République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieure et de la Recherche Scientifique

Université Dr. Yahia Farès de Médéa
Faculté des Sciences

Mémoire

Pour l'obtention du diplôme

MASTER

Département : Sciences de la Nature et de la Vie
Spécialité : Biologie et Pathologie Cellulaire

Etude histologique de l'impact d'une molécule encapsulée à effet anti-inflammatoire dans une colite ulcéreuse induite par l'acide acétique chez les souris BALB/c

Réalisé par :

SAFAR REMALI Ramila

BOUSSEKINE Tarek

Soutenu le 25 Juin 2023, Devant le jury composé de :

Mme. GASMI Sara Nawel	- Univ Medea	- Promotrice
Mme. Mazian Warda	- Univ Medea	- Co-Promotrice
Mr. Nadir Benafri	- Univ Medea	- Examinateur
Mme. kadi A	- Univ Medea	- Présidente

2022/2023

Remerciements

Avant tout, nous adressons nos remerciements à ALLAH, le tout-puissant, pour la volonté, le courage et la patience qu'il nous a donné durant toutes ces longues années d'études et pour la réalisation de ce travail.

Nous remercions profondément notre promotrice de mémoire, madame ***GASMI Sara Nawel****, pour son aide précieuse au début des recherches bibliographiques, ses conseils, sa gentillesse et sa patience, ses commentaires et critiques ont permis l'amélioration du manuscrit final.*

Nos remerciements les plus sincères s'adressent tout particulièrement à monsieur ***BENAFERI Nadir*** *qui nous a fait l'honneur d'accepter d'examiner notre mémoire, pour le temps qu'il nous a consacré, son aide et ses conseils avisés. Notre gratitude va aussi à madame* ***KADI Amina****, nous sommes honorées de vous avoir comme présidente malgré votre emploi du temps chargé.*

Nous exprimons toutes nos reconnaissances et nos profondes gratitudes à tous les membres de l'équipe de laboratoire de recherche, tout d'abord monsieur ***M. OUMOUNA*** *et* ***Mme. K. BEN ACHOUR****, spécialement les doctorantes* ***BAHRIA Karima****,* ***SLAMA Nada****, aux ingénieurs de laboratoire pour leur patience.*

Merci à tous les professeurs de département de biologie pour leur soutien tout au long de notre parcours universitaire.

Dédicace

Je souhaite dédier ce travail à...

Ma belle, Ma gentille, merveilleuse ***mère****, tu es la raison qui me pousse à avancer chaque jour où je me réveille. À mon héros, mon modèle en vie,mon* ***père*** *, merci pour tous les sacrifices que tu fais pour notre famille. À mes merveilleux frères et sœurs* ***chaima*** *,* ***Roaya****,* ***Youcef*** *et* ***Dido****, que Dieu vous bénisse tous. À mes chers amis* ***Riham****,* ***Nadjib, Adel****,* ***Wissem****,* ***Oussama****,* ***Rafik****,* ***Amira****,* ***Khaoula****,* ***Amine****, vous êtes certainement parmi les rares âmes pures sur cette terre. Aux personnes qui m'ont aidé dans ce projet, madame* ***BAHRIYA****,* ***Rayan****,* ***Wafaa****,* ***Rania****,* ***Ibtissam****,* ***Ichrek*** *et* ***Ali****, je tiens à vous remercier tous pour vos efforts et je vous serai éternellement reconnaissant.*

À mes collègues de L2, cette année a été merveilleuse et je ne l'oublierai jamais. À ma merveilleuse classe M2 BPC sans exception, ce fut un plaisir de passer mes dernières années avec vous tous.

À tous les enseignants qui m'ont enseigné tout ce que je sais et pour chaque graine qu'ils ont plantée en moi, merci.

Et, enfin, mais non des moindres, à ma merveilleuse équipe de l'année dernière, ***Ramila****,* ***Rafik****,* ***Fouzia****,* ***Fella*** *et* ***Manar****, ce fut une année incroyable avec vous tous, avec toutes les choses folles qui nous sont arrivés et tous les souvenirs que nous avons créés ensemble cette année qui restera avec nous pour toute une vie. Je tiens à vous remercier tous et je vous souhaite tout le meilleur, car vous méritez le meilleur et bien plus encore.*

Tarek

Dédicace

Avec l'aide de dieu tout-puissant, j'ai pu achever ce modeste travail que je dédie :

À mes chers parents, que Dieu les garde pour moi, qui n'ont pas cessé de me soutenir, de m'encourager et de prier pour moi durant toutes mes études, tous les mots de remerciement sont peu à votre droite, en souhaitant que Dieu leur accorde santé et longueur vie.

***Père**, tu seras toujours un soutien précieux qui me rendort.*

***Mère**, tu seras toujours la lumière qui illumine ma vie, je vous aime.*

*À ma gentille famille, mes chèrs frères **Rafik** et **Abd El Rahmen** , ma chère sœur **Riheb**, à tous les membres de ma famille, je tiens à vous exprimer ma gratitude d'être à mes côtés, merci pour vos mots encouragés et vos précieux conseils.*

À tous mes enseignants, depuis le primaire jusqu'à l'université.

*À mes amies **Nour El Houda**, **Ichrek**, **Nesrine**, **Ward** et **Amel**, dieu le garde pour moi.*

*À mon binôme **Tarek***

À chaque personne qui me voulait du bien et du succès, merci.

Ramila

Résumé Introduction :

L'objectif de cette étude est d'améliorer l'effet anti-inflammatoire de la célécoxib en l'encapsulant et de voir son impact sur l'inflammation du côlon chez les souris.

Matériaux et méthodes :

Pour réaliser cette étude, nous avons injecté 0,4 ml d'acide acétique à 5 % dans le rectum de souris BALB/c afin d'induire une inflammation du côlon, puis nous les avons laissées pendant 3 jours avant de commencer à leur administrer : 0,2 ml de formule vide, 0,2 ml d'anti-inflammatoire (libre) de 0.5 mg/ml, 0,2 ml de formulation complète (anti-inflammatoire encapsulé) par alimentation forcée pendant 4 jours. Nous avons divisé les souris en six lots comme suit : lot 1 témoin (référence), lot 2 positif (chargé d'acide acétique), lot 3 formule vide, lot 4 chargé d'acide acétique + formule vide, lot 5 chargé d'acide acétique + anti-inflammatoire libre, lot 6 formulation complète.

Résultats :

L'étude histologique du côlon a révélé une inflammation aiguë chez les souris chargées d'acide acétique uniquement, ainsi que chez les souris chargées d'acide acétique et de solution vide. En revanche, les souris chargées d'acide acétique + anti-inflammatoire libre ont montré une amélioration très légère, contrairement aux souris chargées d'acide acétique + formulation complète qui ont montré une amélioration significative. Les résultats de la solution vide seule n'ont eu aucun effet négatif. Quant à l'étude histologique du foie, une inflammation a été observée dans tous les lots sauf dans le lot témoin et le groupe formule vide.

Conclusion :

Ces résultats indiquent que l'encapsulation de l'anti-inflammatoire améliore son efficacité à réduire l'inflammation du côlon.

Mots clés : Colite, celcoxib, Anti-inflammatoires, non stéroïdiens, Encapsulation, Histologie.

Abstract Introduction :

The aim of this study is to enhance the anti-inflammatory effect of celecoxib through encapsulation and assess its impact on colitis in mice.

Materiales and Methodes

To accomplish this, BALB/c mice were injected rectally with 0.4 ml of 5% acetic acid to induce colonic inflammation and left for 3 days before being administered the following : 0.2 ml of empty formula of 0.5 mg/ ml, 0.2 ml of the anti-inflammatory agent (free form), 0.2 ml of the complete formulation (encapsulated anti-inflammatory), through forced feeding for 4 days. The mice were divided into six banch as follows : banch 1 negative control, banch 2 positive control (loaded with acetic acid), banch 3 empty formula, banch 4 loaded with acetic acid + empty formula, banch 5 loaded with acetic acid + free anti-inflammatory agent, banch 6 complete formulation.

Results

Histological examination of the colon showed acute inflammation in mice loaded with acetic acid alone, as well as in mice loaded with acetic acid and the empty formula. Mice loaded with acetic acid + free anti-inflammatory agent exhibited only a slight improvement, whereas mice loaded with acetic acid + the complete formulation demonstrated significant improvement.

The results of the empty formula alone had no negative effect. Regarding the histological study of the liver, inflammation was observed in all groups except the negative control and empty formula banchs

Conclusion :

These findings indicate that encapsulating the anti-inflammatory agent enhances its ability to alleviate inflammation in the colon.

Keywords : Colitis, celcoxib, Anti-inflammatory, non-steroidal, Encapsulation, Histology.

ملخص مقدمة:

الهدف من هذه الدراسة هو تحسين تأثير المضاد للإلتهاب (سيليكوكزيب) عن طريق التغليف،و رؤية مدى تأثيرها في إلتهاب قولون لدى الفئران.

مواد و طرق العمل :

لتحقيق هذا العمل قمنا بحقن فئران BALB/c داخل المستقيم ب0.4 مل من حمض الأستيك بتركيز 5% من أجل تحريض إلتهاب في القولون و تركهم لمدة 3 أيام قبل أن نبدأ بالقيام بإعطائهم كل من :0.2 مل من الصيغة الفارغة،0.2 مل من مضاد الإلتهاب (حر) 0.5 مغ/ مل ،0.2 مل من الصيغة الكاملة(مضاد الإلتهاب المغلف)،و ذلك عن طريق التغذية القسرية لمدة 4 أيام و قد قسمنا الفئران إلى ستة حزمات كالتالي :حزمة 1 سالبة(مرجع)/حزمة 2 موجبة (محقونة بحمض الأسيتيك)/حزمة 3 الصيغة الفارغة/الحزمة 4 محقونة بحمض الأسيتيك + الصيغة الفارغة/الحزمة5 محقونة بحمض الأسيتيك + مضاد الإلتهاب الحر/ الحزمة 6 الصيغة الكاملة.

النتائج

أظهرت الدراسة النسيجية للقولون إلتهاب حاد لدى الفئران المحقونة بحمض الأسيتيك فقط و كذا الفئران المحقونة بحمض الأسيتيك و الصيغة الفارغة،أما للفئران المحقونة بحمض الأسيتيك + مضاد الإلتهاب الحر أظهرت تحسن طفيف جدا،على غير الفئران المحقونة بحمض الأسيتيك + الصيغة الكاملة التي أظهرت تحسن ملحوظ،و أظهرت نتائج الصيغة الفارغة لوحدها لم يكن لها تأثير سلبي. أما الدراسة النسيجية للكبد فقد أظهرت وجود إلتهاب في جميع الحزمات ما عدا الحزمة السالبة و حزمة الصيغة الفارغة.

إستنتاج

بينت لنا هذه النتائج بأن تغليف مضاد الإلتهاب يحسن من قدرته على التخفيف من الإلتهاب في القولون.

كلمات مفتاحية : سيلكوكسيب ،القولون ، مضادات الالتهابات ، غير الستيرويدية ، التغليف ، علم الأنسجة.

Liste des tableaux

I.1 Cellules immunitaires et leur rôle dans le processus inflammatoire 11

II.1 Les étapes depuis le prélèvement jusqu'à l'obtention du bloc. 34

II.2 les étapes de coloration. 36

Liste des figures

I.1 Structure de la paroi du tube digestif sur une section longitudinale. 6
I.2 Histologie du colon et de la muqueuse colique 6
I.3 Histologie de lobule hépatique. 7
I.4 La réaction inflammatoire schématisée. 9
I.5 Les événements majeurs dans la réponse inflammatoire aiguë. 10
I.6 Représentation schématique des pathologies regroupées sous le terme de MICI) 12
I.7 Modes d'action des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens . . . 15
I.8 structure chimique de célécoxib 15
I.9 Métabolisme hépatique du célécoxib, ADH, alcool, déshydrogénases, UGT, UDp glucuronosyltransférases 18
I.10 Trois principaux types de micelles à base de block copolymère linéaire . . 22
I.11 Schéma d'une molécule tensioactive 23
I.12 Schéma d'une émulsion avec un émulsifiant 23
I.13 Structure chimique de la gomme tragacanthe 24

II.1 Étape de déshydratation 32
II.2 Étape d'inclusion en paraffine 33
II.3 Microtome semi-automatique SLEE. 35

III.1 Vue au microscope optique d'un tissu du colon coloré à l'hématoxyline éosine (objectif × 10 et × 40). Coupe transversale du colon partie distale chez une souris témoin : montre une structure normale 38
III.2 Coupe histologique d'un témoin négatif d'un foie. 39
III.3 Coupe histologique d'effet de l'acide acétique sur l'architecture structurale du côlon. 40
III.4 Coupe histologique d'effet du celecoxib libre sur l'architecture structurale du côlon. 41

III.5 Coupe histologique d'effet du celecoxib encapsulé sur l'architecture structurale du côlon. 42
III.6 Coupe histologique d'effet des micelles vide en induisant l'inflammation sur l'architecture structurale du côlon. 43
III.7 Coupe histologique d'effet des micelles vide sans induisant l'inflammation sur l'architecture structurale du côlon. 44
III.8 Coupe histologique d'effet de l'acide acétique sur l'architecture structurale du foie. 45
III.9 Coupe histologique d'effet du traitement sur l'architecture structurale du foie. 46
III.10 Coupe histologique d'effet du celecoxib encapsulé sur l'architecture structurale du foie. 47
III.11 Coupe histologique d'effet des micelles vide en induisant l'inflammation sur l'architecture structurale du foie. 48
III.12 Coupe histologique d'effet des micelles vide sans induisant l'inflammation sur l'architecture structurale du foie. 49

Liste des abréviations

UV	Ultra violet
MICI	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin
MC	Maladie de Crohn
RCH	Rectocolite hémorragique
DSS	Sulfate dedextrane sodium
AINS	Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens
PAF	Polypose adénomateuse familiale
AA	Acide arachidonique
OIE	Organisation mondiale de la santé animale
PBS	Phosphate-buffered saline

Table des matières

Liste des tableaux **ix**

Liste des figures **ix**

Liste des abréviations **xii**

Introduction générale **1**

I Revue bibliographique **3**

I.1 Système digestif 4

I.1.1 Colon 4

I.1.1.1 Histologie du colon 4

I.1.2 Foie 7

I.2 l'inflammation 8

I.2.1 Causes de l'inflammation 8

I.2.2 Phases de l'inflammation 8

I.2.3 Types de l'inflammation 10

I.2.3.1 Inflammation aiguë 10

I.2.3.2 Inflammation chronique 11

I.2.4 Inflammation colique 12

I.2.4.1 Maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) . . . 12

I.2.4.2 Colites sévères 13

I.2.4.3 Colite induite chimiquement 13

I.2.5 Anti-inflammatoires 14

I.2.5.1 Définition des médicaments anti-inflammatoires 14

I.2.5.2 Classification des médicaments anti-inflammatoires 14

I.2.5.3 Médicaments anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) 14

I.2.5.4 Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) . 14

I.2.6 Célécoxib . . . 14
I.2.6.1 Définition . . . 14
I.2.6.2 pharmacodynamique . . . 16
I.2.6.3 pharmacocinétiques . . . 17
I.2.6.4 Effets indésirables . . . 18
I.3 Encapsulation . . . 18
I.3.1 Défis de l'encapsulation . . . 19
I.3.1.1 Immobilisation . . . 19
I.3.1.2 Contrôle de la libération . . . 19
I.3.1.3 Vectorisation . . . 19
I.3.1.4 Protection . . . 20
I.3.1.5 Structuration . . . 20
I.3.2 Limites d'encapsulation . . . 20
I.3.3 Types d'encapsulation . . . 21
I.3.3.1 Micelles . . . 22
I.3.4 Émulsion . . . 23
I.3.5 Gomme tragacanthe . . . 23
I.3.5.1 Définition . . . 23
I.3.5.2 Propriétés . . . 24
I.3.6 Cire d'abeille . . . 25
I.3.6.1 Définition . . . 25
I.3.6.2 Caractéristiques physiques . . . 25
I.3.6.3 Caractéristiques chimiques . . . 25
I.3.6.4 Domaines d'utilisation de la cire d'abeille . . . 26

II Matériels et méthodes 27

II.1 Matériels . . . 28
II.1.1 Réactifs et produits utilisés . . . 28
II.1.2 Matériels biologiques et conditions d'élevage . . . 28
II.1.3 Sacrifice et prélèvement de sang et d'organes . . . 28
II.1.4 Réactifs et produits . . . 28
II.2 Méthodes . . . 30
II.2.1 Répartition des souris . . . 30
II.2.2 Injection intra rectal et gavage . . . 30
II.2.3 Analyses biologiques . . . 31

II.2.4 Étude histologique 31
II.2.4.1 Fixation 31
II.2.4.2 Déshydratation 31
II.2.4.3 Inclusion en paraffine 32
II.2.4.4 Coupe au microtome 34
II.2.4.5 Coloration 35
II.2.4.6 Observation microscopique 36

