



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 Constantine1
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة1
كلية عاوم 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 :

L'IMPILICATION DES POLYPHENOLS DANS LA MALADIE DE CROHN

Présenté et soutenu par :

Le : 10 /09/2021

- **Sabrina Boukazoula**
- **Nada Guessoum**
- **Meroua Bouhali**

Président du jury : Mme AMEDDAH Souad (Pr- UFM Constantine).

Rapporteur : Mme HAMADOU Imene (MCB- UFM Constantine).

Examineurs : Mme KHELIFI-TOUHAMI Fatima (MCA- UFM Constantine).

Mme DEKDOUK Nadia (Dr - UFM Constantine).

***Année universitaire
2020- 2021***

Remerciement

Tout d'abord, nous remercions ALLAH le tout puissant de nous avoir donné la patience et la force pour terminer ce modeste travail.

C'est avec un grand plaisir qu'on réserve ces quelques lignes en signe de gratitude et de profonde reconnaissance à tous qui, de près ou de loin, ont contribué à la réalisation et l'aboutissement de ce travail.

*Nous tenons à exprimer nos vifs remerciements à notre chère encadreuse **Dr. Imene HAMADOU**, maitre de conférence B à l'université des Frères Mentouri Constantine I pour son soutien, son sérieux, sa présence, ses précieux conseils et son aide tout au long de l'élaboration de ce travail. On remercie vivement les membres de jury qui nous ont fait l'honneur de juger ce travail.*

Nous remercions les membres de jury d'avoir bien voulu accepter de juger ce modeste travail. Nous vous en sommes très reconnaissantes et en espérant être à la hauteur de votre confiance

*Que Prof. **Ameddah Souad**, trouve ici l'expression de nos respectueuses gratitude et le témoignage de nos profonds remerciements pour avoir accepté de présider ce jury*

*Nous remercions également les examinatrices de ce travail **Prof. Khlifi-touhami Fatima** et **Dr. Dekdouk Nadia** Nous vous adressons nos sincères remerciements et nos profonds respects pour l'intérêt que vous apportez à ce travail.*

Nous nous acquittons, enfin, volontiers d'un devoir de gratitude et de remerciements à tous nos enseignants pour la qualité de l'enseignement qu'ils ont bien voulu nous prodiguer durant nos études afin de nous fournir une formation efficiente.

Merci....

Dédicace

À mes très chers parents

Tous les mots du monde ne sauraient exprimer l'immense amour que je vous porte, ni la profonde gratitude que je vous témoigne pour tous les efforts et les sacrifices que vous n'avez jamais cessé de consentir pour mon instruction et mon bien être. Je ferai toujours de mon mieux pour rester votre fierté et ne jamais vous décevoir inshallah.

Que dieu le tout puissant vous préserve, et vous protège de tout mal et bien quiétude santé.

À mon fiancé qui a été auprès de moi, m'a encouragé et a été là dans les moments les plus difficiles.

J'espère que dieu vous gardera toujours à mes cotes.

À mes jolies sœurs mes amour **Imen, Sara, Habiba, Ilham, Hayat, Amira Assia, Aridje, Abed El Rahman, Ayoub, Khouloud** merci d'être à mes côtés et de m'aimer.

À ma grand-mère et mon grand-père et mes belles tantes **Sakina** et **Fadila** et **Meriem** et leurs petites familles merci pour vos conseils et votre soutien.

À mes oncles **Medjide, Mouloud, Omar, Neserdine**, et mes chers oncles **Yazid, Omar, Alli, Ahmed** et leurs belle familles merci pour votre présence et Encouragement. Vous avez toujours été présents pour les bons conseils, votre affection et votre soutien m'ont été d'un grand secours au long de ma vie.

À mes cousins et cousines et le petit prince **Ouais** et la petite princesse **Anaïs**.

À mes chères amies mes belle sœurs **Malak** et son fils **Jad** et **Zaineb, Hanane, Nada, Silya, Nessrine, Rayenne, Saida** et **Aya** vous étiez ma deuxième famille merci beaucoup pour votre présence et votre aide je vous aime.

A mes chères **Nada** et **Maroua** avec qui j'ai passé de très bon moment... merci pour votre aide et votre compréhension.

SABRINA

Dédicace

Je dédie ce travail à :

A mes chers parents, a la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon bonheur que dieu leur procure bonne santé et longue vie.

Mon cher papa **Abd Elmadjid**, mon héros, mon soutien moral, ma source de joie, mon roi, aucun ne vous ressemble, j'ai un énorme respect pour toi et je t'aime très fort.

Ma chère maman **Djahida**, la reine de la famille, mon petit ange, vous êtes comme le soleil qui ne s'arrête jamais de briller, vous êtes une maman parfaite je t'aime tellement.

A mon cher mari **Chiheb Eddine**, l'homme de ma vie, mon prince charment, pour moi tu es le meilleur homme du monde, merci pour ton soutien et encouragement, et pour tout ton amour.

A mon cher frère **Bassem** que j'aime beaucoup, je tiens à te remercier pour ton soutien et ta présence, toi et ta femme chère sœur **Amina** que dieu vous garde toujours pour nous.

A mes chères sœurs **Besma, Fifi, Kenza** et mes neveux vous êtes une perle rare, un diamant, je remercie dieu de vous avoir dans ma vie. Vous êtes et vous étiez toujours ma force et ma joie dans ce monde, je vous adore.

A ma belle-famille **Arzani**, cher beau-père **Rabeh**, ma belle-mère **Nouara**, ma belle-sœur **Chaima**, mes petits frères **Chahine, Chamel et Chem** que dieu vous garde pour moi, vous êtes tellement ma deuxième famille, je vous aime.

A toutes mes amies, exceptionnellement ma chère **Sabrina** merci pour ton amitié, ton aide et ton soutien moral durant l'élaboration du travail de fin d'études.

A toute ma famille et à tous ceux dont l'oubli du nom n'est guère celui du cœur...

NADA

Dédicaces

À l'aide de dieu "Allah" tout puissant

Qui m'a tracé le chemin de ma vie,

J'ai pu réaliser ce travail.

Je dédie ce travail à ma famille spécialement aux personnes les plus chères au monde. Mes chers parents qui sont la lumière de mes yeux, l'ombre de mes pas et le bonheur de ma vie. Qui m'ont apporté leur appui durant toutes mes années d'études, pour leur sacrifices et soutien et qui m'ont donné la tendresse, la confiance, le courage et la sécurité.

À ma très belle chère mère *Samia* ; tu es l'exemple de dévouement qui n'a pas cessé de m'encourager et de prier pour moi, et puisse Dieu le tout puissant te préserver, t'accorder la santé, longue vie et bonheur. Je t'aime Maman.

À mon très cher père *Bouzid* ; Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation, et puisse dieu t'accorder santé et longue vie. Je t'aime Papa.

À ma deuxième Mère *Nadia* ; tu es le bon cœur du monde

À mes deux belles et chères sœurs ; *Djihane* et *Manar*.

À mes très chers frères ; *Sohaib* et mon petit *Ishak*.

À la mémoire de ma chère grand-mère.

À mon trinôme *Sabrina* et *Nada* qui sont partagées avec moi les moments difficiles pour réaliser ce travail.

À ma chère amie ; *Rayane*.

Je remercie toutes les personnes que je n'ai pas pu citer leurs noms ici, et qui ont participé de près ou de loin, directement ou indirectement à la réalisation de ce travail. À tous ceux qui aiment la science.

MAROUA

L'IMPLICATION DES POLYPHENOLS DANS LA MALADIE DE CROHN.

RÉSUMÉ

La maladie de Crohn implique une inflammation du tractus gastro-intestinale, c'est une maladie chronique récurrente. Le premier volet de ce travail a montré que l'étiologie de cette maladie n'est pas totalement claire. Cependant, Sa physiopathologie fait intervenir un dysfonctionnement du système immunitaire, une dérégulation génétique, un déséquilibre du microbiote intestinal (dysbiose).

En effet, Il n'existe actuellement aucun remède pharmacologique curatif pour la maladie de Crohn, les traitements médicamenteux proposés visent à apaiser les symptômes et atténuer l'inflammation lors d'une crise et améliorer l'état générale du patient mais présente de multiples limites voir effet secondaire sur la santé du patient à long terme.

Dans le deuxième volet, nous avons exploré l'impact d'une thérapie naturelle sur la maladie de Crohn, qui consiste à l'utilisation des polyphénols dont l'espoir de développer une thérapie bénéfique et inoffensive pour la santé. Les polyphénols sont classés comme des produits chimiques organiques avec des unités phénoliques (trois benzène anneaux), la plus importante activité de ces composés est l'activité antioxydant en piégeant les radicaux libres c'est-à-dire un rééquilibrage du stress oxydatif, y compris aussi des activités antivirales, anticancéreuses et neuroprotectrices...etc.

Les polyphénols deviennent très populaires car ils ont un effet anti-inflammatoire contre les maladies inflammatoire chronique, Ils ont montré leurs capacités de réduire le NO, GSH, CAT, SOD., qui sont considérés comme des marqueurs d'inflammation et réguler la réponse immunitaire par l'inhibition des voies de signalisation principalement la voie NFκB en conduisant au déclenchement du processus inflammatoire.

Notre thèse montre la puissance polyphénolique sur la régulation du microbiote intestinal dans les colites, via l'activation des probiotiques (microorganismes bénéfiques) et l'inhibition de la dysbiose c'est-à-dire l'élimination des microorganismes pathogènes et nocives.

Mots clés : inflammation, Microbiote intestinale, Maladie de Crohn, Polyphénols.

THE IMPLICATION OF POLYPHENOLS IN CROHN DISEASE

ABSTRACT

Cohn's disease involves inflammation of the gastrointestinal tract; it is a chronic disease. The first part of this work showed that the etiology of this disease is not completely clear. However, its pathology implies immune system dysfunction, a genetic deregulation, and an imbalance of the intestinal microbiota (dysbiosis). In fact, there is actually no treatment for Crohn's disease, the proposed treatments, aim to soothe the symptoms and reduce inflammation during a crisis and improve the general condition of the patient, but they have multiple limitations that manifest side effects on long-term health of patients.

In the second part, we explored the impact of natural therapy on Crohn's disease, which consists of the use of polyphenols with the hope of developing a therapy that is beneficial and harmless. Polyphenols are classified as organic chemicals, which contain phenol units (three benzene rings); the most important activity of these compounds is the antioxidant activity by scavenging free radicals which means rebalancing of oxidative stress, also including antiviral, anticancer and neuroprotective activities... etc. Polyphenols are becoming very popular because they have an anti-inflammatory effect against chronic inflammatory diseases, they have shown their abilities to reduce NO, GSH, CAT, and SOD which are considered as inflammation markers, and regulate the immune response by inhibiting the signaling pathways, mainly the NF- κ B pathway, which lead to start the inflammatory process.

Our thesis shows the polyphenolic power on the regulation of the intestinal microbiota in colitis, via the activation of probiotics (beneficial microorganisms) and the inhibition of dysbiosis, which means the elimination of pathogenic and harmful microorganisms.

Keywords : inflammation, Gut microbiota, Crohn's disease, Polyphenols.

تأثير مادة البوليفينول على داء كرون:

الملخص

مرض الكرون مرض مزمن ينتج عنه التهاب في الجهاز الهضمي، وهو من الامراض المستعصية.

تناولنا في الجزء الاول من هذا العمل مسببات المرض والتي لا تظهر جليا، الا ان الفيزيولوجية المرضية لها تتطوي على خلل في التنظيم الوراثي، و الغاء التنظيم الجيني، اضافة الى عدم توازن الجراثيم المعوية. لهذا لا يوجد حاليا علاج دوائي نهائي فعال ضد مرض الكرون، و انما هي مجرد علاجات لتهدئة الاعراض، وتقليل الالتهاب اثناء الازمة، وتحسين الحالة العامة للمريض على الرغم من اثارها الجانبية على الصحة في المدى البعيد.

في الجزء الثاني، تم التطرق الى تأثير العلاج الطبيعي على مرض الكرون والمتمثل في استخدام البوليفينول على امل تطوير علاج مفيد وغير ضار بالصحة، حيث تم تصنيف البوليفينول على انها مواد كيميائية عضوية ذات وحدات فينولية (ثلاث حلقات بنزين) ، واهم نشاط لهذه المركبات هو النشاط المضاد للأكسدة عن طريق ازالة الجذور الحرة اذ تعمل على اعادة توازن الاجهاد التأكسدي ، كما لها دور كمضادة للفيروسات، والسرطان والامراض العصبية. . الخ

اصبح البوليفينول شائعا للغاية لان له تأثيرا مضادا للالتهابات ضد الامراض المزمنة ، وذلك من خلال التقليل من العلامات الالتهابية، وتنظيم الاستجابة المناعية عن طريق تثبيط مسارات الاشارة.

توضح اطروحتنا قوة البوليفينوليك على تنظيم الجراثيم المعوية في التهاب القولون من خلال تنشيط الكائنات الحية الضارة المسببة للأمراض. الدقيقة المفيدة، وتثبيط الكائنات الدقيقة

الكلمات المفتاحية: مرض كرون، الجهاز الهضمي، الالتهاب، البوليفينول.

SOMMAIRE

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction Générale 1

Chapitre 1 : MALADIE DE CROHN

1	ARCHITECTURE DU TUBE DIGESTIF	3
2	ETIOLOGIE TE EPIDEMIOLOGIE DE LA MALADIE DE CROHN	4
2.1	Définition de la maladie de Crohn	4
2.2	Historique de la maladie de Crohn	5
2.2.1	<i>Comprendre une nouvelle maladie (1932-1956)</i>	6
2.2.2	<i>L'ère moderne (1957-2017)</i>	7
2.3	La classification de la maladie du crohn	8
2.4	Les facteurs qui favorisent la maladie de Crohn	9
2.5	Les signes cliniques de la maladie	10
2.6	Répartition de la maladie de Crohn dans le monde et en Algérie	12
3	LA PHYSIOPATHOLOGIE DE LA MALADIE DE CROHN	13
3.1	Dysfonctionnement du système immunitaire	14
3.1.1	<i>Immunité non spécifique (Inflammation chronique)</i>	14
3.1.2	<i>Immunité spécifique (rôle des lymphocytes Th1/Th17)</i>	16
3.2	Dérégulation génétique (NOD-2/CARD 15)	18
3.3	Déséquilibre du microbiote intestinal (Dysbiose)	19
4	TRAITEMENT DE LA MALADIE DE CROHN	20
4.1	Les corticoïdes	21
4.2	Antibiothérapies	22
4.3	Les anti-TNF α	22
4.4	Les immunosuppresseurs	22
4.5	Probiotiques	23

Chapitre 2 : LES POLYPHENOLS

5	LES POLYPHENOLS.....	25
5.1	Généralités.....	25
5.2	Définition des Polyphénols.....	25
5.3	Rôle des Polyphénols.....	25
5.4	Classification des composés phénoliques.....	27
5.4.1	<i>Les acides phénoliques.....</i>	28
5.4.2	<i>Les flavonoïdes.....</i>	29
5.4.3	<i>Les Tannins.....</i>	29
6	BIODISPONIBILITE DES POLYPHENOLS.....	30
6.1	Définition de la biodisponibilité.....	30
6.2	Absorption.....	30
6.3	Métabolisme.....	31
6.4	Facteurs influant sur la biodisponibilité des polyphénols.....	31
7	POLYPHENOLS ET STRESS OXYDATIFS.....	32
8	POLYPHENOLS ET INFLAMMATION.....	35

Chapitre 3 : POLYPHENOLS ET MALADIE DE CROHN

9	EFFET DES POLYPHENOLS SUR LA MALADIE DE CROHN.....	38
9.1	Effet anti-inflammatoire des polyphénols.....	38
9.1.1	<i>Inhibition de la voie de signalisation du NF-κB.....</i>	38
9.1.2	<i>Régulation des cytokines.....</i>	39
9.1.3	<i>Effet immunosuppresseur de la réponse immunitaire.....</i>	39
9.2	Effet antioxydant des polyphénols.....	41
9.3	Effet des polyphénols sur le stress nitrosative (la voie du NO).....	42
9.4	Effet des polyphénols sur le microbiote intestinal.....	46
	CONCLUSION GENERALE.....	51

Références bibliographiques

Annexe

Liste des abréviations

AP-1	Activator protein 1.
5-ASA	L'acide 5-aminosalicylique.
AGPI	Acide gras poly-insaturés.
CARD15	Gene (caspase recrutent domaine 15).
CAT	Catalase.
Cellules B	Cellules de globules blancs.
CCI	Colites chroniques inclassables.
CD 4+, 8+	Clusters de différenciation 4+, 8+.
Cellules M	Cellules à mucus.
CPA	Cellules présentatrice deTransforming.
COX-2	Cyclooxygenase-2.
CXCR3+T	Chemokine receptor.
DCs	Dendritic celluls.
DSS	Dextran sodium sulfate.
ECCO	European crohn's and colits organisation.
E. Coli	Eshrechien coli.
FOXP3+	Forkhead box P3 positive.
Gr1	Glucocorticoide receptor 1.
GSH	Glutathione.
GSSG	GSH oxydé.
HIF-1	Hypoxiainducible factor-1.
IFN-γ	Interféron-gamma.
IGF-1	Insulin-like growth factor.
IgG	Immunoglobuline G.
IκB	Inhibitor of nuclear factor kappa B.
IKκ	Inhibitor of kappa kinase complex.
IL-1	Interleukine 1.

IL-1β	Interleukine 1 bêta.
IL-6	Interleukine 6.
IL-8	Interleukine 8.
INOS	Inductible nitric oxide synthase.
IM	Insuffisance mitrale.
IRAK	Interleukin-1 receptor-associated kinase.
JAK	Janus protein tyrosine kinase.
LRR	Leucine rich repeats.
MAPK	Protein kinase mitogen-activated.
MC	Maladie de crohn.
MCP-1	Monocyte chemoattractant protein-1.
MDA	Maritime domain awareness.
MDP	Molécule muramyl dipeptide.
MDSC	Myeloid-Derived Suppressor Cells.
MICI	Maladie inflammatoire chronique de l'intestin.
mTOR	Mammalian target of rapamycin.
MyD88	Myeloid differentiation primary response 88.
NAC	N-acetyl cysteine.
NLRP3	Pyrin domain-containing protein 3.
NOD2	Nucleotide oligomerisation domain 2.
NO₃⁻	Nitrates.
NO	Monoxide d'azote.
NF-κB	Nuclear factor-kappa B (facteur nucléaire kappa B).
ONOO⁻	Peroxynitrite.
OX-2	Cyclooxygenase-2.
PMA	Acétate de myristate de phorbol.
PPAR	Peroxisome proliferator-activated receptor gamma.
P13k	Phosphatidylinositol 13-kinase.
P65	Sous unité du NF- κ B.
P38MAPK	P38Mitogen-activated protein kinase.
RCH	Retrocolite hémorragique.

ROS	Reactive oxygen species.
RUCH	Rectocolite ulcéreuse hémorragique.
SC	Sous-cutané.
SIRT-1	La sirtuine 1 est une protéine enzymatique humaine.
SOD	Superoxyde dismutase.
STAT	Signal transducer and activator of transcription proteins.
Treg-Foxp3+	Treg-forkhead box P3 positive.
TGF-1	Transforming growth factor 1.
TGFβR	Transforming growth factor beta receptor I.
TH	T helper.
THP-1	Turbo high pressure.
TNBS	Trinitrobenzene sulfonic acid.
TNF-α	Tumor Necrosis Factor alpha.
TLR-4	Toll-like receptor 4.

Liste des figures

Figure 1 : Architecture anatomique et structurale du tube digestif	4
Figure 2 : Atteinte inflammatoire discontinue de la maladie de Crohn.....	5
Figure 3 : Chronologie historique de l'identification de la maladie de Crohn	7
Figure 4 : Phénotype de la maladie de Crohn, classification de Montréal	8
Figure 5 : Manifestations extra-digestives de la maladie de Crohn.....	12
Figure 6 : Répartition de l'incidence et prévalence de la maladie de Crohn dans le Monde.....	13
Figure 7 : Induction de l'inflammation par le microbiote intestinal.....	15
Figure 8 : Les étapes du processus inflammatoire dans la maladie de Crohn	16
Figure 9 : Processus de pathogénèse de la maladie de Crohn associé à une dérégulation du système immunitaire	17
Figure 10 : Association de la mutation du NOD2 avec la pathogénèse de la MC.....	18
Figure 11 : Interaction entre le microbiote intestinal et l'inflammation dans la maladie de Crohn	20
Figure 12 : Démarches thérapeutique médicamenteuses de la maladie de Crohn.....	21
Figure 13 : Structure des composés phénoliques ; (a) un phénol simple. (b) un phénol complexe (Exe : La quercétine)	25
Figure 14 : Rôle des polyphénols	27
Figure 15 : Classification des polyphénols.....	30
Figure 16 : Représentation schématique du processus d'absorption et métabolisme des polyphénols	32
Figure 17 : pouvoir antioxydant des polyphénols	33
Figure 18 : Distribution et métabolisme du polyphénol alimentaire. (Exemple du Résveratol)	35
Figure 19 : A/ Voie de signalisation de l'effet anti-inflammatoire des polyphénols. B/ Voie de signalisation de l'effet anti-inflammatoire des polyphénols via l'activation du stress oxydative.....	37
Figure 20 : Effet anti-inflammatoire de la Quercétine sur un modèle Organoïde de la colite.....	41
Figure 21 : Mécanisme cellulaire principal d'intervention des différents types des polyphénols dans la MC pour inhiber les facteurs d'inflammation.....	44
Figure 22 : Différents mécanismes d'action des polyphénols impliqués dans les MICIs	49

Liste des tableaux

Tableau 1 : Classification de Vienne et Montréal.....	8
Tableau 2 : Différents facteurs incriminés dans la maladie de Crohn.....	9
Tableau 3 : Manifestations digestives de la maladie de Crohn.....	11
Tableau 4 : Effets thérapeutiques des anti-TNF α dans la maladie de Crohn	22
Tableau 5 : Effets thérapeutiques des immunosuppresseurs dans la maladie de Crohn.....	23
Tableau 6 : Les sources alimentaires des polyphénols.....	26
Tableau 7 : Composés phénoliques affectant les maladies inflammatoires de l'intestin en modulant les voies de l'oxyde nitrique	45
Tableau 8 : Effet modulateur des polyphénols sur le microbiote intestinal dans les modèles animaux de la colite	48

INTRODUCTION

GENERALE

INTRODUCTION GENERALE

La maladie de **Crohn** (MC) a été décrite pour la première fois en 1932 à l'hôpital de *Mount Sinai* à *New-York* par le gastro-entérologue **Burrill Bernard Crohn**. Ensuite, elle a été définie par le centre de contrôle des maladies (CDC, Center of Diseases Control) comme une inflammation chronique du tractus gastro-intestinal pouvant conduire à une perte de la fonction intestinale à long terme (1, 2).

Depuis la cinquantaine d'année écoulée, l'incidence de la MC a plus que doublée, le nombre des patients atteints dans le monde a augmenté de 3.7 millions en 1990 à 6.8 millions en 2017 (3). La maladie touche 3 à 20 personnes pour 100,000 habitants et la tranche d'âge la plus affectée est généralement située autour de 20 à 30 ans, et dure toute la vie. Cependant, la population pédiatrique et les personnes plus âgées sont également atteintes par cette maladie (4, 5).

La MC est caractérisée par une atteinte de manière discontinue de l'ensemble du tube digestif (de la bouche à l'anus), avec une prédilection pour l'iléon terminal et le côlon (6). La MC reste jusqu'à nos jours une maladie idiopathique. Cette pathologie multifactorielle est étiologiquement liée aux facteurs environnementaux, le microbiote intestinale et le système immunitaire sont impliqués dans le maintien de la réaction inflammatoire chronique (7). Elle se caractérise par de multiples symptômes définis par **des phases de poussée** avec une diarrhée aiguë, émission de glaire sanglante ainsi que de très fortes douleurs abdominales, et **des phases de rémission** de durées variables au fil du temps. Elle est également associée à des manifestations extra-digestives qui peuvent apparaître au niveau de la peau, de la cavité buccale, des yeux, du foie et des articulations (3, 8).

Les traitements actuels de la MC sont des traitements conventionnels ; les anti-inflammatoires locaux, les corticoïdes, les immunosuppresseurs et récemment, les Anti-TNF- α . Tous ces traitements présentent des limites dans la plupart du temps, une intolérance aux principes actifs et une résistance au traitement conduisant à un échec thérapeutique (9).

Une alimentation riche en produits végétaux semble pouvoir apporter une protection contre le développement de diverses pathologies, telle que la MC. Plusieurs études scientifiques récentes suggèrent que les produits d'une source naturelle peuvent conférer une amélioration des effets des traitements médicamenteux, ou encore révéler de nouveaux agents

thérapeutiques avec plus d'efficacité et moins d'effets toxiques grâce aux micro-constituants de ces végétaux dont les polyphénols sont les principaux représentants (10).

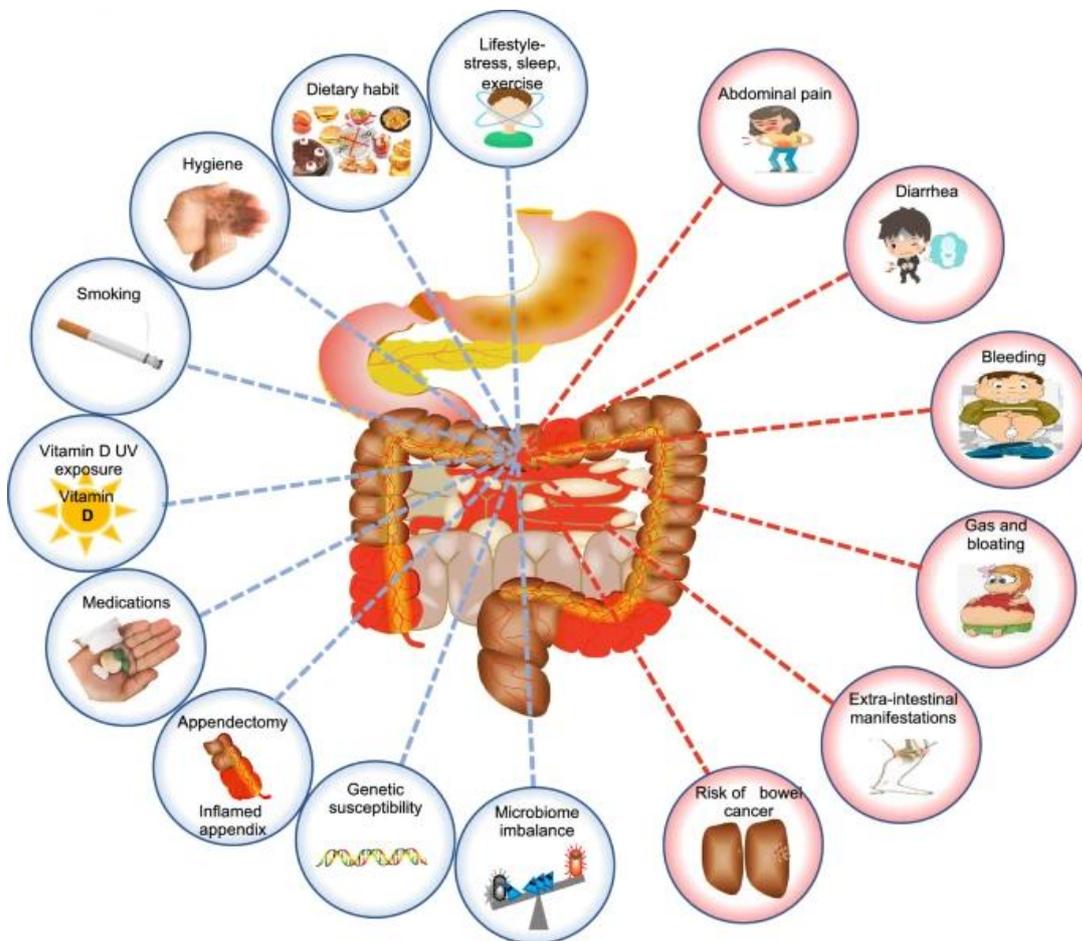
Dans ce contexte, l'objectif de ce travail vise à une identification précise de l'implication des polyphénols dans la MC au niveau moléculaire. Nous avons divisé notre travail en deux parties principales :

La première partie consiste en l'étude physiologique de la MC comprenant l'historique et l'étiologie, les facteurs favorisant la maladie et les gènes qui y sont associés, le mécanisme de pathogenèse et on termine par l'illustration les différents types de traitement médicaux existants.

