



Université Mohamed Khider de Biskra
Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de
la vie
Département des sciences de la nature et de la vie
Filière : Sciences biologiques

Référence

MÉMOIRE DE MASTER

Spécialité : Biochimie Appliquée

Présenté et soutenu par :
Boualam Aymen et Boutaba Marouane Abdel Hakim

Le :samedi 3 juillet 2021

*Effets bénéfiques de l'agomelatine au
cours de l'inflammation induite chez le
rat blanc*

Jury :

Dr.	Chouia Amel	MCB	Université de Biskra	Président
Dr.	Rebai Redouane	MCB	Université de Biskra	Rapporteur
Dr.	Trabsa Hayet	MCB	Université de Biskra	Examineur

Année universitaire : 2020/2021

Remerciement

Tout d'abord, nous remercions ALLAH de nous avoir donné la santé, le courage, la patience et de nous avoir mis sur le chemin du savoir.

Nous remercions nos parents qui ont lutté pour que nous atteignions ce degré de science et connaissance de la vie et de ses sciences.

Nous remercions également qui nous a encadré Dr. Rebai pendant ce travail, et qui nous ont apporté beaucoup de ses connaissances et de son expérience, en espérant que nous n'étions pas une charge malgré ses préoccupations professionnelles. Ce fut une période particulière avec des circonstances difficiles, mais nous avons réussi à la traverser grâce à sa patience et son dévouement pour nous aider.

Nous remercions les membres du jury pour leur collaboration lors de l'examen de ce travail avec considérant les conditions que nous avons traversées, dans l'espoir que nous avons fourni tous ce que nous avons appris au cours des dernières années avec remerciement à tous les enseignants qui nous ont formés dans ce vaste domaine.

Dédicace

Nous dédions le résumé de ces années à nos parents qui ont pris soin de nous depuis le début de notre vie jusqu'à cette époque et au-delà.

A nos frères, sœurs et notre famille, qui nous a toujours été compagne et nous ont apporté tous les soutiens, notamment le moral.

À nos amis :

Bilel, Achref, Oussama El-Zouba, Abderrahmane.

Houssam, Oussama, El'Amri.

Boutheina, Ahlem, Zina, Razika, Ilhem, Aicha, Aya.

Abd El'Hakim, Nacer et tous les hommes.

À tous ceux qui a contribué à dessiner ces beaux moments car ce sera pour toujours dans nos esprits.

Table of Contents

Liste des tableaux	I
Liste des figures	II
Liste d'abréviations	III
Introduction	1

PREMIERE PARTIE SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE 1 :INFLAMMATION & DEPRESSION

1.1 INFLAMMATION	3
1.1.1 Définition	3
1.1.2 Types de l'inflammation	3
1.1.2.1 Inflammation aiguë.....	3
1.1.2.2 L'inflammation chronique.....	4
1.1.3 Les éléments de l'inflammation.....	4
1.1.4 Les inducteurs de l'inflammation	4
1.2 LA DEPRESSION	5
1.2.1 Définition	5
1.2.2 Les Antidépresseurs	5
1.2.3 Relation entre la dépression et l'inflammation	6
1.2.4 Effet anti-inflammatoire des antidépresseurs.....	7

CHAPITRE 2: L'AGOMELATINE

2.1 DEFINITION	8
2.2 CHIMIE	9
2.3 PHARMACODYNAMIQUE.....	9
2.4 VOIE METABOLIQUE.....	9

DEUXIEME PARTIE : PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE 3 : MATERIEL ET METHODES

3.1 MATERIEL	11
3.1.1 Animaux.....	11
3.1.2 Réactifs et produits chimiques	11
3.2 METHODES	11
3.2.1 Médicaments et traitements.....	11
3.2.1.1 Traitement des rats par l'Agomélatine (AGO).....	12
3.2.1.2 Induction de l'inflammation par LPS.....	12
3.2.2 Études comportementales	12
3.2.2.1 Test du champ ouvert (OFT)	12

3.2.2.2	Le test de nage force (FST)	13
3.2.3	Détermination des paramètres biochimiques	13
3.3	ANALYSE STATISTIQUE.....	14

CHAPITRE 4 : RESULTATS ET DISCUSSIONS

4.1	EFFETS DES TRAITEMENTS SUR LES PARAMETRES COMPORTEMENTAUX	15
4.1.1	Effet de l'agomélatine sur les paramètres comportementaux de l'OFT	15
4.1.2	Effet de l'agomélatine sur les paramètres comportementaux du FST.....	15
4.2	CYTOKINES PRO-INFLAMMATOIRES	18
	Conclusion et perspectives	13
	Bibliographies	22
	Resume	

Liste des tableaux

Tableau 1: Les traitements réalisés pour les 3 groupes des rats 11

Liste des figures

Figure 1: structure chimique de l'agomélatine (Ben, 2011).	9
Figure 2: Variations des paramètres de champ ouvert chez les rats expérimentaux.....	15
Figure 3: Variations des paramètres de nage forcée chez les rats expérimentaux	16
Figure 4: Les niveaux de cytokines pro-inflammatoires dans les trois groupes expérimentaux ...	19

Liste d'abréviations

5-HT : 5-hydroxytryptamine

AGOM : Agomélatine

ELISA : Enzyme-Linked Immunosorbent Assay

FST : Force swimming test

HEC : Hydroxyéthylcellulose

HRP : Horseradish peroxidase

IL-1 : Interleukine-1

IL-6 : Interleukine-6

IRSN : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline

ISRS : Inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine

LPS : Lipopolysaccharides

M1 : Macrophages activés classique

M2 : Macrophages activés alternativement

OFT : Test de l'Open Field

OMS : L'Organisation mondiale de la Santé

SCN: Suprachiasmatic nucleus

TMB: 3,3',5,5'-tétraméthylbenzidine

TNF- α : tumor necrosis factor alpha

IFN- α : interféron-alpha

INTRODUCTION

Introduction

La dépression est l'une des formes de psychopathologie les plus répandues et les plus débilantes. Les enquêtes épidémiologiques indiquent que la prévalence à vie de la dépression est de 16.6%, avec des estimations aussi élevées que 21.3% chez les femmes. (LeMoulta & Gotlib, 2018). Elle devient un problème de santé publique important, affectant plus de 300 millions de personnes dans le monde avec risque relatif de mortalité toutes causes confondues pour les personnes souffrant de dépression 1,7 fois plus élevé que le risque pour le grand public (Alan, et al., 2021).

La dépression est également associée à des coûts énormes tant au niveau individuel que social ; en fait, la dépression continue d'être la principale cause d'invalidité dans le monde, représentant près de la moitié des années de vie corrigées de l'incapacité (LeMoulta & Gotlib, 2018). L'un des principaux problèmes associés à la dépression est le pourcentage important de patients qui ne répondent pas de manière adéquate au traitement antidépresseur, ainsi que le taux élevé de rechute. C'est pourquoi il y a toujours eu un grand intérêt pour la compréhension des mécanismes moléculaires contribuant à l'étiopathologie de la dépression ainsi que pour l'identification des systèmes et des voies qui peuvent jouer un rôle critique dans la réponse aux antidépresseurs (Raffaella, 2013).

On sait que ce trouble est caractérisé par l'interaction de facteurs génétiques et environnementaux qui jouent de concert. En outre, un nombre croissant de preuves ont décrit la physiopathologie dépressive et le dysfonctionnement de multiples systèmes, y compris les neurotransmetteurs, les hormones, les voies de signalisation, les molécules neurotrophiques et neuroplastiques. Néanmoins, la connaissance accrue de la biologie de dépression n'a pas conduit à une amélioration de l'impact global de la pharmacothérapie, peut-être parce qu'un certain nombre de systèmes qui sont affectés dans les troubles de l'humeur peuvent ne pas être modulés de manière adéquate par les traitements pharmacologiques (Raffaella, 2013).

