



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

MÉMOIRE DE MASTER

Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie appliquée

Réf. :

Présenté et soutenu par :
Salsabil MEBARKI et Sara SEBTI

Le : mardi 9 juillet 2019

Thème

Évaluation du comportement dépressif et les effets bénéfiques de fluoxétine chez les rats soumis au régime cafeteria.

Jury :

Mr	Yacine DERRADJI	M.A.A Université de Biskra	Présidente
Mme	Hayat TRABSA	M.C.B Université de Biskra	Examinatrice
Mr	Redouane REBAI	M.C.B Université de Biskra	Promoteur

Année universitaire : 2018/2019

Remerciements

Avant tout, nous remercions ALLAH tout puissant de nous avoir donné la force, le courage durant ces longues années d'étude, la persistance et nous a permis d'accomplir ce modeste travail. Merci de nous avoir éclairé le chemin de la réussite.

Nous exprimons d'abord les grands remerciements et notre profonde reconnaissance à Mr **REBAI Redouane**, qui a encadré et dirigé ce travail depuis les premiers instants. Nous le remercions pour son sérieux et ses efforts afin de nous aider, de nous conseiller et de nous orienter, son ouverture d'esprit et sa vision de la recherche scientifique, ont été importants pour nous que ses connaissances scientifiques et ont largement contribué à l'évolution de cette étude. Nous lui exprimons notre profond respect et nos chaleureux remerciements.

Nous exprimons nos vifs remerciements à **Mr Yacine DERRADJI** pour l'honneur qu'il nous a fait en acceptant de présider le jury de ce mémoire malgré ses nombreuses charges. Aussi, nous tenons à exprimer également notre profonde reconnaissance à **Mme Hayat TRABSA** d'avoir accepté d'examiner notre travail. Nous tenons à remercier profondément les ingénieurs de laboratoire de la département des sciences de la nature et de la vie, université de Biskra, pour l'attention qu'elle a porté à ce travail, son support et ses encouragements.

Nos remerciements vont également à tous les enseignants et tous les responsables du département de sciences de la nature et la vie.

Dédicaces

Nous dédions ce travail qui n'aura jamais pu voir le jour sans les soutiens indéfectibles et sans limite de nous chers parents qui ne cessent de nous donner avec amour le nécessaire pour que nous puissions arriver à ce que nous sommes- aujourd'hui, pour leur soutien, leur patience, leurs prières et leurs encouragements. Que dieux vous protège et que la réussite soit toujours à nous porter pour que nous puissions vous combler de bonheur.

Nous tenons à remercier particulièrement nos chères amies : Manel, Amina, Imen, Hanaa, Amira, Jiji, Kholoud, et Khaoula, pour son aide.

Nous dédions aussi ce travail à :

Nos grands-parents.

Nos frères, nos sœurs : Zineb, Younes, Mouhamed, Bouchra, manel, Romaissa, Nour, Karim et Oumaima.

Nos oncles, Nos tantes.

Tous nos cousins et cousines.

Tous nos amis, nos collègues et tous ceux qui nos 'estiment.

Merci à tous et à toutes

Sara & Salsabil

Table des matières

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

Première partie : Partie Bibliographique

Chapitre 1. L'obésité et le surpoids

1. L'obésité	3
1.1. Définition	3
1.2. L'obésité expérimentale.....	4
2. Prévalence d'obésité et surpoids	5
3. Causes et conséquences	5
4. L'obésité et lipotoxicité	6
4.1. Obésité et maladies cardiovasculaires	6
4.2. Obésité et maladies neurodégénératives	6
4.2.1. Maladie d'Alzheimer	6
4.2.2. Maladie de Parkinson	7
4.3. Obésité et maladies neurocomportementales.....	7
4.3.1. La dépression et l'anxiété	7
5. L'obésité et le stress oxydatif	7
6. La Fluoxétine	8
6.1. Métabolisme de la fluoxétine.....	9
6.2. Mécanisme d'action de la fluoxétine.....	9
6.3. Activité antioxydante de la fluoxétine	10

Deuxième partie : Partie Expérimentale

Chapitre 2. Matériel et méthodes

1. Matériel biologique	11
1.1. Animaux	11
2. Méthodes	11
2.1. Induction de l'obésité et traitement des animaux.	11
2.1.1. Induction de l'obésité par un régime cafétéria.....	11
2.1.2. Traitement des animaux	12

2.2.	Etude comportementale	12
2.2.1.	Test du champ ouvert	13
2.2.2.	Test de la nage forcée	14
2.3.	Prélèvements des échantillons et l' <i>Euthanasie</i>	15
2.3.1.	Prélèvement sanguin	15
2.4.	Récupération du cerveau et préparation de l'homogénat	15
2.5.	Etude des paramètres biochimiques	18
2.5.1.	Paramètres sanguins	18
2.5.1.1.	Détermination de la glycémie	18
2.5.1.2.	Dosage du cholestérol total	18
2.5.1.3.	Dosage des triglycérides	18
2.5.1.4.	Dosage du cholestérol-LDL	18
2.5.1.5.	Dosage du cholestérol-HDL	18
2.5.2.	Dosage des paramètres du stress oxydatif	18
2.5.2.1.	Dosage de l'activité de la glutathion S-transférase	18
2.5.2.2.	Dosage de l'activité enzymatique de la catalase	18
2.5.2.3.	Dosage du malondialdéhyde (MDA)	19
2.6.	Dosage des protéines totales	19
2.7.	Analyse statistique	19

Chapitre 3. Résultats et discussion

1.	Evolution du poids corporel et consommation d'eau chez les rats	20
1.1.	Effets du régime cafeteria et de la fluoxétine sur le poids corporel	20
1.2.	Effets de traitement sur la consommation d'eau	20
2.	Effets du régime et du traitement sur les paramètres comportementaux	22
2.1.	Champ ouvert	23
2.1.1.	Session1	23
2.1.2.	Session 2	23
2.2.	Nage forcée	24
2.2.1.	Session1	24
2.2.2.	Session 2	24
3.	Effets des traitements sur les paramètres sanguins	27
4.	Effets des traitements sur les paramètres du stress oxydatif au niveau cérébral .	29
	Conclusion	33
	Références bibliographique	34
	Annexe	

Les résumés

Liste des Tableaux

Tableau 1: Les régimes alimentaires qui induisent l'obésité chez les rongeurs.....	4
Tableau 2: Cinq gènes de l'obésité chez les rongeurs.....	4
Tableau 3: La composition en lipides et protéines et glucides de régime cafeteria.....	12
Tableau 4: Variations des paramètres sanguins chez les groupes expérimentaux.....	27

Liste des Figures

Figure 1. Classification de l'IMC chez l'adulte et ses risques associés.	3
Figure 2. Relation entre l'augmentation de stress oxydatif et les pathologies métaboliques liées à l'obésité.	8
Figure 3. La structure chimique de fluoxétine.	9
Figure 4. Les rats utilisés dans l'expérimentation.....	11
Figure 5. Dispositif du champ ouvert (OFT).....	14
Figure 6. Dispositif de la nage forcée (FST).....	15
Figure 7. Récupération des régions cérébrales.....	16
Figure 8. Illustration schématique du protocole expérimental.....	17
Figure 9. Evolution du poids corporel chez les trois lots de rats.....	20
Figure 10. Evolution de la consommation d'eau chez les trois lots.....	21
Figure 11. Variation des paramètres de champ ouvert avant le traitement chez les groupes expérimentaux (session 1).....	23
Figure 12. Variation des paramètres de champ ouvert après le traitement chez les groupes expérimentaux.....	24
Figure 13. Variation des paramètres de nage forcée avant le traitement chez les groupes expérimentaux (session1).....	24
Figure 14. Variation des paramètres de nage forcée après le traitement chez les groupes expérimentaux (session 2).....	25
Figure 15. Variation des paramètres du stress oxydatif au niveau du cortex préfrontal et de l'hippocampe chez les 3 groupes..	30
Figure 16. Courbe d'étalonnage pour la détermination des concentrations de MDA.....	41
Figure 17. Courbe d'étalonnage pour la détermination des concentrations de protéines totales (BSA 1mg/ml).....	41

Liste des abréviations

- 5-HT** : Sérotonine
- ADP** : Adénosine -5-diphosphate
- AG** : Acide gras
- ANOVA** : Analyse de variance
- A β** : bêta-amyloïde
- BDNF**: Brain Derived Neurotrophic Factor
- BSA** : Albumine sérique bovine
- CAT** : Catalase
- CDNB** : Chlorodinitrobenzène
- CHE** : Cholesterol esterase.
- CHOD** : Cholestérol-oxydase.
- DAP** : Dihydroxiacétone phosphate
- DO** : Densité optique
- ERO** : Espèces Réactives De l'oxygène
- FDA**: Food and Drug Administration
- FLX**: Fluoxétine
- FAO**: Food and Agriculture Organisation
- FST**: Forced swimming test (test de la nage forcée)
- G3P**: Glycérol-3-phosphates.
- GK**: Glycérol kinase
- GLDH**: Glutamate déshydrogénase.
- GOD**: Glucose-oxydase
- GPO**: Glycérophosphate déshydrogénase.
- GSH** : Glutathion réduit
- GST** : Glutathion S-transférase
- H₂O₂** : Peroxyde d'hydrogène
- HDL**: High Density Lipoprotein.
- HFD**: High-Fat Diet
- IMC** : Indice de masse corporel
- ISRS** : inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine
- LDL**: Low Density Lipoprotein

LPL: Lipoprotéinlipase
MA : Maladie d'Alzheimer
MCV : Maladies Cardio-Vasculaire
MDA : Malondialdéhyde
MP : Maladie de Parkinson
OFT: Open field test (test du champ ouvert)
OMS : Organisation Mondiale de la Santé
OTF: Obesity Task Force
PC: Poids Corporel
POD : Peroxidase
PTA : Plateforme Territoriale d'Appui
PUFAs : Acides gras poly-insaturés
RC : Régime Cafétéria
RCT : Régime cafétéria + Fluoxétine
SERT : Transporteur de la sérotonine
SNPC : Substance Nigra Parscompacta
T : Témoin
TBARS : Substances réactives à l'acide thiobarbiturique
VLDL: Very Low Density Lipoprotein

Introduction

Introduction

L'obésité n'a cessé ces dernières années de mobiliser le secteur médico-social et devenu un véritable fléau de plus en plus préoccupant. Elle est devenue aujourd'hui une importante question de santé publique. L'obésité se définit par l'organisation mondiale de la santé comme l'une des principales épidémies non infectieuses du XXI^e siècle et qui est liée à des interactions complexes entre des facteurs biologiques et des déterminants comportementaux et environnementaux (Crispino et Valentino, 2016 ; Pozza et Isidori, 2018).

L'Algérie n'est pas épargnée par ce fléau, c'est le pays qui compte le plus d'obèses au Maghreb, selon les statistiques sanitaires mondiales en 2016, 53% des femmes obèses contre 36% d'hommes obèses (OMS., 2017) au total, ils sont plus de 6 millions d'algériens en surcharge pondérale (FAO, 2013).

Ce désordre métabolique est associé à une accumulation de la masse grasse résultant d'un déséquilibre entre la quantité d'énergie ingérée et celle dépensée pendant une période prolongée (Hill *et al.*, 2012). Généralement, les complications associées à l'obésité sont causées par le stress oxydatif (Heather *et al.*, 2007 ; Rani *et al.*, 2016 ; Furukawa *et al.*, 2017), qui joue un rôle important dans le développement des certaines maladies cardiovasculaires et d'autres maladies dégénératives (Marseglia *et al.*, 2015) suite à la diminution de défense enzymatique antioxydante et l'élévation de la peroxydation lipidique ou à l'oxydation des protéines.

En outre, la peroxydation lipidique est corrélée positivement à l'indice d'adiposité et aux défenses antioxydantes basses. En effet, il est désormais admis que de nombreux systèmes et organes sont affectés négativement par l'augmentation du stress oxydatif qui est responsable de nombreuses complications touchant le système nerveux central ayant un impact direct sur la structure et le fonctionnement du cerveau. Parmi ces pathologies, nous citons les maladies neurodégénératives (Mazon *et al.*, 2017 ; Alford *et al.*, 2018), liées à un dysfonctionnement métabolique au sein du tissu nerveux qui subit des modifications anatomiques pouvant être associées à des troubles cognitifs et comportementaux tels la dépression (Opel *et al.*, 2015 ; Hidese *et al.*, 2018).

L'obésité induite par la consommation d'un régime hypercalorique et hyperlipidique provoque des modifications corporelles, métaboliques et cardiovasculaires (Nascimento *et al.*, 2008; Bruder-Nascimento *et al.*, 2013). Chez le rat, l'excès de masse grasse viscérale induit un état inflammatoire qui s'ajoute à une augmentation du stress oxydant et qui s'accompagne

d'altérations biochimiques notamment du métabolisme glucidique et lipidique (Bruder-Nascimento *et al.*, 2013, Auberval *et al.*, 2014).

De plus, il existe maintenant de multiples preuves d'une relation bidirectionnelle entre la dépression et l'augmentation de l'adiposité qui semblent étroitement liés. La prévalence de la dépression et l'obésité représentent des facteurs de risque importants pour de multiples complications médicales.

Actuellement, les antidépresseurs sont le seul traitement efficace utilisé pour traiter les désordres dépressifs, plus précisément les inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS) qui ont des effets moins gênants que les autres antidépresseurs. Récemment, l'effet protecteur de certains (ISRS) comme la fluoxétine contre le stress oxydant a été clairement démontré (Spina et Leon, 2014 ; Abbaszadeh *et al.*, 2018), ainsi que sa contribution dans la réduction de l'apoptose cellulaire par son action restrictive sur la surproduction des radicaux libres (Caiaffo *et al.*, 2016).

Ce travail a pour objectif d'évaluer chez des rats rendus obèses par le régime cafeteria :

1. les effets bénéfiques de la fluoxétine sur le désordre du métabolisme lipidique suite à l'induction de l'obésité.
2. le comportement dépressif qui pourrait en résulter par le stress oxydatif aux niveaux des structures cérébrales impliquées dans la physiopathologie dépressive.

Partie

Bibliographique

Chapitre 1

L'obésité et le surpoids

1. L'obésité

1.1.Définition

L'organisation mondiale de la santé (OMS) définit l'obésité comme une accumulation anormale ou excessive de graisse corporelle qui représente un risque pour la santé. Elle est caractérisée par un taux élevé de graisse dans l'organisme.

Pour évaluer l'obésité et son impact, nous utilisons comme référence l'indice de la masse corporelle (IMC), qui permet d'estimer la quantité de masse grasse de l'organisme à partir du poids et de la taille, et d'évaluer le risque de maladies liées à un excès ou à une insuffisance de poids, il formulé comme suit :

$$\text{IMC} = \text{Poids (Kg)} / \text{Taille}^2 \text{ m}$$

La figure 1 montre la classification de l'IMC chez l'adulte en fonction du risque de morbidité.

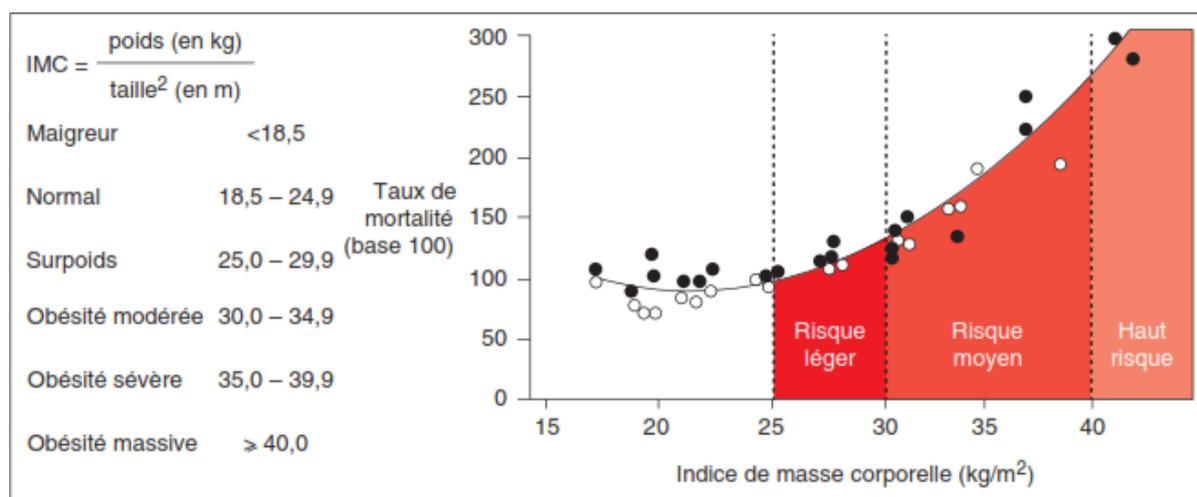


Figure 1. Classification de l'IMC chez l'adulte et ses risques associés (Wémeau *et al.*, 2014).

La masse grasse, se répartit dans le corps de façon non homogène et se localise différemment selon le sexe :

-**L'obésité gynoïde** : de préférence sur le bas du corps chez les femmes : fesses, hanches et cuisses : Elle entraîne des problèmes articulaires ou des insuffisances veineuses.

