

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

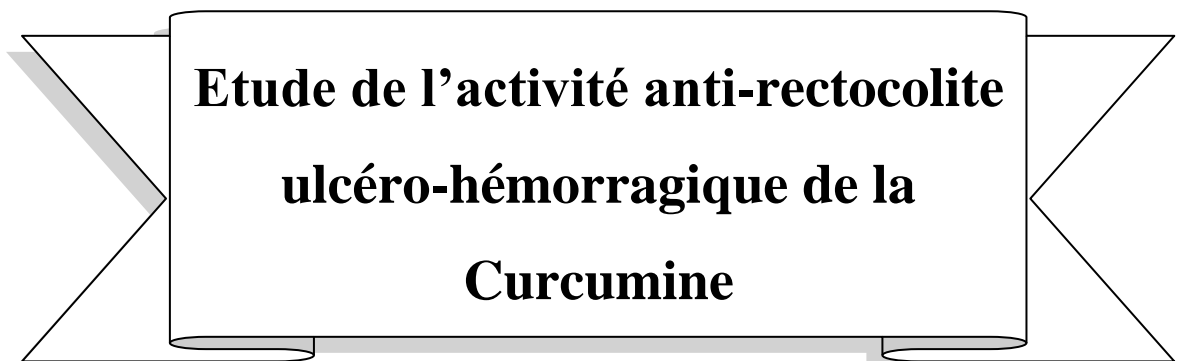


Réf :.....

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

MASTER

Thème



**Etude de l'activité anti-rectocolite
ulcéro-hémorragique de la
Curcumine**

Présenté par : **KERTOUS Syla & KRIMI Leila**

Soutenu en : **22 Juin 2017**

Devant le jury composé de :

Mr	BOUADAM S.	MAA	Président
Mme	KASMI S.	MAB	Encadreur
Mme	KHEYAR-KRAWCHE N.	MAA	Examinatrice

Année universitaire : 2016 / 2017

Remerciements

Louange à Dieu le Tout Puissant de nous avoir donné le courage et la patience de réaliser ce travail.

Nos sincères considérations et remerciements aux membres du jury :

Mr BOUADAM S. pour nous avoir fait l'honneur de présider ce jury

Mme KHEYAR-KIRAWACHE N. d'avoir accepté de faire partie du jury et de donner de son temps pour examiner ce travail

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude et nos sincères remerciements à notre promotrice Mme KASMI S. Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.

Nous tenons aussi à remercier vivement Pr. ATMANI D. pour nous avoir accueillies dans son laboratoire de génétique.

Nos sincères remerciements vont aussi au personnel de laboratoire pour leurs gentilleses et leurs soutiens notamment : Mme RAHMANI, Melle AYOUNI, Mme DEBBACHE, Mlle CHAHER, FARAH et particulièrement ASMA pour sa précieuse aide.

Notre plus vive considération va également à Melle Ait Ali Dj. Chef du Département de Biologie Physico-chimique et à tous nos enseignants qui nous en former tout au long de notre parcours universitaire.

Nous tenons à remercier également le Doyen de la faculté de Médecine et Dr GHIDOUCHE, directeur du laboratoire d'Anatomie et de Cytologie Pathologique au niveau de l'université A. MIRA-Aboudaw sans oublier nos remerciements aux techniciennes HAKIMA, LYNDIA et LOUISA.

Nos sincères remerciements s'adressent également au Dr MELOUI Z. la propriétaire du laboratoire d'Anatomie et de Cytologie Pathologique au niveau d'Arkhou.

Leila et Sylvia.

Dédicace

J'ai le plaisir de dédier ce modeste travail en signe de respect et de reconnaissance :

A ma chère mère pour son amour, son soutien, son encouragement et pour tous ce qu'elle m'a apporté de belles choses au cours de ma vie. Que Dieu vous protège.

*A la mémoire de mon père avec lequel je n'aurais pas le plaisir de partager cet événement, mais qui est et qui demeurera dans mon cœur à tous jamais.
Que Dieu l'accueille en son vaste paradis.*

A la mémoire de mes grands-parents. Que Dieu les accueille en son vaste paradis.

A mes chers frères : Abd-Elwahab, Fares et Fahim. A mes adorables sœurs : Zineb, Wahiba, Betitra et Radia. Votre présence m'est indispensable, je vous souhaite beaucoup de bonheurs et de succès.

A mon grand frère Abd-Elwahab plus particulièrement qui a été plus qu'un frère. Votre amour et votre soutien intarissables m'aident chaque jour. Que Dieu vous protège.

A ma belle-sœur Lamia celle qui a rendu notre famille plus proche et plus aimé sans oublier mes nièces et mes neveux,

A mes grands-parents, que Dieu vous accorde une longue vie.

*A ma chère et adorable cousine OURABAH Asma, pour sa présence à mes côtés, son soutien quotidien et sa compréhension, ainsi que toute sa famille.
Je ne vous remercierai jamais assez. Que Dieu vous procure bonheur et réussite.*

A mes tantes, oncles, cousins, cousines ainsi toute la grande famille.

A ma super et adorable binôme Sylia ainsi que sa famille.

A mes chers amies tout à son nom, merci pour votre présence et votre amitié.

A tous le personnel du laboratoire de génétique Profs, étudiants et doctorants et à tous les profs qui m'ont enseignés durant tout mon parcours scolaire.

A tous les étudiants de la promotion Biochimie physiopathologique qui ont été comme ma deuxième famille.

Leila

Dédicace

A l'aide d'Allah, le tout puissant, j'ai pu réaliser ce travail que j'ai le grand plaisir de dédier :

A ma grande mère, une très grande pensée à elle. Que Dieu l'accueille en son vaste paradis

A mes très chers parents, aucune dédicace ne saurait exprimer la reconnaissance, l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Je vous remercie pour tous vos efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.

Vous représentez pour moi le symbole de la bonté et la source de tendresse, vous êtes les êtres les plus chers à mon cœur. Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accorde santé, longue vie et bonheur.