La deuxième partie comprend une identification des différentes classes des polyphénols, la biodisponibilité de ces composants au niveau de l'organe cible de cette maladie (l'intestin) et l'effet des polyphénols sur la MC au niveau moléculaire.

Chapitre 1

MALADIE DE CROHN



I-Maladie de Crohn

1. Architecture du tube digestif

Le tube digestif est le tractus gastro-intestinal, présent sous forme un long tube qui commence par la bouche jusqu'à l'anus, dont chaque extrémité se termine par un sphincter. Il est cerné par des tuniques musculaires, et une muqueuse superficielle composée de cellules épithéliales (11). Le rôle principal du tube digestif est la digestion des aliments et le transport des nutriments de l'eau et des électrolytes dans le corps. Il repose sur la transformation des macromolécules en micromolécules formant de petits composés absorbables qui varient en fonction de ses sécrétions enzymatiques (12).

Le tube digestif commence par **La bouche**, qui est la porte d'entrée des aliments, et le premier point de la digestion. Il permet la mastication et le bris des aliments grâce au dents et des enzymes lytiques, suivi par **Le pharynx** (situé en arrière de la cavité buccale et le larynx), qui constitue le carrefour entre les voies respiratoires et digestives (13). Ce dernier est connecté à un tube creux, nommé **Œsophage** responsable du transport des aliments, ce canal musculaire est débouché au niveau d'un organe sous forme d'un sac qui se termine par le pylore, appelé **Estomac** qui représente le lieu de la bonne digestion de la nourriture en raison des contractions et du suc gastrique responsable de la dégradation des protéines et des glucides (14). Suivi par **L'intestin** qui constitue la partie la plus importante de la digestion et l'absorption des nutriments ainsi leur transport vers le sang. Il est composé de **l'intestin grêle** et du **gros intestin**. Chacun est réparti en segments organisés de l'estomac à l'anus comme suit, **le duodénum, le jéjuno-iléon** qui forme l'intestin grêle, **suivi du cæcum, le colon ascendant, le colon transversal, le colon descendant et le rectum** formant le gros intestin (**Figure 1a**) (15).

Au niveau structural, **L'intestin** est formé de l'extérieur à l'intérieur par une paroi externe, du muscle, des vaisseaux sanguins et une paroi interne, cette dernière est tapissée de plis qu'on appelle des **valvules conniventes**, recouvert par une couche d'épithélium composée de villosité intestinale. Chaque villosité est formée principalement de cellules épithéliales (entérocytes) responsable de l'absorption des aliments, et des cellules à mucus (cellules M), à l'intérieur on observe des vaisseaux sanguins et vaisseaux lymphatiques (**Figure 1b, c, d**) (16).

Le tube digestif est un organe très actif et à régénération rapide, ce qui lui rend sensible à différentes maladies comme (17):

- Les cancers en tout genre,
- La diarrhée chez les enfants (syndrome du côlon irritable),
- Hépatites (hépatite virale-C),

- Reflux gastro-œsophagien,
- Gastrite,
- Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, la rectocolite ulcéreuse hémorragique (RUCH), et la maladie de Crohn (MC).

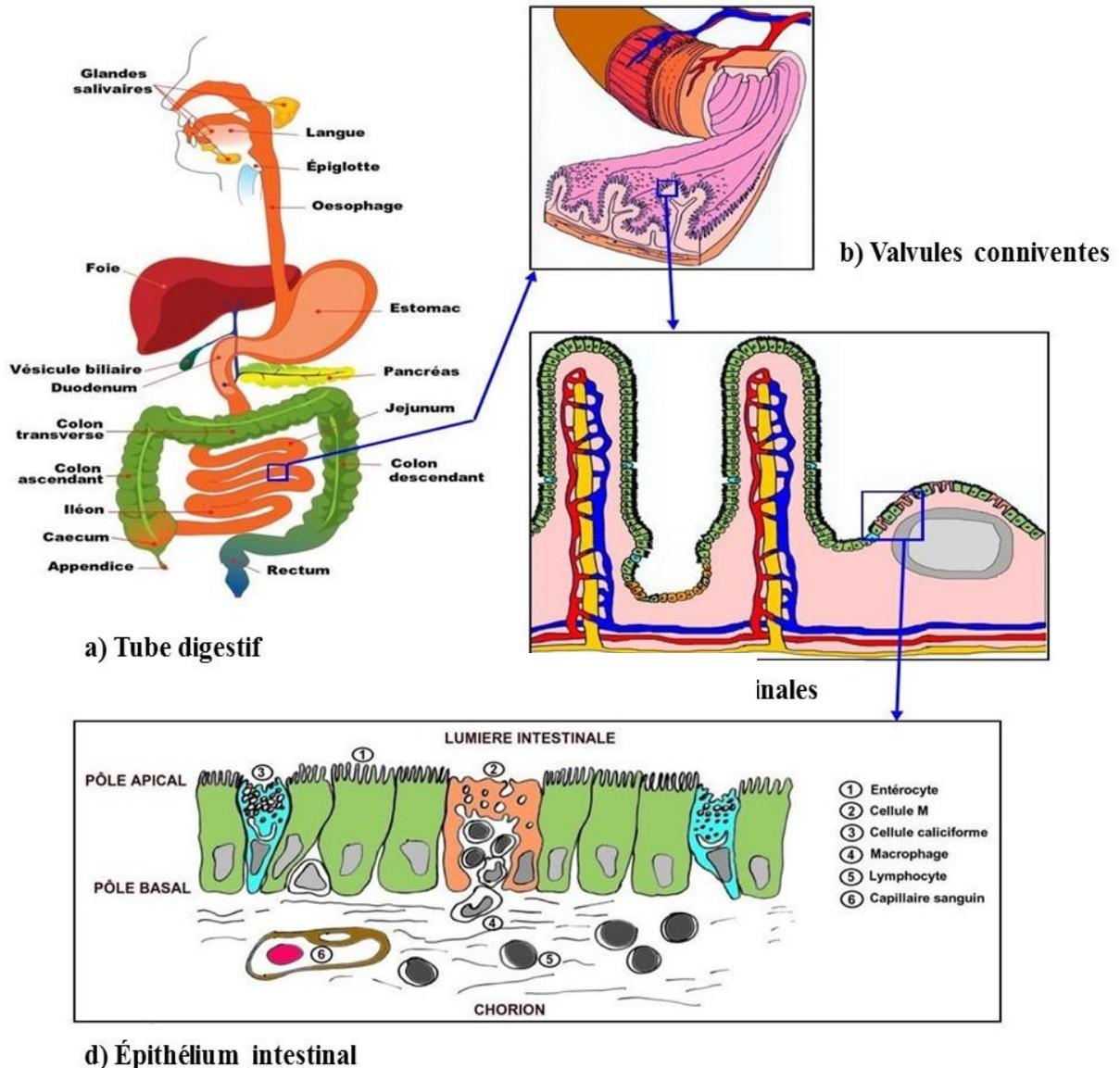


Figure 1 : Architecture anatomique et structurale du tube digestif. **a)** Tube digestif, **b)** Valvules conniventes. **c)** Villosité intestinales, **d)** Épithélium intestinal (18).

2. Etiologie et épidémiologie de la maladie de Crohn

2.1. Définition de la maladie de Crohn

Selon l'Organisation Européenne de la MC et de la Colite (ECCO, European Crohn's and Colitis organisation), la MC est définie par une inflammation chronique discontinue de l'intestin d'étiologie

inconnue. Elle touche toute les parties du tube digestif de la bouche à l'anus, plus particulièrement, le colon, l'iléon et l'anus (**Figure 2**) (19).

La progression de la MC est caractérisée par des phases d'activité appelées « poussées » totalement fortuites et très variables en intensité, accompagnées par des symptômes agressifs qui dure plusieurs semaines à plusieurs mois, comme des diarrhées, des crises de douleurs abdominales, difficultés alimentaires... etc.(20).

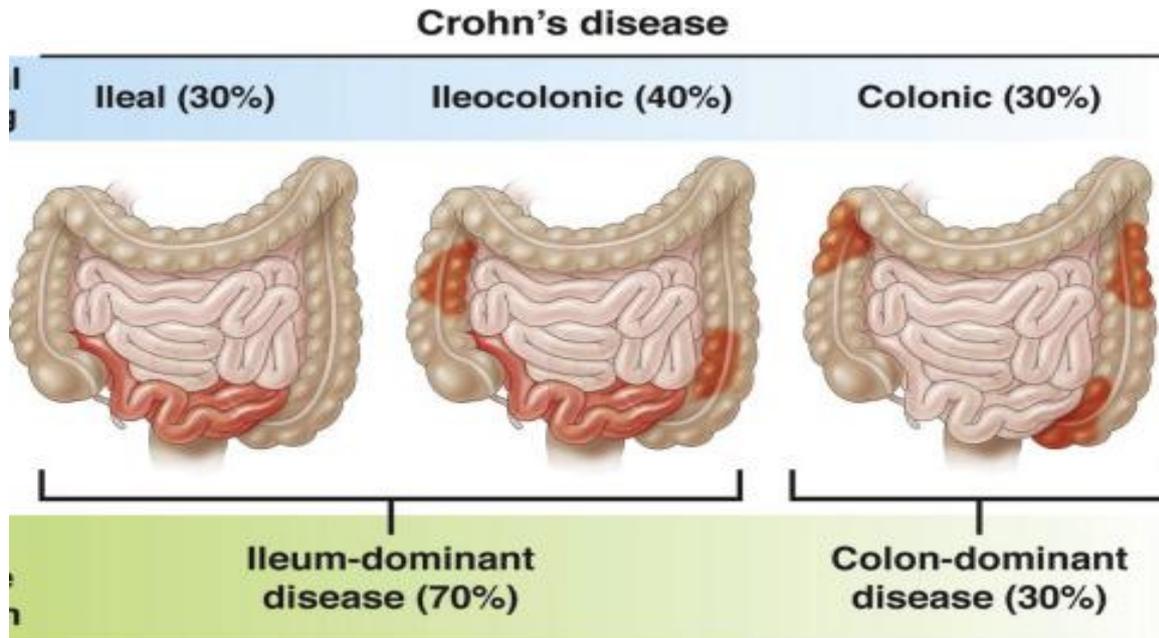


Figure 2 : Atteinte inflammatoire discontinue de la maladie de Crohn. Dont 30 % de forme iléale, 40 % de forme iléo-colique, 30 % de forme colique (21)

2.2. Historique de la maladie de Crohn

La MC a été reconnue comme une entité distincte de la RCH en 1932 par une publication de *Crohn et al.* (1). Aujourd'hui, la MC est définie comme une maladie inflammatoire transmurale avec des lésions discontinue qui peuvent toucher n'importe quelle partie du tractus gastro-intestinal de la bouche à l'anus. De plus, comme l'a souligné *Fielding*, le cas initial de la RCH en 1859 signalé par Wilks (discuté ci-dessous) n'était peut-être pas du tout une RCH, mais plutôt une MC (22). En effet, d'autres chercheurs ont découvert de nombreux rapports dans la littérature avant 1932 qui décrivent la MC, souvent sous le nom d'« *iléite régionale* » ou d'« *entérite régionale* » (23, 24).

Malgré les descriptions remarquables de la MC avant 1932 comprenaient celles de *Morgagni* en 1769 et de *Dalziel* en 1913, mais tout comme la RCH l'article de Wilks est devenu la description officielle. L'article de Crohn est reconnu comme le rapport fondateur de la MC.

La première description complète de la MC appartient probablement à *Giovanni Battista Morgagni (1682-1771)*, qui est souvent décrit comme le « père de la pathologie anatomique » (25). Morgagni était connu pour son exactitude et sa précision, tant dans ses dissections que dans ses écrits. Un rapport de cas, dans son traité « *The Seats and Causes of Diseases* » (1761) décrit un patient de 20

ans décédé suite d'une maladie de longue durée associée à des douleurs abdominales et des diarrhées sanglantes. L'autopsie a révélé des perforations et une inflammation transmurale avec une ulcération s'étendant de l'iléon terminal tout au long du côlon (26).

La première série de cas de MC a été publiée dans le « *British Medical Journal* » par le chirurgien **Thomas Kennedy Dalziel (1861-1924)**, en 1913 (27). Il a décrit neuf cas dans lesquels le pathologiste a observé des éosinophiles, des cellules géantes et des granulomes sans agents infectieux. Deux cas ont été mortels en raison d'une maladie étendue et de sténoses. Les autres cas (dont un enfant de 10 ans) avaient une maladie localisée traitée avec succès par chirurgie. Dalziel a également noté l'implication du côlon dans cette maladie, ce que Crohn n'a pas fait (27).

L'article historique qui a identifié la MC écrit par **Burrill B. Crohn (1884-1983)**, **Leon Ginzburg (1898-1988)** et **Gordon D. Oppenheimer (1900-1974)** a été publié dans le numéro d'octobre 1932 du *Journal de l'association médicale américaine* (1). Ils ont décrit une maladie appelée « iléite régionale » chez 14 patients, âgés de 17 à 52 ans. La pathologie consistait en une « inflammation nécrosante et cicatricielle » chronique dans l'iléon terminal, ainsi qu'une inflammation transmurale, des sténoses et des fistules. Malgré sa notoriété, cet article a fait l'objet de controverses. L'éponyme de 'Maladie de Crohn' a été attribué à Crohn au moyen d'un fascinant ensemble de circonstances.

D'après **Ginzburg** ; lui et Oppenheimer ont d'abord identifié le modèle de la maladie et collecté 12 cas, qui étaient tous des patients de **A. A. Berg**, un chirurgien en chef du même hôpital (Mount Sinai Hospital à New York). Apparemment, Ginzburg et Oppenheimer ont écrit la majeure partie du manuscrit et ont voulu ajouter le nom de Berg en tant qu'auteur ; cependant, Berg a refusé, parce qu'il n'avait pas été précédemment impliqué dans le projet (28). Pour tenter d'augmenter le nombre de cas dans le rapport, Ginzburg et Oppenheimer ont été mis en contact avec Crohn par le pathologiste Paul Klemperer. Crohn a reçu le manuscrit et n'a plus eu de nouvelles jusqu'à ce qu'il soit publié avec deux cas supplémentaires et le nom de Crohn en premier ! (28). Crohn ne s'attendait probablement pas à ce que l'éponyme lui appartienne ; le titre de l'article proposait un nom pour la maladie — iléite régionale. On ne sait pas non plus si Crohn a soumis le manuscrit au journal avec son nom en premier. À l'époque, la politique de la revue était de classer les auteurs par ordre alphabétique de nom de famille (29).

2.2.1. Comprendre une nouvelle maladie (1932-1956)

Au cours des années 1930 et 1950, on a constaté que la MC se produisait dans tout le tractus gastro-intestinal. Elle a été décrite dans l'œsophage, l'estomac, le duodénum, et le jéjunum, ces publications vont probablement à l'encontre des noms initiaux de cette maladie tels qu'« *iléite régionale* » et « *entérite régionale* », et favorisent l'évolution de l'éponyme faute d'un terme médical

plus précis (30) **Charles Wells** a été le premier à relier la MC à des lésions discontinues c'est-à-dire une zone d'intestin sain entre deux zones d'intestin malade (31).

Une plus large reconnaissance de la MC par le grand public a probablement coïncidé avec la chirurgie du président **Eisenhower** (président des états unis de 1953-1961) pour la MC en 1956 (32). À l'époque, il avait 65 ans et souffrait depuis des années de douleurs abdominales, mais n'avait reçu que récemment un diagnostic de MC. Suite à une douleur persistante de l'hypochondre droit secondaire à une occlusion intestinale, il a dû être opéré en urgence au milieu de la nuit. Son ouverture d'esprit sur la maladie et la chirurgie a contribué à faire passer la MC d'une curiosité médicale à une maladie relativement bien connue (33).

2.2.2. L'ère moderne (1957-2017)

L'épidémiologie de la MC a également été étudiée en détail. Après une controverse initiale, il est devenu clair que la MC est une maladie qui affecte principalement les individus dans les pays industrialisés (34). Et que son incidence augmentait (35). Les raisons de ces phénomènes ne sont toujours pas claires. Un article de 1960 par Hugh Evelyn Lockhart-Mummery (1918-1988) a fait la distinction entre RCH et MC dans le côlon (36). H. E. Lockhart-Mummery était le fils de John Percy Lockhart-Mummery, le distingué chirurgien colorectal qui avait été le pionnier de l'utilisation de la sigmoïdoscopie en 1909 (37). Initialement, l'idée que la RCH et la MC étaient des maladies distinctes du côlon a rencontré beaucoup de résistance.

Même à la fin de la décennie, de nombreux médecins éminents, dont le Dr Crohn lui-même, ne croyaient toujours pas que la MC pouvait affecter le côlon (38). Comme pour la RCH, au cours des 50 dernières années, la compréhension de la MC a été révolutionnée par l'immunologie, la génétique et la biologie moléculaire. Les événements marquant du développement de la compréhension de la MC, de sa découverte jusqu'à présente sont résumés dans la **Figure 3**.

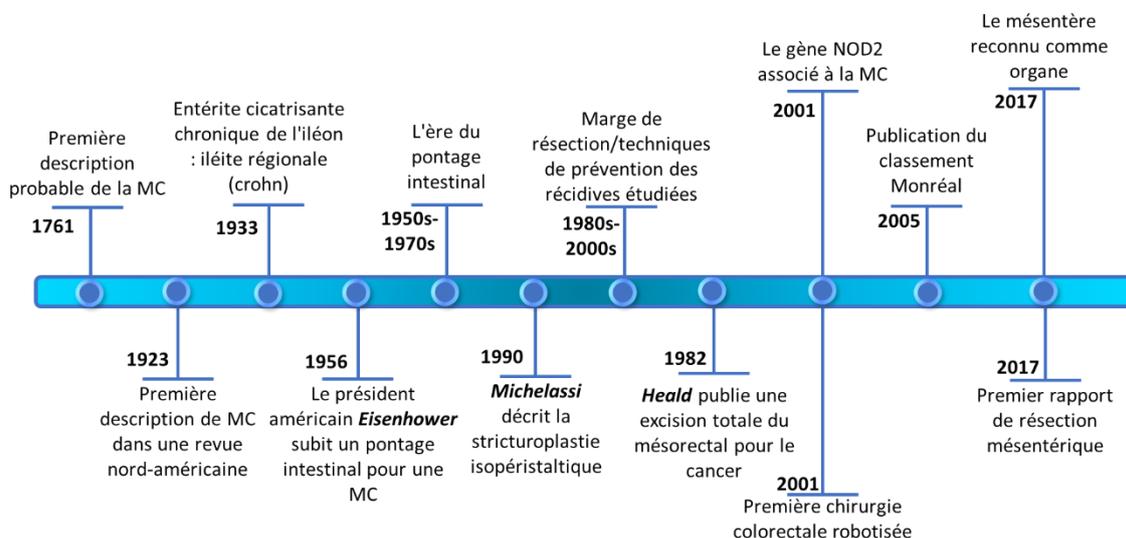


Figure 3 : Chronologie historique de l'identification de la maladie de Crohn (26).

2.3 La classification de la maladie du crohn

La classification de la maladie a été créée à Vienne en 1991 par « the international working party » pour permettre aux cliniciens de typer cette maladie qui se repose sur la distribution anatomique, l'âge de diagnostic et le phénotype de la maladie. Alors que cette classification a été remplacée par la classification de Montréal dans le congrès de gastro-entérologie en 1998 (**Tableau 1**). Cette classification permet d'arranger les différents degrés de sévérité de la maladie (**Figure 4**) (39).

Tableau 1 : Classification de Vienne et Montréal (40).

	Vienne	Montréal
Age du diagnostic	A1 avant 40 ans A2 après 40 ans	A1 avant 16 ans A2 entre 17 et 40 ans
Topographie	L1 iléal L2 colique L3 iléocolique L4 fractus gastro-intestinal supérieur	L1 iléal L2 colique L3 iléocolique L4 fractus gastro-intestinal supérieur isolé
Phénotype	B1 non sténosante non perforante B2 sténosante B3 perforante	B1 non sténosant, non perforante B2 sténosant B3 perforante P = atteinte Ano périnéale

L4 peut être ajouté à **L1 – L3** et n'est pas exclusif. **P** peut être ajouté à **B1 – B3** quand un Ano-périnéal est présent.

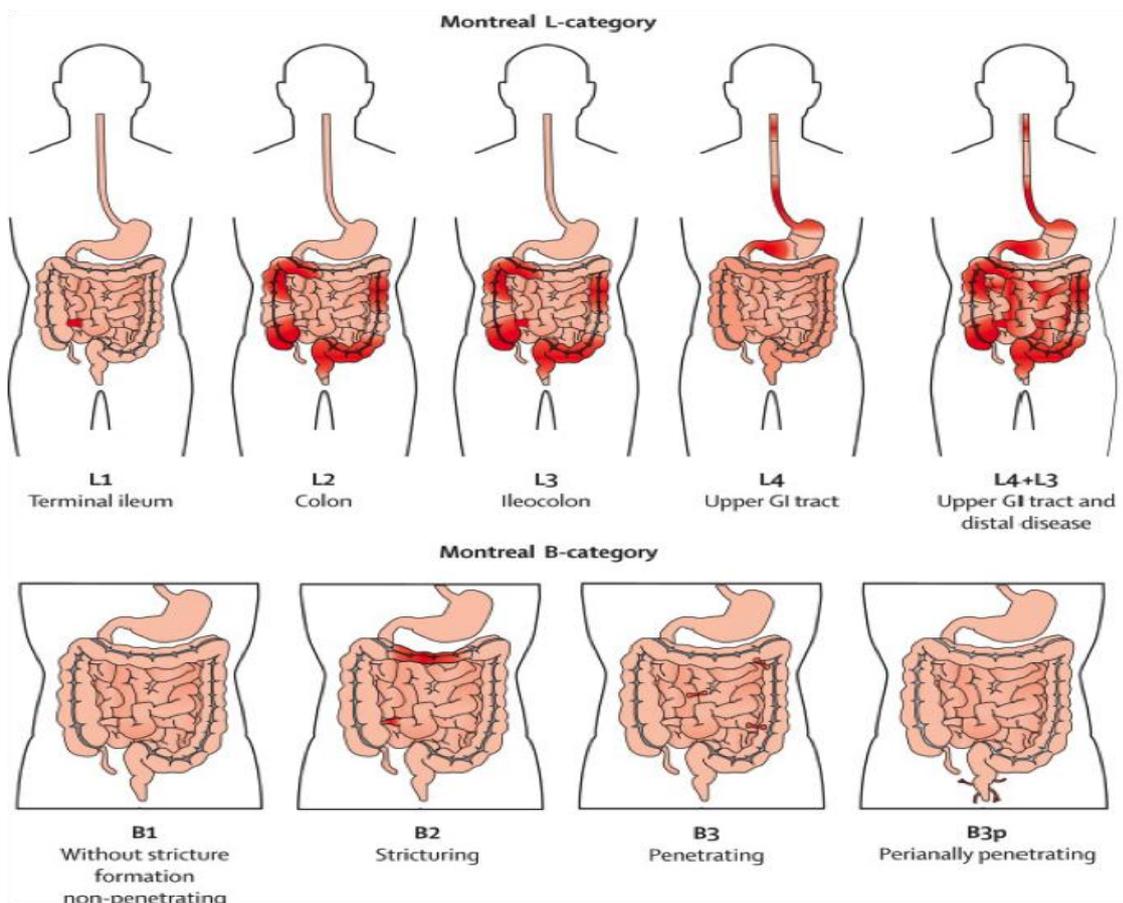


Figure 4 : Phénotype de la maladie de Crohn, classification de Montréal (41).

La maladie de Crohn a de nombreuses formes, en fonction de son effet. Tels que :

- **La forme inflammatoire**

C'est une inflammation chronique discontinue de la muqueuse digestive, qui pouvant être située sur n'importe quel segment du tube digestif (7).

- **La forme sténosante**

L'épaississement de la paroi intestinale conduit à une sténose de la lumière digestive.

Cette forme se manifeste par un syndrome de Konig qui est caractérisé par des symptômes Comme ; une douleur postprandiale, une sensation de blocage des gaz (7).

- **La forme fistulisante**

C'est des abcès qui apparaissent chez 10 à 30 % des patients qui peuvent être situés au niveau intestinal, colique et aussi extra-digestif ; ces abcès font suite à l'inflammation transmurale de la paroi digestive lorsqu'une détérioration est observée dans la muqueuse, la sous-muqueuse et la musculuse (7).

.2.4 Les facteurs qui favorisent la maladie de Crohn

La MC reste toujours d'étiologie inconnue, certaines hypothèses sont proposées afin d'expliquer les causes de survenue de cette maladie chez un patient. Mais plusieurs chercheurs scientifiques et études confirme une origine multifactorielle accusant un dysfonctionnement de la microflore intestinale (8).

L'augmentation remarquable de l'incidence de la MC, incite les chercheurs à déterminer les facteurs impliqués dans le développement de cette maladie afin de mieux comprendre le mécanisme de pathogenèse et donc développer des méthodes de diagnostic et thérapeutique plus précises et curatives, ainsi de définir des facteurs de prévention de la maladie chez les sujets prédisposés (4).

La recherche des facteurs impliqués dans la survenue de la MC est fondée sur des études épidémiologiques (géographiques ou cas témoin), cliniques et expérimentales.

Différents facteurs pourront avoir un rôle dans le développement de cette maladie, des facteurs environnementaux, alimentaires (**annexe I**), médicamenteux, agents infectieux (les mycobactéries atypiques), facteurs socio-économiques, la contraception orale et l'antibiothérapie... etc. (5). De nombreux facteurs font l'objet de recherches (**Tableau 2**)

Tableau 2 : Différents facteurs incriminés dans la maladie de Crohn (5, 42).

Le microbiote intestinal	- Un déséquilibre dans le microbiote intestinal apparaîtrait sous l'influence des micro-organismes, Comme l'E. Coli qui a été détecté dans la muqueuse iléale de malades atteints de MC".
Le tabac	- Les substituts nicotiques favorisent la progression de la MC.
Contraception	- La prise de contraceptifs oraux augmente légèrement le risque de MC (risque relatif).
Période néonatale et enfance	- L'hypothèse qu'une hygiène élevée dans l'enfance pourrait être associée à un risque supérieur de MC. - Une fréquence amplifiée d'infections périnatales et infantiles.
Facteurs Psychologiques	- Son rôle déclenchant n'a pas été clairement démontré. - Une étude française a montré un stress non négligeable a devancé l'apparition de la MC.
Les agents infectieux	- Il existe une association entre les infections intestinales communautaires virales ou bactériennes et la survenue de MC. - Le rôle du virus de la rougeole dans la MC a été suggéré comme un facteur favorable.

2.5 Les signes cliniques de la maladie

La MC est une maladie chronique interrompue, elle se caractérise par des phases actives et des phases de rémission. Elle se manifeste par des symptômes variés surtout digestifs (**Tableau 3**). Ils sont peu spécifique et mènent souvent à un retard de diagnostic de plusieurs mois (43).

Pour établir le diagnostic, une exploration de l'intestin par le médecin est nécessaire, il commence par examiner le patient et l'interroge sur ses symptômes. De multiples manifestations extra-digestives sont généralement associées aux signes digestifs étant donné que l'examen de l'anus peut révéler la présence d'ulcérations, de fissures anales ou d'un abcès (**Figure 5**) (43).

Tableau 3 : Manifestations digestives de la maladie de Crohn (44, 45).

Manifestations digestives	
Douleurs abdominales	<ul style="list-style-type: none"> - L'un des premiers symptômes avec la diarrhée, elles sont très fréquentes, - Elles siègent le plus souvent à droite, dans la fosse iliaque. - S'accroissent après les repas et sont généralement soulagées après la défécation.
Diarrhée	<ul style="list-style-type: none"> - Habituellement modérée (3 à 4 selles par jour). - Les selles sont liquides, et peuvent être glaireuses avec du pus et du sang parfois. - Se déclenche 4 à 5 heures après le repas, le plus souvent après une période de douleurs calmées par l'exonération. - Elle peut manquer totalement ou même être remplacée par une constipation.
Abcès et fistule	<ul style="list-style-type: none"> - Elles sont la conséquence de l'ulcération intestinale qui va s'étendre à toute l'épaisseur de la paroi de l'intestin. - Elle se caractérise par la formation anormale d'un tunnel entre deux organes suite à la constitution d'un abcès qui va finir par s'ouvrir dans les organes voisins.
Sténose ou occlusion intestinale	<ul style="list-style-type: none"> - C'est un arrêt du transit causé par un rétrécissement d'une partie du tube digestif et souvent de nature inflammatoire. - On retrouve la sténose inflammatoire avec présence d'œdème et la sténose cicatricielle avec présence d'une fibrose chronique.
L'altération de l'état général	<ul style="list-style-type: none"> - Le malade maigrit (dans 60 % des cas). - La fièvre est fréquente, ne dépassant pas les 38 °C. - Une asthénie. - Chez l'enfant, un retard de croissance staturo-pondéral.

