



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

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



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

جامعة الاخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة و الحياة

Département : Biologie Animale قسم : بيولوجيا الحيوان
Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master
Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences Biologiques
Spécialité : *Immunologie moléculaire et cellulaire*

Intitulé :

**Etude de l'effet de l'extrait de *Crataegus azarolus* et *Crataegus monogyna* sur
l'inflammation colorectale induite par l'acide acétique chez les souris *Mus
musculus***

Présenté et soutenu par : BENELDJEMOUI Imane
GACI Kamel

Le : 30/09/2020

Jury d'évaluation :

Président: Dr. CHETTOUM Aziez	(MCA - UFM Constantine1)
Rapporteur : Mr. MESSAOUDI Sabar	(MAA - UFM Constantine1)
Co-rapporteur : Melle. MECHATI Chahinez	(MAA - UFM Constantine1)
Examineur : Mme. HADDAD Souad	(MAA - UFM Constantine1)

*Année universitaire
2019 – 2020*

Remerciement



*Nous remercions tout d'abord la grâce du **DIEU** tout miséricordieux, qui nous a donné la force à achever ce parcours vers le savoir scientifique et qui nous a accordé la patience pour réaliser ce modeste travail.*

Au terme de ce travail, nous tenons à exprimer nos remerciements les plus sincères et notre profond gratitude :

*À Madame **MECHATI Chahinez**, et monsieur **MESSOUDI sabar** pour leurs patiences, leurs disponibilités et surtout leurs judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter notre réflexion.*

*On exprime toute notre reconnaissance à Monsieur **CHETTOUM** pour avoir bien voulu accepter de présider le jury de ce mémoire. Que Mme **HADDAD** trouve ici l'expression de nos sincères remerciements pour avoir bien voulu examiner ce travail.*

*A monsieur **MADACI Brahim** chef de département de la Biologie et la physiologie animale, pour la confiance qu'elle nous a témoignée.*

À l'ensemble du personnel du centre de recherche CRBt de Constantine pour leur soutien permanent, pour leur disponibilité et leurs encouragements :

*A **kamah Amina** Docteur en biologie moléculaire au centre de recherche en biotechnologie (CRBt).*

*A **Saad Mabrek** Docteur en immunologie au (CRBt).*

*A **Bensouici Chaouki** Docteur en biochimie et responsable du laboratoire de biochimie et biologie moléculaire du (CRBt).*

*A **djaouida cherif** ingénieur au (CRBt).*

*A **Imad Draoui** ingénieur au laboratoire de l'hématologie à Ain Abid.*

Enfin, nous remercions tous ceux et celles qui nous ont aidé de près ou de loin à réaliser ce travail.

Dédicace



Je dédie ce modeste travail à :

À mes chers parents Guellai Leila et Beneldjemoui Moussa

Ce dédicace est très peu devant votre amour, patience, encouragement et soutien tout au long de mes études, aucun mot peut exprimer mes sentiments à ce moment, vraiment je suis fière d'être votre fille. Mon père et ma mère, vous êtes la lumière de ma vie.

À mes chers frères Okba et Ahmed, à mes sœurs fatma, Lamia et Lina.

A mon grand-père Ahmed

Que Dieu vous préserve santé et longue vie.

À mes oncles fetita et Naji

A ma tante Dalila

A toute ma famille Beneldjemoui,

A mes proches amies sans exception qui m'ont toujours soutenu et encouragé même dans les périodes les plus difficiles surtout Nabila, Affef, rihabe, sirine, soraya, ildjia, rihabe, rania et farha

à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce projet soit possible, je vous dis

Merci.

Imane Beneldjemoui

Dédicace



Je dédie ce travail à mes chers parents, à mes chères familles, à mes chers amis et camarades.

Gaci Kamel

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Partie Bibliographique

Introduction 1

Chapitre I : Anatomie et physiologie du tube digestif

I-1 Généralité 3

I-2 Les organes de tube digestif 3

I-3 Structure histologique de la paroi de tube digestif 5

I-4 Rappel sur la microbiote 6

Chapitre II : La maladie de Crohn

II-1 Généralité 8

II-2 La maladie de Crohn 8

II-3 Épidémiologie 8

II-4 Le processus inflammatoire de la maladie de Crohn 9

II-5 Les facteurs induisant la maladie de Crohn 10

II-5.1 Les facteurs immunitaires 11

II-5.2 Les facteurs génétiques 12

II-5.3 Les facteurs environnementaux 14

II-5.4 La prise en charge de la maladie de Crohn 15

Chapitre III : Données générales sur les Espèces : Crataegus monogyna et Crataegus azarolus

1. <i>Crataegus monogyna</i>	17
1.1 Étymologie	17
1.2 Origine	17
1.3 Descriptions botaniques	17
1.4 Classification botanique.....	17
1.5. Aires de répartition	18
1.6. Utilisation des fruits de <i>Crataegus monogyna</i>	18
2. <i>Crataegus azarolus</i>	18
2.1.Étymologie	18
2.2 Origine	18
2.3 Descriptions botaniques	19
2.4. Classification botanique.....	19
2.5. Aires de répartition	19
2.6. Utilisation des fruits de <i>Crataegus azarolus</i>	19

Partie pratique

Matériel et méthodes

1. Matériel.....	21
1.1 Matériels végétales.....	21
1.2 Choix des animaux.....	22
1.3 Produits utilise	24
1.4 Équipement	25
2. Méthodes	26
2.1 L'activité anti-inflammatoire in-vitro.....	26
2.2 Induction de la colite par l'acide acétique.....	26
2.2.1 Préparation de la solution d'induction.	26
2.2.2 Injection par voie rectale..	27
2.3 Traitement des souris	28
2.4 La dissection	29
2.5 Méthode de dosage des paramètres biochimiques.	30

2.5.1 Dosage des transaminases	30
2.5.2. Dosage de la CRP	30
2.6. Analyse statistique	30

Résultats et discussion

1. Test de l'activité anti-inflammatoire in vitro.....	31
2. poids et la consommation d'aliment.....	33
3. Première expérience.. ..	33
.3.1. Variation du poids.	33
.3. Consommation d'aliments	34
4. Deuxième expérience.	34
4.1 . Variation du poids	34
4.2. Consommation d'aliments	35
5. Résultats des analyses biochimique.....	37

Conclusion

Conclusion.....	43
-----------------	----

Références bibliographie

Résumé

Résumé.....	57
-------------	----

Liste des abréviations

ALAT	Alanine aminotransferase.
AND	Acide désoxyribonucléique.
ASAT	Aspartate aminotransferase.
ATG16L1	Autophagy Related 16-Like 1.
BSA	Albumine de serum bovin.
CARD	Caspase Recruiementdomain-Containingprotein.
CRP	Protein C reactive.
ERK	Extracellular signal-regulated kinase.
IBD	Inflammatory Bowel Disease 1.
IFNγ	Interfon γ .
Ig	Immunoglobuline.
IκB	Inihibitory Protein-KB.
IL	Interleukine.
IL-23R	Interleukin 23 receptor.
JNK	c-Jun N-terminal protein kinase.
LT	Lymphocytes T.
MC	Maladie de Crohn.
MICI	Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales.
NF-κB	Nuclear Factor kappa B.
NOD2	Nucleotide-binding Oligomerization Domain-containing protein 2.
PGE2	Prostaglandine E2.
RCH	Rectocolite Hémorragique.
SFB	Segmented Filamentous Bacteria.
TGF	Transforming Growth Factor.
TGF β	Transforming Growth Factor β .
Th	Lymphocytes T-Helper.
TIR	Toll-Interleukin-1 Receptor.
TLRs	Toll Like Receptors.
TNFα	Timor Necrosis Factor alpha.

Liste des figures

01	Système digestif et les glandes exocrines associées	03
02	Structure de la paroi du tube digestif	05
03	Représentation schématique d'une paroi intestinale MICI	10
04	Schéma du gène NOD2/CARD15 et de trois principales mutations	13
05	Représentation du fruit du <i>Crataegus monogyna</i> .	17
06	Représentation du fruit du <i>Crataegus azarolus</i> .	19
07	Différentes parties de <i>Crataegus</i> .	21
08	Répartition des souris dans les lots.	22
09	La pesé des souris	23
10	Enregistrement de la quantité l'aliment consommé	23
11	Traitement des souris	26
12	La dissection des souris	28
13	Prélèvement sanguin et récupération du sérum.	28
14	Pourcentage d'inhibition de la dénaturation des protéines par l'extrait de <i>C.azarolus</i> .	31
15	Pourcentage d'inhibition de la dénaturation des protéines par l'extrait de <i>C.monogyna</i> .	31
16	Evolution pondérale des souris de l'expérience 1	32
17	Consommation d'aliment par les souris de l'expérience 1.	33
18	Evolution pondérale des souris de l'expérience 2	34
19	Consommation d'aliment par les souris de l'expérience 2	35
20	Interaction de l'acide acétique et des extraits sur le taux de l'ASAT chez les souris.	36
21	Interaction de l'acide acétique et des extraits sur le taux de l'ALAT chez les souris.	37
22	Interaction de l'acide acétique et des extraits sur le taux de la CRP chez les souris.	39

Liste des tableaux

01	Produits utilisés	24
02	Equipement utilisé	25
03	Traitement des souris	27

Introduction

Introduction

La maladie de Crohn fait partie des deux maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), les plus fréquentes, le deuxième étant la rectocolite hémorragique (RCH) (Beaugerie, 2005).

La maladie de Crohn affecte la qualité de vie mais pas sa durée, car le taux de mortalité des patients n'est pas différent de celui de la population normale. Elles touchent aussi bien les femmes que les hommes et affectent de façon préférentielle le jeune adulte (Loftus, 2004).

L'étiologie de la maladie reste actuellement inconnue, mais de nombreux spécialistes s'accordent sur une origine multifactorielle faisant intervenir le système immunitaire, la génétique, l'environnement et la présence d'agents pathogènes (Lerebours et Michel, 1995).

À l'heure actuelle, la thérapie des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) repose principalement sur l'administration de médicaments anti-inflammatoires ou immunosuppresseurs. Bien qu'ils aient montré leurs efficacités dans la plupart des cas, ces médicaments sont souvent associés à des effets secondaires néfastes qui limitent leur utilisation à long terme (Siegel, 2011).

Les plantes médicinales peuvent être considérées comme une thérapie naturelle prometteuse pour les MICI car elles peuvent combiner l'efficacité et la sécurité (Hur et al, 2012). Elles peuvent représenter un trésor pour la découverte de nouveaux composés actifs, pour le développement de nouveaux médicaments et des agents thérapeutiques potentiellement utiles (Romano et al, 2015).

L'Algérie possède une richesse floristique considérable, ce potentiel de plantes médicinales comporte des milliers d'espèces présentant divers intérêts et constituent un axe de recherche scientifique et plus particulièrement dans le domaine des substances naturelles (Aberkane, 2006). L'aubépine est spontanées dans le Nord de l'Algérie et très répandue dans l'Est Algérien, en particulier en zone montagneuse. Les extraits de cette espèce a été introduit dans la préparation de remèdes contre diverses maladies (Abdelgherfi, 2003). Deux espèces d'aubépine sont plus connues, *Crataegus azarolus* (rouge) et *Crataegus monogyna* (jaune).

Notre étude a porté sur l'évaluation *in vitro* de l'activité biologique des extraits ethanologiques préparés à partir de *crataegus monogyna* et *azarolus* sur la maladie de Crohn, afin d'étudier les points suivants :

- l'évaluation de l'effet anti-inflammatoire de ces deux extraits *in vitro* ;
- l'évaluation de l'effet de l'extrait de ces deux plantes sur l'évolution pondérale et consommation d'aliment des souris ;
- l'évaluation de l'effet de l'inflammation induite par l'acide acétique sur l'évolution du poids des souris et la consommation de l'aliment ;
- l'interaction de l'acide acétique et des deux extraits sur le taux de l'ASAT et l'ALAT chez les souris ;
- l'interaction de l'acide acétique et des deux extraits sur le taux de la CRP chez les souris.

Partie bibliographique

Chapitre 1 :

Anatomie du tube digestif

1. Anatomie et physiologie du tube digestif

1.1 Généralités

Le tube digestif est la cavité interne s'étendant de la bouche à l'anus. Il est entouré par des parois musculaires tapissé d'un épithélium et fermé à chaque extrémité par un sphincter. La première fonction de ce tube digestif est de faire passer les nutriments, l'eau et les électrolytes vers le milieu intérieur du corps (Silverthorn, 2007).

2. Les organes d tube digestif

Sur le plan anatomique, il comprend plusieurs segments: (la bouche, l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle et le gros intestin), et les organes associés (les glandes salivaires, le pancréas et le foie) (figure 1) (Smith et Morton, 2010).

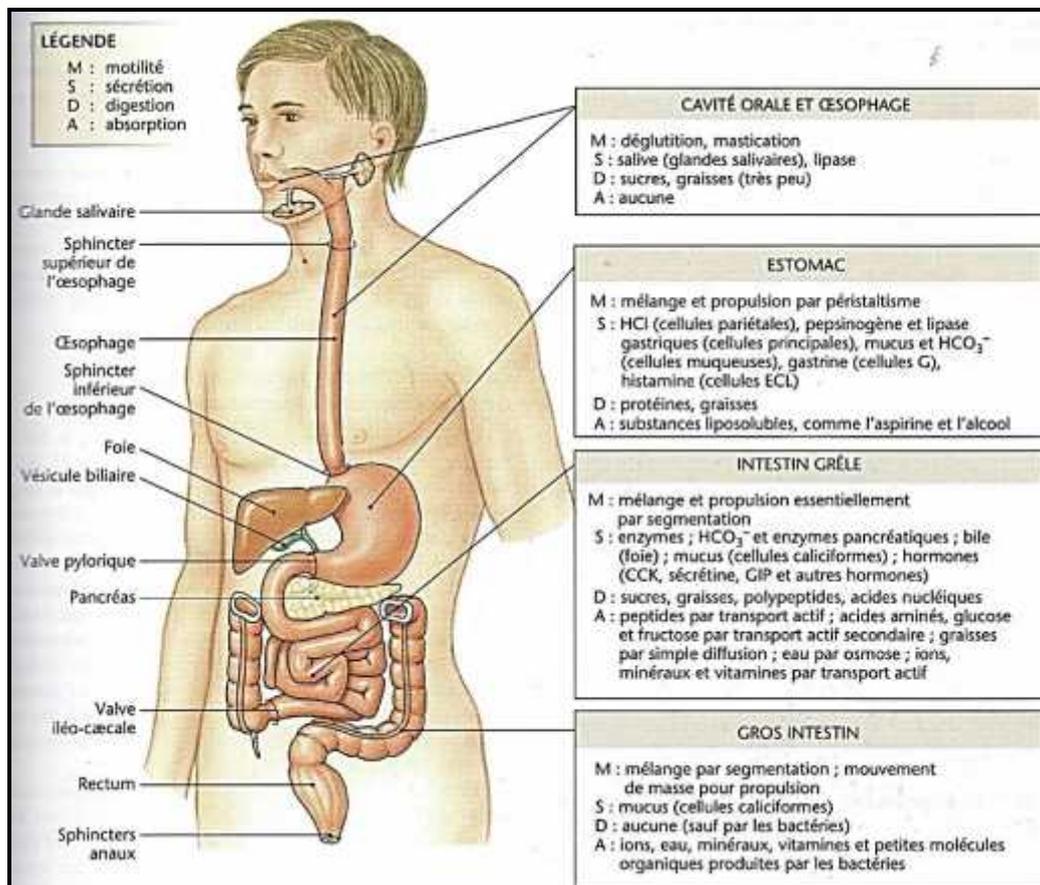


Figure 1 : Système digestif et les glandes exocrines associées (Smith et Morton, 2010).

2.1 La cavité buccale

La cavité buccale exerce deux fonctions au cours de la digestion ; une fonction mécanique (mastication) et une fonction chimique (l'action de la salive). La mise en commun des fonctions mécaniques et chimiques a pour but de constituer le bol alimentaire prêt à être dégluti (Jérôme, 2017).

2.2 Le pharynx

Il constitue un carrefour aéro-digestif, conduit musculo-membraneux, occupant la partie postérieure de la loge viscérale du cou (Jérôme, 2017).

2.3 L'œsophage

L'œsophage est un tube musculéux d'environ 25cm, assurant le transport des aliments depuis le pharynx jusqu'à l'estomac. Il traverse le médiastin thoracique, le diaphragme et débouche dans l'estomac au niveau du cardia (sphincter) (Pellestor, 2008).

2.4 L'estomac

Est un organe en forme de sac qui peut contenir jusqu'à 2 l de liquides au maximum remplissage (Silverthorn, 2007).

Les parties formant l'estomac sont :

- le cardia (jonction de l'estomac avec l'œsophage),
- le fundus,
- le corps (partie la plus grande),
- l'antrum et le pylore qui est la jonction avec l'intestin grêle (Schaffler et Menche, 2004).

Le fundus et le corps sont les zones excrétrices d'acides chlorhydriques, de pepsine et de mucus (Kohler, 2011).

2.5 L'intestin grêle

C'est un segment qui fait suite à l'estomac. Il représente l'organe principal de la digestion et d'absorption des nutriments. Il est constitué de trois segments (le duodénum, le jéjunum et l'iléon). La surface de l'intestin grêle est considérablement agrandie grâce à trois niveaux de replis : les valvules conniventes, les villosités et les microvillosités (Pellestor, 2008).

L'épithélium est composé d'une seule couche cellulaire avec quatre types de cellules : les entérocytes, les cellules caliciformes, les cellules de Paneth et les cellules endocrines (Kohler, 2011).

