**REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE**

**MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEURE ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE**

**UNIVERSITE DE MEDEA**

**FACULTE DES SCIENCES**

# Mémoire

Présenté pour obtenir le diplôme de **Master**

En Sciences de la nature et de la vie

**Spécialité :** immunologie et maladie infectieuse.

**Par :**

**ADEL Manar, ADEL Fella**

## Thème :

# L'effet thérapeutique des extraits de plantes sur le trouble digestif

Soutenue publiquement le 18 /06 /2023. Devant le jury composé de :

| | | |
|---|---|---|
| **Mme. DOUAOUI. S** | **Grade : MCB** | Président |
| **Mr. BENHAFRI Nadir** | **Grade : MAA** | Examinateur |
| **Mme. GASMI Sara Nawel** | **Grade : MCA** | Encadreur |
| **MEZIANE Warda** | **Grade : MCB** | |

Co encadreur

**Année universitaire 2022/2023**

***Remerciements***

*Nous voulons d'abord expriment nos profonds remerciements au bon DIEU qui nous a donné la volonté d'achever ce travail.*

*Nous tenons à remercier en premier lieu le Professeur* ***OUMOUNA Mustapha*** *pouravoir accepté notre projet et nous avoir orientées vers sa réalisation. Ainsi que sesdirectives tout au long des années d'études.*

*Nous remercions particulièrement notre promotrice Madame* ***GASMI Sara Nawel****et notre Co promotrice Madame* ***MEZIANE Warda*** *qui nous a aidés, dirigés et encouragés pour la réussite de ce travail.*

*Nous tenons à présenter notre sincère remerciement aux membres de jury Pour avoir accepté de juger notre travail.*

*Nous présentons également notre gratitude à Monsieur* ***BENHAFRI Nadir*** *pour son aide précieux tout au long de notre parcours académique pour son soutien constant, sa disponibilité, et sa confiance.*

*À Monsieur KHAMES Maamer pour son aide et encouragement.*

*À Mme* ***BAHRIA Karima****, qui nous a accompagnés tout au long des journées de travail, nous a guidés, et nous a donnés de son temps pour apporter son aide.*

*À Mme* ***ELHASSENI Mona, Mme SLAMA Nada*** *ainsi que toute l'équipe du laboratoire de recherche de biologie et pharmacologie et expérimentales et le laboratoire pédagogique de la science à l'université* ***YAHIA Farès Médéa*** *pour leurs contributions pour bien accomplir ce travail*

*À toutes les personnes qui ont participé de près ou de loin à la réalisationde ce modeste travail.*

***FELLA ET MANAR***

# *Dédicaces*

*A l'aide d'Allah, le tout puissant, nous avons pu réaliser ce travail que je dédie*

*A notre cher papa* ***Abdelkade****r et notre chère maman* ***Fatma****, pour tous leurs sacrifices, leur amour, leur tendresse, leur soutien et leurs prières tout au long de mes études,*

*A ma chère tante* ***Naima*** *pour leurs encouragements permanents, et leur soutien moral. Merci de nous avoir aidés quand nous avions besoin d'aide. Je te souhaite tout le bonheur du monde.*

*A mes grands-mères et grands-pères.*

*A mes chers frères* ***Amir*** *et* ***Abdeljalil****, pour leur appui et leur encouragement,*

*A toute ma famille, mes chères* ***tantes****,* ***cousines****,* ***cousins****, pour leur soutien tout aulong de notre parcours A notre équipe* ***ALIKACEM Rafik****,* ***BOUSKINE Tarek****,* ***SAFAR REMELI Ramila BENKSSIRET Fouzia***

*Tous nos amis sans exception à* ***BENZINEB Meniara****,* ***MAGRI Chaïma****,* ***GHERNAOUTI Selma****,* ***REMINI Wahiba****.A cette chère personne le père d'étudiant* ***BELMADOUI Ahmed*** *que Dieuait pitié de lui.*

*Que ce travail soit l'accomplissement de vos vœux tant allégués, et le fuit de votre soutien infaillible,*

*Merci d'être toujours là pour nous.*

***FELLA ET MANAR***

**ملخص**

التهاب القولون التقرحي (UC) هو حالة التهابية مزمنة تصنف مثل مرض كرون على أنها مرض التهاب الأمعاء (IBD)الذي يتميز بالتهاب يمكن أن يؤدي إلى تقرح شديد ويؤثر على أعضاء أخرى في الجسم. كانت هذه المشكلة هي التي دفعتنا إلى القيام بهذا العمل بهدف استكشاف استخدام العلاج بالنباتات في علاج هذا المرض.

جنس Thapsia garganica هو نبات طبي ينتمي إلى عائلةApiécée، بينما ينتمي الصنوبر الحلبي إلى جنس الصنوبر وعائلة Pinacées هذه النباتات معروفة بخصائصها الطبية في دراستنا اخترنا استخدام جذرالثابسيا وصمغ الصنوبر الحلبي. لهذا الغرض قمنا بإعداد مستخلص ميثانولي، وكان الناتج الذي تم الحصول عليه 42.23٪. اكتشفنا وجود نواتج ثانوية في هذا المستخلص الميثانولي من خلال الفحص الكيميائي النباتي الذي كشف عن وجود مركبات مثل البوليفينول والفلافونويد والعفص والتربنويدات والبروتينات.

تم اختبار النشاط المضاد للأكسدة للمستخلص باستخدام طريقة DPPH لإزالة الجذور الحرة وأظهرت النتائج تأثير مفيد للمستخلص لمدروس من مسحوق النبات.

أجريت الدراسة في الجسم الحي على أربع مجموعات من فئران .Balb / c تم اختيار مجموعتين من هذه المجموعات باستخدام النقع وحده لتحديد تأثيره في حين تلقت المجموعة الأخرى كلاً من الكاراجينان المحفز للالتهاب والنقع.

الكلمات المفتاحية:

التهاب القولون التقرحي العلاج بالنباتات، ثابسيا جارجانيكا، صمغ الصنوبر الحلبي المستخلص الميثانولي الفحص الكيميائي النباتي النشاط المضاد للأكسدة، دراسة في الجسم الحي.

**Résumé**

La colite ulcéreuse (CU) est une affection inflammatoire chronique qui fait partie des maladie inflammatoires de l'intestin (MII), tout comme la maladie de Crohn. Elle se caractérise par une inflammation pouvant entraîner de graves ulcérations et affecter d'autres organes du corps. C'est cette problématique qui nous a incités à entreprendre ce travail, dans le but d'explorer l'utilisation de la phytothérapie pour le traitement de cette maladie.

Le genre Thapsia garganica est une plante médicinale appartenant à la famille des Apiacées, tandis que le pin d'Alep appartient au genre Pinus et à la famille des Pinacées. Ces plantes sont connues pour leurs propriétés médicinales. Dans notre étude, nous avons choisi d'utiliser la racine de Thapsia garganica et la résine de pin d'Alep.

Pour cela, nous avons préparé un extrait méthanolique en utilisant la méthode de macération dans le méthanol, et le rendement obtenu a été de 42,23%. Nous avons détecté la présence de métabolites secondaires dans cet extrait méthanoïque grâce à un screening phytochimique, qui a révélé la présence de composés tels que les polyphénols, les

flavonoïdes, les tanins, les terpénoïdes et les protéines.

L'activité antioxydante de l'extrait a été testée en utilisant la méthode de piégeage desradicaux libres DPPH, et les résultats ont montré un effet bénéfique de l'extrait étudie de la poudre végétale.

L'étude in vivo a été réalisée sur quatre groupes de souris Balb/c. Deux de ces groupes ont été testés avec le macérat seul afin de déterminer son effet, tandis que l'autre groupe a reçu à la fois le carraghénane comme inducteur d'inflammation et lemacérat.

**Mots clés :** colite ulcéreuse, phytothérapie, Thapsia garganica, résine de pin d'Alep,extrait méthanolique, screening phytochimique, activité antioxydante, étude in vivo.

**Abstract**

Ulcérative colitis (UC) is a chronic inflammatory condition that, like Crohn's disease, it is classified as an inflammatory bowel disease (IBD). It is characterized by inflammation that canlead to severe ulceration and affect other organs in the body. It was this problem that promptedus to undertake this work, with the aim of exploring the use of phytotherapy in the treatment ofthis disease. The Thapsia garganica genus is a medicinal plant belonging to the Apiaceae family, while theAleppo pine belongs to the Pinus genus and the Pinaceae family. These plants are known fortheir medicinal properties. In our study, we chose to use Thapsia garganica root and Aleppo pine resin. For this purpose, we prepared a methanolic extract using the methanol maceration method, and the yield obtained was 42.23%. We detected the presence of secondary metabolites in this methanolic extract through phytochemical screening, which revealed the presence of compounds such as polyphenols, flavonoids, tannins, terpenoids and proteins. The antioxidant activity of the extract was tested using the DPPH free radical scavenging method, and the results showed a beneficial effect of the extract studied from the plant powder The in vivo study was carried out on four groups of Balb/c mice. Two of these groups were tested with the macerate alone to determine its effect, while the other group received both theinflammation-inducing carrageenan and the macerate. Key words: ulcerative colitis, phytotherapy, Thapsia garganica, Aleppo pine resin, methanolicextract, phytochemical screening, antioxidant activity,

# Sommaire

Dédicaces
Remerciements
Liste des figures Liste des tableaux
Liste des abréviations Résume
Introduction ..... 01
Partie I : ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE
**CHAPITRE I : Revue Bibliographique**
**I.1 inflammation et colite ulcéreuse**

1. Définition .....03

2. Inflammation aigue .....04

3 . Inflammation chronique .....04

4 . Maladie inflammatoire de l'intestin .....05

4.2 Histoire de la maladie..... 05

4 .3 Cause et facteurs de risque .....06

4.4 Colite ulcéreuse .....07
4.4 .1 Définition.....07

4 .4.2 Facteurs environnemental.....08

4.4.3 Génétique .....08

4 .4.4 Etendue de colite .....08

4.5 Pathogénie .....09

4.5 .1 Dysbiose du microbiote intestinal .....10

4 .5.2 Interactions microbiome-immunité dans la RCH..... 11

4.5.2.1 Perturbations du système immunitaire .....11

4.5.2.2 Modification de la barrière épithéliale ..... 11

4 .5.3 Réponse immunitaire anormale..... 12

1.6. Stress oxydatif et les radicaux libres..... 14

1 .1 stress oxydatif..... 14

2 .1 Les radicaux libres .....15

3.1 conséquence cellulaire du stress oxydatif .....16

4.1 Les ERO intestinales .....17

4.2 Maladies humaines liées à un stress oxydant .....17

4.3 stress oxydatif et colite …… .. ..... 18

5.1 les antioxydants ..... 19

**1**.7 carraghénane..... 20

7.2 Inclusion de carraghénane dans les régimes alimentaires ..... 21
7.3 Aliments et inflammation intestinale chez l'homme ..... 22
7.4 Impact de carraghénane sur la Flore Intestinale ..... 23
7 .5 Carraghénane et système immunitaire ..... 24
1.8 Phytothérapie ..... 26
8.2 Les bénéfices ..... 26
8.3 Les désavantages ..... 27
8.4 Les plantes médicinales ..... 27
8.5 Méthode classique d'extraction ..... 27
8.6 Les métabolites secondaires …… …… …. ..... 28
8.7 Les plantes utilisée …… ..... 30
8.8 Huile d'olive et les maladies intestinales inflammatoires ..... 33

# Sommaire

**II. Matériel et méthode**

1.présentation de l'étude expérimentale ..... 37

2 . Récolte de matériel végétal ..... 37

3 . Préparation de l'extrait méthanolique ..... 38

4. Rendement d'extraction ..... 39

5. Criblage de matériel végétal ..... 39

6. Évaluation de l'activité antioxydante ..... 41

7.Étude in vivo ..... 41

8. Paramètre de stress oxydatif ..... 51

**III Résultats et discussion**

1. Screening phytochimique ..... 56

2. Activité antioxydante ..... 56

3. Résultat d'homogénat ..... 58

4 . Résultat d'histologie ..... 63

**IV. Conclusion et perspective**

Conclusion ..... 65

# Sommaire

# Sommaire

## Liste des figures

### Etude bibliographique

**Fig.01 :** schéma montre la différence entre inflammation aigue et chronique..... 04

**Fig. .02 :** interaction des facteurs à l'origine des maladies inflammatoires de l'intestin .....06

**Fig.03 :** les caractéristiques fondamentales des MİCİ sont présentes dans le colon des patients atteints d'une maladie active .....09

**Fig.04 :** phénotypes de la colite ulcéreuse selon la classification de Montréal.....07

**Fig.05 :** la pathogenèse de colite ulcérative .....10

**Fig.06 :** interaction entre l'hôte et l'immunité dans la colite ulcéreuse .....11

**Fig.07 :** Dans des conditions saines, la barrière intestinale est intacte et renforcée par des jonctions serrées.....12

**Fig.08** : physiopathologie de la colite ulcéreuse .....14

**Fig.09 :** le stress oxydatif .....15

**Fig.10 :** Espèces réactives de l'oxygène et leur rôle dans l'induction de maladies.....16

**Fig.11 :** les mécanismes pathogènes des MICI .....19

**Fig.12 :** système de défense antioxydant de l'homme..... 20

**Fig.13 :** le rôle de l'alimentation dans la pathogenèse et la rémission des maladies inflammatoires de l'intestin .....…….... .23

**Fig.14** : Effets du CGN sur la barrière biologique et chimique.....…24

**Fig.15 :** la carraghénane déclenche l'activation du système immunitaire et ledéveloppement d'une inflammation .....…… ….25

**Fig.16 :** illustration schématique des voies de signalisation inflammatoire Stimulées par la carraghénane..... 25

**Fig.17 :** photographie (A) et dessin représentatif (B) de Thapsia garganica.....31

**Fig.18 :** le pin d'Alep..... 32

**Fig. 19** : la résine de pin d'Alep..... 32

**Fig. 20 :** Effets des polyphénols de l'huile d'olive sur l'homéostasie intestinal

# Liste des figures

Démontrés par des études in vitro..... …….34

**Fig. .21 :** les polyphénols et l'inflammation intestinale……...36

**Matériel et méthodes**

**Fig.22 :** photo représente un lot des souris dans une cage conventionnelle……37

**Fig.23 :** procédés d'extraction d'extrait de la résine de pin d'Alep et thapsia garganica .....38

**Fig. .24** : représentation photographique d'un lot des souris dans une cage conventionnelle … . 42

**Fig.25 :** prélèvement sanguin de la queue pour le FN……..43

**Fig.26 :**la dissection de la souris ..... ..44

**Fig.27 :** Mise en évidence du côlon après le lavage.....44

**Fig.28 :** le macérât obtenu après 10 jours.....45

**Fig.29 :** illustration de la méthode utilisée pour couper des blocs à l'ide d'un microtome ..... ...49

**Fig.30 :** illustration de la méthode de fixation des lames.....….49

**Résultat et discussion**

**Fig.31 : p**ourcentage d'inhibition de l'acide ascorbique …… ……... .57

**Fig. .32** : pourcentage d'inhibition d'extraitméthanolique ……. …... …57

**Fig. .33** : nivaux de peroxydation des lipides surl'homogénat du colon …… … …...….59

**Fig.34 :** concentration du NO x sur l'homogénat du colon……. …… ... .59

**Fig. .35 :** concentration de protéines sur l'homogénat du colon……....60

**Fig. .36 :** cinétique enzymatique de l'activité de la catalase sur l'homogénat de colon…… ……60

**Fig 37, 38, 39,40 : coupes** histologiques de foie négatif……..……63

**Fig 41, 42, 43,44** : coupes histologiques de colon..... ……68

# Liste des figures

# Liste des tableux

## Liste de tableaux

### Synthèse bibliographique

**Tab 01 :** Réactions biologiques liées aux signaux inflammatoire..... 03

**Tab 02 :** relations entre les maladies et le stress oxydant .....……18

**Tab 03 :** Composés phytobioactifs et leurs mécanismes d'action ..... 30

### Matériels et méthodes

**Tab04 :** mise en évidence le protocole suivis pour l'étude..... 47

**Tab05** : Les étapes de la déshydratation .....48

**Tab06 :** Les étapes depuis le prélèvement jusqu'à l'obtention du bloc……..48

**Tab07 :** Protocole de coloration… … …… .. …….. 50

**Tab08 :** préparation de Bradford……. ……...53

### Résultats et discussion

**Tab 09 :** profil phytochimique de macérat…….56

**Tab 10** : caractéristiques des souris subdivisés en lots de comparaison…….....59

## Liste des abréviations

**%:** Pourcentage.

**MII :** maladie inflammatoire de l'intestin.

**MC :** maladie de Crohn.

**CU :** colite ulcéreuse.

**IBD :** Inflammatory bowel disease MII

**MICI :** maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

**RHC :** réctolite hémorragique chronique.

**DC :** cellules dendritique.

**PAMP:** pathogen associated molecular patterns.

**ADN** : acide désoxyribonucléique.

**Treg** : cellule T régulatrice.

**CMH :** complexe majeur

d'histocomptabilité.

**ETBF :** Bacteroides fragilis entérotoxigène

**Ig:** Immunoglobuline.

**PPAR:** peroxisome proliferator _activated receptor.

**IL :** interleukine.

**TNF :** facteur de nécrose tumorale.

**NET:** neutrophil extracellular traps.

**Th:** T helper.

**CD1d** : molécule.

**ILC :** Innate Lymphoïd Cells.

**Redox** : réduction et oxydation.

**ROS :** reactive oxygen species.

**RNS:** reactive nitrogen species.

**NOS:** nitrogenic oxygen species.

**AIS :** anti-inflammatoires stéroïdien.

**AINS :** anti-inflammatoires non stéroïdien.

**$O^{2-}$ :** superoxyde.

**HOCL** : acide hypocloreux.

**H2O2 :** peroxyde dihydrogène.

**SOD** : superoxyde de dismutase.

**INOS :** endothélial Nitric Oxide synthase.

# Liste des abréviations

**NO:** Nitric Oxide.

**ONOO- :** peroxynitrite.

**MPO:** myeloperoxidase.

**GPx:** glutathione peroxidase.

**Prx:** peroxidase.

**Trx :** thiorédoxine.

**ATP :** adénosine triphosphate.

**ERO :** espèce réactive de l'oxygène.

**CAT:** catalase.

**SEC:** steric exclusion chromatography.

**CGN:** carraghenan.

**TLR:** Toll like receptor.

**NBC :** composé biologique naturel.

**UV :** ultra _violet.

**T:** thapsia.

**MUC:** mucine.

**ZO:** zonula.

**ED :** eau distillé.

**Ml :** millilitre.

**Mg :** miligramme.

**Min :** minute.

**g :** gram.

**EDTA :** Acide éthylène diamine tétra-acétique.

# Introduction Générale

**Introduction ;**

Les maladies inflammatoires, y compris les différents types de maladies intestinales constituent un problème de santé majeur dans le monde entier. La majorité de la population humaine est affectée par des troubles liés à l'inflammation. Bien que plusieurs agents soient disponibles pour traiter de multiples maladies inflammatoires, leur utilisation prolongée entraîne des effets indésirables graves (Patil et al., 2019). Le traitement de ces maladies avec des médicaments stéroïdiens ou non stéroïdiens est une pratique clinique traditionnelle. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) inhibent les premiers stades de la biosynthèse des prostaglandines en inhibant la cyclooxygénase (COX). Les AINS sont des médicaments importants utilisés pour réduire les conséquences néfastes de l'inflammation (Jo et al., 2010) mais une toxicité cardiovasculaire, gastro-intestinale et rénale peut se provoquer à cause de l'utilisation à long terme des AINS (De Oliveira et al., 2014). De même, l'utilisation de corticostéroïdes a été associée à l'hypertension, à l'hyperglycémie, à l'ostéoporose et au retard de développement (Gautam and Jachak, 2009). La toxicité et la récurrence des symptômes après l'arrêt du traitement sont des problèmes majeurs avec les médicaments de synthèse actuellement disponibles (Jo et al., 2010)donc Le développement de médicaments anti-inflammatoires plus sûrs reste un sujet de grand intérêt (Gorzalczany et al., 2011). Il existe un besoin clinique d'identifier de nouveaux composés surs pour la prévention et le traitement des maladies inflammatoires. Les plantes médicinales constituent une alternative viable pour la découverte de nouveaux composés bioactifs plus sûrs. Par conséquent, de nombreux modèles animaux ont été développés pour évaluer des médicaments aux propriétés anti-inflammatoires. Ces dernières années, les molécules dérivées des plantes, appelées composés phytochimiques, composants botaniques ou produits naturels, sont devenues une source majeure de médicaments. En fait, il est prouvé que les médicaments dérivés de produits naturels modulent divers médiateurs inflammatoires., y compris leurs effets sur l'expression des effets sur l'expression de molécules pro-inflammatoires qui sont la clé de l'inflammation, telles que l'oxyde nitrique synthase inductible (iNOS),la cyclooxygénase (COX-2), les cytokines IL-1β, TNF-α et IL-10(De Oliveira et al., 2014).

Dans notre cas, notre choix s'est porté sur le Thapsia Garganica connu en Algérie sous le nom de دریاس-*et* le résine de pin d'Alep علك الصنوبر. Ils sont largement utilisés dans le bassin méditerranéen pour leurs nombreux bienfaits thérapeutiques et sont largement utilisés dans La médecine traditionnelle algérienne.

L'objectif de notre travail vise à faire une macération de ces deux plantes et appliquer in vivo sur des souris de souches Balb/c pour évaluer l'effetantiinflammatoire de ce mélange en utilisant le K carraghénane pour induire une inflammation intestinale.

L'étude de notre travail a été divisée en trois partie :

**Une première partie**, consacrée à une revue bibliographique sur l'inflammation et coliteulcéreuse, le stress oxydatif, le carraghénane et des généralités sur les composés polys phénoliques en tant que classe de composés secondaires des plantes et la description botanique du deux plantes.

**La deuxième partie** décrit les matériels et les méthodes de la physico-chimie et de labiologie utilisée dans cette étude.

**La troisième partie,** contient les principaux résultats et leur discussion.

**Une conclusion générale**, avec **les références bibliographiques.**

# Etude bibliographique

## I.1 inflammation

### 1. Définition

L'inflammation est une réponse biologique du système immunitaire qui peut être déclenchée par divers facteurs, notamment des agents pathogènes, des cellules endommagées et des composés toxiques. Ces facteurs peuvent induire des réponses inflammatoires aiguës et/ou chroniques dans les organes suivants : cœur, pancréas, foie, reins, poumons, cerveau, intestin et système reproducteur, entraînant potentiellement des lésions tissulaires ou des maladies (Chen et al., 2018). Les événements microcirculatoires importants qui se produisent pendant l'inflammation comprennent les modifications de la perméabilité vasculaire, le recrutement et l'accumulation de leucocytes et la libération de médiateurs inflammatoires. **(Chen et al., 2018).**

**Tableau 01 :** Réactions biologiques liées aux signaux inflammatoires (Lordan et al., 2019)

| Réponse | Résultat |
|---|---|
| **Vasodilatation, augmentation de la perméabilité des capillaires, et augmentation de l'infiltration cellulaire** | Augmentation du flux de neutrophiles, de monocytes et de protéines plasmatiques ; activation des macrophages et des cellules dendritiques ; activation des neutrophiles et des monocytes en circulation et des monocytes ; activation des cellules endothéliales. |
| **Activation des plaquettes** | Amélioration de la coagulation ; attraction des fibroblastes ; production de médiateurs inflammatoires et de molécules adhésives |
| **Libération de facteurs de croissance** | augmentation de la biosynthèse des composants cellulaires et l'augmentation de la division cellulaire. |
| **Initiation de la réponse immunitaire** | Changements dans les profils biosynthétiques et cataboliques de nombreux organes. |

**2. Inflammation aigue**

L'inflammation aiguë est la réponse immédiate de l'organisme aux agents pathogènes (Wang et al., 2016) et se caractérise par une rougeur, un gonflement, une chaleur, une douleur et une perte de fonction tissulaire, qui résulte de réponses immunitaires, vasculaires et inflammatoires locales à une infection ou à une blessure (Chen et al., 2018).

**3. Inflammation chronique.**

La production de chimiokines et cytokines va favoriser la survie et le maintien des cellules sur le site inflammatoire. Les mécanismes et médiateurs impliqués dans l'inflammation chronique sont similaires dans différentes maladies inflammatoires chroniques telles que le psoriasis ou encore les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) comme la maladie de Crohn (MC). Parmi ces agents communs, les cytokines représentent des facteurs primordiaux pour l'environnement cellulaire, que ce soit local mais également systémique (Noack and Kolopp-Sarda, 2018).

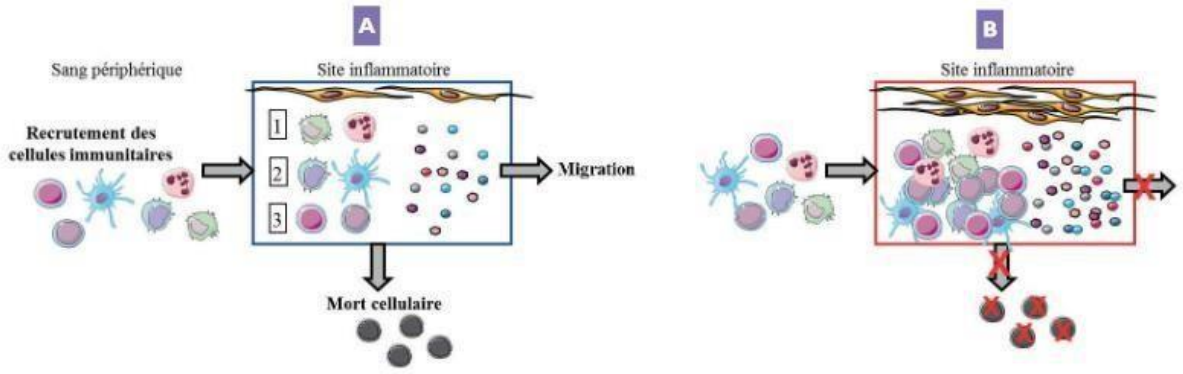



**Figure01 :** schéma montre la différence entre l'inflammation aigue et chronique **A.** Lors de la phase initiale de l'inflammation, les PN neutrophiles (1) sont les premières cellules recrutées Lalibération de cytokines et chimiokines va alors agir sur les cellules endothéliales et permettre le recrutement dans un second temps des monocytes et cellules dendritiques (2) puis des lymphocytes (3) **B.** Une fois l'agression maîtrisée, la phase de résolution se déclenche : libérationde cytokines anti-inflammatoires, migration hors du site inflammatoire et mort cellulaire. Lors de l'inflammation chronique, cette phase de résolution est absente. L'infiltrat immunitaire persiste, ce qui contribue à l'hyperplasie et à la destruction du tissu (Noack and Kolopp-Sarda, 2018).

## 4. Maladie inflammatoire de l'intestin

### 4.1 Définition

Les MICI se caractérisent par une inflammation chronique du tractus gastro-intestinal et comprennent deux troubles gastro-intestinaux idiopathiques appelés colite ulcéreuse (CU) et maladie de Crohn (MC). Malgré d'importants efforts de recherche, l'étiologie de la maladie n'est pas entièrement comprise. Cependant, des facteurs génétiques et environnementaux semblent être impliqués dans l'étiologie des MICI, affectant l'interaction entre les bactéries muqueuses et liminales intestinales, brisant les contraintes qui régulent les réponses immunitaires muqueuses aux bactéries intestinales. En d'autres termes, la réponse immunitaire (inflammatoire) est trop facilement déclenchée et/ou inutilement prolongée. La CU et la MC sont à la fois des maladies chroniques récurrentes et récidivantes. Tout comme les causes initiales des MICI sont inconnues, les causes des rémissions et des rechutes le sont aussi (Tavakoli et al., 2021).

### 4.2 Histoire de MICI

L'histoire originale de maladie inflammatoire intestinale est l'histoire de la CU. Mais cela ne signifie pas que la CU est apparue avant la maladie de Crohn (MC) - les deux conditions peuventavoir affecté les patients bien avant que la médecine moderne ne soit capable de les distinguer(Mulder et al., 2014).

Les premières descriptions de la colite ulcéreuse étaient controversées. Les médecins ont signalédes diarrhées chroniques dès la Grèce antique. Même Hippocrate (460-370 av. J.-C.) a mentionné denombreuses causes possibles de diarrhée. Au début du 19e siècle, plusieurs facultés de médecine ont souligné l'importance de l'inflammation intestinale. François-Joseph- Victor Broussais (1772-1838 après JC) et John Brown (1810-1882) ont tous deux émis l'hypothèse que toutes les maladies résultaient d'une inflammation du tractus gastro-intestinal.