A mes très chers frères YACINE et KOCEILA et à ma très chère sœur NUMIDIA que j'aime beaucoup, je vous souhaite beaucoup de bonheur et de succès.

A mes deux grands-pères et ma grand-mère, que dieu vous accorde santé et longue vie.

A mes oncles, tantes, cousins et cousines spécialement ma tante DJAMILA.

A mon fiancé MALEK qui m'a soutenu et encouragé pour munir à terme ce travail.

A mes beaux-parents et ma belle-sœur pour leurs soutiens et leurs encouragements.

*A tous les profs qui m'ont enseigné depuis le premier palier jusqu'à ce niveau
Particulièrement Melle AYOUNI, qui m'as beaucoup marquée.*

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

*A mes amies : Yamina, Diana, Merieme, Houda, Aida, Narimane, Chabha, Lynda et
Katia*

*A toute la promotion Biochimie physiopathologique et à tout le personnel du laboratoire
de Génétique.*

*Enfin, à tous ceux qui ont contribués, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail
trouvant ici l'expression de ma profonde gratitude. Et, merci à tous ceux que j'ai oublié,
qu'ils m'en excusent...*

Sylia

SOMMAIRE

Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction	1
Chapitre I : Revue bibliographique.	
I.1- Le côlon	2
I.2- La rectocolite ulcéro-hémorragique	2
I.2.1- Définition	2
I.2.2- Les différents types de la RCUH	3
I.2.3- Épidémiologie	4
I.2.4-Étiologie et pathogénie.....	4
I.2.5- Symptômes et complications.....	8
I.2.5.1- Symptômes	8
I.2.5.2- Manifestations extra-intestinales.....	9
I.2.5.3- Complications aiguës de la RCUH	9
I.2.6- Diagnostic	9
I.2.7- Approches thérapeutiques	10
I.3- Les polyphénols	11
I.3.1- Généralités sur les polyphénols.....	11
I.3.2- Structure des polyphénols	11
I.3.3- Classification des polyphénols	12
I.3.4- Métabolisation des polyphénols dans le corps humain	13
I.3.5- Rôle des polyphénols	13
Chapitre II : Matériel et Méthodes	
II.1- Matériel.....	14
II.1.1- Le Curcumin	14
II.1.2- Matériel animal et condition d'élevage.....	14
II.1.3- Appareillages et produits chimiques	15
II.2- Méthodes	16
II.2.1- Evaluation de l'effet préventif du Curcumin sur la RCUH	16
II.2.1.1- Induction de la RCUH	16
II.2.1.2- Analyse macroscopique (Le score macroscopique).....	17
II.2.1.3- Analyse biochimique	18

II.2.1.4- Etude microscopique (coupes anatomo-pathologiques)	19
II.2.2- Analyse statistique	22

Chapitre III : Résultats et discussion

III.1- Effet de l'induction de la RCUH par l'acide acétique	23
III.2- Evaluation macroscopique de l'effet du Curcumin sur la RCUH induite par l'acide acétique.....	25
III.3- Effet du Curcumin sur l'activité de la Myéloperoxydase (MPO)	28
III.4- Analyse microscopique de l'action du Curcumin sur la RCUH induite par l'acide acétique.....	31
Conclusion et perspectives	37
Références bibliographiques.....	38
Glossaire.	

Liste des abréviations

CAT : Catalase.

Cellule NK : Cellules tueuses naturelles.

CMC : Carboxyméthyl cellulose

COX : Cyclo-oxygénase.

GPx : Glutathion peroxydase.

GSH : Glutathion réduit.

GSSG : Glutathion disulfure.

H₂O : Eau.

H₂O₂ : Peroxyde d'hydrogène.

HLA DR2 : Human leukocyte antigen.

HOCl : Acide hypochloreux.

ICAM-1 : Intercellular adhesion molecule-1.

IFN- γ : Interferon gamma.

IgA : Immunoglobuline A.

I κ B : Inhibitor of NF-KB.

I κ k : Inhibitor of κ B kinase.

I κ k β : I κ B kinase β .

I κ k α : I κ B kinase α .

IL : Interleukine.

IL-1 β : Interleukine 1 bêta.

LPS : Lipopolysaccharides.

MICI : Maladies inflammatoires chroniques intestinales.

MPO : Myéloperoxydase.

NEMO : NF- κ B essential modulator.

NF- κ B RE : Élément de réponse à NF κ B.

NF- κ B : Nuclear factor for the kappa chain of B cells.

NO : Oxyde nitrique.

NOSi : Oxyde nitrique synthase inductible.

O₂⁻ : Superoxyde.

OH[•] : Radical hydroxyle.

ONOO[•] : Peroxynitrite.

P50/65 : Proteine de NF-KB.

PMN : Polymorphonucléaires neutrophiles.

PRR : Les récepteurs de l'immunité innée.

PSC : Cholangite sclérosante primaire.

SOD : Superoxyde dismutase.

Teff : Cellule T effectrice.

Th2 : T helper 2.

TNF- α : Tumor necrosis factor- α .

Treg : Cellule T régulatrice.

VACAM-1 : Vascular cell adhesion molecule-1.

