche. La planche du labyrinthe ainsi que les parois des bras fermés sont nettoyés avec l'alcool et séchés après le passage de chaque animal.

- **Variables mesurées**

- Le temps passé dans la zone centrale du dispositif : Activité locomotrice réduite.
- Nombre d'estimations de la profondeur : Capacité d'exploration du rat.
- temps passé dans les bras ouverts : Animal peu anxieux.
- Le temps passé dans les bras fermés : Animal très anxieux.





**Figure 04.** Dispositif du Plus Maze Test

### II.7.3. Le test des champs ouverts (Open Field Test)

- **Principe**

Le test de l'Open Field, initialement décrit par (**Hall, 1934**), permet d'évaluer l'activité locomotrice et exploratoire ainsi que l'état émotionnel de l'animal. Ce test indique respectivement l'activité locomotrice et le comportement anxieux. Ce dernier est d'autant plus prononcé quand le rat passe plus de temps dans la zone périphérique. Quant à la zone centrale, son exploration représente un signe de moindre anxiété.

- **Dispositif expérimental**

Le dispositif est constitué d'une base entourée par des parapets en plexiglas dont les mesures sont respectivement de (**100×100 cm**) et de **40 cm** de hauteur. Le plancher est sous forme de carrés de (**14,28 × 14,28 cm**) de côté. Il a été divisé en 3 zones : zone centrale, zone médiane et zone périphérique.

#### **Procédure**

L'essai commence après la mise en place de l'animal au centre du dispositif et ses déplacements sont filmés pendant 5 minutes. Le dispositif est nettoyé avec l'alcool et séché après le passage de chaque animal.

- **Variables mesurées**

- Le temps passé dans la partie centrale : Animal peu anxieux.
- Le temps passé dans la partie périphérique : Animal anxieux.

- La distance parcourue : Estimation de l'activité locomotrice.
- Le temps de redressement : Activité exploratrice.
- Le nombre de passages au centre du dispositif : Animal peu anxieux.



**Figure 05.** Dispositif de l'Open Field Test

### II.8. Test de la préférence sucrée

Le test de préférence sucrée a été réalisé en se basant sur la littérature (**Casarotto et Andreatini, 2007**). Tous les rats ont été soumis à 24 h d'exposition forcée d'habituation à une solution contenant 1% de saccharose, au cours de laquelle la solution de saccharose était le seul liquide disponible pour la consommation avec une privation de nourriture, suivie d'un jour d'accès libre à la nourriture et à l'eau.

Durant le test de la préférence sucrée, les rats soumis pendant 1h à un libre choix entre 2 bouteilles, l'une avec une solution de saccharose à 1% et une autre avec de l'eau claire. Les deux bouteilles sont pesées avant et après la consommation. La préférence sucrée est calculée selon la formule suivante:

Préférence sucrée= [Consommation de l'eau sucrée : sucrose / Consommation de l'eau sucrée sucrose+eau douce] X100.

### II.9. Prélèvements sanguins

Le prélèvement sanguin est réalisé selon le protocole expérimental employé par (**Weiss et al., 2000**) et modifié par (**Descat, 2002**), tous les 10 jours. La ponction du sinus rétro-orbitaire a été réalisée sous anesthésie. L'animal anesthésié est maintenu d'une main en décubitus latéral, et tenu par la peau du cou. La pression du pouce sur le cou, derrière l'angle de la mâchoire, permet de réaliser une compression de la veine jugulaire, et donc

une stase veineuse vers la tête favorisant le remplissage du sinus rétro-orbitaire. En effectuant une légère traction sur la paupière supérieure avec l'index, il se crée une exophtalmie facilitant le prélèvement du sang à l'aide d'un tube capillaire. L'extrémité du tube est introduite lentement dans l'angle latéral de l'œil. La progression à travers les tissus est facilitée en imprimant une légère rotation du tube. Dès que l'on atteint le plexus veineux, le sang jaillit dans l'espace périorbitaire, et monte par capillarité dans le tube.

Un autre prélèvement se fait avant le sacrifice : le sang est récupéré dans des tubes à EDTA pour la formule de numération sanguine et les paramètres immunologiques (FNS).



**Figure 06.** prélèvement de sang

### **II.10. Sacrifice et prélèvement des organes**

A l'issue de la période expérimentale, les animaux sont pesés, sacrifiés puis ouverts ventralement pour le prélèvement des organes. Le cerveau est prélevé et pesé. La rate, les testicules et les glandes surrénales sont fixés dans le Formol afin de réaliser des coupes histologiques.



**Figure 07.** Dissection et prélèvement des organes

### **II.11. Etude histologique**

La réalisation des coupes histologiques a été effectuée au niveau du Laboratoire d'anatomie pathologique de l'Hôpital de Bordj Bou Arreridj et sont lisez par le Docteur Benbachr Faical. Le protocole histologique est réalisé selon la technique classique de (Martoja et Martoja ,1967). La coloration est faite à l'Hématoxyline-Eosine.

### **II.12. Etude statistique**

Nos résultats sont présentés sous forme de moyenne  $\pm$  écart-type. De plus, ils ont fait l'objet d'une analyse de la variance ANOVA1 grâce au logiciel Graph Pad Prism 7 utilisé pour faire l'analyse statistique suivie par le test Tukey.

II.13. Protocole expérimental

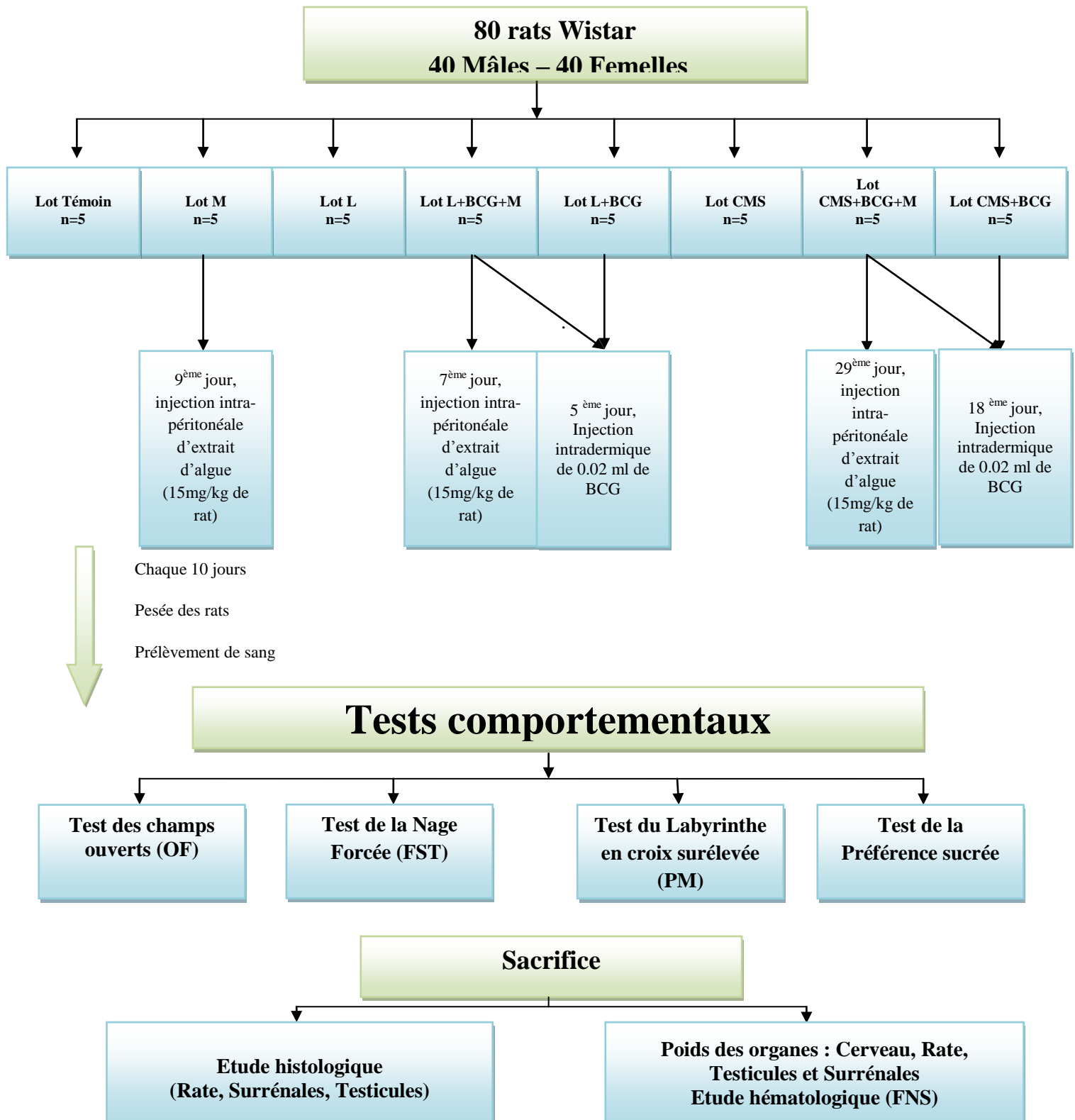


Figure 08. Protocole expérimental

# *Résultats*

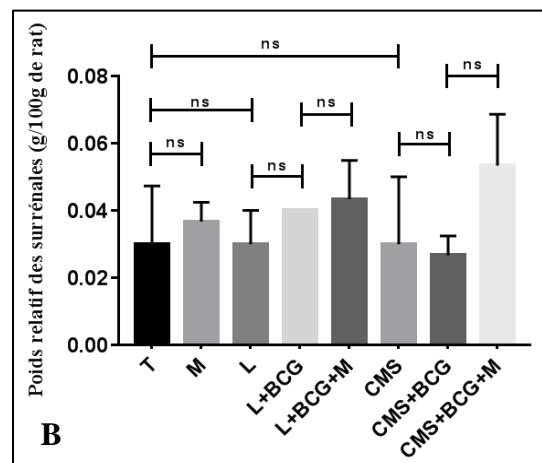
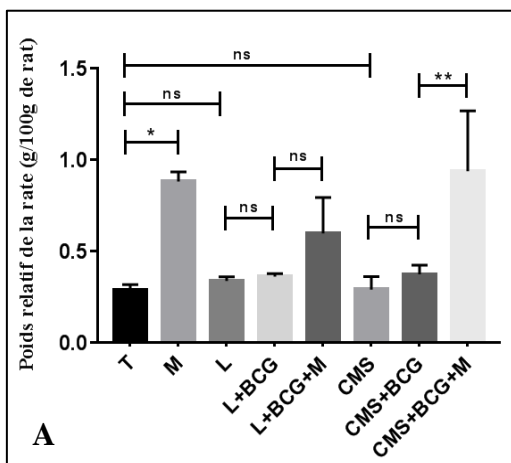
### III. Résultats

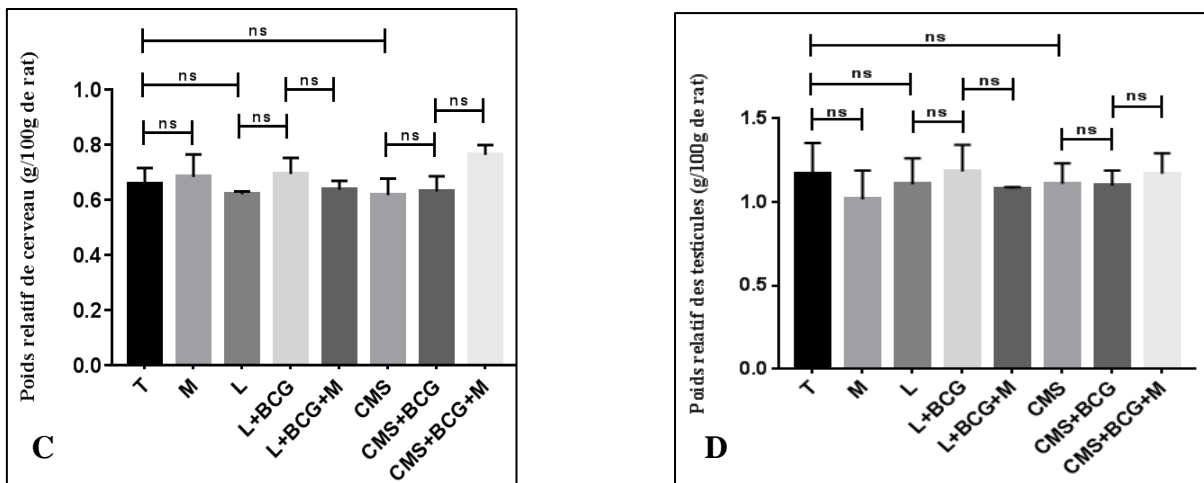
#### III.1. Poids relatif des organes

##### III.1.1. Poids relatif moyen des organes chez les rats mâles

La Figure 09 donne les résultats du poids moyen relatif (g) des organes pour les rats mâles des différents lots expérimentaux. elle ressort que le poids de la rate montre une augmentation significative ( $P \leq 0,05$ ), chez les rats du lot M par rapport au lot Témoin . D'autre part, le poids de la rate ne montre aucune différence significative entre le lot L et le lot L+BCG et entre le lot CMS et le lot CMS +BCG .

En ce qui concerne les glandes surrénales, le cerveau et les testicules les résultats ne montrent presque aucun changement lot Témoin et les autres lots, ce qui prouve que l'extrait d'algue, le BCG et le stress n'ont eu aucun effet sur les glandes surrénales, le cerveau et les testicules.





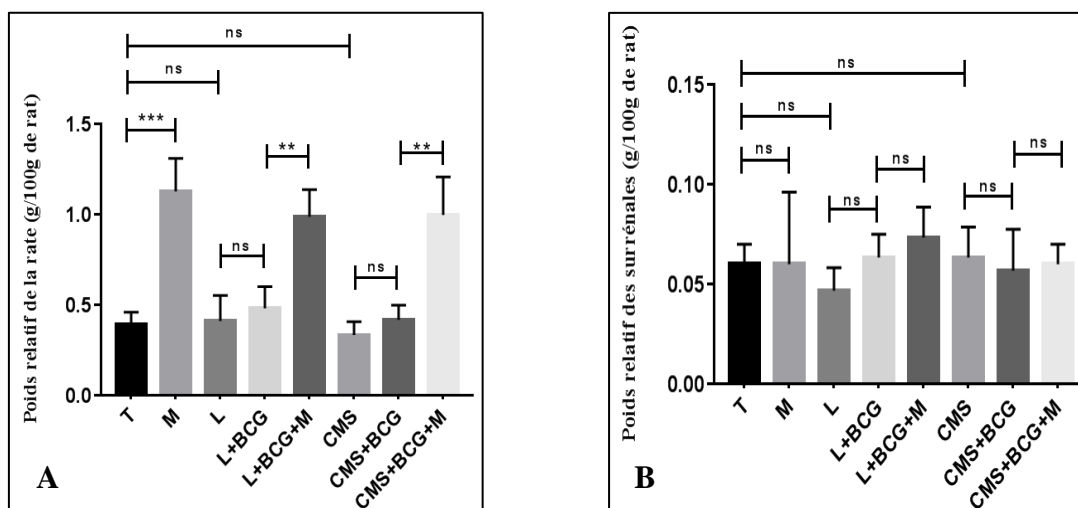
**Figure 09.** Poids relatif moyens des organes (g /100g de rats) chez les rats mâles des différents lots expérimentaux (n=5). (A) Rate; (B) Glandes surrénales; (C) Cerveau; (D) Testicules.

(ns= non significatif ; \*  $P \leq 0,05$  ; \*\*  $p \leq 0,01$  ; \*\*\*  $p \leq 0,001$ ).

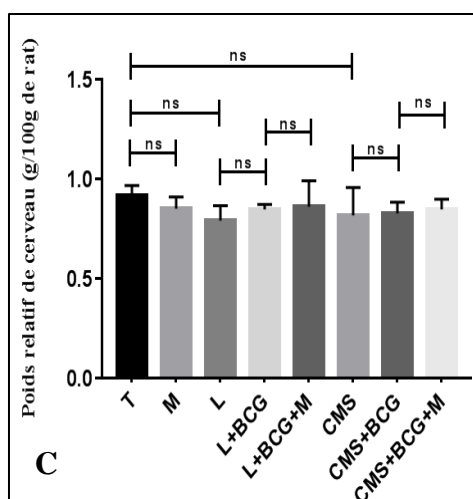
### III.1.2. Poids relatif moyens des organes chez les rats femelles

Les résultats du poids relatif moyen des organes des rats femelles des différents lots expérimentaux sont présentés dans la Figure 10. elle ressort que le poids de la rate montre une augmentation très hautement significative ( $P \leq 0,001$ ) pour les animaux du lot M par rapport au lot Témoin. Par contre, on n’observe pas de différence significative entre le lot L et le lot L+BCG et entre le lot CMS et le lot CMS +BCG .

En ce qui concerne les glandes surrénales, le cerveau et les testicules on n’observe presque aucune différence entre le lot Témoin et les autres lots expérimentaux.







**Figure 10.** Poids relatif moyen des organes (g /100g de rats) chez les rats femelles des différents lots expérimentaux (n=5). (A) Rate; (B) Glandes surrénales; (C) Cerveau.

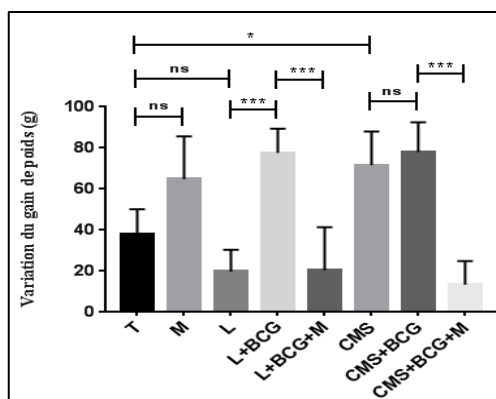
(ns= non significatif ; \*  $P \leq 0,05$  ; \*\*  $p \leq 0,01$  ; \*\*\*  $p \leq 0,001$ ).

## III.2. Variation du gain de poids corporel moyen

### III. 2.1. Chez les rats mâles

Les résultats concernant le gain de poids corporel moyen chez les rats mâles des différents lots expérimentaux sont présentés dans la Figure 11. Le lot L+BCG montre une augmentation très hautement significative; ( $P \leq 0,001$ ) du gain de poids par rapport au lot L et lot CMS+BCG montre une augmentation non significative du gain de poids corporel par rapport au lot CMS ce qui explique que l'administration du BCG au stress augmente le gain de poids corporel. D'autre part, le lot M montre une augmentation non significative du gain de poids vis-à-vis du lot Témoin .

Lot L montre une diminution non significative par rapport au lot Témoin, par contre le lot CMS montre augmentation significative; ( $p \leq 0,05$ ) par rapport au lot Témoin .