Bien que les mécanismes physiopathologiques qui sous-tendent la dépression n'aient pas été entièrement élucidés, de plus en plus de preuves suggèrent que l'inflammation pourrait jouer un rôle dans le développement de troubles dépressifs. Plus précisément, il a été signalé que la dépression est associée à une augmentation des concentrations circulantes de cytokines pro-

inflammatoires, de récepteurs solubles de cytokines, de chimiokines et de protéines de phase aiguë. De plus, l'étude de Sinead *et al.* (2013) a prouvé que l'immunothérapie par cytokine avec l'TNF- α ou l'IL-2 peut induire des symptômes dépressifs chez des individus qui sont par ailleurs psychologiquement normaux. D'autres preuves de l'existence d'une base inflammatoire à la dépression proviennent d'études rapportant une association de maladies inflammatoires et infectieuses avec des symptômes dépressifs, et l'induction de comportements de type dépressif chez les animaux après l'administration de cytokines pro-inflammatoires (Sinead, *et al.*, 2013).

Aujourd'hui, on s'intéresse au rôle de l'inflammation résultant de l'activation du système immunitaire, en particulier sous sa forme pharmaco-résistante, car il a été démontré que les antidépresseurs modulent les réponses immunitaires, affectant ainsi l'activation et la prolifération des leucocytes et leur survie.

En outre, Des recherche sont démontré l'intérêt de l'agomélatine en tant qu'option de traitement de première intention pour la dépression Ainsi, elle émerge comme l'un des trois antidépresseurs « préférés » en tant que médicament à double échelle d'efficacité et de tolérance. (Szałach, Lisowska, & Cubala, 2019 ; Trevor & James, 2019).

Dans cette étude, nous voudrions d'évaluer l'effet anti-inflammatoire de l'agomélatine au cours de l'inflammation induite par les LPS au niveau périphérique chez le rat.

Première partie
Synthèse
bibliographique

Chapitre 1 :
Inflammation &
Dépression

1 Chapitre 1 Inflammation& Dépression

1.1 Inflammation

1.1.1 Définition

L'inflammation est définie comme une réponse physiologique de l'organisme à une agression physique, chimique ou biologique (Allam-Ndoul, 2017), telles que les radiations, les brûlures, les infections microbiennes et l'exposition aux produits chimiques (Nidhal, 2017). La réaction inflammatoire est considérée comme un processus dynamique qui se déroule généralement en 4 phases successives :

- Une phase d'initiation qui fait suite à un signal de danger d'origine exogène ou endogène;
- Une phase de recrutement qui comprend des cellules immunocompétentes (effecteurs primaires) telles que les cellules endothéliales, les lymphocytes, les monocytes, les macrophages, les cellules microgliales et les mastocytes ;
- Une phase d'amplification et de propagation de la réaction inflammatoire qui met en jeu les effecteurs secondaires y compris les médiateurs cytokiniques et lipidiques, les enzymes de dégradations afin d'éliminer l'agent initiateur ;
- Une phase de résolution qui tend vers un retour à l'homéostasie tissulaire ou à restaurer l'intégrité du tissu agressé (Nidhal, 2017).

1.1.2 Types de l'inflammation

L'inflammation est fondamentalement divisée en deux types de réaction :

1.1.2.1 Inflammation aiguë

Est une réponse physiologique immédiate permettant la défense de l'organisme et le maintien de l'homéostasie. Elle se met en place précocement, suite à l'activation des macrophages et aux lésions tissulaires provoquées par l'infection. Son rôle est d'isoler et de neutraliser les agents pathogènes, ainsi que de minimiser les dommages des tissus, tout en favorisant les processus de réparation (Celia, 2016).

1.1.2.2 L'inflammation chronique

Cette inflammation n'a aucune tendance à la guérison spontanée et évolue en persistant ou en s'aggravant. À la différence de ce qui se passe dans l'inflammation aiguë, les phases vasculaires et cellulaires ne se succèdent pas mais coexistent tout au long de l'évolution de cette inflammation. L'inflammation chronique conduit souvent à une perte des tissus ou des fonctions des organes. Des phénomènes de destruction tissulaire et de tentative de réparation sont également présents (Seoussen, 2018).

1.1.3 Les éléments de l'inflammation

Plusieurs éléments sont impliqués dans les processus inflammatoires, se compose généralement de 4 éléments :

- Les inducteurs inflammatoires, connus sous motifs moléculaires associés aux pathogènes (PAMP) ou motifs moléculaires associés aux dégâts (DAMP) ;
- Les capteurs des inducteurs (les récepteurs exprimés par les cellules immunitaires) ;
- Les médiateurs inflammatoires induits par les capteurs (par exemple, les cytokines, les chimiokines, les prostaglandines et les dérivés réactifs de l'oxygène) ;
- Les tissus cibles affectés par les médiateurs inflammatoires (Bauer et Teixeira, 2019)

1.1.4 Les inducteurs de l'inflammation

L'administration des lipopolysaccharides LPS chez l'organisme hôte (vertébrés) induit la production des cytokines pro-inflammatoires et/ou anti-inflammatoires ; qui influent son activité biologique (Sali, 2014).

Le modèle expérimental standard de l'inflammation aiguë, le plus utilisé est celui de l'œdème de la patte induit par carragénine (Solanki, et al., 2015) C'est un modèle d'inflammation bien étudié et hautement reproductible (Vazquez, et al., 2015). Ce dernier est un agent puissant pour la libération de médiateurs inflammatoires et pro-inflammatoires (Himanshu, 2015) par une augmentation de la perméabilité vasculaire et une infiltration cellulaire conduisant à un œdème pulmonaire résultant d'une extravasation de liquide et de protéines et d'une accumulation de leucocytes au site enflammé (Vazquez *et al.*, 2015).

1.2 La dépression

1.2.1 Définition

La dépression participe de manière significative à la charge mondiale de morbidité, étant à la troisième place dans le monde, et selon l'Organisation mondiale de la santé (OMS), elle devrait être la principale cause de charge de morbidité d'ici 2030 (Yi, et al., 2014). La dépression ou le trouble dépressif majeur (TDM) se caractérise par une humeur persistante dépressive ou une perte d'intérêt ou de plaisir dans presque toutes les activités ; changements d'appétit ou de poids ; altération du sommeil et de l'activité psychomotrice ; une perte d'énergie ; sentiments d'inutilité ou de culpabilité ; difficulté à penser, à se concentrer ou à prendre des décisions ; ou pensées récurrentes de mort ou d'idées suicidaires, ou plans ou tentatives de suicide. Les symptômes doivent durer au moins deux semaines et doivent représenter un changement du niveau fonctionnement antérieur pour diagnostiquer une dépression (Perez-Caballero, et al., 2019).

1.2.2 Les Antidépresseurs

Les antidépresseurs sont des médicaments utilisés dans le traitement des symptômes de dépression, de trouble d'anxiété sociale, de troubles anxieux, de trouble affectif saisonnier et de dysthymie ou de dépression chronique légère (Legg, 2018). La coïncidence a joué un rôle important dans la découverte du premier traitement médicamenteux de la dépression au cours du développement de (isoniazide) pour le traitement de la tuberculose, stimulation psychologique, augmentation de l'appétit et amélioration du sommeil, qui est devenu le premier traitement médicamenteux efficace contre la dépression et a été classé comme un MAO. Mais avec temps, les rapports ont montré qu'il avait un effet secondaire tel qu'une augmentation de la fréquence cardiaque, de l'hypertension et de la transpiration comme effet secondaire. À la même période, les antidépresseurs tricycliques découverts par hasard lors de la recherche de nouveaux médicaments antipsychotiques avec une structure chimique similaire à eux (Hillhouse & Porter, 2015)

L'interaction des médicaments tricycliques avec un grand nombre de récepteurs monoamines a des effets secondaires sévères (hypotension orthostatique, problèmes de mémoire / cognitifs, vision trouble, bouche sèche, constipation, etc...). La deuxième génération d'antidépresseurs comprenait des inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine (ISRS) ;

inhibiteurs sélectifs de la recapture de la sérotonine-noradrénaline (IRSN) et les antidépresseurs atypiques que tendent à entraîner moins d'effets secondaires que les antidépresseurs de première génération (Perez-Caballero, et al., 2019).