-**L'obésité androïde** : région abdominale chez les hommes, au niveau du haut du corps (ventre, cou, poitrine) (Wémeau *et al.*, 2014).

1.2.L'obésité expérimentale

L'obésité pourrait être induite chez l'animal par un régime alimentaire hypercalorique et hyperlipidique, provoquée par lésion de régions hypothalamiques contrôlant le comportement alimentaire ou d'origine génétique causée par des mutations spontanées dans des gènes cruciaux pour l'équilibre énergétique (les gènes de la leptine).

Le tableau 1 représente les différents régimes alimentaires induisant des modèles animaux d'obésité.

Tableau 1. Les régimes alimentaires qui induisent l'obésité chez les rongeurs.

Régimes alimentaires	Régime cafétéria (Bouanane <i>et al.</i> , 2009)	-Régime hypercalorique et hyperlipidique (riche en sucres et lipides) -Aliments riches en énergie, avec un haut teneur de sel et faible apport en fibre
	Régime High-fat (Buettner <i>et al.</i> , 2006)	-Régime hyperlipidique -Enrichis en lipides saturés soit d'origine animale ou végétale (35-60%)
	Régime Western (Adechian, 2009)	-Régime alimentaire occidentale, régime hypercalorique -Apport lipidique excessif (44% AGS) -Apport du glucide simple élevé

Le tableau 2 illustre les différents types d'obésité d'origine génétique.

Tableau 2. Cinq gènes de l'obésité chez les rongeurs (Guerre-Millo, 2008).

Protéines	Mutations	Anomalie
Agouti	Ay Avy	Antagonistedu récepteur MC4-R
Leptine	Ob	Absence de leptine fonctionnelle
Récepteur de la leptine	db, db3J, db, fa, fak	Absence de signal leptine

Carboxypeptidase E	Fat	Défauts de maturation peptidique
Tub	tubby	?

2. Prévalence d'obésité et surpoids

L'obésité concerne aujourd'hui la quasi-totalité de la planète, elle est considérée comme le 5ème facteur de risque de décès au niveau mondial (International Obesity Task Force (IOTF), 2012), au moins 2,8 millions d'adultes meurent chaque année. L'IOTF a déclaré qu'environ 1,5 milliard d'adultes étaient en surpoids dont 500 millions en obésité.

La situation en matière de surpoids et d'obésité en Algérie s'avère préoccupante. En effet, selon un rapport rendu public récemment par l'Organisation des Nations Unies pour l'Alimentation et l'Agriculture (FAO, 2013), Au total, ils sont plus de 6 millions d'algériens en surcharge pondérale (Chabane F Z, 2015).

Les statistiques de l'OMS révèlent que parmi ces 6 millions d'obèses, 15,9% d'enfants et 17,5% d'adultes sont concernés par ce fléau dont 53% sont des femmes et 36% sont des hommes. Une statistique élevée qui fait de l'Algérie le pays du Maghreb avec le plus grand nombre de personnes obèses d'après la FAO en 2013 (Chaabane F Z, 2015).

3. Causes et conséquences

Le défaut de stockage chez les obèses peut être la cause de l'inflation adipeuse qui est due à une incapacité à faire face à un excès d'apport alimentaire et à une insuffisance des dépenses énergétiques. Ce déséquilibre peut être accentué par une augmentation des capacités de stockage qui est sous le contrôle de quatre acteurs physiopathologiques : l'alimentation, les dépenses énergétiques, le tissu adipeux, le dialogue entre les organes impliqués dans le contrôle du bilan d'énergie. D'un extrême à l'autre, il existe des formes d'obésité purement biologiques, généralement génétiques, et des formes purement comportementales (Benyoub, 2011).

L'hérédité jouerait un rôle important dans la prise de poids. Il a également été constaté que si l'un des parents est obèse le risque que leur enfant devienne obèse à l'âge adulte peut atteindre 40% et même 80% si les deux le sont (Smine, 2017).

Les facteurs environnementaux sont multiples : déséquilibre des rythmes alimentaires (aliments industriels hyper-énergétiques, alimentation riche en lipides, grignotages), troubles psychologiques (stress, manque de sommeil), dérèglement hormonal (grossesse, ménopause),

microbiote intestinal (Ley, 2010), le vieillissement (diminution des dépenses énergétiques totales alors que les apports restent souvent constants), prise de médicaments (neuroleptiques, corticoïdes, pilule, tricycliques), arrêt du tabac (Smine, 2017).

4. L'obésité et lipotoxicité

Les effets néfastes de l'obésité sur la santé ont été liés à l'hypertension, à la résistance à l'insuline, à la dyslipidémie, au dysfonctionnement endothélial, à MCV..etc. (Mourmoura, 2013)

4.1.Obésité et maladies cardiovasculaires

L'obésité est une maladie chronique responsable d'une surmorbidity et d'une surmortalité, elle est considérée comme un facteur de risque indépendant d'apparition de pathologies cardiovasculaires : dysfonctionnement systolique et diastolique, à l'insuffisance cardiaque, à la coronaropathie et à la fibrillation auriculaire...etc. (Benmohaammed K *et al.*, 2017). L'OMS estime d'ici à 2030, près de 23,6 millions de personnes mourront d'une MCV.

4.2.Obésité et maladies neurodégénératives

L'obésité est considérée comme un facteur de risques pour un certain nombre de maladies neurodégénératives (Subba Rao *et al.*, 2008). Ces derniers sont constituent un groupe de pathologies liées à un dysfonctionnement métabolique au sein du tissu nerveux, conduisant à la mort des neurones et à la destruction du système nerveux

4.2.1. Maladie d'Alzheimer

L'obésité accélère l'atrophie de certaines zones du cerveau chez le sujets âgés (cortex frontal, hippocampe et aires sous-corticales), aggrave les troubles cognitifs modérés et accélère la démence de type maladie d'Alzheimer (Didier *et al.*, 2013). La MA est caractérisée par une perte progressive de mémoire (Hong *et al.*, 2016).

La plupart des scientifiques semblent convenir qu'il existe deux protéines dans le cerveau qui sont fortement impliquées dans la physiopathologie de cette maladie. L'une est appelée le bêta-amyloïde (A β) peptides, qui atteint un niveau anormal dans le cerveau et forme des plaques qui se rassemblent entre les neurones et perturbent la fonction cellulaire. L'autre s'appelle tau. Cela atteint aussi niveaux anormaux et forme des enchevêtrements neurofibrillaires cellulaires neurone qui bloquent le système de transport des neurones (Patterson, 2018).

4.2.2. Maladie de Parkinson

La maladie de Parkinson (MP) est une maladie neurodégénérative progressive, la deuxième maladie neurodégénérative le plus répandu après la maladie d'Alzheimer, était à l'origine décrit en 1817 par James Parkinson (Karin *et al.*, 2011).

La MP est déclenchée par la réduction de la dopamine, un neurotransmetteur cérébral impliqué dans le contrôle de mouvement, causé par la perte progressive des neurones dopaminergique dans la substance Nigra Parscompacta (SNPC) (EC, *et al.*, 2012).

4.3. Obésité et maladies neurocomportementales

4.3.1. La dépression et l'anxiété

La dépression et les troubles anxieux sont des problèmes courants de santé mentale qui agissent sur notre capacité à travailler et sur notre productivité. Dans le monde, plus de 300 millions de personnes souffrent de dépression, la principale cause d'incapacité (OMS, 2017). Elle a été classée par l'Association américaine de psychiatrie (Goetz, 2018).

La dépression et les troubles métaboliques, y compris le surpoids et l'obésité, semblent étroitement liés, sont représentés des facteurs de risque importants pour de multiples complications médicales. De plus, il existe maintenant de multiples preuves d'une relation bidirectionnelle entre dépression et augmentation de l'adiposité, l'obésité étant associée à une prévalence accrue de la dépression, et à son tour, la dépression augmente le risque de prise de poids et d'obésité (Capuron, *et al.*, 2017).

Les principaux symptômes de la dépression incluent le manque d'enthousiasme, la tristesse, sentiments de culpabilité, la faible estime de soi, et dormir perturbé, tout de lequel contribuer à pauvre en fonctionnement au quotidien la vie à travers anormal cognitif, émotif, et physique comportement.

5. L'obésité et le stress oxydatif

Notre organisme produit de l'énergie à partir des aliments et de l'oxygène, molécule indispensable à la vie. Cette dernière devient pathologique pour l'organisme lorsque elle génère des composés très réactifs vis-à-vis de substrats biologiques, dénommés espèces réactives de l'oxygène (ERO) (Smine, 2017).

Par définition le stress oxydatif est une situation où la cellule ne contrôle plus la présence excessive d'espèces réactives à l'oxygène (ERO), situation que les chercheurs impliquent dans la plupart des maladies humaine. (Favier, 2013).

La production excessive de radicaux libres provoque des lésions directes de molécules biologiques (oxydation de L'ADN, des protéines, des lipides, des glucides), mais aussi des lésions secondaires dues au caractère cytotoxique et mutagène des métabolites libérés notamment lors de l'oxydation des lipides (Favier, 2013).

L'obésité induite par un régime hyperlipidique induit un stress oxydant accru et une capacité antioxydante diminuée. Ces dernières années, plusieurs études indiquent que l'obésité représente le désordre métabolique le plus important qui relie l'inflammation à la résistance à l'insuline, aux maladies cardiovasculaires, au syndrome métabolique et au stress oxydatif (Bonnet-Rousselot, 2014 ; Feillet-Coudray *et al.*, 2019).

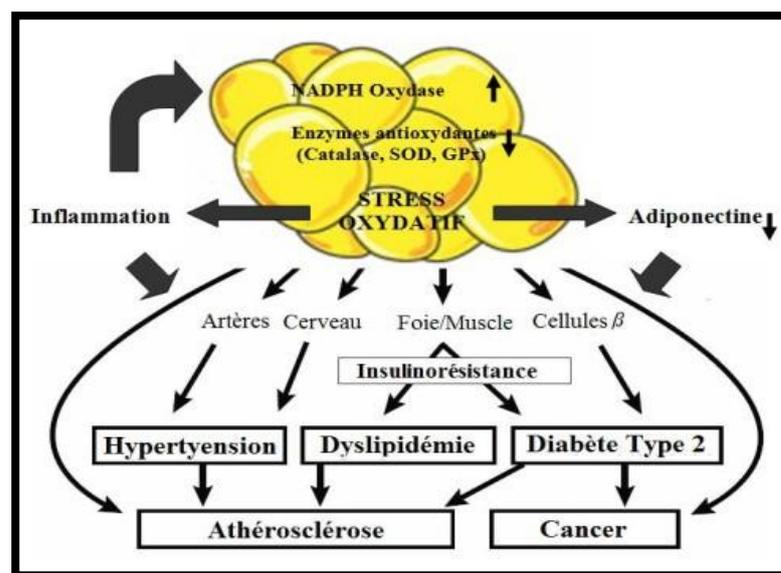


Figure 2. Relation entre l'augmentation de stress oxydatif et les pathologies métaboliques liées à l'obésité (Matsuda et Shimomura, 2013).

6. La Fluoxétine

La fluoxétine est un médicament appartenant à la classe des médicaments appelés inhibiteurs sélectifs de recapture de la sérotonine (ISRS). Depuis son approbation par la FDA (Food and Drug Administration) des États-Unis le 29 décembre 1987, cette substance est apparue initialement dans la littérature scientifique sous le nom de Lilly 110140 et connue aussi

Prozac™ comme nom commercial est devenu l'antidépresseur le plus prescrit pour traiter les troubles dépressifs, l'anxiété.

La fluoxétine (N-méthyl-3-phényl-3-[4-(trifluorométhyl) phenoxy]propan-1-amine) est sous forme d'un mélange racémique de deux énantiomères, la R-fluoxétine et la S-fluoxétine, Ce dernier est la forme pharmacologique la plus active (Rebai, 2017).

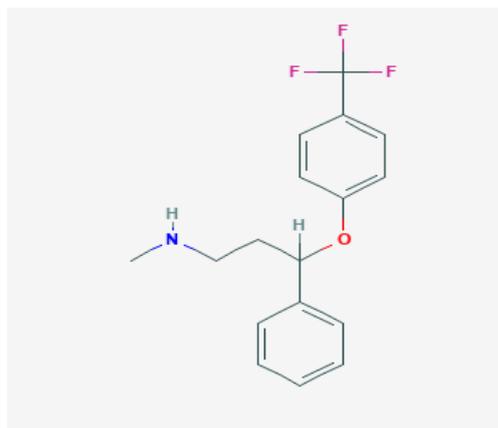


Figure 3. La structure chimique de fluoxétine (PubChem).

6.1.Métabolisme de la fluoxétine

La fluoxétine est presque complètement absorbée, après l'administration orale d'une dose unique de fluoxétine radioactive, environ 60% ont été récupérés dans l'urine de sujets sains sur une période de 5 semaines, bien que 2,5% seulement soient restés inchangés. Il a une longue demi-vie d'environ 4 jours (Benfield, *et al.*, 1986), mais sa disponibilité systémique est réduite en raison du premier passage hépatique et sa concentration plasmatique maximale est généralement atteinte 6 à 8 heures après l'administration.

Le foie est le siège exclusif du métabolisme de la fluoxétine où elle est convertie par déméthylation en métabolite actif appelé norfluoxétine (déméthylfluoxétine), produit inhibant la recapture du 5-HT.

L'élimination de la fluoxétine est de 4 à 6 jours et celle de la norfluoxétine est de 4 à 16 jours par voie rénale, sous forme d'un glucuronide conjugué ou des métabolites inactifs (Rebai, 2017).

6.2.Mécanisme d'action de la fluoxétine

Le mécanisme d'action de la FLX serait bien plus complexe, se fait par la stimulation de la neurogénèse hippocampique, qui représente une bonne partie de la réponse bénéfique au traitement à la fluoxétine, car elle pourrait servir comme un indice de réparation des dommages

neuronaux induits par la dépression (Sapolsky, 2001; Santarelli *et al.*, 2003), et aussi par l'augmentation des concentrations en neurotransmetteurs dans la fente synaptique, stimule la production d'un facteur neurotrophique, le BDNF (Brain Derived Neurotrophic Factor) ce qui représente un autre mode d'action des ISRS, induisant des effets neurogéniques telle que la survie et la maturation neuronale (David, 2012).

La fluoxétine est un inhibiteur sélectif de la recapture de la sérotonine (ISRS). Elle bloque la recapture de la sérotonine au niveau de la pompe de recapture de la sérotonine de la membrane neuronale, son l'effet permet d'accentuer le taux de sérotonine en bloquant sa recapture par le transporteur de la sérotonine (SERT) au niveau des synapses, et renforçant ainsi l'action de la sérotonine sur les autorécepteurs 5-HT1A.

6.3. Activité antioxydante de la fluoxétine

La fluoxétine possède une activité antidépressive et anxiolytique avec propriétés neuroprotectrices et anti-inflammatoires, issues de son pouvoir antioxydant qui contribue à son action thérapeutique par amélioration du statut antioxydant au cours du stress oxydatif où la diminution de l'activité des enzymes antioxydantes et l'augmentation de la lipoperoxydation au niveau du cerveau peuvent être considérées comme un marqueur de l'état de dépression (Bilici *et al.*, 2001; Zafir et Banu, 2007).

En effet, un traitement chronique à la fluoxétine enregistré une augmentation de taux de GSH à la fois dans l'hippocampe et le cortex préfrontal (Moretti *et al.*, 2012). D'autre part, la fluoxétine restaure la capacité antioxydante au niveau d'organes périphériques tel le rein en diminuant le taux du MDA (Aksu *et al.*, 2014).

La même étude a indiqué que la fluoxétine inhibe la réponse inflammatoire dans le tissu rénal par diminution de la production des cytokines pro-inflammatoires, restaurant ainsi les paramètres de l'inflammation qui conduisent à la nécrose et l'apoptose (Caiaffo *et al.*, 2016).

Partie Expérimentale

Chapitre 2

Matériel et méthodes

1. Matériel biologique

1.1. Animaux

L'étude est réalisée sur des rats adultes mâles de variété *Wistar* ayant un poids initial compris entre (123-207 g), ils ont été obtenus de l'institut Pasteur (Alger).

Les animaux sont élevés dans des cages de polyéthylène tapissées d'une litière composée de copeaux de bois, les cages sont nettoyées et la litière changée tous les trois jours. Les animaux ont été placés dans la salle d'expérimentation pour une période d'adaptation durant une semaine afin qu'ils s'imprègnent des conditions environnementales. Ils sont soumis à $22\pm 2^\circ\text{C}$. L'eau et l'alimentation leur sont fournies *ad libitum*. Ils sont pesés chaque semaine à jour fixe à l'aide d'une balance KERN emb1800-1.



