

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université A. MIRA - Bejaia

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Physico-chimique
Filière : Sciences Biologiques
Option : Biochimie Physiopathologique



Réf :.....

Mémoire de Fin de Cycle
En vue de l'obtention du diplôme

MASTER

Thème

**Etude de l'activité anti-rectocolite
ulcéro-hémorragiaque de la
Catéchine**

Présenté par :

GHALEM Siham & HABTICHE Samia

Soutenu le : **19 Juin 2017**

Devant le jury composé de :

M^{me} SBAlHI S.

M^{me} KASMI S.

M^{me} AOUDIA

MAA

MCB

MCB

Président

Encadreur

Examineur

Année universitaire : 2016 / 2017

Dédicaces

A mes chers parents ;

Mon symbole de la bonté, ma source de tendresse qui n'a jamais cessé de m'encourager et de prier pour nous.

Je vous remercie pour tout l'amour que j'ai ressentie, pour tout les sacrifices que vous avez consentiez pour mes études et mon bien être. Merci d'être des parents juste parfait.

Je vous dédie ce travail en témoignage de mon profond amour, Puisse dieu le tout puissant vous préserver et vous accorder santé, langue vie et bonheur.

A mes chers frère et sœurs ;

Les mots ne suffisent pas pour exprimer mon amour et mon affection que je porte pour vous. Je vous souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, réussite et de santé.

A mes deux familles et mes proches.

A mon amie et binôme Samia ainsi que toute sa famille.

A mes chères amies Linda Z, Chahinez, Lynda H, Lamia, Kamilia, Fahima et Lydia.

A mes amis et collègue de promotion.

A tous ceux que je n'ai pas cités mais qui existe au fond de mon cœur et de ma pensée.

Siham

Dédicaces

Avec l'aide de dieu tout puissant, j'ai pu réaliser ce modeste travail que je dédie du plus profond de mon cœur à tous ceux qui me sont chers,

A ma mère,

Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel, ma considération et reconnaissance pour vos innombrables sacrifices que vous avez consentis pour mon instruction et mon bien être.

En témoignage, je vous offre ce modeste travail pour vous remercier de tout l'amour, la tendresse, l'affection et le soutien que vous me portez depuis mon enfance.

Que Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie.

A mon cher frère,

Merci d'être toujours attentif à mes besoins et de m'avoir toujours encouragé à persévérer dans mes études, je vous souhaite un avenir radieux.

A mes précieux grands parents,

Qui ont toujours été l'épaule solide, l'oreille attentive, compréhensive et les personnes les plus dignes de mon estime et de mon respect.

Que Dieu, vous préserve et vous procure santé et longue vie.

A ma tante et mes oncles, qui n'ont jamais cessé de m'encourager et de me donner espoir et confiance en moi.

A mes cousins Nouredine et Yacine, à mes cousines Neïla, Lina et Mélina.

A toute ma famille et mes proches de près ou de loin.

A ma chère amie et binôme Siham ainsi que toute sa famille.

A mes très chers amis (es) que j'aime beaucoup, merci d'avoir été toujours à mes côtés et de m'avoir soutenu.

A tous mes amis et camarades de promotion.

A tous ceux ou celles que j'aime, que je n'ai pas mentionné mais que je n'ai pas oublié.

Samia

Remerciements

Au terme de ce travail nous remercions Dieu le tout puissant de nous avoir donné le courage et la patience pour l'achever.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à notre promotrice, Mme KSMI. S pour son encadrement de qualité, son orientation, sa disponibilité à toute épreuve, et pour la confiance qu'elle nous a accordée. Nous lui sommes très reconnaissants d'avoir mis toute sa compétence à notre disposition, pour ses conseils judicieux, sa patience et son suivi régulier à l'élaboration de ce travail.

Nos sincères considérations et remerciements sont aussi exprimés aux membres du jury : Mme SBEIHI. S qui nous fait l'honneur par sa présence en qualité de présidente de jury et Mme AOUDIA. H qui nous fait l'honneur par sa présence et qui a accepté d'examiner ce travail.

Nos vifs remerciements s'adressent également à Dr Meloui. Z pour son aide précieuse.

Nous adressons nos remerciements aux membres du laboratoire d'anatomopathologie d'Aboudaou.

Comme nous sommes très reconnaissantes à Mme ATMANI. D pour la confiance qu'elle nous a accordée en nous accueillant au sein du laboratoire de génétique et pour ses précieux conseils.

Nos sentiments de reconnaissance et nos remerciements vont également à tous les enseignants et à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Un grand merci à tous.

Table des matières

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction générale 1

Chapitre I : Recherche bibliographique.

I.1. Généralité sur le côlon 2

I.2. La rectocolite ulcère-hémorragique 2

I.2.1. Définition 2

I.2.2. Les formes de la RCUH 3

I.2.3. Épidémiologie 4

I.2.4. Anatomopathologie 5

I.2.5. Etiologie et pathogénie 5

I.2.6. Symptômes et complications 8

I.2.7. Diagnostic 9

I.2.8. Traitement 9

I.3. Les polyphénols 11

I.3.1. Définition 11

I.3.2. Métabolisation des polyphénols 11

I.3.3. Classification des polyphénols 12

I.3.4. Rôle physiologique des polyphénols 13

Chapitre II : Matériel et méthodes.

II.1. Matériel expérimental 14

II.1.1. Catéchine 14

II.1.2. Matériel animal 14

II.1.3. Produit et appareillage 15

II.2. Méthodes 16

II.2.1. Induction de l'ulcère 16

II.2.2. Analyse macroscopique 17

II.2.3. Analyse microscopique 18

II.2.4. Analyse enzymatique (MPO) 22

II.2.5. Analyse statistique.....	23
----------------------------------	----

Chapitre III : Résultats et discussions.

III.1. Effet de l'induction de l'ulcère par l'acide acétique.....	24
III.2. Evaluation macroscopique de l'effet de la Catéchine sur la RCUH induite par l'acide acétique.....	26
III.3. Analyse microscopique de l'action de la Catéchine sur la RCUH induite par l'acide acétique.....	30
III.4. Dosage biochimique de la Myeloperoxydase	37
Conclusion et perspectives	40
Bibliographie.....	41

Liste de tableaux

Tableau	Titre	Page
Tableau I	Les différentes classes des composés phénoliques	12
Tableau II	Produits et appareillages	15
Tableau III	Répartition des souris et solutions administrées	16
Tableau IV	Index de score macroscopique	17
Tableau V	Circuit de déshydratation	19

Liste de Figures

Figure	Titre	Page
1	Anatomie et histologie du côlon : a) Anatomie du côlon. b) histologie du côlon.	2
2	Les MICI : a) Rectocolite ulcéro-hémorragique. b) maladie de Crohn	3
3	Les différentes formes de la RCUH. De gauche à droite: Rectite ulcéreuse(a), Proctosigmoidite(b), Colite distale(c) et Pancolite(d).	3
4	Incidence des MICI dans le monde. La couleur rouge correspond à une incidence annuelle supérieure à 10/105, Orange à une incidence de 5 à 10/105, vert à une incidence inférieure à 4/105 et jaune à une faible incidence mais qui augmente continuellement.	4
5	Représentation schématique de la pathogénie des MICI.	5
6	Implication de facteur immunologique dans la genèse des MICI.	8
7	Structure du noyau phénol.	11
8	Structure de la Catéchine.	14
9	Photographie originale d'élevage de souris albinos.	15
10	Gavage, induction d'ulcère et sacrifice de souris.	17
11	Fixation des échantillons au formol.	18
12	Enrobage et blocs de paraffine.	19
13	Microtomie et étalement de ruban.	20
14	Coloration Hématoxylène Eosine.	21
15	Lames pour la lecture microscopique.	21
16	Lecture microscopique.	22
17	Dosage MPO	22
18	Résultats de l'induction de la RCUH par l'acide acétique.(A) saignement des souris ulcérées ; (B) diarrhée.	25
19	Morphologie des côlons (photographie originale des côlons) après traitement avec la Catéchine, la Sulfasalazine et induction de la RCUH.(A) Groupe témoin : côlon normal; (B) Groupe contrôle ulcéré : côlon avec RCUH non traité ; (C) Groupe standard : côlon traité avec	27

	la Sulfasalazine+RCUH ; (D) Groupe test : côlon traité avec la Catéchine + RCUH.	
20	Indice de Score. Les résultats exprimés en Moyenne \pm SEM, (n=6) ont été obtenus en comparant, avec le test de Dunnett, les différents groupes par rapport au groupe CU, (*p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001).	28
21	Microphotographie originale d'une section colique du lot témoin à coloration Hématoxyline-Eosine (H-E) : Structure histologique du côlon sain.((A): Gr \times 40 ;(B) : Gr \times 100).	30
22	Microphotographie originale d'une section colique du lot CU avec coloration Hématoxyline-Eosine (H-E) : Anomalie architecturale après induction de la RCUH par l'acide acétique. A) Effilochage de la muqueuse, (B) désorganisation de cryptes (Gr \times 40).	31
23	Microphotographie originale d'une section colique du lot CU avec coloration Hématoxyline-Eosine (H-E) : Infiltration des polynucléaires neutrophiles au niveau de la muqueuse et sous-muqueuse.((A) : Gr \times 40 ; (B) : Gr \times 100).	32
24	Microphotographie originale d'une section colique du lot CU avec coloration Hématoxyline-Eosine (H-E): Côlon traité au véhicule CMC.(A) vaisseau sanguin congestif, (B) Œdème ((A):Gr \times 100 ;(B):Gr \times 40).	32
25	Microphotographie originale d'une section colique du lot CU avec coloration Hématoxyline-Eosine (H-E) : Déplétion de cellules de Goblet (Gr \times 40).	33
26	Microphotographie originale d'une section colique du lot standard avec coloration Hématoxyline-Eosine (H-E) : Groupe traité avec la Sulfasalazine (standard). (A) Effilochage par endroit (B) signes inflammatoires (Gr \times 40).	34
27	Microphotographie originale d'une section colique avec coloration Hématoxyline-Eosine (H-E).(a) paroi partiellement effiloché, (B) renouvellement de la partie effilochée, (C) lamina propria non enflammé, (D) glandes muqueuses conservée ((A,B,D):Gr \times 40; (C) :Gr \times 100).	36
28	Effet de la Catéchine et la Sulfasalazine sur l'activité de la Myéloperoxydase au cours de la RCUH. Les résultats exprimés en	38

	Moyenne \pm SEM, (n=6) ont été obtenus en comparant, avec le test de Dunnett, les différents groupes par rapport au groupe CU, (*p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001).	
--	---	--

Liste d'abréviations

5-ASA : Acide 5-aminosalicylique

C : Catéchine

CEI : Cellules Epithéliales Intestinales

CL⁻ : Ion Chlorure

CMC : Carboxy méthyl Cellulose

CRP : C Réactive Proteine **ou** Proteine C Réactive

DNBS : Acide Dinitrobenzène Sulfonique

DSS : Dextrane Sulfate de Sodium

EC: Epicatéchine

EGC:Epigallocatechine

EGCG: Epigallocatechine Gallate

EGF: Epidermal Growth Factor

FNS : Formule Numération Sanguine

GSH :Glutathion Réduit

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène

HOCl : Acide Hypochloreux

HTBA : HexadecylTrimethyl Ammonium Bromide

Ig: Immunoglobuline

IL : Interleukine

IRM :Imagerie par Résonance Magnétique

K₂HPO₄ : Potassium Phosphate Monobasique

KH₂PO₄ : Potassium Phosphate Dibasique

LDH :Lactate Déshydrogénase

LPO :Peroxydation Lipidique

LT reg :Lymphocyte T régulator

LTCD₄⁺: Lymphocytes T

LTh: Lymphocyte T Helper

MC : Maladie de Crohn

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin

MPO: Myéloperoxydase

Muc-2: Mucine 2

NK: Natural Killer

NMRI: Naval Medical Research Institute

NO: Monoxyde d'azote

OH: Radical Hydroxyle

PBS : Tampon Phosphate Salin

PMN : Les Polynucléaires Neutrophiles

PPAR- γ : Peroxisome Proliferator Activated Receptor **ou** Récepteur Activé par les Proliférateur de Peroxysome

RCUH : Rectocolite Ulcéro-Hémorragique

RL : Radicaux Libres

ROS : Espèces Réactives d'Oxygène

SOD : Superoxyde Dismutase

TNBS: Acide Trinitrobenzène Sulfonique

TNF- α : Tumor Necrosis Factor-alpha

UV: Ultra-Violet

VS : Vitesse de Sédimentation

INTRODUCTION

La rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH), une sous-catégorie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) associée à la maladie de Crohn (MC), est une pathologie inflammatoire fréquente de la muqueuse colorectale touchant 1 à 2 millions de personnes à travers le monde (**Burisch et Munkholm, 2015**).

La pathogénie de la RCUH reste à présent non élucidée, néanmoins divers facteurs ont été postulés pour être d'éventuels agents étiologiques perturbateurs de l'homéostasie intestinale. Ces derniers sont combinés en trois grands facteurs : facteurs immunologiques, génétiques et environnementaux (**Strober et al., 2007**).

Les traitements conventionnels de l'RCUH incluent particulièrement les anti-inflammatoires (les dérivés 5-aminosalicylés et les corticoïdes), les immunosuppresseurs et les immunomodulateurs (**Dey et al., 2016**). Cependant, suite à l'occurrence des effets secondaires de traitement pharmacologique anti-ulcéreux, la médecine moderne s'est penchée vers l'utilisation de produits bioactifs d'origine végétale dont les polyphénols qui peuvent servir d'une option alternative ou substitutive des traitements actuels (**Zora et al., 2015**) du fait qu'ils aient une faible toxicité et de nombreux avantages biologiques notamment thérapeutiques, pharmaceutiques, cosmétologiques et alimentaires (**Satoh et al., 2002**).

Ces dernières années, nous avons assisté à un grand regain des phytothérapeutes pour les produits riches en polyphénols, et principalement en flavonoïdes dont "la Catéchine". En effet, de nombreuses études ultérieures ont prouvé que la Catéchine avait des propriétés antioxydantes, hypoglycémiantes, hypotensives et anti-inflammatoires (**Satoh et al., 2002**).

Dans cette perspective, la présente étude vise à évaluer *in-vivo* le pouvoir préventif de la Catéchine contre l'ulcère colorectal induit par l'acide acétique à 3%.

Pour répondre à cette problématique, une première partie fera l'état des lieux de nos connaissances sur la RCUH et polyphénols. La deuxième partie quant à elle est consacrée aux procédés expérimentaux adoptés suivis de la discussion et l'analyse des différents résultats obtenus.

Chapitre I

Recherche bibliographique

I.1. Généralité sur le côlon

Le côlon, également nommé le gros intestin, est une partie du système digestif qui mesure en moyenne 1,5 m de longueur pour 2.5 à 7 cm de diamètre. Il est situé après l'intestin grêle, et composé de 5 principales parties : Caecum, côlon droit, côlon transverse, côlon gauche et côlon sigmoïde (**Figure 1a**) (**Gosling et al., 2003**). Le gros intestin exerce plusieurs rôles à savoir l'absorption d'eau et d'électrolytes, une fonction sécrétrice de mucus, une fonction synthétique de vitamine B12 et Vitamine K et rôle d'excrétion de déchets sous formes de matières fécales (**Szmulowicz et Hull, 2011**).

De point de vue histologique, le côlon est constitué de quatre couches allant de l'intérieur vers l'extérieur incluant : la muqueuse organisée en épithélium, membrane basale, chorion, musculaire muqueuse respectivement ; la sous-muqueuse ; la musculuse et la séreuse (**Figure 1b**) (**Geboes, 2003**).

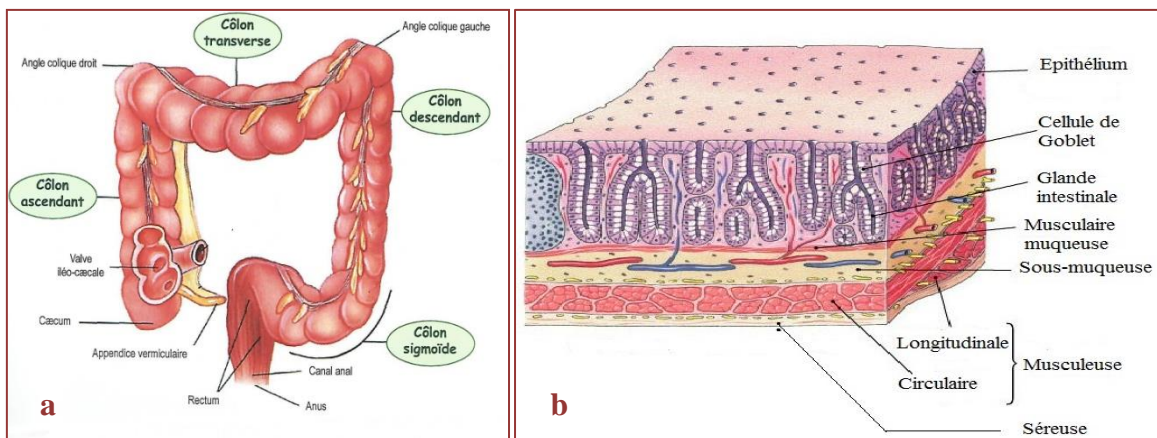


Figure 1: Anatomie et histologie du côlon : **a)** Anatomie du côlon. **b)** histologie du côlon.
(Anonymes)

I.2. La rectocolite ulcéro-hémorragique

I.2.1. Définition

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) représentent un collectif de maladies idiopathiques distinguées par une inflammation intestinale sévère. Il assemble deux grandes affections qui comportent des caractéristiques pathologiques distinctes mais avec certains chevauchements : La rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH) et la maladie de Crohn (MC) (**Kathleen et al., 2003**).

La RCUH est caractérisée par des ulcérations superficielles continues du revêtement intérieur du gros intestin, dit muqueuse, et de la sous muqueuse qui peut être source de

saignement (**Schreiber et al., 2005**). L'inflammation débute dans la couche muqueuse rectale pour s'étendre sur une portion ou sur l'ensemble du côlon sans atteindre d'autres segments du tractus digestif (**Figure 2a**) (**Nidhi et al., 2015**). La pathologie évolue par poussées interrompues par des périodes calmes asymptomatiques (phase de rémission) (**Levy, 2008**).

Quant à la MC (**Figure 2b**), la pathologie est caractérisée par un dommage inflammatoire transmural (profond) et discontinu du tube digestif (de la cavité buccale jusqu'à l'anus) (**Cosnes et al., 2011**).

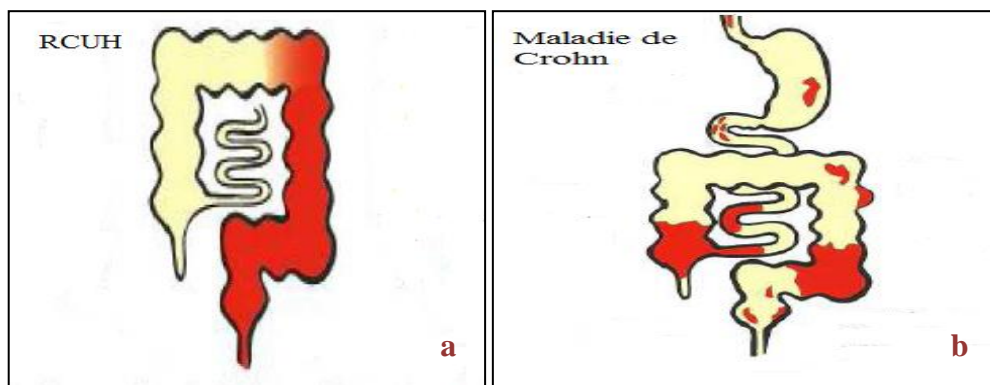


Figure 2 : Les MICI : a) Rectocolite ulcéro-hémorragique. b) maladie de Crohn (**Rasenach, 2010**).

I.2.2. Les formes de la RCUH

Selon l'étendue de l'inflammation, quatre types de la RCUH sont défini (**Figure 3**)

- a. La rectite ulcéreuse, qui se limite au rectum ;
- b. La proctosigmoidite, touche le rectum et le côlon sigmoïde ;
- c. La colite distale, s'étend du rectum jusqu'au côlon descendant ;
- d. La pancolite, touche le côlon en entier (**Baumgart et Sandborn, 2007**).