Pour améliorer les résultats globaux de traiter la dépression ; différentes stratégies pharmacologiques ont été adoptées lors la pratique clinique, notamment l'augmentation de la dose de l'antidépresseur, le changement d'antidépresseur, l'utilisation de combinaisons d'antidépresseurs. Ces stratégies améliorent la réponse clinique et déterminer la prochaine étape la plus efficace pour les patients qui ne remettent pas après le traitement initial (Perez-Caballero, et al., 2019).

1.2.3 Relation entre la dépression et l'inflammation

L'inflammation de la maladie dépressive semble être une légère activation du système immunitaire inné ces études cliniques sont étayées par des résultats sur des animaux de laboratoire, qui montrent que des facteurs de stress psychologiques et physiques suffisamment graves peuvent produire des états dépressifs et pro-inflammatoires qui sont tous deux inversés par les traitements antidépresseurs. (Phillip W, et al., 2015)

Les troubles dépressifs ont été associés de manière récurrente à une augmentation des niveaux systémiques de biomarqueurs de l'inflammation. Des études rapportant que la plupart des patients résistants au traitement présentent une hyper activation du système immunitaire (haroon, et al., 2018). Aussi, il a été rapporté que les facteurs de stress sévères, à la fois psychologiques et physiques, peuvent déclencher des états dépressifs s'accompagnant d'une surproduction des médiateurs pro-inflammatoires, qui s'améliorent avec le traitement par les antidépresseurs (Kobeissy, 2011).

La dépression est associée à une augmentation des concentrations circulantes de cytokines inflammatoires, de récepteurs de cytokines solubles, de chimiokines et de protéines de phase aiguë. En outre, l'immunothérapie aux cytokines avec IFN- α ou IL-2 peut induire des symptômes dépressifs chez des individus par ailleurs normaux sur le plan psychiatrique (Sinead, et al., 2013).

1.2.4 Effet anti-inflammatoire des antidépresseurs

Il existe des preuves que les traitements antidépresseurs sont capables de moduler les systèmes immunitaires / inflammatoires (Rossetti *et al.*, 2017). Les antidépresseurs ont des effets anti-inflammatoires significatifs, diminuant la production de TNF, IL-1, d'interféron et augmentant les cytokines anti-inflammatoires, par exemple, IL-10 (Bauer et Teixeira, 2019). Il a été fréquemment démontré aussi que les médicaments antidépresseurs ont un impact sur la réponse immunitaire dérégulée chez les patients déprimés, principalement en améliorant le profil des cytokines sériques pendant le traitement et ils réduisent la production de cytokines inflammatoires et régulent la sécrétion d'agents anti-inflammatoires (Katarzyna *et al.*, 2017).

Chapitre 2

L'agomélatine

2 Chapitre2 : L'agomélatine

2.1 Définition

L'agomélatine est un analogue structurel de la mélatonine. Elle est synthétisée au début des années 1990 (Massimiliano, et al., 2017), elle a été découverte et développée par Servier Laboratoires Ltd, France. Ce dernier a obtenu l'autorisation de commercialisation de l'EMEA dans l'Union européenne en février 2009 (Trevor & James, 2019). C'est antidépresseur agit à la fois comme agoniste des récepteurs de la mélatonine et comme antagoniste sélectif des récepteurs de la sérotonine (Arif, et al., 2016).

Les altérations du rythme circadien entraînant des troubles du sommeil et une perturbation de la sécrétion de mélatonine sont des caractéristiques phares de la dépression. La mélatonine, connue comme une hormone des ténèbres, est sécrétée par la glande pinéale située près du centre du cerveau entre les deux hémisphères. La mélatonine a un effet antidépresseur en maintenant le rythme circadien du corps, en régulant le modèle d'expression des gènes de l'horloge biologique dans le noyau suprachiasmatique (SCN) et en modifiant les gènes clés de la neurotransmission sérotoninergique qui sont liés à l'humeur dépressive (Dmitrzak & Reszka, 2018). L'agomélatine est un agoniste des récepteurs de la mélatonine MT1 et MT2 et permettrait une resynchronisation du cycle veille/sommeil que très souvent perturbé lors des épisodes dépressifs. Aussi, elle a une action antagoniste vis-à-vis du récepteur inhibiteur 5HT-2c conduirait à une augmentation des taux de noradrénaline et de dopamine au niveau du cortex préfrontal (Nathalie, Nelly, & Sébastien, 2016).

Cet antagonisme sur les récepteurs 5-HT_{2C} semble être impliqué dans l'activité antidépressive du composé, car il augmente les niveaux de monoamine dans les voies dopaminergiques et adrénergiques frontales, qui sont compromises chez les patients déprimés. L'agomélatine n'interagit pas avec les récepteurs histaminiques, cholinergiques ou adrénergiques (Massimiliano, et al., 2017).L'interaction entre l'agonisme mélatoninergique et l'antagonisme 5-HT_{2c} peut être responsable de l'effet antidépresseur de l'agomélatine (George, et al., 2020).

2.2 Chimie

L'agomélatine, N [2-(7- méthoxy-1-naphetyl)éthyle]acétamide, est un naphthalène et un analogue synthétique de la mélatonine qui a été sélectionné pour le développement clinique (Massimiliano, et al., 2017)et appartient à la classe des composés organiques connus sous le nom de NAcétyl2-aryléthylamines. L'agomélatine est pratiquement insoluble dans l'eau (<0,1 mg/ml) mais très soluble (>100 mg/ml) dans divers solvants organiques (alcool, chlorure de méthylène, etc.) (Trevor & James, 2019).

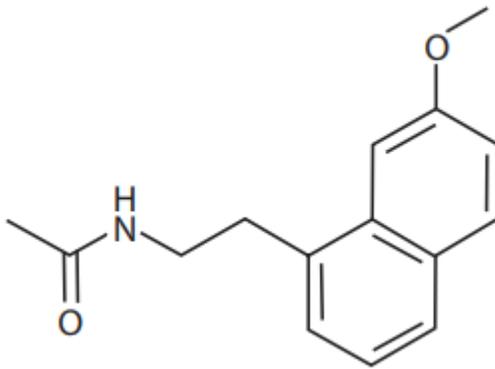


Figure 1: structure chimique de l'agomélatine (Ben, 2011).

2.3 Pharmacodynamique

L'agomélatine est un agoniste sélectif des récepteurs mélatoninergiques MT1 et MT2, avec une affinité plus élevée pour la mélatonine. Les récepteurs mélatoninergiques sont couplés à une protéine G et sont exprimés non seulement dans le système nerveux central, mais aussi dans le système nerveux central (Massimiliano, et al., 2017).

2.4 Voie métabolique

Après administration orale, l'agomélatine est absorbée à plus de 80 %, et le temps nécessaire pour atteindre les concentrations plasmatiques maximales dépend de la dose administrée : 0,5-4 heures pour les doses thérapeutiques proposées de 25-50 mg. L'agomélatine est rapidement oxydée, principalement par des enzymes hépatiques les cytochromes CYP1A2 (90 %) et CYP2C9/CYP2C19 (10 %) étant les principaux responsables. La grande variabilité observée dans la biodisponibilité de l'agomélatine est réputée être due à des différences

interindividuelles dans l'activité du cytochrome CYP1A2. Ils sont rapidement conjugués et éliminés dans l'urine. Le degré d'absorption de l'agomélatine n'est pas influencé par la nourriture, mais la Concentration maximal est réduite par l'ingestion de nourriture (Massimiliano, et al., 2017).