III Résultats et discussions **37**

III.1 Résultats 38
III.1.1 Témoin négatif d'un colon 38
III.1.2 Témoin négatif d'un foie 39
III.1.3 Effet de l'acide acétique sur l'architecture structurale du côlon . . . 40
III.1.4 Effet du traitement sur l'architecture structurale du côlon 41
III.1.4.1 Effet du celecoxib libre sur l'architecture structurale du côlon 41
III.1.4.2 Effet du celecoxib encapsulé sur l'architecture structurale du côlon 42
III.1.5 Effet des micelles vide sur l'architecture structurale du côlon 43
III.1.5.1 Effet des micelles vide en induisant l'inflammation sur l'architecture structurale du côlon 43
III.1.5.2 Effet des micelles vide sans induisant l'inflammation sur l'architecture structurale du côlon 44
III.1.6 Effet de l'acide acétique sur l'architecture structurale du foie . . . 45
III.1.7 Effet du traitement sur l'architecture structurale du foie 46
III.1.7.1 Effet du celecoxib libre sur l'architecture structurale du foie 46
III.1.7.2 Effet du celecoxib encapsulé sur l'architecture structurale du foie 47
III.1.8 Effet des micelles vide sur l'architecture structurale du foie 48
III.1.8.1 Effet des micelles vide en induisant l'inflammation sur l'architecture structurale du foie 48
III.1.8.2 Effet des micelles vide sans induisant l'inflammation sur l'architecture structurale du foie 49
III.2 Discussion 50

Conclusion générale **52**

Bibliographie **54**

INTRODUCTION GÉNÉRALE

La colite ulcéreuse est une affection inflammatoire idiopathique du côlon qui se traduit par une friabilité diffuse et des érosions superficielles de la paroi colique associées à des saignements. Il s'agit de la forme la plus courante de maladie inflammatoire de l'intestin dans le monde. [1]

L'incidence de la colite ulcéreuse est bimodale, avec un pic d'apparition entre 15 et 30 ans et un second pic moins important entre 50 et 70 ans. [1]Cette inflammation peut entraîner des dommages tissulaires, une altération de la fonction intestinale et des symptômes cliniques tels que des douleurs abdominales, des affaiblissements et une perte de poids. L'utilisation de molécules à effet anti-inflammatoire constitue une approche prometteuse pour atténuer l'inflammation et restaurer la fonction intestinale normale,

Les options de traitement peuvent inclure des médicaments anti-inflammatoires, tels que les corticostéroïdes et les médicaments immunosuppresseurs, ainsi que des modifications du régime alimentaire et du mode de vie. Dans certains cas, une intervention chirurgicale peut être nécessaire pour traiter les complications ou pour retirer une partie du côlon gravement endommagé

Dans notre étude, la molécule anti-inflammatoire est encapsulée ses éventuelles applications dans le domaine pharmaceutique. , ce qui permet une libération contrôlée et ciblée de la substance active dans le colon des souris.

L'objectif de notre étude histologique est d'analyser les effets de cette molécule encapsulée sur les caractéristiques histologiques du colon, telles que l'infiltration des cellules inflammatoires, les lésions tissulaires, la réparation des tissus et la régénération cellulaire
.

Chapitre I

REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

I.1 Système digestif

Le système digestif est composé de tube, commence par la cavité orale et se termine au niveau de l'anus, passez par le cou, le thorax, l'abdomen et le pelvis et glandes annexes les glandes salivaires, le foie, le pancréas et les glandes muqueuses digestives qui ont un rôle important dans la digestion, l'absorption et le métabolisme des nutriments.[2]

I.1.1 Colon

Le colon (gros intestin), forme la partie terminale du tube digestif. Ses dimensions approximatives sont 6 cm de diamètre et 120 à 150 cm de long, il ne développe qu'une surface épithéliale égale au trentième de celle de la grêle en raison de l'absence de villosités et ne secrète pas d'enzymes et ne participe pas à l'absorption digestive que dans une proportion de 4 % [3].

Sur le plan fonctionnel, le colon peut être divisé en deux parties séparées au niveau du colon transverse, sont le colon droit et le colon gauche.

— **Le colon droit** (Cæcum et colon ascendant) agit comme une région de stockage pour l'efflux iliaque, et joue un rôle majeur dans l'absorption de l'eau et des électrolytes, de même que dans la fermentation des sucres non digérés ;[3, 4].

— **Le colon gauche** (colon descendant, colon sigmoïde et rectum) agit comme un conduit pour le passage de résidus, et intervient dans l'entreposage et l'évacuation des selles avant la défécation [3, 4].

I.1.1.1 Histologie du colon

Le colon est un tube tapissé intérieurement d'une muqueuse et extérieurement d'une séreuse, il se caractérise par l'absence de l'élément de l'amplification de surface, de valvules conniventes et de villosités [5].

La paroi du colon est constituée de 4 couches qui sont de l'intérieur vers l'extérieur la muqueuse, la sous muqueuse, la musculeuse et la séreuse [6].

— **La muqueuse :** Elle Comprend trois couches.

(a) **L'épithélium :** Il est formé à partir d'une seule couche de cellules reliées les unes des autres par des jonctions occlusives au niveau du bord de leur surface apicale ; des cellules exocrines qui secrètent du mucus dans la lumière, ainsi que des cellules endocrines qui libèrent des hormones dans le sang. Elles sont incluses dans la couche épithéliale [6].

(b) **La lamina propria :** C'est une couche de tissu conjonctif lâche très riche en capillaires sanguins et lymphatiques, en leucocytes et autres cellules de système de défense contre les microorganismes qui sont susceptibles de traverser l'épithélium [7].

(c) **La muscularus mucosa :** C'est une fine couche de cellules musculaires lisses qui,en se contractant peuvent modifier les plis de l'épithélium. En raison de la couche musculaire, des plis se forment à la surface de la muqueuse. Ces plis appelés haustrations, sont transverses à l'axe du colon et occupent entre un tier et la moitié de la circonférence du colon [6].

— **La sous muqueuse :** Elle est formée d'une couche de tissu conjonctif, et parcourue par des vaisseaux sanguins et des éléments de plexus nerveux ou muqueux ou plexus de Meissner, et contenant de nombreuses cellules : lymphocytes, plasmocytes et macrophages [8].

— **La musculeuse :** Elle conserve sa disposition en deux plans de couche ciculaire, interne, musculaire et externe longitudinale, entre ces deux couches se trouve un réseau de neurones principalement de deux plexus nerveux. Le plexus myentérique ou plexus d'Auerbatch est constitué d'un réseau nerveux de ganglions situé entre la couche longitudinale et circulaire de la musculeuse.

Le plexus sous muqueux ou plexus de Meissner situé entre la muqueuse et la musculeuse circulaire est constitué d'un réseau dense de faisceaux nerveux se propageant dont la totalité de la lamina propria, il innerve les glandes muqueuses et la muscularus mucosae [9].

L'observation sous microscope photonique montre l'hétérogénéité de l'épaisseur et de l'organisation des couches de muscle circulaire et longitudinale. L'organisation particulière de la couche musculaire externe est formée de trois bandes longitudinales épaisses, les bandes caeco — coliques ou taeniae coli renforçant son efficacité, et l'existence de sphincters lisse et strié dans la partie terminale de gros intestin chez le porc, le cobay et l'homme [10] mais forme une couche d'épaisseur uniforme autour de la circonférence entière dans le colon de chien [11].

Chez le cobaye, la couche circulaire de muscle possède un gradient dans le potentiel membranaire d'un potentiel fortement polarisé le long de la surface sous muqueuse à un potentiel moins négatif de membrane le long de la frontière myentérique [12].

— **La séreuse :** C'est une mince couche de tissu conjonctif permet aux différents segments de tube digestif de se replier et de se glisser les uns sur les autres dans le côté abdominal. La séreuse contient des éléments vasculaires (branche des artères et des veines mésentériques), lymphatiques et des troncs nerveux [6].

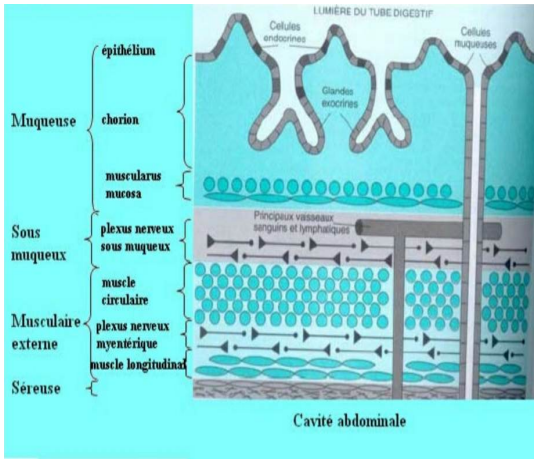


FIGURE I.1 – Structure de la paroi du tube digestif sur une section longitudinale [6].

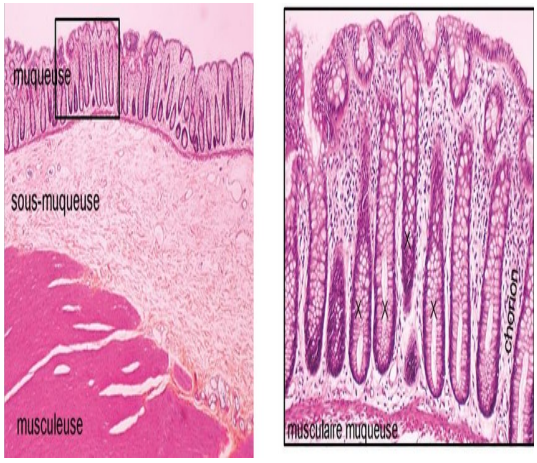


FIGURE I.2 – Histologie du colon et de la muqueuse colique [13]

I.1.2 Foie

Le foie est l'organe interne le plus volumineux, pèse environ 1.5 kg, elle occupe une partie du bord droit, du haut de l'abdomen. Il se projette sur la paroi thoraco-abdominale, dans une zone triangulaire allongée horizontalement [14].

Le foie assure de nombreuses fonctions :

— Le métabolisme (glucides, lipides, protides)

— Le stockage (glycogène et les vitamines liposolubles...).

— L'épuration et l'élimination des produits toxiques (médicaments, alcool...).

— Une fonction exocrine par la formation et la sécrétion de la bile.

— Une fonction endocrine [14].

Au niveau cellulaire, la cavité porte est constituée de branches terminales adjacentes et parallèles de la voie biliaire, de la veine porte et de ses branches, et de l'artère hépatique au sein des hépatocytes. Les branches terminales des veines hépatiques sont situées au centre des lobules hépatiques. Le sang s'écoule de la cavité porte entre les trabécules des hépatocytes [14].

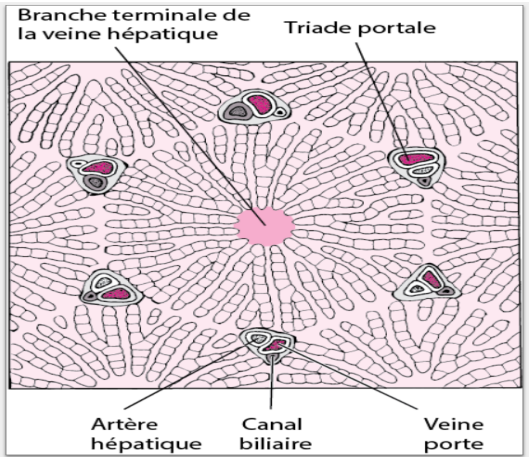


FIGURE I.3 – Histologie de lobule hépatique [14].

I.2 l'inflammation

L'inflammation est la réponse naturelle et non spécifique du corps suite à une agression [15]. Elle peut avoir de diverses causes : infectieuses (bactéries, virus, parasites), immunologiques, néoplasiques, traumatiques, physiques (chirurgie, brûlures), chimiques (microcristaux) ou nécrose tissulaire [16].

L'inflammation est considérée comme un processus dynamique, caractérisée par un ensemble de réactions cellulaires, humorales et vasculaires. Il permet d'éliminer les pathogènes et la réparation des débris cellulaires et des tissus endommagés [17].

I.2.1 Causes de l'inflammation

La réaction inflammatoire peut être déclenchée par plusieurs éléments :

— Des micro-organismes comme des bactéries, des virus, des champignons ou des parasites. [18].

— Des corps étrangers (des protéines étrangères, les pollens, des cristaux de silice ou d'amiante). [18].

— Des lésions tissulaires avec formation de débris de tissus comme après une atteinte mécanique (coupure, piqûre, frottement, ou corps étranger), chimique (acides et bases) ou physique (chaleur, froid ou rayonnement [UV, X, radioactifs]), ou encore sous l'influence d'inducteurs endogènes comme les cellules tumorales tuées, hémorragies, réactions auto-immunes, ou cristaux formés dans l'organisme (urée, oxalate ou phosphate de calcium, cholestérol) [18].

I.2.2 Phases de l'inflammation

La réponse inflammatoire peut être divisée en trois phases :

1. **Phase d'initiation :** Qui fait suite à un signal de danger d'origine exogène ou endogène et qui met en jeu des effecteurs primaires. [19].
2. **Phase d'amplification :** Avec la mobilisation et l'activation d'effecteurs secondaires. [19].
3. **Phase de résolution et de réparation :** Qui tend à restaurer l'intégrité du tissu endommagé [19].

Ces trois phases mettent en action différents systèmes et impliquent de nombreux médiateurs, la nature du développement de chacune de ces trois phases et la nature des

effecteurs primaires et secondaires impliqués (cellules résidentes et recrutées, médiateurs préformés et néoformés) conditionnent le profil d'expression clinique et biologique de la réponse inflammatoire (aiguë ou chronique, locale ou systémique, protectrice ou délétère) [20].

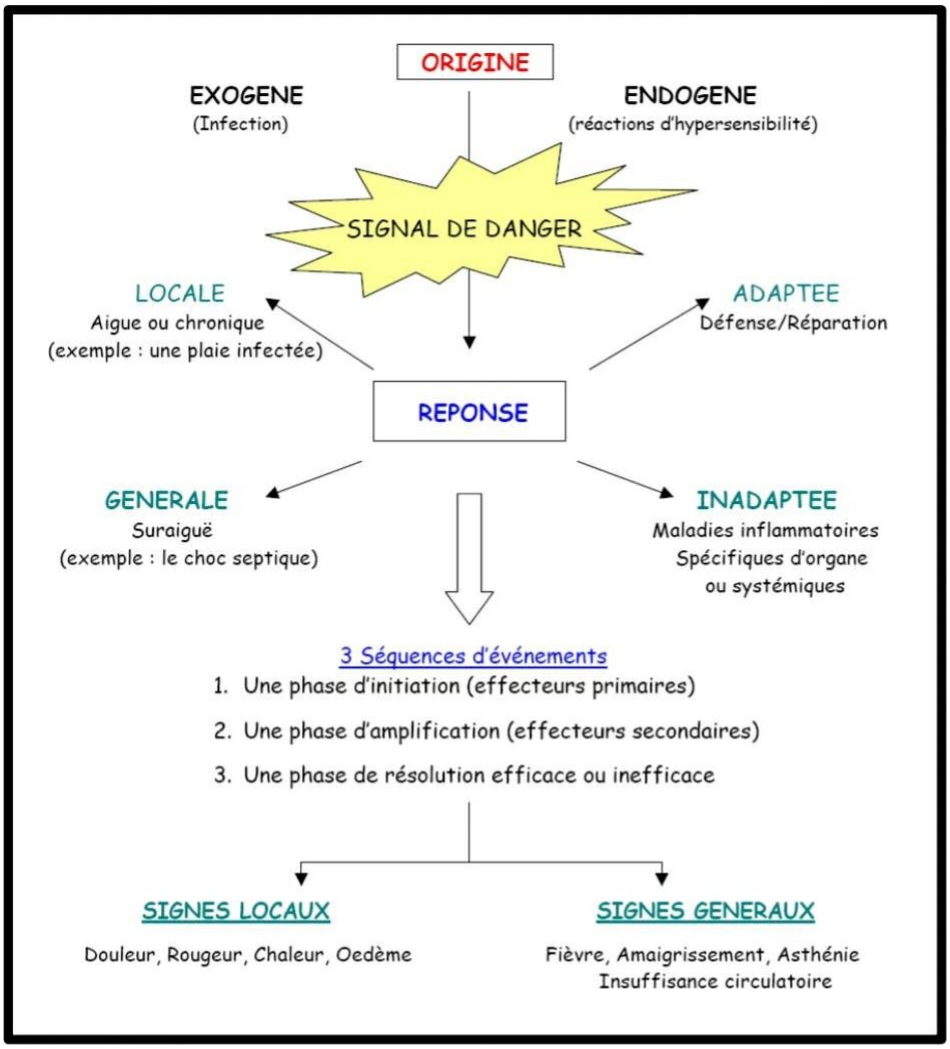


FIGURE I.4 – La réaction inflammatoire schématisée [19].

I.2.3 Types de l'inflammation

L'inflammation est classée en deux catégories selon la durée et la cinétique du processus inflammatoires

I.2.3.1 Inflammation aiguë

C'est une réponse immédiate à un agent agresseur qui se définit comme une série de réactions qui peuvent survenir dans les premières heures suivant la blessure, elle a une durée relativement courte, de quelques jours à quelques semaines, l'installation est souvent brutale et caractérisée par des phénomènes vasculo-exsudatifs intenses [21].