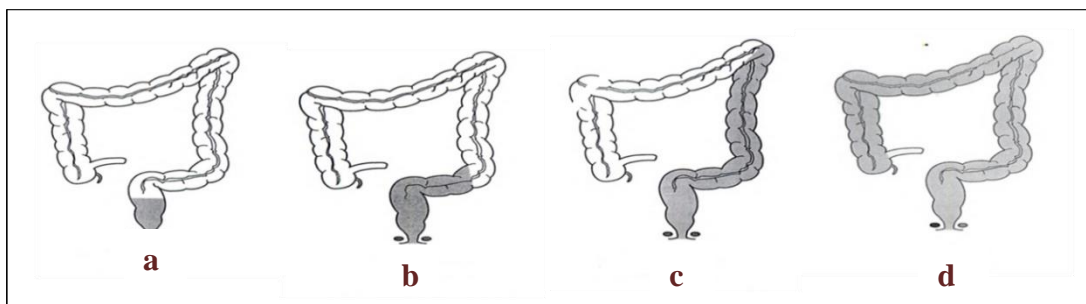


Figure 3 : Les différentes formes de la RCUH (**Weill et Weill-Bousson, 1993**).
De gauche à droite: Rectite ulcéreuse^(a), Proctosigmoidite^(b), Colite distale^(c) et Pancolite^(d).

I.2.3.Epidémiologie

I.2.3.1. Âge et sexe

La RCUH peut se générer à n'importe quel moment de vie, cependant elle est généralement diagnostiquée chez les adultes âgés de 20 à 30 ans. Elle affecte de façon similaire les deux sexes (sexe ratio Homme /Femme=1,1) mais avec une prévalence marquée chez l'homme adulte, qui connaît contrairement à la femme un second pic à l'âge de 60 ans. Chez les enfants, l'incidence de la RCUH est en accroissement (**Lerebours et al., 2003 ; Loftus, 2004**).

I.2.3.2. Distribution géographique

La distribution géographique de la RCUH à travers le globe terrestre est inégale malgré qu'elle soit une pathologie ubiquitaire (**Figure 4**). Sa répartition est beaucoup plus abondante dans l'hémisphère nord que sud excepté la population blanche d'Australie et de nouvelle Zélande (**Molodechy et al., 2012**). Elle affecte la race blanche des pays dit industrialisés notamment la population juive (**Hivananda et al., 1996**). Les pays en voie de développement voient l'incidence de la RCUH augmenter ces dernières années (**Cosnes et al., 2011**).

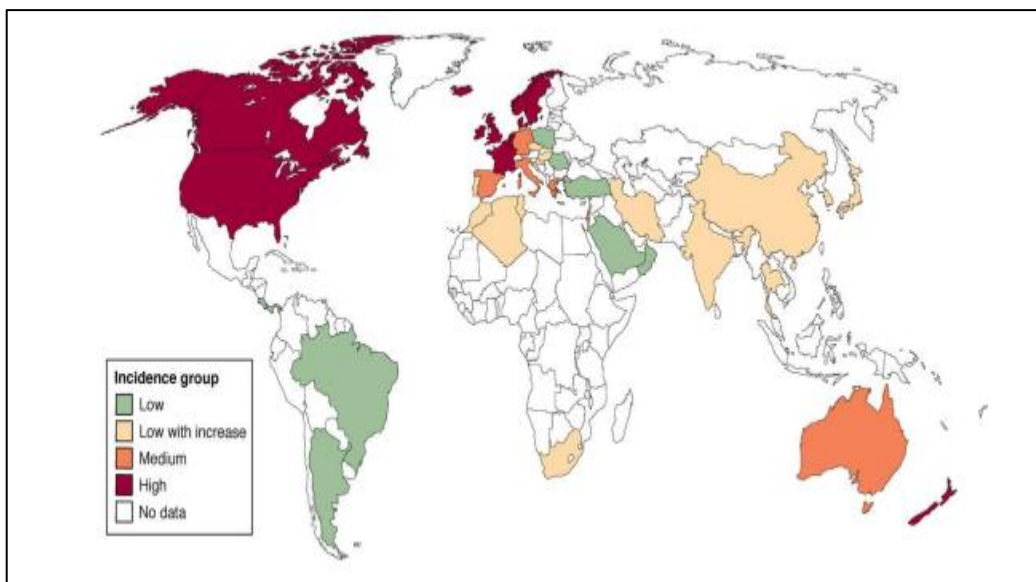


Figure 4 : Incidence d'MICI dans le monde (Cosnes et al., 2011).

La couleur rouge correspond à une incidence annuelle supérieure à 10/105, Orange à une incidence de 5 à 10/105, vert à une incidence inférieure à 4/105 et jaune à une faible incidence mais qui augmente continuellement.

I.2.4. Anatomopathologie

La RCUH touche aux couches superficielles recto-coliques comprenant la muqueuse et la sous muqueuse. Elle s'étend continuellement à partir de rectum vers la portion distale du côlon (atteinte de bas en haut) sans jamais dépasser la valvule de Bauhin (**Huang *et al.*, 2017**).

Au début de la maladie, la muqueuse présente des ulcérations hémorragiques au niveau des couches superficielles qui induisent la déformation de ces dernières et des polypes se forment après cicatrisation des lésions. Cette inflammation chronique entraîne une fibrose de la sous muqueuse avec élimination des haustrations coliques et une rétraction de ce dernier (**Cristophe *et al.*, 2008**).

I.2.5. Etiologie et pathogénie

Etiologiquement, la RCUH demeure toujours d'origine inconnue. Chez des sujets à prédisposition génétique et à système immunitaire altéré, des facteurs environnementaux et infectieux interviennent tant dans le déclenchement que dans la progression des atteintes intestinales chroniques (**Figure 5**) (**Ashry *et al.*, 2016**).

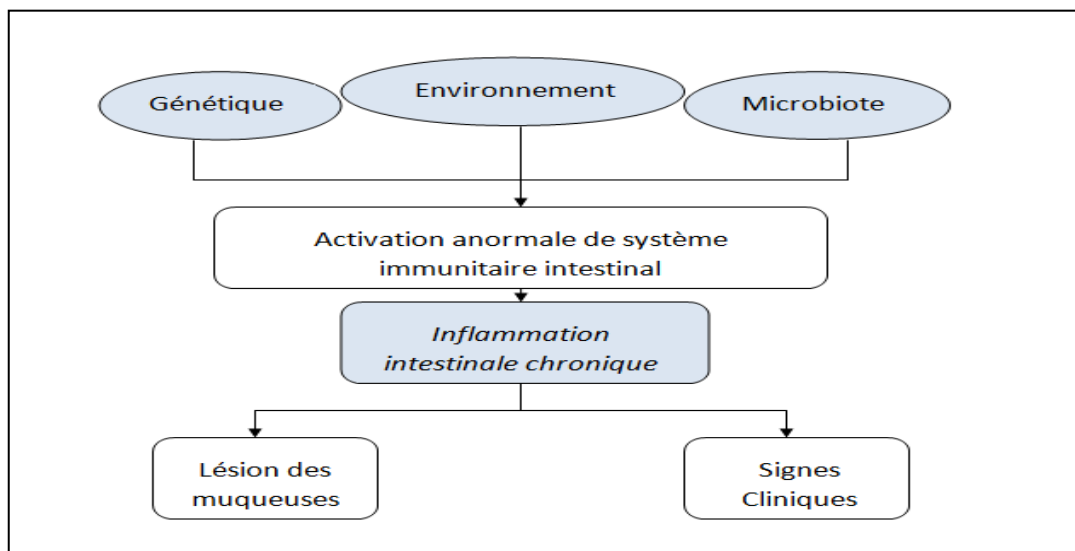


Figure 5 : Représentation schématique de la pathogénie des MICI (**Kokten *et al.*, 2016**).

I.2.5.1. Facteurs génétiques

L'implication de la génétique dans l'étiologie des MICI en générale et de la RCUH particulièrement a été initialement suspectée vue la prévalence accrue de ces maladies chez certaines ethnies notamment juives et l'existence des formes familiales dans 10 à 20 % des

cas pathologiques consolidé par le taux de concordance élevé chez les jumeaux monozygotes que chez les hétérozygotes. Plus de 100 gènes de prédisposition mutés ont été identifiés dont la voie majoritairement concernée est la voie immunologique touchant à la défense innée, adaptative et la fonction de la barrière intestinale (**Cortot et al., 2009 ; Kaser et al., 2010 ; Louis et al., 2012**).

I.2.5.2. Facteurs environnementaux

Chez des sujets génétiquement prédisposés, quelques facteurs environnementaux sont capable de déclencher ou même d'entretenir une RCUH (**Louis et al., 2012**).

❖ Facteur alimentaire

La distribution géographique de la RCUH focalisée dans l'hémisphère Nord a suggéré une association causale avec certaines habitudes alimentaires des pays industrialisés. Une consommation abusée et non contrôlée de produits riche en saccharose tel les sucres de table, confiseries, boissons sucrées, pâtisseries et la consommation de beurre, Fast-Food, protéines animales, eau de robinet et la réduction de consommation de fibres alimentaires augmentent la probabilité de survenance d'une maladie inflammatoire intestinale (**Flourié, 1995 ; Edouard et Marteau, 2010**).

❖ Facteur psychomoteur

La moitié des patients attribuent le développement d'une MICI à un problème psychomoteur ou à un trait de leur personnalité d'où l'idée d'une origine psychomoteur de l'affection (**Lerebours et al., 2007**).

❖ Tabagisme et appendicectomie

Le tabagisme et l'appendicectomie sont des facteurs dits protecteurs suite à leur capacité d'entretenir une RCUH. Le tabac et son composé principal "la nicotine" agissent respectivement et d'une façon positive sur l'épaisseur de la couche de mucus (donc sur la perméabilité intestinale) et sur l'immunité colique en bloquant la prolifération des lymphocytes T et en réduisant la production des cytokines pro-inflammatoires (**Calkins, 1989 ; Rubin et Hanauer, 2000**).

L'appendicectomie avant 20 ans réduit également le risque de survenue de la RCUH indépendamment du tabagisme (**Koutroubakis et Vlachonikolis, 2000**).

I.2.5.3. Facteurs immunologiques

Les gènes impliqués dans la genèse de l'affection sont liés à l'interaction entre le microbiote commensal et le système immunitaire muqueux mais aussi à l'intégrité de la barrière intestinale (**Johansson et al., 2008**).

❖ Rôle de la barrière épithéliale intestinale

En plus de leurs fonctions digestives et d'absorption nutritionnelle, les cellules épithéliales intestinales (CEI) constituent, entre la lumière intestinale et le milieu interne, une barrière physique formée de jonctions intercellulaires serrées et une couche d'un gel de mucine secrété par les cellules caliciformes des cryptes permettant de garder l'intégrité et l'équilibre intestinale (**Roda et al., 2010**).

Ce n'est que lorsque la fonction barrière de ces cellules est compromise sous l'action des facteurs génétiques et environnementaux que la perméabilité para-cellulaire devient plus marquée. La dilatation des jonctions intra-épithéliales (due à la surexpression de la Claudine 2 dans le cas de la RCUH), la dégradation de la couche de mucus (par réduction de son épaisseur et par déplétion de son unité structurale "muc2") et l'apoptose des CEI sont souvent des anomalies structurales originaires de la perte de fonction défensive de la barrière épithéliale intestinale. Ceci multiplie l'exposition de la lamina propria à des pathogènes déclencheurs du processus inflammatoire par activation excessive du système immunitaire muqueux originaire des lésions coliques. Un déficit d'expression du récepteur PPAR- γ caractérise aussi les MICI (**Gibson, 1993 ; Nagibet et al., 2013**).

❖ Rôle du microbiote colique

Le microbiote commensal humain est exposé quotidiennement à diverses perturbations qualitatives et quantitatives qui touchent aux fonctions de la flore et à l'équilibre intestinal conduisant à une dysbiose (**Prakash et al., 2011**). La perte des bactéries anti-inflammatoires (bactéries protectrices) et l'augmentation du nombre de bactéries pro-inflammatoires (bactéries pathogènes) fait de ce déséquilibre un facteur déclencheur de l'inflammation colique. La dysbiose est corrélée avec une dérégulation du système immunitaire conduisant à une inflammation de la muqueuse colique médiée par la surproduction de cytokines pro-inflammatoires telles que le facteur de nécrose tumorale- α (TNF- α), IL-1 β , IL-6 et la MPO qui amplifie l'inflammation et le stress oxydatif (**Manichanh et al., 2006**).

❖ **Processus inflammatoire**

Les MICI sont caractérisées par une inflammation mucoale médiée par une activation de l'immunité cellulaire et humorale (**Modigliani, 2000**). Les anomalies du système immunitaire inné sont associées à une rupture de tolérance qui provoque une sur-activation du système immunitaire adaptatif qui va lancer une attaque biologique contre les bactéries du soi qui, par conséquence, va être l'origine de lésions intestinales (**kathleen, 2003**).

Cette réponse immunitaire spécifique à des antigènes est médiée par différents types cellulaires résidant la paroi intestinale et recrutés lors du processus inflammatoire : Les lymphocytes B muqueux produisant les IgG (qui ont la capacité de fixer le complément induisant des lésions intestinales) et les IgA, sous populations des lymphocytes T de phénotype Th2 (cas de la RCUH) ou Th17 qui favorise le recrutement des neutrophiles et augmente l'inflammation (**Figure 6**) (**Xavier et Podolsky, 2007**).

Une sur-présence de cellule NK est également marquée au cours de la RCUH. Ces dernières présentent une source majeure d'IL-13 responsables de la toxicité de l'épithélium colique (**Danese et Fiocchi, 2011**).

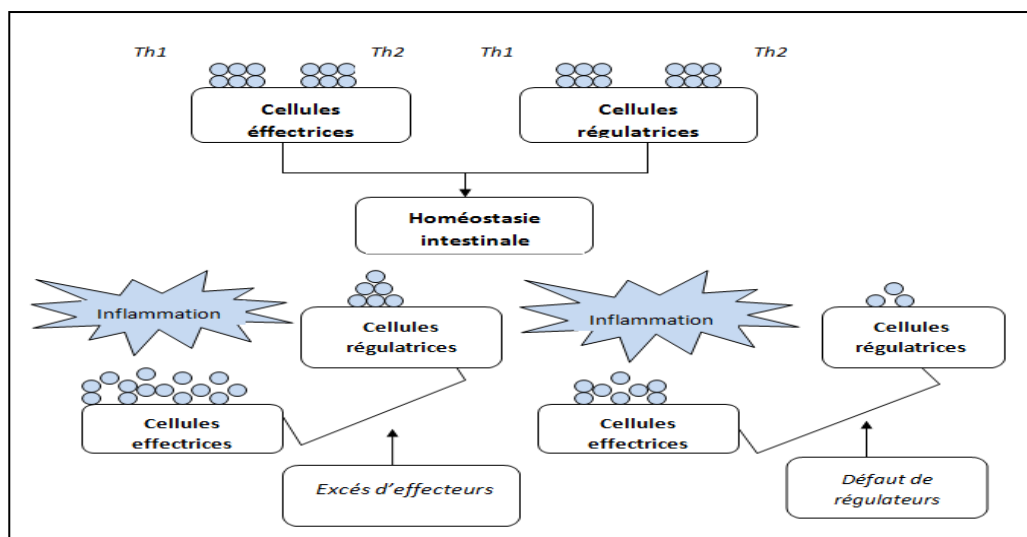


Figure 6: Implication de facteurs immunologiques dans la genèse MICI (**Stéphane et al., 2008**).

I.2.6. Symptômes et complications

Les symptômes cliniques de la RCUH sont liés à l'inflammation colique. Les plus fréquents étant les douleurs abdominales (épreintes), diarrhée hémorragique, glaire, fièvre et amaigrissement. En outre des manifestations digestives, des signes extra-digestifs non

spécifiques (articulaires, cutanés, oculaires ou muqueux) sont également souvent présents (**Montbarbon, 2013 ; Norton et al., 2013**).

Trois complications sont principalement redoutées en cas de la RCUH: le mégacôlon, la colite aiguë grave et le cancer du côlon (**Danese et Fiocchi, 2011 ; Jess et al., 2012a ; Jess et al., 2012b**).

I.2.7. Diagnostic

L'évolution technologique a permis d'améliorer l'approche diagnostique de la RCUH. La pathologie peut donc être diagnostiquée soit par analyses biologiques (CRP, VS, FNS ...)(**Canani et al., 2006**), par techniques d'imageries telle l'échographie et la résonance magnétique (IRM) établie pour le diagnostic et pour le suivi (**Bousvaros et al., 2007**), l'endoscopie avec biopsie (**Rowe et Lichtenstein, 2012**) ou encore par diagnostic histologique qui repose sur la recherche des lésions structurales et des modifications inflammatoires (**Rubio et al., 1982**).

I.2.8. Traitement

Le choix d'un traitement convenable, dépend essentiellement de la sévérité symptomatique et lésionnelle, de l'étendue de la RCUH dans le côlon et de l'historique de réponse aux traitements (**Dey et al., 2016**).

I.2.8.1. Approche pharmacologique

Le traitement conventionnel inclut les anti-inflammatoires, les immunosuppresseurs et les immuno-modulateurs (**Dey et al., 2016**).

❖ Les anti-inflammatoires salicylés

Les 5-ASA, le principe actif des salicylés reste le traitement référentiel au cours de la RCUH à poussée faible à moyenne (**Sutherland et al., 2006**). Il exerce une activité locale et anti-inflammatoire sur la muqueuse intestinale en activant les récepteurs gamma des proliférateurs de peroxydases (PPAR-γ) permettant ainsi la réduction des cytokines pro-inflammatoires. Le 5-ASA est bien toléré, mais des céphalées, nausées, vomissements, asthénie et vertiges sont des effets indésirables secondaires qui peuvent avoir lieu au début du traitement pharmacologique (**Desreumaux, 2006**).

❖ Les anti-inflammatoires corticoïdes

Les corticoïdes agissent au niveau de la cellule cible comme facteurs régulateurs des gènes de réponses aux corticoïdes en se liant à leurs récepteurs membranaire et cytoplasmique permettant ainsi l'inhibition de production de cytokines pro-inflammatoires, de la phospholipase A2 (responsable de la libération d'acide Arachidonique) et la production des radicaux oxygénés.

Une thérapie sous corticoïdes à longue durée implique le risque de syndrome de dépendance aux corticoïdes (**Faubion et al., 2001 ; Dejean et Richard, 2013**).

❖ Les immuno-modulateurs

La thérapie des thiopurines (6-mercaptopurine et azothioprine) est récemment observé pour le maintien de rémission particulièrement en cas de cortico-dépendance (**Timmer et al., 2012**).

❖ Les antibiotiques

Ces biothérapies sont des anticorps monoclonaux de type IgG_k chimérique fixant le TNF- α soluble et transmembranaire. Leur administration est effectuée soit par voie intraveineuse (IV) en hospitalisation soit par injection sous cutané à domicile. Ils maintiennent rapidement la rémission (**Rutgeerts et al., 2005**).

Ils constituent actuellement le traitement le plus efficace et onéreux notamment en association avec des immunosuppresseurs (**Panaccione et al., 2014**).

I.2.8.2. Approche chirurgicale

L'approche chirurgicale a pour objectif de réséquer la muqueuse colorectale atteinte ou susceptible de le devenir (**Kuriyama et al., 2006**). Les indications opératoires d'urgence sont principalement la colite aigue grave, le mégacôlon, la présence d'une microrectie ou en cas de cancer colorectal (**Berdah, 2013**).

La colectomie totale, Anastomose iléo-anal et l'Anastomose iléo-rectale sont seules solutions après échec des thérapies médicamenteuses afin de mettre fin à la maladie (**Maggiore, 2012**).

I.3. Les polyphénols

I.3.1. Définition

Les composés phénoliques, dénommés couramment les polyphénols, représentent un groupe de molécules produit du métabolisme secondaire du règne végétal (**Beckman, 2000**). Ils sont localisés dans différentes parties des végétaux depuis la racine jusqu'aux fruits (**Richter, 1993**). Ces molécules peuvent être de composition simple ou complexe avec de haut poids moléculaire (30,000 Da) (**Bravo, 1998**). L'élément structural fondamental qui les caractérise est la présence d'au moins un noyau phénolique à 6 carbones auquel est lié un groupe hydroxyle (OH) (**Figure 7**) (**Brunton, 1999 ; Balasundram et al., 2006**).