Figure 4. Les rats utilisés dans l'expérimentation

2. Méthodes

2.1. Induction de l'obésité et traitement des animaux.

2.1.1. Induction de l'obésité par un régime cafétéria

L'obésité est induite chez le rat par le régime Cafeteria. Ce régime est composé de 50% du régime standard (150 g) et 50% (150g) d'un mélange constitué de pâté, fromage, biscuits secs, chips, chocolat, cacahuètes, en proportions : 2-2-2-1-1-1 selon le protocole de Darimont *et al.*, (2004). Ce régime hypercalorique et hyperlipidique induit une hyperphagie suivie d'une installation rapide de l'obésité chez le rat *Wistar*. L'induction de l'obésité chez les rats est confirmée par le suivi de la prise du poids corporel pendant 2 mois.

Tableau 3. La composition en lipides et protéines et glucides de régime cafeteria.

	Quantité en (g)	Lipides (g)	Glucides (g)	Protéines
Pâté (2 portions)	33	1.98	6.03	1.73
Fromage (2)	33	5.11	2.31	3.13
Biscuit (2)	33	5.28	22.11	2.31
Chips (1)	17	3.55	11.47	1.19
Cacahuète (1)	17	8.41	1.85	4.28
Chocolat (1)	17	5.83	9.14	0.88
Total	150 g	30.16 g	52.91 g	13.52 g

2.1.2. Traitement des animaux

Les rats ont été répartis en deux lots. Le premier lot comprend 12 rats qui vont subir une induction d'obésité par un régime cafétéria et le deuxième lot de 5 rats constitue le témoin (nourriture standard).

Après l'induction de l'obésité, les rats sont divisés en trois lots et manipulés dans des mêmes conditions :

- **Lot 1 témoin (T)** : recevant un régime alimentaire standard (300g) avec eau de boisson du robinet.
- **Lot 2 obèse non traité (RC)** : recevant chaque jour un régime alimentaire cafeteria et l'eau avec l'administration du 1 ml d'eau physiologique pour chaque rat par voie orale.
- **Lot 3 Obèse + fluoxétine (RCT)** : recevant chaque jour le régime cafeteria et une dose quotidienne de fluoxétine à raison de 20 mg/kg par voie orale (gavage) broyée dans 10 ml l'eau physiologique (médicaments commercial) pendant 4 semaines.

2.2. Etude comportementale

Le comportement anxio-dépressif est évalué à l'aide de dispositifs expérimentaux validés largement utilisés en neurosciences. Dans ce travail, nous avons utilisé deux tests comportementaux en l'occurrence, le champ ouvert (OFT : Open Field Test) et la nage forcée

(FST : Forced Swimming Test). La série de ces tests a été réalisée en deux sessions, l'une avant le traitement et l'autre au cours de la dernière semaine de l'expérimentation.

2.2.1. Test du champ ouvert

a. Description du test

Le test de l'Open Field est décrit initialement par Hall en (1934), ce test est largement utilisé en neuropharmacologie, il a été développé dans le but de mesurer les différences de réactivité émotionnelle chez le rat (Rebai *et al.*, 2017), mais aussi utilisé pour prédire une activité de type anxiolytique d'une molécule. Le dispositif se compose d'une base entourée par des parapets en plexiglas dont les mesures sont respectivement de 70cm×70cm×40cm. Le plancher est sous forme de carrés de 10cm×10cm de diamètre et divisé en deux zones : une zone centrale et une autre périphérique.

Le test consiste à placer l'animal dans ce dispositif, puis à observer son comportement et son évolution au cours de sessions d'exposition.

Le test dure 5 minutes durant lesquelles l'animal est placé au centre du dispositif. Son déplacement permet de mesurer le temps passé dans chaque zone. De ce fait, ce test indique l'activité locomotrice et le comportement anxieux respectivement. 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.

b. Variables mesurées

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

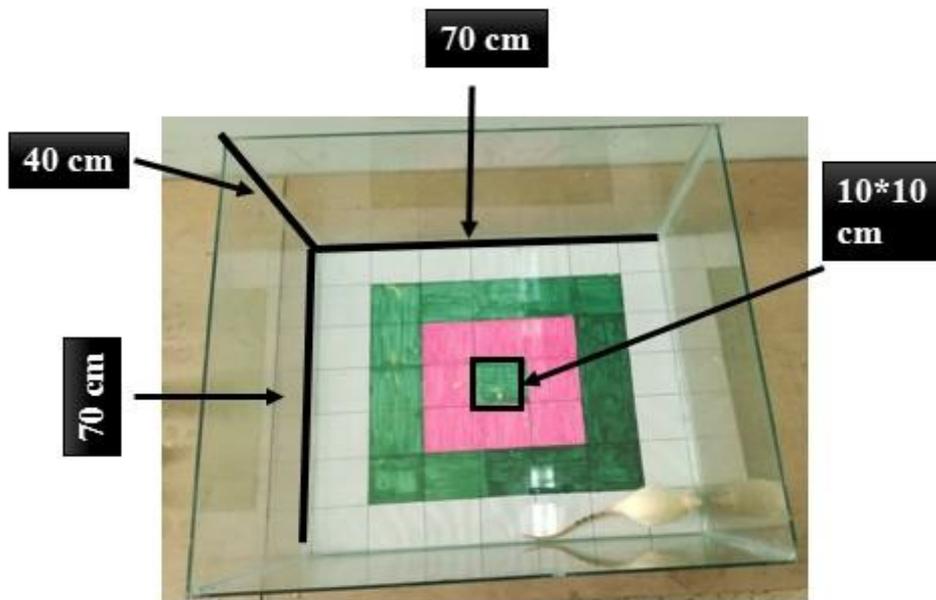


Figure 5. Dispositif du champ ouvert (OFT)

2.2.2. Test de la nage forcée

a. Description du test

Le FST ou le test de Porsolt est un modèle comportemental qui permet de prédire l'efficacité d'un traitement antidépresseur (Porsolt *et al.*, 1977). Ce modèle animal est utilisé aussi bien chez le rat que chez la souris, cependant, il existe des différences de procédure selon l'espèce utilisée (Haloui, 2014).

Le test consiste à placer individuellement le rat dans un aquarium de 50 cm de haut sur 35 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 qui est régulièrement maintenue à 26 C°. La hauteur de l'eau atteint 30 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.

Le FST se déroule en deux phases, le pré-test (FST1) et le test (FST2), séparées par un intervalle de 24 heures au cours duquel le traitement est administré. Lors du pré-test, le rat est placé individuellement pendant 15 minutes dans l'aquarium rempli d'eau pour installer un comportement de résignation. A la fin de la session, l'animal est immobile. Le jour suivant, l'animal est replongé dans l'aquarium pendant 5 minutes, période pendant laquelle le temps d'immobilité, d'escalade et de nage est enregistré. Un traitement antidépresseur efficace diminue le temps d'immobilité seulement lors du jour du test (Porsolt *et al.*, 1978).

b. Variables mesurées

Les différentes variables mesurées durant le FST sont :

- Temps d'immobilité ;
- Temps de nage ;
- Temps d'escalade.

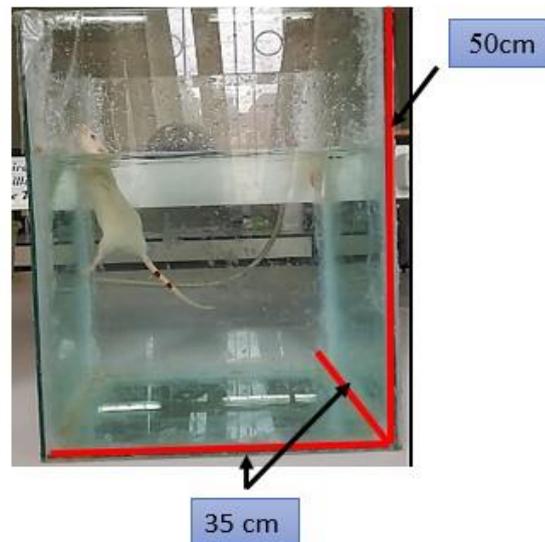


Figure 6. Dispositif de la nage forcée (FST)

2.3. Prélèvements des échantillons et l'Euthanasie**2.3.1. Prélèvement sanguin**

Au dernier jour de cette expérimentation, des prélèvements sanguins se font par ponction au niveau du sinus rétro-orbital à l'aide d'un capillaire hématocrite sec. Les échantillons sanguins sont recueillis dans des tubes secs pour doser les paramètres biochimiques (profil lipidique, glycémie).

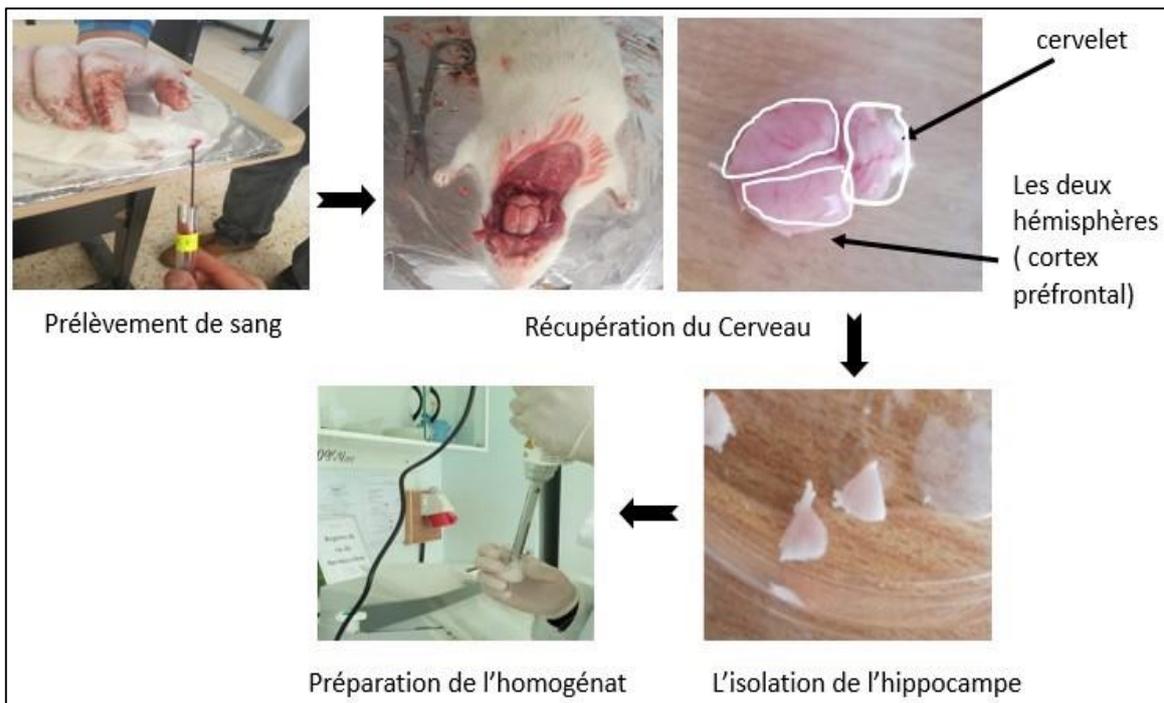
Le sang recueilli subit une centrifugation à 3000 tours/min pendant 15 minutes, le sérum obtenu est conservé à - 20 C pour un dosage ultérieur.

2.4. Récupération du cerveau et préparation de l'homogénat

Après le dernier test comportemental nous avons :

- ✓ *Euthanasie* les rats par le chloroforme ;
- ✓ Récupéré rapidement les cerveaux de la boîte crânienne en glissant délicatement une spatule à tête large entre la surface ventrale du cerveau et celle de l'os du crâne jusqu'à ce qu'elle soit complètement sous le cerveau ;

- ✓ Rincé les cerveaux avec du sérum physiologique glacé ensuite transférés sur un couvercle d'une boîte de Pétri qui est déposée sur une enceinte remplie de glace ;
- ✓ Enlevé le cervelet et séparé les deux hémisphères cérébraux à l'aide d'une lame ou un scalpel ;
- ✓ Retiré l'hippocampe et isolé le cortex préfrontal par deux spatules courtes.
- ❖ **préparation de l'homogénat cérébral**



Le tissu cérébral de chaque rat a été homogénéisé dans le tampon PPS (Tris 50 mM, NaCl 150 mM, pH 7.4) 1:10 (w/v, 0,1 g du tissu avec 20 ml de TBS, pH 7.4), en utilisant un homogénéisateur ultrason (4 °C) puis une centrifugation de l'homogénat cellulaire à (9000 tours/min, 4°C, 15 min). Le surnageant obtenu est conservé à -20°C en attendant d'effectuer les dosages des paramètres du stress oxydatif.

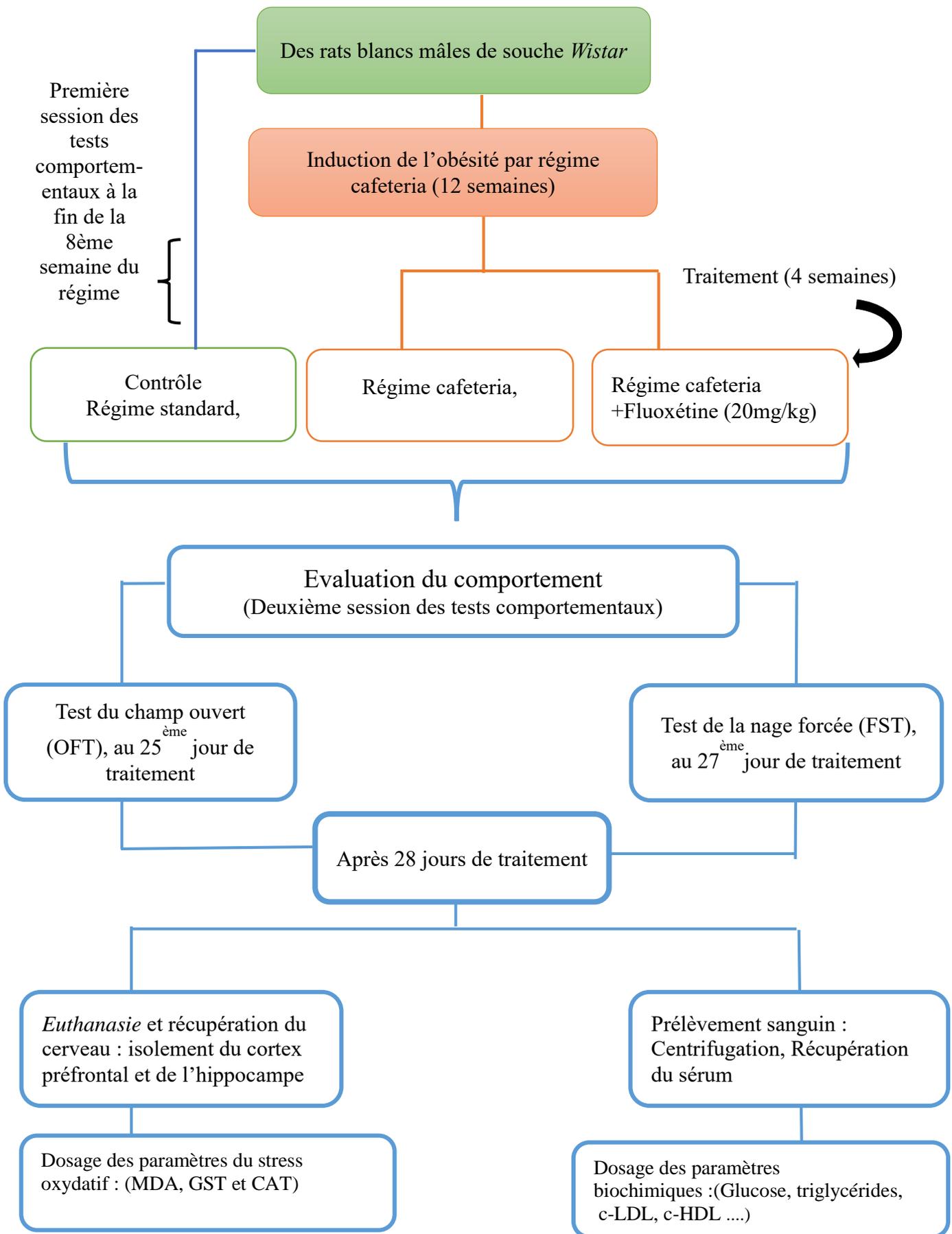


Figure 8. Illustration schématique du protocole expérimental

2.5. Etude des paramètres biochimiques

2.5.1. Paramètres sanguins

Dans notre étude, les paramètres sanguins ont été déterminés à l'aide d'une automate (autoanalyseur) de type Cobas 401.

2.5.1.1.Détermination de la glycémie (voir annexe 1).

2.5.1.2.Dosage du cholestérol total (voir annexe 2).

2.5.1.3.Dosage des triglycérides (voir annexe 3).

2.5.1.4.Dosage du cholestérol-LDL (voir annexe 4).

2.5.1.5.Dosage du cholestérol-HDL (voir annexe 5).

2.5.2. Dosage des paramètres du stress oxydatif

Dans notre étude les paramètres du stress oxydatif ont été déterminés par un spectrophotomètre de type UV/Visible-2005.