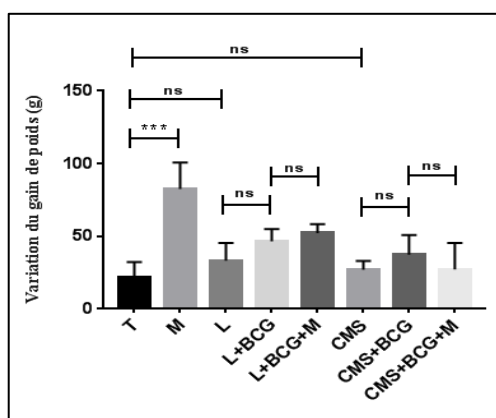
**Figure 11.** Variation du gain de poids corporel moyen (g) chez les rats mâles des différents lots expérimentaux (n=5).

(ns= non significatif ; \*  $P \leq 0,05$  ; \*\*  $p \leq 0,01$  ; \*\*\*  $p \leq 0,001$ ).

### III. 2.2. Chez les rats femelles

Les résultats concernant le gain de poids corporel moyen chez les rats femelles des différents lots expérimentaux sont donnés dans la Figure 12. Le lot M présente une augmentation très hautement significative ( $p \leq 0,001$ ) du gain de poids corporel par rapport au lot Témoin. En outre, le lot L+BCG, CMS+BCG montrent une augmentation non significative du gain de poids par rapport au lot L et au lot CMS.

D'autre part lot L, CMS montrent une augmentation non significative par rapport au lot Témoin .



**Figure 12.** Variation du gain de poids corporel moyen (g) chez les rats femelles des différents lots expérimentaux (n=5).

(ns= non significatif ; \*  $P \leq 0,05$  ; \*\*  $p \leq 0,01$  ; \*\*\*  $p \leq 0,001$ ).

### III. 3. Evolution du poids corporel moyen

#### III. 3.1. Chez les rats mâles

L'évolution du poids corporel moyen des rats mâles des différents lots expérimentaux durant toute la durée de la période expérimentale, est illustrée dans le Tableau II. On remarque que la variation du poids corporel moyen des mâles est très élevée entre le début et la fin de la période expérimentale chez les animaux des lots L+BCG ( $191,40 \pm 011,80$  g;  $269,00 \pm 021,67$  g) et CMS+BCG ( $208,40 \pm 015,27$  g;  $286,40 \pm 023,47$  g) par rapport au lot L ( $259,60 \pm 022,47$  g;  $290,00 \pm 028,34$  g) et CMS ( $222,80 \pm 018,44$  g;  $292,60 \pm 025,57$  g). D'autre part, le lot L ( $259,60 \pm 022,47$  g;  $290,00 \pm 028,34$  g) et CMS ( $222,80 \pm 018,44$  g;  $292,60 \pm 025,57$  g) montrent une diminution très forte par rapport au lot Témoin ( $255,40 \pm 024,11$  g;  $293,40 \pm 028,28$  g), ce qui prouve que le stress induit une diminution du poids corporel des rats mâles.

**Tableau II.** Evolution du poids corporel moyen (g) chez les rats mâles des différents lots expérimentaux (n=5).

|                      | J 10            | J 20            | J 30            | J 40            | J 50            |
|----------------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|-----------------|
| <b>Lot Témoin</b>    | 255,40 ± 024,11 | 267,00 ± 028,57 | 260,40 ± 034,75 | 287,60 ± 030,26 | 293,40 ± 028,28 |
| <b>M</b>             | 228,50 ± 018,30 | 255,40 ± 034,79 | 265,6 ± 042,24  | 265,00 ± 042,65 | 313,40 ± 054,45 |
| <b>L</b>             | 259,60 ± 022,47 | 254,40 ± 025,38 | 266,80 ± 022,79 | 278,40 ± 028,09 | 290,00 ± 028,34 |
| <b>L+BCG</b>         | 191,40 ± 011,80 | 216,60 ± 014,62 | 237,60 ± 017,92 | 253,40 ± 017,85 | 269,00 ± 021,67 |
| <b>L + BCG + M</b>   | 261,60 ± 015,07 | 252,80 ± 013,62 | 264,00 ± 011,59 | 275,40 ± 016,86 | 288,25 ± 028,14 |
| <b>CMS</b>           | 222,80 ± 018,44 | 232,80 ± 017,88 | 261,20 ± 020,14 | 277,80 ± 022,01 | 292,60 ± 025,57 |
| <b>CMS + BCG</b>     | 208,40 ± 015,27 | 221,80 ± 016,17 | 276,00 ± 016,63 | 276,00 ± 018,93 | 286,40 ± 023,47 |
| <b>CMS + BCG + M</b> | 254,00 ± 019,13 | 256,60 ± 019,37 | 254,20 ± 021,37 | 257,60 ± 014,57 | 267,40 ± 022,08 |

### III.2. Chez les rats femelles

L'évolution du poids corporel moyen des rats femelles des différents lots expérimentaux est illustrée dans le Tableau III. Il ressort que la variation du poids corporel moyen des femelles entre le début et la fin de l'expérimentation est très élevée chez les lots L+BCG ( $171,00 \pm 005,70$  g;  $217,60 \pm 005,18$  g) et CMS+BCG ( $180,80 \pm 010,69$  g;  $218,20 \pm 007,50$  g) par rapport au lot L ( $180,20 \pm 009,81$  g;  $214,00 \pm 021,37$  g) et CMS ( $183,20 \pm 013,77$  g;  $220,00 \pm 029,94$  g). D'autre part, les lots L ( $180,20 \pm 009,81$  g;  $214,00 \pm 021,37$  g) et CMS ( $183,20 \pm 013,77$  g;  $220,00 \pm 029,94$  g) montrent une importante diminution vis-à-vis du témoin. Donc le stress diminue le poids corporel ( $159,40 \pm 015,32$  g;  $184,25 \pm 011,73$  g).

**Tableau III.** Evolution du poids corporel moyen (g) chez les rats femelles des différents lots expérimentaux (n=5).

|                      | J 10                | J 20                | J 30                | J 40                | J 50                |
|----------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|---------------------|
| <b>Témoin</b>        | $159,40 \pm 015,32$ | $165,20 \pm 102,21$ | $169,00 \pm 011,38$ | $181,25 \pm 013,23$ | $184,25 \pm 011,73$ |
| <b>M</b>             | $169,00 \pm 011,92$ | $181,20 \pm 009,18$ | $186,00 \pm 012,10$ | $198,40 \pm 007,60$ | $251,60 \pm 017,66$ |
| <b>L</b>             | $180,20 \pm 009,81$ | $189,20 \pm 009,83$ | $198,20 \pm 013,74$ | $208,60 \pm 016,07$ | $214,00 \pm 021,37$ |
| <b>L+BCG</b>         | $171,00 \pm 005,7$  | $186,60 \pm 004,72$ | $199,60 \pm 007,47$ | $209,00 \pm 006,12$ | $217,60 \pm 005,18$ |
| <b>L + BCG + M</b>   | $180,46 \pm 016,32$ | $188,00 \pm 019,93$ | $192,40 \pm 023,46$ | $214,20 \pm 020,17$ | $232,60 \pm 017,52$ |
| <b>CMS</b>           | $183,20 \pm 013,77$ | $187,80 \pm 030,65$ | $205,80 \pm 028,70$ | $220,00 \pm 029,99$ | $220,00 \pm 029,94$ |
| <b>CMS +BCG</b>      | $180,80 \pm 010,69$ | $180,60 \pm 007,33$ | $193,60 \pm 008,44$ | $214,00 \pm 009,35$ | $218,20 \pm 007,50$ |
| <b>CMS + BCG + M</b> | $182,40 \pm 013,09$ | $181,40 \pm 014,84$ | $198,40 \pm 013,35$ | $189,20 \pm 012,79$ | $228,00 \pm 038,16$ |

### III. 4. Formule de numération sanguine (FNS)

#### III. 4.1. FNS chez les rats mâles

Les analyses du sang ont donné des résultats présentés dans la Figure 13. Le lot CMS+BCG montre une diminution non significative des globules blancs par rapport au CMS+BCG+M.

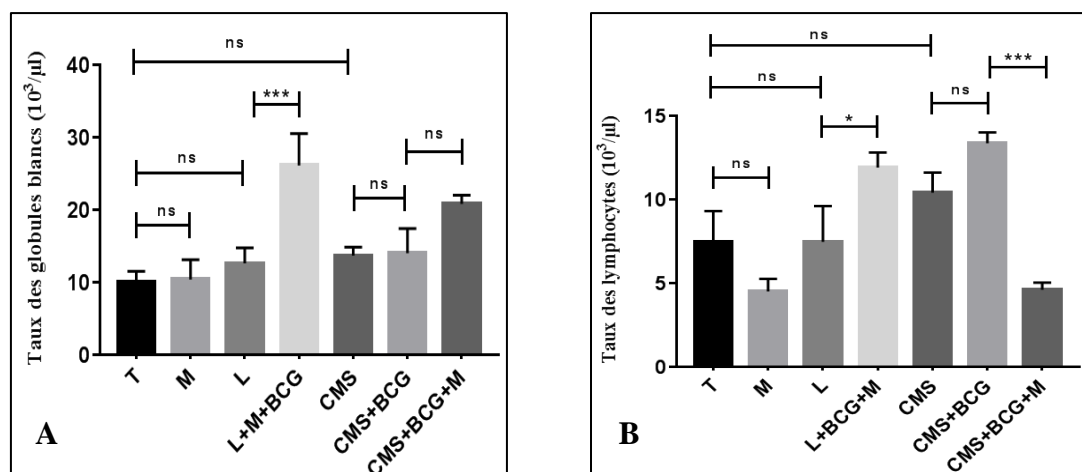
Le taux des globules rouges présentent une augmentation non significative chez les rats du lot CMS+BCG par rapport au lot CMS+BCG+M.

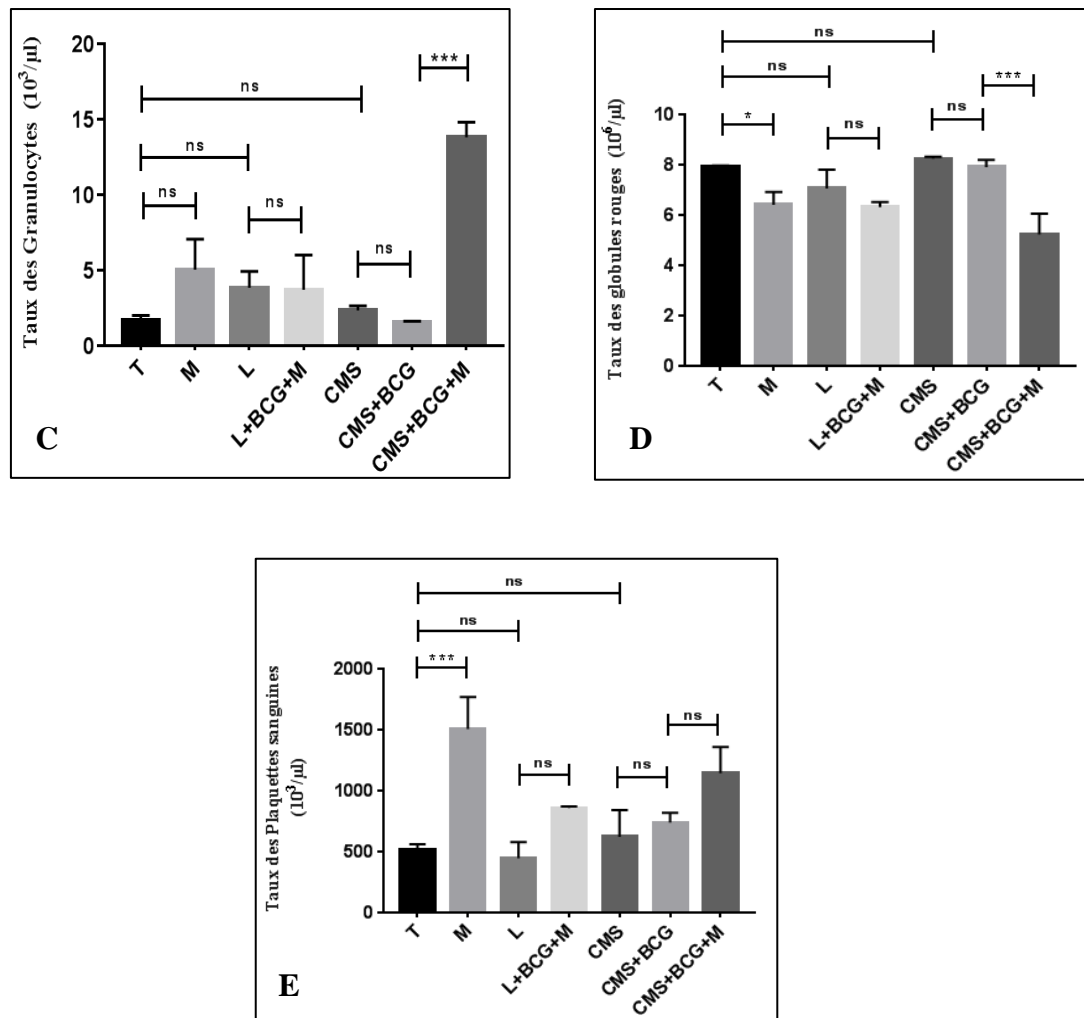
Le lot M manifeste une augmentation non significative des granulocytes par rapport au Témoin, le lot CMS présente une augmentation non significative des granulocytes par rapport au lot CMS+BCG, D'autre part lots L, CMS montrent une augmentation non significatives de taux des granulocytes par rapport au par rapport au lot Témoin

En ce qui concerne les lymphocytes, on remarque une diminution non significative chez les rats du lot M par rapport au Témoin. En revanche, le lot CMS+BCG manifeste une augmentation non significative par rapport au lot CMS, et le lot CMS+BCG+M manifeste une diminution très hautement significative ( $P \leq 0,01$ ) par rapport au lot CMS+BCG.

D'autre part lots L, CMS montrent une augmentation non significative de taux des lymphocytes par rapport au Témoin.

Enfin, le lot M montre une augmentation très hautement significative ( $P \leq 0,001$ ) du taux de plaquettes sanguines par rapport au Témoin.





**Figure 13.** Résultats de la FNS chez les rats mâles des différents lots (n=5). (A) Taux de globules blancs ( $10^3/\mu\text{l}$ ); (B) Taux de lymphocytes ( $10^3/\mu\text{l}$ ); (C) Taux de granulocytes ( $10^3/\mu\text{l}$ ); (D) Taux de globules rouges ( $10^6/\mu\text{l}$ ); Taux de plaquettes sanguines ( $10^3/\mu\text{l}$ ). (ns= non significatif ; \*  $P \leq 0,05$  ; \*\*  $p \leq 0,01$  ; \*\*\*  $p \leq 0,001$ ).

### III. 4.2. FNS chez les rats femelles

Les résultats des analyses sanguines sont présentés dans la Figure 14. Le taux de globules blancs montre une augmentation non significative chez les rats du lot M par rapport au lot Témoin, et entre le CMS+BCG par rapport au lot CMS.

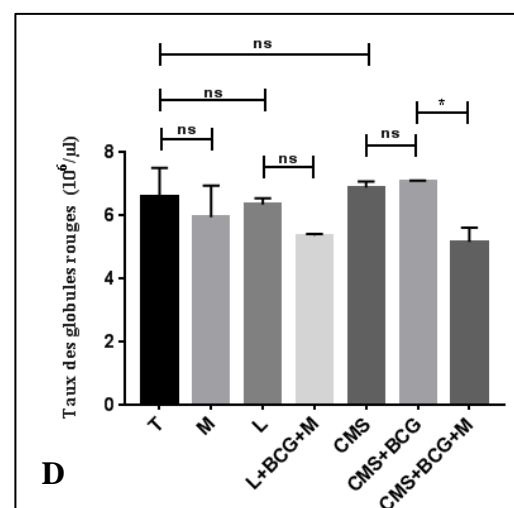
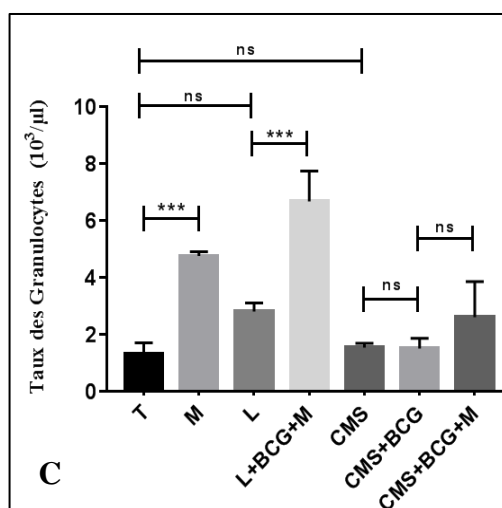
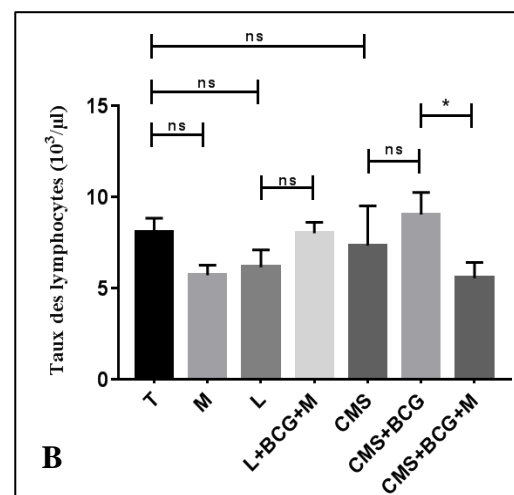
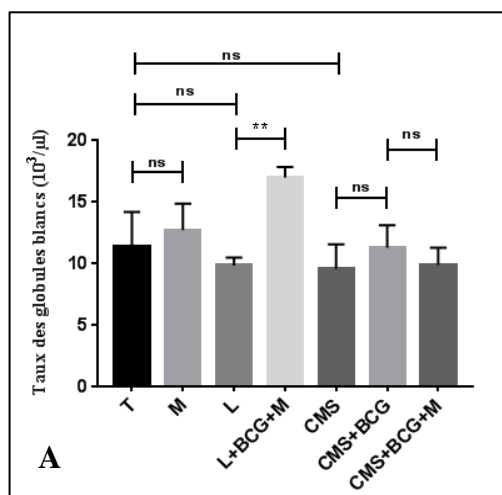
D'autre part, le lot M montre une diminution non significative des globules rouges par rapport au Témoin.

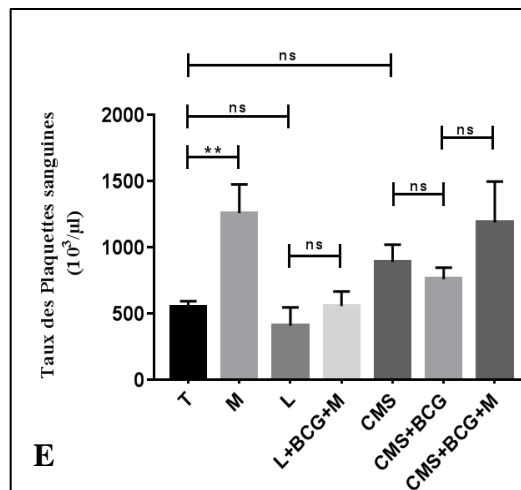
Le taux de granulocytes est augmenté de façon très hautement significative ( $P \leq 0,001$ ) chez les rats du lot M par rapport au lot Témoin et une augmentation non significative chez

les rats du lot CMS+BCG+M par rapport au lot CMS+BCG , D'autre part lot L montre une augmentation non significative de taux de granulocytes par rapport au lot Témoin.