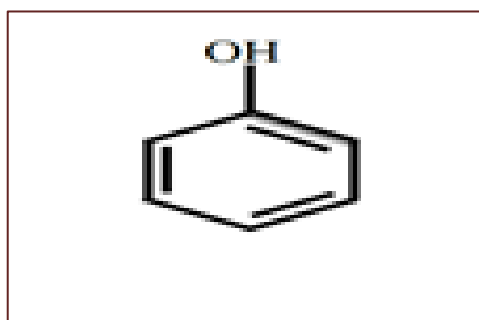


Figure 7: Structure du noyau phénol (**Bravo, 1998**).

I.3.2. Métabolisation des polyphénols

Les polyphénols sont absorbés par diffusion passive avant de rejoindre la veine porte. à ce moment-là, les polyphénols glycosylés doivent être convertis en aglycone par des enzymes appelées glycosidases (**Yang et al., 2001**).

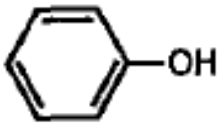
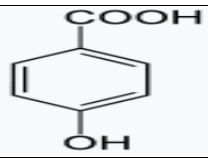
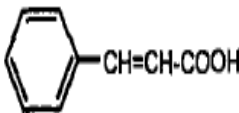
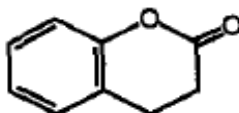
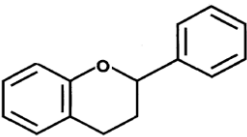
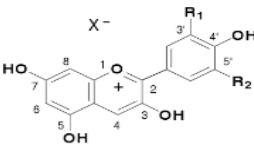
Les sites de distribution principaux des polyphénols sont : les tissus cardiaques, hépatiques et rénaux (**Damiaki et al., 2000**). La métabolisation de ces composés se fait par méthylation catalysée par la catéchol-O-méthyl transférase, présente dans de nombreux tissus, à activité élevée au niveau du foie et des reins (**Manach et al., 2006**).

Tous les polyphénols qui ne sont pas absorbés dans la partie haute du tube digestif se retrouvent dans le côlon. Les métabolites conjugués de faible masse moléculaire sont majoritairement excrétés par voie urinaire alors que ceux de plus haute masse moléculaire sont principalement excrétés dans la bile (**Manach et al., 2006**).

I.3.3. Classification des polyphénols

Selon la classification proposée par Bruneton (2009) basée sur le squelette carboné, les polyphénols sont divisés en plusieurs classes : les phénols simples, acides phénols, les coumarines, les tannins, les anthocyanosides, les quinones, les lignanes et les flavonoïdes (Tableau I) (Bruneton, 2009 ; Bravo, 1998).

Tableau I : Les différentes classes des composés phénoliques (Bravo, 1998 ; Bruneton, 2009).

Squelette carboné	Classe	Exemple	Formule de base
C6	Phénols simple	Hydroxyquinones	
C6-C1	Acide hydroxybenzoïque	Acide p-hydroxybenzoïque	
C6-C3	Acide hydroxycinnamique	Acide p-coumarique	
	Coumarines	Ombeliférone	
C6-C3-C6	Flavonoïdes	Kaempférol	
C6-C3-C6	Anthocyanes	Delphinidol	
(C6-C3) ₂	Lignanes	Entérodiol	
(C6-C3) _n	Lignines		
(C6-C3-C6) _n	Tanins condensés	Prociyanidol	

I.3.4. Rôle physiologique des polyphénols

Comme la majorité des métabolites secondaires des végétaux, les polyphénols sont produits dans l'ordre d'accomplir des fonctions déterminées.

❖ Rôle pour la plante

- la fonction défensive contre les microbes pathogènes, certains insectes, prédateurs et agresseur (herbivores) (**Sarni-Manchado et Cheynier, 2006**);
- la réponse au stress environnemental comme les rayonnements ultraviolets (UV) (**Daglia, 2012**);
- la protection des récoltes contre la peste et la germination des graines dans le domaine agricole (**Bravo, 1998**);
- la contribution aux qualités sensorielles des plantes (couleur, goût, saveur et astringence) (**Sarni-Manchado et Cheynier, 2006**).

❖ Rôle Pour l'homme

Les polyphénols sont parmi les substances actives les plus utilisées dans le domaine pharmacologique et thérapeutique. Leurs potentiels antioxydant (anti radicalaire et chélateur de métaux), antibiotiques, antibactériens, antiulcéreux, anti-inflammatoire, anti-diarrhéique, anti-hypertension, antiallergique, anti hyper cholestérolémie font de ce composé biologique un élément de valeur dans la prévention des maladies chroniques tel le cancer, troubles cardiovasculaires, diabète et maladies neurodégénératives (**Kuhnau, 1976 ; Bravo, 1998 ; Saito, 1998 ; Jitender et al., 2014**).

Chapitre II

Materiel et Méthodes

II.1. Matériel expérimental

II.1.1. Catéchine

La Catéchine est un composé antioxydant d'origine végétale de la famille des flavonoïdes, sous classe des flavanols. Elle est aussi connue sous le nom de catéchol (**Figure 8**). Il existe quatre principales classes de Catéchine : Catéchine (C), épicatechine (EC), épigallocatechine (EGC), et épigallocatechine-gallate (EGCG). Les Catéchines sont particulièrement abondantes dans les feuilles de thé, dans des fruits comme le raisin et la pomme, dans le cacao et dans les produits transformés tels que le vin et le chocolat (**Scalbert et Williamson, 2000**). La Catéchine est largement distribuée dans diverses plantes comme *Camellia sinensis* (thé) de la famille des Théacées et *Acacia catechu* de la famille des Mimosaceae (**Bansal et al., 2013**).

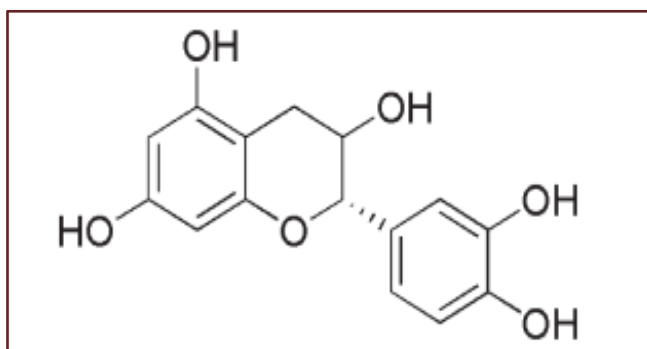


Figure 8: Structure de la Catéchine (**Jitender et al., 2016**).

II.1.2. Matériel animal

L'évaluation de l'activité anti-ulcère de la Catéchine a été menée sur un modèle de souris mâle de type *Albinos* NMRI (Naval Medical Research Institute) de 25 à 30 g de poids corporel, une moyenne d'âge de 2 à 6 semaines et un effectif de 32 souris provenant de centre d'élevage de l'institut Pasteur d'Alger.

Afin d'appliquer les protocoles expérimentaux proposés, les souris ont été élevées, après marquage et répartition en lot, dans des cages en polystyrène au sein de laboratoire d'expérimentation animale de l'université Abderrahmane Mira de Bejaia (compus Targa Ouzemour) avec accès libre à l'eau et à la nourriture (aliment bouchon) (**Figure 9**) et un cycle 12H lumière /12H obscurité. La température ambiante est maintenue à (25 ± 2) °C.



Figure 9 : photographie originale d'élevage de souris *Albinos*.

II.1.3. Produit et appareillage

Pour la mise en œuvre du présent travail, un ensemble de produits chimiques et d'appareillages ont été utilisés. Le **tableau II** ci-joint les regroupe par ordre d'utilisation.

Tableau II : Produits et appareillages.

<i>Etape</i>	<i>Produit chimiques</i>	<i>Appareillage</i>
Gavage	Eau physiologique, carboxyméthylcellulose (CMC), Sulfasalazine, Catéchine hydrate	Balance (RADWAG), vortex (VELP), Sonicateur (RAYPA), sonde de gavage
Induction d'ulcère	acide acétique	Tube en polypropylène
Sacrifice	Chloroforme, Solution saline	Dessiccateur, épingles, ciseaux, pinces, Glace, épundorff
Dosage de la MPO	Tampon phosphate salin (PBS), Hexadécyltriméthylammonium bromide (HTAB), O-dianisidine Dihydrochloride, Potassium phosphate monobasique (K_2HPO_4), Potassium phosphate dibasique (KH_2PO_4), peroxyde d'Hydrogène (H_2O_2)	Homogénéisateur (SIGMA), centrifugeuse, mortier, tubes, microplaques, micropipettes, lecteur microplaque (BioTeK)
Analyse microscopique	Formaline à 10%, Formol 10%, Ethanol, Xylène, Paraffine, Hématoxylène-Eosine, Alcool, eukitt	Cassettes, Erlenmeyer, automate de circulation (LEICA), automate d'inclusion (LEICA), Plaque réfrigérante (LEICA), Microtome (LEICA), lame, Bain marie, portoir, Etuve, lamelles, microscope optique

II.2. Méthodes

II.2.1. Induction de l'ulcère

Afin de mettre en évidence l'activité anti-RCUH de la Catéchine, le protocole décrit par **Prabhu et Guruvayoorappan, (2014)** a été adopté avec certaines modifications. Les souris ont été réparties en quatre lots de huit souris chacun (n=8) et traitées, pendant 5 jours successifs, avec une dose de 100 mg/Kg de solutions spécifiques au groupes Témoin, Contrôle ulcéré et Standard et 10 mg/Kg de Catéchine pour le groupe de Catéchine (**Tableau III**). Ces doses sont dépendantes du poids corporel des souris et administré journalièrement par gavage intragastrique par usage d'une sonde gastro-œsophagienne.

Vingt-quatre heures précédant le dernier gavage (5^{ème} jour), l'eau et la nourriture ont été retiré des cages afin d'induire, une heure après le gavage final, l'ulcère colorectal (hormis la cage témoin). L'induction d'ulcération se fait par administration de 0,5 ml d'acide acétique à 3% pour chaque souris à l'aide d'un tube en polypropylène inséré par voie intrarectale 4 cm depuis l'anus (**Figure 10**).

Tableau III : Répartition des souris et solutions administrées.

Lot	Témoin	Contrôle ulcéré	Standard	Test
Nombre de souris	8	8	8	8
Traitement	Véhicule CMC à 0,8%	Véhicule CMC à 0,8%	Sulfasalazine	Catéchine
Ulcère	Non induit	induit	Induit	induit

Huit heures après induction d'ulcère (**Figure 10**), les souris ont été sacrifiées par dislocation cervicale après les avoir anesthésiées à l'aide d'un dessiccateur contenant du chloroforme. Deux côlons, parmi les huit récupérés, ont été réservés pour l'étude microscopique (coupes histologiques) alors que le reste a été utilisé pour l'analyse macroscopique et biochimique (MPO).



Figure 10 : Gavage, induction d'ulcère et sacrifice de souris (originale).

II.2.2. Analyse Macroscopique

Le modèle d'analyse macroscopique ou score d'ulcération décrit par **Prabhu et Guruvayoorappan, (2014)** partiellement modifié, consiste à évaluer la gravité de l'ulcération colique induite au souris sous action de l'acide acétique. Pour cela, les côlons récupérés ont été ouvert longitudinalement par incision et le degré d'ulcération a été mesuré afin de déterminer le score relatif à chaque souris (**Tableau IV**) puis lavé délicatement par solution saline afin de se débarrasser de toute trace fécale.

Tableau IV: Index de score macroscopique.

Score	Ulcère
0	Normal (pas d'ulcération)
1-2	Rougeur avec ou sans écoulement d'eau
3	Ulcération avec une inflammation en 1 site
4	Ulcération avec une inflammation en 2 sites
5	>1 cm d'inflammation avec rougeur
6	>2 cm d'inflammation avec rougeur
7	>3 cm d'inflammation avec rougeur
8	>4 cm d'inflammation avec rougeur
9	>5 cm d'inflammation avec rougeur et saignement
10	>6 cm d'inflammation (rougeur +gonflement + saignement)

Pour la conservation des côlons, ces derniers sont ensuite été mis dans des épandorffs et stocké à -80°C. Les côlons destinés pour la réalisation des coupes histologiques sont quant à eux mis dans des épandorffs remplis de formaline à 10%.

II.2.3. Analyse microscopique

L'anatomo-pathologie vise à étudier les lésions provoquées par les maladies, ou associées à celles-ci, sur les organes, tissus ou cellules. Cette étude a été réalisée au sein de laboratoire d'histologie de la faculté de médecine selon le protocole de **Hould (1984)** adopté et modifié.

II.2. 3.1.Préparation des lames

➤ Fixation

La fixation a pour but la conservation des structures et le durcissement des pièces. Elle doit se faire immédiatement après le prélèvement, par immersion des pièces dans un grand volume de liquide fixateur.

Dans la présente étude, les côlons ont été fixés dans la Formaline à 10% puis mis dans des cassettes d'inclusion identifiées. Ces dernières sont ensuite mises dans du formol à 10% pendant 24 heures avant de lancer les étapes de l'histologie (**Figure 11**).



Figure 11 : Fixation des échantillons au formol (originale).

➤ Ladéshydratation

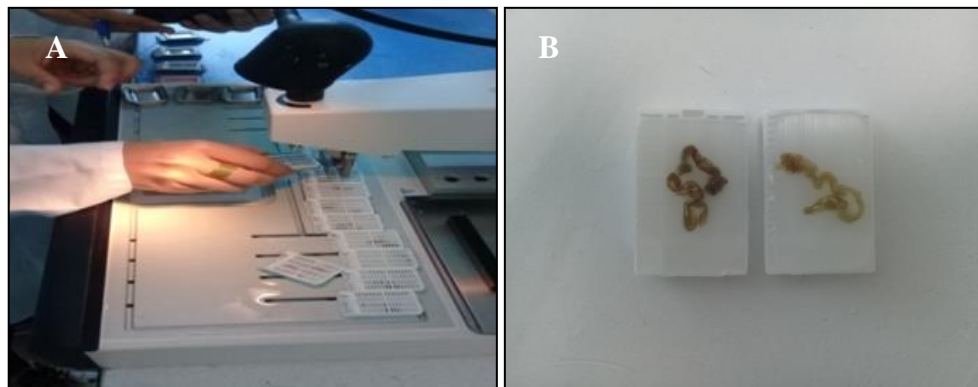
La déshydratation consiste à extraire toute trace d'eau des milieux intra et extracellulaire des échantillons et la remplacer par la paraffine. Les étapes réalisées automatiquement à l'aide d'un appareil spécialisé appelé "Automate" sont représentées dans le **tableau V**.

Tableau V : Circuit de déshydratation

Etapes	Bains	Temps
Déshydratation	8 bains d'éthanol à degré croissant	45 minutes chacun
Eclaircissement (clarification)	2 bains de Xylène	30 minutes chacun
Imprégnation (inclusion)	2 bains de Paraffine	90 minutes chacun

➤ L'enrobage

L'enrobage consiste à former des blocs de paraffine contenant l'échantillon (**Figure 12**). Un peu de paraffine est versée sur le moule (plateau) après avoir retiré le couvercle de la cassette et met cette dernière (avec le cône à l'intérieur) dans le moule (**Figure 12A**). Après refroidissement sur une plaque réfrigérante à -20°C pendant 10 minutes (démoulage), on se retrouve en présence d'un bloc de paraffine, dur, à l'intérieur duquel le cône prélevée est inclus (**Figure 12B**).

**Figure 12** : (A) Enrobage ; (B) Blocs de paraffine (originale).

➤ La microtomie

Les coupes du bloc de paraffine sont faites avec un microtome permettant de réaliser des tranches de section (coupes) de 3 à 5 μm d'épaisseur. Les coupes sont recueillies sur des lames de verre. L'excès de paraffine est enlevé par le microtome sous forme de rubans, débuté à une épaisseur de 20 μm . Le diamètre des coupes est choisi selon le volume de l'échantillon. Une fois le tissu atteint, le bloc est remis sur la plaque réfrigérante. Le microtome est réglé ensuite sur une épaisseur de 3 μm afin d'avoir des coupes très fines avec une très bonne visualisation sous le microscope.

Le bain marie est ensuite préparé, le ruban obtenu est mis dans le bain (pour que la coupe ne se replie pas sur elle-même) puis récupéré par une lame inclinée gravée par un même code que le bloc (**Figure 13**).

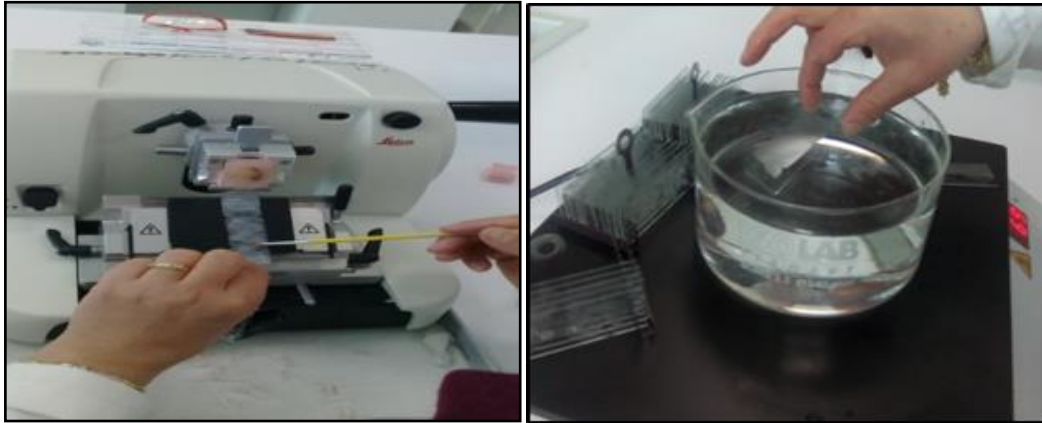


Figure 13 : Microtomie et étalement de ruban (originale).

➤ **Le déparaffinage**

Les lames sont laissées sécher dans l'étuve à 70-80°C sur des portes lames pendant 24 heures afin de retirer la paraffine émergés dans le tissu (déparaffinage à chaleur). Le portoir des lames est mis par la suite dans un bain de xylène pendant 30 minutes ou plus pour retirer le peu de paraffine qui reste sur les lames (déparaffinage au xylène). Un rinçage dans un bain d'eau courante pendant 10 minutes est finalement effectué.

➤ **La réhydratation**

Comme les colorants sont en solution aqueuse, les coupes doivent subir une réhydratation dans des bains d'alcool de degré décroissant puis rincer dans un bain d'eau courante.

➤ **La coloration**

La coloration est réalisée sur lames, dans le but d'accentuer les contrastes pour mieux reconnaître les différents éléments du tissu. Elle consiste à mettre les lames dans deux bains : Hématoxyline puis Eosine 0.1% pendant 10 minutes et 5 minutes respectivement. Un rinçage de deux à trois fois à l'eau courante est nécessaire après chaque coloration (Hématoxyline et Eosine). Après la coloration, les lames sont mises dans deux bains d'éthanol de degré croissant et deux bains de xylène afin d'enlever toute impureté (**Figure 14**).



Figure 14 : Coloration Hématoxyline-Eosine (originale).

➤ Le montage

Les coupes colorées sont montées entre lame et lamelle avec une résine synthétique l'eukitt dont l'indice de réfraction est voisin de celui du verre (**Figure 15**). Une goutte d'eukitt est mise sur chaque lamelle et une légère pression est appliquée pour évacuer les bulles d'air formées entre la lame et la lamelle. On dispose alors d'une " préparation microscopique " (simplement appelée "lame" dans le langage courant) prête à être observée au microscope optique.

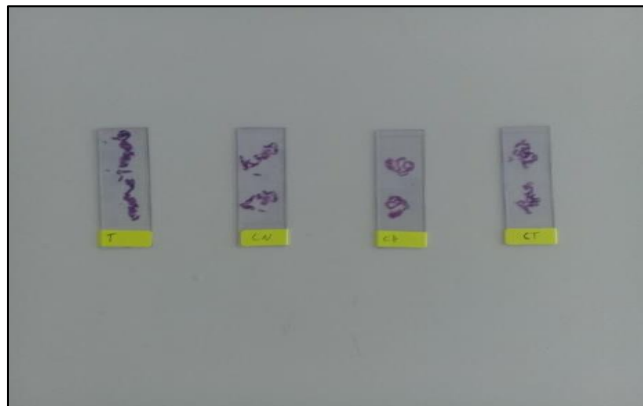


Figure 15: Lames pour l'observation microscopique (originale).