Liste des figures

Figure	Titre	Page
1	Gros intestin.	2
2	Manifestations physiopathologiques de la RCUH	3
3	Différents types de la RCUH.	4
4	Vue d'ensemble du système immunitaire intestinale dans l'état sain et dans l'état de RCUH.	6
5	Voie NF-kB.	7
6	Production d'espèces réactives de l'oxygène au cours de l'inflammation intestinale.	8
7	Organigramme des soins des patients atteints de la RCUH.	10
8	Structure du noyau phénol.	12
9	Curcumine.	14
10	Elevage des souris albinos au niveau du laboratoire d'expérimentation animale.	15
11	Voie d'administration intra-gastrique.	16
12	Induction de RCUH par voie rectale.	17
13	Détermination du score macroscopique.	17
14	Ecrasement et homogénéisation du côlon.	18
15	Méthode du dosage de la Myéloperoxydase.	19
16	Etapas de réalisation de coupes histologiques du côlon.	21
17	Comportement des souris après induction de la RCUH.	24
18	Morphologie des côlons de chaque lot, observés sous loupe.	25
19	Effect de la Curcumine sur le score macroscopique au cours de la RCUH.	26
20	Effet de la Curcumine sur l'activité de MPO au cours de la RCUH.	29

21	Observation microscopique d'une coupe longitudinale de section de côlon du lot témoin (CMC 100mg/ kg).	31
22	Observation microscopique des principales manifestations physiopathologiques chez le lot négatif (CMC 100mg/ kg + RCUH).	32
23	Observation microscopique de la structure colique chez le lot positif (Sulfasalazine 100 mg/kg + RCUH).	33
24	Observation microscopique de la structure colique du lot essai (Curcumin 10 mg/kg + RCUH).	34

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
I	Les caractéristiques cliniques et pathologiques de MC et RCUH.	3
II	Classification des polyphénols	12
III	Les différents appareils et produits chimiques utilisés	15

Introduction

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) sont devenues aujourd'hui un problème majeur de santé publique, du fait de l'augmentation importante de leurs prévalences, de leurs influences sur la qualité de vie des malades et du coût de leurs prises en charge médicale **(Vinod Prabhu et Guruvayoorappan, 2013)**.

Ce groupe de maladie correspond à deux grandes affections : La maladie de Crohn (MC) et la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH) .Ces deux entités regroupent des évolutions pathologiques très variables, qui sont diagnostiquées sur la base d'observations cliniques, radiologiques et endoscopiques **(Charles et al., 2009)**.

La RCUH est parmi les maladies les plus prévalentes, elle affecte de façon continue le rectum et le côlon. Son origine est encore imparfaitement connue, mais probablement multifactorielle, résultant d'une interaction entre les facteurs génétiques et environnementaux survenant chez des patients génétiquement prédisposés **(Xu et al., 2014)**. A l'heure actuelle, il n'existe pas de thérapie efficace pour guérir cette maladie, mais plusieurs médicaments (Anti-inflammatoires, Immunosuppresseurs et Antibiotiques) sont utilisés dans le but de calmer la réaction inflammatoire et de traiter les principaux symptômes **(Botoman et Bonner, 1998)**.

Les effets indésirables de ce traitement médicamenteux sont nombreux ; Ils risquent d'induire des infections, des lymphomes et des cancers cutanés, ce qui limite leurs usage à long terme **(Peyrin-Biroulet et al., 2011)**.

Il a été démontré qu'un grand nombre de plantes médicinales, y compris leurs métabolites secondaires, possèdent des effets bénéfiques sur la santé de l'Homme **(Crozier et al., 2009)**. C'est pour cela que plusieurs recherches ont été lancées dans le but d'investiguer de nouvelles thérapies anti-RCUH de sources naturelles. Parmi ces dernières figure la Curcumine ; qui est un polyphénole possédant une large gamme d'activités pharmacologiques et biologiques importantes **(Aggarwal et al., 2003)**. Ses effets antioxydants, anti-cancérogènes et anti-inflammatoires ont été évalués dans divers systèmes *in vitro* et *in vivo* **(Park et al., 2007)**.

L'objectif de ce travail est d'évaluer *in vivo* l'effet protecteur de la Curcumine sur la RCUH qui est induite par l'acide acétique. Cette évaluation est basée sur la mesure de l'activité de la Myéloperoxydase (MPO) ainsi que l'examen de l'aspect macroscopique et microscopique des côlons.

Revue
Bibliographique

I.1- Le côlon

Le côlon, ou gros intestin, est une structure assez uniforme, comprenant le caecum, le côlon ascendant, le côlon transverse, le côlon descendant, le côlon sigmoïde et le rectum (**Figure 1a**). La paroi colique est constituée d'une muqueuse (épithélium et membrane basale), d'une sous muqueuse, d'une musculuse et d'une séreuse (**Ellis et Mahadevan, 2014**) (**Figure 1b**).

Les majeures fonctions du gros intestin sont : La motricité qui permet le brassage, l'avancée, puis le stockage des matières ; l'absorption d'eau et d'éléments nutritifs ; la défense contre les agressions chimiques et mécaniques par la sécrétion de mucus, et un rôle de digestion notamment la cellulose (**Ellis et Mahadevan, 2014**).

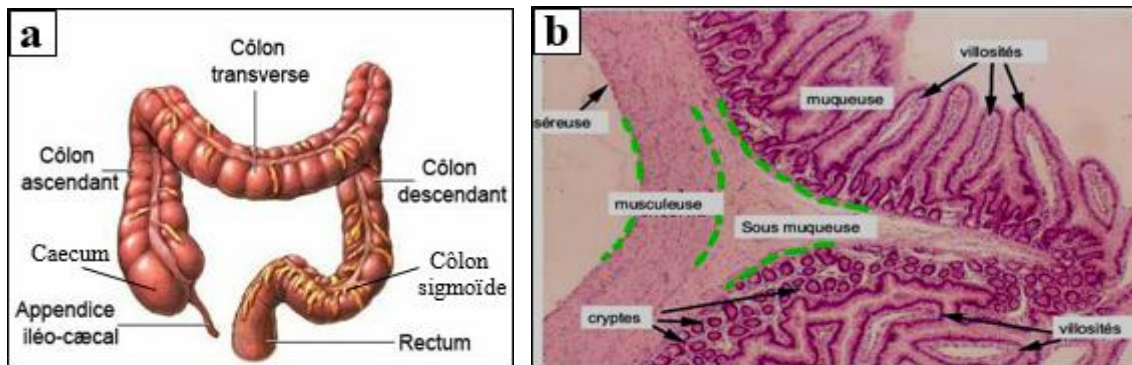


Figure 1 : Le gros intestin

(a) : Vue antérieure du gros intestin, avec ces principaux segments (**D'après Tortora et Derrichson, 2009**).

