



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



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

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie Animale . **قسم : بيولوجيا الحيوان**

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : *Toxicologie*

Intitulé :

Modulation de la colite ulcéreuse chez les souris par l'*Atriplex sp.*

Présenté et soutenu par : - HAMADOU Taki Eddine
- BAGHRICHE Kaouthar

Le : 27 /06/2018

Jury d'évaluation :

Président du jury :	BENREBAI Mouad	MCA	UFM Constantine 1
Rapporteur :	AMEDDAH Souad	Professeur	UFM Constantine 1
Examineurs :	BAALI Nacera	MCB	UFM Constantine 1
	KANDOULI Chouaib	MAA	UFM Constantine 1

Année universitaire
2017- 2018

Remerciements

En préambule à ce mémoire, louange à Allah le tout miséricordieux pour son guide, son aide dans un parcours acharné envers le savoir scientifique et qui nous a permis de mener à bien ce travail.

*Mon premier remerciement ira à Madame la directrice de thèse, ma chère Professeur **Souad AMEDDAH**, pour nous avoir accueillie dans son équipe et pour nous avoir fait confiance. Nous la remercions de nous avoir guidé tout au long de ce travail et d'avoir été aussi disponible.*

*Nos vifs remerciements vont également aux membres du jury **Mr. Mouad BENREBAI**, **Mme. Nacera BAALI** et **Mr Chouaib KANDOULI** pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner notre travail et de l'enrichir par leurs propositions.*

*Le meilleur est le témoignage particulier de gratitude, inscrit par une encre indélébile à l'égard de Monsieur Professeur **Ahmed MENAD**. Pour ses précieux conseils et ses orientations, Les discussions que nous avons eues ont été très enrichissantes.*

*Nous remercions sincèrement à Docteur **Ramzi BOULKANDOUL** Pour sa disponibilité, ses remarques avisées toute nos reconnaissances lui sont acquises.*

*Nos sincères remerciements vont aussi à la doctorante **Soumia BOUAMEUR** pour l'aide qu'elle nous a fournie dans le laboratoire.*

*Nos sincères considérations et remerciements sont aussi exprimés à docteur **Amel AMRANI** qui n'a jamais cessé de nous encourager et de nous donner espoir et confiance en nous.*

*Nos vifs remerciements s'adressent également à docteur **Laid BAHRI**, Nous lui sommes très reconnaissants d'avoir mis toute sa compétence à notre disposition, pour ses conseils judicieux, sa patience et son suivi régulier à l'animalerie*

*Nous remercions également nos collègues **Oumnia BOUABDALLAH** et **Mira BELABIOD** pour leurs précieuse aide et collaboration pendant tout notre travail.*

*Notre plus vive considération va également à **Mr. MADASSI** Chef du Département de Biologie Animal et Nous tenons à exprimer nos sincères remerciements à tous nos enseignants qui par leurs formations et leurs compétences nous ont soutenu dans la poursuite de nos études.*

Nous exprimons toutes nos reconnaissances et gratitudes à l'administration de l'université FRERES MENTOURI pour leurs efforts à nous garantir la continuité et l'aboutissement de ce programme de Master.

Un grand merci à nos familles et nos amis qui par leurs prières et leurs encouragements, on a pu surmonter tous les obstacles.

Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicace

À mes très chers parents, Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour que je sois le meilleur.

À mes chers frères, Aux personnes de mon cœur, mes compagnons de la vie mon frère Yakoub et mes sœurs Imène et Meriem Hadjer, les mots ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour que je leur témoigne.

À ma famille, À mes oncles, à leurs épouses, je leur dis je les aime très fort, qu'Allah vous protège et vous garde. À mes grands-parents avec une pensée particulière pour les défunts j'implore Allah de les accueillir dans son vaste paradis.

À mon cher ami d'enfance, Yahia GUEND pour notre sincère et profonde amitié et les moments agréables passés ensemble.

*Une dédicace particulière ira à mon binôme **Kaouthar BAGHRICHE** pour sa persévérance et son esprit d'équipe.*

A tous ceux qui ont contribué à ce travail que j'ai omis de citer, je vous dis un grand merci.

Takieddine HAMADOU

Dédicace

*A mes **CHERS PARENTS**, vos conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite, votre patience sans fin, votre compréhension et votre encouragement sont pour moi le soutien indispensable que vous avez toujours su m'apporter. Merci d'être à mes côtés par votre présence et votre amour dévouer. Je vous prie de trouver dans ce travail l'expression de ma reconnaissance et ma profonde estime.*

*A mon frère **KARIM** et mes sœurs **WISSAL** et **ROKAYA**, je vous souhaite beaucoup de bonheurs et de succès.*

*A ma **GRAND-MERE**, Je prie dieu pour qu'il te préserve santé et longue vie.*

*A mon binôme **HAMADOU TAKI EDDINE** pour ton sérieux travail et tes compétences.*

Kaouther BAGHRICHE.

Table des Matières

Remerciments et dédicaces

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

1	Introduction générale.....	1
première partie : Synthèse Bibliographique		
2	Le colon.....	2
2.1	Anatomie du colon	2
2.1.1	Anatomie macroscopique	2
2.1.2	Anatomie microscopique.....	3
2.1.3	Physiologie du colon	4
3	Maladies inflammatoires de l'intestin	5
3.1	Etiologie et épidémiologie des maladies inflammatoires de l'intestin (MICI).....	6
3.2	Rectocolite ulcéreuse hémorragique (RCH).....	7
3.2.1	Différents types de la colite ulcéreuse (types de la RCH)	7
3.2.2	Etiologie de la pathologie	9
3.2.3	Epidémiologie de la rectocolite hémorragique ulcéreuse	10
3.2.4	Physiopathologie de la colite ulcéreuse.....	11
3.2.5	Implication du stress oxydatif dans la RCH	15
4	Modèles expérimentaux de la colite ulcéreuse	16
4.1	2, 4, 6-Trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS).....	16
4.2	Dextran Sodium Sulphate (DSS).....	17
4.3	Oxazolone.....	18
4.4	Acide acétique	19
4.5	Les peptidoglycanes	19
4.6	Carraghénane.....	19
4.7	Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS)	20
5	Polyphénols et protection	20
5.1	Les polyphénols.....	20
5.1.1	Structure et classification	20
5.1.2	Flavonoïdes	21
5.1.3	Les non-flavonoïdes	22
5.2	Pharmacocinétique et absorption intestinales des polyphénols	23
5.2.1	L'absorption intestinal	23

5.2.2	Les polyphénols et la microflore colique	23
5.2.3	Conjugaison des polyphénols	24
5.2.4	Biodisponibilité des polyphénols	24
5.2.5	Élimination des polyphénols	25
5.3	Propriétés de protection des polyphénols	26
5.3.1	Propriétés antioxydantes des polyphénols	26
5.3.2	Propriétés anti-inflammatoires des polyphénols.....	29
Deuxième partie: partie expérimentale		
1	Matériels et Méthodes	33
1.1	Matériel expérimental.....	33
1.1.1	Matériel végétal	33
1.1.2	Matériel animal.....	34
1.2	Induction de l’RCH et répartition des groupes.....	34
1.3	Analyse macroscopique.....	35
1.4	Analyse biochimique	36
1.4.1	Les marqueurs du stress oxydant.....	36
1.5	Analyse microscopique	37
1.6	Analyses statistiques.....	38
2	Résultats	40
2.1	Analyse macroscopique.....	40
2.2	Évaluation de LDH.....	41
2.3	Évaluation du statut oxydatif (MDA, GSH) dans la muqueuse colique.....	42
2.4	L’effet de l’extrait sur l’activité MPO.....	43
2.5	L’étude microscopique	45
3	Discussion	48
Conclusion.....		54

Références bibliographiques

Résumé

Liste des abréviations

12-LOX : 12-Lipoxygénase

5-LOX : 5-Lipoxygénase

ADN : Acide désoxyribonucléique

AhR : Récepteur d'aryle hydrocarboné cytosolique

AINS : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Akt : Protéine kinase B

AP-1 : Activateur protéine 1

ARE : Eléments de réponse antioxydant

ARNm : Acide ribonucléique messenger

ATP : Adénosine triphosphate

HLA : Antigène leucocytaire humain

ICAM-1 : Intercellular adhesion molecule-1

IFN- γ : Interféron γ

IL-10 : Interleukine 10

IL-12 : Interleukine 12

IL-13 : Interleukine 13

IL-1 β : Interleukine 1 β

IL-4 : Interleukine 4

IL-5 : Interleukine 5

IL-6 : Interleukine 6

IL-8 : Interleukine 8

iNOS : Inductible nitric oxide synthase

IP-10 : Protéine induite 10

IκB : Inhibitor of NF-κB

JNK : c-Jun N-terminal kinase

Keap1 : Kelch-like ECH associated protein 1

LOX : Lipoxygénase

LPH : Lactase phlorizin hydrolase

MAPK : Protéines kinases activées par mitogène

MC : Maladie de Crohn

MCP-1 : Protéine chimioattractive monocytaire 1

MDA : Malondialdéhyde

MICI : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

MIP-2 : Protéine inflammatoire des macrophages 2

MPO : Myéloperoxydase

MyD88 : Myeloid differentiation primary response 88

NADPH oxydase : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate oxydase

NF-κB : Nuclear factor - kappa B

NO : Oxyde nitrique

NOS : Oxyde nitrique synthase

Nrf2 : Nucléair factor érythroïd 2-related factor 2

O₂ : Oxygène moléculaire

O₂⁻ : Superoxydes

P38 : Protéine de classe MAPK

P50 : Sous unité de NF-κB

PARP : Poly (ADP-ribose) polymérase

PG-PS : Peptidoglycan-polysaccharide

PI3K : Phosphoinositide 3-kinase

PKC : Protéine kinase C

PLA2 : Phospholipase A2

PMN : Polymorphonucléaires

PPAR : Peroxisome proliferator-activated receptor

Rapport H/F : Rapport homme/femme

RCH : Rectocolite ulcéreuse hémorragique

ROS : Espèces réactives de l'oxygène

SGLT1 : Transporteur de glucose dépendant du sodium

SIRT1 : Sirtuin-1

SOD : Superoxyde dismutase

STAT-1 : Transducteurs de signal et activateurs de transcription-1

SULT : Sulfotransférases

T CD4 + : Lymphocyte T helper

T CD8 + : Lymphocyte T cytotoxique

TBA : Acide Thiobarbiturique

TCM : Cellules T à mémoire centrale

TGF- β : Transforming growth factor- β

Th1 : Lymphocyte T helper 1

Th2 : Lymphocyte T helper 2

TLR : Toll Like Receptor

TNBS : Trinitrobenzene sulfonic acid

TNF- α : Tumor necrosis factor- α

UDP-glucuronosyltransférases : Uridine5'-diphospho- glucuronosyltransférases

VCAM-1 : Vascular cell adhesion molecule-1

XO : Xanthine oxydase

ZO-1 : Tight junction protein-1

***n*-BuOH** : *n*-butanolique

Liste des figures

Figure 1: Anatomie du gros intestin.....	2
Figure 2: Histologie du colon sous coloration de trichrome de masson Gx25	3
Figure 3: Incidence des MICIs dans le monde	7
Figure 4: Types de la RCH.....	8
Figure 5: Evolution de l'incidence de la RCH dans le monde entre 1930-2010.....	11
Figure 6: mécanisme de physiopathologie de la RCH	12
Figure 7: Structures chimiques des différentes classes de polyphénols	21
Figure 8: Structures chimiques des sous-classes de flavonoïdes.....	22
Figure 9: Voies d'absorption et de métabolisme des polyphénols alimentaires et de leurs dérivés chez l'homme	25
Figure 10: Le piégeage des espèces réactives de l'oxygène (R•) par les flavonoïdes.	26
Figure 11: Une coordination de Fe ²⁺ par les polyphénols et la réaction subséquente de transfert d'électrons en présence d'oxygène générant le complexe de Fe ³⁺ -polyphénol.....	27
Figure 12: Mécanismes des effets biologiques des polyphénols alimentaires	28
Figure 13: Mécanismes impliqués dans les effets anti-inflammatoires des polyphénols.....	29
Figure 14: Atriplex sp.	33
Figure 15: Schéma expérimental et induction de l'RCH chez la souris.....	35
Figure 16: Traitements des souris et récupération du colon.....	36
Figure 17: L'aspect macroscopique du colon chez les souris traitées par l'extrait n-BuOH d'Atriplex sp et le DSS.....	40
Figure 18: L'effet protecteur d'extrait n-BuOH d'Atriplex sp. (200 mg/kg) sur l'expression de l'activité de la LDH chez les souris traitées par le DSS (2.5 %) Les valeurs sont exprimées en termes de moyenne ± écart type (n=5).	41
Figure 19: L'effet protecteur d'extrait n-BuOH d'Atriplex sp. (200 mg/kg) sur le taux de MDA chez les rats traités par DSS (2.5 %).	42
Figure 20: L'effet protecteur d'extrait n-BuOH d'Atriplex sp. (200 mg/kg) sur le taux du GSH chez les rats traités par DSS (2.5 %).	43
Figure 21: L'effet protecteur d'extrait n-BuOH d'Atriplex sp. (200 mg/kg) sur l'expression de l'activité MPO chez les souris par DSS (2.5 %).	44
Figure 22: Micrographe d'examen histopathologique u colon des souris traitées par le DSS et d'extrait n-BuOH d'Atriplex sp. (200 mg/kg) (H&E,400 x, 1000x).	45

Liste des tableaux

Tableau 1: Caractéristiques de la RCH et la MC.....	5
Tableau 2: Propriétés anti-inflammatoires des polyphénols	30
Tableau 3: Aspects macroscopiques du colon chez les souris traitées par l'extrait n-BuOH d'Atriplex sp et le DSS.....	40

1 Introduction générale

Les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) connues aussi sous le nom de troubles inflammatoires chroniques du tractus gastro-intestinal, sont devenues un problème majeur de santé publique, du fait de leur incidence et prévalence augmentées dans le monde entier [1].

L'étiologie des MICI reste incertaine mais des facteurs environnementaux, ainsi que des facteurs infectieux, immunologiques et psychologiques, ainsi qu'une susceptibilité génétique pourraient être les principales causes de l'apparition de ces maladies [2, 3].

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin ont traditionnellement été divisées en maladie de Crohn (MC) et la rectocolite ulcéreuse hémorragique (RCH). La maladie de Crohn et la colite ulcéreuse se différencient par leurs manifestations cliniques et leurs mécanismes pathogéniques hypothétiques [4, 5]

La RCH est caractérisée par une inflammation chronique incontrôlée qui se produit dans la paroi interne du côlon (gros intestin) ou du rectum, et qui résulte d'une surexpression des médiateurs pro-inflammatoires, des espèces réactif de l'oxygène et d'infiltration des neutrophils [6, 7].

La plupart des traitements actuels de la RCH ne sont pas sûrs car ils peuvent entraîner des complications graves et des effets secondaires toxiques. Par conséquent, de nombreuses recherches ont été effectuées pour développer des agents thérapeutiques alternatifs sûrs et efficaces pour le traitement de la RCH [3].

Récemment, des rapports ont été adoptés sur l'utilisation des polyphénols qui sont considérées comme des produits naturels dérivés des plantes et qui présentent un intérêt croissant en raison de leurs propriétés anti-inflammatoires et anti-oxydantes dans le traitement de la RCH [8].

Dans cette perspective, la présente étude vise à évaluer *in-vivo* le pouvoir préventif de l'extrait *n*-BuOH contre l'ulcère colorectale induit par le DSS à 2.5%.

L'objectif de notre étude consiste à évaluer *in vivo* l'effet préventif de l'extrait *n*-BuOH, sur la rectocolite ulcéreuse hémorragique (RCH) induite chez des rats de souche « albinos wistar » par le DSS 2.5%. Cette étude est basée sur l'analyse macroscopique et microscopique du colon, la mesure des marqueurs de stress oxydatif (CAT, GSH, MDA) ainsi que l'activité de la Myéloperoxydase (MPO).

2 Le colon

2.1 Anatomie du colon

2.1.1 Anatomie macroscopique

Le colon, également nommé le gros intestin, s'étale de l'extrémité distale de l'iléum à l'anus et mesure approximativement 1.5 m de longueur pour 2.5 à 7cm. Le gros intestin commence dans la fosse iliaque droite par le caecum, il se poursuit par le **colon ascendant**, qui s'étend du flanc droit à l'hypochondre droit, juste sous le foie, il tourne vers la gauche et forme l'angle colique droit (angle hépatique), puis il traverse l'abdomen jusqu'à l'hypochondre gauche : le colon transverse [9]. A cet échelon, juste sous la rate, le colon tourne vers le bas et forme l'angle colique gauche (l'angle splénique) et se poursuit par le **colon descendant**, par l'entremise du flanc gauche jusqu'à la fosse iliaque gauche. Il devient le colon sigmoïde et il s'insinue dans la partie supérieure de la cavité pelvienne, ensuite il s'étale le long de la paroi postérieure du pelvis par le rectum et se termine par le canal anal [10](**Figure 1**) .

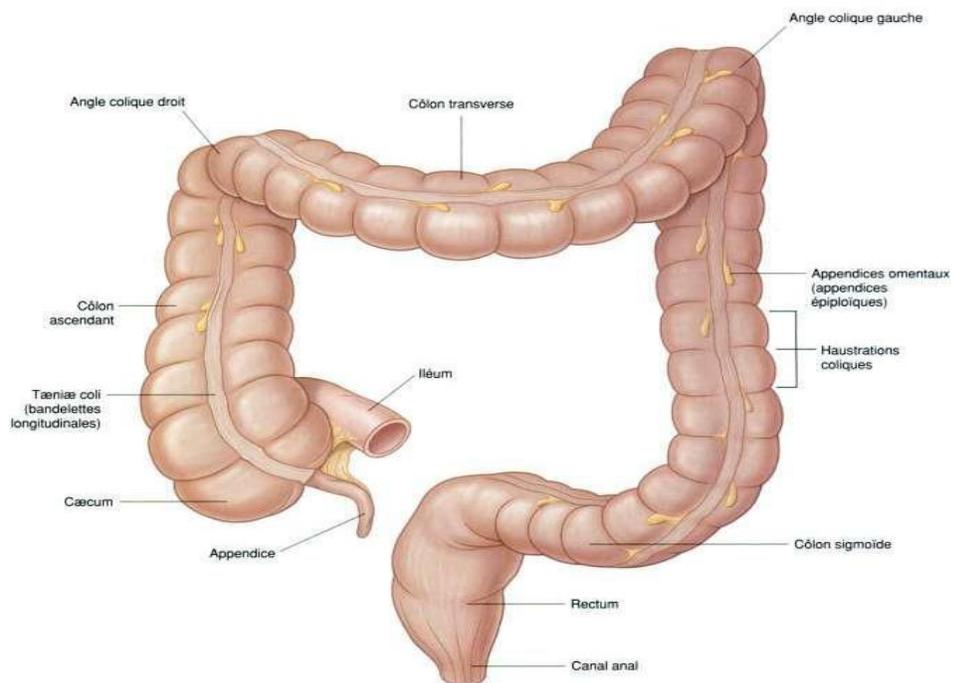


Figure 1: Anatomie du gros intestin[10].

2.1.2 Anatomie microscopique

La paroi de l'intestin grêle et du côlon est composée de quatre couches : muqueuse, sous-muqueuse, musculuse (ou muscularis propria) et adventice (ou séreuse).

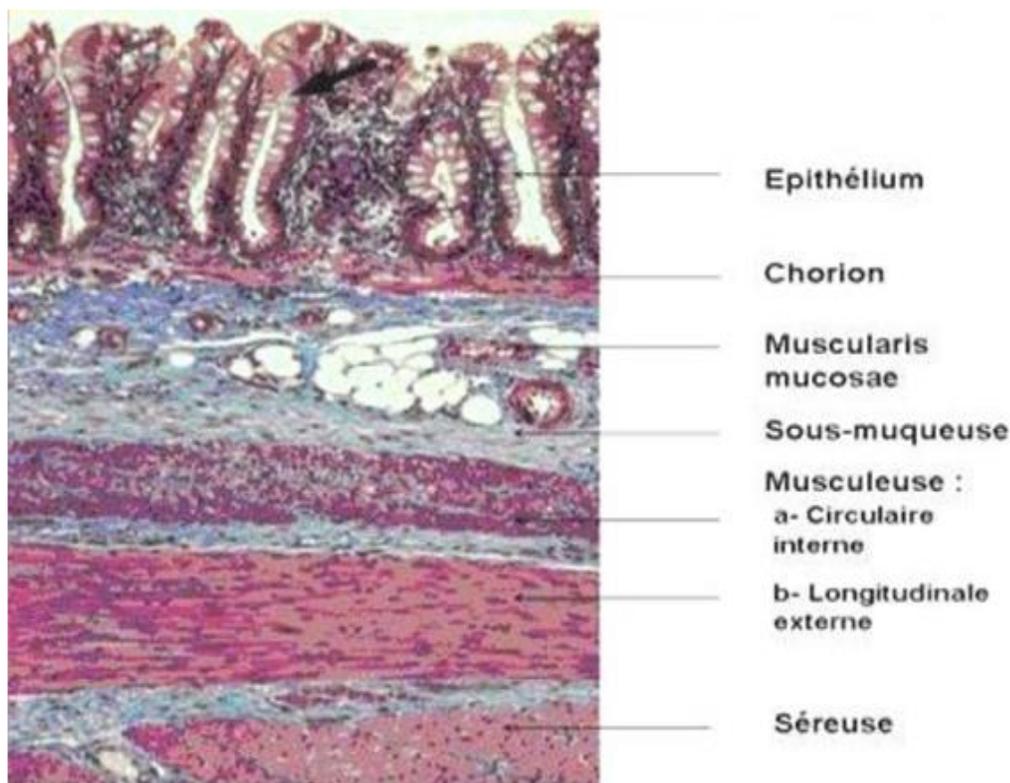


Figure 2: Histologie du colon sous coloration de trichrome de masson Gx25 [11].

2.1.2.1 La muqueuse

La muqueuse est la couche la plus interne formée par l'épithélium glandulaire, la lamina propria et la muscularis mucosae. L'épithélium glandulaire forme des structures cylindriques, appelées cryptes. L'épithélium glandulaire est composé de différents types de cellules: cellules souches, cellules de cryptes indifférenciées, cellules absorbantes (également appelées cellules colonnaires), cellules caliciformes, cellules de Paneth, cellules entéro-endocrines et cellules M [12].

La lamina propria, qui soutient l'épithélium, est une couche de tissu conjonctif réticulaire avec des fibres d'élastine, de réticuline et de collagène, des lymphocytes, des plasmocytes et des granulocytes éosinophiles, ainsi que des lymphatiques et des capillaires. La muscularis mucosae consiste en une fine couche de muscle lisse à la limite de la muqueuse et de la sous-muqueuse [13].

2.1.2.2 La sous-muqueuse

La sous muqueuse, entre la muscularis mucosae et la muscularis propria, est une couche de tissu conjonctif fibreux contenant des fibroblastes, des mastocytes, des vaisseaux sanguins et lymphatiques et un plexus fibreux (plexus de Meissner) composé de fibres sympathiques postganglionnaires non myélinisées et de cellules ganglionnaires parasympathiques [14].

2.1.2.3 La musculuse

La musculuse, principalement responsable de la contractilité, est constituée de deux couches de muscle lisse : une couche interne circulaire et une couche longitudinale externe disposée en hélice. Un plexus fibreux éminent appelé le plexus myentérique, ou le plexus d'Auerbach, se trouve entre ces deux couches musculaires. Les fibres sympathiques parasympathiques et postganglionnaires se terminent dans les cellules ganglionnaires parasympathiques, et les fibres parasympathiques postganglionnaires se terminent dans le muscle lisse [15].

2.1.2.4 La séreuse

Elle est représentée par une mince couche de cellules mésothéliales qui bordent cette dernière structure [16].