2.5.2.1. Dosage de l'activité de la glutathion S-transférase

❖Principe

La GST catalyse la réaction de conjugaison entre le peptide endogène, le glutathion et un substrat modèle qui est le chlorodinitrobenzène (CDNB). La cinétique de formation du complexe absorbant (GSH-CDNB) est mesurée à 340 nm après 1 minute durant 5 minutes. La mesure de l'activité du GST est réalisée selon le protocole de Habig *et al.*, (1974) (voir annexe 6).

2.5.2.2. Dosage de l'activité enzymatique de la catalase

La catalase catalyse la réaction de dégradation du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) en eau (H₂O) et en oxygène moléculaire selon la réaction suivante :



➤ Principe

La cinétique de la réaction précédente est déterminée en suivant la quantité de peroxyde d'oxygène dans le milieu réactionnel. En effet le H₂O₂ absorbe a une longueur d'onde $\lambda = 240$ nm, et par conséquent la cinétique enzymatique est suivie par spectrophotométrie pendant 1 min et l'activité de la catalase est proportionnelle à la diminution de la DO à 240 nm (Aebi *et al.*, 1974) (voir annexe 7).

2.5.2.3. Dosage du malondialdéhyde (MDA)

➤ Principe

Le malondialdéhyde (MDA) est un marqueur de l'oxydation des lipides. Il est considéré comme un des produits terminaux de l'oxydation des acides gras poly-insaturés (PUFAs) par les radicaux libres.

Le dosage du MDA est basé sur le test de TBARS (substances réactives à l'acide thiobarbiturique), en milieu acide et à chaud, la condensation du MDA avec deux molécules d'acide thiobarbiturique donne naissance à un complexe de couleur rose qui peut être donc mesuré par spectrophotométrie à 532 nm (Ohkawa *et al.*, 1979). (voir annexe 8).

2.6. Dosage des protéines totales

❖Principe

Les protéines tissulaires ont été déterminées suivant une méthode colorimétrique. En utilisant le bleu de Comassie comme qui réagit avec les groupements amines (-NH₂) des protéines pour former un complexe de couleur bleue. (L'apparition de la couleur bleue reflète le degré d'ionisation du milieu acide et l'intensité correspond à la concentration des protéines).L'absorption est mesurée à 595 nm (Bradford., 1976). (voir annexe 4)

2.7. Analyse statistique

L'analyse des données a été effectuée en utilisant l'analyse de variance (ANOVA) à un facteur suivie par le test post-hoc de Newman-Keuls pour les paramètres biochimiques et ANOVA à mesures répétées pour le poids et les tests comportementaux. Les résultats sont exprimés en moyenne \pm l'erreur type (M \pm SEM).

La différence entre les moyennes est considérée comme :

- significative, lorsque (P < 0,05).
- hautement significative, lorsque (P < 0,01).
- Très hautement significative, lorsque (P < 0,001).

Chapitre 3

Résultats et discussion

1. Evolution du poids corporel et consommation d'eau chez les rats

La figure. 9 et la figure. 10 représentent l'effet du régime cafétéria et le traitement par fluoxétine sur les paramètres métaboliques (poids corporel et la consommation d'eau).

1.1. Effets du régime cafeteria et de la fluoxétine sur le poids corporel

Le suivi régulier du poids corporel (PC) pendant 12 semaines, chez les 3 groupes des rats, nous a permis d'évaluer le gain pondéral absolu durant cette période de traitement.

Au début de l'expérimentation, le poids des rats est presque semblable. Après 4 semaines de régime cafétéria, le PC des rats devient significativement plus élevé que celui des rats sous régime standard ($p < 0,01$; fig. 9).

Au cours de cette étude, les rats sous régime cafeteria présentent une augmentation très significative ($p < 0,001$; fig. 9) de la masse corporelle comparativement aux rats qui sont nourris au régime standard. Ainsi l'estimation du poids corporel a montré une chute du poids des animaux obèses traités par la fluoxétine au début de la 11^{ème} semaine d'expérimentation ($p < 0,05$; fig. 19) lorsqu'ils sont comparés à ceux obèses non traités.

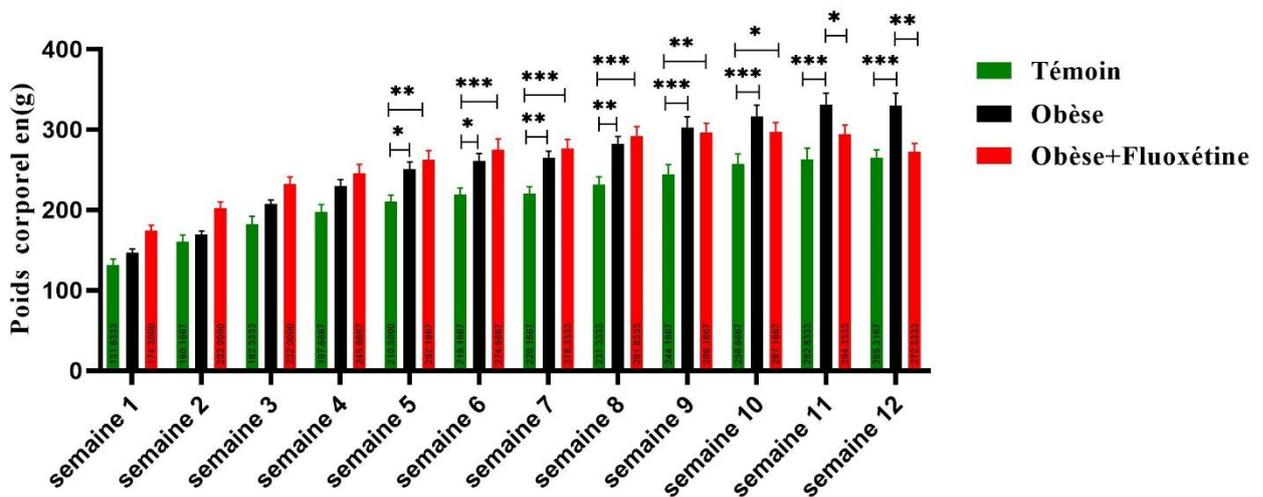


Figure 9. Evolution du poids corporel chez les trois lots de rats.

(* $p < 0, 05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$).

1.2. Effets de traitement sur la consommation d'eau

Durant notre suivi quotidien de la consommation d'eau pendant 12 semaines, nous avons constaté que le volume de l'eau consommée a diminué de manière significative (* $p < 0, 05$; fig.

10) chez les lots obèses (traités et non traités à la fluoxétine) par rapport au groupe témoin au bout de la 9^{ème} semaine.

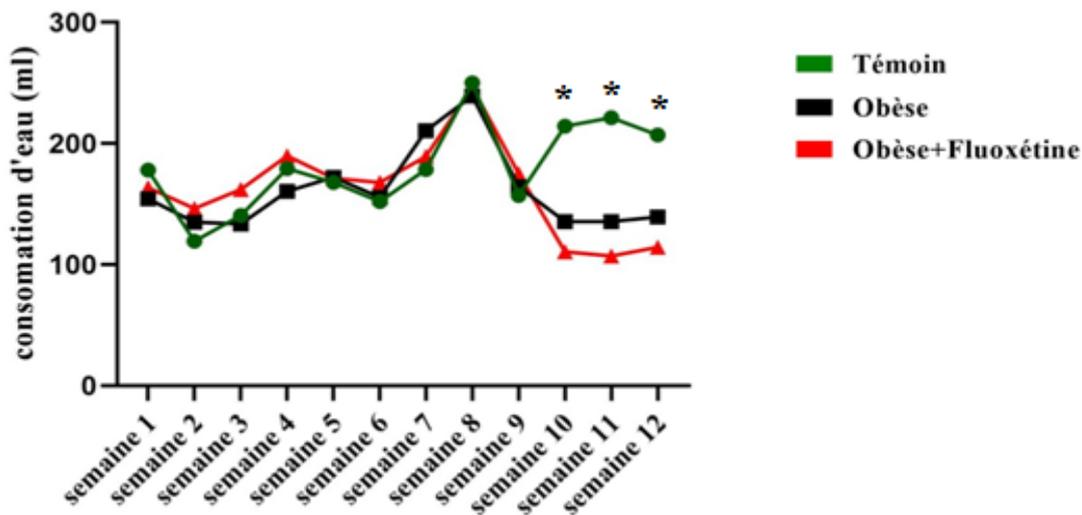


Figure 10. Evolution de la consommation d'eau chez les trois lots (* $p < 0,05$).

➤ Discussion

Chez l'animal expérimental (le rongeur en général), l'obésité nutritionnelle est induite par le régime cafeteria. Ce dernier offre un choix de différents aliments palatables, riche en lipides et en glucides simples (Moore, 1987). Le régime «cafétéria» provoque une prise de poids considérable chez les rongeurs et, tout comme chez l'homme.

Ce régime hypercalorique et hyperlipidique induit chez le rat une obésité se caractérise par une hyperphagie causée par des facteurs nutritionnels mais aussi par des stimulations sensorielles qui pourraient influencer directement le contrôle central du comportement alimentaire (Desmarchelier, 2010).

Dans notre étude, le régime cafeteria induit une augmentation de poids corporel chez les rats par rapport à ceux soumis au régime standard. Ce résultat est en accord avec l'étude de Laisouf *et al.*, (2014), qui ont noté une prise du poids corporel chez des rats ayant reçu le même régime.

Dans ce contexte, des données indiquent qu'un régime hyperlipidique pendant deux mois induit une augmentation de la prise alimentaire, du poids corporel, une accumulation des lipides dans le tissu adipeux (Milagro *et al.*, 2006), d'autres travaux ont montré que l'utilisation du régime hyperlipidique et hypercalorique durant une semaine, induit chez les rats une obésité due à l'accumulation de la masse grasse excédentaire au niveau tissulaire (Festuccia *et al.*, 2006).

L'obésité est souvent associée à des troubles mentaux se manifestant sous plusieurs aspects. Elle s'accompagne vraisemblablement d'anomalies structurelles et fonctionnelle du cerveau entraînant des changements anatomiques qui joue un rôle important dans les risques futurs des maladies neurodégénératives et neurocomportementale telles que la dépression (Hamer *et al.*, 2019).

La dépression et l'obésité sont deux pathologies comorbides en expansion à travers le monde ces dernières années (Flegal *et al.*, 2010; D O'Brien *et al.*, 2017). Il existe des mécanismes neurobiologiques proches, notamment sur le plan du métabolisme et des neurotransmetteurs impliqués tels que la dopamine et la sérotonine, qui permettent de lier les symptômes dépressifs et le changement de poids (Wurtman, 1993 ; Hoebel *et al.*, 1999).

Les antidépresseurs de famille (ISRS) inhibent la recapture de la sérotonine au niveau de la fente synaptique. L'augmentation des taux de sérotonine est susceptible d'induire une diminution de l'appétit et du poids. En effet, une perte de poids peut être observée dans les premières semaines de traitement en diminuant l'appétit et en augmentant le métabolisme de base.

Généralement, nous avons obtenu dans notre étude que la fluoxétine entraîne une perte de poids chez les rats obèses au début de la 11^{ème} semaine du traitement ($p < 0,05$; fig. 9). Des résultats similaires ont été apportés par Zimmermann *et al.*, (2003) qui montre que la fluoxétine (Prozac) est l'antidépresseur qui pourrait induire la perte de poids au début du traitement.

La fluoxétine est principalement appliquée dans le traitement de la dépression, mais la réduction de l'appétit et le poids corporel sont énumérés parmi ses effets. Tels effets de la fluoxétine peuvent être bénéfiques dans le cas de coexistence de l'obésité et de la dépression (Chojnacki *et al.*, 2015).

Nous avons souligné une diminution de la consommation d'eau chez les groupes obèses traité (fig. 10), ces résultats se concordent avec ceux rapportés par Redei *et al.*, (2001) ; Wann *et al.*, (2007) qu'ont montrés qu'il y a une diminution de consommation d'eau pourrait être associée à un sentiment de désintérêt diffus qui est fréquemment observée lors de la dépression.

2. Effets du régime et du traitement sur les paramètres comportementaux

Les deux tests comportementaux : test du champ ouvert, test de la nage forcée ont été utilisés pour l'évaluation du comportement affectif durant l'expérimentation.

Les figures suivantes représentent les variations des paramètres du test de champ ouvert et de nage forcé avant la 8^{ème} semaine d'expérimentation (session 1) et à la dernière semaine du traitement par la fluoxétine (session 2) chez les trois groupes expérimentaux.

2.1. Champ ouvert

2.1.1. Session1

L'induction de l'obésité a provoqué une augmentation hautement significative du temps d'immobilité chez les groupes obèses (** $p < 0,001$; fig. 11) et une diminution également hautement significative de la distance totale parcourue (** $p < 0,001$; fig. 11) comparativement aux rats témoins.

L'analyse statistique a montré aussi dans la fig. 11 une diminution très significative

(** $p < 0,001$) du nombre d'entrée dans la zone centrale chez les rats obèses par rapport aux rats témoins.

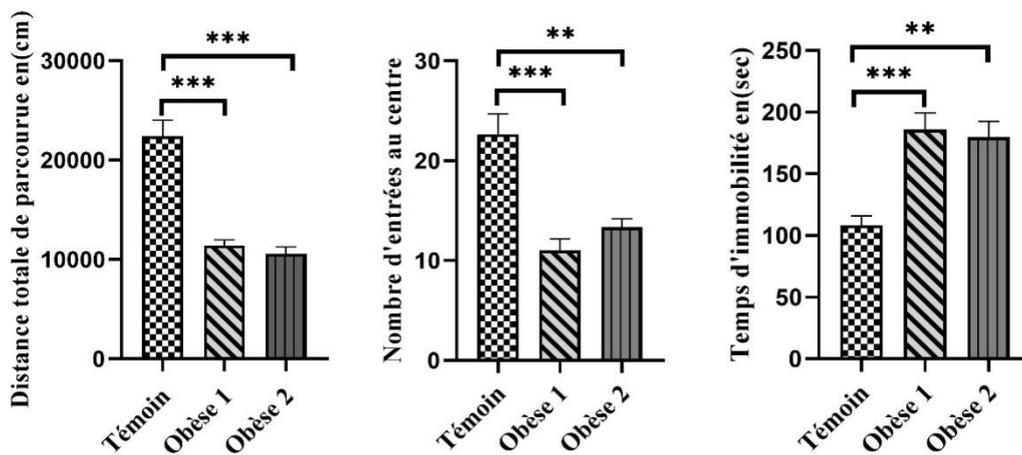


Figure 11. Variation des paramètres de champ ouvert avant le traitement chez les groupes expérimentaux (session 1). (** $p < 0,01$; ** $p < 0,001$).

2.1.2. Session 2

Chez les rats obèses, le traitement par la fluoxétine a diminué significativement le temps d'immobilité et augmenté la distance totale parcourue et le nombre d'entrées dans la zone centrale comparativement au groupe obèse non traité (### $p < 0,001$; ## $p < 0,01$, respectivement ; fig. 12). Au contraire, aucune différence significative n'a été observée entre les rats obèses traités par la FLX et ceux du groupe témoin concernant le temps d'immobilité (fig. 13).

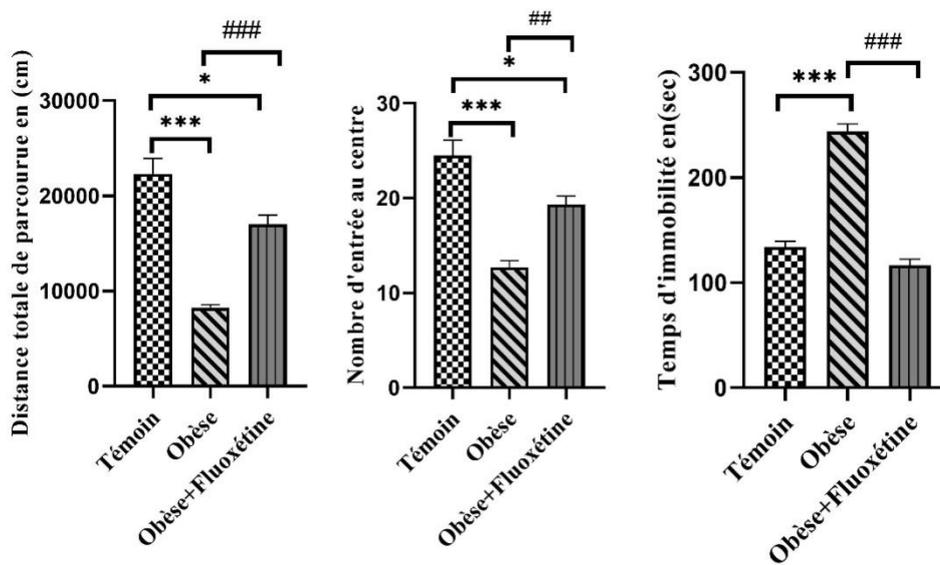


Figure 12. Variation des paramètres de champ ouvert après le traitement chez les groupes expérimentaux (session 2). (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ et # $p < 0,05$; ## $p < 0,01$; ### $p < 0,001$).

2.2. Nage forcée

2.2.1. Session1

Les résultats illustrés dans la figure 13 montrent une augmentation significative du temps d'immobilité et dans le temps d'escalade chez les rats obèses comparativement aux rats témoins, par contre nous n'avons pas constaté de différence significative dans le temps de nage chez les rats obèses en comparaison avec les rats témoins.