(b) : Coupe histologique longitudinale d'un côlon sain (**Anonyme 1**).

La perte d'homéostasie des tissus colique engendre le début de diverses maladies notamment la rectocolite ulcéro-hémorragique (**Topcu-Tarladacalisir et al., 2013**).

I.2- La rectocolite ulcéro-hémorragique

I.2.1- Définition

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) regroupent deux pathologies, la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH) (**Kugathasan et al., 2003**). Cette dernière est caractérisée par une inflammation continue de la muqueuse rectocolique s'étendant du rectum jusqu'à la partie proximale du côlon, sans intervalle de la muqueuse saine (**Figure 2a**).

Son évolution se fait le plus souvent par poussées séparées de périodes de rémissions plus ou moins longues, la guérison spontanée est considérée comme exceptionnelle (Torres et al., 2012).

Au début de la maladie, la muqueuse est turgescente et présente de nombreuses petites ulcérations sanglantes (Buisson et al., 2012). Lors de la cicatrisation de ces ulcères, des îlots de muqueuse peuvent former des pseudo-polypes (Figure 2b). L'inflammation chronique entraîne une fibrose de la sous-muqueuse avec une disparition des haustrations et un raccourcissement du côlon (Magro et al., 2013).

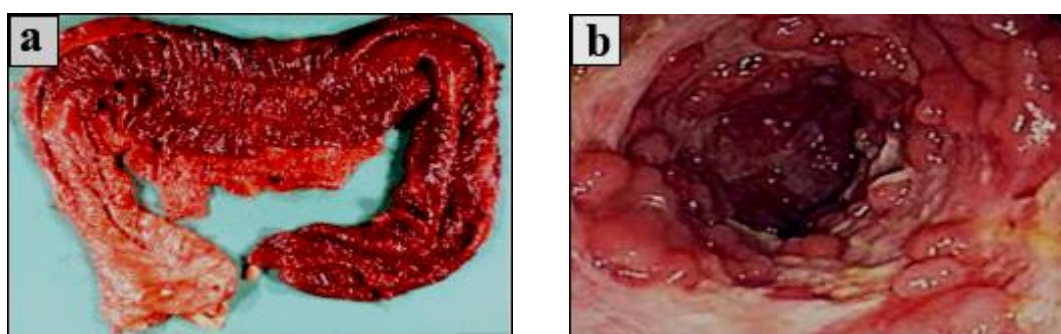


Figure 2 : Manifestations physiopathologiques de la RCUH.

(a) Zone colique atteinte de la RCUH ; (b) Pseudo-polypes au cours de la RCUH (Balian et al., 2004).

La maladie de Crohn est dite « cousine » de la RCUH, elle peut affecter l'ensemble du tractus gastro-intestinal, de la bouche à l'anus. Ces deux affections se différencient par quelques caractéristiques (Louvet, 2010), résumées dans le tableau suivant (Tableau I).

Tableau I : Les caractéristiques cliniques et pathologiques de MC et RCUH (Louvet, 2010).

Critères	Rectocolite ulcéro-hémorragique	Maladie de Crohn
Histologiques et Endoscopiques	- Atteinte rectale constante. - Inflammation de muqueuse. - Lésions sans intervalle de muqueuse saine.	- Atteinte rectale (50%). - Inflammation transmurale. - Intervalles de muqueuse saine.

I.2.2- Les différents types de la RCUH

L'atteinte digestive au cours de la RCUH est une atteinte systématique du rectum associée ou non à une extension au reste du côlon, faisant distinguer différentes formes (Satsangi et al., 2006) (Figure 3).

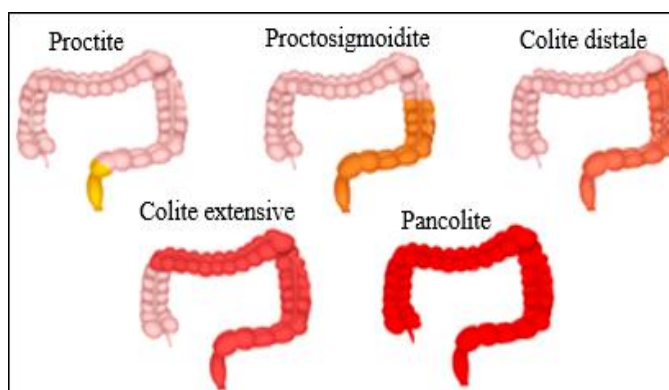


Figure 3 : Les différents types de la RCUH (Adapté de Silverberg *et al.*, 2005 ; Satsangi *et al.*, 2006).

I.2.3- Épidémiologie

L'incidence et la prévalence de la RCUH sont très variables en fonction de la localisation géographique, l'âge et le sexe (Buisson *et al.*, 2012), d'où l'incidence annuelle de cette maladie est élevée en Amérique du Nord et en Europe, plus faible en Asie et au Moyen- Orient et basse en Amérique du sud ainsi que l'Afrique du nord (qui commence à prendre de l'ampleur) (Molodecky *et al.*, 2012).

Cette affection touche préférentiellement les individus entre 20 et 29 ans et des fois même aux alentours de 60 ans avec une légère prédominance masculine (Molodecky *et al.*, 2012).

I.2.4-Étiologie et pathogénie

La RCUH est définie comme une maladie dont l'étiologie est imparfaitement connue, mais plusieurs facteurs semblent être impliqués dans son apparition (Buisson *et al.*, 2012).

a) Facteurs génétiques

L'intervention de facteur génétique dans la genèse de la maladie a été suggéré par la présence d'agrégats familiaux de RCUH. Lorsqu'un parent est atteint de la RCUH, les risques de développement de la maladie chez ses apparentés au premier degré ont été estimés à 1,6 % et à 36 % lorsque les deux parents sont atteints (Orholm *et al.*, 2000).