D'autre part, le lot M marque une diminution non significative des lymphocytes par rapport au lot Témoin, le lot CMS marque une diminution non significative par rapport au lot CMS+BCG ce dernier marque une augmentation non significative par rapport au lot CMS+BCG+M et les lots L, CMS montrent une diminution non significative de taux des lymphocytes par rapport au lot Témoin.

Enfin, le lot M montre une augmentation hautement significative ( $P \leq 0,01$ ) du taux de plaquettes sanguines par rapport au Témoin, le lot CMS présente une augmentation non significative par rapport au lot CMS+BCG.





**Figure 14.** Résultats de la FNS chez les rats femelles des différents lots (n=5). (A) Taux de globules blancs ( $10^3/\mu\text{l}$ ); (B) Taux de lymphocytes ( $10^3/\mu\text{l}$ ); (C) Taux de granulocytes ( $10^3/\mu\text{l}$ ); (D) Taux de globules rouges ( $10^6/\mu\text{l}$ ); Taux de plaquettes sanguines ( $10^3/\mu\text{l}$ ).  
(ns= non significatif ; \*  $P \leq 0,05$  ; \*\*  $p \leq 0,01$  ; \*\*\*  $p \leq 0,001$ ).

### III. 5. Tests comportementaux

#### III. 5.1. La nage forcée (FST)

##### III. 5.1.1. Résultats de la FST chez les rats mâles

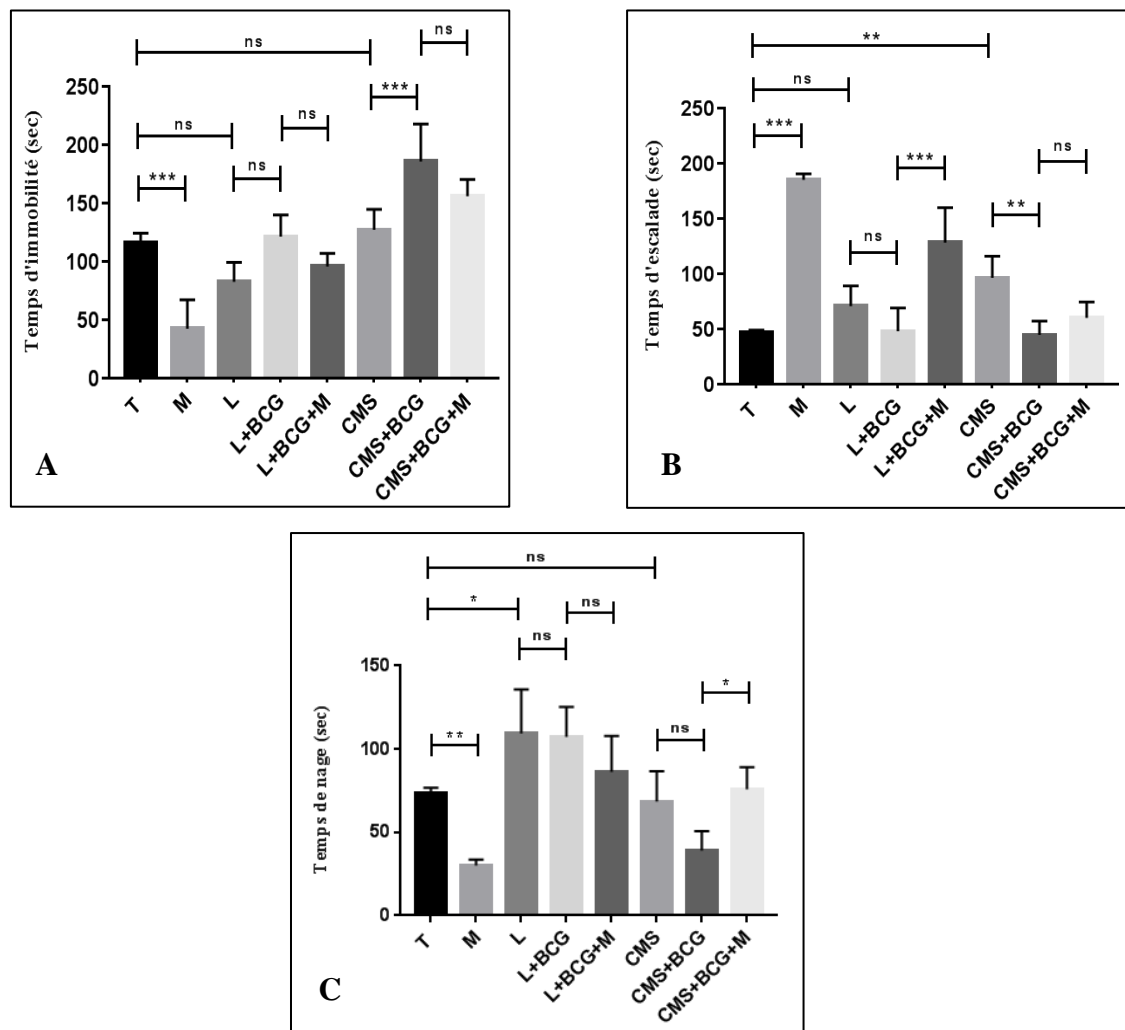
Les résultats de la nage forcée (FST), test comportemental fréquemment utilisé pour évaluer l'efficacité des antidépresseurs potentiels chez le rat, sont illustré dans la Figure 15. La mesure de temps d'immobilité durant ce test a permis d'évaluer le niveau de dépression des rats, l'augmentation du temps d'immobilité se traduisant par une très forte anxiété des animaux. Le lot M montre une diminution du temps d'immobilité par rapport au Témoin statiquement ces différences sont très hautement significatives et les lots L+BCG, CMS+BCG marquent une augmentation (respectivement : non significatives, très hautement significatives ( $P \leq 0,001$ ) de temps d'immobilité par rapport au L et au CMS, D'autre par lot L montre une diminution non significative de temps d'immobilité par rapport au lot Témoin et lot CMS montrent une augmentation non significative de temps d'immobilité par rapport au lot Témoin.

Selon l'escalade, lot M apparait une augmentation non significative de temps d'escalade par rapport au Témoin, quand c'est le temps d'escalade qui prédomine cela



implique que la voie sérotoninergique est sollicitée, d'autre part lots L+BCG et CMS+BCG marquent une diminution non significative du temps d'escalade par rapport au L et CMS.

Lot M marque une diminution de temps de la nage par rapport au Témoin cette diminution statistiquement elle est hautement significative ( $p \leq 0,01$ ), pour lot CMS+BCG marque une diminution non significative par rapport au lot CMS.



**Figure 15.** Résultats de la FST chez les rats mâles des différents lots expérimentaux (n=5).

(A) Temps d'immobilité (sec); (B) Temps d'escalade (sec); (C) Temps de nage (sec)

(ns= non significatif ; \*  $P \leq 0,05$  ; \*\*  $p \leq 0,01$  ; \*\*\*  $p \leq 0,001$ ).

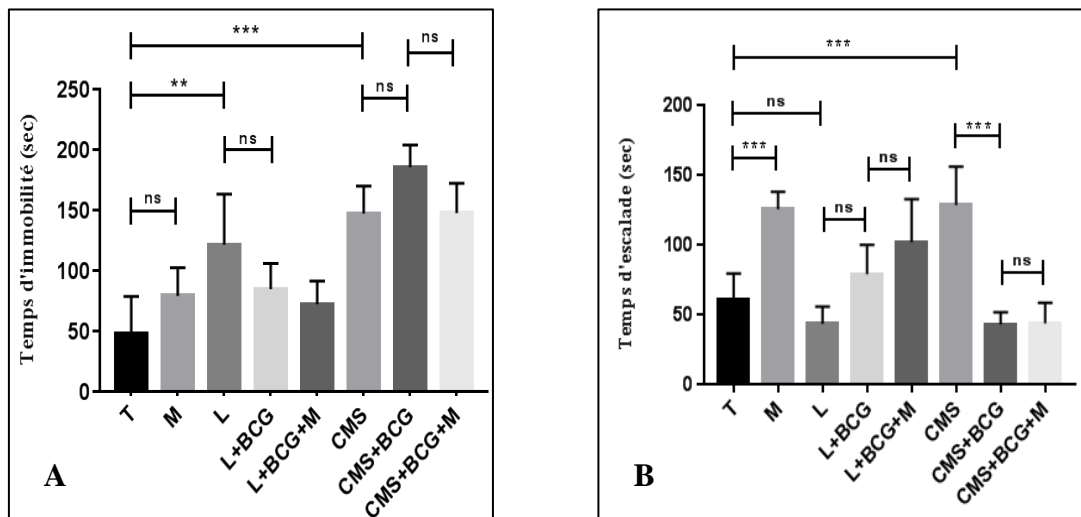
### III- 5-1-2- Résultats de la FST chez les rats femelles

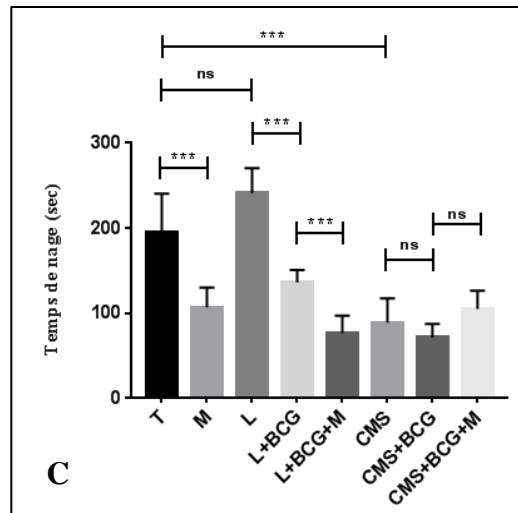
Les résultats concernant les paramètres de la nage forcée chez les rats femelles des différents lots expérimentaux dans la Figure 16. elle ressort que lot M a un temps d'immobilité très élevés par rapport au Témoin mais statistiquement elle est non significative,

pour le lot L le temps d'immobilité est très élevé par rapport au L+BCG mais cette augmentation statiquement elle est non significative, et le lot CMS a un temps d'immobilité élevée par rapport au CMS+BCG . D'autre part les lots lot L, CMS montrent une augmentation hautement significative ; très hautement significative de temps d'immobilité respectivement par rapport au lot Témoin.

Le temps d'escalade est plus élevé chez les rats de lot M par rapport au le lot Témoin statiquement cette augmentation elle est très hautement significative ; ( $P \leq 0,001$ ), le lot CMS montre une augmentation très hautement significative; ( $P \leq 0,001$ ) par rapport au lot CMS+BCG.

Le temps de la nage marque une diminution très hautement significative; ( $P \leq 0,001$ ) chez les rats de lot M par rapport au lot Témoin.





**Figure 16:** Résultats de la FST chez les rats femelles des différents lots (n=5). (A) Temps d'immobilité (sec); (B) Temps d'escalade (sec); (C) Temps de nage (sec). (ns= non significatif ; \*  $P \leq 0,05$  ; \*\*  $p \leq 0,01$  ; \*\*\*  $p \leq 0,001$ ).

### III.5.2. Labyrinthe en croix surélevé (Plus maze test)

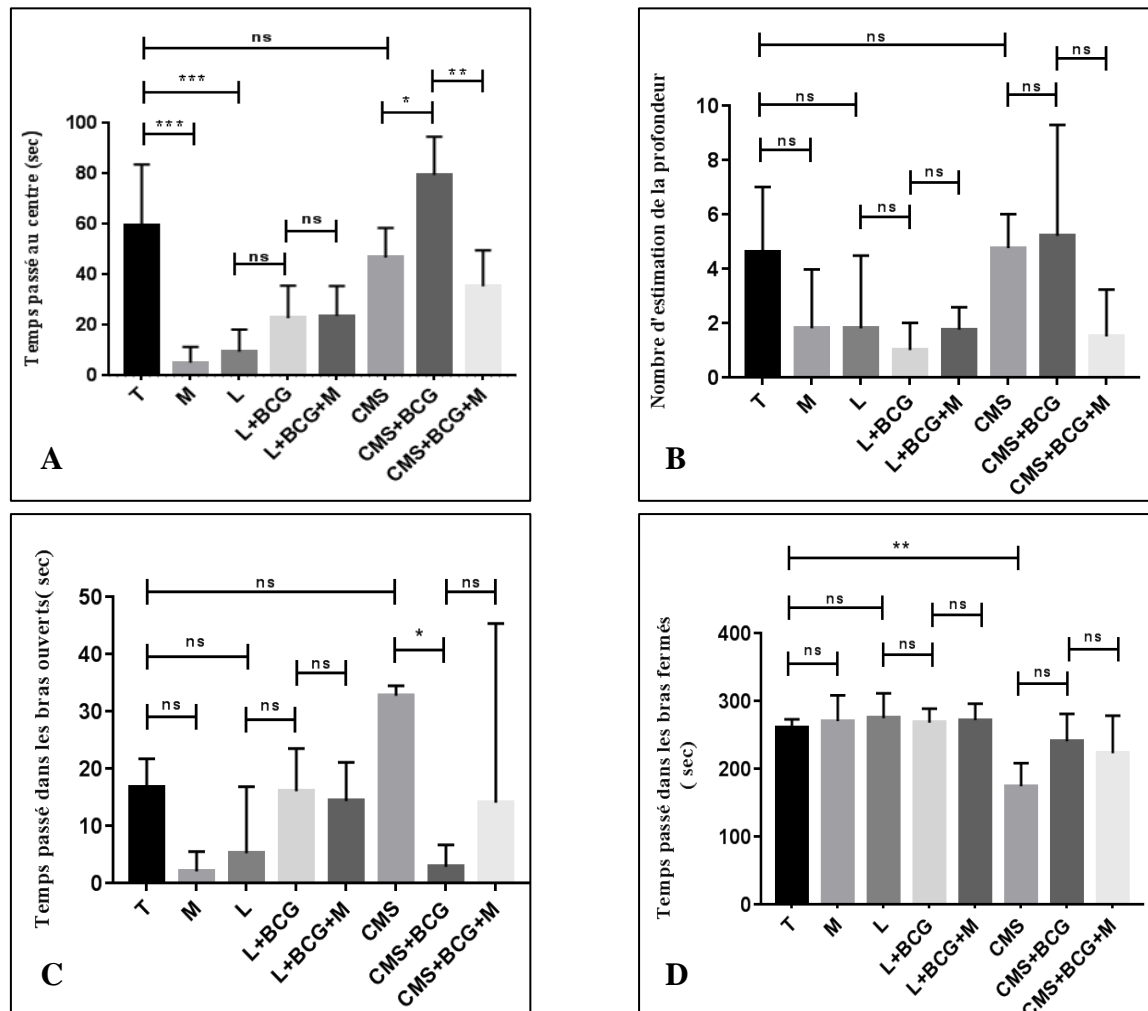
#### III. 5.2.1 Résultats du Plus maze test chez les rats mâles

Les résultats concernant le test du Labyrinthe en croix surélevé qui permet d'évaluer l'activité locomotrice et exploratrice en réponse à un environnement nouveau chez les rongeurs, sont illustrés dans la Figure 17. elle ressort que le lot M montre une augmentation non significative de temps passé dans les bras fermée par rapport au lot Témoin et le lot CMS montre une diminution non significative de temps passé dans les bras fermée par rapport au lot CMS+BCG.

D'autre part le lot M, le lot L et le lot CMS+BCG montrent une diminution non significative de temps passé dans les bras ouvert par rapport au lot Témoin, le lot L+BCG, le lot CMS et le lot L montrent une diminution non significative de temps passé dans les bras ouvert par rapport au lot Témoin.

En ce qui concerne le temps passé au centre, lot M montre une diminution très hautement significative; ( $P \leq 0,001$ ) par rapport au lot Témoin, les lots L+BCG et CMS+BCG montrent une augmentation par rapport au lot L et CMS (respectivement : non significative, significative; ( $P \leq 0,05$ )).

Enfin, le nombre d'estimation de la profondeur montre une diminution non significative chez les rats des lots M, L+BCG respectivement par rapport aux lots Témoin et L.



**Figure 17.** Résultats du Plus maze test chez les rats mâles des différents lots (n=5). (A) Temps passé au centre (sec); (B) Nombre d'estimation de la profondeur; (C) Temps passé dans les bras ouverts (sec); (D) Temps passé dans les bras fermés (sec). (ns= non significatif ; \*  $P \leq 0,05$  ; \*\*  $p \leq 0,01$  ; \*\*\*  $p \leq 0,001$ ).

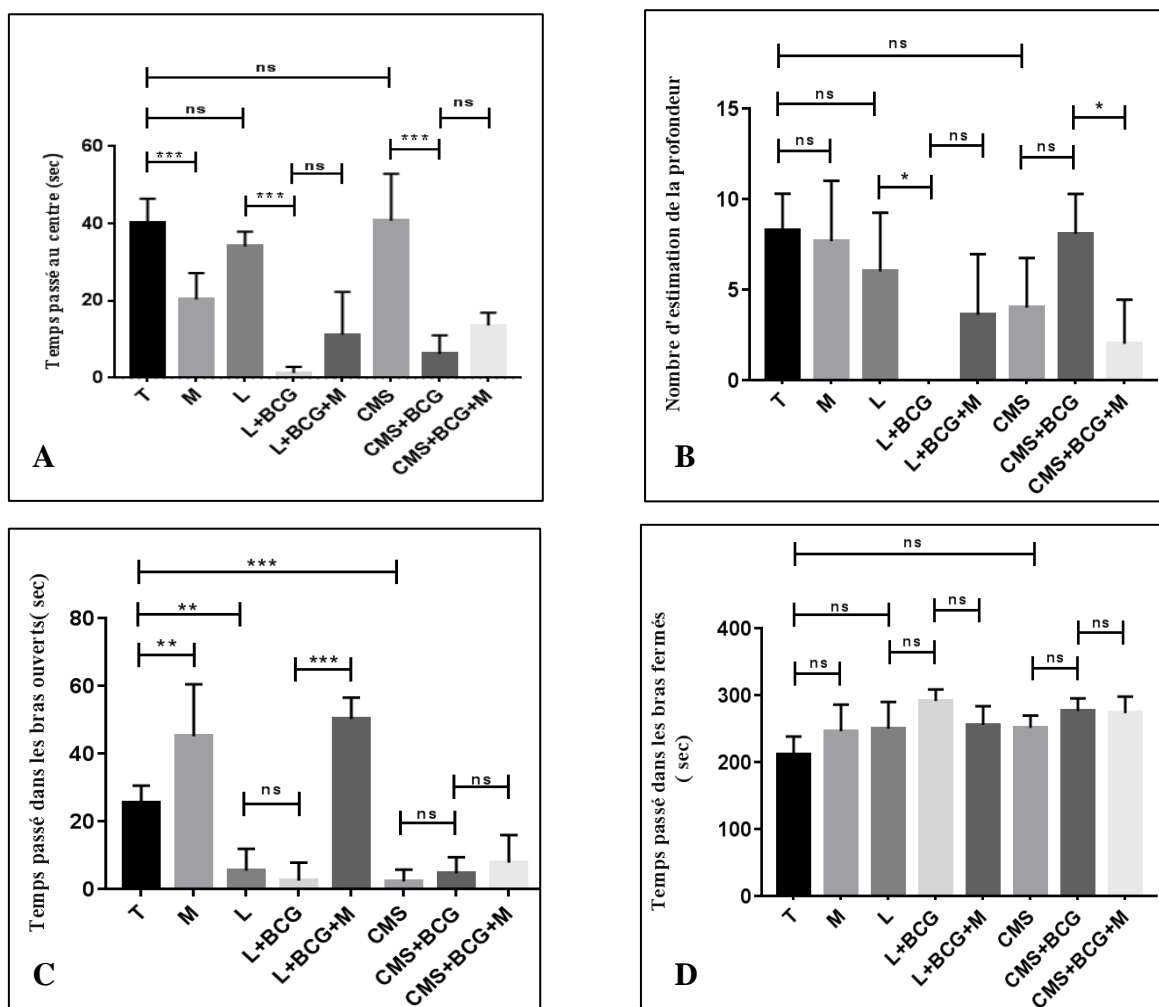
### III. 5.2.2 Résultats du Plus maze test chez les femelles

Les résultats concernant le test du Labyrinthe en croix surélevé chez les femelles sont présentés dans la Figure 18, elle montre que les lots M, L+BCG et CMS+BCG marquent une augmentation non significative de temps passée dans les bras fermée par rapport aux lots Témoin, L et CMS.