2.1.3 Physiologie du colon

- Le côlon joue un rôle limité dans la digestion, mais il est important pour la formation et le stockage des selles.
- La fonction principale du côlon est d'absorber environ 1,5 L d'eau par jour à partir des selles (par un transporteur de sodium en échange de potassium), d'absorber le chlorure en échange de bicarbonate et d'absorber la vitamine K produite par la flore colique. Par conséquent, une diarrhée sévère du côlon entraîne des pertes significatives de potassium et de bicarbonate dans les selles, ce qui entraîne une hypokaliémie et une acidose métabolique [17, 18] .
- Le côlon présente deux modèles de motilité : des contractions de mélange segmentaires avec une propulsion lente vers l'avant et des contractions de balayage de grande amplitude survenant jusqu'à 10 fois par jour. Ces contractions de balayage se produisent généralement le matin et après les repas causés par ce qu'on appelle le réflexe gastrocolique et produisent l'envie de déféquer [19].

- Lorsque le rectum se remplit de selles et que sa paroi s'étire, un réflexe inhibiteur recto-anale est activé, ce qui entraîne une relaxation du sphincter interne. Le sphincter externe reste contracté jusqu'à ce que la situation soit appropriée pour la défécation. À ce moment-là, avec une tension abdominale, le rectum se contracte tandis que le sphincter externe et le muscle puborectal se relâchent, entraînant un redressement de l'angle recto-anale et une sortie lisse des selles [20]. D'autre part, si la défécation n'est pas souhaitée, le tronc cérébral envoie des signaux inhibiteurs à travers les fibres nerveuses descendantes, ce qui entraîne une relaxation du rectum jusqu'à l'arrivée de la prochaine vague de selles et la réinitialisation du processus de contraction [9].

3 Maladies inflammatoires de l'intestin

Les types les plus communs des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont la rectocolite ulcéreuse hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn (MC). Dans la plupart des cas, ces deux troubles peuvent être facilement distingués l'un de l'autre d'un point de vue pathologique, en particulier lorsque chacun présente des caractéristiques histologiques classiques. Cependant, certains patients présentant une MICI présentent des caractéristiques pathologiques chevauchantes de RCH et MC, ce qui rend difficile la distinction entre ces deux troubles et aboutit souvent à un diagnostic intermédiaire de « colite indéterminée » (CI) [21].

Tableau 1: Caractéristiques de la RCH et la MC [22].

Caractéristique	Rectocolite ulcéreuse hémorragique	Maladie de Crohn
Distribution de la maladie	Diffuse et continue	Segmentaire
Atteinte rectale	Toujours (chez les adultes)	Occasionnellement
Sévérité de la maladie	Augmentant vers l'extrémité distale	Instable et variable
Atteinte iléale	Occasionnellement	Souvent
Localisation de la maladie dans la paroi colique	Superficielle (muqueuse)	Transmurale
Agrégats lymphoïdes transmuraux	Rare, sous les ulcères	N'importe quel endroit
Fissures	Rares, superficielles dans la colite fulminante	Profondes, n'importe quel endroit
Sinus et fistules	Absents	Présent

En outre, il existe plusieurs autres types de colites chroniques, telles que la colite collagène (CC), la colite lymphocytaire (CL), la diverticulite et la colite de diversion, qui, dans certains cas, peuvent présenter des caractéristiques de type RCH ou MC au cours de la maladie [22].

La MC peut toucher tout le tractus gastro-intestinal de la bouche à l'anus, mais les endroits les plus communs sont la dernière partie de l'intestin grêle et le côlon, alors que la RCH est seulement présente dans le côlon. Dans la RCH, seule la paroi interne du côlon est enflammée, alors que la MC affecte l'épaisseur totale de la paroi intestinale. La MICI dure toute la vie et, à ce jour, il n'y a pas de remède [23-25].

3.1 Etiologie et épidémiologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

Les MICI sont souvent diagnostiquées avant l'âge de 30 ans. Le pic d'âge se situe entre 15 et 30 ans, bien qu'il puisse survenir à tout âge [26]. Les causes des MICI ne sont pas entièrement comprises [25, 27] et l'étiologie est considérée comme multifactorielle [26, 28, 29]. Les facteurs associés sont le dysfonctionnement de la barrière, le dérèglement immunitaire du microbiome intestinal et la prédisposition génétique [26, 28, 30, 31]. Il existe également des facteurs de risque environnementaux, tels que le tabagisme, l'appendicectomie, le régime alimentaire, les infections, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et les antibiotiques. Cependant, les résultats liés à ces facteurs sont inconsistants [32, 33]. La prévalence et l'incidence des MICIs sont les plus élevées dans les pays occidentaux, avec des taux d'incidence de pointe au Canada et en Europe du Nord [24, 34]. L'Asie a une prévalence plus faible, mais les recherches ont révélé que lorsqu'un individu émigre d'un pays à faible incidence vers un pays à incidence élevée, le risque de développer une MICI est le même que celui de la population du pays à incidence élevée. De plus, les enfants d'immigrants de première génération semblent avoir une incidence plus élevée de MICI que les membres des Premières Nations [35]. Environ un million de personnes aux États-Unis souffrent de MICI [36] et les taux d'incidence sont de 9-20 cas / 100 000 habitants pour les MC et de 10-20 cas / 100 000 habitants pour les RCH [37, 38]. Dans les pays nordiques, l'incidence de la MC est de 5 à 8 cas / 100 000 et de la RCH 12-14 cas / 100 000 [39]. A Constantine 299 cas de MICI ont été enregistrés entre l'année 2003 et l'année 2007 comportant 180 cas de MC (60,20 %) contre 100 cas de RCH (33,44 %) et 19 cas de colites chroniques inclassables (6,35%),

l'incidence moyenne brute enregistrée chaque année (pour 100000 habitants) été de 5.87 pour la MC et 3.29 pour la RCH, le taux d'incidence le plus élevé était de 21,21 et il a été enregistré dans la tranche d'âge 35-39 ans et pour la RCH était de 17,34 dans la tranche d'âge 50-54 ans, le rapport H/F était de 1,11 pour la MC et de 1.27 pour la RCH [40].

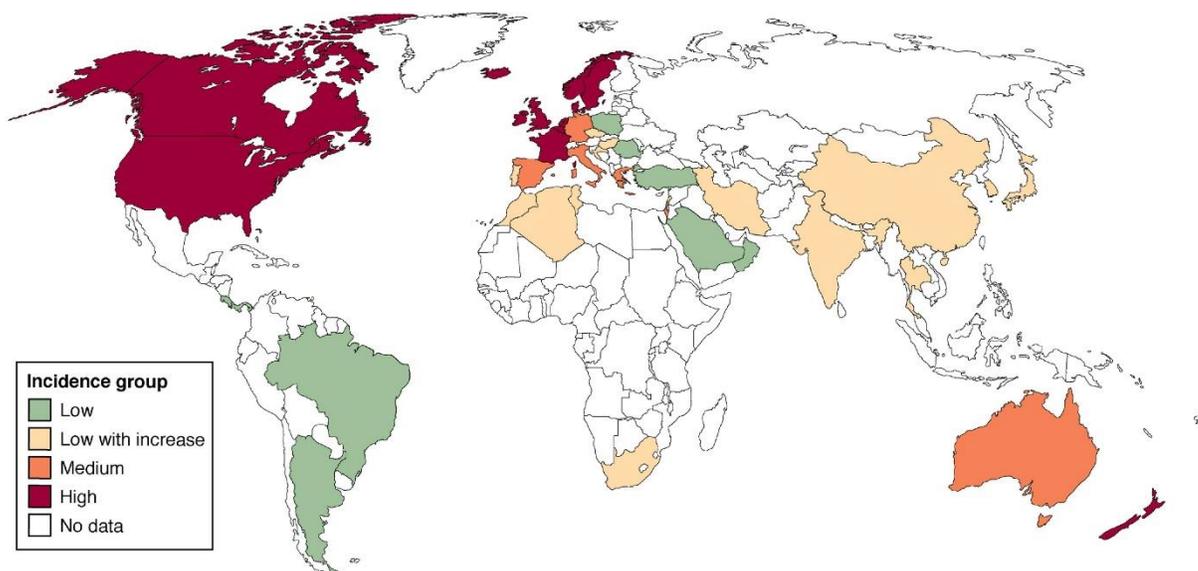


Figure 3: Incidence des MICIs dans le monde [24].

3.2 Rectocolite ulcéreuse hémorragique (RCH)

3.2.1 Différents types de la colite ulcéreuse (types de la RCH)

La RCH est une atteinte systématique du rectum coalisée ou non à une extension au reste du côlon, faisant différencier différents types [41]

- Proctite ulcéreuse

La proctite ulcéreuse est définie par l'inflammation qui se trouve dans le rectum, le plus souvent les six derniers pouces ou moins. Pour environ 30 pour cent des patients, leur colite ulcéreuse commence sous cette forme [42]. Avec l'inflammation limitée à une zone plus petite que dans les autres formes de rectocolite hémorragique, la proctite ulcéreuse est considérée comme le type le moins sévère de la maladie et présente généralement moins de complications [43].

- **Proctosigmoïdite**

Lorsque l'inflammation se trouve dans le rectum et le côlon sigmoïde (la dernière section du côlon), elle est connue sous le nom de proctosigmoïdite [44].

- **Colite distale**

La colite distale c'est lorsque l'inflammation est dans le côté gauche du côlon (le rectum, le côlon sigmoïde et le côlon descendant) [45].

- **Pancolite**

La pancolite est lorsque tout le colon est inflammé [46].

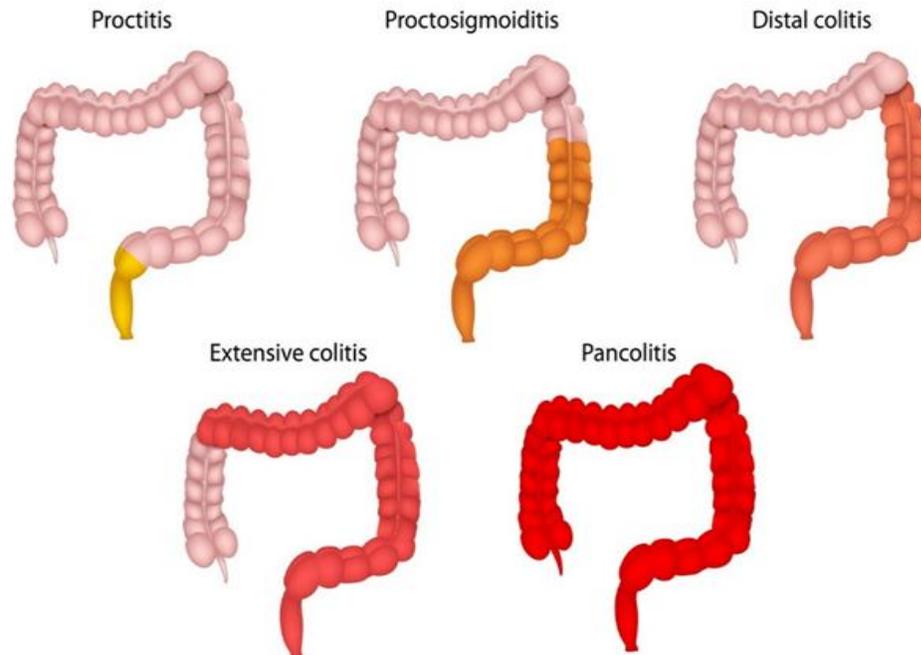


Figure 4: Types de la RCH. <https://healthprep.com/uncategorized/10-medical-concerns-you-should-have-about-ulcerative-colitis/>

3.2.2 Etiologie de la pathologie

La pathogenèse de la colite ulcéreuse n'est pas bien connue. Cependant, plusieurs facteurs contribuent au développement de la RCH, tels que l'environnement, la tendance génétique et l'immunologie. Les principales théories comprennent l'infection, l'allergie à la composante alimentaire, la génétique, les facteurs environnementaux et la réponse immunitaire aux bactéries ou autres antigènes [47]

- **Facteurs environnementaux**

Des études montrent que les agents environnementaux (alimentation, stress, médicaments) jouent un rôle important dans l'initiation de l'expression de la RCH [48]. Récemment, plusieurs facteurs modifiant la maladie ont été identifiés, tels que l'alimentation, les épices, les antibiotiques, la nutrition infantile moderne, le stress, le tabagisme, les conditions hygiéniques et sanitaires, l'utilisation d'autres médicaments, etc. [49].

- **Facteurs génétiques**

La colite ulcéreuse et la maladie de Crohn sont des maladies polygéniques ; cependant, la cause génétique est mieux reconnue actuellement dans la maladie de Crohn que dans la RCH. Peu de gènes liés à l'étiologie des MICI ont été identifiés : quatre gènes de la maladie de Crohn et un gène (PPARG) associé à la colite ulcéreuse. De plus, des études génétiques et des modèles murins ont mis en évidence le rôle des prédispositions génétiques et leurs effets sur les interactions avec les facteurs microbiens et environnementaux, entraînant des perturbations pro-colitogènes de la relation hôte-commensal [28]. PPARG est un récepteur nucléaire qui inhibe l'activité de NF- κ B et est responsable de la diminution de son expression chez les patients atteints de colite ulcéreuse active. Les gènes associés à la pathogenèse des MICI régulent généralement les réponses immunitaires innées, la fonction barrière de la muqueuse et la destruction bactérienne [50].

- **Infection bactérienne ou virale**

Plusieurs données épidémiologiques suggèrent que l'infection peut être impliquée dans l'initiation de la RCH. Celle-ci comprend des associations entre la RCH et l'infection prénatale chez la mère ou l'infection postnatale chez l'enfant [51], d'où la variation saisonnière de l'incidence de la RCH [52] et l'efficacité des antibiotiques dans le traitement de la RCH.

Les colons des patients atteints de RCH ont des quantités accrues de certains streptocoques [53], et les souches bactériennes adhésives prédominent dans la flore fécale des patients atteints de RCH [54]. Les patients atteints de MICI produisent en général de plus grandes quantités d'anticorps contre les bactéries intestinaux [55]. La RCH a également été associée à une infection virale [56, 57]. mais il n'est pas clair si de telles observations sont des indications de facteurs responsables [54].

- **Microflore colique altérée**

Des altérations du nombre des activités ou des distributions des constituants luminaux normaux du côlon peuvent contribuer à la RCH. Le nombre et l'activité des bactéries réductrices de sulfate, ainsi que les niveaux de sulfure d'hydrogène, sont élevés dans les fèces des patients atteints de RCH. Il a été démontré que le sulfure d'hydrogène produit à partir du sulfate luminal par des bactéries réductrices de sulfate entrave le métabolisme des acides gras à chaîne courte [58, 59]. Des modèles animaux de la colite ont également suggéré un rôle des bactéries lumineales normales dans l'induction de la RCH. L'inflammation intestinale ne se produit pas dans de nombreux modèles de colite induite chimiquement et génétique chez les animaux exempts de germes [60].

3.2.3 Epidémiologie de la rectocolite hémorragique ulcéreuse

Le motif épidémiologique indique également que l'environnement et la génétique jouent un rôle dans le développement **de la rectocolite hémorragique ulcéreuse**. La colite ulcéreuse peut survenir chez les personnes de tout âge, mais le plus souvent elle commence entre 15 et 30 ans, ou moins souvent entre 50 et 70 ans [61, 62]. Les Juifs américains d'origine européenne sont quatre à cinq fois plus susceptibles de développer la RCH que la population générale. Des études ont montré qu'environ 20 à 25 % des patients peuvent avoir un proche parent atteint de la maladie de Crohn ou de la colite ulcéreuse [63]. La RCH se trouve principalement dans les pays développés. Il est rare de trouver un cas de RCH en Europe de l'Est, en Asie, en Amérique du Sud et dans d'autres régions du monde sous-développé [64]. Il y a des différences marquées entre les groupes ethniques avec certains (comme les Juifs ashkénazes) ayant une incidence particulièrement élevée. C'est un trouble mondial avec des zones à forte incidence qui comprennent le Royaume-Uni, les États-Unis, le nord de l'Europe et l'Australie. Les zones de faible incidence comprennent l'Asie, le Japon et l'Amérique du Sud [65, 66].

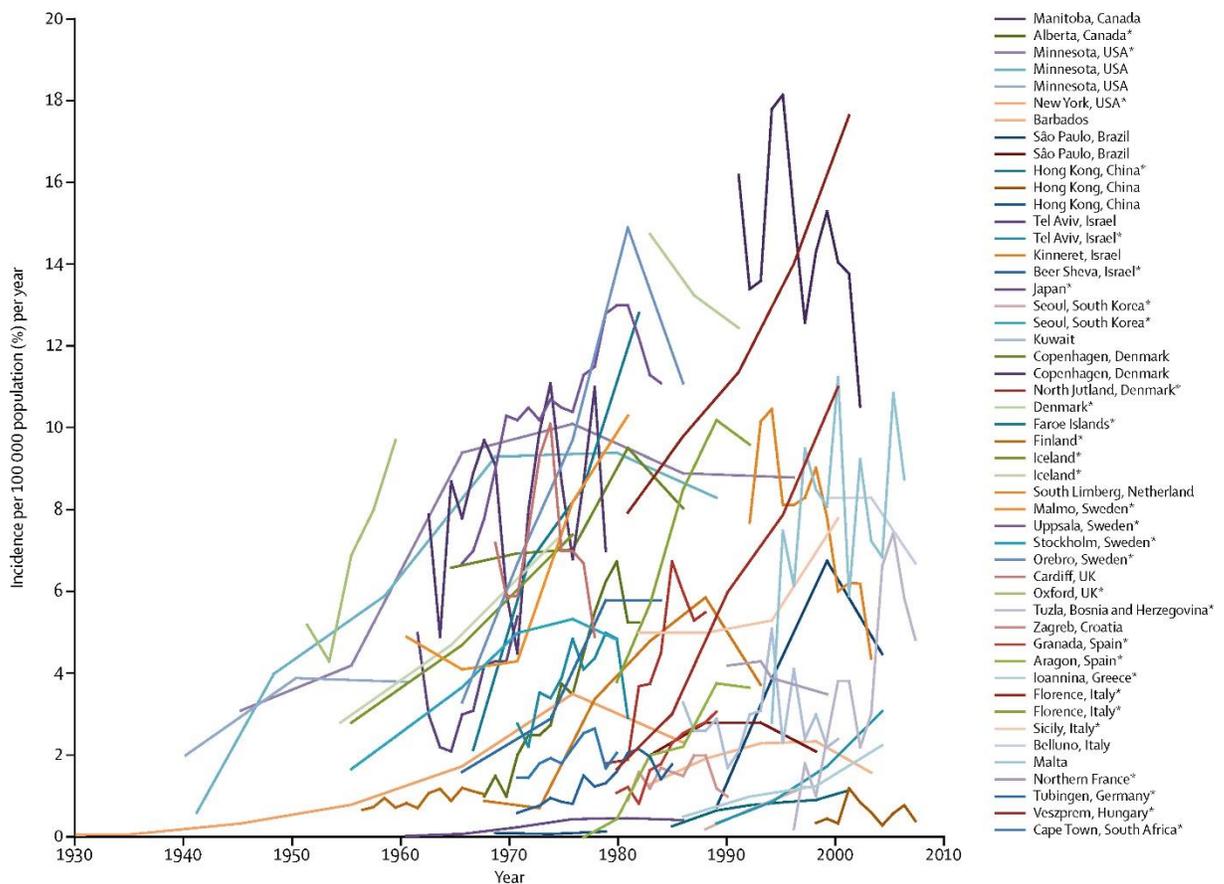


Figure 5: Evolution de l'incidence de la RCH dans le monde entre 1930-2010 [34].

3.2.4 Physiopathologie de la colite ulcéreuse

3.2.4.1 Les processus d'inflammation

- La barrière épithéliale

La **figure 6** montre la physiopathologie de la colite ulcéreuse. La barrière épithéliale, recouverte d'une couche mucineuse, est la première ligne de défense du système immunitaire muqueux, car elle assure une séparation physique entre les cellules immunitaires de l'hôte et les microbes luminaux, et synthétise les peptides antimicrobiens. Dans la colite ulcéreuse, la synthèse et l'altération de la sulfatation de certains sous-types de mucine colique (mucine 2) sont diminuées [67]. Les dommages à la barrière épithéliale entraînent une augmentation de la perméabilité, probablement en raison d'une régulation déficiente des jonctions serrées [68]. Cette perte de barrière permet une augmentation de l'absorption des antigènes luminaux. Cependant, il n'est pas clair si un tel dysfonctionnement précède la colite ulcéreuse ou résulte d'une inflammation chronique [67].

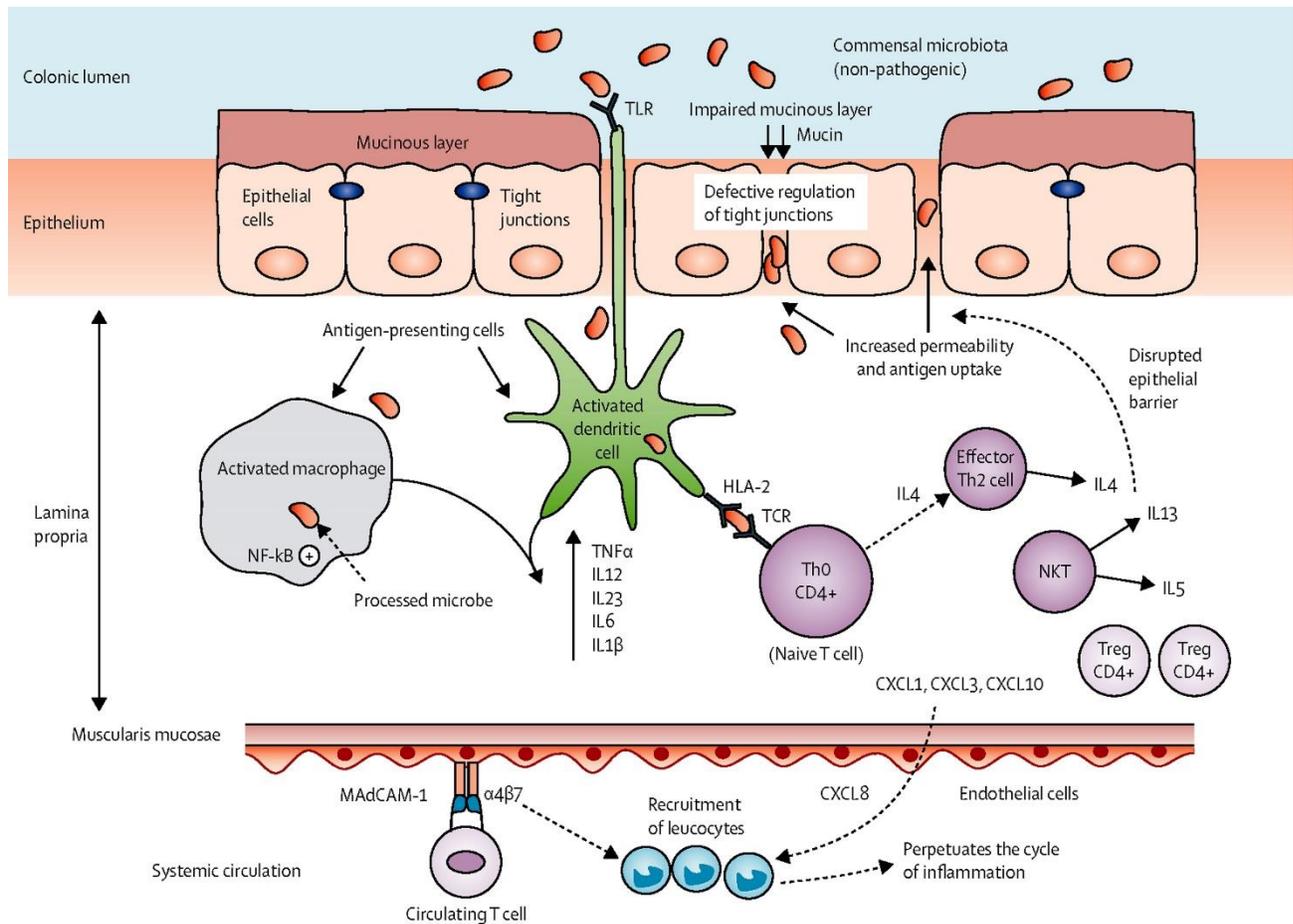


Figure 6: mécanisme de physiopathologie de la RCH [69].

En plus de la création d'une barrière physique, l'épithélium intestinal contribue à la défense de l'hôte en produisant des peptides antimicrobiens (par exemple, les défensines), limitant ainsi l'invasion bactérienne [70]. L'expression de bêta-défensines humaines sélectionnées est surexprimée dans des échantillons coliques de patients atteints de colite ulcéreuse. On ne sait pas si cette augmentation de la production de défensine est induite en réponse à des micro-organismes, des cytokines inflammatoires, ou les deux [71, 72].