Cette théorie est née de l'étude accrue de l'anatomie et de l'utilisation des microscopes cette fois-ci (Mulder et al, 2014).

De plus, des vagues de choléra ont balayé le globe au XIXe siècle, attirant l'attention sur les causes infectieuses de la diarrhée. Sir Samuel Wilks (1824-1911), écrivant un rapport de cas en 1859, fut le premier médecin à utiliser le terme "colite ulcéreuse" pour décrire une condition similaire à ce que l'on entend aujourd'hui par UC. Des rapports de cas similaires de maladies diarrhéiques persistantes sévères qui ne semblaient pas infectieuses se sont accumulés dans la seconde moitié du 19e siècle. En 1888, peu de temps après l'émergence de la théorie des germes,

Sir William Hale White (1857-1949) de Londres a publié un article détaillant ses observations de cas de "colite ulcéreuse" dans lesquels aucune autre cause connue. Les exemples incluent la "croissance", la dysenterie, la tuberculose, la typhoïde, etc. " C'est à partir de ce rapport que le terme "colite ulcéreuse" est entré dans le lexique médical général (Mulder et al., 2014).

**4. 3 Causes et facteurs de risque**

L'hypothèse de l'hygiène est un thème central de l'incidence croissante des MII, mais il reste difficile d'identifier les facteurs spécifiques qui causent les MII. L'augmentation rapide de l'incidence des MII au cours du siècle dernier, tant dans les pays en développement que dans les pays développés, peut être liée à l'amélioration des pratiques d'hygiène, telles que l'accès à de l'eau potable, à des aliments non contaminés et à la réduction de la taille de la famille. Bien que la cause exacte des MICI reste insaisissable et inconnue, de nombreuses études indiquent 10 facteurs causaux différents, les trois principaux étant la génétique, l'environnement et l'alimentation (qui affecte le microbiote intestinal de l'hôte) (Yeshi et al., 2020).

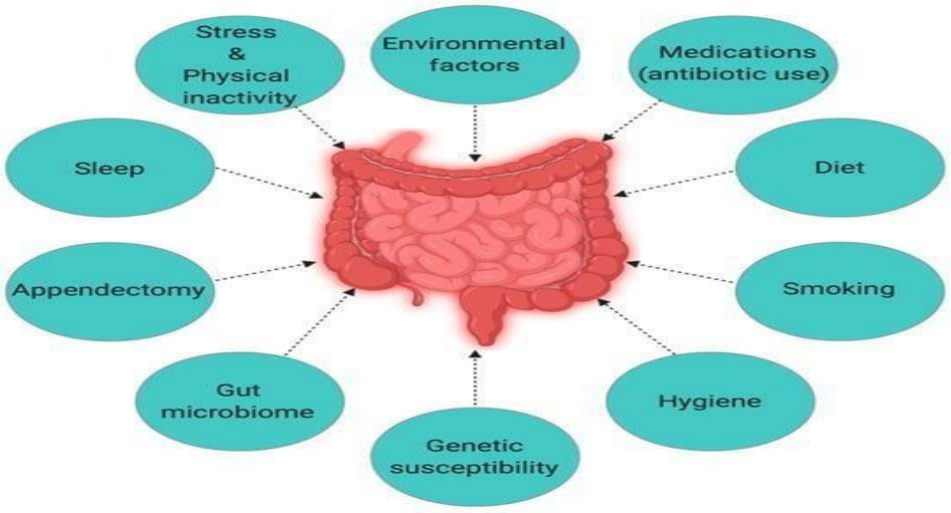



**Figure 02** : Interaction des facteurs à l'origine des maladies inflammatoires de l'intestin (MII) (Yeshi et al.,2020).

## 4.4 Colite ulcéreuse

### 4.4.1 Définition

La distribution unique de l'inflammation intestinale observée dans la CU est généralement maximale dans le rectum et s'étend de manière continue dans le côlon proximal (Teigen et al., 2019).cette maladie intestinale inflammatoire chronique non spécifique caractérisée par des troubles gastro-intestinaux tels que des douleurs abdominales, une diarrhée avec du mucus et/ou du sang, des nausées et des vomissements ; cependant, des symptômes généraux tels que fièvre, perte de poids et anémie peuvent également être observés dans les symptômes parentéraux - arthrite périphérique, cholangite. , pyoderma gangrenosum, érythème noueux et arthropathie. L'étiologie et la pathogenèse de la CU ne sont toujours pas claires et les études actuelles suggèrent qu'elle est principalement causée par l'interaction de la susceptibilité génétique, du défaut de la barrière épithéliale, du dysfonctionnement du système immunitaire et des facteurs environnementaux. Parmi tous ces facteurs, l'altération de la réponse immunitaire qui joue un rôle important dans le développement et la progression de la CU (Chen et al., 2023).la colite est le plus souvent diagnostiquée entre 20 et 40 ans, mais elle peut survenir à tout âge (Kałużnaet al., 2022) ; les hommes et les femmes sont touchés de la même manière (Kayal and Shah, 2019),elle se caractérise par une alternance d'épisodes cliniques et de rémissions (Kałużna et al.,2022)

Cette maladie inflammatoire provoque une morbidité importante dans le monde, avec une incidence et une prévalence croissantes au fil du temps (Zhang et al., 2017), sa prévalence mondiale devrait atteindre 30 millions d'ici 2025 (Porter et al., 2020a) .

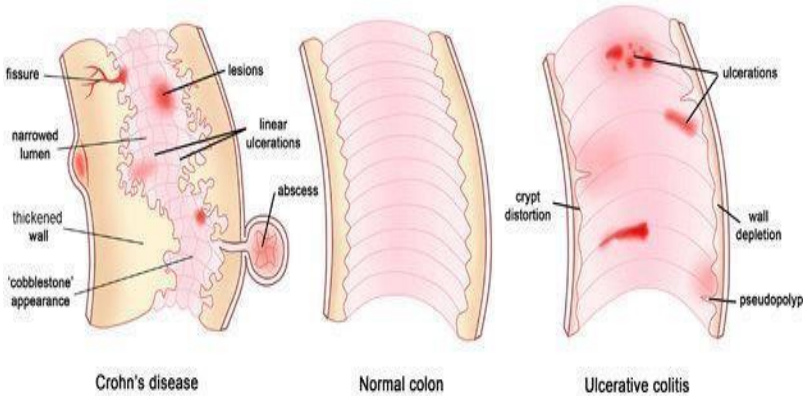



**Figure 03** : Les caractéristiques fondamentales des MICI sont présentes dans le côlon des patients atteints d'une maladie active (Wagnerova and Gardlik, 2013).

### 4.4.2 Facteur environnemental

L'augmentation rapide de l'incidence de la CU dans les pays nouvellement industrialisés suggère que les facteurs environnementaux sont importants, en particulier, la CU est d'abord apparue dansles zones urbaines, et l'incidence a augmenté rapidement puis a ralenti ; par la suite, l'incidence de la MC a augmenté et s'est finalement approchée de l'occidentalisation. Le mode de vie urbain,l'exposition à la pollution, les changements dans les habitudes alimentaires, l'accès aux antibiotiques, une meilleure hygiène et moins d'infections sont tous considérés comme des facteurs généraux contribuant à la maladie (Porter et al., 2020a).

### 4.4. 3 Génétique :

Environ 8 à 14 % des patients atteints de CU ont des antécédents familiaux de MICI, plus souventde CU (Gajendran et al., 2019).

Des études sur les jumeaux ont montré que le taux de concordance pour les jumeaux monozygotes est estimé à 16 % pour les jumeaux monozygotes et à 4 % pour les faux jumeaux. Plusieurs études ont tenté d'identifier des prédicteurs génétiques d'évolution clinique sévère RHC (Gajendran et al., 2019).

De nombreux facteurs de risque génétiques sont associés au développement de la CU, mais la génétique n'explique que 7,5 % de la variation de la maladie .parmi les plus de 200 loci de risque associés aux MII, les variants HLA-DQA1 présentaient la plusforte association avec la CU: Plusieurs voies génétiques augmentent le risque de RCH, y compriscelles impliquées dans la fonction de barrière épithéliale (par exemple, CHD1 et LAMB1), cellescodant pour des cytokines (par exemple, IL1R2, IL8RaIRB et IL7R) et celles codant pour des marqueurs inflammatoires (par exemple, TNFRSF15, TNFRSF9) (Feuerstein et al 2019).

### 4.4.4 Etendue de la colite ulcéreuse :

**a) Rectite ou proctite**.

L’étendue de la maladie est définie comme une proctite, Si l'inflammation est limitée au rectum,à moins de 15-20 cm de l'anus, Au cours de la maladie, environ 30 % des patients adultes atteints d'une maladie localisée présenteront des signes d'extension proximale basés sur l'endoscopie/l'histologie ou la radiologie(Kayal and Shah, 2019).

**b) Colite gauche**

Si l'atteinte de la muqueuse s'étend du rectum à la flexion splénique (<50 cm de l'anus) ou au- delà de la flexion splénique, la maladie est reclassée comme gauche ou étendue/pancolite, respectivement.

La proctite limitée survient chez 30 à 60 % des patients adultes atteints de RCH et se manifeste par une hématochézie et un ténesme, la colite du côté gauche chez 16 à 45 % par une proctite accompagnée de diarrhée et de crampes abdominales, et la colite étendue chez 15 à 35 % par unecolite du côté gauche accompagnée de symptômes constitutionnels, de fatigue et de fièvre (Kayal and Shah, 2019).

**c)Colite ulcéreuse modérée à sévère**

La CU modérée à sévère est cliniquement définie comme 4 à 6 selles par jour avec des saignements rectaux modérés à sévères mais aucun signe ou symptôme. La CU modérément sévère a été définie par endoscopie comme une muqueuse nettement érythémateuse sans vascularisation, friable, granuleuse, saignant spontanément et ulcérée(Kayal and Shah, 2019).

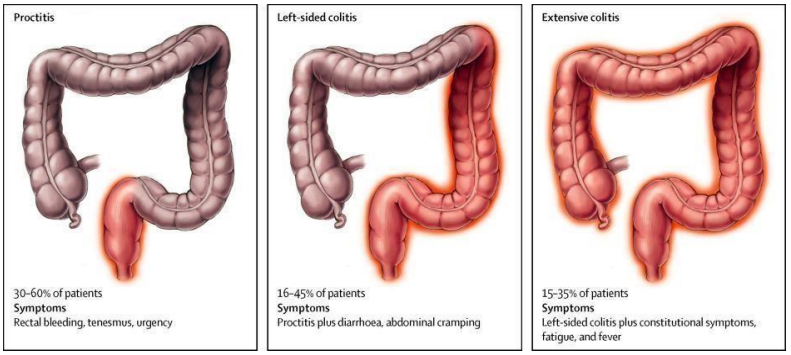



**Figure 04 :** Phénotypes de la colite ulcéreuse selon la classification de Montréal (Kayal and Shah, 2019).

**4.5 Pathogénie de la colite ulcéreuse**

Bien que la maladie soit courante, sa pathogénie exacte n'est pas entièrement comprise ; cependant, la CU est connue pour être associée à une réponse immunitaire exagérée aux facteurs environnementaux ou au microbiote, résident chez les personnes génétiquement prédisposées qui joue un rôle crucial dans l'augmentation de la perméabilité et l'altération de la fonction intestinale. Il est plausible qu'une altération de la fonction de barrière précède l'apparition de la maladie ou que le développement d'une inflammation dans la lamina propria de la muqueuse

Intestinale induit un dysfonctionnement épithélial intestinal (Kałużna et al., 2022).

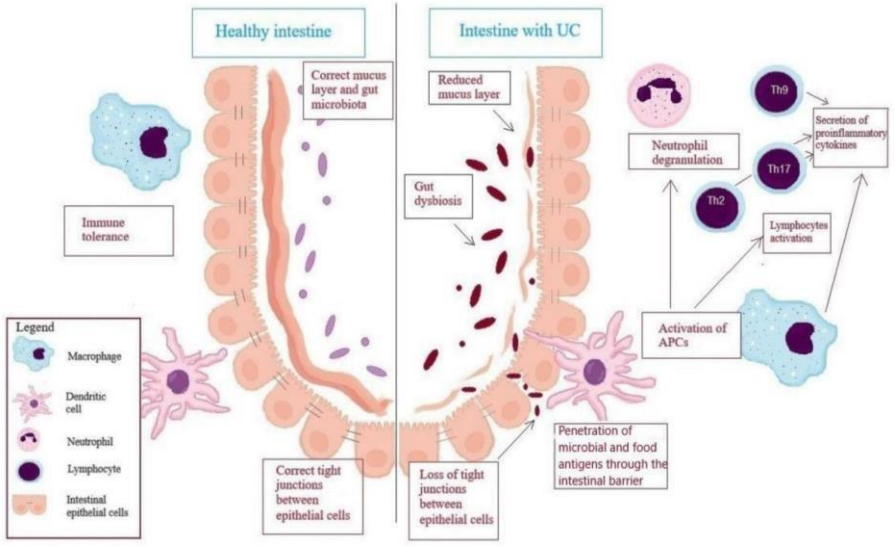



**Figure05 :**la pathogenèse de colite ulcérative (Kałużna et al.,2022).

### 4.5.1 Dysbiose du microbiote intestinal

Les cellules épithéliales intestinales représentent une interface hôte-microbe critique dans la CU.Plusieurs études ont montré que le processus inflammatoire qui déclenche la réctolite hémorragique résulte du contact direct de microbes dérégulés avec la muqueuse intestinale (Popov et al., 2021).Ce contact la peut entraîner des modifications de la composition du microbiote intestinal, connues sous le nom de dysbiose, associé à des modifications fonctionnelles du transcriptome, du protéome ou du métabolome microbien, Il y a de plus en plus de preuves montrent que la perturbation du microbiome intestinal peut alimenter d'autres bactéries nocives et rares peuvent encore exacerber l'inflammation intestinale. En effet, la dysbiose dans l'intestin distal est habituellement caractérisé par une prévalence réduite d'anaérobies stricts et l'abondance relative des anaérobies facultatifs a augmenté (Pickard et al., 2017).

### 4.5.2 Interactions microbiome-immunité dans la réctolite hémorragique

#### 4.5.2.1 Perturbations du système immunitaire

La perturbation du microbiote intestinal et la dérégulation immunitaire sont des caractéristiques clés de la pathogenèse de la RCH ; Il est généralement admis que la colonisation commence pendant la parturition, bien que des preuves limitées suggèrent que certaines cellules microbiennes peuvent être présentes in utero pendant la période prénatale. Le mode d'accouchement et l'alimentation pendant la petite enfance sont les principaux

facteurs affectant la composition du microbiote intestinal. L'expansion

et la diversification dumicrobiome intestinal se poursuivent tout au long de l'enfance et de l'adolescence jusqu'à ce qu'une composition relativement stable soit atteinte à l'âge adulte (Popovetal.,2021).

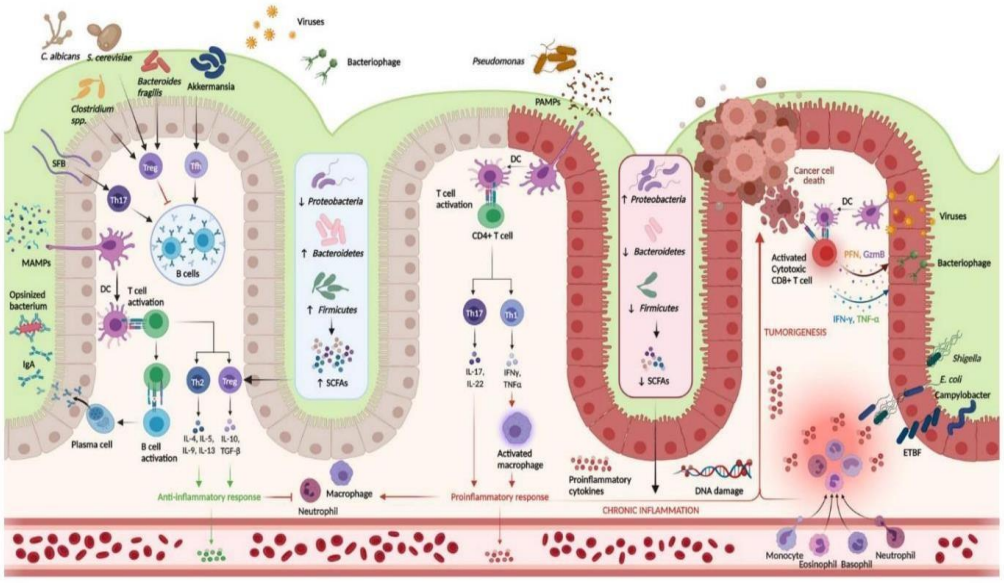



**Figure 06 :** Interactions entre l'hôte et l'immunité dans la colite ulcéreuse DC : cellules dendritiques ; ADN, acide désoxyribonucléique ; ETBF, Bacteroides fragilis entérotoxigène ; IFN-γ, interféron-γ ; immunoglobuline A, MAMPs, microbe-associated molecular patterns ; PAMPs, pathogen-associated molecular patterns ; SCFAs, short chain fatty acids ; SFB, segmented filamentous bacteria ; Th, T helper ; Treg, T régulatrice ; TNF-α,tumor necrosis factor-alpha(Popov et al., 2021).

### 4.5.2.2 Modification de la barrière épithéliale

L'épithélium digestif recouvert de muqueuse représente une véritable barrière, séparant le Système immunitaire intestinal de l'hôte des microbes ou des antigènes alimentaires luminaux. Toute altération de cette barrière entraîne une réponse immunitaire altérée de l'hôte, qui initieune cascade inflammatoire. Une altération de la perméabilité chez les patients atteints de CU aété rapportée comme étant associée à diverses altérations : sulfatation défectueuse des mucines de soustype colique de niveau 2, dérégulation des jonctions serrées intercellulaires. Ainsi, cetteperméabilité accrue facilite le passage des antigènes luminaux. Les données actuelles de lalittérature ne permettent pas de déterminer si cette altération de la barrière épithéliale est unecause ou une conséquence de l'inflammation chronique. Cet épithélium n'est pas inerte, Enparticulier, il a la capacité de générer des peptides antimicrobiens, défensines, y compris laproduction d'iso formes. D'autre part, Les niveaux coliques semblent augmenter pendant la CU,La raison de cette augmentation n'est pas claire, il peut être induit en réponse à des micro-organismes ou Cytokines pro-inflammatoires. Certaines équipes ont Accent mis sur le rôle des récepteurs activés par les prolifératéurs de peroxysomes Gamma (PPAR-), un récepteur nucléairequi régule certains gènes de l'inflammation (Buisson et al., 2012) .

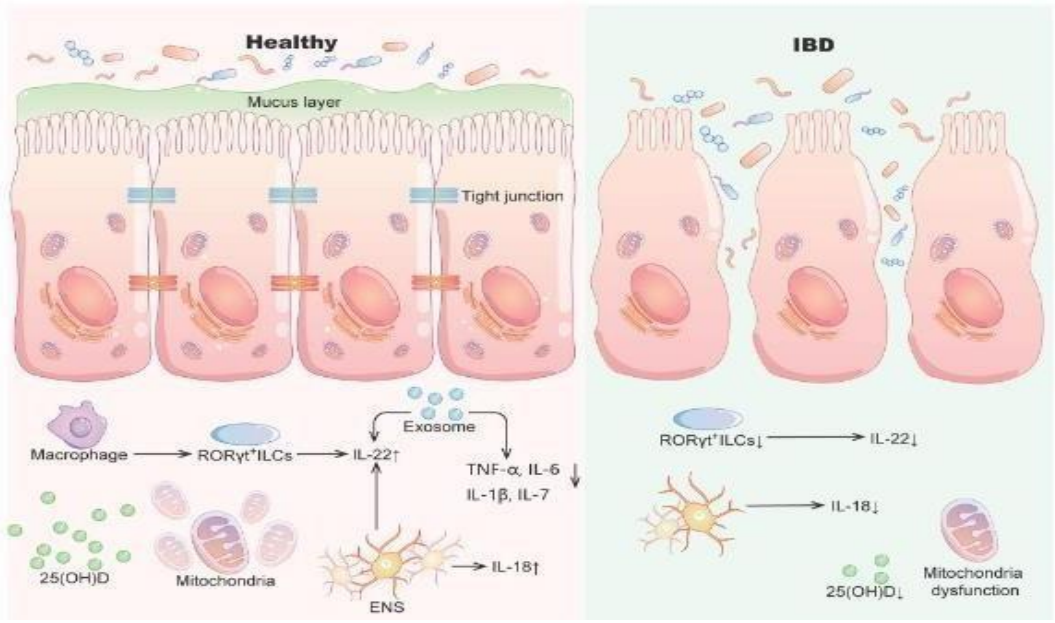



**Figure 07** : Dans des conditions saines, la barrière intestinale est intacte et renforcée par des jonctions serrées (Yu et al.,2022).

### 4.5. 3 Réponse immunitaire anormale

**Réponse immunitaire innée**

Dans la CU active, il existe un environnement inflammatoire complexe de cellules immunitaires innées et adaptatives qui infiltrent la lamina propria. Les neutrophiles sont des cellules "premières réponses" de courte durée qui sont fortement recrutées dans la CU avec les caractéristiques histologiques caractéristiques d'un "abcès de la crypte", dans lequel les neutrophiles migrent à travers l'épithélium colique et meurent au début de la maladie. L'environnement inflammatoire de la CU dans les cryptes coliques favorise la survie des neutrophiles. Cette survie accrue augmente les effets inflammatoires et les lésions tissulaires (parde multiples moyens, y compris la libération de sérine et de métallo protéinases matricielles, d'espèces réactives de l'oxygène et de cytokines pro-inflammatoires). Un nombre élevé de neutrophiles subit une mort cellulaire pro-inflammatoire incontrôlée (nécrose, nécroptose), améliorant et amplifiant ainsi l'environnement pro-inflammatoire. De plus, Les pièges extracellulaires des neutrophiles (NET) servent de réservoir de molécules immunogènes qui soutiennent les réponses inflammatoires. Il est donc plausible qu'après le début de la maladie, une vague précédente de neutrophiles et de monocytes inflammatoires innés (et leur répertoire de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1, l'IL-6 et la famille TNF α) crée un environnement inflammatoire (nutritionnel, métabolique et cytokine) qui favorise les réponses immunitaires adaptatives pathologiques (éventuellement les cellules T). Cet environnement peutégalement façonner les monocytes inflammatoires nouvellement arrivés, la fonction monocyte- macrophage, la survie et le phénotype, ainsi que d'autres facteurs qui affectent la capacité de l'hôteà résoudre l'inflammation, à restaurer l'homéostasie et à réparer la muqueuse de la colite ulcéreuse (Porter et al., 2020b) .

**Réponse immunitaire adaptative**

L'UC était associée à une réponse Th2, avec des taux élevés d'IL-4, d'IL-5 et d'IL-13, tandis quela MC avait une réponse Th1/Th17 plus prononcée. Des études antérieures ont montré une production moindre d'IL-4 et d'IL-13 par les lymphocytes T tueurs naturels restreints au CD1d dans la RCH, ce qui suggère une réponse Th2 non canonique. Plusieurs développements récents ont dépassé ce domaine. Celles-ci incluent l'identification de l'IL-23 en tant que moteur clé des réponses Th17 ; l'association génétique avec l'IL-23 et ses gènes associés, et la présence de cellules Th17 (et Th9) dans la RCH. De plus, bien que l'on pense que les lymphocytes T CD4 jouent un rôle plus important dans la pathogenèse des MII, c'est la signature transcriptomique des lymphocytes T CD8 qui influence l'évolution plus agressive de la CU et de la MC (Porter etal.,

2020c).

De nouvelles données caractérisant les populations immunitaires adaptatives au niveau transcriptomique(et unicellulaire) fourniront des informations supplémentaires. La découverte récente des cellules lymphoïdes innées (ILC) en tant que médiateurs supplémentaires des réponses inflammatoires du côlon induites par l'IL-23 est une nouvelle dimension de la CU (Por ter et al.,2020c).

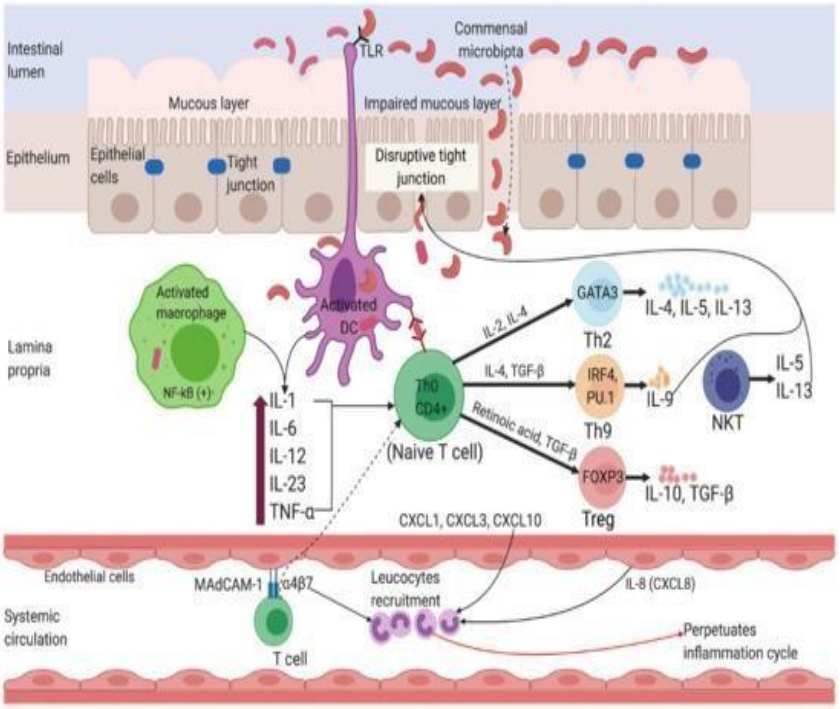



**Figure 08 :** Physiopathologie de la colite ulcéreuse (Yeshi et al., 2020)**.**

## I-6 Stress oxydatif et les radicaux libres

### 1. 1 Stress Oxydatif

Le concept global de "stress oxydatif" est défini comme "un déséquilibre entre les oxydants et les antioxydants en faveur des oxydants, entraînant une perturbation de la signalisation et du contrôle de l'oxydation et/ou des dommages moléculaires" (Sies, 2020).Ce déséquilibre est le résultat d'un contrôle anormal de la réduction et de l'oxydation (redox) en présence d'un excès de production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et/ou d'une insuffisance des mécanismes de défense antioxydant. Dans un état redox équilibré avec des niveaux appropriés de ROS, les ROS sont nécessaires et bénéfiques pour la fonction physiologique normale. Ils protègent les cellules contre l'infection en détruisant les agents pathogènes envahissants sur les sites d'inflammation (Wu et al., 2013a) ,Cependant, l'état néfaste se produit lorsque les espèces réactives de l'oxygène (ROS) ou les

espèces réactives de l'azote (RNS) sont surproduits ou sous-dégradés, et qu'ils dépassent la capacité de protection de l'organisme, ou insuffisamment dégradé et submerge le mécanisme de Défense cellulaire, entraînant une perturbation fonctionnelle et une éventuelle mort cellulaire (Berg et al., 2004).