D'autre part les lots L, CMS marquent une diminution de temps passée dans les bras ouvert par rapport au lot Témoin (respectivement: hautement significative;  $p \leq 0,01$ , très hautement significative;  $p \leq 0,001$ )

Par conséquent les rats de lot M, lot L+BCG et lot CMS+BCG marquent une diminution très hautement significative; ( $P \leq 0,001$ ) de temps passée au centre par rapport au Témoin, L et CMS.

D'autre le nombre d'estimation de la profondeur montre une diminution non significative chez les rats de lot M par rapport au lot Témoin et une diminution significative; ( $P \leq 0,05$ ) chez les rats de lot L+BCG par rapport au lot L, lot Témoin montre une augmentation non significative par rapport au lots L, CMS.



**Figure 18.** Résultats du Plus maze test chez les rats femelles des différents lots (n=5). (A) Temps passé au centre (sec); (B) Nombre d'estimation de la profondeur; (C) Temps passé dans les bras ouverts (sec); (D) Temps passé dans les bras fermés (sec).

(ns= non significatif ; \*  $P \leq 0,05$  ; \*\*  $p \leq 0,01$  ; \*\*\*  $p \leq 0,001$ ).

### III. 5.3. Test des champs ouverts (Open Field Test)

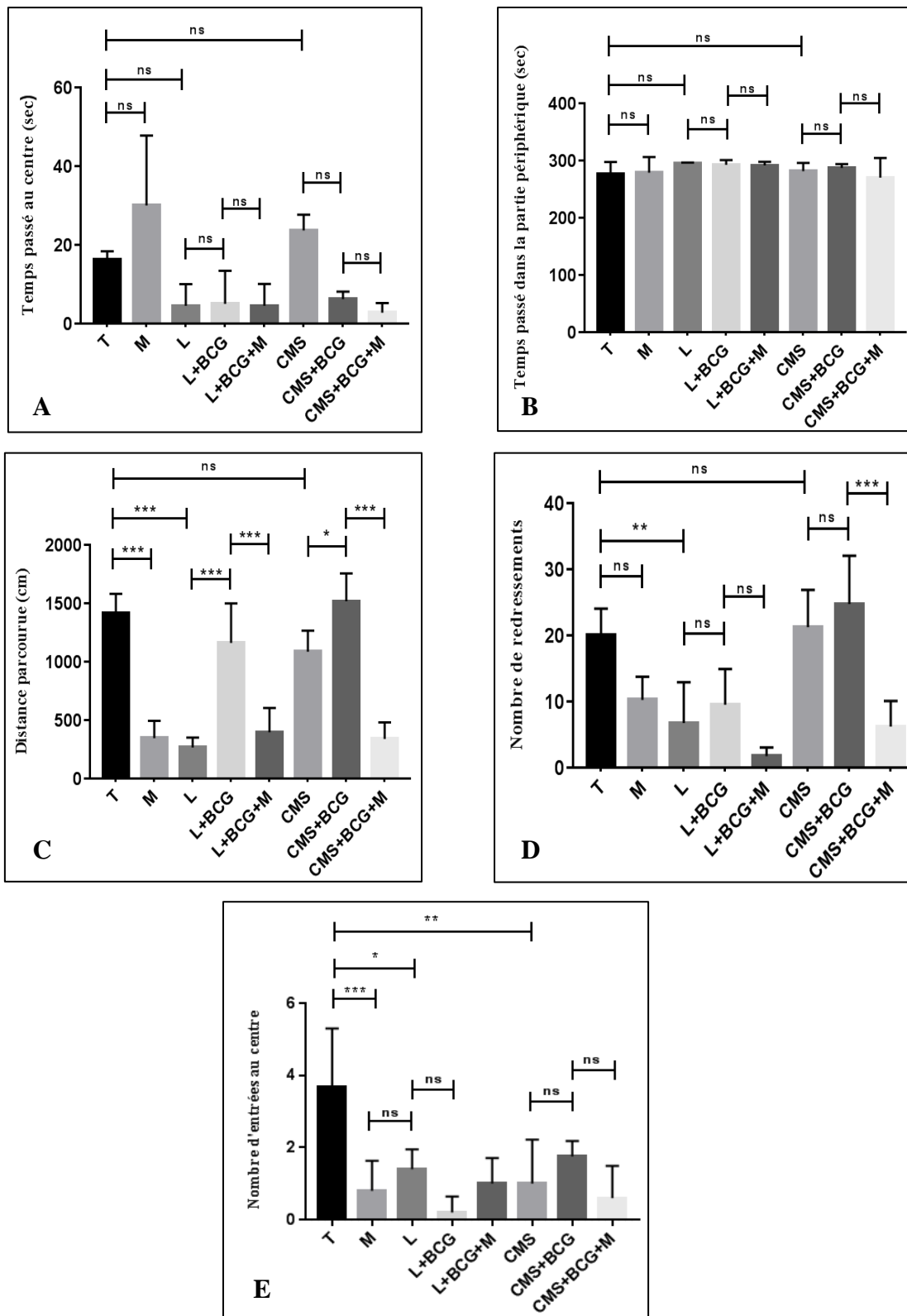
#### III. 5.3.1. Résultats du l'Open Field test chez les rats mâles

Les résultats concernant le test de l'open Field sont présentés dans la Figure 19. Les différents paramètres mesurés ont permis d'évaluer l'activité locomotrice et le niveau d'anxiété des rats, sachant que l'exposition à un stress chronique entraîne une diminution de la distance parcourue lors du test de l'open Field. Nos résultats montrent que la distance parcourue par les animaux est plus faible chez le lot M par rapport au lot Témoin , cette différence est statistiquement très hautement significative; ( $P \leq 0,001$ ).

On remarque aussi que la distance parcourue est moins élevée chez les lots L et lot CMS par rapport aux lots L+BCG et lot CMS+BCG , statistiquement elle est très hautement significative; ( $P \leq 0,001$ ) dans le cas d'un stress biologique et significative; ( $P \leq 0,05$ ) dans le cas d'un stress psychologique on peut donc constater que le stress chronique induit la diminution de l'activité locomotrice des rats et donc une baisse de la capacité exploratrice.

En revanche, le temps passé au centre montre une augmentation non significative chez les rats du lot M par rapport au lot Témoin.

Par ailleurs, lot M a un nombre de redressement plus faible par rapport au lot Témoin mais statistiquement elle n'est pas significative, et les lots CMS+BCG , L+BCG montrent une augmentation non significative par rapport aux lots L , CMS. Enfin, le nombre d'entrée au centre montre une diminution très hautement significative; ( $P \leq 0,001$ ) chez les rats du lot M par rapport au lot Témoin.



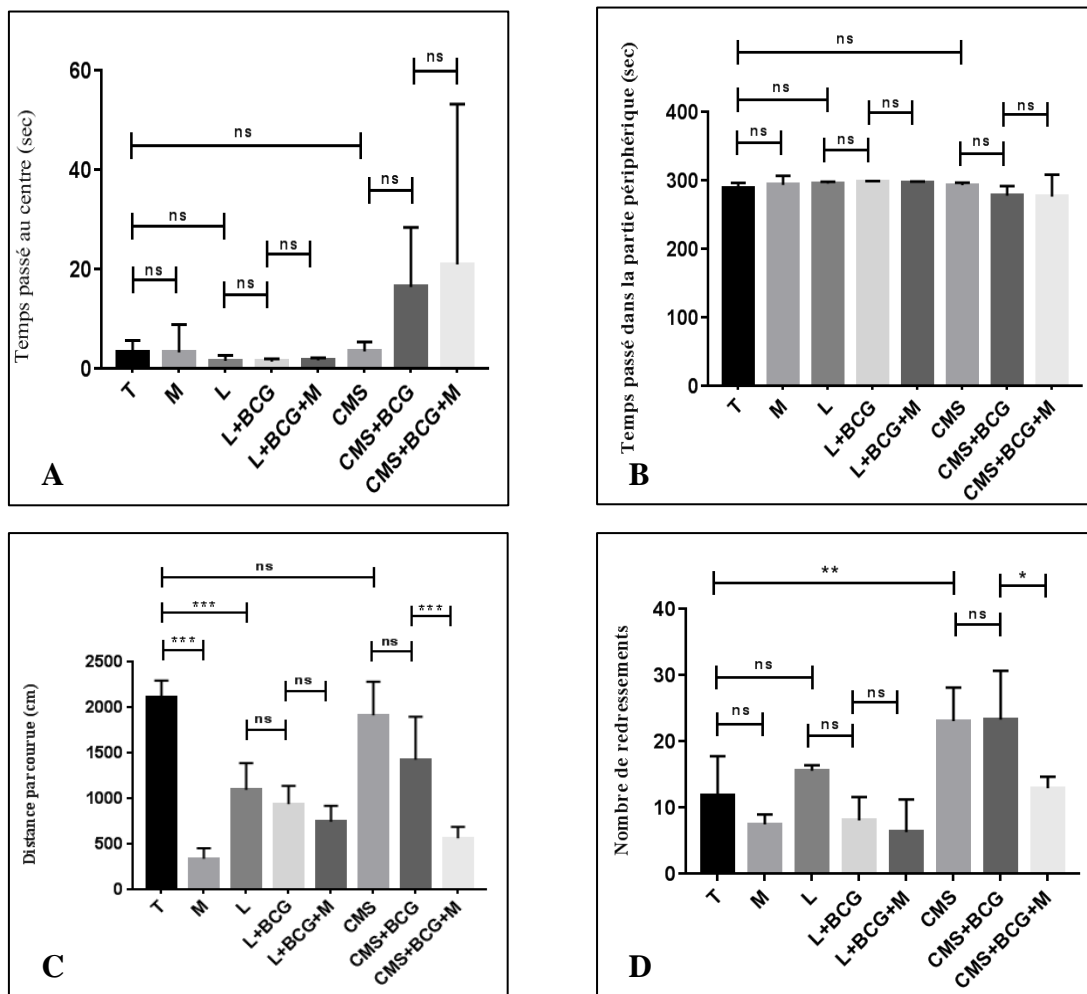
**Figure 19.** Résultats de l'Open Field test chez les rats mâles des différents lots (n=5). (A) Temps passé au centre (sec); (B) Temps passé dans la partie périphérique (sec); (C) Distance parcourue (cm); (D) Nombre de redressements; (E) Nombre d'entrées au centre (ns= non significatif; \*  $P \leq 0,05$ ; \*\*  $p \leq 0,01$ ; \*\*\*  $p \leq 0,001$ ).

III. 5.3.2. Résultats du l'Open Field test chez les rats femelles

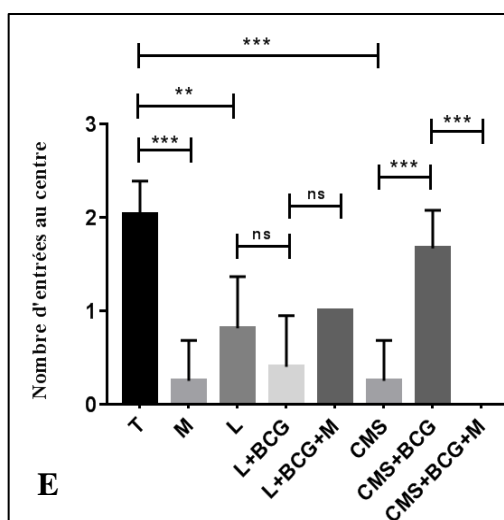
Les résultats concernant le test de l'open Field chez les rats femelles sont présentés dans la Figure 20, On remarque que Le nombre d'entrée au centre plus faible chez le Lot M ( $00,25 \pm 00,50$ ) par rapport au lot Témoin , le lot L+BCG par rapport le lot L mais ces différences ne sont pas statistiquement significative.

D'autre part la distance parcourue montre une diminution très hautement significative; ( $P \leq 0,001$ ) chez les rats du lot M par rapport au Témoin , et les lots L et CMS montrent une diminution de la distance parcourue par rapport au lot Témoin mais statistiquement elle est très hautement significatives dans le cas d'un stress biologique; ( $p \leq 0,001$ ) et non significative dans le cas d'un stress psychologique.

En ce qui concerne le nombre de redressement, lot M montre une diminution non significative par rapport au lot Témoin , et le lot L montre une augmentation non significative par rapport au lot L+BCG.







**Figure 20.** Résultats de l'Open Field test chez les rats femelles des différents lots (n=5). (A) Temps passé au centre (sec); (B) Temps passé dans la partie périphérique (sec); (C) Distance parcourue (cm); (D) Nombre de redressements; (E) Nombre d'entrées au centre (ns= non significatif ; \*  $P \leq 0,05$  ; \*\*  $p \leq 0,01$  ; \*\*\*  $p \leq 0,001$ ).

### III.5.4. Test de la préférence sucrée (Anhédonie)

#### III. 5.4.1. Chez les mâles

Les résultats concernant La consommation de saccharose chez les rats mâles des différents lots sont présentés dans le Tableau IV, les lots M (08,00 %), L (71,00 %) et CMS (50,00 %) montrent une diminution de consommation de saccharose par rapport au lot Témoin (96,00 %), En revanche la consommation de saccharose est plus faible chez les rats du lot CMS (50,00 %) par rapport au le lot CMS+BCG (80,00 %) et entre le lot L (71,00 %) et L+BCG (98,89 %).

**Tableau IV.** Variation de la consommation de saccharose (%) chez les rats mâles des différents lots expérimentaux (n=5).

|                                   | Témoin | M     | L     | L+BCG | L+BCG+M | CMS   | CMS+BCG | CMS+BCG+M |
|-----------------------------------|--------|-------|-------|-------|---------|-------|---------|-----------|
| La consommation de saccharose (%) | 96,00  | 08,00 | 71,00 | 98,89 | 29,00   | 50,00 | 80,00   | 85,71     |

## III. 5.4.2. Chez les femelles

Les résultats concernant La consommation de saccharose chez les rats femelles des différents lots sont présentés dans le Tableau V, les lots M (95,00 %) et CMS (09,09 %) montrent une diminution de consommation de saccharose par rapport au lot Témoin (96,00 %).

D'autre part le lot CMS+BCG (75,00 %) marque une augmentation par rapport au CMS (09,09 %) et par rapport au CMS+BCG+M (40,00 %), le lot L (98,00 %) marque une augmentation par rapport au lot L+BCG (93,26 %) et L+BCG+M (92,00 %).

**Tableau V.** Variation de la consommation de saccharose (%) chez les rats femelles des différents lots expérimentaux (n=5).

|                                   | Témoin | M     | L     | L+BCG | L+BCG+M | CMS   | CMS+BCG | CMS+BCG+M |
|-----------------------------------|--------|-------|-------|-------|---------|-------|---------|-----------|
| La consommation de saccharose (%) | 96,00  | 95,00 | 98,00 | 93,26 | 92,00   | 09,09 | 75,00   | 40,00     |

## III. 6. Etude histologique

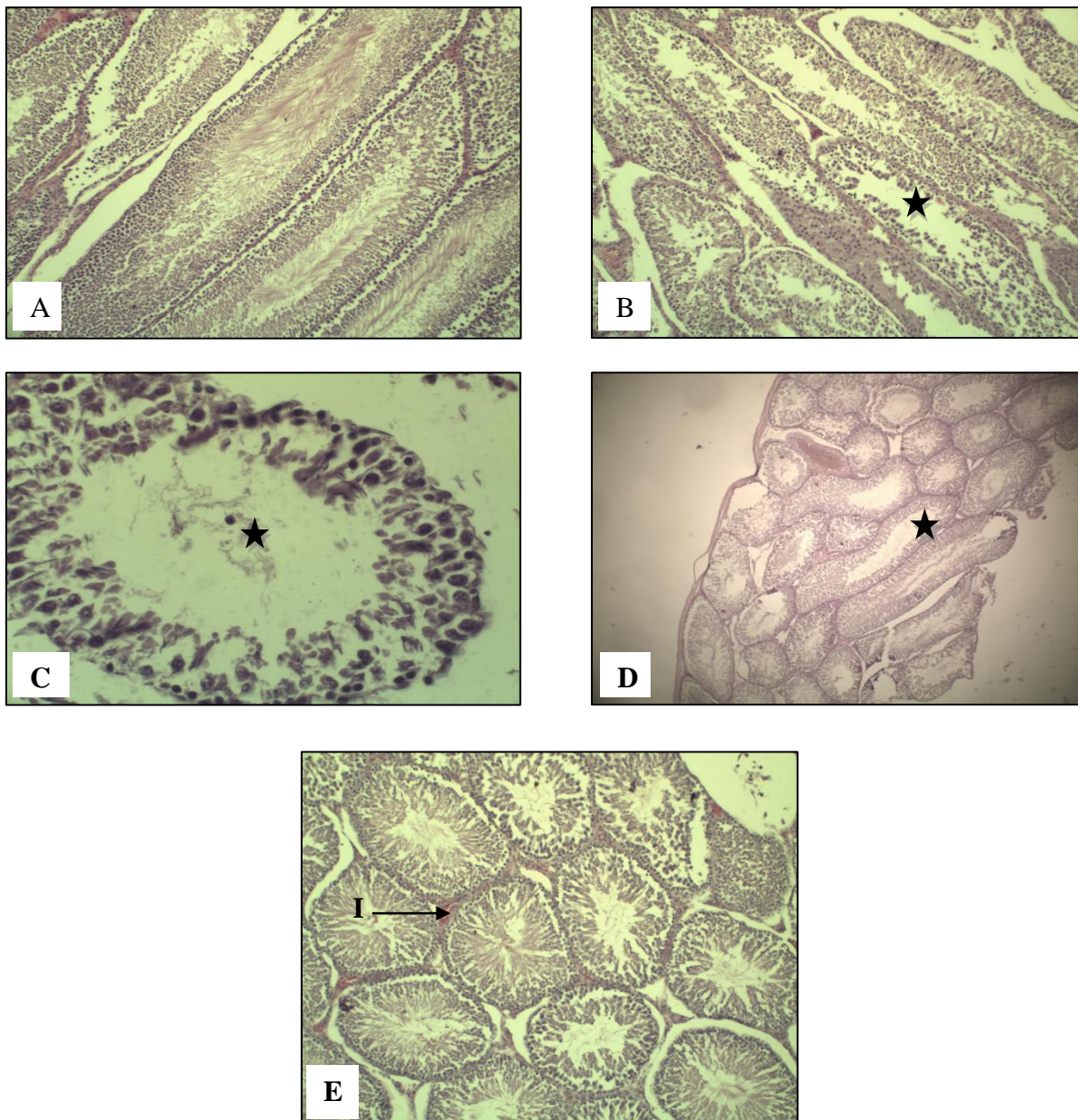
Afin de connaître l'effet du BCG et de l'extrait d'algue sur l'architecture tissulaire des organes, nous avons réalisé des coupes histologiques au niveau des testicules, de la rate et des glandes surrénales.