Des études génomiques ont permis d'identifier des loci situés sur les chromosomes 2 et 6 où l'antigène HLA DR2 est associé à cette maladie (Sobhani, 1998).

b) Facteurs environnementaux**• L'alimentation et le stress**

Un régime « occidental » riche en gras et protéines animales, les sucres raffinés, la margarine et l'alimentation de type fastfood favoriserait l'apparition de MICI, s'ajoute à ceci le facteur stress, qui a été incriminé dans l'émergence de ces dernières (**Richman et Rhodes, 2013**).

• Le tabagisme

La nicotine transdermique augmente l'épaisseur du mucus, réduisant ainsi la perméabilité de la muqueuse colique, ce qui pourrait contribuer à protéger les patients ayant une RCUH ou susceptibles de l'avoir (**Cope et al., 1986**).

c) Appendicectomie

Une appendicectomie avant 20 ans protégerait la survenue d'une RCUH, les hypothèses physiopathologiques sont que l'appendice jouerait un rôle de réservoir de bactéries pouvant favoriser la survenue de cette maladie (**Schattner, 1999**).

d) Facteurs immunologiques**✓ Rôle de la barrière intestinale**

La barrière intestinale est une ligne de défense immunologique, physiologique et physique. La réduction de la sécrétion de son mucus, l'augmentation de la perméabilité de la muqueuse et l'adhérence des bactéries à l'épithélium intestinal contribuent à l'augmentation de l'exposition du système immunitaire de la muqueuse aux bactéries (**McGuckin et al., 2009**).

Cette masse antigénique stimule les récepteurs de l'immunité innée (PRR) des cellules épithéliales intestinales et concourt à un relargage important au niveau de la lamina propria de cytokines pro-inflammatoires notamment TNF- α , IL-1 β , IL-12, IL-6 et l'IL-13, ainsi un déséquilibre de la balance immunologique s'installe en faveur de l'inflammation (**Figure 4**) (**Ungaro et al., 2016**).

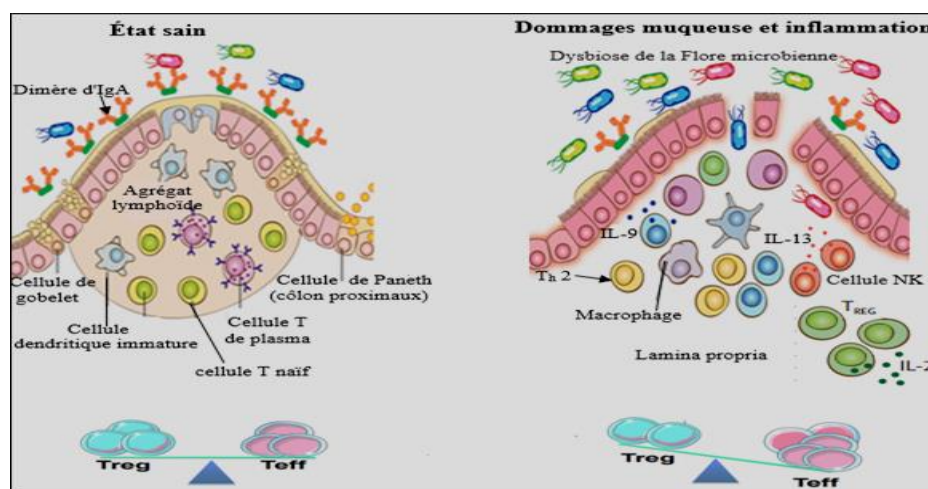


Figure 4 : Vue d'ensemble du système immunitaire intestinale dans l'état sain et dans l'état de RCUH (D'après Ungaro *et al.*, 2016).

Cellule NK : Cellules tueuses naturelles, IgA : Immunoglobuline A, IL-2 : Interleukine 2, IL-9 : Interleukine 9, IL-13 : Interleukine 13, Teff : T effectrice, Th2 : T helper 2, Treg : T régulatrice.

✓ Implication du microbiote intestinal dans l'émergence de la RCUH

L'analyse de la diversité bactérienne chez les patients atteints de RCUH atteste d'une dysbiose profonde, traduisant une diminution des espèces bactériennes bénéfiques (*Bifidobacteria*, *Lactobacilli*) et une augmentation des bactéries potentiellement pathogènes (*Bacteroides*, *Escherichia coli*, *Enterobacter*), en raison de la diminution des mécanismes d'élimination des bactéries. Ceci conduit à un afflux d'eau et de sels, et une perturbation de la motricité à l'origine de diarrhées infectieuses (Barbut et Joly, 2010). Des expériences sur modèle animal de colonisation sélective de l'intestin, ont notamment démontré que la souche *Bacteroides* présente un fort potentiel pro-inflammatoire et conduit ainsi à l'induction d'une RCUH persistante (Rath *et al.*, 1996).

✓ Processus inflammatoire

Dans le cas d'une RCUH, la réponse inflammatoire est due à une expression accrue de gènes qui codent pour les protéines inflammatoires, comme les cytokines, les chimiokines et les molécules d'adhésions, ces gènes inductifs sont régulés par des facteurs de transcription, particulièrement le facteur nucléaire κB (NF- κB) (Raynaud, 1999). Les nombreux gènes activables dans cette maladie ont la particularité de l'être par deux cytokines : Le TNF- α et l'IL1- β , dès leurs liaisons sur les récepteurs membranaires à la

surface cellulaire, ces cytokines activent le complexe NF- κ B suite à la phosphorylation et l'ubiquitination de la protéine inhibitrice I κ B, favorisant sa dégradation au niveau du protéasome engendrant la libération du facteur NF- κ B. Par la suite, ce facteur sera transloqué jusqu'au noyau pour se fixer sur l'élément de réponse (NF- κ B RE) au niveau de l'ADN permettant l'activation des gènes codant pour les cytokines, COX 2..., afin d'amplifier et perpétuer les réponses inflammatoires intestinales locales (**Figure 5**) (Atreya et al., 2008).