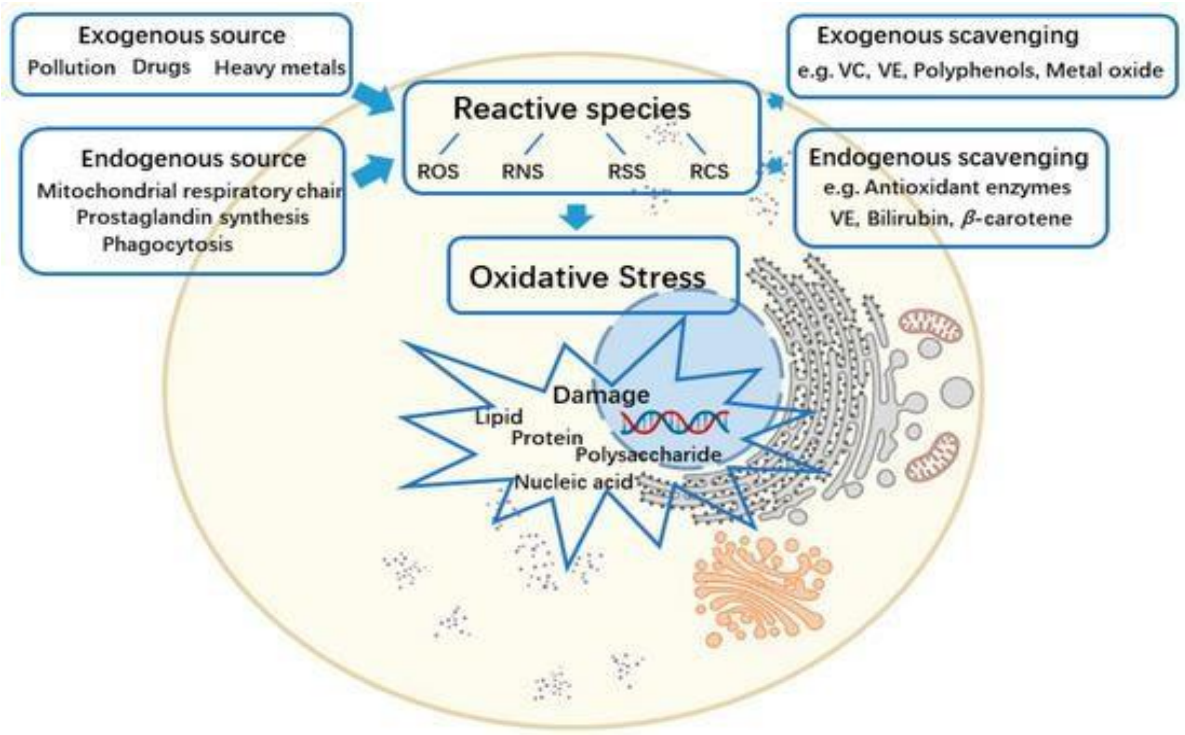



**Figure 09 :** le stress oxydatif (Liu et al., 2021).

ROS - espèces réactives de l'oxygène ; RNS - espèces réactives de l'azote ; RSS - espèces réactives du soufre ; RCS - espèces réactives du carbonyle ; VC - acide ascorbique ; VE – tocophérol.

**2.1 Les radicaux libres:**

Un radical libre est un atome ou un groupe d'atomes avec un nombre déséquilibré d'électrons,c'est une substance hautement réactive qui peut initier des réactions en chaîne. Cette dernière comporte une série d'étapes et chaque étape produit un radical libre qui initie l'étape suivante (Wu et al., 2013b).les espèces de radicaux libres comprennent les espèces réactives de l'oxygène(ROS), les espèces réactives de l'azote (NOS), les radicaux centrés sur le carbone et le soufre (Wu et al.,2013a).

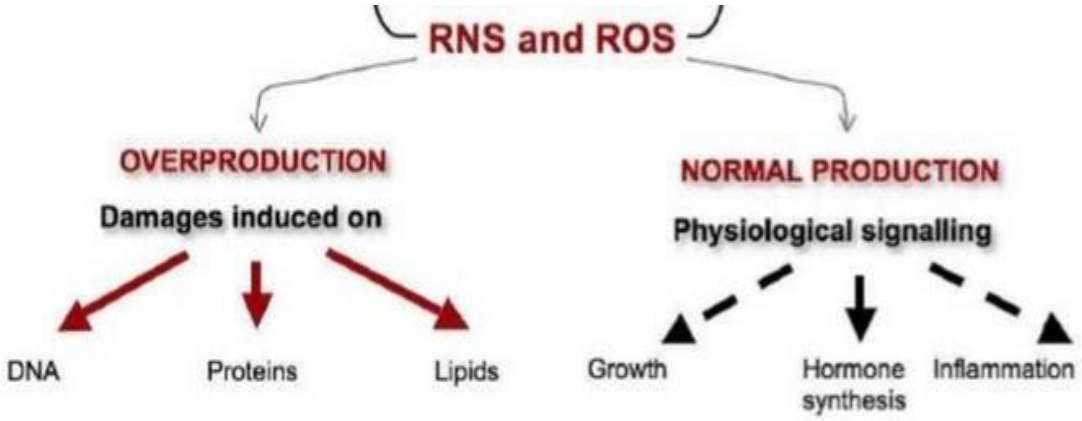



**Figure10:** Espèces réactives de l'oxygène et leur rôle dans l'induction de maladies Source(Nadipelly, 2017).

### 3.1Conséquences cellulaires du stress oxydant :

Les conséquences du stress oxydatif varient considérablement selon la dose et le type de cellule (Figure 11). Un stress léger augmente la prolifération cellulaire et l'expression des protéines d'adhésion un stress modéré favorise l'apoptose et un stress élevé entraîne une nécrose et Une pression vigoureuse peut perturber les membranes, entraînant une lyse immédiate. D'autres perturbations biologiques sont observées après un stress oxydatif : diminution de la fluidité membranaire, anomalies des récepteurs, diminution de la sensibilité à l'insuline, perturbations immunitaires cellulaires, fibrose, dépôt lipidique, faiblesse musculaire, voire mort neuronale ou émergence de mutations. De nombreuses anomalies pathologiques sont également causées par lestress oxydatif : mutations, carcinogenèse, malformations fœtales, dépôt protéique anormal, fibrose, formation d'auto-anticorps, dépôt lipidique oxydatif, immunosuppression (Favier, 2006a).

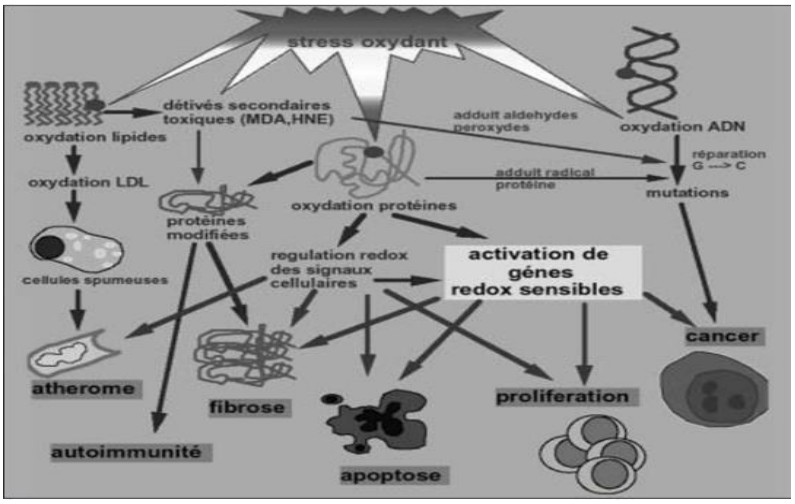



**Figure 10 :** Conséquences pathogènes du stress oxydant (Favier, 2006b).

### 4.1 Les ERO intestinales

En tant qu'organe endocrinien et immunitaire le plus important, l'intestin est riche en micro-organismes et joue un rôle important dans la gestion des réponses au stress telles que le stress oxydatif. Le radical anion superoxyde (O2- ) et le radical oxyde nitrique (NO-) sont deux principales espèces réactives endogènes de l'oxygène et de l'azote (ROS/RNS), d'autres radicaux réactifs, tels que le peroxyde d'hydrogène (H2O2), le radical hydroxyle (HO-) et l'anion peroxynitrite (ONOO-), Il existe de multiples sources de ROS dans le tube digestif. Les micro-organismes luminaux produisent de grandes quantités de ROS ; à l'intérieur des cellules, l'anion superoxyde, le peroxyde d'hydrogène et les radicaux hydroxyles sont des sous-produits de la respiration mitochondriale dans le métabolisme aérobie et les réactions de détoxification du Cytochrome P450 ; pendant l'inflammation chronique, les granulocytes neutres phagocytent les bactéries, les particules ou les stimuli solubles, générant de grandes quantités de ROS (Rahalet al., 2014).

En temps normal, les ERO intestinales ont un effet bactéricide et participent ainsi à la fonction de défense du tractus intestinal. Cependant, le stress oxydatif dû à la surproduction de ROS qui dépassela capacité tampon des défenses antioxydantes de l'hôte peut entraîner une peroxydation lipidique, des dommages à la barrière muqueuse intestinale, une translocation bactérienne et des réponses inflammatoires (Rahal et al., 2014).

### 4.2 Maladies humaines liées à un stress oxydant

Comme l'inflammation, le stress oxydatif est un phénomène associé à de nombreuses maladies. Ladiversité des conséquences médicales ne devrait pas surprendre puisque, selon les circonstances, ce stress sera localisé à des tissus et types cellulaires spécifiques, impliquera différentes espèces de radicaux libres, et sera lié à d'autres facteurs pathogènes. Ou des anomalies génétiques spécifiques et individuelles. Par la production de biomolécules chimiquement et irréversiblement anormales et la surexpression de certains gènes, le stress oxydatifdeviendra la cause initiale fondamentale de nombreuses maladies (tableau 2)(Favier, 2006a).

**Tableau 02 :** Relations entre les maladies et le stress oxydant (Favier,2006b).

| Maladies dues à une production insuffisante de radicaux libres | Maladies où le stress oxydant est la cause primordiale | Maladies où le stress oxydant fait partie des facteurs déclencheurs | Maladies entraînant un stress oxydant secondaire |
|---|---|---|---|
| • Agranulomatose septique<br>• Psoriasis | • Cancers<br>• Autoimmunité<br>• Cataracte<br>• Dégénérescence maculaire<br>• Sclérose latérale amyotrophique<br>• Photo-veillissement cutané<br>• Photosensibilisation<br>• Irradiation<br>• Intoxications : $CCl_4$, Cd, Fe, alcool,<br>• Hémochromatose | • Maladie d'Alzheimer<br>• Stérilités masculines<br>• Maladies virales : EBV, HVB<br>• Rhumatismes<br>• Athérome<br>• Asthme<br>• Insuffisance respiratoire | • Diabéte<br>• Insuffisance rénale<br>• Mucoviscidose<br>• Sida<br>• Choc septique<br>• Infarctus du myocarde<br>• Ischémies/reperfusion<br>• Parkinson<br>• Brûlures<br>• Thalassémie<br>• Greffes d'organes<br>Traitements :<br>• Anticancéreux<br>• PUVA thérapie<br>• Oxygène hyperbare |

### 4.3 Stress oxydatif et colite

Le stress oxydatif a été impliqué dans la propagation et l'exacerbation des MICI (Krzystek-Korpacka et al., 2020). D'ailleurs La colite ulcéreuse (CU) est une inflammation chronique avec des phases de rémission et de réactivation. En phase active, la RCH se caractérise par une infiltration diffuse de cellulesinflammatoires dans la muqueuse de l'intestin grêle et des abcès des cryptes. Dans un côlon enflammé, lamuqueuse, la sous-muqueuse et la lamina propria sont fréquemment infiltrées par des neutrophiles, des lymphocytes, des plasmocytes et des éosinophiles. Les neutrophiles infiltrants produisent de grandes quantités de ROS, déclenchant un stress oxydatif et des enzymes protéolytiques. Les enzymes protéolytiques et les ROS agissent sur les cellules endothéliales, provoquant des lésions cellulaires, qui àleur tour rendent la barrière épithéliale perméable, et les agents pathogènes envahissent la lumière, ce qui à son tour aggrave l'infiltration des cellules inflammatoires et les dommages inflammatoires, et conduit finalement à la nécrose de la muqueuse intestinale et à la formation d'ulcères (Wang etal.2016).les composés bioactifs, tels que les polyphénols et les fibres alimentaires, ou L'huile d'olive est une source principale de matières grasses (Norde et al., 2021).

Le régime alimentaire joue un rôle important parmi les facteurs de risque modifiables et non modifiables, car il peut avoir des impacts directs par moduler la réponse inflammatoire par provoquer une inflammation systémique de bas grade en apportant des nutriments et des composés bioactifs et un impact indirect comme l'augmentation du poids corporel**.**

La protéine C-réactive (CRP), qui est produite dans le foie sous l'activation de l'interleukine

(IL6) en phase aiguë, est inversement corrélée au régime méditerranéen, tandis que les taux plasmatiques d'adiponectine (une adipocytokine anti-inflammatoire) sont positivement corrélés aurégime méditerranéen (Norde et al., 2021).

### 7.2 Aliments et inflammation intestinale chez l'homme

Bien que des études humaines parfaitement correspondantes soient bien sûr contraires à l'éthique, les rapports susmentionnés sur les additifs alimentaires couramment utilisés qui provoquent uneinflammation intestinale chez les modèles animaux ont déclenché des recherches sur la manièredont ils peuvent provoquer une inflammation intestinale chez les humains. Les mécanismes par lesquels le carraghénane provoque une inflammation dans l'intestin humain sont probablement similaires à ceux des animaux et multifactoriels : la stimulation des cytokines pro-inflammatoires, la perturbation de la barrière épithéliale et l'interférence avec les réponses immunitaires innées des muqueuses contre les micro- organismes. L'altération de la fonction de barrière peut entraîner des modifications de l'expression des protéines de la jonction serrée, ce qui peut stimuler l'immunité et entraîner le développement de maladies inflammatoires chez les personnes sensibles (Martino et al., 2017)

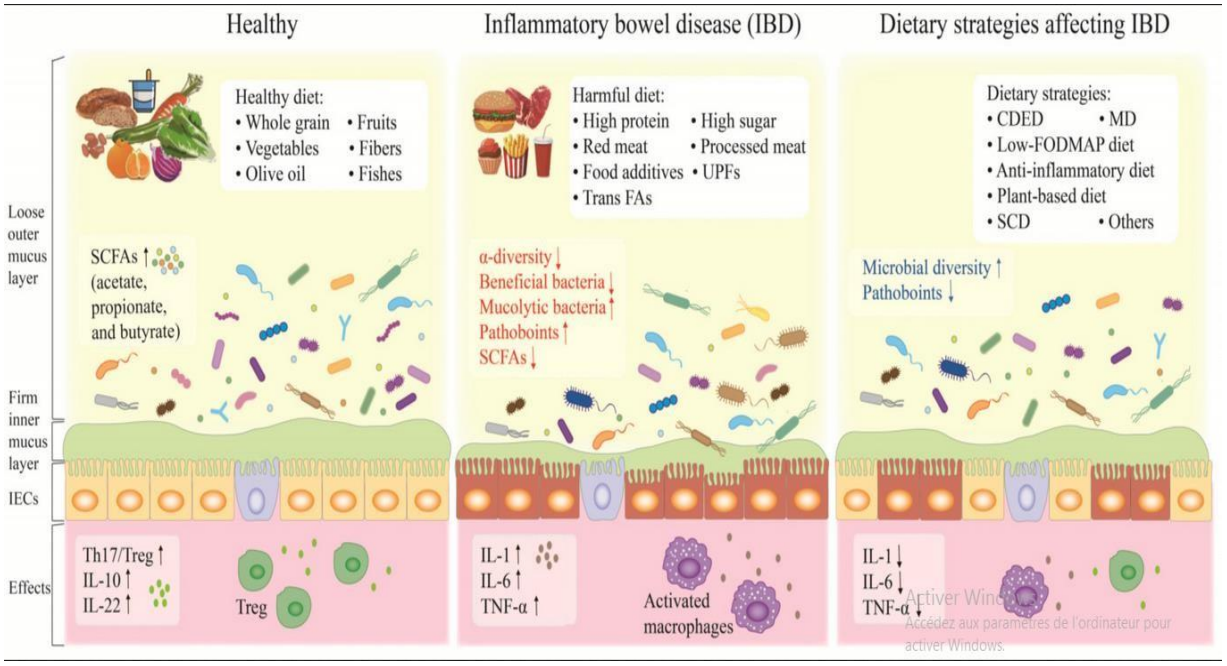



**Figure 13** : Le rôle de l'alimentation dans la pathogenèse et la rémission des maladies inflammatoires de l'intestin (Yan et al., 2022). ↑ représente une augmentation, ↓ représente unediminution. Abréviations : IECs, cellules épithéliales intestinales ; PUFAs, acides gras polyinsaturés ; SCFA, acides gras à chaîne courte ; UPFs, aliments ultra-transformés ; Fas, acides gras ; CDED, régime d'exclusion de la maladie de Crohn ; MD, régime méditerranéen FODMAP, oligo-, di-, monosaccharides et polyols fermentescibles ; SCD. Régime glucidique spécifique.

### 7.3 Impact de carraghénane sur la Flore Intestinale :

L'un des d'autres effets de régime occidental étudié est sa capacité d'altéré la flore intestinale par réduire sa diversité microbienne (dysbiose). Par conséquent, induire et le sustente d'une inflammation peuvent augmenter la susceptibilité aux maladies inflammatoires chroniques de l'Intestin (MICI) et à d'autres maladies chroniques courantes telles que l'obésité et le diabète (Chiba et al., 2019),(Al Bander et al., 2020).

Plusieurs études animales ont montré que les additives alimentaires utilisés dans les aliments transformés sont susceptibles à faire détériorer le microbiote intestinal joint à un potentiel inflammatoire chronique ((Chassaing et al., 2015) ,(Chassaing et al., 2017). Par exemple chez les rongeurs, le carraghénane provoque une inflammation intestinale et modifie significativement la composition du microbiote (Benard et al., 2010), (Wu et al., 2022).Une expérience menée sur l'effet des additifs alimentaires sur la composition du microbiote. Les résultats ont montré une réduction des Lactobacilles, genre *Streptococcus*, les Bactéroïdes étaient significativement enrichis en carraghénanes kappa et lambda, tandis que les Carraghénanes iota diminuaient l'abondance relative de Fécal bacterium également connu pour ses propriétés anti-inflammatoires. Ces émulsifiants alimentaires induisent une augmentation lente mais persistante de l'expression de ces molécules pro-inflammatoires dans le microbiote (Naimi etal.2021).

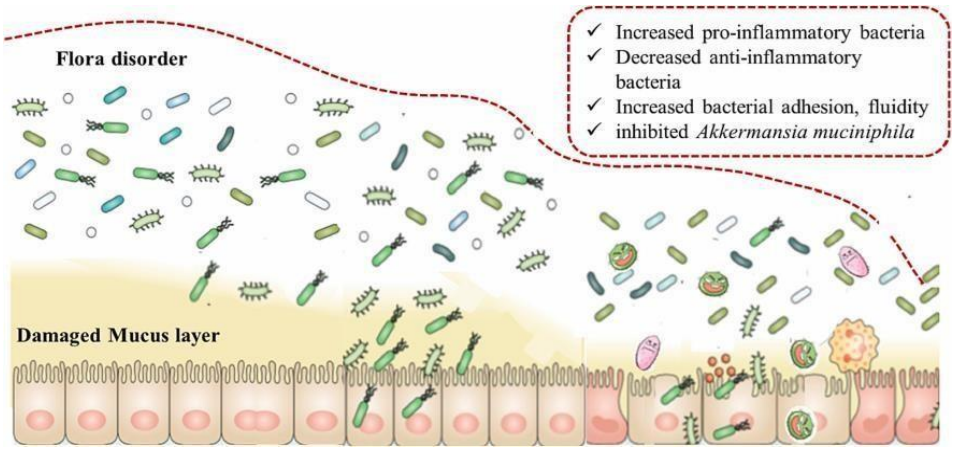



**Figure 14 :** Effets du CGN sur la barrière biologique et chimique (Guo et al., 2023).

### 7.4 Carraghénane et système immunitaire

Preuves in vitro des études précliniques ont montré que certains de ces additifs tels que le CGN étaient liés à des altérations du microbiome intestinal, à une diminution de l'épaisseur de la barrièrede mucus protégeant l'épithélium intestinal et à une inflammation intestinale. (Borsani et al., 2021).Les voix immunitaires déclenchées par le carraghénane Dans les lignées cellulaires épithéliales coliques humaines, les CGN induisent une inflammation déclenchant des voies immunitaires innées inflammatoires impliquant à la fois des voies canoniques et non canoniques d'activation de NF-kB. L'interaction du CGN avec le récepteur de type Toll (TLR) -4 conduit à l'interaction de BCL10 avec IKKy, une sous-unité régulatrice du signalosome IKK, conduisant à l'ubiquitination d'IKKy, à la phosphorylation d'IkBa par IKKβ et NF-kB RelA (p65) et p50. De plus, comme la voie d'activation non canonique de NF-κB, BCL10 phosphorylé interagit avec NIK phosphorylé, conduisant à la phosphorylation d'IKKα et à la translocation nucléaire de RelB et p52. Enfin, NF-κB joue un rôle central dans l'activation transcriptionnelle du gène IL-8. De plus, le CGN stimule les voies médiées par les espèces réactives de l'oxygène (ROS) en plus des voies médiées par TLR4 et BCL10. Dans cette cascade, phospo-Hsp27 interagit avec le signalosome IKK, conduisant à la phosphorylation IkBa et à la translocation nucléaire NF-kB. Une boucle de rétroaction est établie pour augmenter la production de BCL10, et NF-kB se lie au promoteur BCL10 pour maintenir l'activité pendant les processus inflammatoires (Guo et al., 2023).

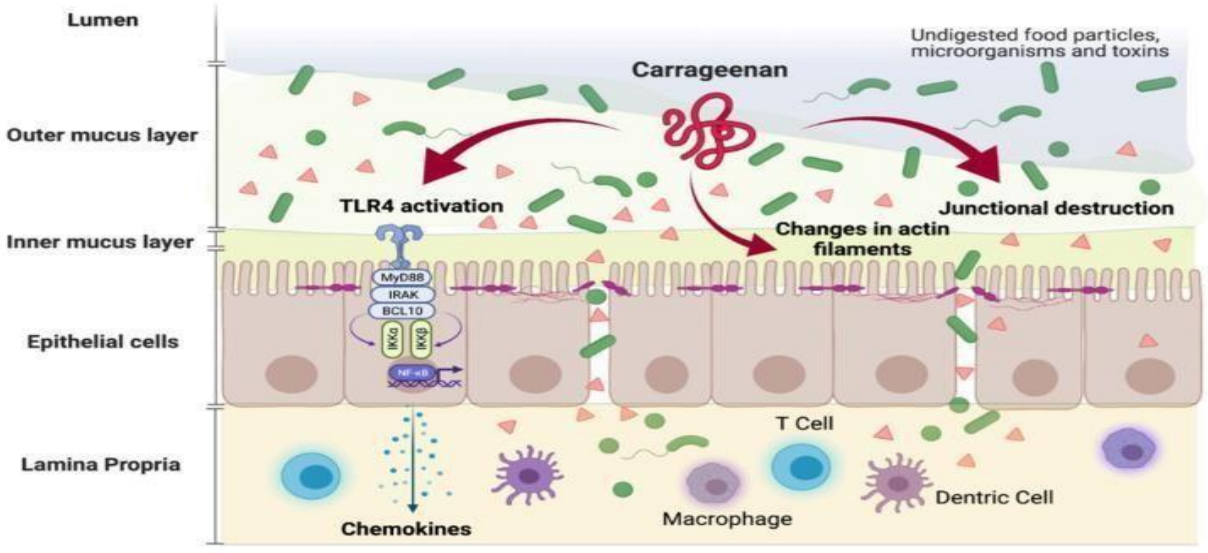



**Figure 15 :**La carraghénane déclenche l'activation du système immunitaire et le développement d'une inflammation(Borsani et al., 2021).

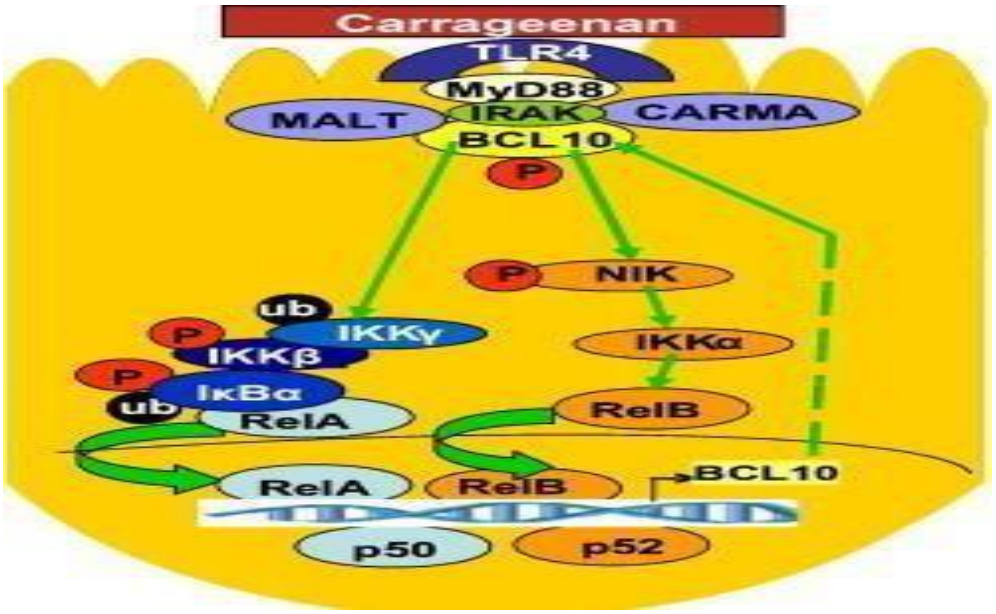



**Figure 16 :** Illustration schématique des voies de signalisation inflammatoires stimulées par la carraghénane dans les colonocytes humains (Borthakur et al., 2012).

Le carraghénane, par l'intermédiaire de TLR4 et de BCL10, entraîne-la translocation/activation nucléaire de NF-κB, RelA et RelB. À leur tour, ces facteurs nucléaires se lient à l'élément de liaison putatif de NF-κB dans le promoteur de BCL10, stimulant l'augmentation de l'expression de BCL10, ce qui entraîne à nouveau une augmentation de la translocation/activation nucléairede NF-κB par le biais d'effets sur le signalosome IKK.

### 1.8 La phytothérapie

Depuis l'Antiquité, les gens ont utilisé les plantes à leur disposition pour se soigner (Iserin P.)Actuellement, les substances actives présentes dans les plantes jouent un rôle crucial dans de nombreux médicaments et produits de soins (Hans, 2007). En effet, parmi les 300 000 espèces végétales recensées sur la planète, plus de 200 000 espèces se trouvent dans les pays tropicaux d'Afrique et possèdent des propriétés médicinales (NECIB et al, 2017).

**8.1 Définition**

De l'origine grecque, « phyton » signifie plante et « therapein » signifie soigner, L'utilisation deplantes à des fins thérapeutiques est connue sous le nom de phytothérapie (Jorite et al, 2015)

Ainsi, la phytothérapie est une méthode de traitement utilisant des plantes, des parties de plantes etdes préparations à base de plantes pour traiter certains problèmes fonctionnels et états

Pathologiques. C’est une médecine traditionnelle basée sur un savoir empirique enrichi au fil des générations. C'est ce qu'on appelle la phytothérapie traditionnelle, qui est encore largement utilisée dans certains countries qui continuent d'utiliser les méthodes de leurs ancêtres (Jorite, et 2015).

### 8.2 Les bénéfices de la phytothérapie

Malgré les avancées considérables de la médecine moderne, la phytothérapie présente de nombreux avantages. Aujourd'hui, les traitements à base de plantes sont de plus en plus populaires en raison de la diminution de l'efficacité des médicaments. De plus, les effets secondaires liés aux médicaments suscitent des inquiétudes chez les utilisateurs.

L'un des principaux atouts de la phytothérapie réside dans la bonne tolérance des plantes, à condition qu'elles soient utilisées à des doses appropriées. Les effets secondaires sont généralement mieux connus que ceux des composés de synthèse.

En règle générale, les plantes médicinales couramment utilisées ne provoquent que très peu d'effets indésirables. De plus, leur utilisation est simple et peut se faire à domicile, et les effetsrecherchés se manifestent généralement rapidement (NECIB et al, 2017).

### 8.3 Les désavantages et les risques associés à la phytothérapie

Il convient de noter que certaines plantes peuvent être dangereuses, voire entraîner la mort, maiselles ne seront jamais prescrites, même à des doses minimes. Parmi les risques associés à cette pratique, on peut mentionner : le surdosage, les allergies, les contaminations par divers toxiques tels que les métaux lourds et les micro-organismes, la présence de substances allopathiques dans les préparations, les interactions avec d'autres plantes ou traitements, en particulier allopathiques, et les modifications des doses absorbées.

### 8.4 Les plantes médicinales

Les drogues végétales dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses sont appelées plantes médicinales. Ils proviennent soit de plantes entières, soit de parties de plantes telles que les feuilles, les pédoncules, les bourgeons, les fleurs, les racines et les tubercules. Lesherbes simples, les préparations traditionnelles, les mélanges d’herbes différentes et l’ajout d’un deces trois types de préparation à une médecine occidentale active sont tous inclus (Farnsworthet al.,1985).