### III. 6.1. Les testicules

L'observation microscopique réalisée sur les testicules des rats traités par l'extrait d'algue marque une faible congestion. De plus, la spermatogénèse chez ce lot, est inférieure à celle du lot Témoin qui montre une architecture normale.

Nous observons chez les lots L, L+BCG, L+BCG+M. une dégénérescence testiculaire modérée et une nécrose des cellules germinales (★), représentées par l'absence de trainées spermatiques (★), donc le BCG n'influence pas la spermatogénèse et cette diminution est liée au stress.

Les testicules des rats de lots CMS et de lot CMS+BCG marquent une faible diminution de la spermatogénèse, et chez le lot CMS apparait aussi une inflammation (I).



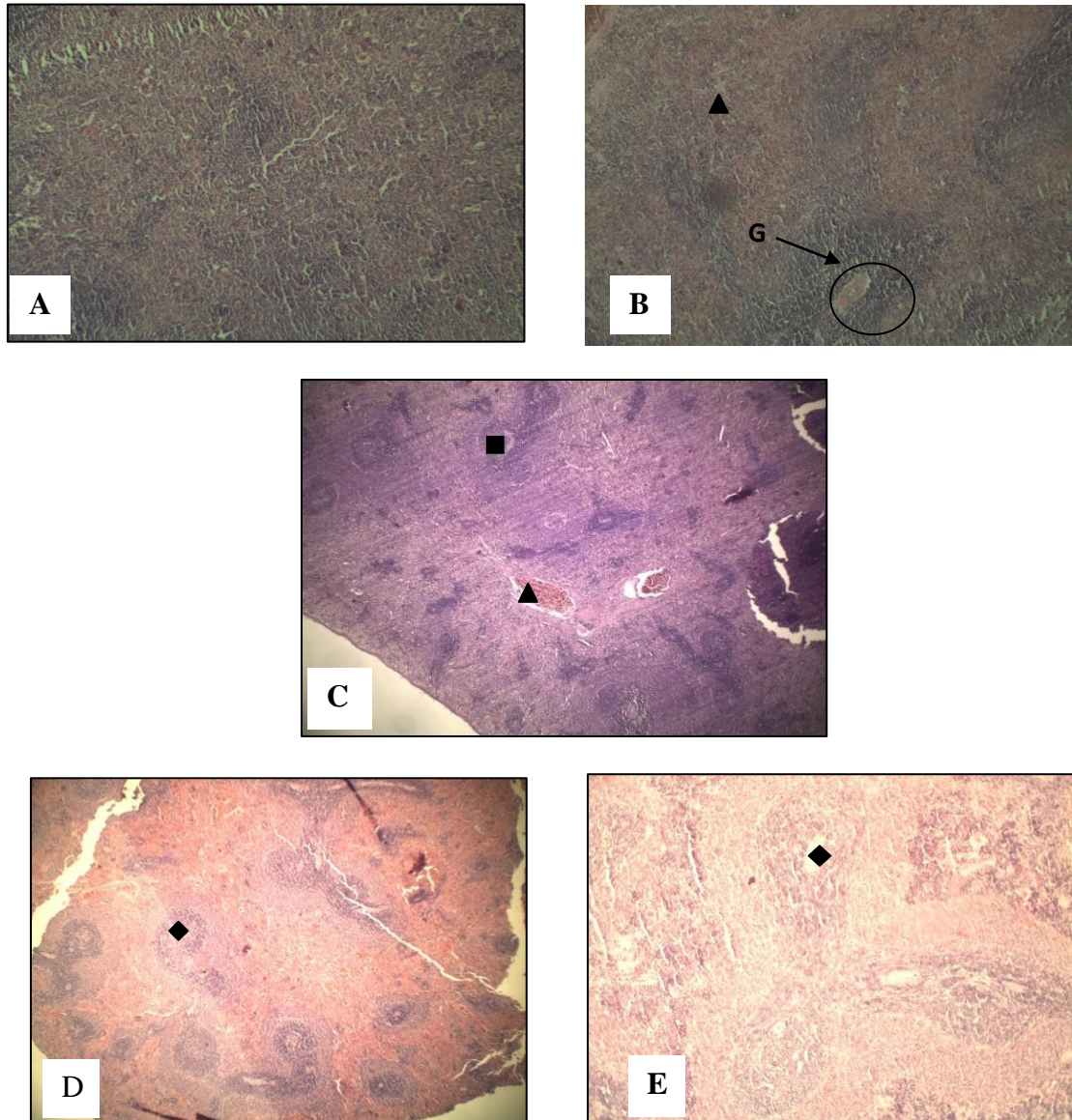
**Figure 21.** Observation au microscope optique des coupes histologiques des testicules. (A) Témoin (Gr×10); (B) M (Gr×10); (C) L (Gr×40); (D) L+BCG (Gr×4); (E) CMS (Gr×10).

### III. 6.2. La rate

Les rats mâles et femelles du lot Témoin ont une architecture conservée, la pulpe blanche et rouge est normale. Par contre les coupes histologiques réalisées sur la rate des rats traités par l'extrait d'algue montrent une congestion (▲), et la présence d'un granulome inflammatoire (G).



La rate des rats des lots L et L+BCG montre une congestion (▲), et chez le lot L+BCG apparait une discrète hyperplasie folliculaire (■). D'autre part, la rate des rats des lots CMS, CMS+BCG, CMS+BCG+M montre une congestion et une hyperplasie de la pulpe blanche (◆).



**Figure 22.** Observation au microscope optique des coupes histologiques de la rate. (A) Témoin (Gr×4); (B) M (Gr×4); (C) L+BCG (Gr×4); (D) CMS (Gr×4); (E) CMS+BCG+M (Gr×10).

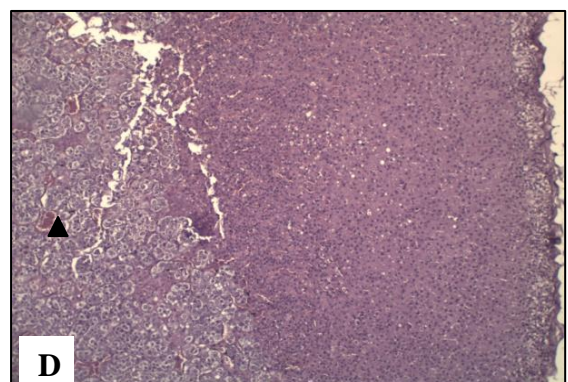
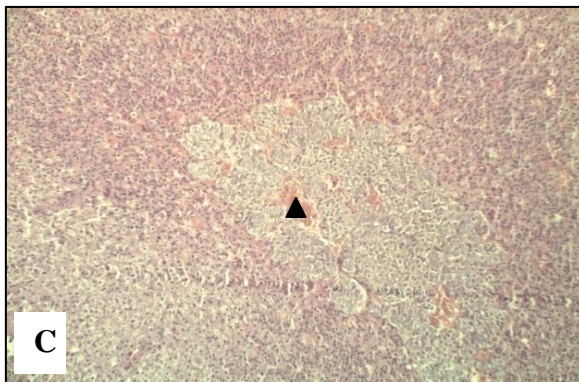
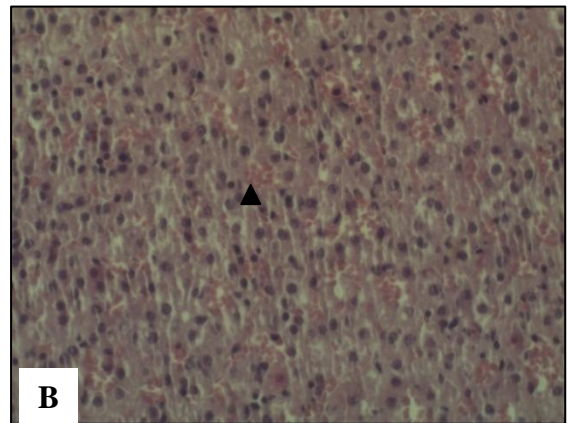
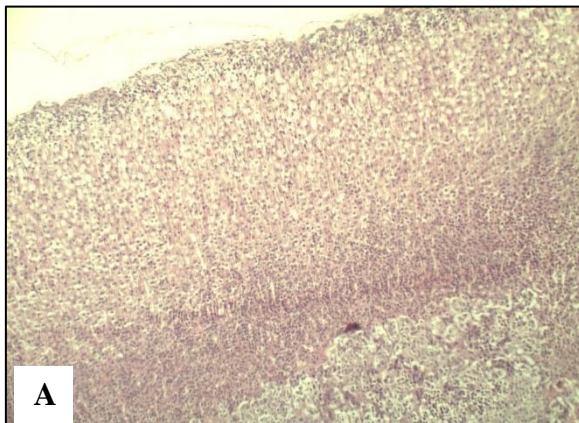
### III. 6.3. Les surrénales

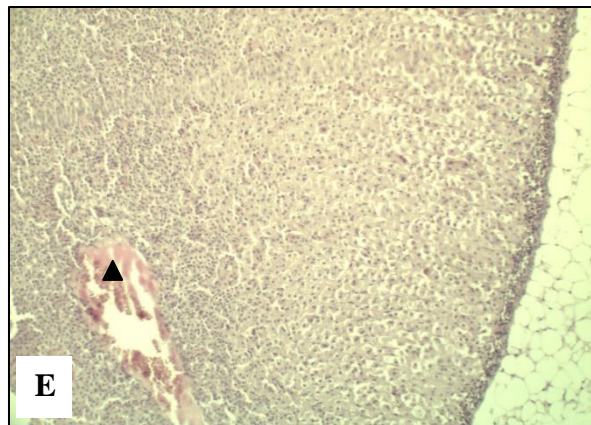
Les surrénales des rats du lot Témoin ont une architecture normale, par contre le traitement des rats par l'extrait d'algue provoque la congestion de la zone glomérulée (▲).

L'analyse histologique des rats des lots L et L+BCG montre une congestion(▲), mais cette congestion est plus importante chez les femelles par rapport aux mâles du lot L+BCG.

Nous observons l'absence d'une congestion chez les femelles du lot L+BCG+M. Par contre chez les mâles de ce lot, il apparait une congestion.

L'observation microscopique des coupes histologiques montre une congestion des surrénales chez les rats des lots CMS, CMS+BCG, CMS+BCG+M mais cette congestion est plus importante chez les femelles par rapport à celle des mâles du lot CMS.





**Figure 23.** Observation au microscope optique des coupes histologiques des glandes surrénales. (A) Témoin (Gr×10); (B) M (Gr×40); (C) L (Gr×10); (D) L+BCG (Gr×10); (E) CMS+BCG (Gr×10).

# *Discussion*



---

## IV. Discussion

De nombreuses études ont été effectuées afin de comprendre les différents facteurs de vie contribuant au développement de l'anxiété et à l'apparition de la dépression (**Pardon et al., 2000 ; Gronli et al., 2005 ; Brittney et al., 2011 ; Shuichi et al., 2012**).

La douleur peut être considérée comme participant à une fonction protectrice, un signal d'alarme, à la suite d'une lésion ou d'un traumatisme d'un tissu périphérique de l'organisme engendrant une réaction de défense inflammatoire. **Kuner (2010)** a rapporté que la douleur est un des symptômes les plus courants rencontrés à la clinique, et la douleur inflammatoire représente un type important de douleur. Cette dernière peut se prolonger dans le temps et engendrer des douleurs inflammatoires chroniques, mais peut aussi concerner un tissu nerveux engendrant une lésion neuropathique, et donc des douleurs neuropathiques chroniques. La douleur perd alors sa signification de signal d'alarme pour devenir une maladie en soi, un véritable syndrome.

Par ailleurs, plus de la moitié des patients qui souffrent de douleur neuropathique développent des troubles de l'humeur tels que la dépression et l'anxiété, étant donné que le stress externe est largement reconnu comme étant un facteur prédisposant et un facteur déclenchant de la dépression (**Dellarole et al., 2014; Ali Rachedi et al., 2015**). Aujourd'hui, les douleurs, qu'elles soient inflammatoires ou neuropathiques, celles causées par des dommages au système nerveux central ou au système nerveux périphérique, sont les plus difficiles à traiter en raison de leur résistance aux traitements analgésiques standards. Il existe plusieurs modèles animaux de douleur neuropathique, surtout chez le rat, la plupart étant basés sur la production d'une lésion d'un nerf périphérique (principalement le nerf sciatique) par un trauma physique ou chimique (**McMahon et al., 2005 ; Ueda, 2008**). Ce modèle a vu le jour en 1988 (**Bennett et Xie, 1988**).

D'autre part, en psychiatrie expérimentale, les modèles animaux sont un outil important pour étudier les théories neuropsychologiques de troubles spécifiques, tels que la dépression (**Willner, 1997**), en utilisant une variété de stress chronique appelé *chronic mild stress* (CMS) chez les rongeurs pour imiter les modifications physiopathologiques associées à des événements stressants qui peuvent invoquer le comportement de la dépression.

Dans la présente expérimentation, l'application de deux types de stress : la ligature du nerf sciatique (*Sciatic nerve injury*), le *chronic mild stress* (CMS) et l'administration du BCG



(Bacille de Calmette et Guérin) ont provoqué des troubles comportementaux se manifestant par des symptômes dépressifs.

Depuis plus de 40 ans, la recherche sur la pathogenèse de la dépression et le développement de médicaments efficaces a été dominée par l'hypothèse monoaminergique : les antidépresseurs sont ainsi, le plus souvent, associés à une facilitation de la transmission des systèmes monoaminergiques. Bien que les neurotransmetteurs monoaminergiques (sérotonine (5-HT), noradrénaline et dopamine) soient impliqués de façon indiscutable, il est admis aujourd'hui que les modifications des taux de monoamines produites par les antidépresseurs et les processus adaptatifs qui en découlent, en particulier l'altération de la sensibilité de certains de leurs récepteurs, ne peuvent expliquer à eux seuls le mécanisme d'action des antidépresseurs (**Kompagne, 2008**).

Une autre conséquence génomique de l'administration d'antidépresseurs est la réduction progressive de l'hyperactivité de l'axe corticotrope. Elle résulte en effet majoritairement d'une augmentation de la transcription des gènes codant pour les récepteurs des glucocorticoïdes, ce qui permet le rétablissement du rétrocontrôle négatif de l'axe corticotrope (**Barden et al., 1995**).

Dans ce travail, nous avons examiné l'effet de l'injection d'extrait d'algue *Peyssonnelia sp* sur le comportement de rats soumis à un stress avec l'association du BCG. Il a été observé que le stress provoque un état de dépression chez les rats, qui a été mis en évidence par une batterie de tests comportementaux (Nage forcée, Open field, Plus maze et test de la Préférence sucrée).

La FST est un modèle animal de dépression qui représente une situation stressante aversive d'où le rat ne peut s'échapper, et produit une immobilité, c'est-à-dire un désespoir comportemental (**Funkiewiez et al., 2004 ; Fraia et al., 2015**). Le profil antidépresseur des drogues peut être examiné au moyen d'une FST, qui est l'un des essais les plus utilisés généralement pour évaluer l'activité antidépressive car il est sensible à toutes les classes importantes de drogues antidépressives (**Porsolt et al., 1977**). Au cours de la FST, les rats montrent des comportements actifs, c'est-à-dire nage et escalade, aussi bien que le comportement passif, c'est-à-dire immobilité. Les molécules qui diminuent la durée d'immobilité dans la FST sont considérées comme étant des antidépresseurs efficaces (**Funkiewiez et al., 2004 ; Porsolt et al., 1977**).

Dans nos résultats concernant la FST, nous avons constaté que l'extrait d'algue induit chez les rats un effet antidépresseur exprimé par une diminution partielle du temps d'immobilité.

Chez les mâles, l'association du BCG (stimulation immunitaire) à la douleur neuropathique (lésion du nerf sciatique) et même leur association au CMS entraîne une évolution du temps d'immobilité, avec un effet dépressif, mais elle est plus importante dans le cas d'un stress psychologique. Par contre chez les femelles, l'association du BCG à la ligature montre une diminution très faible du temps d'immobilité, et une augmentation partielle chez les femelles soumises à un CMS.

Théoriquement au cours de la FST, les antidépresseurs produisant une élévation noradrénergique ou dopaminergique prédominantes, réduisent l'immobilité par l'augmentation du temps de nage et ceux qui produisent une élévation sérotoninergique réduisent le temps d'immobilité en augmentant le temps d'escalade (**Funkiewiez *et al.*, 2004 ; Fujigaki *et al.*, 2006**). Nos résultats ont montré que le stress a induit des changements comportementaux similaires.

Au Test des champs ouverts, la distance parcourue a été considérablement réduite associée à une diminution du nombre de redressements. Rappelons que le test des champs ouverts est un dispositif destiné à apprécier à la fois l'activité locomotrice et le niveau d'anxiété des rongeurs (**Prut et Belzung, 2003**). Ce test permet d'évaluer la réaction d'un animal vis-à-vis d'un environnement nouveau et spacieux. Il crée une situation de conflit entre la tendance des rongeurs à chercher un endroit pour se cacher et leur aversion pour les espaces ouverts. De ce fait, les animaux anxieux ont tendance à passer plus de temps dans les coins et la périphérie du dispositif plutôt que dans le centre (**Elizalde *et al.*, 2008**).

D'autres résultats ont montré que l'administration du BCG chez les mâles augmente la distance parcourue et le nombre de redressements, contrairement aux femelles, et ces résultats sont confirmés au Plus maze test dans lequel nous avons constaté que l'administration du BCG chez les mâles provoque une augmentation de temps passé au centre. Ce test est largement utilisé pour évaluer l'anxiété comportementale et les effets anxiogènes ou anxiolytiques d'agents pharmacologiques (**Pellow *et al.*, 1985 ; Walf et Frye, 2007**).