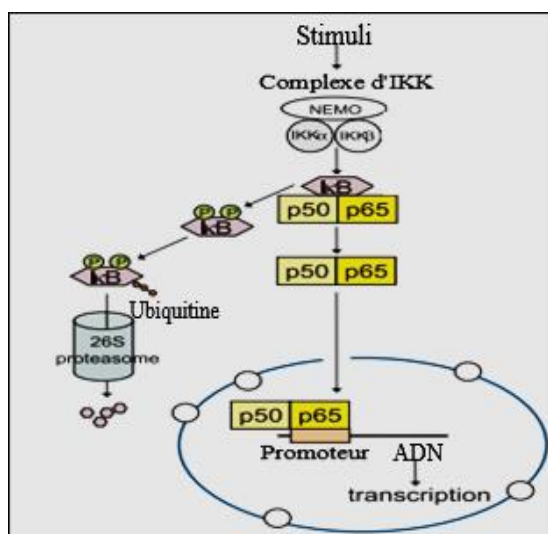


Figure 5 : La voie NF- κ B (D'après Atreya et al., 2008).

I κ B : Inhibitor κ B, Ikk : Inhibitor κ B kinase, Ikk α : I κ B kinase α , Ikk β : I κ B kinase β , NEMO : NF- κ B essential modulator, P 50/60 : Protéine 50/60, TNF α : Tumor necrosis factor - α .

L'acide arachidonique, issu des phospholipides des membranes cellulaires, est métabolisé selon la voie de la cyclo-oxygénase (COX). La COX-1 étant quasi-ubiquitaire, est impliquée dans des fonctions de l'homéostasie, à l'inverse, COX-2 est généralement indétectable dans les organes. Néanmoins, son expression est fortement inducible lors d'inflammation. De nombreuses formes de cancer sont associées à des taux élevés de prostaglandines (PG) dus à une sur-régulation de l'expression COX-2 (Zagani et al., 2009).

Le TNF- α , l'IFN- γ , les lipopolysaccharides (LPS) et le choc hémorragique, induisent également l'expression de molécules d'adhérences endothéliales ICAM-1 (intercellular adhesion molecule-1) et VCAM-1 (vascular cell adhesion molecule-1) qui interagissent respectivement avec les intégrines α 1 β 2 et α 4 β 1 situées sur les membranes de neutrophiles. Ces dernières migrent ensuite à travers la paroi endothéliale au site de l'inflammation (Yasukawa et al., 2012).

Cette activation des neutrophiles permet la digestion bactérienne, par une activation de la consommation d'oxygène. La dégranulation de ces polymorphonucléaires (PMN) implique le fonctionnement de la Myéloperoxydase (MPO) agissant de concert pour éliminer ces microorganismes. Au cours d'une RCUH caractérisée par une dysbiose, la concentration de la MPO est donc élevée témoignant d'un état inflammatoire (Sertejn et al., 2003).

Cette enzyme exerce une activité de peroxydase (Figure 6) et une activité de chloration ; elle utilise le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et catalyse l'oxydation à 2 électrons des ions Cl^- pour former l'acide hypochloreux (HOCl), une espèce réactive de l'oxygène, extrêmement pro-oxydante, capable d'oxyder et de chlorer de nombreuses molécules provoquant la désorganisation de la membrane cellulaire colique (Sertejn et al., 2003).

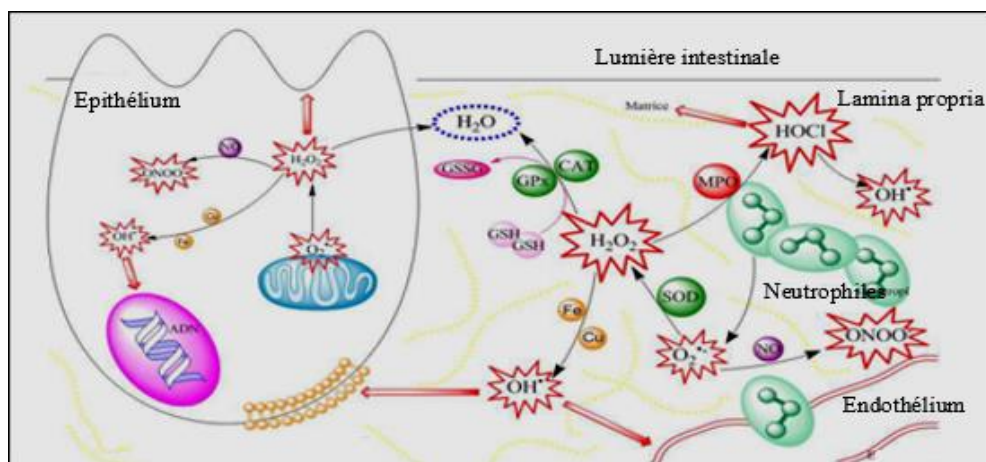


Figure 6 : Production d'espèces réactives de l'oxygène au cours de l'inflammation intestinale (D'après Kruidenier et Verspaget, 2002).

ADN : Acide désoxyribonucléique, CAT : Catalase, GPx : Glutathion peroxydase, GSH : Glutathion réduit, GSSG : Glutathion disulfure, H_2O : Eau, H_2O_2 : Peroxyde d'hydrogène, HOCl : Acide hypochloreux, MPO : Myéloperoxydase, NO : Oxyde nitrique, NOSi : Oxyde nitrique synthase inductible, O_2^- : Superoxyde, OH $^-$: Radicale hydroxyle, ONOO $^-$: Peroxynitrite, SOD : Superoxyde dismutase.

I.2.5- Symptômes et complications

I.2.5.1- Symptômes

En raison de l'atteinte inflammatoire de tout ou partie du côlon, dont la muqueuse est érythémateuse et hémorragique, la symptomatologie est marquée par des diarrhées sévères, des douleurs abdominales et des rectorragies. Cependant l'atteinte constante du rectum induit un syndrome rectal très invalidant responsable de faux besoins, impériosité fécale, ténésme et épreintes (Norton et al., 2013).

Dans des formes plus sévères peuvent apparaître : Une fièvre, une altération de l'état générale avec dénutrition et asthénie (**Travis et al., 2012**).