L'inflammation aiguë se caractérise par quatre phénomènes typiques qui sont : l'œdème, la douleur, la chaleur et la rougeur, elle peut également s'accompagner d'atteintes fonctionnelles régionales selon la gravité de l'agression, elle se guérit spontanément ou avec un traitement, mais elle peut laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante [22, 21, 23].

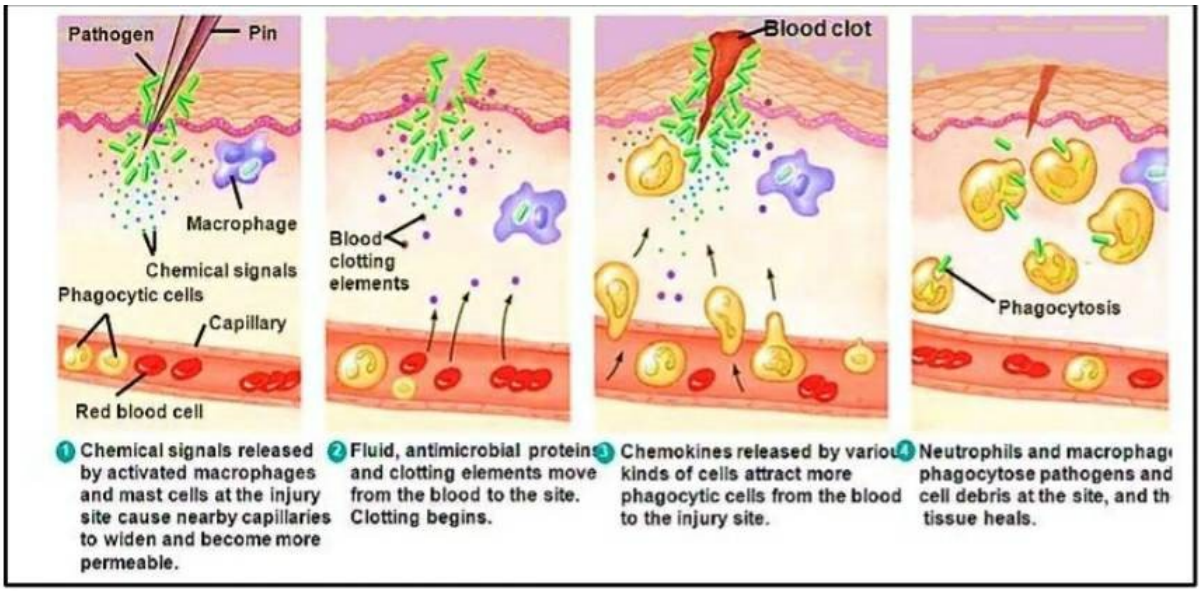


FIGURE I.5 – Les événements majeurs dans la réponse inflammatoire aiguë [25].

Cellule	Rôle dans l'inflammation	Molécules secrètées
Cellules de l'immunité innée		
Polynucléaires Neutrophiles	Phagocytose et destruction des pathogènes (bactériens et viraux) Recrutement des cellules immunitaires	IL-1β, IL-1RA, TNF-α, IL-8, MIP- 1a et B, MIP-2, Leucotriène B4, Prostaglandine E2
Monocytes Macrophages	Phagocytose des pathogènes Présentation antigénique aux cellules de l'immunité adaptative Elimination des corps apoptotiques Recrutement des cellules immunitaires	TNF-a, IL-1β, IFNa et β, IL-6, IL-10
Natural Killer	Destruction des cellules anormales Recrutement des cellules immunitaires	IFN-Y, TNF-a, GM-CSF, MIP-1a, RANTES, IL-10
Cellules de l'immunité adaptative		
Lymphocytes B	Neutralisation des agents pathogènes Présentation antigénique Elimination des corps apoptotiques par opsonisation	Anticorps TNFa, IFNy, IL-12, IL-4, IL-6, IL-10
Lymphocytes T auxiliaires (CD4)	Coordination de la réponse immunitaire	IL-2, IFN-y, IL-12, IL-4, IL- 5, IL-13, IL-17, IL-10
Lymphocytes T cytotoxiques (CD8)	Elimination des cellules infectées par lyse enzymatique	Perforine, Granzyme IFN-y, TNF-a

TABLE I.1 – Cellules immunitaires et leur rôle dans le processus inflammatoire [24]

I.2.3.2 Inflammation chronique

L'inflammation chronique se développe dans les conditions où une agression persiste ou dans les tissus soumis à des réactions auto-immunes, où l'antigène ne peut être éliminé , elle se caractérise par une durée étalée sur des mois ou des années. [26]

Elle peut même se prolonger tout au long de la vie de l'individu n'ayant aucune tendance à la guérison spontanée [21, 27].

I.2.4 Inflammation colique

I.2.4.1 Maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI)

Le terme de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) est une appellation désignant un ensemble de lésions inflammatoires chroniques, intermittentes ou continues, d'étiologie inconnue, atteignant le tractus digestif. [28].

Les MICI regroupent principalement la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH), elles surviennent la plupart du temps chez le jeune sujet [28].

Pour 15 % des patients souffrant de MICI, les signes observés ne permettent pas de définir l'une ou l'autre de ces entités pathologiques et l'on parle alors de « colite indéterminée », La cause des MICI reste inconnue, généralement ce sont des pathologies multifactorielles complexes (génétiques, environnementales et immunitaires) [29].

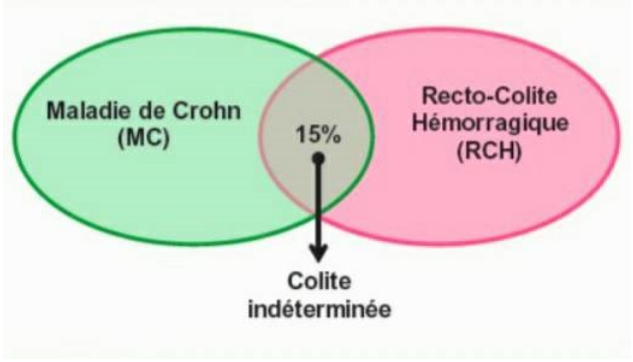


FIGURE I.6 – Représentation schématique des pathologies regroupées sous le terme de MICI) [29].

I.2.4.2 Colites sévères

Les colites sévères et fulminantes sont les formes complexes à risque létal des maladies inflammatoires du côlon et nécessitent souvent un traitement chirurgical, la colite fulminante est la forme la plus sévère[30].

Le terme fulminant est défini par son évolution soudaine, sévère et rapide. Les principales maladies compliquées de colite sévère ou fulminante sont : la colite ulcéreuse, la maladie de Crohn, et les colites indéterminées[30].

Toutefois, d'autres formes de colites infectieuses spécifiques peuvent également évoluer vers cette forme sévère [30].

I.2.4.3 Colite induite chimiquement

L'induction d'une colite chez les animaux est peut-être réalisée par l'administration d'un composé chimique toxique qui provoque l'altération de la paroi intestinale. Il existe plusieurs voies d'administration du toxique, notamment l'instillation intra rectale (éthanol concentré, acide acétique ou formaline) et la prise orale du sulfate de dextrane sodium (DSS) dans l'eau de boisson[31].

La colite de mécanisme « toxique » semble d'apparaître rapidement après l'administration du composé et aboutit à des lésions souvent sévères par altération de la barrière intestinale qui met en contact la flore et l'immunité intestinale sous-jacente[31].

L'activation du système immunitaire intestinal et le recrutement des cellules inflammatoires participent à entretenir l'inflammation et les lésions intestinales [31]

I.2.5 Anti-inflammatoires

I.2.5.1 Définition des médicaments anti-inflammatoires

Les médicaments anti-inflammatoires sont des médicaments utilisés dans le traitement local ou général de l'inflammation [32].

Ce sont des médicaments symptomatiques, qui n'agissent pas sur l'étiologie de l'inflammation, ils sont indiqués quand ce processus physiologique devient gênant, notamment à cause de la douleur qu'il provoque [32].

I.2.5.2 Classification des médicaments anti-inflammatoires

I.2.5.3 Médicaments anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS)

Les anti-inflammatoires stéroïdiens ou corticostéroïdes sont des dérivés d'hormones stéroïdiennes produites par le cortex surrénalien, ils agissent sur tous les composants inflammatoires en contrecarrant l'action de la phospholipase A2, une enzyme qui catalyse la libération d'acide arachidonique des membranes cellulaires [33].

Par conséquent, ils bloquent la libération d'acide arachidonique et exercent un effet holistique et rapide sur l'inflammation, on peut trouver parmi ces corticoïdes ceux qui ont un effet très puissant et/ou prolongé tel que le prednisone, prednisolone, méthylprednisolone, bétaméthasone ou la dexaméthasone [33].

I.2.5.4 Médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

La famille des AINS contient de nombreuses substances appartenant à plusieurs familles chimiques qui ont en commun d'être des acides faibles [34]

Ils n'agissent que sur certains des composants inflammatoires. Ils bloquent la dégradation de l'acide arachidonique par la voie du cyclo oxygénase et s'opposent ainsi à la production de prostaglandines et de thromboxane A2. Les AINS peuvent également agir sur les composantes cellulaires de l'inflammation en bloquant la mobilité cellulaire [33].

I.2.6 Célécoxib

I.2.6.1 Définition

Célécoxib est un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) avec des propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques. Il est approuvé pour le traite-

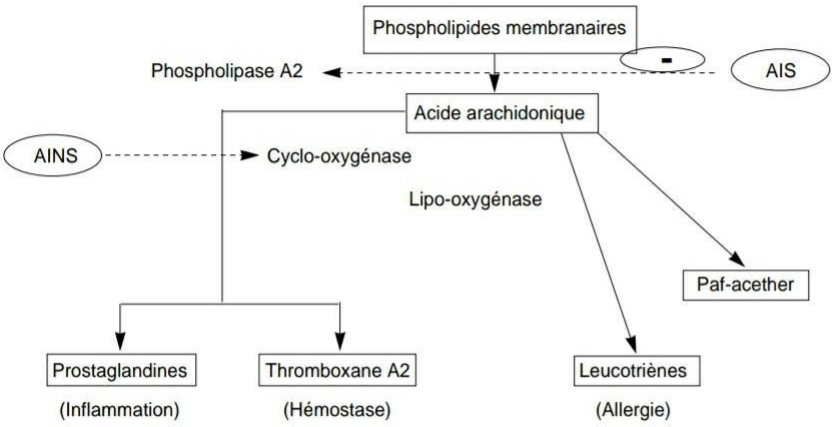


FIGURE I.7 – Modes d'action des anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens [33].

ment de l'ostéoarthrite, de la polyarthrite rhumatoïde, de la spondylarthrite ankylosante et des douleurs aiguës [35].

Le célécoxib a également montré des résultats prometteurs dans la prévention du cancer et a été utilisé en complément de la chirurgie pour réduire le nombre de polypes adénomateux du côlon chez les patients atteints du syndrome de susceptibilité héréditaire au cancer du côlon, la polypose adénomateuse familiale (PAF) [36].

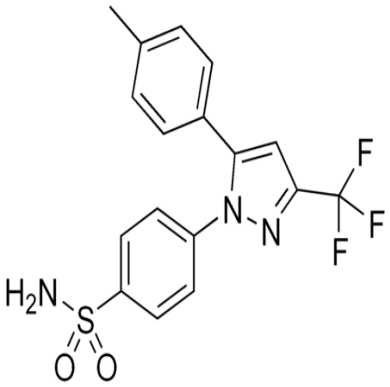


FIGURE I.8 – structure chimique de célécoxib [36].

I.2.6.2 pharmacodynamique

Celecoxib exerce ses activités anti-inflammatoires et analgésiques en bloquant la synthèse de diverses prostanoïdes inflammatoires (PG) [37, 38, 39].

Les prostanoïdes, qui comprennent les PG et la thromboxane, sont les produits finaux du métabolisme des acides gras produits par l'activité enzymatique spécifique des COX tissulaires. [37, 38, 39]

Ces produits sont des médiateurs physiologiques et pathologiques importants qui sont impliqués dans un large éventail de processus biologiques, notamment l'inflammation, la douleur, le cancer, le glaucome, l'ostéoporose, les maladies cardiovasculaires et l'asthme [40]. La production des prostanoïdes (PG) dépend de la disponibilité de l'acide arachidonique (AA). [41].

Suite à la stimulation de la membrane cellulaire par des signaux inflammatoires ou mitogéniques, la première étape de la synthèse des PG est la libération de l'AA des phospholipides cellulaires par l'action de phospholipases sécrétoires (sPLA2, codées par le gène PLA2G2A) ou cytoplasmiques (cPLA2, codées par le gène PLA2G4A). Une fois libéré, les deux isoformes, COX-1 (codée par PTGS1) et COX-2 (codée par PTGS2), catalysent la production des prostanoïdes [41].

Comme indiqué précédemment, cela implique deux réactions successives. La réaction initiale de la COX convertit l'AA en PGG2. La deuxième réaction réduit le PGG2 en PGH2. Le PGH2 est ensuite converti en métabolites actifs, tels que PGE2, la prostacycline (PGI2), la thromboxane (TxA2), PGD2 et PGF2α, par l'action de synthases de PG spécifiques des tissus [42, 43]

. Ces métabolites actifs interagissent avec des récepteurs couplés aux protéines G spécifiques des prostanoïdes pour médier diverses réponses physiologiques, telles que l'inflammation, la fièvre, la régulation de la pression artérielle, la coagulation et la protection gastro-intestinale [36].

Les enzymes COX-1 et COX-2 présentent des profils d'expression distincts et des rôles dans les processus physiologiques. La COX-1 est exprimée de manière constitutive dans de nombreux types de cellules et est la principale isoforme de COX dans les tissus gastriques. Elle est responsable de la protection de la muqueuse gastrique, ce qui a conduit au développement de l'hypothèse de la « COX-2 » selon laquelle les médicaments ciblant uniquement la COX-2 réduisent la toxicité gastro-intestinale supérieure [38].

Bien que la COX-2 soit fortement inductible par des stimuli inflammatoires tels que les

cytokines, les facteurs de croissance et les promoteurs tumoraux [44, 45], elle est également exprimée de manière constitutive dans certains tissus, tels que la paroi des vaisseaux, le rein ou le cœur [38].

En effet, la diminution de la formation physiologie de prostanoides dépendants de la COX-2 dans ces tissus a été identifiée comme le mécanisme moléculaire sousjacent aux complications cardiovasculaires thrombotiques de l'inhibition de la COx-2c[38].

I.2.6.3 pharmacocinétiques

Après administration par voie orale, le célécoxib est rapidement absorbé et atteint sa concentration maximale dans le sérum en environ trois heures, il est largement métabolisé dans le foie.[46].

Les principales voies d'excrétion du célécoxib sont les selles et l'urine [47] le célécoxib est principalement métabolisé par hydroxylation méthylée pour former l'hydroxy célécoxib. Cette réaction est essentiellement catalysée par le CYP2C9, bien que le CYP3A4 joue aussi un rôle mineur (<25%) [48, 49, 50]. L'hydroxy Célécoxib soit ensuite oxydé pour former le carboxy célécoxib par les déshydrogénases alcooliques cytosoliques ADH1 et ADH2 , puis il est conjugué à l'acide glucuronique par les UDP glucuronosyltransferases pour former le 1-O-glucuronide.[50]

Aucun des métabolites n'est pharmacologiquement actif. Comme le métabolisme du célécoxib est surtout médié par le CYP2C9, les polymorphismes du CYP2C9 sont susceptibles d'avoir un impact direct sur la pharmacocinétique du célécoxib et la variabilité des réponses médicamenteuses. [48]

Les personnes ayant un métabolisme faible des substrats du CYP2C9 (par exemple, les porteurs de l'allèle CYP2C9*3) présentent une exposition accrue au célécoxib par rapport à celles ayant une activité normale du CYP2C9 [50, 51].

Par conséquent, les médicaments inhibiteurs du CYP2C9 doivent être utilisés avec prudence chez les patients prenant du célécoxib.[50, 51]

Bien que le célécoxib ne soit pas un substrat du CYP2D6, il inhibe cette enzyme métabolique [52] Les médicaments métabolisés par le CYP2D6 doivent également être utilisés avec prudence chez les patients recevant du célécoxib en raison d'un risque d'interaction médicamenteuse [36].