II.2.3.2. Lecture des lames

La lecture a été faite par un personnel habilité après visualisation sous microscope optique et des photos ont été prises par un appareil photo intégré et relié à l'ordinateur (**Figure 16**).

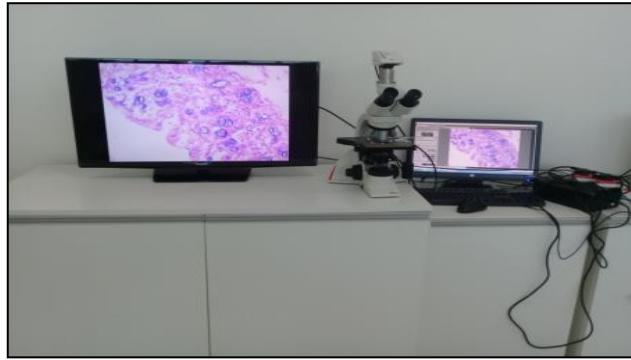


Figure 16: Observation microscopique (originale).

II.2.4. Dosage enzymatique de la Myéloperoxydase (MPO)

Dans le but de doser la Myéloperoxydase, le côlon préalablement conservé a été écrasé puis homogénéiser avec du tampon PBS-HTAB (10 ml/1g de tissu) à l'aide d'un homogénéisateur électrique (**Figure17**) puis centrifugé à 12500 rpm pendant 5 minutes à 4°C.

Le dosage de la Myéloperoxydase a été réalisé par méthode colorimétrique proposé par **Rodriguez-Palacios et al.(2015)** avec quelques modifications. 100 μ l de surnageant (contenant l'enzyme à doser), couplé à un volume de 2000 μ l d'O-dianisidine et 2 μ l d' H_2O_2 a été ensuite mis sur une microplaque à 96 puis pour la lecture de la cinétique à 450 nm par un lecteur de microplaque (11 lecture pendant 5 minute).



Figure 17:Dosage de la MPO (originale).

II.2.5. Analyse statistique

Les résultats de l'ensemble des tests effectués sont exprimés en moyenne \pm SEM (n=6). L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel GraphPadPrism 5, les différences ont été considérés comme significatives à * $p < 0,05$, hautement significatives à ** $p < 0,01$ et très hautement significatives à *** $p < 0,001$.

Chapitre III

Résultats et Discussion

III. Résultats et discussion

La présente étude consiste à mettre en exergue l'activité antiulcéreuse de la Catéchine sur l'ulcère colorectal médicalement nommé RCUH. L'ulcération colique a été induite *in-vivo* par voie rectale avec une dose unique d'acide acétique à 3%. L'action antiulcéreuse de la Catéchine a été comparée à l'action de la Sulfasalazine, un médicament anti-inflammatoire intestinal de référence.

Les propriétés pharmacologiques rapportées sur ce flavonoïde par plusieurs auteurs soit le potentiel antiulcéreux, anti-inflammatoire et antioxydant et qui révèlent être nécessaires dans le traitement de la RCUH a conduit notre choix dans l'évaluation de l'effet de la Catéchine (Sato *et al.*, 1998 ; Lee et Lee, 2006 ; Biasi *et al.*, 2011 ; Pan *et al.*, 2011).

Afin de répondre à notre problématique, trois paramètres ont été examinés à savoir l'analyse macroscopique par la méthode de score, l'évaluation microscopique par analyses anatomo-pathologiques et le dosage enzymatique de la Myéloperoxydase.

III.1. Effet de l'induction de l'ulcère par l'acide acétique

Il existe plusieurs méthodologies d'induction de la RCUH chez un modèle animal, ceci inclus l'utilisation de l'acide Trinitrobenzène sulfonique (TNBS), de l'acide Dinitrobenzène sulfonique (DNBS) et de l'acide acétique administrés par voie intra-rectale et le Dextrane sulfate de sodium (DSS) administré par voie orale (Safarpour *et al.*, 2015).

Un saignement à partir de l'anus (rectorragie) et une diarrhée apparaissent après administration à travers le rectum d'une dose unique d'acide acétique à 3% chez le groupe contrôle ulcéré (CU). Ces signes physiopathologiques ne sont pas révélés chez le groupe témoin qui présente un aspect physiologique sain. Ceci atteste l'effet ulcéreux de l'agent administré confirmé par Carty *et al.* (2000) ; Najafi *et al.* (2016) et qui ont prouvé l'existence de nombreuses similitudes entre la RCUH induite par l'agent ulcérogène avec la RCUH humaine, y compris la diarrhée, la rectorragie, les excréments sanguins et les ulcères du côlon.

Les résultats obtenus (diarrhée et le saignement rectal) ont été validés par des études *in-vivo* antérieures rapportées par d'autres auteurs comme Eiden (2003) ; Goh et O'Morain (2003) ; Powell Tuch et Hennessy (2003) et par Topcu-Tarlacalisir *et al.* (2013) dont la RCUH a été également induite par l'administration d'acide acétique chez des rats.

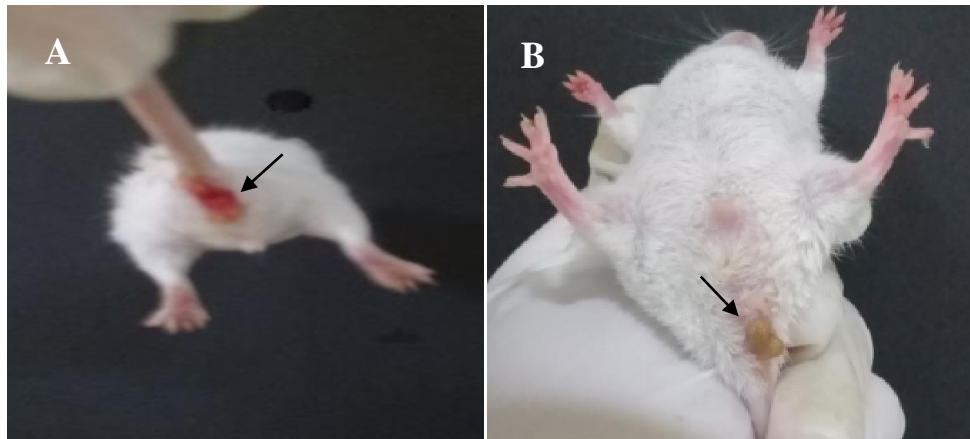


Figure 18: Résultats de l'induction de la RCUH par l'acide acétique. (A) saignement des souris ulcérées ; (B) diarrhée (Originale).

Dans le cas d'une pathologie intestinale comme la RCUH, une stimulation excessive de l'apoptose des cellules épithéliales sous action de facteur de nécrose tumorale (TNF- α) caractérise la maladie (Hagiwara *et al.*, 2002 ; Depboylu *et al.*, 2008 ; Freis *et al.*, 2008 ; Mouzaoui *et al.*, 2012). Ceci était rapportée par plusieurs auteurs qui ont constaté une augmentation d'apoptose de ces cellules et du niveau de facteur TNF- α dans un modèle expérimental animal dont la RCUH a été induite par le DSS, le DNBS ou TNBS (Hagiwara *et al.*, 2002 ; Depboylu *et al.*, 2008 ; Fries *et al.*, 2008 ; Mouzaoui *et al.*, 2012).

Cette dérégulation cellulaire contribue à une diminution voir l'incapacité du côlon à exercer sa fonction absorbante d'eau et d'électrolytes d'où leurs perte au niveau luminal sous forme de diarrhée (Schulzke *et al.*, 2006 ; Chung *et al.*, 2007). Autre que la diarrhée, la vasodilatation des vaisseaux sanguins sous l'effet de l'acide acétique induit à une augmentation du débit sanguin provoquant un saignement à travers l'anus également appelé hématochézie (Carty *et al.*, 2000).

Pour ce qui est du lot traité à la Sulfasalazine (100mg/Kg), une légère diarrhée a été enregistrée. Ceci est dû au potentiel minime du médicament à inhiber les dommages et l'apoptose des cellules épithéliales intestinales en réduisant partiellement le niveau de TNF- α dans la RCUH induite par l'acide acétique (Sandoval *et al.*, 1997 ; Sakhtivel et Guruvayoorappa, 2014). Cependant, aucun saignement rectal n'a été observé.

La Catéchine pour sa part a présenté également une diarrhée légère. Ceci est noté par la moindre consistance des sels excrétés par les souris ou retrouvé après sacrifice au niveau du côlon. De plus, aucune rectorragie n'a été observé pour ce lot.

Des études *in vivo* ont prouvé que les polyphénols de thé vert incluant les Catéchines améliorent les symptômes associés à la RCUH induite par DSS et DNBS y compris la diarrhée sanglante soit en réduisant le niveau de TNF- α pro-inflammatoire (**Mazzon et al., 2005 ; Oz et al., 2005 ; Abboud et al., 2008**) ou la perméabilité gastro-intestinale (**Bitzer et al., 2016**) ou encore en inhibant la liaison du facteur TNF- α à son récepteur (**Fraga et Oteiza, 2011**).

Les résultats exposés plaident au profil de l'effet anti-hématochézie et anti-diarrhéique de la Catéchine lors de la RCUH.

III .2. Evaluation macroscopique de l'effet de la Catéchine sur la RCUH induite par l'acide acétique

L'analyse macroscopique consiste à évaluer les changements phénotypiques associés à l'administration rectale de l'acide acétique comme agent ulcérogène et à définir le degré de sévérité de l'atteinte colique par le score macroscopique fait sur la base de l'aspect morphologique du côlon selon une balance s'étendant de 0 à 10 décrite par **Prablu et Guruvayoorappan (2014)**.

L'observation macroscopique des côlons du groupe témoin (groupe sain) a montré un aspect phénotypique normal dépourvu d'ulcération de la muqueuse colique vu l'absence de signes inflammatoires (**Figure 19A**). En revanche, l'analyse du groupe CU prétraité par l'acide acétique à 3% a révélé une paroi irritée caractérisée par des ulcérations, une hyperémie, une hémorragie, une nécrose, des rougeurs et œdèmes affectant la muqueuse colorectale (**Figure 19B**). Ces observations plaident en faveur du bon choix de l'agent ulcérogène.

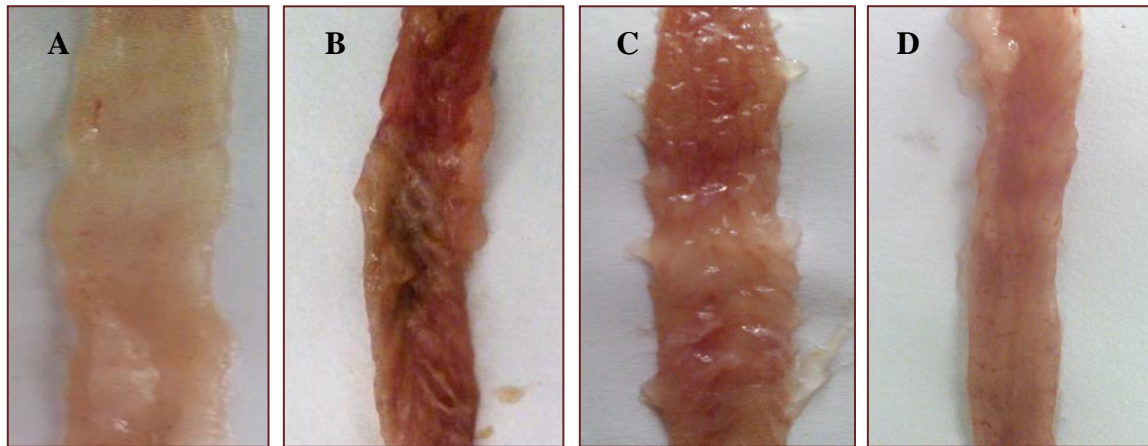


Figure 19 : Morphologie des côlons (photographie originale des côlons) après traitement avec la Catéchine, la Sulfasalazine et induction de la RCUH. (A) Groupe témoin : côlon normal; (B) Groupe contrôle ulcéré : côlon avec RCUH non traité ; (C) Groupe standard : côlon traité avec la Sulfasalazine+RCUH ; (D) Groupe test : côlon traité avec la Catéchine + RCUH (Originale).

Ces observations concordent avec des résultats obtenus par plusieurs auteurs qui ont induit la RCUH par l'acide acétique. Selon l'étude réalisée par **Dey et al. (2016)** et **Ghasemi-Pirbaluti et al. (2017)**, l'analyse macroscopique des côlons des souris a révélé des dommages de la couche superficielle colique manifestés par une nécrose extensive, une hémorragie, œdèmes, une ulcération et une hyperémie indiquant une atteinte d'une RCUH. Inversement, un phénotype sain a été témoigné pour le groupe témoin sans ulcère.

L'action ulcéreuse de l'acide acétique réside sur l'induction des dommages sévères au niveau de la barrière épithéliale par stimulation chimique par entrée de l'acide sous forme soluble protonée dans l'espace intracellulaire ce qui provoque une acidification massive du milieu interne des cellules d'où l'origine des dégâts épithéliaux (**Sharon et Stenson, 1985 ; Carty et al., 2000**). Il exerce également son effet ulcéreux par l'augmentation de la perméabilité vasculaire ce qui contribue à une hyper vascularisation d'où l'apparition des œdèmes. La vasoperméabilité engendre la surproduction de médiateurs pro-inflammatoires tels que les eicosanoïdes, les amines vasoactives et les espèces réactives d'oxygène (ROS) impliqués dans l'apparition des rougeurs qui vont se développer en ulcérations coliques (**Carty et al., 2000 ; Najafi et al., 2016**).

L'acide acétique a induit des dommages sévères œdémateux au niveau des couches superficielles colorectales. Ceci a été authentifié par le résultat du score obtenu qui démontre une ulcération colique sévère avec un score maximal de $(9,5 \pm 0,34)$ (**Figure 20**) correspondant à plus de 6 cm d'inflammation avec rougeur, gonflement et saignement de la

muqueuse chez le groupe à CU, contrairement aux résultats très hautement significatifs obtenus pour le groupe témoin qui ne présente aucune ulcération (côlon sain). Ces résultats accordent avec les données apportées par **Sen et al. (2017)** dans son étude qui consiste à évaluer le potentiel thérapeutique du *Myrtus communis* et qui montre un score macroscopique de (0-0) pour le groupe normal et de (9,6±0,91) correspondant à 5-6 cm d'ulcère pour le groupe CU avec administration d'acide acétique par voie rectale sur une échelle de 0 à 10, ce qui valide la signification de nos résultats obtenus.

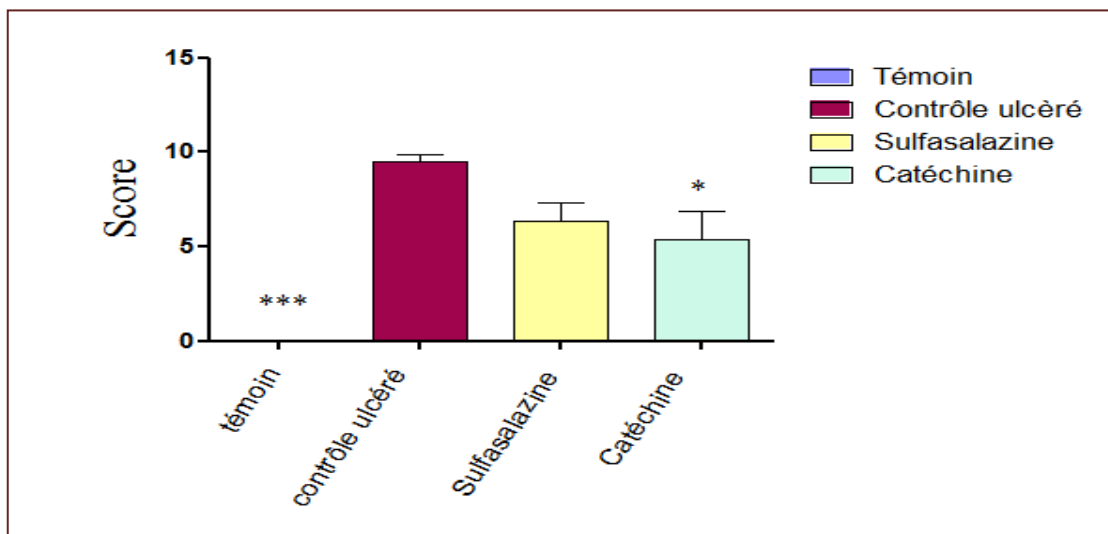


Figure 20 : Indice de Score. Les résultats exprimés en Moyenne ± SEM, (n=6) ont été obtenus en comparant, avec le test de Dunnett, les différents groupes par rapport au groupe CU, (*p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001).

La Sulfasalazine, le médicament référentiel, pour sa part, restreint comme prévu l'ulcération colique vu son pouvoir anti-inflammatoire mais à échelle moindre (**Figure 19C**). Des résultats qui sont annoncés par **Khanna et Marshal (2017)** et qui valident nos observations sont rapportées.

L'analyse du score macroscopique renforce ces observations par le degré de sévérité obtenu (6,33 ± 0,98) correspondant à plus de 3 cm d'inflammation et de rougeur (**Figure 20**). Ces résultats coordonnent avec ceux signalés par **Kannan et Guruvayoorappan (2013)** qui ont obtenu un score macroscopique de (2,25±0 25) correspondants à une inflammation à œdème modéré avec de léger saignement et érosion sur une échelle de 0-4, validant ainsi la capacité de la Sulfasalazine à réduire la sévérité de l'ulcère colique.

D'après **Khanna et Marshall (2017)**, la régulation négative de la réponse inflammatoire par la Sulfasalazine est médiée par son action sur plusieurs voies de métabolisme de l'acide arachidonique, qui entraîne une augmentation nette des prostaglandines qui possèdent à la fois des effets anti-inflammatoires et immunosuppresseurs (médiateurs inflammatoires protecteurs) et une diminution des titres de la Lipoxygénase pro-inflammatoires (leucotriènes). La Sulfasalazine joue également son rôle anti-inflammatoire par l'activation du récepteur PPAR- γ qui protège contre la dysplasie grâce à son effet antiprolifératif des cellules épithéliales. Sur le plan immunologique, la Sulfasalazine inhibe l'activité des NK et des cellules T.

Cependant, l'efficacité réduite de ce traitement pharmacologique réside sur son action négative sur la muqueuse colique du fait qu'il induit une apoptose des cellules épithéliales intestinales et inhibe la régénération de la muqueuse colique (**Reinacher-schick et al., 2000 ; Brown et al., 2010**).

Concernant le groupe de souris préalablement traité avec la Catéchine (groupe test), une réduction des lésions inflammatoires est remarquée en comparaison au groupe (CU) et un aspect partiellement voisin à celui du groupe témoin (**Figure 19D**) décelé par la réduction significative de l'indice du score ($5,33\pm 0,15$) correspondant à plus de 1 cm d'inflammation et de rougeur (**Figure 20**). Ces résultats phénotypiques ont été certifiés par l'étude d'**El-Bitar, (2013)** sur l'action anti-oxydante et anti-inflammatoire de l'extrait de thé vert connu pour son taux abondant en Catéchines sur la rectocolite induite par l'acide acétique à 5% et dont les observations macroscopiques ont indiqué la présence de gonflement et de rougeurs mais avec une réduction considérable du degré de sévérité et de nécrose.

Dans l'étude réalisée par **Ran et al. (2008)** destinée à examiner l'effet anti-inflammatoire de l'EGCG sur une RCUH induite par l'acide acétique, les résultats du score macroscopique obtenus sur une échelle de (0-4) sont présentés par un score de ($3,3\pm 0,6$) pour le groupe ulcéré et de ($1,5\pm 0,6$) pour le groupe test. Des données qui confirment l'effet réducteur de ce flavonoïde sur le degré de sévérité de l'ulcère colique.

Plusieurs mécanismes ont été proposés par **Salfapour et al. (2015)** et **Fan et al. (2017)** sur l'action anti-inflammatoire de la Catéchine. D'après eux, la Catéchine peut inhiber la détérioration des lésions intestinales en régulant les jonctions des cellules épithéliales ou encore par inhibition de la production de TNF- α et IFN- γ pro-inflammatoires.