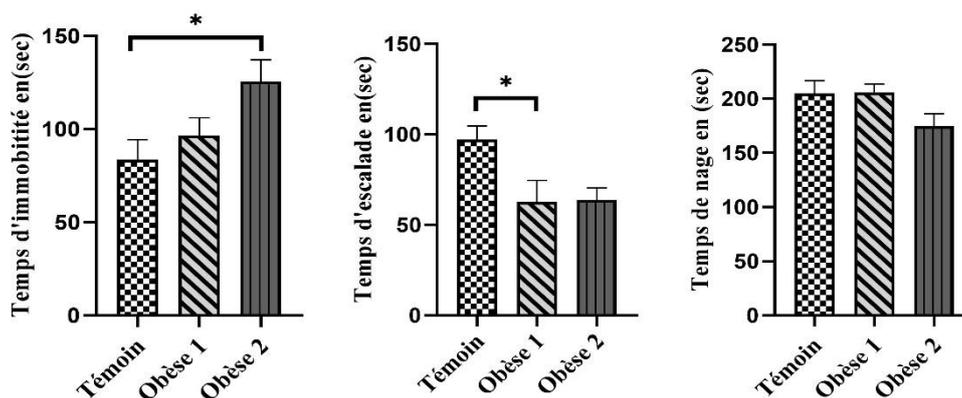


Figure 13. Variation des paramètres de nage forcée avant le traitement chez les groupes expérimentaux (session1). (* $p < 0,05$; ** $p < 0,01$).

2.2.2. Session 2

À travers ce test, nous avons enregistré une diminution significative du temps d'immobilité ($\#p < 0,05$; fig. 14) et une augmentation du temps d'escalade et de nage ($\#p < 0,05$; $\#\#p < 0,01$ respectivement, fig. 14) chez les rats obèses traités par rapport à ceux non traités. Cependant, nous n'avons constaté aucune différence significative entre le temps de nage et le temps d'escalade chez les rats obèses traité en comparaison avec les rats témoins.

Par contre chez les rats obèses non traités, il a été noté une augmentation hautement significative de temps d'immobilité ($***p < 0,001$; fig. 14) avec une diminution significative de temps d'escalade et de nage ($*p < 0,05$; $***p < 0,001$).

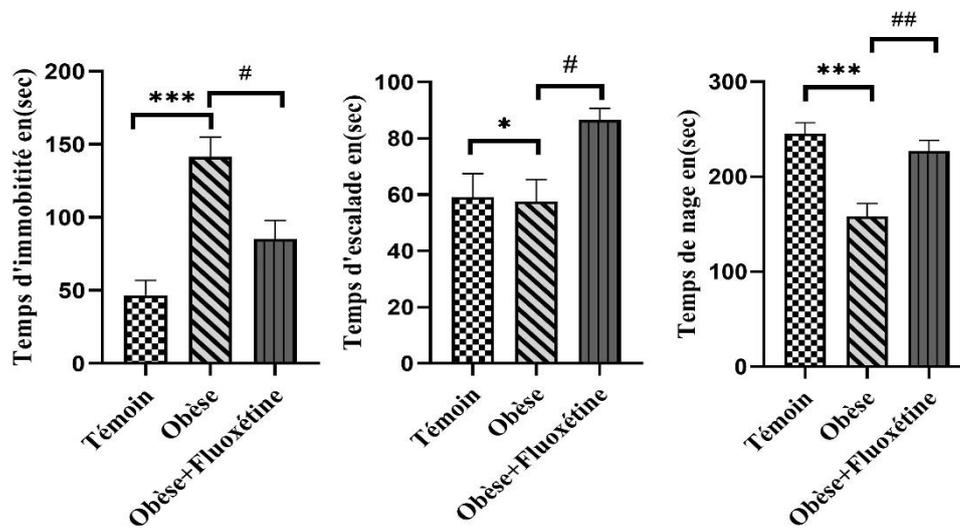


Figure 14. Variation des paramètres de nage forcée après le traitement chez les groupes expérimentaux (session 2) ($*p < 0,05$; $***p < 0,001$ et $\#p < 0,05$; $\#\#p < 0,01$).

➤ Discussion

La relation entre la dépression et l'obésité a récemment intéressé la recherche en neuropsychologie. Des études ont ainsi pu souligner que la dépression constitue un facteur lié au niveau d'IMC chez les sujets obèses (Cserjesi *et al.*, 2009 ; Luppino *et al.*, 2010 ; Almeida-Suhett *et al.*, 2017 ; Faulconbridge *et al.*, 2018).

L'open field est un test utilisé couramment en psychopharmacologie pour prédire une activité de type anxiolytique d'une molécule. Sous constante, les conditions d'essai clairement définies ont une grande fiabilité et la validité de la mesure de la réactivité émotionnelle et les comportements liés à l'anxiété vers un nouvel environnement. (Guedri, 2014).

La présente étude met en évidence une réduction de l'activité locomotrice et un degré d'anxiété plus élevés chez les rats obèses en comparaison avec ceux normaux lorsqu'ils sont soumis à l'open field. Un rat stressé présente un degré élevé d'anxiété dans le test du champ ouvert, ainsi la réduction de la distance parcourue chez les rats stressés indique une diminution de l'activité exploratrice qui est considérée comme un signe indicateur de l'état anxieux des rats (Schmitt et Hiemke, 1998 ; Prut and Belzung ,2003).

En outre, L'augmentation du temps d'immobilité et la diminution du nombre d'entrée au centre, indique une diminution de la motivation à explorer un nouvel environnement (Haloui M, 2014).

En général, les animaux évitent d'entrer dans l'aire centrale par rapport à l'aire périphérique, par conséquent une molécule dotée d'une activité anxiolytique va augmenter le nombre d'entrées et le temps passé dans la zone centrale (Rebai *et al.*, 2017).

Dans notre étude, le traitement des rats par la fluoxétine diminue de manière significative le temps d'immobilité et augmente l'activité locomotrice des rats (fig. 11 ; fig. 12), ce qui confirme l'efficacité de cette molécule dans le traitement des troubles anxieux.

Le profil antidépresseur des drogues peut être examiné au moyen de FST, qui est l'un des essais les plus utilisés généralement pour évaluer l'activité antidépressive parce qu'il est sensible à toutes les molécules dotées d'un effet antidépresseur. Au cours de ce test, les rats montrent des comportements actifs, c'est-à-dire la nage et l'escalade, aussi bien que le comportement passif qui correspond à l'immobilité. Les molécules qui diminuent la durée d'immobilité dans la FST sont considérés comme étant des antidépresseurs efficaces (Porsolt *et al.*, 1977).

Au cours de ce test, le temps d'immobilité chez les animaux obèses est significativement supérieur à celui des rats témoins (* $p < 0,05$; fig. 13), ceci est en faveur d'installation d'un état dépressif. Cependant, nous avons observé après le traitement des rats par la fluoxétine, une amélioration significative de temps d'immobilité chez les rats obèses (# $p < 0,05$; fig. 14). Toutefois, dans le test relatif à la nage forcée, les résultats ont montrés une diminution significative dans le temps d'immobilité chez les rats obèses traités comparativement aux rats témoins. D'autre études, ont démontrés que stimulation des récepteurs dopaminergique de type D1 et D2 réduisent le temps d'immobilité chez le rat en faveur d'une augmentation du temps d'escalade Borsini *et al.*, (1988) ; Boucher, (1990).

Contrairement à la première session, nos résultats après le traitement montrent que le temps d'immobilité chez les rats obèses traités par la fluoxétine a diminué considérablement, ce

qui explique l'effet antidépresseur de cette drogue. Cette diminution du temps d'immobilité est faite en faveur d'une augmentation du temps de nage, ainsi d'un point de vue neuropharmacologique, cette action comportementale peut être attribuée à l'interaction de cette drogue avec la neurotransmission sérotoninergique comme rapportés par Detke et Lucki. en 1995.

3. Effets des traitements sur les paramètres sanguins

Le tableau 4 représente les variations de la glycémie et les paramètres du profil lipidique des rats normaux, obèses et obèses traités par la fluoxétine pendant 28 jours.

Tableau 4. Variations des paramètres sanguins chez les groupes expérimentaux.

Paramètres Sanguins	Groupes expérimentaux		
	Témoin	Obèse	Obèse + Fluoxétine
Glucose (g/l)	0,720 ± 0,14	1,218 ± 0,10*	1,002 ± 0,06
Cholestérol (g/l)	0,483 ± 0,13	1,372 ± 0,21**	0,780 ± 0,11
C-HDL (g/l)	0,631 ± 0,09	0,302 ± 0,05*	0,391 ± 0,03
C-LDL (g/l)	0,273 ± 0,07	0,908 ± 0,08***	0,503 ± 0,06 ##
Triglycérides (g/l)	0,510 ± 0,13	1,397 ± 0,22**	0,760 ± 0,11#

(*p< 0,05 ; **p< 0,01 ; ***p<0,001 et #p<0,05 ; ##p<0,01).

Nos résultats montrent une augmentation significative (*p<0,05 ; tableau. 4) de la glycémie chez le groupe obèse par rapport au groupe témoin et obèse traité à la fluoxétine.

Les résultats obtenus montrent une augmentation de la teneur sanguine en cholestérol total, C-LDL et des triglycérides (**p<0,01 ; ***p<0,001, respectivement), ainsi qu'une diminution significative de taux C-HDL (*p<0,05 ; tableau. 4) chez le groupe obèse par rapport au groupe témoin et obèse traité par la fluoxétine. Cependant ces résultats ne montrent aucune différence significative (p>0,05 ; tableau. 4) entre le groupe témoin et le groupe obèse traité à la fluoxétine.

➤ Discussion

Le rat est un modèle animal fréquemment utilisé dans les études du métabolisme des lipides et des glucides en réponse aux changements de régime alimentaire. En effet, il se révèle particulièrement adéquat dans les études des processus physiopathologiques, notamment ceux du métabolisme lipidique dans le cas de la dyslipidémie, de l'insulino-résistance, du syndrome métabolique et des MCV associés à l'obésité (Dobrian *et al.*, 2001).

Le régime cafeteria riche en AG entraîne des anomalies métaboliques (hypertriglycéridémie et hypercholestérolémie associées à une hyperglycémie) chez les rats après 12 semaines de consommation alimentaire, par rapport aux valeurs normales trouvées chez des rats témoins normo-pondéraux et consommant un régime standard. Des résultats similaires ont été rapportés par Louala *et al.*, (2013).

Concernant la glycémie, les résultats obtenus dans notre travail montrent une hyperglycémie induite par l'obésité chez les rats. Cette hyperglycémie est causée par une lipotoxicité résultante d'une accumulation des lipides dans le foie, mais aussi dans les muscles et le cœur et qui serait impliquée dans la résistance à l'insuline au niveau de ces différents tissus (Despres et Lemieux., 2006).

La diminution de taux de glycémie chez les rats traités contre les rats non traités est due à la fluoxétine qui réduit significativement la glycémie, ceci dénote une activité hypoglycémiant de cette drogue (Bessereau J *et al.*, 2011; Biagetti et Corcoy, 2013). Le mécanisme par lequel la fluoxétine agit, n'a pas été bien élucidé. Cependant, McIntyre *et al.*, (2006) ont montré que les antidépresseurs tels que la fluoxétine agissant par la mise en jeu de divers mécanismes au niveau cérébral.

Dans la présente étude, l'obésité provoquée par le régime cafeteria, conduit à une élévation des teneurs plasmatiques en cholestérol total, en triglycérides et en C-LDL avec une diminution du taux de C-HDL chez les rats. La teneur élevée en lipide de ce régime hypergras entraîne une augmentation de la concentration en cholestérol plasmatique, cholestérol-LDL et modifie la composition des lipoprotéines plasmatiques, en augmentant notamment la portion d'esters de cholestérol dans les VLDL et LDL (Fernandez *et al.*, 1996)

L'administration de la fluoxétine a diminué le taux plasmatique de cholestérol, triglycéride et LDL-cholestérol chez le groupe traité par la fluoxétine. Dans ce contexte, le même constat a été enregistré dans l'étude de Daubresse *et al.*, (1996) et Ye *et al.*, (2011).

Dans l'ensemble des résultats de Rebai, (2017), ont mis en évidence que la fluoxétine exercerait un effet protecteur contre les désordres métaboliques engendrés, plus précisément sur les paramètres biochimiques au niveau périphérique où elles ont réduit l'hyperglycémie et amélioré le profil lipidique.

4. Effets des traitements sur les paramètres du stress oxydatif au niveau cérébral

Après l'analyse des résultats, nous avons noté une augmentation de la peroxydation lipidique au niveau cérébral chez les rats rendus obèses lorsqu'ils sont comparés avec les témoins (fig.15).

Les résultats illustrés dans la figure 15 ont montré une augmentation du taux de MDA d'une manière significative au niveau du cortex préfrontal et de l'hippocampe chez les animaux obèses comparativement à ceux témoins ($P < 0,05$; fig. 15, A3 et B3). Ainsi, une augmentation de l'activité des enzymes CAT et GST (mais cette augmentation reste statistiquement non significative).

Le traitement par la fluoxétine a diminué le taux du MDA des rats obèses au niveau du cortex préfrontal et de l'hippocampe ($P < 0,05$; fig. 15, A.3 et B.3), mais aucun rétablissement n'a été observé pour l'activité de CAT et de GST ($P > 0,05$; fig. 15, A.1, A.2 et B.1, B2).

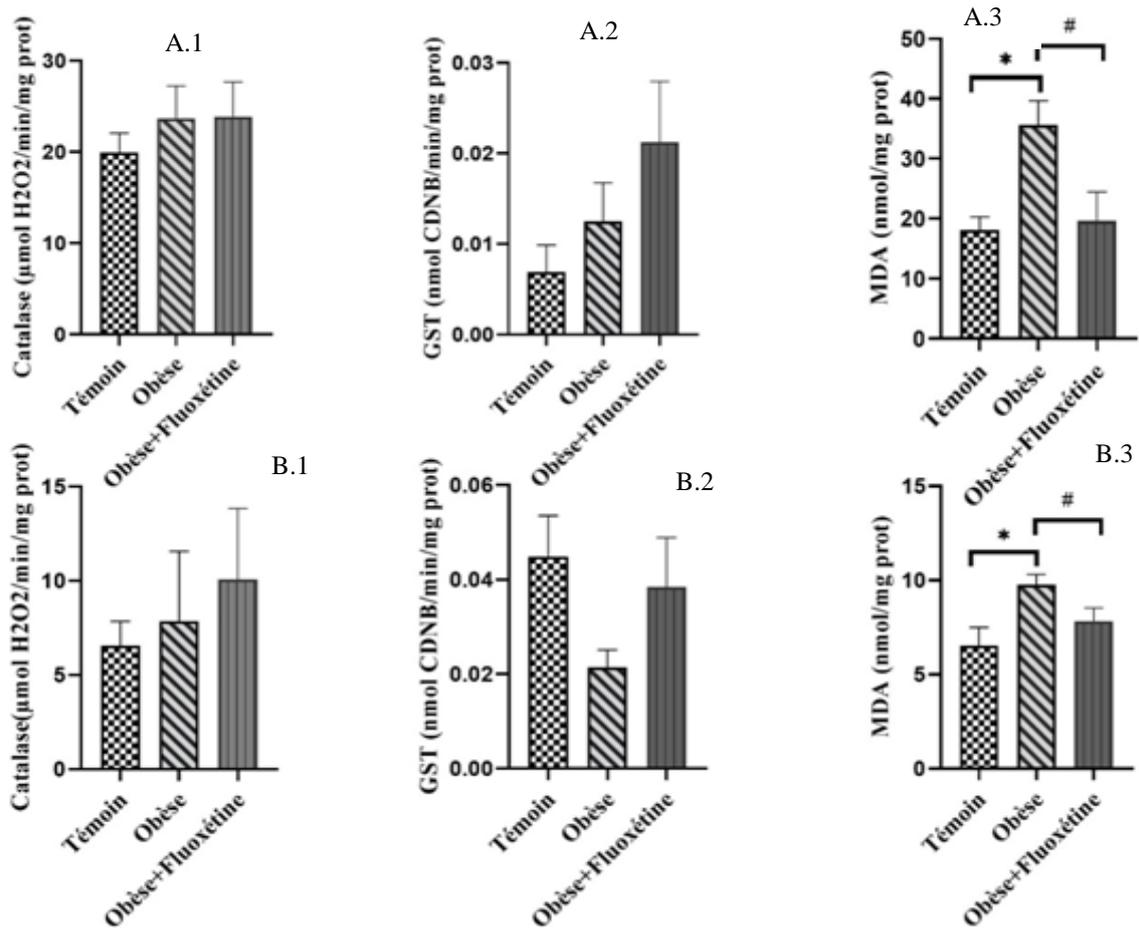


Figure 15. Variation des paramètres du stress oxydatif au niveau du cortex préfrontal et de l'hippocampe chez les 3 groupes. (A): Mesure des paramètres du stress oxydatif au niveau du cortex préfrontal, (A.1): le taux du Catalase; (A.2): taux du GST ; (A.3): taux du MDA (B): Mesure des paramètres du stress oxydatif au niveau de l'hippocampe, (B.1): le taux de Catalase; (B.2):le taux du GST ;(B.3):taux du MDA (* $p < 0,05$; # $p < 0,05$).