Plusieurs hypothèses peuvent être avancées pour expliquer l'effet curatif du BCG obtenu dans notre étude. Il a été suggéré qu'un déséquilibre entre les cytokines pro-

inflammatoires et anti-inflammatoires provoqué par le stress peut mener à des changements durables de l'anatomie et de la fonction du cerveau, et ainsi à un affaiblissement à long terme de l'humeur, de la connaissance et du comportement (**You et al., 2011**). Et il est possible que le BCG administré aux rats soumis au CMS renverserait le déséquilibre entre les cytokines pro-inflammatoires et anti-inflammatoires. Il a également été montré que l'activation de la microglie est un phénomène qui apparaît tôt, précédant la rupture de la BHE (**Todd Butterworth, 1999**). Cependant, l'activation de la microglie par le BCG, bien que souvent liée à la cytotoxicité, a pu probablement protéger la BHE contre l'effort.

D'importantes différences liées au sexe ont été régulièrement signalées parce que l'incidence sur la prévalence et le risque de morbidité est deux fois plus élevé chez les rates.

Les symptômes de la dépression sont également sexuels et les perturbations dans les concentrations circulantes des hormones ovariennes produisent un comportement de dépression (**Frye et Walf, 2009**).

Nous avons aussi constaté que le BCG chez les rats mâles ayant subi la ligature du nerf sciatique, provoque l'augmentation de temps passé dans les bras ouverts, contrairement aux femelles où il apparaît une diminution de temps passé dans les bras ouverts. Par contre, les résultats sont différents chez les rats ayant subi un chronic mild stress.

Au test des champs ouverts, le nombre de redressements a été considérablement réduit après le traitement par l'extrait de l'algue.

D'autres résultats corroborant l'observation précédente sont ceux obtenus au Labyrinthe en croix surélevée. Les rats ayant peur du vide se réfugient naturellement dans les bras fermés du dispositif qui lui offrent une plus grande sécurité. L'animal moins anxieux circule plus librement dans les bras ouverts du dispositif (**Elizalde et al., 2008**). Le test du Plus Maze a montré une élévation du degré d'anxiété chez les rats traités par l'extrait d'algue. Ce qui est exprimé par l'augmentation de temps passé dans les bras fermés.

Les résultats ont montré que les rongeurs exposés à un stress chronique réduisent leur consommation de saccharose après quelques semaines (**Willner, 2005**). Ainsi il a été mis en évidence que le stress chronique variable engendre une diminution de la consommation de saccharose et/ou de la préférence pour le saccharose lors de présentation d'un choix entre une bouteille d'eau enrichie en saccharose et une bouteille d'eau, durant ou à la fin du protocole de stress (**Duncko et al., 2001; Kim et al., 2003; Dalla et al., 2005; Grippo et al., 2005**).

Dans des situations stressantes l'hypothalamus reçoit des stimulations directes du système limbique ainsi que des stimulations noradrénergiques provenant du locus coeruleus et du noyau du tractus solitaire (**Carrasco et Van De Kar, 2003 ; Itoi, 2008**). En réponse à ces stimulations, l'hypothalamus libère le CRH qui active l'adénohypophyse sécrétant à son tour l'ACTH. Ce dernier induit alors la synthèse des glucocorticoïdes à partir du cholestérol par les glandes surrénales. Ces hormones sont impliquées au cours du stress dans de nombreuses régulations fonctionnelles, dans les métabolismes et le système nerveux central (**Morilak, 2005**).

Il a également été montré que le stress chronique peut induire une augmentation de la réceptivité des corticosurrénales à l'ACTH (**Riegle, 1973; Armario et al., 1988**). Une quantité plus faible d'ACTH peut alors induire une libération élevée de corticostérone lors d'un stress chronique. Malgré l'hyperactivation de l'axe corticotrope, aucun effet du stress n'a été observé sur le poids des glandes surrénales. Dans la littérature, les effets du stress chronique variable sur le poids de cet organe sensible au stress sont contradictoires. Certaines études montrent une augmentation du poids des glandes surrénales et/ou une augmentation du thymus suite à l'exposition au stress chronique variable (**Gamaro et al., 2003; Ulrich-Lai et al., 2006; Choi et al., 2008**) alors que d'autres ne mettent en évidence aucun effet (**Ostrander et al., 2006; Marin et al., 2007**). Il a été montré que plus un stressleur est intense, plus l'augmentation des glandes surrénales est importante (**Marti et al., 1994**).

Par contre l'étude histologique des organes des différents lots montre la présence d'une congestion au niveau des glandes surrénales. C'est l'augmentation de la quantité de sang contenue dans les vaisseaux d'un organe, le débit sanguin d'un organe augmente quand l'activité métabolique de cet organe augmente (**Gil, 2013**).

Le stress oxydatif est défini comme un déséquilibre entre la production des radicaux libres (ou espèces réactives) et la défense antioxydante de l'organisme. Les radicaux libres peuvent être classifiés en deux catégories, soit les espèces réactives oxygénées (ROS) ou nitrées (RNS). Dans le cerveau sain, les ROS ne sont produits qu'en faible quantité et constituent les sous produits de divers processus physiologiques tels que la respiration mitochondriale, l'activité de synthèse de l'oxyde nitrique (NOS), de la monoamine oxydase et de NADPH (nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit) oxydase (Nox) (**Siegel et al., 1989**).

En effet, la suractivation de la microglie au niveau du cerveau en réponse au stress, se solde par la production de quantités excessives de ROS médiées par le système de la NADPH oxydase. Bien qu'il soit clair que la production inappropriée d'espèces réactives contribue aux dommages de la BHE en condition pathologiques, les mécanismes de base de ce dommage demeurent encore non complètement élucidés. (**Mertsch et al., 2001**).

Les spermatozoïdes sont particulièrement sensibles aux dommages induit par un excès de ROS (**Aitken et McLaughlin, 2007; Agarwal et al., 2008**). Nos résultats montrent une dégénérescence testiculaire modérée et une nécrose des cellules germinales chez les lots ayant subi un stress par ligature du nerf sciatique et une faible diminution de la spermatogenèse chez les lots ayant subi à un CMS. Les ROS peuvent attaquer les liaisons insaturées des lipides de la membrane. Ainsi, l'augmentation de radicaux libres dans les cellules peut induire la peroxydation lipidique par décomposition oxydante d'acides gras polyinsaturés dans les membranes des cellules. De toute évidence, la peroxydation des lipides du sperme détruit la structure de la matrice lipidique des membranes des spermatozoïdes, et elle est associée à une perte rapide de l'ATP intracellulaire menant à une diminution de la viabilité des spermatozoïdes et une inhibition de la spermatogenèse dans les cas extrêmes (**Misro et al., 1999; Türk et al., 2007 ; Xu et al., 2003**).

Les effets immunologiques du stress sont bien connus. les deux voies de réponse au stress ont des répercussions au niveau des globules blancs. Les deux types cellulaires touchés principalement sont les granulocytes neutrophiles et les lymphocytes. Les variations obtenues sont communément regroupées sous le terme de « formule de stress ». Il est primordial à ce niveau de bien distinguer le stress aigu du stress chronique. Le stress chronique est connu pour déréguler la réponse immunitaire, voire la supprimer et donc augmenter la sensibilité de l'organisme à des agressions extérieures. Les effets sur le système immunitaire sont alors considérés comme délétères (**Beerda et al., 1997**).

La sécrétion de catécholamines provoque une démarginalisation des lymphocytes, dans la rate en particulier, qui partent dans la circulation sanguine, à l'origine d'une augmentation de la concentration en lymphocytes. Cette lymphocytose est rapide à se mettre en place mais dure en général peu de temps : moins de 30 minutes (**Weiss et al., 2011**). Elle est suivie par une diminution de leur quantité liée à la sécrétion de corticoïdes. Sous leur effet, les lymphocytes circulants adhèrent aux cellules endothéliales (**Davis et al., 2008**).

Nos résultats montrent une augmentation du taux de lymphocytes et de granulocytes chez les rats mâles, alors que les femelles montrent une diminution du taux de lymphocytes. D'autre part, l'administration du BCG entraîne une augmentation du taux de lymphocytes chez les mâles et chez les femelles. L'activation de l'axe HPA est déclenchée par une augmentation de la sécrétion de CRH (*Corticotrophin Releasing Hormone*) due aux cytokines pro-inflammatoires (Gillies *et al.*, 1982 ; Rivier et Vale, 1983). Le CRH stimule l'hypophyse à sécréter l'ACTH (*Adreno corticotropin hormon*) dans la circulation sanguine. Cette dernière, favorise la synthèse des glucocorticoïdes (cortisol chez l'Homme et corticostérone chez les rongeurs) (Hinze et Hirschelmann, 2000; Gary et Pilyoung, 2013). Des études ont montré que chez le rat adulte, la réponse hypophysaire au stress à l'éther, appréciée par l'évolution temporelle de la corticostéronémie, est également plus importante chez la femelle que chez le mâle (Kitay, 1961 ; Lescoat *et al.*, 1970 et 1971 ; Gray, 1971). D'autres résultats montrent une augmentation de taux de plaquettes chez les rats stressés, et une faible augmentation des globules rouges chez les rats ayant subi un CMS. Les glucocorticoïdes stimulent l'érythropoïèse médullaire et augmentent le nombre de plaquettes sanguines mais inhibent l'agrégation plaquettaire (McDonald et Langston, 1995 ; Courouge, 2004). Ils augmentent également le nombre de globules rouges et le taux d'hémoglobine (Courouge, 2004). D'autres résultats montrent que l'extrait d'algue entraîne une augmentation du taux de plaquettes, une diminution du taux de lymphocytes et une augmentation du taux de granulocytes.

D'autre part, nos résultats montrent une congestion et la présence d'un granulome inflammatoire dans la rate des rats traités par l'extrait d'algue, une congestion et une hyperplasie de la pulpe blanche de la rate des rats ayant subi un CMS et cette hyperplasie est aussi présente dans le cas de l'administration du BCG et une congestion de la rate des rats ayant subi une lésion du nerf sciatique, mais l'administration de BCG avec la ligature montre l'apparition d'une discrète hyperplasie folliculaire.

Chez le rongeur, la relation entre stress et prise alimentaire semble moins sensible aux différences interindividuelles car dans la grande majorité des études, le stress engendre une diminution de la prise alimentaire. Toutefois, les régimes et aliments proposés modifient la réponse ingestive au stress (Calvez, 2010).

En cas de stress chronique, des modifications morphologiques peuvent apparaître et le poids corporel peut être un indice intéressant des capacités de riposte de l'animal

(Selye, 1976). L'application chronique ou répétée d'un stresser entraîne une diminution du gain du poids (Armario *et al.*, 1990 ; Ricart-Jane *et al.*, 2002). Le même résultat a été évoqué par (Bardin *et al.*, 2009) en appliquant le même type de stress.

En fait, plusieurs études ont démontré qu'un stress modéré ou intense semblait diminuer la prise alimentaire chez le rat, alors que le stress léger favorisait la prise alimentaire et la consommation d'aliments sucrés (Torres et Nowson, 2007). Dans nos résultats nous avons constaté que le stress augmente le poids corporel. De plus, la masse grasse était augmentée lorsqu'ils avaient à disposition des aliments palatables, qu'il y ait ou non facteur de stress (Jollin, 2011).

Le processus inflammatoire peut contribuer aux dommages de la BHE. En effet, l'activation de la microglie peut sortir plusieurs substances toxiques comprenant les RNOS, cytokines et glutamate, contribuant aux dommages endothéliaux. En outre, les cytokines comme IL-1 $\beta$  et TNF- $\alpha$  stimulent l'expression des molécules d'adhérence cellulaire telles que ICAM-1, menant aux extravasations des leucocytes dans le cerveau, produisant également des substances toxiques semblables à ceux de la microglie.

L'état d'inflammation lié à la dépression n'est pas limité aux changements de la BHE, il est également trouvé dans le cerveau où l'expression des cytokines est différente comparée aux tissus périphériques (You *et al.*, 2011). Le stress induit des réponses inflammatoires dans diverses régions du cerveau produisant des cytokines pro-inflammatoires telles que TNF- $\alpha$ , IL-6 et IL-1 (Zunszain *et al.*, 2011 ; Bian *et al.*, 2012). Cette production est associée à une diminution de BDNF (facteur neurotrophique cerveau-dérivé) et de neurogénèse (Miller, 2010). Les cytokines sont constitutivement exprimés dans le système nerveux central (CNS), agissant en tant que les modulateurs des fonctions neuronales et de la survie neuronale, et dans le cas du stress chronique, ils deviennent néfastes (You *et al.*, 2011).

Plusieurs études ont montré que le stress émotionnel pourrait affecter la réponse immunitaire chez les animaux et les humains (Nascimento *et al.*, 2004; Leandro *et al.*, 2006; Ribas *et al.*, 2011). Les études chez des patients déprimés ont montré l'affaiblissement des immuno-réactions acquises. Quelques données suggèrent que les cellules de T activées peuvent avoir un rôle neuroprotecteur important dans le cadre du stress et de l'inflammation (Miller, 2010). Ces données justifient clairement notre approche dans laquelle nous avons choisi une stimulation antigénique liée au stress. Il est bien connu que l'inoculation sous-cutanée de BCG contenant l'antigène de mycobactérie ait induit l'inflammation chez les

rongeurs. Cette inflammation cause la sensibilisation périphérique et centrale (**Parent *et al.*, 2012**). L'inflammation induite par le BCG est considérée comme modèle des maladies auto-immune de cellules T (**Garcia-Bonacho *et al.*, 2000**) et les symptômes centraux constituent le comportement de maladie, ou les changements comportementaux qui accompagnent l'immuno-réaction (**Garcia-Bonacho *et al.*, 2000**).



# *Conclusion*

### Conclusion

Durant ce travail, nous avons étudié les effets d'un stress chronique sur les rats mâles et femelles Wistar, et nous avons observé leurs effets au niveau du comportement grâce à une batterie de tests comportementaux dont la Nage forcée, le Test des champs ouverts, le Labyrinthe en croix surélevé et le test de la préférence sucrée. Nous avons d'autre part étudié leurs effets sur le poids corporel, la variation du poids des organes, la FNS et l'histologie des organes prélevés. Le deuxième volet de cette expérimentation a été de vérifier l'effet réparateur d'un extrait d'algue marine, *Peyssonnelia sp* sur les modifications comportementales, immunitaires et histologiques dues au stress chronique associée au BCG. Il a été observé chez les rats subissant un stress une diminution de la locomotion et de l'activité exploratrice et une augmentation de l'anxiété et de l'état dépressif. Le traitement à l'extrait d'algue a montré des effets réparateurs sur une partie des paramètres étudiés.

L'utilisation du BCG comme adjuvant a induit une inflammation qui a provoqué une sensibilisation périphérique et centrale. Dans notre étude, l'injection du BCG à des rats ayant subi un stress nous a permis d'obtenir une réparation partielle chez les mâles. Les tests comportementaux ont également révélé une différence liée au sexe en rapport avec l'état de dépression. En effet, l'anxiété et la locomotion mesurées chez les femelles sont plus élevées que chez leurs homologues mâles. Ce qui veut dire que les femelles sont plus dépressives que les mâles.

Dans ce contexte, il serait intéressant plus ou moins à court terme, de réaliser les perspectives suivantes :

- Tester l'effet du l'extrait d'algue appliquant des doses différentes.
- Evaluer l'effet du l'extrait d'algue en utilisant le dosage hormonal.
- Effectuer une étude comparative des effets du traitement au BCG chez des rats mâles et femelles Wistar ayant subi un stress.
- Tester l'intensité du stress.
- Séparer les polyphénols de l'algue.
- Etudier la toxicité de l'algue.

*Références*  
*Bibliographiques*

### Références bibliographiques

- **Abdoulaye D., 2006.** Stress, axe corticotrope et caractéristiques nutritionnelles et métaboliques. *Life Sciences. INAPG (Agro. Paris Tech). English.*
- **Agarwal A., Makker K., et Sharma R., 2008.** Clinical relevance of oxidative stress in male factor infertility: an update. *Am. J. Reprod. Immunol.* **59** : 2-11.
- **Aguilera-Morales M., Casas-Valdez M., Carrillo-Dominguez S., Gonzalez-Acosta B., et Pérez-Gilb F., 2005.** Chemical composition and microbiological assays of marina algae *Enteromorpha ssp* as a potential food source. *Journal Of Food Composition and Analysis.* **18** : 79-88
- **Aitken R.J., et McLaughlin E.A., 2007.** Molecular mechanisms of sperm capacitation: progesterone-induced secondary calcium oscillations reflect the attainment of a capacitated state. *Soc. Reprod. Fertil. Suppl.* **63**: 273-93.
- **Al-Amoudi A., Mutawie H., Patel V., Blunden G., 2009.** Chemical composition and antioxidant activities of Jeddah cornice algae, Saudi Arabia. *Saudi Journal of Biological Sciences.***16**(1): 23-29.
- **Ali Rachedi B., Fraia A., Frih H., Zaafour M., Guernine S., et Djemli S., 2015.** Gender differences in the Prevalence of Depression (Persolt Swimming Test) in Sciatic Nerve Injury Model Wistar Rats. *Global Veterinaria.* **14**(6) : 790-799.
- **Allane T., 2009.** Etude des pouvoirs antioxydant et antibactérien de quelques espèces végétales locales alimentaires et non alimentaires. *Thèse de magister en biochimie*, Université M'hamed Bougara. Boumerdes. Algérie.
- **American Psychiatric Association., 2000.** Diagnostic and statistical manual for mental disorders. (DSM). 4th Edition. Washington DC: *American Psychiatry Press, Inc.*
- **Andre C., 2008.** Etude du rôle des cytokines dans l'activation de l'indoléamine 2,3- dioxygénase cérébrale impliquée dans les altérations comportementales associées à l'inflammation. Laboratoire de Psycho-neuro-immunologie. Nutrition et Génétique. *Thèse de doctorat.* Université Paul Sabatier (Toulouse 3). Toulouse. France. 285p.
- **Aneiros A., Garateix A., 2004.** Bioactive peptides from marine sources: pharmacological properties and isolation procedures. *Journal of Chromatography.*
- **Armario A., Marti J., Gil M., 1975.** The serum glucose response to acute stress is sensitive to the intensity of the stressor and to habituation. *Psychoneuroendocrinology.*
- **Armario A., Hidalgo J., Giralt M., 1988.** Evidence that the pituitary-adrenal axis does not cross-adapt to stressors: comparison to other physiological variables. *Neuroendocrinology.* **47**:263-7.
- **Baillet A., Vibarel-Rebot N., Thomasson R., Jollin L., Amiot V., Emy P., et Collomp K., 2011.** Serum and saliva adrenocortical hormones in obese diabetic men during submaximal exercise. *Horm. Metab. Res.* **43**: 148–150.
- **Balasundram N., Sundram K., et Samman S., 2006.** Phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products: Antioxidant activity, occurrence, and potential uses. *Food Chemistry.* **99**: 191-203.
- **Balasundram N., Sundram K., Samman S., 2006.** Phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products: Antioxidant activity, occurrence, and potential uses. *Food Chemistry.* **99**: 199-203.