La Catéchine exerce donc un rôle dans l'atténuation des signes inflammatoires et de la réduction de la sévérité ulcéreuse chez les souris atteintes d'une RCUH et à degré supérieur au médicament référentiel.

III.3. Analyse microscopique de l'action de la Catéchine sur la RCUH induite par l'acide acétique

Dans le but de valider et d'authentifier les résultats macroscopiques apportés, une analyse microscopique a permis de mieux discuter l'effet préventif de la Catéchine sur la RCUH induite *in-vivo* par l'acide acétique.

L'évaluation microscopique de la RCUH est fondée sur la recherche de deux lésions distinctes : les anomalies architecturales de la muqueuse et les critères inflammatoires (**Rubio, 1982**).

L'analyse histologique du tissu colique du lot témoin traité avec le véhicule CMC à 0,8% a montré un aspect histologique sain et bien structuré, Ceci se définit par une surface colique régulière et différenciée avec une organisation et sécrétion normale des cellules épithéliales et du mucus colique respectivement, cryptes réguliers et denses, Lamina propria ou chorion non enflammé (pas d'infiltrat de cellules inflammatoires) (**Figure 21**).

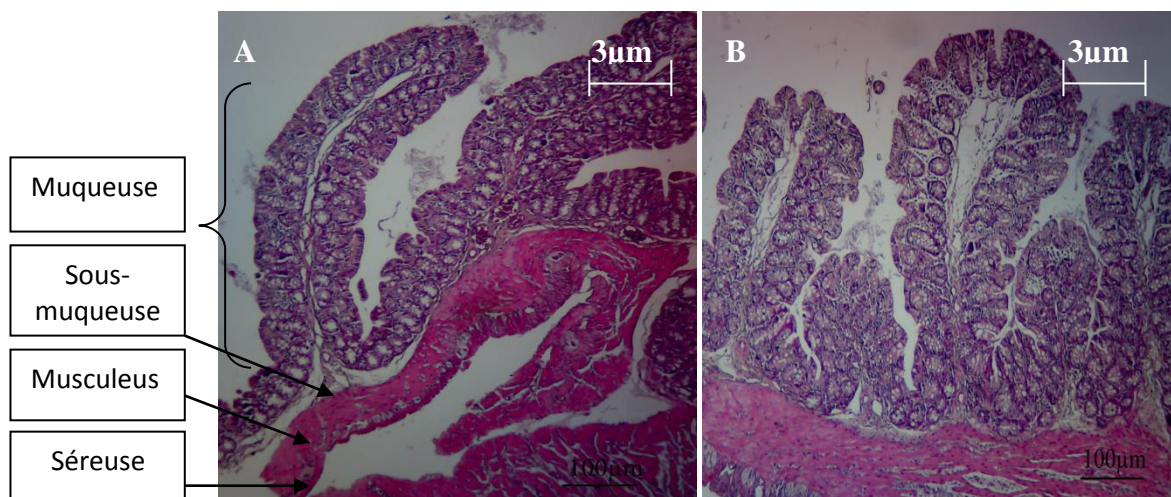


Figure 21 : Microphotographie originale d'une section colique du lot témoin à coloration Hématoxyline-Eosine (H-E) : Structure histologique du côlon sain.((A):Gr×40 ;(B) :Gr×100).

Les résultats rapportés par **Ashry et al. (2016)** et **Sen et al. (2017)** voient la régularité de l'épithélium colique et des cryptes de Lieberkuhn, l'absence de signes inflammatoires ou de nécrose et l'organisation histologique normale des deux couches superficielles

muqueuse et sous-muqueuse valident nos résultats interprétés. Ceci est par l'harmonie et équivalence de nos observations microscopiques rapportées.

En revanche, l'analyse histologique de CUa révéla des modifications architecturales et une inflammation de la couche muqueuse et sub-muqueuse colrectale.

Les anomalies architecturales se désignent principalement par des zones multiples de nécrose, d'abrasion et d'effilochage de la muqueuse suite à la perte d'intégrité épithéliale et à la désorganisation de cryptes, histologiquement mis en évidence par la présence de débris cellulaires (**Figure 22**).

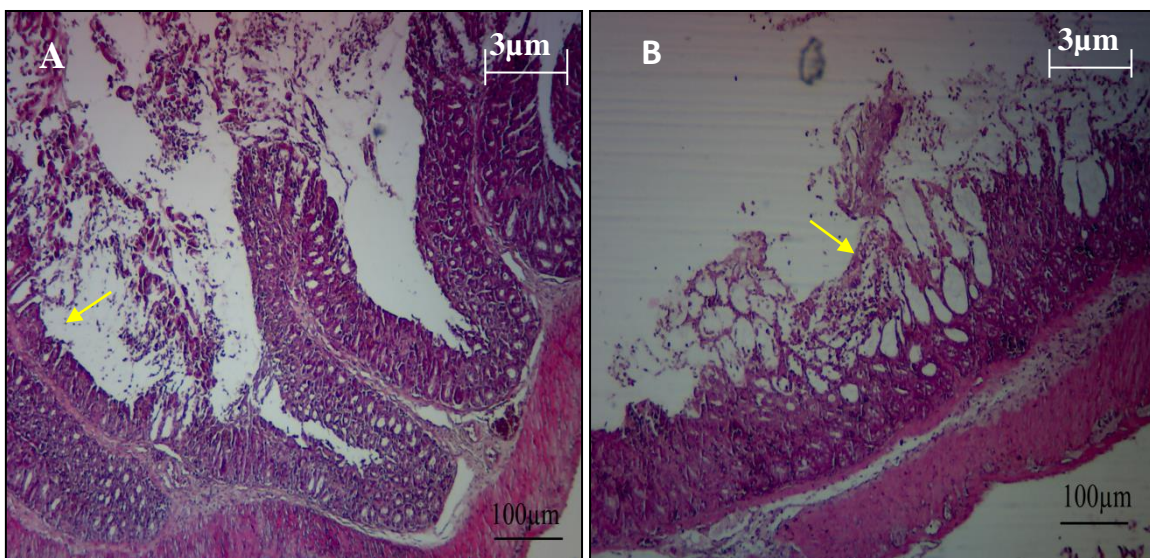


Figure 22: Microphotographie originale d'une section colique du lot CU avec coloration Hématoxyline-Eosine (H-E) : Anomalie architecturale après induction de la RCUH par l'acide acétique. (A) Effilochage de la muqueuse, (B) désorganisation de cryptes (Gr×40).

L'extension de l'inflammation est révélée par un enduit fibrino-leucocytaire et une granulation du lamina propria et de la couche muqueuse et sous-muqueuse correspondant à un infiltrat de cellules inflammatoires polynucléaires mixtes (**Figure 23**) notamment les neutrophiles mis en évidence par le taux élevé de son enzyme lytique correspondante (MPO) (**paramètre 4**).

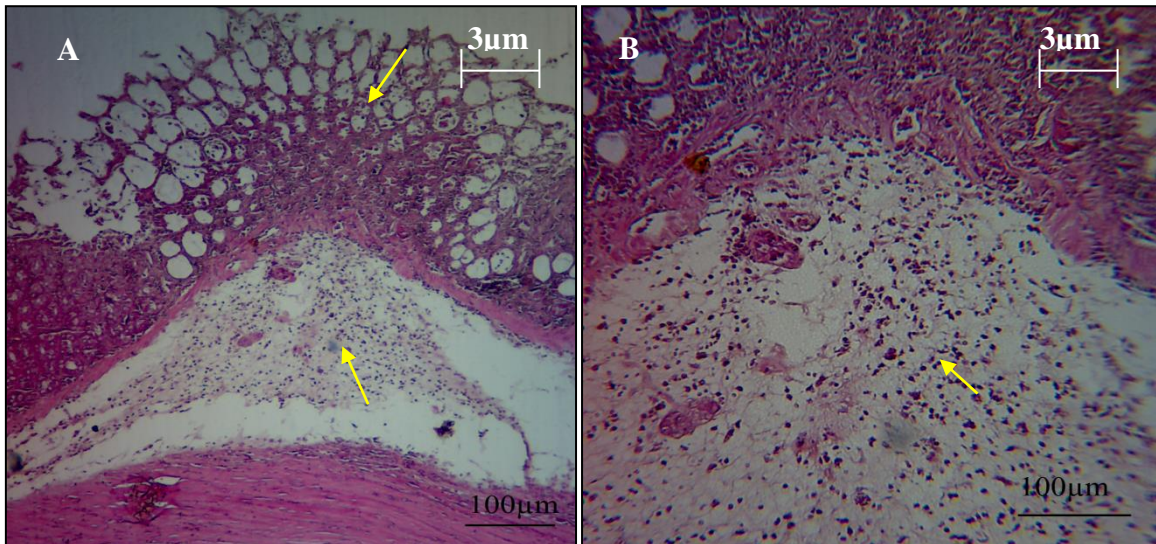


Figure 23 : Microphotographie originale d'une section colique du lot CU avec coloration Hématoxyline-Eosine (H-E) : Infiltration des polynucléaires neutrophiles au niveau de la muqueuse et sous-muqueuse ((A) : Gr×40 ; (B) : Gr×100).

La présence d'œdème et de vaisseaux sanguins congestifs (hyperémie) sont également des signes observés indicateurs de la présence d'inflammation au sein du lot CU (**Figure 24**).

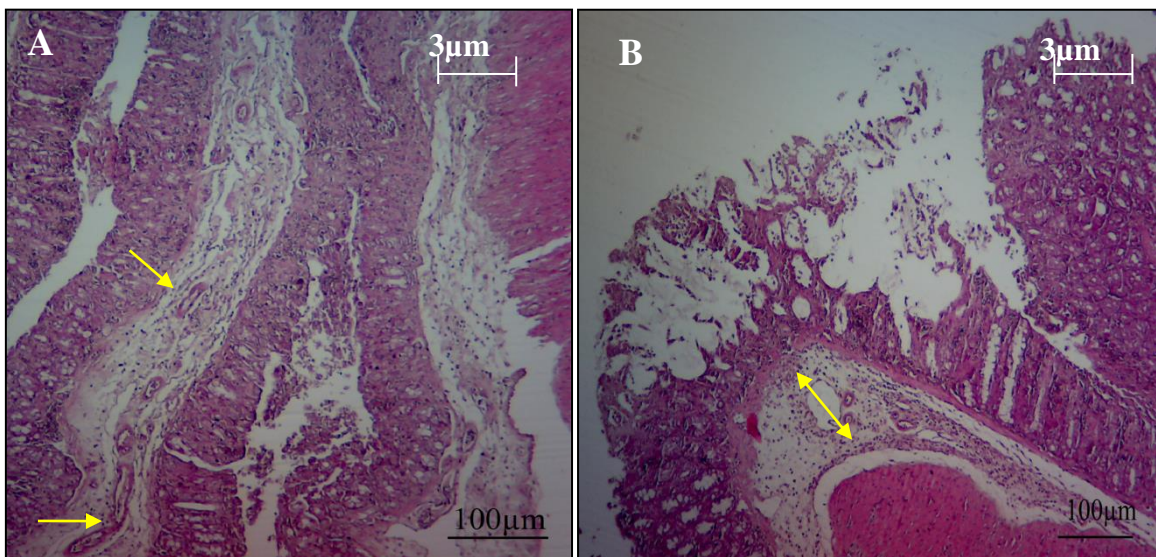


Figure 24 : Microphotographie originale d'une section colique du lot CU avec coloration Hématoxyline-Eosine (H-E): Côlon traité au véhicule CMC. (A) vaisseau sanguin congestif, (B) Œdème ((A):Gr×100 ;(B):Gr×40).

Une déplétion de cellules de Goblet est également remarquée chez le groupe CU.

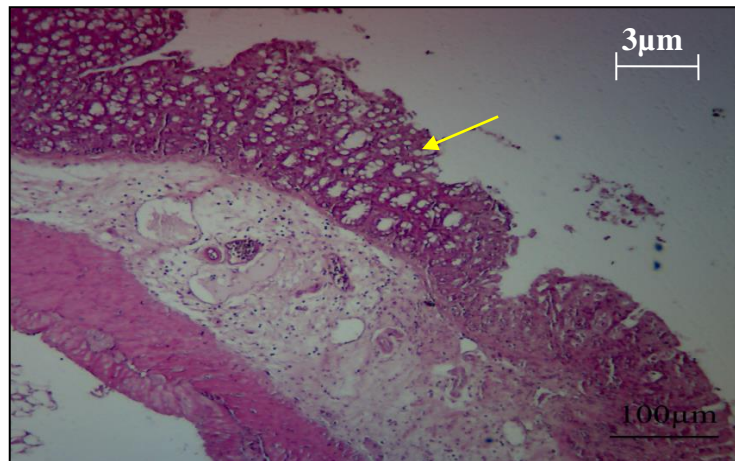


Figure 25 : Microphotographie originale d'une section colique du lot CU avec coloration Hématoxyline-Eosine (H-E): Déplétion de cellules de Goblet (Gr×40).

L'analyse microscopique a révélé que l'administration de l'acide acétique a considérablement augmenté les lésions tissulaires associées à l'inflammation incluant l'extension de cellules polymorphonucléaires inflammatoires (PMN), une ulcération profonde pénétrant les deux parois superficielles colique, une nécrose, des dommages de cryptes, la perte de cellules épithéliales et cellules caliciformes et la présence de vaisseaux congestifs. Ceci a déjà été annoncé par des études antérieures réalisées par plusieurs auteurs citant **Paiva et al. (2003)** ; **Thippeswamy et al. (2011)** ; **Guerra et al. (2015)**; **Ashry et al. (2016)** ; **Dey et al. (2016)** ; **Palla et al. (2016)** et par **Ghasemi-Pirbaluti et al. (2017)**, qui ont confirmé que l'acide acétique induit des lésions et une destruction massive de l'épithélium colique, une nécrose, œdème sous-muqueux, hyperémie et une infiltration prolongée de neutrophiles et de macrophages au côlon endommagé indiquant une affection inflammatoire du recto-côlon.

L'induction de l'acide acétique s'associe également à un abaissement de la sécrétion du mucus par déplétion des cellules caliciformes. Une réduction qui compromet la perméabilité colique, favorise la translocation bactérienne dans la paroi du gros intestin ce qui contribue à l'initiation de processus inflammatoire (**Nakhai et al., 2007**).

L'infiltration leucocytaire est alors une particularité de l'histopathologie de l'affection, reflétant le rôle central des neutrophiles en tant que cellules effectrices dans les lésions muqueuses lors de la RCUH.

Les mécanismes histopathologiques sous-jacents de l'acide acétique touchent principalement à l'organisation structurale du côlon, à l'intégrité de la barrière épithéliale muqueuse, à la perméabilité vasculaire induisant à la diapédèse accrue des cellules inflammatoires notamment neutrophiles et à l'augmentation de production des médiateurs responsable de l'amplification inflammatoire (Thippeswamy *et al.*, 2011).

Par ailleurs, l'analyse histologique des tissus coliques des souris traitées avec l'acide acétique et la Sulfasalazine a révélé une paroi effilochée par endroits et des signes inflammatoires modérés comparativement au groupe CU. Des foyers hémorragiques et œdème ont été également observés (Figure 26).

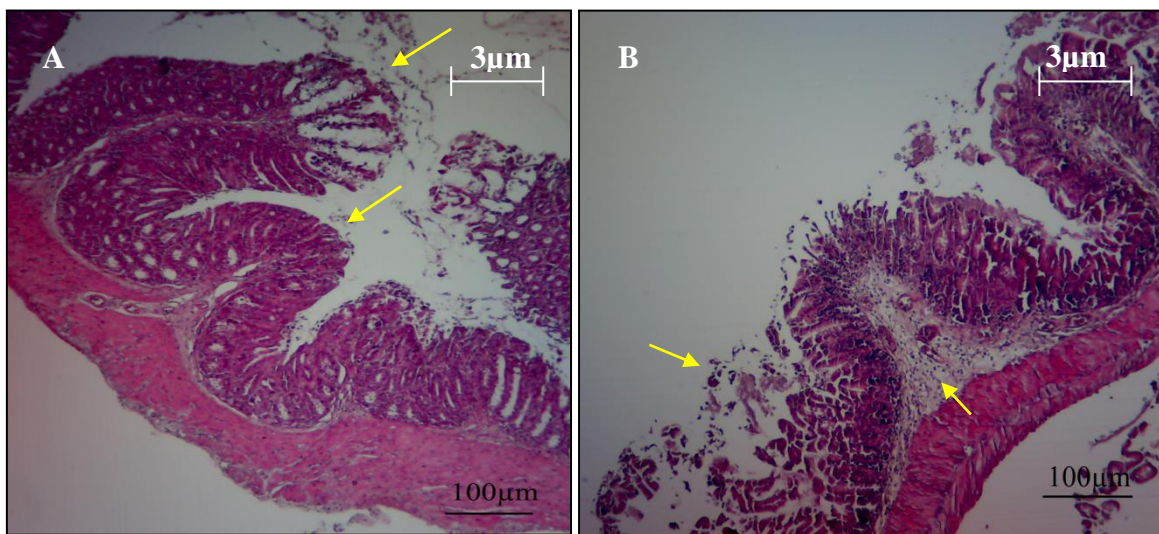


Figure 26 : Microphotographie originale d'une section colique du lot standard avec coloration Hématoxyline-Eosine (H-E) : Groupe traité avec la Sulfasalazine (standard).(A) Effilochage par endroit (B) signes inflammatoires (Gr×40).

Ces résultats accordent avec les observations histologiques rapportées par Hagar *et al.* (2007) ; Sakthivel et Guruvayoorappan (2013) et Guerra *et al.* (2015) signalant une atténuation significative de l'extension inflammatoire par la réduction du degré de sévérité des lésions muqueuses et de la focalisation faible à modéré des dommages coliques avec la préservation de la structure de quelques zones intestinales. La Sulfasalazine agit également sur les cellules polynucléaires par réduction de leurs infiltrations au niveau de la muqueuse colique.

La régulation négative de la réponse inflammatoire par la Sulfasalazine est médiée par l'inhibition des fonctions des granulocytes, y compris la dégranulation, la chimiotaxie, la migration et la production de superoxyde. De plus, les 5-ASA, produit de conversion de la

Sulfasalazine au niveau de l'intestin, piègent les radicaux libres produits lors des afflux massif de macrophages et de granulocytes dans les lésions intestinales inflammatoires et abaissent leurs production, ce qui réduit les lésions épithéliales (**MacDermott, 2000; Cohen et Das, 2006**).

La Sulfasalazine réduit également la sévérité histologique en diminuant le taux de monoxyde d'azote (NO), de la peroxydation lipidique (LPO), de la MPO, du lactate déshydrogénase (LDH) qui reflète la présence de dommages tissulaires, du TNF- α et en augmentant le niveau d'enzymes antioxydants : le glutathion réduit (GSH) et le Superoxyde Dismutase (SOD) (**Kannan et Guruvayoorappan, 2013**).

En outre, les souris traitées avec l'acide acétique et la Catéchine ont montré une paroi érodée de façon mineure avec une perte modérée de cellules épithéliales. Une préservation de la structure histologique des glandes et la régénération des cryptes avec réépithélisation sur certains segments ont été constatées (**Figure 27**).

D'après **Safarpour et al. (2015); Sen et al. (2017)**, les Catéchines retrouvées dans *Melilotus officinalis* et l'EGCG respectivement atténuent les dommages tissulaires induits par administration d'acide acétique et permettent le maintien de la structuration histologique du côlon en préservant l'intégrité et la régularité des cryptes et des cellules épithéliales avec une inflammation douce à absente au niveau de la couche sous-muqueuse qui peut être retrouvée chez quelques spécimens. Ces énoncées valident donc le pouvoir préventif de la Catéchine contre la RCUH observées dans la présente étude.