2.6 Le colon

Il a une longueur d'environ 1,5m et comporte plusieurs parties : cæcum, colon ascendant, colon transverse, colon descendant, sigmoïde, rectum et anus et tous ces segments ont la même structure histologique. Sa surface est dépourvue de tous replis et de toutes villosités.

- Le gros intestin a différents rôles qui sont importants dans la digestion. Les plus importants sont : l'absorption de l'eau et les vitamines, réduction de l'acidité et la protection contre les infections, ainsi que la production des anticorps (Kohler, 2011).

3. Structures histologiques de la paroi du tube digestif

Du point de vue histologique, l'organisation des tissus qui forment la paroi du tube digestif depuis l'œsophage jusqu'au canal anal est fondamentalement la même, avec toutefois des particularités régionales. Les quatre couches tissulaires du tube digestif de l'intérieur vers l'extérieur sont : La muqueuse, la sous-muqueuse, la musculieuse, l'adventice ou la séreuse (Jérôme, 2017) (Figure 2).

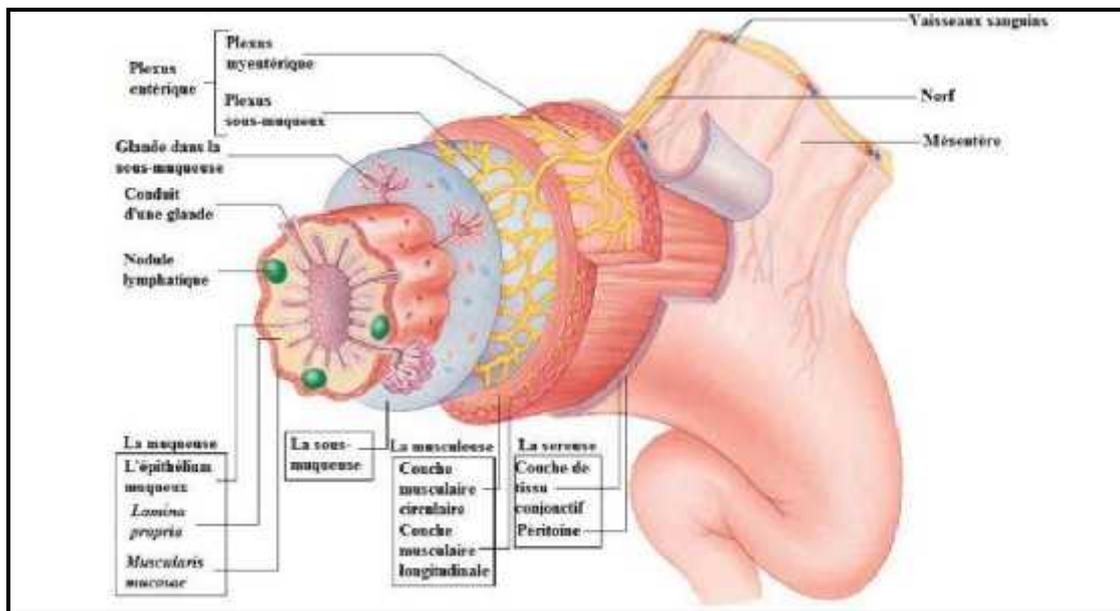


Figure 02: Structure de la paroi du tube digestif (Tate, 2004).

3.1 La muqueuse

La muqueuse qui couvre toute la surface interne du tube digestif, couche protectrice, qui est sécrétrice et absorbante dans certaines régions. La muqueuse n'est pas lisse, en générale, mais forme de nombreux replis qui en augmentent énormément la surface (Silverthorn, 2007).

3.2 La sous-muqueuse

La sous-muqueuse est une couche épaisse de tissu conjonctif responsable de la distensibilité et de l'élasticité du tube digestif. Elle contient des vaisseaux sanguins et lymphatiques, et elle envoie des branches collatérales en dedans vers la musculature. On y trouve aussi un réseau de neurones qui forme le plexus sous-muqueux (plexus de Meissner) qui contrôle l'activité locale de chaque région (Silverthorn, 2007).

3.3 La musculature

La musculature entoure la sous-muqueuse. C'est le principal contingent musculaire du tube digestif. Elle est formée de deux sous-couches appelées musculature circulaire interne et musculature longitudinale externe. Les fibres de la sous-couche interne sont disposées de façon circulaire autour de la lumière et leur contraction engendre une réduction locale du diamètre. L'activité de cette sous-couche avec la sous-couche externe des fibres longitudinales, conjointement produisent le brassage et la propulsion du contenu alimentaire (Silverthorn, 2007).

3.4 La séreuse

Elle sécrète du liquide qui lubrifie la cavité péritonéale, espace entre les membranes couvrant les organes abdominaux, permettant aux organes de glisser les uns aux autres. Il stocke également de la graisse, maintient les organes en place et fournit des voies (les mésentères) pour le sang, la lymphe et les nerfs (Bender et al, 2005).

4. Rappel sur le microbiote

La flore, ou microbiote, est l'ensemble des micro-organismes non pathogènes dits commensaux, vivant dans un environnement spécifique appelé microbiome, chez un hôte qui peut être animal ou végétal ou une matière pouvant être elle-même d'origine animale ou végétale (Burcelin et al, 2016).

Notre organisme est composé de plusieurs microbiotes, notamment au niveau de la peau, de la bouche et du vagin, mais le microbiote intestinal est le plus important d'entre eux.

Les principaux micro-organismes qui composent le microbiote intestinal sont des bactéries, mais on y trouve aussi des archées, des virus et des champignons. Il se localise entre la lumière du tube digestif et le mucus présent à la surface de l'épithélium intestinal (il est présent tout au long du tube digestif mais sa concentration est maximale au niveau de l'intestin grêle et du côlon). Au total, un individu abrite dans son tractus intestinal 10^{14} micro-organismes (Emilie, 2018)

Chapitre 2 :

La maladie de Crohn

1. Généralité

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) regroupent la rectocolite ulcéro-hémorragique et la maladie de Crohn (Kordjazy et al, 2018; Kang et al, 2017).

Elles affectent la qualité de vie mais pas sa durée, car le taux de mortalité des patients n'est pas différent de celui de la population normale. Elles touchent aussi bien les femmes que les hommes et affectent de façon préférentielle le jeune adulte (Loftus, 2004).

2. La maladie de Crohn

La maladie de Crohn est une affection inflammatoire chronique qui peut atteindre tous les segments du tube digestif, mais le plus souvent l'iléon et le côlon (atteinte iléo-caecale), et à un moindre degré la région de l'anus. Les principales complications de la maladie sont l'occlusion de la lumière intestinale par la fibrose, la formation de fistules dans d'autres parties de l'intestin grêle et la perforation intestinale (Kierszenbaum, 2002).

L'étiologie de la maladie reste actuellement inconnue, mais de nombreux spécialistes s'accordent sur une origine multifactorielle faisant intervenir le système immunitaire, la génétique, l'environnement et la présence d'agents pathogènes (Lerebours et Michel, 1995). Cette maladie résulte de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les cellules du système immunitaire en réponse à une agression vraisemblablement infectieuse. Il s'ensuit une amplification de la cascade inflammatoire entraînant la sécrétion de médiateurs inflammatoires, d'enzymes et de radicaux libres aboutissant à une destruction tissulaire responsable des symptômes de la maladie de Crohn (Plevy, 2002). Le risque de cancer intestinal est trois fois plus élevé chez les patients atteints de cette maladie (Kierszenbaum, 2002).

3. Epidémiologie

A l'échelle mondiale, il existe une grande variation dans l'incidence de la maladie de Crohn (0.1 à 16 pour 100 000 habitants), avec une prévalence mondiale de 396 pour 100 000 habitants (Lakatos, 2006).

Actuellement, les plus fortes incidences sont retrouvées dans les pays d'Amérique du Nord avec des incidences annuelles qui varient de 3,9 à 15,6 cas pour 100 000 habitants, et une prévalence de 600 000 cas. Par contre, la maladie de Crohn est rare dans les pays du sud (Afrique, Asie incluant la Chine et l'Amérique du Sud) à l'exception de l'Australie, la Nouvelle-Zélande et l'Afrique du Sud avec une incidence annuelle inférieure à 1 cas pour 100000 individus (Alaoui-Slimani et al, 2011).

De ce fait, il est normal de penser que le risque de la maladie de Crohn, est lié au développement socio-économique, à l'industrialisation ou à l'urbanisation, ce qui est conforme également au Gradient Nord-Sud (Armitage et al, 2004).

4. Le processus inflammatoire de l'intestin

Des défauts au niveau de la barrière intestinale ont été rapportés chez les patients atteints de MICI. Les facteurs environnementaux et génétiques contribuent à la perte des mécanismes de contrôle de la flore intestinale comme la diminution de la sécrétion de mucus et de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales (Khor, 2011). Cela engendre la mise en place d'une dysbiose intestinale, c'est-à-dire la diminution de la quantité de bactéries «protectrices» qui se traduit également par l'inactivation de l'inhibition de la prolifération des bactéries «délétères» (Manichanh et al, 2006).

Par ailleurs, en impactant également les jonctions intercellulaires au niveau de l'épithélium, ces facteurs provoquent l'augmentation de la perméabilité de la barrière physique épithéliale. Ainsi, les bactéries pathogènes pourront être en contact direct et de manière prolongée avec l'épithélium intestinal, ainsi que l'envahissement de la *lamina propria* (Kamada, 2013). Cette perte de la fonction de barrière aura pour conséquence une activation excessive du système immunitaire muqueux, puis l'apparition d'une inflammation chronique pour aboutir finalement à l'apparition des lésions observées chez les patients (Marcon, 2013). D'un point de vue mécanistique, cette activation excessive de la réponse immunitaire se traduit par une augmentation du taux de cytokines pro-inflammatoires (Tunay et al, 2016).

Les cellules épithéliales, les cellules mésenchymateuses et les macrophages vont synthétiser des cytokines pro-inflammatoires comme IL-1 β , IL-6 et IL-8 au lieu de TGF- β et de PGE2. Ainsi, contrairement à ce qui se passe dans la muqueuse saine, l'action conjointe de ces cytokines pro-inflammatoires et des antigènes pathogènes reconnus par les cellules dendritiques induiront la maturation complète de celles-ci. Après migration vers les ganglions lymphatiques mésentériques, les cellules dendritiques matures synthétiseront un fort taux d'IL-12 pro-inflammatoire au lieu de l'IL-10 et la différenciation des LT CD4⁺ naïfs en LTh1, LTh2 et LTh17 (Mowat, 2003). Finalement, ces lymphocytes vont amplifier l'inflammation en sécrétant à leur tour des cytokines pro-inflammatoires comme : IFN- γ , TGF- β , IL-4 et IL-17 (Mowat, 2003).

En effet, les LTh1 permettent l'expansion de la réponse cellulaire en activant les LT cytotoxiques et les macrophages qui vont permettre l'élimination des bactéries pathogènes. (Witowski , 2000 ; Wallace , 2014 ; Glvez , 2014) (Figure 3).

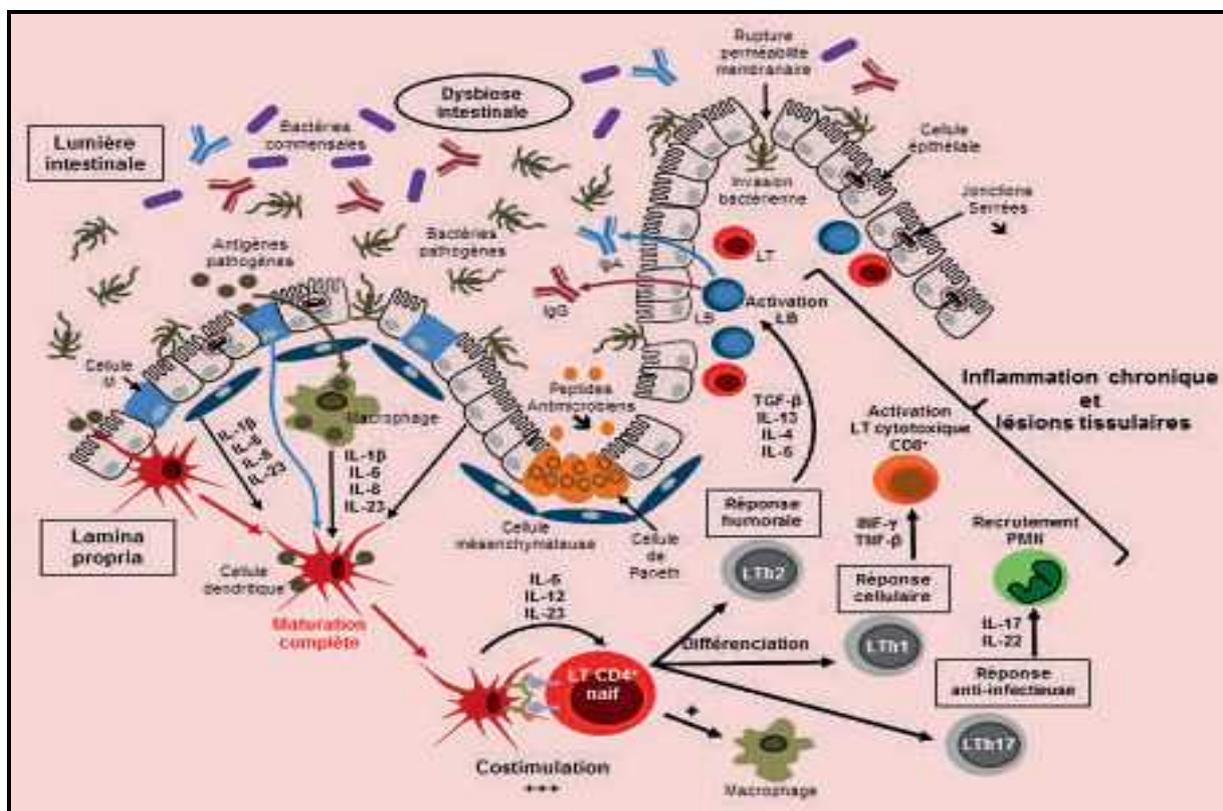


Figure 3 : Représentation schématique d'une paroi intestinale MUCI (Tunay et al. ,2016)

5. Les facteurs induisant la maladie de Crohn

L'hypothèse étiologique actuelle est celle d'une maladie multifactorielle survenant chez des sujets génétiquement prédisposés, au cours de laquelle une réponse immunitaire muqueuse anormale survient en réaction à des composants de la microflore intestinale, déclenchée ou aggravée par des facteurs environnementaux (Daoui , 2016).

Les nombreuses études d'épidémiologie et de génétique moléculaire ont démontré l'intrication de gènes de susceptibilité (gènes de prédisposition), de gènes modificateurs (gènes modulant le phénotype) et de facteurs environnementaux (tabac, agents infectieux...) dans le déclenchement et le développement de ces maladies. Bien que la MC et la RCH soient des maladies inflammatoires distinctes, elles présentent des similitudes tant sur le plan clinicobiologique que génétique. Dans certains cas, il est impossible de les différencier, on parle alors de colite indéterminée (Lamaril et al, 2007).

5.1 Les facteurs immunitaires

De nombreuses études démontrent que les maladies inflammatoires du tube digestif sont la conséquence de réponses immunitaires excessives de la muqueuse intestinale en réaction à des composants de la riche microflore et aboutissant à une activité anormale des cellules immunitaires de l'hôte. Les bactéries potentiellement pathogènes, telles que « *Escherichia coli*, *Listeria monocytogenes*, *Yersinia enterocolitica* et *Mycobacterium paratuberculosis* », sont présentes en excès. Cette dysrégulation entraîne l'activation de l'immunité innée et acquise (Tamboli et al, 2004 ; Abbot et Sartor, 2006).

5.1.1 Diminution de la tolérance immunitaire

Dans les conditions normales, la présentation d'un antigène non pathogène de la flore intestinale aux cellules dendritiques aboutit à la différenciation des lymphocytes T naïfs (LTh0) en Th1 et Th2, stimulateurs de la réponse immunitaire et en Treg, régulateurs de la réponse immunitaire. L'équilibre entre ces trois types de cellules assure la tolérance immunitaire envers le microbiote. Dans le cas de la MC, cet équilibre se rompt et la différenciation prédominante des LTh0 en Th1 entraîne la production d'IFN γ , d'IL-12 et de TNF α . Ces cytokines sont à l'origine d'une cascade réactionnelle permettant le maintien d'un cycle pro-inflammatoire aboutissant aux lésions de la muqueuse (Michetti, 2004).

Les lésions chroniques de MC sont associées à une augmentation de la synthèse d'IL-12 et d'IL-23, cytokines produites notamment par les macrophages de la *lamina propria* et orientant la réponse immunitaire vers un profil de cytokines Th1, caractérisée par une forte production d'IFN γ (interféron γ). Une nouvelle famille de lymphocytes T, appelée Th17, induits par l'IL-6 et le TGF- β (*transforming growth factor b*), stabilisés par l'IL-23, et caractérisés par leur capacité à produire de l'IL-6 et de l'IL-17 a été mise en évidence au sein du système immunitaire muqueux intestinal. Ces lymphocytes et cette production d'IL-23 jouent un rôle important dans l'immunité de la muqueuse spécifique et innée, pouvant être à l'origine d'une susceptibilité aux infections bactériennes et du déclenchement de mécanismes inflammatoires intestinaux, dépendants ou non de la présence de lymphocytes T ou B (Hue et al, 2006 ; Yen et al, 2006 ; Mangan et al, 2006 ; Cooper et al, 2002).