➤ Discussion

Plusieurs études suggèrent l'existence d'une relation étroite entre l'obésité et l'augmentation du stress oxydatif (Dobrian *et al.*, 2001 ; Dandona et Aljada, 2002 ; Alzoubi *et al.*, 2017). L'augmentation du stress oxydatif au cours de l'obésité peut induire une production accrue de radicaux libres et/ou d'un déficit en antioxydants (Heather *et al.*, 2007).

Chez les obèses, l'excès d'acides gras libérés par les tissus adipeux sera utilisé comme substrat et oxydé par les mitochondries, ces dernières vont libérer des espèces réactives de l'oxygène (Evans *et al.*, 2003). Ce pour ça, le régime hypergras induit un déséquilibre prooxydant/antioxydant chez les rats. De plus, il a été démontré que l'obésité est associée à une augmentation de la peroxydation lipidique (Multu-turkodlu *et al.*, 2003). Chez les rongeurs,

l'obésité induite par l'alimentation riche lipides augmente le stress oxydatif au niveau cortex cérébral (Freeman *et al.*, 2013).

Pipek *et al.*, (1996) ont montré une augmentation du stress oxydatif avec une faibles concentrations d'antioxydants plasmatiques chez les patients atteints d'obésité. Ainsi, le stress oxydatif produit localement dans chaque tissu étudié semble être impliqué dans la pathogenèse et les complications des maladies (Shigetada *et al.*, 2004), tels que les maladies cardiovasculaires et hypertension, diabète (Herrera ., 2002), les troubles de l'hypofertilité (Agarwal *et al.*, 2008), des Maladies neurodégénératives comme le Maladie de Parkinson et d'Alzheimer (Benjamin, 2009).

De nombreuses preuves expérimentales récentes suggèrent aussi que les désordres anxieux sont liés au stress oxydatif cérébral, d'où l'émergence du concept du stress anxio-oxydatif (Rammal *et al.*, 2008).

L'un des mécanismes de dépression est l'augmentation de la peroxydation des lipides et la diminution de l'activité antioxydante dans l'hippocampe et le cortex préfrontal, qui sont des zones du cerveau chargée l'humeur.

Les effets antioxydants des antidépresseurs ont été vérifiés vis-à-vis du dommage oxydatif induit dans le plasma, le sérum et les cellules sanguines. Ce dommage était inversé après un traitement avec des antidépresseurs classiques, comme la fluoxétine, ce qui suggère que les propriétés antioxydantes de ces médicaments contribuent à une amélioration des aspects cliniques (Bilici *et al.*, 2001; Khanzode *et al.*, 2003; Rebai *et al.*, 2017).

Le malondialdéhyde (MDA) est le paramètre le plus largement utilisé pour évaluer les dommages liés aux oxydation des lipides, même si on sait que les dommages oxydatifs des acides aminés, des protéines et de l'ADN provoquent également la libération du MDA (Sun *et al.*, 2010). Ces résultats peuvent être expliqués par l'auto-oxydation des lipides (Saka *et al.*, 2011), qui est probablement causée par l'hypertriglycémie et l'hypercholestérolémie.

Les résultats obtenus dans notre étude concernant la partie du stress oxydatif montrent une élévation bien définie de la concentration du MDA tissulaires chez les rats obèses par rapport aux rats normaux. Des études sur la peroxydation lipidique chez des patients atteints dépression décrivent une augmentation des niveaux de MDA tissulaire et d'autres produits de la peroxydation lipidique (Tsuboi *et al.*, 2006; Saran-dol *et al.*, 2007; Galecki *et al.*, 2009).

D'après notre étude, la dose 20 mg/kg de fluoxétine a permis de réduire d'une manière significative la peroxydation lipidique en diminuant le taux du MDA du cortex préfrontal et de l'hippocampe. Ces résultats sont similaires à ceux rapportés par Guilherme *et al.*, (2012). Cet effet bénéfique de la fluoxétine est probablement due aux propriétés cytoprotectives et l'activité inhibitrice exercée par cette molécule sur le cytochrome P450 qui joue un rôle dans le stress oxydatif par production d'ERO (Nieuwstraten *et al.*, 2006; Gałeczki *et al.*, 2009).

L'effet antioxydant de la fluoxétine rapporté dans de nombreuses études peut également être dû au fait que ce médicament augmente les taux de sérotonine, les quels présentent des effets antioxydants (Vitor C *et al.*, 2016).

Par ailleurs, il existe peu d'informations sur l'influence de la fluoxétine sur les enzymes antioxydantes. Certaines études suggèrent que cet antidépresseur rétablit la capacité antioxydante du cerveau (Bilici *et al.*, 2001; Novio *et al.*, 2011). Djordjevic *et al.*, (2011) ont suggéré que la fluoxétine affecte le système antioxydant chez le rat et d'autres études ont montré que ce traitement n'altère pas de manière significative cette capacité chez les patients souffrant de dépression (Tsuboi *et al.*, 2006).

Dans la présente étude, on observe une augmentation statistiquement non significative dans le système antioxydant enzymatique (en ce qui concerne la GST et la CAT). Ce résultat peut être expliqué par la défiance contre l'obésité comme on la considère une pathologie non infectieuse ...

Dans la présente étude, la fluoxétine a amélioré légèrement le système antioxydant enzymatique (en ce qui concerne la GST et la CAT).

Une modification pourrait être liée à la courte durée du traitement ou au niveau de dosage utilisé. Les études menées par Belowski *et al.*, (2004) ont démontré que la capacité de la fluoxétine dépend de la durée du traitement et de la posologie. Différentes interactions de diverses concentrations de fluoxétine avec des antioxydants ont également été observées montrées par Kolla *et al.*, (2012). Nos résultats suggèrent aussi que la fluoxétine a une faible activité antioxydante.

Conclusion

Conclusion

L'obésité est un problème de santé majeur dans les pays développés et un problème croissant dans les pays en voie de développement. L'augmentation de l'incidence de l'obésité est en général associée à une alimentation hyperlipidique et hypercalorique.

Nos résultats montrent que le régime cafeteria permet d'installer chez le rat un phénotype obèse s'accompagnant d'une prise de poids, d'une accumulation excessive du tissu adipeux et d'une détérioration du profil lipidique.

Au niveau central, des perturbations neurocomportementales chez les rats rendus obèses ont été mises en évidence par l'utilisation de deux tests (OPT et FST). Ces altérations dans le comportement traduisent un état dépressif et anxieux chez les rats. Ainsi une perturbation de la balance oxydante/antioxydante a été signalée et traduite par l'augmentation de la peroxydation lipidique avec une diminution (statistiquement non significative) de l'activité de certaines enzymes antioxydantes (CAT, GST).

Il a été noté par ailleurs que la fluoxétine exerce une activité régulatrice sur les différents paramètres comportementaux et biochimiques. Cet effet bénéfique de cette drogue est constaté par l'amélioration du comportement actif et de l'activité locomotrice des rats obèses observé au FST et OFT, ainsi que par le rétablissement des paramètres biochimiques au niveau périphérique où nous avons noté une diminution du cholestérol total, cholestérol LDL et des triglycérides chez les animaux traités par la fluoxétine. De même, une diminution de la peroxydation lipidique au niveau cérébral (cortex préfrontal et hippocampe), mais aussi une légère amélioration de l'activité de certaines enzymes antioxydantes (CAT, GST).

Il ressort clairement de cette étude que la fluoxétine exercerait un effet anxiolytique et antidépresseur qui serait lié à son activité antioxydante chez les rats obèses déprimés.

Notre travail reste préliminaire, des études approfondies seront nécessaires pour mieux comprendre la physiopathologie dépressive liée aux maladies métaboliques. Pour cela, cette étude sera complétée à court terme par le dosage des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6 et TNF α) et la détermination du taux d'expression des facteurs neurotrophiques (BDNF).

Références bibliographiques

Abbaszadeh, A., Hasanvand, A., Kharazmkia, A., Goudarzi, M., Ahmadipour, S., & Koushki, S. (2018). Anti-inflammatory and antioxidative effects of fluoxetine on neuropathic pain responses in a rat model of chronic constriction injury. *Koomesh*, 20(4). 731-736.

Adéchian, S., Giardina, S., Rémond, D., Papet, I., Buonocore, D., Gaudichon, C., ... & Mosoni, L. (2009). Excessive energy intake does not modify fed-state tissue protein synthesis rates in adult rats. *Obesity*, 17(7), 1348-1355.

Aebi H. (1984). Catalase. In: Berg Meyer, H. (Ed.), *Methods of Enzymatic Analysis*, Second ed. Verlag chemie, Weinheim, Germany, pp: 673-684.

Agarwal A., Gupta S., Sekhon L., AND Shah R. (2008).-Redox considerations in female reproductive function and assisted reproduction: from molecular mechanisms to health implications. *Antioxidants & Redox Signaling*. Vol. 10(8): 1375-1404.

Aksu, U., Guner, I., Yaman, O. M., Erman, H., Uzun, D., Sengezer-Inceli, M., ... & Sahin, G.(2014). Fluoxetine ameliorates imbalance of redox homeostasis and inflammation in an acute kidney injury model. *Journal of physiology and biochemistry*, 70(4), 925-934.

Alford, S., Patel, D., Perakakis, N., & Mantzoros, C. S. (2018). Obesity as a risk factor for Alzheimer's disease: weighing the evidence. *Obesity Reviews*, 19(2), 269-280.

Almeida-Suhett, C. P., Graham, A., Chen, Y., & Deuster, P. (2017). Behavioral changes in male mice fed a high-fat diet are associated with IL-1 β expression in specific brain regions. *Physiology & behavior*, 169, 130-140.

Alzoubi, K. H., Mayyas, F. A., Mahafzah, R., & Khabour, O. F. (2017). Melatonin prevents memory impairment induced by high-fat diet: role of oxidative stress. *Behavioural brain research*, 336, 93-98.

Auberval N., Dal S., Bietiger W., Pinget M., Jeandidier N., Maillard-Pedracini E., Schini-Kerth V.& Sigrist S.(2014). Metabolic and oxidative stress markers in Wistar rats after 2months on a high-fat diet.*Diabetol Metab Syndr*.6:1-9.

Belowski D, Kowalski J, Madej A, Herman Z. 2004. Influence of anti-depressant drugs on macrophage cytotoxic activity in rats.*Pol J Phar-macol*56: 837–842.

Ben Mohammed Karima, Paul Valensib, Minh Tuan Nguyenb, Farah Ben Mohammed and Alkassem Lezzar. 2017. Prevalence and complications of obesity and overweight among Algerian adolescents. *Mediterranean Journal of Nutrition and Metabolism* 11 (2018) 11–19. DOI:10.3233/MNM-17173.

Benfield Paul, et al., 1986. Fluoxetine :A Review of Its Pharmacodynamic and Pharmacokinetic Properties, and Therapeutic Efficacy in Depressive Illness. *Drug Evaluation*. ADIS Press.

Benjamin C., 2009-Guide to Nutritional Supplements. Ed. Elsevier, United Kingdom (UK) .548p

Benyoub Nor Eddine. (2011). Détermination de quelques paramètres biochimiques chez la rate WISTAR consommant un régime cafeteria enrichi en huile de lin. Thèse de doctorat. Université Abou Bekr Belkaïd Tlemcen.

Besserau J, Jacquin L, Toesca R, Michelet P. (2011). URGENCES. Hypoglycémie. Chapitre 35: 367-377.

Biagetti, B., & Corcoy, R. (2013). Hypoglycemia associated with fluoxetine treatment in a patient with type 1 diabetes. *World Journal of Clinical Cases: WJCC*, 1(5), 169-171.

Bilici, M., Efe, H., Köroğlu, M. A., Uydu, H. A., Bekaroğlu, M., & Değer, O.(2001). Antioxidative enzyme activities and lipid peroxidation in major depression: alterations by antidepressant treatments. *Journal of affective disorders*, 64(1), 43-51.

Bonnefont-Rousselot, D. (2014). Obésité et stress oxydant. *Obésité*, 9(1), 8-13

Borsini F, Lecci A, Mancinelli A, D'Aranno V, Meli A. (1988). Stimulation of dopamine D-2 but not D-1 receptors reduces immobility time of rats in the forced swimming test: implication for antidepressant activity. *Eur J Pharmacol*.

Bouanane S., Benkalfat N.B., Baba Ahmed F.Z., Merzouk H., Mokhtari N.S., Merzouk S.A., Gresti J., Tessier C., Narce M. (2009). Time course of changes in serum oxidant/antioxidant status in overfed obese rats and their offspring. *Clinical Science*. Vol. 116. 669-680.

Bradford M. (1976). A rapid and sensitive method for the quantities of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein binding. *Analytical Biochemistry*, 7, 248-254.

Bruder-Nascimento T., Campos DH., Alves C., Thomas S., Cicogna AC. & Cordellini S. (2013). Effects of chronic stress and high-fat diet on metabolic and nutritional parameters in Wistar rats. *Arq Bras Endocrinol Metabol.* 57: 642-649.

Buchet J.P. Roels H. Bernard A. and Lauwerys R. (1980). Assessment of renal function of workers exposed to inorganic lead, calcium or mercury vapor. *J Occup Med*, 22, 11, 741-750
13.148(3):301-7.

Buettner R, Parhofer KG, Woenckhaus M, Wrede CE, Kunz-Schughart LA et al. (2006) Defining high-fat-diet rat models: metabolic and molecular effects of different fat types. *J Mol Endocrinol* 36(3):485-501.

Caiaffo, V., Oliveira, B. D., Sá, F. B., & Evêncio Neto, J.(2016). Anti-inflammatory, antiapoptotic, and antioxidant activity of fluoxetine. *Pharmacology Research & Perspectives*, 4(3), 1-9.

Capuron, Lucile, Julie Lasselin et Nathalie Castanon. (2017). Role of Adiposity-Driven Inflammation in Depressive. *Neuropsychopharmacology* . 10 August 2017, pp. 115–128.

Chabane F, Z. (2015). Effets de la supplémentation du régime hypercalorique en légumineuses (Lupin blancs) ou en céréales (avoine) sur les trouble cardio-métaboliques et oxydatifs, chez le rats rendu obèse. Thèse de doctorat. 167p.

Chojnacki C, Walecka-Kapica E, Klupinskai G, Pawlowicz M, Blonska A, & Chojnacki J (2015). EFFECTS OF FLUOXETINE ANDMELATONIN ON MOOD, SLEEPQUALITYANDBODYMASS INDEX IN POSTMENOPAUSALWOMEN. *JOURNALOF PHYSIOLOGYAND PHARMACOLOGY*, 665-671, pp. 66,5.

Crispino, A., & Valentino, L. (2016). Obesity and periodontal disease. *Acta Biomed Sci*, 3(1), 6-8.

Cserjesi, R., Luminet, O., Poncelet, A.S., & Lénard, L. (2009). Altered executive function in obesity: Exploration of the role of affective states on cognitive abilities. *Appetite*, 52, 535-539.

D O'Brien, P., Hinder, L. M., Callaghan, B. C., & Feldman, E. L. (2017). Neurological consequences of obesity. *The Lancet Neurology*, 16(6), 465-477. DOI: [10.1016/S1474-4422\(17\)30084-4](https://doi.org/10.1016/S1474-4422(17)30084-4)

Dandona P, Aljada A (2002). Arational approach to pathogenesis and treatment of type II diabetes mellitus, insulin resistance. Inflammation and atherosclerosis. *Am J cardiol*. Vol 90(5A), 27G-33G.

Darimont C., Turini M., Epitoux M., Zbindeni., Richelle M., Montell E., Ferrer-Martinez A., Macé K., 2004- β 3-adrenoceptor agonist prevents alterations of muscle diacylglycerol and adipose tissue phospholipids induced by a cafeteria diet. *Nutrition & Metabolism*. Vol .1(4): 1-9.

Daubresse, J. C., Kolanowski, J., Krzentowski, G., Kutnowski, M., Scheen, A., & Gaal, L.(1996). Usefulness of Fluoxetine in Obese Non-Insulin-Dependent Diabetics: A Multicenter Study. *Obesity Research*, 4(4), 391-396.

David, D. J.(2012). Mécanisme d'action des antidépresseurs : nouvelles approches. *L'Encéphale*, 38, S45-S48.

Desmarchelier C. (2010). Effets de régimes hyperlipidiques et cafeteria sur le développement de l'obésité et ses désordres associés chez la souris. *Food and Nutrition*. Agro Paris Tech, thèse de Doctorat ParisTech. pp:1-183.

Desprès J.P., Lemieux I. (2006). Abdominal obesity and metabolic syndrome. *Nature*. Vol. 444: 881-7.

Detke. M.J. and Lucki I. (1995). Detection of serotonergic and noradrenergic antidepressants in the rat forced swimming test: The effects of water depth. *Behav. Brain Res*. 73: 43-46.