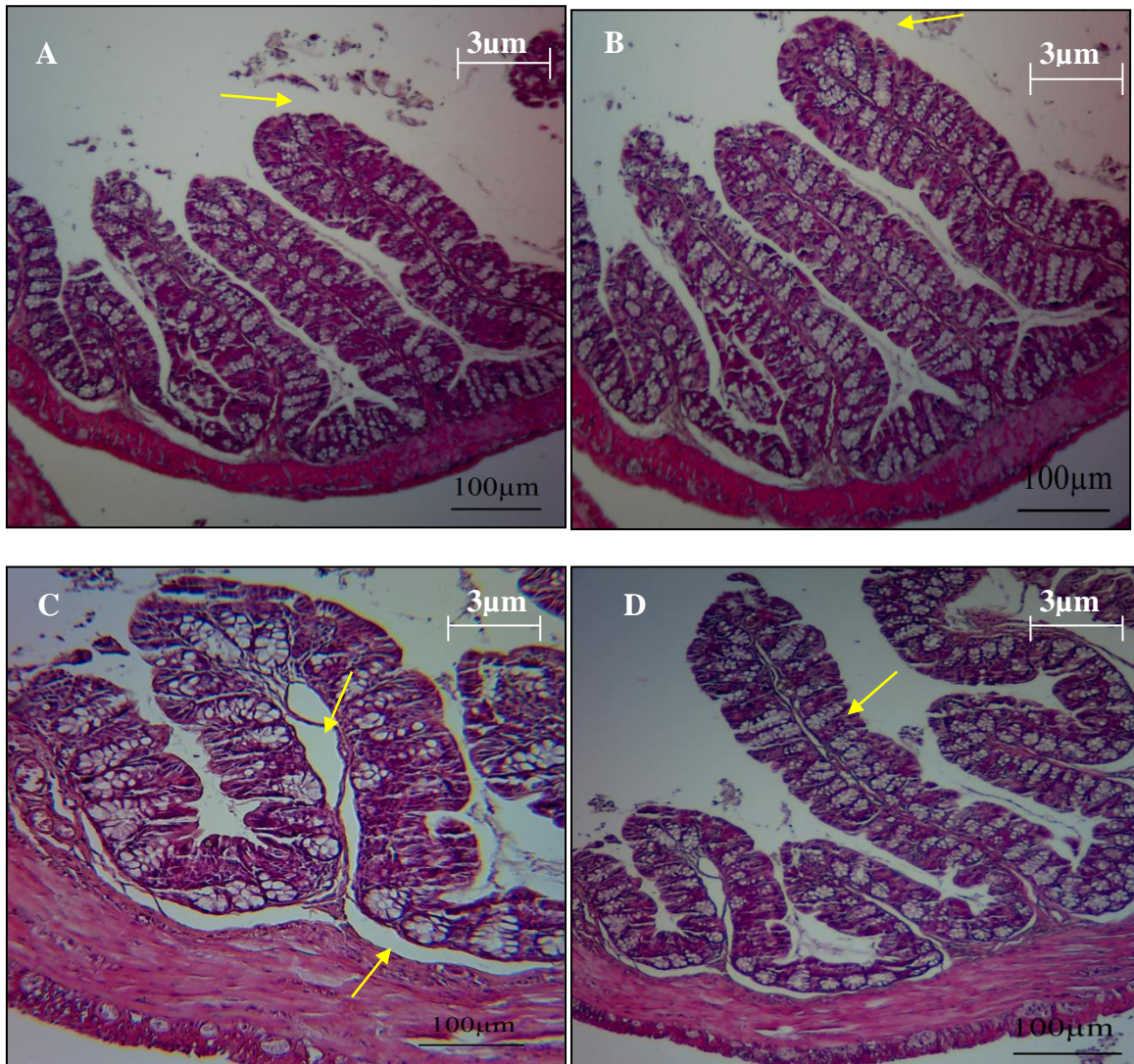


Figure 27 : Microphotographie originale d'une section colique avec coloration Hématoxyline-Eosine (H-E):Groupe traité avec la Catéchine.(a) paroi partiellement effiloché, (B) renouvellement de la partie effilochée, (C)lamina propria non enflammé,(D)glandes muqueuses conservée((A,B,D):Gr×40;(C) :Gr×100).

Les Catéchines quant à elles peuvent également réguler l'infiltration et la prolifération des cellules liées à l'immunité, telles que les neutrophiles, les Monocytes, les cellules épithéliales colloïdes, les macrophages et les lymphocytes T CD_4^+ en les réprimant, ce qui contribue à réduire les réactions inflammatoires. La Catéchine rétablit la barrière physique par stimulation des cellules épithéliales par le EGF (Epidermal Growth Factor) permettant leur régénération et exerce également un effet protecteur des jonctions serrées (**Khanna et Marshall, 2017**).

III.4. Dosage biochimique de la Myéloperoxydase

Afin de quantifier le taux des cellules polynucléaires mise en évidence par l'étude histologique, nous nous sommes engagés à doser son enzyme lytique correspondante (MPO) au niveau colique du faite qu'elle soit un indice d'activité leucocytaire notamment les polynucléaires neutrophiles (**Hosseini et al., 2017**).

Les neutrophiles sont des acteurs importants de l'immunité innée. Classiquement, les agents pathogènes sont engloutis dans le phagolysosome et tués par des radicaux libres produits sous action de la MPO stocké dans des granules azurophiles des cellules neutrophiles (**Muthas et al., 2016**). Cependant, au cours de l'inflammation, l'infiltrat massif des cellules neutrophiles au niveau de la muqueuse et la sous-muqueuse conduit à une production excessive de ROS qui entraînent un stress oxydatif responsable des dommages des deux couche superficielles coliques(**Suematsu et al., 1987; Shiratova et al., 1989; Al-Rejaie et al., 2013**).

La Myéloperoxydase (MPO) est une enzyme hémoprotéique glycosylée trouvée dans les granules de neutrophiles et monocytes humains (**Heinecke et al., 1993 ; Donnahoo et al., 1999**). Durant la RCUH, les cellules neutrophiles libèrent l'IL-8 pour favoriser leur activation et leur migration vers le tissu enflammé afin de libérer la MPO qui catalyse la formation de l'acide hypochloreux cytotoxique (HOCl) (puissant oxydant) à partir de H₂O₂ et de l'ion chlorure. Ce produit hautement cytotoxique est libéré à quantité modérée par les neutrophiles afin de détruire les microorganismes étrangers. Cependant, ces agents toxiques, à des quantité excessive, peuvent également endommager les tissus normaux et contribuer à l'inflammation (**Heinecke et al., 1993 ; Donnahoo et al., 1999**).

Les résultats statistiques du dosage enzymatique indiquent une baisse très hautement significative de l'activité de MPO pour le groupe T ($13,28 \pm 5,22$ U/g de tissu) par rapport au groupe CU qui présente une activité enzymatique maximale ($61,33 \pm 3,25$ U/g de tissu) corrélant ainsi la quantité élevée des neutrophiles au niveau du côlon du lot non traité avec l'acide acétique (**Figure 28**). Des résultats similaires à ceux rapportés préalablement par **Topcu-Tarladacalisir et al. (2013)** qui ont trouvé une activité enzymatique maximale de ($95,77 \pm 9,01$ U/g de tissu) pour le groupe CU et de ($9,34 \pm 0,21$ U/g de tissu) pour le groupe témoin qui confirme l'action de l'agent ulcérogène sur l'activité de l'enzyme régénératrice d'oxydant par favorisation de la migration excessive et du recrutement leucocytaire dans la zone enflammée suite à son effet vasodilatateur (**Carty et al., 2000**).

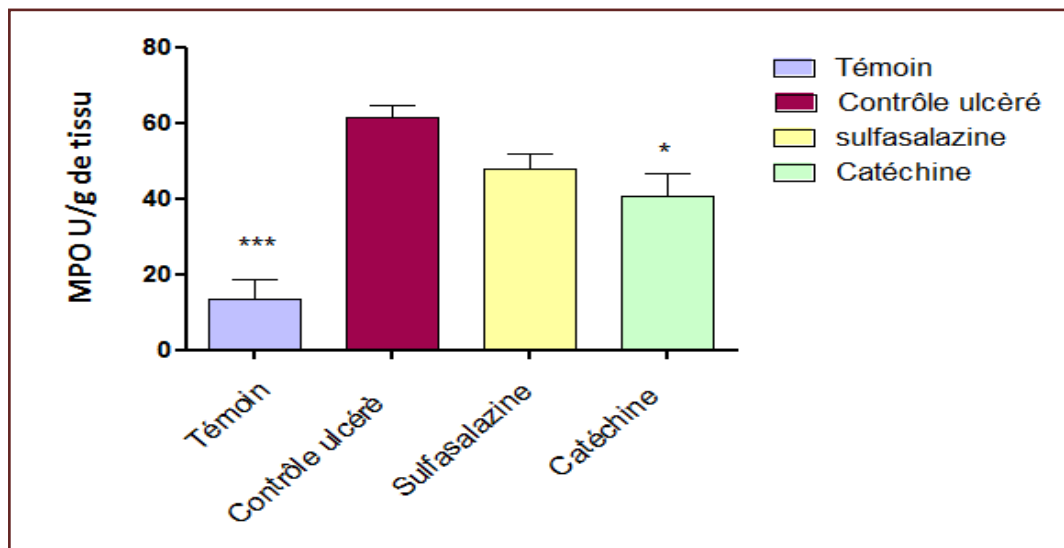


Figure 28 : Effet de la Catéchine et la Sulfasalazine sur l'activité de la Myéloperoxydase au cours de la RCUH. Les résultats exprimés en Moyenne \pm SEM, (n=6) ont été obtenus en comparant, avec le test de Dunnett, les différents groupes par rapport au groupe CU, (*p < 0,05; **p < 0,01; ***p < 0,001).

Quant au groupe standard traité à la Sulfasalazine, une réduction non significative ($47,63 \pm 4,05$ U/g de tissu) a été obtenue par rapport au groupe CU. Un effet réducteur confirmé par **Prablu et Guryvayoorappan, (2014)** qui a trouvé un taux de ($24,47 \pm 2,84$ U/g de tissu) pour le groupe traité à la Sulfasalazine par rapport à ($74,45 \pm 7,8$ U/g de tissu) pour le groupe CU.

Plusieurs mécanismes ont été proposés afin de discuter l'effet réducteur de la Sulfasalazine sur la MPO :

- **Molin et Stendahl, (1979)** suggèrent que la réduction repose sur l'interférence de médicament avec les fonctions vitales des polymorphonucléaires neutrophiles voir la migration, la production de Superoxyde et la libération d'enzymes lysosomales.
- **Kettle et Winterbourn, (1997)** et **Couto et al. (2010)** suggèrent que la Sulfasalazine piège les molécules d' H_2O_2 qui servent de substrat pour la MPO afin de catalyser la formation de l'acide hypochloreux.
- D'après **Kettle et Winterbourn, (1997)**, la Sulfasalazine réduit le taux de MPO en les piégeant en tant que composé inactif II, du fait qu'il est un substrat de peroxydation, il pourra détourner la MPO de son cycle de chloration (formation d' $HOCl$) en réduisant le composé I en composé II mais pas de réduction de composé II en MPO active.

Par ailleurs, une réduction significative de 20 unités de MPO ($40,53 \pm 6,22$ U/g de tissu) a été enregistrée chez le groupe CT comparé au groupe CU. Une réduction également noté par **Sato et al. (1998)** avec ($19,4 \pm 2,7$ U/g) pour le groupe traité par la Catéchine par rapport à ($43,0 \pm 3,2$ U/g) pour le groupe dont l'ulcère a été induit par TNBS.

Des travaux antérieurs rapportés par **Mochizuki et Hasegawa (2005)**, **Mazzon et al. (2005)** et **Abboud et al. (2008)** ont invoqué que l'EGCG peut améliorer la RCUH expérimentale associé à une réduction significative de l'infiltration des neutrophiles mesurée comme une réduction de taux de la MPO.

La migration des neutrophiles dépend principalement des cytokines libérées par les mastocytes et les macrophages (**Olivera et al., 2008**).

Les macrophages dérivés des monocytes circulants jouent un rôle important dans l'inflammation chronique de la muqueuse (**Malida, 2000**). Dans l'étude réalisée par **Mochizuki et Hasegawa (2009)**, la chimiotaxie des macrophages a été réprimé par le traitement avec le EGCG. Des résultats qui suggèrent la capacité de la Catéchine à réprimer la migration des leucocytes par réduction de taux des macrophages.

Un niveau élevé d'histamine a été observé dans la muqueuse des patients atteints de la RCUH qui active les neutrophiles grâce à son pouvoir attracteur (**Xie et al., 2005**). Dans l'étude effectuée par **Mochizuki et Hasegawa (2009)**, l'EGCG réprime le taux de l'histamine dans la RCUH induite par TNBS en inhibant l'enzyme de conversion de l'histidine en histamine (histamine N-méthyle transférase).

Le EGCG peut également abrégé la migration des neutrophiles par diminution du taux de mastocytes qui constitue une source d'inflammation (**Reimann et al., 1977**).

On conclut que, les Catéchines réduisent le niveau enzymatique de la MPO en agissant probablement par empêchement de l'infiltration des cellules libératrices de cet enzyme lytique.

Conclusion et Perspectives

La rectocolite ulcéro-hémorragique a connu un progrès important vu son développement à travers le monde entier touchant de plus en plus de monde.

Les traitements pharmacologiques actuels sont été écartés car ils sont néfastes et toxiques à long terme. En revanche, la phytothérapie par utilisation de plantes médicinales a connu un essor important ces dernières années grâce aux propriétés thérapeutiques qu'elle procure.

Notre étude avait pour objectif d'évaluer l'effet préventif de la Catéchine sur la RCUH induite par l'acide acétique vue ses nombreuses propriétés pharmacologiques rapportées par des études antérieures y compris le potentiel antioxydant, antimutagène, anti-tumoral, hypotensifs, hypoglycémiant, anti-inflammatoire et antiulcéreux.

Le traitement pharmacologique par la Sulfasalazine a montré une diminution de la sévérité de la diarrhée et l'absence de saignement rectale. Par ailleurs, l'analyse histologique comporte une paroi colique érodée par endroits et modérément inflammatoire et congestive, attestée par l'indice du score macroscopique ($6,33 \pm 0,98$) et le dosage enzymatique de MPO ($47,63 \pm 4,05$ U/g de tissu).

La Catéchine quant à elle a révélé une baisse significative des paramètres examinés voir allègement de la diarrhée et absence de saignement rectale. D'après l'analyse histologique, la paroi colique a montré une érosion et une inflammation mineure qui a été confirmée par l'indice du score ($5,33 \pm 0,15$) et le dosage de la MPO ($40,53 \pm 6,22$ U/g de tissu).

L'effet antioxydant et anti-inflammatoire de la Catéchine contre la RCUH peut être médié par plusieurs mécanismes à savoir : l'inhibition de la détérioration des lésions intestinales, atténuation des dommages tissulaires provoqués par la réaction inflammatoire, rétablissement de la barrière physique colique et la répression de la migration des cellules immunitaires inflammatoires (leucocytes, macrophages et monocytes).

Les résultats obtenus nous ont permis de conclure que la Catéchine a la capacité de réduire et de prévenir les surfaces d'ulcération et l'inflammation excessive, en inhibant l'infiltration des neutrophiles. Des études complémentaires pourront être réalisées dans le but de :

- Elucider les mécanismes d'action précis de la Catéchine sur l'ulcère du côlon.
- Poursuivre et approfondir les recherches dans le cadre d'une application pharmacologique alternative ou complémentaire de la Catéchine dans le traitement de la rectocolite ulcéro-hémorragique.
- Tester l'effet curatif de la Catéchine vis-à-vis la RCUH.

Glossaire

- ❖ **Abrasion** : En médecine, on parle d'abrasion pour l'enlèvement, ablation ou prélèvement par raclage, frottement ou grattage superficiel de certains tissus.
- ❖ **Anastomose iléo-anale** : Appelé aussi coloproctectomie totale qui est une intervention qui enlève tout le côlon et le rectum, laissant en place tout l'intestin grêle en amont et l'anus en aval.
- ❖ **Anastomose rectale**: Intervention qui consiste à enlever que le côlon.
- ❖ **Anorexie** : Symptôme qui correspond à une perte de l'appétit.
- ❖ **Appendicectomie** : Acte chirurgical consistant en l'ablation de l'appendice iléo-cæcal, essentiellement au cours d'une appendicite.
- ❖ **Asthénie** : Affaiblissement de l'organisme.
- ❖ **Astringence** : Elle provient de la propriété qu'ont les protéines à se complexer sous l'effet des tannins (tannage des protéines).
- ❖ **Biopsie** : Prélèvement d'un fragment de tissu ou d'organe afin d'effectuer une analyse au microscope.
- ❖ **Cellule de Goblet** : Cellule d'épithélium digestif ou respiratoire qui participe à la sécrétion du mucus.
- ❖ **Céphalées (maux de tête)** : Douleur locale ressentie au niveau de la boîte crânienne ou parfois de la nuque.
- ❖ **Cholestérolémie** : Taux du cholestérol dans le sang.
- ❖ **Chorion** : Couche profonde d'une muqueuse (couche de cellules en contact avec l'air et recouvrant l'intérieur d'un organe creux), ou encore d'un tissu séreux.
- ❖ **Colectomie** : Intervention chirurgicale qui correspond à l'ablation du côlon qui peut être accompagnée de l'ablation du rectum.
- ❖ **Colite distale** : Inflammation qui touche la partie du côlon située du côté gauche du corps (du rectum jusqu'au haut du côlon descendant).
- ❖ **Congestion** : Augmentation subite de la quantité de sang contenue dans les vaisseaux d'un organe ou d'une partie d'organe qui s'accompagne d'une dilatation des vaisseaux sanguins, surtout artériels.
- ❖ **Cryptes de Lieberkuhn** : Glandes exocrines tubuleuses droites de l'épithélium de l'intestin grêle et du côlon qui sécrètent divers enzymes comme la sucrase et la

maltase. Elles sont constituées d'entérocytes, cellules de Paneth et cellules progénitrices.

- ❖ **Débit sanguin** : Quantité en millilitre de sang circulant pendant une minute.
- ❖ **Dysbiose** : Déséquilibre de l'écosystème bactérien présent dans et sur le corps humain, aussi appelé microbiote qui peut être la cause de diarrhées et d'autres maladies intestinales.
- ❖ **Échographie** : Technique d'imagerie employant les ultrasons, qui permet de visualiser les organes situés au niveau de l'abdomen, petit bassin et du cou, vaisseaux et aussi le fœtus lors d'une grossesse.
- ❖ **Effilochage** : Dégradation d'un tissu.
- ❖ **Endoscopie** : Également appelée fibroscopie est une méthode d'exploration visuelle ou industrielle de l'intérieur de conduits ou de cavités inaccessible à l'œil.
- ❖ **Epreinte** : Douleur abdominale de type colique qui s'accompagne de contractions douloureuses.
- ❖ **Fibres** : Parties d'origine végétale non transformées par les enzymes de la digestion qui sont toutefois indispensables au bon fonctionnement du transit intestinal.
- ❖ **Fibrose** : synonyme de sclérose, elle survient à la suite d'une destruction substantielle des tissus ou lorsqu'une inflammation a lieu à un endroit où les tissus ne se régénèrent pas.
- ❖ **Formule de Numérotation Sanguine (FNS)** : Analyse quantitative et qualitative des éléments figurés du sang : globule blanc, globules rouges et plaquettes.
- ❖ **Glaire** : Sécrétion visqueuse produite par les cellules de diverses muqueuses de l'organisme.
- ❖ **Granulome** : Petites papules érythémateuses ou tumeurs vasculaires inflammatoires ou diverses formes d'amas de cellules épithélioïdes entourés de lymphocytes, qui apparaissent sur la peau, des muqueuses ou des organes internes.
- ❖ **Haustrations** : Rétrécissement formé suite aux contractions de muscle colique donnant des bosselures sur la paroi du côlon ascendant, transverse et descendant.
- ❖ **Hématochézie** : Émission, par l'anus, de sang rouge non digéré.
- ❖ **Hémorragie** : Saignement, écoulement du sang en dehors de son circuit naturel constitué par le cœur et les vaisseaux sanguins (veines et artères).
- ❖ **Homéostasie** : Capacité d'un système à maintenir son équilibre interne face aux variations externes.