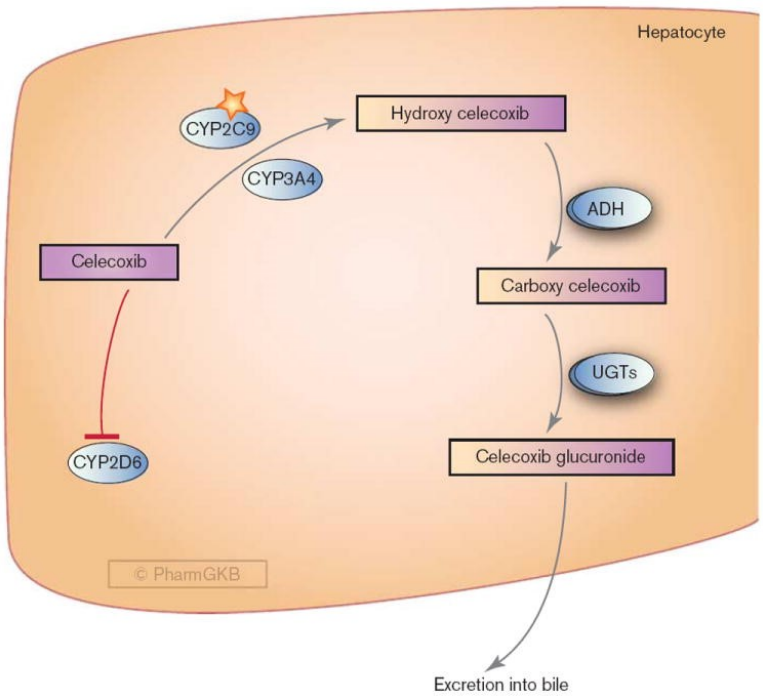


FIGURE I.9 – Métabolisme hépatique du célécoxib, ADH, alcool, déshydrogénases, UGT, UDp glucuronosyltransférases [36]

I.2.6.4 Effets indésirables

Certains des effets secondaires potentiels de l'utilisation de célécoxib comprennent [53] :

— Événements cardiovasculaires tels que l'infarctus du myocarde ou l'accident vasculaire cérébral

— Ballonnements abdominaux, douleurs, diarrhée et flatulences

— Étourdissements

— Chevilles, pieds et mains gonflés

— Mal de gorge, fièvre, frissons et symptômes grippaux

— Éruption cutanée et démangeaisons

— Allergie sévère ou choc anaphylactique [53].

I.3 Encapsulation

L'encapsulation est une science interdisciplinaire en constante évolution. En 1931, les chercheurs chimistes Bungenburg de Jong et Kaas ont rédigé les premières publications sur la micro-encapsulation et ses éventuelles applications dans le domaine pharmaceutique. Les premières expériences de technologie d'encapsulation ont été réalisées dans le domaine

de l'imprimerie en 1953 par B. Green et L. Schleicher. Ils ont produit des particules de colorant en utilisant une méthode de coacervation complexe entre la gélatine et la gomme arabique. Ces particules se brisaient sous l'effet de la pression d'une tête d'imprimante ou d'un stylo [54, 55].

À la fin des années 1950, les microcapsules ont commencé à être utilisées dans divers domaines tels que les produits pharmaceutiques, les microcapsules ont été utilisées pour la fabrication de médicament à libération lente. Elles permettent de contrôler la vitesse de libération du principe actif, ce qui peut prolonger la durée d'action du médicament et améliorer son efficacité thérapeutique. [56]

Les microcapsules peuvent également être utilisées pour masquer le goût désagréable de certain médicament ou pour protéger les ingrédients actifs sensibles de la dégradation jusqu'à ce qu'ils atteignent leur site d'action dans le corps. [56]

Au fil des années, la microencapsulation est devenue un domaine de recherche dynamique tant sur le plan académique qu'industrielles. Les chercheures ont exploré de nouveaux matériaux et de nouveaux domaines d'application [56].

I.3.1 Défis de l'encapsulation

I.3.1.1 Immobilisation

Cela est souvent motivé par le souhait de réduire les interactions entre les différentes parties d'un système. L'immobilisation est fréquemment employée dans le cas des cellules microbiennes, des enzymes aussi. En effet, en les confinant à l'intérieur d'une membrane semi-perméable, on parvient à maximiser leur activité en les isolant physiquement de leur environnement externe [57, 58].

I.3.1.2 Contrôle de la libération

En général, l'encapsulation est utilisée pour obtenir un profil de libération spécifique, par exemple dans le domaine médical avec le traitement oncoLAR, qui permet une libération progressive d'une substance anticancéreuse sur une période de 1 à 3 mois [59].

I.3.1.3 Vectorisation

L'encapsulation par vectorisation permet de cibler spécifiquement l'action du principe actif. Par exemple, l'encapsulation peut améliorer la pénétration du derme ou de l'épiderme par la peau. Dans le domaine pharmaceutique, l'ibuprofène est également encapsulé

pour prolonger sa libération, étant donné qu'il est hygroscopique et a un goût amer [59].

I.3.1.4 Protection

De nombreux composés actifs sont délicats et nécessitent une protection contre leur environnement extérieur[59].

L'encapsulation offre une solution pour les préserver des diverses contraintes auxquelles ils peuvent être exposés[59].

Par exemple, les vitamines E et C sont souvent encapsulés en raison de leur sensibilité à la dégradation lorsqu'elles sont en contact avec la lumière, la chaleur ou l'oxygène [59].

I.3.1.5 Structuration

L'encapsulation consiste à envelopper un composé liquide dans une microparticule solide, ce qui entraîne un changement d'état physique du principe actif, passant de liquide à solide. Cette méthode facilite notamment l'homogénéisation du mélange de la matière première liquide avec une poudre, simplifiant ainsi le processus de préparation [59].

I.3.2 Limites d'encapsulation

— C'est un processus coûteux qui nécessite des compétences [60, 61].

— Il est difficile d'obtenir un film d'enrobage uniforme ou continu [60, 61].

— Les formulations à libération contrôlée contiennent généralement une teneur de substance active plus élevée et donc toute perte d'intégrité des caractéristiques de libération de la forme posologique peut conduire à une toxicité potentielle [60, 61].

— Les microparticules ne doivent pas être soumises à une pression physique telle que la compression, une mastication, etc., car cela peut dénaturer la morphologie et donc les propriétés physiques des microsphères[60, 61].

— La vitesse de libération de la forme posologique à libération contrôlée peut varier en raison de divers facteurs, tels que les aliments et le taux de transit dans l'intestin [60, 61].

— Les microparticules présentent une grande surface spécifique et donc, il y a plus de possibilité pour leur agrégation [60, 61].

— Les principes actifs encapsulés ont plus de chance de se libérer par éclatement en raison de leur taille extrêmement petite et de leur grande surface [60, 61].

I.3.3 Types d'encapsulation

Généralement, la synthèse de microcapsules nécessite trois étapes essentielles :

— Incorporation de l'espèce d'intérêt dans la future matrice ou dans le cœur de la capsule en utilisant des méthodes telles que la solubilisation ou la dispersion si l'espèce à encapsuler est liquide, ou l'absorption et l'agglomération si elle est solide [62]

— Réalisation d'une dispersion, qui peut être liquide-liquide, liquide-air ou solide-air, en fonction des caractéristiques des capsules et du procédé d'encapsulation choisi [62].

— Obtention de microcapsules stables grâce à un procédé chimique (comme les polymérisations interfaciales ou en milieu dispersé), physico-chimique (comme la coacervation, la gélification, etc.) ou physique (comme l'évaporation de solvant) [62].

Au cours de ces étapes, différentes techniques et méthodes peuvent être utilisées en fonction des propriétés de l'espèce à encapsuler et des exigences spécifiques de l'application envisagée. [62].

L'objectif final est de produire des microcapsules qui protègent et libèrent efficacement l'espèce encapsulée, offrant ainsi diverses applications dans des domaines tels que la pharmacie, l'agriculture, la cosmétique et bien d'autres [62].

Ainsi, de nombreuses méthodes sont utilisées dans la littérature :

— La technique Layer-by-Layer : veut dire couche par couche, leur principe est les interactions électrostatiques d'un couple de polyélectrolytes [62]. Dépos d'abord de la première couche sur les particules chargées. Le dépôt de plusieurs polyélectrolytes donne des multicouches. Troisièmement, la dissolution des particules chargées [62].

— Séchage par atomisation ou procédé de séchage par atomisation, une émulsion de graines encapsulées dans une phase aqueuse contenant Type formant capsule [62].

— Les particules peuvent être encapsulées par un revêtement en lit fluidisé ou un revêtement par pulvérisation Globalement solide. Les particules sont fluidisées par agitation de l'air. Un matériau de revêtement est pulvérisé sur une suspension dans une chambre cylindrique. Abaisser la température ou évaporer le solvant solidifiera le mur Selon le type de revêtement utilisé [62].

— Possibilité d'incorporer des microcapsules grâce à l'expansion rapide du liquide Supercritique. Un fluide supercritique maintenu sous haute pression contient les espèces

suivantes : Il encapsule le matériau qui forme les murs. Puis, il a vécu une chose Buse de retour à la pression atmosphérique. Changements soudains de la pression atmosphérique Une substance précipite autour des graines à encapsuler, paroi de la capsule. Le dioxyde de carbone est le fluide supercritique le plus couramment utilisé. Carbone supercritique [62].

I.3.3.1 Micelles

les micelles sont des vecteurs idéals pour les agents insolubles. Ils sont constitués de copolymères qui consistent à des unités monomériques hydrophiles et hydrophobies.[63]

La formation des micelles polymériques résulte de la diminution de l'énergie libre obtenue par l'association des unités hydrophobes entre elles afin de réduire le contacte avec le milieu aqueux environnant [63]

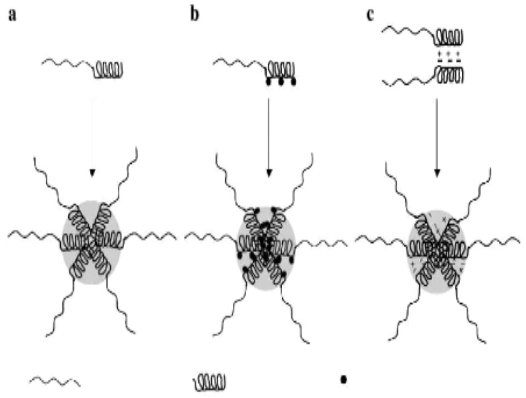


FIGURE I.10 – Trois principaux types de micelles à base de block copolymère linéaire : (a) micelle de block copolymère commun, (b) micelle de conjugué block copolymère-principe actif, (c) micelle de complexe block ionomère [63]

I.3.4 Émulsion

C'est un système à stabilité finie ou à dispersion thermodynamique instable composé de deux liquides non miscibles (liquide aqueuse hydrophile, liquide huileuse lipophile et un émulsifiant amphiphile), l'un dispersé sous forme de globules dans un autre de l'ordre du micron dû à la présence de tensioactifs [64].

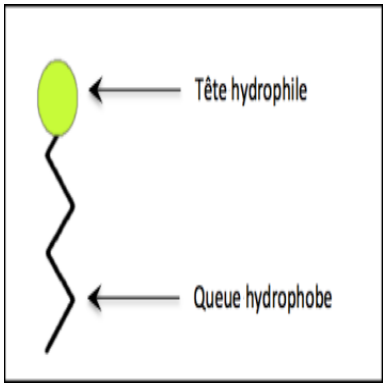


FIGURE I.11 – Schéma d'une molécule tensioactive [64]

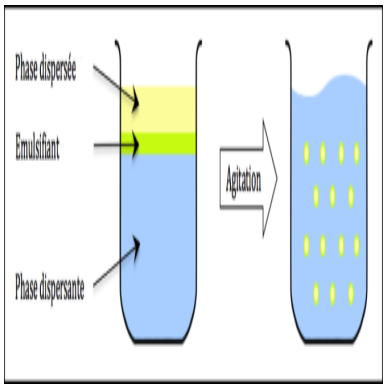


FIGURE I.12 – Schéma d'une émulsion avec un émulsifiant [64]

L'émulsion n'est pas connue du grand public, elle est utilisée à de nombreuses reprises dans la vie quotidienne. Telles que dans l'agro-alimentaire, en particulier la vinaigrette, la mayonnaise ou encore la sauce barbecue, elle est également présente dans les cosmétiques et les domaines pharmaceutiques [64].

I.3.5 Gomme tragacanthe

I.3.5.1 Définition

Appeler aussi gomme adragante (astragalus gummifer gum) ou bien gomme de dragon, c'est un gélifiant naturel idéal pour la production des solutions aqueuse, gélifie et épaissit

les formulations. Obtenu à partir d'une Légumineuse, Astragalus gummifer [64].

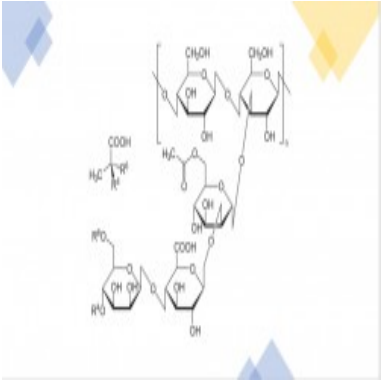


FIGURE I.13 – Structure chimique de la gomme tragacanthe [64]

I.3.5.2 Propriétés

— Gélifie l'eau et les solutions aqueuses.

— Épaississant d'émulsions.

— Forte stabilité dans une large gamme de pH.

— Soluble dans l'eau à froid ou à chaud et insoluble dans l'huile [64]

I.3.6 Cire d'abeille

I.3.6.1 Définition

D'après l'Organisation mondiale de la santé animale (OIE), la cire d'abeille est définie comme une substance naturelle secrétée par les glandes cirières des jeunes ouvrières de la colonie[65].

Constitué d'un mélange complexe de lipides et d'hydrocarbures produits lorsque la colonie en a besoin servant dans la fabrication des cellules hexagonales présentes dans leur nid et destinée à stocker le miel, le pollen ou le couvain (Darchen, aussi c'est un émulsifiant naturel, ce qui signifie qu'il aide à maintenir ensemble des ingrédients qui se sépareraient autrement, comme l'huile et l'eau). [65]

I.3.6.2 Caractéristiques physiques

La cire d'abeille est une substance fortement stable, elle est caractérisée par la résistance à l'hydrolyse et à l'oxydation naturelle et elle ne se dégrade pas dans le temps. Elle représente une densité à 20°C de 0.959 à 0.970 pour la cire pure, c'est-à-dire, elle est moins dense que l'eau. Son point de fusion est compris entre 62 et 66°C.L'ajout de matières étrangères ayant un point de fusion différent doit agir dans les deux sens pour corriger le point de fusion normal. C'est le moyen le plus simple et le plus rapide de contrôler la cire d'abeille. Elle se ramollit rapidement et devient flexible à environ 35°C à 40°C [65].

I.3.6.3 Caractéristiques chimiques

La pharmacopée suisse donne les indices chimiques suivants :

— **Indice d'acide :** C'est le milligrammage de potasse nécessaire pour saponifier les acides libres dans un gramme de cire [65].

— **Indice de saponification :** C'est le milligrammage de potasse nécessaire pour neutraliser les acides libres dans un gramme de cire [65].

— **Indice d'ester :** C'est le milligrammage de potasse nécessaire pour saponifier les acides gras dans un gramme de cire [65].

— **L'hydrophobie :** La cire d'abeille a une structure dense et légèrement granuleuse, alors c'est une molécule qui est soluble dans les solvants organiques et qui ne peut pas interagir physiquement avec l'eau[65].

— **Viscosité :** Elle a une faible résistance au mouvement d'un fluide pour un écoulement [65].

I.3.6.4 Domaines d'utilisation de la cire d'abeille

— Usage alimentaire.

— La cire et l'emballage.

— Usage médicinal : La cire d'abeille est inerte N'interagit pas du tout avec le système Il atteint le système digestif et traverse le corps intact.

Cependant, les substances dissoutes et Les ingrédients contenus dans la cire sont lentement libérés important pour le transit ont même été exilés sans être assimilés.

— Usage en cosmétologie [65].

Chapitre II

MATÉRIELS ET MÉTHODES

Le but de cette étude est de déterminer les effets d'une émulsion contenant un anti-inflammatoire (par encapsulation) sur une inflammation aiguë dans le côlon chez la souris obtenue par injection intra-rectale de 0.4 ml d'acide acétique à 5%.

L'injection a été réalisée une seule fois. Après 72h, l'administration de la formule encapsulée a été réalisée par gavage des souris une fois par jour pendant quatre jours.

II.1 Matériels

II.1.1 Réactifs et produits utilisés

L'acid acétique, cire d'abeille, gomme tragacanth, celecoxibe, eau distillée, PBS, formol 10%, saline, Chloroforme, éthanol pure (100%), éthanol 90%, éthanol 70%, xylène, paraffine, colorant (Éosine, Hématoxyline) et l'eukitt.

II.1.2 Matériels biologiques et conditions d'élevage

La présente étude a été réalisée sur des souris mâles BALB/c, âgées d'un mois et pesant en moyenne 22 g, provenant de l'Institut Pasteur d'Alger. Ces souris ont été élevées dans l'animalerie du laboratoire de recherche « Biologie et Pharmacologie Expérimentales » de l'Université de Médéa.

Elles ont été logées dans des cages conventionnelles avec de la litière de copeaux de bois, une mangeoire et un biberon, et ont été nourries avec un régime standard (bouchons provenant de l'ONAB) (3 g/jour par souris)

Les souris ont été mises en phase d'adaptation pendant une semaine avant d'entamer le protocole expérimental.

II.1.3 Sacrifice et prélèvement de sang et d'organes

À la fin du protocole expérimental, les souris ont été anesthésiées au chloroforme et tuées par suffocation. Le sang a été prélevé pour analyse biologique par ponction intracardiaque. Les organes (foie, côlon) ont été rapidement prélevés pour un examen histologique, le gros intestin a été lavé avec une pré-fixation saline des matières fécales.