- La microflore commensale

Normalement, le système immunitaire intestinal maintient l'équilibre entre la tolérance à la flore commensale et aux antigènes alimentaires, et une réponse adéquate aux pathogènes

entériques. Les données provenant de modèles animaux génétiquement modifiés, qui développent une inflammation intestinale chronique après colonisation avec des bactéries intestinales commensales, mais restent indemnes de maladie dans des conditions sans bactéries, suggèrent un rôle primordial des bactéries entériques non pathogènes dans la pathogenèse de la colite ulcéreuse [73, 74]. Des études chez l'homme soutiennent également l'importance de la microflore entérique, non seulement dans la pathogenèse de la maladie mais aussi potentiellement dans la sévérité de l'inflammation intestinale [75] et du phénotype de la maladie (colite ulcéreuse contre la maladie de Crohn) [76]. Par conséquent, la colite ulcéreuse semble résulter d'une rupture de l'équilibre homéostatique entre l'immunité muqueuse de l'hôte et la microflore entérique, ce qui entraîne une réponse immunitaire aberrante contre les bactéries commensales non pathogènes inflammation chronique [77].

- **Les cellules T mucoales**

On croit que le système immunitaire du corps réagit anormalement à la flore intestinale naturelle, en particulier les bactéries à proximité des cellules des muqueuses du côlon, ce qui entraîne une augmentation de la réponse pro-inflammatoire, comme l'activation des monocytes, macrophages et cytokines. Les évaluations histologiques montrent l'agrégation des monocytes et des macrophages dans la muqueuse du tissu du côlon provenant de patients atteints de RCH. Bien que la réponse immunitaire innée soit principalement impliquée dans l'initiation de l'inflammation du côlon, le rôle de l'immunité adaptative (réponses des lymphocytes T) dans la contribution aux symptômes de la RCH est significatif [48]. Les cellules épithéliales des muqueuses jouent un rôle important non seulement dans le développement de l'immunité innée, mais aussi dans l'induction de voies de mémoire d'immunité adaptée. Les principaux endroits où la réponse immunitaire adaptée s'installe sont les cryptes et les follicules lymphatiques[49]. Une hypothèse répandue sur la pathogenèse de la RCH et d'autres MICI est que les réponses immunitaires (adaptatives) des lymphocytes T à un sous-ensemble de bactéries entériques commensales sont surexprimées chez des hôtes génétiquement sensibles, où des facteurs environnementaux entraînent l'apparition de la maladie [48].

Bien que la pathogenèse de la colite ulcéreuse n'ait pas été déterminée, une réponse immunitaire muqueuse anormale joue un rôle majeur dans le développement et la physiopathologie de la RCH [78, 79]. Une infiltration importante de lymphocytes, en

particulier de cellules T CD4⁺ [80], a été observée dans la muqueuse inflammée des patients atteints de RCH[81]. Les cellules T CD4⁺ activées présentent une activité cytotoxique accrue [82] et sécrètent des cytokines qui améliorent l'état inflammatoire entraînant une lésion tissulaire [83, 84]. Bien que le facteur déclenchant de la RCH soit encore inconnu, le déséquilibre des cytokines et la production de médiateurs inflammatoires par les lymphocytes T CD4⁺ activés jouent un rôle important dans la pathogenèse de la RCH. Des cellules T auxiliaires de type 2 (Th2) et leurs cytokines, en particulier l'interleukine (IL) -4, ont été suggérées pour améliorer le développement de la RCH [85].

Récemment, des lymphocytes T régulateurs, caractérisés par l'expression de marqueurs de surface cellulaire CD4 et CD25, ont été montrés pour réprimer activement les réponses immunitaires, et le manque de cellules T régulatrices conduit à une auto-immunité spécifique à un organe [86]. D'autre part, une sous-population de lymphocytes T CD8⁺ supprime également la réponse des cellules T CD4⁺ activées et des lymphocytes B par une interaction qui dépend de l'expression du complexe majeur d'histocompatibilité (CMH) de classe Ib molécule Qa-1, l'homologue de souris de l'antigène leucocytaire humain (HLA) -E [87]. Cependant, le rôle précis de ces cellules T régulatrices dans la RCH reste incertain. [49].

Le mécanisme du processus d'inflammation impliqué dans la RCH est caractérisé par la production des pro-inflammatoires (cytokines, chimiokines), oxyde nitrique (NO), prostaglandine, leucotriène, et les molécules d'adhésion (ICAM-1, VCAM-1) par les cellules immunitaires (macrophages, cellules dendritiques, mastocytes, neutrophiles, lymphocytes, cellules épithéliales, cellules endothéliales et fibroblastes) [88, 89]. La réponse inflammatoire déclenchée par des stimuli tels que l'endotoxine (lipopolysaccharide de bactéries), les changements dans les niveaux d'ERO qui sont reconnus par les cellules immunitaires à travers des récepteurs transmembranaires spécifiques (tels que les récepteurs Toll-like (TLR)) [88].

Les interactions des récepteurs avec les stimuli activent les voies de signalisation intracellulaires qui conduisent à la dégradation de IκB et la translocation du facteur de transcription (NF-κB) au noyau, provoquent également l'induction des voies de protéines kinases activées par mitogène (MAPK) et l'activation du facteur de transcription (AP-1) [89]. Les facteurs de transcription sont ensuite transloqués dans le noyau pour lier les régions du promoteur du gène et réguler la transcription des gènes codant pour les médiateurs pro-inflammatoires tels que le TNF-α, IL-1β, IL-6, IL-8, iNOS, ICAM-1, VCAM-1 et COX-2 [89].

Les NOSs, ainsi que les cytokines pro-inflammatoires ont une implication de longue date à la fois dans l'étiologie et la progression de la RCH. Une infiltration significative par les neutrophiles et une augmentation des niveaux de myeloperoxydase (MPO) ont été observées dans la lamina propria inflammée de l'homme avec une RCH proche de l'épithélium [49]. Il a été également démontré chez la souris que l'apparition et la sévérité de la colite étaient significativement atténuées par l'ablation du gène iNOS [85]. Dans la RCH, l'iNOS est considéré comme responsable d'une production fortement accrue de NO dans l'épithélium et dans les foyers d'inflammation en association avec la nitrotyrosine. Le NO dérivé de iNOS stimule la production de TNF- α dans le côlon intermédiaire et distal, ce qui favorise l'infiltration des neutrophiles par exemple par stimulation de la synthèse de la molécule d'adhésion intracellulaire (ICAM) et de la P-sélectine, entraînant des lésions tissulaires du côlon. Le recrutement de neutrophiles et l'activation de voies de signalisation transcriptionnelles clés comme le facteur nucléaire kappa B (NF-kB) et AP-1 augmentent la réponse inflammatoire et les lésions tissulaires. Lorsqu'il est activé, le NF-kB se déplace vers le noyau, se lie à l'ADN et active ensuite l'expression du gène. Les gènes activés impliqués dans l'inflammation des muqueuses comprennent les cytokines IL-6, IL-8, IL-1 β , IL-10, TNF- α et ICAM. Récemment, Gan et al. (2005) ont documenté une activation accrue de NF-kB et des taux élevés d'expression de l'ARNm de l'interleukine IL-1 β et de l'ARNm de l'IL-8 dans le tissu RCH humain [89].

3.2.5 Implication du stress oxydatif dans la RCH

Les espèces réactives de l'oxygène (ERO) sont des formes chimiques hautement actives qui ciblent les macromolécules, telles que les protéines, les lipides et les acides nucléiques, entraînant une peroxydation des lipides, un dysfonctionnement des protéines et des mutations de l'ADN. Le stress oxydatif est essentiellement un déséquilibre entre la production de radicaux libres et la capacité de l'organisme à neutraliser ou à détoxifier leurs effets nocifs grâce à la neutralisation par des antioxydants. Le stress oxydatif dérivé du déséquilibre entre la production de ERO et le système antioxydant est nuisible, étant un facteur pathogène important de la RCH [90]. Par conséquent, les ERO excessives causent des dommages aux cellules et aux tissus, exacerbent l'inflammation et entraînent des effets de grande portée, tels que la cancérogenèse [91, 92]. Il est tout à fait possible que le stress oxydatif joue un rôle critique dans l'initiation et la progression des MICI [93]. Étant donné que la production d'ERO comprenant l'anion

superoxyde, le peroxyde d'hydrogène, l'acide hypochloreux et les espèces hydroxyles radicales et azotées augmente chez les patients atteints de MICI, le stress oxydatif semble être le facteur pathogène crucial dans les MICI [94-96]. De même, la caractéristique de la colite induite expérimentalement en utilisant l'acide acétique chez les animaux est un déséquilibre entre les substances oxydantes et antioxydantes [96, 97]. Il a été bien documenté que l'infiltration de neutrophiles conduit à la production d'anion superoxyde et à l'initiation d'une cascade pour la production de diverses espèces réactives. Cela peut conduire à la génération de radicaux hydroxyles et de peroxydes qui contribuent de manière significative à la progression de la nécrose tissulaire et de la dysfonction muqueuse [98, 99]. En outre, les neutrophiles libèrent également des protéases et des médiateurs lipidiques qui contribuent en outre à la lésion intestinale. les ERO activent NF- κ B, ce qui conduit à la génération de cytokines pro-inflammatoires et d'autres enzymes inductibles, comme la cyclooxygénase-2 (COX-2) dans les leucocytes et les macrophages [100].

4 Modèles expérimentaux de la colite ulcéreuse

4.1 2, 4, 6-Trinitrobenzene sulfonic acid (TNBS)

Le TNBS déclenche des réponses immunitaires à médiation cellulaire et induit une inflammation transmurale dans l'intestin avec des caractéristiques morphologiques et histopathologies similaires à celles de MICI humaine [101, 102]. Le TNBS induit une inflammation colique diffuse, caractérisée par une infiltration leucocytaire accrue, un œdème et une ulcération [103]. Il est très bien rapporté que l'administration de TNBS est associée à une activation prédominante de la réponse immunitaire à médiation par Th1, qui se manifeste par une infiltration dense des cellules T CD4⁺ locales. Ainsi, basé sur l'inclinaison vers la réponse immunitaire Th1 qui implique l'IL-12 et le TNF- α comme cytokines effectrices, ce modèle a été spécifiquement lié à la maladie de Crohn chez l'homme [104-108]. Par conséquent, c'est un modèle très utile et est fréquemment utilisé dans l'étude de nombreux aspects de l'inflammation intestinale, y compris le modèle de sécrétion de cytokines, l'adhésion cellulaire et l'immunothérapie. Le TNBS résulte en une inflammation intestinale qui n'est pas la conséquence de ce produit chimique en soi, mais plutôt d'une hypersensibilité retardée car le TNBS haptise les protéines autologues microbiennes du côlon en les rendant immunogènes au système immunitaire de l'hôte. En fait, la colite induite par TNBS est un modèle de colite induite par un haptène dans lequel

la réponse immunitaire médiée par Th1 implique diverses cytokines comprenant l'IL-12 et le TNF- α servant de cytokine effectrice qui entraînent une infiltration transmurale et une inflammation [109-111]. Cependant, des études avec des souris IFN- γ sur un fond BALB/C ont montré que chez ces souris, la colite TNBS peut être associée à une hypertrophie du patch colique médiée par TH2 [112]. Chez la souris, la colite TNBS a été initialement décrite chez des souris SJL / J, qui est une souche de souris ayant une forte susceptibilité à l'induction de la colite. Mais aujourd'hui, diverses autres souches de souris sont également fréquemment utilisées pour le développement de la colite qui comprennent BALB/C, C57BL/6 etc. Généralement, il implique une application rectale de faible dose (100 μ l de 0,5 mg de TNBS dans 50 % d'éthanol) pour induction de la colite qui peut entraîner une colite transmurale chronique avec diarrhée sévère, perte de poids et prolapsus rectal, une maladie qui imite certaines caractéristiques de la maladie de Crohn chez l'homme [107].

4.2 Dextran Sodium Sulphate (DSS)

La colite induite par le sulfate de sodium dextran (DSS) est un modèle reproductible qui ressemble morphologiquement et symptomatiquement à la colite ulcéreuse chez l'homme [113, 114]. De plus, le modèle DSS de la colite est l'un des modèles largement utilisés car il peut être facilement développé en raison de la grande disponibilité et du faible coût du DSS. Certains chercheurs ont suggéré que le DSS affecte principalement le gros intestin, c'est-à-dire le tiers moyen et distal du gros intestin [115-117]. Cependant, certaines études ont rapporté que le DSS affecte également l'intestin grêle distal, c'est-à-dire l'iléon [118, 119]. Par conséquent, le DSS provoque notamment une colite aiguë morphologiquement et macroscopiquement caractérisée par hyperémie, ulcérations, œdème sous-muqueux modéré à sévère, lésions accompagnées de modifications histopathologiques incluant l'infiltration de granulocytes dont les symptômes se traduisent finalement par une diarrhée sanglante [120]. Le DSS entraîne une augmentation significative de la production de toutes les cytokines pro-inflammatoires dans le côlon moyen et le côlon distal, mais la colite ulcéreuse induite par le DSS semble être plus sévère dans le côlon distal [121]. L'élévation des niveaux de TNF- α est la caractéristique de la colite induite par le DSS. De nombreux chercheurs ont rapporté que des changements pathologiques chroniques se développent après l'induction d'une inflammation aiguë qui implique des modifications de la morphologie des cryptes en conjonction avec des modifications du profil des cytokines Th1/Th2 et TCM (cellules T à mémoire centrale) [117, 122-124]. Les TCM se différencient principalement sur la base de l'expression d'une molécule d'adhésion CD62L, ce qui leur permet d'entrer et de rester dans les tissus lymphoïdes comme les patches du côlon [123]. Le DSS

provoque une perturbation dans le métabolisme des phospholipides représenté par des niveaux réduits de phosphocholine et de glycérophosphocholine dans le côlon des souris [125]. La phosphocholine et la glycérophosphocholine sont les métabolites les plus importants de la choline et les principaux constituants cellulaires requis pour l'assemblage des membranes biologiques et la perturbation du métabolisme suggèrent la possibilité d'une distorsion de l'intégrité de la membrane en présence de DSS [126]. En plus de cela, une réduction notable des niveaux de nucléotides, tels que la cytidine 5'-diphosphate et l'adénosine 5'-monophosphate, avec une réduction analogue des niveaux de nucléobases et de nucléosides, tels que l'uracile et l'uridine, est observée dans le côlon de souris traitées au DSS [125]. De même, la perte de la protéine de jonction serrée ZO-1 pourrait également faciliter l'augmentation de la perméabilité intestinale [127].

4.3 Oxazolone

Cet agent d'hapténation est généralement utilisé pour induire une colite chez la souris afin d'étudier les processus pathologiques impliqués dans la perpétuation de la colite ulcéreuse. Il est spéculé qu'il intervient dans la réponse immunitaire dirigée par Th2 [128]. Par conséquent, en se basant sur les manifestations de l'inflammation des muqueuses, des micro-ulcérations épithéliales et des modifications histopathologiques dans le côlon distal. Il a été décrit que l'oxazolone induit une colite chez les rongeurs qui imite la colite ulcéreuse humaine [128, 129]. Différentes réponses immunologiques ont été observées dans diverses souches de souris, à savoir C57BL / 6J, BALB / CJ et SJL/J et en conséquence, différentes procédures ont été adaptées pour induire une colite chez différentes souches de souris. Les souches C57BL/6J (C57/BL6 ou C57/BL10) et SJL/J présentent une forte inclinaison vers la réponse immunitaire Th1, alors que la souche BALB/J a tendance à présenter une réponse immunitaire du phénotype Th2[130]. Les souris souche C57 présentent une résistance à l'induction de la colite par l'oxazolone. Par conséquent, l'induction d'une colite chez les souches C57 nécessite un traitement pré-sensibilisant. La souche de souris SJL/J est moins préférée pour l'induction de la colite car cette souche est sujette à un certain nombre de maladies auto-immunes initiées par le phénotype Th1[130]. Cette souche possède également un taux de mortalité élevé et de plus il est difficile de garder deux ou plusieurs souris SJL/J ensemble en raison de leur caractère agressif [108].

4.4 Acide acétique

La colite induite par l'acide acétique est couramment utilisée et forme un modèle facilement inductible [131-133]. La colite induite par l'acide acétique est un modèle de MICI qui ressemble beaucoup à la MICI humaine en termes de pathogenèse, de caractéristiques histopathologiques et de profil de médiateur inflammatoire [105, 134-137]. L'administration intra-rectale d'une solution diluée d'acide acétique provoque une inflammation non-transmurale caractérisée par une infiltration accrue des neutrophiles dans le tissu intestinal, une nécrose massive des couches muqueuses et sous-muqueuses, une dilatation vasculaire, un œdème et une ulcération sous-muqueuse qui sont des caractéristiques de la colite humaine [136-140]. Il a été prévu que la forme protonée de l'acide libère des protons dans l'espace intracellulaire, ce qui peut provoquer une acidification intracellulaire massive entraînant d'immenses dommages épithéliaux [134].

4.5 Les peptidoglycanes

Le peptidoglycan-polysaccharide est un composant de la paroi cellulaire de la bactérie et possède peut-être une propriété immunogène lorsqu'il est administré à des souris et peut conduire à l'activation de la réponse immunitaire à médiation des cellules T. Il a été documenté que le peptidoglycane-polysaccharide, lorsqu'il est administré à des souris, provoque l'activation du système kallikréine-kinine; la kallikréine ainsi libérée est chimiotactique pour les neutrophiles [141]. De plus, l'activation de ce système entraîne une libération augmentée de la bradykinine [142] qui provoque ensuite la stimulation des cytokines inflammatoires, par ex. IL-1 [143] et, par conséquent, peut favoriser la progression de l'inflammation dans l'intestin. Une production accrue de NO après administration de PG-PS a également été rapportée [144].

4.6 Carraghénane

Le carraghénane est un polysaccharide sulfaté de haut poids moléculaire obtenu à partir d'algues rouges. Sur la base du degré de sulfatation et de solubilité, il est classé en trois sous-types distincts, c'est-à-dire kappa, iota, lambda. Le carraghénane lui-même n'est pas très nuisible, mais les produits obtenus après une hydrolyse modérée provoquent des ulcérations dans le côlon de diverses espèces animales, y compris des rats. Un modèle de MICI induite par le lambda-carraghénane permet l'évaluation séquentielle des changements histopathologiques et morphologiques dans l'intestin au fil du temps et imite la colite ulcéreuse humaine [145, 146]. Le modèle lambda-carraghénane de l'inflammation intestinale est choisi pour sa facilité de préparation et son absence d'inconfort pour les

animaux impliqués [145]. Les lésions intestinales se développent progressivement en 2 à 4 semaines, mais ne sont décelables qu'après 8 semaines chez des rats nourris au lambda-carraghénane et se révèlent morphologiquement similaires à ceux observés dans la colite ulcéreuse humaine [147].

Il est tout à fait possible que le potentiel ulcérogène du carraghénane puisse être dû à la présence de polyanions électronégatifs [148]. Bien que les radicaux libres soient impliqués [149], la surproduction d'oxyde nitrique peut être un mécanisme possible pour provoquer l'immunosuppression pendant la MICI [150]. Des études *in vitro* ont révélé que l'administration de carraghénane dégradée provoque l'induction de la colite via la régulation positive de l'ICAM-1 médiée par l'NF- κ B, la sécrétion et l'expression de la TNF- α [151].

4.7 Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS)

L'effet des AINS sur le côlon est moins bien reconnu, Les manifestations coliques de la pathologie liée aux AINS comprennent des modifications inflammatoires, des ulcères solitaires ou multiples, des rétrécissements (parfois semblables à des diaphragmes), une colite ischémique, une hémorragie colique et une colite éosinophile [152, 153].

5 Polyphénols et protection

5.1 Les polyphénols

Les polyphénols sont les métabolites secondaires des plantes que l'on trouve principalement dans les fruits, les légumes, les céréales et les boissons. Ils sont des composés naturels mais ils peuvent aussi être synthétiques et semi-synthétiques [154]. Les polyphénols sont impliqués dans le système défensif des plantes (du rayonnement ultraviolet et des pathogènes). Ils possèdent également de nombreuses propriétés biologiques telles que des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, antinéoplasiques, anti-âges, cardioprotectrices, anticancéreuses et antimicrobiennes [154].

5.1.1 Structure et classification

Structurellement, les polyphénols ont tous un ou plusieurs cycles aromatiques (phénoliques) avec différents substituants structuraux [155] (**Figure 7**). En fonction du nombre de cycles phénoliques et d'éléments structurels liés à ces anneaux, les polyphénols sont classés en flavonoïdes et non flavonoïdes :

- **Les flavonoïdes** : sont les flavonols, les flavones, les flavan-3-ols, les anthocyanes, les flavanones et les isoflavones [156].
- **Les non-flavonoïdes** : sont les acides phénoliques, les stilbènes et les lignanes [156].

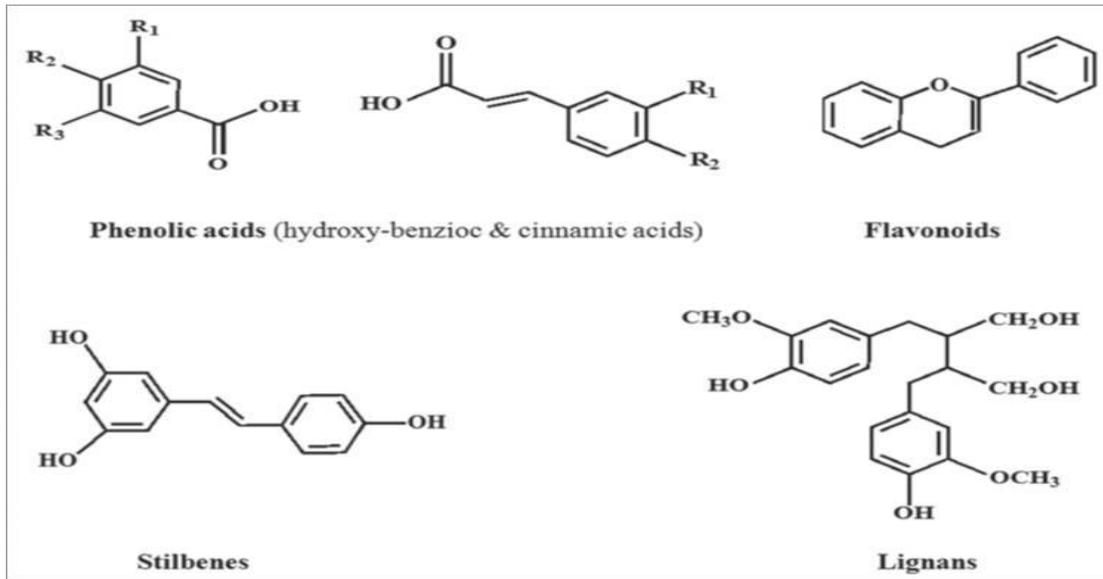


Figure 7: Structures chimiques des différentes classes de polyphénols[157].

5.1.2 Flavonoïdes

Ce groupe a une structure de base commune constituée de deux cycles aromatiques (deux unités C₆ : Ring A et Ring B) liés ensemble par trois atomes de carbone qui forment un hétérocycle oxygéné (C₃ : Ring C), (Plus de 4000 variétés de flavonoïdes ont été identifiées). Basé sur la variation du type d'hétérocycle impliqué, les flavonoïdes peuvent être divisés en six sous-classes : **flavonols, flavones, les flavanones, les flavanols, les anthocyanines et les isoflavones**. Les différences individuelles au sein de chaque groupe proviennent de la variation du nombre et de l'arrangement des groupes hydroxyles et de leur degré d'alkylation et/ou de glycosylation. (La quercétine, la myricétine, les catéchines, sont des flavonoïdes les plus courants) [157, 158].