5.1.2 L'activation des voies de signalisation

- **Voie du NF κ B/I κ B** : Cet hétérodimère est présent dans le cytoplasme de toutes nos cellules. Suite à son activation, une cascade de phosphorylation aboutit à la dégradation de la protéine I κ B, provoquant la translocation de NF κ B du cytoplasme vers le noyau

cellulaire. Cette protéine va donc se fixer sur une séquence consensus de l'ADN, activant ainsi différents gènes impliqués dans les processus inflammatoires, notamment ceux codant pour deux cytokines, le TNF α et l'IL-1 β (Desreumaux , 2004).

- **Voie des MAPK kinases** (Protéines Kinases Activées par des Mitogènes) : Les MAPKs se divisent en trois sous-familles nommées ERK, JNK et p38.

Les kinases extracellulaires à régulation de signal (ERK) fonctionnent dans le contrôle de la division cellulaire, et les inhibiteurs de ces enzymes sont explorés comme agents anticancéreux. Les kinases amino-terminales c-Jun (JNK) sont des régulateurs critiques de la transcription. Les MAPK p38 sont activées par des cytokines inflammatoires et des stress environnementaux (Gary et Razvan , 2002).

5.1.3 La production d'IgA

Les IgA maintiennent l'homéostasie entre l'hôte et les bactéries commensales. Leur production est dépendante de la flore.

Ainsi, il existe certaines espèces bactériennes qui jouent un rôle plus important dans la production d'IgA. C'est le cas de l'espèce SFB (Segmented Filamentous Bacteria), appartenant aux Clostridiales qui est capable d'induire la production d'IgA au niveau muqueux (Klaasen et al, 1993). Malgré le rôle protecteur exercé par les IgA à l'encontre des pathogènes, une production trop importante peut promouvoir l'inflammation en réduisant la quantité des bactéries protectrices intestinales. C'est certainement ce qui peut être observé chez les patients atteints de MICI. En effet, ces personnes présentent une augmentation de leurs cellules productrices d'IgA et d'IgG corrélée à la sévérité de l'inflammation (Brandtzaeg, 2010).

5.2 Facteurs génétiques

La maladie de Crohn est une maladie polygénique. Les études génétiques et en particulier les études d'association sur le génome entier (genome wide association studies ou GWAS) ont permis d'identifier à ce jour 71 loci conférant une susceptibilité à la MC (Franke et al, 2010). Les neuf loci les mieux décrits sont nommés IBD1 à 9 (Inflammatory Bowel diseases) et sont placés sur diverses régions chromosomiques. Ils codent, entre autres, pour des gènes impliqués dans l'immunité innée (NOD2/CARD15, TLR4, CARD9), la régulation des lymphocytes T et B, l'autophagie (ATG16L1, IRGM (Immunity-related GTPase family M protein), NOD2), la maintenance de l'intégrité de la barrière épithéliale et l'induction de la réponse immunitaire acquise (Van Limbergen et al, 2009 ; Khor et al, 2011).

Le gène CARD15 est localisé sur le chromosome 16, codant pour une protéine contenant trois domaines distincts le domaine CARD (caspase recruitment domain-containing protein), le domaine de fixation NBD (NBD, nucleotide binding domain) et le domaine de reconnaissance bactérienne LLR (lots of leucine repeats) (Harton et al, 2002). Les mutations impliquées dans la maladie de Crohn sont situées dans le domaine riche en leucine domaine LLR (figure 4).

La protéine CARD15 est impliquée dans la reconnaissance des motifs muramyl dipeptide des parois bactériennes (élément constitutif de toute paroi bactérienne). Le lien entre cette interaction et la maladie de Crohn n'est pas connu à ce jour. La reconnaissance du motif MDP provoque la sécrétion de peptides antimicrobiens, tels que les défensines (appelées aussi cryptidines), qui augmentent la perméabilité membranaire de la bactérie par la formation des canaux ioniques. Les patients atteints de MC secrètent moins de défensines, et cette réduction étant encore plus importante chez les patients ayant une mutation sur CARD15 (Iamaril et al, 2007)

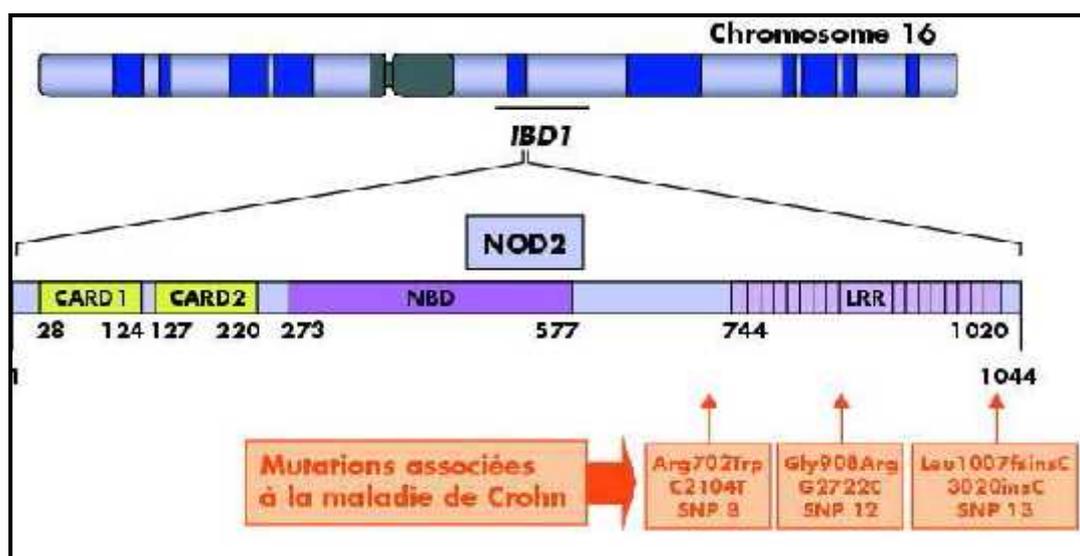


Figure 4 : Schéma du gène NOD2/CARD15 et de trois principales mutations (Dominique, 2012).

Une mutation du gène NOD2 /CARD15 entraîne un défaut d'activation de la voie des NFκB par le muramyl dipeptide, à l'origine d'une réponse inflammatoire déficiente envers les bactéries invasives aboutissant à la diminution de l'élimination de ces germes et à un déficit en production de peptides antibactériens (Sartor, 2006). Cette découverte montre ainsi le rôle possible d'agents infectieux dans la pathogénèse de la MC (Cortot et al, 2009).

5.3 Les facteurs environnementaux

5.3.1 Le tabac

Le tabac est reconnu comme étant le facteur environnemental le plus important dans la Maladie de Crohn (Jantchou et al, 2006).

La consommation de tabac entraîne l'augmentation du taux de monoxyde de carbone sanguin et de la production muqueuse de radicaux libres. De part, son action pro-coagulante, le monoxyde de carbone favorise la formation de micro-thromboses au niveau de la paroi intestinale qui aboutit, par conséquent, à une ischémie locale et donc à l'aggravation des lésions. Ainsi, les radicaux libres entretiennent la réaction inflammatoire au niveau de la muqueuse. Leur action est normalement modulée par la présence d'antioxydants (vitamine C, β -carotène, α -tocophérol...), déficitaires chez le fumeur (Cosnes et al, 2011).

5.3.2 Les habitudes alimentaires

Le changement des habitudes alimentaires au cours du XXème siècle s'est fait parallèlement à l'augmentation des cas de MC. De plus, les antigènes alimentaires constituent, avec les antigènes bactériens, la plus grande source antigénique en contact avec la muqueuse digestive. Il est donc normal que de nombreuses études ayant été menées afin de mettre en évidence un rôle possible de l'alimentation dans l'étiologie de la MC. Cependant les régimes pauvres en fibres, la surconsommation de sucres raffinés, de graisses, de protéines animales, de margarine, de fast-food, ou de microparticules (souillures, additifs, antiagglomérants...) et la consommation d'eau du robinet ont tous été testés, mais aucun facteur n'a pu formellement être identifié (Andersan et al, 2012)

5.3.3 Les médicaments

La prise régulière d'anti-inflammatoires non-stéroïdiens a été liée à la MC. Ces médicaments augmentent la perméabilité de l'épithélium et induisent une production de cytokines du fait d'une inhibition des prostaglandines.

Les antibiotiques ont été également incriminés, car ils favorisent un déséquilibre de la flore intestinale. Leur prise répétée dans l'enfance, en particulier les cyclines, semble être un facteur de risque de survenue d'une MC (Frolkis et al, 2013).

Enfin, le rôle des hormones dans l'apparition et le développement de la maladie pourrait expliquer, de manière générale, la plus grande incidence de cette pathologie chez les femmes et un risque de survenue d'une MC augmenté chez les femmes sous contraception orale (Loftus, 2004).

Des études cliniques montrent que les patients atteints de MC ont reçu plus d'antibiotiques avant le diagnostic de la maladie que des témoins sains (Card et al, 2004).

D'autres études ont démontré que la consommation d'antibiotiques dans l'enfance augmenterait le risque d'apparition de MC pédiatrique en corrélation avec le nombre de prises des médicaments (Hviid et al, 2011 ; Hildebrand et al, 2008).

5.3.4 Les facteurs psychologiques

Nombreux sont les patients qui attribuent l'origine et l'évolution de leur MC à des troubles psychosomatiques (stress, problèmes sociaux ou fatigue intellectuelle). Cependant, il est difficile d'établir un lien clair entre stress et MC dans la mesure où les études associant le déclenchement de la maladie (Lerebours et al, 2003 ; Goodhand et al, 2012).

5.3.5 Les facteurs infectieux

Parmi les agents infectieux directement mis en cause dans l'étiologie de la MC, on peut citer les virus de la rougeole et de la varicelle ainsi que *Listeria monocytogenes*, *Candida albicans*, *Escherichia coli* invasif et surtout *Mycobacterium avium paratuberculosis*. Cette dernière, présente dans le lait non-pasteurisé et dans l'eau potable, est mise en cause en raison de la présence de granules tuberculoïdes chez les bovins, à l'origine de la maladie de Jones présentant de nombreuses similitudes avec la MC. Là encore, aucune étude n'a pu prouver le rôle d'un agent infectieux mais la découverte du gène NOD2 dont la mutation entrainerait un défaut de clairance bactérienne relance cette hypothèse (Frolkis et al, 2013).

6 La prise en charge de la maladie de Crohn

Actuellement, il n'existe aucun traitement de la MC, mais il existe des traitements qui ont pour but de contrôler la maladie et empêcher des nouvelles poussées.

6.1 Prise en charge médicamenteuse

Quatre grandes classes médicamenteuses sont utilisées pour le traitement de base de la MC. Ce sont : les dérivés aminosalicylés, les corticoïdes, les immunosuppresseurs et les anti-TNF α . Tous ont prouvé de manière irréfutable leur efficacité (Dominique ,2012).

6.2 Les interventions chirurgicales

Malgré l'amélioration des traitements médicaux et des stratégies thérapeutiques, la chirurgie reste une composante essentielle dans la prise en charge de la MC. On considère qu'environ 15 à 20 % des patients subiront une chirurgie d'exérèse intestinale un an après le diagnostic et 50 % après 10 ans. Après cette première chirurgie, le taux de récurrence clinique sur l'intestin restant nécessitant un nouveau geste chirurgical se situe entre 25 à 65 % à 10 ans. 5 à 10 % des patients auront une troisième intervention, 12 % une stomie définitive et 1,5 % présenteront au final un syndrome du grêle court (Manceau et Panis ,2011).

Chapitre 3 :

Données générales sur les Espèces :

Crataegus monogyna et *Crataegus
azarolus*

1 *Crataegus monogyna*

1.1 Etymologie

Crataegus monogyna ; couramment appelé Aubépine monogyne est une plante de la famille des *Rosacées*, constituée de 100 genres dont 200 espèces de *Crataegus* (Domnez, 2004).

1.2 Origine

Originnaire de toute l'Europe jusqu'en Afghanistan, l'aubépine monogyne est la plante la plus commune de toutes les espèces de haie, idéale à cet égard en raison de ses rameaux denses et épineux et de sa résistance (Edin et Nimmo, 1999). Elle est actuellement répandue dans toute les régions tempérées de l'hémisphère nord où elle s'installe volontiers à la lisière de boisés (Pittler et al, 2003).

1.3 Description botanique

Crataegus monogyna, est un arbuste de 4 à 10 mètres de hauteur, à écorce lisse gris pâle, puis brune et écailleuse (Girre, 2000). Les feuilles d'un vert brillant ont 5 à 7 lobes aigus et écartés. Les fruits (cenelles) ovoïdes (de 8 à 10 mm), ont une chaire farineuse et douceâtre ; renfermant une seule graine, lisse et luisante. Ils prennent une couleur rouge sombre à maturité (en Septembre). Les fleurs, très abondantes en Mai, de couleur blanches, ont une odeur vive plutôt désagréable (Chevalier et Crouzet-Segarra, 2004).

1.4 Classification botanique

Selon Messaili (1995):

- **Embranchement** : Spermaphytes.
- **Sous-embranchement** : Angiospermes.
- **Classe** : Dicotylédones.
- **Ordre** : Rosales.
- **Famille** : Rosacées.
- **Genre** : *Crataegus*.
- **Espèce** : *Crataegus monogyna*.



Figure 05 : Représentation du fruit du *Crataegus monogyna* (El mridj, Constantine le 11/09/2020)

1.5 Aires de répartition

Dans le monde, *Crataegus monogyna* occupe une aire très vaste comprenant toute l'Europe, l'Afrique du Nord et l'Asie occidentale jusqu'à l'Inde, et se trouve dans toute la France surtout dans le sud (Koyuncu et al, 2007). En Algérie, elle est commune dans les forêts et les maquis d'Atlas Tallien, elle peut être confondue avec d'autres espèces (Farhat, 2007).

1.6 Utilisations du fruit de *Crataegus monogyna*

Plusieurs sont les utilisations des fruits de *Crataegus monogyna*,

- Le fruit de *Crataegus monogyna*, par sa propriété tonocardiaque, favorise la circulation coronaire et régularise la tension artérielle. Il permet également d'atténuer la diarrhée (Guven et al, 2006).
- L'aubépine a un usage interne contre les troubles cardiaques d'origine nerveuse, la tachycardie et l'anxiété, l'insomnie, et les calculs urinaires ainsi que biliaries (Sparska et al, 1999).
- Les fruits sont légèrement astringents et s'emploient en gargarisme contre les maux de la gorge (Beloued, 1998).

2 *Crataegus azarolus*

2.1 Etymologie

Son nom commun azerolier vient de l'espagnol 'acerola' qui désigne le fruit, ce mot a une origine arabe 'az-zou'rour ou 'az-zucrur'(Mazzocchi, 1999).

2.2 Origine

Au début du XX^{ème} siècle, des études ont commencé sérieusement concernant les propriétés thérapeutiques de l'aubépine. Aujourd'hui, la plante connaît une grande vogue en Europe. Au cours des années 1980 et 1990, ils ont mis au point des extraits normalisés qu'ont fait l'objet de nombreux essais cliniques (Lefrancois et al, 2006).

Il est originaire du sud d'Europe (dont Chypre, Malte, Majorque, Sicile), Afrique de nord (Tell algéro-constantinois, et Tunisie) et de l'Asie mineure (Jordanie, Liban, Palestine, Syrie) (Mazzocchi, 1999).

2.3 Description botanique

L'azérole, appelée aussi «cerise des Antilles», est un petit fruit en forme de pomme, de 1 à 3cm de diamètre. Lorsqu'il mûrit, sa peau vire du blanc-crème au jaune. Sa chair est délicatement fruitée, mais elle a un goût très acide, à 2 noyaux (Espiard, 2002).

2.4 Classification Botanique

D'après Messaili (1995):

- **Embranchement** : Spermaphytes
- **Sous-embranchement** : Angiospermes
- **Classe** : Dicotylédones
- **Ordre** : Rosales
- **Famille** : Rosacées
- **Genre** : *Crataegus*
- **Espèce** : *Crataegus azarolus*



Figure 06 : Représentation du fruit du *crataegus azarolus*. (El midj, Constantine). 11/09/2020

2.5 Aires de répartition

L'aubépine, répandue dans les zones tempérées de l'hémisphère nord, comprend 200 espèces très variées (Oscan et al, 2004).

L'azérolier est présent à l'état sauvage dans tous les pays méditerranés. Il est aussi cultivé en Europe (notamment en France). On le rencontre également, en Amérique du nord et Asie mineure (Lefrancois et al, 2006).

En Algérie, l'azérolier est localisé surtout dans le Tell algéro-constantinois, et connue sous le nom de "zaaroura" d'une façon spontanée et parfois planté en haies ou en clôture dans les jardins en zones rurales (Quezel et Santa, 1962).

2.6 Usage médicinal

Plusieurs sont les utilisations des fruits de *Crataegus monogyna*,

- L'aubépine est employée en médecine chinoise depuis environ 650 ans avant l'ère chrétienne, notamment pour traiter les troubles cardiovasculaires (Chang et al, 2003; Lefrancois et al, 2006 ; Croxton et Sparks, 2002).
- Elle réduit la nervosité et l'anxiété des adultes et des enfants, agit sur les troubles du sommeil, elle a un effet sédatif et légèrement hypnotique (Chevalier et Crouzet-segarra, 2004).
- Elle permet depuis longtemps de réduire les diarrhées (Ody, 1995).
- L'azerole contient des procyanidines dont les composés ont un effet régulateur cardiaque, et peuvent combattre l'hypertension (Espiard, 2002; Long et al, 2006 ; Svedströma *et al.*, 2002).
- Traditionnellement, les fruits ou les baies sont employés pour leurs propriétés astringentes dans le saignement menstruel lourd (Svedströma et al, 2002).
- Les fleurs et les baies agissent en tant que diurétique et peuvent être employés pour traiter l'hydropisie de rein (Ozcan et al, 2005).
- Plusieurs études ont prouvé que les aubépines ont des effets bénéfiques sur la circulation sanguine (Guven et al., 2006).
- L'aubépine est employée pour le traitement de dysrégulation orthostatique (Kroll et al, 2005)

Matériel et méthodes

I. Matériel

I.1 Matériel végétal

L'arbre pousse dans les hauteurs de la ville de Constantine, dans la région de Jbel El-Wahch. L'extraction éthanolique de fruits de *Crataegus azarolus* et *Crataegus monogyna* a été réalisée au niveau du laboratoire d'Obtention des Substances Thérapeutiques, département de Chimie - Université des Frères Mentouri Constantine (LOST) (Figure 07).