I.2.5.2- Manifestations extra-intestinales

Les manifestations extra-intestinales observées chez les patients qui souffrent de la RCUH se développent avant le début des symptômes gastro-intestinaux et peuvent impliquer plusieurs systèmes :Le système hépatobiliaire cas de cholangite sclérosante primaire (PSC) (**Danese et al., 2005**), oculaire dont les plus courante est l'épisclérite, Sclérite et l'uvéite, articulaire qui sont les plus fréquentes touchant les articulations métacarpo-phalangiennes et les manifestations neurologiques qui sont rares, cas de polyneuropathie et la vascularité cérébrale (**Lossos et al., 1995**).

I.2.5.3- Complications aiguës de la RCUH

Deux complications sont principalement redoutées : La colite aiguë grave et le cancer du côlon. La colite aiguë grave est marquée par une inflammation fulminante du côlon avec syndrome de réponse inflammatoire systémique pouvant se compliquer à un mégacôlon toxique (**Danese et Fiocchi, 2011**). Il existe par ailleurs un risque de développer un cancer colorectal. Ce risque augmente avec la durée d'évolution de la RCUH, son étendue, la sévérité de l'inflammation et l'existence d'antécédents familiaux de cancer colorectal (**Jess et al., 2012**).

I.2.6- Diagnostic

Toutefois, les seuls examens permettant de confirmer le diagnostic de la RCUH sont les examens endoscopiques : Coloscopie, sigmoïdoscopie ou rectoscopie, avec biopsie. Ces examens consistent à visualiser l'intérieur du rectum ou du côlon grâce à un tube flexible introduit par l'anus (endoscope ou fibroscope), muni d'un système d'éclairage et d'une caméra microscopique (**Dignass et al., 2012**).

D'autres examens complémentaires peuvent être aussi prescrits comme : La radiographie de l'abdomen, un scanner ou l'imagerie par résonance magnétique (IRM), l'analyse des sels et une analyse du sang ou des urines (Vitesse de sédimentation, protéine C-réactive, Formule numération sanguine, etc.) (**Maggiore et al., 2012**).

I.2.7- Approches thérapeutiques

Il n’y a pas de traitement qui permette de guérir la RCUH, mais plusieurs médicaments sont utilisés dans le but, d’une part clinique, avec un contrôle des symptômes et une amélioration de la qualité de vie, et d’autre part, endoscopiques afin d’obtenir une cicatrisation muqueuse (**Figure 7**).

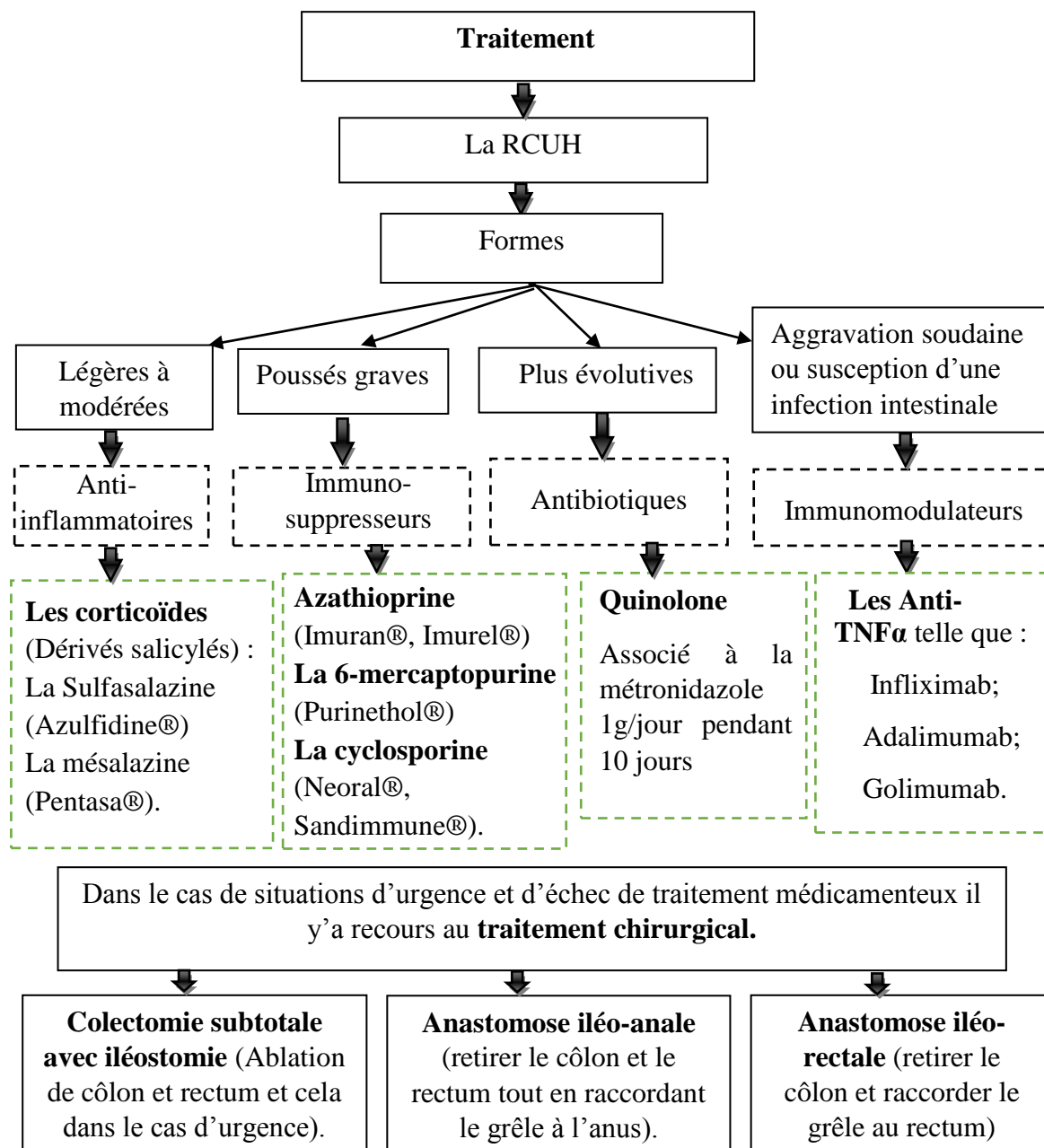


Figure 7 : Organigramme des soins des patients atteints de la RCUH (Faubion et al., 2001 ; Andersson et MacGowan, 2003 ; Weill et Batteux, 2003 ; Dignass et al., 2012 ; Maggiori, 2012 ; Timmer et al., 2012).