Deuxième partie :
Partie expérimentale

Chapitre 3 : Matériel et méthodes

3 Chapitre 3 : Matériel et méthodes

3.1 Matériel

3.1.1 Animaux

Dans cette expérience, nous avons utilisé des rats mâles adultes de souche *Wistar* (Institut Pasteur d'Alger, Algérie), leur poids environs 250 g, les rats ont été acclimatés pendant 2 semaines aux conditions ambiante (température ambiante, 24 C, aliments et eau ad libitum et un cycle lumière/obscurité, 12/12 h).

Tous les efforts ont été faits pour minimiser la souffrance des animaux dans les groupes expérimentaux.

3.1.2 Réactifs et produits chimiques

- ✓ AGOM : Agomélatine
- ✓ LPS : lipopolysaccharides
- ✓ HEC : Hydroxyéthylcellulose

3.2 Méthodes

3.2.1 Médicaments et traitements

Les rats ont été répartis en 3 groupes (n= 6 per group), ils ont été traités quotidiennement par agomélatine avec une dose à raison de 40 mg/kg par gavage oral, l'agomélatine dissous dans 1% d'hydroxyéthylcellulose et les témoins par 1 % l'hydroxyéthylcellulose à 2h avant la phase obscurité. Deux fois par semaine jusqu'à la fin. Cette faible dose de LPS stimule l'activation microgliale mais ne compromet pas la barrière hémato-encéphalique (Rebai *et al*, 2021).

Tableau 1: Les traitements réalisés pour les 3 groupes des rats

Le groupe	A	B	C
Le traitement	<ul style="list-style-type: none"> • HEC à 1% (Témoin) 	<ul style="list-style-type: none"> • LPS (250 µg/kg dissous dans NaCl 0,9 %) 	<ul style="list-style-type: none"> • LPS 250 µg/kg dissous dans NaCl 0,9 % • AGOM40mg/kg, dissous dans HEC à 1%.

AGOM : Agomélatine ; LPS : lipopolysaccharides ; HEC : Hydroxyéthylcellulose

3.2.1.1 Traitement des rats par l'Agomélatine (AGO)

Les rats ont été traités par l'agomélatine durant quatre semaines avec une dose à raison de (40 mg/kg) dans à 17h, c'est-à-dire 2h avant la phase d'obscurité pour imiter l'administration de l'agomélatine le soir en clinique. Cet horaire était basé sur les études précédentes de (Raffaella, 2013) afin d'avoir les meilleures conditions pour son activité circadienne sur les récepteurs mélatonergiques puisque le début de la sécrétion de mélatonine se fait pendant la phase nocturne, indépendamment du biorythme de l'espèce (nocturne ou diurne) (Rossetti, et al., 2017) .

3.2.1.2 Induction de l'inflammation par LPS

Les LPS entre dans la composition de paroi cellulaire des bactéries Gram-négatives et représente un modèle utile pour étudier les changements qui accompagnent l'inflammation du cerveau (Ming-chao, et al., 2019). Alors pour induire une réaction inflammatoire, une dose de LPS (*Escherichia coli*, sérotype 026 : B6, Sigma Aldrich) a été injectée par voie intra-péritonéale (rebai, et al., 2021). Un milligramme de LPS a été dilué dans une solution saline stérile sans endotoxine (NaCl 0,9 %) avant l'injection. (Ming-chao, et al., 2019; Andrea, 2015), L'administration de LPS imite une infection bactérienne, en induisant massivement la production de cytokines pro-inflammatoires qui -de la périphérie- atteignent le SNC. (Andrea, 2015).

Après 16 h, les rats ont reçu du LPS (*Escherichia coli*, sérotype 026 : B6, Sigma Aldrich) 250 µg/kg dissous dans NaCl 0,9 % par injections par voie intra-péritonéale (IP).

3.2.2 Études comportementales

3.2.2.1 Test du champ ouvert (OFT)

Le test de champ ouvert ou test de l'Open Field est couramment utilisé pour mesurer les comportements de type anxieux chez l'animal. L'avantage de ce test est qu'il permet d'évaluer simultanément l'habituation à un nouvel environnement, l'activité locomotrice des rongeurs et le comportement de type anxieux, aussi elle est utilisée dans les études pharmacologiques pour détecter l'activité anxiolytique des médicaments (Fourrier, 2016; rebai, et al., 2021).

L'animal est placé dans une enceinte carrée en plexiglas de 70 cm de large et 40 cm de haut. L'enceinte est divisée par des lignes tracées sur son sol en deux surfaces égales, une zone centrale et une zone périphérique. En général, un rat anxieux évite la zone centrale et préfère la périphérie, près des murs. Une diminution de l'anxiété est détectée lorsque le rat passe plus de

temps à explorer la zone centrale. Ce test dure 5 min pendant lesquelles les paramètres suivants sont mesurés : temps d'immobilité, nombre d'entrées dans la zone centrale et distance totale parcourue. Le dispositif est nettoyé entre les tests (Rebai, et al., 2021).

Un animal moins anxieux passe plus de temps au centre, contrairement à celui anxieux qui reste plus en périphérie et proche des murs. Ainsi, plus le temps passé au centre et le nombre d'entrée au centre sont élevés, moins la souris est anxieuse. La locomotion est également mesurée à travers la distance parcourue et comparée entre les groupes. Ce paramètre permet de déterminer si les observations sont attribuables à un effet de la diète sur le comportement ou à une différence de locomotion entre les groupes (Bairamian, 2018).

3.2.2.2 Le test de nage force (FST)

Le test de la nage forcée a été conçu initialement par Porsolt et ses collègues en 1977. Il est adapté à l'étude de l'activité antidépressive de nouvelles drogues (Rebai, et al., 2021) et évalue l'efficacité des antidépresseurs sur les comportements de type dépressif chez les rongeurs en tenant compte de plusieurs paramètres. (Rebai, et al., 2017; Bairamian, 2018)

Il consiste à placer des rats individuels dans un cylindre en plexiglas, large de 35 cm et profond de 50 cm, rempli d'eau (26 °C) jusqu'à la marque de 40 cm. Ces dimensions permettent de s'assurer que le rat ne pourra pas s'échapper en s'agrippant aux bords du dispositif. Le test comporte 2 étapes au cours desquelles le rat est placé dans le cylindre rempli d'eau. La première étape dure 15 min et vise à induire un comportement de résignation. La deuxième étape, 24 h plus tard, dure 5 min. Seules les dernières minutes du test sont analysées, puisque l'on estime que les premières constituent une période d'acclimatation et d'adaptation des souris à la situation, et ne reflètent pas un comportement quelconque relié à la dépression (Bairamian, 2018).

Ce test pour l'objectif de mesurer le comportement de dépression en utilisant les paramètres suivants : temps de nage, temps d'immobilité et temps de grimpe. Les deux tests (OFT et FST) ont été réalisés deux fois (Rebai, *et al.*, 2021).

3.2.3 Détermination des paramètres biochimiques

Les animaux ont été décapités après les tests comportementaux terminés tandis que les régions cérébrales d'intérêt (hippocampe et cortex préfrontal) ont été rapidement disséquées,

congelées sur glace sèche et stockées à $-80\text{ }^{\circ}\text{C}$ pour des analyses moléculaires. Ces régions ont été choisies en fonction de leur implication dans l'étiopathologie de la dépression.