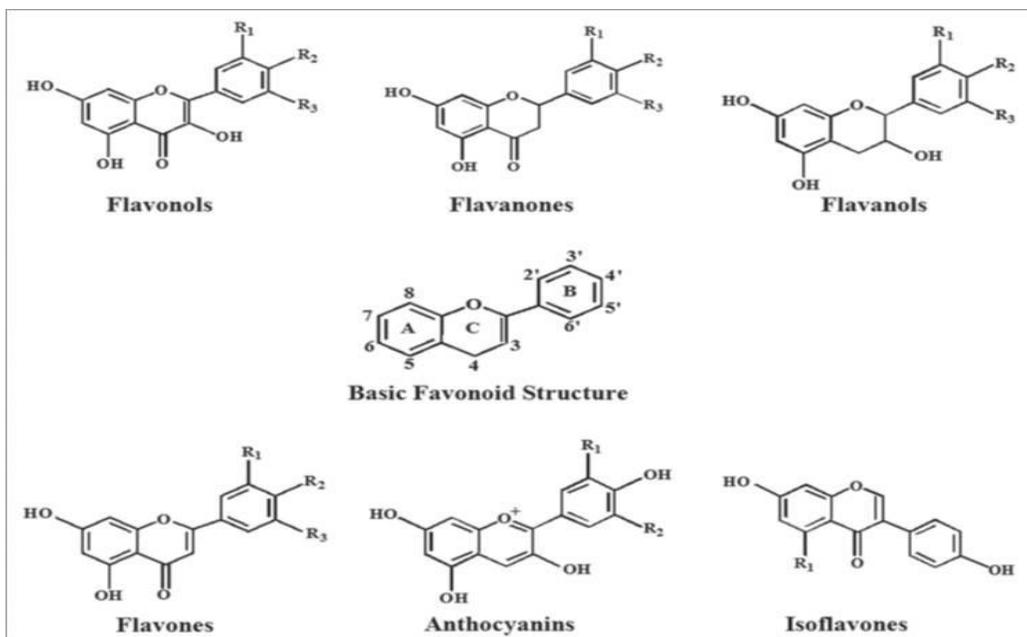


Figure 8: Structures chimiques des sous-classes de flavonoïdes [157].

5.1.3 Les non-flavonoïdes

- Acides phénoliques

Les acides phénoliques sont abondants dans les aliments et divisés en deux classes: les dérivés de l'acide benzoïque (avec une formule de base C1–C6) et les dérivés de l'acide cinnamique (avec une formule de base C3–C6). La teneur en acide hydroxybenzoïque des plantes comestibles est généralement faible, à l'exception de certains fruits rouges, radis noir et oignons. Les acides hydroxycinnamiques (comme l'acides p-coumarique, caféique, férulique et sinapique) sont plus courants que les acides hydroxybenzoïques (comme l'acide gallique, gentsique et protocatéchuïque) [159-161].

- Stilbènes

Les stilbènes contiennent deux groupements phényle reliés par un pont méthylène à deux atomes de carbone. La présence de stilbènes dans l'alimentation est assez faible. La plupart des stilbènes des plantes agissent comme des phytoalexines antifongiques, des composés synthétisés uniquement en réponse à une infection ou une blessure[162-165].

- Lignanes

Les lignanes sont des composés diphénoliques qui contiennent une structure de 2,3-dibenzylbutane formée par la dimérisation de deux résidus d'acide cinnamique. Plusieurs lignanes, tels que le secoisolariciresinol, sont considérés comme des phytoestrogènes. La source alimentaire la plus riche est la graine de lin [166, 167].

5.2 Pharmacocinétique et absorption intestinales des polyphénols

5.2.1 L'absorption intestinal

Les polyphénols diffèrent dans leur site d'absorption : tractus gastro-intestinal, l'intestin et le côlon [168]. Les polyphénols qui existent sous formes aglycones sont rapidement absorbés dans l'estomac et l'intestin grêle et les formes esters, polymères ou glycosylés qui ne peuvent pas être absorbés doivent être hydrolysés par les enzymes intestinales ou par la microflore colique. Dans les aliments, tous les flavonoïdes sauf les flavanols existent sous des formes glycosylées. La plupart des glycosides résistent probablement à l'hydrolyse acide dans l'estomac et arrivent ainsi intacts dans l'intestin où seuls les aglycones et quelques glucosides peuvent être absorbés. L'enzyme lactase phlorizin hydrolase (LPH) (à la membrane des Entérocytes) hydrolyse les flavonoïdes glycosylés, puis les aglycones pénètrent dans les cellules épithéliales par diffusion passive. Aussi les glucosides pourraient être transportés dans les Entérocytes par le transporteur de glucose dépendant du sodium (SGLT1), puis hydrolysés par une β -glucosidase cytosolique (CBG) [169-172].

Les flavonoïdes liés à une fraction de rhamnose ; les proanthocyanidines (un des flavanols) sous forme des polymères ; les acides hydroxycinnamiques estérifiés en sucres, en acides organiques et en lipides comme l'acide chlorogénique ne sont pas absorbés dans l'intestin grêle, alors ils atteignent le côlon [173].

5.2.2 Les polyphénols et la microflore colique

Lorsque les polyphénols atteignent le côlon, la microflore hydrolyse les glycosides en aglycone et l'acide chlorogénique en acides caféique et quinique par l'activité des différents enzymes (comme les rhamnosidases et les estérases) [174]. L'acide quinique libre et les aglycones sont ensuite absorbés au niveau du côlon [175]. La microflore intestinale aussi peut métaboliser ces composés en un large

éventail d'acides phénoliques de bas poids moléculaire tels que l'acide m-coumarique et des dérivés de l'acide phénylpropionique et de l'acide hippurique pour l'acide chlorogénique et dérivés de l'acide benzoïque issus de métabolisme des acides hydroxyphénylacétiques, acides hydroxyphénylpropioniques, phénylvalérolactones et les acides hydroxyphénylpropioniques (des acides aromatiques résultant de la séparation des aglycones par l'ouverture de l'hétérocycle en différents points selon leur structure chimique par la flore intestinale) pour les glycosides, ces métabolites seront également absorbés [173, 175].

5.2.3 Conjugaison des polyphénols

Une fois absorbés, les polyphénols alimentaires sont soumis à une conjugaison (métabolisme de phase II) dans l'intestin et dans le foie, telle que la méthylation, sulfatation et glucuronidation qui facilitent leur élimination biliaire et urinaire en augmentant leur hydrophilie [176, 177].

Au niveau des Entérocytes de l'intestin, La méthylation est catalysée par la catéchol-O-méthyl transférase (COMT) en position C3 'ou C4' avec la S-adénosyl-L-méthionine comme donneur de groupe méthyle, la sulfatation est catalysée par des sulfotransférases (SULT) en position C3, C4', C5 ou C7 avec le 3'-phosphoadénosine-5'-phosphosulfate comme donneur de groupe sulfate, la glucuronidation est catalysée par les UDP-glucuronosyltransférases en position C3 avec l'acide UDP-glucuronique comme donneur du groupe acide glucuronique [176, 177]. Par la suite, ces produits pénètrent dans la circulation sanguine et atteignant le foie, où ils peuvent être soumis à plus de métabolisme de phase II, devenant ainsi conjugués et transportés à la circulation sanguine à nouveau [177, 178].

L'importance relative de ces trois types de conjugaisons varie en fonction de la nature et de la dose du substrat ingéré [176].

5.2.4 Biodisponibilité des polyphénols

Dans la circulation sanguine, les métabolites poly-phénoliques ne sont pas libres, ils sont liés aux protéines ; en particulier l'albumine. L'affinité des polyphénols pour l'albumine varie en fonction de leur structure chimique. La liaison à l'albumine peut avoir des conséquences sur le taux de clairance des métabolites et sur leur libération dans les cellules et les tissus [157, 173].

Les concentrations plasmatiques de polyphénols varient en fonction de la nature du polyphénol et de la source de nourriture. Par exemple : 0,3-0,75 $\mu\text{mol/L}$ après consommation de 80-100 mg d'équivalent quercétine administré sous forme de pommes ou d'oignons, et 0,1-0,7 $\mu\text{mol/L}$ pour un apport de 90-150 mg après quand il est ingéré sous forme de thé vert [173]. Pour les tissus et les

organes, les polyphénols sont capables de pénétrer dans ceux-ci, comme les organes du système digestif, le cerveau, le cœur, les reins, le thymus, le pancréas, la prostate, utérus, ovaire, glande mammaire, testicules, vessie, os, peau et en particulier les intestins et le foie dans lesquels ils sont métabolisés [179] (**Figure9**). Les concentrations de polyphénols dans ces tissus varient en fonction de la dose administrée et du tissu considéré [180].

Les demi-vies des polyphénols dans le plasma sont de l'ordre de quelques heures et dépendent de la source de nourriture (2 h pour les anthocyanines, 2-3 h pour les flavanols, 4-8 h pour les isoflavones et 11-28 h pour la quercétine) [156].

5.2.5 Elimination des polyphénols

Les métabolites des polyphénols peuvent suivre 2 voies d'excrétion : la voie biliaire ou la voie urinaire. Les petits conjugués sont excrétés dans l'urine et les grands métabolites conjugués sont éliminés dans la bile, ensuite passent dans l'intestin (recirculation entérohépatique) et les composés déconjugués sont régénérés par les enzymes microbiennes de l'intestin avant d'être réabsorbés à nouveau [173]. Les métabolites non absorbés sont éliminés par les fèces [181].

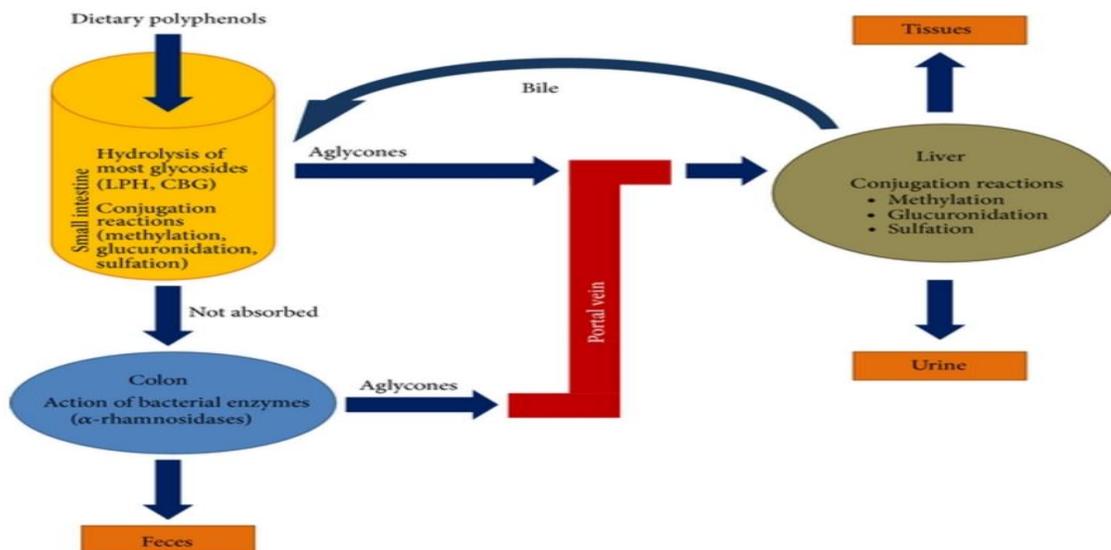


Figure 9: Voies d'absorption et de métabolisme des polyphénols alimentaires et de leurs dérivés chez l'homme [181].

5.3 Propriétés de protection des polyphénols

Les avantages pour la santé des polyphénols sont principalement dus à leur large éventail d'actions biologiques, telles que des actions antioxydantes, anti-inflammatoires, antinéoplasiques, anti-âge, cardioprotectrices, anticancéreuses et antimicrobiennes [154].

5.3.1 Propriétés antioxydantes des polyphénols

Les polyphénols ont souvent été appelés génériquement « antioxydants ». Ils présentent une activité antioxydante plus forte que la vitamine C. Les activités antioxydantes des polyphénols ont été largement attribuées aux structures chimiques particulières (nombre et position des groupes hydroxyle dans la molécule) [154, 182].

Les polyphénols peuvent agir comme antioxydants directement ou indirectement :

5.3.1.1 L'action directe des polyphénols

- Le piégeage des radicaux libres

En faisant don d'un atome d'électron ou d'hydrogène au radical libre, neutralisant les radicaux et devenant eux-mêmes des radicaux stables (moins réactifs), arrêtant ainsi les réactions en chaîne. Comme : **Quercétin** [158] (**Figure 10**).

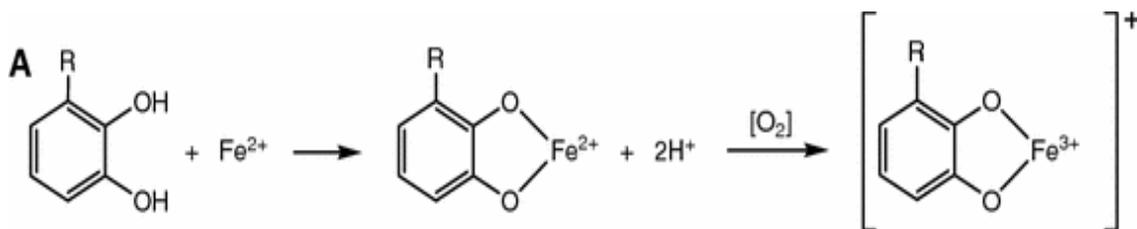


Figure 10: Le piégeage des espèces réactives de l'oxygène ($R\bullet$) par les flavonoïdes[183].

- La chélation des métaux

Après déprotonation à ou au-dessous du pH physiologique, les polyphénols forment des complexes très stables en liant le fer par l'intermédiaire des groupes ortho-dihydroxyl (catéchol) ou ortho-trihydroxyl (gallol) intégrés dans la structure benzénique [184, 185]. En présence d' O_2 , les complexes de (polyphenol- Fe^{2+}) s'oxydent rapidement pour former des complexes (polyphénol- Fe^{3+}) (processus

d'auto-oxydation) qui peuvent entraîner une réduction directe du taux de réaction de Fenton tels : **Flavan-3-ols** [186] (**Figure 11**).

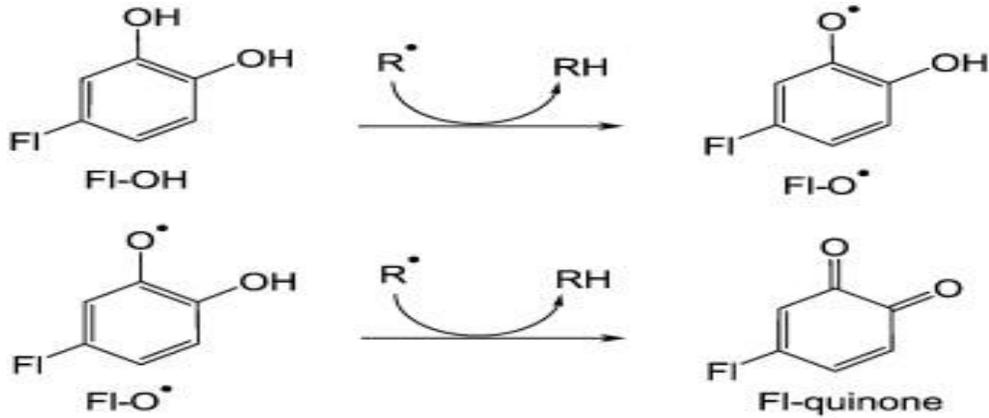


Figure 11: Une coordination de Fe²⁺ par les polyphénols et la réaction subséquente de transfert d'électrons en présence d'oxygène générant le complexe de Fe³⁺-polyphénol [184].

5.3.1.2 L'action indirecte des polyphénols

5.3.1.2.1 Régulation positive des défenses antioxydantes endogènes

- Voie de Keap1 / Nrf2 / ARE

Les polyphénols peuvent interagir avec le récepteur d'aryle hydrocarboné cytosolique (AhR) déclenchant la translocation du facteur nucléaire érythroïde 2-related factor 2 (Nrf2) dans les noyaux et réguler les transcripts médiés par les éléments de réponse antioxydant (ARE) de divers gènes codant pour les enzymes antioxydantes tels les flavonols et les isoflavones [187, 188] (**Figure 12**).

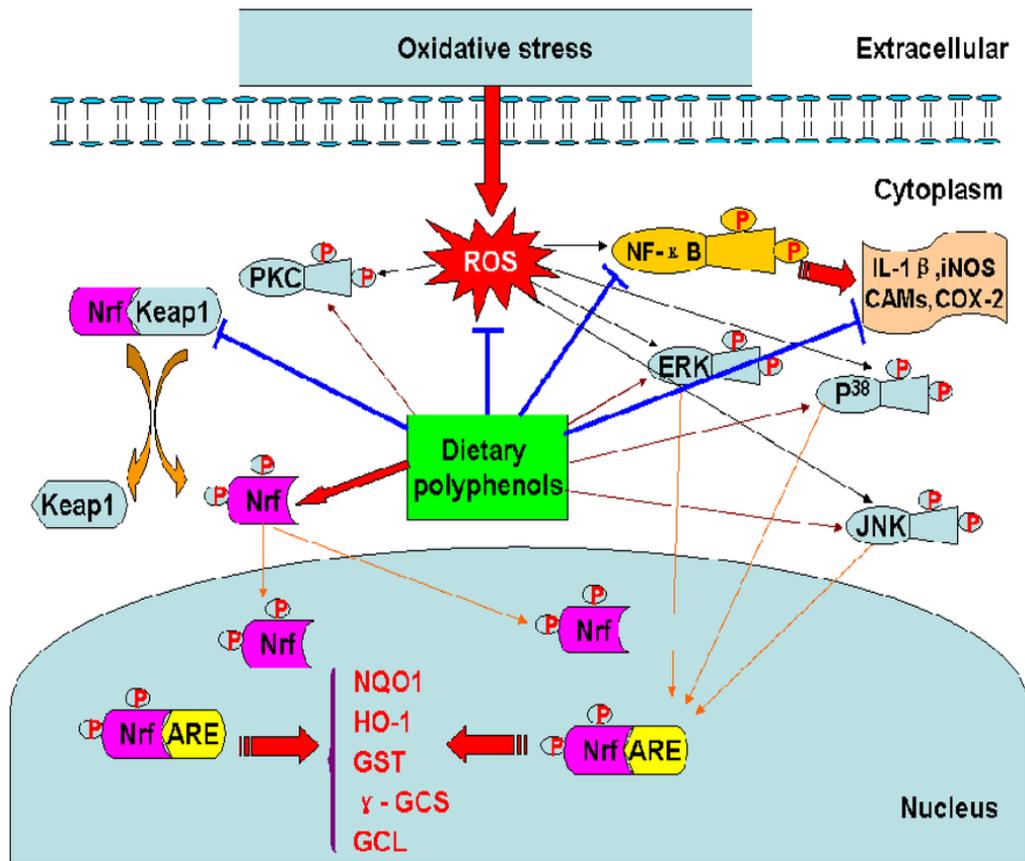


Figure 12: Mécanismes des effets biologiques des polyphénols alimentaires [189].

- 1- Les polyphénols peuvent activer les protéines MAPK (ERK, JNK et p38) qui induisent l'expression médiée par ARE de nombreux gènes antioxydants tel le l'acide chlorogénique[190].
- 2- Les polyphénols sont capables d'alkyler certains résidus Cys de la protéine associée à ECH Kelch-like 1 (Keap1) résultant de la dissociation de Keap1 du Nrf2 et la libération de Nrf2[191].

- **Voie de Sirtuin/FoxO :**

Les polyphénols peuvent stimuler la sirtuin-1 (SIRT1) qui a provoqué une désacétylation du facteur de transcription Forkhead box classe O3 (FOXO3), ce qui entraîne une uprégulation des antioxydants. Comme : **Resveratrol** [192].

- **Inhibition des enzymes qui génèrent des espèces réactives de l'oxygène :**

Tels que la xanthine oxydase (XO), la NADPH oxydase et la synthase d'oxyde nitrique (NOS).
Comme : **Quercetin et Silibin** [88].

- **Co-antioxydants :** Impliqués dans la régénération des vitamines essentielles [193].

5.3.2 Propriétés anti-inflammatoires des polyphénols

Le **tableau 2** récapitule les caractéristiques anti-inflammatoires des polyphénols et les mécanismes anti-inflammatoire sont résumé dans la **Figure 13**.

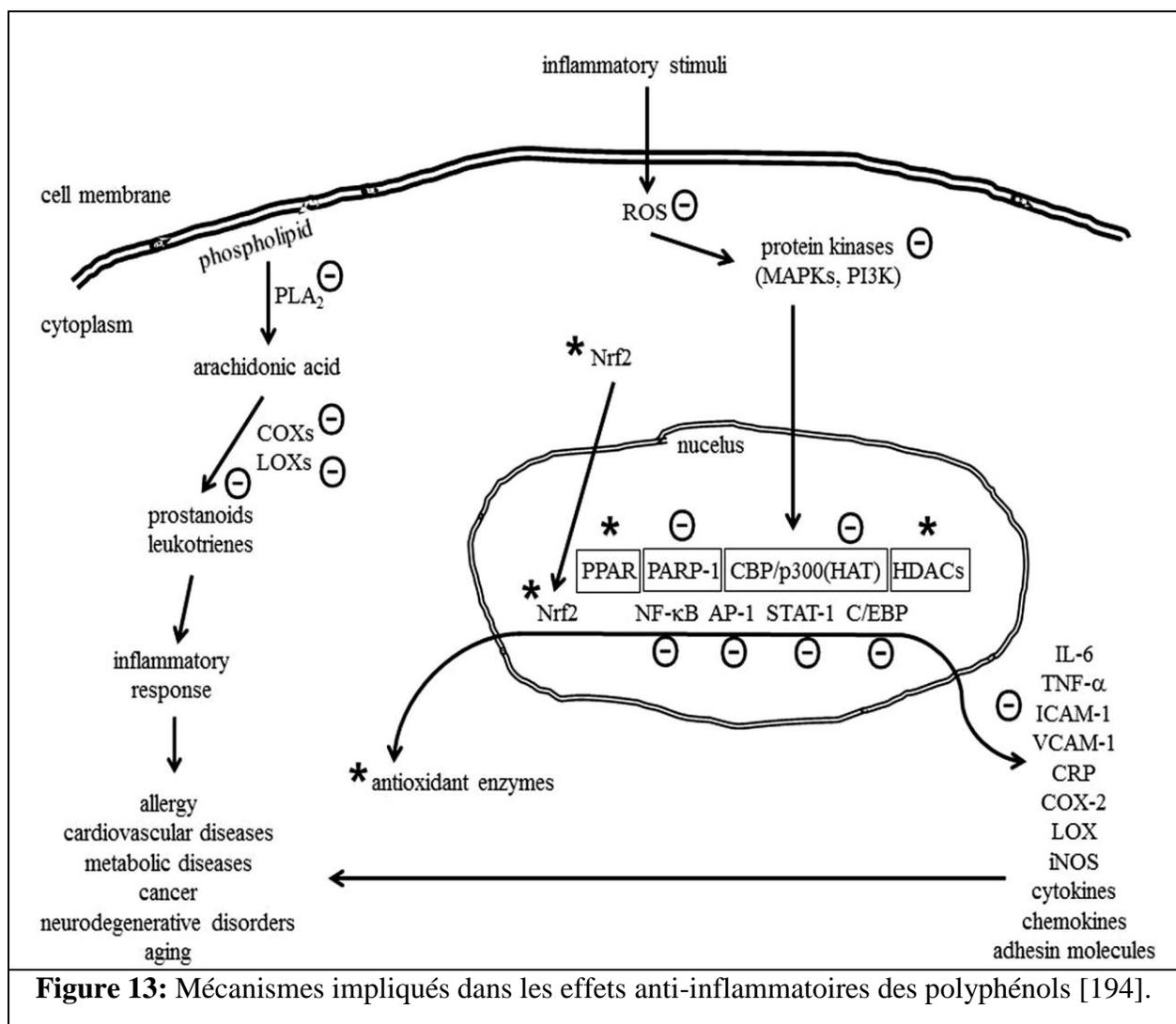


Tableau 2: Propriétés anti-inflammatoires des polyphénols [194-199].