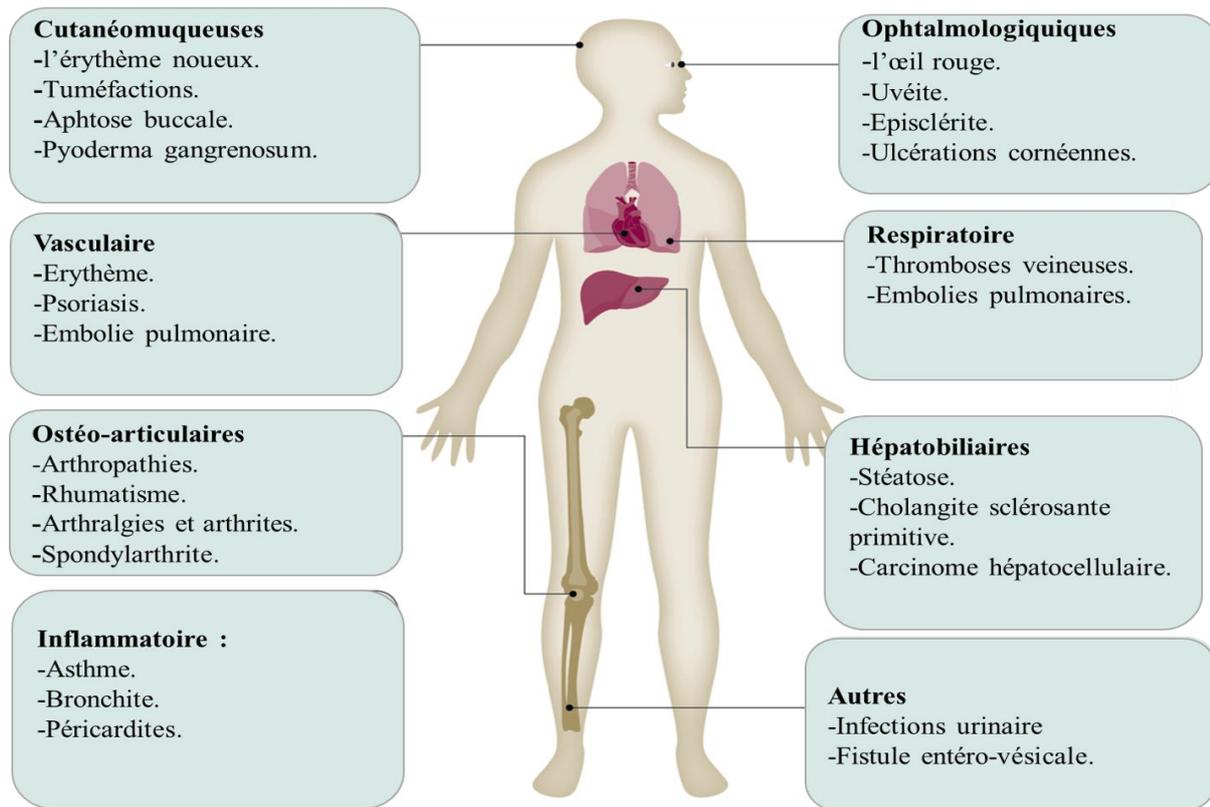


Figure 5 : Manifestations extra-digestives de la maladie de Crohn (44).

2.6 Répartition de la maladie de Crohn dans le monde et en Algérie

Les taux d'incidence et de prévalence pour la MC sont en augmentation rapide dans le monde, surtout en Europe et l'Amérique du nord. Elle touche particulièrement le jeune adulte entre 15 à 30 ans, avec une incidence maximale à cette tranche d'âge (*12 pour 100 000 personnes par an*) avec une prépondérance féminine avec un sexe ratio qui varie entre 1.8 à 1.43/1 (F/H) (46).

Dans le monde, Il existe une large variation de l'incidence de la MC *0.1 à 16 pour 100000 habitants* avec une prévalence mondiale qui peut atteindre jusqu'à *396 pour 100000 habitants* (**Figure 6**). On distingue des zones de forte incidence, l'Amérique du Nord et l'Europe avec des incidences annuelles qui varient de *3,9 à 15,6 cas pour 100000 habitants*, et une prévalence de *600000 cas*, des zones de faible incidence, les pays du sud Afrique, Asie incluant la Chine, Amérique du Sud l'Australie, de la Nouvelle-Zélande avec une incidence annuelle inférieure à *1 cas pour 100000 individus* (47).

En Algérie, depuis les années 70, sa prévalence et son incidence ne cessent d'augmenter. Il a été enregistré entre le 1er janvier 2003 et le 31 décembre 2007 au niveau du service d'hépatogastro-entérologie du centre hospitalo-universitaire de Constantine, Deux cent quatre-vingt-dix-neuf cas de

MICI, incluant 180 cas de malades de Crohn (MC) [60,20 %], 100 cas de RCH (33,44 %) et 19 cas de colites chroniques inclassables (CCI) [6,35 %] (48).

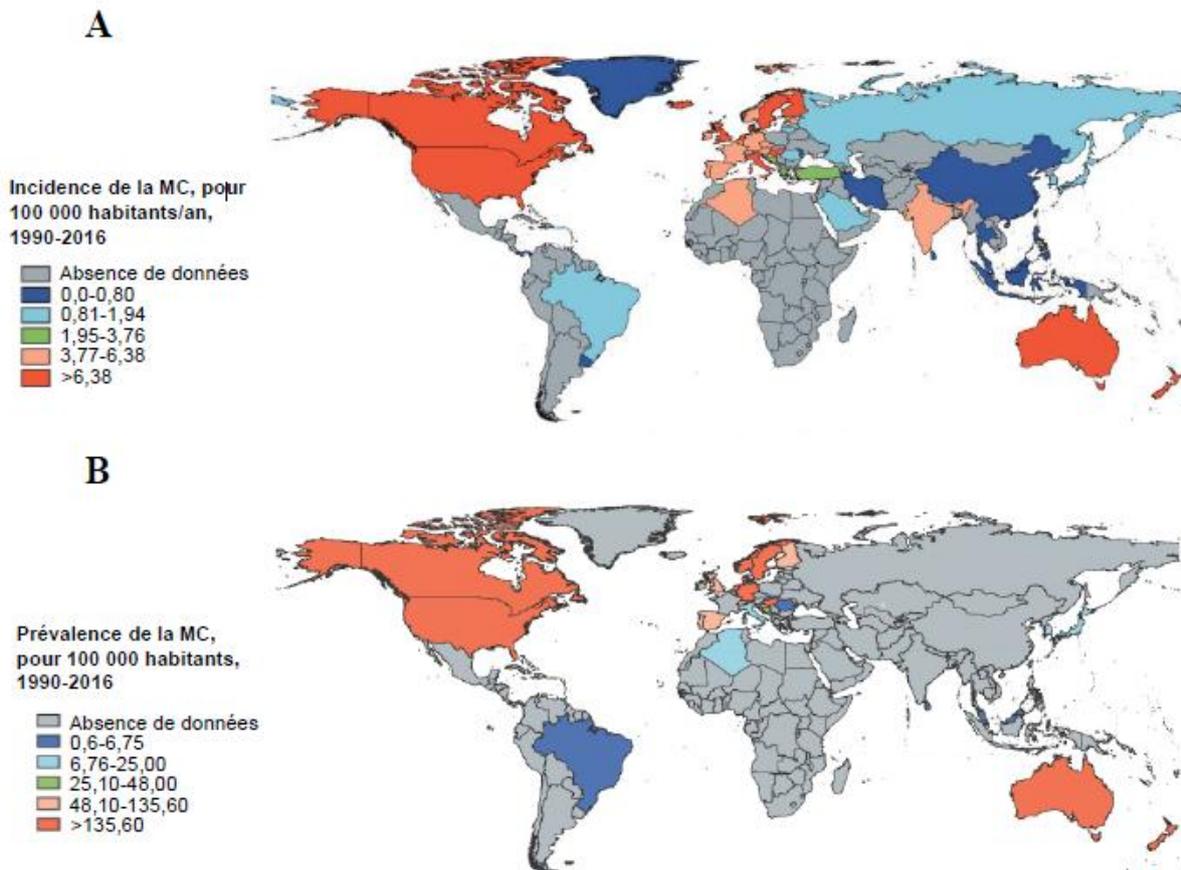


Figure 6 : Répartition de l'incidence et prévalence de la maladie de Crohn dans le Monde (49).

3. La physiopathologie de la maladie de Crohn

La MC résulte d'une interférence d'éléments environnementaux, immunologiques, génétiques, microbiens et psychologiques. Elle est considérée comme l'une des maladies inflammatoires intestinales qui causent des problèmes de santé généraux dangereux pour la vie du patient, et cela est dû à sa chronicité qu'à l'absence de traitement curatif (50).

À l'heure actuelle, des hypothèses ont porté sur l'implication de plusieurs facteurs dans la pathogenèse de la MC, y compris le microbiote intestinal en tant que facteur stimulant et susceptible d'entretenir la maladie suggérant une interaction anormale entre le système immunitaire et la flore intestinale qui engendre une inflammation (42).

Nous allons résumer dans cette partie les différents mécanismes impliqués dans la pathogenèse de la MC.

3.1 Dysfonctionnement du système immunitaire

3.3.1 Immunité non spécifique (*Inflammation chronique*)

Le système immunitaire au niveau de la barrière intestinale et la lamina propria est généralement tolérant aux bactéries commensales résidentes, elles sont contrôlées par les cellules épithéliales intestinales et le niveau stable du mucus. En effet, en cas de symbiose, les bactéries stimulent les cellules T et les cellules dendritiques (DCs) de la lamina propria et macrophages, responsable de l'activation des cellules régulatrices Treg-Foxp3+ (forkhead box P3 positive) et les cellules Th 17 et les cellules B, qui vont produire des cytokines anti-inflammatoires IL-10 et TGF- β et donc inhiber l'inflammation et maintenir l'équilibre de l'homéostasie intestinale (**Figure 7a**) (51).

La fonction des cellules inflammatoires, principalement les macrophages et DCs varie selon l'état de santé de l'individu, Lorsqu'il est en bonne santé, les macrophages régulent négativement l'expression des cytokines pro-inflammatoires et contribuent ainsi à la tolérance immunitaire locale.

Cependant, la MC (cas pathologique) est caractérisée par le déclenchement d'un processus inflammatoire au niveau du tube digestif, ces inflammations apparaissent à plusieurs endroits, notamment au niveau de la barrière intestinale et la lamina propria (52).

- **La barrière intestinale épithéliale** : est la première ligne de défense contre les agressions internes du tube digestif. L'exposition de l'épithélium intestinal aux antigènes apportés par l'alimentation et la flore commensale induit une immunité non spécifique, qu'on appelle la réaction inflammatoire (53).
- **La lamina propria** : Les protéines transmembranaires des cellules dendritiques et des macrophages et des cellules de la lamina propria déclenchent des réactions inflammatoires par la production accrue des cytokines pro-inflammatoires, suite à leur activation par des composantes microbiennes des bactéries pathogènes résultant d'une dysbiose (**Figure 7b**) (53).

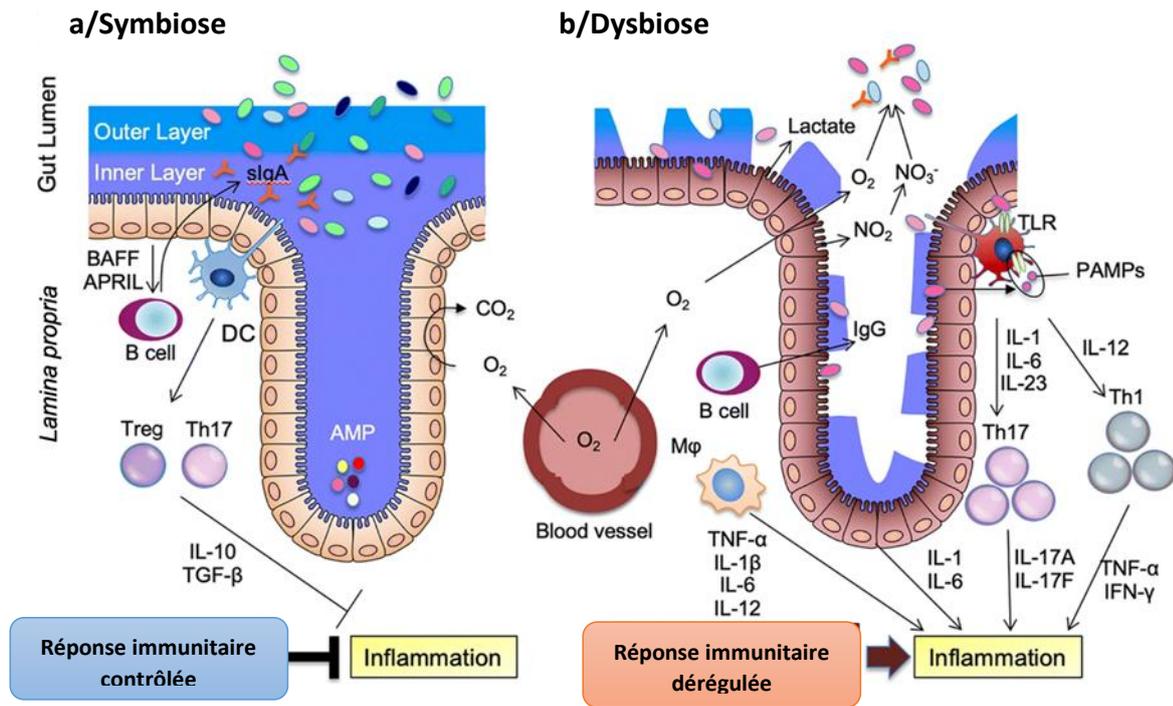


Figure 7 : Induction de l'inflammation par le microbiote intestinal, a/Induction de la tolérance immunitaire en cas de symbiose qui résulte à une inhibition de l'inflammation. b/Dérégulation de la réponse immunitaire en cas de dysbiose qui résulte à une inflammation (54).

La persistance de la libération de ces médiateurs résulte à une inflammation chronique au niveau de l'intestin, elle entraîne une diminution de la perméabilité intestinale, favorisant l'entrée d'une petite quantité de flore microbienne qui sera reconnue directement par les phagocytes, et déclenche une cascade de signalisation qui stimule le noyau à produire des cytokines et des chimiokines que seront directement libérés au niveau du cytoplasme (55).

Dans le cas de la MC, les macrophages ont un déficit dans la régulation négative des cytokines, ceci résulte à une accumulation de ces derniers, induisant un recrutement de plusieurs cellules inflammatoires au niveau de la muqueuse intestinale, ce qui conduit à l'inhibition de la phagocytose des débris des bactéries de l'intestin, résultant à une inflammation granulomateuse chronique (**Figure 8**) (56).

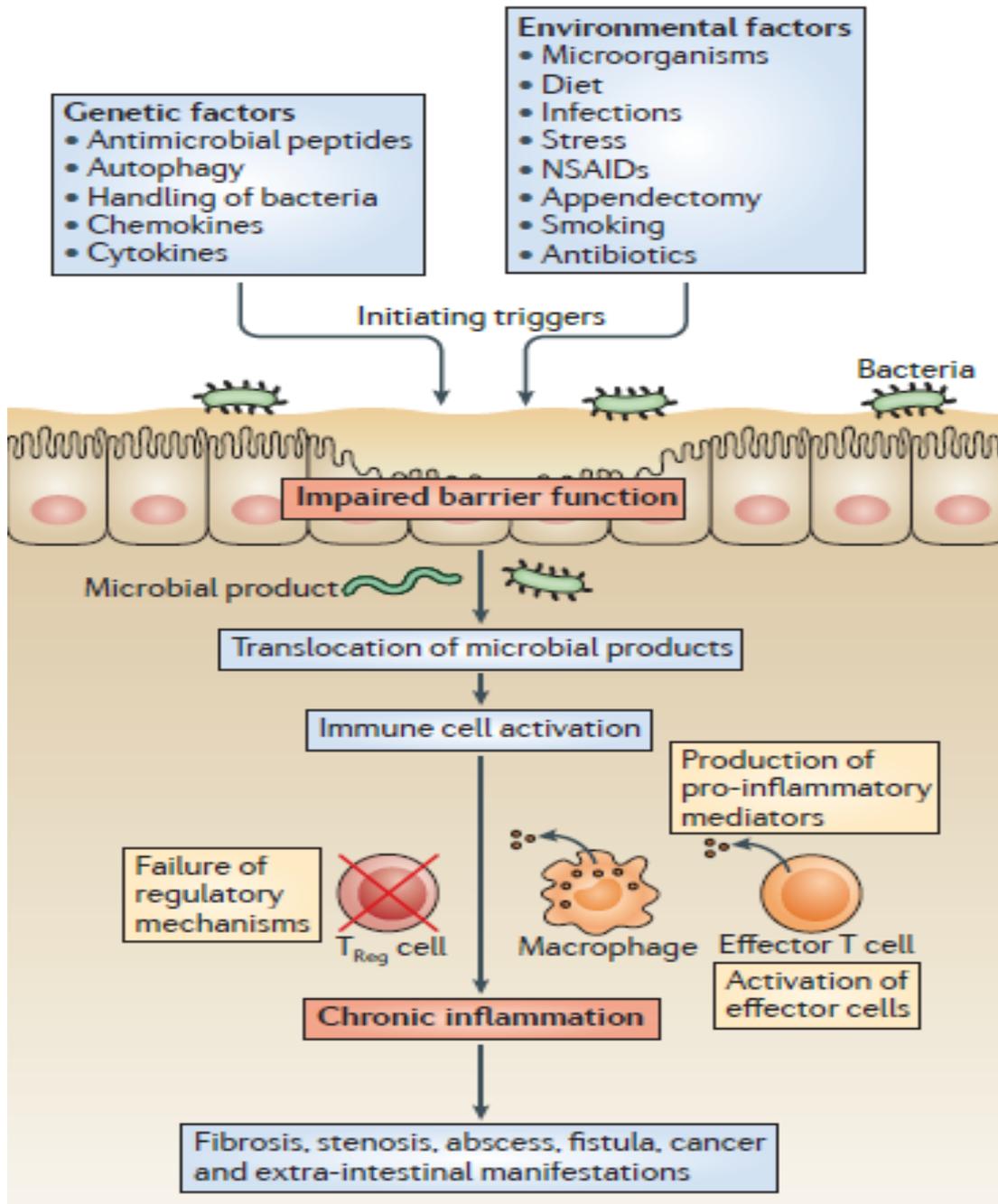


Figure 8 : Les étapes du processus inflammatoire dans la maladie de Crohn (57).

3.1.2 Immunité spécifique (rôle des lymphocytes Th1/Th17)

Dans le cas de la MC, les cellules présentatrice de l'antigène (CPA) sont stimulées pour produire des cytokines comme ; transformation de facteur- β d'accroissement (TGF β , Transforming Growth Factor β), IL-6, IL-12 et IL-23 activateurs des lymphocytes CD4⁺ naïfs. La différenciation des lymphocytes T naïfs donne deux composants initiaux : les lymphocytes helper de type 1 (Th1) et de type 2 (Th17) (58). Les lymphocytes (Th1) différenciés produisent le IFN alpha qui inhibe les lymphocytes (Th2), ainsi que la stimulation des phagocytes pour produire les TNF alpha. Et les lymphocytes (Th17) pour la sécrétion de l'IL17, ce qui induit l'expression d'un pool de cytokines pro-

inflammatoires et de chimiokines, l'augmentation de la prolifération des fibroblastes, l'adhésion des molécules et perméabilité vasculaire (59). On conclut que la MC est associée à une immuno-régulation (**Figure 9**) ; caractérisée par (60):

- Un déficit dans l'élimination des bactéries par phagocytoses
- Une augmentation de l'invasion et la translocation des bactéries au niveau de l'épithélium intestinal.
- Induction d'une hyper-inflammation incontrôlée par les bactéries pathogènes.
- Inhibition de l'activation des Lymphocytes B et T contribue dans l'installation de la colite induisant une auto-immunité ou par modification de la réponse immunitaire adaptative envers le microbiote intestinal.
- La dérégulation immunitaire de la réponse des Th1/Th2 ou Th17 dépend du type de la mutation génétique, la persistance de l'infection bactérienne, la déficience en FOXP3+ Treg, inhibition des cytokines anti-inflammatoire IL-10.
- Neutropénie, lymphopénie, destruction de la barrière intestinale.

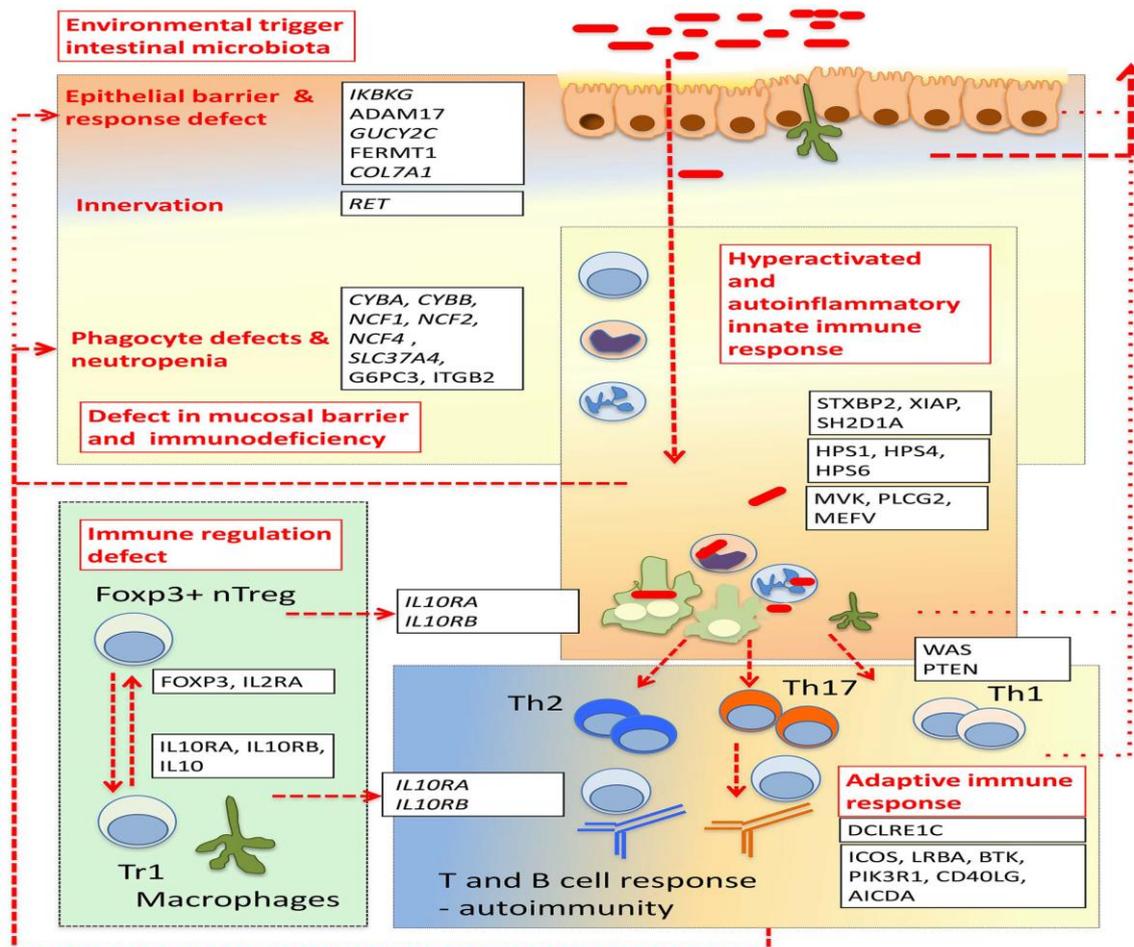


Figure 9: processus de pathogénèse de la maladie de Crohn associé à une dérégulation du système immunitaire (60).

3.2 Dérégulation génétique (NOD-2/CARD 15)

La prédisposition génétique à la MC a été suggérée dès 1934, suite aux observations du docteur Crohn, ou il a révélé la présence d'une forme familiale avec un taux de 8-10 % des patients atteints de la MC (61). En 1996, des études ont été menées à la recherche d'une cause génétique de ces formes familiales (62, 63).

Le premier gène identifié d'être associé avec la susceptibilité de la MC est le gène *CARD15* (caspase recrutement Domain family, member 15) ou appelé également *NOD2* (nucleotide-binding oligomerization domain 2) (64). Ce gène code pour un récepteur intracellulaire présent sur les monocytes qui reconnaît spécifiquement le dipeptide muramyl (MDP, molécule muramyl dipeptide) un composant ubiquitine de la paroi bactérienne, cette interaction induit l'activation de la voie NF- κ B. L'activation du NOD2 induit l'autophagie des cellules dendritiques (DCs). Du fait, les patients atteints de la MC associé à une mutation du NOD2 ont un déficit de l'autophagie des (DCs) (**Figure 10**) (65, 66).

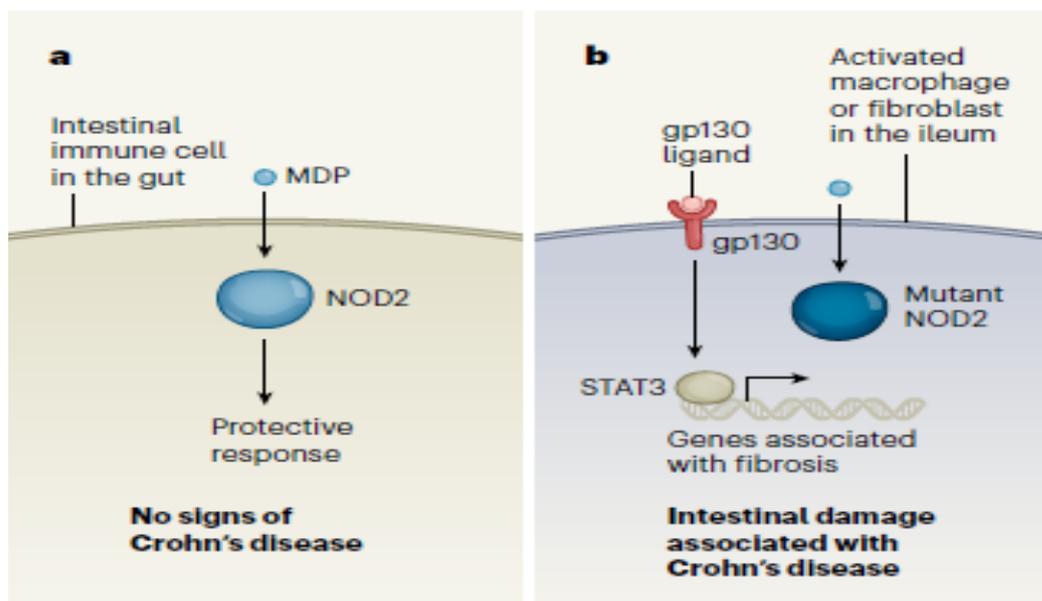


Figure 10: association de la mutation du NOD2 avec la pathogenèse de la MC (67).

À l'heure actuelle, environ 136 gènes ont été identifiés dans la susceptibilité de la MC, ces gènes peuvent être impliqués dans différents processus de pathogenèse de la MC, principalement, un désordre dans la réponse de l'immunité innée, phagocytoses, blocage de l'autophagie des cellules immunitaires (62, 67, 68).

3.3 Déséquilibre du microbiote intestinal (Dysbiose)

Le microbiote intestinal ou également appelée la microflore intestinale est l'ensemble des micro-organismes présents dans l'intestin d'un individu (69). Les scientifiques suggèrent récemment un éventuel rôle des bactéries dans le développement de la MC. En raison des changements dans la composition de la flore intestinale chez les patients atteints de la MC (70). La MC est une inflammation chronique de l'intestin qui implique une complexe interaction entre multiples facteurs ; les gènes cibles, le système immunitaire, le microbiote intestinal et le micro-environnement (71).