II.1.4 Réactifs et produits

Acide acétique, Cire d'abeille, Gomme tragacanth, Célécoxib, Eau distillée, PBS, Eau physiologique (NaCl 0.9), Formol 10 %, Chloroforme, Éthanol absolu 100 %, Éthanol 90

% Éthanol 70 %, Colorant (Éosine, Hématoxyline) l'eukitt.

(a) **Préparation d'acide acétique :** 5 ml acide acétique pure et l'on complète avec PBS jusqu'à 100 ml.

(b) **Préparation de la formule :** D'encapsulation (Émulsion) : Pour avoir une formulation en double émulsions bien stable, on a préparé douze formules à des paramètres différents (Phase Huileuse = Cire abeille, Phase Aqueuse = Solution Eau + GT, Temps d'homogénéisation) afin de choisir la meilleure formule à partir des résultats de diffusion dynamique de la lumière (DLS) Donc pour le total des douze formulations, on va distinguer le changement de deux paramètres principaux et on les distingue par : F1, F2, F3, F4 Indiquant le changement de la masse de cire d'abeille (Phase Huileuse) et le volume de la phase Aqueuse T1, T2, T3 Indiquant le changement de temps d'homogénéisation

— **Émulsion Primaire :** Phase Huileuse : On pèse pour (0.4, 0.6, 0.8, 1) g de cire d'abeille dans les différentes étapes « F » afin de fonder la cire à 70°C Phase Aqueuse : On commence par préparation d'une solution à partir de la GT en poudre et l'eau distille pour une concentration de 0.05 g dans 100 ml La solution est chauffée aux mêmes températures que la cire et ils sont mélangés à l'ajout de 0.4 ml de Tween'80 suit par le lancement d'homogénéisateur aux différents timings « T »

— **Émulsion Secondaire :** Après homogénéisation et stabilisation de la formule, on prend « F » volume du mélange, on ajoute 12 ml du solvant et 1 ml du Span'80 pour le lancement d'homogénéisateur au même timing « T » correspondant

— **Lavage et Agitation :** Après la deuxième homogénéisation, on ajoute à la formule 100 ml du tampon et en lance une agitation avec une vitesse constante pour toutes les formulations pour une heure Afin de terminer l'agitation en laisse la formule pour stabiliser quelque temps ou le contenu que l'on a besoin va se précipiter au bas de la fiole en sorte de mousse afin de la collecter dans des tubes Eppendorf pour passer à l'étape finale —- La Phase Galénique et la formulation d'encapsulation va passer pour une analyse de diffusion dynamique de la lumière (DLS) pour choisir une des douze formules préparées précédemment et faire procéder à son utilisation à nos expérimentations animales

(c) **Préparation de l'anti-inflammatoire :** 5 mg de célécoxib diluée dans 10 ml de PBS, et laissé sur l'agitateur pendant 30 min.

II.2 Méthodes

II.2.1 Répartition des souris

Les souris ont été réparties en huite lots matchés : Les souris ont été réparties sur huit lots de 8 souris.

- Un lot témoin négatif
- Un témoin positif qui a été injecté avec de l'acide acétique
- Un lot qui a reçu le celecoxib a une concentration de 0,5 mg/mL après avoir été injécté avec de l'acide acétique
- Un lot qui a reçu les micelle vides (préparées sans principe actif) qui non pas été injécté avec de l'acide acétique
- Un lot qui a reçu les micelle vides (préparées sans principe actif) après avoir été injécté avec de l'acide acétique
- Un lot qui a reçu le celecoxib encapsulé dans les micelles après avoir été injécté avec de l'acide acétique.

Les solutions administrées par les souris ont été préparées avec du PBS.

II.2.2 Injection intra rectal et gavage

L'induction de ulceration chez la souris a été réalisée par administration intra-rectale d'une solution d'acide acétique à 5% par un cathéter, la souris été tenue par la queue pendant quelques secondes afin d'éviter que le produit ressort. L'injection a été réalisée une seule fois. Après 72 heures, les souris ont reçu le traitement pendant cinq jours par gavage. Ce dernier a été réalisé avec une sonde de gavage spécialement conçue pour les souris en acier inoxydable, d'une longueur appropriée à la taille de l'animal. Le volume administré été de 0,2 mL (un volume qui ne doit pas dépasser 1% du poids de la souris). L'animal a été maintenu en place pour s'assurer que sa tête ne puisse pas bouger pendant la procédure. La sonde de gavage a été insérée à côté des incisives avec un angle de 45 degrés, en suivant délicatement le palais et en la descendant lentement sans forcer. Une fois la souris gavée, la sonde de gavage a été retirée doucement.

- **Induction de la colite expérimentale par l'acide acétique**

  L'inflammation colite est induite par l'instillation rectale d'acide acétique dilué et de manière dose dépendante [66].

L'acide acétique est utilisé à des concentrations et des temps d'exposition variables, mais la majorité des études utilisent une exposition de 15 à 30 secondes avec une concentration de 4 à 5% [66].

Les atteintes initiales dans ce modèle sont une nécrose épithéliale relativement faible suivie d'œdème. Ces atteintes peuvent s'étendre à la lamina propria, à la sous-muqueuse ou aux couches musculaires, tout dépend aux concentrations et temps d'exposition utilisés [66].

II.2.3 Analyses biologiques

Au moment du sacrifice, le sang a été prélevé par intracardiaque dans des tubes secs pour des analyses ultérieures.

II.2.4 Étude histologique

Pour étudier l'apparence structurale comparée (technique histologique), des coupes de paraffine ont été effectuées sur le foie et le colon recueillis lors du sacrifice.

II.2.4.1 Fixation

Il s'agit d'une étape cruciale qui permet la préservation des tissus dans un état similaire à celui du vivant. Le fixateur utilisé était une solution tamponnée de formol à 10, dans laquelle les organes ont été immergés pendant 48 heures.

Cette étape a été réalisée immédiatement après le sacrifice des animaux. Une fois fixés, les organes ont été coupés : le colon en deux parties, proximale et distale, et le foie en plusieurs petits fragments. Les organes ont ensuite été placés dans des cassettes et lavés à l'eau du robinet pendant une heure.

II.2.4.2 Déshydratation

Cette étape est essentielle pour préparer les tissus à l'inclusion en paraffine, pour ce faire, les cassettes contenant les tissus ont été plongés dans des bains d'alcool de concentrations croissantes, allant de l'alcool dilué à 70° jusqu'à l'alcool absolu à 100° (voir le TABLE II.1), afin d'éliminer l'eau des tissus.

Ensuite, les cassettes ont été immergées dans du xylène pendant 10 minutes pour éliminer les traces d'alcool absolu (**figure II.1**).

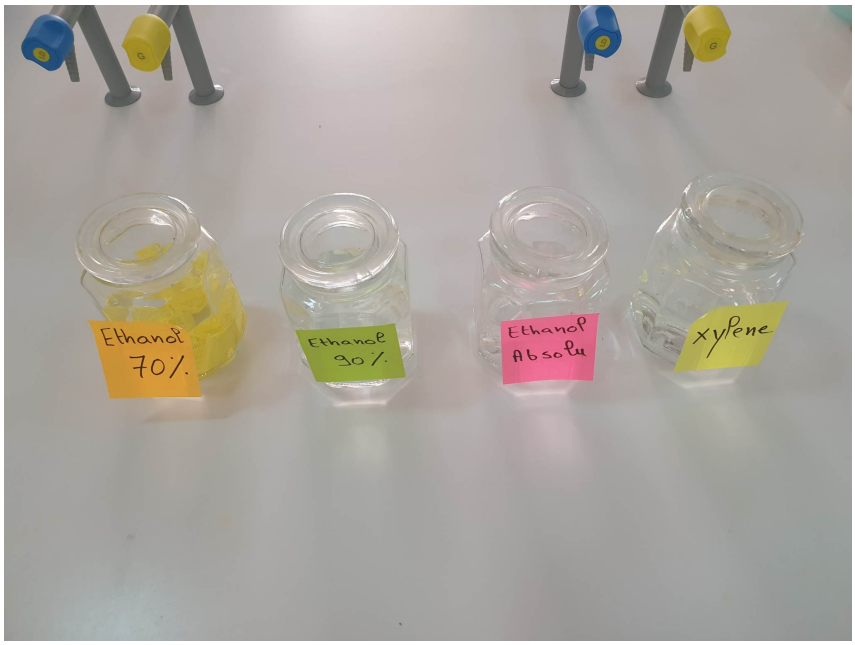


FIGURE II.1 – Étape de déshydratation, 2023.

II.2.4.3 Inclusion en paraffine

La paraffine a été choisie comme milieu d'inclusion pour les échantillons, les tissus ont été placés dans de la paraffine fondue, chauffée à 60°C pendant trois heures dans une étuve (**figure II.2**). La paraffine a ensuite pénétré dans toutes les cellules des tissus, les rigidifiant pour permettre leur découpe ultérieure.



FIGURE II.2 – Étape d'inclusion en paraffine, photo personnelle, 2023.

Les pièces ont été incluses et les cassettes ont été collées sur les moules. Après refroidissement, la paraffine s'est solidifiée pour former un bloc prêt à être coupé.

Étapes	Réactifs	Durée
Fixation	Formol	48h
Déshydratation	Éthanol 70 %	10 min
	Éthanol 90 %	15 min
	Éthanol 90%	15 min
	Éthanol 100 %	15 min
	Éthanol 100%	30 min
Imprégnation	Xylène	10 min
Inclusion	paraffine	2h
	Paraffine	2h

TABLE II.1 – Les étapes depuis le prélèvement jusqu'à l'obtention du bloc.

II.2.4.4 Coupe au microtome

Pour préparer les échantillons à l'observation microscopique au microscope optique, nous avons utilisé un microtome semi-automatique SLEE (médical) an orgenteccompany (**figure II.3**) pour réaliser des coupes ultrafines. Le bloc de paraffine contenant le tissu a été découpé en rubans de cinq micromètres d'épaisseur.

Les coupes tissulaires ont ensuite été étalées sur des lames en verre et séchées pour assurer une bonne adhésion des tissus à la lame avant la coloration.

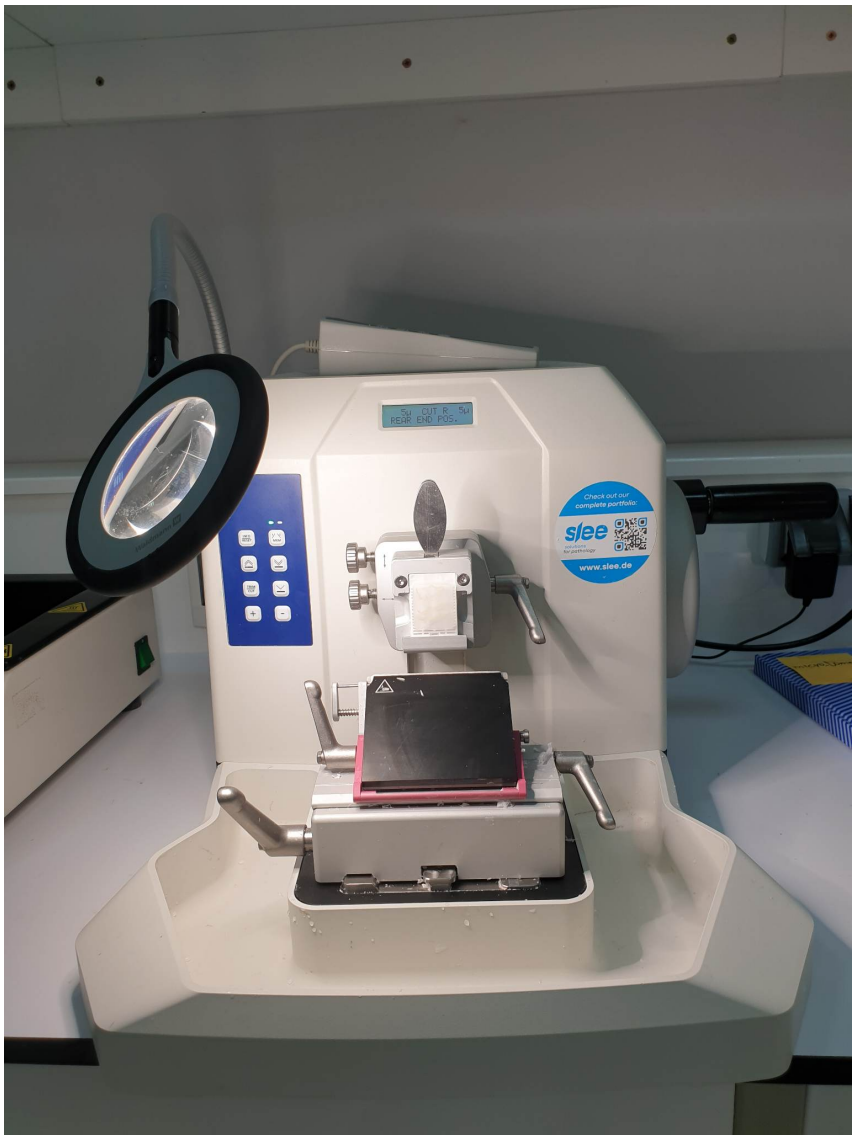


FIGURE II.3 – microtome semi-automatique SLEE, photo personnelle, 2023.

II.2.4.5 Coloration

La coloration permet de différencier les structures cellulaires, la technique de l'hématoxyline-éosine a été utilisée pour créer un contraste entre elles. L'hématoxyline est un colorant nucléaire qui teinte les noyaux en bleu ou en violet. L'éosine est un colorant cytoplasmique qui colore le cytoplasme en rose et les autres éléments cellulaires basiques en rose ou en rouge.

Pour réaliser la coloration, nous avons suivi les étapes suivantes :

Étapes	colorant /solvant	Durée
Déparaffinage	Xylène	10 min
	Xylène	10 min
Hydratation	Éthanol 100 %	10 min
	Éthanol 90 %	2 min
	Éthanol 70%	2 min
	Eau distillée	2 min
Coloration	Hématoxyline	4 min
Rinçage	Eau de robinet	2 min
Coloration	Éosine	30 seconds
Rinçage	eau de robinet	5 à 10 seconds
Déshydratation	Éthanol 70%	5 à 10 seconds
	Éthanol 90%	5 à 10 seconds
	Éthanol 100%	5 à 10 seconds
Éclaircissement	Xylène	1 min

TABLE II.2 – les étapes de coloration.

II.2.4.6 Observation microscopique

Le montage des coupes entre lames et lamelles a été réalisé en utilisant l'Eu-Kit. La lame a été positionnée sur la platine du microscope optique. La lecture des lames a été réalisée avec le plus petit grossissement (× 10), puis le grossissement (× 40).

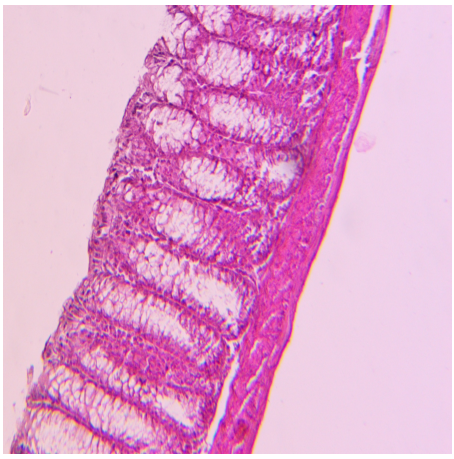
Chapitre III

RÉSULTATS ET DISCUSSIONS

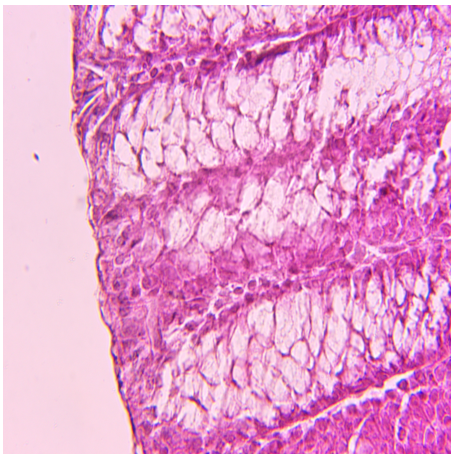
III.1 Résultats

Observation microscopique Notre étude a porté sur l'évaluation de l'effet anti-inflammatoire.

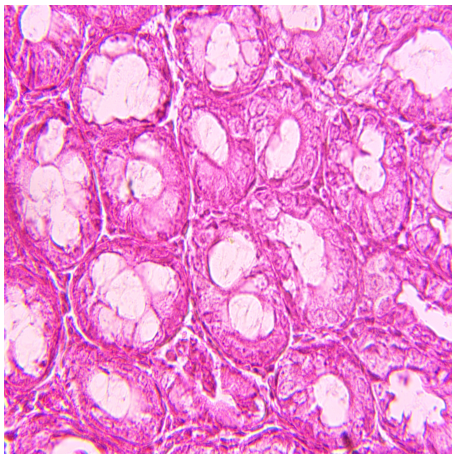
III.1.1 Témoin négatif d'un colon



(a) Grossissement × 10.