Didier Quilliot et al., 2013. L'obésité du sujet âgé. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. Elsevier, 2013, Vol. 27(2) 95-101.

Dobrian AD, Davies MG, Schriver SD, Lauterio TJ, Prewitt RL (2001). Oxidative stress in rat model of obesity induced hypertension. *Hypertension*. 37(2): 554-560.

EC Hirsch, Vyas S et Hunot S. 2012. Neuroinflammation in Parkinson's disease. *Parkinsonism Relat Disord*. Elsevier, 2012, Vol. 18 , Suppl 1:S210-2.

Erman, H., Guner, I., Yaman, M. O., Uzun, D. D., Gelisgen, R., Aksu, U., ... & Uzun, H. (2015). The effects of fluoxetine on circulating oxidative damage parameters in rats exposed to aortic ischemia–reperfusion. *European journal of pharmacology*. (749), 56-61.

Evans J.L., Goldfine I.D., Maddux B.A., Grodsky G.M. (2003)-Are oxidative stress-activated signaling pathways mediators of insulin resistance and β -cell dysfunction? *Diabetes*. Vol.52(1): 1-8.

Faulconbridge, L. F., Driscoll, C. F., Hopkins, C. M., Bailer Benforado, B., Bishop-Gilyard, C., Carvajal, R., ... & Wadden, T. A. (2018). Combined treatment for obesity and depression: a pilot study. *Obesity*, 26(7), 1144-1152.

Favier Alain. 2013. Le stress oxydant: Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *Mécanismes biochimiques*. l'actualité chimique, 2013, Vol. 07, 108-115.

Feillet-Coudray, C., Fouret, G., Vigor, C., Bonafos, B., Jover, B., Blachnio-Zabielska, A., ... & Coudray, C. (2019). Inflammation et stress oxydant au cours du développement de l'intolérance au glucose et de la stéatose hépatique chez des rats nourris avec un régime obésogène. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 33(1), 79-80.

Fernandez ML., Vergara-Jimenez M., Conde K., Abdel-Fattah G.,1996-Dietary carbohydrate type and fat amount alter VLDL and LDL metabolism in guinea pigs. *J. Nutr.* Vol. 126 : 2494-2504.

Festuccia W.T., Laplante M, Berthiaume M, Gélinas Y, Deshaies Y. (2006). PPARgamma agonism increases rat adipose tissue lipolysis, expression of glyceride lipases, and the response of lipolysis to hormonal control. *Diabetologia*. 49:2427-436.

Flegal, K.M., Carroll, M.D., Ogden, C.L., & Curtin, L.R. (2010). Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *Jama*, 303(3), 235-241.

Food and Agriculture Organization of the United Nations (FAO): FAOSTAT. (2013). FAO Statistics. Rome, Italy. [http:// faostat.fao.org](http://faostat.fao.org).

Freeman L.R., Zhang L., Nair A., Dasuri K., Francis J., Fernandez-Kim, S.O., Bruce-Keller, A.J., Keller, J.N. (2013). Obesity increases cerebrocortical reactive oxygen species and impairs brain function. *Free Radical of Biology and Medecine*. 56, 226-233.

Furukawa, S., Fujita, T., Shimabukuro, M., Iwaki, M., Yamada, Y., Nakajima, Y., ... & Shimomura, I. (2017). Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *The Journal of clinical investigation*, 114(12), 1752-1761.

Galecki p, J. Szemraj, M. Bien´kiewicz, A. Florkowski, and E.Galecka. (2009).“Lipid peroxidation and antioxidant protection in patients during acute depressive episodes and in remission after fluoxetine treatment,” *Pharmacological Reports*, vol. 61, no. 3, pp. 436–447.

Goetz P. (2018) Traiter la dépression en 2018. *Phytothérapie* (2018) 16:38-44DOI 10.3166/phyto-2018-0003.

Guedri, K. (2014). Etude des perturbations neurobiologiques et comportementales chez un modèle animal gonadectomisé. Thèse de doctorat. Université Badji-Mokhtar, Annaba. p 74.

Guilherme A. Behr, Jos´eC.F.Moreira, and Benicio N. Frey (2012). Preclinical and Clinical Evidence of Antioxidant Effects of Antidepressant Agents: Implications for the Pathophysiology of Major Depressive Disorder. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity* Volume 2012, Article ID 609421,13pagesdoi:10.1155/2012/609421.

Habig, W. H., Pabst, M. J., & Jakoby, W. B. (1974). Glutathione S-transferases the first enzymatic step in mercapturic acid formation. *Journal of biological Chemistry*, 249(22), 7130-7139.

Hall. CS. (1934). Emotional behaviour in the Rat. I. Defecation and urination as mesures of individual differences in emotionality. *J. Comp. Psychol.* 385-403.

Haloui M. (2014) Etude du dysfonctionnement neurobiologique et physiologiques suite au stress de contention chez les rattes Wistar et leur progéniture. Thèse de doctorat. UNIVERSITE BADJI-MOKHTAR-ANNABA.

Hamer Mark. PhD, and G. David Batty, DSc (2019). Association of body mass index and waist-to-hipratio with brain structure. *Neurology*@2019;92:e594-e600. doi:10.1212/WNL.0000000000006879.

Heather K, Kim E, Kevin R (2007). Oxidative stress and potential interventions to reduce oxidative stress in overweight and obesity. *Diabetes, Obesity and Metabolism*. 9(6): 813-839.

Herrera E. 2002. -Lipid metabolism in pregnancy and its consequences in the fetus and newborn. *Endocrine*. Vol. 19: 43-55.

Hidese, S., Ota, M., Matsuo, J., Ishida, I., Hiraishi, M., Yoshida, S., ... & Kunugi, H. (2018). Association of obesity with cognitive function and brain structure in patients with major depressive disorder. *Journal of affective disorders*, 225, 188-194.

Hill JO., Wyatt HR. & Peters JC. (2012). Energy balance and obesity. *Circulation*. 126: 126-132.

Hoebel, B.G., Rada, P.V., Mark, G.P., & Pothos, E.N. (1999). Neural systems for reinforcement and inhibition of behavior: Relevance to eating, addiction, and depression. In D. Kahneman & N. Schwarz (Eds.), *Well-being: The foundations of hedonic psychology* (pp. 558-572). New York: Russell Sage Foundation.

Hong Heeok, Byung Sun Kim et Heh-In Im. (2016). Pathophysiological Role of Neuroinflammation in Neurodegenerative Diseases and Psychiatric Disorders. *Int Neurorol J*. 2016, Vol. 7.

International Obesity Task Force (IOTF). (2012). 231 North Gower Street, London NW12NR, United Kingdom. Tel : +44(0)2076911900. Fax : +44(0)2073876033.

Khanzode D, G. N. Dakhale, S. S. Khanzode, A. Saoji, and R. Palasodkar. (2003). "Oxidative damage and major depression: the potential antioxidant action of selective serotonin-re-uptake inhibitors," *Redox Report*, vol. 8, no. 6, pp. 365–370.

Kolla N, Z. Wei, J. S. Richardson, and X. M. Li. (2005). "Amitriptyline and fluoxetine protect PC12 cells from cell death induced by hydrogen peroxide," *Journal of Psychiatry and Neuroscience*, vol. 30, no. 3, pp. 196–201.

Laissouf A., Mokhtari Soulimane N-A., Merzouk H. (2014). L'effet thérapeutique de l'huile de lin « *linum usitatissimum* » sur l'hypertriglycéridémie et l'hypercholestérolémie chez des rats obèses âgés. *Afrique Science*. Vol. 10(2): 409 -418.

- Ley, Ruth E. (2010).** « Obesity and the Human Microbiome ». *Current Opinion in Gastroenterology* 26(1) : 5- 11. doi:10.1097/MOG.0b013e328333d751.
- Louala S & Lamri-Senhadji M.Y. (2013).** Effets comparés de deux régimes hypocaloriques sur le stress oxydant chez le rat obese. *Nutrition et risque cardométabolique*. PUO. Université d'Oran. 2170-158.
- Luppino, F., van Straten, A., Penninx, B., Zitman, F., Cuijpers, P., De Wit, L. (2010).** Depression and obesity: A meta -analysis of community-based studies. *Psychiatry Research*, 178, 230235.
- Marseglia, L., Manti, S., D'Angelo, G., Nicotera, A., Parisi, E., Di Rosa, G., ... & Arrigo, T. (2015).** Oxidative stress in obesity: a critical component in human diseases. *International journal of molecular sciences*, 16(1), 378-400.
- Matsuda M, Shimomura I. (2013).** Increased oxidative stress in obesity: implications for metabolic syndrome, diabetes, hypertension, dyslipidemia, atherosclerosis, and cancer. *Obes Res Clin Pract* 7(5):e330-41.
- Mazon, J. N., de Mello, A. H., Ferreira, G. K., & Rezin, G. T. (2017).** The impact of obesity on neurodegenerative diseases. *Life sciences*, 182, 22-28.
- McIntyre, R. S., Soczynska, J. K., Konarski, J. Z., & Kennedy, S. H.(2006).** The effect of antidepressants on glucose homeostasis and insulin sensitivity: synthesis and mechanisms. *Expert opinion on drug safety*, 5(1), 157-168.
- Milagro FI,Campion J,Martinez JA(2006).**Weight gain induced by high-fat feeding involves increased liver oxidative stress.*Obesity (Silver Spring)*.14(7):1118-1123.
- Moore B. J. (1987).** The Cafeteria Diet—An Inappropriate Tool for Studies of Thermogenesis. *The Journal of Nutrition*. 117: 227 -231.
- Moretti, M., Colla, A., de Oliveira Balen, G., dos Santos, D. B., Budni, J., de Freitas, A. E., ... & Rodrigues, A. L. S.(2012).** Ascorbic acid treatment, similarly to fluoxetine, reverses depressive-like behavior and brain oxidative damage induced by chronic unpredictable stress. *Journal of psychiatric research*, 46(3), 331-340.

Mourmoura Evangelia. (2013). Les effets de l'augmentation de la masse adipeuse sur la fonction cardiovasculaire. *Sciences du Vivant*. These de doctorat.

Multu-Turkoldu U., Oztezcan S., Telci A., 2003-An increase in lipoprotein oxidative and endogenous lipid peroxide in serum of obese women. *Clin Exp Med*. Vol. 2: 171-174.

Nascimento AF., Sugizaki MM., Leopoldo AS., Lima-Leopoldo AP., Luvizotto RA., Nogueira CR. & Cicogna AC. (2008). A hypercaloric pellet-diet cycle induces obesity and comorbidities in Wistar rats. *Arq Bras Endocrinol Metabol*. 52: 968-974.

Nieuwstraten, C., Labiris, N. R., & Holbrook, A. (2006). Systematic overview of drug interactions with antidepressant medications. *The Canadian Journal of Psychiatry*, 51(5), 300-316.

Novio, M. J. Núñez, G. Amigo, and M. Freire-Garabal. (2011). "Effects of fluoxetine on the oxidative status of peripheral blood leucocytes of restraint-stressed mice," *Basic & Clinical Pharmacology & Toxicology*, vol. 109, no. 5, pp. 365–371.

Ohkawa, H., N. Ohishi and K. Yagi. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Anal. Biochem.*, 95: 351-358.

Ondicova, K., Tillinger, A., Pecenak, J., & Mravec, B. (2019). The vagus nerve role in antidepressant action: Efferent vagal pathways participate in peripheral anti-inflammatory effect of fluoxetine. *Neurochemistry international*, (125), 47-56.

Opel, N., Redlich, R., Grotegerd, D., Dohm, K., Heindel, W., Kugel, H., ... & Dannlowski, U. (2015). Obesity and major depression: body-mass index (BMI) is associated with a severe course of disease and specific neurostructural alterations. *Psychoneuroendocrinology*, 51, 219-226.

Patterson, Christina. (2018). *World Alzheimer Report 2018. The state of the art of dementia research: New frontiers*. London : Alzheimer's Disease International.

Pipek R., Dankner G., Ben-Amotz A., Aviram M., Levy Y. (1996). Increased plasma oxidizability in subjects with severe obesity. *J Nutr Environ Med*. Vol. 6: 267-72.

Porsolt, R., Anton, G, Blavet, N, Jalfre, M. (1978). Behavioural despair in rats: a new model sensitive to antidepressant treatments 1. *Eur J Pharmacol* 47: 379–391.

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

Powers S.K., Jackson M.J. (2008).Exercise-induced oxidative stress: cellular mechanisms and impact on muscle force production. *Physiol Rev.* Vol. 88: 1243-1276.

Pozza, C., & Isidori, A. M. (2018). What's behind the obesity epidemic. In *Imaging in bariatric surgery* (pp. 1-8). Springer, Cham.

Prut L, Belzung C. The open field as a paradigm to measure the effects of drugs on anxiety like behaviors: a review. *Eur J Pharmacol* 2003 ; 463, 3-33.

PubChem. Fluoxétine. *Pubchem*. [En ligne] <https://www.ncbi.nlm.nih.gov/>.

Rammal H, Bouayed J, Younos C, Soulimani R (2008). The impact of high anxiety level on the oxidative status of mouse peripheral blood lymphocytes, granulocytes and monocytes.*Eur J Pharmacol* 589: 173–175.

Rani, V., Deep, G., Singh, R. K., Palle, K., & Yadav, U. C. (2016). Oxidative stress and metabolic disorders: Pathogenesis and therapeutic strategies. *Life sciences*, 148, 183-193.

Rebai R. (2017). Corrélations entre le comportement dépressif, le profil lipidique et les paramètres du stress oxydatif au cours du diabète expérimental : Effet protecteur de la mélatonine et de la fluoxétine. Thèse de doctorat. Université des frères MENTOURI Constantine.

Rebai, R., Jasmin, L., & Boudah, A. (2017). The antidepressant effect of melatonin and fluoxetine in diabetic rats is associated with a reduction of the oxidative stress in the prefrontal and hippocampal cortices. *Brain research bulletin*, 134, 142-150.

Redei, E, Ahmadiyah, N, Baum, A, Sasso, D, Slone, J, Solberg, L, et al. (2001) Novel animal models of affective disorders. *Semin Clin Neuropsychiatry* 6: 43–67.

Saka S., Bahi A., Aouacheri W., 2011-L'effet du stress oxydant induit par l'acétate de plomb sur le système enzymatique du glutathion chez les rats. *Ann Toxicol Anal.* Vol. 23(3): 139-145.

Santarelli, L., M. Saxe, C. Gross, A. Surget, F. Battaglia, S. Dulawa, N. Weisstaub, J. Lee, R. Duman, O. Arancio, C. Belzung and R. Hen (2003). "Requirement of hippocampal neurogenesis for the behavioral effects of antidepressants." *Science* 301(5634): 805-809.

Sapolsky, R. M. (2001). Depression, antidepressants, and the shrinking hippocampus. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, 98(22), 12320-12322.

Sarandol A., E. Sarandol, S. Eker, S. Erdinc, E. Vatanserver, and S. Kirli. (2007). "Major depressive disorder is accompanied with oxidative stress: short-term antidepressant treatment does not alter oxidative—antioxidative systems," *Human Psychopharmacology*, vol. 22, no. 2, pp. 67–73.

Schmidt Warner, J. L., & Duman, R. S. (2006). Hippocampal neurogenesis: opposing effects of stress and antidepressant treatment. *Hippocampus*, 16(3), 239-249.

Schmitt U, Hiemke C. (1998). Combination of open field and elevated plus-maze: a suitable test battery to assess strain as well as treatment differences in rat behavior. *Prog Neuropsychopharmacol Biol Psychiatry* 1998; 22, 1197-1215.

Shigetada F., Takuya F., Michio S., Masanori I., Yukio Y., Yoshimitsu N., Osamu N., Makoto M., Morihiro M., Chiro H. (2004). Increased oxidative stress in obesity and its impact on metabolic syndrome. *The Journal of Clinical Investigation* . Vol.114 (12):1752-1762

Smine Selima. (2017). Obésité induite par un régime riche en lipides (HFD) et effet protecteur d'un extrait polyphénolique de raisin (GSSE): approche protéomique. *Biochimie, Biologie Moléculaire*. Normandie Université, Français. <NNT: 2017NORMR111>. <tel-01744396>

Spina, E., & de Leon, J. (2014). Clinically relevant interactions between newer antidepressants and second-generation antipsychotics. *Expert Opinion on Drug Metabolism & Toxicology*, 10(5), 721-746.

Subba Rao, G. S. R., Paturu Kondaiah, Sanjay K. Singh, Palaniyandi Ramanan, et Michael B. Sporn. (2008). « Chemical Modifications of Natural Triterpenes - Glycyrrhetic and Boswellic Acids: Evaluation of Their Biological Activity ». *Tetrahedron* 64 (51): 11541-48. doi:10.1016/j.tet.2008.10.035.

Sun K., Kusminski CM. & Scherer PE. (2010). Adipose tissue remodeling and obesity. *J Clin Invest.*121: 2094-2101.

Tsuboi H, Tatsumi A, Yamamoto K, Kobayashi F, Shimoi K, Kinae N. (2006). Possible connection among job stress, depressive symptoms, lipid modulation and antioxidants. *J Affect Disord*, 91, 63–70.