Les cytokines pro-inflammatoires TNF- α , IL-6 et IL-1 β ont été dosées par Enzyme-Linked Immunosorbent Assay (ELISA) selon le protocole du fabricant (Quantikine, R &D Systems, Minneapolis MN, USA) dans des plaques à 96 puits pré-revêtues d'anticorps spécifiques aux molécules d'intérêt (TNF- α , IL-6 et IL-1 β) (Viviane, et al., 2020; rebai, et al., 2021).

✓ Les étapes :

- 100 μl d'échantillon (surnageant) ont été introduits dans chaque puits et incubés pendant un minimum de 2 h à température ambiante.
- Après 4 fois de lavage avec 300 μl de tampon, les puits ont été incubés à température ambiante pendant 30 min avec 100l de la solution Streptavidine-HRP dans chaque un, suivi par une autre série de rinçages a été effectuée (4 fois avec 300 μl de tampon de lavage).
- Après avoir été ajouté 100 d'un substrat chromogène (TMB), le mélange a été incubé pendant 15 min où observé un changement de couleur vers le bleu, puis la réaction a été arrêtée par 100 μl d'une solution de blocage.
- L'absorbance a été mesurée à une longueur d'onde de 450 nm 30 min plus tard.

3.3 Analyse statistique

Les résultats sont exprimés en tant qu'erreur standard de la moyenne (\pm SEM). L'analyse de ces résultats a été effectuée en utilisant une analyse de la variance (ANOVA), suivie du test post-hoc de Newman-Keuls. La différence entre les moyennes a été considérée comme significative lorsque ($P < 0,05$).

- Les différences sont considérées statistiquement :
 - significatives, lorsque ($P < 0,05$).
 - hautement significatives, lorsque ($P < 0,01$).
 - très hautement significatives, lorsque ($P < 0,001$).

Chapitre 4

Résultats et discussions

4 Chapitre 4 : Résultats et discussions

4.1 Effets des traitements sur les paramètres comportementaux

4.1.1 Effet de l'agomélatine sur les paramètres comportementaux de l'OFT

La figure 1 représente l'évaluation des paramètres comportementaux des rats témoins, traités par LPS et l'agomélatine durant l'OFT.

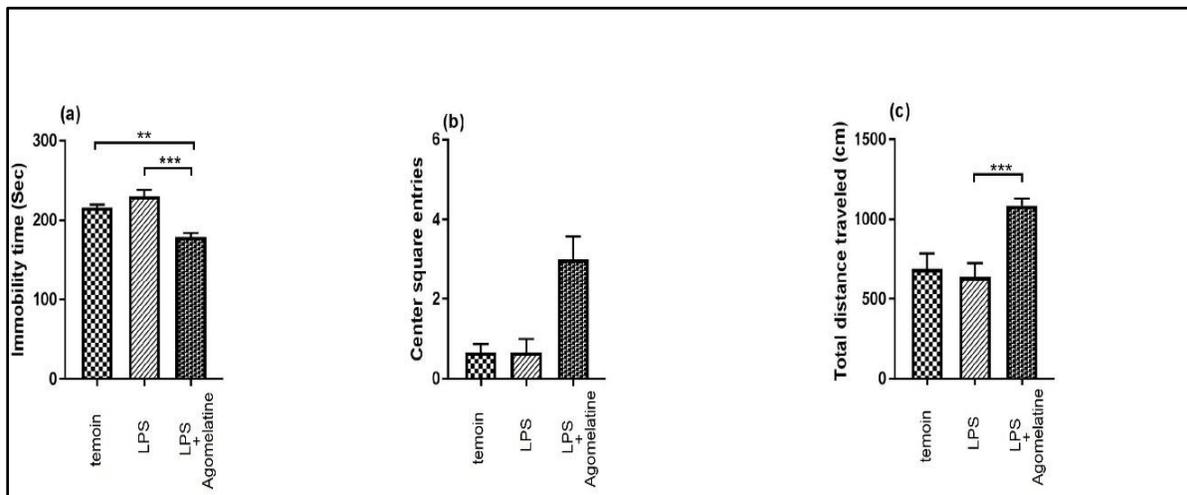


Figure 2: Variations des paramètres de champ ouvert chez les rats expérimentaux.

Après l'induction de l'inflammation, nous avons constaté une augmentation significative de temps d'immobilité chez les rats traités par LPS par rapport aux rats témoins (fig.1 a. $P < 0,01$).

En outre, nous avons noté une diminution significative de nombre d'entrer dans partie centrale et le temps rester dans cette partie chez le groupe traité à LPS par rapport au groupe témoin (fig.1 b. $P < 0,01$).

Après l'administration d'agomélatine, nous avons enregistré une diminué très significative de temps d'immobilité et augmenté le temps de rester dans la zone centrale des rats traités par rapport aux ceux traités par LPS.

4.1.2 Effet de l'agomélatine sur les paramètres comportementaux du FST

L'induction de l'inflammation par LPS a provoqué une diminution significative de nage (swimming time) chez les rats, en comparaison avec ceux du groupe témoin. Mais nous n'avons pas enregistré une différence significative dans le temps d'immobilité (immobility time) et le

temps d'escalade (climbing time) chez les rats de groupe LPS par rapport témoin (fig., $c P > 0,05$).

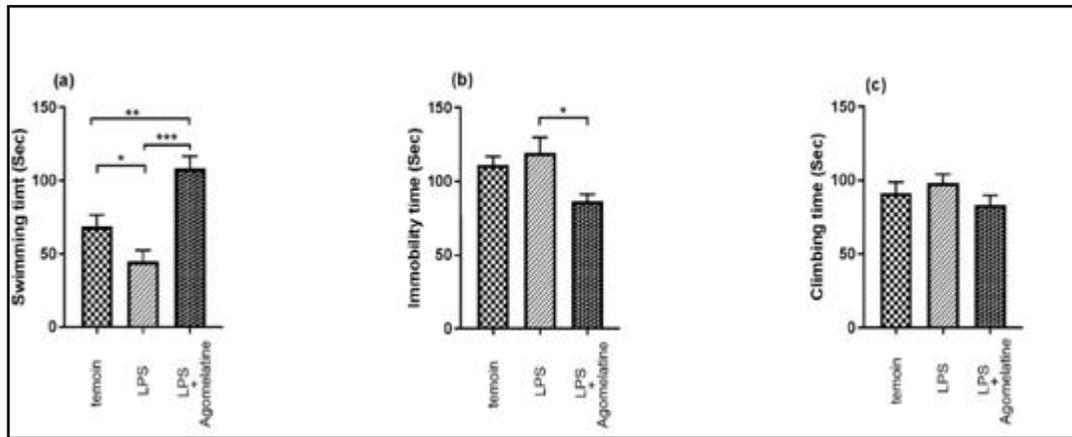


Figure 3: Variations des paramètres de nage forcée chez les rats expérimentaux

L'analyse statistique de résultat a révélé aussi une augmentation significative du temps de nage chez les rats traités par l'agomélatine par rapport à ceux non traités (du groupe LPS et témoin).

✓ Discussion

Dans la présente étude, nous avons fait une analyse neurocomportementale au cours des tests de la nage forcée et du champ ouvert pour évaluer l'état anxieux et dépressif, et d'estimer l'état de stress chez des rats après l'injection des LPS sans et avec le prétraitement de l'agomélatine.

De plus en plus de preuves suggèrent que l'activation du système inflammatoire/immunitaire contribue à la pathogenèse de la dépression, une hypothèse qui pourrait avoir une forte implication clinique.

Les cytokines inflammatoires sont impliquées dans la physiopathologie de la dépression. Chez les rats, les cytokines inflammatoires administrées par voie systémique induisent un comportement de type dépression. De même chez l'Homme, les interférons thérapeutiques induisent une dépression clinique chez un tiers des patients. À l'inverse, les patients souffrant de dépression présentent également des cytokines pro-inflammatoires élevées (Neil, 2009).