(b) Grossissement × 40.



(c) Grossissement × 40.

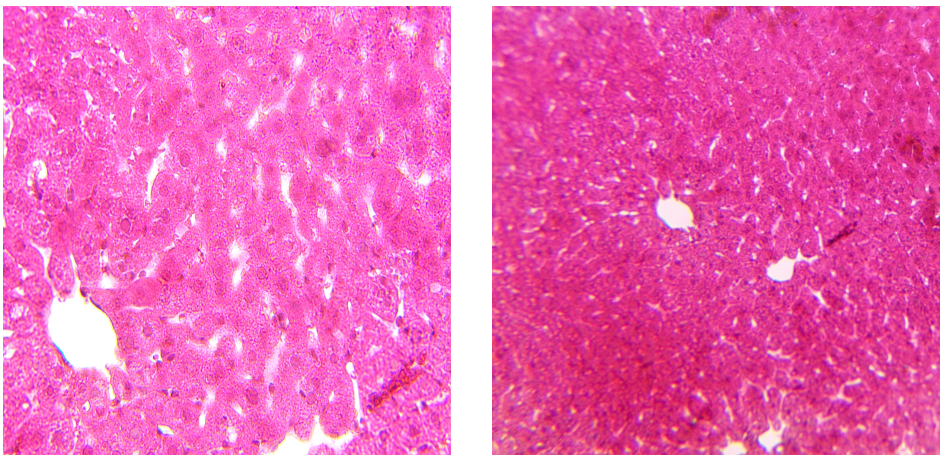
FIGURE III.1 – Vue au microscope optique d'un tissu du colon coloré à l'hématoxyline éosine (objectif × 10 et × 40). Coupe transversale du colon partie distale chez une souris témoin : montre une structure normale

Interprétation :

Les coupes histologiques du colon distal chez les souris témoins, montrent une structure normale des glandes de Lieberkühn avec une lumière centrale, elles sont très

proche les unes des autres, et ne sont séparées que par le tissus conjonctif (le chorion).

III.1.2 Témoin négatif d'un foie



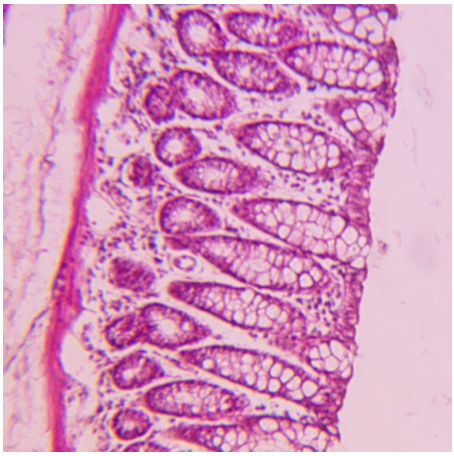
(a) Grossissement × 40. (b) Grossissement × 10.

FIGURE III.2 – Vue au microscope optique d'un tissu du foie coloré à l'hématoxyline éosine (objectif × 10 et × 40).

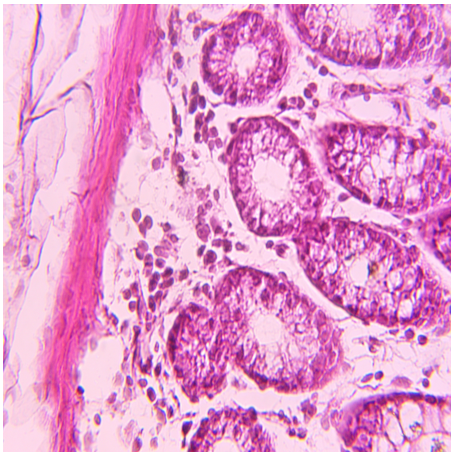
Interprétation :

Sur le plan histologique, la figure montre une architecture normale du foie des souris témoins, les hépatocytes sont bien structurés et adhèrent sans apparition d'une dilatation des cellule hépatite

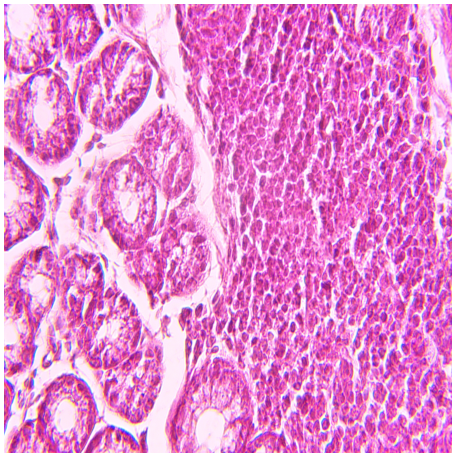
III.1.3 Effet de l'acide acétique sur l'architecture structurale du côlon



(a) Grossissement × 10.



(b) Grossissement × 40.



(c) Grossissement × 40.

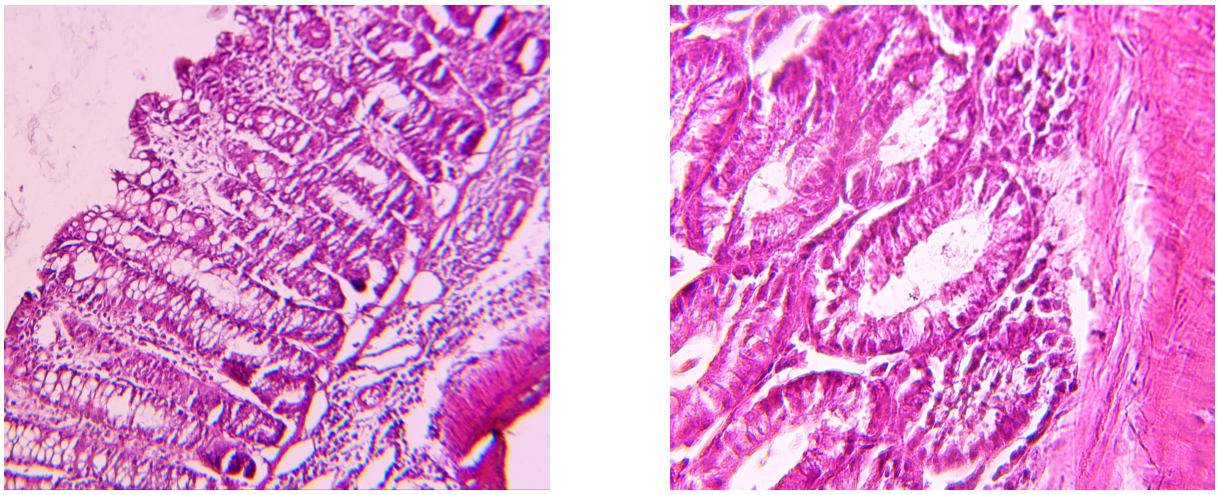
FIGURE III.3 – Vue au microscope optique d'un tissu du colon coloré à l'hématoxyline éosine (objectif × 10 et × 40).

Interprétation :

Nous avons procédé à une étude histologique sur le tissu du colon distal chez les souris qui sont injectés par 0.4ml d'Acid acétique a 5%, les résultats obtenus montrent une désorganisation et déformation des glandes de Lieberkühn avec le recrutement des cellules immunitaire qui indique l'apparition d'une inflammation (la présence des petits amas lymphoïdes)..

III.1.4 Effet du traitement sur l'architecture structurale du côlon

III.1.4.1 Effet du celecoxib libre sur l'architecture structurale du côlon



(a) Grossissement × 10.

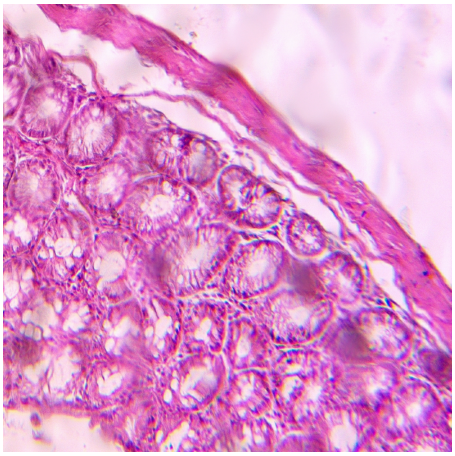
(b) Grossissement × 40.

FIGURE III.4 – Vue au microscope optique d'un tissu du colon colorée à l'hématoxyline éosine (objectif × 10 et × 40).

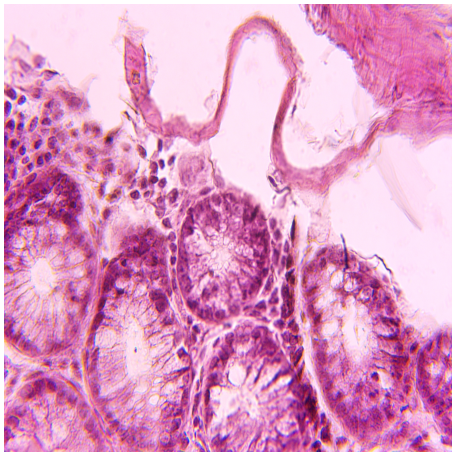
Interprétation :

Les coupes histologiques du colon distale des souris injectées par 0.4 ml d'Acid acétique a 5% puis gavée avec 0.2 ml de Célécoxib non encapsulé (0. 5 mg/ml), on observe qu'il y a une certains désorganisation et déformation des cryptes de Lieberkühn et certaines présences des cellules inflammatoires.

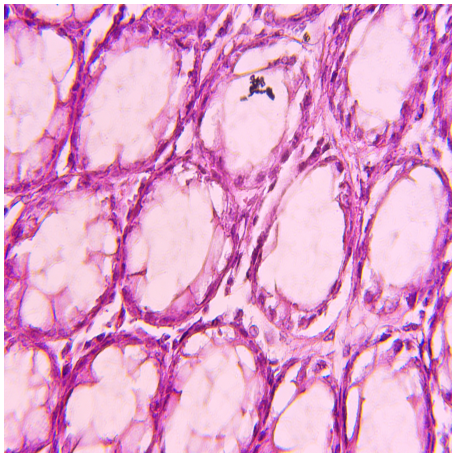
III.1.4.2 Effet du celecoxib encapsulé sur l'architecture structurale du côlon



(a) Grossissement × 10.



(b) Grossissement × 40.



(c) Grossissement × 40.

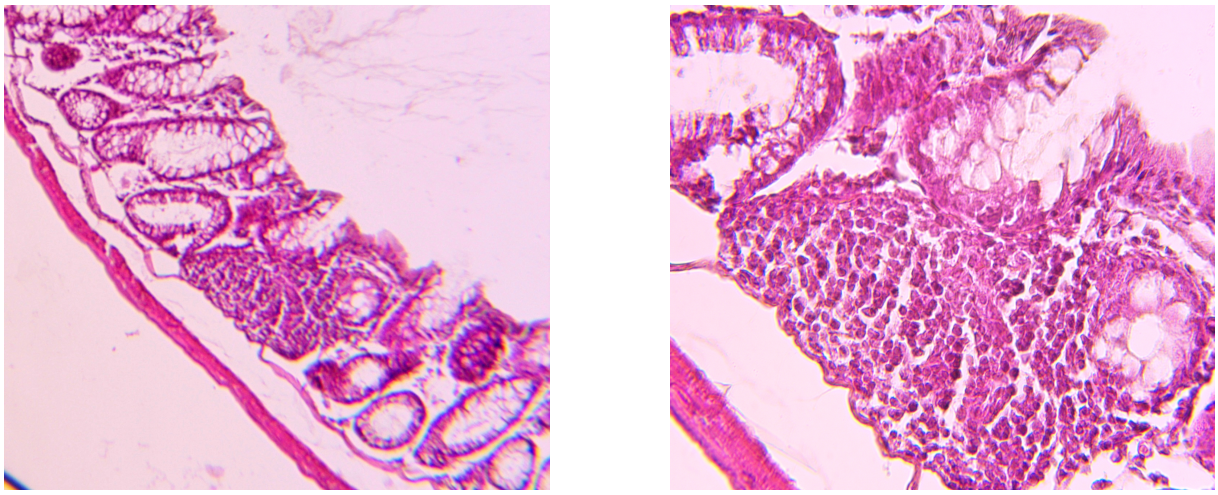
FIGURE III.5 – Vue au microscope optique d'un tissu du colon coloré à l'hématoxyline éosine (objectif × 10 et × 40).

Interprétation :

Les Les coupes histologiques du colon distale des souris injectée par 0.4 ml d'Acid acétique a 5% puis gavée avec 0.2 ml de notre principe actif encapsule, on observe qu'il n'a pas une grande dilatation entre les cellules de Lieberkühn qui sont bien forme et une apparition modeste des cellules immunitaires.

III.1.5 Effet des micelles vide sur l'architecture structurale du côlon

III.1.5.1 Effet des micelles vide en induisant l'inflammation sur l'architecture structurale du côlon



(a) Grossissement × 10.

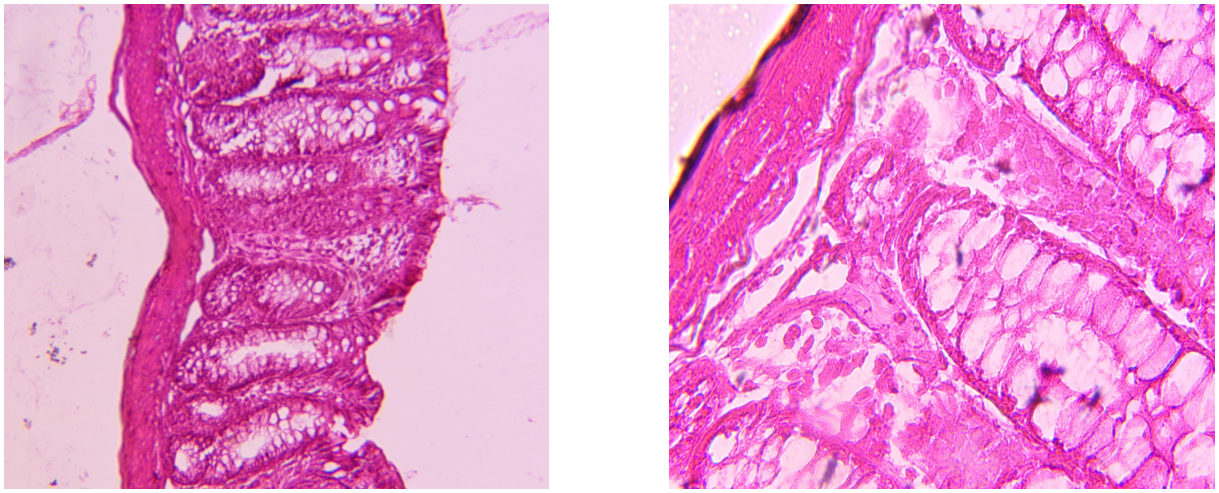
(b) Grossissement × 40.

FIGURE III.6 – : Vue au microscope optique d'un tissu du colon coloré à l'hématoxyline éosine (objectif × 10 et × 40).

Interprétation :

L'observation des coupes histologiques du colon des souris injectées avec 0.4 ml d Acid acétique a 5% et après avoir administré 0,2 ml de la formule vide pendant 4 jours montre une destruction des cellules de Lieberkühn et apparition des petite amas lymphoïdes (inflammation)

III.1.5.2 Effet des micelles vide sans induisant l'inflammation sur l'architecture structurale du côlon



(a) Grossissement × 10.

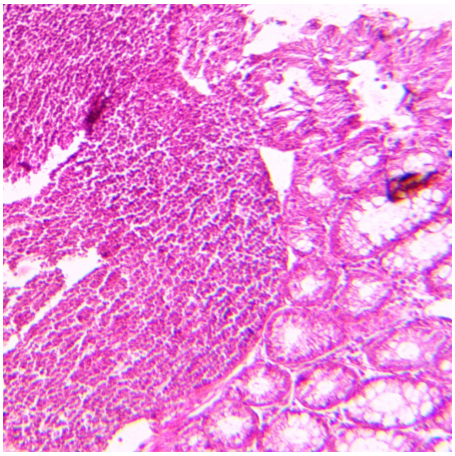
(b) Grossissement × 40.

FIGURE III.7 – Vue au microscope optique d'un tissu du colon coloré à l'hématoxyline éosine (objectif × 10 et × 40).

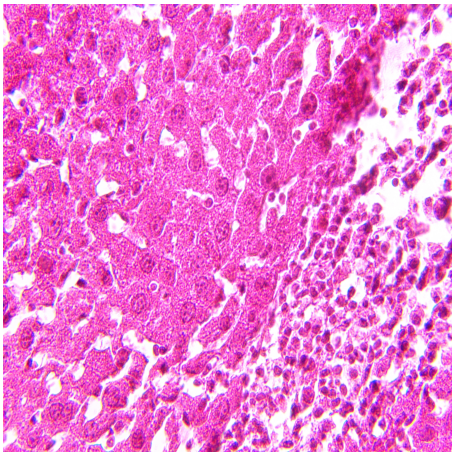
Interprétation :

L'observation des coupes histologiques du colon des souris, après avoir été gavées avec 0,2 ml d'une autre formule vide, montre une structure normale qui ressemble à la structure du colon des souris témoins négatifs.