- ❖ **Hyperémie (hyperhémie) :** Congestion dans un vaisseau provoquée par l'accumulation de sang qui est due généralement à une augmentation de l'activité d'un organe.
- ❖ **Idiopathie :** Maladie d'origine inconnue.
- ❖ **IRM :** Examen qui permet d'obtenir des vues en deux ou en trois dimensions de l'intérieur du corps.
- ❖ **Lamina propria :** Synonyme de chorion qui est un tissu conjonctif lâche situé sous les épithéliums qui tapissent les muqueuses digestives, respiratoires ou urogénitales. Elle est constituée de fibroblaste, cellules de l'immunité, fibres (collagène) et de cellules fondamentales.
- ❖ **Leucocytes :** Cellules immunitaires de type globules blancs produites dans la moelle osseuse et présentes dans le sang, la lymphe, les organes lymphoïdes et dans de nombreux tissus conjonctifs de l'organisme. Elles sont de 3 types : granulocytes, lymphocytes et monocytes.
- ❖ **Microrectie:** Rétrécissement du calibre du rectum.
- ❖ **Muqueuse :** Une muqueuse est une mince couche de tissu constituée d'un épithélium, et de tissu conjonctif sous-jacent qui se nomme chorion.
- ❖ **Nécrose :** Une forme de dégât cellulaire qui mène à la mort prématurée et non programmée des cellules dans le tissu vivant.
- ❖ **Œdème :** Gonflement d'un tissu causé par l'accumulation du plasma en dehors des vaisseaux sanguin induisant l'envahissement des tissus interstitiel de soutien des organes.
- ❖ **Organogenèse :** processus de formation des organes d'un métazoaire au cours du développement embryonnaire à partir de l'ectoderme, mésoderme et endoderme.
- ❖ **Pancolite :** Inflammation qui touche le côlon en entier.
- ❖ **Polype :** Croissance d'un tissu en saillie (adénome), ou tumeur bénigne, se développant sur les muqueuses.
- ❖ **Proctosigmoïdite :** Inflammation qui affecte la muqueuse du côlon sigmoïde et du rectum.
- ❖ **Protéine C Réactive (CRP) :** Protéine de phase aigüe synthétisée principalement par le foie mais aussi par le tissu adipeux. Elle joue un rôle important dans les réactions inflammatoires (son taux s'élève en cas d'inflammation).
- ❖ **Rectite (proctite) :** Inflammation de la muqueuse du rectum.
- ❖ **Rectorragie :** Emission, par l'anus, de sang rouge non digéré, d'origine rectale.

- ❖ **Ulcération** : Perte d'une partie superficielle d'un tissu habituellement de la muqueuse.
- ❖ **Valvule de Bauhin (valvule iléo-caecale ou iléo-colique)**: Repli muqueux situé à l'extrémité de l'iléon à son abouchement au niveau d'un repli de la face interne du caecum.
- ❖ **Vitesse de Sédimentation (VS)** : Également appelée réaction de Biernacki, est une mesure non spécifique de l'inflammation, utilisés fréquemment comme test médical d'orientation.

Références

Bibliographiques

Références bibliographiques

A

Abboud, P. A., Hake, P. W., Burroughs, T. J., Odoms, K., O'Connor, M., Mangeshkar, P., Wong, H.R., & Zingarelli, B. (2008). Therapeutic effect of epigallocatechin-3-gallate in a mouse model of colitis. *European journal of pharmacology*, 579(1), 411-417.

Al-Bitar, V., & Laham, S. (2013). Methyl Sulfonylmethane and green tea extract reduced oxidative stress and inflammation in an ulcerative colitis. Vol 6, Suppl 2.

Al-Rejaie, S.S., Abuohashish, H.M., Al-Enazi, M.M., Al-Assaf, A.H., Parmar, M.Y., & Ahmed, M.M. (2013). Protective effect of naringenin on acetic acid-induced ulcerative colitis in rats. *World Journal Gastroenterology*, 19(34), 5633-5644.

Ashry, E.E., Abdellatief, R.B., Mohamed, A.E., & Kotb, H.I. (2016). Protective Effect of Ketamine against Acetic Acid-Induced Ulcerative Colitis in Rats. *Pharmacology & Pharmacy*, 7(1), 9.

B

Balasundram, N., Sundram, K., & Samman, S. (2006). Phenolic compounds in plants and agriindustrial by-products: Antioxidant activity, occurrence, and potential uses. *Food Chemistry*, 99, 191–203.

Bansal, S., Vyas, S., Bhattacharya, S., & Sharma, M. (2013). Catechin prodrugs and analogs: a new array of chemical entities with improved pharmacological and pharmacokinetic properties. *Natural product reports*, 30(11), 1438-1454.

Baumgart, D.C., & Sandborn, W.J. (2007). Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *Lancet*, 369(9573): 1641-57.

Beckman, C. H. (2000). Phenolic-storing cells: Keys to programmed cell death and periderm formation in wilt disease resistance and in general defence responses in plants ?. *Physiological and Molecular Plant Pathology*, 57(3), 101-110.

Berdah, S. (2013). Rectocolite hemorragique :quand operer?.*Post'U*,127-134.

Biasi, F., Astegiano, M., Maina, M., Leonarduzzi, G., & Poli, G. (2011). Polyphenol supplementation as a complementary medicinal approach to treating inflammatory bowel disease. *Current medicinal chemistry*, 18(31), 4851-4865.

Bitzer, Z. T., Elias, R. J., Vijay-Kumar, M., & Lambert, J. D. (2016). (-)-Epigallocatechin-3-gallate decreases colonic inflammation and permeability in a mouse model of colitis, but reduces macronutrient digestion and exacerbates weight loss. *Molecular nutrition & food research*, 60(10), 2267-2274.

Références bibliographiques

- Boudet, A.M. (1998).** A new view of lignification. *Trends in Plant Science*, 3, 67-71.
- Bousvaros, A., Antonioli, D.A., Colletti, R.B., Dubinsky, M.C., Glickman, J.N., Gold, B.D., Griffiths, A.M., Jenvon, G.P., Higuchi, L.M., Hyams, J.S., Kirschner, B.S., Kugathasan, S., Baldassano, R.N., & Russo, P.A. (2007).** Differentiating ulcerative colitis from Crohn disease in children and young adults: Report of a working group of the North American Society for Pediatric, Gastroenterology, Hepatology, and Nutrition and the Crohn's and Colitis Foundation of America. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 44: 653–74.
- Bravo, L. (1998).** Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutrition reviews*, 56(11), 317-333.
- Brown, J.B., Lee, G., Managlia, E., Grimm, G.R., Dirisina, R., Goretsky, T., Gheresh, P., Blatner, N.R., Khazaie, K., Yang, G.Y., & Li, L. (2010).** Mesalamine inhibits epithelial beta-catenin activation in chronic ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 138, 595–605.
- Bruneton, J. (1999).** Phytochimie, Plantes médicinales, Pharmacognosie. 3eme Edition, Paris, France. pp125165.
- Bruneton, J. (2009).** Pharmacognosie : Phytochimie, plantes médicinales. 4eme Edition, Éditions médicales internationales (Tec & Doc), Paris. pp1288.
- Brunn, S.A., Muday, G.K., & Haworth, P. (1992).** Auxin transport and the interaction of phytotropins. *Plant Physiology*, 98, 101-107.
- Burisch, J., & Munkholm, P. (2015).** The epidemiology of inflammatory bowel disease. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 50(8), 942-951.

C

- Calkins, B.M. (1989).** A meta-analysis of the role of smoking in inflammatory bowel disease. *Digestive Diseases and Sciences*, 34, 1841-54.
- Canani, R.B., De Horatio, L.T., Terrin, G., Romano, M.R., Miele, E., Staiano, A., Rapacciuolo, L., Polito, P., Bisesti, V., Manguso, F., Vallone, G., Sodano, A., & Troncone, R. (2006).** Combined use of noninvasive tests is useful in the initial diagnostic approach to a child with suspected inflammatory bowel disease. *Journal of Pediatric Gastroenterology & Nutrition*, 42, 9–15.
- Carty, E., De Brabander, M., Feakins, R., & Rampton, D. (2000).** Measurement of in vivo rectal mucosal cytokine and eicosanoid production in ulcerative colitis using filter paper. *Gut* 46:487–492
- Christophe, B., Peron, J.M., & vinel, J.P. (2008).** Hépatogastro-entérologie. Elsevier Masson, Editeur : Dragos Bodu. pp107-110.

Références bibliographiques

Chung, H. L., Yue, G. G. L., To, K. F., Su, Y. L., Huang, Y., & Ko, W. H. (2007). Effect of Scutellariae Radix extract on experimental dextran-sulfate sodium-induced colitis in rats. *World journal of gastroenterology*, 13(42), 5605.

Cohen, H. D., & Das, K. M. (2006). The metabolism of mesalamine and its possible use in colonic diverticulitis as an anti-inflammatory agent. *Journal of clinical gastroenterology*, 40, S150-S154.

Cortot, A., Pineton, D. C. G., Vernier-Massouille, G., Vigneron, B., & Gower, R. C. (2008). Inflammatory bowel disease: genetic or environmental diseases?. *Gastroenterologie clinique et biologique*, 33(8-9), 681-691.

Cosnes, J., Gower-Rousseau, C., Seksik, P., & Cortot, A. (2011). Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 140(6), 1785-94.

Couto, D., Ribeiro, D., Freitas, M., Gomes, A., Lima, J. L., & Fernandes, E. (2010). Scavenging of reactive oxygen and nitrogen species by the prodrug sulfasalazine and its metabolites 5-aminosalicylic acid and sulfapyridine. *Redox Report*, 15(6), 259-267.

D

Daglia, M. (2012). Polyphenols as antimicrobial agents. *Current opinion in biotechnology*, 23(2), 174-181.

Damianaki, A., Bakogeorgou, E., Kampa, M., Notas, G., Hatzoglou, A., Panagiotou, S., Gemetzi, C., Kouroumalis, E., Martin, P.M., & Castanas, E. (2000). Potent inhibitory action of red wine polyphenols on human breast cancer cells. *Journal of cellular biochemistry*, 78(3), 429-441.

Danese, S., & Fiocchi, C. (2011). Ulcerative colitis. *The New England Journal of Medicine*, 365, 1713-25.

Dejean, C., & Richard, D. (2013). Mechanisms of action of glucocorticoids. *La Revue de médecine interne*, 34, 264-268.

Depboylu, B., Doğru-Abbasoğlu, S., Erbil, Y., Olgaç, V., Alış, H., Aykaç-Toker, G., & Uysal, M. (2008). Effect of taurine on oxidative stress and apoptosis-related protein expression in trinitrobenzene sulphonic acid-induced colitis. *Clinical & Experimental Immunology*, 152(1), 102-110.

Desreumaux, P., & Ghosh, S. (2006). Mode of action and delivery of 5-aminosalicylic acid- new evidence. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 24(1): 2-9.

Dey, Y. N., Sharma, G., Wanjari, M. M., Kumar, D., Lomash, V., & Jadhav, A. D. (2016). Beneficial effect of *Amorphophallus paeoniifolius* tuber on experimental ulcerative colitis in rats. *Pharmaceutical Biology*, 55(1), 53-62.

Références bibliographiques

Donnahoo, K. K., Meng, X., Ayala, A., Cain, M. P., Harken, A. H., & Meldrum, D. R. (1999). Early kidney TNF- α expression mediates neutrophil infiltration and injury after renal ischemia-reperfusion. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, 277(3), R922-R929.

E

Edouard, L., & Marteau, P. (2010). Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. Edition *Doin*. pp304.

Eiden, K. A. (2003). Nutritional considerations in inflammatory bowel disease. *Practical Gastroenterology*, 27(5), 33-54.

F

Fan, F. Y., Sang, L. X., & Jiang, M. (2017). Catechins and Their Therapeutic Benefits to Inflammatory Bowel Disease. *Molecules*, 22(3), 484.

Faubion, W. A., Loftus, E. V., Harmsen, W. S., Zinsmeister, A. R., & Sandborn, W. J. (2001). The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: a population-based study. *Gastroenterology*, 121(2), 255-260.

Flourié, B. (1995). Régimes alimentaires et maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Act Méd Int. Gastroentérologie*, 4, 95-8.

Fraga, C. G., & Oteiza, P. I. (2011). Dietary flavonoids: role of (-)-epicatechin and related procyanidins in cell signaling. *Free Radical Biology and Medicine*, 51(4), 813-823.

Fries, W., Muja, C., Crisafulli, C., Costantino, G., Longo, G., Cuzzocrea, S., & Mazzone, E. (2008). Infliximab and etanercept are equally effective in reducing enterocyte APOPTOSIS in experimental colitis. *Int J Med Sci*, 5(4), 169-180.

G

Geboes, K. (2003). Histopathology of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflammatory bowel disease*, 4, 210-28.

Ghasemi-Pirbaluti, M., Motaghi, E., Najafi, A., & Hosseini, M. J. (2017). The effect of theophylline on acetic acid induced ulcerative colitis in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 90, 153-159.

GIBSON, P. (1993). Anomalies cellulaires de l'épithélium au cours des maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin. *MS. Médecine sciences*, 9(8-9), 860-867.

Goh, J., & O'morain, C. A. (2003). Nutrition and adult inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology & therapeutics*, 17(3), 307-320.

Références bibliographiques

Gosling, J.A., Harris, P.F., Whitmore, I., & Willan, P.L.T. (2003). Anatomie humaine. Atlas en couleurs. Bruxelles. De Boeck.

Guerra, G. C., Araújo, A. A., Lira, G. A., Melo, M. N., Souto, K. K., Fernandes, D., Silva, A.L., Raimundo, F., & Júnior, R. F. A. (2015). Telmisartan decreases inflammation by modulating TNF- α , IL-10, and RANK/RANKL in a rat model of ulcerative colitis. *Pharmacological Reports*, 67(3), 520-526

H

Hagar, H. H., El Medany, A., El Eter, E., & Arafa, M. (2007). Ameliorative effect of pyrrolidinedithiocarbamate on acetic acid-induced colitis in rats. *European journal of pharmacology*, 554(1), 69-77.

Hagiwara, C., Tanaka, M., & Kudo, H. (2002). Increase in colorectal epithelial apoptotic cells in patients with ulcerative colitis ultimately requiring surgery. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 17(7), 758-764.

Heinecke, J. W., Li, W., Daehnke, H. L., & Goldstein, J. A. (1993). Dityrosine, a specific marker of oxidation, is synthesized by the myeloperoxidase-hydrogen peroxide system of human neutrophils and macrophages. *Journal of Biological Chemistry*, 268(6), 4069-4077.

Hosseini, M. J., Motaghi, E., Ghasemi-Pirbaluti, M., Najafi, A., & Minaiyan, M. (2017). Effect of salbutamol against the experimental acute colitis in rat model. *Comparative Clinical Pathology*, 26(3), 591-598.

Hould, R. (1984). Technique d'histopathologie et de cytologie. Editeurs. Montréal: Décarie ; Paris: Maloine. Edition: Canada, France.

Huang, Y. F., Zhou, J. T., Qu, C., Dou, Y. X., Huang, Q. H., Lin, Z. X., Xian, Y.F., Xie, J.H., Xie, Y.L., Lai, X.P., & Su, Z. R. (2017). Anti-inflammatory effects of Brucea javanica oil emulsion by suppressing NF- κ B activation on dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in mice. *Journal of ethnopharmacology*, 198, 389-398.

J

Jess, T., Rungoe, C., & Peyrin-Biroulet, L. (2012). Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis: a meta-analysis of population-based cohort studies. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 10(6), 639-645.

Jess, T., Simonsen, J., Jørgensen, K. T., Pedersen, B. V., Nielsen, N. M., & Frisch, M. (2012). Decreasing risk of colorectal cancer in patients with inflammatory bowel disease over 30 years. *Gastroenterology*, 143(2), 375-381.

Références bibliographiques

Johansson, M. E., Phillipson, M., Petersson, J., Velcich, A., Holm, L., & Hansson, G. C. (2008). The inner of the two Muc2 mucin-dependent mucus layers in colon is devoid of bacteria. *Proceedings of the national academy of sciences*, 105(39), 15064-15069.

K

Kanazawa, A., Noriyasu, O. T. A., Nakamura, T., & Fujimoto, K. (1998). Dietary supplementation of catechins and α -tocopherol accelerates the healing of trinitrobenzenesulfonic acid-induced ulcerative colitis in rats. *Journal of nutritional science and vitaminology*, 44(6), 769-778.

Kannan, N., & Guruvayoorappan, C. (2013). Protective effect of *Bauhinia tomentosa* on acetic acid induced ulcerative colitis by regulating antioxidant and inflammatory mediators. *International immunopharmacology*, 16(1), 57-66.

Kaser, A., Zeissig, S., & Blumberg, R.S. (2010). Inflammatory bowel disease. *Annual review of immunology*, 28, 573-621.

Kathleen, A., Head, N.D., Julie, S., & Jurenka, M.T. (2003). Inflammatory bowel disease part I: ulcerative colitis—pathophysiology and conventional and alternative treatment options. *Alternative medicine review*, 8(3), 247-283.

Kettle, A. J., & Winterbourn, C. C. (1990). Myeloperoxidase: a key regulator of neutrophil oxidant production. *Redox Report*, 3(1), 3-15.

Khanna, R., & Marshall, J. K. (2017). Sulfasalazine and 5-Aminosalicylates for Ulcerative Colitis In *Crohn's Disease and Ulcerative Colitis* (pp. 389-397). Springer International Publishing.

Kökten, T., Hansmannel F, Melhem, H., & Peyrin-Biroulet, L. (2016). Pathophysiology of inflammatory bowel disease (IBD). *Hegel*, 2(6).

Koutroubakis, I. E., & Vlachonikolis, I. G. (2000). Appendectomy and the development of ulcerative colitis: results of a metaanalysis of published case-control studies. *The American journal of gastroenterology*, 95(1), 171-176.

Kühnau, J. (1976). The flavonoids. A class of semi-essential food components: their role in human nutrition. In *World review of nutrition and dietetics*, 24, 117-191.

Kuriyama, M., Kato, J., Fujimoto, T., Nasu, J., Miyaike, J., Morita, T., Okada, H., Suzuki, S., Shiode, J., Yamamoto, H., & Shiratori, Y. (2006). Risk factors and indications for colectomy in ulcerative colitis patients are different according to patient's clinical background. *Diseases of the colon and rectum*, 49(9), 1307-1315.

L

Références bibliographiques

Lee, K. W., & Lee, H. J. (2006). The roles of polyphenols in cancer chemoprevention. *Biofactors*, 26(2), 105-121.

Lerebours, E., Gower-Rousseau, C., Merle, V., Brazier, F., Debeugny, S., Marti, R., Salomez, J.L., Hellot, M.F., Dupas, J.P., Colombel, J.F., Cortot, A & Benichou, J. (2007). Stressful life events as a risk factor for inflammatory bowel disease on set: a population-based case-control study. *The American journal of gastroenterology*, 102(1), 122-131.

Lerebours, E., Savoye, G., &Guedon, C. (2003). Epidemiology and natural history of chronic inflammatory bowel disease. *Gastroenterologie clinique et biologique*, 27(3), 76-80.

Levy, P. (2008). Hepato-gastro-enterologie. 2ème édition edn (Collégiale des universitaires en hepato-gastro-enterologie).

Loftus, E.V. (2004). Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*, 126(6), 1504-1517.

Louis, E., Van Kemseke, C., LATOUR, P., Belaiche, J., & Reenaers, C. (2012). Genetique et environnement dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Revue Médicale de Liège*, 67(5-6), 298-304.

M

MacDermott, R. P. (2000). Progress in understanding the mechanisms of action of 5-aminosalicylic acid. *The American journal of gastroenterology*, 95(12), 3343.

Maggiori, B., Ferron., Bouhnik., &Panis. (2012). Chirurgie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *EMC Gastroenterologie*, 7, 1-13.

Mahida, Y.R. (2000). The key role of macrophages in the immunopathogenesis of inflammatoryboweldisease. *Inflammatoryboweldiseases*, 6(1), 21-33.

Manach, C., Scalbert, A., Remesy, C. &Morand C. (2006). Consommation et biodisponibilité des polyphénols. Les polyphénols en agroalimentaire. Paris, Lavoisier : pp 361-390.

Manichanh, C., Rigottier-Gois, L., Bonnaud, E., Gloux, K., Pelletier, E., Frangeul, L. R Nalin, Jarrin , C., Chardon, P., Marteau, P., Roca, J., & Dore, J . (2006). Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomics approach. *Gut*, 55(2), 205-211.

Mazzon, E., Muià, C., Paola, R. D., Genovese, T., Menegazzi, M., De Sarro, A., &Cuzzocrea, S. (2005). Green tea polyphenol extract attenuates colon injury induced by experimental colitis. *Free radical research*, 39(9), 1017-1025.