Polyphenols	Cibles	Mode d'action	Conséquences	Références
-Lutéoline -Proanthocyanidine - Morin	PLA2, COX-2, LOX	-Bloquent la phosphorylation de la PLA2 -Réduisent l'expression ou l'activité de la COX-2. -Inhibent la 5-LOX et la 12-LOX	Modulation de métabolisme de l'acide arachidonique et réduction consécutive des concentrations de prostanoïdes et leucotriènes	(Gunawardena <i>et al.</i> 2014 ;
- Kaempférol - Wogonin	iNOS	-Suppriment l'expression et / ou l'activité de iNOS	Inhibition de la production de NO	Gonzalez-Gallego <i>et al.</i> 2014 ; Cardona <i>et al.</i> 2013 ; Kim <i>et al.</i> 2014 ;
-Acides phénoliques dihydroxylés -Catéchines - Baicalin	Cytokines	- Réduisent l'expression et la sécrétion de IL-4, IL-5, IL-6, IL-13, IL-1 β , TNF- α et IFN- γ - Augmentent l'IL-10 et TGF- β	Diminution de la production et les niveaux des molécules pro-inflammatoires et limitation de leurs activités ainsi une augmentation des niveaux des molécules anti-inflammatoires	González <i>et al.</i> 2011 ; Baliga <i>et al.</i> 2014 ;
-Apigénine -Resvératrol - Butein	Chimiokines	- Inhibent l'expression génique de MCP-1, IP-10 et MIP-2 - Diminuent le niveau de sécrétion de IL-8		Shibata <i>et al.</i> 2014)
-Anthocyanine	NF-κB	- Interfèrent avec la dégradation de I κ B - Inhibent la voie de signalisation (TLR / MyD88) - Modifient de cystéine de la sous-unité (p50) affectant sa liaison à l'ADN	Limitation de l'expression d'ICAM-1, iNOS, COX-2, cytokines et chimiokines	
-Génistéine -Daidzéine	STAT-1	- Inhibent la phosphorylation induite par IFN- γ		
-8-prenylkaempferol	AP-1	-Inhibent leur activité de liaison à l'ADN - bloquent son activité en interférant avec la phosphorylation de c-Jun médiée par JNK		

-Acacetin	PI3K, Akt	-Inhibent l'activation de PI3K avec réduction conséquent de la phosphorylation d'Akt	Limitation de l'activation des facteurs de transcription (NF- κ B, AP-1, STAT-1)
- Fisétine	PKC	- Inhibent de manière compétitive la liaison de l'ATP à la PKC	
-Quercétine	MAPK	-Inhibent le JNK, ERK et p38 MAPK	
-Amentoflavone	PPAR	-Augmentent son expression	Inhibition de l'activité des facteurs de transcription (AP-1 et NF- κ B) entraînant une réduction de l'expression des marqueurs pro-inflammatoires (Cytokines, iNOS, COX-2, VCAM-1 et ICAM-1)
-Myricétine -Tricétine -Delphinidine	PARP	-Inhibent la PARP-1. - Réduisent la formation des polymères PAR	Diminution de l'activité de liaison à l'ADN de NF- κ B et la transcription des gènes cibles de NF- κ B
-Chrysin -Galangin -Glabridin	ICAM-1, VCAM-1 et E-selectin	- Inhibent son expression	Diminution d'adhésion et de migration des leucocytes vers les sites de lésion

Partie Expérimentale

1 Matériels et Méthodes

1.1 Matériel expérimental

1.1.1 Matériel végétal

- *Atriplex sp.*

Atriplex est un genre de la famille des *Amaranthaceae* selon la classification phylogénétique, (autrefois appelée *Chenopodiaceae*); ce genre dont le nom vernaculaire « arroche » comprend une centaine d'espèces répartis dans des régions tempérées et chaudes. Le nom *Atriplex* vient du grec ancien *trephein*, signifiant « nourrir » utilisé avec le privatif "a" (non), indiquerait que la plante n'est pas de la nourriture (**Figure 14**).

- **Classification**

Règne : Plantae

Sous-règne : Tracheobionta

Division : Magnoliophyta

Classe : Magnoliopsida

Sous-classe : Caryophyllidae

Ordre : Caryophyllales

Famille : *Chenopodiaceae*

Genre : *Atriplex*



Figure 14: *Atriplex sp.* <http://www.quelleestcetteplante.fr/genres.php?genre=Atriplex>

- Préparation de l'extrait *n*-butanolique

La fraction *n*-butanolique_sélectionnée pour la réalisation de ce travail a été préparée au niveau de l'unité de recherche Valorisation des Ressources Naturelles, Molécules Bioactives et Analyses Physicochimiques et Biologiques (VARENBIOMOL), Département de Chimie, Faculté des Sciences Exactes, Université des Frères Mentouri Constantine 1, par la doctorante Boutaoui Nassima.

1.1.2 Matériel animal

Dans la présente étude, l'évaluation de l'effet modulateur l'extrait *n*-butanolique_d'*Atriplex sp* sur l'RCH a été menée sur un modèle de souris femelles de type *Albinos wistar* de 27 à 31 g de poids corporel, un effectif de 15 souris provenant de l'animalerie de l'institut de Pharmacie.

Afin d'effectuer les protocoles expérimentaux proposés, les souris ont été élevées, après marquage et répartition en lots, dans des cages en polystyrène au sein de l'animalerie de l'université des Frères Mentouri Constantine 1, avec accès libre à l'eau et à la nourriture (aliment bouchon) et un cycle de 12 h lumière/12h obscurité à une température ambiante maintenue à 25 ± 2 °C.

1.2 Induction de l'RCH et répartition des groupes

L'induction de l'RCH chez les souris a été procédée selon le protocole ci-dessous. Après sept jours d'adaptation, les souris sont réparties en 3 groupes de cinq animaux chacun (n=5).

-Groupe 1 : les souris de ce groupe utilisées comme témoins ont reçu quotidiennement par gavage l'eau de robinet durant 7 jours, puis durant les 7 jours succédant elles ont reçu de l'eau de robinet à l'aide du biberon.

-Groupe 2 : l'induction de l'RCH chez les souris de ce groupe a été effectuée par l'administration du DSS (2.5 %) dissout dans l'eau de robinet pendant 7 jours à l'aide du biberon après avoir reçu 7 jours auparavant de l'eau de robinet par gavage.

-Groupe 3 : les souris de ce groupe, ont reçu quotidiennement de l'extrait *n*-BuOH *Atriplex sp*. (200 mg/Kg) pendant 7 jours par gavage. Une demi-heure après le gavage de l'extrait, les souris ont reçu par biberon du DSS (2.5 %) préparé dans l'eau de robinet durant 7 jours (**Figure 15**).

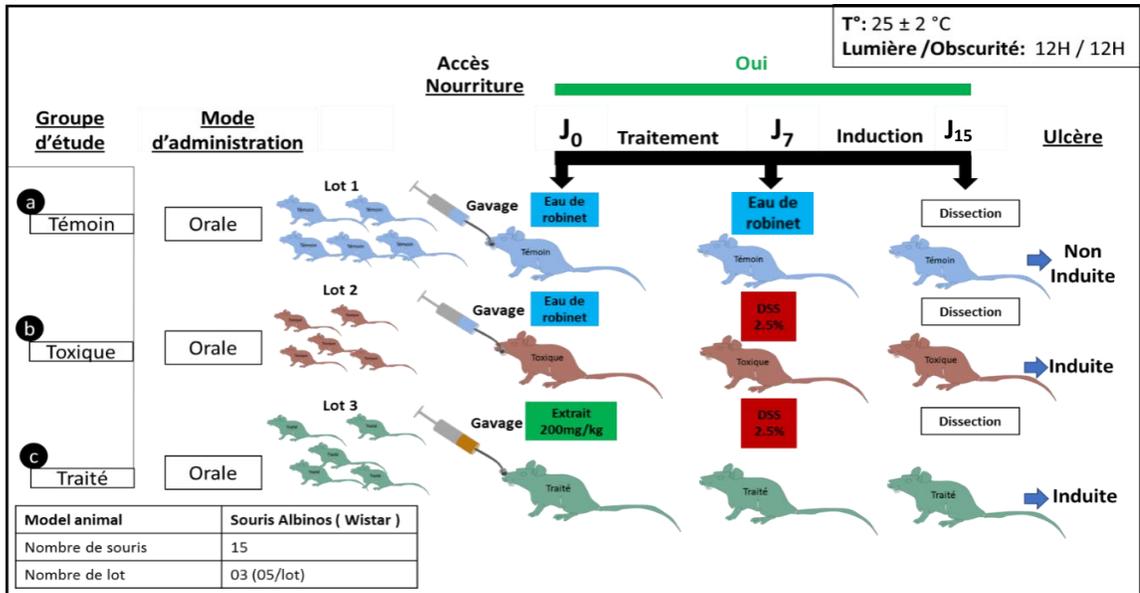


Figure 15: Schéma expérimental et induction de l’RCH chez la souris.

1.3 Analyse macroscopique

Les souris ont été examinés chaque jour pour noter les symptômes de la colite, en enregistrant : le poids des souris, le saignement rectal, et la consistance des fèces. Les diarrhées, étant comme signe issu du traitement des animaux (DSS) ont été évalué en adoptant l’ordre suivant : +++ intense, + légère, --- absence.



a. Gavage



b. Décapitation



c. Dissection



d. Prélèvement du colon et du rectum

Figure 16: Traitements des souris et récupération du colon.

1.4 Analyse biochimique

Le quinzième jour, les souris ont été sacrifiées par décapitation et le sang prélevé fut centrifugé à 4000 tours/min pendant 15 minutes, puis conservé pour le dosage de LDH par colorimétrie en utilisant des Kits du commerce sur un automate multiparamétrique. Les côlons récupérés et préservés pour l'étude macroscopique ont été aussi utilisé par la suite pour l'analyse microscopique et biochimique (LDH, MPO, MDA, et GSH).

1.4.1 Les marqueurs du stress oxydant

-Préparation de la fraction cytosolique

Une fois l'analyse macroscopique est achevée, les colons récupérés sont rincés avec de l'eau physiologique. 0.5 g d'échantillon sont homogénéisés dans 3 mL de solution tampon Tris-EDTA (0,1 mM, pH 7.6) contenant du KCl (1.15 %) puis destinés après centrifugation (12000 tours/min pendant 45 minutes) au dosage du malondialdéhyde (MDA), et du glutathion réduit (GSH).

1.4.1.1 Evaluation de MDA

Le taux de MDA est évalué selon la méthode d'Ohkawa *et al.* (1979). Le dosage est basé sur la formation en milieu acide et chaud (100 °C) d'un complexe de couleur rose entre le MDA et deux molécules d'acide tiobarbiturique (TBA) ayant une absorbance maximale à 535 nm. Le 1,1,3,3-tétraéthoxypropane est utilisé comme standard. Le taux du MDA est exprimé en nmol/g de tissu

1.4.1.2 Evaluation du GSH

Le dosage du glutathion est réalisé en adaptant la méthode d'Ellman (1959). Le principe consiste à scinder la molécule d'acide 5,5'-dithiodis-2-nitrobenzoïque (DTNB) par le GSH et la libération de l'acide thionitrobenzoïque (TNB). Ce dernier, à pH (8-9) présente une absorbance maximale à 412 nm. Le taux du GSH est exprimé en nmol/g de tissu.

1.4.1.3 Evaluation de l'activité de myéloperoxydase (MPO)

L'accumulation des neutrophiles dans les tissus du colon a été mesurée par l'évaluation de l'activité de la myéloperoxydase (MPO). 50-100 mg tissus du colon ont été recueillis et homogénéisés dans 6 mL de solution tampon 50 mmol/L phosphate (pH 6.0) contenant 1 % de hexadecyltriméthylammonium bromide (HTAB). Après la centrifugation (12,000 g; 10 min; 4 °C), l'activité de l'MPO dans les homogénats des colons a été évaluée en mesurant le changement d'absorption à $\lambda=450$ nm en présence d'*O*-dianisidine dihydrochlorure et 0.006 % de H₂O₂ selon le protocole de Bradley *et al.* (1982). L'activité MPO est calculée en utilisant le coefficient d'extinction molaire ($1.13 \times 10^4 \text{ cm}^{-1}\text{M}^{-1}$) de *O*-dianisidine oxydé. Les résultats sont exprimés en U/100 mg de tissu d'où une unité (U) représente la quantité d'enzyme permettant la réduction de 1 μmol H₂O₂ en par minute en H₂O.

1.5 Analyse microscopique

Des petits fragments de colons des souris ont été conservés dans le formaldéhyde (10 %) à pH 7,4 pour l'examen histologique. Les fragments pris du colon ont été inclus dans la paraffine, coupés à 3 μm puis subis une coloration avec l'hématoxyline-éosine (H&E400 x, H&E, 1000 x).

1.6 Analyses statistiques

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm SD et les comparaisons entre les moyennes sont faites par le test « t » de Student. Les différences sont considérées statistiquement significatives au seuil de $p < 0.05$.

RESULTATS

2 Résultats

2.1 Analyse macroscopique

Tableau 3: Aspects macroscopiques du colon chez les souris traitées par l'extrait n-BuOH d'*Atriplex sp* et le DSS.

Groupes	Poids (g)	Longueur du colon (cm)	Diarrhée	Saignement
Control	30.3±4.1	15.4± 2.3	---	----
DSS	27.4±3.2	8.5±3.5	+++	+++
Extrait + DSS	29.1±2.2	12.7±0.3	+	+

-- (absence), +++ intense, + léger

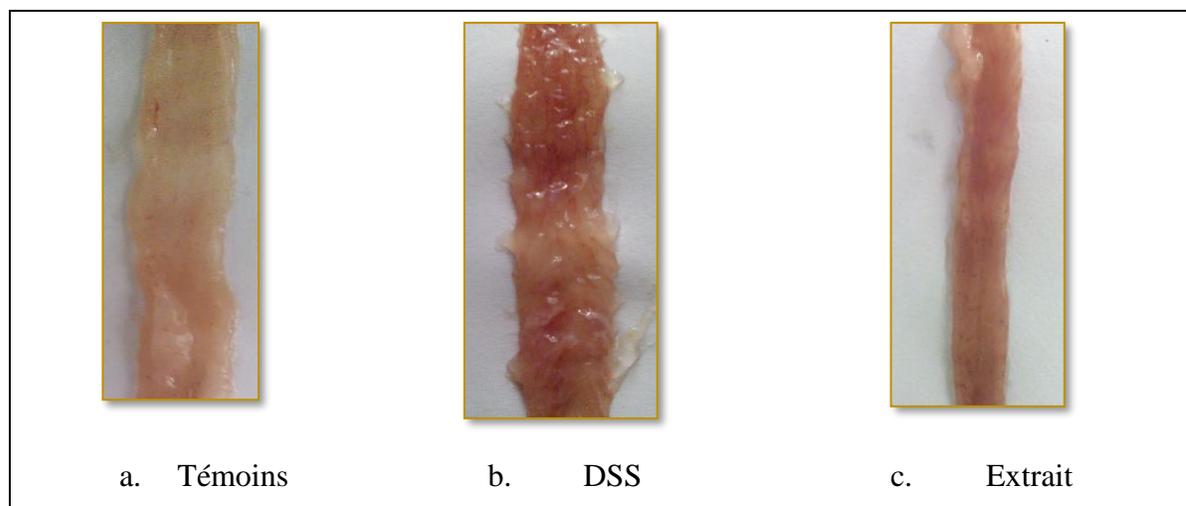


Figure 17: L'aspect macroscopique du colon chez les souris traitées par l'extrait n-BuOH d'*Atriplex sp* et le DSS.

Le groupe des souris recevant une dose de 2.5 % de DSS pendant 7 jours a montré une colite ulcéreuse caractérisée par des diarrhées, des selles ensanglantées et des distensions abdominales. L'administration du DSS se résulta aussi par une perte du poids et un saignement rectal. La longueur du colon de ce groupe a également subi une réduction significative (8.5±3.5 cm) en comparaison avec le groupe contrôle (15.4± 2.3 cm), (Tableau3, Figure 16). Le traitement des souris par l'extrait *n*-

BuOH de *Atriplex sp.* pour une période de 7 jours a réduit clairement les dommages causés par la colite ulcéreuse aiguë induite par le DSS. Ceci se manifesta par un rétablissement significative de la longueur du colon (12.7 ± 0.3) devenue presque analogue à celle observée chez les groupe témoins (Tableau 3).

2.2 Evaluation de LDH

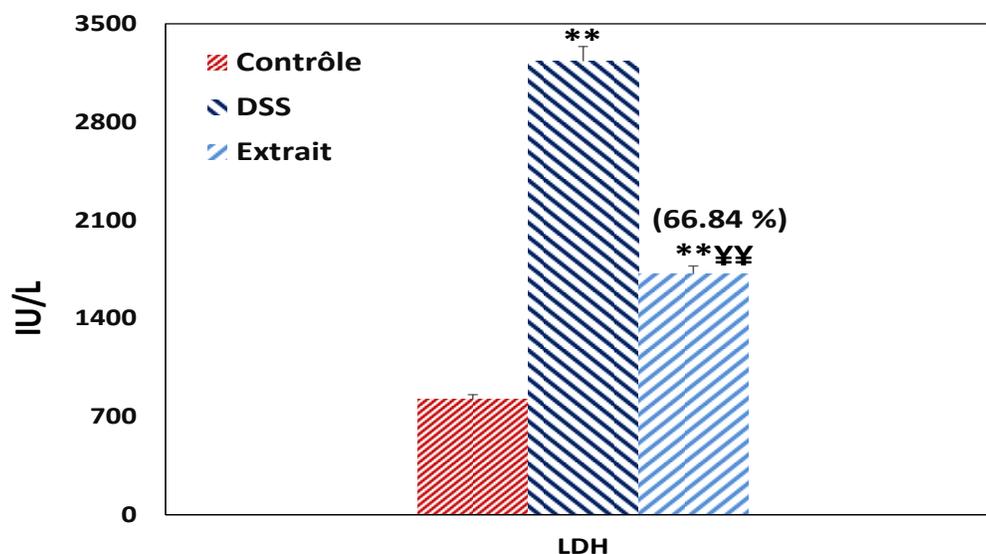


Figure 18: L'effet protecteur d'extrait n-BuOH d'*Atriplex sp.* (200 mg/kg) sur l'expression de l'activité de la LDH chez les souris traitées par le DSS (2.5 %) Les valeurs sont exprimées en termes de moyenne \pm écart type (n=5).

** : comparaison avec le contrôle (*p < 0.05, **p < 0.01).

¥¥ : comparaison avec le DSS , (¥p < 0.05 ¥¥p < 0.01).

Les valeurs entre parenthèse représentent le pourcentage de protection.

L'administration de DSS (2.5 % ; 7 jours) a provoqué chez les souris une augmentation significative (3234.1 ± 104.1 ; $p < 0.01$) de l'LDH par rapport au témoin ($823,5 \pm 33,4$). L'introduction de l'extrait n-BuOH de d' *Atriplex sp.* (200 mg/Kg) chez les souris a diminué significativement (66.84 % ; $p < 0.01$) le taux de l' LDH (**Figure18**).

2.3 Evaluation du statut oxydatif (MDA, GSH) dans la muqueuse colique

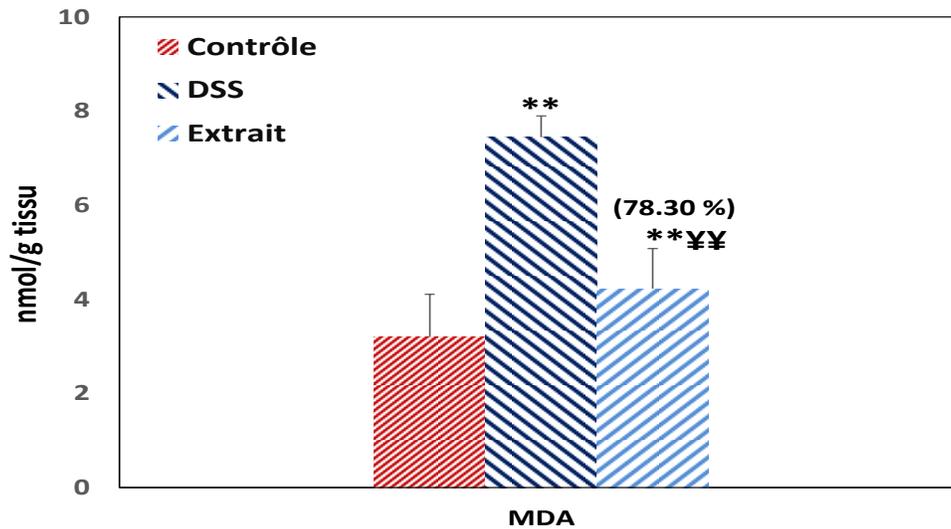


Figure 19: L'effet protecteur d'extrait *n*-BuOH d *Atriplex sp.* (200 mg/kg) sur le taux de MDA chez les souris traitées par DSS (2.5 %).

Les valeurs sont exprimées en termes de moyenne \pm écart type (n=5).

** : comparaison avec le contrôle (*p < 0.05, **p < 0.01).

¥¥ : comparaison avec le DSS, (¥p < 0.05 ¥¥p < 0.01).

Les valeurs entre parenthèse représentent le pourcentage de protection.

L'induction de la colite chez les souris par le DSS a été accompagnée d'une déplétion significative (7.35 ± 1.3 nmol/g tissu; $p < 0.01$) du taux de GSH et associée d'une augmentation significative (7.45 ± 0.45 nmol/g tissu) du taux de l'MDA, marqueur de la peroxydation lipidique, au niveau de la muqueuse colique ; ceci en comparaison avec le groupe contrôle où le taux de GSH était $15,61 \pm 3,8$ nmol/g tissu et celui du MDA était 3.21 ± 0.9 nmol/g tissu. (**Figure 18**). Le traitement des souris avec l'extrait *n*-BuOH d *Atriplex sp.* (200 mg/Kg) a réduit significativement (78.30 %) le taux du MDA et a restauré (71.03 %) le GSH (**Figure 19 et 20**).

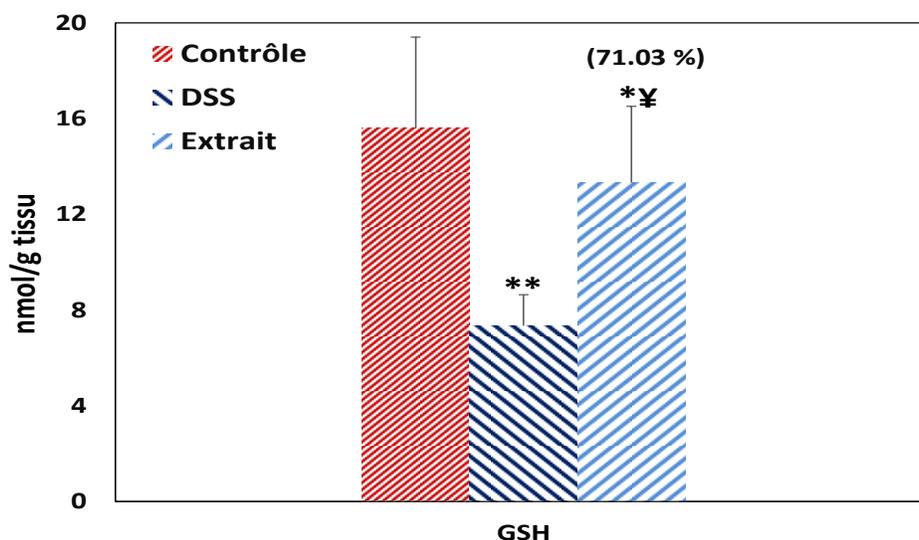


Figure 20: L'effet protecteur d'extrait n-BuOH d'*Atriplex sp.* (200 mg/kg) sur le taux du GSH chez les souris traitées par DSS (2.5 %).

Les valeurs sont exprimées en termes de moyenne \pm écart type (n=5).

** : comparaison avec le contrôle (*p < 0.05, **p < 0.01).

¥¥ : comparaison avec le DSS (¥p < 0.05, ¥¥p < 0.01).

Les valeurs entre parenthèses représentent le pourcentage de protection.

2.4 L'effet de l'extrait sur l'activité MPO

L'activité MPO, utilisée comme marqueur de l'inflammation et indicateur de l'infiltration des neutrophiles au niveau de la muqueuse colique, a significativement (5.62 ± 0.9 U/100 mg tissu) augmentée chez le groupe des souris recevant uniquement le DSS en comparaison avec le groupe contrôle (0.33 ± 0.1 U/100 mg tissu). Cependant, l'administration de n-BuOH d'*Atriplex sp.* (200 mg/kg) a diminué considérablement (66.35 %) l'activité MPO dans la muqueuse colique (**Figure 21**).