## Références bibliographiques

---

- **Balkwill F., et Mantovani A., 2001.** Inflammation and cancer: back to Virchow? *Lancet*. **357** 339-345
- **Balusson H., 2012.** Ulves Valorisation Nutrition Santé. Gen2Bio. Lorient. 1-38.
- **Banks A., Kastin A., et Broadwell R., 1995.** Passage of cytokines across the blood-brain barrier. *Neuroimmunomodulation*. **2**: 241-248.
- **Banks W., et Kastin A., 1997.** Relative contributions of peripheral and central sources to levels of IL-1 alpha in the cerebral cortex of mice: assessment with species-specific enzyme immunoassays. *J. Neuroimmunol.* **79**: 22-28.
- **Barden N., Reul J., Holsboer F., 1995.** Do antidepressants stabilize mood through actions on the hypothalamic-pituitary- adrenocortical system. *Trends Neurosciences*. **18**: 6-11.
- **Bardin L., Malfetes N., Newman-Tancredi A., Depoortère R., 2009.** Chronic restraint stress induces mechanical and cold allodynia, and enhances inflammatory pain in rat: Relevance to human stress-associated painful pathologies. *Behavioural Brain Research*. **205**: 360–366.
- **Barreira J., Ferreira I., Oliveira M., Pereira J., 2008.** Antioxidant activities of the extracts from chestnut flower, leaf, skins and fruit. *Food Chem*. **107**: 1106-1113.
- **Barsanti L., Gualtieri P., 2006.** Algae : anatomy, biochemistry and biotechnology. *Edition CRC press Taylor & Francis group*.
- **Beerda B., Schilder M.B.H., van Hooff J. A. R.A.M., de Vries H. W., 1997.** Manifestations of chronic and acute stress in dogs. *Applied Animal Behaviour Science*. **52**(3): 307-319.
- **Benítez S., Sánchez-Quesada J., Lucero L., Arcelus R., Ribas V., Jorba O., Castellví A., Alonso E., Blanco-Vaca F., Ordóñez-Llanos J., 2002.** Changes in low-density lipoprotein electronegativity and oxidizability after aerobic exercise are related to the increase in associated non-esterified fatty acids *Atherosclerosis*. **160**(1): 223-232.
- **Bennett G., Xie Y., 1988.** A peripheral mononeuropathy in rat that produces disorders of pain sensation like those seen in man. *Pain*. **33**(1): 87-107.
- **Benzing T., Brandes R., Sellin L., Schermer B., Lecker S., Walz G., Kim E., 1999.** Upregulation of RGS7 may contribute to TNF-induced changes in CNS function. *Nat. Med.* **5**: 913-918.
- **Bergereau E., 2010.** Rôle des LT-CD8+ dans l’auto- immunité du SNC : Influence des autres effecteurs de l’immunité adaptative.
- **Besedovsky H., Del Rey A., 1996.** Immune-neuro-endocrine interactions: facts and hypotheses. *Endocrinol. Rev.* **17**: 64-102.
- **Bian Y., Pan Z., Hou Z., Huang C., Li W., Zhao B., 2012.** Learning, memory, and glial cell changes following recovery from chronic unpredictable stress. *Brain Res. Bull.* **88**(5): 471-476.
- **Borg J., Reeber A., 2004.** Biochimie métabolique. 2ème Ed. *Ellipses. Paris*. 285p.
- **Brittney M., Coxa F., Peter C., Neilla M., Matthew P., Gallowaya B., Shane A., Perrine A., 2011.** Neurochemical, hormonal, and behavioral effects of chronic unpredictable stress in the rat. *Behavioural Brain Research*. **220**, 106–111
- **Browne R., Bloom S., Schisterman E., Hovey K., Trevisan M., Wu C., Liu A., Wactawski-Wende J., 2008.** Analytical and biological variation of biomarkers of oxidative stress during the menstrual cycle. *Biomarkers*. **13**(2): 160-183.

## Références bibliographiques

---

- **Burtin P., 2003.** Nutritional value of seaweeds. *Electronic Journal of Environmental Agricultural and Food Chemistry*. **2**(4) : 498-503.
- **Bush T., et al., 1999.** Leukocyte infiltration, neuronal degeneration, and neurite. *Neuron*. **23**(2) : 297-308.
- **Calvez J., 2010.** Stress et prise alimentaire - Application à l'étude anti-stress d'un extrait de levure chez le rat. *Alimentation et Nutrition. Agro. Paris Tech. Français*.
- **Carlin J., Borden E., Byrne G., 1989.** Interferon-induced indoleamine 2,3 dioxygenase activity inhibits *Chlamydia psittaci* replication in human macrophages. *Journal Interferon Res.* **9**(3): 329-337.
- **Carrasco G., Van de Kar L., 2003.** Neuroendocrine pharmacology of stress. *Eur. J. Pharmacol.* **463** : 235-272.
- **Casarotto P.C., et Andreatini R., 2007.** Repeated paroxetine treatment reverses anhedonia by chronic mild stress or dexamethasone. *Eur Neuropsychopharmacology*. **17**(11):735-42.
- **Cavaillon J., Haeffner-Cavaillon N., 2001.** Cytokines and inflammation. *Rev. Prat.* **43** : 547-552.
- **Cavalla M., 2000.** Algues-opéron. Biologie Module . Diversité des algues et des plantes.
- **Chanforan C., 2010.** Stabilité de microconstituants de la tomate (composés phénoliques, caroténoïdes, vitamines C et E) au cours des procédés de transformation : études en systèmes modèles, mise au point d'un modèle stoechio-cinétique et validation pour l'étape unitaire de préparation de sauce tomate. *Thèse de Doctorat. Université d'Avignon et des Pays du Vaucluse*. 184 p.
- **Choi D., Furay A., Evanson N., Ulrich-Lai Y., Nguyen M., Ostrander M., 2008.** The role of the posterior medial bed nucleus of the stria terminalis in modulating hypothalamic-pituitary-adrenocortical axis responsiveness to acute and chronic stress. *Psychoneuroendocrinology*. **33**:659-69.
- **Christophe P., Christophe S., 2011.** Physiologie, pathologie et thérapie de la reproduction chez l'humain. *Edition Springer*. Paris. France. 396 p.
- **Courouge C., 2004.** Les effets indésirables des glucocorticoïdes chez le chien et le chat. *Thèse Doctorat Vétérinaire*, Lyon. 276 p.
- **Dalla C., Antoniou K., Drossopoulou G., Xagoraris M., Kokras N., Sfrikakis A & Papadopoulou-Daifoti Z., 2005.** Chronic mild stress impact: are females more vulnerable? *Neuroscience* **135** : 703-714.
- **Davis A., Maney D., Maerz J., 2008.** The use of leukocyte profiles to measure stress in vertebrates: a review for ecologists. *Functional Ecology*. **22**(5): 760-772.
- **Dehal P.K., McGuinness D.H., Pleass R.J., 2003.** Pattern recognition molecules and innate immunity to parasites. *Trends Parasitol.* **19**(7) : 312-319.
- **Dellarole A., Morton P., Brambilla B., Walters W., Summers S., Bernardes D., Grilli M., Bethea J., 2014.** Neuropathic pain-induced depressive-like behavior and hippocampal neurogenesis and plasticity are dependent on TNFR1 signaling. *Brain, Behavior and Immunity*. **41**: 65-81.
- **Dhargalkar V., Pereira N., 2005.** Seaweed : Promising plant of the millennium. *Science and culture*. **71** : 60-66.
- **Dhargalkar V., Verlecar X., 2008.** Southern Ocean Seaweeds : A resource for exploration in food and drugs. National Institute Of Oceanography. Sona Paula. Goa. India. *Review. Diseases. Biochim. Biophys. Acta*. **287**(3/4): 229-242.

## Références bibliographiques

---

- **Dixon K., Saunders G., 2013.** DNA barcoding and phylogenetics of Ramificrusta and Incendia gen nov, two early diverging lineages of the Peyssonneliaceae (Rhodophyta). *Phycologia*. **52**: 82-108.
- **Duncko R., Kiss A., Skultetyova I., Rusnak M., Jezova D., 2001.** Corticotropin-releasing hormone mRNA levels in response to chronic mild stress rise in male but not in female rats while tyrosine hydroxylase mRNA levels decrease in both sexes. *Psychoneuroendocrinology*. **26**: 77-89.
- **Dunn A., Wang J., Ando T., 1999.** Effects of cytokines on cerebral neurotransmission. Comparison with the effects of stress. *Adv. Exp. Med. Biol.* **461**: 117-27.
- **Effendi L., Vajun Y., Hovari J., 2008.** Functional expression of a P450 flavonoid hydroxylase for the biosynthesis of plant-specific hydroxylated flavonols in *Escherichia coli*. *Metab. Eng.* **8** : 172-181.
- **El Gamal A., 2009.** Biological importance of marine algae. *Saudi Pharm. J.* **18**(1): 1-25.
- **Elizalde N., Gil-Beafj-Ramirez M., Aisa B., Lasheras B., Del Rio J., Tordera R., 2008.** Long-lasting behavioral effects and recognition memory deficit induced by chronic mild stress in mice : effect of antidepressant treatment. *Psychopharmacology*. **199**:1-14.
- **Elkouri A., 2004.** Recherche des propriétés : antibactérienne, antifongique, et anti-inflammatoire de quatorze espèces d'algues marines récoltées sur la côte d'El Jadida (Côte Atlantique Marocaine). *Thèse de doctorat en Science*. Fac. Des Sciences. Univ. d'El Jadida. Maroc. 138 p.
- **Engelhardt B., 2006.** Molecular mechanisms involved in T cell migration across. *Journal of neural transmission*. **113**(4): 477-485.
- **Etahiri S., Bultel-Poncé V., Caux C., Guyot M., 2001.** New bromoditerpenes from the red alga *Sphaerococcus coronopifolius*. *Journal Nat. Prod.* **64**(8) : 1024-1027.
- **Etahiri S., El Kouri A., Bultel-Ponce V., 2007.** Antibacterial bromophenol from the marine red alga *Pterosiphonia complanata*. *Nat. Prod. Commun.* **2**(7): 749-752.
- **Fava G., Sonino N., Morphy M., 1987.** Major depression associated with endocrine disease. *Psychiatr. Dev.* **5**(4):321-48.
- **Favier A., 2006.** Stress oxydant et pathologies humaines. *Ann. Pharm. Fr.* **64**(6) : 390-396.
- **Frih H., Sahraoui L., Toumi L., Bairi A., Tahraoui A., Maurel D., Siaud P., 2009.** Facteurs prédictifs de la survenue du stress post-traumatique chez des individus ayant vécu deux événements de vie majeurs (tremblement de terre et terrorisme en Algérie) : réponse corticotrope et prolactinique à une faible dose de dexaméthasone (0,5 mg). *Évolution Psychiatrique de Paris*. **74** (4): 581-591.
- **Frye C., Walf A., 2002.** Changes in progesterone metabolites in the hippocampus can modulate open field and forced swim test behavior of proestrous rats. *Horm. Behav.* **41**(3): 306-15.
- **Frye C., Walf A., 2009.** Depression-like behavior of aged male and female mice is ameliorated with administration of testosterone or its metabolites. *Physiol. Behav.* **97**: 266-269.
- **Fujigaki Y., Goto T., Sakakima M., Fukasawa H., Miyaji T., Yamamoto T., 2006.** Kinetics and characterization of initially regenerating proximal tubules in S3 segment in response to various degrees of acute tubular injury. *Nephrology Dialysis Transplantation*. **21**:41-50.
- **Funkiewiez A., Ardouin C., Caputo E., Krack P., Fraix V., Klingler H., Chabardes S., Foote K., Benabid A., Pollak P., 2004.** Long term effects of bilateral subthalamic nucleus stimulation on cognitive function, mood, and behaviour in Parkinson's disease. *Journal of Neurology, Neurosurgery and Psychiatry*. **75**(6): 834-839.

## Références bibliographiques

---

- **Gamaro G., Prediger M., Lopes J., Dalmaz C., 2003.** Interaction between estradiol replacement and chronic stress on feeding behavior and on serum leptin. *Pharmacology, biochemistry, and behavior*. **76**:327-33.
- **Garcia-Bonacho M., Esquifino A., Castrill P., Reyes., Toso C., Cardinali., 2000.** Age-dependent effect of Freund's adjuvant on 24-hour rhythms in plasma prolactin, growth hormone, thyrotropin, insulin, follicle-stimulating hormone, luteinizing hormone and testosterone in rats. *Life Sciences*. **66**(20): 1969-1977.
- **Gary W., Pilyoung K., 2013.** Childhood Poverty, Chronic Stress, Self-Regulation, and Coping. *Child Development. Perspectives*. **7**(1): 43-48.
- **Gayral P., 1975.** Les algues : morphologie, cytologie, reproduction et écologie. *Edition Doin*. 166 p.
- **Gévaert F., 2001.** Importance des facteurs de l'environnement et du phénomène de photoinhibition sur la production des grandes algues marines. *Thèse de Doctorat*, Université des sciences et technologies de Lille, France.
- **Ghedira K., 2005.** Les flavonoïdes: structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique. *Phytothérapie*. **3**(4), 162-169.
- **Gil B., 2013.** Comparaison et reproductibilité de trois méthodes de mesure de rigidité artérielle : impédancemétrique, échographique, tonométrique, chez des sujets sains. *Thèse de Doctorat de médecine. Université de Poitier*. France. 212 p.
- **Gillies G.E., Linton E.A., Lowry P.J., 1982.** Corticotropin releasing activity of the new CRF is potentiated several times by vasopressin. *Nature*. **299**: 355-357.
- **Gray P., 1971.** Pituitary-adrenocortical response to stress in the neonatal rat. *Endocrinology*. **89**(4) : 1126-1128.
- **Grippo A., Francis J., Beltz T., Felder R., Johnson A., 2005.** Neuroendocrine and cytokine profile of chronic mild stress-induced anhedonia. *Physiol. Behav*. **84**, 697-706.
- **Gronli J., Murison R., Fiske E., Bjorvatn B., Sorensen E., Portas C., 2005.** Effects of chronic mild stress on sexual behavior, locomotor activity and consumption of sucrose and saccharine solutions. *Physiol. Behav*. **84** : 571-7.
- **Guillemin G., Smythe G., Takikawa O., Brew B., 2005.** Expression of indoleamine 2,3 dioxygenase and production of quinolinic acid by human microglia, astrocytes, and neurons. *Glia*. **49**(1): 15-23.
- **Gutteridge J., 1993.** Free radicals in disease processes: a complication of cause and consequence. *Free Radic. Res. Commun*. **19**(3): 141-158.
- **Hagerman A., Riedl K., Jones A., Sovic K., Ritchard N., Hartzfeld P., 1998.** High molecular weight plant polyphenolics (tannins) as biological antioxidants. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. **46** : 1887-1892.
- **Halliwell B., 1991.** Reactive oxygen species in living systems: source, biochemistry, and role in human disease. *American Journal of Medicine*. **91**(3) : 14-22.
- **Hellal M., 2007.** Phtalazinones et 2,3-benzodiazépinones dérivées de l'azélastine : Synthèses et activités anti-cytokines.
- **Hinz B., Hirschelmann R., 2000.** Rapid non-genomic feedback effects of glucocorticoids on CRF-induced ACTH secretion in rats. *Pharm. Res*. **17**: 1273-1277.



## Références bibliographiques

---

- **Huang X et al., 2009.** CD 4+ T ceUs in the pathobiology of neurodegenerative
- **Itoi K., 2008.** Ablation of the central noradrenergic neurons for unraveling their roles in stress and anxiety. *Ann N Y Acad Sci* ; 1129, 47-54.
- **Iwamoto C., Yamada T., Ito Y., Minoura K., Hagishita S., Numaya A., 2001.** Cytotoxic cytochalasans from a penicillium species separated from a marine alga. *Tetrahedron*. **57**: 2904-2997.
- **Iwamoto C., Minoura K., Hagishita S., Nomoto K., Numaya A., 1998.** Penostatins novel cytotoxic metabolites from a penicillium species from an enteromorpha marine alga. *Chem. J. Soc. Perkin. Trans.* **13**: 449-456.
- **Iwamoto C., Minoura K., Hagishita S., Oka T., Ohta T., Numaya A., 1999.** Absolute stereostructures of novel penostatins a penicillium species from an enteromorpha marine alga. *Tetrahedron*. **55**: 14353-14368.
- **Kastin A., Pan W., Maness L., Banks W., 1999.** Peptides crossing the blood-brain barrier: some unusual observations. *Brain Res.* **848**: 96-100.
- **Kim H., Whang W., Pyun K., Cho Y., Hahm H., 2003.** Expression of neuropeptide Y and cholecystokinin in the rat brain by chronic mild stress. *Brain research.* **983**: 201-208.
- **Kirschvink N., Moffarts B., Lekeux P., 2008.** The oxidant/antioxidant equilibrium in horses. *The Veterinary Journal.* **177**(2): 178-191.
- **Kitay J., 1961.** Sex differences in adrenal cortical secretion in the rat. *Endocrinology.* **68** : 618-24.
- **Koivikko R., Lopone J., Pihlaja K., Jormalainen V., 2007.** High-performance liquid chromatographic analysis of phlorotannins from the brown alga *Fucus vesiculosus*. *Phytochemical Analysis.* **18**(4) : 326-332.
- **Kompagne H., 2008.** Examination of the chronic mild stress induced behavioral changes in the rat. *Laboratory of Behavioural Pharmacology. Biology School of Ph. D. Studies. Neuroscience and Human Biology.* 9p.
- **Koolman J., Rohm K., 1999.** Atlas de Poche de Biochimie. *Flammarion. Medecine-sciences.* Paris. 462 p.
- **Krayesky D., 2007.** Phylogenetic and Developmental Studies in Selected Red Algae, with a Focus on Taxa from the Gulf of Mexico. *Unpubl. Ph.D. Dissertation. The University of Louisiana at Lafayette.*
- **Krayesky D., Norris J., Gabrielson P., Gabriel D., Fredericq S., 2009.** A new order of red algae based on the Peyssonneliaceae, with an evaluation of the ordinal classification of the Florideophyceae (Rhodophyta). *Proceedings of the Biological Society of Washington.* **122**(3): 364–391.
- **Kuda T., Tsunekawa M., Goto H., Araki Y., 2005.** Antioxidant properties of four edible algae harvested in the Noto Peninsula, Japan. *Journal of Food Composition and Analysis.* **18**(7): 625-633.
- **Kuner R., 2010.** Central mechanisms of pathological pain. *Nat. Med.* **16**(11): 1258-1266.
- **Lane A., Mular L., Drenkard E., Shearer T., Engel S., Fredericq S., Fairchild C., Prudhomme J., Roch K., Hay M., Aalbersberg W., Kubanek J., 2010.** *Tetrahedron.* **66**: 455–461.
- **Leandro C., Nascimento E., Azevedo M., Viegas A., Albuquerque C., Cavalcanti C., 2006.** Efeito da L-Glutamina sobre o perfil leucocitário e a função fagocítica de macrófagos de ratos estressados. *Rev. Nutr.* **19**(4), 437-444.