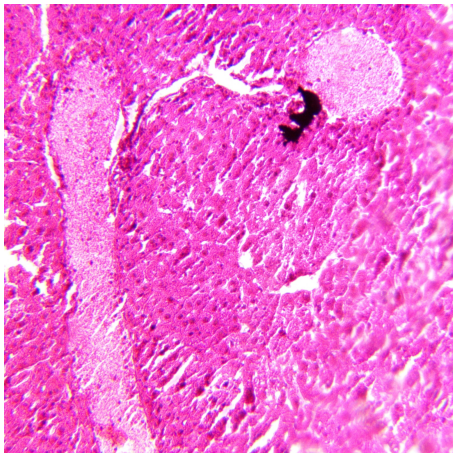
III.1.6 Effet de l'acide acétique sur l'architecture structurale du foie



(a) Grossissement × 10.



(b) Grossissement × 40.



(c) Grossissement × 40.

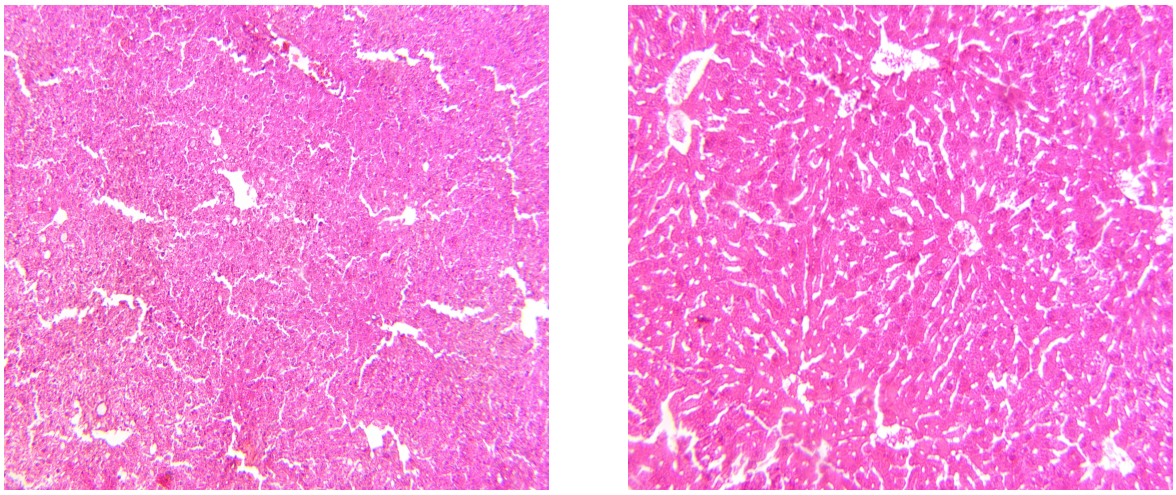
FIGURE III.8 – Vue au microscope optique d'un tissu du foie colorée à l'hématoxyline éosine (objectif × 10 et × 40)

Interprétation :

Les coupes histologiques du foie des souris injectées avec 0,4ml d'Acid acétique 5% montrent une désorganisation dans la structure de tissu hépatique, les travées hépatiques et les sinusoïdes ont perdu leurs structures, une dilatation avec une congestion de la veine porte, et une accumulation des cellules immunitaires (cellule de Küpffer) au niveau de la veine porte qui est un signe d'inflammation.

III.1.7 Effet du traitement sur l'architecture structurale du foie

III.1.7.1 Effet du celecoxib libre sur l'architecture structurale du foie



(a) Grossissement × 10.

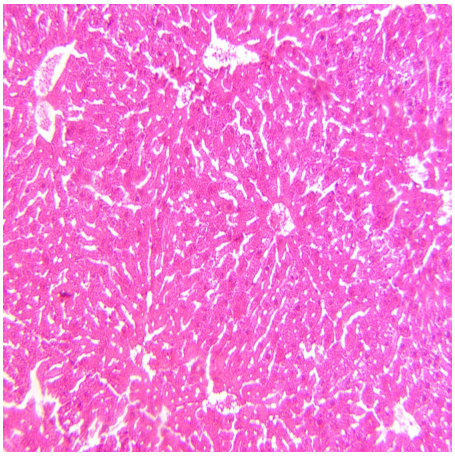
(b) Grossissement × 40.

FIGURE III.9 – : Vue au microscope optique d'un tissu du foie coloré à l'hématoxyline éosine (objectif × 10 et × 40).

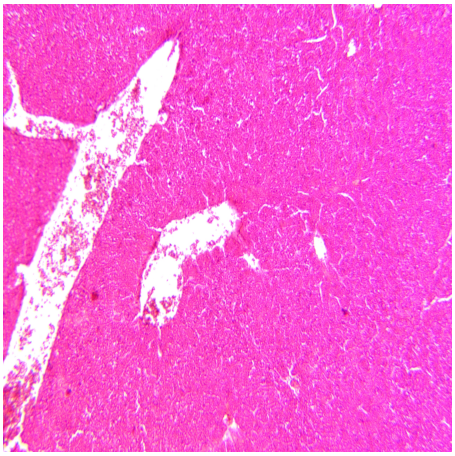
Interprétation :

Les coupes histologiques du foie des souris injectées par 0.4 ml d'Acid acétique a 5% puis gavée avec 0.2 ml de Célécoxib non encapsulé, on montre une dilatation des sinusoïdes et une désorganisation dans la structure du tissu hépatique.

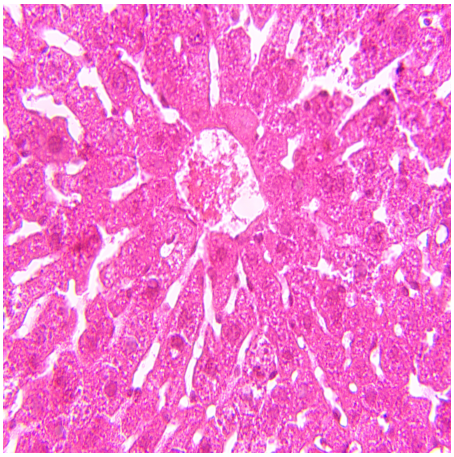
III.1.7.2 Effet du celecoxib encapsulé sur l'architecture structurale du foie



(a) Grossissement × 10.



(b) Grossissement × 10.



(c) Grossissement × 40.

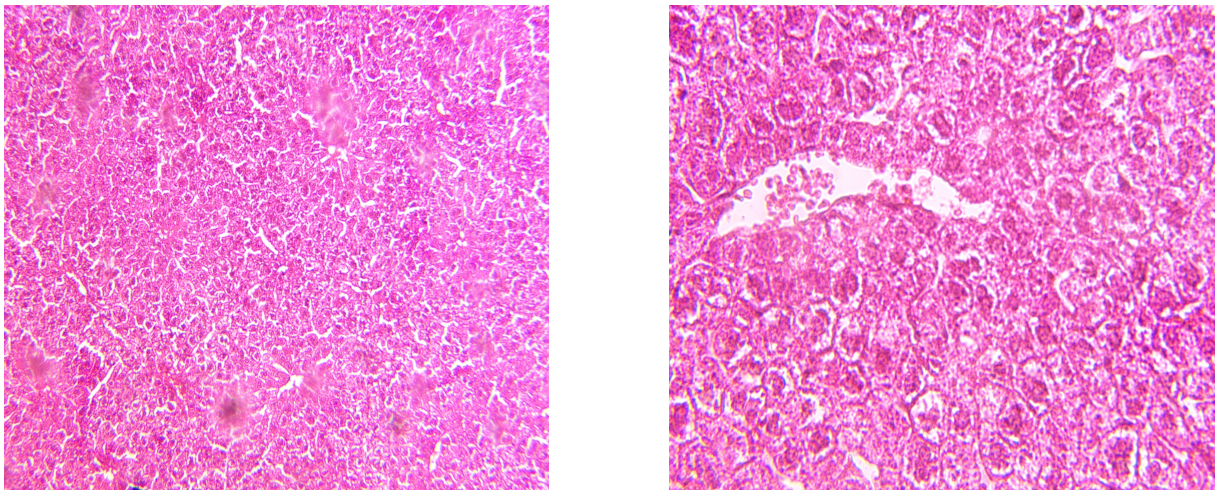
FIGURE III.10 – Vue au microscope optique d'un tissu du foie coloré à l'hématoxyline éosine (objectif × 10 et × 40)

Interprétation :

Les coupes histologiques du colon distale des souris injectée par 0.4 ml d'Acid acétique a 5% puis gavée avec 0.2 ml de Célécoxib encapsulé, les résultats montrent qu'il y a une dilatation des cellules hépatiques et une congestion centre lobulaire et une accumulation des cellules du Küpffer

III.1.8 Effet des micelles vide sur l'architecture structurale du foie

III.1.8.1 Effet des micelles vide en induisant l'inflammation sur l'architecture structurale du foie



(a) Grossissement × 10.

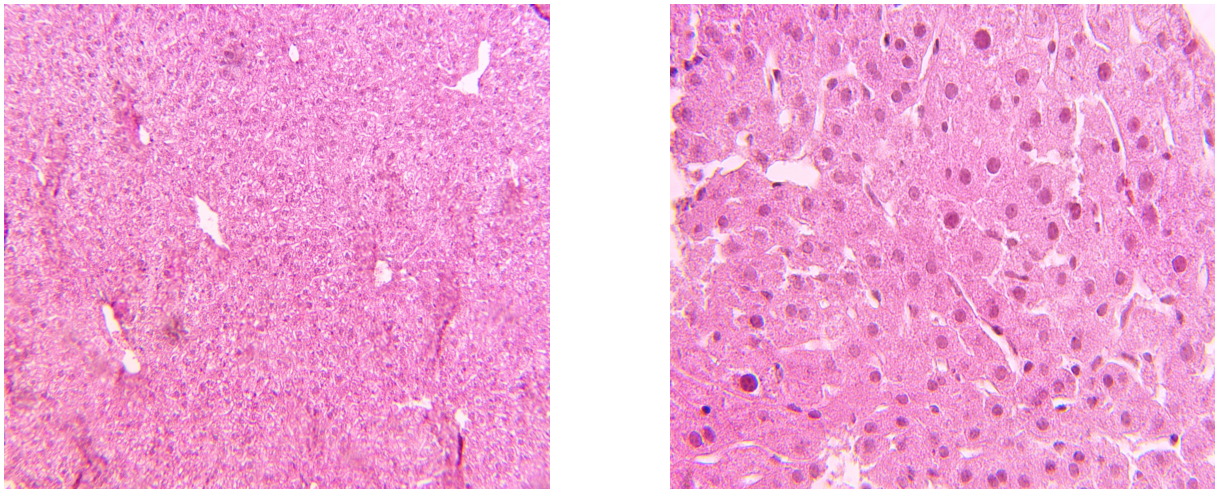
(b) Grossissement × 40.

FIGURE III.11 – Vue au microscope optique d'un tissu du foie coloré à l'hématoxyline éosine (objectif × 10 et × 40)

Interprétation :

Les coupes histologiques du foie, des souris injectées avec 0,4ml d'Acid acétique 5% et après avoir administré 0,2 ml de les micelles vides, montrent une désorganisation dans la structure de tissu hépatique, une destruction des sinusoïdes ont perdu leurs structures, une certaine dilatation avec une congestion de la veine porte.

III.1.8.2 Effet des micelles vide sans induisant l'inflammation sur l'architecture structurale du foie



(a) Grossissement × 10.

(b) Grossissement × 40.

FIGURE III.12 – Vue au microscope optique d'un tissu du foie coloré à l'hématoxyline éosine (objectif × 10 et × 40).

Interprétation :

L'observation des coupes histologiques du foie des souris, après avoir été gavées avec 0,2 ml des micelles vides, montre une structure normale qui ressemble à la structure du colon des souris témoins négatifs.

III.2 Discussion

Nous avons mené une étude histologique sur des souris auxquelles nous avons administré de l'acide acétique afin de provoquer une colite induite chimiquement. Nous les avons ensuite traitées avec un médicament anti-inflammatoire encapsulé et non encapsulé, dans le but d'améliorer l'effet de l'anti-inflammatoire dans le cas de la colite ulcéreuse. Les résultats ont montré que les souris injectées par voie intrarectale avec de l'acide acétique uniquement présentaient les aspects d'une inflammation aiguë, tels qu'une dilatation sinusoïdale, une vasodilatation capillaire et une congestion du foie. Des résultats similaires ont été observés dans le groupe de souris injectées avec de l'acide acétique puis traitées avec les médicaments anti-inflammatoires encapsulés et non encapsulés, ce qui s'explique par le fait que le foie est le centre de tout le métabolisme et qu'il lui faut beaucoup de temps pour se guérir de l'inflammation, car il continue de fonctionner même en présence d'une inflammation. En revanche, dans le groupe de souris ayant reçu notre formule vide, nous avons remarqué les mêmes aspects que les souris du groupe témoin négatif, c'est-à-dire un foie bien structuré avec des hépatocytes bien attachés les uns aux autres et aucun signe d'inflammation.

Au niveau du côlon distal, notre formule vide a donné des résultats similaires à ceux du groupe témoin négatif. Plus précisément, les cryptes de Lieberkühn du côlon présentaient une structure bien formée, étroitement liées les unes aux autres et sans signe d'inflammation. Cependant, dans le groupe de souris injectées avec de l'acide acétique puis traitées avec notre formule vide en combinaison avec des médicaments anti-inflammatoires non encapsulés, des caractéristiques similaires à celles observées chez les souris injectées uniquement avec de l'acide acétique sont apparues. Cela comprenait la destruction de l'intégrité structurelle des cryptes, leur désorganisation et le recrutement de cellules inflammatoires. Néanmoins, une inflammation atténuée a été observée dans le côlon distal des souris traitées avec des médicaments anti-inflammatoires encapsulés après l'injection d'acide acétique. Cela s'est manifesté par une dilatation des cryptes moins prononcée, une structure des cryptes relativement préservée et une réduction du recrutement de cellules immunitaires par rapport aux souris traitées uniquement avec de l'acide acétique. Par conséquent, l'utilisation de médicaments anti-inflammatoires encapsulés a efficacement atténué la réponse inflammatoire dans ce contexte

L'injection d'acide acétique dilué dans le rectum est une méthode alternative pour induire des lésions chimiques de l'épithélium des muqueuses [67].

Dans ce modèle, les dommages sont liés à la nécrose et à l'œdème de l'épithélium, qui

pénètrent la couche muqueuse intestinale [68].

Notre travaille est confirme par le travail de Maryam Ghasemi qui montré une inflammation sévère, une pénétration des cellules inflammatoires et des lésions de l'épithélium ont été observées dans le groupe de colite induite par l'acide acétique[69] L'administration intrarectale d'une solution diluée d'acide acétique provoque une inflammation non transmurale caractérisée par une infiltration accrue de neutrophiles dans les tissus intestinaux, une nécrose massive des couches muqueuse et sous-muqueuse, une dilatation vasculaire, un œdème et une ulcération sous-muqueuse.[70]

Dans les travaux de NOOR D AZIZ, MAZIN H OUDA ,MOAYAD MIJBIL UBAID,on a trouver des résultats similaires concernant le traitement avec celcoxib non encapsulé. les caractéristiques histologiques du foie normal indiquent un foie normal clarifiant l'architecture préservée des lobules hépatiques et des acini, y compris la veine centrale et le canal porte.

Dans le groupe traité au Célécoxib, l'architecture claire et préservée, la congestion vasculaire dans la veine centrale, associée à une légère maladie chronique.

Le groupe célécoxib a présenté une congestion vasculaire sévère et diffuse, non confinée principalement dans le cortex. congestion vasculaire sévère et diffuse ne se limitant pas principalement au cortex. Il y a fibrose à l'intérieur des glomérules et une nécrose tubulaire partielle.[71] les travaux de Rania et al. (2013) démontrent qu'à des doses plus élevées, les AINS chroniques contribuent à l'augmentation de l'incidence des maladies infectieuses. doses plus élevées, les AINS chroniques contribuent à l'apparition de changements glomérulaires dans la barrière de filtration[72] . Le célécoxib a entraîné dans les glomérules L'aplatissement de la membrane basale, le diamètre des pores de la fente et le processus du pied ont été observés, de la fente, la réduction de la densité et l'augmentation de la surface mésangiale. comparables, l'ibuprofène est plus nocif que le célécoxib, provoquant de graves pyélonéphales Aussi on a des résultats similaires dans le lot contrôle négatif et le lot de l'acide acétique, dans lequel ils ont trouvées destruction nécrotique de l'épithélium, l'œdème sous-muqueux et l'infiltration cellulaire inflammatoires induits par l'acide acétique, et infiltration cellulaire modérée chez des rats ayant reçu du célécoxib (5 mg/kg) par voie orale deux fois par jour ainsi que une légère infiltration cellulaire dans le côlon de rat ayant reçu du célécoxib sous forme de microparticules d'eudragit L100-55 (5 mg/kg) administrées par voie orale deux fois par jour.[73]

CONCLUSION

Conclusion

Cette étude histologique est faite pour comparer l'effet thérapeutique d'un principe actif encapsulé et non encapsulé chez les souris mâles BALB/c atteintes de colite ulcéreuse, en mettant l'accent sur l'amélioration de leur efficacité thérapeutique grâce à l'encapsulation. Le protocole expérimental consistait à induire la colite chez les souris en utilisant un modèle d'acide acétique à 5% induit chimiquement, puis à administrer des médicaments anti-inflammatoires non encapsulés et encapsulés pendant une durée de quatre jours. Une analyse histologique a été réalisée pour évaluer l'impact des traitements sur l'inflammation colique et l'intégrité structurelle.