Références bibliographiques

- Mochizuki, M., & Hasegawa, N. (2005).** Protective effect of (-)-epigallocatechin gallate on acute experimental colitis. *Journal of health science*, 51(3), 362-364.
- Mochizuki, M., & Hasegawa, N. (2009).** (-)-epigallocatechin-3-gallate reduces experimental colon injury in rats by regulating macrophage and mast cell. *Phytotherapy Research*, 24(1).
- Modigliani, R. (2000).** Maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin John Libbey Eurotext, Paris. p236.
- Molin, L., & Stendahl, O. (1979).** The effect of sulfasalazine and its active components on human polymorphonuclear leukocyte function in relation to ulcerative colitis. *Journal of Internal Medicine*, 206(1-6), 451-457.
- Molodecky, N. A., Soon, S., Rabi, D. M., Ghali, W. A., Ferris, M., Chernoff, G., Benchimol, E.I., R., Panaccione, R., Ghosh, S., Barkema, H., W & Kaplan, G. G. (2012).** Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*, 142(1), 46-54.
- Monga, J., Aggarwal, V., Suthar, S. K., Nongalleima, K., & Sharma, M. (2014).** Topical (+)-catechine mulsified gel prevents DMBA/TPA-induced squamous cell carcinoma of the skin by modulating antioxidants and inflammatory biomarkers in BALB/c mice. *Food & function*, 5(12), 3197-3207.
- Montbarbon, M. (2013).** Régulation de la réponse inflammatoire intestinale par la fumée de cigarette: caractérisation des mécanismes cellulaires et moléculaires chez la souris (Doctoral dissertation, Université du Droit et de la Santé-Lille II).
- Motaghi, E., Hajhashemi, V., Mahzouni, P., & Minaiyan, M. (2016).** The effect of memantine on trinitrobenzene sulfonic acid-induced ulcerative colitis in mice. *European Journal of Pharmacology*, 793, 28-34.
- Mouzaoui, S., Rahim, I., & Djerdjouri, B. (2012).** Aminoguanidine and curcumin attenuated tumor necrosis factor (TNF)- α -induced oxidative stress, colitis and hepatotoxicity in mice. *International immunopharmacology*, 12(1), 302-311.
- Muthas, D., Reznichenko, A., Balendran, C. A., Böttcher, G., Clausen, I. G., KärmanMårdh, C., Ottosson, T., Uddin, M., MacDonald, T.T., Danese, S., & Berner Hansen, M. (2016).** Neutrophils in ulcerative colitis: A review of selected biomarkers and their potential therapeutic implications. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 52(2), 125-135.

N

- Nagib, M. M., Tadros, M. G., ElSayed, M. I., & Khalifa, A. E. (2013).** Anti-inflammatory and anti-oxidant activities of olmesartanmedoxomil ameliorate experimental colitis in rats. *Toxicology and applied pharmacology*, 271(1), 106-113.

Références bibliographiques

Najafi, A., Motaghi, E., Hosseini, M. J., & Ghasemi-Pirbaluti, M. (2016). The effect of sodium valproate on acetic acid-induced colitis in rats. *Inflammopharmacology*, 1-9.

Nakhai, L. A., Mohammadirad, A., Yasa, N., Minaie, B., Nikfar, S., Ghazanfari, G., Mohammad Jafar Zamani, Dehghan, G., Jamshidi, H., Boushehri, V.S., Khorasani, R & Khorasani, R. (2007). Benefits of *Zataria multiflora* Boiss in experimental model of mouse inflammatory bowel disease. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 4(1), 43-50.

Nancey, S., Hacini, F., Durand, P. Y., Milhau, N., Kaiserlian, D., & Flourié, B. (2008). Apport des modèles animaux d'inflammation intestinale dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*, 15(1), 33-41.

Norton, C., Dibley, L.B., & Bassett, P. (2013). Faecal incontinence in inflammatory bowel disease: associations and effect on quality of life. *Journal CrohnsColitis*, 7, 302-11.

O

Oliveira, S. H. P. D., Canetti, C., Ribeiro, R. A., & Cunha, F. Q. (2008). Neutrophil migration induced by IL-1 β depend upon LTB₄ released by macrophages and upon TNF- α and IL-1 β released by mast cells. *Inflammation*, 31(1), 36-46.

Oz, H. S., Chen, T. S., McClain, C. J., & de Villiers, W. J. (2005). Antioxidants as novel therapy in a murine model of colitis. *The Journal of nutritional biochemistry*, 16(5), 297-304.

P

Paiva, L. A. F., Gurgel, L. A., Silva, R. M., Tomé, A. R., Gramosa, N. V., Silveira, E. R., Santos, F.A., & Rao, V. S. N. (2003). Anti-inflammatory effect of kaurenoic acid, a diterpene from *Copaifera langsdorffii* on acetic acid-induced colitis in rats. *Vascular pharmacology*, 39(6), 303-307.

Palla, A. H., Iqbal, N. T., Minhas, K., & Gilani, A. H. (2016). Flaxseed extract exhibits mucosal protective effect in acetic acid induced colitis in mice by modulating cytokines, antioxidant and antiinflammatory mechanisms. *International immunopharmacology*, 38, 153-166.

Pan, M. H., Chiou, Y. S., Wang, Y. J., Ho, C. T., & Lin, J. K. (2011). Multistage carcinogenesis process as molecular targets in cancer chemoprevention by epicatechin-3-gallate. *Food & function*, 2(2), 101-110.

Panaccione, R., Ghosh, S., Middleton, S., Márquez, J. R., Scott, B. B., Flint, L., Hubert, J.F., Hoogstraten, V., Chen, V.C., Zheng, H., Daanese, S., & Rutgeerts, P. (2014). Combination therapy with infliximab and azathioprine is superior to monotherapy with either agent in ulcerative colitis. *Gastroenterology*, 146(2), 392-400.

Références bibliographiques

Powell-Tuck, J., & Hennessy, E. M. (2003). A comparison of mid upper arm circumference, body mass index and weight loss as indices of undernutrition in acutely hospitalized patients. *Clinical Nutrition*, 22(3), 307-312.

Prabhu, V., & Guruvayoorappan, C. (2014). Protective effect of marine mangrove *Rhizophora apiculata* on acetic acid induced experimental colitis by regulating anti-oxidant enzymes, inflammatory mediators and nuclear factor-kappa B subunits. *International immunopharmacology*, 18(1), 124-134.

Prakash, T., Oshima, K., Morita, H., Fukuda, S., Imaoka, A., Kumar, N., Sharma, V.K., Kim, S.W., Takahashi, M., Saitou, N., & Taylor, T.D. (2011). Complete genome sequences of rat and mouse segmented filamentous bacteria, a potent inducer of th17 cell differentiation. *Cell Host Microbe*, 15; 10(3), 273-84.

R

Ran, Z. H., Chen, C., & Xiao, S. D. (2008). Epigallocatechin-3-gallate ameliorates rats colitis induced by acetic acid. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 62(3), 189-196.

Rasenack, J. (2010). Practice manual, inflammatory bowel disease. Falk Pharma.GMBH, 10 th edition. p8-p9.

Reimann, H. J., Lorenz, W., Fischer, M., Frölich, R., Meyer, H. J., & Schmal, A. (1977). Histamine and acute haemorrhagic lesions in rat gastric mucosa: prevention of stress ulcer formation by (+)-catechin, an inhibitor of specific histidine decarboxylase in vitro. *Agents and Actions*, 7(1), 69-73.

Reinacher-Schick, A., Seidensticker, F., Petrasch, S., Reiser, M., Philippou, S., Theegarten, D., & Schmiegel, W. (2000). Mesalazine changes apoptosis and proliferation in normal mucosa of patients with sporadic polyps of the large bowel. *Endoscopy*, 32(03), 245-254.

Richter, G. (1993). Composés phénoliques in Métabolisme des végétaux: physiologie et biochimie. Edition Presse polytechnique et universitaire romande, pp317-339.

Roda, G., Sartini, A., Zambon, E., Calafiore, A., Marocchi, M., Caponi, A., Belluzzi, A., & Roda, E. (2010). Intestinal epithelial cells in inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*, 16(34), 4264-71.

Rodriguez-Palacios, A., & Cominelli, F. (2015). Stereomicroscopy and 3D-target myeloperoxidase intestinal phenotyping following a fecal flora homogenization protocol. *Protocol Exchange*.

Références bibliographiques

Rowe W.A., Lichtenstein G.R. (2012). Inflammatory bowel diseases.

Rubin, D. T., & Hanauer, S. B. (2000). Smoking and inflammatory bowel disease. *European journal of gastroenterology & hepatology*, 12(8), 855-862.

Rubio, C. A., Johansson, C., & Kock, Y. (1982). A quantitative method of estimating inflammation in the rectal mucosa. III. Chronic ulcerative colitis. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 17(8), 1083-1087.

Rutgeerts, P., Sandborn, W. J., Feagan, B. G., Reinisch, W., Olson, A., Johanns, J., Travers, S., Rachmilewitz, Z.D., Hanauer, S.B., Lichtenstein, C.R., DeVilliers W.J.S., Present, D., Sando, B.EE., & de Villiers, W. J. (2005). Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *New England Journal of Medicine*, 353(23), 2462-2476.

S

Safarpour, A. R., Kaviyani, F., Sepehrimanesh, M., Ahmadi, N., Hosseinabadi, O. K., Tanideh, N., & Showraki, N. (2015). Antioxidant and anti-inflammatory effects of gel and aqueous extract of melilotus officinalis L. In induced ulcerative colitis: A rattus norvegicus model. *Annals of Colorectal Research*, 3(2).

Saito, M., Hosoyama, H., Ariga, T., Kataoka, S., & Yamaji, N. (1998). Antiulcer activity of grape seed extract and procyanidins. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 46(4), 1460-1464.

Sakthivel, K. M., & Guruvayoorappan, C. (2013). Amentoflavone inhibits iNOS, COX-2 expression and modulates cytokine profile, NF-κB signal transduction pathways in rats with ulcerative colitis. *International immunopharmacology*, 17(3), 907-916.

Sakthivel, K. M., & Guruvayoorappan, C. (2014). Modulating effect of Biophytum sensitivum extract on rats with acetic acid-induced ulcerative colitis. *Pharmaceutical biology*, 52(12), 1570-1580.

Sandoval, M., Liu, X., Mannick, E.E., Clark, D.A., & Miller, M.J. (1997). Peroxynitrite-induced apoptosis in human intestinal epithelial cells is attenuated by mesalamine. *Gastroenterology*, 113, 1480-1488.

Sarni-Manchado, P., Cheynier, V. (Eds.). (2006). *Les polyphénols en agroalimentaire*. Techniques & documentation.

Sartor, R. B. (1994). Cytokines in intestinal inflammation: pathophysiological and clinical considerations. *Gastroenterology*, 106(2), 533-539.

Références bibliographiques

- Sato, K., Kanazawa, A., Noriyasu, O. T. A., Nakamura, T., & Fujimoto, K. (1998).** Dietary supplementation of catechins and α -tocopherol accelerates the healing of trinitrobenzene sulfonic acid-induced ulcerative colitis in rats. *Journal of nutritional science and vitaminology*, 44(6), 769-778.
- Satoh, K., Sakamoto, Y., Ogata, A., Nagai, F., Mikuriya, H., Numazawa, M., Yamada, K., & Aoki, N. (2002).** Inhibition of aromatase activity by green tea extract catechins and their endocrinological effects of oral administration in rats. *Food and Chemical Toxicology*, 40(7), 925-933.
- Scalbert, A., & Williamson, G. (2000).** Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *The Journal of nutrition*, 130(8), 2073S-2085S.
- Schreiber, S., Rosenstiel, P., Albrecht, M., Hampe, J., & Krawczak, M. (2005).** Genetics of Crohn disease, an archetypal inflammatory barrier disease. *Nature Reviews Genetics*, 6(5), 376-388.
- Schulzke, J. D., Bojarski, C., Zeissig, S., Heller, F., Gitter, A. H., & Fromm, M. (2006).** Disrupted barrier function through epithelial cell apoptosis. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1072(1), 288-299.
- Sen, A., Yuksel, M., Bulut, G., Bitis, L., Ercan, F., Ozyilmaz-Yay, N., Akbulut, O., Cobanoglu, H., & Sener, G. (2016).** Therapeutic Potential of Myrtus communis Subsp. communis Extract Against Acetic ACID-Induced Colonic Inflammation in Rats. *Journal of Food Biochemistry*.
- Sharon, P., & Stenson, W. F. (1985).** Metabolism of arachidonic acid in acetic acid colitis in rats: similarity to human inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 88(1), 55-63.
- Shiratora, Y., Aoki, S., Takada, H., Kiriya, H., Ohto, K., Hai, K., Traoka, H., Matano, S., Matsumoto, K., & Kamii, K. (1989).** Oxygen-derived free radical generating capacity of polymorphonuclear cells in patients with ulcerative colitis. *Digestion*, 44(3), 163-171.
- Shivananda, S., Lennard-Jones, J., Logan, R., Fear, N., Price, A., Carpenter, L., & Van Blankenstein, M. (1996).** Incidence of inflammatory bowel disease across Europe: is there a difference between north and south? Results of the European Collaborative Study on Inflammatory Bowel Disease (EC-IBD). *Gut*, 39(5), 690-697.
- Strober, W., Fuss, I., & Mannon, P. (2007).** The fundamental basis of inflammatory bowel disease. *The Journal of clinical investigation*, 117(3), 514-521.
- Suematsu, M., Suzuki, M., Kitahara, T., Miura, S., Suzuki, K., Hibi, T., Watanabe, M., Nagata, H., Asakura, H., & Tsuchiya, M. (1987).** Increased respiratory burst of

Références bibliographiques

leukocytes in inflammatory bowel diseases--the analysis of free radical generation by using chemiluminescence probe. *Journal of clinical & laboratory immunology*, 24(3), 125-128.

Sutherland, E. R., Goleva, E., Jackson, L. P., Stevens, A. D., & Leung, D. Y. (2010). Vitamin D levels, lung function, and steroid response in adult asthma. *American journal of respiratory and critical care medicine*, 181(7), 699-704.

Szumlowicz, U. M., & Hull, T. L. (2011). Colonic physiology. In *The ASCRS Manual of Colon and Rectal Surgery* (pp. 27-48). Springer New York.

T

Thippeswamy, B. S., Mahendran, S., Biradar, M. I., Raj, P., Srivastava, K., Badami, S., & Veerapur, V. P. (2011). Protective effect of embelin against acetic acid induced ulcerative colitis in rats. *European journal of pharmacology*, 654(1), 100-105.

Timmer, A., McDonald, J. W., Tsoulis, D. J., & MacDonald, J. K. (2012). Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *The Cochrane Library*.

Topcu-Tarladacalisir, Y., Akpolat, M., Uz, Y. H., Kizilay, G., Sapmaz-Metin, M., Cerkezkayabekir, A., & Omurlu, I. K. (2013). Effects of Curcumin on Apoptosis and Oxidoinflammatory Regulation in a Rat Model of Acetic Acid-Induced Colitis: The Roles of c-Jun N-Terminal Kinase and p38 Mitogen-Activated Protein Kinase. *Journal of medicinal food*, 16(4), 296-305.

V

Vochyánová, Z., Bartošová, L., Bujdáková, V., Fictum, P., Husník, R., Suchý, P., Smejkal, K., & Hošek, J. (2015). Diplacone and mimulone ameliorate dextran sulfate sodium-induced colitis in rats. *Fitoterapia*, 101, 201-207.

W

Weill, J.P., Weill-Bousson, M. (1993). La maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique.

X

Xavier, R. J., & Podolsky, D. K. (2007). Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, 448(7152), 427-434.

Xie, H., & He, S. H. (2005). Roles of histamine and its receptors in allergic and inflammatory bowel diseases. *World J Gastroenterol*, 11(19), 2851-2857.

Y

Références bibliographiques

Yang, C. S., Landau, J. M., Huang, M. T., & Newmark, H. L. (2001). Inhibition of carcinogenesis by dietary polyphenolic compounds. *Annual review of nutrition*, 21(1), 381-406.

Sites web

<http://droualb.faculty.mjc.edu/Lecture%20Notes/Unit%206/Spring%2006%20Digestive%20system%20with%20figures.htm>.

<http://hydrotherapie-du-colon-en-provence.fr/le-role-de-lintestin/>

Résumé :

La Catéchine, un composé de la famille des flavonoïdes, a fait l'objet d'études cliniques sur une gamme de maladies. Dans le but d'évaluer le potentiel préventif de ce composé naturel vis-à-vis la RCUH induite in-vivo par l'acide acétique à 3%, trois paramètres ont été réalisés à savoir une analyse macroscopique qui s'intéresse aux modifications associées au degré de sévérité des ulcérations par l'indice du score, une examination microscopique par une étude histologique et un dosage enzymatique de la Myéloperoxydase. L'effet de la Catéchine a été comparé à un médicament anti-inflammatoire de référence, la Sulfasalazine. Les résultats obtenus par les différents tests ont décelé une réduction significative de l'inflammation colorectale voir les changements physiologiques, les modifications phénotypiques associé au score macroscopique ($5,33\pm 0,15$), les modifications histologiques, les signes inflammatoires et le taux de la MPO ($40,53\pm 6,22U/g$). Ces résultats laissent suggérer que l'effet protecteur de la Catéchine contre la RCUH induite par l'acide acétique, pourrait être associé au pouvoir anti-inflammatoire et antioxydant de ce flavonoïde. Ces résultats confirment l'utilité de la Catéchine comme une source substitutive de nombreux anti-inflammatoires à effets secondaires.

Mots clés : Catéchine, RCUH, acide acétique, Myéloperoxydase, inflammation.

Abstract:

Catechin, part of the chemical family of flavonoids, has been the subject of clinical studies on a range of diseases. In order to assess the preventive potential of this natural compound against acetic acid-induced ulcerative colitis in-vivo, three parameters were evaluated. A macroscopic analysis that deals with the changes associated with the severity of the ulcerations, using the scoring method, a microscopic examination using a histological study and finally, an enzymatic assay of Myeloperoxidase. The effect of Catechin was compared to the sulfasalazine, an anti-inflammatory medicine.

The results obtained by the various tests revealed a significant reduction of the colorectal inflammation, including physiological changes, phenotypic changes associated with the macroscopic score (5.33 ± 0.15), histological changes, the inflammatory signs and the rate of the Myeloperoxidase ($40,53\pm 6,22U/g$). These results suggest that the protective effect of the Catechin against the acetic acid-induced colitis could be associated with the anti-inflammatory and antioxidant power of this flavonoid. These results confirm the usefulness of the Catechin as the substitute source of numerous anti-inflammatory drugs with side effects.

Key words: Catechin, UC, acetic acid, Myeloperoxidase, inflammation.

الملخص:

الكاتشين , مركب من عائلة الفلافونويد , كانت موضوع العديد من الدراسات الطبية على مجموعة واسعة من الأمراض. من أجل تقييم القدرة الوقائية لهذا المركب الطبيعي على الالتهابات القولونية الناتجة عن حمض الاستيك 3%. ثلاثة معايير اخذت بعين الاعتبار و المتركزة على التحليل العيني الذي يرتكز على التغيرات العينية المرتبطة بدرجة التقرح, الفحص المجهرى للأنسجة و الفحص الأنزيمي للميلوبيروكسيداز. تمت مقارنة تأثير الكاتشين مع مركب مضاد للالتهابات, السولفازالازين. كشفت نتائج الاختبارات المختلفة انخفاض معتبر في التهاب القولون و المستقيم و ذلك بانخفاض التغيرات الفسيولوجية و العينية المرتبطة بالمؤشر ($5,33\pm 0,15$) إضافة إلى التغيرات النسيجية و علامات الالتهاب و معدلات الأنزيم ($40,53\pm 6,22$). تشير هذه النتائج إلى أن التأثير الوقائي للكاتشين ضد التهاب القولون القرعي الناجم عن حمض الاستيك يمكن أن تترافق مع القدرة المضادة للالتهابات والمضادة للأكسدة للمركب. هذه النتائج تؤكد فائدة الكاتشين كمصدر استبدال للعديد من مضادات الالتهاب ذات الآثار الجانبية.

الكلمات المفتاحية: الكاتشين, قرحة المعدة, حمض الاستيك, ميلوبيروكسيداز, الالتهاب.