## Références bibliographiques

---

- **Lee S., Galdzicki M., Masuoka R., Labrou Y., Agre J., 2007.** Med-STEER: Enabling composition and execution of semantically described medical informatics services for mobile caregivers, *in*: Biomedical Informatics for Clinical Decision Support, A vision for the 21st Century. *BECON/BISTIC Symposium, Bethesda, MD, USA.*
- **Lescoat G., Jégo P., Beraud G., Maniéy J., 1970.** Sex influences on the response of the hypothalamo-hypophysio-adrenal axis to emotional and systemic stress in the rat. *C.R. Soc. Biol.* **164**: 2106–2113.
- **Lescoat G., Jégo P., Maniéy J., 1971.** Influence des hormones sexuelles sur l'intensité de la réponse du complexe hypothalamo-hypophysio-surrénalien à une agression émotionnelle chez le rat. *J. Physiol.*
- **Li H., Cheng K., Wong C., Fan K., Chen F., Jiang Y., 2007.** Evaluation of antioxidant capacity and total phenolic content of different fractions of selected microalgae. *Food Chemistry.*
- **Littler D., Littler M., 2000.** Caribbean Reef Plants. *Washington, D.C: Offshore Graphics, Inc.*
- **Littler D., Littler M., 2003.** South Pacific Reef Plants. *Washington, D.C: Offshore Graphics, Inc.*
- **Littler M., Littler D., 1994.** Lymphocytes in central nervous tissues and of their attack against the myelin. *Biologie in unserer Zeit.* **24**: 330–335.
- **Lugasi A., Hovari J., Sagi K., Biro L., 2003.** The role of antioxidant phytonutrients in the prevention of diseases. *J. Acta. biologica. szegediensis.* **47**(1-4) : 119-125.
- **Macheix J., Fleuriet A., Jay-Allemand C., 2005.** Les composés phénoliques des végétaux : un exemple de métabolites secondaires d'importance économique. *Ed. Presses polytechniques et universitaires Romandes.* Lausanne. Suisse.
- **Marfaing H., Lerat Y., 2007.** Des ressources marines : les algues ont-elles une place en nutrition ? *Phytothérapie. Hors série.* p. 52-57.
- **Marin M., Cruz F., Planeta C., 2007.** Chronic restraint or variable stresses differently affect the behavior, corticosterone secretion and body weight in rats. *Physiology and behavior.* **90** : 29-35.
- **Marti O., Marti J., Armario A., 1994.** Effects of chronic stress on food intake in rats: influence of stressor intensity and duration of daily exposure. *Physiol Behav.* **55**: 747-753.
- **Martinez-Cayuela M., 1995.** Oxygen free radicals and human disease. *Biochem.* **77**(3): 147-161.
- **McAfoose J., Baune B., 2009.** Evidence for a cytokine model of cognitive function. *Neurosci. BioBehav. Rev.* **33**(3) : 355-366.
- **McDonald R., Langston V., 1995.** Use of corticosteroids and nonsteroidal anti-inflammatory agents. *In* : Ettinger, S.J., Feldman, E.C., Eds. Textbook of Veterinary Internal Medicine. *Diseases of the Dog and Cat. 4th Ed. Philadelphia. Pa. : WB Saunders Co.* **1** : 284-293.
- **McMahon S., Cafferty W., Marchand F., 2005.** Immune and glial cell factors as pain mediators and modulators. *Exp. Neurol.* **192** : 444-462.
- **McPhail K., France D., Cornell-Kennon S., Gerwick W., 2004.** Peyssonenyne A and B, novel enediyne oxylipins with DNA methyl transferase inhibitory activity from the red marine alga *peyssonneliacaulifera*. *Nat. Prod.* **67**:1010–1013.
- **Melo P., 1998 .** Gelidium commercial exploitation : natural resources and cultivation . *Journal Of Applied Phycology .* **10**(3) : 303-314.

## Références bibliographiques

---

- **Mertsch K., Blasig I., Grune T., 2001.** 4-hydroxynonenal impairs the permeability of an in vitro rat blood-brain barrier. *Neuroscience Letters* **314**, 135-138.
- **Miller A., 2010.** Depression and immunity: A role for T cells? *Brain Behavior and Immunity*. **24** : 1–8.
- **Milton R., 1961.** Liquide seaweed as fertilizer. *Proc. 4<sup>th</sup> Internat. Seaweed. Symp.* Biarritz. 428-431.
- **Misro M., Chaki S., Srinivas M., Chaube S., 1999.** Effect of cyclosporine on human sperm motility in vitro. *Arch Androl.* **43** : 215-220.
- **Moreau M., André C., O'Connor J., Dumich S., Woods J., Kelley K., Dantzer R., Lestage J., Castanon N., 2008.** Inoculation of Bacillus Calmette-Guerin to mice induces an acute episode of sickness behavior followed by chronic depressive-like behavior. *Brain, Behavior, and Immunity*. **22**(7): 1087-1095.
- **Morilak D., Barrea G., Echevarria D., Garcia A., Hernandez A., Ma S., Petre C., 2005.** Role of brain morepinephrine in the behavioral response to stress. *Progress in Neuro-psycho-pharmacology and Biological Psychiatry*. **29** : 1214-1224.
- **Moure A., Cruz J., Franco D., Dominguez J., Sineiro J., Dominguez H., 2001.** Natural antioxidants from residual sources. *Food Chemistry*. **72** : 145–171.
- **Muller N et Ackenheil M., 1998.** Psychoneuroimmunology and the cytokine action in the CNS: implications for psychiatric disorders. *Prog. Neuro-psycho-pharmacol. Biol. Psychiatry*. **22**: 1-33.
- **Mundt S., Kreitlow S., Nowotny A., Effmert U., 2001.** Biochemical and pharmacological investigations of selected cyanobacteria. *International Journal of Hygiene and Environmental Health*. **203**(4) : 327-334.
- **Naegelé E., Naegelé A., 1967.** Les algues. *Ed. Presses Universitaires de France*. Paris.
- **Naegele E., Nagele A., 1961.** – Que sais-je sur les algues – Presses Universitaires de France. N° 918.
- **Nagai. T., Ykimoto T., 2003.** Preparation and functional properties of beverages made from sea algae. *Food Chemistry*. **81**(3) : 327-332.
- **Nascimento E., Cavalcante T., Pereira S., Palmeira A., Rocha M., Viana M., 2004.** Exercício físico crônico altera o perfil leucocitário e a taxa de fagocitose de ratos estressados. *Rev Port Ciênc Desporto*. **4**(3) : 26-33.
- **Nguyen M., Cox L., Parsons S., 1998.** Kinetic parameters for the vesicular acetylcholine transporter: two protons are exchanged for one acetylcholine. *Biochemistry*. **37**: 13400-13410.
- **Oguzhanoglu N., Sozeri-Varma G., Karadag F., Tumkaya S., Efe M., Kiroglu Y., 2014.** Prefrontal cortex neurochemical metabolite levels in major depression and the effects of treatment: an HMRS study. *Turk Psikiyatri Derg.* **25**(2) : 75-83.
- **Ostrander M., Ulrich-Lai Y., Choi D., Richtand N., Herman J., 2006.** Hypoactivity of the hypothalamo-pituitary-adrenocortical axis during recovery from chronic variable stress. *Endocrinology*. **147**: 2008-2017.
- **Ozenda P., 2000.** Les végétaux : organisation et diversité biologique. *Edition Dunod*. Paris.
- **Papazian L., Roch A., 2008.** Le syndrome de détresse respiratoire aiguë. *Edition Springer*.
- **Pardon M., Gerardin P., Joubert C., Perez-Diaz F., Cohen-Salmon C., 2000.** Influence of prepartum chronic ultramild stress on maternal care behavior in mice. *Biol. Psychiatry*. **47** : 858–63.

## Références bibliographiques

---

- **Parent A., Beaudet N., Beaudry H., Bergeron J., Bérubé P., Drolet G., Sarret P., Gendron L., 2012.** Increased anxiety-like behaviors in rats experiencing chronic inflammatory pain. *Behavioural Brain Research*. **229** : 160–167.
- **Paris M., Hurabielle M., 1981.** Abrégé de matière médicale. Pharmacognosie. Tome 1. *Ed Masson*. Paris.
- **Pellow Chopin P., File S., Briley M., 1985.** Validation of open : closed arm entries in Elevated plus maze as a measures of anxiety in the rat. *J. Neurosci Methods*. **14** : 149.
- **Pender M., Rist M., 2001.** Apoptosis of inflammatory ceUs in immune control. *Glia*. **36(2)** : 137-144.
- **Perez R., 1997.** Ces algues qui nous entourent. Conception actuelle, rôle dans la biosphère, utilisation, culture. *IFREMER*. France. 272 p.
- **Pietta P., 2000.** Flavonoids as antioxidants. *Journal of Natural Products*. **63** :1035-1042.
- **Poortmans J., Boisseau N., 2003.** Biochimie des activités physiques. *Edition De Boeck Supérieur*. Ed 1. p. 412-413.
- **Popovich P., Longbrake E., 2008.** Can the immune system be harnessed to repair the CNS? *Nat. Rev. Neurosci*. **9(6)** : 481-93.
- **Porsolt R., Le Pichon M., Jalfre M., 1977.** Depression: a new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*. **266** : 730-732.
- **Prunt L., Belzung C., 2003.** The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety-like behaviors. *Review Eur. J. Pharmacol*. **163** : 3-33.
- **Ragubeer N., Beukes D., Limson L., 2010.** Critical assessment of voltametry for rapid screening of antioxidants in marine algae. *Food Chemistry*.
- **Raison L., Capuron L., Miller A.H., 2006.** Cytokines sing the blues: inflammation and the pathogenesis of depression. *Trends Immunol*. **27** : 24-31.
- **Reviere B., 2012.** Biologie et phylogénie des algues. *Tome 1. Edition Belin*. Paris.
- **Ribas V., De Lima Martins H., Viana M., do Nascimento Fraga S., De Oliveira Carneiro S., De Galvão B., Bezerra A., Barbosa De Castro C., Sougey E., Manhães De Ricart-Jane D., Rodriguez-Sureda V., Benavides A., Peinado-Onsurbe J., Lopez-Tejero M., Llobera M., 2002.** Immobilization stress alters intermediate metabolism and circulating lipoproteins in the rat. *Metabolism*. **51** : 925-931.
- **Rice-Evans C., Miller N., Pagang G., 1997.** Antioxidant properties of phenolic compounds. *Trends in Plant Science*. **2** : 152-159.
- **Richard S., 2004.** Algues: la nouvelle vague. *Ria*, n° 651. p. 42- 48.
- **Riegle G., 1973.** Chronic stress effects on adrenocortical responsiveness in young and aged rats. *Neuroendocrinology*. **11**: 1-10
- **Rivard-Sirois C., 2005.** Opération Santé du lac Memphrémagog. Rapport final. *Memphrémagog Conservation Incorporé*. 239 pp.
- **Rivier C., Wale W., 1985.** Effect of the long-term administration of corticotropin-releasing factor on the pituitary-adrenal and pituitary-gonadal axis in the male rat. *J. Clin. Invest*. **7** (5) : 689-694.

## Références bibliographiques

---

- **Rodrigo R., Bosco C., 2006.** Oxidative stress and protective effects of polyphenols: Comparative studies in human and rodent kidney. *Review. Comparative Biochemistry and Physiology.* **142**: 317-327.
- **Rothwell N et Luheshi G., 2000.** Interleukin 1 in the brain: biology, pathology and therapeutic target. *Trends Neurosci.* **23**: 618-625.
- **Rothwell N., Luheshi G., Toulmond S., 1996.** Cytokines and their receptors in the central nervous system: physiology, pharmacology, and pathology. *Pharmacol. Ther.* **69** : 85-95.
- **Santoso J., Yoshie Y., Suzuki T., 2002.** The distribution and profile of nutrients and catechins of some Indonesian seaweeds. *Fisheries Science.* **68** (Suppl.).
- **Sayre M., Moreira I., Smith A., Perry G., 2005.** Metal ions and oxidative protein modification in neurological disease. *Ann Ist Super Sanità.* **41**(2) : 143-164.
- **Sbai A., 1998.** Etude nationale sur la biodiversité. *Projet GEF/6105 -92. Economie de la biodiversité. Direction de l'observation des études et de la coordination. Institut Agronomique et Vétérinaire Hassan II.* Rabat.
- **Selye H., 1976.** The stress of life. *2nd Edition. Papermark Edition.*
- **Shuichi C., Tadahiro N., Midori N., Misty C., Chisato W., Hiroshi K., 2012.** Chronic restraint stress causes anxiety- and depression-like behaviors, downregulates glucocorticoid receptor expression, and attenuates glutamate release induced by brain-derived neurotrophic factor in the prefrontal cortex. *Progress in NeuroPsychopharmacology and Biological Psychiatry.* **39** : 112-119.
- **Siegel G., Agranoff B., Albers R., Molinoff P., 1989.** Basic Neurochemistry. *Fourth edition. Raven Press. New-York.*
- **Singh M., 2007.** Vaccine adjuvants and delivery systems. *John Wiley & Sons Inc. New Jersey.* 449.
- **Szelenyi J., 2001.** Cytokines and the central nervous system. *Brain Res. Bull.* **54**: 329-338.
- **Talpir R., Rudi A., Kashman Y., Loya Y., Hizi A., 1994.** *Tetrahedron.* **50**: 4179–4184.
- **Tapas A., Sakarkar D., Kakde R., 2008.** Flavonoids as Nutraceuticals: A Review. *Tropical Journal of Pharmaceutical Research.* **7** (3) : 1089-1099.
- **Todd K., Butterworth R., 1999.** Early microglial response in experimental thiamine deficiency: an immune-histochemical analysis. *Glia.* **25**, 190-198.
- **Torres S., Nowson C., 2007.** Relationship between stress, eating behavior, and obesity. *Nutrition.* **23**(11-12) : 887-894.
- **Tsao R., Deng Z., 2004.** Separation procedures for naturally occurring antioxidant phytochemicals. *J. Chromatogr.* **812** : 85–99.
- **Türk G., Ateeahin A., Sönmez M., Yüce A., Çeribaçi A., 2007.** Lycopene protects against cyclosporine ADinduced testicular toxicity in rats. *Theriogenology.* **67** : 778-785.
- **Ueda H., 2008.** Peripheral mechanisms of neuropathic pain - involvement of lysophosphatidic acid receptor-mediated demyelination. *Mol. Pain.* **4** : 11-22.
- **Ulrich-Lai Y., Figueiredo H., Ostrander M., Choi D., Engeland W., Herman J., 2006.** Chronic stress induces adrenal hyperplasia and hypertrophy in a subregion-specific manner. *Am. J. Physiol. Endocrinol. Metab.* **291** : 965-973.
- **Urquiaga I., Leighton F., 2000.** Plant Polyphenol Antioxidants and Oxidative Stress. *Biol. Res.* **33**(2) : 55-64.

## Références bibliographiques

---

- **Vairappan C., 2003.** Potent antibacterial activity of halogenated metabolites from Malaysian red algae, *Laurencia majuscula* (Rhodomelaceae, Ceramiales). *Biomolecular Engineering*. **20**(4-6) : 255-259.
- **Vairappan C., Suzuki M., Abe T., 2001.** Halogenated metabolites with antibacterial activity from the Okinawan *Laurencia* species. *Phytochemistry*. **58**(3) : 517-523.
- **Van Praag H., 2004.** Can stress cause depression? *Progress in Neuro-Pharmacology and Biological Psychiatry*. **28**(5): 891-907.
- **Venugopal V., 2009.** Marine products for healthcare functional and bioactive nutraceutical compounds from the ocean. *Edition CRC Press Taylor & Francis group*.
- **Vergani L., Floreani M., Russell A., Ceccon M., Napoli E., Cabrell A., Valente L., Bragantini F., Leger B., Dabbeni-Sala F., 2004.** Antioxidant defences and homeostasis of reactive oxygen species in different human mitochondrial DNA-depleted cell lines. *Eur. J. Biochem*. **271**(18) : 3646-3656.
- **Vitoriano-Souza J., Das Dores Moreira N., Teixeira-Carvalho A., Martins Carneiro C., Siqueira F., Abreu Vieira P., Giunchetti R., Lima Moura S., Fujiwara R., Melo M., Reis A., 2012.** Cell Recruitment and Cytokines in Skin Mice Sensitized with the Vaccine Adjuvants: Saponin, Incomplete Freund's Adjuvant, and Monophosphoryl Lipid A. Immune Response in Skin Sensitized with Adjuvants. *PLoS ONE* 7(7): e40745. doi:10.1371/Journal. Pone. 0040745.
- **Wang T., Jónsdóttir R., Ólafsdóttir G., (2009).** Total phenolic compounds, radical scavenging and metal chelation of extracts from Icelandic seaweeds. *Food Chemistry*. **116** : 240-248.
- **Weiss D., Wardrop K., 2011.** Schalm's veterinary hematology. *John Wiley & Sons*.
- **Weiss N., Miller F., Cazaubon S., Couraud P.O., 2009.** The blood-brain barrier in brain homeostasis and neurological disease. *Biochim. Biophys. Acta*. **1788**(4) : 842-857.
- **Wekerle H., 2007.** The enigma of arrival: corrected the entrance of auto-immune T Lymphocytes in central nervous tissues and of their attack against the myelin structures. *C. R. Biol*. **330**(1) : 1-12.
- **Williamson F., 1973.** "Microbes. 5. Elie Metchnikoff: advocate for phagocytes." *Nurse Times*.
- **Willner P., 2005.** Chronic mild stress (CMS) revisited: consistency and behavioural-neurobiological concordance in the effects of CMS. *Neuropsychobiology*. **52** : 90-110.
- **Wolinsky I., 1998.** Nutrition in Exercise and Sport. *3rd Edition. New York. CRC Press*.
- **Xu L., Xu H., Zhang J., Song Q., Qi X., Wang X., 2003.** Effects of different dosages of cyclosporine A on the semen parameters of renal transplant patients. *Zhonghua Nan Ke Xu*. **9**(9) : 679-683.
- **Yoshie Y., Wang W., Petillo D., Suzuki T., 2000.** Distribution of catechins in Japanese seaweeds. *Fisheries Science*. **66**(5) : 998-1000.
- **Yoshie-Stark Y., Hsieh Y., Suzuki T., 2003.** Distribution of flavonoids and related compounds from seaweeds in Japan. *Journal of Tokyo University of Fisheries*. **Vol. 89** : 1-11.
- **You Z., Luoa C., Zhangb W., Chena Y., Heb J., Zhaoa Q., Rui Z., Wua Y., 2011.** Pro- and anti-inflammatory cytokines expression in rat's brain and spleen exposed to chronic mild stress: Involvement in depression. *Behavioral Brain Research*. **225** : 135– 141.

## Références bibliographiques

---

- **Yuan Y., Carrington M., Walsh N., 2005.** Extracts from dulse ( *Palmaria palmata*) are effective antioxidants and inhibitors of cell proliferation in vitro. *Food Chem. Toxicol.* **43**(7) : 1073-81.
- **Zubia D., Robledo D., Freile-Pelegri Y., 2007.** Antioxidant activities in tropical marine macroalgae from the Yucatan peninsula Mexico. *Journal Appl. Phycoogiel*, **19**: 449-458.
- **Zunszain P., Anacker C., Annamaria C., Carvalho L., Pariante C., 2011.** Glucocorticoids, cytokines and brain abnormalities in depression. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry.* **35**: 722–729.