### 8.4.1Les composés naturels biologiquement actifs (NBC)

Les composés naturels biologiquement actifs (NBC) sont un groupe de composés organiques qui sont synthétisés via un certain nombre de voies de biosynthèse qui fonctionnent dans le fonctionnent dans le métabolisme primaire et secondaire d'un organisme. (Srivastava et al., 2021).

**a) Importance des NBCs**

En médecine traditionnelle, les métabolites secondaires sont utilisés depuis des siècles en raison de leurs importantes activités pharmacologiques. Aujourd'hui, ils sont connus pour être des composants importants des produits de l'industrie pharmaceutique tels que les produits pharmaceutiques, les cosmétiques, les produits chimiques de pointe ou les nutraceutiques. (Srivastava et al., 2021).

En fait, les plantes ont développé des voies biochimiques pour synthétiser des composés qui peuvent guérir de nombreuses maladies, comme les antimicrobiens, les agents anticancéreux, les antipaludéens et les analgésiques. La plupart des plantes produisent des flavonoïdes qui les protègent des dommages causés par les ultraviolets (UV) ; plus les plantes sont exposées à la lumière UV, plus elles produisent de flavonoïdes (Srivastava et al., 2021) .

**Méthodes classiques d'extraction des NBC**

La récupération optimale du CNB à partir de matériel végétal dépend principalement de la sélection correcte et de l'optimisation du processus d'extraction. Dans les études qualitatives et quantitatives de CNB, la méthode d'extraction joue un rôle important et constitue la première étape pour influencer les résultats finaux. L'étape d'extraction est la partie la plus critique et sasélection est généralement ignorée par les chercheurs non formés. Cependant, un chimiste analytique estime que la technique de préparation des échantillons représente les deux tiers de l'effort. Le terme « extrait » est utilisé pour diverses catégories de formulation appelées infusions, décoctions, teintures, extraits liquides, extraits de comprimés (semi-solides) etextraits bruts. Ces préparations sont utilisées dans le traitement de diverses maladies. L'objectif principal est d'optimiser la préparation/extraction d'échantillons à partir de biomatériaux est derécupérer les NBC thérapeutiquement actifs optimaux et d'éliminer les fractions inactives en choisissant le solvant approprié (Srivastava et al., 2021).

**Macération**

La macération ou Le trempage est depuis longtemps une technique populaire et peu coûteuse pour fabriquer des toniques maisons. De plus, cette technique a été utilisée pour extraire des huiles essentielles et des composés actifs de matériel végétal. Généralement, le processus de macération comprend plusieurs étapes d'extraction. Les médicaments bruts entiers ou grossièrement broyés sont broyés pour augmenter la surface de mélange du matériau en poudre avec le solvant. Les médicaments bruts entiers ou grossièrement broyés sont broyés pour augmenter la surface de mélange du matériau en poudre avec le solvant. Le processus se dérouledans un récipient fermé auquel un solvant approprié (solvant) est ajouté. Le solvant est ensuite filtré et le résidu solide du processus d'extraction, appelé marc, est pressé pour récupérer une quantité optimale de solution occluse. Le liquide de presse résultant est mélangé avec un solvantfiltré et les substances indésirables sont séparées par filtration. L'agitation fréquente pendant la macération a deux objectifs : (1) facilite la diffusion et (2) séparela solution concentrée de la surface de l'échantillon en ajoutant du solvant frais à la solution pour augmenter le rendement d'extraction (Srivastava et al., 2021).

**a). Les polyphénols**

Les polyphénols sont des métabolites secondaires végétaux ou des produits naturels non nutritifs présents dans les fruits, les graines et les légumes. Ils sont courants dans le règne végétal et constituent une large classe de métabolites bioactifs produits par métabolisme secondaire. La plupart des polyphénols sont dérivés de la l-phénylalanine via la voie des phénylpropanoïdes. Ilsse caractérisent par la présence d'un ou plusieurs groupements phénoliques aux structures très diverses, dont les flavonoïdes, les acides phénoliques, les lignanes, les stilbènes, les tanins et lescoumarines sont les principaux types structuraux de polyphénols, ils ont des bénéfices pour la santé. Leurs effets antioxydants sont renforcés dans la prévention et le traitement de diverses maladies, notamment contre le stress oxydatif, le cancer, les maladies cardiovasculaires, inflammatoires, neurodégénératives et dégénératives liées à l'âge. Ils ont un large éventail d'utilisations en tant que produits pharmaceutiques, compléments alimentaires et additifs cosmétiques (Riaz et al., 2023).

**b) Les flavonoïdes**

Les flavonoïdes sont des polyphénols omniprésents que l'on trouve principalement dans les aliments et les boissons à base de plantes. On les trouve couramment dans les raisins, les cerises, les baies, les prunes et les canneberges. Plus de 8000 flavonoïdes ont été identifiés. Les deux principales classes de flavonoïdes sont les anthocyanes et les anthoxanthines. Les anthocyanes, qui sont des molécules incolores classées comme flavones, isoflavones, Flavanols et Flavanones, sont responsables de la couleur des plantes et des fruits. Les anthocyanes, le kaempférol, l'hespéridine, la naringénine, la myricétine, et la quercétine sont les principaux flavonoïdes qui ont des effets spécifiques sur la santé humaine en raison de leurs activités biologiques. Les

Flavonoïdes ont une activité anticancéreuse et le potentiel de prévenir les dommages cellulaires causés par les processus oxydatifs. Ces composés ont été rapportés comme immunomodulateurs avec des effets bénéfiques sur le système immunitaire (Riaz et al.,2023).

**b) Terpènes**

Les terpènes, également appelés terpénoïdes ou isoprénoïdes, constituent la plus grande classe de produits naturels, avec plus de 55 000 composés connus. Ces produits chimiques constituent le métabolisme secondaire des espèces végétales et animales et sont produits à partir d'unités d'isoprène C5 reliées tête-bêche par le mévalonate.

Les terpènes sont largement utilisés dans l'industrie comme parfums, parfums et agents aromatisants, ainsi que dans les parfums, les cosmétiques et les additifs alimentaires. Ce sont les principes actifs des médicaments de l'industrie pharmaceutique. Les applications thérapeutiques des alcaloïdes suscitent un intérêt croissant, parmi lesquels les antipaludéens (artémisinines) et les anticancéreux (paclitaxel) sont deux terpénoïdes bien connus(Riaz et al., 2023a).

**c) Les tanins**

Selon la définition classique de Bate-Smith, les tanins sont un groupe de métabolites secondairesvégétaux qui ont la capacité de tanner ou de transformer la peau animale en cuir (Sieniawska andBaj, 2017), ils sont des composés complexes pouvant être solubles dans l'eauou l'alcool. Ils sontprésents en quantité importante dans de nombreuses plantes médicinales etsont souvent très amers. Ils appartiennent aux polyphénols (Wollgast and Anklam, 2000) possédant diverses bioactivités in vitro, parmi lesquelles les propriétés antioxydantes et antimicrobiennes

ont été lesplus étudiées. Les tanins sont connus pour inhiber la peroxydationdes lipides et pour avoir la capacité de piéger les radicaux libres qui sont importants dans les états Pro oxydants cellulaires (Sieniawska and Baj, 2017).

**Composés phytobioactifs et leurs mécanismes d'action**

| Composé bioactifs | Activités bio pharmacologiques | Mécanisme d'action | Références |
|---|---|---|---|
| **Polyphénols** | Prévenir la cancérogenèse, ce qui entraîne une diminution de l'incidence de certainscancers | Inhibe l'activation de NF-κB et l'expression de COX2, éliminent l'excès de radicaux libres (ROS) | (Riaz et al., 2023b) |
| **Flavonoïdes** | Inhibition de la croissance tumorale,anti prolifération, apoptose et anti angiogenèse | Activation de la caspase- 3/9, suppression de Bax, Akt/PI3K/MAPK, VEGFA, cycline D1, PCNA, Bcl-2 et EGFR | (Riaz et al., 2023a) |
| **Terpènes** | Activité anticancéreuse | Inhibe la prolifération cellulaire, la migration et l'angiogenèse (inhibition des voies de signalisation Src/FAK/ERK et PI3K/Akt). | (Riaz et al., 2023a) |
| **Tanins** | Antioxydant, anti Inflammatoire, antidiabétique, cardioprotecteur, Antimicrobien, antifongique, Anti diarrhéique | Une diminution ou une inhibition des biomarqueurs (ROS, CAT, SOD) augmentation ou une promotion du glutathion réduit (GSH) | (Fraga-Corral et al., 2021) |

### 8.7 Les plantes utilisées

#### 8.7.1 Thapsia garganica

Thapsia L. est un genre de plantes vivaces herbacées de la famille des Ombellifères. L'abondancede métabolites secondaires dans les plantes Ombellifères les rend populaires à des fins médicinales, et il existe un intérêt croissant pour leurs activités biologiques. La thapsigargicine, la thapsiagargine, les thapsivillosines (CE, I, J et L) et le notrilobolide sont les principaux composés bioactifs synthétisés par Thapsia garganica L(Jmii et al., 2020).

La découverte de la thapsigargin et de ses propriétés en pharmacie a donné lieu à de nombreusespublications sur la chimie de la thapsie. Des lipides liés et des phényl propanoïde cytotoxiques ont été détectés dans les fruits des plantes collectées à Ibiza, des flavonoïdes antioxydants dans les parties aériennes de la population algérienne, et des coumarines dans les racines des plantes collectées en Libye. En outre, les recherches phytochimiques antérieures sur

T. garganica ont mis en évidence la présence de nombreux ses qui terpénoïdes ayant des propriétésbiologiques très intéressantes (Jmii et al., 2020).

T. garganica a fait l'objet d'une attention considérable en raison de sa richesse en métabolites secondaires, de ses propriétés médicales et de son potentiel en tant que plante ombellifère utile (Jmii et al., 2020).

**Thapsia :** tiré de l’ile de Thapsos où elle a été découverte pour la première fois.

**Garganica :** épithète donnée par rapport au nom d’une montagne en Italie : Gargano, où elle se trouve en abondance (anonyme).



**Figure 17 : Photographie (A)** et dessin représentatif **(B)** de Thapsia garganica L. (A)John Sibthorp,1787,Flora (B)(peganum,2020).

**8.7.2Activité biologique de t. garganica**

Différents composés phytochimiques actifs ont été trouvés dans les extraits de plantes tels que les saponines, les terpénoïdes, les flavonoïdes, les tanins et les stéroïdes, ce qui pourrait expliquerl'activité biologique des extraits connus pour avoir une activité anti-inflammatoire. Par conséquent, les extraits de T. garganica sont capables de réduire la libération de la douleuret des médiateurs inflammatoires. Il a également été démontré que cet extrait a une activité antioxydante extrêmement élevée (Bouimeja et al.,2018).

**8.7.3 Le pin d'Alep**

Pinus halepensis est un arbre forestier de type résine avec une hauteur de 20 à 30 m, et Son tronc est un rebond. La vie de cet arbre ne dépasse pas 150. Son écorce est une fissure en argentlisse, quidevient douce à mesure qu'il grandit. Ses branches sont vertes, puis elles deviennent gris clair à mesure qu'ils poussent. Ses bourgeons sont des échelles brunes, implicites, aiguës. ("Hammami Ferroudja & Talbi Katia.pdf," n.d.) .On trouve plusieurs appellations selon les pays**. En France** : lepin d'Alep est appelé pin de Jérusalem ou pin blanc, **En pays Arabes** : Sanawbar Halabi, En **Angleterre** : Jerusalem pine ; Aleppo pine, En Berbère : Tayada, En Espagnol : Pincarrasco, Pinoblanquillo, Pin bord, Pi blanc ("Hammami et al, 2022).

**a) En Algérie**

En Algérie, le pin d'Alep couvre environ 1 1 585 333 ha de terres, soit environ 35 pour cent de la superficie des arbres. L'arbre est assez commun à la fois à l'est et à l'ouest, tout en traversant le centre. Dans la région orientale, il s'est développé dans les forêts de Tébessa et des monts des Aurès.Dans la région centrale, il est situé dans Forêt d'Ouarsenis. A l'Ouest il est bien représenté à : Mascara, Sidi Bel Abbes, les montagnes boisées de Saïda et l'Atlas saharien dans les forêts des Monts Ouled Nail, près de Djelfa et Djebel Amour, près d'Aflou (Lakreb etal.,2022).



**Figure 18 :** le pin d'Alep

### a) Résine de Pinus halepensis

La résine est le principal produit de cette espèce c'est une substance riche en cannabinoides et terpènes. Elle s'écoule d'abord fluide, puis se concrète en s'oxydant en masses solides cassantes jaunâtres et translucides insolubles dans l'eau mais solubles dans l'alcool, fusibles mais non volatiles (Meryem and Katia,2017.)



**Figure 19 :** La résine de pin d'Alep

### 8.7.4 Usage traditionnel de la résine de pin d'Alep

La résine de l'espèce d'arbre Pinus halepensis est connue pour ses propriétés dans la médecine

traditionnelle algérienne comme antiseptique puissant aux propriétés rafraîchissantes. Mélangeravec de l'huile d'olive ou du miel pour usage externe et appliquer sur la poitrine, le dos ou les zones touchées pour prévenir et traiter les maladies infectieuses respiratoires et pulmonaires, lagrippe, la sinusite, les rhumatismes et les infections fongiques. En usage interne, la résine est couramment administrée sous forme de poudre avec du miel ou liquide avec de l'huile d'olive une fois par jour pour le traitement des affections respiratoires (Boulâacheb, 2010).

**8.8 Huile d'olive et les maladies intestinales inflammatoires**

Un nombre croissant de groupes de recherche s'efforcent de déterminer les effets positifs potentielsde l'huile d'olive et de ses composants sur les MII. Ces biophénols qui sont présents à des concentrations élevées dans l'intestin, exercent des effets antioxydants directs tout en régulant l'homéostasie épithéliale intestinale grâce à des effets positifs sur l'inflammation et le microbiote intestinal. Il a également diminué l'expression des médiateurs pro-inflammatoires (IL-1β, TNF-α et iNOS) et a amélioré la barrière épithéliale intestinale en restaurant l'expression de ZO-1, MUC-2 et TFF-3 ; Ces effets ont été démontrés dans un modèle ex vivo de patients atteints de la maladie cœliaque, où l'extrait d'olive a réduit la production de médiateurs pro- inflammatoires (IL-1β, IL-6, IL-8 et TNF-α)., (Vrdoljak et al., 2022).

Par conséquent, étant donné qu'un plus grand nombre de ces polyphénols bioactifs sont présentsdans le tractus gastro-intestinal, on peut s'attendre à ce qu'ils aient un effet local plus important et offrent ainsi un avantage significatif dans la lutte contre l'inflammation intestinale Telle qu'elleest présente dans les MII (Vrdoljak et al., 2022).

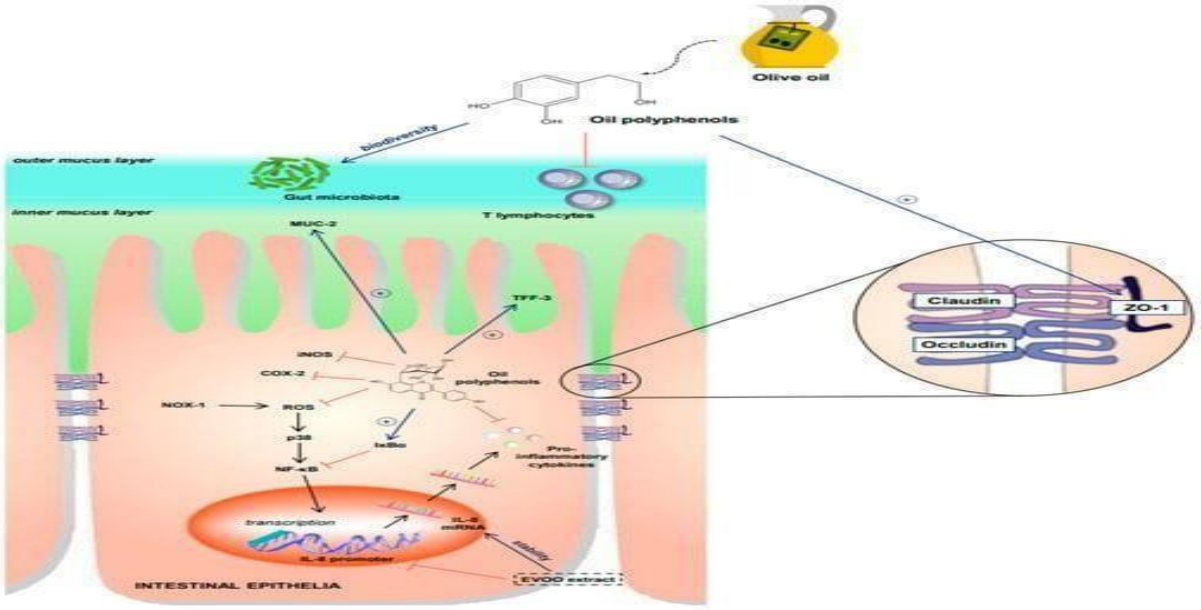


**Figure 20 :** Effets des polyphénols de l'huile d'olive sur l'homéostasie intestinale démontrés pardes études in vitro. Abréviations : ROS : espèces réactives de l'oxygène, IκBα : inhibiteur de laκappa Bα, iNOS : synthétase inductible de l'oxyde nitrique, IL-8 : interleukine 8, COX 2 : cyclooxygénase 2, ZO-1 : zonula occludes protéinés 1, MUC-2 : mucine 2, TFF-3 : intestinal trefoil factor (Vrdoljak et al., 2022).

### 8.9 Les polyphénols et l'inflammation

Les polyphénols retardent l'inflammation et restaurent l'homéostasie redox de l'intestin en régulant le microbiote. L'intervention des polyphénols augmente la diversité du microbiote intestinal, ce qui est essentiel pour maintenir l'intensité de la barrière muqueuse intestinale, favorisant ainsi la défense antioxydante par l'activation de Nrf2, l'augmentation de la teneur en SOD et GSH et l'affaiblissement de l'activité de NF-κB. Dans ce processus, le métabolite SCFAdu microbiote intestinal aide à la différenciation des cellules Treg, contrecarrant l'inflammation excessive causée par l'activation des cellules T effectrices (Li et al., 2023).

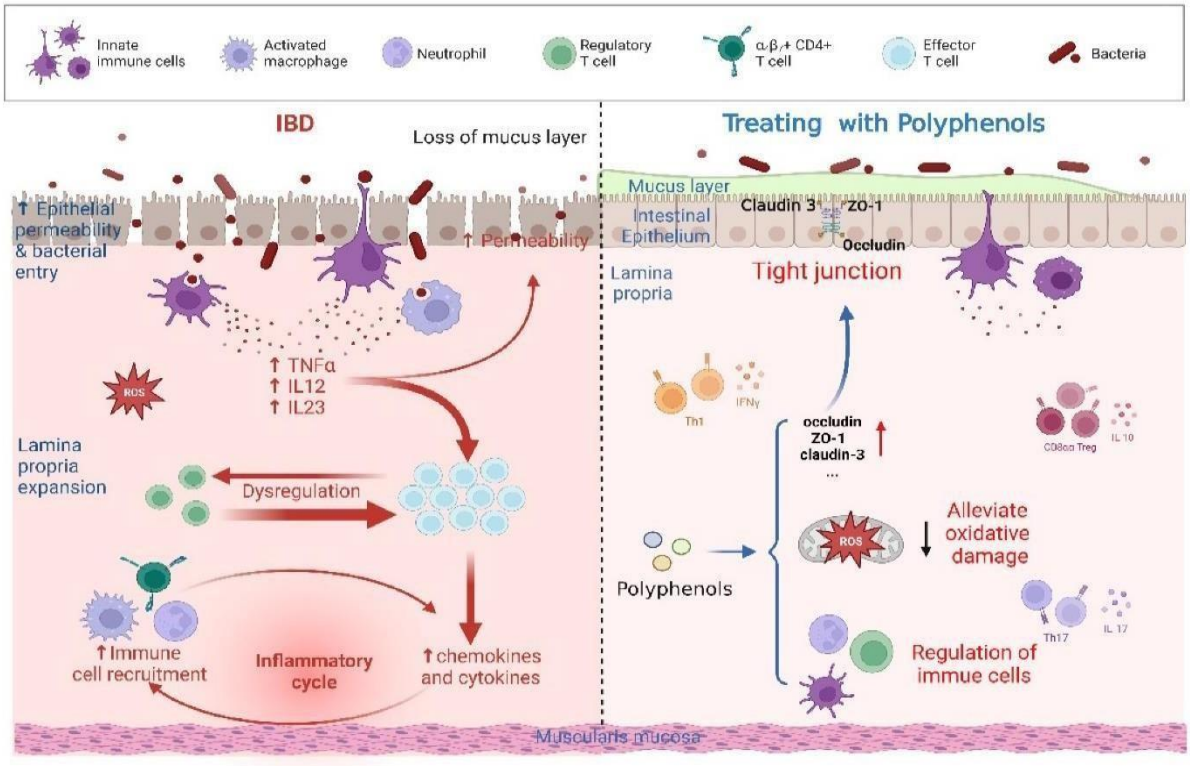
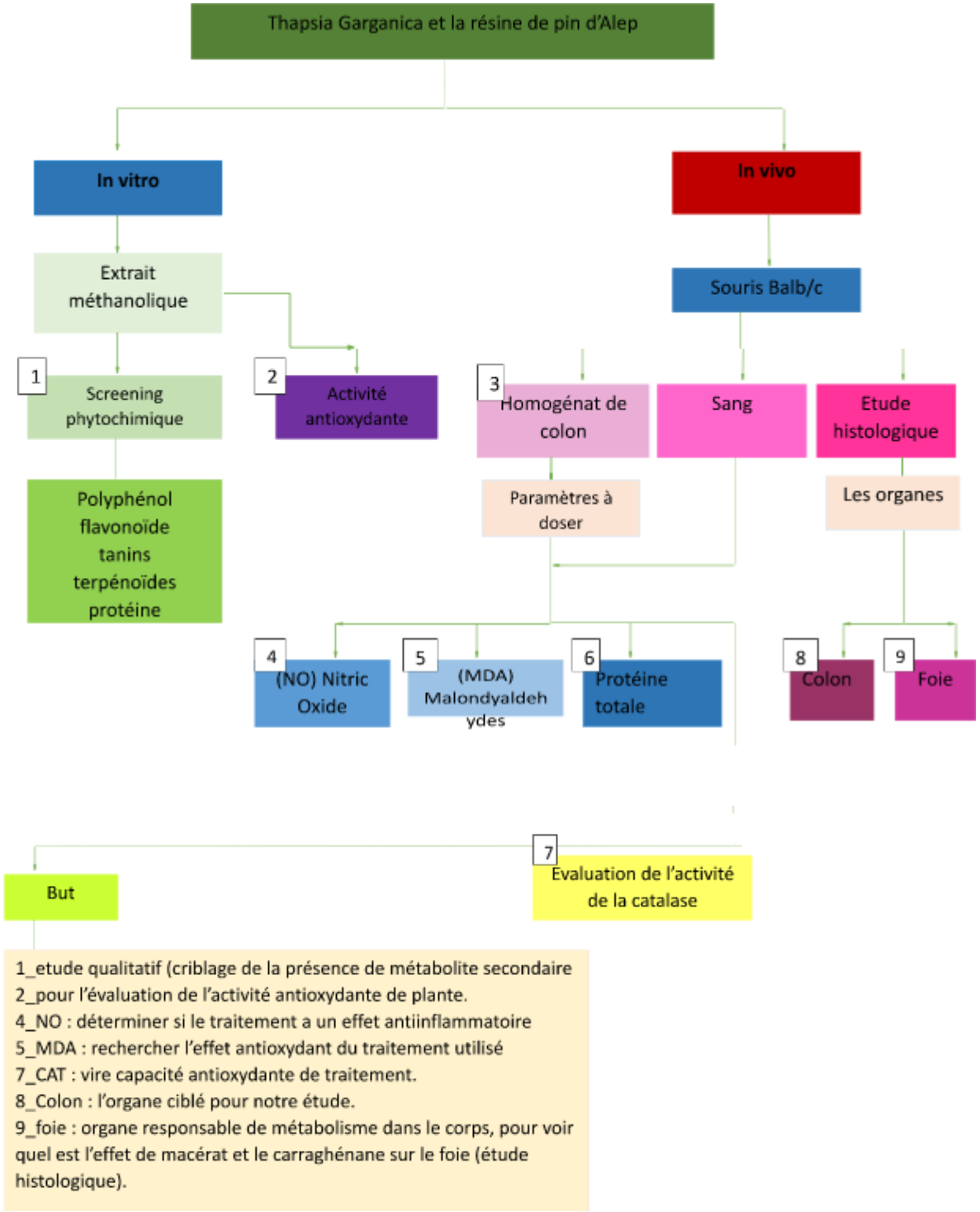



**Figure 21** : les polyphénols et l'inflammation intestinales (Li et al.,2023).

# Matériels et méthodes

Study design



## II. PARTIE 02 : MATERIEL ET METHODESII.

### 1. Présentation de l'étude expérimentale

L'objectif de ce chapitre est de présenter en détail les méthodes utilisées et les différents modes opératoires suivis pour la caractérisation des tests phytochimiques, et les tests immunologiques consacrés pour l'étude in-vivo sur un modèle murin, souris se souche Balb/c provenant d'institutpasteur d'Alger. Pour ce faire, nous avons évalué les principaux marqueurs du stress oxydatif (lesprotéines totales, MDA (Malondyaldehydes, catalase) et celui caractérisant la réaction inflammatoire et le burst respiratoire (le Monoxyde d'azote, NO) ; afin de connaitre l'effet du macérât tester sur les souris sur l'état inflammatoire colique induit par le carraghénane.

L'ensemble des expériences et des essais de préparation ont été réalisées au niveau du laboratoire de recherche de biologie et pharmacologique et expérimentale de la faculté des sciences à l'Université de Médéa.

### 2. Récolte de matériel végétal

La plante Thapsia Garganica était récoltée la période de floraison le mois de Mars de la région de Berrouaghia. La résine de pin d'Alep était récoltée de la région de Berrouaghia Cherata, wilaya de Médéa. Dans cette étude la partie souterraine (racines) et la résine de pin d'Alep sont ciblée dans cette étude.



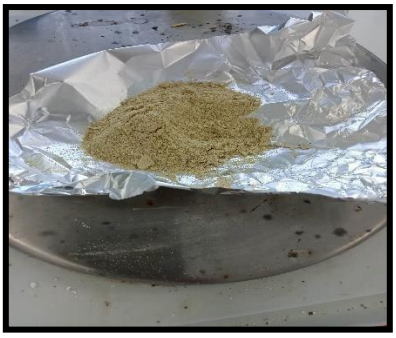


**Figure 22 :** Thapsia Garganica et résine de pin d'Alep.

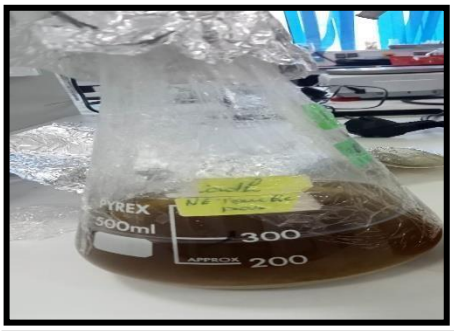
Les deux sont séchées à l'abri de la lumière pendant un mois. Une fois séchée le matériel végétal aété broyée dans un broyeur jusqu'à l'obtention d'une poudre, puis conservé dans des flacons, bien fermés à l'abri de la lumière, de L'humidité et de la chaleur jusqu'à son utilisation.

### 3. Préparation d'extrait méthanoïque (MeOH)

Pour extraire les polyphénols totaux (PPT), la méthode utilisée c'était macération avec le solvantorganiques le méthanol. Pour obtenir l'extrait total, nous avons ajouté 30g de poudre à 300 ml de méthanol, puis nous avons agité le mélange de manière continue pendant 24 heures à températureambiante. Ensuite, nous avons filtré la suspension avec l'appareil de filtration sous vide. Le filtrat obtenu a ensuite été évaporés avec le rota-vapeur.