L'OFT a été largement utilisé pour évaluer le comportement de type anxieux chez les rongeurs. Dans nos études, l'activité locomotrice (nombre de carrés traversés), le comportement exploratoire (le nombre d'arraisonnements) (Aygun & Gul, 2018).

Concernant, le test du champ ouvert, les résultats obtenus montrent une augmentation de temps d'immobilité des rats traités par LPS par rapport aux rats témoins, ceci, revient à l'effet anxiogène des LPS qui induisent une immobilité accrue et donc produisent un comportement de type anxieux (Rebai, et al., 2017; Ming-chao, et al., 2019). Le phénotype anxieux et le trouble dépressif des rats sont associés à une augmentation du temps d'immobilité dans l'OFT (Aygun & Gul, 2018; rebai, et al., 2021).

De plus, l'étude de Rebai et *al.* 2017 qui était porté sur l'OFT chez un modèle animal du diabète indique que l'augmentation du nombre d'entrées et le temps passé dans la zone centrale est provoquée par des drogues exercent un effet anxiolytique.

Dans la présente étude, l'agomélatine a pu renverser le comportement anxieux (une diminué très significative de temps d'immobilité et augmenté le temps de rester dans la zone centrale des rats traités par rapport aux ceux traités par LPS). Une étude précédente montre que le nouvel antidépresseur agomélatine atténue la réponse inflammatoire induite par l'injection de LPS, montrant pour la première fois *in vivo* qu'un traitement antidépresseur chronique peut affecter différents composants du système immunitaire/inflammatoire. De plus, nous montrons que l'agomélatine agit sur toute la progression temporelle de la réponse inflammatoire médiée par l'injection de LPS (Raffaella, 2013). L'agomélatine a été signalée comme une molécule possédant des propriétés potentiellement bénéfiques similaires à celles de la mélatonine, telles que des activités antioxydants et anti-inflammatoire puisse diminuer le stress oxydatif (Wijitra, et al., 2017; Jin-Yi, et al., 2017).

Au cours du FST, nous avons observé un développement d'un état dépressif, et après le traitement des rats par l'agomélatine une amélioration significative de temps de nage. Ceci dénote un effet antidépresseur de cette drogue. Par conséquent, le traitement par l'agomélatine peut être utile dans la gestion de la dépression et a montré une forte efficacité dans divers modèles animaux (Aygun & Gul, 2018). Une étude précédente montre que les antidépresseurs produisant des élévations noradrénergiques ou dopaminergiques prédominantes réduisent l'immobilité par

l'augmentation du temps d'escalade. En revanche, ceux qui activent plutôt la sérotonine (5-HT) réduisent l'immobilité par l'augmentation de la nage (Hacene, et al., 2010)

4.2 Cytokines pro-inflammatoires

Nous avons remarqué que l'induction de l'inflammation par LPS augmente le taux TNF- α dans le cortex préfrontal uniquement ($p < 0,05$), après le traitement par l'agomélatine, nous remarquons sa diminution au niveau de deux régions cérébrales, en l'occurrence le cortex préfrontal ($p < 0,001$) et hippocampe ($p < 0,05$). En outre, les résultats montrent aussi qu'il y a une diminution d'IL-6 après traitement par l'agomélatine dans le cortex préfrontal ($p < 0,01$) et l'hippocampe ($p < 0,05$) avec une diminution significative de l'IL-1 β a été observée après traitement à l'agomélatine au niveau du cortex préfrontal ($p < 0,01$).

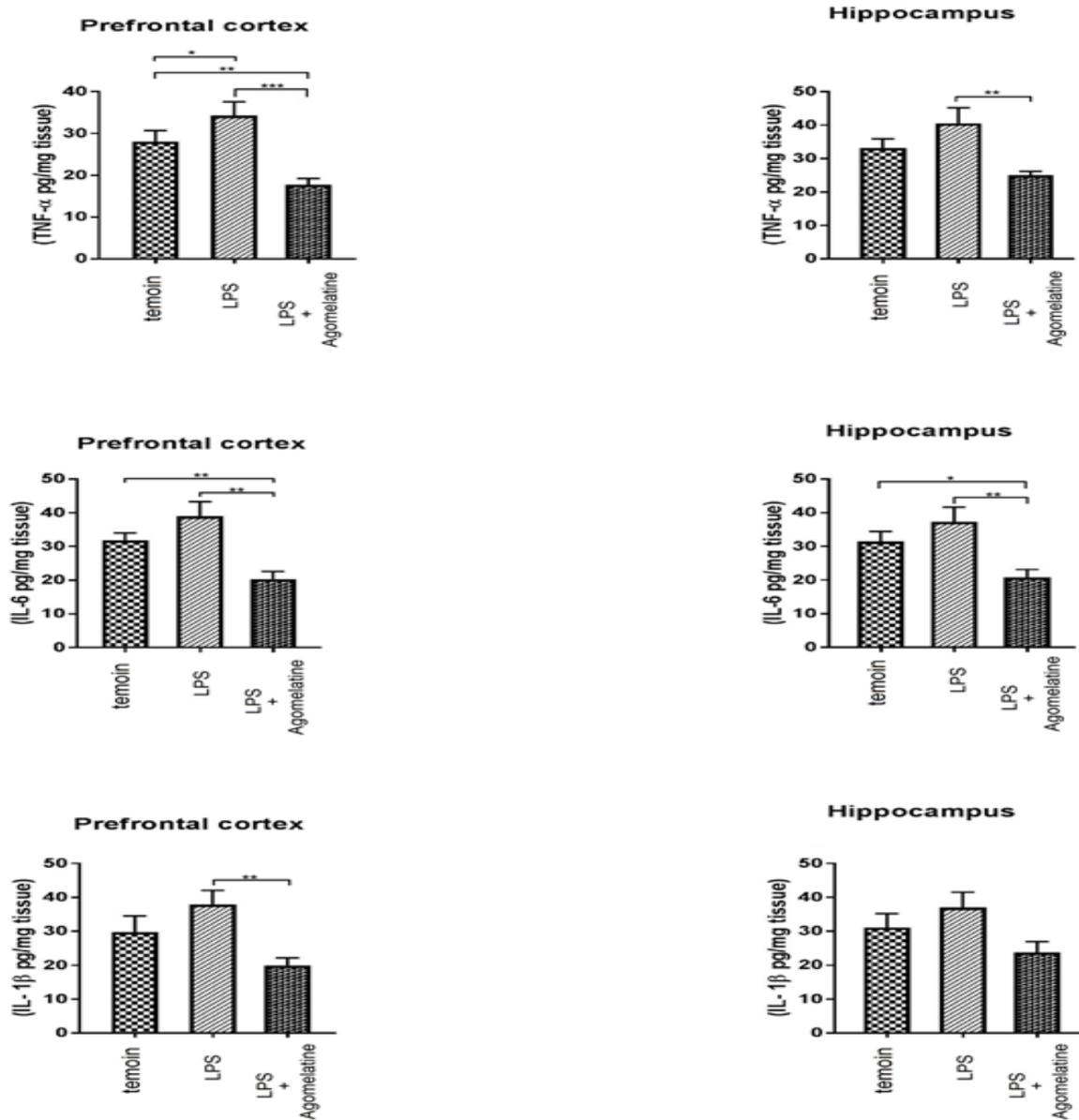


Figure 4: Les niveaux de cytokines pro-inflammatoires dans les trois groupes expérimentaux

✓ **Discussion**

La présente étude visait à élucider l'effet anti-inflammatoire de l'agomélatine après avoir induit l'inflammation par lipopolysaccharide (LPS). Ces derniers provoquent l'augmentation des cytokines du système immunitaire dans l'hippocampe et le cortex préfrontal. Les mêmes résultats

avaient été montrés dans des travaux antérieurs Rahimeh *et al*, 2017 et Tanigutia *et al*, 2019. Où ils utilisent le lipopolysaccharide (LPS), comme endotoxine bactérienne pour induire l'inflammation chez les rats.