En effet, l'inflammation engendre un déséquilibre du microbiote intestinal résultant à une dysbiose ; caractérisée par un déficit en bactéries bénéfiques, telles que *F. prausnitzii*, du groupe *C. leptum* et *A. Firmicutes* mais aussi par une augmentation des bactéries pathogènes tels que *E. coli* ou *Mycobacterium avium paratuberculosis* (72). Une persistance de l'invasion de *E. coli* et son adhérence avec les cellules épithéliales et les macrophages a été corrélée avec l'induction du granulome et la progression de la MC (70).

Ce processus peut se dérouler en deux étapes (**Figure 11**) :

- **Dysbiose précoce** : Consiste à l'accumulation et la pénétration des bactéries pathogènes dans la lamina propria avant même l'apparition des symptômes de la maladie (69). **Dysbiose tardif** : Consiste à l'expansion des bactéries appartenant au groupe proteobactérie, associée à une augmentation des nitrates (NO_3^-), accepteurs d'oxygène et l'iron. Ce qui favorise l'oxydation liminale dans le site de l'inflammation intestinale. Ce stade est caractérisé par une diminution de la diversité microbienne, perte des bactéries symbiotiques, augmentation de l'invasion et la prolifération des micro-organismes. La persistance de ces facteurs conduit à une inflammation chronique (73).

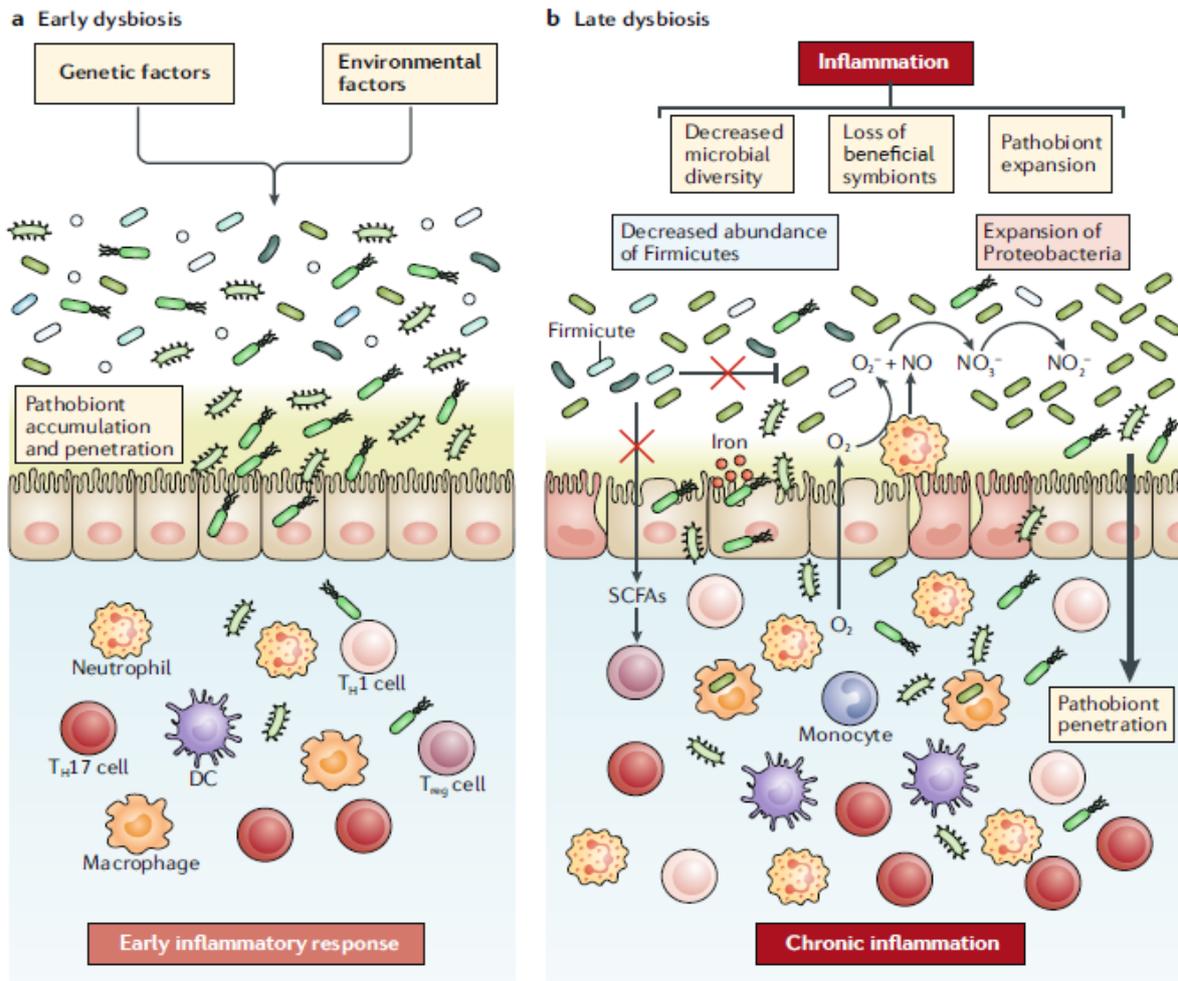


Figure 11: Interaction entre le microbiote intestinal et l'inflammation dans la maladie de Crohn (73).

4. Traitement de la maladie de Crohn

Il existe différents traitements de la MC, qui varie en fonction de leur utilisation, et l'état du patient. En effet, la MC est une maladie chronique caractérisée par des phases de crises (rechute) et des phases de rémissions, ce qui implique l'utilisation de deux types de traitements ; des traitements d'attaque et des traitements de fond (74).

Le traitement de fond : est un traitement indiquée pendant toute la période de rémission, a pour but de maintenir l'inflammation et les lésions à un taux très faible, ce qui permet au patient d'avoir une bonne qualité de vie sur la plus longue durée possible.

Le traitement d'attaque : est un traitement indiquée en cas de crise, a pour but de mettre fin aux complications ; poussée, sténose, fistule en une courte durée. Et obtenir une rémission profonde et durable.

Les traitements médicamenteux permettent également de diminuer les recours à la chirurgie qui ne doit être utilisée qu'en ultime recours en raison des risques encourus (**Figure 12**). Le traitement consiste donc à maintenir une qualité de vie aussi proche que possible de la normale (6).

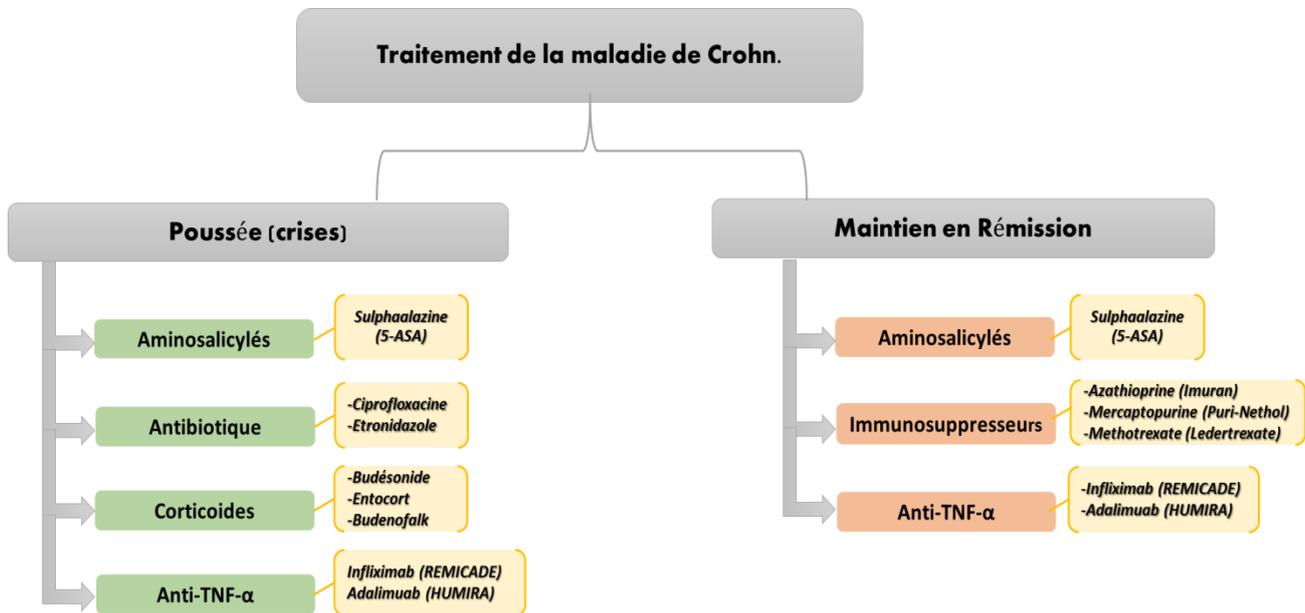


Figure 12: Démarches thérapeutiques médicamenteuses de la maladie de Crohn (75).

4.1 Les corticoïdes

Les corticoïdes sont des anti-inflammatoires stéroïdiens, utilisés dans le cas des crises de la MC. Tous les patients auront au moins une prescription de corticoïdes durant leur vie avec la maladie (76). Ces traitements doivent être courts (de cinq jours à deux semaines) en raison du risque d'absorption préalable du corticoïde au niveau des lésions de la muqueuse. Ils sont également associés à de nombreux effets secondaires tels que, syndrome de Cushing, diabète, ostéoporose, atrophie cutanée, dystrophie musculaire (77).

Différents corticoïdes sont utilisés selon l'état du patient, administrés par voie orale, ou voie rectale, pendant plusieurs semaines, suivies d'un arrêt à une dose décroissante afin d'éviter une rechute de la maladie (dépendance aux corticoïdes) (78), dont les principaux corticoïdes indiqués dans le cas de MC sont :

- Bétaméthasone (BETNESOL®),
- Dexaméthasone (DECTANCYL®),
- Methylprednisolone (MEDROL®),
- Prednisolone (SOLUPRED®),
- Prednisone oral (CORTANCYL®),
- Budésonide (ENTOCORT®, MIKICORT®).

4.2 Antibiothérapies

Les antibiotiques sont prescrits pour les complications, les lésions annales, les fistules ou les masses douleur abdominale inflammatoire. Les métronidazoles (FLAGYL®) et la ciprofloxacine (CIFLOX®) sont plus couramment utilisés chez les patients atteints de la maladie de Crohn. Il doit être prescrit avec précaution pour prévenir le clostridium difficile et la diarrhée pseudo-membraneuse (79).

4.3 Les anti-TNF α : Les anticorps monoclonaux anti TNF α (tumor necrosis factor alpha), Ils sont utilisés dans la MC active, fistule ou comme alternative à la corticothérapie ou à la thérapie immunosuppressive inefficace ou mal toléré. Il se lie à une cytokine pro-inflammatoire pour réduire son effet (80).

Tableau 4 : Effets thérapeutiques des anti-TNF α dans la maladie de Crohn (81).

Les anti-TNF α	Leurs effets thérapeutiques
Infliximab	<ul style="list-style-type: none"> - Est un anticorps monoclonal chimérique IgG1 qui se lie au TNFα, qu'il soit soluble ou filmogène. - Il déclenche la réponse cytotoxique des cellules transmembranaires. - Il est utilisé comme substitut de traitement inefficace ou mal toléré ou pour le traitement d'une MC fistulisée.
Adalimumab	<ul style="list-style-type: none"> - Est un anticorps monoclonal humain lié au TNFα injecté sous la peau. - Il est utilisé en deux intentions chez les patients, les enfants et les adolescents de plus de 6 ans. - Est un médicament fournit aux patients allergiques à l'infliximab.
L'acide 5-aminosalicylique (ou Mésalazine)	<ul style="list-style-type: none"> - Est un médicament à consommer par voie orale. - Il est utilisé comme traitement de première intention et thérapie d'entretien, et principalement dans la prévention des chutes après chirurgie.

4.4 Les immunosuppresseurs : C'est le médicament le plus utilisant dans la maladie de Crohn qui dépend d'une activation excessive par le système immunitaire. Les immunosuppresseurs ne sont pas utilisés pour traiter les rechutes mais uniquement pour traiter le fond et le maintien des rémissions. Habituellement ils sont couramment utilisés en cas de corticorésistance ou de résistance aux salicylés (80). Les immunosuppresseurs les plus utilisés sont cités dans **le tableau 5**.

Tableau 5 : Effets thérapeutiques des immunosuppresseurs dans la maladie de Crohn (80).

Les immunosuppresseurs	Leurs effets thérapeutiques
Azathioprine	-Est un médicament efficace dans le traitement de la maladie de Crohn. -Il se caractérise par des effets secondaires très graves, dépendant de la dose et la diminution des globules blancs et des plaquettes.
Méthotrexate	-Il est pris par voie SC ou IM à une dose de 25 mg chaque semaine. -Il suit avec de l'acide folique pour réduire sa toxicité. -Il est contre-indiqué chez la femme enceinte.

4.5 Probiotiques

Le traitement par les probiotiques permet de rétablir l'équilibre de la microflore intestinale, via l'alimentation des intestins par des micro-organismes non pathogènes sous forme de gélules ou de sachets. Bien que leur efficacité n'a pas été déterminées, ils sont inoffensifs et sont considérés comme très utiles, notamment dans le cas de convulsions faibles et graves (82).

On peut conclure que malgré le développement et les progrès de la recherche scientifique médicale, les causes de la MC restent encore incompréhensibles. Ce qui rend la prise en charge thérapeutique moins spécifique et non curative.

Malgré la diversité des traitements mis à notre disposition, aucun de ces traitements n'est associé à une efficacité et sécurité totale. Ils entraînent une rémission discontinue mais toujours avec des risques de rechutes complexe et douloureux qui mènent parfois à la chirurgie.

De plus, vue la chronicité de la maladie, la prise des médicaments à long terme provoquent des effets secondaires graves, notamment rénale, hépatique...etc.

Après des études scientifiques, les chercheurs ont découvert qu'ils pouvaient remplacer cette thérapie médicamenteuse par une thérapie naturelle, y compris l'utilisation des herbes, et les nutriments qui contiennent des composés anti-inflammatoires et antioxydants sains et efficaces comme les polyphénols.

Ils ont proposé une alternative thérapeutique, qui consiste à l'utilisation des polyphénols de source naturelle comme un remède à la MC afin de pouvoir réduire les facteurs inflammatoires avec moins conséquence sur la santé du patient.

Afin de mieux comprendre les différents mécanismes impliqués dans l'utilisation des polyphénols dans le traitement de la maladie de Crohn, nous résumons dans ce document, les études les plus récentes et pertinente menées dans ce contexte.

Chapitre 2

LES POLYPHENOLS



5. Les polyphénols

5.1. Généralités

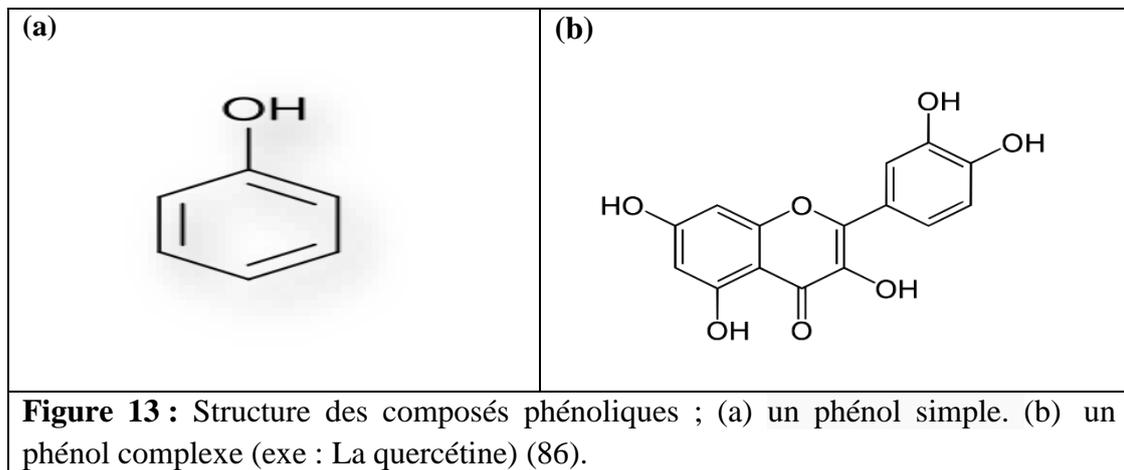
Depuis une quinzaine d'années, les chercheurs scientifiques, principalement de l'agroalimentaire s'intéressent intensivement à un type d'antioxydants, les polyphénols. En raison des propriétés antioxydantes de ces composants, suggérant leur rôle dans la prévention des maladies associées à un déséquilibre de l'homéostasie cellulaire (83).

Le terme polyphénol date des années 1980 où il a remplacé le terme « tanin végétal ». Tous les polyphénols ont en commun la présence de plusieurs noyaux benzéniques comportant des fonctions hydroxyles. Les composés phénoliques ou les polyphénols (PP) possèdent plusieurs groupements phénoliques, avec ou non d'autres fonctions et comportant au moins 9000 structures différentes connues (84).

5.2. Définition des Polyphénols

Les composés phénoliques sont des métabolites secondaires des plantes, qui sont des déterminants importants de la qualité sensorielle et nutritionnelle des fruits, des légumes et d'autres plantes (85).

Ces composés possèdent un cycle aromatique portant un ou plusieurs groupes hydroxyles et leurs structures peuvent aller de celle d'une simple molécule phénolique à celle d'un polymère complexe de masse moléculaire élevée (**Figure 13**) (86).



5.3. Rôle des Polyphénols

Les polyphénols constituent un groupe important et hétérogène de composés photochimiques contenant des cycles phénoliques (87). Plusieurs centaines de polyphénols différents sont présents dans les aliments végétaux, notamment les légumes (brocoli, oignon et chou), les fruits (raisins, poires, pommes, cerises et diverses baies contiennent jusqu'à 200-300 mg de

polyphénols pour 100 g de poids frais), légumineuses (soja), céréales, boissons d'origine végétale et chocolat (**Annexe II**) (88).

Environ 100 mg de polyphénols sont identifiés dans une tasse de café ou de thé ou un verre de vin rouge (89).

Tableau 6 : Les sources alimentaires des polyphénols (89).

Composés phénoliques	Sources alimentaires
Acides	Abricots, carottes, céréales, poires, les agrumes,
Hydroxy cinnamiques	Tomates, prunes, oléagineux, épinards
Acides hydroxy benzoïques	Myrtilles, oléagineux, céréales
Anthocyanines	Myrtilles, groseilles noires et rouges, raisins, cerises
Chalcones	Pommes
Flavanols	Pommes, raisins, myrtilles, oignon, salades
Flavanols	Raisins
Flavanones	Les agrumes
Flavonols	Pommes, myrtilles, salades, oignon, olives, tomates,
Flavones	Les agrumes, épinard, rutine, persil
Isoflavones	Sojas
Xantones	Mangues
Condensés	Pommes, raisin, pêche, prunes, des poires
Hydrolysables	Grenade

Les polyphénols jouent un rôle fondamental car ce sont des éléments importants de qualités sensorielles (couleur et caractères organoleptiques) et nutritionnelles des végétaux, tels que les légumes, les fruits, les céréales ou les fruits secs, ainsi que dans les boissons, le café, le cacao ou le thé. L'homme consomme environ un gramme de polyphénols chaque jour, soit dix fois plus que de vitamine C et 100 fois plus que de caroténoïdes ou vitamine E (10).

L'activité antioxydante des polyphénols est reconnue et pourrait expliquer leur rôle potentiel dans la prévention de plusieurs maladies associées au stress oxydatif, telles que le cancer, les maladies cardiovasculaires et neurodégénératives.

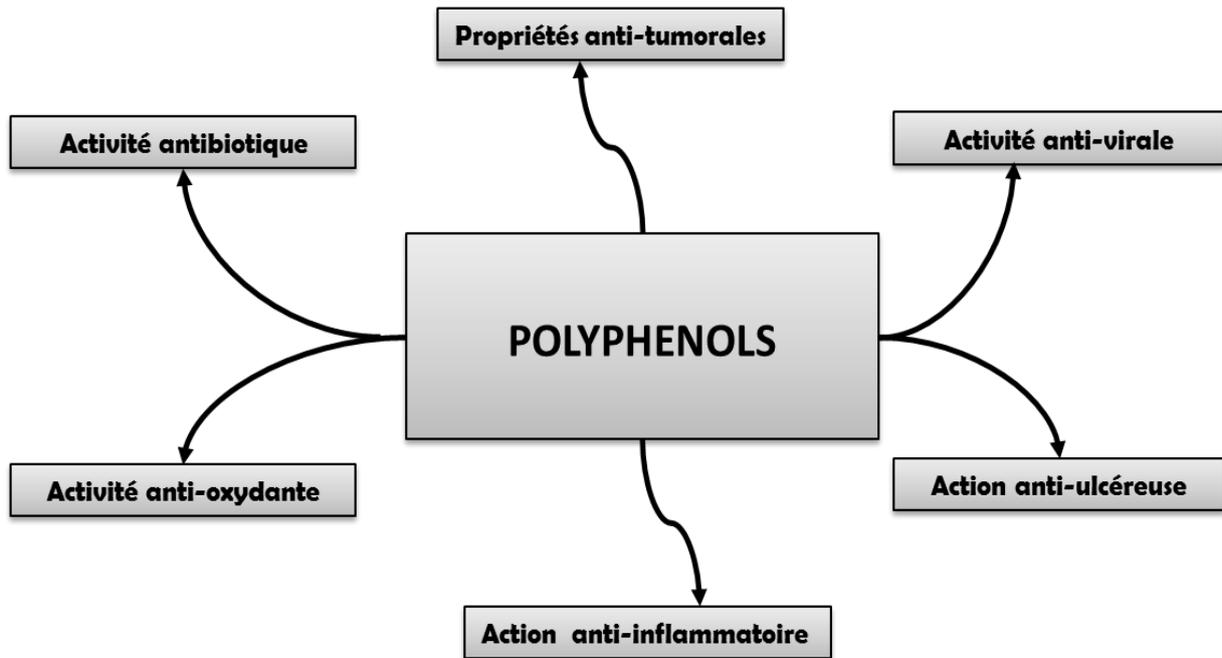


Figure 14: Role des polyphénols (10).

Les polyphénols, dénommés aussi composés phénoliques, sont des molécules spécifiques du règne végétal et qui appartiennent à leur métabolisme secondaire (90). On les trouve dans les plantes, depuis les racines jusqu'aux fruits. Leurs fonctions ne sont pas strictement indispensables à la vie du végétal, cependant ces substances jouent un rôle majeur dans les interactions de la plante avec son environnement. Contribuant ainsi à la survie de l'organisme dans son écosystème. Le terme « phénol » englobe approximativement 10000 composés naturels identifiés. L'élément structural fondamental qui les caractérise est la présence d'au moins un noyau phénolique à 6 carbones auquel est directement lié au moins un groupe hydroxyle (OH) libre ou engagé dans une autre fonction : éther, ester ou hétéroside (91).

5.4. Classification des composés phénoliques

Les phénoliques alimentaires ou polyphénols constituent l'un des groupes de produits naturels les plus nombreux et les plus largement distribués dans le règne végétal. Plus de 8000 structures phénoliques sont actuellement connues, parmi lesquelles plus de 4000 flavonoïdes ont été identifiés (92). Bien que les polyphénols soient chimiquement caractérisés en tant que composés ayant des caractéristiques structurales phénoliques, ce groupe de produits naturels est très diversifié et contient plusieurs sous-groupes de composés phénoliques. Les fruits, les légumes, les grains entiers et d'autres types d'aliments et de boissons comme le thé et le chocolat sont de riches sources de polyphénols. La diversité et la large distribution des polyphénols dans les plantes ont conduit à différentes manières de catégoriser ces composés naturels. Les polyphénols ont été classés selon leur origine, leur fonction biologique et leur structure chimique. En outre, la majorité des polyphénols dans les plantes existent en tant que glucosides

avec différentes unités de sucre et sucres acylés à différentes positions des squelettes de polyphénols (90).

La classification des polyphénols est basée essentiellement sur la structure, le nombre de noyaux aromatiques et les éléments structuraux qui lient ces noyaux. On peut distinguer deux catégories : les composés phénoliques simples et les composés phénoliques complexes et Polyphénols simples ; on cite ci-dessous les principales classes des polyphénols.

5.4.1. Les acides phénoliques

Ce sont des composés du groupe **hydroxy benzène**, impliquant le noyau benzénique et un groupement hydroxyle sans autres fonctions particulières, exemple : le 3-hydroxytrypsol, le trypsol et le 4-vinylphénol (93).

- *Acides hydroxy cinnamiques*

La consommation d'acide chlorogénique varie considérablement mais peut être très élevée, jusqu'à 800 mg/j chez les buveurs de café. Néanmoins, très peu d'études ont abordé la biodisponibilité de cet acide hydroxy cinnamique, en comparaison avec d'autres polyphénols. Olthof et al. ont montré que l'estérification de l'acide caféique, comme dans l'acide chlorogénique, réduisait nettement son absorption. Cela a également été observé chez les rats. En effet, l'absorption de l'acide chlorogénique se produit principalement dans le côlon, après hydrolyse par les estérases microbiennes. Il n'est pas clair si l'acide chlorogénique est présent, tel qu'il est ou sous une forme conjuguée, dans le plasma humain (94).

Des métabolites autres que l'acide caféique ont été identifiés après ingestion d'acide chlorogénique ou caféique, à savoir l'acide férulique, l'acide isoférulique, l'acide dihydroférulique, l'acide vanillique et l'acide hippurique

- *Acides hydroxy benzoïques*

On ne connaît que très peu sur l'absorption et le métabolisme des acides hydroxy benzoïques. Leur distribution limitée dans les aliments a entraîné un intérêt limité de la part des nutritionnistes. Cependant, les quelques études portant sur la biodisponibilité de l'acide gallique chez l'homme ont révélé que ce composé est extrêmement bien absorbé, comparant à d'autres polyphénols (95). Cependant, l'acide gallique existe sous différentes formes dans les fruits, les noix et le thé, c'est-à-dire la forme libre, estérifiée en glucose (comme dans les tanins hydrolysables) ou estérifiée en catéchines ou proanthocyanidines (96).

5.4.2. Les flavonoïdes

Ce sont des composés caractérisés par la présence des squelettes chimiques (C6-C3-C6), qui donnent des pigments jaunâtres appelés en latin « flavus » d'où le nom flavonoïdes, qui a été désigné par Geissman et Hinreiner en 1952 (97).

Différentes classes des flavonoïdes ont été identifiées, en fonction du degré d'oxydation de l'hétérocycle central et le type de réaction ; d'hydroxylation, de méthylation et de glycosylation.

D'où on note huit classes différentes :

- Les Flavones.
- Les Isoflavones.
- Les Flavonols/quercétine.
- Les dihydroflavonols.
- Les anthocyanes.
- Les Chalcones.
- Les Flavanones.

5.4.3. Les Tannins

Les tanins sont des polymères d'unités flavan-3-ols qui sont capables de former des liaisons stables avec les protéines. Ils peuvent être subdivisés en deux groupes ; les procyanidines et les prodelphinidines. Les tanins sont localisés dans les parties solides de la baie de raisin (pépins et pellicule) avec des traces dans la pulpe (98). Dans ces deux compartiments, leur état chimique et leur morphologie sont différents. En effet, les tanins de la pellicule sont localisés sous la forme libre dans la vacuole des cellules ou liés à des protéines et/ou des polysaccharides au niveau de la paroi cellulaire et du tonoplaste (99).