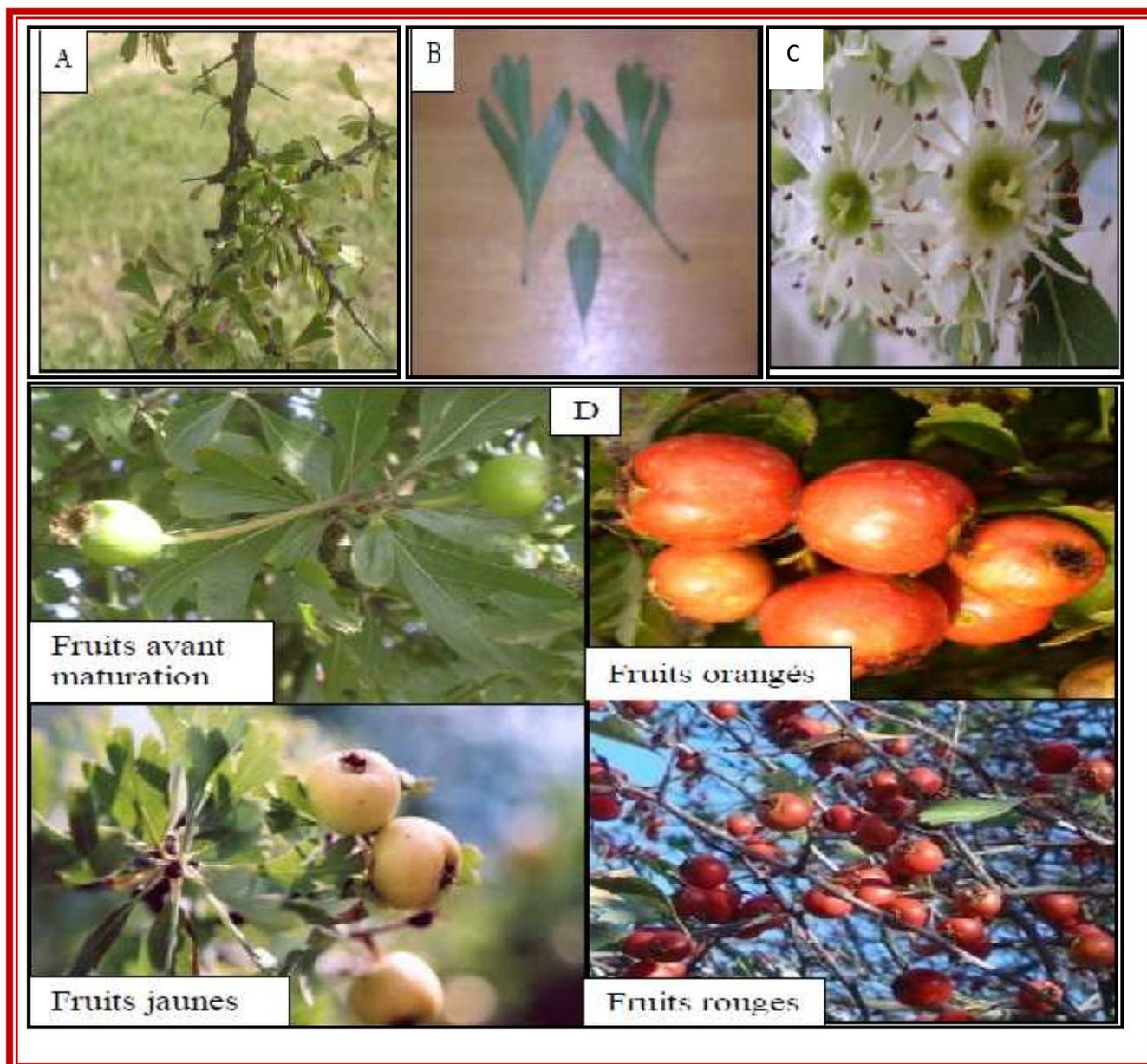


Figure 07: Différentes parties de *Crataegus*, A: Branches, B: Feuilles, C: Fleurs, D: Fruits (ZIDI S., 2010).

I.2 Choix des animaux

L'expérience est réalisée sur des souris mâles (40 souris), du genre (*Mus*), espèce (*Mus musculus*), âgées (de 2, 5 à 3 mois), ayant un poids entre 20 et 34 g.

Les souris sont maintenues dans les conditions favorables d'élevage au niveau de l'animalerie du CRBT (Centre de Recherche en Bio-Technologie) Ali mendjeli - Constantine, à une température de 22 à 28°C, un taux d'humidité entre 45 et 60% et une photopériode de 12 heures jour et 12 heures nuit. Afin d'éviter les variabilités inter-sexe, l'étude est réalisée sur les mâles.

Durant la période d'expérimentation, les souris sont alimentées avec l'aliment UAB – Ksour Bejaia sous forme de granulés et de l'eau de robinet à volonté. Les souris sont séparées et réparties en 08 lots suivant le régime administré (Figure 08).



Figure 08: Répartition des souris dans les lots.

Les souris sont pesées chaque jour à la même heure (9h30) pendant les jours de traitement (Figure 09).



Figure 09 : La pesé des souris.

La quantité d'ingesta (quantité l'aliment consommé) a été enregistrée quotidiennement (Figure 09).



Figure 10 : Enregistrement de la quantité l'aliment consommé.

I.3 Produits utilisés

Tableau 01: Produits utilisés.

Acide acétique	Diethyl éther	Formol 10%
		
Eau distillée	Huile d'olive	NaCl 0.9 %
		

I.4 Equipements

Tableau 02 : Equipements utilisés.

Balance de précision	Cloche	Trousse de dissection	Tubes héparines
			
Tubes Eppendorfs et les embouts	Micropipette	Centrifugeuse	Seringue de gavage
			

II. Méthodes

II. 1. L'activité anti-inflammatoire *in vitro*

- **Principe de la réaction** : L'activité Anti-inflammatoire *in-vitro* est déterminée par la méthode de (Kandikattu et al, 2013) avec de légères modifications. Le principe consiste à l'inhibition de dénaturation du BSA provoquée par la chaleur (72°C) par les extraits.

• **Instrument utilisé** : Spectrophotomètre à cuve HELIOS EPSILON (Thermo Scientifique) du centre de recherche en biotechnologie.

• **Réactifs utilisés** : Tampon (Tris-Hcl 0.05M pH 6,6), BSA (Bovine Serum Albumin) et Diclofénac de Sodium (Standard)

- **Protocole de l'activité** :

- **Préparation du Tris-HCl 0.05 M PH 6,6** : 1,2144g est dissous dans 200 ml de l'eau bidistillée. Le PH est par la suite ajusté à 6,6 avec de l'Hcl.
- **Préparation des extraits** : Différente concentration de l'extrait de plante sont préparée à partir d'une solution mère de 10 000 ppm.
- **Préparation du standard** : Différente concentration de Diclofénac sodique (forme injectable) sont préparée dans l'eau distillée à partir d'une solution mère de 500 ppm.
- **Préparation des blancs** : Pour chaque concentration d'extrait de plante un blanc extrait est préparé dans le quel 01ml d'extrait est ajouté à 1 ml de Tris-Hcl (Ce blanc a pour but de soustraire l'absorbance de l'extrait des résultats obtenus), et un blanc BSA contenant 1 ml de la solution de BSA ajouté à 1 ml du solvant utilisé pour les extraits (le résultat obtenu correspond à la dénaturation totale du BSA en absence de substance inhibitrice).
- **Préparation de la solution BSA 0,2%**: 0,2 g de BSA est dissoute dans 100 ml de tampon Tris-Hcl.

II. 2. Induction de la colite par l'acide acétique

Notre étude comporte un groupe de 40 souris mâles réparties en 8 lots (Figure 02).

II. 2.1. Préparation de la solution d'induction

Nous ajoutons 400 μ L de l'acide acétique (SIGMA- ALDRICH) à 96 ml du sérum salé (0.9%) pour obtenir une concentration de 4%.

II. 2.2. Injection par voie rectale

A l'aide d'une seringue non pointé ou tranchant, nous injectons 100 μ L de la solution préparée dans le rectum des souris concernés par l'induction de la colite, puis, directement avec une injection toujours rectale par une très peu quantité de l'huile d'olive (Mohamed *et al*, 2018).

L'administration à la souris de l'extrait des plantes se fait par le gavage au moyen d'une seringue 2,5 cc non pointé ou tranchant (Figure 11).



Figure 11 : Traitement des souris.

II.3. Traitement des souris

Tableau 03 : Traitement des souris.

Groupe expérimentale	Traitement	Nombre d'animaux	Durée d'expérience	Dose quotidienne
Contrôle négatif (C-)	Aliment	05	09 jours	/
Contrôle positif (C+)	Acide acétique + Huile d'olive.	05	09 jours	100µL de l'acide acétique + Huile d'olive
Groupe (Ind + C.a)	Acide acétique + Huile d'olive + <i>Crataegus azarolus</i> .	05	09 jours	100µL de l'acide acétique + Huile d'olive+ 500 mg/ kg/jour <i>C. azarolus</i> .
Groupe (Ind + C.m)	Acide acétique + Huile d'olive + <i>Crataegus monogyna</i> .	05	09 jours	100µL de l'acide acétique + Huile d'olive+ 500mg/kg/jour <i>C.monogyna</i> .
Groupe (Ind / C.a)	Acide acétique + Huile d'olive. Après 7 jours gavage par <i>Crataegus azarolus</i>	05	14 jours	100µL de l'acide acétique + Huile d'olive (7 jours). 500 mg / kg/jour <i>C. azarolus</i> .
Groupe (Ind / C.m)	Acide acétique + Huile d'olive. Après 7 jours gavage par <i>Crataegus monogyna</i>	05	14 jours	100µL de l'acide acétique + Huile d'olive (7 jours). 500 mg / kg/jour <i>C. monogyna</i> .
Groupe (C.a)	<i>Crataegus Azarolus</i>	05	09 jours	500 mg / kg / jour <i>C. azarolus</i> .
Groupe (C.m)	<i>Crataegus Monogyna</i>	05	09 jours	500 mg / kg / jour <i>C. monogyna</i> .

Les doses de l'extrait des plantes sont calculées par rapport aux poids moyens des souris de chaque lots concernés par ce type de traitement: (500 mg / kg / jours).

II.4 La dissection

Après anesthésie au Diethyl éther, les animaux sont disséqués (Figure 12).



Figure 12: Dissection des souris.

- **Prélèvement sanguin**

Le sang a été prélevé à partir des ventricules du cœur au moyen d'une seringue 2,5 cc. Ensuite, le sang est centrifugé à 3000 tours/minute pendant 15 minutes puis le sérum est récupéré dans des Tubes Eppendorfs (3000 tours / 15 minutes) (Figure 13), pour faire les dosages biochimiques des paramètres suivants : ASAT, ALAT et la CRP au niveau du laboratoire d'analyses médicales de *Ain Abid - Constantine*.

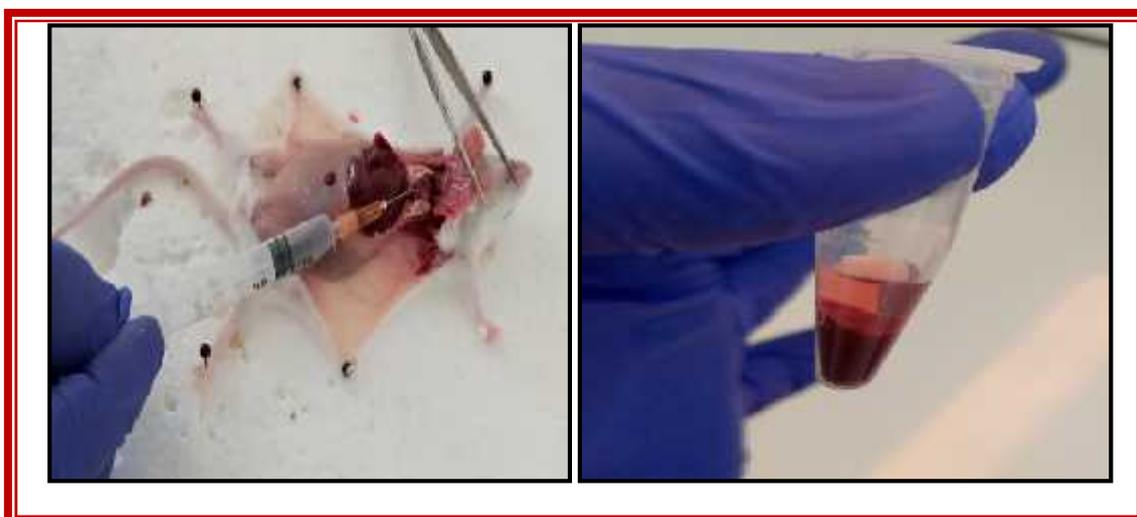


Figure 13 : Prélèvement sanguin et récupération du sérum.

II.5 Méthodes de dosage des paramètres biochimiques

Tous les paramètres biologiques sont déterminés par les protocoles standards utilisés dans le laboratoire.

II.5.1 Dosage des transaminases

Les transaminases sont déterminées par une méthode colorimétrique enzymatique (Kit, Chronolab, System). L'alanine aminotransférase (ALAT) est une transaminase connue sous le nom de glutamate-pyruvate-transaminase (TGP). (ALAT) catalyse le transfert du groupe aminé de la L-alanine vers l' α -cétoglutarate pour donner du L-glutamate. La lecture se fait par spectrophotométrie à une longueur d'onde $\lambda=340\text{nm}$.

L'aspartate aminotransférase (ASAT) est une transaminase, également connue sous le nom de glutamate-oxalo-acetate-transaminase (TGO). Elle catalyse le transfert du groupe aminé du L-aspartate vers l' α -cétoglutarate pour donner du L-glutamate. La lecture se fait par spectrophotométrie à une longueur d'onde $\lambda=340\text{ nm}$.

II.5.2 Dosage de la CRP

Le dosage de la CRP s'est effectué selon le test immuno turbidimétrique sur l'auto analyseur BS 300. Ce test mesure de très faibles concentrations CRP dans des échantillons de sérum.

II.6 Analyse statistique

Les résultats sont présentés sous forme de moyenne \pm écart type. La comparaison des moyennes entre les 08 lots est effectuée par le test ANOVA à un facteur. Cette analyse est complétée par le test de Tukey pour classer les moyennes deux à deux, grâce à un logiciel SPSS, version 20.0.

La comparaison ou la corrélation est considérée, selon la probabilité (p), comme :

- Non significative si $p>0,05$.
- Significative (*) si $p<0,05$.
- Hautement significative (**) si $p<0,01$.
- Très hautement significative (***) si $p<0,001$.

Résultats et discussion

I. Test de l'activité anti-inflammatoire *in vitro*

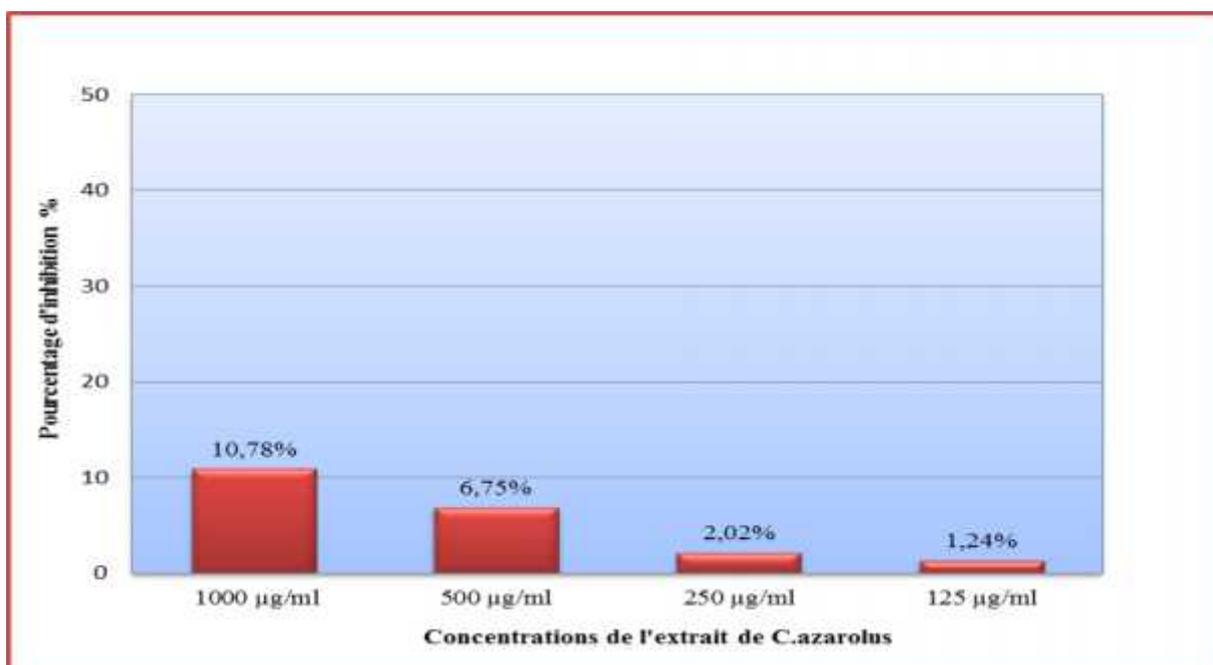


Figure 14: Pourcentage d'inhibition de la dénaturation des protéines par l'extrait de *C.azarolus*.