Vitor Caiaffo, Belisa D. R. Oliveira, Fabrício B. de Sá & Joaquim Evencio Neto. (2016). Anti-inflammatory, antiapoptotic, and antioxidant activity of fluoxetine. *Pharma Res Per*, 4(3), 2016, e00231,doi:10.1002/prp2.231.

Wann B P; Bah M T; Boucher M, MSc (2007). Vulnerability for apoptosis in the limbic system after myocardial infarction in rats: a possible model for human postinfarct major depression *J Psychiatry Neurosci* ;32(1):11-6.

Wémeau JL., Schlienger JL. & Vialettes B. (2014). Obésité : diagnostic, enjeux et prise en charge. *Endocrino Diabète Métabo NutrPratic*.Châp 37pp397-405.

WHO. World Health Organization Fact Sheet for World Wide Prevalence of Obesity. Available online :<http://www.who.int/fr/news-room/fact-sheets/detail/obesity-and-overweight> (accessed on February 2018).

Wurtman J. (1993). Depression and weight gain: the serotonin connection. *Journal of Affective Disorders*, 29(2), 183-192.

Ye, Z., Chen, L., Yang, Z., Li, Q., Huang, Y., He, M., & Hu J. (2011). Metabolic effects of fluoxetine in adults with type 2 diabetes mellitus: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *PLoS One*, 6(7), e21551

Zafir, A., & Banu, N. (2007). Antioxidant potential of fluoxetine in comparison to Curcuma longa in restraint-stressed rats. *European Journal of Pharmacology*, 572(1), 23-31.

Zimmermann P, Wittchen H-U, Höfler M, Pfister H, Kessler RC, Lieb R. (2003). Primary anxiety disorders and the development of subsequent alcohol use disorders: a 4-year community study of adolescents and young adults. *Psychol Med* 33:1211–1222.

Annexes

1. Paramètres sanguins

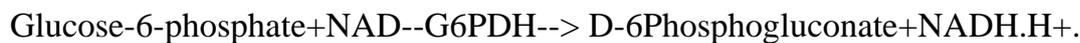
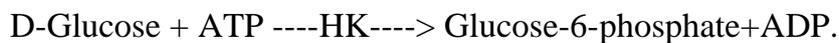
Annexe 1. Détermination de la glycémie

C'est une méthode enzymatique à l'hexokinase.

➤ Principe

En présence de l'hexokinase (HK) et de l'ATP, le glucose ($C_6H_{12}O_6$) est phosphorylé en glucose-6-phosphate. Ce dernier, est oxydé par la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PDH) pour former du $NADH+H^+$.

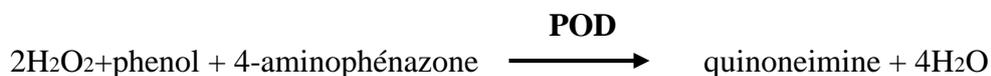
L'absorbance est mesurée 340 nm et la concentration de NADH formé est proportionnelle à la concentration du glucose initiale présente dans l'échantillon.



Annexe 2. Dosage du cholestérol total

➤ Principe

La réaction consiste à libérer le cholestérol de la liaison ester par la cholestérol-estérase, et d'oxyder le cholestérol libre non estérifié par la cholestérol-oxydase. L'indicateur est une quinone-imine formée à partir de peroxyde d'hydrogène, de la 4-aminophénazone, sous l'action catalytique de la peroxydase.



La concentration en quinoneimine colorée est mesurée à 505 nm, elle est proportionnelle à la concentration en cholestérol total.

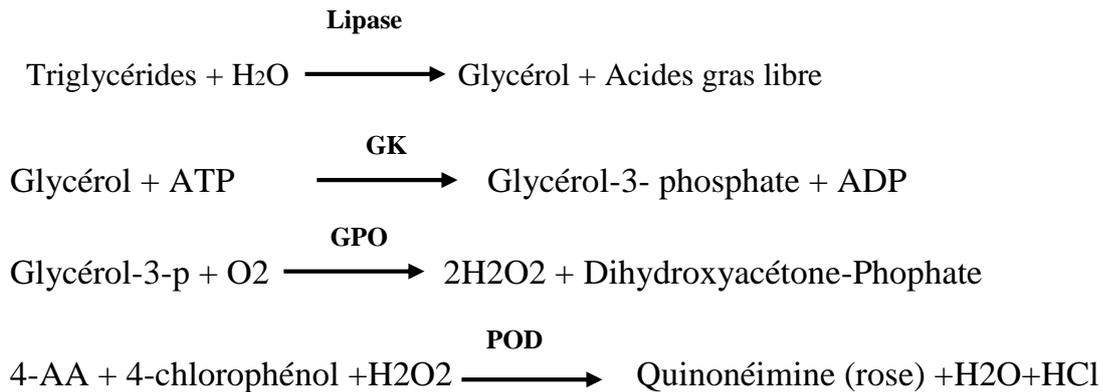
Annexe 3. Dosage des triglycérides

Les triglycérides sont hydrolysés par la lipoprotéinlipase (LPL) en glycérol et acides gras libres. Ensuite, le glycérol est phosphorylé par du glycérophosphate déshydrogénase (GPO) et

de l'ATP en présence de glycérol kinase (GK) pour donner le glycérol-3-phosphate (G3P) et de l'adénosine -5-diphosphate (ADP).

Le G3P est alors transformé en dihydroxyacétone phosphate (DAP) et en peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) par GPO. Le peroxyde d'hydrogène combine au 4-aminoantipyrine et au 4-chlorophénol pour former la quinonéimine sous l'influence catalytique de la peroxydase (POD).

➤ Principe



L'absorbance du complexe est mesurée à 500 nm. L'intensité de la coloration (quinonéimine) est proportionnelle à la concentration des triglycérides présente dans l'échantillon.

Annexe 4. Dosage du cholestérol-LDL

Le dosage se fait selon une méthode de calcul directe par la formule de Friedwald et al.(1972).

$$\text{LDL-C (mg/dl)} = \text{Cholesterol total (mg/dl)} - [\text{HDL-C (mg/dl)} + \text{TG}/5] \text{ (mg/dl)}.$$

Annexe 5. Dosage du cholestérol-HDL

❖ Principe

Les lipoprotéines de faible densité (LDL), les lipoprotéines de très faible densité (VLDL) et les chylomicrons du spécimen sont précipités par l'acide phosphotungstique (PTA) et le chlorure de magnésium. Le cholestérol-HDL obtenu dans le surnageant est ensuite dosé après centrifugation.

2. Dosage des paramètres du stress oxydatif au niveau tissulaire

Annexe 6. Dosage de l'activité de la glutathion-S-transférase (GST)

•Mode opératoire :

Réactifs	Blanc (µl)	Essai (µl)
GSH (0.1 M)	100	100
Tampon phosphate (0.1 M, pH 7.4)	850	830
CDNB (0.02 M)	50	50
Homogénat	-	20

-Calcul de l'activité de GST : L'activité catalytique de GST est exprimée en nanomoles de CDNB par minute par milligramme de protéines (nmol CDNB/5min/mg prot).

$$\text{GST (nmol CDNB/5min/mg prot)} = \frac{\Delta \text{ DO échantillon} - \Delta \text{ DO Blanc}}{\varepsilon \times L \times \text{mg prot}}$$

- $\Delta \text{ DO échantillon} - \Delta \text{ DO blanc}$: moyenne des DO des échantillons par minute - moyenne des DO des Blancs par 5 minutes.
- L : Trajet optique de la cuve = 1cm.
- ε : Coefficient d'extinction moléculaire du CDNB (9.6 mM⁻¹.cm⁻¹)

Annexe 7. Dosage de l'activité enzymatique de la catalase (CAT)

•Mode opératoire :

Réactifs	Blanc (µ.L)	Essai (µL)
H2O2 (0,5 M)	200	200
Tampon phosphate (0,1 M) pH7, 5	800	780
Surnageant (S9)	-	20

-Le zéro de l'appareil est réalisé par le tampon phosphate.

-La lecture de l'absorbance est réalisée après chaque 15 secondes pendant 1 minute de mesure.

-Calcule de l'activité enzymatique (CAT) :

L'activité enzymatique de la catalase est exprimée en micromoles de H2O2 par minute par milligramme de protéines.

$$\text{CAT } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{min}/\text{mg protéines}) = \frac{\Delta\text{DO} \times d}{\varepsilon \times L \times X \times \text{Fd}}$$

- ΔDO : Variation de la densité optique par minutes.
- d : Dilution de l'échantillon.
- ε : Coefficient d'extinction du H_2O_2 ($0,04 \text{ mM}^{-1} \cdot \text{cm}^{-1}$).
- L : Trajet optique (la cuve) (1 cm).
- X : Quantité des protéines en mg/ml.
- Fd : Facteur de dilution du H_2O_2 dans le tampon (0,02).

Annexe 8. Dosage du malondialdéhyde (MDA)

-Le dosage est basé sur les étapes suivantes :

- Prélever 100 μl de du surnageant Ajouter 750 μl d'une solution contenant du TBA (0.55mM) et de l'acide perchlorique 7% (2 volume du TBA avec 1 volume du l'acide perchlorique).
- Mélanger et ensuite placé pendant une heure au bain marie à 95°C.
- Ajouter 2ml de butanol pendant 2minutes sous agitation
- Centrifuger à 3500rpm pendant 10min à 4°C.
- Lire l'absorbance à une longueur d'onde 532nm
- La concentration de MDA peut être calculée à partir d'une courbe d'étalonnage de 1.1.3.3tétraethoxypropane.

-0.55 mM du TBA est préparé comme suit :

- Dissoudre 0.07g (70mg TBA) dans 100ml d' l'eau distillée
- 7% de l'acide perchlorique

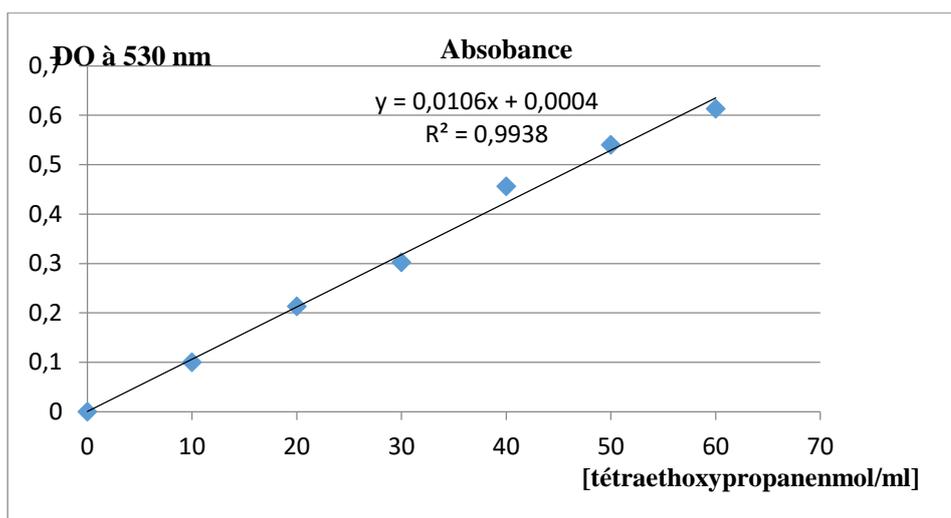


Figure 16. Courbe d'étalonnage pour la détermination des concentrations de MDA

Annexe 4. Dosage des protéines totales

•Mode opératoire :

- Prélever 0,1 ml de l'homogénat.
- Adjoindre 5 ml du réactif de Bradford.
- Agiter et laisser reposer 5 min.
- Lire la densité optique à 595 nm, contre le blanc (l'eau distillée).

-Calcule de la concentration des protéines :

Une courbe d'étalonnage est préalablement tracée où la densité optique obtenue est rapportée.

Une gamme étalon d'albumine sérique bovine (SAB) (0 1 mg/ml) réalisée dans les mêmes conditions est utilisée pour comparer et déterminer la concentration des protéines.

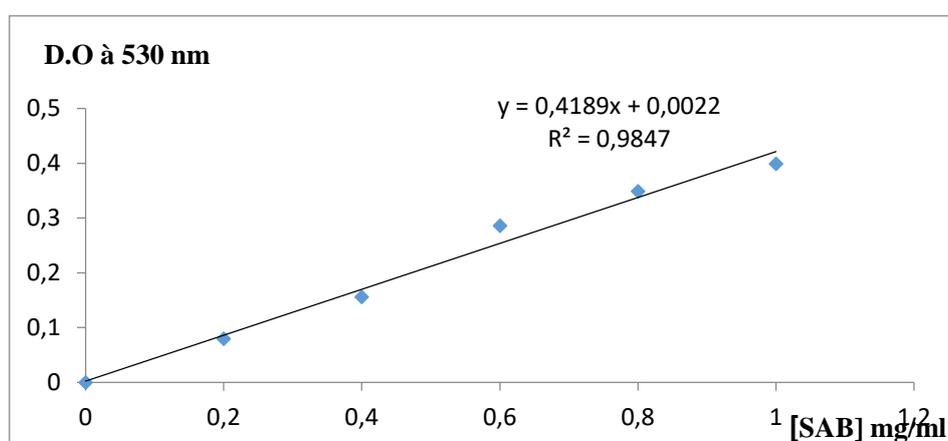


Figure 17. Courbe d'étalonnage pour la détermination des concentrations de protéines totales (BSA 1mg/ml).

ملخص

الهدف من هذه الدراسة هو تقييم الأثار المفيدة للفلوكستين على الاضطرابات الأيضية الناتجة عن مرض السمنة اضافة الى قياس الإجهاد التأكسدي على مستوى المخ والتي يمكن أن يشارك في ظهور السلوك الاكتئابي لدى الجرذان ويستار التي صارت بدينة بانباعها نظام غذائي عالي السعرات الحرارية. بعد تطور النمط الظاهري للسمنة عند الفئران تم علاجها بالفلوكستين لمدة 4 أسابيع، إضافة الى القيام باختبارات سلوكية مثل اختبار المجال المفتوح والسباحة المجرورة. بعد 24 ساعة من الاختبار الأخير تم أخذ عينات من الدم لتحديد بعض القياسات البيوكيميائية وكذا تحديد علامات الاجهاد التأكسدي في قشرة الفص الجبهي والحصين. أظهرت نتائجنا باستعمال الفلوكستين تحسن ملحوظ في سلوك القلق لدى الجرذان البدينة خلال اختبار المجال المفتوح واستطاع قلب السلوك الاكتئابي في السباحة المجرورة كما لوحظ انه يمارس تأثير تنظيمي على مستوى نسبة السكر في الدم والمقاييس الدهنية إضافة الى تخفيض نسبة الاكسدة الدهنية في هياكل المخ المرتبطة بفيزيولوجيا الاكتئاب.

الكلمات المفتاحية: السمنة، الاكتئاب، فلوكستين، البروتين الدهني، الإجهاد التأكسدي.

Résumé

L'objectif de cette étude est d'évaluer les effets bénéfiques de la fluoxétine sur les troubles du métabolisme lipidique causé par l'obésité et sur les paramètres du stress oxydatif au niveau cérébral qui pourraient être impliqués dans l'apparition du comportement dépressif chez les rats *Wistar* rendus obèses par régime cafétéria. Après le développement du phénotype obèse, les rats obèses ont été traités par la fluoxétine pendant 4 semaines. Des tests comportementaux tels que le test du champ ouvert (OFT) et la nage forcée (FST) ont été réalisés. Après 24 heures après le dernier test, des prélèvements sanguins ont été effectués pour le dosage de quelques paramètres sanguins et du stress oxydatif au niveau du cortex préfrontal et de l'hippocampe. Nos résultats ont montré que le traitement par la fluoxétine a amélioré le comportement anxieux chez les rats obèses durant l'OFT et inverser le comportement dépressif dans le FST. D'autre part la fluoxétine possède un effet hypoglycémiant et amélioré les paramètres du profil lipidique et le statut antioxydant au niveau des structures cérébrales impliquées dans la physiopathologie dépressive.

Mots clés : Obésité, Dépression, Fluoxétine, Profil lipidique, Stress oxydatif.

Abstract

The objective of this study is to evaluate the beneficial effects of fluoxetine on disorders of lipid metabolism caused by obesity and on the parameters of oxidative stress at the cerebral level that could be involved in the onset of depressive behavior in patients with *Wistar* rats rendered obese by RC. After development of the obese phenotype, obese rats were treated with fluoxetine for 4 weeks. Behavioral tests such as the open field-test (OFT) and forced swimming (FST). After 24 hours of the last test, blood samples were taken for the determination of some blood parameters and oxidative stress in the prefrontal cortex and the hippocampus. Our results showed that treatment with fluoxetine improved the anxiety behavior. In obese rats during the OFT and reverse depressive behavior in the FST. On the other hand, fluoxetine has a hypoglycemic effect and improved lipid profile parameters and antioxidant status in brain structures involved in depressive physiopathology.

Key words: Obesity, Depression, Fluoxetine, Lipid profile, Oxidative stress.