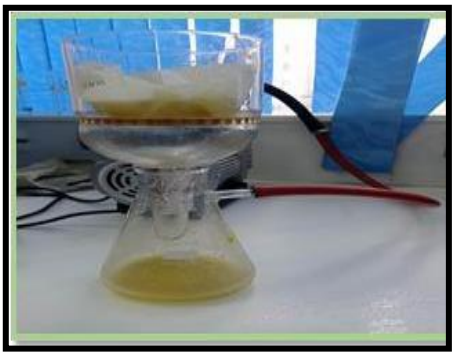
**30 g de poudre végétale**



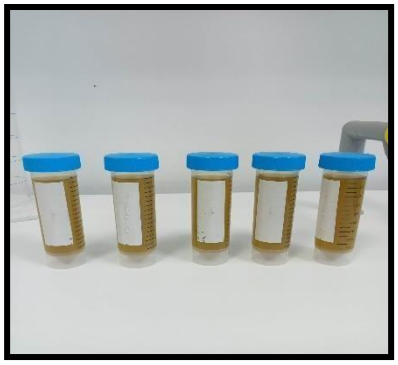

**Erlenmeyer contenant 30g de poudre végétale + 300ml de méthanol**



**Agitation continue 24H**



**Filtration de la suspension obtenue à l'aide d'appareil de filtration sous vide**



**Extrait alcoolique de la résine de pin d'Alep et thapsia garganica**



**Évaporation de méthanol**

**Figure24 :** procédés d'extraction d'extrait de la résine de pin d'Alep et thapsia garganica.

**4. Rendement d'extraction**

Une première étape essentielle consiste à quantifier le rendement d'extraction d'extrait brut issu dela résine de pin d'Alep et thapsia garganica, obtenu par la technique de macération.

Le poids de l'extrait sec est déterminé en calculant la différence entre le poids d'un ballon plein (après évaporation) et le poids d'un ballon vide (avant le transfert du filtrat à évaporer), comme indiqué par **référence.**

Le rendement (%) est calculé en utilisant la formule suivante : ((Masse de ballon après l'évaporation (m1) _ masse de ballon avant l'évaporation (m0)/masse de la poudre végétale. **m0=435,74 m1=448,41**

**R= (13,67/30) *100=45,56**

**5. Criblage de matériel végétal**

L'analyse phytochimique constitue une première étape dans la recherche de nouvelles molécules d'origine végétale possédant des propriétés biologiques et thérapeutiques. Les tests phytochimiques reposent sur des essais de solubilité des composants présents dans la plante en fonction de solvants organiques de polarités variées, ainsi que sur des réactions de coloration spécifique et de précipitation. Les résultats qualitatifs obtenus sont ensuite classifiés enplusieurs catégories :

- **Réaction très positive +++ : Présence confirmée.**
- **Réaction positive ++ : présence m**
- **Réaction positive ++ : présence m**
- **Réaction plus au moins positive + : présence en tant que trace.**
- **Réaction négative -**

Ces tests phytochimiques sont utilisés afin de détecter les métabolites secondaires présents dans la plante. Ils sont réalisés en analysant l'extrait végétal sous forme de poudre (Nawel et al.2021.)

**a. Test du polyphénol principe**

0,1g d'extrait a été dissout dans 3 ml de méthanol et 5 gouttes de FeCl3 à 2 % y ont étéajoutées. L'apparition de la couleur bleu verdâtre signifie la présence des composés phénoliques (Goudjil,2016)

**c- Test des flavonoïdes**

**Principe**

Le test consiste à ajouter à 0.5 ml de macérât à une solution de NAOH (10%) et laisser agir 3minutes, l'apparition d'une couleur jaune intense signifie la présence de flavonoïde.

**c. Test de tannins**

**Principe**

La détection des tanins est réalisée en ajoutant 1 ml d'extrait à 1 ml d'eau distillée, puis en ajoutant 2 à 3 gouttes de solution de FeCl3. Une coloration bleu-noir indique la présence de tanins galliques, tandis qu'une coloration vert-noir indique la présence de tanins catéchiques ((Douhou et al & Diallo et al)

**d. Test de Terpénoïdes**

**Principe**

Ce test consiste à ajouter 0.5 ml de macérât avec 1 ml de CHCL3 et quelques gouttes d'acide sulfurique concentré.

La présence de terpénoïdes est confirmée par l'apparition d'une interface brune.

**d. Test des protéines**

**Principe**

1 ml de macérât été additionné a 5ml de solution A (98 ml de carbonate de sodium (NA2CO3) à 2 % dans hydroxyde de sodium (NAOH) 0.1 N, 1ml de sulfate decuivre à 1 et1ml de tartrate double de potassium sodium). Après avoir agité et laisser au repos pendant 10 min .0 ,5 de réactif de folin ont été ajoutés. Le mélange a été ensuite agit énergétiquement puis laisser reposer pendant 30 Min. La présence de protéines a été indiquée par l'apparition d'une couleur bleue.

**6.Évaluation de l'activité antioxydante**

**Test du pouvoir anti radicalaire (Piégeage du radical libre DPPH)**
**Principe**

Le DPPH est un radical libre violet stable en solution, qui présente une absorbance caractéristique entre 512 et 517 nm. Lorsqu'il est réduit en diphényle picryl-hydrazine (jaune) par un composé ayant des propriétés anti radicalaires, sa couleur violette disparaît rapidement, entraînant une décoloration. L'intensité de la couleur est inversement proportionnelle à la capacité des antioxydants présents dans l'échantillon à donner des protons (Sanchez-Moren

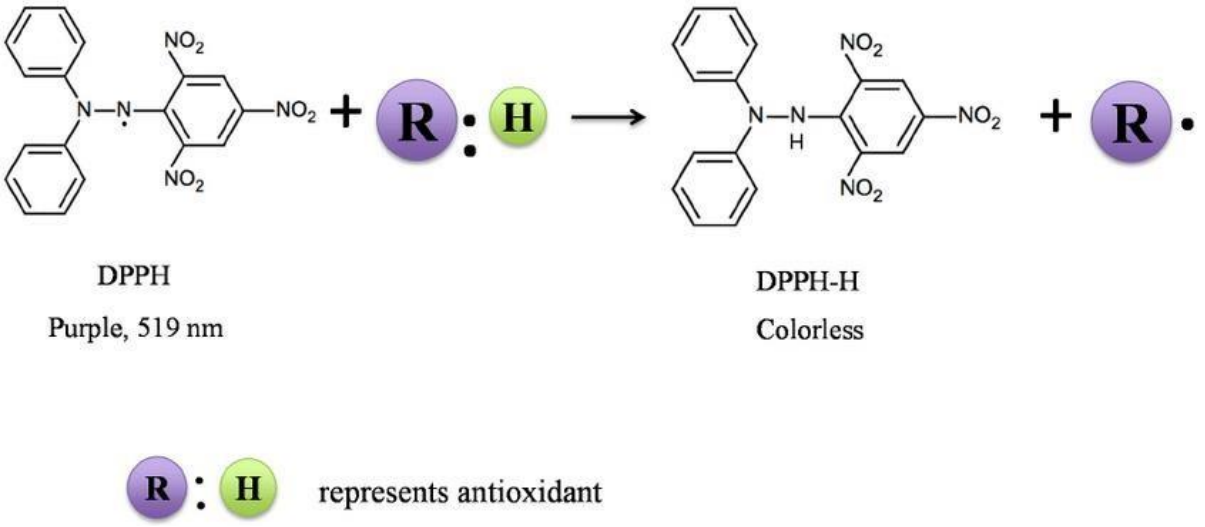



**Figure 23**: Mécanisme réactionnel du test DPPH• entre l'espèce radicalaire DPPH• et un antioxydant (RH) (Goudjil,2016)

## 7.Étude in vivo

### 7.1Matériel biologique

28 souris ont été recrutées dans cette étude. Nous avons utilisé comme modèle expérimental des souris mâles de souche BALB/c du même âge (01 mois) d'un poids moyen de ±24 g provenant de l'Institut Pasteur d'Alger.

Les souris ont été soumises à un protocole d'élevage conventionné, au sein de l'animalerie de la faculté des sciences - Complexe annexe au laboratoire de recherche scientifique (Biologie et Pharmacologie expérimentales), Université de Médéa.

Les animaux ont été soumis à une étude transversale cas/témoins sur quatre semaines. A la fin dechaque semaine, 5 souris de chaque lot ont été sacrifiés**.**

### 7.1.2 Conditions d'élevage

L'élevage des souris est effectué à l'aide de l'administration de granulés (4 g par souris par jour),en respectant les normes de température ambiante (22 ± 2) °C, ainsi que le cycle de lumière/obscurité de 12/12h adéquat à leur horloge biologique. Pour se faire, des cages traditionnelles recouvertes d'une litière composée de sciure de bois, de mangeoires et debiberons, a été utilisée. Les souris ont bénéficié d'une période d'adaptation d'une semaine avantd'être soumis aux tests expérimentaux. Toutes les procédures animales ont été approuvées et réalisées conformément aux directives du national Institute de la santé.

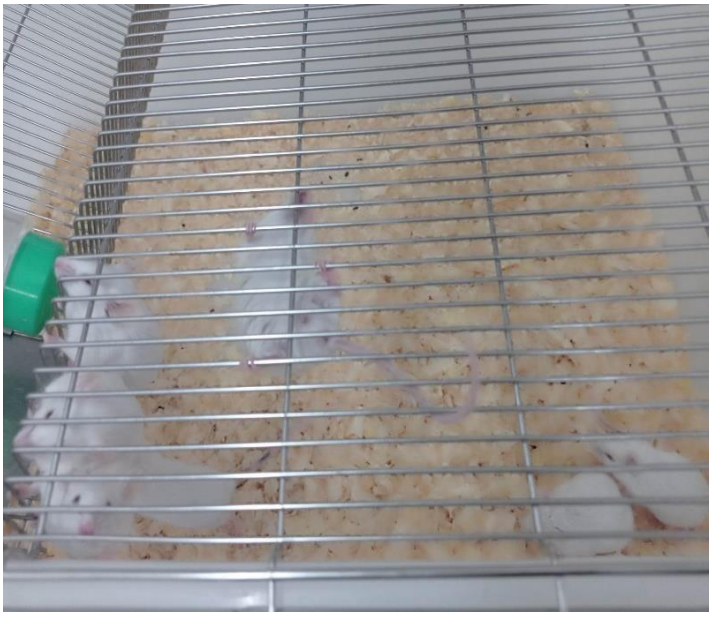


**Figure 24 :** Représentation photographique d'un lot des souris dans une cage conventionnelle.

### 7.1.3 Sacrifice et prélèvement de sang et d'organes

On prend du sang de la veine latérale de la queue à l'exposition de la queue de l'animal à une chaleur légère 37C° on utilise une lampe chauffante, qui facilite le prélèvement sanguin ou L'injection intraveineuse]. À l'aide de tube capillaire à hématocrite on prend du sanget le met dans des tubes à Eppendorf contenant un anticoagulant **Éthylènediaminetétraacétique** « EDTA ».

L'utilisation de l'artère caudale, située au centre de la queue, ventralement, peut faciliter la récolte de l'échantillon sanguin. L'animal est ensuite pesé puis sacrifié.



**Figure 2 5** : Prélèvement sanguin à partir de la queue.

Les souris sont anesthésiées par le chloroforme dans une boîte hermétiquement fermée pendant une à deux minutes, au moment du sacrifice, le sang est collecté dans des tubes secs et d'autres héparines pour des tests ultérieurs.

Le colon est rapidement récupéré ainsi que et le foie ; les deux organes sont conservés dans des flacons contenant le formol dilué (10 %) pour éviter son autolyse.

Deux parties distinctes du côlon sont isolées, afin d'être soumis à comparaison lors de l'étude histologique ; nous citons la partie distale et la partie proximale. La conservation, jusqu'au jourdu test expérimental se fait sur tubes Eppendorfes à l'aide d'eau saline, à température allant à

-20°C.

Le sang collecté est centrifugé à 1000 rpm pendant 15 minutes, le plasma obtenu est conservé à une température de -20°C pour jusqu'au jour des dosages biologiques.



**Figure 26:** la dissection de la Souris

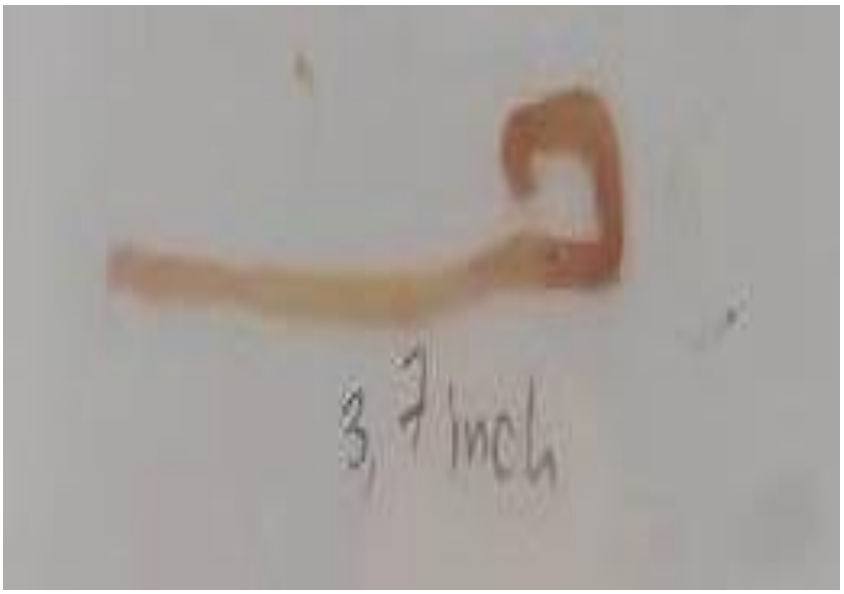



**Figure 27 :** Mise en évidence du côlon après le lavage

### 7.1.4 Préparation de l'homogénat

On fait sortir les échantillons à température ambiante, du congélateur pendant un bon moment jusqu'à ce qu'ils soient complètement décongelés avant de pouvoir les manipuler.

On retire le côlon à l'aide d'une pince en la plaçant sur du papier pour éliminer L'excès d'eau, il faut ensuite la peser et remettre dans les flacons appropriés.

Après cela, nous passons à l'étape de broyage, en utilisant l'homogénéisateur (une minute pour chaque échantillon), et en ajoutant l'eau saline en fonction du poids du côlon [pour chaque 0.1 mg on ajoute 1 ml d'eau saline].

On procède ensuite à une centrifugation pendant 15 min et 10000 rpm pour recueillir le surnageant, et les remettre au réfrigérateur pour une utilisation ultérieure.

### 7 .1.5 Méthodes expérimentales

#### a. Préparation de solution de Carraghénane

On dissout 1g de k-carraghénane dans 100 ml d'eau distillée, puis on agite avec un agitateur pendant une heure (la solution doit être préparée une nuit à l'avance).

#### b. Préparation du macérât

On additionne à 2 g de poudre de racine de Thapsia Garganica 2 g de poudre de résine de pin

D'Alep, puis on complète jusqu'à 100 ml, avec de l'huile d'olive dans un flacon.

On conserve le macérât à l'abri de lumière pendant 10 jours avant la filtration et l'utilisation.

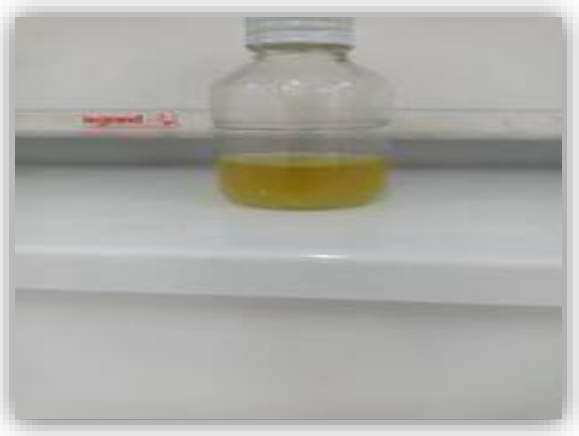


**Figure 28** : le macérât obtenu après 10jours

### 7.1.6 Répartition des souris

Les souris ont été réparties en quatre lots comparables (matchés) pour le poids, l'âge et le sexe. Un groupe a été sacrifié après 3 semaines et l'autre après 6 semaines de gavage.

- **Lot 1 :** lot témoin négatif, dont les souris ont reçu un volume de 0,2 ml de solution PBS par gavage gastrique une fois par jour (la dose de solution donnée était liée au poids de la souris pour chaque 20 à25g 0 ,2ml).
- **Lot 2 :** lot positif, les souris ont reçu un volume de 0,2ml à 0,3 ml de solution préparée de carraghénane par gavage gastrique une fois par jour.
- **Lot3 :** les souris ont reçu un volume de 0,2ml à 0,3 ml de macérât par gavage gastrique une fois par jour.
- **Lot 4 :** les souris ont reçu un volume de 0,2 ml à 0,3 ml de solution préparée de carraghénane pendant les trois premiers semaines (2 1jours) puis, ont reçu de 0,2ml à 0,3 ml de macérât par gavage gastrique une fois par jour.

- L'identification individuelle des souris se fait par numérotation au niveau de la queue à l'aide d'un marqueur permanent.

### 7.1.7 Évolution du poids corporel

Le poids corporel de chaque souris a été noté chaque jour durant toute la durée de l'expérimentation. De plus, les souris sont pesées le dernier jour juste avant le sacrifice.

### . 7.1.8 Méthode de Gavage des souris

Tout d'abord, nous utilisons une sonde de gavage appropriée aux souris (acier inoxydable) d'une longueur adaptée à la taille de l'animal.

On injecte par biais d'un seringue adéquate, un volume de 0.2 ml de la solution de carraghénane de 0,2 ml de macérât.

Après avoir tenu l'animal de manière à ce que la tête ne puisse pas bouger pendant la Procédure, nous insérons l'aiguille à côté des dents de devant à un angle de 45° tous en L'insérant doucement le long du palais et en descendant lentement sans forcer. Après gavage des souris, nous retirons délicatement la sonde de gavage

.**Tableau 03** : mise en évidence le protocole suivis pour l'étude

| Les groupes | substance | La durée (jrs) | La dose (ml ) | Voie d'administration |
|---|---|---|---|---|
| **Groupe01 (témoin négatif)** | **PBS** | **21** | **0,2_0, 3** | **Orale Par gavage** |
| **Groupe 02 (témoin positif)** | **carraghenan** | **21** | **0,2_0, 3** | **Orale Par gavage** |
| **Groupe 03** | **Macérât** | **21** | **0,2_0, 3** | **Orale Par gavage** |
| **Groupe 04** | **CGN+macérat** | **21 jours CGN+21 jours de macérât** | **0,2_0, 3** | **Orale Par gavage** |

**Protocoles expérimentaux**

Avant le sacrifice : le sang a été prélevé à partir de la veine latérale de la queue de chaque souris

dans des tubes EDTA, afin de mettre en évidence la formule de numération sanguine (FNS).Parallèlement, un autre volume sanguin intracardiaque a été prélevé dans des tubes secs pour (dosage de Nitric Oxide, et dosage de protéines totales et héparinés pour le dosage de Malondyaldehydes(indice de l'oxydation des lipides),et pour l'évaluation de l'activité de la catalase.

### 7.1.9 Étude histologique

**a- Fixation du côlon et foie :**

Il s'agit d'une étape essentielle dans la préservation des tissus dans un état proche de la vie. La fixation se fait dans du formol à 10% jusqu'au moment de l'analyse histologique, dans le but de conserver les structures histologiques et protéger l'organe de toute autolyse. Le foie de chaque souris est mis dans un pilulier avec un volume de formol 10 fois supérieur à la taille del'organe, et pour le colon on l'étalait sur un support et le mets dans le formol a 10%.

**b_Lavage et Déshydratation**

- Cette étape prépare le tissu pour l'inclusion de paraffine. Pour cela, l'organe est retiré du Pilulier est mis dans 5 bains de lavage d'eau courante pendant 5 minutes chacun, dans le but dele débarrasser de l'excès de formol.

- La déshydratation est réalisée manuellement par une série de bains successifs d'alcool à Concentration croissante (70 %, 90 % et 100 %) pendant 20 minutes chacune afin d'enlever complètement l'eau des tissus.

- Cette étape est suivie d'un bain de Xylène pendant 10 minutes pour éliminer les traces D'alcool absolu.

**Tableau 4:** les étapes de la déshydratation.

| Etape 01 | Etape 02 | Etape03 | Etape 04 | Etape 05 | Etape 06 | Etape 07 |
|---|---|---|---|---|---|---|
| Alcool 70% | Alcool 70% | Alcool 90% | Alcool 90 % | Alcool 100% | Alcool 100% | Xylène |
| 10 min | 10 min | 10 min | 10 min | 15 min | 30 min | 10 min |

**c) Inclusion en paraffine**

En premier lieu l'inclusion se fait en 2 bains de paraffine de T 56c°pendant une heure et demi ensuite les organes imprégnés sont transférer dans des cassettes identifies puis émerger dans la paraffine les blocs sont préparer et conservé au froid +4.

**Tableau 05 :** Les étapes depuis le prélèvement jusqu'à l'obtention du bloc.

| Étapes | Réactifs | Durée |
|---|---|---|
| 1 - Fixation | Formol | 48 h |
| 2 - Déshydratation | Éthanol 70 % | 10 min |
| | Éthanol 90% | 15 min |
| | Éthanol 90% | 15min |
| | Éthanol 100% | 30min |
| | Éthanol 100% | 15 min |
| 3- Imprégnation | Xylène | 10 min |
| 4 -Inclusion | Paraffine | 90 min |
| | Paraffine | 90 min |

**d) Coupe au microtome**.

Nous utilisons un microtome semi-automatique pour réaliser des coupes ultrafines pour L'observation microscopique (microscopie optique).

Nous commençons par couper le bloc de paraffine contenant le tissu en bandes de 5 µm une plaque chauffante à 35° pour assurer une bonne adhérence aux lames de tissus avant la  Les coupes de tissus sont étalées ensuite sur des lames de verre, qui a ensuite été séché sur coloration.




**Figure 29** : Illustration de la méthode Utilisée pour couper des blocs à l'aide d'un microtome automatique.

**Figure 30 :** Illustration de la méthode de fixation des lames

**e)Déparaffinage et réhydratation**

Cette étape sert à enlever la paraffine et de réhydrater l'échantillon, ceci par une série de bains 2 bains de Xylène 10 minutes chacun, suivis de 3 bains d'alcool à concentration décroissante (100%, 96% et 70%) et un bain de rinçage.

**Coloration à l'hématoxyline-éosine**

La coloration permet d'établir un contraste entre les différentes structures cellulaires, nous avons utilisé la technique de l'hématoxyline-éosine.

**L'hématoxyline** est un colorant nucléaire. Il colore notamment les noyaux en bleu/violet.

**L'éosine** est un colorant cytoplasmique. Il colore le cytoplasme en rose et les autres éléments cellulaires basiques en rose/rouge**.**

**Mode opératoire :**

-Un bain d'hématoxyline d'une minute et 30 secondes suivi par un lavage à l'eau de robinet.

Le grossissement, ont utilisant les grossissements 40 et 100 pour l'observation microscopique.

**Tableau 06 :** Protocole de coloration.

| réactif | durée |
|---|---|
| xylène | 10 min |
| xylène | 10 min |
| Alcool 100% | 2 min |
| Alcool95% | 2 min |
| Alcool 70% | 2 min |
| Eau distillée | 2 min |
| hématoxyline | 2 min |
| Eau de robinet | rinçage |
| éosine | 30 secs |
| Eau distillée | rinçage |
| Eau distillée | rinçage |
| Alcool 70%(2bains) | rinçage |
| Alcool 95%( 2 bains) | rinçage |
| Alcool 100%(2bains) | rinçage |

| | |
|---|---|
| **Xylène** | **1 min** |
| **E-kit** | **montage** |

**f) Déshydratation et montage**

- La déshydratation consiste à faire passer les lames dans 3Bains d'alcool à concentration croissante (70 % 96 %, 100 %,) pour 2 minutes chacune suivis d'un bain de Xylène pendant une minute.
- Le montage des coupes entre lames et lamelles a été effectué avec une solution d'adhésion (Eukit) pour être prêtes à être observées au microscope.

**e) Observation microscopique**

La lame a été placée sur la platine de microscope optique. L'observation microscopique débute par la mise en évidence à l'aide du plus faible grossissement puis l'objectif est réglé, pour augmenter le grossissement, en utilisant les grossissements 40 et 100 pour l'observation microscopique.

**8. Paramètres de stress azoté & oxydatif**

**8.1 Dosage du NOx par la méthode de GRIESS**

La quantification du NO est difficile en raison de sa demi-vie très courte (quelques secondes),pour ces raisons la formation de NO dans les milieux biologiques est généralement évaluée indirectement en déterminant la concentration de nitrite (NO2-) et le nitrate (NO3-), qui sont les produits de dégradation oxydative du NO.

**a. Principe**

La détermination de l'oxyde nitrique est effectuée par la méthode GRIESS, qui a été mise en évidence pour la première fois en 1879 et est une méthode simple, rapide et peu coûteuse. La réaction de Griess ne permet que la mesure du nitrite.

**b.but**

Mise en évidence de la capacité antiinflammatoire du macérat.

**c. Protocole**

**Solution01** : 10 g **acide sulfanilamide** dissous dans 100 ml d'**orthodianisine**

**Solution 02** : 0,01 g **éthylène diamine** (NED) dissous dans 100 ml **d'eau distillé**

**Échantillon** : **homogénat**, **sérum** 100 ul.On prend 1 ml de solution (01) qui était déjà préparé

10 g **acide sulfanilamide** dissous dans 100 ml d'**orthodianisine** avec 1 ml de solution (02)( 0,01 g **éthylène diamine** (NED) dissous dans 100 ml **d'eau distillé)** en rajoutant 100 ul de l'échantillon on comparant avec le blanc quiest la solution 01+solution 02 + eau distillée.

### 8.1.2 Évaluation de l'activité de catalase

**a.principe**

Un large nombre de tissus contiennent des catalases. Ce sont des enzymes tétra métriques, avec une molécule d'hème et une molécule de NADPH dans chaque unité. Ces enzymes défendent lacellule contre le stress oxydant en éliminant les espèces oxygénées et en accélérant la réaction spontanée de dismutation du peroxyde d'hydrogène (H2O2), qui est toxique pour la cellule, en eau et en oxygène(Regoli and Principato,1995)

.**b.but**

Vire la capacité antioxydante du traitement utilisé

**c.Protocole**

Dans un tube à essai on prend 1 ml de tampon phosphate et l'additionner de 25 µl de plasma.

- 975 µl d'H 2 O 2 sont rajoutés directement, vortexés.
- Lire immédiatement la Densité optique. La langueur d'onde est 240 nm
- Pour l'homogénat on prend 1,9 de tampon phosphate avec 20 ul d'homogénat avec 1 ml de $H_2O_2$.

### 8.1.3DOSAGE DE Malondialdéhyde

**a.Principe**

Depuis le début de l'étude du stress oxydatif, les scientifiques se sont acharnés par la découverted'unbiomarqueur capable d'identifier de manière fiable la présence de stress oxydatif dans diverses situations expérimentales ou cliniques. La mesure du

Malondialdéhyde (MDA) comme marqueur de l'oxydation des lipides a longtemps été considéréecomme le test de référence.

**b.but**

Rechercher l'effet antioxydant du supposé traitement administré.

**c. Protocole**

- 0,2 ml d'homogénat de tissu est ajouté au tube contenant 0,2 ml de dodécylsulfate de sodium (SDS) à 8,1 %, 1,5 ml de solution d'acide acétique à 20 % (ajustée à un pH de3,5 avec1N(NaOH) et 1,5 ml de solution d'acide Thio barbiturique (TBA) à 1 %.

 Le blanc a été préparé pour chaque échantillon en remplaçant la solution de TBA par de l'eau distillée. Le volume final a été porté à 4,0 ml avec de l'eau distillée.

La solution a été mélanger et chauffée au bain-marie à 95°C pendant 60 minutes.

Les tubes sont ensuite été immédiatement refroidis et 2,0 ml de l'aliquote sont transférés dans un tube à centrifuger auquel un volume égal de TCA à 10 % a été ajouté au préalable.

 La solution est mélangée et Centrifugée à 1000 g pendant 15 minutes.

 La densité optique (D.O) est déterminée à une longueur d'onde de 532 nm.

La peroxydation des lipides a été calculée à l'aide de la formule suivante :

$$X = \frac{\text{O. D. of sample} \times \text{Dilution factor}}{E \times \text{Tissue weight (mg)}}$$

Where,

Dilution factor = 0.5

Extinction coefficient of MDA (E) = $1.56 \times 10^5$

The results were expressed as n moles of MDA/mg tissue/60 minutes.