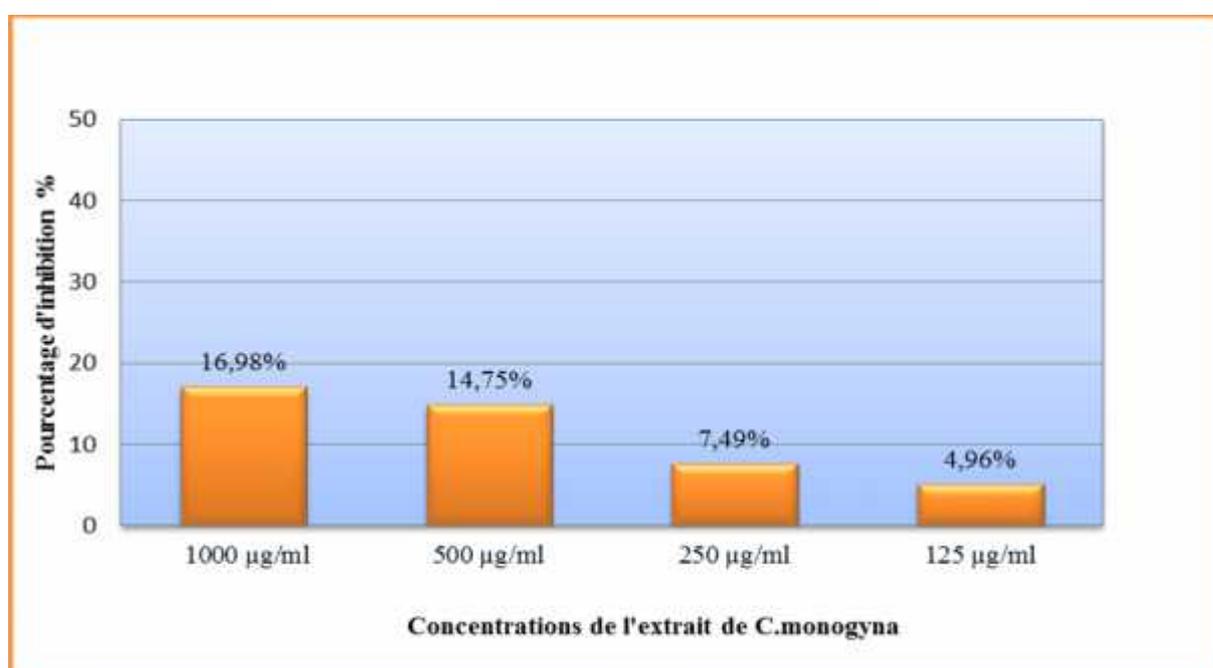


Figure 15: Pourcentage d'inhibition de la dénaturation des protéines par l'extrait de *C.monogyna*.

D'après les résultats de la (Figure 14), l'extrait de la plante *C.azarolus* possède un effet inhibiteur de la dénaturation de la BSA à partir de la concentration de 125 µg/ml

D'après les résultats de la (Figure 15), l'extrait de la plante *C.monogyna* possède un effet inhibiteur de la dénaturation de la BSA à partir de la concentration de 125µg/ml mais avec une augmentation notable du taux d'inhibition de chaque concentration.

On constate que *C.monogyna* était plus efficace que *C.azarolus*. Les résultats obtenus pour ces extraits sont comparables à ceux obtenus pour le diclofenac sodium, un médicament anti- inflammatoire utilisé comme standard.

L'activité anti-inflammatoire de l'huile des graines de *C. azarolus* a été explorée *in vivo* par l'induction de l'oedème de la patte et de l'oreille chez la souris en utilisant respectivement le carraghénine et l'huile de croton. Les résultats obtenus indiquent que l'huile des graines de *C. azarolus* a plus ou moins donné une inhibition de l'oedème par rapport au témoin. Cette activité anti-inflammatoire a été confirmée par voie topique avec le test de l'oedème de l'oreille. Ainsi, le lot traité avec une application cutanée de l'extrait méthanolique de *C.azarolus* (0.5 mg/oreille) a présenté un important taux de réduction de l'oedème (6.6 %) (Lakache, 2016).

L'acide ursolique est un composé triterpénoïde qui se retrouve dans les herbes médicinales, les autres plantes et les aliments. L'acide ursolique a montré des propriétés anti-inflammatoires, hépatoprotectrices, antihyperlipidémiques, anticancéreuses, une inhibition de la peroxydation lipidique et des activités antimicrobiennes (Somova et al., 2003).

De nombreuses recherches ont montré que de nombreux composants actifs des plantes médicinales, principalement les flavonoïdes et les acides phénolcarboniques, empêchant l'infiltration des neutrophiles dans la zone inflammée et neutralisant les espèces de radicaux libres, agissent comme des agents anti-inflammatoires (Maleki, 2001).

II. Poids et consommation d'aliment

L'objectif de cette expérimentation est d'évaluer l'effet de l'inflammation induite par l'acide acétique sur l'évolution du poids des souris et la consommation de l'aliment.

II.1 Première expérience

* Variation du poids

L'évolution pondérale pour le groupe (Contrôle -), la variation du poids de la première à la deuxième semaine (19,5g et 25,3g) respectivement montre qu'il y a une augmentation significative du poids des souris ($p < 0,05$).

Le test Tukey, révèle une augmentation significative du poids des souris entre la première et la deuxième semaine (S1 et S2) ($p < 0,05$).

Pour le groupe (Contrôle +) de la première à la deuxième semaine (24,7g et 21,5g) respectivement indique qu'il y a une diminution très hautement significative du poids des souris ($p = 0,001$) (Figure 16).

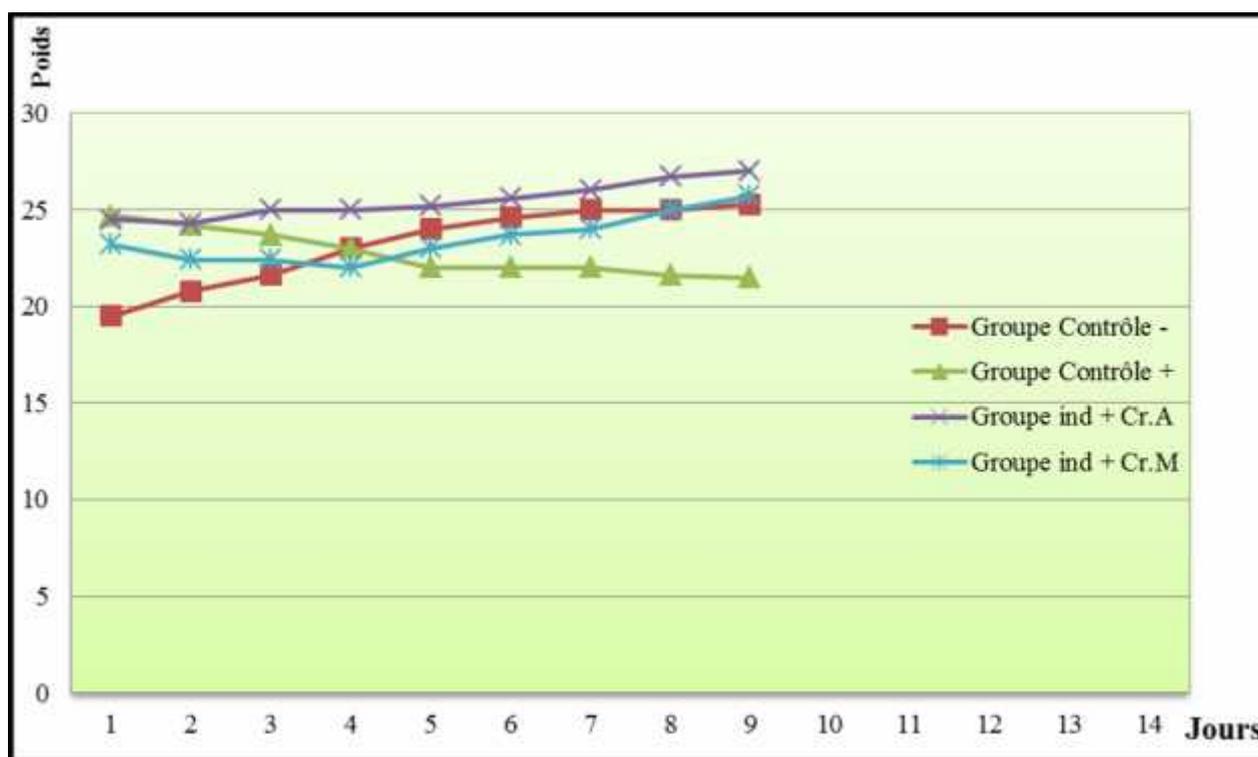


Figure 16: Evolution pondérale des souris de l'expérience 1.

➤ **consommation de l'aliment**

Les résultats de la consommation d'aliment par le groupe (Contrôle -) de la première à la deuxième semaine (20g et 25g) respectivement montrent qu'il existe une augmentation significative ($p < 0,05$).

Pour le groupe (Contrôle +), la consommation d'aliment de la première à la deuxième semaine (24g et 10g) respectivement indique qu'il y a une diminution significative de la consommation d'aliment ($p < 0,05$) (Figure 17).

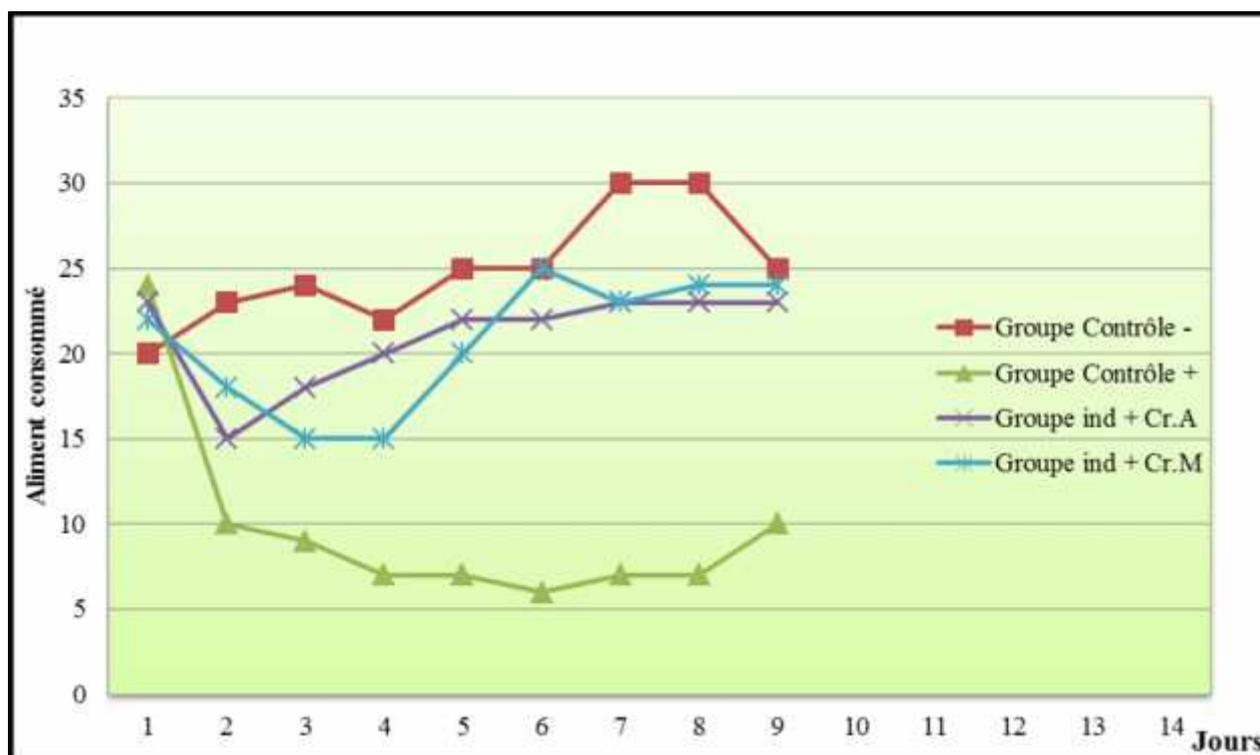


Figure 17 : Consommation d'aliment par les souris de l'expérience 1.

II.2 Deuxième expérience

L'objectif de cette expérimentation est d'évaluer l'effet de l'extrait de *C.azarolus* et de *C.monogyna* sur l'évolution du poids des souris et la consommation de l'aliment.

*** Variation du poids**

Pour le groupe (Cr.A), l'évolution pondérale de la première à la deuxième semaine (24g et 27 g) respectivement montre qu'il y'a une augmentation significative du poids ($p < 0,05$) entre les deux semaines.

Pour le groupe (Cr.M), la variation du poids de la première à la deuxième semaine (23,2 g et 25,7 g) respectivement indique aussi qu'il y'a une augmentation significative du poids des souris entre les deux semaines ($p < 0,05$) (Figure 18).

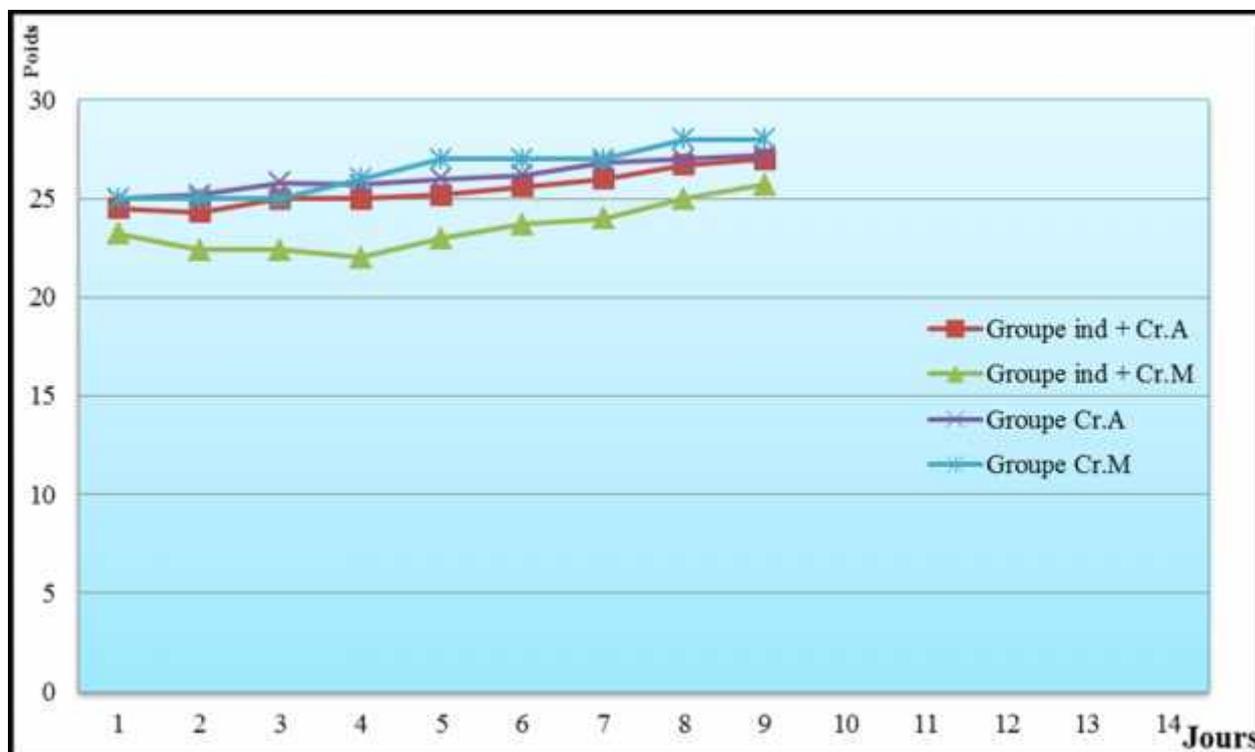


Figure 18 : Evolution pondérale des souris de l'expérience 2.

➤ Consommation de l'aliment

Pour le groupe (Cr.A), les résultats de la consommation d'aliment de la première à la deuxième semaine (23g et 23g) respectivement montrent qu'il y a une différence non significative ($p > 0,05$) entre les deux semaines.

La consommation d'aliment par le groupe (Cr.M) de la première à la deuxième semaine (24g et 22g) respectivement indique qu'il existe une diminution significative de la consommation d'aliment ($p < 0,05$) (Figure 19).