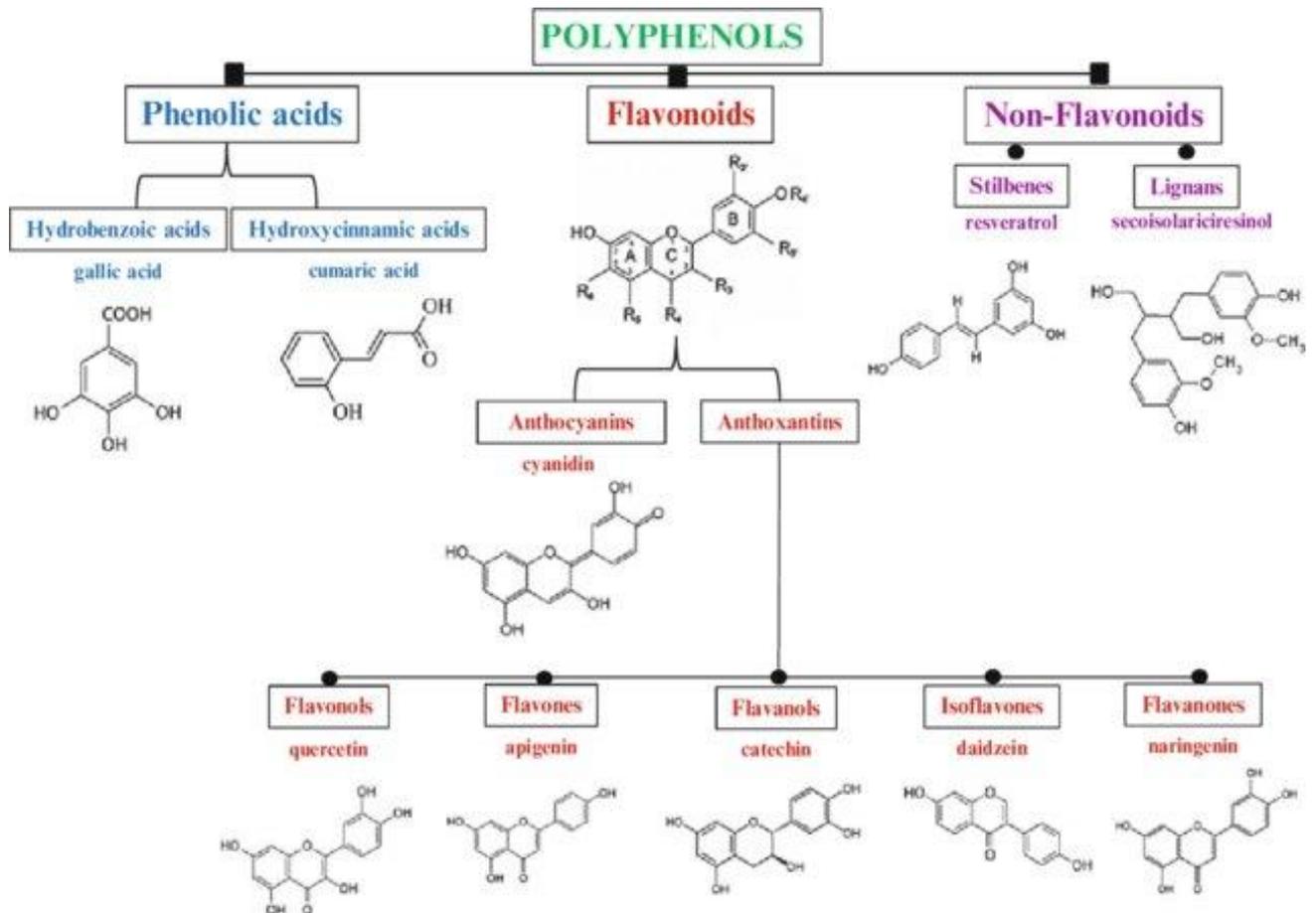


Figure 15 : Classification des polyphénols (93).

6. Biodisponibilité des polyphénols

6.1. Définition de la biodisponibilité

Le terme « biodisponibilité » est défini comme la fraction d'un nutriment ingéré qui atteint la circulation sanguine (systémique) et les sites spécifiques où il peut exercer son action biologique. La biodisponibilité des polyphénols est la proportion du nutriment qui est digérée/absorbée et l'état circulant ou métabolisé par des voies normales d'un organisme vivant (95).

6.2. Absorption

L'absorption des polyphénols commence au niveau de la barrière intestinale, les cellules intestinales modifiées par méthylation et sulfatation, puis elles sont transférées au foie où ils seront pour permettre leurs passages dans le sang (100).

Le taux d'absorption des polyphénols dépend de :

- Sa structure chimique (simple ou complexe),
- Sa concentration,
- La nature des métabolites circulant dans le plasma.

6.3. Métabolisme

Après l'absorption, les polyphénols passent à une désintoxication métabolique grâce à plusieurs processus de congession. Qui consiste essentiellement à la méthylation, la sulfatation et la glucuronidation (101).

- **La méthylation des polyphénols** : est spécifique, elle se produit généralement en position C3 ou C4 du polyphénol.
- **La sulfatation des polyphénols** : elle se produit généralement en position C3n plus particulièrement au niveau des flavonoïdes.
- **La glucuronidation des polyphénols** : se produit dans l'intestin et dans le foie, et le taux de conjugaison le plus élevé est observé en position C3.

L'accumulation des polyphénols dans les tissus est la phase la plus importante du métabolisme des polyphénols car c'est la concentration qui est biologiquement active, des études ont montré que les polyphénols sont capables de pénétrer les tissus, en particulier ceux dans lesquels ils sont métabolisés comme l'intestin et le foie.

L'excrétion des polyphénols avec leurs dérivés se produit par l'urine et la bile. Les métabolites largement conjugués sont plus susceptibles d'être éliminés dans la bile, alors que les petits conjugués, comme les monosulfates, sont préférentiellement excrétés dans les urines (101).

6.4. Facteurs influant sur la biodisponibilité des polyphénols

La détermination de la biodisponibilité des polyphénols est fondamentale afin d'identifier la capacité de ces derniers dans le traitement des maladies. Du fait, il a été démontré qu'après digestion la biodisponibilité d'un certain polyphénols est faible, cela aurait un effet limité sur la santé (103).

La biodisponibilité est généralement mesurée en utilisant des dosages in vivo, de sorte que des facteurs tels que la variabilité inter et intra-individuelle, l'état physiologique, la dose et la présence d'autres composants alimentaires jouent un rôle important (102).

Dans une évaluation critique, les principaux facteurs reconnus comme affectant la biodisponibilité chez l'homme ont été discutés et regroupés en quatre catégories principales :

- Facteurs liés au composé (structure chimique, liaison moléculaire, etc.),
- Facteurs liés à la nourriture / préparation (caractéristiques de la matrice, traitement, etc.),
- Facteurs liés à l'hôte (activité enzymatique, génétique, etc.)

- Facteurs externes (disponibilité alimentaire, différents facteurs environnementaux tels que le climat).

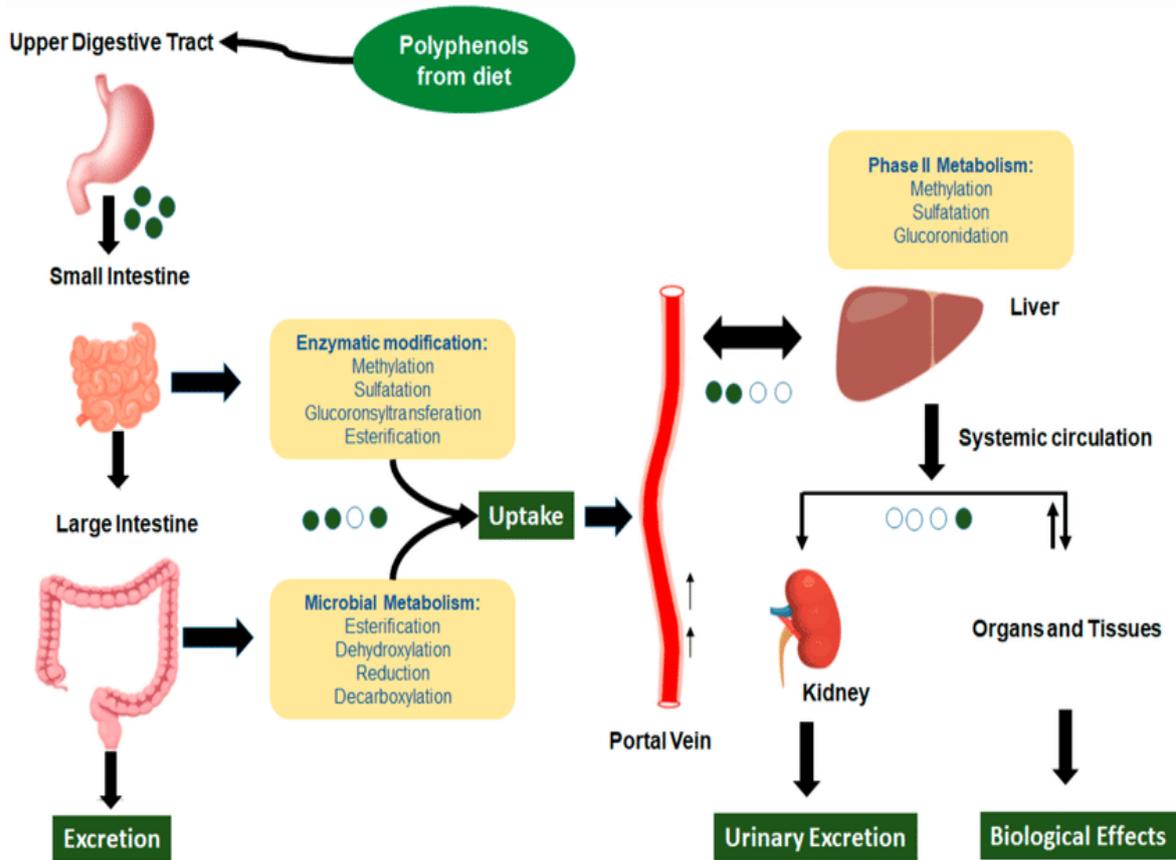


Figure 16 : représentation schématique du processus d'absorption et métabolisme des polyphénols.

- Le cercle vert représente le polyphénol , ○ le cercle blanc ses métabolites (102).

7. Polyphénols et stress oxydatifs

L'oxygène est la source de vie pour tous les organismes aérobies, responsable de l'apport énergétique cellulaire. Tandis que, une oxydation inappropriée de l'oxygène résulte à l'apparition de dérivés oxygénés très réactifs qui donnent des radicaux libres qui peuvent être une source d'agression pour l'organisme (104).

Ces Radicaux libres entraînent un dysfonctionnement au niveau des cellules du corps résultant à des endommagements moléculaires irréversibles. Par conséquent, les scientifiques et les chercheurs ont eu recours à des substances qui combattent ces radicaux libres et protègent les cellules, que l'on appelle les Antioxydants (105). Un déséquilibre le système oxydant de l'organisme en faveur des premiers, et le système antioxydant engendre un stress oxydatif ce qui conduit à des dommages cellulaires et irréversibles (104).

Le stress oxydatif est impliqué dans de très nombreuses pathologies comme facteur déclenchant ou associé à des complications Il peut être associé à l'asthme, l'arthrite, l'hépatite, l'attaque

cardiaque, les vasospasmes... etc. Plusieurs études épidémiologiques ont montré qu'il y a un rapport inverse entre la prise d'aliments riches en polyphénols et le risque des maladies associé à un déséquilibre du stress oxydatif (106).

Cette relation est liée au fait que les composés phénoliques possèdent des propriétés antioxydantes et sont capables de capter les radicaux libres tels que O_2^- (Superoxyde anion), HO_2 (Superoxy radical), H_2O_2 (Hydrogène peroxyde)...etc. grâce à leur structure chimique aromatique qui permet une stabilisation de leurs formes radicalaires. De nombreuses études suggèrent que l'activité antioxydante des polyphénols est principalement liée à leur capacité de réduire les espèces réactives de l'oxygène (ROS) comme les superoxydes, hydroxyles, peroxyils par transfert d'hydrogène (**Figure 17**). Les polyphénols pourraient exercer une protection antioxydante dans le tractus digestif, et ce dès le compartiment gastrique, où ils sont présents en fortes concentrations et sous leurs formes natives. Ils pourraient ainsi lutter activement contre l'oxydation, pouvant se produire dès l'estomac. Les polyphénols non absorbés au niveau de l'estomac et de l'intestin grêle atteignent le côlon (108).

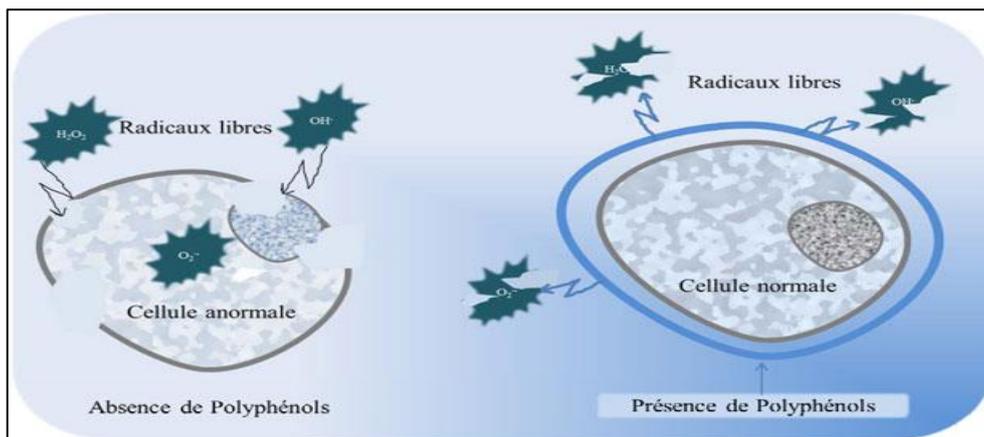


Figure 17: pouvoir antioxydant des polyphénols (107)

Au niveau du colon, les polyphénols sont catabolisés par la flore intestinale avec des activités enzymatiques diverses ; le catabolisme de la microflore colique peut produire des métabolites biodisponibles comme l'acide benzoïque, l'acide phénylacétique et l'acide phénylpropionique (109).

Les métabolites absorbés subissent différentes réactions de conjugaison au niveau des entérocytes et les hépatocytes. Libérant différentes formes circulantes ; les glucuronides, sulfates et sulfoglucuronides. La concentration plasmatique maximale de polyphénols et de leurs formes conjuguées dépasse rarement 1 m vue l'absorption intestinale limitée, ces concentrations sont plus faibles par rapport aux antioxydants hydrophiles du plasma (L'acrobate, urate, glutathion et sérum albumine) (107). La faible biodisponibilité des polyphénols se manifeste par une faible

excrétion urinaire, spécifiquement inférieure à 10 %, à l'exception des isoflavones, de certains acides hydroxycinnamiques et des flavanols (110).

Par conséquent, les modifications chimiques des groupements phénoliques par conjugaison, ou la désoxygénation par des enzymes microbiennes conduit à une faible concentration circulante des polyphénols alimentaires et à une faible activité antioxydante intrinsèque de leurs métabolites (110, 111). Donc, on peut conclure que les bénéfices des fractions absorbées ne sont pas dominés par la réduction directe des radicaux libres au sens strict ; mais cette conclusion est en contradiction, car la capacité antioxydante dans le plasma est toujours remarquée après la consommation des polyphénols. Donc la cause de ce phénomène est l'élévation du taux d'urate, provenant du métabolisme de divers produits végétaux tels que le fructose, le saccharose, le sorbitol, le lactate et la caféine (**Figure 18**) (111).

In vivo, les données sur la biodisponibilité imposent des restrictions sévères sur la capacité antioxydante des polyphénols, les sites possibles pour l'action antioxydante de ces composés sont les suivants (111):

- Les polyphénols sous leurs formes natives protègent les AGPI alimentaires de l'auto-oxydation initiée par les espèces pro-oxydantes alimentaires telles que le fer hémique.
- À condition que des concentrations relativement élevées de métabolites de polyphénols, avec une grande capacité résiduelle donatrice d'électrons, puissent s'accumuler sur les sites d'inflammation comme (les cellules endothéliales, macrophages) impliqués dans le développement de l'athérosclérose.

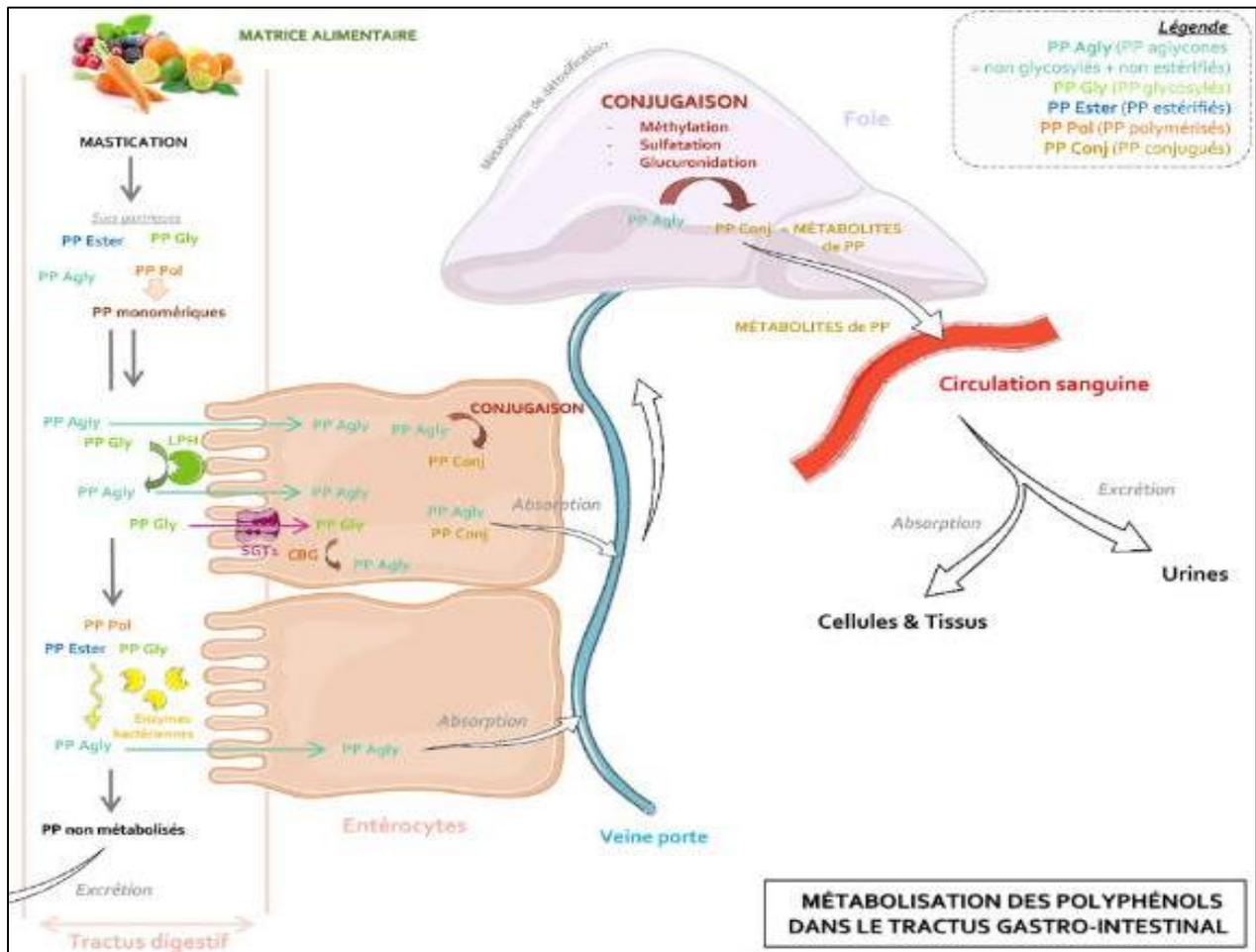


Figure 18 : Distribution et métabolisme du polyphénol alimentaire. (Exemple du Résveratrol) (112).

8. Polyphénols et inflammation

Les polyphénols ont longtemps connu par leur propriété antioxydante unique, corrélés avec son effet protecteur. Tandis que, des études récentes ont montré que les polyphénols présentent des propriétés anti-inflammatoires en modulant les voies de signalisation de l'inflammation (97). L'inflammation est la réponse immunitaire de l'organisme à une agression par des agents pro inflammatoires d'origine virale, bactérienne... etc. elle est responsable de limiter toute lésion de l'organisme. Un déséquilibre dans ce processus engendre une inflammation chronique dont le cas de la pathologie étudié dans ce document la maladie de Crohn qui consiste à une atteinte inflammatoire au niveau du tube digestif (113).

Des effets protecteurs de la consommation d'aliments riches en polyphénols vis-à-vis de différentes pathologies (maladies cardiovasculaires, cancers, diabète) ont été mis en évidence tant d'un point de vue épidémiologique qu'expérimental. De nombreuses études se sont penchées sur l'analyse du mode d'action des polyphénols dans la prévention de ces pathologies.

Plusieurs études sur l'effet des polyphénols sur l'inflammation ont montré leur effet protecteur via la diminution des marqueurs inflammatoires et son action sur différentes cibles moléculaires de la voie de signalisation de l'inflammation. Des études expérimentales *in vitro* et *in vivo* ont élucidé le rôle des polyphénols sur les activités enzymatiques du métabolisme de l'acide arachidonique (AA) μ phospholipase A2, cyclooxygénase et lipoxygénase (114-116).

Des travaux menés *in vitro* ont montré que les quercitrines peuvent moduler la réponse inflammatoire dans les adipocytes via l'activation des PPAR-g (peroxysome proliferator-activated receptor), un récepteur nucléaire dans la régulation du métabolisme des glucides et les acides gras (117). Récemment, plusieurs études ont montré que les flavonoïdes comme la lutéoline ou l'épigénine inhibaient l'inflammation par PPAR-g/SIRT-1 via la régulation de la voie de signalisation NF- κ B (**Figure 19a**) (118)

L'effet anti-inflammatoire des polyphénols peut également affecter son effet antioxydant, via la production des ROS (réactive oxygène species) inducteurs de la synthèse des cytokines pro-inflammatoires par l'activation de l'inflammasome NLRP3. Ce qui induit la libération d'IL-1 β du cytoplasme au compartiment extracellulaire, qui résulte à l'activation de la voie de signalisation inflammatoire médiée par le TLR-1 (Toll-like receptor-1) et NF κ B. Incitant la production d'un pool de cytokines pro-inflammatoires ; principalement, IL-1b, IL-6, IL-8, TNF- α and IFN- γ (119).

Des études récentes ont montré que les polyphénols ont un effet modulateur protecteur sur l'inflammation liée à l'activation du NLRP3. *Hori et al.* Ont démontré que l'extrait des propolis riche en polyphénols inhibe l'inflammasome activé par IL-1 β induit dans les macrophages (120). Les mêmes résultats ont été observés dans les macrophages traités par les flavonoïdes (121). De plus, pour réduire l'inflammation induite par le stress oxydative, il a été démontré que les composés phénoliques peuvent inhiber les cytokines pro-inflammatoire via l'activation de la voie NF κ B (**Figure 19b**) (122).

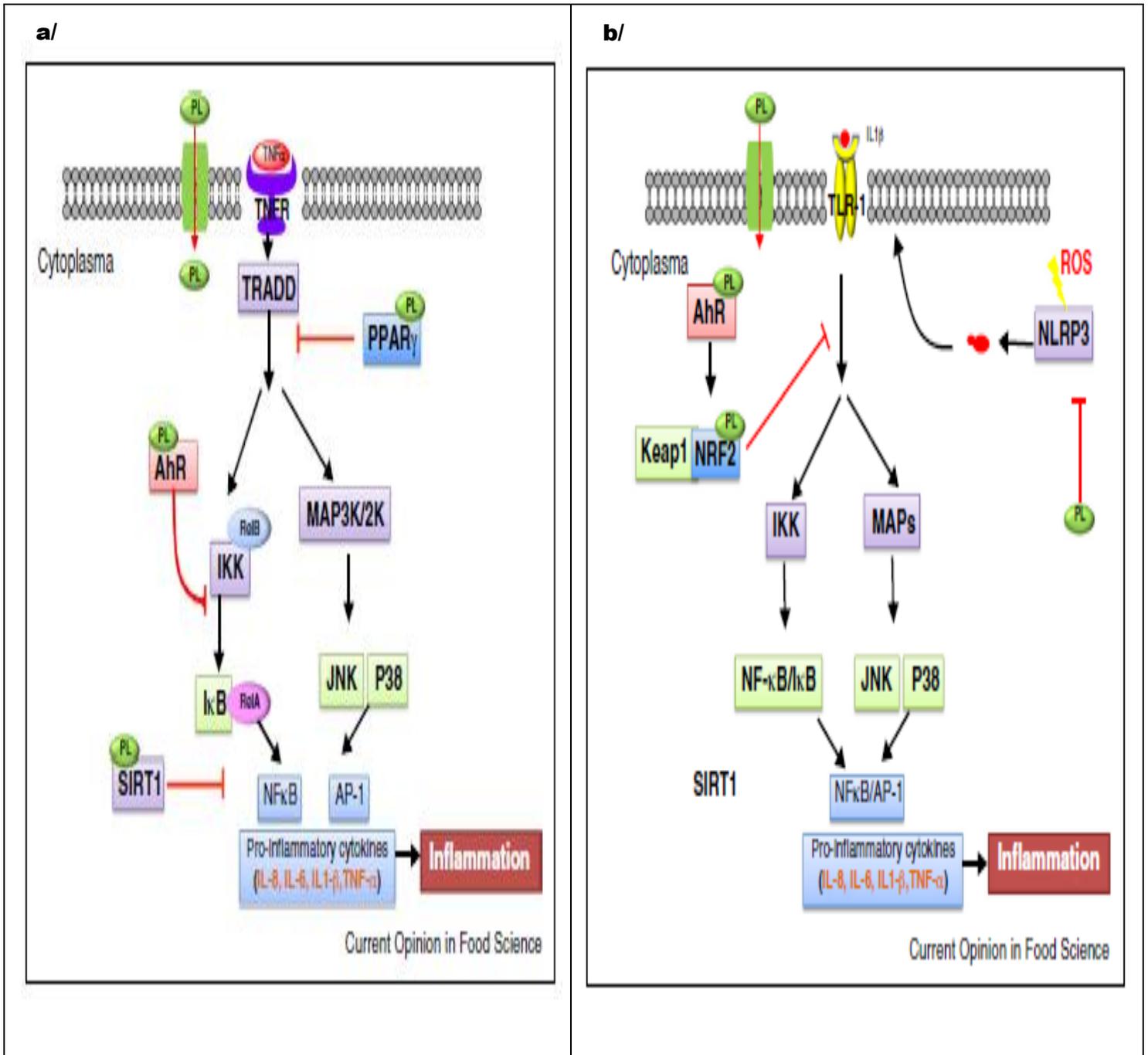
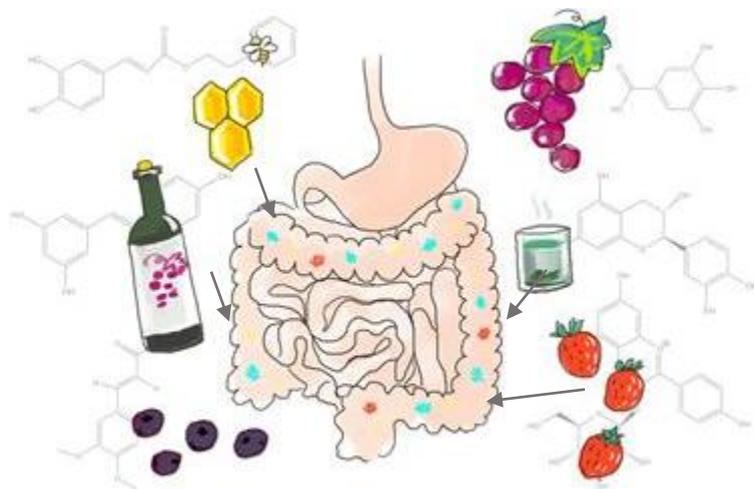


Figure 19 : a/ Voie de signalisation de l'effet anti-inflammatoire des polyphénols. b/ Voie de signalisation de l'effet anti-inflammatoire des polyphénols via l'activation du stress oxydative (119).

Chapitre 3

POLYPHENOLS ET MALADIE DE CROHN



6. Effet des polyphénols sur la maladie de Crohn

L'étude de l'effet des polyphénols sur l'amélioration de la santé et le traitement des maladies a commencé en 1950, la large variété structurale des polyphénols a attiré l'intérêt de plusieurs chercheurs scientifiques en lui suggérant un potentiel effet protecteur (123).

Plusieurs études ont été menées sur l'implication des polyphénols dans le traitement des MICI, notamment la MC. Différentes classes phénoliques selon leur teneur en polyphénols et structure chimique ont montré un effet anti-inflammatoire et antioxydant via la modulation des voies de signalisation inflammatoire ainsi que le microbiote intestinal (123, 124).