### 8 .1.4 Dosage des protéines tissulaires par méthode de BRADFORT

**a. Principe :**

Dans un milieu alcalin, les ions cuivriques interagissent avec les ions peptidiques des protéines, créant un complexe coloré (Gornall et al., 1949).

**Mode opératoire :**

**Préparation du Réactif de Bradford**

La méthode de Bradford (1976) a été utilisée pour calculer la quantité de protéines.

**Tableau 08** : Préparation de la solution de Bradford.

| Produit | Quantité |
|---|---|
| **Bleu de Coomassie G250** | **50mg** |
| **Ethanol (95%)** | **25ml** |
| **Acide Phosphorique (85%)** | **50ml** |

| | |
|---|---|
| **Eau distillée** | **500ml.** |

 Le mélange (Bradford) ainsi obtenu qui est filtré puis conservé à l'obscurité à 4°C.
Pour la préparation de la solution, 50 µl du surnageant de côlon ont été homogénéisés avec2 ml de Bradford

 Le mélange est ensuite vortexé et laissé pendant 15 minutes à la température ambiante.

 Préparation du blanc : il s'agit de l'eau distillée uniquement.

 La longueur d'onde de la lecture est de 595 nm.

# Résultats et discussion

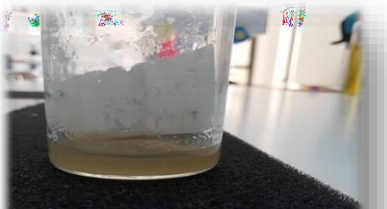
## III.PARTIE 03 :

## Résultats et discussion

### 1. Screening phytochimique

Les tests de caractérisation réalisés sur le macérât ont données les résultats illustrés dans le tableau suivant

:**Tableau 09 :** profil phytochimiques de macérât.(originale 2023).

| Métabolites secondaires | observation | Macérât | Coloration et observation |
|---|---|---|---|
| **polyphénols** | | ++++ |  |
| **tanins** | **Coloration brune** | +++ |  |
| **Terpénoïdes** | **jaune intense**<br>**Coloration brune verdâtre** | +++<br>+++ |  |

| | | | |
|---|---|---|---|
| **Protéines** | | |  |
| **Flavonoïdes** | | | |

**+++ : Présence confirmée. ++présence modérée.**

Les résultats présentés dans le tableau montrent une richesse relative en métabolites secondaires analysés dans les plantes, Cette différence dans le profil chimique des extraits est due à plusieurs facteurs tel que : la nature du solvant, la situation géographique, la période de récolte et la méthode d'extraction.

**2.Activité antioxydante par diphényle_picryl_hydrazyl (DPPH).**

La méthode au DPPH a été utilisée pour effectuer le test antioxydant. Pour cela, 50 µl de chaque solution méthanolique desextraits à différentes concentrations ont été ajoutés à 1,95 ml de solution méthanolique de DPPH(0,025 g/l). En parallèle, un contrôle négatif a été préparé en mélangeant 50 µl de méthanol avec1,95 ml de solution méthanolique de DPPH. Après une incubation de 30 minutes dans l'obscuritéà température ambiante, la lecture de l'absorbance a été effectuée à 515 nm en comparant avec un blanc préparé pour chaque concentration. Un contrôle positif a été réalisé avec une solution d'un antioxydant standard, l'acide ascorbique, dont l'absorbance a été mesurée dans les mêmes conditions que les échantillons. Chaque test aété répété 3 fois pour chaque concentration. Les résultats ont été exprimés en pourcentage d'inhibition (I%).

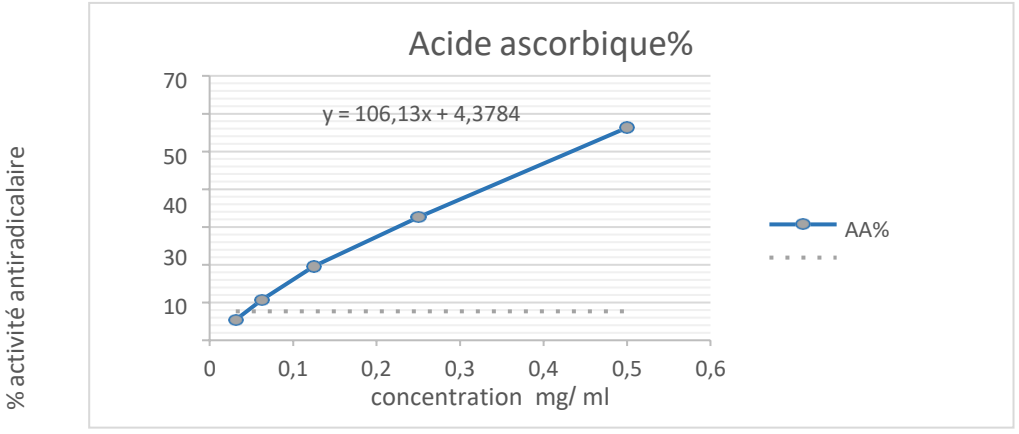



**Figure 31 :** pourcentage d'inhibition d'acide ascorbique.

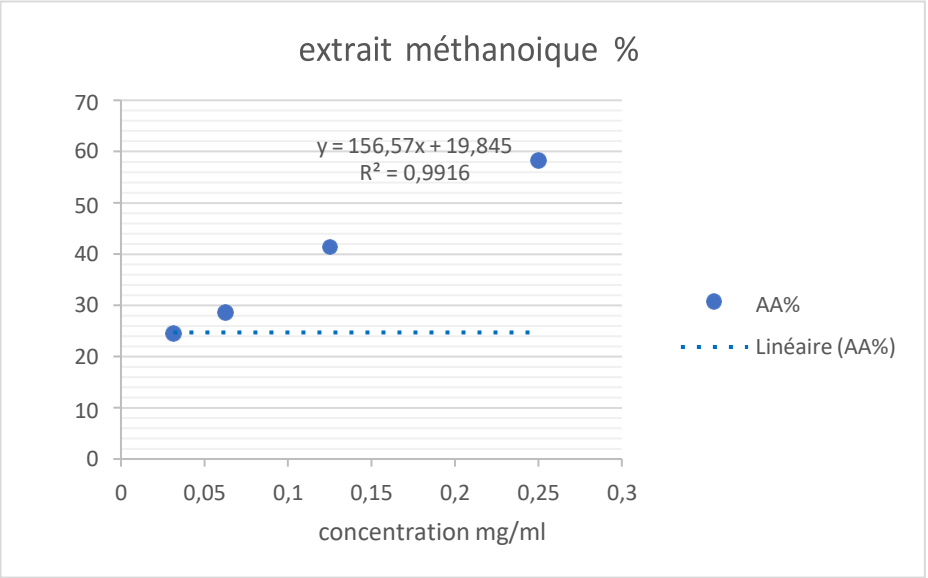



**Figure 32 :** pourcentage d'inhibition d'extrait méthanolique.

Nous avons consacré cette section à examiner la capacité de piégeage du radical libre DPPH par les substances antioxydantes présentes dans de le thapsia garganica et la résine de pin d'Alep. Cette étude est motivée par le fait que les radicaux libres jouent un rôle dans le développement de plusieurs maladies.Donc selon ces résultats on constate que l'activité anti radicalaire de l'extrait méthanolique atteint respectivement **12,60%** à la concentration 0,03125mg /ml, **24,46%** à la concentration 0,0625mg/ml, **28,58%** à la concentration 0 ,125mg/ml, **41,44%** à la concentration 0,25mg/ml.**58,26%**à la concentration 0.5mg/ml. Ces résultats montrent que l'extrait méthanolique présente une bonne activitéanti radicalaire. Ceci prouve leur capacité anti radicalaire qui est exprimée par la valeur IC50 qui est **0,19mg/ml.Les résultats obtenus par**("Hammami Ferroudja & Talbi Katia.2016.) **,**ont montré que l'extrait éthanoïque de la résine de pin d'Alep seul possède une activité anti radicalaire importante.(Khenouf et al, 2012), ont montré que l'extrait brute possédé une activité anti radicalaire inferieur que la partie aérienne de thapsia garganica seul. L'activité anti radicalaire de l'acide ascorbique est significativement supérieure à celle obtenuespar la plante thapsia garganica et la résine d pin d'Alep**, avec IC50 est 0,42mg/ml** La capacité antioxydante de la combinaison thapsia Garganica et la poudre de résine pin d'Alepest due à la présence de divers composés antioxydants tels que les caroténoïdes, les flavonoïdeset les tannins. Des études, telles que celle menée par(Suchitra M R et al., 2020)), ont démontré que les composés poly phénoliques, en particulier les tannins et les flavonoïdes, présentent des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et analgésiques.**Les** flavonoïdes agissent en stimulant ou en protégeant les systèmes antioxydants naturels de l'organisme, ce qui leur confère leur capacité

antioxydante. Ils sont capables de neutraliser les radicaux libres et d'activer les autres antioxydants présents dans le corps. Leur activité antioxydante leur permet également de réguler les radicaux, tels que l'oxyde nitrique, ce qui favorise une bonne circulation sanguine, coordonne l'activité du système immunitaire et du cerveau, ainsi que module la communication entre les cellules cérébrales (Ross and Kasum, 2002). Les antioxydants jouent le rôle de nettoyeurs des radicaux libres en prévenant et en réparant les dommages causés par les espèces réactives de l'oxygène (ROS){Sahar et al, 2022). .

**Résultats**

Tableau 3.1 Caractéristiques des souris subdivisées en lots de comparaison.

| Variable | Lot 1 macérat | Lot 2 Carageenan | Lot 3 carageenan +macérat |
|---|---|---|---|
| **Age (jours)** | **35** | **35** | **35** |
| **Poids (g)** | 27,48 | 23,5 | 26,4 |
| **Sexe** | **MALES** | **MALES** | **MALES** |

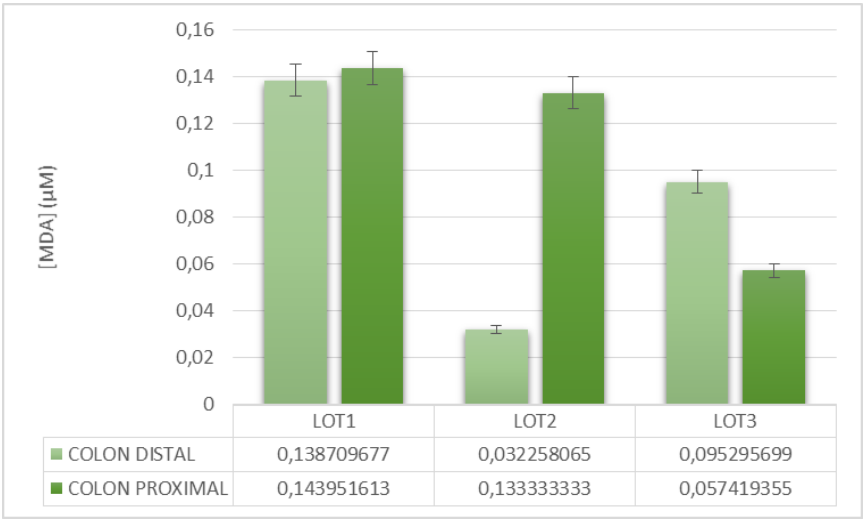



**Figure 33 :** Niveaux de peroxydation des lipides sur l'homogénat du côlon distal comparé au côlon proximal chez les souris traitées avec le macérat comparés aux souris avec carraghénan et ceux avec carraghenan et macérat en même temps. MDA : malondialdéhyde

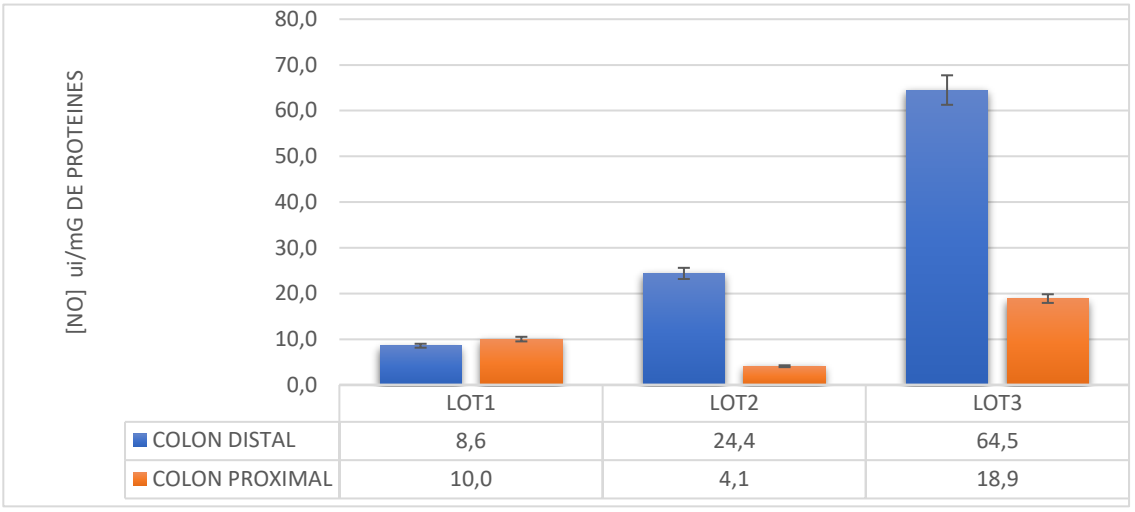



**Figure 34 :** Concentrations du NOx sur l'homogénat du côlon distal comparé au côlon proximal chez les souris traitées avec le macérat comparés aux souris avec carraghénane et ceux avec carraghénane et macérat en même temps. NO : Monoxyde d'azote

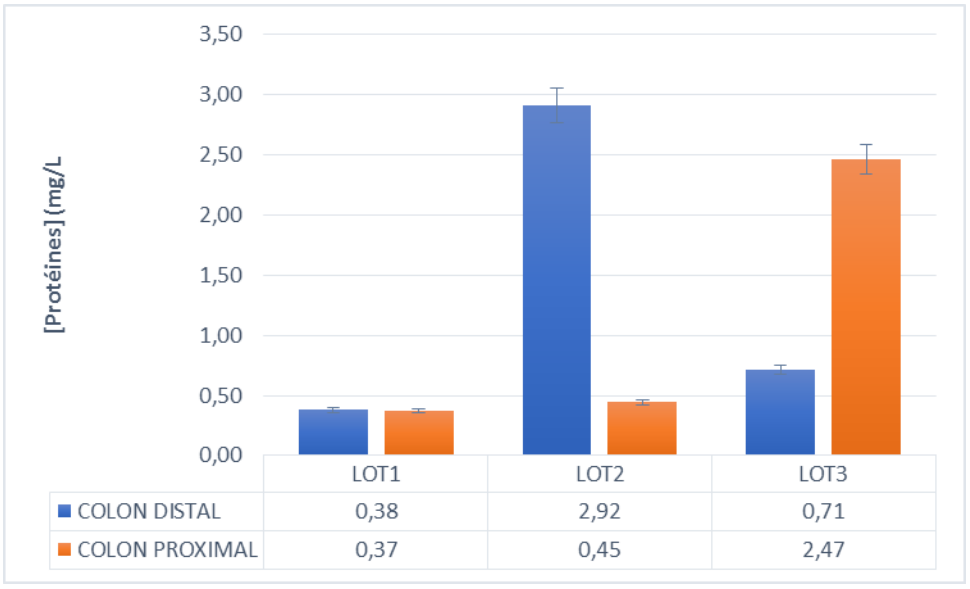



**Figure 35 :** Concentrations de protéines sur l'homogénat du côlon distal comparé au côlon proximal chez les souris traitées avec le macérat comparés aux souris avec carraghénan et ceux avec carraghenan et macérat en même temps.

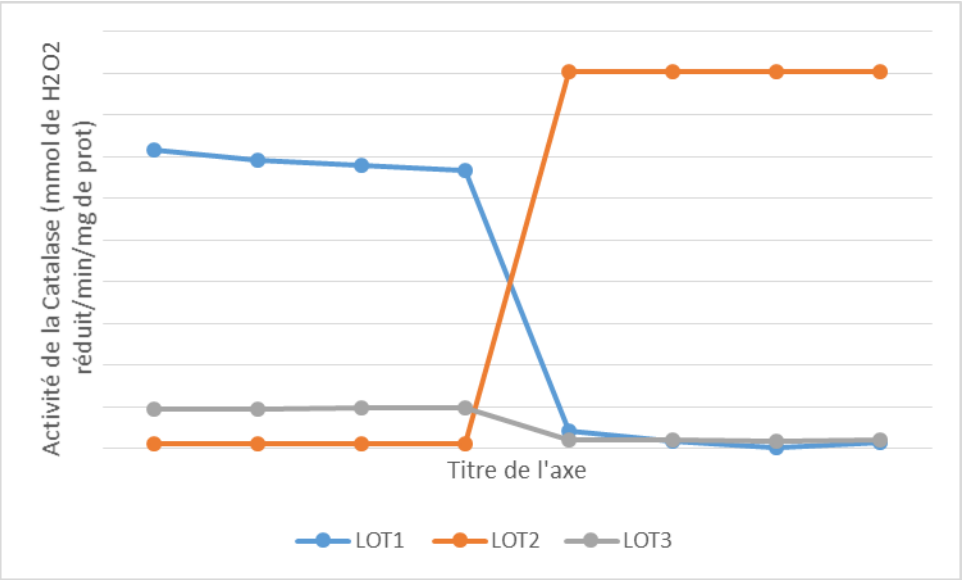



**Figure 36 :** Cinétique enzymatique de l'Activité de la catalase mesurée sur les homogénats des côlons des trois lots de souris comparés. H2O2 : Peroxyde d'hydrogène ; Prot : Protéines, min : Minutes

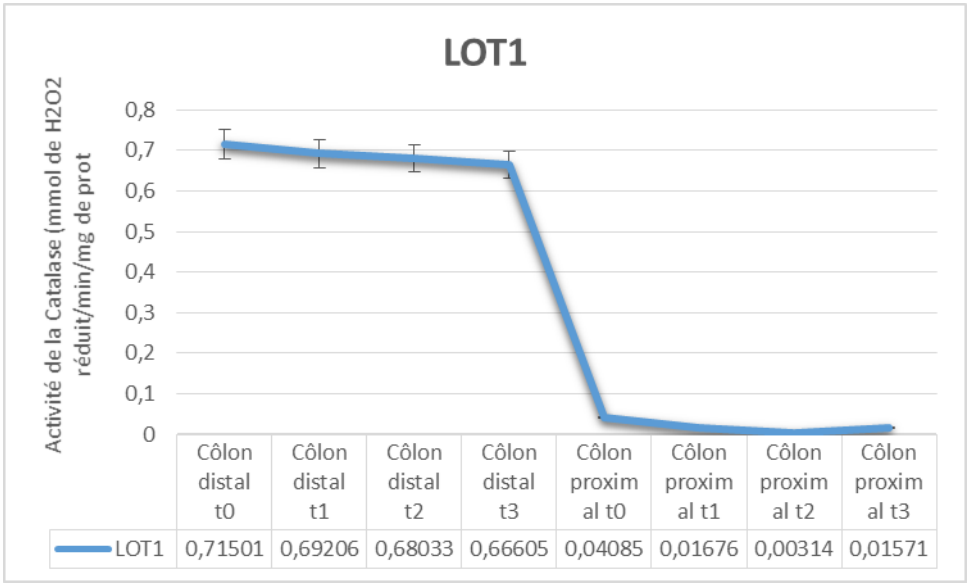



**Figure 37 :** Cinétique enzymatique de l'Activité de la catalase mesurée sur l'homogénat de du côlon distal comparé au côlon proximal chez le lot de souris LOT 1.

H2O2 : Peroxyde d'hydrogène ; Prot : Protéines, min : Minutes

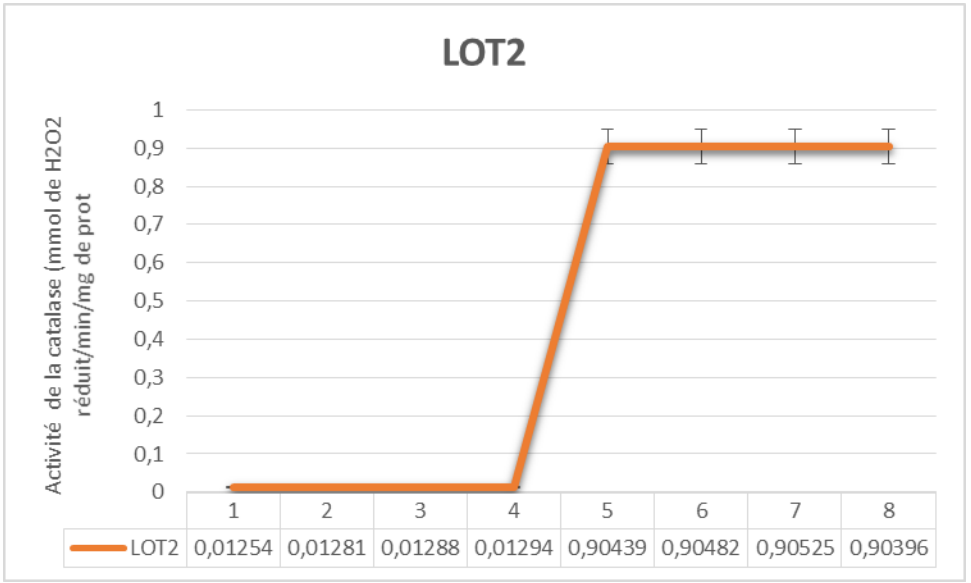



**Figure 38 :**Cinétique enzymatique de l'Activité de la catalase mesurée sur l'homogénat de du côlon distal comparé au côlon proximal chez le lot de souris LOT 2.

H2O2 : Peroxyde d'hydrogène ; Prot : Protéines, min : Minutes

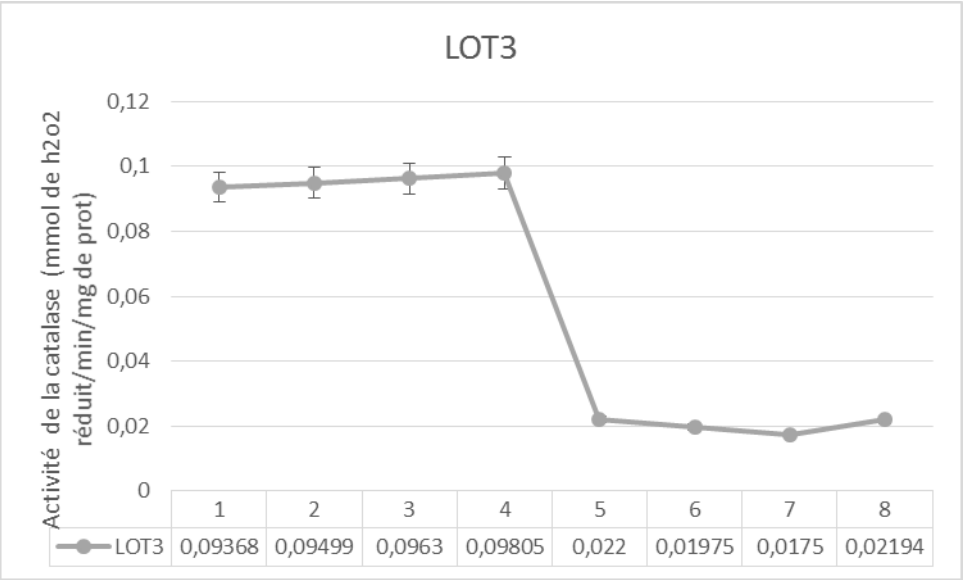



**Figure 39 :** Cinétique enzymatique de l'Activité de la catalase mesurée sur l'homogénat de du côlon distal comparé au côlon proximal chez le lot de souris LOT 3.

H2O2 : Peroxyde d'hydrogène ; Prot : Protéines, min : Minutes l'activité enzymatique de la catalase est significativement élevée au début cela peut indiquer une augmentation de la production de peroxyde d'hydrogéne dans l'organisme, cela se produire en réponse à l'inflammation et le stress oxydatif.

L'augmentation de l'activité de la catalase peut être une tentative du corps pour neutraliser l'excès de peroxyde d'hydrogéne et prévenir les dommages cellulaires.

**Interprétation**

La mesure de la malonaldéhyde (MDA), comme marqueur de l'oxydation des lipides, a été pendanttrès longtemps considérée comme le test de référence.

L'augmentation du taux de MDA est le résultat de l'augmentation des ERO (Espèces réactives à L'oxygène) qui attaquent les acides gras polyinsaturés de la membrane cellulaire et provoque la peroxydation lipidique (Battacharya et al., 1997). L'augmentation des ERO pourrait être due, soità l'augmentation de leur production, soit à la réduction de leur élimination suite à l'épuisement dessystèmes antioxydants piégeurs tel que rapportent (Cho et al., 2002).

Le malonaldéhyde (MDA), est l'un des dérivés de l'oxydation lipidique le plus souvent étudiésLorsqu'on recherche un stress oxydatif et comme la Figure (33) montre un niveau de

Peroxydation des lipides sur l'homogénat du côlon distal comparé au côlon proximal chez les

Souris traitées avec le macérat comparés aux souris avec carraghénane et ceux avec carraghénane et Macérat en même temps : on remarque Les taux élevés du MDA chez les souris traitées avec un Macérat dans les deux parties de colon qui témoignent d'un désordre métabolique qui reflète un état de stress cellulaire et tissulaire, d'autre part le lot traite par carageenan,il y a un taux élevé deMDA au niveau de la partie proximale, tandis que la partie distale montre un niveau très bas de MDA, donc on peut dire qu'il ya un niveau élevé de stress oxydatif au niveau proximale .dans lelot trois, il y a une présence modeste de MDA dans les deux parties du colon comparant avec les deux lots précèdent, ceci témoignerait d'une variation de l'augmentation ou diminution des produits de peroxydation lipidique dans les différents lots comparés et au niveau des différentes parties distinctes du côlon, étudiées. Au cours du syndrome inflammatoire, on note des modifications des taux des protéines plasmatiques (Dubost et al. 1994; Weill et Batteux 2003). Certaines de ces modifications sont liées à l'activité de cytokines pro-inflammatoires, notamment l'IL-6 qui agit sur la synthèse protéique des hépatocytes. La composition en protéinesd'un sérum ou dans un autre liquide biologique, tel l'homogénat des tissus coliques étudiés dans le présent travail, doit être étudiée D'abord par la détermination du taux des protéines totales, puis par l'examen de sa composition en protéines. Les effets de ces variations sur la concentration des protéines totales vont se traduire, soit par une hypo protéinémie, soit par une hyper protéinémie. Les protéines totales dans l'organisme se réfèrent à la somme de toutes les protéines présentes, elles sont impliquées dans la structure et la fonction des cellules.sa présenceest essentielle pour maintenir le fonctionnement normal de l'organisme. La figure (35) montre une concentration faible de protéines dans les deux parties du colon dans le lot macérat et même dans la partie proximale et distale de carageenan,il et carraghénane plus macérat respectivement, bienque la concentration de protéines est très élevée dans le lot carraghénane spécifiquement la partie distale et dans la partie proximale dans le troisième lot.

la catalase est une enzyme présente dans de nombreux organismes ,elle joue un rôle essentiel dans la décomposition de l'eau oxygénée en eau et en oxygène ce qui permet la neutralisation de peroxyde d'hydrogéne , une substance potentiellement toxique produite lors de divers processus

Métaboliques. La figure démontrant la cinétique enzymatique de l'activité de l'enzyme catalase,

Supposée active dans l'homogénat colique des trois lots de souris comparés, et au sein des deux

Parties du colon étudiés ; montre une activité élevée de catalase au premier lieu qui tend à diminuer en fonction du temps, par contre le deuxième lot montre une cinétique inverse vis-à-vis du précèdent, ce qui signifierait une activité enzymatique importante au niveau du lot 1, ceci témoignerait d'une immunité fonctionnelle et active des souris. Dans le troisième lot, il ya une

Présence très modeste d'activité enzymatique ; cela pourrait indiquer une production affaiblie

Peroxyde d'hydrogéne chez ce lt de souris. De nombreuses tentatives ont été faites pour évaluer l' ; activité in vivo du NO. Un des moyens pour déterminer cette activité serait de mesurer les métabolites de la réaction d'oxydation du NO, notamment les nitrates et les nitrites (NOx) dans les liquides biologiques, tels que le plasma et les urines, les homogénats tissulaires et autres (Sabryet al., 1996). Plusieurs études auparavant, ont mesuré la concentration de NOx dans le sérum (Choiet al., 2001; Kondo et al., 2006) par L'utilisation de différentes méthodes de dosage, dont celle de Griess, actuellement la plus sollicitée pour sa simplicité, sa rapidité et son faible coût (Ghasemi et al., 2007).le monoxyde d'azote (NO) est également appelé oxyde nitric , il agit comme un gaz de

Signalisation qui joue un rôle important dans la vasodilatation et un rôle dans la réponse immunitaire, en contribuant à la destruction des micro-organismes pathogènes . La figure

(34) montre que la concentration de NO de lot numéro 01 est très faible, probablement ceci indiquerait une limitation de la réponse immunitaire inflammatoire. De plus, dans le lot numéro 02, la concentration de NO est modeste dans le colon distal cela signifie que peut être due à la réaction de système immunitaire contre le carageenan,il, il, élément supposé pro-inflammatoire. Dans le lot numéro 03, on trouve une concentration élevée de NO, qui pourrait indiquer : l'activation du système immunitaire pour amorcer la réaction inflammatoire, peut agir comme un médiateur de l'inflammation en modulant la libération de médiateurs inflammatoires, il favorise lavasodilatation et en régulant les réponses immunitaires.