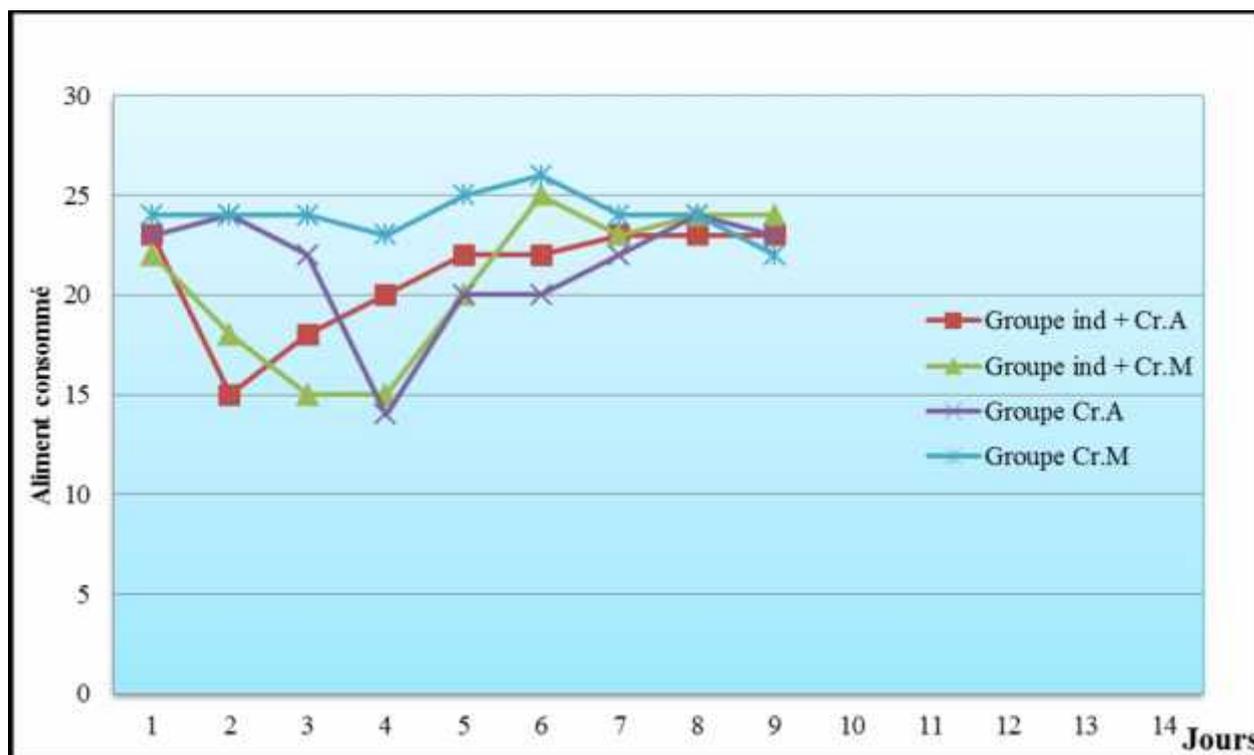


Figure 19: Consommation d'aliment par les souris de l'expérience 2.

Les résultats d'évaluation de l'effet des différents traitements sur l'évolution du poids des souris montrent, une augmentation significative dans tous les groupes. Ces résultats vont en direction avec ceux trouvés par l'étude de (Zerizer, 2006) qui a montré une augmentation significative de poids chez des souris traités pendant 18 jours. Vu les résultats obtenus, on peut conclure une véritable relation entre et le poids des souris.

En ce qui concerne la consommation d'aliment, les résultats ne présentent aucune différence significative de consommation d'aliment dans tous les groupes, sauf dans les groupes (**Cr.A**) et (**Cr.M**) qui révèlent une diminution significative.

Les souris du groupe (*Cr. A*) traités par une dose de 500 mg/kg/jour de *Crataegus azarolus* ont un gain de poids inférieur à celui des souris du groupe (*Cr.M*), ce qui pourrait signifier que la plante *C. monogyna* à la dose 500 mg/kg/jour augmenterait légèrement la croissance des souris. Cette observation serait en accord avec ce qui a été rapporté par (Fehri, 1991) concernant l'action de l'extrait alcoolique de *Crataegus oxyacantha* sur le poids corporel des souris normaux.

L'amélioration des poids corporels chez les souris des groupes (Cr.A) et (Cr.M) pourrait être expliquée par le pouvoir des plantes à restaurer le stock en triglycérides, grâce à l'amélioration de l'insulinosécrétion et de la glycémie observée par (Farnier, 2002; Babu et al, 2007).

III. Résultats d'analyses biochimiques

L'objectif de cette expérimentation est d'évaluer l'effet de l'inflammation induite par l'acide acétique sur l'évolution des taux ALAT/ASAT des souris.

III.1 L'ASAT et L'ALAT

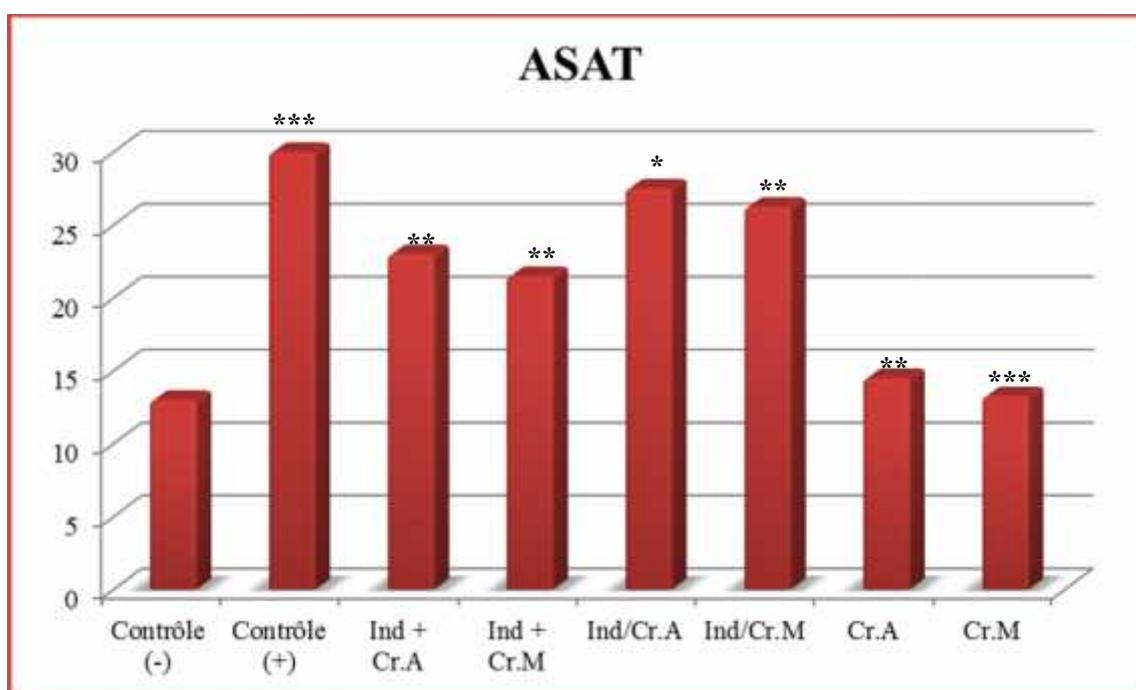


Figure 20 : Interaction de l'acide acétique et des extraits sur le taux de l'ASAT chez les souris. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p = 0.000$

Le taux de l'ASAT des groupes [Contrôle (-), Contrôle (+), ind+ c.azarolus, ind+c.monogyna, ind/cr.A, ind/cr.M, groupe (cr.A) et groupe(cr.M)] sont respectivement (13±11,16UI/l), (30±7,95UI/l), (23±5,71 UI/l), (21,5±7,18 UI/l), (27,5±7,04 UI/l), (26,25±5,05 UI/l), (14,5±5,5 UI/l), (13,25±3,3 UI/l) (figure 20).

La comparaison des résultats obtenus montre que le taux de l'ASAT du groupe (c+) a une valeur élevée par rapport aux autres groupes (Contrôle (-), ind+c.azarolus,

ind+c.monogyna , ind /cr.A , ind/cr.M, groupe(cr.A) et groupe(cr.M)), ces résultats sont très hautement significatif avec $p < 0,001$ ($p=0,000$).

Par contre, le taux de l'ASAT du groupe (ind+C. monogyna) a une valeur basse par rapport au groupe (ind+C. azarolus). Ces résultats sont hautement significatifs avec $p < 0,01$.

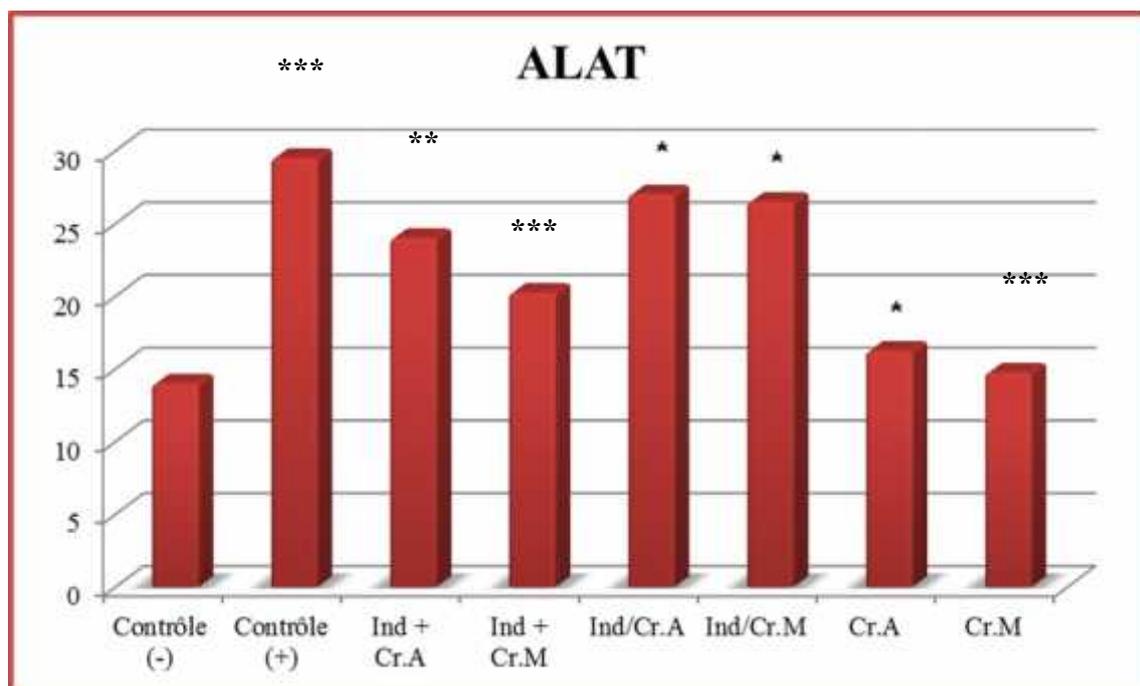


Figure 21 : Interaction de l'acide acétique et des extraits sur le taux de l'ALAT chez les souris. * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p = 0,000$

Le taux de l'ALAT des groupes [Témoin (c-), Contrôle (+), ind+Cr.azarolus , ind+Cr.monogyna , ind /Cr.A , ind/Cr.M , groupe(Cr.A) et groupe(Cr.M)] sont respectivement (14±8,04 UI/l) , (29,5±7,32 UI/l) ,(24±2,44 UI/l) , (20,25±6,89 UI/l) , (27±2,94 UI/l) , (26.5±3,82 UI/l) , (16.25±3,74 UI/l) , (14,75±6,23 UI/l) (Figure 21).

La comparaison des données obtenues montre que le taux d'ALAT du groupe positif a une valeur élevée par rapport aux autres groupes (Témoin (c-), ind+Cr.azarolus, ind+Cr.monogyna, ind /Cr.A , ind/Cr.M , groupe (Cr.A) et groupe(Cr.M)), ces résultats sont très hautement significatifs avec $p < 0,001$ ($p = 0,000$).

Par contre, le taux de l'ALAT du groupe (ind+Cr. monogyna) a une valeur basse par rapport au groupe (ind+Cr. azarolus). Ces résultats sont très hautement significatifs avec $p < 0,001$ ($p = 0,000$).

L'ASAT et l'ALAT sont deux enzymes hépatiques. Leur augmentation est due principalement à leur fuite à travers le cytosol hépatique et leur déversement dans le flot sanguin. Leur activité est proportionnelle au degré de dommages hépatiques (Babu et al, 2007; Kesari et al, 2007). Ils sont donc deux bons indicateurs de l'hépatotoxicité (Eidi et al, 2007).

L'effet de différents traitements sur les taux de l'ALAT et l'ASAT montre une augmentation significative dans tous les groupes. Cette observation est en accord avec ce qui a été rapporté par Liu, 2012 qui a montré une augmentation significative des activités de l'ASAT et l'ALAT chez les rats traité avec l'extrait de flavonoïdes (50-200 mg/kg/jour par gavage) pendant 5 jours.

D'autres auteurs ont établi une relation étroite entre l'élévation de l'activité des enzymes hépatiques, le diabète et la résistance à l'insuline (André et al, 2005, Nannipieri et al, 2005).

Les souris du groupe (**Cr.A**) traités par une dose de 500 mg/kg/jour de *Crataegus azarolus* ont un taux de ALAT/ASAT basse à celui des souris du groupe (**Cr.M**), ce qui pourrait signifier que la plante *C. monogyna* à la dose 500 mg/kg/jour a un effet antioxydant élevé par rapport à celui de la plante *C. azarolus*.

L'huile des graines de *C. monogyna* a également diminué l'infiltration de neutrophiles et la nécrose hépatique induite par régime hyperlipidémique.

En plus, l'huile des graines de *C. monogyna* a diminué l'expression hépatique de l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS) et de la cyclooxygénase 2 (COX-2) induite par le régime hyperlipidémique chez les souris. De plus, l'huile a inhibé la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). (Kao et al, 2007)

Ces résultats sont en accord avec les résultats de Kao, 2005 qui a démontré qu'*in vivo* le traitement des souris avec des concentrations de l'huile des graines de *C. monogyna* (50-200 mg/kg dosés par gavage) pendant 18 jours diminuait significativement les taux sériques des marqueurs enzymatiques hépatiques ASAT et ALAT.

III.2 La CRP

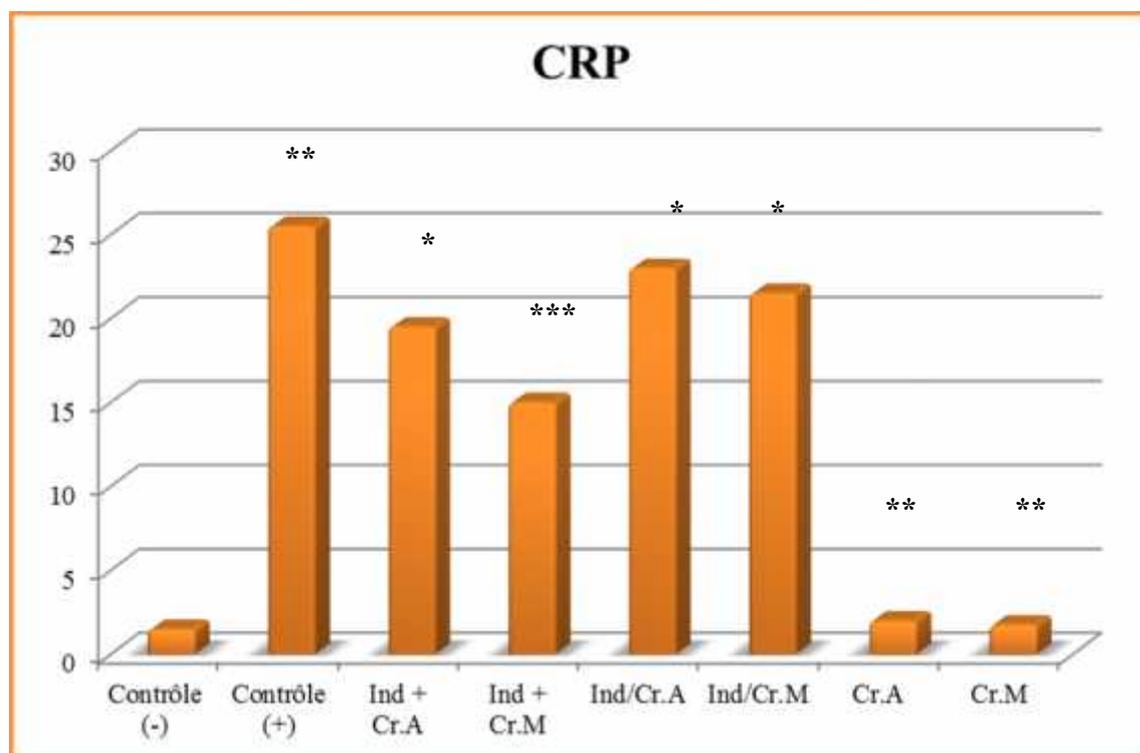


Figure 22: Interaction de l'acide acétique et des extraits sur le taux de la CRP chez les souris. * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p = 0.000$

Le taux de la CRP des groupes [Témoin (c-), Contrôle (+), ind+*Cr.azarolus* , ind+*Cr.monogyna*, ind /*Cr.A*, ind/*Cr.M* , groupe(*Cr.A*) et groupe(*Cr.M*)] sont respectivement (1,5±3 g/l), (25,5±7,54 g/l), (19,5±12,36 g/l), (15±7,74 g/l), (23±10,39 g/l), (21,5±10,39 g/l), (2±3 g/l), (1,75±6 g/l) (Figure 22).

La comparaison des données montre que le taux de la CRP du groupe contrôle positif a une valeur élevée par rapport aux autres groupes (Témoin (c-), Contrôle (+), ind+*Cr.azarolus*, ind+*Cr.monogyna*, ind/*Cr.A*, ind/*Cr.M*, groupe (*Cr.A*) et groupe (*Cr.M*)), ces résultats sont hautement significatifs avec $p < 0,01$ ($p = 0.000$).

Par contre, le taux de CRP du groupe (ind+*Cr. monogyna*) a une valeur basse par rapport au groupe (ind+*Cr. azarolus*). Le test Tukey révèle une différence très hautement significative entre ces groupes $p < 0,001$ ($p = 0.000$).

La CRP est caractérisée par une augmentation rapide de sa concentration dans le sérum pendant la phase d'inflammation. Celle-ci peut atteindre 1000 fois son taux basal (Zerbato M., 2009). La relation entre le taux de la CRP chez le patient et le risque cardiovasculaire potentiel a été démontrée dans plusieurs études aux États-Unis et en Europe (Onraed et al, 2005).