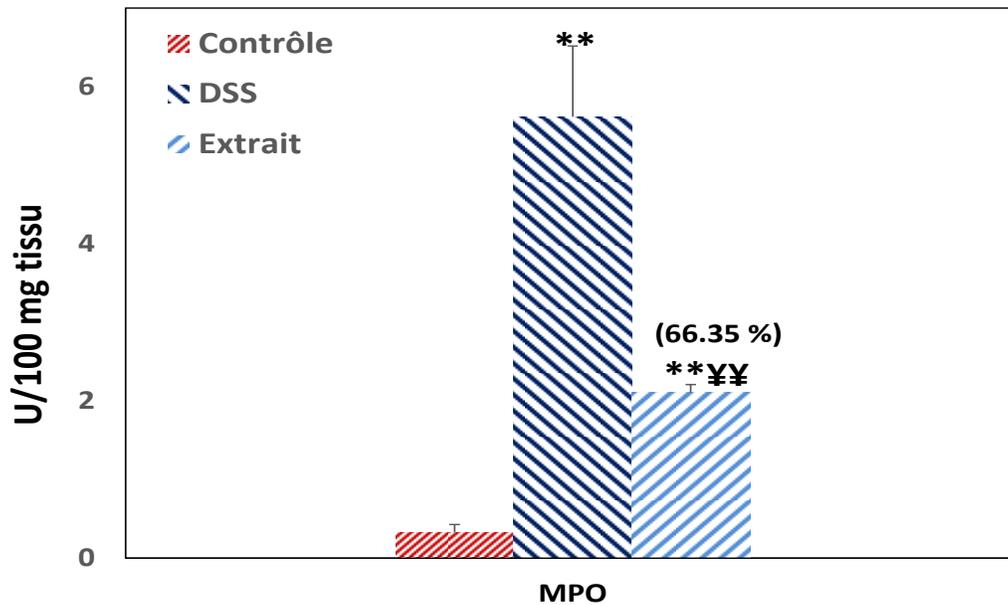


Figure 21: L'effet protecteur d'extrait n-BuOH d'*Atriplex sp.* (200 mg/kg) sur l'expression de l'activité MPO chez les souris par DSS (2.5 %).

Les valeurs sont exprimées en termes de moyenne \pm écart type (n=5).

** : comparaison avec le contrôle (*p < 0.05, **p < 0.01).

¥¥ : comparaison avec l'extrait (¥p < 0.05, ¥¥p < 0.01).

Les valeurs entre parenthèses représentent le pourcentage de protection.

2.5 L'étude microscopique

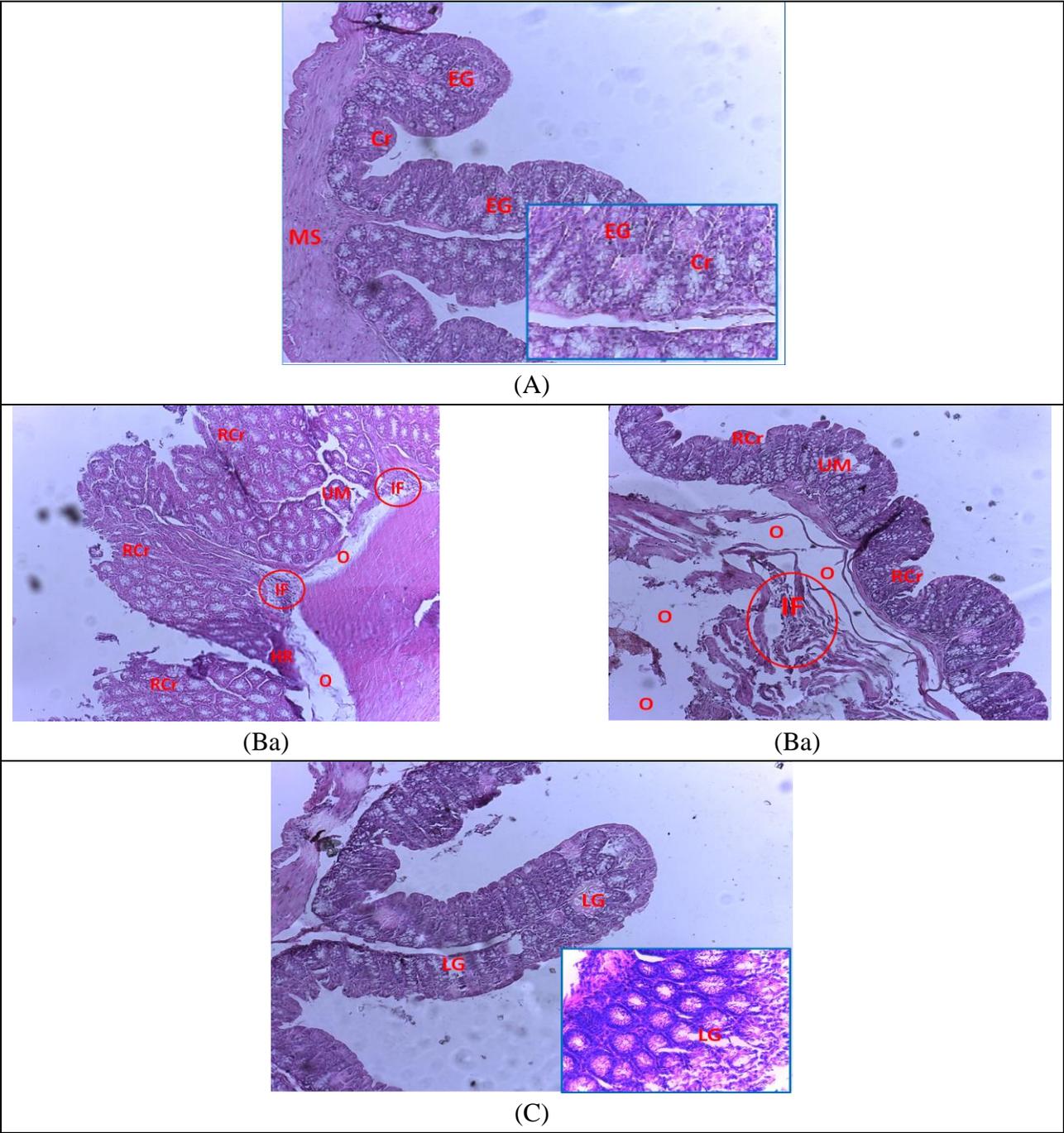


Figure 22: Micrographe d'examen histopathologique du colon des souris traitées par le DSS et d'extrait n-BuOH d'*Atriplex sp.* (200 mg/kg) (H&E,400 x, 1000x).

A : groupe témoin : surface intacte des entérocytes, architecture normale de l'épithélium glandulaire (EG), de la muqueuse (M) et de la sou-muqueuse (SM).

B : groupe traité par le DSS : la couche d'entérocytes de surface est sévèrement altérée. Raccourcissement des cryptes (RCr), ulcération de la muqueuse (UM), zones multifocales d'hémorragie (HR) dans la région de la muqueuse (M), perte d'une portion de l'intégrité de la sous-muqueuse (SM) superficielle, œdème sous-muqueux (O), infiltration cellulaire inflammatoire (IF)

C -groupe traité par l'extrait *n*-BuOH d'*Atriplex sp.*: légère régénération de l'épithélium de surface et des cryptes (LG), atténuation de la sévérité du DSS induisant la colite, réduction de l'œdème et des cellules inflammatoires.

DISCUSSION

3 Discussion

Les MICIs sont le résultat d'un désordre inflammatoire chronique au niveau du tube digestif. Malgré l'existence de plusieurs médicaments destinée pour le traitement des MICIs, jusqu'à aujourd'hui aucun médicament n'a pu atteindre une efficacité curative, modifier l'histoire de la maladie ou maintenir une atténuation stable au fil du temps [200].

Dans notre étude, l'administration de 2,5 % de DSS chez les souris pendant 7 jours a présenté des symptômes indésirables tels qu'une diarrhée sévère, un saignement rectal et une perte de poids corporel, similaires à la colite ulcéreuse humaine. La diarrhée serait due à l'augmentation de la perméabilité des cellules intestinales ou à l'hyperosmolarité due à l'administration de DSS [201]. La perte de poids et le raccourcissement du côlon, qui sont des indicateurs de la gravité de l'inflammation intestinale corrélée avec les changements pathologiques et histologiques, se produisent au cours de la colite [115]. Histologiquement, les sections du côlon de la souris traitée au DSS présentent une réplétion muqueuse et un œdème exsudatif. L'infiltration des neutrophiles a été observée dans la muqueuse et les couches sous-muqueuses.

Le modèle de la colite induite chez la souris par le DSS est similaire à la colite ulcéreuse humaine en termes de caractéristiques histologiques [202]. Dans ce modèle, il est connu que l'administration répétée de DSS induit une atrophie épithéliale, une perte importante de production de mucus, une hyperplasie répandue dans de larges zones de la muqueuse colique, une perte complète de l'épithélium cryptique dans les grandes muqueuses, des abcès cryptiques, des ulcères graves et surtout infiltration de PMN (polymorphonucléaires) dans la muqueuse colique [203]. De plus, du point de vue clinique, les changements morphologiques observés après l'administration chronique de DSS ont été associés à des symptômes cliniques induits par une administration répétée de DSS ressemblant étroitement à une RCH sévère, y compris la diarrhée et l'hémorragie rectale.

L'administration de l'extrait *n*-BuOH d'*Atriplex sp.* avant l'induction de la colite par le DSS chez les souris a montré un ralentissement de l'apparition des signes cliniques des colites tel que les saignements rectal (5^{ème} jour-groupe toxique versus 6^{ème} jour-groupe extrait). Les lésions de la muqueuse colique ont été aussi moins intenses et les ulcérations ont diminué en comparaison avec le groupe toxique.

À partir des observations macroscopiques, on peut déduire que l'extrait *n*-BuOH d'*Atriplex sp.* a pu avoir un effet préventif vis-à-vis l'installation de l'ulcération au niveau du colon et du rectum. Cette observation a été confirmée au niveau microscopique où nous avons également observé une diminution de l'infiltration des cellules inflammatoires et des foyers nécrotiques

Dans le processus du métabolisme énergétique, l'enzyme lactate déshydrogénase joue un rôle central et ses taux élevés dans le cytoplasme des cellules reflètent les dommages cellulaires [204, 205].

Le taux élevé de cette enzyme, après administration de la DSS, a été significativement atténué par l'administration de l'extrait *n*-BuOH d'*Atriplex sp.*; ceci qui pourrait être attribué à son potentiel anti-inflammatoire [206].

La myéloperoxidase est un marqueur d'infiltration des neutrophiles et d'inflammation [207]. Son expression augmente quand il y a une inflammation dans le sang ou les tissus et elle est généralement utilisée pour déterminer la sévérité de l'inflammation dans la muqueuse colique [208, 209]. L'agrégation des lymphocytes et des neutrophiles ainsi que la dégranulation de la MPO est un indicateur d'une inflammation chronique du gros intestin, particulièrement le colon [209].

Dans la présente étude, l'activité MPO a augmenté après le traitement des souris par le DSS. Les résultats sont en concomitance avec des études précédentes où le traitement par le DSS amplifia l'activité de la MPO et contribua à l'inflammation et aux lésions tissulaires dans le côlon [210].

Les neutrophiles jouent un rôle important dans la pathogénèse des maladies inflammatoires, mais leurs implication précise dans la modulation de la colite reste mal connue [211]. La myéloperoxidase est une enzyme trouvée dans les granules azurophiliques des neutrophiles et macrophages. Elle joue un rôle central dans la RCH via la génération d'acide hypochloreux et induit des dommages oxydatifs des lipides et des protéines, qui se résultent en une inflammation et un stress oxydatif dans les tissus coliques [209]. Une augmentation significative de l'activité de cette enzyme a été rapportée par plusieurs études utilisant des colites expérimentales [212, 213].

Dans cette étude, l'administration de l'extrait *n*-BuOH d'*Atriplex sp.*, riche en polyphénols, après l'induction de colite, a conduit à un abaissement de l'activité de la MPO, ceci peut suggérer l'effet protecteur des polyphénols sur l'infiltration des granulocytes coliques.

Afin de mieux investiguer le rôle de notre extrait sur les colites, nous avons procédé à l'évaluation biochimique des paramètres du stress oxydatif (MDA, GSH). Dans la présente étude nous avons noté une réduction significative du taux du GSH accompagnée d'une augmentation de

MDA dans le groupe DSS par rapport au groupe control normal. Cette diminution peut être due à l'inhibition de sa synthèse ou son utilisation excessive par les ROS [214, 215].

Les recherches cliniques et précliniques ont prouvé que le stress oxydatif est un médiateur important de la pathogenèse de la colite ulcéreuse [216, 217]. En plus du statut antioxydant, il est considéré que la colite induite par le DSS peut être partiellement médiée par les métabolites réactifs de l'oxygène cytotoxiques (ROM). Une augmentation de la ROM muqueuse générée par des macrophages et des neutrophiles stimulés ainsi qu'une peroxydation lipidique par des produits ont été rapportées dans des échantillons de biopsie du côlon de patients atteints de colite ulcéreuse [216].

Récemment, il a été observé que l'utilisation des approches alternatives et complémentaires pour gérer les symptômes inflammatoires tels les produits naturels peut améliorer la qualité de vie en empêchant la progression de la maladie par divers mécanismes [218].

Les polyphénols sont des substances bioactives largement présents dans les plantes médicinales [219]. Ils sont connus par leurs effet antioxydant et anti-inflammatoire ainsi que leurs propriétés anti-tumorale [220, 221]. L'utilisation des polyphénols dans le traitement des MICIs a été signalée comme un traitement préventif possible par plusieurs études démontrant un retard perceptible dans le développement de la maladie [222].

Dans les colites, le stress oxydatif se provoque par la production excessive de la MPO et des cytokines pro-inflammatoire, tels que TNF-alpha et IL-6 [223]. Cela pourrait être le résultat d'une déficience du système antioxydant endogène responsable de l'effet scavenger des radicaux libres délétères [224].

De plus, l'inflammation est associée avec le rassemblement et l'activation des phagocytes et leucocytes au niveau de la muqueuse, qui produisent et libèrent une grande quantité d'anion superoxyde et d'autre ERO de manière incontrôlée, engendrant de potentiels dommages cellulaires par l'inhibition des mécanismes de défense [225, 226]. Les taux très élevés des ERO peuvent attaquer et inactiver les enzymes anti-oxydantes empêchant ainsi la neutralisation des ERO. Par conséquent, la diminution significative de la SOD et la CAT par le traitement DSS contribue à la lésion des tissues, similairement au phénotype de la colite chez les patients humains atteints des MICIs [227].

Le glutathion réduit (GSH) est utilisé comme cofacteur par de multiples peroxydases pour détoxifier les peroxydes produits à partir du radical oxygène [228, 229]. Au cours de l'inflammation, le taux de GSH diminue entraînant une grave lésion de la muqueuse du côlon [228]. Le malondialdéhyde est un

marqueur de stress oxydatif et son augmentation provoque une augmentation de la consommation d'enzymes antioxydantes [230].

L'administration de l'extrait n-BuOH d'*Atriplex sp.* pendant sept jours avant l'induction des colites a révélé une augmentation significative du GSH corrélée avec une diminution de la concentration cytosolique de l'MDA au niveau du gros intestin, conférant ainsi un effet protecteur contre la progression des colites.

Ces résultats suggèrent que l'extrait a la capacité d'appauvrir le taux des ERO et d'atténuer les dommages oxydatifs du côlon induits par le DSS chez les souris, probablement en réagissant avec les radicaux libres générés puis neutralisant les radicaux hydroxydes et superoxydes (OH° et O^{2-}) et stoppant la peroxydation lipidique en dégradant les radicaux lipidiques peroxydes. En effet, on suggère que les polyphénols de l'extrait n-BuOH d'*Atriplex sp.* ont empêché le désordre du stress oxydatif produit au cours des colites grâce à leur activité anti-oxydante, permettant ainsi la protection des cellules intestinales et agissant comme un mécanisme de défense contre l'inflammation.

À partir de nos observations macroscopiques, on peut déduire que les polyphénols peuvent avoir un effet préventif envers l'installation de l'ulcération au niveau du colon et rectum. L'effet protecteur des polyphénols sur la RCH a été confirmé par de récentes études expérimentales sur des modèles murins induits par le DSS [231, 232]. Cette suggestion est soutenue par d'autres travaux, étudiant les activités antioxydantes des polyphénols, réalisés sur des modèles *in vivo* et *in vitro* [233], et qui ont rapporté que les polyphénols participent au maintien de l'équilibre redox de l'homéostasie des cellules, ainsi ils peuvent renforcer la survie cellulaire dans des conditions de stress.

Plusieurs études ont révélé que les polyphénols réduisent la colite par différents mécanismes. Medina *et al.* (1996) ont rapporté que dans un modèle d'une dose aiguë de TNBS induisant la colite chez le rat, la quercitrine à des doses de 1 et 5 mg/kg a amélioré les dommages coliques, mais il n'a pas réussi à atténuer la gravité des lésions [234]. Guazelli *et al.*, (2013) ont trouvé également que les doses 1 et 5 mg/kg de quercitrine ont considérablement atténué la colite par rapport au groupe témoin [235]. Yoshioka *et al.*, (2008) ont signalé que l'administration orale de 1 % de procyanidines de pomme avant l'induction de la colite par le DSS a atténué le taux de mortalité et a diminué la perte de poids corporel et le degré de lésion du côlon chez la souris C57BL6 [236]. De même, Skyberg *et al.* (2011) ont trouvé les mêmes résultats en utilisant 1 % des polyphénols issue des pommes [237]. D'Argenio *et al.*, (2012) ont montré que l'administration rectale de polyphénols d'extrait de pomme pendant 14 jours a empêché la colite induite par le TNBS chez des rats *Wistar* et a diminué les dommages

intestinaux macroscopiques et microscopiques [238]. El-Abhar, *et al.*, (2008) ont révélé un effet modulateur de l'extrait de gingembre sur des rats atteints par une colite ulcéreuse [239]. Rasakatla *et al.*, (2016) ont souligné que l'extrait de gingembre améliore la colite ulcéreuse induite chez les rats par l'acide acétique [240].

CONCLUSION

Conclusion

Les causes des MICI ne sont pas complètement conçues et l'étiologie est considérée comme multifactorielle. Dans notre étude, l'administration de 2,5 % de DSS chez les souris pendant 7 jours a provoqué une colite ulcéreuse associées à des symptômes indésirables tels les diarrhées sévères, le saignement rectal et la perte de poids corporel. Similaires à la colite ulcéreuse humaine cette inflammation intestinale induite par le DSS est corrélée avec des changements histologiques tels que la réplétion muqueuse, l'œdème exsudatif et l'infiltration de neutrophiles.

À partir de la visualisation macroscopique, on peut déduire que l'extrait *n*-BuOH d'*Atriplex sp.* a pu avoir un effet préventif vis-à-vis l'installation de l'ulcération au niveau du colon et du rectum. Cette observation a été confirmée au niveau microscopique où nous avons également enregistré une diminution de l'infiltration des cellules inflammatoires et des foyers nécrotiques.

Le taux élevé de la LDH et de l'activité de la MPO, après administration de DSS, ont été significativement atténué par l'administration de l'extrait *n*-BuOH d'*Atriplex sp.*; ceci permet de suggérer l'effet protecteur de l'extrait *n*-BuOH d'*Atriplex sp.* vis-à-vis l'infiltration des granulocytes coliques et les effets nécrotiques.

Le prétraitement par l'extrait *n*-BuOH d'*Atriplex sp.* pendant sept jours avant l'induction des colites a révélé une augmentation significative de GSH corrélée avec une diminution du taux de l'MDA cytosolique au niveau du gros intestin, conférant ainsi un effet antioxydant bloquant la progression des colites.

Conformément à la littérature, les sites d'absorption intestinale des polyphénols se diversifient et ils sont soumis à une conjugaison (métabolisme de phase II) dans l'intestin. Par la suite, ces produits pénètrent dans la circulation sanguine et atteignent le foie, où ils peuvent être soumis encore au métabolisme de la phase II.

Cette étude indique l'utilité de l'extrait *n*-BuOH d'*Atriplex sp.* en tant qu'agent protecteur potentiel contre la RCH aiguë induite par le DSS. L'implication de l'effet antioxydant (restauration du GSH, réduction de l'MDA) et l'effet anti-inflammatoire (réduction de l'MPO et d'infiltration des leucocyte) de l'extrait est suggéré comme des mécanismes probables de la modulation de la physiopathologie de la colite induite par le DSS. Des études ultérieures sont nécessaires pour mieux comprendre le mécanisme exact exercé par les polyphénols dans les colites à l'échelle moléculaire.

Références Bibliographiques

1. V, V.P. and G. C, *Protective effect of marine mangrove Rhizophora apiculata on acetic acid induced experimental colitis by regulating anti-oxidant enzymes, inflammatory mediators and nuclear factor-kappa B subunits*. Int Immunopharmacol, 2014. **18**(1): p. 124-34.
2. Katsanos, K.H. and K.A. Papadakis, *Inflammatory Bowel Disease: Updates on Molecular Targets for Biologics*. Gut Liver, 2017. **11**(4): p. 455-463.
3. Nagarjun, S., et al., *Ameliorative effect of chromium-d-phenylalanine complex on indomethacin-induced inflammatory bowel disease in rats*. Biomed Pharmacother, 2017. **89**: p. 1061-1066.
4. Kim, D.H. and J.H. Cheon, *Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease and Recent Advances in Biologic Therapies*. Immune Netw, 2017. **17**(1): p. 25-40.
5. Pithadia, A.B. and S. Jain, *Treatment of inflammatory bowel disease (IBD)*. Pharmacol Rep, 2011. **63**(3): p. 629-42.
6. Meier, J. and A. Sturm, *Current treatment of ulcerative colitis*. World J Gastroenterol, 2011. **17**(27): p. 3204-12.
7. Ke, F., P.K. Yadav, and L.Z. Ju, *Herbal medicine in the treatment of ulcerative colitis*. Saudi J Gastroenterol, 2012. **18**(1): p. 3-10.
8. Salaritabar, A., et al., *Therapeutic potential of flavonoids in inflammatory bowel disease: A comprehensive review*. World J Gastroenterol, 2017. **23**(28): p. 5097-5114.
9. Marieb, E.N., et al., *Anatomie et physiologie humaines*. 2015.
10. Drake, R.L., et al., *Gray's Anatomie pour les étudiants*. 2010.
11. PR, W., Burkitt, and H.e.d. VG, *Histologie fonctionnelle, manuel et atlas*. 1979, Paris: MEDSI.
12. Fakhoury, M., et al., *Inflammatory bowel disease: clinical aspects and treatments*. J Inflamm Res, 2014. **7**: p. 113-20.
13. Niess, J.H. and H.C. Reinecker, *Lamina propria dendritic cells in the physiology and pathology of the gastrointestinal tract*. Curr Opin Gastroenterol, 2005. **21**(6): p. 687-91.
14. Pickhardt, P.J., et al., *Evaluation of submucosal lesions of the large intestine: part 1. Neoplasms*. Radiographics, 2007. **27**(6): p. 1681-92.
15. Uchida, K. and Y. Kamikawa, *Muscularis mucosae - the forgotten sibling*. J Smooth Muscle Res, 2007. **43**(5): p. 157-77.
16. Bolen, J.W., S.P. Hammar, and M.A. McNutt, *Serosal tissue: reactive tissue as a model for understanding mesotheliomas*. Ultrastruct Pathol, 1987. **11**(2-3): p. 251-62.
17. Phillips, S.F., *Functions of the large bowel: an overview*. Scand J Gastroenterol Suppl, 1984. **93**: p. 1-12.
18. Kiela, P.R. and F.K. Ghishan, *Physiology of Intestinal Absorption and Secretion*. Best Pract Res Clin Gastroenterol, 2016. **30**(2): p. 145-59.
19. Sherwood, L. and F. Ectors, *Physiologie humaine*. 2015, Louvain-la-Neuve: De Boeck.
20. Silbernagl, S., et al., *Atlas de poche de physiologie*. 2017.
21. de Mattos, B.R., et al., *Inflammatory Bowel Disease: An Overview of Immune Mechanisms and Biological Treatments*. Mediators Inflamm, 2015. **2015**: p. 493012.
22. Yantiss, R.K. and R.D. Odze, *Diagnostic difficulties in inflammatory bowel disease pathology*. Histopathology, 2006. **48**(2): p. 116-32.