Les LPS déclenchent des réponses immunitaires et favorisent la génération de cytokines inflammatoires telles que le TNF- α , l'IL-1 β et l'IL-6 (Azam *et al*, 2016). Il est considéré comme l'agent le plus puissant pour induire l'inflammation qu'imité l'infection par des bactéries gram-négatives avec provocation de production de cytokines inflammatoires, dysfonctionnement mitochondrial et la mort cellulaire (Rahimeh, *et al.*, 2017)

En suivant les effets de l'agomélatine, nous pourrions établir une relation entre son activité antidépressive et celle inflammatoire. Dans ce contexte, des études précédentes ont décrit que l'agomélatine diminue les niveaux de cytokines, telles que le TNF-a et l'IL-6, ce qu'indique qu'elle peut avoir des propriétés anti-inflammatoires (Sema, *et al.*, 2015). Ainsi, l'agomélatine régulait de manière significative l'expression de différents gènes par la sur- ou sous-expression de ces gènes chez les animaux qui ont reçu à la fois de l'agomélatine et du LPS, la modulation induite par le LPS de plusieurs gènes était empêchée par l'antidépresseur où majorité de ces gènes sont liés au système inflammatoire comme l'IL-1 β (Rossetti, *et al.*, 2017).

Conclusion

Et

Perspectives

Conclusion et perspectives

Dans cette étude, nous avons suivi les effets bénéfiques du traitement par l'agomélatine chez un modèle animal d'inflammation induit par les LPS et déterminer la concentration de quelques paramètres biochimique à savoir les cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 β et l'IL-6) par le test d'ELISA afin de découvrir ses propriétés anti-inflammatoires.

Les résultats du comportement animal montrent des troubles du comportement au cours de deux tests (OPT et FST) chez les rats ayant reçu les LPS.

Le suivi des résultats de la nage et de la nage forcée indiquait une amélioration dans le comportement affectif et l'activité locomotrice des rats, ce qui pourrait ouvrir la possibilité d'une nouvelle approche du traitement de la dépression grâce à une méthode basée sur l'effet anti-inflammatoire.

Les résultats prouvent que l'agomélatine est dotée d'un effet anti-inflammatoire en plus de ses propriétés antidépressives. Elle réduit l'inflammation en diminuant les taux des cytokines pro-inflammatoires dans l'hippocampe et le cortex préfrontal.

En perspectives, il serait intéressant de faire des études supplémentaires et approfondies pour déterminer l'effet cellulaire de l'agomélatine à l'échelle du génome afin de mieux comprendre l'activité de son régulation immunitaire.

Bibliographies

Bibliographies

- Alan, D., Frederick, B., Darrick, M., Mary, C., Nathan, S., Matthew, J., . . . Matthew, J. (2021). Effects of Psilocybin-Assisted Therapy on Major Depressive Disorder: A Randomized Clinical Trial. *JAMA psychiatry*, 481-489.
- Allam-Ndoul, B. (2017). *ETUDES « OMIQUES » DU PHÉNOMÈNE INFLAMMATOIRE ASSOCIÉ À L'OBÉSITÉ*. Thèse doctorat, Québec, Canada.
- Andrea, R. (2015). *Inflammation and vulnerability for major depression: in search of common molecular pathways*. MILANO: UNIVERSITÀ DEGLI STUDI DI MILANO.
- Arif, D., Mustafa, N., Gülin, Ö. Ü., Arif, D., Mustafa, N., Gülin, Ö. Ü., . . . Gülin, Ö. Ü. (2016). Agomelatine reduces brain, kidney and liver oxidative stress but increases plasma cytokine production in the rats with chronic mild stress-induced depression. *Metab Brain Dis*, 1445-1453.
- Aygun, H., & Gul, S. S. (2018). Effects of melatonin and agomelatine on doxorubicin induced anxiety and depression-like behaviors in rats. *Medical Science and Discovery*, 253-59.
- Bairamian, D. (2018). *Rôle du GPR120 microglial dans la neuro-inflammation et le comportement anxio-dépressif*. France: Université de Montréal.
- Bauer, M. E., & Teixeira, A. L. (2019). Inflammation in psychiatric disorders: what comes first. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 57-67.
- Ben, G. (2011). Focus on agomelatine. *Current Medical Research & Opinion*, pp. 745–749.
- Celia, F. (2016). *Bases neurobiologiques des troubles de l'humeur et de la cognition associés à l'obésité : rôle de l'inflammation*. Université de Bordeaux. Français: Médecine humaine et pathologie.
- Dmitrzak, W. M., & Reszka, E. (2018). Pathophysiology of Depression: Molecular Regulation of Melatonin Homeostasis – Current Status. *Neuropsychobiology*, 117-119.
- Fourrier, C. (2016). *Bases neurobiologiques des troubles de l'humeur et de la cognition associés à l'obésité : rôle de l'inflammation*. Français.: Université de Bordeaux.
- George, K., Stefanos, D., Panayioti, G., George, K., Stefanos, D., Panayioti, G., . . . Panayioti, G. (2020). The preclinical discovery and development of agomelatine for the treatment of depression. *Expert Opinion on Drug Discovery*, 1121-1132.
- Hacene, F., Reda, D., Bachir, R., Nabila, F., Abdelkrim, T., AbdelMajid, B., . . . AbdelMajid, B. (2010). Le kétoconazole antagonise les effets immunogonadotropes au test de la nage forcée chez le rat mâle Wistar. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 733-744.
- haroon, e., Alexander, W. D., Bobbi, J., David, R. G., Wendy, M. B., Evanthia, C. W., . . . Andrew, H. M. (2018). Antidepressant Treatment Resistance is Associated with increased inflammatory markers in patients with major depressive disorder. *psychoneuroendocrinology*, 23p.

- Hillhouse, T. M., & Porter, J. H. (2015). A Brief History of the Development of Antidepressant Drugs: From Monoamines to Glutamate. *Experimental and Clinical Psychopharmacology*, 1-21.
- Himanshu, S. (2015). Evaluation of anti-inflammatory activity of probiotic on carrageenan-induced paw edema in Wistar rats. *International Journal of Biological Macromolecules*, 1277-1282.
- Jin-Yi, H., Eun-Young, C., So-Hui, C., Hae, R. P., Jeom-Il, C., In, S. C., & Sung-Jo, K. (2017). Agomelatine, a MT1/MT2 melatonergic receptor agonist with serotonin 5-HT_{2C} receptor antagonistic properties, suppresses Prevotella intermedia lipopolysaccharide-induced production of proinflammatory mediators in murine macrophages. *Archives of Oral Biology*, 11-18.
- Katarzyna, N., Spencer, S., Pawe, B., Michael, K., Iwona, F.-B., Krzysztof, B., . . . Krzysztof, B. (2017). The role of macrophages in anti-inflammatory activity of antidepressant drugs. *Immunobiology*, 823-830.
- Kobeissy, F. H. (2011). *Psychiatric Disorders*. Lebanon: Humana, New York, NY.
- Legg, T. (2018, February 16). *All about antidepressants*. Retrieved from medical news today: https://www.medicalnewstoday.com/articles/248320#_noHeaderPrefixedContent
- LeMoulta, J., & Gotlib, I. H. (2018). Depression: A cognitive perspective. *Clinical Psychology Review*, 51-66.
- Massimiliano, B., Silvia, G., Marta, S., A. Carlo, A., Massimiliano, B., Silvia, G., . . . A. Carlo, A. (2017). Agomelatine for the treatment of generalized anxiety disorder. *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 1373-1379.
- Ming-chao, H., Zhe, S., Nan-nan, S., Nan, C., Shi-yu, P., Duan-fang, L., . . . Yan, Z. (2019). Paricalcitol alleviates lipopolysaccharide-induced depressive-like behavior by suppressing hypothalamic microglia activation and neuroinflammation. *Biochemical Pharmacology*, 1-8.
- Nathalie, N., Nelly, E.-S., & Sébastien, F. (2016). Les différentes familles d'antidépresseurs. *Actualités Pharmaceutiques*, 1-10.
- Neil, A. (2009). Inflammation causes mood changes through alterations in subgenual cingulate activity and mesolimbic connectivity. *Biological psychiatry*, 407-414.
- Nidhal, S. (2017). *h. Évaluation des effets neuro-inflammatoires de l'exposition périnatale aux anguilles*. Français: Université de Lorraine.
- Perez-Caballero, L., S, T.-S., C, R.-L.-A., f, G.-S., J, M., Esther, B., . . . Esther, B. (2019). Monoaminergic system and depression. *Cell and Tissue Research*, 107-113.
- Phillip W, G., Rodrigo, M.-V., Maria, P., Phillip W, G., Rodrigo, M.-V., Maria, P. P., . . . Maria, P. (2015). Clinical and Biochemical Manifestations of Depression: Relation to the Neurobiology of Stress. *Neural Plasticity*, 1-11.
- Raffaella, M. e. (2013). Modulation of the inflammatory response in rats chronically treated with the antidepressant agomelatine. *European Neuropsychopharmacology*, 1645-1655.