Nous avons constaté une augmentation dans la concentration de la protéine C-réactive chez les souris administrée par une dose élevée d'acide acétique par rapport au groupe Contrôle (-). Ces résultats sont en accord avec ceux de Behnas et Ramoul, 2014. Ces résultats pourraient s'expliquer par l'initiation d'un processus inflammatoire.

L'huile des graines de *C. monogyna* a considérablement diminué les taux sériques de la CRP de façon plus importante que l'huile des graines de *C. azarolus* et *C. lanatus*. Cette différence est interprétée par le fait que *Crataegus monogyna* pourrait contenir des composés possédant des propriétés anti inflammatoires.

L'activité antioxydante, anti-inflammatoire et hypotensive des extraits alcooliques de *C. monogyna* (fruits, fleurs, graines et feuilles) a été prouvée *in vitro* (Fong et Bauman, 2002 ; Vivar-Vera, 2007). De plus, des études précliniques et cliniques ont montré que les fruits de *C. monogyna* possèdent des propriétés antibactériennes, antidiabétiques, hypolipidémiques, anticancéreuses, anti-inflammatoires, immunomodulatrices, antiathérogéniques, antihypercholestérolémiques, gastroprotectrices, hépatoprotectrices, protectrices cardiovasculaires et neuroprotectrices (Mirunalini et Krishnaveni, 2010; Nampoothiri et al., 2011; Baliga et Dsouza, 2011).

Nos résultats ont confirmé les résultats de l'étude de Tadic, 2008 démontrant que l'administration orale de l'extrait de *C. monogyna* a provoqué un effet dose-dépendant dans un modèle d'œdème de patte de rat induit par la carraghénane, en plus d'une activité anti-inflammatoire

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

La maladie du Crohn constitue un problème majeur de santé à l'échelle mondiale, et fait partie des pathologies dont on ne connaît toujours pas ses tenants et aboutissants exacts. Il existe différents traitements atténuant les symptômes, mais à l'heure actuelle, aucun traitement curatif n'existe.

L'utilisation de la phytothérapie est fréquente dans l'arsenal thérapeutique chez les patients souffrant de différentes maladies qui touche l'appareil digestif. L'objectif de notre travail est d'explorer l'effet thérapeutique de l'extrait de deux plantes *C.azarolus* et *C. monogyna* sur l'inflammation colorectal provoquer chez les souris *Mus musculus* et en comparant les résultats pour les deux. Le poids des animaux ainsi que leur ingesta ont été considérés dans ces expériences pour apprécier l'état physiologique des animaux, notamment l'effet des différents traitements sur le poids des souris. À notre étude nous avons appuyés sur trois paramètres, nous avons dosé l'ASAT et l'ALAT en tant que marqueurs hépatiques, et comme marqueur d'inflammation on a dosé la CRP.

Nos résultat montrent que l'extrait éthanolique de fruits des deux plants *C.azarolus* et *C. monogyna* semblent avoir un intérêt dans la prévention des maladies inflammatoire chronique d'intestin.

À la lumière de ces résultats très intéressants, on voit comme perspectives d'avenir :

Pour mieux évaluer le pouvoir thérapeutique de l'extrait de *Crataegus azarolus* et de *Crataegus monogyna*, on cherche l'efficacité de ses molécules bioactives in vivo et in vitro en développant des essais de culture cellulaire pour comparer les résultats et réfléchir à la préparation de substances thérapeutiques plus efficaces.

Déterminer la quantité efficace et exacte de l'extrait de *Crataegus azarolus* et de *Crataegus monogyna* en l'associant avec la supplémentation de différents types d'antioxydants d'origines végétales (fruits et légumes), comme moyen de lutte contre les complications associées à l'obésité.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

- Abdelguerfi, A., Ramdane, S. A. (2003).** Evaluation des besoins en matière de renforcement des capacités nécessaires à la conservation et l'utilisation durable de la biodiversité importante pour l'agriculture. Tome XI. Algérie. 230.
- Aberkane M.C. (2006).** Etude phytochimique de la plante *Publicaria laciniata*. Thèse de doctorat. Batna : 163.
- Alaoui-Slimani S., Bendahmane A., Ahmadi I., Badre W., Nadir S. (2011).** La maladie de Crohn: Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Espérance médicale*, 18(176), 144-151.
- Anderson J. L., Edney R. J., Whelan K. (2012).** Systematic review: faecal microbiota transplantation in the management of inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 36(6), 503-516.
- André P., Balkau B., Born C., Royer B., Wilpart E., et al. (2005).** Hepatic markers and development of type 2 diabetes in middle aged men and women: a three-year follow-up study: the DESIR Study (Data from an Epidemiological Study on the Insulin Resistance syndrome). *Diabetes & metabolism*, 31(6), 542-550.
- Armitage E. L., Aldhous M. C., Anderson N., Drummond H. E., Riemersma R. A., et al. (2004).** Incidence of juvenile-onset Crohn's disease in Scotland: association with northern latitude and affluence. *Gastroenterology*, 127(4), 1051-1057.
- Babu P. S., Prabuseenivasan S., Ignacimuthu S. (2007).** Cinnamaldehyde—a potential antidiabetic agent. *Phytomedicine*, 14(1), 15-22.
- Baliga M. S., Dsouza J. J. (2011).** Amla (*Embllica officinalis Gaertn*), a wonder berry in the treatment and prevention of cancer. *European Journal of Cancer Prevention*, 20(3), 225-239.
- Beaugerie L. (2005).** Qu'est-ce qu'une maladie inflammatoire chronique de l'intestin? *Rev Prat*. 55:9436-8.

Références bibliographiques

- Behnas W., Ramoul I. (2014).** Effet de l'extrait des feuilles de *Vitis vinifera* sur la CRP dans les maladies cardiovasculaires induites par une hyperhomocystéinémie chez les souris. Mémoire de Master. Université des frères Mentouri. Constantine 1. 45-63.
- Beloued A. (1998).** Etymologie des noms de plantes du Bassin Méditerranéen. OPU (Ed). Alger : 91.
- Bender L., Harding D., Kennedy D. (2005).** The facts on file illustrated guide to the human body: Digestive system. The diagram Group. New York, America: 112.
- Boudjada, A., Rhouati, S. (2018).** Etude phytochimique de deux espèces *Crataegus azarolus* L.(Rosaceae) et *Dioscorea communis* L.(Dioscoreaceae) (Doctoral dissertation). Université des frères Mentouri. Constantine 1.
- Brandtzaeg P. (2010).** Update on mucosal immunoglobulin A in gastrointestinal disease. *Current opinion in gastroenterology*, 26(6), 554-563.
- Burcelin R., Nicolas S., Blasco-Baque V. (2016).** Microbiotes et maladies métaboliques-De nouveaux concepts pour de nouvelles stratégies thérapeutiques. *médecine/sciences*, 32(11), 952-960.
- Card T., Logan R. F. A., Rodrigues L. C., Wheeler J. G. (2004).** Antibiotic use and the development of Crohn's disease. *Gut*, 53(2), 246-250.
- Chevallier L., Crouzet-Segarra C. (2004).** *Médicaments à base de plantes*. Elsevier Masson.
- Cooper A. M., Kipnis A., Turner J., Magram J., Ferrante J., Orme I. M. (2002).** Mice lacking bioactive IL-12 can generate protective, antigen-specific cellular responses to mycobacterial infection only if the IL-12 p40 subunit is present. *The Journal of Immunology*, 168(3), 1322-1327.
- Cortot A., De Chambrun G. P., Vernier-Massouille G., Vigneron B., Rousseau C. G. (2009).** Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin: maladies génétiques ou de l'environnement?. *Gastroenterologie clinique et biologique*, 33(8-9), 681-691.
- Cosnes J., Gower-Rousseau C., Seksik P., Cortot, A. (2011).** Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 140(6), 1785-1794.

Références bibliographiques

Croxton P. J., Sparks, T. H. (2002). A farm-scale evaluation of the influence of hedgerow cutting frequency on hawthorn (*Crataegus monogyna*) berry yields. *Agriculture, ecosystems & environment*, 93(1-3), 437-439.

Daoui Z. (2016). Etude moléculaire du gène CARD15/NOD2 chez des patients atteints de la maladie de Crohn. THÈSE Présentée pour l'obtention du diplôme de docteur en sciences, Option : Génétique des pathologies humaines , Université des frères Mentouri, Constantine 1 : 171.

Desreumaux P. (2004). Immunologie du tube digestif et maladie de Crohn. *Archives de pédiatrie (Paris)*, 11(6), 539-541.

Dominique P. L. (2012). Maladie de Crohn mieux comprendre la maladie, son diagnostic et ses traitements afin d'en optimiser la prise en charge officinale. *Faculté de pharmacie université de Limoges. Année*, 14-143.

DÖNMEZ A. A. (2004). The genus *Crataegus* L.(Rosaceae) with special reference to hybridisation and biodiversity in Turkey. *Turkish Journal of Botany*, 28(1-2), 29-37.

Edin H., Nimmo M 1999. Contrôle des denrées alimentaires. Laboratoire CANTONAL. Paris : 66.

Eidi A., Eidi M., Sokhteh M. (2007). Effect of fenugreek (*Trigonella foenum-graecum* L) seeds on serum parameters in normal and streptozotocin-induced diabetic rats. *Nutrition Research*, 27(11), 728-733.

Emilie D. (2018). Rôle de la flore intestinale dans l'immunité, thèse d'obtention d'un diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université Toulouse III. France.

Espiard E. (2002). Introduction à la transformation industrielle des fruits. Tec et doc ; 360.

Farhat R. (2007). Etude de la fraction lipidique et la composition en acides gras des huiles des fruits de : *Celtis australis* L., *Crataegus azarolus* L., *Crataegus monogyna* Jacq., *Elaeagnus angustifolia* L. et *Ziziphus lotus* L. Mémoire de magister. Département d'agronomie. Université el Hadj Lakhdar. Batna, 109.

Farnier M. (2002). *Dyslipidémies du diabétique*. John Libbey Eurotext.

Références bibliographiques

Fehri B., Aiache J. M., Boukef K., Memmi A., Hizaoui B. (1991). Valeriana officinalis et *Crataegus oxyacantha*: Toxicité par administrations répétées et investigations pharmacologiques. *Journal de pharmacie de Belgique*, 46(3), 165-176.

Fong H. H., Bauman J.L. (2002). Hawthorn. *Journal of Cardiovascular Nursing*; 16(4): 1-8.

Frolkis A., Dieleman L. A., Barkema H. W., Panaccione R., Ghosh S., et al. (2013). Environment and the inflammatory bowel diseases. *Canadian Journal of Gastroenterology*, 27.

Gálvez J. (2014). Role of Th17 cells in the pathogenesis of human IBD. *International Scholarly Research Notices*.

Garcia M. D., Saenz M. T., Ahumada M. C., Cert, A. (1997). Isolation of three triterpenes and several aliphatic alcohols from *Crataegus monogyna* Jacq. *Journal of Chromatography A*, 767(1-2), 340-342.

Girre L. (2000). Les plantes médicinales. Ouest-France, Rennes : 30.

Goodhand J., Wahed M., Mawdsley J. E., Farmer A. D., Aziz Q., et al. (2012). Mood disorders in inflammatory bowel disease: relation to diagnosis, disease activity, perceived stress, and other factors. *Inflammatory bowel diseases*, 18(12), 2301-2309.

Gusakova S. D., Sagdullaev S. S., Aripov K. N., Basher K. H. C., Kurkcuoglu M., et al. (1999). Isomers of plamitoleic acid in lipids and volatile substances from the fruits of *Ziziphus jujuba*. *Chemistry of Natural Compounds*, 35(4), 401-403.

Güven K., Yücel E., Cetintaş F. (2006). Antimicrobial activities of fruits of *Crataegus* and *Pyrus*. Species. *Pharmaceutical biology*, 44(2), 79-83.

Harton J. A., Linhoff M. W., Zhang J., Ting J. P. Y. (2002). Cutting edge: CATERPILLER: a large family of mammalian genes containing CARD, pyrin, nucleotide-binding, and leucine-rich repeat domains. *The Journal of Immunology*, 169(8), 4088-4093.

Hildebrand H., Malmborg P., Askling J., Ekblom A., Montgomery S. M. (2008). Early-life exposures associated with antibiotic use and risk of subsequent Crohn's disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 43(8), 961-966.

Références bibliographiques

Hue S., Ahern P., Buonocore S., Kullberg M. C., Cua D. J., et al. (2006). Interleukin-23 drives innate and T cell-mediated intestinal inflammation. *The Journal of experimental medicine*, 203(11), 2473-2483.

Hur S. J., Kang S. H., Jung H. S., Kim S. C., Jeon H. S., et al. (2012). Review of natural products actions on cytokines in inflammatory bowel disease. *Nutrition research*, 32(11), 801-816.

Hviid A., Svanström H., Frisch, M. (2011). Antibiotic use and inflammatory bowel diseases in childhood. *Gut*, 60(1), 49-54.

Jantchou P., Monnet E., Carbonnel F. (2006). Les facteurs d'environnement dans la maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique (tabac et appendicectomie exclus). *Gastroentérologie clinique et biologique*, 30(6-7), 859-867.

Jérome K. K. (2016). Anatomie et physiologie du tube digestif. Thèse de doctorat. Université de Lubumbashi. Congo.

Kamada N., Seo S. U., Chen G. Y., Núñez, G. (2013). Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease. *Nature Reviews Immunology*, 13(5), 321-335.

Kandikattu K, Bharath Rathna Kumar P, Venu Priya R, Sunil Kumar K, Ranjith Singh.B.Rathore.(2013). Evaluation Of Anti-Inflammatory Activity Of Canthium Parviflorum By In-Vitro Method. *Indian Journal of Research in Pharmacy and Biotechnology*; 1(5) : 729-730.

Kang S., Kim W., Jeong S., Lee Y., Nam J., et al. (2017). Oxidized 5-aminosalicylic acid activates Nrf2-HO-1 pathway by covalently binding to Keap1: implication in anti-inflammatory actions of 5-aminosalicylic acid. *Free Radical Biology and Medicine*, 108, 715-724.

Kao E. S., Wang C. J., Lin W. L., Chu C. Y., et al. (2007). Effects of polyphenols derived from fruit of *Crataegus pinnatifida* on cell transformation, dermal edema and skin tumor formation by phorbol ester application. *Food and chemical toxicology*, 45(10), 1795-1804.

Références bibliographiques

Kao E. S., Wang C. J., Lin W. L., Yin Y. F., Wang C. P., et al. (2005). Anti-inflammatory potential of flavonoid contents from dried fruit of *Crataegus pinnatifida* in vitro and in vivo. *Journal of agricultural and food chemistry*, 53(2), 430-436.

Kayagaki N., Stowe I. B., Lee B. L., O'Rourke K., Anderson K., Warming S., et al. (2015). Caspase-11 cleaves gasdermin D for non-canonical inflammasome signalling. *Nature*, 526(7575), 666-671.

Kesari A. N., Kesari S., Singh S. K., Gupta R. K., Watal, G. (2007). Studies on the glycemic and lipidemic effect of *Murraya koenigii* in experimental animals. *Journal of Ethnopharmacology*, 112(2), 305-311.

Khor B., Gardet A., Xavier R. J. (2011). Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*; 474: 307-317.

Kierszenbaum A. L. (2006). *Histologie et biologie cellulaire: Une introduction à l'anatomie pathologique*. De Boeck Supérieur.

Klaasen H. L., Van der Heijden P. J., Stok W., Poelma F. G., Koopman J. P., et al. (1993). Apathogenic, intestinal, segmented, filamentous bacteria stimulate the mucosal immune system of mice. *Infection and immunity*, 61(1), 303-306.

Kohler C. (2010). Les cellules sanguines. Collège universitaire et hospitalier des histologistes, embryologistes cytologistes et cytogénéticiens, 2011.

Kökten T., Hansmann F., Melhem H., Peyrin-Biroulet L. (2016). Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). *HEGEL*.

Kordjazy N., Haj-Mirzaian A., Haj-Mirzaian A., Rohani M. M., Gelfand E. W., et al. (2018). Role of toll-like receptors in inflammatory bowel disease. *Pharmacological research*, 129, 204-215.

Koyuncu T., Pinar Y., Lule, F. (2007). Convective drying characteristics of azarole red (*Crataegus monogyna* Jacq.) and yellow (*Crataegus aronia* Bosc.) fruits. *Journal of food engineering*, 78(4), 1471-1475.

Lakache Z. (2016). Investigation d'activités biologiques de différents extraits de deux plantes médicinales Algériennes: *Olea europaea* et *Crataegus azarolus* (Doctoral dissertation).

Références bibliographiques

- Lakatos P. L. (2006).** Recent trends in the epidemiology of inflammatory bowel diseases: up or down?. *World journal of gastroenterology: WJG*, 12(38), 6102.
- Lamoril J., Deybach J. C., Bouizegarène P. (2007).** Maladie de Crohn et génétique: connaissances actuelles. *Immuno-analyse & Biologie Spécialisée*, 22(3), 137-150.
- Lerebours E., Michel P. (1995).** La maladie de Crohn. Pathologie médicale, Gastro-Entérologie, Hépatologie, *Hématologie*. Paris : Masson; (4) : 135.136.
- Liu P. (2012).** Composition of Hawthorn (*Crataegus* spp.) fruits and leaves and Emblic Leafflower (*Phyllanthus emblica*) fruits. Turku, University of Turku. Department of Biochemistry and Food Chemistry and Functional Foods Forum.
- Loftus J. E. V. (2004).** Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*, 126(6), 1504-1517.
- Long S. R., Carey R. A., Crofoot K. M., Proteau P. J., Filtz T. M. (2006).** Effect of hawthorn (*Crataegus oxyacantha*) crude extract and chromatographic fractions on multiple activities in a cultured cardiomyocyte assay. *Phytomedicine*, 13(9-10), 643-650.
- Maleki N., Garjani A., Nazemiyeh H., Nilfouroushan N. Eftekhar Sadat A. T. et al. (2001).** Potent antiinflammatory activities of hydroalcoholic extract from aerial parts of *Stachys inflata* in rats. *Journal of ethnopharmacology*, 75(2): 213–218.
- Manceau G., Panis, Y. (2011).** Traitements chirurgicaux de la maladie de Crohn. *Post'U*, 125-131.
- Mangan P. R., Harrington L. E., O'Quinn D. B., Helms W. S., Bullard D. C., et al. (2006).** Transforming growth factor- β induces development of the TH 17 lineage. *Nature*, 441(7090), 231-234.
- Manichanh C., Rigottier-Gois L., Bonnaud E., Gloux K., Pelletier E., et al. (2006).** Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut*, 55(2), 205-211.