23. Xavier, R.J. and D.K. Podolsky, *Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease*. Nature, 2007. **448**(7152): p. 427-34.
24. Cosnes, J., et al., *Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases*. Gastroenterology, 2011. **140**(6): p. 1785-94.
25. Liu, T.C. and T.S. Stappenbeck, *Genetics and Pathogenesis of Inflammatory Bowel Disease*. Annu Rev Pathol, 2016. **11**: p. 127-48.
26. Hanauer, S.B., *Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities*. Inflamm Bowel Dis, 2006. **12 Suppl 1**: p. S3-9.
27. Sands, B.E., *Inflammatory bowel disease: past, present, and future*. J Gastroenterol, 2007. **42**(1): p. 16-25.
28. Khor, B., A. Gardet, and R.J. Xavier, *Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease*. Nature, 2011. **474**(7351): p. 307-17.
29. Lewis, J.D., *A review of the epidemiology of inflammatory bowel disease with a focus on diet, infections and antibiotic exposure*. Nestle Nutr Inst Workshop Ser, 2014. **79**: p. 1-18.
30. Chapman-Kiddell, C.A., et al., *Role of diet in the development of inflammatory bowel disease*. Inflamm Bowel Dis, 2010. **16**(1): p. 137-51.
31. Asakura, H., K. Suzuki, and T. Honma, *Recent advances in basic and clinical aspects of inflammatory bowel disease: which steps in the mucosal inflammation should we block for the treatment of inflammatory bowel disease?* World J Gastroenterol, 2007. **13**(15): p. 2145-9.
32. Molodecky, N.A. and G.G. Kaplan, *Environmental risk factors for inflammatory bowel disease*. Gastroenterol Hepatol (N Y), 2010. **6**(5): p. 339-46.
33. Molodecky, N.A., et al., *Challenges associated with identifying the environmental determinants of the inflammatory bowel diseases*. Inflamm Bowel Dis, 2011. **17**(8): p. 1792-9.
34. Molodecky, N.A., et al., *Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review*. Gastroenterology, 2012. **142**(1): p. 46-54.e42; quiz e30.
35. Blanchard, J.F., et al., *Small-area variations and sociodemographic correlates for the incidence of Crohn's disease and ulcerative colitis*. Am J Epidemiol, 2001. **154**(4): p. 328-35.
36. Kappelman, M.D., et al., *The prevalence and geographic distribution of Crohn's disease and ulcerative colitis in the United States*. Clin Gastroenterol Hepatol, 2007. **5**(12): p. 1424-9.
37. Bernstein, C.N., et al., *The epidemiology of inflammatory bowel disease in Canada: a population-based study*. Am J Gastroenterol, 2006. **101**(7): p. 1559-68.
38. Loftus, C.G., et al., *Update on the incidence and prevalence of Crohn's disease and ulcerative colitis in Olmsted County, Minnesota, 1940-2000*. Inflamm Bowel Dis, 2007. **13**(3): p. 254-61.
39. Gismera, C.S. and B.S. Aladren, *Inflammatory bowel diseases: a disease (s) of modern times? Is incidence still increasing?* World J Gastroenterol, 2008. **14**(36): p. 5491-8.
40. Hammada, T., et al., *Aspects épidémiologiques des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin dans une population algérienne*. Vol. 5. 2011.
41. Satsangi, J., et al., *The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications*. Gut, 2006. **55**(6): p. 749-53.
42. Ensari, A., et al., *Morphometric analysis of intestinal mucosa. V. Quantitative histological and immunocytochemical studies of rectal mucosae in gluten sensitivity*. Gut, 1993. **34**(9): p. 1225-9.
43. Soni, S., et al., *Lymphogranuloma venereum proctitis masquerading as inflammatory bowel disease in 12 homosexual men*. Aliment Pharmacol Ther, 2010. **32**(1): p. 59-65.
44. Farmer, R.G., *Long-term prognosis for patients with ulcerative proctosigmoiditis (ulcerative colitis confirmed to the rectum and sigmoid colon)*. J Clin Gastroenterol, 1979. **1**(1): p. 47-50.
45. Karagozian, R. and R. Burakoff, *The role of mesalamine in the treatment of ulcerative colitis*. Ther Clin Risk Manag, 2007. **3**(5): p. 893-903.
46. Hoy, S.M., *Budesonide MMX((R)): a review of its use in patients with mild to moderate ulcerative colitis*. Drugs, 2015. **75**(8): p. 879-86.

47. Neuman, M.G. and R.M. Nanau, *Inflammatory bowel disease: role of diet, microbiota, life style*. *Transl Res*, 2012. **160**(1): p. 29-44.
48. Sartor, R.B., *Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis*. *Nat Clin Pract Gastroenterol Hepatol*, 2006. **3**(7): p. 390-407.
49. Lukas, M., M. Bortlik, and Z. Maratka, *What is the origin of ulcerative colitis? Still more questions than answers*. *Postgrad Med J*, 2006. **82**(972): p. 620-5.
50. Dammann, K., et al., *PAK1 modulates a PPARgamma/NF-kappaB cascade in intestinal inflammation*. *Biochim Biophys Acta*, 2015. **1853**(10 Pt A): p. 2349-60.
51. Ekblom, A., et al., *Perinatal risk factors for inflammatory bowel disease: a case-control study*. *Am J Epidemiol*, 1990. **132**(6): p. 1111-9.
52. Russel, M.G. and R.W. Stockbrugger, *Epidemiology of inflammatory bowel disease: an update*. *Scand J Gastroenterol*, 1996. **31**(5): p. 417-27.
53. van der Wiel-Korstanje, J.A. and K.C. Winkler, *The faecal flora in ulcerative colitis*. *J Med Microbiol*, 1975. **8**(4): p. 491-501.
54. Burke, D.A. and A.T. Axon, *Ulcerative colitis and Escherichia coli with adhesive properties*. *J Clin Pathol*, 1987. **40**(7): p. 782-6.
55. Auer, I.O., et al., *Selected bacterial antibodies in Crohn's disease and ulcerative colitis*. *Scand J Gastroenterol*, 1983. **18**(2): p. 217-23.
56. Farmer, G.W., et al., *Viral investigations in ulcerative colitis and regional enteritis*. *Gastroenterology*, 1973. **65**(1): p. 8-18.
57. Wakefield, A.J., et al., *Detection of herpesvirus DNA in the large intestine of patients with ulcerative colitis and Crohn's disease using the nested polymerase chain reaction*. *J Med Virol*, 1992. **38**(3): p. 183-90.
58. Roediger, W.E., J. Moore, and W. Babidge, *Colonic sulfide in pathogenesis and treatment of ulcerative colitis*. *Dig Dis Sci*, 1997. **42**(8): p. 1571-9.
59. Levine, J., et al., *Fecal hydrogen sulfide production in ulcerative colitis*. *Am J Gastroenterol*, 1998. **93**(1): p. 83-7.
60. Ko, J.K. and K.K. Auyeung, *Inflammatory bowel disease: etiology, pathogenesis and current therapy*. *Curr Pharm Des*, 2014. **20**(7): p. 1082-96.
61. Garud, S. and M.A. Peppercorn, *Ulcerative colitis: current treatment strategies and future prospects*. *Therap Adv Gastroenterol*, 2009. **2**(2): p. 99-108.
62. Furfaro, F., et al., *Overview of biological therapy in ulcerative colitis: current and future directions*. *J Gastrointestin Liver Dis*, 2015. **24**(2): p. 203-13.
63. *Abstracts of the 2009 Advances in Inflammatory Bowel Diseases, Crohn's & Colitis Foundation's National Clinical & Research Conference. December 3-6, 2009. Hollywood, Florida, USA*. *Inflamm Bowel Dis*, 2009. **15 Suppl 2**: p. S1-65.
64. Lee, J.I., et al., *A case of pyoderma gangrenosum with ulcerative colitis treated with mesalazine*. *Ann Dermatol*, 2010. **22**(4): p. 422-5.
65. Feuerstein, J.D. and A.S. Cheifetz, *Ulcerative colitis: epidemiology, diagnosis, and management*. *Mayo Clin Proc*, 2014. **89**(11): p. 1553-63.
66. Ng, S.C., et al., *Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies*. *Lancet*, 2018. **390**(10114): p. 2769-2778.
67. Van Klinken, B.J., et al., *Sulphation and secretion of the predominant secretory human colonic mucin MUC2 in ulcerative colitis*. *Gut*, 1999. **44**(3): p. 387-93.
68. Heller, F., et al., *Interleukin-13 is the key effector Th2 cytokine in ulcerative colitis that affects epithelial tight junctions, apoptosis, and cell restitution*. *Gastroenterology*, 2005. **129**(2): p. 550-64.
69. Ordas, I., et al., *Ulcerative colitis*. *Lancet*, 2012. **380**(9853): p. 1606-19.
70. Gitter, A.H., et al., *Epithelial barrier defects in ulcerative colitis: characterization and quantification by electrophysiological imaging*. *Gastroenterology*, 2001. **121**(6): p. 1320-8.

71. Rahman, A., et al., *Beta-defensin production by human colonic plasma cells: a new look at plasma cells in ulcerative colitis*. *Inflamm Bowel Dis*, 2007. **13**(7): p. 847-55.
72. Rahman, A., et al., *Chronic colitis induces expression of beta-defensins in murine intestinal epithelial cells*. *Clin Exp Immunol*, 2011. **163**(1): p. 123-30.
73. Sartor, R.B., *Microbial influences in inflammatory bowel diseases*. *Gastroenterology*, 2008. **134**(2): p. 577-94.
74. Taurog, J.D., et al., *The germfree state prevents development of gut and joint inflammatory disease in HLA-B27 transgenic rats*. *J Exp Med*, 1994. **180**(6): p. 2359-64.
75. Swidsinski, A., et al., *Mucosal flora in inflammatory bowel disease*. *Gastroenterology*, 2002. **122**(1): p. 44-54.
76. Frank, D.N., et al., *Disease phenotype and genotype are associated with shifts in intestinal-associated microbiota in inflammatory bowel diseases*. *Inflamm Bowel Dis*, 2011. **17**(1): p. 179-84.
77. Balfour Sartor, R., *Enteric Microflora in IBD: Pathogens or Commensals?* *Inflamm Bowel Dis*, 1997. **3**(3): p. 230-5.
78. Kroft, S.H., S.J. Stryker, and M.S. Rao, *Appendiceal involvement as a skip lesion in ulcerative colitis*. *Mod Pathol*, 1994. **7**(9): p. 912-4.
79. Scott, I.S., et al., *Appendiceal inflammation in ulcerative colitis*. *Histopathology*, 1998. **33**(2): p. 168-73.
80. Muller, S., et al., *Activated CD4+ and CD8+ cytotoxic cells are present in increased numbers in the intestinal mucosa from patients with active inflammatory bowel disease*. *Am J Pathol*, 1998. **152**(1): p. 261-8.
81. Ueyama, H., et al., *High Fas ligand expression on lymphocytes in lesions of ulcerative colitis*. *Gut*, 1998. **43**(1): p. 48-55.
82. Simpson, S.J., et al., *Evidence that CD4+, but not CD8+ T cells are responsible for murine interleukin-2-deficient colitis*. *Eur J Immunol*, 1995. **25**(9): p. 2618-25.
83. Bhan, A.K., et al., *Colitis in transgenic and knockout animals as models of human inflammatory bowel disease*. *Immunol Rev*, 1999. **169**: p. 195-207.
84. Fiocchi, C., *Inflammatory bowel disease: etiology and pathogenesis*. *Gastroenterology*, 1998. **115**(1): p. 182-205.
85. Rachmilewitz, D., et al., *Immunostimulatory DNA ameliorates experimental and spontaneous murine colitis*. *Gastroenterology*, 2002. **122**(5): p. 1428-41.
86. Walker, M.R., et al., *Induction of FoxP3 and acquisition of T regulatory activity by stimulated human CD4+CD25- T cells*. *J Clin Invest*, 2003. **112**(9): p. 1437-43.
87. Hu, D., et al., *Analysis of regulatory CD8 T cells in Qa-1-deficient mice*. *Nat Immunol*, 2004. **5**(5): p. 516-23.
88. Joseph, S.V., I. Edirisinghe, and B.M. Burton-Freeman, *Fruit Polyphenols: A Review of Anti-inflammatory Effects in Humans*. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 2016. **56**(3): p. 419-44.
89. Sherwood, E.R. and T. Toliver-Kinsky, *Mechanisms of the inflammatory response*. *Best Pract Res Clin Anaesthesiol*, 2004. **18**(3): p. 385-405.
90. Denson, L.A., *Epithelial Reactive Oxygen Species and Risk for Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease*. *Cell Mol Gastroenterol Hepatol*, 2015. **1**(5): p. 456-457.
91. Bhattacharyya, A., et al., *Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases*. *Physiol Rev*, 2014. **94**(2): p. 329-54.
92. Schieber, M. and N.S. Chandel, *ROS function in redox signaling and oxidative stress*. *Curr Biol*, 2014. **24**(10): p. R453-62.
93. Jena, G., P.P. Trivedi, and B. Sandala, *Oxidative stress in ulcerative colitis: an old concept but a new concern*. *Free Radic Res*, 2012. **46**(11): p. 1339-45.
94. Balmus, I.M., et al., *The implications of oxidative stress and antioxidant therapies in Inflammatory Bowel Disease: Clinical aspects and animal models*. *Saudi J Gastroenterol*, 2016. **22**(1): p. 3-17.

95. Rezaie, A., R.D. Parker, and M. Abdollahi, *Oxidative stress and pathogenesis of inflammatory bowel disease: an epiphenomenon or the cause?* Dig Dis Sci, 2007. **52**(9): p. 2015-21.
96. Akgun, E., et al., *Effects of N-acetylcysteine treatment on oxidative stress in acetic acid-induced experimental colitis in rats.* J Int Med Res, 2005. **33**(2): p. 196-206.
97. Fabia, R., et al., *Acetic acid-induced colitis in the rat: a reproducible experimental model for acute ulcerative colitis.* Eur Surg Res, 1992. **24**(4): p. 211-25.
98. Wera, O., P. Lancellotti, and C. Oury, *The Dual Role of Neutrophils in Inflammatory Bowel Diseases.* J Clin Med, 2016. **5**(12).
99. Bennike, T.B., et al., *Neutrophil Extracellular Traps in Ulcerative Colitis: A Proteome Analysis of Intestinal Biopsies.* Inflamm Bowel Dis, 2015. **21**(9): p. 2052-67.
100. Andersen, V., et al., *Polymorphisms in NF-kappaB, PXR, LXR, PPARgamma and risk of inflammatory bowel disease.* World J Gastroenterol, 2011. **17**(2): p. 197-206.
101. de Almeida, A.B., et al., *Anti-inflammatory intestinal activity of Arctium lappa L. (Asteraceae) in TNBS colitis model.* J Ethnopharmacol, 2013. **146**(1): p. 300-10.
102. Cheon, G.J., et al., *Mechanisms of motility change on trinitrobenzenesulfonic Acid-induced colonic inflammation in mice.* Korean J Physiol Pharmacol, 2012. **16**(6): p. 437-46.
103. Isik, F., et al., *Protective effects of black cumin (Nigella sativa) oil on TNBS-induced experimental colitis in rats.* Dig Dis Sci, 2011. **56**(3): p. 721-30.
104. Morris, G.P., et al., *Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon.* Gastroenterology, 1989. **96**(3): p. 795-803.
105. Elson, C.O., et al., *Experimental models of inflammatory bowel disease.* Gastroenterology, 1995. **109**(4): p. 1344-67.
106. Yu, Q., et al., *Effects of sinomenine on the expression of microRNA-155 in 2,4,6-trinitrobenzenesulfonic acid-induced colitis in mice.* PLoS One, 2013. **8**(9): p. e73757.
107. Neurath, M.F., et al., *Antibodies to interleukin 12 abrogate established experimental colitis in mice.* J Exp Med, 1995. **182**(5): p. 1281-90.
108. Boirivant, M., et al., *Oxazolone colitis: A murine model of T helper cell type 2 colitis treatable with antibodies to interleukin 4.* J Exp Med, 1998. **188**(10): p. 1929-39.
109. da Silva, M.S., et al., *Anti-inflammatory intestinal activity of Abarema cochliacarpus (Gomes) Barneby & Grimes in TNBS colitis model.* J Ethnopharmacol, 2010. **128**(2): p. 467-75.
110. Ikeda, M., et al., *Simvastatin attenuates trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis, but not oxazolone-induced colitis.* Dig Dis Sci, 2008. **53**(7): p. 1869-75.
111. Takagi, T., et al., *Inhalation of carbon monoxide ameliorates TNBS-induced colitis in mice through the inhibition of TNF-alpha expression.* Dig Dis Sci, 2010. **55**(10): p. 2797-804.
112. Dohi, T., et al., *Mice deficient in Th1- and Th2-type cytokines develop distinct forms of hapten-induced colitis.* Gastroenterology, 2000. **119**(3): p. 724-33.
113. Jurjus, A.R., N.N. Khoury, and J.M. Reimund, *Animal models of inflammatory bowel disease.* J Pharmacol Toxicol Methods, 2004. **50**(2): p. 81-92.
114. Gaudio, E., et al., *Dextran sulfate sodium (DSS) colitis in rats: clinical, structural, and ultrastructural aspects.* Dig Dis Sci, 1999. **44**(7): p. 1458-75.
115. Okayasu, I., et al., *A novel method in the induction of reliable experimental acute and chronic ulcerative colitis in mice.* Gastroenterology, 1990. **98**(3): p. 694-702.
116. Tran, C.D., et al., *The role of zinc and metallothionein in the dextran sulfate sodium-induced colitis mouse model.* Dig Dis Sci, 2007. **52**(9): p. 2113-21.
117. Perse, M. and A. Cerar, *Dextran sodium sulphate colitis mouse model: traps and tricks.* J Biomed Biotechnol, 2012. **2012**: p. 718617.
118. Geier, M.S., et al., *Small-intestinal manifestations of dextran sulfate sodium consumption in rats and assessment of the effects of Lactobacillus fermentum BR11.* Dig Dis Sci, 2009. **54**(6): p. 1222-8.

119. Ohtsuka, Y. and I.R. Sanderson, *Dextran sulfate sodium-induced inflammation is enhanced by intestinal epithelial cell chemokine expression in mice*. *Pediatr Res*, 2003. **53**(1): p. 143-7.
120. Dharmani, P., P. Leung, and K. Chadee, *Tumor necrosis factor-alpha and Muc2 mucin play major roles in disease onset and progression in dextran sodium sulphate-induced colitis*. *PLoS One*, 2011. **6**(9): p. e25058.
121. Andujar, I., et al., *Beneficial effect of shikonin on experimental colitis induced by dextran sulfate sodium in BALB/c mice*. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2012. **2012**: p. 271606.
122. Dieleman, L.A., et al., *Chronic experimental colitis induced by dextran sulphate sodium (DSS) is characterized by Th1 and Th2 cytokines*. *Clin Exp Immunol*, 1998. **114**(3): p. 385-91.
123. Melgar, S., A. Karlsson, and E. Michaelsson, *Acute colitis induced by dextran sulfate sodium progresses to chronicity in C57BL/6 but not in BALB/c mice: correlation between symptoms and inflammation*. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 2005. **288**(6): p. G1328-38.
124. Morgan, M.E., et al., *New perspective on dextran sodium sulfate colitis: antigen-specific T cell development during intestinal inflammation*. *PLoS One*, 2013. **8**(7): p. e69936.
125. Dong, F., et al., *Systemic responses of mice to dextran sulfate sodium-induced acute ulcerative colitis using 1H NMR spectroscopy*. *J Proteome Res*, 2013. **12**(6): p. 2958-66.
126. Michel, V., et al., *Choline transport for phospholipid synthesis*. *Exp Biol Med (Maywood)*, 2006. **231**(5): p. 490-504.
127. Poritz, L.S., et al., *Loss of the tight junction protein ZO-1 in dextran sulfate sodium induced colitis*. *J Surg Res*, 2007. **140**(1): p. 12-9.
128. Kojima, R., et al., *Oxazolone-induced colitis in BALB/C mice: a new method to evaluate the efficacy of therapeutic agents for ulcerative colitis*. *J Pharmacol Sci*, 2004. **96**(3): p. 307-13.
129. Engel, M.A., et al., *Opposite effects of substance P and calcitonin gene-related peptide in oxazolone colitis*. *Dig Liver Dis*, 2012. **44**(1): p. 24-9.
130. Charles, P.C., et al., *Cytokine, chemokine and chemokine receptor mRNA expression in different strains of normal mice: implications for establishment of a Th1/Th2 bias*. *J Neuroimmunol*, 1999. **100**(1-2): p. 64-73.
131. MacPherson, B.R. and C.J. Pfeiffer, *Experimental production of diffuse colitis in rats*. *Digestion*, 1978. **17**(2): p. 135-50.
132. Noa, M., et al., *Effect of D-002 on acetic acid-induced colitis in rats at single and repeated doses*. *Pharmacol Res*, 2000. **41**(4): p. 391-5.
133. Sasaki, S., et al., *Prostaglandin E2 inhibits lesion formation in dextran sodium sulphate-induced colitis in rats and reduces the levels of mucosal inflammatory cytokines*. *Scand J Immunol*, 2000. **51**(1): p. 23-8.
134. Gonzalez, R., et al., *Anti-inflammatory activity of phycocyanin extract in acetic acid-induced colitis in rats*. *Pharmacol Res*, 1999. **39**(1): p. 55-9.
135. Gorgulu, S., et al., *Hyperbaric oxygen enhances the efficiency of 5-aminosalicylic acid in acetic acid-induced colitis in rats*. *Dig Dis Sci*, 2006. **51**(3): p. 480-7.
136. Nakhai, L.A., et al., *Benefits of Zataria multiflora Boiss in Experimental Model of Mouse Inflammatory Bowel Disease*. *Evid Based Complement Alternat Med*, 2007. **4**(1): p. 43-50.
137. Hartmann, R.M., et al., *Effect of Boswellia serrata on antioxidant status in an experimental model of colitis rats induced by acetic acid*. *Dig Dis Sci*, 2012. **57**(8): p. 2038-44.
138. Mizoguchi, A., *Animal models of inflammatory bowel disease*. *Prog Mol Biol Transl Sci*, 2012. **105**: p. 263-320.
139. Daneshmand, A., et al., *Protective effects of lithium on acetic acid-induced colitis in rats*. *Dig Dis Sci*, 2009. **54**(9): p. 1901-7.
140. Closa, D. and E. Folch-Puy, *Oxygen free radicals and the systemic inflammatory response*. *IUBMB Life*, 2004. **56**(4): p. 185-91.