Les souris induites en colite et traitées uniquement avec des médicaments anti-inflammatoires non encapsulés présentaient des caractéristiques histologiques similaires à celles des souris non traitées. Cependant, les souris induites en colite et traitées par la suite avec des médicaments anti-inflammatoires encapsulés ont montré une réduction significative de l'inflammation et une structure colique distale bien formée.

En conclusion, les résultats de cette étude suggèrent que l'encapsulation des médicaments anti-inflammatoires permet une libération contrôlée du médicament et sa localisation ciblée dans le côlon. Cette approche conduit à une réduction plus marquée de l'inflammation colique induite par l'acide acétique. Ainsi, l'utilisation de polymères pour l'encapsulation des médicaments présente des perspectives prometteuses pour améliorer l'efficacité thérapeutique des médicaments anti-inflammatoires dans le traitement de la colite ulcéreuse.

Bibliographie

[1] R. H. Whitney D. Lynch, "Ulcerative colitis."

[2] H. OUAKRIM, "Elaboration d'un cd interactif d'auto-apprentissage et d'auto-évaluation en anatomie de l'appareil digestif," 2019.

[3] A. J. Vander, J. H. Sherman, and D. S. L. D. S., *Physiologie humaine.* MC Graw. Hill. Ed. M. 2éme Ed., 1977, 378-380.

[4] R. Hagger, S. Gharaie, C. Finlayson, and D. Kumar, "Regional and transmural density of interstitial cells of cajal in human colon and rectum." *Am. J. Physiol. 275.*, p. 1309–1316, 1998.

[5] J. Q. Villiers, L. Perlemuter, P. Obraska, and A. Kope, *Cahier de biologie, In : Physiologie de la digestion gastrique, physiologie de la digestion.* Paris : 3éme Ed. Masson, 1972.

[6] F. Friemel and G. Jurry, "Physiologie de la digestion. pcem2." pp. 1–25, 2004.

[7] B. Robert, "Physiology in gastrointestinal motility." pp. 590–602, 1998.

[8] G. Tortora and Graboowskis, "Les principes d'anatomie et de physiologie." *Le système digestif.*, pp. 869–871, 2000.

[9] A. C. Guyton, "Precis de physiologie medicale : physiologie gastrointestinale, motilité, contrôle nerveux et circulation sanguine 12émepartie." pp. 680–690, 2002.

[10] K. Horiguchi, D. Kathleen, and Keef, *Am. J. Ward Physiol.*, pp. 756–767, 2003.

[11] J. D. Huizinga, N. E. Diamant, and T. Y. El-sharkawy, "Electrical basis of contractions in the muscle layers of the pig colon." *Am. J. Physiol.*, pp. 482–491, 1983.

[12] T. K. Smith, J. B. Reed, and K. M.Sanders, "Origin and propagation of electrical slow waves in circular muscle of canine proximal colon." *Am. J. Physiol. Cell. Physiol*, p. 215–224, 1987.

[13]

[14] D. THOLEY, "Structure et fonction du foie," *Le Manuals MSD*, 2021.

[15] H. Meeran and M. Messent, "The systemic inflammatory response syndrome." *Trauma. 3*, pp. 89–100, 2001.

[16] P. Miossec, "Interleukin-17 in rheumatoid arthritis : if t cells were to contribute to inflammation and destruction through synergy." *Arthritis Rheumatism.*, pp. 594–601, 2003.

[17] K. Zeghal and Z. Sahnoun, "La réaction inflammatoire et le stress oxydant ». in abrégé de physiologie à l'usage des acupuncteurs et des réflexothérapeutes," *Médecines D'Asie — Savoirs Pratiques*, pp. 47–53, 2013, éd. Yves Rouxeville. Paris : Springer.

[18] S. Silbemagi and F. Lang, "Atlas de poche de physiopathologie 1 ère Éd france, flammarion médecine-sciences," 2000.

[19] L. Prin, E. Hachulla, B. Hennache, B. Bonnotte, S. Dubucquoi, M. Abbal, G. Faure, and P. Bouletreau, "Réaction inflammatoire," *Inflammation documents - Immunology 1*, 2009.

[20] F. Russo-Marie, A. Peltier, and B. Polla, "L'inflammation," 1998, paris : John Libbey Eurotext. 565.

[21] J. Rousselet, P. Vignaud, P.Hofman, and C. Chatelet, "Inflammation et pathologie inflammatoire (chapitre 3)." 2005, copyright AFECAP.2-3.

[22] R. Botting and J. Botting, "Pathogenesis and mechanisms of inflammation and pain." *Clinical Drug Investigation. 19(2)*, pp. 1–7, 2000.

[23] C. Serhan, P. Ward, and D. Gilroy, "Fundamentals of inflammation," 2010.

[24]

[25] D. Dorward, C. Lucas, A. Rossi, C. Haslett, and K. Dhaliwal, "Imaging inflammation : Molecular strategies to visualize key components of the inflammatory cascade, from initiation to resolution." *Pharmacology Therapeutics. 135*, pp. 182–199, 2012.

[26] J. Rankin, "Biological mediators of acute inflammation," *AACN Clinical Issues.15*, pp. 3–17, 2004.

[27] R. Fauve and M. Hevin, "Réaction inflammatoire et réactions immunitaires." *L'inflammation (JL Eurotext, éd.).*, pp. 10–20, 1998.

[28] G. Deniziaut and M. Svrcek, "Inflammation intestinale et cancer colorectal." *Correspondances en Onco-Théranostic. 5(3) : 149*, 2017.

[29] T. Kökten, F. Hansmannel, H. Melhem, and L. Biroulet, "Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (mici)." *HEGEL - HepatoGastroEntérologie Libérale. 6(2)*, pp. 119–129, 2016, disponible sur URL : https ://www.cairn.info/revue-hegel-2016-2-page-119.htm.

[30] A. Greenstein and H. Kessler, "Maladies inflammatoires intestinales : la colite sévère et ses complications," *Acta Endoscopica. 29(3) : 221.*, 1999.

[31] W. Strober, I. Fuss, and R. Blumberg, "The immunology of mucosal models of inflammation." *Annual review of immunology. 20(1)*, pp. 495–549, 2002.

[32] A. Moussaoui and M. Dahman, "Contrôle physico-chilique, microbiologique et pharmacotoxicologique d'un anti-inflammatoire kétoprofène [mémoire]." *Blida : Université Saad Dahlab*, 2012.

[33] K. SOUAGA, A. ADOU, D. AMANTCHI, and Y. ANGOH, "Plaidoyer pour une utilisation raisonnée des anti-inflammatoires en odontostomatologie." 1998.

[34] A. Girardeau, "Évaluation du ressenti des médecins généralistes sur l'automédication par anti-inflammatoires non stéroïdiens de leurs patients, thèse de doctorat d'État en médecine," *Université de Nice Sophia Antipolis, Faculté de médecine de Nice*, 2014.

[35] C. F. Thorn, T. Grosser, T. E. Klein, and R. B. Altman, "PharmGKB summary : very important pharmacogene information for PTGS2," *Pharmacogenet. Genomics*, vol. 21, no. 9, pp. 607–613, Sep. 2011.

[36] L. Gong, C. Thorn, M. Bertagnolli, T. Grosser, R. Altman, and T. Klein, "Celecoxib pathways : pharmacokinetics and pharmacodynamics." *Pharmacogenetics and Genomics 22(4) :p 3*, pp. 10–318, 2012.

[37] N. M. Davies, A. J. Mclachlan, R. O. Day, and K. M. Williams, "Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of celecoxib : a selective cyclooxygenase-2 inhibitor," *Clin Pharmacokinet*, vol. 38, pp. 225–242, 2000.

[38] T. Grosser, "The pharmacology of selective inhibition of COX-2," *Thromb. Haemost.*, vol. 96, no. 4, pp. 393–400, Oct. 2006.

[39] E. Ricciotti and G. A. FitzGerald, "Prostaglandins and inflammation," *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.*, vol. 31, no. 5, pp. 986–1000, May 2011.

[40] G. A. Fitzgerald, "Prostaglandins : modulators of inflammation and cardiovascular risk," *J. Clin. Rheumatol.*, vol. 10, no. 3 Suppl, pp. S12–7, Jun. 2004.

[41] D. L. Simmons, R. M. Botting, and T. Hla, "Cyclooxygenase isozymes : the biology of prostaglandin synthesis and inhibition," *Pharmacol Rev*, vol. 56, pp. 387–437, 2004.

[42] C. D. Funk, "Prostaglandins and leukotrienes : advances in eicosanoid biology," *Science*, vol. 294, no. 5548, pp. 1871–1875, Nov. 2001.

[43] M. Murakami, H. Naraba, T. Tanioka, N. Semmyo, Y. Nakatani, F. Kojima, T. Ikeda, M. Fueki, A. Ueno, S. Oh, and I. Kudo, "Regulation of prostaglandin E2 biosynthesis by inducible membrane-associated prostaglandin E2 synthase that acts in concert with cyclooxygenase-2," *J. Biol. Chem.*, vol. 275, no. 42, pp. 32 783–32 792, Oct. 2000.

[44] J. Liu, S. A. Seibold, C. J. Rieke, I. Song, R. I. Cukier, and W. L. Smith, "Prostaglandin endoperoxide H synthases : peroxidase hydroperoxide specificity and cyclooxygenase activation," *J. Biol. Chem.*, vol. 282, no. 25, pp. 18 233–18 244, Jun. 2007.

[45] C. F. Thorn, T. Grosser, T. E. Klein, and R. B. Altman, "PharmGKB summary : very important pharmacogene information for PTGS2," *Pharmacogenet. Genomics*, vol. 21, no. 9, pp. 607–613, Sep. 2011.

[46] S. K. Paulson, J. D. Hribar, N. W. Liu, E. Hajdu, R. H. Bible, A. Piergies, and A. Karim, "Metabolism and excretion of [(14) c]celecoxib in healthy male volunteers," *Drug Metab Dispos*, vol. 28, pp. 308–314, 2000.

[47] S. D. Solomon, J. Wittes, P. V. Finn, R. Fowler, J. Viner, and M. M. Bertagnolli, "Cardiovascular risk of celecoxib in 6 randomized placebocontrolled trials : the cross trial safety analysis," *Circulation*, vol. 117, pp. 2104–2113, 2008.

[48] N. M. Davies, A. J. Mclachlan, R. O. Day, and K. M. Williams, "Clinical pharmacokinetics and pharmacodynamics of celecoxib : a selective cyclooxygenase-2 inhibitor," *Clin Pharmacokinet*, vol. 38, pp. 225–242, 2000.

[49] S. K. Paulson, J. D. Hribar, N. W. Liu, E. Hajdu, R. H. Bible, Jr, A. Piergies, and A. Karim, "Metabolism and excretion of [(14)c]celecoxib in healthy male volunteers," *Drug Metab. Dispos.*, vol. 28, no. 3, pp. 308–314, Mar. 2000.

[50] M. Sandberg, U. Yasar, P. Strömberg, J.-O. Höög, and E. Eliasson, "Oxidation of celecoxib by polymorphic cytochrome P450 2C9 and alcohol dehydrogenase," *Br. J. Clin. Pharmacol.*, vol. 54, no. 4, pp. 423–429, Oct. 2002.

[51] C. Tang, M. Shou, T. H. Rushmore, Q. Mei, P. Sandhu, E. J. Woolf, M. J. Rose, A. Gelmann, H. E. Greenberg, I. De Lepeleire, A. Van Hecken, P. J. De Schepper, D. L. Ebel, J. I. Schwartz, and A. D. Rodrigues, "In-vitro metabolism of celecoxib, a cyclooxygenase-2 inhibitor, by allelic variant forms of human liver microsomal cyto-

chrome P450 2c9 : correlation with CYP2C9 genotype and in-vivo pharmacokinetics," *Pharmacogenetics*, vol. 11, no. 3, pp. 223–235, Apr. 2001.

[52] U. Werner, D. Werner, T. Rau, M. F. Fromm, B. Hinz, and K. Brune, "Celecoxib inhibits metabolism of cytochrome P450 2D6 substrate metoprolol in humans," *Clin. Pharmacol. Ther.*, vol. 74, no. 2, pp. 130–137, Aug. 2003.

[53] A. Mandal, "Celebrex (celecoxib) pharmacology," last Updated : Feb 26, 2019.

[54] N. AGNIHOTRI, R. MISHRA, C. GODA, and M. ARORA, "Microencapsulation – a novel approach in drug delivery," *Indo Global Journal of Pharmaceutical Sciences. ISSN 2249 -1023. India.*, 2012.

[55] E. CAMPOS, J. BRANQUINHO, A. CARREIRA, A. CARVALHO, P. COIMBRA, P. FERREIRA, and M. GIL, "Designing polymeric microparticles for biomedical and industrial applications," *European Polymer Journal 49 (2005-2021)*, 2013.

[56] N. ASSAS, "Elaboration et caractérisation de microparticules chargées de principe actif thérapeutique par encapsulation. optimisation et modélisation des transferts de matières," *Thèse doctorat. Université de Ferhat Abbas Sétif 1.*, 2019.

[57] G. Ali, V. Dulong, S. N. Gasmi, C. Rihouey, L. Picton, and D. Le Cerf, "Covalent immobilization of pullulanase on alginate and study of its hydrolysis of pullulan," *Biotechnol. Prog.*, vol. 31, no. 4, pp. 883–889, Jul. 2015.

[58] S. N. Gasmi, C. Rihouey, L. Picton, and D. Le Cerf, "Hydrolysis of pullulan by entrapped pullulanase in ca/alginate beads," *Biopolymers*, vol. 101, no. 9, pp. 938–944, Sep. 2014.

[59] J. BILE, "Microencapsulation d'agent antimicrobien pour le développement de conditionnements primaires fonctionnalisés," *Thèse de doctorat en chimie. Université – Claude –Bernard– Lyon 1, 21 octobre*, 2015.

[60] R. Manabendra and N. Bipul, "Microspheres-a noval drug delivery system," *European Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences ,6(1)*, pp. 510–520, 2017.

[61] N. Dalbanjan, "Microsphere :acomplete review," *World Journal of Pharmaceutical Sciences ,7(11)*, pp. 786–817, 2018.

[62] M. stasse, "Encapsulation d'espèces lipophiles actives par émulsion double," *Université de Bordeaux*, 2018.

[63] J. Jean-François, V. Torchilin, N. Pappasa, and V. Torchilin, 2004.

[64] M.-L. Dupasquier, A. Nazari, F. Fontaine-Vive, X. Fernandez, and J. Golebiowski, "Formulation cosmétique,les émulsions," *M2PRO FOQUAL,CDIEC, Université de Nice Sophia Antipolis*.

[65] K. OUAKIF and S. OULOUNA, "Sujet memoire cire d'abeille ; composition,propriétés,qualité et utilisation," 2022.

[66] A. Jurjus, N. Khoury, and J. Reimund, "Animal models of inflammatory bowel disease." *Journal of pharmacological and toxicological methods. 50(2)*, pp. 81–92, 2004.

[67] P. K. Randhawa, K. Singh, N. Singh, and A. S. Jaggi, "A review on chemical-induced inflammatory bowel disease models in rodents," *Korean J. Physiol. Pharmacol.*, vol. 18, no. 4, pp. 279–288, Aug. 2014.

[68] X. Niu, T. Fan, W. Li, H. Huang, Y. Zhang, and W. Xing, "Protective effect of sanguinarine against acetic acid-induced ulcerative colitis in mice," *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, vol. 267, no. 3, pp. 256–265, Mar. 2013.

[69] M. R. Z. L. M. T. M. H. A.-K. Maryam Ghasemi-Dehnoo, Amir Abbas Safari, "Anethole ameliorates acetic acid-induced colitis in mice : Anti-inflammatory and antioxidant effects, evidence-based complementary and alternative medicine," p. 7, 2022.

[70] R. J. Jurjus AR, Khoury NN, "Animal models of inflammatory bowel disease. j pharmacol toxicol methods," 2004.

[71] M. M. U. NOOR D AZIZ1, MAZIN H OUDA, "Comparing the toxic effects of nonsteroidal anti-inflammatory drugs (celecoxib and ibuprofen) on heart, liver, and kidney in rats," 2018.

[72] K. J. H. R. Nasrallah R, Robertson SJ, "Celecoxib modifies glomerular basement membrane, mesangium and podocytes in ove26mice, but ibuprofen is more detrimental," 2013.

[73] O. N. E. G. . S. S. B. Lamyaa Bazan, Ehab R. Bendas, "Comparative pharmaceutical study on colon targeted micro- particles of celecoxib : in-vitro–in-vivo evaluation, drug delivery."