Dans cette section, nous allons discuter et résumer les études récentes publiées au cours des cinq dernières années démontrant le potentiel effet thérapeutique des polyphénols sur la MC.

9.1. Effet anti-inflammatoire des polyphénols

Plusieurs polyphénols ont montré leurs capacités de réduire l'inflammation systémique et locale sur des modèles *in vivo* et *in vitro* au niveau de l'intestin.

.1.1. Inhibition de la voie de signalisation du NF- κ B

Le facteur de transcription NF- κ B (nuclear factor-kappa B) est un régulateur essentiel des gènes impliqués dans la réponse inflammatoire, au stress oxydatif et en cas d'infection. Il est considéré comme une protéine fixée à une région spécifique au niveau de l'ADN (facteur de transcription). Il est constitué de dix paires de bases, activatrices du gène de la chaîne légère κ des lymphocytes B (125).

L'effet du Resveratrol sur la MC a été étudié sur différents modèles expérimentaux. Il a montré sa capacité d'atténuer l'évolution de la maladie grâce au groupement hydroxyle. L'action principale du Resveratrol sur la modulation de l'inflammation a été révélée d'être associée à son action sur la perturbation de l'activation du NF- κ B (126).

Pour étudier l'action du Resvératrol sur le blocage de la voie de signalisation NF- κ B. Ren et al ont examiné les effets du Resvératrol sur l'activation du NF- κ B endogène et induite par le TNF- α (Tumor Necrosis Factor alpha). Ils ont trouvé que le Resvératrol inhibait significativement l'activation de NF- κ B de manière dose-dépendante et supprimait l'activité transcriptionnelle de p65 (sous unité du NF- κ B) et l'ubiquitination du modificateur essentiel de NF- κ B (NEMO) et inhibant ainsi l'activation de NF- κ B médiée par la kinase I κ B. Cependant, le Resvératrol n'avait aucun effet sur (126) :

- L'activité de liaison à l'ADN de NF- κ B,
- La translocation nucléaire de p65,
- Le taux d'expression de I κ B (inhibitor of nuclear factor kappa B).

.1.2. Régulation des cytokines

Le système immunitaire adaptatif est généralement considéré comme la principale cause de la MC, soit par l'augmentation des cytokines pro-inflammatoires telles que IFN- γ (Interféron-gamma), IL-1(interleukine 1), IL-6, IL-8 et TNF- γ induites par les sous-ensembles TH (T helper), soit par l'activité anti-inflammatoire inefficace des cellules T régulatrices (Treg)(127).

La MC est liée à la réponse des TH1 et TH17, qui comprennent l'implication des cytokines pro-inflammatoire notamment ; IL-6, IL-12, IL-23 et IL-17,13, 18, 21. Tandis que les cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-10 sont diminuées en cas d'inflammation incontrôlée (128).

La majorité des polyphénols se concentrent sur la régulation des réponses immunitaires cellulaires pour réguler à la hausse les cytokines anti-inflammatoires et réguler à la baisse les protéines et les cytokines de la cascade inflammatoire. Des sous-catégories importantes des Flavonoïdes comme la Quercétine et la Silymarine peuvent bloquer de nombreuses cytokines pro-inflammatoires et peuvent être considérés comme des inhibiteurs naturels de l'inflammation (129, 130).

Lin et al. ont remarqué que la Quercétine atténue les effets de colite induite par 'Citrobacter Redentium' chez la souris en inhibant les cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-17, et TNF- α) et en favorisant les cytokines anti-inflammatoires IL-10 dans les tissus du colon ainsi qu'en modifiant microbiote intestinal (129).

Le superoxyde dismutase et la catalase sont affectés par la silymarine. Dans la colite murine induite par le TNBS, il a été démontré que la silymarine rééquilibre les cytokines inflammatoires telles que le TNF- α , l'IL-1 β et l'IL-6. De même, les Silymarine et de sélénium en combinaison réduisent considérablement l'expression de l'oxydation des biomarqueurs de stress, NF- κ B et cytokines pro-inflammatoires (130).

.1.3. Effet immunosuppresseur de la réponse immunitaire

L'immunosuppression ou la suppression du système immunitaire est l'inhibition de l'activation du système immunitaire, elle est caractérisée par l'insuffisance des moyens de défense naturels. Elle peut être induite par une intoxication, une radioactivité ou elle se produit naturellement à la suite d'une allergie, une infection ou d'une hyper inflammation induite par le système immunitaire (131).

Singh et al. Ont constaté que le traitement au Resvératrol agit sur plusieurs marqueurs pathologiques des MICI afin de limiter le développement de l'inflammation chez les modèles animaux des colites (souris), via (132):

- La régulation de la réponse des cellules Th1 en réduisant le taux des cytokines pro-inflammatoires (IL-1, IL-6, TNF- α)
- La diminution du pourcentage de cellules CXCR3+T (Chemokine receptor), retrouvée en un taux très élevé chez les patients atteints de MICI.

- L'activation de manière significative les cellules immunosuppressives CD11b + Gr-1 + myéloïdes MDSC (Myeloid-Derived Suppressor Cells) dans le gros intestin.
- La suppression des réponses locales des lymphocytes T effecteurs, ce qui conduit à l'inversion de la colite chronique.

Le Resvératrol peut également réguler le processus inflammatoire via les micro-ARNs, ceci a été révélé par une analyse des puces à ADN, où deux micro-ARNs dotés de propriétés anti-inflammatoires, miR-101b et miR-455, ont été confirmés comme étant régulés positivement par le traitement au Resvératrol dans la colite induite par le DSS(133).

De plus, des réductions des cellules T inflammatoires CD 4+ et 8+(clusters de différenciation), des cellules B, des cellules tueuses naturelles et des cellules myéloïdes suppressives MDSC, ainsi qu'une suppression de l'IL-6, du TNF- α et de la COX-2 (Cyclooxygenase-2), ont été observées dans le groupe traité au Resvératrol, indiquant que l'administration de Resvératrol a efficacement inversé les effets du DSS (134).

Une étude récente dans un modèle de la rectocolite ulcéreuse a rapporté que le Resvératrol peut réguler l'équilibre Treg/TH17 et la sécrétion d'IL-6, IL-17, IL-10 et du facteur de croissance transformant TGF-1 (transforming growth factor 1) via la cible mammifère de la rapamycin. La voie mTOR (mammalian target of rapamycin) – HIF-1 (hypoxia-inducible factor-1) –TH17 et la voie IL-6–STAT3–HIF-1–TH17, qui sont toutes deux étroitement impliquées dans le développement de TH17. Il a été rapporté que le Resvératrol présentait des effets antiprolifératifs in vitro (135).

Dans une autre étude portée sur un modèle de MC chez le rat, a démontré que l'administration du Resvératrol non seulement réduisait l'inflammation mais ramollissait également la fibrose. Dans cette étude, le Resvératrol a diminué la fibrose au niveau de la partie caecale du colon et significativement réduit les facteurs probiotiques tels que le TGF-1, ainsi qu'une régulation négative du facteur de croissance analogue à l'insuline. IGF-1(insulin-like growth factor) et l'expression de l'ARNm du procollagène (136).

Dans une autre étude récente par *Dicarolo et al.* L'effet anti-inflammatoire des polyphénols (Quercétine) a été confirmé par l'utilisation d'un modèle Organoïde intestinal in-vitro. Un outil très avancé qui permet d'étudier le fonctionnement de l'épithélium intestinal en imitant les caractéristiques du modèle in vivo dans l'évolution ses réponses inflammatoires épithéliales intestinales.

Cette étude a démontré que les Organoides intestinaux du modèle Winnie (modèle de souris de la colite ulcéreuse) traités avec de la Quercétine ont révélé une abrogation de l'inflammation par l'inhibition du TNF α et de la lipocaline-2 et l'activation de la ferroportine 1 et HO-1 (**Figure 20**) (136).

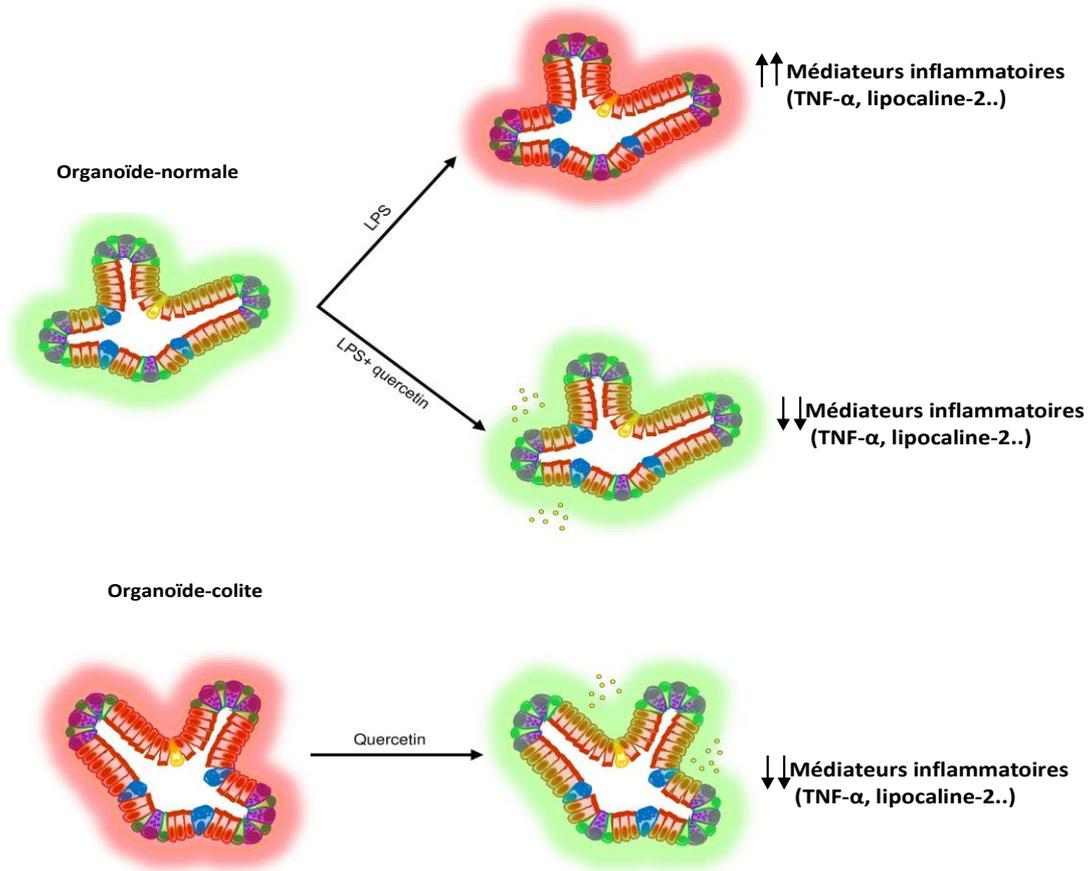


Figure 20 : Effet anti-inflammatoire de la Quercétine sur un modèle Organoïde de la colite (137).

Les polyphénols ont montré plusieurs effets immunosuppresseur, anti-inflammatoire et antiprolifératifs à travers son action sur différents processus cellulaires, via l'induction principalement de (138):

- Inhibition des éléments de la réponse immunitaire adaptative (TH17, CD4+, CD8+...etc.),
- Stimulation des éléments anti-inflammatoire (cytokines et micro-ARNs),
- L'arrêt du cycle cellulaire,
- Booster l'apoptose,
- Diminuer la synthèse de collagène dans les cellules musculaires lisses intestinales.

9.2. Effet antioxydant des polyphénols

Le Resvératrol est un puissant antioxydant, peut éliminer les ROS (réactive oxygène species) dans l'intestin ; il maintient l'équilibre des oxydants et des antioxydants en luttant contre le stress oxydatif et en améliorant l'activité des enzymes antioxydants.

Le traitement au Resvératrol a amélioré les lésions intestinales induites par le méthotrexate (il était associé à des scores histopathologies et apoptotiques inférieurs. Il a également diminué les niveaux de MDA tissulaire et amélioré les activités SOD (superoxyde dismutase) et CAT (catalase) et le GSH (Glutathione) in vivo (139, 140).

Un rapport récent a montré que le Resvératrol était plus efficace que l'acide 5-aminosalicylique et pouvait activer le facteur nucléaire érythroïde-2 et les voies PPAR (Peroxisome proliferator-activated receptor gamma) chez l'homme stimulé par les cytokines (141) dont toutes deux sont considérées comme de nouvelles cibles thérapeutiques dans la MICI (142). Dans la même étude, le Resvératrol a augmenté l'expression de l'ARNm du glutamate cystéine ligase et le rapport entre la réduction du GSH/le GSSG (GSH oxydé) et la diminution de la production d'espèces réactives.

Le Resvératrol a également été démontré, qu'il favorise l'expression de l'hémoxygénase-1 (HO-1) in vitro et in vivo (141, 143). HO-1, une enzyme cytoprotectrice contre le stress oxydatif, pourrait éventuellement interférer avec l'expression de l'iNOS et la production consécutive de NO pour améliorer la colite induite expérimentalement (144).

Récemment, plusieurs doubles des essais cliniques randomisés contrôlés par placebo à l'aveugle ont rapporté que la supplémentation en Resvératrol (500 mg/jour) peut réduire les taux plasmatiques de biomarqueurs inflammatoires et inhibent l'activation de NF- κ B dans les cellules mononuclées du sang périphérique, tout en augmentant l'activité antioxydante et en supprimant le stress oxydatif chez les patients atteints de RCH (144).

9.3. Effet des polyphénols sur le stress nitrosative (la voie du NO)

Le NO (monoxyde d'azote), ou l'oxyde nitrique est un radical libre de formule chimique présent comme un acteur des voies de signalisation cellulaire, principalement synthétisé par l'iNOS (l'enzyme oxyde nitrique synthase inductible) (145). INOS est un marqueur inflammatoire, provoque le stress oxydatif en produisant de grandes quantités de NO, entraînant la formation d'ONOO⁻ (Peroxynitrite), de dommages oxydatifs, de nitration et de S-nitrosations de certaines biomolécules telles que les protéines, les lipides et l'ADN (146).

Les polyphénols ont des effets thérapeutiques pour MICI via la voie du NO Comme mentionné précédemment, les polyphénols sont classés en plusieurs sous-groupes. Cette partie s'est principalement concentrée sur les effets de ces sous-groupes sur les voies du NO (**Tableau 7**) (147). Les Flavonoïdes sont également capables d'activer divers gènes antioxydants et protecteurs via des facteurs de transcription nucléaires et d'inhiber l'inflammation via des voies de signalisations (148). Dont leur but est de supprimer la production d'oxyde nitrique (NO) et/ou l'expression inductible de l'oxyde nitrique synthase (iNOS).

Durant l'inflammation, les Flavonoïdes peuvent réguler ou réduire la production de NO et d'iNOS via 2 voies principales : la voie de signalisation NF- κ B et la voie JAK (Janus protein tyrosine kinase) /STAT (Signal transducteur and Activator of transcription proteins) (149, 150), après la stimulation de ces voies pendant l'inflammation, les macrophages sont donc infiltrés dans les tissus affectés. Ensuite, les récepteurs TLR-4 (Toll-like receptor 4) et INF- γ sont activés et induisent les cascades

moléculaires mentionnées. Donc, l'expression d'iNOS est régulée à la hausse. Les Flavonoïdes réduisent la production de NO par la suppression des éléments des voies mentionnées ci-dessous (**Figure 21**) (151).

Le récepteur activé par les proliférateurs de peroxyosomes P (PPAR γ) il a été démontré qu'il joue un rôle clé dans la régulation à la baisse de l'iNOS. PPAR γ est un facteur de transcription majeur des gènes d'oxydation et de métabolisme des lipides dans les macrophages, et possède des activités anti-inflammatoires. L'Apigénine, la Chrysin et le Kaempferol se sont avérés particulièrement réduire l'expression d'iNOS via l'activation de PPAR γ in vitro (152).

Des sous-catégories importantes des Flavonoïdes permettent de supprimer efficacement la production d'oxyde nitrique (NO) tels que les Anthocyanines, les Cardamonines et d'autres ; Il a été démontré que les Anthocyanes peuvent diminuer significativement dans les niveaux d'expression de TNF- α et d'iNOS (147, 153).

L'administration orale de Cardamonine a inversé la régulation positive des récepteurs TLR-4 et des cytokines ainsi que la cascade de protéines en aval de ces récepteurs (c'est-à-dire le facteur de différenciation myéloïde la kinase-1 associée au récepteur IL-1. Inhibiteur $\kappa B\alpha$ et inhibiteur κB kinase- α/β , ainsi que MAPK et c-Jun NH2-terminal kinase), entraînant une inhibition de la localisation nucléaire de NF- κB p65 et une inactivation de la voie MAPK (proteinkinase mitogen-activated). La Cardamonine a également supprimé l'expression de leurs gènes cibles, c'est-à-dire iNOS (**Figure 21**) (154).

Park et al. ont suggéré qu'au-delà de l'inhibition de NF- κB , les activités antioxydantes des Flavonoïdes doivent être médiées par d'autres mécanismes (155). Il est rapporté que les Flavonoïdes trimères présentent des propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes plus fortes que les Flavonoïdes monomères. Les Flavonoïdes trimères activent la voie NF- κB , tandis que les Flavonoïdes monomères ont un effet suppresseur. Pourrait se lier directement à iNOS et inhiber ses fonctions, autrement qu'en modulant son expression au niveau des gènes. Dans l'ensemble, les Flavonoïdes diminuent de manière significative les lésions pathologiques dans le tissu colique, attribuées à leurs effets anti-inflammatoires et antioxydants, entraînant une réduction du NO (156).

Autres Flavonoïdes ont également été rapportés pour réduire l'expression d'iNOS, telles que la Naringine qui réduit le niveau de xanthine oxydase colique, ce qui catalyse la conversion du nitrite, à la fois le pool de stockage physiologique du NO et de ses métabolites. En plus de diminuer la localisation nucléaire de NF- κB , la Nobiliaire régule la production tissulaire de NO de manière dépendante de l'Akt (157).

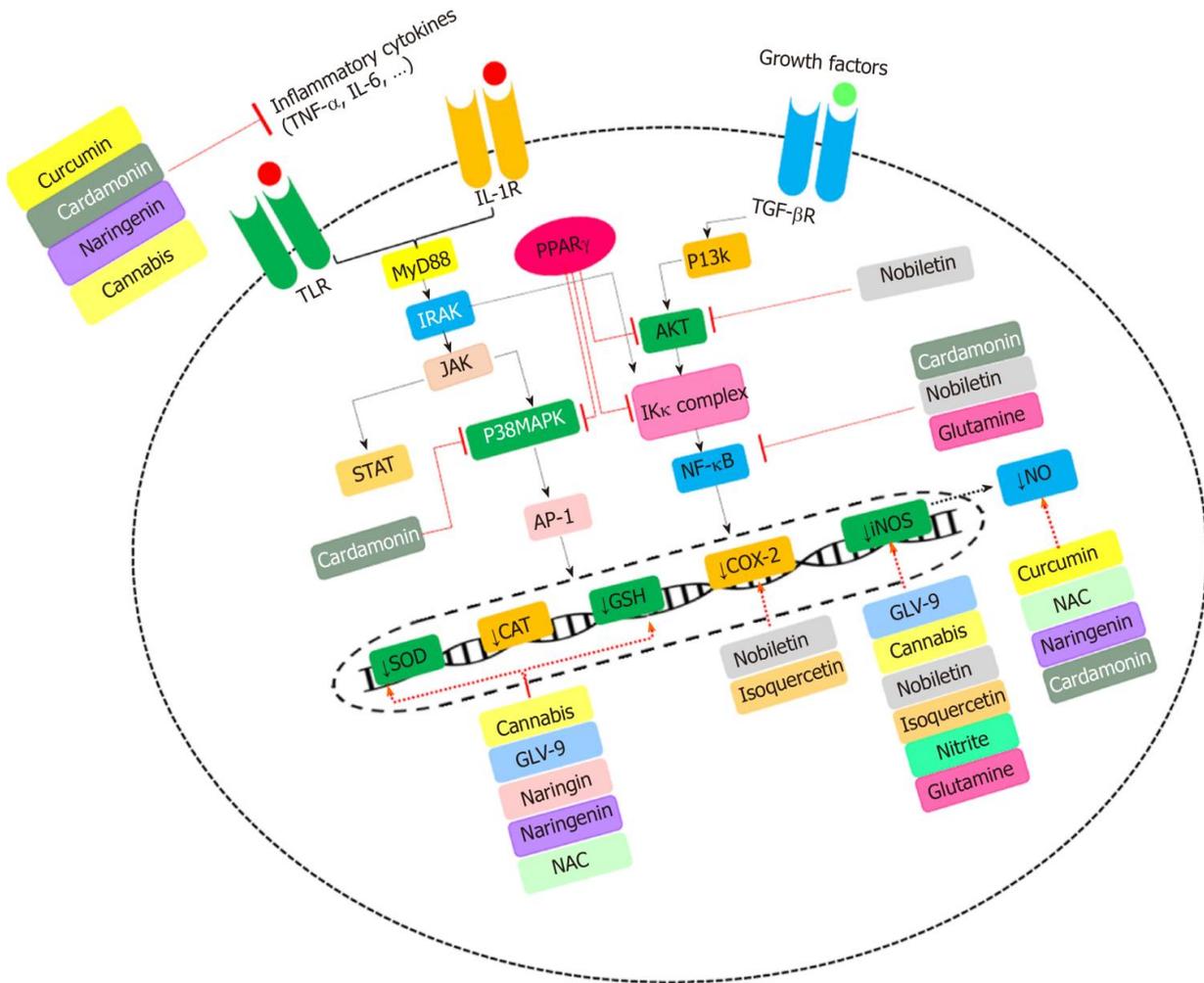


Figure 21 : Mécanisme cellulaire principal d'intervention des différents types des polyphénols dans la MC pour inhiber les facteurs d'inflammation (158).

Des études récentes ont révélé que les inflammasomes NOD, LRR (leucine riche repeats) et NLRP3 (pyrin domain-containing protein 3) sont impliqués dans les MICI, principalement en induisant la production d'IL-1 β . À ce jour, seuls des agents limités ont été nommés pour cibler à la fois l'inflammasome NF- κ B et NLRP3 dans les MICI (159). Ce composé a réduit la production d'IL-1 β , de TNF- α et d'IL-6 et a régulé à la baisse l'expression de l'ARNm de pro-IL-1 β et de NLRP3 dans les cellules THP-1 monocytaires différenciées à l'acétate de myristate de phorbol (PMA), grâce à la suppression de NF- κ B. et les inflammasomes NLRP3. Le Wogonoside a également réprimé l'expression d'iNOS, deux fois plus puissante que le 5-ASA, en supprimant à la fois les inflammasomes NF- κ B et NLRP-3, qui n'étaient pas ciblés par le 5-ASA (160).

Autres propositions de *Camuesco et al.* Qu'ils ont dit que les effets anti-inflammatoires histologiques et biochimiques de la quercitrine de Flavonols pourraient être liés à une diminution de l'expression d'iNOS par une régulation négative de NF- κ B dans le tissu colique. Ils ont également démontré que l'administration orale de Quercitrine réduisait significativement l'expression de l'iNOS, contribuant à l'inhibition de l'activité de l'iNOS (158).

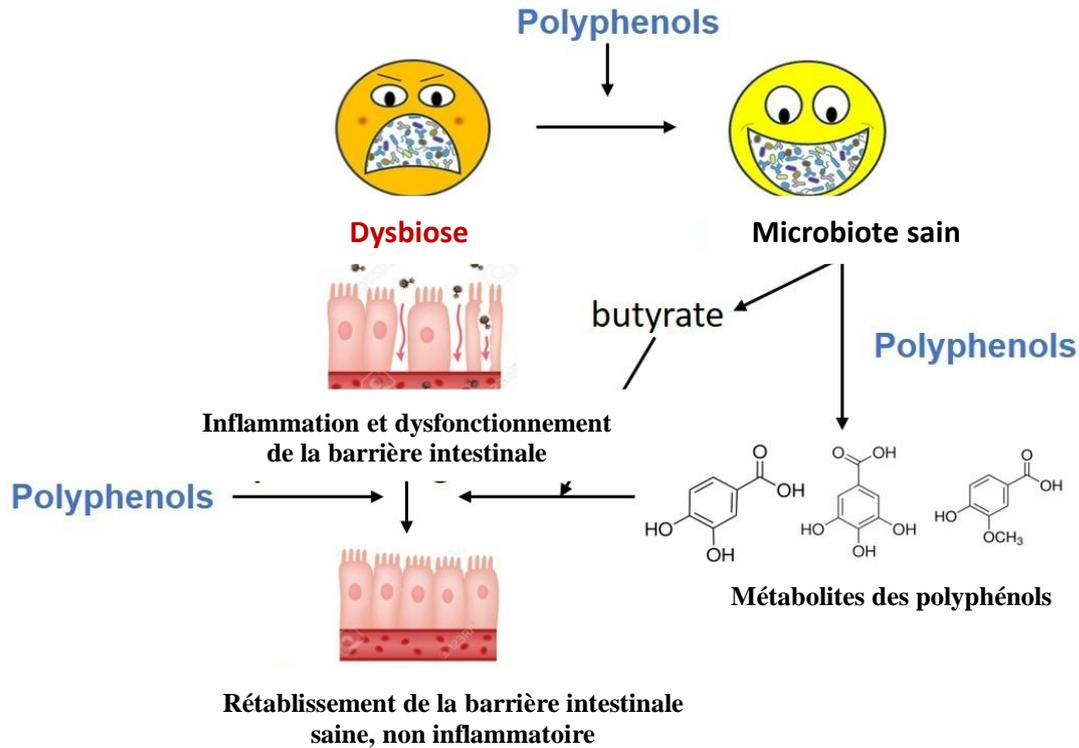
Tableau 7 : Composés phénoliques affectant les maladies inflammatoires de l'intestin en modulant les voies de l'oxyde nitrique (158).

Agent Photochimique	Dose	Type d'animal	Modèle de MICI	Voie d'administration	Durée du traitement	Nbre d'animaux
Naringénine	25, 50,100 mg/kg/j	Rat	AA	Transrectale	7 j avant l'induction de la colite	n = 6
Résultats : Indice d'activité de la maladie (DAI) ↓, Glutathion total sulfadryls (T-GSH) ↑, non-protéines sulfadryls ↑,ADN, ARN et teneur en protéines totales ↑, nitroxyde (NO) ↓, catalase (CAT) ↑, superoxyde dismutase (SOD)↑,facteur de nécrose tumorale (TNF))-α ↓,interleukine (IL)-1β , IL-6 ↓.						
Eupatiline (EIE) Quercétine (EIQ)	EIE=100,EI Q= 30 mg/kg	Rat	TNBS	Orale	48, 24 et 1 h avant et24 h après	n = 6
Résultats : DAI ↓, myéloperoxydase (MPO), NO, TNF-α, totalglutathionesulfadryls (GSH) ↑, malondialdéhyde↓						
Naringine	20, 40/80 mg/kg	Rat	AA	Orale	12 j (8 j avant l'induction de la colite et 4 j après)	n = 6
Résultats : DAI ↓, poids de la rate ↓, globules blancs (WBC) ↑, globules rouges (RBC) ↑, hémoglobine (Hb) ↑ et plaquettes ↑, déshydrogénase lactée (LDH) ↓, phosphatase alcaline (ALP) ↓, SOD ↑, GSH ↑, peroxydation des colonlipides (LPO) ↓, NO ↓, MPO ↓, activité xanthine oxydase ↓, teneur en protéine carbonyle ↓.						
Oligonol	0,5 et 5 mg/kg/j	Souris	DSS	Orale	7 j avant l'induction de la colite	n = 5
Résultats : DAI ↓, IκBαphosphorylation& dégradation ↓, p65phosphorylation&translocation nucléaire ↓, cyclooxygénase (COX-2) ↓, iNOS↓, expression d'enzymes antioxydants ↑, carcinogenèse colique ↓.						
Fraxinellone	1, 10 et 20 mg/ kg	Souris	DSS / LPS	intrapéritonéale	n=9	n = 10
Résultats : DAI ↓, MPO , phosphatase alcaline (ALP) , glutathion , IL-1β , IL-6 , IL-18↓, TNF-α , inhibition du cluster de molécule de différenciation 11B(CD11B).+infiltration macrophage, ICAM1 , vasculaire molécule d'adhésion cellulaire 1 ↓,iNOS ↓, COX-2 ↓,NO , NF-κBsignaling ↓ &NOD-, LRR- et protéine contenant le domaine 3(NLRP3)inflammasome ↑						
Cardamonine	20, 50 et 100 mg/kg	Souris	DSS	Orale	2 j avant le traitement DSS 7 j après.	n = 10
Résultats : NO ↓, TNF-α, IL-6 , Toll LikeReceptor (TLR)-4↓, facteur de différenciation myéloïde (MDF) 88 ↓,IL-1 kinase-1 associée au récepteur, IκBα ↓, IκBK-α/β ↓, proteinkinase mitogen-activated (MAPK) ,c-Jun NH2-terminal kinase ,translocation nucléaire de NF-κB p65 ↓						
Oridonine	5,0 et 7,5 (mg/kg)	Souris	TNBS	intrapéritonéale	7 j	n = 3-9
Résultats : DAI ↓, TNF-α, interféron (INF), IL-17A, iNOS, COX-2, prolifération lymphocytaire in vitro ↓, NF-κB expression et activité p65 ↓.						