- Rahimeh, B., Fereshteh, A., Farimah, B., Mahmoud, H., Hamid, S., Majid, K., . . . Majid, K. (2017). The effects of thymoquinone on hippocampal cytokine level, brain oxidative stress status and memory deficits induced by lipopolysaccharide in rats. *Cytokine*, 173-184.
- Rebai, R., Luc, J., Abdennacer, B., Rebai, R., Luc, J., Abdennacer, B., . . . Abdennacer, B. (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*, 142-150.
- rebai, R., Luc, J., Abdennacer, B., Redouane, R., Luc, J., Abdennacer, B., . . . Abdennacer, B. (2021). Agomelatine effects on fat-enriched diet induced neuroinflammation and depression-like behavior in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 135, 135.
- Rossetti, A., Paladini, M., Racagni, G., Riva, M., Cattaneo, A., R.Molteni, . . . R.Molteni. (2017). Genome-wide analysis of LPS-induced inflammatory response in the rat ventral hippocampus: modulatory activity of the antidepressant agomelatine. *The World Journal of Biological Psychiatry*, 1814-1412.
- SALI, W. (2014). *PHYSICO-CHIMIE DES LIPOPOLYSACCHARIDES*. Français: l'Université de Bourgogne.
- Sema, I., Umit, S. C., Hanifi, K., Recep, D., Oytun, E., Ahmet, I., . . . Ahmet, I. (2015). Agomelatine Protection in an LPS-Induced Psychosis-Relevant Behavior Model. *medical science monitor*, 3834-3839.
- Seoussen, K. (2018). *Recherche d'extraits de plantes médicinales doués*. sétif: Université Ferhat Abbas Sétif 1.
- Sinead, G., Barry, M., Christine, P., Andrew, H., Thomas, C., Sinead, G., . . . Thomas, C. (2013). Poly I:C-induced activation of the immune response is accompanied by depression and anxiety-like behaviours, kynurenine pathway activation and reduced BDNF expression. *Brain, Behavior, and Immunity*, 170-181.
- Solanki, H., Shah, D., Maheriya, P., Patel, C., Solanki, H., Shah, D., . . . Patel, C. (2015). Evaluation of anti-inflammatory activity of probiotic on. *International Journal of Biological Macromolecules*, 1277-1282.
- Szałach, L. P., Lisowska, K. A., & Cudała, W. (2019). The Influence of Antidepressants on the Immune System. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, 143–151.
- Trevor, R. N., & James, S. O. (2019). Agomelatine for depression: expanding the horizons? *Expert Opinion on Pharmacotherapy*, 1-10.
- Vazquez, E., M, N., Y, S., G, C., G, B., C, O., . . . Mercedes, L. (2015). Systemic changes following carrageenan-induced paw inflammation in rats. *Inflammation Research*, 333-342.
- Viviane, T., Adriano, F., Rafaela, C., Paloma, J., Michelle, S., Poliana, B., . . . Danielle, M. (2020). Antidepressants of different classes cause distinct behavioral and brain proand anti-inflammatory

changes in mice submitted to an inflammatory model of depression. *Journal of Affective Disorders*, 188-200.

Wijitra, C., Sarinthorn, T., Piyarat, G., Chainarong, T., Jinatta, J., Jiraporn, T., . . . Jiraporn, T. (2017). Neuroprotection of agomelatine against cerebral ischemia/reperfusion injury through an antiapoptotic pathway in rat. *Neurochemistry International*, 114-122.

Yi, Z., Lei, L., Yun-Li, P., Yun-Zi, L., Teng-Yun, W., Xiao-Liang, S., . . . Chun-Lei, J. (2014). Involvement of Inflammasome Activation in Lipopolysaccharide-induced Mice Depressive-like Behaviors. *CNS neuroscience & therapeutics*, 119-124.

المخلص

تهدف هذه الدراسة إلى متابعة خاصية مضاد الإلتهاب لدواء مضاد الإكتئاب Agomelatine. تمت معالجة الجرذان بـ Agomelatine 40 مغ/كلغ قبل ساعتين من الفترة المسائية لمحاكاة العلاج السريري للدواء , ثم تم حقنها بعديد السكاريد الشحمي بعد 16 ساعة لتحفيز الإلتهاب. أشار اختبار السباحة القسري و اختبار الميدان المفتوح الى تحسن في السلوك العاطفي والنشاط الحركي للجرذان كما أظهرت متابعة تراكيز السيتوكينات بواسطة إختبار ELISA أن Agomelatine يقلل تراكيز interleukine-1؛ interleukine-6 و عامل النخر الورمي ألفا ما يؤكد أن له نشاط مضاد للإلتهاب.

الكلمات المفتاحية : اكتئاب ، Agomelatine ، التهابات مستحثة ، عديد السكاريد الدهني ، نشاط مضاد للالتهابات

Résumé

Cette étude vise à évaluer les propriétés anti-inflammatoires de l'antidépresseur agomélatine. Des rats ont été traités avec une dose à raison de 40 mg/kg, 2 heures avant la période du soir pour simuler le traitement clinique du médicament, puis ils ont reçu une injection de LPS 16 heures plus tard pour stimuler l'inflammation. Le test de nage forcée et le test Open Field ont indiqué une amélioration du comportement émotionnel et de l'activité motrice des rats et le suivi des concentrations de cytokines par test ELISA a montré que l'agomélatine réduit les concentrations d'IL-6 TNF- α IL-1, confirmant son activité anti-inflammatoire.

Mots clés : Dépression, agomélatine, inflammatoire induite, lipopolysaccharide, activité anti-inflammatoire

Abstract

This study aims to follow up the anti-inflammatory properties of the antidepressant drug agomelatine. Mice were treated with 40 mg/kg 2 hours before the evening period to simulate the clinical treatment of the drug, and then they were injected with LPS 16 hours later to stimulate inflammation. The Forced Swimming Test and the Open Field Test Indicated Improvements in rats' emotional behavior and motor activity and the Follow-up of cytokine concentrations by ELISA test showed that agomelatine reduces IL-6 TNF- α IL-1 concentrations, confirming that it has anti-inflammatory activity.

Key words: Depression, agomelatine, induced inflammatory, lipopolysaccharide, anti-inflammatory activity