Références bibliographiques

- Marcon R., Claudino R. F., Dutra R. C., Bento A. F., Schmidt E. C., et al. (2013).** Exacerbation of DSS induced colitis in mice lacking kinin B 1 receptors through compensatory up regulation of kinin B 2 receptors: the role of tight junctions and intestinal homeostasis. *British journal of pharmacology*, 168(2), 389-402.
- Messaili B. (1995).** Botanique, systématique des spermaphytes. OPU. Alger : 91.
- Michetti P. (2004).** Mieux comprendre pour mieux traiter la maladie de Crohn. *Médecine et hygiène*, 1872-1879.
- Mirunalini S., Krishnaveni M. (2010).** Therapeutic potential of *Phyllanthus emblica* (amla): the ayurvedic wonder. *Journal of basic and clinical physiology and pharmacology*, 21(1), 93-105.
- Mowat A. M. (2003).** Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nature Reviews Immunology*, 3(4), 331-341.
- Nampoothiri S. V., Prathapan A., Cherian O. L., Raghu K. G., Venugopalan V. V., et al. (2011).** In vitro antioxidant and inhibitory potential of *Terminalia bellerica* and *Emblica officinalis* fruits against LDL oxidation and key enzymes linked to type 2 diabetes. *Food and Chemical Toxicology*, 49(1), 125-131.
- Nannipieri M., Gonzales C., Baldi S., Posadas R., Williams K., et al. (2005).** Liver enzymes, the metabolic syndrome, and incident diabetes: the Mexico City diabetes study. *Diabetes care*, 28(7), 1757-1762.
- Ody P. (1995).** Les plantes médicinales. Selection du Raeder's digest (Ed), Paris : 192.
- Onraed B., Hennache B. (2005).** Le dosage de la CRP ultrasensible par immunoturbidimétrie Fumouze et immunonéphélométrie Dade Behring. In *Annales de Biologie Clinique* ,63(3), 339-344.
- Özcan M., Haciseferoğulları H., Marakoğlu T., Arslan D. (2005).** Hawthorn (*Crataegus spp.*) fruit: some physical and chemical properties. *Journal of Food Engineering*, 69(4), 409-413.
- Pellestor F. (2008).** Histologie de l'appareil digestif. universite de montpellier 1 faculte de medecine perianal fistulizing Crohn.s disease. *Dig Dis Sci* ; 54 :1746-1752.

Références bibliographiques

- Pittler M. H., Schmidt K., Ernst E. (2003).** Hawthorn extract for treating chronic heart failure: meta-analysis of randomized trials. *The American journal of medicine*, 114(8), 665-674.
- Plevy S. (2002).** The immunology of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology Clinics of North America*, 31(1), 77.
- Quézel P., Santa S. (1962).** Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales.
- Romano B., Iqbal A. J., Maione F. (2015).** Natural anti-inflammatory products/compounds: Hopes and reality.
- Somova L.O, Nadar A., Rammanan P., Shode F.O. (2003).** Cardiovascular, antihyperlipidemic and antioxidant effects of oleanolic and ursolic acids in experimental hypertension. *Phytomedicine*, 10(2): 115–21.
- Sartor R. B. (2006).** Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nature clinical practice Gastroenterology & hepatology*, 3(7), 390-407.
- Schaffer A., Menche N. (2004).** Anatomie physiologie Biologie. 2e édition Française traduit de la 4e édition allemande. *France: Medecine–Sciences*, 225-271.
- Siegel C. A. (2011).** Explaining risks of inflammatory bowel disease therapy to patients. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 33(1), 23-32.
- Silverthorn D. U. (2007).** *Physiologie humaine: une approche intégrée*. Pearson Education France.
- Smith M. E., Morton D. G. (2010).** Systems of the body the digestive system Basic science and clinical conditions, Second edition. China: Timothy Horne : 217.
- Sparks T. H., Martin T. (1999).** Yields of hawthorn *Crataegus monogyna* berries under different hedgerow management. *Agriculture, ecosystems & environment*, 72(2), 107-110.

Références bibliographiques

- Svedström U., Vuorela H., Kostianen R., Tuominen J., Kokkonen J., Rauha J. P., et al. (2002).** Isolation and identification of oligomeric procyanidins from *Crataegus* leaves and flowers. *Phytochemistry*, 60(8), 821-825.
- Tadić V. M., Dobrić S., Marković G. M., Đorđević S. M., Arsić I. A., et al. (2008).** Anti-inflammatory, gastroprotective, free-radical-scavenging, and antimicrobial activities of hawthorn berries ethanol extract. *Journal of agricultural and food chemistry*, 56(17), 7700-7709.
- Tamboli C. P., Neut C., Desreumaux P., Colombel J. F. (2004).** Dysbiosis as a prerequisite for IBD. *Gut*, 53(7), 1057-1057.
- Tate S. (2004).** Anatomy and physiology, Sixth edition. The McGraw-Hill Companies.; p863.
- Van Limbergen J., Wilson D. C., Satsangi J. (2009).** The genetics of Crohn's disease. Annual review of genomics and human genetics, 10, 89-116.
- Vivar-Vera M. A., Salazar-Montoya J. A., Calva-Calva G., Ramos-Ramírez E. G. (2007).** Extraction, thermal stability and kinetic behavior of pectinmethylesterase from hawthorn (*Crataegus pubescens*) fruit. *LWT-food Science and Technology*, 40(2), 278-284.
- Wallace K. L., Zheng L. B., Kanazawa Y., Shih, D. Q. (2014).** Immunopathology of inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology: WJG*, 20(1), 6.
- Witowski J., Pawlaczyk K., Breborowicz A., Scheuren A., Kuzlan-Pawlaczyk M., et al. (2000).** IL-17 stimulates intraperitoneal neutrophil infiltration through the release of GRO chemokine from mesothelial cells. *The Journal of Immunology*, 165(10), 5814-5821.
- Yen D., Cheung J., Scheerens H., Poulet F., McClanahan T., et al. (2006).** IL-23 is essential for T cell-mediated colitis and promotes inflammation via IL-17 and IL-6. *The Journal of clinical investigation*, 116(5), 1310-1316.
- Zerbato M. (2010).** Intérêt du dosage par microméthode de la Protéine C Réactive au cabinet de pédiatrie (Doctoral dissertation, UHP-Université Henri Poincaré).
- Zerizer S. (2006).** Hyperhomocysteinemia, B vitamins and atherogenesis. Clinical and experimental studies. Thèse de doctorat d'Etat, Option : Physiologie animale. *Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie. Université des Frères Mentouri Constantine*: 33-34.

Références bibliographiques

Zhang P. C., Xu S. X. (2003). C-glucoside flavonoids from the leaves of *Crataegus pinnatifida* Bge. var. major NE Br. *Journal of Asian natural products research*, 5(2), 131-136.

Zidi S. (2010). Contribution à l'étude de l'effet antidiabétique potentiel d'un extrait aqueux de *Crataegus azarolus* Chez des rats Wistar avec un diabète induit à l'alloxane. Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Magistère. Option: Biochimie Appliquée. Université Badji-Mokhtar. Annaba.

Résumé

La maladie de Crohn fait partie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, Elle peut affecter toute partie du tube digestif, de la bouche à l'anus. Cette maladie est due à plusieurs facteurs immunitaires, génétiques et environnementaux.

Le but de notre travail est d'étudier l'effet de l'extrait éthanolique de fruits de deux plantes *C. azarolus* et *C. monogyna* sur l'inflammation colorectale induite par l'acide acétique chez les souris.

L'expérimentation a été faite au centre de recherche en biotechnologie CRBt, sur 40 souris mâles de la souche *mus musculus* qui sont réparties en 8 lots : le 1^{er} lot est un témoin, 2^{ème}, 3^{ème}, 4^{ème}, 5^{ème}, 6^{ème} lots l'inflammation colorectale a été induite par une solution de 4% d'acide acétique injecté par voie rectale 3 fois par semaine, sachant que le 3^{ème} et le 4^{ème} subissent un gavage respectivement par une solution de l'extrait de *C. azarolus* et *C. monogyna* avec l'induction de l'inflammation au même temps, le 4^{ème} et le 5^{ème} lots subissent une induction de l'inflammation d'abord et après une semaine plus tard sont gavés respectivement par *C. azarolus* et *C. monogyna*, le 2^{ème} lot subit juste l'inflammation et les lots qui restent 7^{ème} et 8^{ème} subissent juste le gavage respectivement par *C. azarolus* et *C. monogyna*.

L'objectif de notre travail est d'évaluer l'effet de l'extrait de *C. azarolus* et *C. monogyna*, sur le poids des souris et la consommation de l'aliment et sur quelques paramètres biochimiques (ASAT et ALAT) et les marqueurs d'inflammation comme la CRP.

L'effet bénéfique de *Crataegus azarolus* et *Crataegus monogyna* est marqué par une diminution de la production de l'ASAT, l'ALAT et la CRP.

La présente étude confirme que l'extrait de ces fruits peut avoir un effet protecteur vis-à-vis la maladie de Crohn. En conclusion, l'extrait de *Crataegus azarolus* et *Crataegus monogyna* ont des effets bénéfiques sur le statut redox et présentent un intérêt nutritionnel.

Mots clés: maladie de Crohn, extrait de *Crataegus azarolus*, extrait de *Crataegus monogyna*, maladie de Crohn, extrait de *Crataegus azarolus*, extrait de *Crataegus monogyna*, ASAT, ALAT et la CRP et la CRP.

Abstract

Crohn's disease is a chronic inflammatory disease of the intestine, it can affect any part of the digestive tract, from the mouth to the anus. This disease is caused by several immune, genetic and environmental factors.

The purpose of our work is to study the effect of ethanolic extract of fruits from two plants *C.azarolus* and *C. monogyna* on colorectal inflammation induced by acetic acid in mice.

The experiment was done in CRBt biotechnology research centre, on 40 male mice of the strain *mus musculus* which are divided into 8 lots: the 1st lot is a control, 2^{eme} , 3^{eme} , 4^{eme} , 5th , 6th batch colorectal inflammation was induced by a solution of 4% acetic acid injected rectally 3 times a week, knowing that the 3rd and 4th undergoes gavage by a solution of *C.azarolus* extract and *C. monogyna* respectively with induction of inflammation at the same time, the 4th and 5th lots are subjected to an induction of inflammation first and after a week later are fed respectively by *C.azarolus* and *C. monogyna*, On the 2nd lot it undergoes just the inflammation and the lots that remain 7th and 8th they undergo just the gavage respectively by *C.azarolus* and *C. monogyna*.

The objective of our work is to evaluate the effect of the extract of *C.azarolus* and *C. monogyna*, on the weight of the mice and the consumption of the food and on some biochemical parameters (ASAT and ALAT) and the markers of inflammation such as CRP.

The beneficial effect of *Crataegus azarolus* and *Crataegus monogyna* is marked by a decrease in production of ASAT, ALAT and CRP.

The present study confirms that the extract of these fruits can have a protective effect vis-à-vis crohn's disease. In conclusion, the extract of *Crataegus azarolus* and *Crataegus monogyna* have beneficial effects on the redox status and present a nutritional interest. .

Key words

Crohn's disease, *Crataegus azarolus* extract and *Crataegus monogyna*, biochemical parameters (ASAT and ALAT) and the markers of inflammation such as CRP.

المخلص

مرض كرون هو أحد أمراض الأمعاء الالتهابية المزمنة ، يمكن أن يصيب أي جزء من الجهاز الهضمي من الفم إلى فتحة الشرج ينتج هذا المرض عن عدة عوامل مناعية وجينية وبيئية

الهدف من عملنا هو دراسة تأثير المستخلص الإيثانولي من ثمار نباتين الزعرور الأحمر والأصفر على التهاب القولون والمستقيم الناجم عن الحقن الشرجي لحمض الأسيتيك في الفئران

أجريت التجربة في مركز البحث في البيوتكنولوجيا بقسنطينة على 40

8 : الأولى عبارة عن شاهد المجموعة الثانية والثالثة والرابعة والخامسة والسادسة خضعت لالتهاب

القولون والمستقيم الناتج 4% من حمض الأسيتيك يتم حقنها عن طريق المستقيم 3
أن الثالث والرابع يخضعان لعملية تزييم على التوالي بمحلولي المستخلصين من محلول مستخلص ثمار نباتين الزعرور الأحمر والأصفر مع تحريض الالتهاب في نفس الوقت تخضع المجموعتين الخامسة والسادسة لتحريض الالتهاب أولاً وبعد أسبوع يتم إطعامهما قسرياً على التوالي من محلول مستخلص ثمار نباتين الزعرور الأحمر والأصفر المجموعة لثانية نعرضها فقط الى التهاب المستقيم والقولون المجموعة السابعة والثامنة تخضع فقط للتغذية القسرية على التوالي بمحلول مستخلص ثمار نباتين الزعرور الأحمر والأصفر

الهدف من عملنا هو تقييم تأثير مستخلص ثمار نباتين الزعرور الأحمر والأصفر على وزن الفئران واستهلا

وعلى بعض المتغيرات البيوكيميائية ناقلة أمين الأسبارتات و الأنين أمينوترانسفيراز وعلامات الالتهاب مثل CRP

التاثير الاجابي لكل من ثمار نباتين الزعرور الأحمر والأصفر يتجلى في انخفاض معدل كل من ناقلة أمين الأسبارتات و الأنين أمينوترانسفيراز وعلامات الالتهاب تؤكد دراستنا أن مستخلص هذه الفاكهة قد يكون له تأثير وقائي ضد مرض كرون كما لديها تاثير اجابي على حالة الأوكسدة و قيمة الغذائية

الكلمات الدالة:

مرض كرون، الزعرور الاحمر و الزعرور الاصفر ، المتغيرات البيوكيميائية ناقلة أمين الأسبارتات و الأنين أمينوترانسفيراز و CRP

Titre : Etude de l'effet de l'extrait de *Crataegus azarolus* et *crataegus monogyna* sur l'inflammation colorectale induite par l'acide acétique chez des souris *Mus musculus* .

**Mémoire de fin de cycle pour l'obtention du diplôme de Master en
Immunologie moléculaire et cellulaire**

Résumé

La maladie de Crohn fait partie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, elle peut affecter toute partie du tube digestif, de la bouche à l'anus. Cette maladie est due à plusieurs facteurs immunitaires, génétiques et environnementaux.

Le but de notre travail est d'étudier l'effet de l'extrait ethanolique de fruits de deux plantes *C.azarolus* et *C. monogyna* sur l'inflammation colorectale induite par l'acide acétique chez les souris.

L'expérimentation a été faite au centre de recherche en biotechnologie CRBt, sur 40 souris males de la souche *Mus musculus* qui sont repartis en 8 lot : le 1^{ere} lots est un témoin, 2^{ème} , 3^{ème} , 4^{ème} , 5^{ème} , 6^{ème} lots l'inflammation colorectale a été induits par une solution de 4% d'acide acétique injecté par voie rectale 3 fois par semaine, sachant que le 3^{ème} et le 4^{ème} subit un gavage respectivement par une solution de l'extrait de *C.azarolus* et *C. monogyna* avec l'induction de l'inflammation au même temps, le 4^{ème} et le 5^{ème} lots sont subit une induction de l'inflammation d'abord et après une semaine plus tard sont gavées respectivement par *C.azarolus* et *C. monogyna*, le 2^{ème} lots il subit juste l'inflammation et les lots qui restes 7^{ème} et 8^{ème} ils subits juste le gavage respectivement par *C.azarolus* et *C. monogyna*.

L'objectif de notre travail est d'évaluer l'effet du l'extrait de *C.azarolus* et *C. monogyna*, sur le poids des souris et la consommation de l'aliment et sur quelques paramètres biochimiques (ASAT et ALAT) et les marqueurs d'inflammation comme la CRP.

L'effet bénéfique de *Crataegus azarolus* et *Crataegus monogyna* est marqué par une diminution de la production de l'ASAT, l'ALAT et la CRP.

La présente étude confirme que l'extrait de ces fruits peut avoir un effet protecteur vis-à-vis la maladie du crohn. En conclusion, l'extrait de *Crataegus azarolus* et *Crataegus monogyna* ont des effets bénéfiques sur le statut redox et présent un intérêt nutritionnel.

Mots clés : maladie de Crohn, extrait de *Crataegus azarolus*, extrait de *Crataegus monogyna*
ASAT, ALAT et la CRP.

Laboratoire de recherche : CRBt centre de recherche en biotechnologie

Jury d'évaluation :

Président: Dr. CHETTOUM Aziez	(MCA - UFM Constantine1)
Rapporteur : Mr. MESSAOUDI Sabar	(MAA - UFM Constantine1)
Co-rapporteur : Melle. MECHATI Chahinez	(MAA - UFM Constantine1)
Examineur : Mme. HADDAD Souad	(MAA - UFM Constantine1)

Date de soutenance : 30/09/2020