AA : Acide acétique /**DSS :** Dextran sulfate de sodium/ **EIE :** Eupatiline/**LPS :** Lipopolysaccharide/**EIQ :** Quercétine /**TNBS :** Acide 2, 4,6-trinitrobenzènesulfonique, ↑ : augmentation, ↓ : diminution.

6.4. Effet des polyphénols sur le microbiote intestinal

Le polyphénol est l'un des composés alimentaires naturels qui améliorent la fabrication et la croissance de divers microorganismes bénéfiques de la santé (probiotique) représentés par (lactobacillus et bifidobavterium). Par conséquent, l'interaction des microbiotes bi-polyphénols est bénéfique pour la santé biologique et la bonne santé (161).



Plusieurs chercheurs s'intéressent à l'étude de l'action des polyphénols sur la modulation du microbiote intestinale dans les colites (100). Des études récentes ont montré l'action des polyphénols sur l'activation des probiotiques comme Lactobacillus and Bifidobacertium, et l'inhibition de la multiplication des bactéries nocives pour la muqueuse intestinale comme Corynebacterium, Bacteroides, Firmicutes phylum corrélés avec la réduction des médiateurs inflammatoires tels que le TNF- α , IL-1 β , IL-6 et IL-8 (162). Le **Tableau 8** résume les effets des différentes classes phénoliques sur la fonction du microbiote et la suppression ou la réduction des maladies inflammatoires chez des modèles animaux (163).

Il a été démontré que grâce à l'activité bactéricide et anti-inflammatoire de la Quercétine, qui agit à travers les macrophages via les voies médiées par l'hème oxygénase-1 (HO-1). La Quercétine peut être un agent thérapeutique pour les colites, en agissant sur la restauration de l'hémostasie cellulaire et l'équilibre de la microflore commensale intestinale (163).

Plusieurs genres de bactéries sont responsables sur le métabolisme des Isoflavones, comme les *Bacteroides*, *Lactobacillus*, *Enterococcus*, etc.(103). Du fait la transplantation des bactéries fécales a attiré l'attention de plusieurs chercheurs à l'heure actuelle afin de pouvoir rétablir la balance du

microbiote intestinal chez les patients atteints de la MC. Dans une étude menée sur 9 patients atteints de la MC avec différents degrés de symptômes de la colite.

La transplantation des bactéries par voie nasogastrique chez ces patients a réduit considérablement tous les symptômes de la colite (164) par contre aucun effet significatif n'a été révélé chez les patients atteints de la RCH (165).

De plus, des études sur les souris BALB/c ont démontré que les polyphénols principalement le Résvératrol limite la progression des colites à travers son action sur la microflore intestinale transplantée via l'inhibition de la voie NF- κ B, résultant à la suppression de la réponse immunitaire (TCD4+, TCD8+) et l'activation des cellules anti-inflammatoire (Treg) (166, 167).

En conclusion de cette partie, les polyphénols présentent une activité anti-inflammatoire et antioxydante, corrélées avec de potentielles capacités à moduler le microbiote intestinal qui constitue une piste importante dans la suppression du déclenchement du processus inflammatoire des MICI dans des modèles animaux et chez l'homme. Les vertus des polyphénols révélés par cette étude dans le traitement des maladies inflammatoires, les présentent comme un potentiel agent thérapeutique.

Les résultats de cette étude ont démontré que les polyphénols comme les Flavonoïdes et leurs classes peuvent diminuer la production du NO, et l'expression d'iNOS et l'activation de PPAR γ par l'inhibition de la voie de signalisation NF- κ B, et l'activation de la voie JAK/STAT, la régulation des réponses immunitaires cellulaires par le blocage de la production de cytokines pro-inflammatoires. De plus, le traitement au Résvératrol maintient l'équilibre des oxydants et des antioxydants, en diminuant le taux du MDA, SOD, CAT, GSH in vivo (Figure 22).

Plusieurs classes de polyphénols et Flavonoïdes ont été rapportés pour réduire l'expression d'iNOS, telles que la Naringine, Cardamomine, Quercétine et Silymarine permettent de supprimer efficacement la production des facteurs inflammatoires.

L'utilisation des polyphénols dans les traitements de la maladie de Crohn permet d'améliorer l'état général du patient en soulageant les douleurs, et diminuer les symptômes agressifs, ainsi de limiter l'inflammation au niveau de la muqueuse intestinale. Cependant l'inconvénient majeur des composés naturels est leur mode d'action localisée et leur biodisponibilité limitée au site de l'inflammation. Mais il est recommandé au patient atteint de la MC un apport alimentaire riche en polyphénols, en favorisant les aliments contenant ces derniers.

Tableau 8 : Effet modulateur des polyphénols sur le microbiote intestinal dans les modèles Animaux de la colite (163).

Bactéries intestinales déséquilibrées	Principales fonctions	Modèle expérimental/durée de l'étude	Type de polyphénols, aliments et dose	Effets de polyphénols
<i>Bacteroides</i>	Stimule la production des cytokines anti-inflammatoire IL-10 au niveau des Treg et macrophages.	Souris avec déficit en IL-10 (-/-) (16 semaines)	Extrait des grains du raisin. 1% (w/w).	Augmentation
<i>Clostridium Perfringens</i>	Libération de l'entérotoxine associée avec la diarrhée.	Souris avec déficit en mdr1a (-/-) (21 semaines)	Myrtilles en poudre 10% (w/w).	Diminution
<i>Enterococcus faecalis</i>	Associée avec l'augmentation de l'index de l'activité de la MC et le taux de la calprotectin fécale.	Souris avec déficit en mdr1a (-/-) (21 semaines)	Myrtilles en poudre 10% (w/w).	Diminution
<i>Escherichia coli</i>	Colonisation de la muqueuses intestinale et production des toxines	Souris avec déficit en mdr1a (-/-) (21 semaines)	Myrtilles en poudre 10% (w/w).	Diminution
<i>Akkermansia</i>	Facilite la dispersion du mucus au niveau de la muqueuse intestinale	Souris traité par le DSS (28 jours)	Extrait de la canneberge riche en polyphénols 200 mg/kg/jour	Augmentation par le DSS Diminution par le vin.
<i>Coprococcus</i>	Production de l'acide acétique et butyrique.	Souris traité par le DSS (28 jours)	Extrait de la canneberge riche en polyphénols 200 mg/kg/jour	Diminution par le DSS Augmentation par le vin.
<i>Bifidobacterium</i>	Protection de la barrière intestinale via la production des Butyrates.	Rats traités par le TNBS (2à 6 semaines)	Extrait de la baie brésilienne 50g/ 1L d'eau.	Augmentation

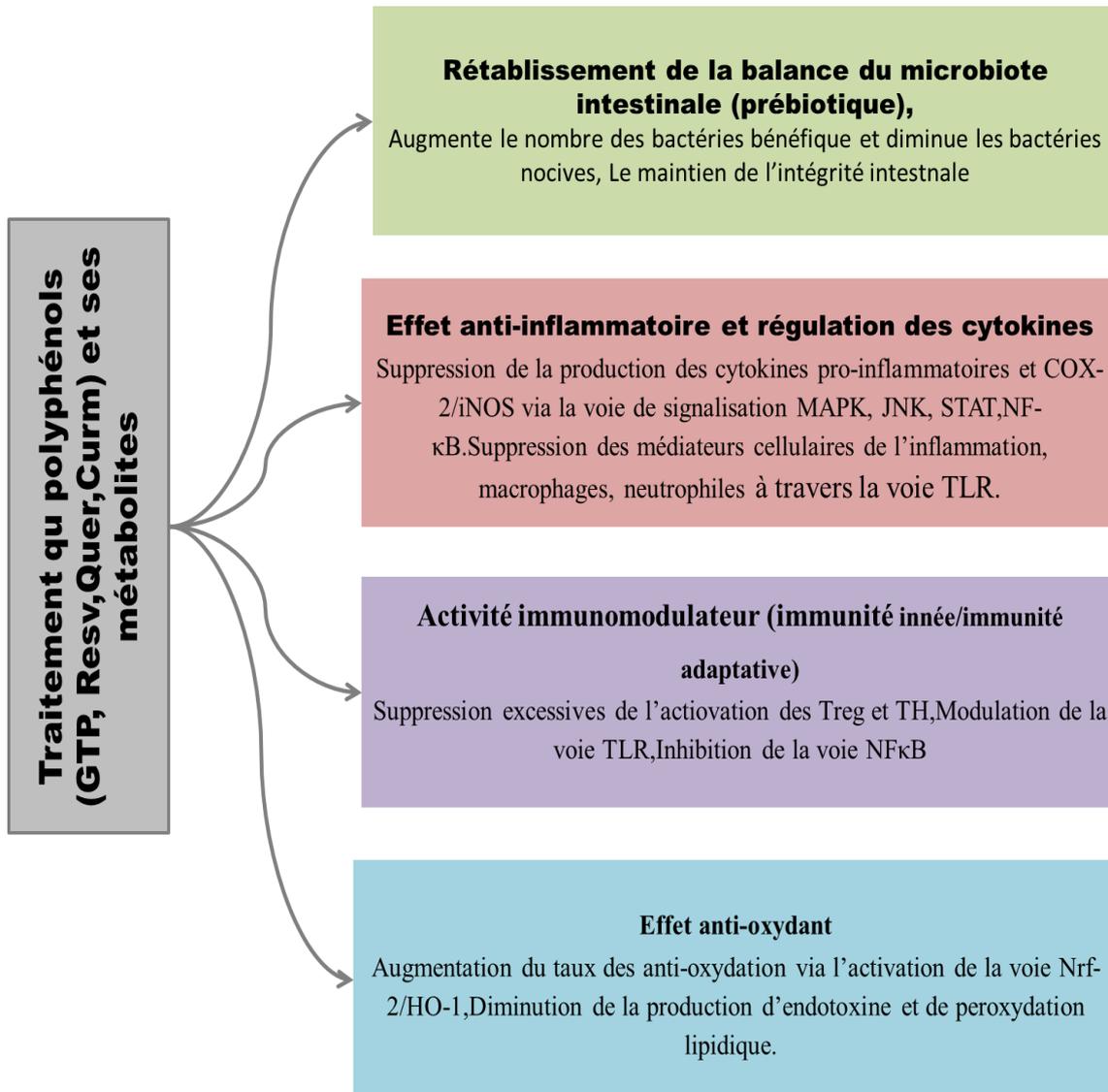
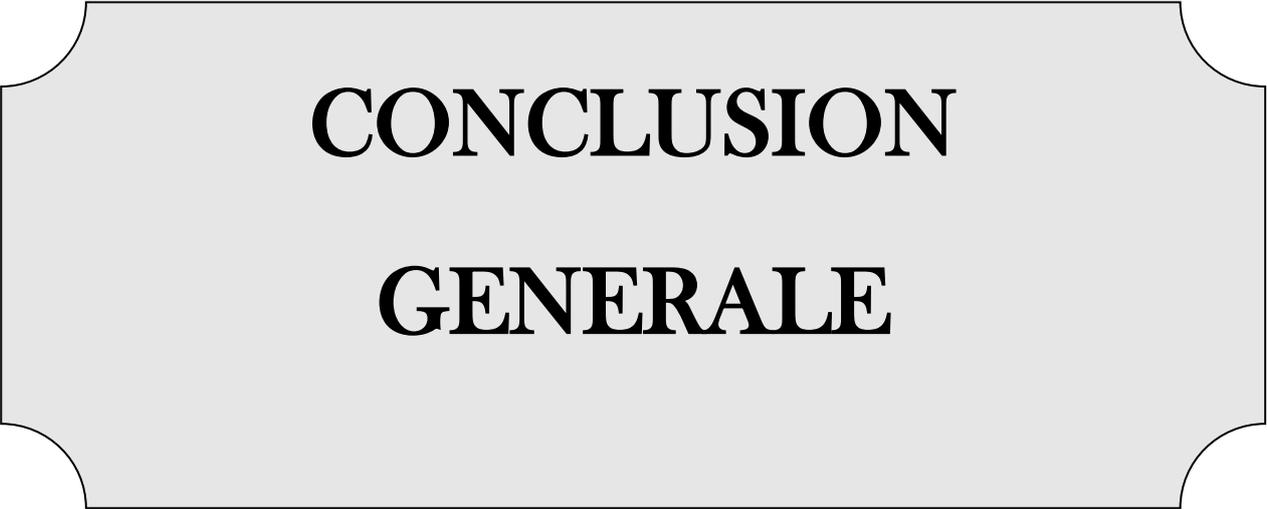


Figure 22 : Différents mécanismes d'action des polyphénols impliqués dans les MICIs



CONCLUSION
GENERALE

CONCLUSION GENERALE

Malgré les progrès réalisés ces dernières années dans le développement des prises en charge des maladies, et la révolution dans le domaine médical par ces innovations technologiques qui ont permis d'explorer à l'échelle moléculaire et cellulaire les mécanismes de pathogénèse des maladies, afin de développer des thérapies spécifiques et curatifs avec moins d'effets indésirables. La maladie de Crohn reste l'une des maladies chroniques les plus dangereuses pouvant affecter l'homme, et cela est dû à l'incapacité des scientifiques et des chercheurs à en déterminer la cause principale de cette maladie.

La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire multifactorielle, qui implique un dérèglement dans le fonctionnement du système immunitaire et l'altération de la barrière intestinale associés à une production accrue de cytokines et d'autres conditions conduisant à l'inflammation.

Afin de réduire toutes ces interactions, médecins et chercheurs ont mis au point un groupe de médicaments qui soulagent les symptômes et réduisent l'inflammation, dont les corticoïdes, l'antibiothérapie, les anti-TNF α , les immunosuppresseurs et d'autres médicaments, mais ces derniers sont synthétiques et non naturels. Au fil du temps, il a été révélé que ces composés peuvent entraîner d'autres maladies, telles qu'un défaut du foie, des reins et d'autres organes.

Cependant récemment, plusieurs chercheurs pensent à l'introduction de la phytothérapie, en raison de leurs vertus et efficacité dans les traitements des maladies et qui peut être moins nocif pour la santé. Tels que les Polyphénols.

Les Polyphénols ont des fonctions très importantes, certains d'entre eux ont une fonction anti-inflammatoire pour toutes sortes d'inflammations interne et externe au niveau de système digestif. Il agit sur l'inhibition de la voie de signalisation du NF- κ B, sur la régulation des cytokines et sur l'inhibition des cytokines pro-inflammatoires (IL-6, IL-17, TNF α). Et d'autres polyphénols ont une fonction antioxydante et certains ont une fonction de stress nitrosatif. En plus de toutes ces fonctions, le Polyphénol a une fonction importante en raison de son action sur la microflore intestinale pour maintenir la santé du système digestif en augmentant la production de bénéfiques pour la santé (Probiotiques) et en éliminant la force bactérienne nocive indésirable.

Les propriétés biologiques des métabolites conjugués majoritairement présents dans le sang et les tissus ont, en revanche, été très peu étudiées, faute de disposer des standards commerciaux. La signification de ces effets biologiques dans le domaine de la nutrition humaine est encore loin d'être établie d'autant qu'ils mettent presque toujours en jeu les formes natives ou aglycones de polyphénols et non pas les formes conjuguées circulantes.

Pour progresser dans la démonstration in vivo des effets de santé des polyphénols, une meilleure connaissance de l'Etude bibliographique Polyphénols, structures et propriétés biodisponibilité des polyphénols (leur devenir après absorption éventuelle à travers de la paroi intestinale) et une combinaison d'études cliniques pertinentes sont indispensables. Le développement récent de nouveaux outils et méthodes pourrait permettre des avancées importantes dans les années à venir. C'est notamment le cas de la nutriginomique qui vise à mettre en évidence les gènes dont l'expression est régulée (à la hausse ou à la baisse) par les composants de l'alimentation. La difficulté réside ensuite dans l'analyse et l'interprétation de ces données biologiques complexes.

Enfin, malgré tous ces développements et recherches, les patients atteints de la maladie de Crohn souffrent toujours de ses symptômes sans fin. Par conséquent, il est recommandé de mettre en œuvre une alimentation saine, de réduire les nutriments chimiques, le stress et l'exercice, et de faire du sport pour réduire la possibilité de son apparition et de ses symptômes.

L'un des dictons les plus célèbres est :

« Si vous pouvez être guéri avec un seul médicament, alors ne prenez pas plus de médicaments ; et si vous pouvez être guéri avec de la nourriture, alors ne prenez pas de médicaments. »

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIES

REFERANCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Crohn BB, Ginzburg L, Oppenheimer GD. Regional ileitis: a pathologic and clinical entity. *Journal of the American Medical Association*. 1932; 99(16):1323-9.
2. Boyapati R, Satsangi J, Ho GT. Pathogenesis of Crohn's disease. *F1000Prime Rep*. 2015;7:44.
3. The global, regional, and national burden of inflammatory bowel disease in 195 countries and territories, 1990-2017: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2017. *The Lancet Gastroenterology & Hepatology*. 2020;5(1):17-30.
4. Busingye D, Pollack A, Chidwick K. Prevalence of inflammatory bowel disease in the Australian general practice population: A cross-sectional study. *PLoS One*. 2021;16(5):e0252458.
5. Feuerstein JD, Cheifetz AS. Crohn Disease: Epidemiology, Diagnosis, and Management. *Mayo Clinic Proceedings*. 2017;92(7):1088-103.
6. Boirivant M, Cossu A. Inflammatory bowel disease. *Oral diseases*. 2012;18(1):1-15.
7. Allman T. Crohn's disease. Farmington Hills, MI: Lucent Books; 2012.
8. Gajendran M, Loganathan P, Catinella AP, Hashash JG. A comprehensive review and update on Crohn's disease. *Disease-a-month : DM*. 2018;64(2):20-57.
9. Wilkins T, Jarvis K, Patel J. Diagnosis and management of Crohn's disease. *American family physician*. 2011;84(12):1365-75.
10. Scalbert A, Manach C, Morand C, Rémésy C, Jiménez L. Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Critical reviews in food science and nutrition*. 2005;45(4):287-306.
11. Silverthorn DU. *Physiologie humaine : une approche intégrée*. Paris: Pearson Education France; 2007.
12. Smith ME, Morton DG. *The digestive system : basic science and clinical conditions*. Edinburgh; New York: Churchill Livingstone/Elsevier; 2010.
13. Watson R. *Anatomy and physiology for nurses*. Edinburgh; New York: Elsevier; 2005.
14. Sherwood L, Ectors F. *Physiologie humaine / Sherwood ; traduction de la 4e édition américaine de Fabien Ectors*. 3e édition ed. Louvain-la-Neuve: De Boeck; 2015.
15. Marieb EN, Hoehn K, Dubé S, Desbiens A, Dupont S, Marieb EN. *Anatomie et physiologie Humaines*. 6e édition. Montréal, Québec, Canada : Pearson ERPI ; 2019.
16. Marieb Elaine N, Lachaine R. *Biologie humaine : principes d'anatomie et de physiologie*. Adaptation française de René Lachaine. 8e édition ed. Paris: Pearson Education France; 2008.
17. Pocock G, Richards CD, Richards DA, Richalet J-P, Vandewalle H. *Physiologie humaine et Physiopathologie : les fondements de la médecine*. 4e édition. Issy-les-Moulineaux : Elsevier Masson ; 2019.
18. Delmas V, Brémond-Gignac D, Clément O, Douard R, Dupont S, Latrémouille C, et al. *UE 5 - Organisation des appareils et des systèmes - Cours : Aspects morphologiques et fonctionnels*. London: Elsevier Health Sciences France; 2012.
19. Danese S, Fiorino G, Raine T, Ferrante M, Kemp K, Kierkus J, et al. ECCO Position Statement on the Use of Biosimilars for Inflammatory Bowel Disease—An Update. *Journal of Crohn's and Colitis*. 2017;11(1):26-34.

20. Cohen RD. Inflammatoryboweldisease. [Place of publication not identified]:springer international pu; 2017.
21. Dulai PS, Singh S, Vande Casteele N, Boland BS, Rivera-Nieves J, Ernst PB, et al. ShouldWeDivideCrohn'sDiseaseIntoIleum-Dominant and IsolatedColonicDiseases?Clinicalgastroenterology and hepatology : the official clinical practice journal of the American Gastroenterological Association. 2019;17(13):2634-43.
22. Fielding JF. Pregnancy and inflammatoryboweldisease. Irish journal of medical science. 1982;151(1):194-202.
23. Smith M, Wakefield A. Crohn'sdisease:ancient and modern. Postgraduatemedical journal. 1994;70(821):149.
24. Aufses AH. **The history of Crohn's disease. Surgical Clinics.** NUMBER 1. From the Departments of Surgery and Health Policy, Mount Sinai School of Medicine, New York, New York ; 2001;81(1):1-11.
25. Adams E. Founders of modern medicine: Giovanni Battista Morgagni (1682–1771). Med Library Hist J. 1903;1(4):270-7.
26. Mulder DJ, Noble AJ, Justinich CJ, Duffin JM. A tale of twodiseases: The history of inflammatoryboweldisease. Journal of Crohn's and Colitis. 2014;8(5):341-8.
27. Dalziel T. Chronicinterstitialenteritis. The British Medical Journal. 1913:1068-70.
28. Ginzburg L. Regionalenteritis:historical perspective (B. Crohn and L. Ginzburg). Gastroenterology. 1986;90(5 Pt 1):1310-1.
29. Kirsner J. Crohn'sdisease:yesterday, today, and tomorrow. Gastroenterology (New York, NY 1943). 1997;112(3):1028-30.
30. Ravdin I, Johnston C, Shapiro R. Regionalileitis: A summary of the literature. Am J Med Sci. 1939;198:269-92.
31. Wells C. UlcerativeColitis and Crohn'sDisease: Lecture delivered at the Royal College of Surgeons of England on 5th October, 1952. Annals of the Royal College of Surgeons of England. 1952;11(2):105.
32. Hughes CW, Baugh JH, Mologne LA, Heaton LD. A review of the late General Eisenhower'soperations:epilog to a footnote to history. Annals of surgery. 1971;173(5):793.
33. Heaton LD, Ravdin IS, Blades B, Whelan TJ. PresidentEisenhower'sOperation for RegionalEnteritis A Footnote to History. Annals of surgery. 1964;159(5):661.
34. Farmer RG, Hawk WA, Turnbull Jr RB. Clinical patterns in Crohn'sdisease:astatisticalstudy of 615 cases. Gastroenterology. 1975;68(4):627-35.
35. Garland CF, Lilienfeld AM, Mendeloff AI, Markowitz JA, Terrell KB, Garland FC. Incidence rates of ulcerativecolitis and Crohn'sdisease in fifteen areas of the United States. Gastroenterology. 1981;81(6):1115-24.
36. Corman M. Classic articles in colonic and rectal surgery. John Percy Lockhart-Mummery 1875–1957. Twohundred cases of cancer of the rectum treated by perineal excision. Dis Colon Rectum. 1984;27:208-19.
37. Lockhart-Mummery H, Morson B. Crohn'sdisease (regionalenteritis) of the large intestine and its distinction fromulcerativecolitis. Gut. 1960;1(2):87-105.

38. Farmer RG. The clinical evolution of inflammatory bowel disease, 1960–2010: an eyewitness account. *Official journal of the American College of Gastroenterology | ACG*. 2010;105(9):1922-4.
39. Eszter Müller K, Laszlo Lakatos P, Papp M, Veres G. Incidence and Paris classification of pediatric inflammatory bowel disease. *Gastroenterology research and practice*. 2014;2014:904307.
40. Spekhorst LM, Visschedijk MC, Alberts R, Festen EA, van der Wouden EJ, Dijkstra G, et al. Performance of the Montreal classification for inflammatory bowel diseases. *World journal of gastroenterology*. 2014;20(41):15374-81.
41. Baumgart DC, Sandborn WJ. Crohn's disease. *Lancet (London, England)*. 2012;380(9853):1590-605.
42. Khan I, Ullah N, Zha L, Bai Y, Khan A, Zhao T, et al. Alteration of Gut Microbiota in Inflammatory Bowel Disease (IBD): Cause or Consequence? *IBD Treatment Targeting the Gut Microbiome. Pathogens*. 2019;8(3):126.
43. Ha F, Khalil H. Crohn's disease: a clinical update. *Therapeutic advances in gastroenterology*. 2015;8(6):352-9.
44. Roda G, Chien Ng S, Kotze PG, Argollo M, Panaccione R, Spinelli A, et al. Crohn's disease. *Nature Reviews Disease Primers*. 2020;6(1):22.
45. Ephgrave K. Extra-intestinal manifestations of Crohn's disease. *The Surgical Clinics of North America*. 2007;87(3):673-80.
46. Freeman K, Ryan R, Parsons N, Taylor-Phillips S, Willis BH, Clarke A. The incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in UK primary care: a retrospective cohort study of the IQVIA Medical Research Database. *BMC Gastroenterology*. 2021;21(1):139.
47. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *Lancet (London, England)*. 2017;390(10114):2769-78.
48. Hammada T, Lemdaoui M-C, Boutra F, Zoughailech D, Asselah H. Aspects épidémiologiques des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin dans une population algérienne. *Journal Africain d'Hépatologie-Gastroentérologie*. 2011;5(4):293-302.
49. Ng SC, Shi HY, Hamidi N, Underwood FE, Tang W, Benchimol EI, et al. Worldwide incidence and prevalence of inflammatory bowel disease in the 21st century: a systematic review of population-based studies. *The Lancet*. 2017;390(10114):2769-78.
50. Petagna L, Antonelli A, Ganini C, Bellato V, Campanelli M, Divizia A, et al. Pathophysiology of Crohn's disease inflammation and recurrence. *Biology Direct*. 2020;15(1):23.
51. Boyapati R, Satsangi J, Ho G-T. Pathogenesis of Crohn's disease. *F1000Prime Rep*. 2015;7:44-.
52. de Souza HSP, Fiocchi C. Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*. 2016;13(1):13-27.
53. Kökten T, Hansmann F, Melhem H, Peyrin-Biroulet L. Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). *Hegel*. 2016(2):119-29.
54. Yoshimatsu Y, Mikami Y, Kanai T. Bacteriotherapy for inflammatory bowel disease. *Inflammation and Regeneration*. 2021;41(1):3.
55. Hayee B, Rahman FZ, Sewell G, Smith AM, Segal AW. Crohn's disease as an immunodeficiency. *Expert review of clinical immunology*. 2010;6(4):585-96.