**Influence du macérât sur l'histologie**

Dans le but d'évaluer l'effet de macérât nous avons réalisé des coupes histologiques au niveau du

foie et colon chez tous les groupes des souris. L'examen histologique est conçu dans le but de compléter nos résultats précédents.

**Etude histologique du foie**

Les résultats de l'étude histologique du foie des différents groupes sont présentés dans les figures suivantes

**Les coupes histologiques du groupe témoin**

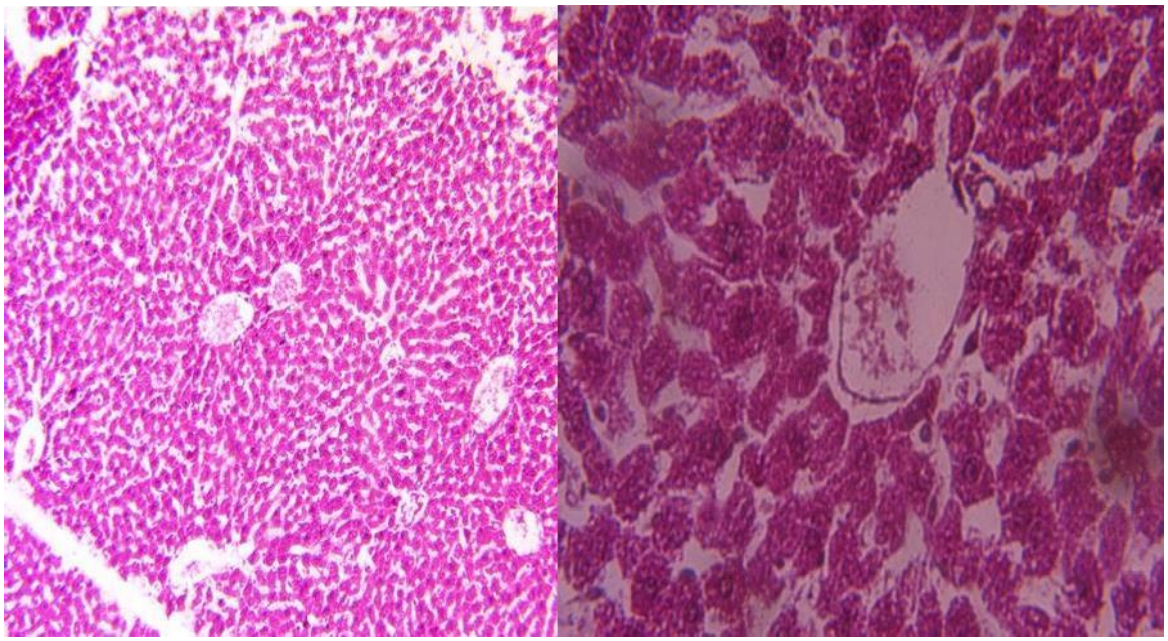


**Figure 40 :** Coupe histologique du tissu de foie du groupe Témoin. Coloration hématoxyline éosine **A (G×10)** et **B (G×40)**.

Le parenchyme hépatique est organisé en lobules sans séparation visible et il, est schématiquementhexagonal avec un espace d'entrée à chaque sommet.

Ces lobules sont centrés sur la veine Centro-lobulaire. Entre la cavité porte et la veine Centro-lobulaire, les travées hépatiques sont séparées par des sinusoïdes.

Les hépatocytes sont de grandes cellules polygonales disposées en rangées de 1 à 2 cellulesd'épaisseur. Ce sont des cellules polarisées (base côté sinusoïdal, sommet côté tubule).

Le canalicule biliaire est un petit espace intercellulaire entre les pôles canalicules de deux ou trois hépatocytes. Ils forment un réseau qui draine la bile synthétisée par les hépatocytes à proximité de l'espace d'entrée. Les tubules ne sont pas Visibles sur des coupes de tissus avec les techniques habituelles.

**Les coupes histologiques de groupe de carraghénane et macérât seule**

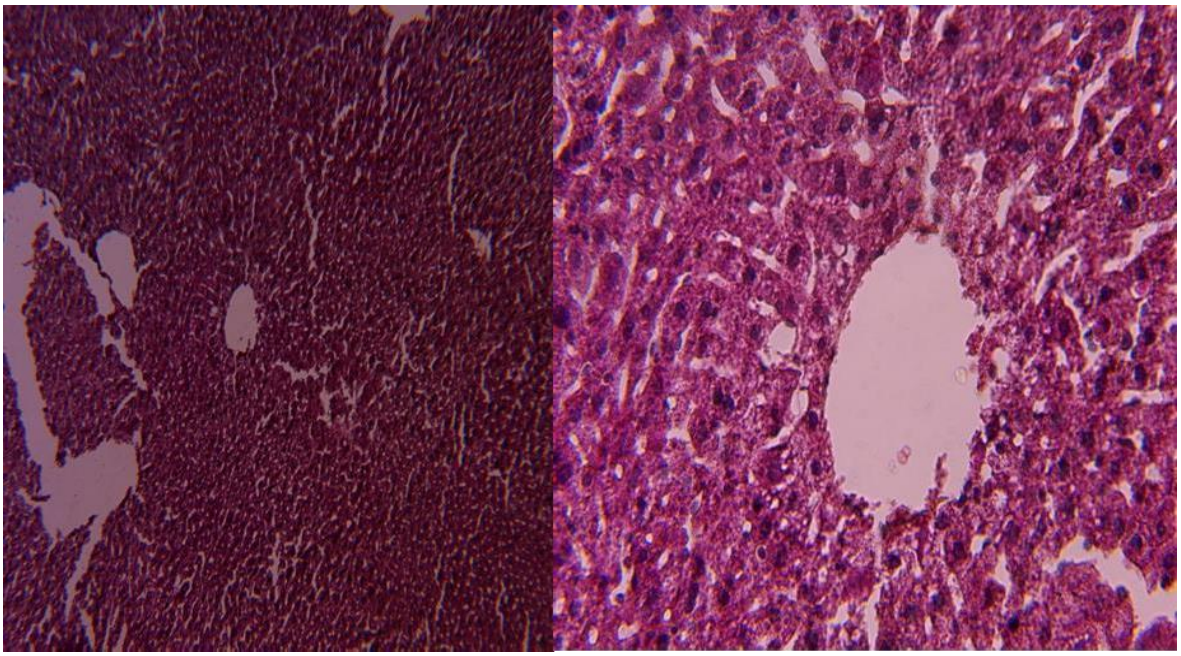


**Figure 41 :** la Coupe histologique du foie du groupe traité par le carraghénane. Coloration hématoxyline éosine **A (G×10)** et **B (G×40)**.

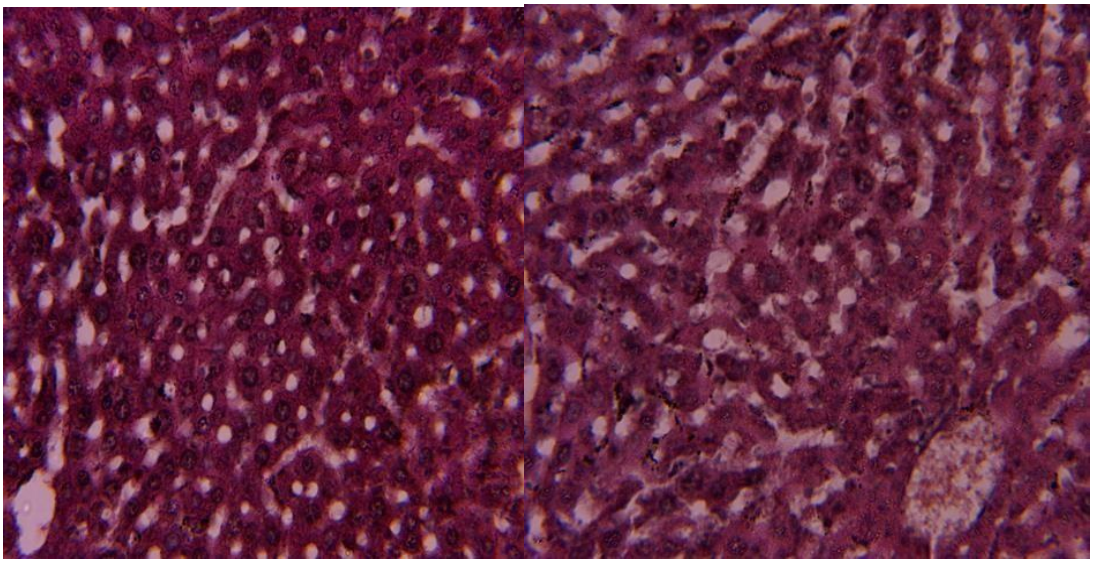


**Figure 42 :** la Coupe histologique du foie du groupe traité par le macérât. Coloration hématoxyline éosine **A (G×10)** et**B (G×40).**

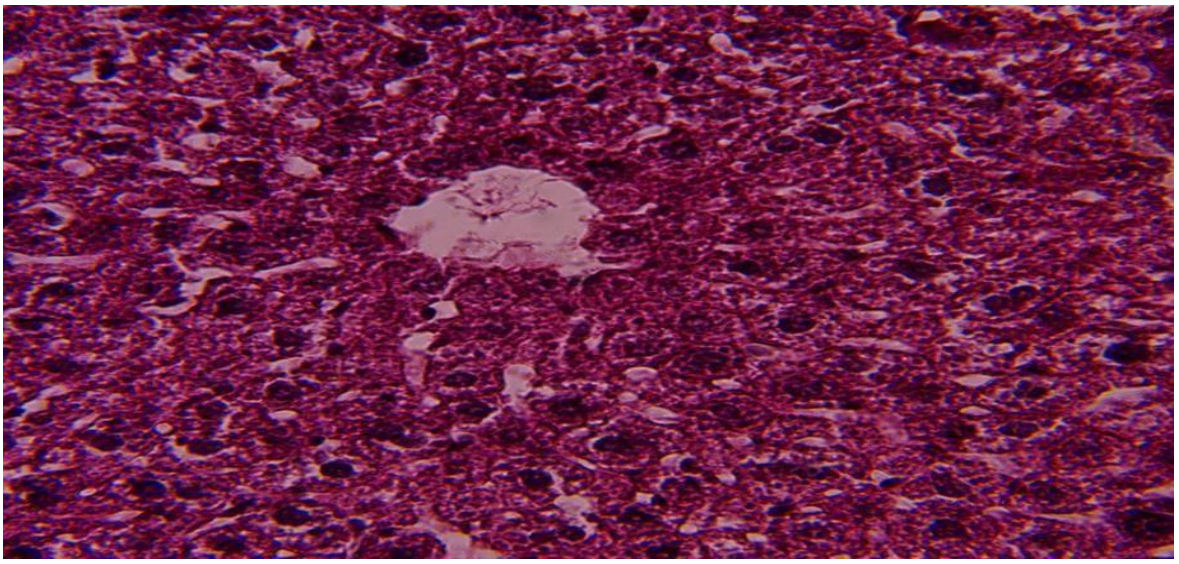


**Figure 43 :** la Coupe histologique du foie du groupe traité par le carraghénane et macérât. Coloration hématoxyline éosine **A (G×40)**

L'analyse histopathologique des foies de chaque groupe (carraghénane, macérat, carraghénane et macérât) a montré que le parenchyme hépatique a généralement conservé sa structure.

**Les coupes histologiques de groupe témoin (colon distale)**

**Les coupes histologiques de groupe de carraghénane et macérât seule**

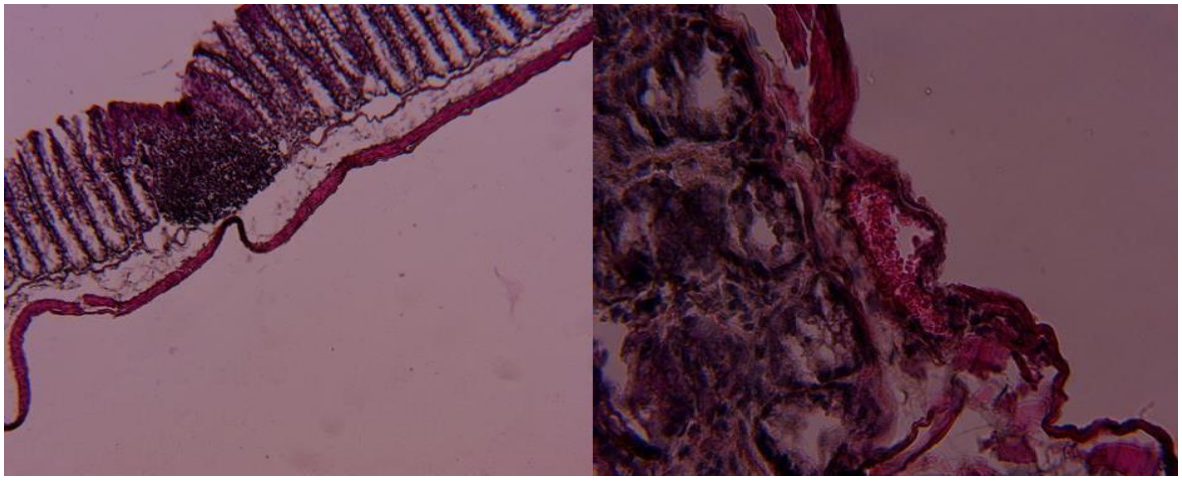


**Figure 44 :** la Coupe histologique de colon partie distal du groupe traité par le carraghénane Coloration hématoxyline éosine **A (G×10)** et **B (G×40).**

Chez les souris traitées par le carraghénane on note qu'il y'a

- Une déformation de couche de cellules épithéliales.
- Une détérioration de cryptes.

Infiltration de neutrophiles. Lamina propria est occupée en raison de l'augmentation des plasmocytes et des neutrophiles. Les neutrophiles sont anormaux et ne devraient pas être la du tout. En plus, des territoires d'hémorragie et d'extravasation des globules rouges dans le t

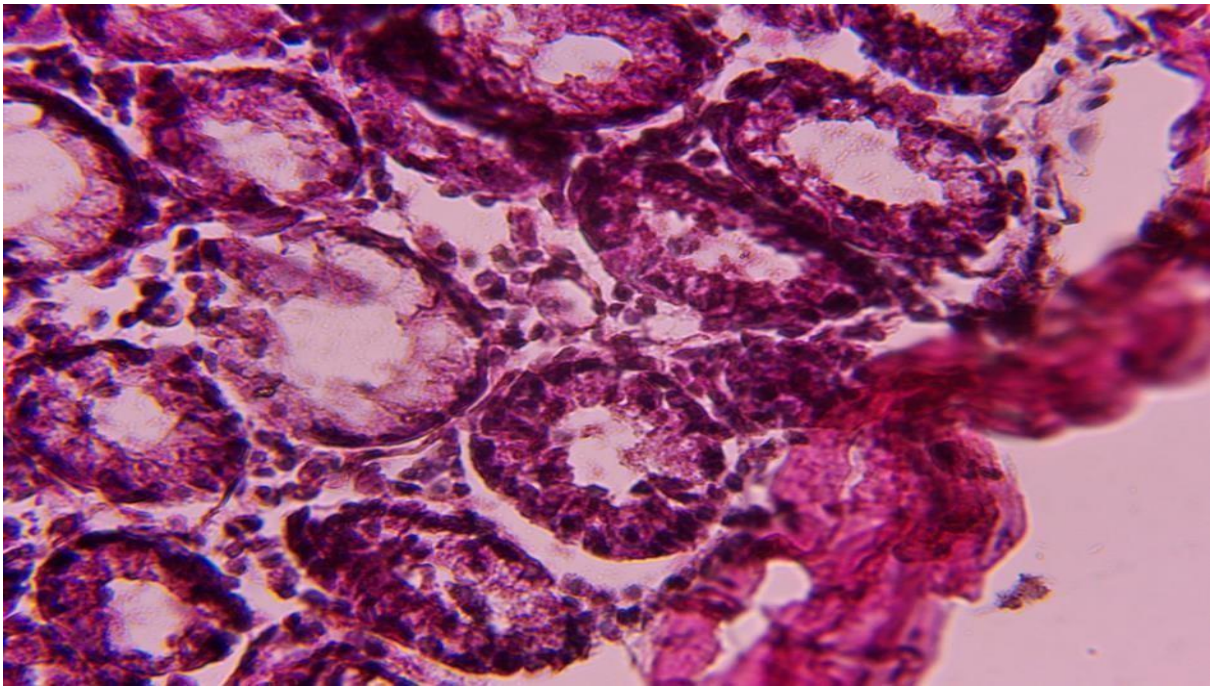


**Figure 45 :** la Coupe histologique de colon partie distal du groupe traité par le carraghénane Coloration hématoxyline éosine **A (G×40).**

L'un des traits morphologiques caractéristiques et fréquents de la RCH est la distorsion architecturale des cryptes, qui se caractérise par des cryptes irrégulièrement disposées, ramifiées, dilatées et/ou raccourcies. Au cours desquels la lamina propria a été enflammée, des plasmocytes se sont rassemblés dans la région basilaire de la lamina propria et des lésions importantes des cryptes avec régénération se sont produites. La distorsion architecturale de la crypte est considérée comme une caractéristique de la lésion chronique.

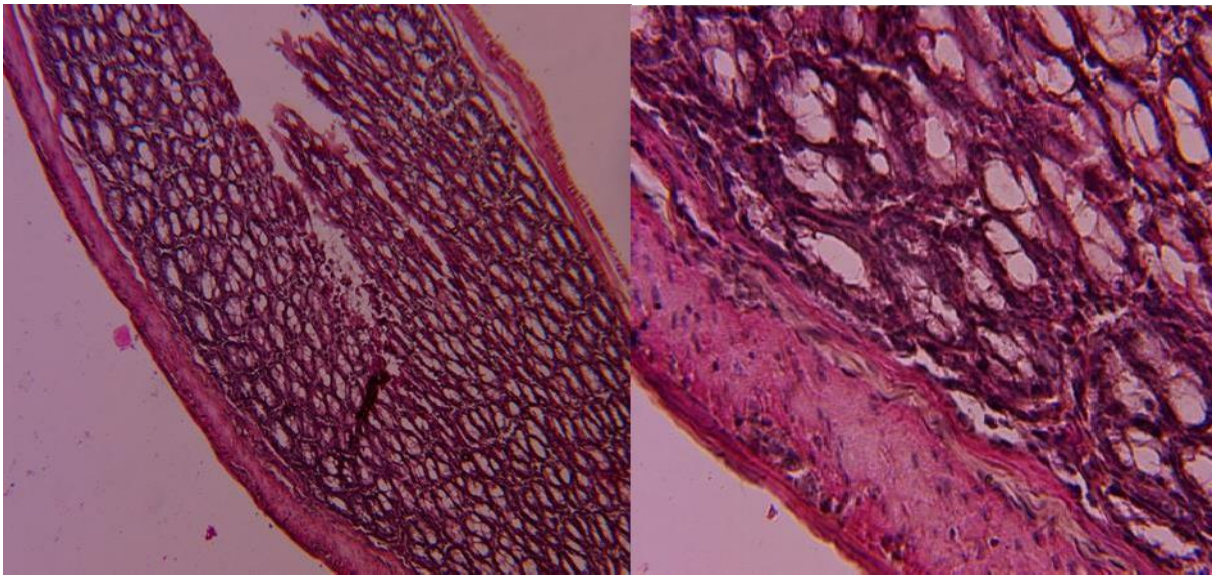


**Figure 46 :** la Coupe histologique de colon partie distal du groupe traité par le macérât. Coloration hématoxyline éosine A (G×10) et B (G×40)

On note que la structure des couches est on bon état, elles possèdent une organisation tissulaire à la limite de la normale proche à celle observée dans le groupe témoin.

**Les coupes histologiques de groupe de carraghénane traité par le macérât**

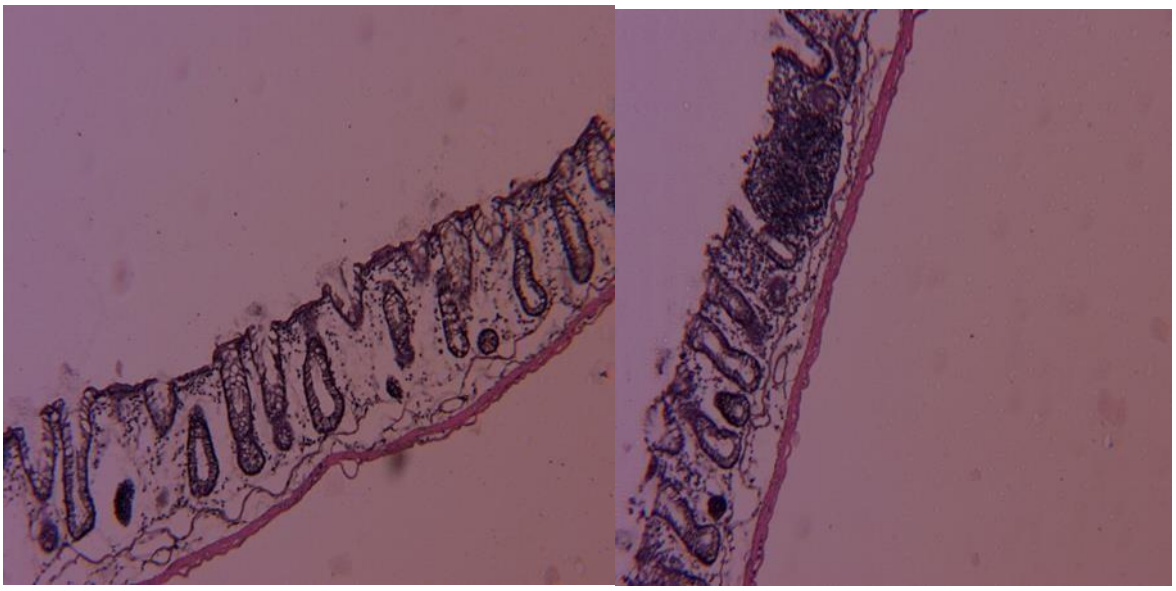


**Figure 47 :** la Coupe histologique de colon partie distal du groupe de carraghénane traité parle macérât. Coloration hématoxyline éosine A (G×10).

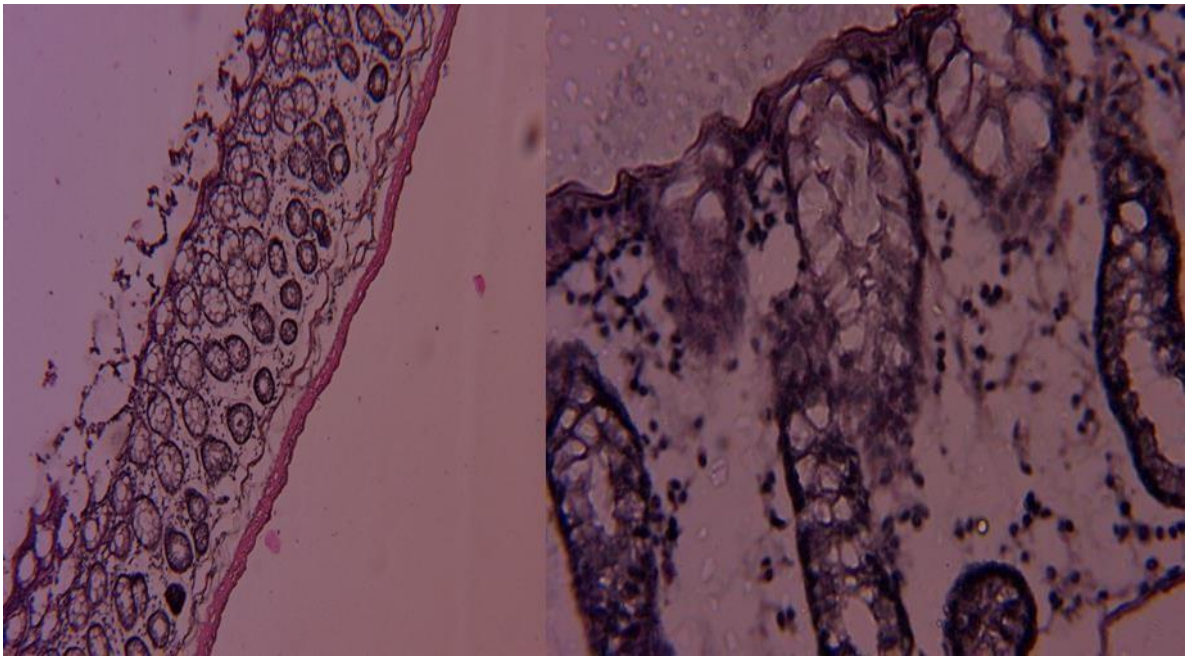


**Figure 48 :** la Coupe histologique de colon partie distal du groupe de carraghénane traité par le macérât.Coloration hématoxyline éosine **A (G×10)** et **B (G×40).**Le plus souvent, on observe un léger infiltrat lymphoplasmocytaire dans la lamina propria.Cependant, les cryptes sont généralement disposées de manière plus uniforme et ne sont pas déformées. Quelques neutrophiles peuvent être présents dans la lamina propria, ou parfois dansune crypte.

Afin de vérifier les résultats des dosages des biomarqueurs de stress oxydatif dan l'homogénatdu côlon provoqué par le carraghénane, une étude histologique du foie et du côlon distal a été réalisée sur les quatre groupes mentionnés précédemment, en utilisant la coloration à l'hématoxyline et à l'éosine. Les résultats ont montré que l'administration de carraghénane aux souris a entraîné des modifications de la structure du côlon, mais n'a pas affecté le foie. Ces modifications histopathologiques ont confirmé la présence d'une inflammation dans le côlon distal des souris. Cependant, les résultats du groupe traité par le macérât ont montré une amélioration de la structure et une réduction de l'inflammation, ainsi qu'un retour à un état normal des couches du côlon. De plus, la comparaison des quatre résultats histologiques du foie n'a révélé aucune différence, ce qui indique que le carraghénane n'altère pas le tissu hépatique et que notre

Macérât n'a pas d'effet toxique sur le foie**.**

****

# Conclusion et perspective

**

# CONCLUSION ET PERSPECTICVE

**********

## Conclusion

Dans le but de découvrir de nouvelles approches thérapeutiques pour le traitement des maladies inflammatoires, nous nous sommes intéressés à la recherche de substances naturelles provenant de la résine de Pinus halepensis et de la plante Thapsia garganica, qui sont traditionnellement utilisées par la population algérienne. Cette étude visait à évaluer les activités biologiques de l'extrait phénolique obtenu en mélangeant la résine de Pinus halepensis et la Thapsia garganica à l'aide de différentes méthodes in vitro et in vivo.

Les résultats de cette étude ont révélé que la Thapsia garganica et sa résine étaient une source importante de composés phénoliques tels que les tanins, les protéines et les flavonoïdes. L'évaluation du pouvoir antioxydant de l'extrait phénolique de la résine de Pinus halepensis et thapsia Garganica a montré des activités antioxydantes très élevées, dépassant les 60% de l'activité étudiée. Les tests in vivo réalisés sur des souris ont également démontré des activités anti-inflammatoires significatives des composés phénoliques de ces plantes. La richesse de l'extrait phénolique en composés phénoliques pourrait expliquer les propriétés observées, tandis que le potentiel antioxydant contribuerait à lutter contre l'inflammation en neutralisant les radicaux libres. Taux élevé de NO (nitric oxide) : Un taux élevé de NO peut indiquer une activation du système immunitaire et une régulation de l'inflammation. Dans le contexte d'un traitement anti-inflammatoire, cela pourrait suggérer que le macérât favorise une réponse immunitaire bénéfique pour réduire l'inflammation.