141. Kaplan, A.P., A.B. Kay, and K.F. Austen, *A prealbumin activator of prekallikrein. 3. Appearance of chemotactic activity for human neutrophils by the conversion of human prekallikrein to kallikrein.* J Exp Med, 1972. **135**(1): p. 81-97.
142. Stadnicki, A., et al., *Selective plasma kallikrein inhibitor attenuates acute intestinal inflammation in Lewis rat.* Dig Dis Sci, 1996. **41**(5): p. 912-20.
143. McCall, R.D., et al., *Tissue interleukin 1 and interleukin-1 receptor antagonist expression in enterocolitis in resistant and susceptible rats.* Gastroenterology, 1994. **106**(4): p. 960-72.
144. Yamada, T., et al., *Mucosal injury and inflammation in a model of chronic granulomatous colitis in rats.* Gastroenterology, 1993. **104**(3): p. 759-71.
145. Moyana, T.N. and J.M. Lalonde, *Carrageenan-induced intestinal injury in the rat--a model for inflammatory bowel disease.* Ann Clin Lab Sci, 1990. **20**(6): p. 420-6.
146. Pricolo, V.E., et al., *Effects of lambda-carrageenan induced experimental enterocolitis on splenocyte function and nitric oxide production.* J Surg Res, 1996. **66**(1): p. 6-11.
147. Marcus, R. and J. Watt, *Colonic ulceration in young rats fed degraded carrageenan.* Lancet, 1971. **2**(7727): p. 765-6.
148. Watt, J. and R. Marcus, *Experimental ulcerative disease of the colon in animals.* Gut, 1973. **14**(6): p. 506-10.
149. Moyana, T. and J.M. Lalonde, *Carrageenan-induced intestinal injury: possible role of oxygen free radicals.* Ann Clin Lab Sci, 1991. **21**(4): p. 258-63.
150. Gross, V., et al., *Free radicals in inflammatory bowel diseases pathophysiology and therapeutic implications.* Hepatogastroenterology, 1994. **41**(4): p. 320-7.
151. Benard, C., et al., *Degraded carrageenan causing colitis in rats induces TNF secretion and ICAM-1 upregulation in monocytes through NF-kappaB activation.* PLoS One, 2010. **5**(1): p. e8666.
152. Faucheron, J.L. and R. Parc, *Non-steroidal anti-inflammatory drug-induced colitis.* Int J Colorectal Dis, 1996. **11**(2): p. 99-101.
153. Klein, A. and R. Eliakim, *Non Steroidal Anti-Inflammatory Drugs and Inflammatory Bowel Disease.* Pharmaceuticals (Basel), 2010. **3**(4): p. 1084-1092.
154. Hussain, T., et al., *Oxidative Stress and Inflammation: What Polyphenols Can Do for Us?* Oxid Med Cell Longev, 2016. **2016**: p. 7432797.
155. Hardman, W.E., *Diet components can suppress inflammation and reduce cancer risk.* Nutr Res Pract, 2014. **8**(3): p. 233-40.
156. Mattera, R., et al., *Effects of Polyphenols on Oxidative Stress-Mediated Injury in Cardiomyocytes.* Nutrients, 2017. **9**(5).
157. Pandey, K.B. and S.I. Rizvi, *Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease.* Oxid Med Cell Longev, 2009. **2**(5): p. 270-8.
158. Tsao, R., *Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols.* Nutrients, 2010. **2**(12): p. 1231-46.
159. Mandal, S.M., D. Chakraborty, and S. Dey, *Phenolic acids act as signaling molecules in plant-microbe symbioses.* Plant Signal Behav, 2010. **5**(4): p. 359-68.
160. Mattila, P., J. Hellstrom, and R. Torronen, *Phenolic acids in berries, fruits, and beverages.* J Agric Food Chem, 2006. **54**(19): p. 7193-9.
161. Del Rio, D., et al., *Dietary (poly)phenolics in human health: structures, bioavailability, and evidence of protective effects against chronic diseases.* Antioxid Redox Signal, 2013. **18**(14): p. 1818-92.
162. Jeandet, P., et al., *Biosynthesis, metabolism, molecular engineering, and biological functions of stilbene phytoalexins in plants.* Biofactors, 2010. **36**(5): p. 331-41.
163. Parage, C., et al., *Structural, functional, and evolutionary analysis of the unusually large stilbene synthase gene family in grapevine.* Plant Physiol, 2012. **160**(3): p. 1407-19.
164. Schroder, J. and G. Schroder, *Stilbene and chalcone synthases: related enzymes with key functions in plant-specific pathways.* Z Naturforsch C, 1990. **45**(1-2): p. 1-8.

165. Semba, R.D., et al., *Resveratrol levels and all-cause mortality in older community-dwelling adults*. JAMA Intern Med, 2014. **174**(7): p. 1077-84.
166. Lamblin, F., et al., [*Interest of lignans in prevention and treatment of cancers*]. Med Sci (Paris), 2008. **24**(5): p. 511-9.
167. Milder, I.E., et al., *Lignan contents of Dutch plant foods: a database including lariciresinol, pinoresinol, secoisolariciresinol and matairesinol*. Br J Nutr, 2005. **93**(3): p. 393-402.
168. Teng, H. and L. Chen, *Polyphenols and Bioavailability: an update*. Crit Rev Food Sci Nutr, 2018: p. 0.
169. Brown, J.E., et al., *Structural dependence of flavonoid interactions with Cu²⁺ ions: implications for their antioxidant properties*. Biochem J, 1998. **330 (Pt 3)**: p. 1173-8.
170. Gee, J.M., et al., *Quercetin glucosides interact with the intestinal glucose transport pathway*. Free Radic Biol Med, 1998. **25**(1): p. 19-25.
171. Day, A.J., et al., *Dietary flavonoid and isoflavone glycosides are hydrolysed by the lactase site of lactase phlorizin hydrolase*. FEBS Lett, 2000. **468**(2-3): p. 166-70.
172. Lambert, N., et al., *Purification of cytosolic beta-glucosidase from pig liver and its reactivity towards flavonoid glycosides*. Biochim Biophys Acta, 1999. **1435**(1-2): p. 110-6.
173. Manach, C., et al., *Polyphenols: food sources and bioavailability*. Am J Clin Nutr, 2004. **79**(5): p. 727-47.
174. Schneider, H., et al., *Anaerobic transformation of quercetin-3-glucoside by bacteria from the human intestinal tract*. Arch Microbiol, 1999. **171**(2): p. 81-91.
175. Konishi, Y. and S. Kobayashi, *Transepithelial transport of chlorogenic acid, caffeic acid, and their colonic metabolites in intestinal caco-2 cell monolayers*. J Agric Food Chem, 2004. **52**(9): p. 2518-26.
176. Pandareesh, M.D., R.B. Mythri, and M.M. Srinivas Bharath, *Bioavailability of dietary polyphenols: Factors contributing to their clinical application in CNS diseases*. Neurochem Int, 2015. **89**: p. 198-208.
177. Marin, L., et al., *Bioavailability of dietary polyphenols and gut microbiota metabolism: antimicrobial properties*. Biomed Res Int, 2015. **2015**: p. 905215.
178. Landete, J.M., *Updated knowledge about polyphenols: functions, bioavailability, metabolism, and health*. Crit Rev Food Sci Nutr, 2012. **52**(10): p. 936-48.
179. Williamson, G., *The role of polyphenols in modern nutrition*. Nutr Bull, 2017. **42**(3): p. 226-235.
180. Stevens, J.F. and C.S. Maier, *The Chemistry of Gut Microbial Metabolism of Polyphenols*. Phytochem Rev, 2016. **15**(3): p. 425-444.
181. Fernandez-Arroyo, S., et al., *Managing hypertension by polyphenols*. Planta Med, 2015. **81**(8): p. 624-9.
182. Guo, W., E. Kong, and M. Meydani, *Dietary polyphenols, inflammation, and cancer*. Nutr Cancer, 2009. **61**(6): p. 807-10.
183. Prochazkova, D., I. Bousova, and N. Wilhelmova, *Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids*. Fitoterapia, 2011. **82**(4): p. 513-23.
184. Perron, N.R. and J.L. Brumaghim, *A review of the antioxidant mechanisms of polyphenol compounds related to iron binding*. Cell Biochem Biophys, 2009. **53**(2): p. 75-100.
185. Iglesias, J., et al., *Contribution of galloylation and polymerization to the antioxidant activity of polyphenols in fish lipid systems*. J Agric Food Chem, 2010. **58**(12): p. 7423-31.
186. Rahman, I., *Dietary polyphenols mediated regulation of oxidative stress and chromatin remodeling in inflammation*. Nutr Rev, 2008. **66 Suppl 1**: p. S42-5.
187. Deshmukh, P., et al., *The Keap1-Nrf2 pathway: promising therapeutic target to counteract ROS-mediated damage in cancers and neurodegenerative diseases*. Biophys Rev, 2017. **9**(1): p. 41-56.
188. Scapagnini, G., et al., *Modulation of Nrf2/ARE pathway by food polyphenols: a nutritional neuroprotective strategy for cognitive and neurodegenerative disorders*. Mol Neurobiol, 2011. **44**(2): p. 192-201.

189. Han, X., T. Shen, and H. Lou, *Dietary Polyphenols and Their Biological Significance*. International Journal of Molecular Sciences, 2007. **8**(9): p. 950-988.
190. Son, D.O., H. Satsu, and M. Shimizu, *Histidine inhibits oxidative stress- and TNF-alpha-induced interleukin-8 secretion in intestinal epithelial cells*. FEBS Lett, 2005. **579**(21): p. 4671-7.
191. Kurutas, E.B., *The importance of antioxidants which play the role in cellular response against oxidative/nitrosative stress: current state*. Nutr J, 2016. **15**(1): p. 71.
192. Carrasco-Pozo, C., M. Gotteland, and H. Speisky, *Protection by apple peel polyphenols against indometacin-induced oxidative stress, mitochondrial damage and cytotoxicity in Caco-2 cells*. J Pharm Pharmacol, 2010. **62**(7): p. 943-50.
193. Scalbert, A., I.T. Johnson, and M. Saltmarsh, *Polyphenols: antioxidants and beyond*. Am J Clin Nutr, 2005. **81**(1 Suppl): p. 215s-217s.
194. Kim, J., K.W. Lee, and H.J. Lee, *Chapter 29 - Polyphenols Suppress and Modulate Inflammation: Possible Roles in Health and Disease*, in *Polyphenols in Human Health and Disease*. 2014, Academic Press: San Diego. p. 393-408.
195. Gunawardena, D., S. Govindaraghavan, and G. Münch, *Chapter 30 - Anti-Inflammatory Properties of Cinnamon Polyphenols and their Monomeric Precursors*, in *Polyphenols in Human Health and Disease*. 2014, Academic Press: San Diego. p. 409-425.
196. González-Gallego, J., et al., *Chapter 32 - Anti-Inflammatory and Immunomodulatory Properties of Dietary Flavonoids*, in *Polyphenols in Human Health and Disease*. 2014, Academic Press: San Diego. p. 435-452.
197. Cardona, F., et al., *Benefits of polyphenols on gut microbiota and implications in human health*. The Journal of Nutritional Biochemistry, 2013. **24**(8): p. 1415-1422.
198. Baliga, M.S., et al., *Chapter 50 - Polyphenols in the Prevention of Ulcerative Colitis: Past, Present and Future*, in *Polyphenols in Human Health and Disease*. 2014, Academic Press: San Diego. p. 655-663.
199. Shibata, T., et al., *Toll-like receptors as a target of food-derived anti-inflammatory compounds*. J Biol Chem, 2014. **289**(47): p. 32757-72.
200. Hanauer, S.B. and W. Sandborn, *Management of Crohn's disease in adults*. Am J Gastroenterol, 2001. **96**(3): p. 635-43.
201. Schwartz, L., et al., *Hyperosmotic stress contributes to mouse colonic inflammation through the methylation of protein phosphatase 2A*. Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol, 2008. **295**(5): p. G934-41.
202. Manicassamy, S. and I. Manoharan, *Mouse models of acute and chronic colitis*. Methods Mol Biol, 2014. **1194**: p. 437-48.
203. Erben, U., et al., *A guide to histomorphological evaluation of intestinal inflammation in mouse models*. Int J Clin Exp Pathol, 2014. **7**(8): p. 4557-76.
204. Kandhare, A.D., et al., *Glycosides Based Standardized Fenugreek Seed Extract Ameliorates Bleomycin-induced Liver Fibrosis in Rats Via Modulation of Endogenous Enzymes*. Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences, 2017. **9**(3): p. 185-194.
205. Kandhare, A.D., et al., *Elucidation of molecular mechanism involved in neuroprotective effect of Coenzyme Q10 in alcohol-induced neuropathic pain*. Fundam Clin Pharmacol, 2013. **27**(6): p. 603-22.
206. Gopu, B., et al., *Protective role of curcumin and flunixin against acetic-acid induced IBD via modulating inflammatory mediators and cytokine profile in rats*. Vol. 34. 2015.
207. Wang, S.Y., et al., *Effects of initiating time and dosage of Panax notoginseng on mucosal microvascular injury in experimental colitis*. World J Gastroenterol, 2017. **23**(47): p. 8308-8320.
208. Klebanoff, S.J., *Myeloperoxidase: friend and foe*. J Leukoc Biol, 2005. **77**(5): p. 598-625.
209. Mantovani, A., et al., *Macrophage control of inflammation: negative pathways of regulation of inflammatory cytokines*. Novartis Found Symp, 2001. **234**: p. 120-31; discussion 131-5.

210. Dai, Y.C., et al., *Jianpi Qingchang decoction regulates intestinal motility of dextran sulfate sodium-induced colitis through reducing autophagy of interstitial cells of Cajal*. World J Gastroenterol, 2017. **23**(26): p. 4724-4734.
211. Shen, S., et al., *Invariant Natural Killer T Cells Shape the Gut Microbiota and Regulate Neutrophil Recruitment and Function During Intestinal Inflammation*. Front Immunol, 2018. **9**: p. 999.
212. Clapper, M.L., et al., *5-aminosalicylic acid inhibits colitis-associated colorectal dysplasias in the mouse model of azoxymethane/dextran sulfate sodium-induced colitis*. Inflamm Bowel Dis, 2008. **14**(10): p. 1341-7.
213. Farombi, E.O., et al., *Kolaviron, a natural antioxidant and anti-inflammatory phytochemical prevents dextran sulphate sodium-induced colitis in rats*. Basic Clin Pharmacol Toxicol, 2013. **113**(1): p. 49-55.
214. Rana, S.V., et al., *Role of oxidative stress & antioxidant defence in ulcerative colitis patients from north India*. Indian J Med Res, 2014. **139**(4): p. 568-71.
215. Liu, G., et al., *Methionine restriction on oxidative stress and immune response in dss-induced colitis mice*. Oncotarget, 2017. **8**(27): p. 44511-44520.
216. Camuesco, D., et al., *The intestinal anti-inflammatory effect of quercitrin is associated with an inhibition in iNOS expression*. British Journal of Pharmacology, 2004. **143**(7): p. 908-918.
217. Cetinkaya, A., et al., *Effects of L-carnitine on oxidant/antioxidant status in acetic acid-induced colitis*. Dig Dis Sci, 2006. **51**(3): p. 488-94.
218. Clarke, J.O. and G.E. Mullin, *A review of complementary and alternative approaches to immunomodulation*. Nutr Clin Pract, 2008. **23**(1): p. 49-62.
219. Cetkovic, G., et al., *Assessment of polyphenolic content and in vitro antiradical characteristics of apple pomace*. Food Chem, 2008. **109**(2): p. 340-7.
220. Serra, G., et al., *Olive oil polyphenols reduce oxysterols -induced redox imbalance and pro-inflammatory response in intestinal cells*. Redox Biol, 2018. **17**: p. 348-354.
221. Oz, H.S., T. Chen, and W.J. de Villiers, *Green Tea Polyphenols and Sulfasalazine have Parallel Anti-Inflammatory Properties in Colitis Models*. Front Immunol, 2013. **4**: p. 132.
222. Romier, B., et al., *Dietary polyphenols can modulate the intestinal inflammatory response*. Nutr Rev, 2009. **67**(7): p. 363-78.
223. Nakazato, T., et al., *Myeloperoxidase is a key regulator of oxidative stress mediated apoptosis in myeloid leukemic cells*. Clin Cancer Res, 2007. **13**(18 Pt 1): p. 5436-45.
224. Anatiotakis, N., et al., *Myeloperoxidase: expressing inflammation and oxidative stress in cardiovascular disease*. Curr Top Med Chem, 2013. **13**(2): p. 115-38.
225. Zhu, H. and Y.R. Li, *Oxidative stress and redox signaling mechanisms of inflammatory bowel disease: updated experimental and clinical evidence*. Exp Biol Med (Maywood), 2012. **237**(5): p. 474-80.
226. Pavlick, K.P., et al., *Role of reactive metabolites of oxygen and nitrogen in inflammatory bowel disease*. Free Radic Biol Med, 2002. **33**(3): p. 311-22.
227. Mueller, K., N.M. Blum, and A.S. Mueller, *Examination of the Anti-Inflammatory, Antioxidant, and Xenobiotic-Inducing Potential of Broccoli Extract and Various Essential Oils during a Mild DSS-Induced Colitis in Rats*. ISRN Gastroenterol, 2013. **2013**: p. 710856.
228. Chavan, S., et al., *Reduced glutathione: Importance of specimen collection*. Indian J Clin Biochem, 2005. **20**(1): p. 150-2.
229. Douglas, K.T., *Mechanism of action of glutathione-dependent enzymes*. Adv Enzymol Relat Areas Mol Biol, 1987. **59**: p. 103-67.
230. Khoubnasabjafari, M., K. Ansarin, and A. Jouyban, *Reliability of malondialdehyde as a biomarker of oxidative stress in psychological disorders*. BiolImpacts : BI, 2015. **5**(3): p. 123-127.
231. Yeganeh, P.R., et al., *Apple peel polyphenols reduce mitochondrial dysfunction in mice with DSS-induced ulcerative colitis*. J Nutr Biochem, 2018. **57**: p. 56-66.

232. Aboura, I., et al., *Protective effects of polyphenol-rich infusions from carob (Ceratonia siliqua) leaves and cladodes of Opuntia ficus-indica against inflammation associated with diet-induced obesity and DSS-induced colitis in Swiss mice.* Biomed Pharmacother, 2017. **96**: p. 1022-1035.
233. Larrosa, M., et al., *Polyphenol metabolites from colonic microbiota exert anti-inflammatory activity on different inflammation models.* Mol Nutr Food Res, 2009. **53**(8): p. 1044-54.
234. Sanchez de Medina, F., et al., *Effect of quercitrin on acute and chronic experimental colitis in the rat.* J Pharmacol Exp Ther, 1996. **278**(2): p. 771-9.
235. Guazelli, C.F., et al., *Quercetin-loaded microcapsules ameliorate experimental colitis in mice by anti-inflammatory and antioxidant mechanisms.* J Nat Prod, 2013. **76**(2): p. 200-8.
236. Yoshioka, M., et al., *High-fat meal-induced changes in the duodenum mucosa transcriptome.* Obesity (Silver Spring), 2008. **16**(10): p. 2302-7.
237. Skyberg, J.A., et al., *Apple polyphenols require T cells to ameliorate dextran sulfate sodium-induced colitis and dampen proinflammatory cytokine expression.* Journal of Leukocyte Biology, 2011. **90**(6): p. 1043-1054.
238. D'Argenio, G., et al., *Apple polyphenols extract (APE) improves colon damage in a rat model of colitis.* Dig Liver Dis, 2012. **44**(7): p. 555-62.
239. El-Abhar, H.S., L.N. Hammad, and H.S. Gawad, *Modulating effect of ginger extract on rats with ulcerative colitis.* J Ethnopharmacol, 2008. **118**(3): p. 367-72.
240. Dileep, R., et al., *Ameliorative Effect of Ginger Extract in Acetic Acid Induced Ulcerative Colitis in Rats.* Vol. 11. 2016. 130-136.

Modulation de la colite ulcéreuse chez les souris par l'*Atriplex sp*

Résumé

Le model des souris traitées par le DSS (2.5 %) durant 7 jours a exprimé une colite ulcéreuse hémorragique (RCH) qui s'est manifestée par des atteintes macroscopiques tels que les diarrhées, les saignements rectaux et la perte de poids corporel, et des altérations microscopiques tels que l'altération d'épithélium glandulaire, l'ulcération de la muqueuse et l'infiltration des cellules inflammatoires. L'activité MPO, et LDH ont significativement augmenté chez le groupe des souris recevant le DSS et l'induction de la RCH par le DSS a été accompagnée d'une déplétion significative du taux de GSH et associée d'une augmentation significative du taux de l'MDA. Le prétraitement par le *n*-BuOH d'*Atriplex sp.* (200 mg/kg) durant 7 jours a diminué considérablement le taux du MDA, l'activité LDH et MPO (78.30 %, 66.84 % , 66.35 % respectivement) et a restauré le GSH (71.03 %) au niveau de la muqueuse colique. L'extrait *n*-BuOH d'*Atriplex sp.* a ralenti l'apparition des signes des colites et a atténué la sévérité histopathologique induite par le DSS. La protection de l'extrait d'*Atriplex sp.* pourrait être due à sa richesse en polyphénols.

Mot clés: *Atriplex sp.*, DSS, souris, RCH, Inflammation, Stress oxydant

Modulation of ulcerative colitis in mice by *Atriplex sp.*

Abstract

The model of mice treated with DSS (2.5%) for 7 days expressed hemorrhagic ulcerative colitis (UC) manifested by macroscopic findings such as diarrhea, rectal bleeding and loss of body weight, and alterations microscopic such as alteration of glandular epithelium, ulceration of the mucosa and infiltration of inflammatory cells. MPO and LDH activity significantly increased in the group of mice receiving DSS and induction of RCH by DSS was accompanied by a significant depletion of GSH level and associated with a significant increase in the rate of MDA. Pretreatment with *n*-BuOH of *Atriplex sp.* (200 mg / kg) for 7 days significantly decreased the level of MDA, LDH and MPO activity (78.30%, 66.84%, 66.35% respectively) and restored GSH (71.03%) in the colonic mucosa. The *n*-BuOH extract of *Atriplex sp.* slowed the onset of signs of colitis and attenuated the histopathological severity induced by DSS. The protection of the extract of *Atriplex sp.* could be due to its richness in polyphenols.

Keywords : *Atriplex sp.*, DSS, Mice, RCH, Inflammation, Oxidative Stress

تعديل التهاب القولون التقرحي في الفئران بواسطة *Atriplex sp*

ملخص

أسفر نموذج الفئران المعاملة بـ DSS (2.5%) لمدة 7 أيام عن التهاب قولوني تقرحي نزيفي و الذي تجلى بحالة اسهال وإسهال ونزيف بالمستقيم وخسارة بوزن الجسم ، وبتغيرات مجهرية مثل تغيير الطلائية الغدية وتقرح الغشاء المخاطي وتسلسل الخلايا الالتهابية. كما أبدت هذه الفئران زيادة بنشاط MPO النسيجي و LDH واستنفاد معتبر لمستوى GSH مصحوبا بارتفاع مستوى معدل الـ MDA. خفضت المعالجة المسبقة بالمستخلص البيتانولي لـ *Atriplex sp* (200 ملغم/كغ) لمدة 7 أيام مستويات كل من MDA، LDH و MPO (78.30% ، 66.84% ، 66.35% على التوالي) والاحتفاظ بـ GSH (71.03%) في النسيج المخاطي القولوني. ابطأت المعاملة بالمستخلص البيتانولي لـ *Atriplex sp* ظهور علامات التهاب القولوني وخففت من حدة الاختلالات النسيجية الناجمة عن المعاملة بالـ DSS. قد يعود الفعل الوقائي للمستخلص البيتانولي لـ *Atriplex sp* إلى تراثه بعديدات الفينول.

الكلمات الدالة : *Atriplex sp* ، DSS ، التهاب قولوني تقرحي نزيفي ، الفئران ، الإجهاد التأكسدي .

Thème : Modulation de la colite ulcéreuse chez les souris par l'*Atriplex sp.*

Nature du diplôme : Master.

Domaine : Sciences de la nature et de la vie.

Mention : Toxicologie.

Résumé

Le modèle de souris traitées par le DSS (2.5 %) durant 7 jours a exprimé une colite ulcéreuse hémorragique (RCH) qui s'est manifestée par des atteintes macroscopiques tels que les diarrhées, les saignements rectaux et la perte de poids corporel, et des altérations microscopiques tels que l'altération d'épithélium glandulaire, l'ulcération de la muqueuse et l'infiltration des cellules inflammatoires. L'activité MPO, et LDH ont significativement augmenté chez le groupe des souris recevant le DSS et l'induction de la RCH par le DSS a été accompagnée d'une déplétion significative du taux de GSH et associée d'une augmentation significative du taux de l'MDA. Le prétraitement par le *n*-BuOH d'*Atriplex sp.* (200 mg/kg) durant 7 jours a diminué considérablement le taux de MDA, l'activité LDH et MPO (78.30 %, 66.84 %, 66.35 % respectivement) et a restauré le GSH (71.03 %) au niveau de la muqueuse colique. L'extrait *n*-BuOH d'*Atriplex sp.* a ralenti l'apparition des signes des colites et a atténué la sévérité histopathologique induite par le DSS. La protection de l'extrait d'*Atriplex sp.* pourrait être due à sa richesse en polyphénols.

Mots clés : *Atriplex sp.*, DSS, souris, RCH, Inflammation, Stress oxydant.

Lieu de travail : laboratoire de biologie et environnement

UFM Constantine

Jury d'évaluation :

Président du jury :	BENREBAI Mouad	MCA	UFM Constantine 1
Rapporteur :	AMEDDAH Souad	Professeur	UFM Constantine 1
Examineurs :	BAALI Nacera	MCB	UFM Constantine 1
	KANDOULI Chouaib	MAA	UFM Constantine 1