56. Casanova JL, Abel L. Revisiting Crohn's disease as a primary immunodeficiency of macrophages. *The Journal of experimental medicine*. 2009;206(9):1839-43.
57. Neurath MF. Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nature reviews Immunology*. 2014;14(5):329-42.
58. Essakalli M, Brick C, Bennani N, Benseffaj N, Ouadghiri S, Atouf O. Le lymphocyte TH17 dernier-né de la famille des lymphocytes T CD4+. *Pathologie Biologie*. 2010;58(6):437-43.
59. Choy MC, Visvanathan K, De Cruz P. An Overview of the Innate and Adaptive Immune System in Inflammatory Bowel Disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2017;23(1):2-13.
60. Uhlig HH. Monogenic diseases associated with intestinal inflammation: implications for the understanding of inflammatory bowel disease. *Gut*. 2013;62(12):1795-805.
61. Van Limbergen J, Wilson DC, Satsangi J. The genetics of Crohn's disease. *Annual review of genomics and human genetics*. 2009;10:89-116.
62. Rioux JD, Xavier RJ, Taylor KD, Silverberg MS, Goyette P, Huett A, et al. Genome-wide association study identifies new susceptibility loci for Crohn disease and implicates autophagy in disease pathogenesis. *Nat Genet*. 2007;39(5):596-604.
63. Hugot JP, Laurent-Puig P, Gower-Rousseau C, Olson JM, Lee JC, Beaugerie L, et al. Mapping of a susceptibility locus for Crohn's disease on chromosome 16. *Nature*. 1996;379(6568):821-3.
64. McGOVERN DPB, VAN HEEL DA, AHMAD T, JEWELL DP. NOD2 (CARD15) </, the first susceptibility gene for Crohn's disease. *Gut*. 2001;49(6):752-4.
65. Geremia A, Satsangi J. The role of genetics in Crohn's disease: how could it influence future therapies? *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*. 2018;12(11):1075-7.
66. Loddo I, Romano C. Inflammatory Bowel Disease: Genetics, Epigenetics, and Pathogenesis. *Frontiers in Immunology*. 2015;6(551).
67. Plevy S. A molecular connection hints at how a genetic risk factor drives Crohn's disease. *Nature*. 2021;593(7858):201-3.
68. Cho JH. The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Immunology*. 2008;8(6):458-66.
69. Landman C, Quévrain E. Le microbiote intestinal : description, rôle et implication physiopathologique. *La Revue de Médecine Interne*. 2016;37(6):418-23.
70. Craven M, Egan CE, Dowd SE, McDonough SP, Dogan B, Denkers EY, et al. Inflammation drives dysbiosis and bacterial invasion in murine models of ileal Crohn's disease. *PLoS One*. 2012;7(7):e41594.
71. Huttenhower C, Kostic AD, Xavier RJ. Inflammatory bowel disease as a model for translating the microbiome. *Immunity*. 2014;40(6):843-54.
72. Sokol H, Seksik P, Furet JP, Firmesse O, Nion-Larmurier I, Beaugerie L, et al. Low Counts of *Faecalibacterium prausnitzii* in Colitis Microbiota. *Inflammatory Bowel Diseases*. 2009;15(8):1183-9.
73. Caruso R, Lo BC, Núñez G. Host-microbiota interactions in inflammatory bowel disease. 2020;20(7):411-26.
74. Van Assche G, Dignass A, Reinisch W, van der Woude CJ, Sturm A, De Vos M, et al. The second European evidence-based Consensus on the diagnosis and management of Crohn's disease: Special situations. *Journal of Crohn's & colitis*. 2010;4(1):63-101.

75. Kaplan GG, Jess T. The Changing Landscape of Inflammatory Bowel Disease: East Meets West. *Gastroenterology*. 2016;150(1):24-6.
76. Zomaheto Z, Dossou-yovo H, Zossoungbo F, Avimadjè M. Prevalence of complications of corticosteroid therapy among West African consulting in rheumatology. *Pan Afr Med J*. 2015;21:304-.
77. Chosidow O, Lebrun-Vignes B. Corticothérapie par voie générale. *Annales de Dermatologie et de Vénérologie*. 2007;134(12):942-8.
78. Feldman PA, Wolfson D, Barkin JS. Medical management of Crohn's disease. *Clin Colon Rectal Surg*. 2007;20(4):269-81.
79. Lal S, Steinhart AH. Antibiotic therapy for Crohn's disease: a review. *Canadian journal of gastroenterology = Journal canadien de gastroenterologie*. 2006;20(10):651-5.
80. Shi HY, Ng SC. The state of the art on treatment of Crohn's disease. *Journal of gastroenterology*. 2018;53(9):989-98.
81. Sulz MC, Burri E, Michetti P, Rogler G, Peyrin-Biroulet L, Seibold F. Treatment Algorithms for Crohn's Disease. *Digestion*. 2020;101 Suppl 1:43-57.
82. GUSLANDI M. Probiotics in Crohn's disease. *Gut*. 2001;49(6):873-4.
83. Ba K, Tine E, Destain J, Cissé N, Thonart P. Étude comparative des composés phénoliques, du pouvoir antioxydant de différentes variétés de sorgho sénégalais et des enzymes amylolytiques de leur malt. *Biotechnologie, Agronomie, Société et Environnement*. 2010;14(1):131-9.
84. RalayRanaivo H, Diebolt M, Andriantsitohaina R. Wine polyphenols induce hypotension, and decrease cardiac reactivity and infarct size in rats: involvement of nitric oxide. *British journal of pharmacology*. 2004;142(4):671-8.
85. Lapornik B, Prošek M, Wondra AG. Comparison of extracts prepared from plant by-products using different solvents and extraction time. *Journal of food engineering*. 2005;71(2):214-22.
86. Balasundram N, Sundram K, Samman S. Phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products: Antioxidant activity, occurrence, and potential uses. *Food Chem*. 2006;99(1):191-203.
87. Hanhineva K, Törrönen R, Bondia-Pons I, Pekkinen J, Kolehmainen M, Mykkänen H, et al. Impact of dietary polyphenols on carbohydrate metabolism. *Int J Mol Sci*. 2010;11(4):1365-402.
88. Lapornik B, Prpaek M, Wondra AG. Comparison of extracts prepared from plant by-products using different solvents and extraction time. *Journal of Food Engineering*. 2005;71:214-22.
89. Pandey KB, Rizvi SI. Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxidative medicine and cellular longevity*. 2009;2(5):270-8.
90. Tsao R. Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols. *Nutrients*. 2010;2(12):1231-46.
91. Papagiannopoulos M, Wollseifen HR, Mellenthin A, Haber B, Galensa R. Identification and quantification of polyphenols in carob fruits (*Ceratonia siliqua* L.) and derived products by HPLC-UV-ESI/MSn. *J Agric Food Chem*. 2004;52(12):3784-91.
92. Harborne JB, Williams CA. Advances in flavonoid research since 1992. *Phytochemistry*. 2000;55(6):481-504.
93. Vassallo N, editor *Natural Compounds as Therapeutic Agents for Amyloidogenic Diseases. Advances in experimental medicine and biology*; 2015.
94. Yamada M, Ono K, Hamaguchi T, Noguchi-Shinohara M. Natural Phenolic Compounds as Therapeutic and Preventive Agents for Cerebral Amyloidosis. *Advances in experimental medicine and biology*. 2015;863:79-94.

95. Truzzi F, Tibaldi C, Zhang Y, Dinelli G, D'Amen E. An Overview on Dietary Polyphenols and Their Biopharmaceutical Classification System (BCS). *International Journal of Molecular Sciences*. 2021;22(11):5514.
96. Vatter D, Shetty K. Biological functionality of ellagic acid: a review. *Journal of Food Biochemistry*. 2005;29(3):234-66.
97. Natsume M. Polyphenols: Inflammation. *Current Pharmaceutical Design*. 2018;24(2):191-202.
98. González-Sarrías A, García-Villalba R, Núñez-Sánchez MÁ, Tomé-Carneiro J, Zafrilla P, Mulero J, et al. Identifying the limits for ellagic acid bioavailability: A crossover pharmacokinetic study in healthy volunteers after consumption of pomegranate extracts. *Journal of Functional Foods*. 2015;19:225-35.
99. Hamad A-WR, Al-Momani WM, Janakat S, Oran SA. Bioavailability of ellagic acid after single dose administration using HPLC. *Pakistan Journal of Nutrition*. 2009;8(10):1661-4.
100. Kaulmann A, Bohn T. Bioactivity of Polyphenols: Preventive and Adjuvant Strategies toward Reducing Inflammatory Bowel Diseases - Promises, Perspectives, and Pitfalls. 2016;2016:9346470.
101. Chao Z, Xuzhi W, Sheng Z, Hui C. Natural Polyphenols: A Potential Therapeutic Approach to Hypoglycemia. *eFood*. 2020;1(2):107-18.
102. Cipolletti M, Solar Fernandez V, Montalesi E, Marino M, Fiocchetti M. Beyond the Antioxidant Activity of Dietary Polyphenols in Cancer: the Modulation of Estrogen Receptors (ERs) Signaling. *Int J Mol Sci*. 2018;19(9).
103. Marín L, Miguélez EM, Villar CJ, Lombó F. Bioavailability of dietary polyphenols and gut microbiota metabolism: antimicrobial properties. 2015;2015:905215.
104. Singh KK. Oxidative stress, disease and cancer. London; Hackensack, NJ: Imperial College Press ; Distributed by World Scientific Pub.; 2006.
105. Packer L, Sies H. Oxidative stress and inflammatory mechanisms in obesity, diabetes, and the metabolic syndrome. Boca Raton: CRC Press; 2008.
106. Tapiero H. Stress oxydatif et alicaments : Prévention des maladies humaines. 1^e édition. Paris : EDK ; 2011.
107. Ghalem M, Belarbi M. Effets antioxydants et anti-inflammatoires des extraits phénoliques *Zizyphus lotus* et *Anthyllis vulneraria*. 1^e édition. French Edition. OMN.UNIV.EUROP ; 2017.
108. Nkhili E-z, Dangles O, Elhajji H, Université d'Avignon et des Pays de V, Université Cadi A, Université Cadi A, et al. Polyphénols de l'alimentation : extraction, interactions avec les ions du fer et du cuivre, oxydation et pouvoir antioxydant; 2009.
109. Bélair V. Bioavailability of polyphenols extracted from fruit pomace using green technologies. 1^e édition. McGill University (Canada) ; 2019
110. Packer L. Flavonoids and other polyphenols. San Diego. 1st Edition Toronto: Academic Press; 2001.
111. Sadeghi Ekbatan S. Bioavailability and bioactivity of polyphenols and their microbial metabolites following simulated dynamic gastrointestinal digestion. 1^e édition .McGill University Libraries Montreal Quebec, Canada ; 2019.

112. Mullen W, Edwards CA, Crozier A. Absorption, excretion and metabolite profiling of methyl-, glucuronyl-, glucosyl- and sulpho-conjugates of quercetin in human plasma and urine after ingestion of onions. *Br J Nutr.* 2006;96(1):107-16.
113. Sensi B, Siragusa L. The Role of Inflammation in Crohn's Disease Recurrence after Surgical Treatment. 2020;2020:8846982.
114. Joseph SV, Edirisinghe I, Burton-Freeman BM. Fruit Polyphenols: A Review of Anti-inflammatory Effects in Humans. *Critical reviews in food science and nutrition.* 2016;56(3):419-44.
115. Ranneh Y, Akim AM, Hamid HA, Khazaai H, Fadel A, Zakaria ZA, et al. Honey and its nutritional and anti-inflammatory value. *BMC Complementary Medicine and Therapies.* 2021;21(1):30.
116. Castillejos-Ramírez E, Pérez-Vásquez A, Torres-Colín R, Navarrete A. Antinociceptive Effect of an Aqueous Extract and Essential Oil from *Baccharis heterophylla*. 2021;10(1).
117. Fang X-K, Gao J, Zhu D-N. Kaempferol and quercetin isolated from *Euonymus alatus* improve glucose uptake of 3T3-L1 cells without adipogenesis activity. *Life Sciences.* 2008;82(11):615-22.
118. Bisht K, Wagner K-H, Bulmer AC. Curcumin, resveratrol and flavonoids as anti-inflammatory, cyto- and DNA-protective dietary compounds. *Toxicology.* 2010;278(1):88-100.
119. Zhang H, Tsao R. Dietary polyphenols, oxidative stress and antioxidant and anti-inflammatory effects. *Current Opinion in Food Science.* 2016;8:33-42.
120. Hori JI, Zamboni DS, Carrão DB, Goldman GH, Berretta AA. The inhibition of inflammasome by Brazilian propolis (EPP-AF). *Evidence-based complementary and alternative medicine.* 2013;2013.
121. Zhang X, Wang G, Gurley EC, Zhou H. Flavonoid apigenin inhibits lipopolysaccharide-induced inflammatory response through multiple mechanisms in macrophages. *PLoS One.* 2014;9(9):e107072.
122. Vogel CFA, Khan EM, Leung PSC, Gershwin ME, Chang WLW, Wu D, et al. Cross-talk between Aryl Hydrocarbon Receptor and the Inflammatory Response: A ROLE FOR NUCLEAR FACTOR- κ B* *This work was supported, in whole or in part, by NIEHS, National Institutes of Health Grants R01 ES019898-02 (to C. F. A. V.) and R01 ES007685 (to M. S. D.). *Journal of Biological Chemistry.* 2014;289(3):1866-75.
123. Adebooye OC, Alashi AM, Aluko RE. A brief review on emerging trends in global polyphenol research. *Journal of Food Biochemistry.* 2018;42(4):e12519.
124. Kumar H, Choudhary N, Varsha KN, Suman SR. Phenolic compounds and their health benefits: A review. *J Food Res Technol.* 2014;2:45-59.
125. Mercié P, Seigneur M, Bilhou-Nabera C, Boisseau M, Bernard P. Le facteur de transcription nucléaire κ B (NF- κ B). *La Revue de médecine interne.* 1998;19(12):945-7.
126. Ren Z, Wang L, Cui J, Huoc Z, Xue J, Cui H, et al. Resveratrol inhibits NF- κ B signaling through suppression of p65 and I κ B kinase activities. *Die Pharmazie.* 2013;68(8):689-94.
127. Wallace KL, Zheng LB, Kanazawa Y, Shih DQ. Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology.* 2014;20(1):6-21.
128. Al-Robayan A, Arfin M, Al-Meghaiseeb ES, Al-Amro R, Al-Asmari AK. Inflammatory bowel disease: The association of inflammatory cytokine gene polymorphisms. *New Insights into Inflammatory Bowel Disease.* 2016;21.

129. Lin R, Piao M, Song Y. Dietary quercetin increases colonic microbial diversity and attenuates colitis severity in *Citrobacter rodentium*-infected mice. *Frontiers in microbiology*. 2019;10:1092.
130. Miroliaee AE, Esmaily H, Vaziri-Bami A, Baeri M, Shahverdi AR, Abdollahi M. Amelioration of experimental colitis by a novel nanoselenium-silymarin mixture. *Toxicology mechanisms and methods*. 2011;21(3):200-8.
131. Driscoll K, Deshpande A, Datta R, Ramakrishna W. Anti-inflammatory Effects of Northern Highbush Blueberry Extract on an In Vitro Inflammatory Bowel Disease Model. *Nutr Cancer*. 2020;72(7):1178-90.
132. Singh UP, Singh NP, Singh B, Hofseth LJ, Taub DD, Price RL, et al. Role of resveratrol-induced CD11b(+) Gr-1(+) myeloid derived suppressor cells (MDSCs) in the reduction of CXCR3(+) T cells and amelioration of chronic colitis in IL-10(-/-) mice. *Brain Behav Immun*. 2012;26(1):72-82.
133. Muthusami S, Ramachandran I, Krishnamoorthy S, Sambandam Y, Ramalingam S, Queimado L, et al. Regulation of microRNAs in inflammation-associated colorectal cancer: A mechanistic approach. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders-Drug Targets (Formerly Current Drug Targets-Immune, Endocrine & Metabolic Disorders)*. 2021;21(1):67-76.
134. Altamemi I, Murphy EA, Catroppo JF, Zumbrun EE, Zhang J, McClellan JL, et al. Role of microRNAs in resveratrol-mediated mitigation of colitis-associated tumorigenesis in *Apc(Min/+)* mice. *The Journal of pharmacology and experimental therapeutics*. 2014;350(1):99-109.
135. Yao J, Wei C, Wang JY, Zhang R, Li YX, Wang LS. Effect of resveratrol on Treg/Th17 signaling and ulcerative colitis treatment in mice. *World journal of gastroenterology*. 2015;21(21):6572-81.
136. Tanriverdi G, Kaya-Dagistanli F, Ayla S, Demirci S, Eser M, Unal ZS, et al. Resveratrol can prevent CCl₄-induced liver injury by inhibiting Notch signaling pathway. *Histology and histopathology*. 2016;31(7):769-84.
137. Dicarolo M, Teti G, Verna G, Liso M, Cavalcanti E, Sila A, et al. Quercetin Exposure Suppresses the Inflammatory Pathway in Intestinal Organoids from Winnie Mice. *International Journal of Molecular Sciences*. 2019;20(22):5771.
138. Dicarolo M, Teti G, Verna G. Quercetin Exposure Suppresses the Inflammatory Pathway in Intestinal Organoids from Winnie Mice. 2019;20(22).
139. Yulug E, Turedi S, Alver A, Turedi S, Kahraman C. Effects of resveratrol on methotrexate-induced intestinal injury. *Bratislavské lekárské listy*. 2015;116(11):676-80.
140. Arslan A, Ozcicek F, Keskin Cimen F, Altuner D, Yarali O, Kurt N, et al. Protective effect of resveratrol against methotrexate-induced oxidative stress in the small intestinal tissues of rats. *International journal of clinical and experimental medicine*. 2015;8(7):10491-500.
141. Serra D, Almeida LM, Dinis TCP. Anti-inflammatory protection afforded by cyanidin-3-glucoside and resveratrol in human intestinal cells via Nrf2 and PPAR- γ : Comparison with 5-aminosalicylic acid. *Chem Biol Interact*. 2016;260:102-9.
142. Kim J, Cha Y-N, Surh Y-J. A protective role of nuclear factor-erythroid 2-related factor-2 (Nrf2) in inflammatory disorders. *Mutat Res*. 2010;690(1-2):12-23.
143. Wang N, Han Q, Wang G, Ma WP, Wang J, Wu WX, et al. Resveratrol Protects Oxidative Stress-Induced Intestinal Epithelial Barrier Dysfunction by Upregulating Heme Oxygenase-1 Expression. *Digestive diseases and sciences*. 2016;61(9):2522-34.
144. Zhu X, Fan W-G, Li D-P, Kung H, Lin MC. Heme oxygenase-1 system and gastrointestinal inflammation: a short review. *World journal of gastroenterology*. 2011;17(38):4283-8.

145. Bogdan C. Nitric oxide synthase in innate and adaptive immunity: an update. *Trends in immunology*. 2015;36(3):161-78.
146. Förstermann U, Sessa WC. Nitric oxide synthases: regulation and function. *European heart journal*. 2012;33(7):829-37, 37a-37d.
147. Ren G, Sun A, Deng C, Zhang J, Wu X, Wei X, et al. The anti-inflammatory effect and potential mechanism of cardamonin in DSS-induced colitis. *American journal of physiology Gastrointestinal and liver physiology*. 2015;309(7):G517-27.
148. Beckman JS, Koppenol WH. Nitric oxide, superoxide, and peroxynitrite: the good, the bad, and ugly. *The American journal of physiology*. 1996;271(5 Pt 1):C1424-37.
149. Terra X, Valls J, Vitrac X, Mérrillon J-M, Arola L, Ardèvol A, et al. Grape-Seed Procyanidins Act as Anti-inflammatory Agents in Endotoxin-Stimulated RAW 264.7 Macrophages by Inhibiting NF- κ B Signaling Pathway. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2007;55(11):4357-65.
150. Senggunprai L, Kukongviriyapan V, Prawan A, Kukongviriyapan U. Quercetin and EGCG exhibit chemopreventive effects in cholangiocarcinoma cells via suppression of JAK/STAT signaling pathway. *Phytotherapy research*. 2014;28(6):841-8.
151. Panche AN, Diwan AD, Chandra SR. Flavonoids: an overview. *Journal of nutritional science*. 2016;5:e47.
152. Liang YC, Tsai SH, Tsai DC, Lin-Shiau SY, Lin JK. Suppression of inducible cyclooxygenase and nitric oxide synthase through activation of peroxisome proliferator-activated receptor- γ by flavonoids in mouse macrophages. *FEBS letters*. 2001;496(1):12-8.
153. Chen T, Hu S, Zhang H, Guan Q, Yang Y, Wang X. Anti-inflammatory effects of *Dioscorea alata* L. anthocyanins in a TNBS-induced colitis model. 2017;8(2):659-69.
154. Pandurangan AK, Mohebbali N, Esa NM, Looi CY, Ismail S, Saadatdoust Z. Gallic acid suppresses inflammation in dextran sodium sulfate-induced colitis in mice: Possible mechanisms. *International immunopharmacology*. 2015;28(2):1034-43.
155. Park YC, Rimbach G, Saliou C, Valacchi G, Packer L. Activity of monomeric, dimeric, and trimeric flavonoids on NO production, TNF- α secretion, and NF- κ B-dependent gene expression in RAW 264.7 macrophages. *FEBS letters*. 2000;465(2-3):93-7.
156. Ye H, Xie C, Wu W, Xiang M, Liu Z, Li Y, et al. *Milletia pachycarpa* exhibits anti-inflammatory activity through the suppression of LPS-induced NO/iNOS expression. *The American journal of Chinese medicine*. 2014;42(4):949-65.
157. Shiva S. Nitrite: A Physiological Store of Nitric Oxide and Modulator of Mitochondrial Function. *Redox biology*. 2013;1(1):40-4.
158. Pervin M, Hasnat MA, Lim JH, Lee YM, Kim EO, Um BH, et al. Preventive and therapeutic effects of blueberry (*Vaccinium corymbosum*) extract against DSS-induced ulcerative colitis by regulation of antioxidant and inflammatory mediators. *The Journal of nutritional biochemistry*. 2016;28:103-13.
159. Sun Y, Zhao Y, Yao J, Zhao L, Wu Z, Wang Y, et al. Wogonoside protects against dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in mice by inhibiting NF- κ B and NLRP3 inflammasome activation. *Biochemical pharmacology*. 2015;94(2):142-54.
160. Kwon KH, Murakami A, Tanaka T, Ohgashi H. Dietary rutin, but not its aglycone quercetin, ameliorates dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in mice: attenuation of pro-inflammatory gene expression. *Biochemical pharmacology*. 2005;69(3):395-406.

161. Kim H, Venancio VP, Fang C, Dupont AW, Talcott ST, Mertens-Talcott SU. Mango (*Mangifera indica* L.) polyphenols reduce IL-8, GRO, and GM-CSF plasma levels and increase *Lactobacillus* species in a pilot study in patients with inflammatory bowel disease. *Nutrition research* (New York, NY). 2020;75:85-94.
162. González-Sarrías A, Romo-Vaquero M, García-Villalba R, Cortés-Martín A, Selma MV, Espín JC. The Endotoxemia Marker Lipopolysaccharide-Binding Protein is Reduced in Overweight-Obese Subjects Consuming Pomegranate Extract by Modulating the Gut Microbiota: A Randomized Clinical Trial. *Molecular nutrition & food research*. 2018;62(11):e1800160.
163. Ritchie LE, Sturino JM, Carroll RJ, Rooney LW, Azcarate-Peril MA, Turner ND. Polyphenol-rich sorghum brans alter colon microbiota and impact species diversity and species richness after multiple bouts of dextran sodium sulfate-induced colitis. *FEMS microbiology ecology*. 2015;91(3).
164. Suskind DL, Brittnacher MJ, Wahbeh G, Shaffer ML, Hayden HS, Qin X, et al. Fecal microbial transplant effect on clinical outcomes and fecal microbiome in active Crohn's disease. *Inflamm Bowel Dis*. 2015;21(3):556-63.
165. Suskind DL, Singh N, Nielson H, Wahbeh G. Fecal microbial transplant via nasogastric tube for active pediatric ulcerative colitis. *Journal of pediatric gastroenterology and nutrition*. 2015;60(1):27-9.
166. Alrafas HR, Busbee PB, Nagarkatti M, Nagarkatti PS. Resveratrol modulates the gut microbiota to prevent murine colitis development through induction of Tregs and suppression of Th17 cells. *Journal of leukocyte biology*. 2019;106(2):467-80.
167. Hu Y, Chen D, Zheng P, Yu J, He J, Mao X. The Bidirectional Interactions between Resveratrol and Gut Microbiota: An Insight into Oxidative Stress and Inflammatory Bowel Disease Therapy. 2019;2019:5403761.

ANNEXE I

Tableau : Facteurs alimentaires incriminés dans la maladie de Crohn.

Facteurs de risques	Facteurs de protection
<ul style="list-style-type: none">- Régime pauvre en fibres, légumes et fruits.- Surconsommation de sucre raffiné : sucre de table, confiserie, boisson sucrée, pâtisserie.- Régime riche en graisse animale, viande, graisses saturées, margarine.- Consommation de Fast Food, friture, haute température de cuisson.- Additifs alimentaires, microparticules.- viande rouge.- Alcool.- Contamination des aliments par bactéries vivants à basse température (chaîne du froid)	<ul style="list-style-type: none">- Huile de poisson.- Allaitement maternel ? (Controversé)

ANNEXE II

Tableau : Teneurs en polyphénols de différents légumes et fruits

Légumes	Polyphenols totaux (mg GAE / 100 G)	Fruits	Polyphenols totaux (mg GAE / 100 G)
Artichaut	321,3	Fraise	263,8
Persil	280,1	Litchi	222,3
Choux de bruxelles	257,1	Raisin	195,5
Echalotte	104,1	Abricot	179,8
Brocoli	98,9	Pomme	179,1
Céleri	84,7	Datte	99,3
Oignon	76,1	Cerise	94,3
Asperge	74,5	Figue	92,5
Aubergine	65,6	Poire	69,2
Ail	59,4	Nectarine blanche	72,7
Navet	54,7	Fruit de la passion	71,8
Salade	35,6	Mangue	68,1
Céleri rave	39,8	Pêche jaune	59,3
Radis	38,4	Banane	51,5
Pois	36,7	Ananas	47,2
Poireau	32,7	Citron	45
Poivron rouge	26,8	Nectarine jaune	44,2
Tomate cerise	26,4	Pamplemousse	43,5
Pomme de terre	23,1	Orange	31
Courgette	18,8	Clémentine	30,6
Poivron vert	18,2	Citron vert	30,6
Chicorée	14,7	Kiwi	28,1
Tomate	13,7	Pastèque	11,6
Fenouille	13	Melon	7,8
Chou-fleur	12,5		
Carotte	10,1		
Haricot	10		
Avocat	3,6		

GAE : équivalent acide gallique

IMPLICATION DES POLYPHENOLS DANS LA MALADIE DE CROHN

Nature du diplôme : Master

Domaine : Science de la Nature et de la Vie

Mention : Toxicologie et Santé

RESUMÉ

La maladie de Crohn implique une inflammation du tractus gastro-intestinale, c'est une maladie chronique récurrente. Le premier volet de ce travail a montré que l'étiologie de cette maladie n'est pas totalement claire. Cependant, Sa physiopathologie fait intervenir un dysfonctionnement du système immunitaire, une dérégulation génétique, un déséquilibre du microbiote intestinal (dysbiose).

En effet, Il n'existe actuellement aucun remède pharmacologique curatif pour la maladie de Crohn, les traitements médicamenteux proposés visent à apaiser les symptômes et atténuer l'inflammation lors d'une crise et améliorer l'état générale du patient mais présente de multiples limites voir effet secondaire sur la santé du patient à long terme.

Dans le deuxième volet, nous avons exploré l'impact d'une thérapie naturelle sur la maladie de Crohn, qui consiste à l'utilisation des polyphénols dont l'espoir de développer une thérapie bénéfique et inoffensive pour la santé. Les polyphénols sont classés comme des produits chimiques organiques avec des unités phénoliques (trois benzène anneaux), la plus importante activité de ces composés est l'activité antioxydant en piégeant les radicaux libres c'est-à-dire un rééquilibrage du stress oxydatif, y compris aussi des activités antivirales, anticancéreuses et neuroprotectrices...etc.

Les polyphénols deviennent très populaires car ils ont un effet anti-inflammatoire contre les maladies inflammatoire chronique, Ils ont montré leurs capacités de réduire le NO, GSH, CAT, SOD., qui sont considérés comme des marqueurs d'inflammation et réguler la réponse immunitaire par l'inhibition des voies de signalisation principalement la voie NFκB en conduisant au déclenchement du processus inflammatoire.

Notre thèse montre la puissance polyphénolique sur la régulation du microbiote intestinal dans les colites, via l'activation des probiotiques (microorganismes bénéfiques) et l'inhibition de la dysbiose c'est-à-dire l'élimination des microorganismes pathogènes et nocives.

Mots Clés : inflammation, Microbiote intestinale, Maladie de Crohn, Polyphénols.

Jury d'évaluation :

- **Président du jury :** Mme AMEDDAH Souad (Pr- UFM Constantine).
- **Rapporteur :** Mme HAMADOU Imene (MCB- UFM Constantine).
- **Examineurs :** Mme KHELIFI-TOUHAMI Fatima (MCA- UFM Constantine).
Mme DEKDOUK Nadia (Dr - UFM Constantine).