Taux modeste à élever de Malondialdéhyde (MDA) : Le MDA est un produit de la peroxydation lipidique, qui se produit lorsque les radicaux libres oxydent les lipides membranaires. Un taux élevé de MDA peut indiquer un stress oxydatif accru, ce qui peut être associé à l'inflammation. Cependant, un taux modeste à élever peut également indiquer que le macérât a réussi à moduler laperoxydation lipidique, réduisant ainsi les dommages oxydatifs.

Concentration faible de protéines totales : Une concentration faible de protéines totales peut suggérer une diminution de la production de protéines, ce qui pourrait être lié à une diminution de l'inflammation. Cependant, une analyse plus détaillée des types spécifiques de protéines et de leurs fonctions est nécessaire pour tirer des conclusions plus précises

Activité élevée de la catalase suivie d'une diminution : La catalase est une enzyme antioxydante qui aide à décomposer le peroxyde d'hydrogène, un sous-produit potentiellement nocif du

**********

## CONCLUSION ET PERSPECTICVE

**********

Métabolisme cellulaire. Une activité élevée de la catalase initiale pourrait indiquer une réponse antioxydante pour contrer le stress oxydatif accru. Cependant, une diminution ultérieure de l'activité de la catalase pourrait suggérer que cette enzyme a rempli son rôle et que le niveau de stress oxydatif a diminué.

En combinant ces résultats, il est possible de suggérer que le macérât pourrait avoir un effet anti-inflammatoire en modulant la réponse immunitaire, en réduisant le stress oxydatif et en favorisantla régulation de l'inflammation.

Cependant, il est important de souligner que les résultats obtenus in vitro et in vivo ne représentent qu'une première étape dans la recherche de substances naturelles biologiquement actives. Des essais complémentaires seront nécessaires pour confirmer les performances observées. Il serait nécessaire de poursuivre ce travail en évaluant l'activité antioxydante in vitro contre d'autres radicaux libres générés par des systèmes enzymatiques. De plus, il serait important d'isoler et d'identifier les composés phénoliques à l'aide de méthodes plus avancées telles que la chromatographie liquide à haute performance (HPLC) et de réaliser d'autres tests in vivo à différentes doses.

En résumé, cette étude préliminaire a permis de mettre en évidence les activités biologiques de l'extrait phénolique de la résine de Pinus halepensis et de la Thapsia garganica. Ces résultats encourageants ouvrent la voie à des recherches approfondies sur ces substances naturelles et leurpotentiel thérapeutique.

**********

**********

# Référence bibliographique

**********

**********

# Références


- 2010. In vitro and in vivo anti-inflammatory effects of pegmatite. Mol. Cell. Toxicol. 6, 195–202. https://doi.org/10.1007/s13273-010-0027-0

- Aggarwal, B.B., Shishodia, S., Sandur, S.K., Pandey, M.K., Sethi, G., 2006. Inflammation and cancer: How hot is the link? Biochem. Pharmacol. 72, 1605–1621. https://doi.org/10.1016/j.bcp.2006.06.029
- Al Bander, Z., Nitert, M.D., Mousa, A., Naderpoor, N., 2020. The Gut Microbiota and Inflammation: An Overview. Int. J. Environ. Res. Public. Health 17, 7618. https://doi.org/10.3390/ijerph17207618
- Animal Models of Inflammation for Screening of Anti-inflammatory Drugs: Implications forthe Discovery and Development of Phytopharmaceuticals. Int. J. Mol. Sci. 20, 4367. https://doi.org/10.3390/ijms20184367
- Annu. Rev. Nutr. 22, 19–34. https://doi.org/10.1146/annurev.nutr.22.111401.144957 Simmons, D.L., 2006. What makes a good anti-inflammatory drug target? Drug Discov. Today 11, 210–219. https://doi.org/10.1016/S1359-6446(05)03721-9
- Benard, C., Cultrone, A., Michel, C., Rosales, C., Segain, J.-P., Lahaye, M., Galmiche, J.-P., Cherbut, C.,Blottière, H.M., 2010. Degraded Carrageenan Causing Colitis in Rats Induces TNF Secretion and ICAM-1 Upregulation in Monocytes through NF-κB Activation. PLoS ONE 5, e8666. https://doi.org/10.1371/journal.pone.0008666

- Bhattacharyya, S., Dudeja, P., Tobacman, J., 2008. Carrageenan-induced NFκB activation depends on distinct pathways mediated by reactive oxygen species and Hsp27or by Bcl10. Biochim. Biophys. Acta BBA - Gen. Subj. 1780, 973–982. https://doi.org/10.1016/j.bbagen.2008.03.019

- Borsani, B., De Santis, R., Perico, V., Penagini, F., Pendezza, E., Dilillo, D., Bosetti, A., Zuccotti, G.V., D'Auria, E., 2021. The Role of Carrageenan in Inflammatory Bowel Diseases and Allergic Reactions: Where Do We Stand? Nutrients 13, 3402. https://doi.org/10.3390/nu13103402

- Borthakur, A., Bhattacharyya, S., Anbazhagan, A.N., Kumar, A., Dudeja, P.K., Tobacman, J.K., 2012. Prolongation of carrageenan-induced inflammation in human colonic epithelial cells by activation of an NFκB-BCL10 loop. Biochim. Biophys. Acta BBA - Mol. Basis Dis.1822, 1300–1307. https://doi.org/10.1016/j.bbadis.2012.05.001

- Borthakur, A., Bhattacharyya, S., Dudeja, P.K., Tobacman, J.K., 2007. Carrageenan inducesinterleukin-8 production through distinct Bcl10 pathway in normal human colonic epithelial cells. Am. J. Physiol.-Gastrointest. Liver Physiol. 292, G829–G838. https://doi.org/10.1152/ajpgi.00380.2006

- Bouimeja, B., El Hidan, M.A., Touloun, O., Ait Laaradia, M., Ait Dra, L., El Khoudri, N., Chait, A., Boumezzough, A., 2018. Anti-scorpion venom activity of Thapsia garganica methanolic extract: Histopathological and biochemical evidences. J. Ethnopharmacol. 211,340–347. https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.10.003

- Boulâacheb, N., 2010. LA RESINE DE PINUS HALEPENSIS MILL. USAGE TRADITIONNEL PAR LA POPULATION DE LA PETITE KABYLIE (ALGERIE, NORD AFRIQUE). Acta Hortic. 435–438.


**********

**********

https://doi.org/10.17660/ActaHortic.2010.853.53

- Bowel Diseases and Allergic Reactions: Where Do We Stand? Nutrients 13, 3402. https://doi.org/10.3390/nu13103402

- Buisson, A., Bommelaer, G., Peyrin-Biroulet, L., 2012. Rectocolite hémorragique : épidémiologie, physiopathologie, diagnostic, histoire naturelle et stratégie thérapeutique. EMC - Gastro-Entérologie 7, 1–19. https://doi.org/10.1016/S1155-1968(12)43559-3

- Campo, V.L., Kawano, D.F., Silva, D.B.D., Carvalho, I., 2009. Carrageenans: Biological properties, chemical modifications and structural analysis – A review. Carbohydr. Polym. 77,167–180. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2009.01.020
- Carbohydr. Polym. 302, 120374. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.120374
- Hammami Ferroudja & Talbi Katia.pdf, n.d.

- Chassaing, B., Koren, O., Goodrich, J.K., Poole, A.C., Srinivasan, S., Ley, R.E., Gewirtz, A.T., 2015. Dietary emulsifiers impact the mouse gut microbiota promoting colitis and metabolic syndrome. Nature 519, 92–96. https://doi.org/10.1038/nature14232

- Chassaing, B., Van De Wiele, T., De Bodt, J., Marzorati, M., Gewirtz, A.T., 2017. Dietary emulsifiers directly alter human microbiota composition and gene expression ex vivo potentiating intestinal inflammation. Gut 66, 1414–1427. https://doi.org/10.1136/gutjnl-2016-313099

- Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., Li, Y., Wang, X., Zhao, L., 2018. Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. Oncotarget 9, 7204–7218. https://doi.org/10.18632/oncotarget.23208

- Chen, Q., Bei, S., Zhang, Z., Wang, X., Zhu, Y., 2023. Identification of diagnostic biomarks and immune cell infiltration in ulcerative colitis. Sci. Rep. 13, 6081. https://doi.org/10.1038/s41598-023-33388-5

- Chen, Y., Gibson, S.B., 2008. Is mitochondrial generation of reactive oxygen species a triggerfor autophagy? Autophagy 4, 246–248. https://doi.org/10.4161/auto.5432

- Chiba, M., Nakane, K., Komatsu, M., 2019. Westernized Diet is the Most Ubiquitous Environmental Factor in Inflammatory Bowel Disease. Perm. J. 23, 18–107. https://doi.org/10.7812/TPP/18-107

- David, S., Shani Levi, C., Fahoum, L., Ungar, Y., Meyron-Holtz, E.G., Shpigelman, A., Lesmes, U., 2018. Revisiting the carrageenan controversy: do we really understand the digestive fate and safety of carrageenan in our foods? Food Funct. 9, 1344–1352. https://doi.org/10.1039/C7FO01721A
- De Oliveira, R.G., Mahon, C.P.A.N., Ascêncio, P.G.M., Ascêncio, S.D., Balogun, S.O., Martins, D.T.D.O., 2014. Evaluation of anti-inflammatory activity of hydroethanolic extract of Dilodendron bipinnatum Radlk. J. Ethnopharmacol. 155, 387–395. https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.05.041 Debnath, S., Ghosh, S., Hazra, B., 2013. Inhibitory effect of Nymphaea pubescens Willd. flower extract on carrageenan-induced inflammation and CCl4-induced hepatotoxicity in rats. Food Chem. Toxicol. 59, 485–491. https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.06.036

- EFSA Panel on Food Additives and Nutrient Sources added to Food (ANS), Younes, M., Aggett, P., Aguilar, F., Crebelli, R., Filipič, M., Frutos, M.J., Galtier, P., Gott, D.,

**********

**********

Gundert- Remy, U., Kuhnle, G.G., Lambré, C., Leblanc, J., Lillegaard, I.T., Moldeus, P., Mortensen, A., Oskarsson, A., Stankovic, I., Waalkens-Berendsen, I., Woutersen, R.A., Wright, M., Brimer, L., Lindtner, O., Mosesso, P., Christodoulidou, A., Ioannidou, S., Lodi, F., Dusemund, B., 2018. Re-evaluation of carrageenan (E 407) and processed Eucheuma seaweed (E 407a) as food additives. EFSA J. 16. https://doi.org/10.2903/j.efsa.2018.5238

- Farnsworth, N.R., Akerele, O., Bingel, A.S., Soejarto, D.D., Guo, Z., 1985. Medicinal plantsin therapy. Bull. World Health Organ. 63, 965–981.
- Feferman, L., Bhattacharyya, S., Oates, E., Haggerty, N., Wang, T., Varady, K., Tobacman, J.K., 2020. Carrageenan-Free Diet Shows Improved Glucose Tolerance and Insulin Signalingin Prediabetes: A Randomized, Pilot Clinical Trial. J. Diabetes Res. 2020, 1–16. https://doi.org/10.1155/2020/8267980
- Feuerstein, J.D., Moss, A.C., Farraye, F.A., 2019. Ulcerative Colitis. Mayo Clin. Proc. 94,1357–1373. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2019.01.018
- Fraga-Corral, M., Otero, P., Echave, J., Garcia-Oliveira, P., Carpena, M., Jarboui, A., Nuñez- Estevez, B.,Simal-Gandara, J., Prieto, M.A., 2021. By-Products of Agri-Food Industry as Tannin-RichSources: A Review of Tannins' Biological Activities and Their Potential for Valorization. Foods 10, 137. https://doi.org/10.3390/foods10010137Gautam, R., Jachak, S.M., 2009. Recent developments in anti-inflammatory natural products. Med.Res. Rev. 29, 767–820. https://doi.org/10.1002/med.20156
- Gajendran, M., Loganathan, P., Jimenez, G., Catinella, A.P., Ng, N., Umapathy, C., Ziade, N.,Hashash, J.G., 2019. A comprehensive review and update on ulcerative colitis,.Dis. Mon. 65,100851. https://doi.org/10.1016/j.disamonth.2019.02.004
- Gautam, R., Jachak, S.M., 2009. Recent developments in anti-inflammatory natural products. Med.
- Gornall, A.G., Bardawill, C.J., David, M.M., 1949. DETERMINATION OF SERUM PROTEINS BY MEANSOF THE BIURET REACTION. J. Biol. Chem. 177, 751–766. https://doi.org/10.1016/S0021-9258(18)57021-6
- Gorzalczany, S., López, P., Acevedo, C., Ferraro, G., 2011. Anti-inflammatory effect of Lithrea molleoides extracts and isolated active compounds. J. Ethnopharmacol. 133, 994–998. https://doi.org/10.1016/j.jep.2010.11.031
- Goudjil, M.B., 2016. Composition chimique, activité antimicrobienne et antioxydante de trois plantesaromatiques. https://doi.org/10.13140/RG.2.2.11204.65926
- Guo, J., Shang, X., Chen, P., Huang, X., 2023. How does carrageenan cause colitis? A review.Carbohydr. Polym. 302, 120374. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2022.120374
- Guo, J., Shang, X., Chen, P., Huang, X., 2023. How does carrageenan cause colitis? A review.
- Hammami Ferroudja & Talbi Katia.pdf, n.d.
- https://doi.org/10.17660/ActaHortic.2010.853.53
- https://doi.org/10.21522/TIJBMS.2016.02.01.Art001
- Jmii, G., Molinillo, J.M.G., Zorrilla, J.G., Haouala, R., 2020. Allelopathic activity of Thapsia garganica L. leaves on lettuce and weeds, and identification of the active principles. South Afr. J. Bot. 131, 188–194. https://doi.org/10.1016/j.sajb.2020.02.027
- Jo, W.S., Yang, K.M., Choi, Y.J., Jeong, C.H., Ahn, K.J., Nam, B.H., Lee, S.W., Seo, S.Y., Jeong, M.H.,
- Jorite, S., n.d. La phytothérapie, une discipline entre passé et futur: de l'herboristerie aux

**********

**********

pharmacies dédiées au naturel.

❋ Kałużna, A., Olczyk, P., Komosińska-Vassev, K., 2022. The Role of Innate and Adaptive Immune Cells in the Pathogenesis and Development of the Inflammatory Response in Ulcerative Colitis. J. Clin. Med. 11, 400. https://doi.org/10.3390/jcm11020400

❋ Kayal, M., Shah, S., 2019. Ulcerative Colitis: Current and Emerging Treatment Strategies. J.Clin. Med. 9, 94. https://doi.org/10.3390/jcm9010094

❋ Krzystek-Korpacka, M., Kempiński, R., Bromke, M.A., Neubauer, K., 2020. Oxidative StressMarkers in Inflammatory Bowel Diseases: Systematic Review. Diagnostics 10, 601. https://doi.org/10.3390/diagnostics10080601

❋ Kulkarni, R., Achaiah, G., Narahari Sastry, G., 2006. Novel Targets for Antiinflammatory and Antiarthritic Agents. Curr. Pharm. Des. 12, 2437–2454. https://doi.org/10.2174/138161206777698945

❋ Kumari, K.D.K.P., Weerakoon, T.C.S., Handunnetti, S.M., Samarasinghe, K., Suresh, T.S., 2014. Anti-inflammatory activity of dried flower extracts of Aegle marmelos in Wistar rats. J. Ethnopharmacol. 151, 1202–1208. https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.12.043

❋ Lakreb, N., Sen, U., Bezzazi, B., Pereira, H., 2022. The physicomechanical and thermal properties of Algerian Aleppo pine (Pinus halepensis) wood as a component of sandwich panels. IForest - Biogeosciences For. 15, 106–111. https://doi.org/10.3832/ifor3952-015

❋ Li, L., Peng, P., Ding, N., Jia, W., Huang, C., Tang, Y., 2023. Oxidative Stress, Inflammation, Gut Dysbiosis: What Can Polyphenols Do in Inflammatory Bowel Disease? Antioxidants 12, 967. https://doi.org/10.3390/antiox12040967

❋ Liu, P., Li, Y., Wang, R., Ren, F., Wang, X., 2021. Oxidative Stress and Antioxidant Nanotherapeutic Approaches for Inflammatory Bowel Disease. Biomedicines 10, 85. https://doi.org/10.3390/biomedicines10010085

❋ Longev. 2016, 1–15. https://doi.org/10.1155/2016/9875298

❋ Lordan, R., Tsoupras, A., Zabetakis, I., 2019. Inflammation, in: The Impact of Nutrition and Statins on Cardiovascular Diseases. Elsevier, pp. 23–51. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-813792-5.00002-1

❋ M.Pha. 02-12.pdf, n.d.

❋ Martino, J.V., Van Limbergen, J., Cahill, L.E., 2017. The Role of Carrageenan and Carboxymethylcellulose in the Development of Intestinal Inflammation. Front. Pediatr. 5, 96.https://doi.org/10.3389/fped.2017.00096

❋ Meryem, A., Katia, M., n.d. Contribution à l'étude des activités biologiques de la résine dePinus halepensis Mill.

❋ Mittal, M., Siddiqui, M.R., Tran, K., Reddy, S.P., Malik, A.B., 2014. Reactive Oxygen Species in Inflammation and Tissue Injury. Antioxid. Redox Signal. 20, 1126–1167. https://doi.org/10.1089/ars.2012.5149

❋ Mulder, D.J., Noble, A.J., Justinich, C.J., Duffin, J.M., 2014. A tale of two diseases: The history of inflammatory bowel disease. J. Crohns Colitis 8, 341–348. https://doi.org/10.1016/j.crohns.2013.09.009

**********

**********


- Nadipelly, J., 2017. Molecular Mechanisms Involved in Inflammatory Cascade: A Review. TEXILA Int. J.BASIC Med. Sci. 2, 1–12. https://doi.org/10.21522/TIJBMS.2016.02.01.Art001
- Nadipelly, J., 2017. Molecular Mechanisms Involved in Inflammatory Cascade: A Review.TEXILA Int. J. BASIC Med. Sci. 2, 1–12.
- Naimi, S., Viennois, E., Gewirtz, A.T., Chassaing, B., 2021. Direct impact of commonly used dietary emulsifiers on human gut microbiota. Microbiome 9, 66. https://doi.org/10.1186/s40168-020-00996-6
- Nicklin, S., Miller, K., 1989. Intestinal uptake and immunological effects ofcarrageenan—current concepts. Food Addit. Contam. 6, 425–436. https://doi.org/10.1080/02652038909373801
- Ninkuu, V., Zhang, L., Yan, J., Fu, Z., Yang, T., Zeng, H., 2021. Biochemistry of Terpenes and Recent Advances in Plant Protection. Int. J. Mol. Sci. 22, 5710. https://doi.org/10.3390/ijms22115710
- Noack, M., Kolopp-Sarda, M.-N., 2018. Cytokines et inflammation : physiologie, physiopathologie et utilisation thérapeutique. Rev. Francoph. Lab. 2018, 28–37. https://doi.org/10.1016/S1773-035X(18)30052-2
- Norde, M.M., Collese, T.S., Giovannucci, E., Rogero, M.M., 2021. A posteriori dietary patterns and their association with systemic low-grade inflammation in adults: a systematic review and meta-analysis. Nutr. Rev. 79, 331–350. https://doi.org/10.1093/nutrit/nuaa010
- Patil, K.R., Mahajan, U.B., Unger, B.S., Goyal, S.N., Belemkar, S., Surana, S.J., Ojha, S., Patil, C.R., 2019. Animal Models of Inflammation for Screening of Anti-inflammatory Drugs:Implications for the Discovery and Development of Phytopharmaceuticals. Int. J. Mol. Sci. 20, 4367. https://doi.org/10.3390/ijms20184367 peganum, 2020. Thapsia garganica.
- Petryk, N., Shevchenko, O., 2020. Anti-inflammatory Activity of Mesenchymal Stem Cells inλ-Carrageenan-Induced Chronic Inflammation in Rats: Reactions of the Blood System, Leukocyte-Monocyte Ratio. Inflammation 43, 1893–1901. https://doi.org/10.1007/s10753- 020-01262-5
- Pickard, J.M., Zeng, M.Y., Caruso, R., Núñez, G., 2017. Gut microbiota: Role in pathogencolonization, immune responses, and inflammatory disease. Immunol. Rev. 279, 70–89. https://doi.org/10.1111/imr.12567
- Popov, J., Caputi, V., Nandeesha, N., Rodriguez, D.A., Pai, N., 2021. Microbiota-ImmuneInteractions in Ulcerative Colitis and Colitis Associated Cancer and Emerging Microbiota- Based Therapies. Int. J. Mol. Sci. 22, 11365. https://doi.org/10.3390/ijms222111365
- Porter, R.J., Kalla, R., Ho, G.-T., 2020a. Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis. F1000Research 9,F1000FacultyRev-294. https://doi.org/10.12688/f1000research.20805.1
- Porter, R.J., Kalla, R., Ho, G.-T., 2020b. Ulcerative colitis: Recent advances in the understanding of disease pathogenesis. F1000Research 9,F1000FacultyRev-294.


**********

**********

https://doi.org/10.12688/f1000research.20805.1

❋ Rahal, A., Kumar, A., Singh, V., Yadav, B., Tiwari, R., Chakraborty, S., Dhama, K., 2014. Oxidative Stress, Prooxidants, and Antioxidants: The Interplay. BioMed Res. Int. 2014, 1–19.https://doi.org/10.1155/2014/761264

❋ Ramos, G.P., Papadakis, K.A., 2019. Mechanisms of Disease: Inflammatory Bowel Diseases.Mayo Clin. Proc. 94, 155–165. https://doi.org/10.1016/j.mayocp.2018.09.013

❋ Regoli, F., Principato, G., 1995. Glutathione, glutathione-dependent and antioxidant enzymes in mussel, Mytilus galloprovincialis, exposed to metals under field and laboratory conditions: implications for the use of biochemical biomarkers. Aquat. Toxicol. 31, 143–164. https://doi.org/10.1016/0166-445X(94)00064-W

❋ Res. Rev. 29, 767–820. https://doi.org/10.1002/med.20156

❋ Riaz, M., Khalid, R., Afzal, M., Anjum, F., Fatima, H., Zia, S., Rasool, G., Egbuna, C., Mtewa, A.G., Uche,C.Z., Aslam, M.A., 2023b. Phytobioactive compounds as therapeutic agents for human diseases: A review. Food Sci. Nutr. fsn3.3308. https://doi.org/10.1002/fsn3.3308

❋ Ross, J.A., Kasum, C.M., 2002. D IETARY F LAVONOIDS : Bioavailability, Metabolic Effects, and Safety.

❋ Shah, Z.C., Huffman, F.G., 2003. Current Availability and Consumption of Carrageenan-Containing Foods. Ecol. Food Nutr. 42, 357–371. https://doi.org/10.1080/03670240390265175

❋ Sieniawska, E., Baj, T., 2017. Tannins, in: Pharmacognosy. Elsevier, pp. 199–232. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-802104-0.00010-X

❋ Sources: A Review of Tannins' Biological Activities and Their Potential for Valorization. Foods10, 137. https://doi.org/10.3390/foods10010137

❋ Srivastava, N., Singh, A., Kumari, P., Nishad, J.H., Gautam, V.S., Yadav, M., Bharti, R., Kumar, D., Kharwar, R.N., 2021. Advances in extraction technologies: isolation and purification of bioactive compounds from biological materials, in: Natural Bioactive Compounds. Elsevier, pp. 409–433. https://doi.org/10.1016/B978-0-12-820655-3.00021-5

❋ Suchitra M R, Abinaya P, Sampathkumar P, Sumathi S, Poornima A, Parthasarathy S, 2020. Analysesof In-vitro antioxidant and anticancer activity of Cissus quadrangularis stem extract in osteoblastic cell line -UMR- 106. Int. J. Res. Pharm. Sci. 11, 5293–5300. https://doi.org/10.26452/ijrps.v11i4.3148

❋ Tavakoli, P., Vollmer-Conna, U., Hadzi-Pavlovic, D., Grimm, M.C., 2021. A Review of Inflammatory Bowel Disease: A Model of Microbial, Immune and Neuropsychological Integration. Public Health Rev. 42, 1603990. https://doi.org/10.3389/phrs.2021.1603990

❋ Teigen, L.M., Geng, Z., Sadowsky, M.J., Vaughn, B.P., Hamilton, M.J., Khoruts, A., 2019. Dietary Factors in Sulfur Metabolism and Pathogenesis of Ulcerative Colitis.Nutrients 11, 931. https://doi.org/10.3390/nu11040931

❋ the Discovery and Development of Phytopharmaceuticals. Int. J. Mol. Sci. 20, 4367. https://doi.org/10.3390/ijms20184367

❋ Tian, T., Wang, Z., Zhang, J., 2017. Pathomechanisms of Oxidative Stress in Inflammatory Bowel Disease and Potential Antioxidant Therapies. Oxid. Med. Cell. Longev. 2017, 1–18.https://doi.org/10.1155/2017/4535194

❋ Tobacman, J.K., 2001. Review of harmful gastrointestinal effects of carrageenan in

**********

**********

animal experiments. Environ. Health Perspect. 109, 983–994. https://doi.org/10.1289/ehp.01109983

❋ Vrdoljak, J., Kumric, M., Vilovic, M., Martinovic, D., Tomic, I.J., Krnic, M., Ticinovic Kurir, T., Bozic, J., 2022. Effects of Olive Oil and Its Components on Intestinal Inflammation and Inflammatory Bowel Disease. Nutrients 14, 757. https://doi.org/10.3390/nu14040757

❋ Wagnerova, A., Gardlik, R., 2013. In vivo reprogramming in inflammatory bowel disease.Gene Ther. 20, 1111–1118. https://doi.org/10.1038/gt.2013.43

❋ Wang, Y., Chen, Y., Zhang, X., Lu, Y., Chen, H., 2020. New insights in intestinal oxidativestress damage and the health intervention effects of nutrients: A review. J. Funct. Foods 75,104248. https://doi.org/10.1016/j.jff.2020.104248

❋ Wang, Z., Li, S., Cao, Y., Tian, X., Zeng, R., Liao, D.-F., Cao, D., 2016. Oxidative Stress andCarbonyl Lesions in Ulcerative Colitis and Associated Colorectal Cancer. Oxid. Med. Cell.

❋ Wollgast, J., Anklam, E., 2000. Review on polyphenols in Theobroma cacao: changes in composition during the manufacture of chocolate and methodology for identification and quantification. Food Res. Int. 33, 423–447. https://doi.org/10.1016/S0963-9969(00)00068-5

❋ Wu, W., Zhou, J., Xuan, R., Chen, J., Han, H., Liu, J., Niu, T., Chen, H., Wang, F., 2022. Dietary κ-carrageenan facilitates gut microbiota-mediated intestinal inflammation. Carbohydr.Polym. 277, 118830. https://doi.org/10.1016/j.carbpol.2021.118830

❋ Yan, J., Wang, L., Gu, Y., Hou, H., Liu, T., Ding, Y., Cao, H., 2022. Dietary Patterns and GutMicrobiota Changes in Inflammatory Bowel Disease: Current Insights and Future Challenges.Nutrients 14, 4003. https://doi.org/10.3390/nu14194003

❋ Yeshi, K., Ruscher, R., Hunter, L., Daly, N.L., Loukas, A., Wangchuk, P., 2020. Revisiting Inflammatory Bowel Disease: Pathology, Treatments, Challenges and Emerging TherapeuticsIncluding Drug Leads from Natural Products. J. Clin. Med. 9, 1273. https://doi.org/10.3390/jcm9051273

❋ Yu, S., Sun, Y., Shao, X., Zhou, Y., Yu, Y., Kuai, X., Zhou, C., 2022. Leaky Gut in IBD: Intestinal Barrier–Gut Microbiota Interaction. J. Microbiol. Biotechnol. 32, 825–834. https://doi.org/10.4014/jmb.2203.03022

❋ Zhang, S.-L., Wang, S.-N., Miao, C.-Y., 2017. Influence of Microbiota on Intestinal Immune System in Ulcerative Colitis and Its Intervention. Front. Immunol. 8, 1674. https://doi.org/10.3389/fimmu.2017.01674

❋ Zhang, Y.-Z., 2014. Inflammatory bowel disease: Pathogenesis. World J. Gastroenterol. 20,91. https://doi.org/10.3748/wjg.v20.i1.90

**********

**********

*********

*******

****

**