Le traitement médicamenteux évoqué dans la figure précédente (**Figure 7**), présente plusieurs effets secondaires :

❖ Les anti inflammatoires ralentissent l'évolution de la maladie sans la guérir dont les corticoïdes arrêtent l'évolution chez un patient sur quatre mais entraînent des risques oculaires : Cataracte et glaucome, insuffisance de la glande surrénale, les nausées, les vomissements et une déminéralisation osseuse (**Faubion et al., 2001**).

❖ Les immunosuppresseurs diminuent les symptômes mais risquent d'induire des pneumopathies, un lymphome et cancer cutané (**Peyrin-Biroulet et al., 2011**).

❖ Le traitement des patients atteints de MICI a été révolutionné par l'introduction d'une thérapie biologique avec des antagonistes du TNF- α . Cependant, les inhibiteurs du TNF- α sont également associés à une grande variété d'effets secondaires dermatologiques, comme les infections cutanées locales, le psoriasis et l'eczéma (**Pijls et Gilissen, 2016**).

I.3- Les polyphénols

I.3.1- Généralités sur les polyphénols

Les plantes sont capables de produire de nombreux métabolites secondaires parmi lesquels on distingue les composés phénoliques, également appelés polyphénols (**Crozier et al., 2009**).

Les polyphénols sont des composés organiques se trouvant d'une manière générale dans toutes les plantes vasculaires, où ils peuvent être localisés dans les vacuoles et les parois de divers organes : racines, tiges, feuilles, fleurs et fruits (**Spencer et al., 2007**). Ces composés secondaires sont essentiellement naturels, mais aussi peuvent être synthétiques ou semi-synthétiques (**Ferrazzano et al., 2011**).

I.3.2- Structure des polyphénols

L'élément structural fondamental qui caractérise les polyphénols est la présence d'au moins un noyau phénolique à 6 carbones (**Figure 8**), auquel est directement lié au moins un groupe hydroxyle (OH) libre ou engagé dans une autre fonction : éther, ester ou hétéroside (**Balasundram et al., 2006**).

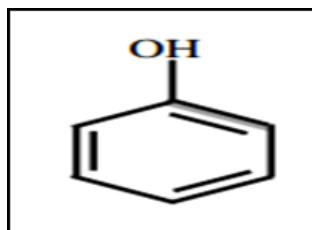


Figure 8 : Structure du noyau phénol (Balasundram et al., 2006).

I.3.3- Classification des polyphénols

La classification des polyphénols est basée essentiellement sur la structure, le nombre de noyaux aromatiques et les éléments structuraux qui lient ces noyaux. Ils sont divisés en deux grandes classes : Les flavonoïdes et les non flavonoïdes (Crozier et al., 2006 ; Chira et al., 2008). Les non flavonoïdes incluent des molécules à structure simple comme les acides phénoliques et stilbènes, et des molécules à structure complexe comme les lignanes (Moga et al., 2016) (Tableau II).

Tableau II : Classification des polyphénols (D’après Chira et al., 2008 ; Moga et al., 2016).

Polyphénols	
Flavonoïde	Non flavonoïde
Structure chimique	
<p>Flavonols</p> <p>Flavanones</p> <p>Flavanols</p> <p>Isoflavones</p> <p>Flavanonols</p> <p>Flavones</p>	<p>Curcumine</p> <p>Stilbènes</p> <p>Acide phénolique</p> <p>Lignanes</p>

I.3.4- Métabolisation des polyphénols dans le corps humain

Les polyphénols oralement ingérés doivent croiser deux barrières : Les entérocytes dans l'intestin et la barrière hémato-méningée. Seulement quelques aglycones de polyphénols (formes libres) peuvent être directement absorbées au niveau de l'intestin grêle (**Spencer, 2003 ; Manach et al., 2004**).

Avant absorption, ces composés doivent être hydrolysés par les enzymes intestinales ou par la flore microbienne du côlon et puis conjugués au niveau de l'intestin grêle pour former des O-glucuronides, ester de sulfate et éther O-méthyle (**Pandareesh et al., 2015**).

Une fois absorbés, ces conjugués sont déchargés des entérocytes dans la lymphe et plus tard dans le sang et atteignent le foie où ils seront encore conjugués par méthylation, sulfatation et/ou glucuronidation pour la formation des dérivés anioniques et faciliter ainsi leurs excrétions urinaires et biliaires expliquant leurs éliminations rapides (**Pandareesh et al., 2015**).

I.3.5- Rôle des polyphénols

Les polyphénols ont plusieurs rôles que ce soit sur l'Homme ou sur la plante : Ils participent à la défense de ces dernières contre les agressions environnementales et responsables entre autre de la coloration des fleurs et des fruits (**Bruneton, 2009**).

Ils ont également un effet sur l'Homme en présentant un large éventail d'activités biologiques *in vitro* (antioxydants, anti-allergiques, antibactériennes, anti-inflammatoires, anti-tumorales et antivirale) et pleines d'autres activités biologiques (**Carloni et al., 2013 ; Kim et al., 2013 ; Yang et al., 2014**).

Dans la biodiversité des polyphénols figurent la Curcumine, un polyphénol connu pour ces vertus ancestrales ainsi que son action préventive envers divers troubles.

Matériel

Et

Méthodes

II.1- Matériel

II.1.1- La Curcumine

La Curcumine, ou safran des Indes (**Figure 9a**), est un pigment à longue histoire d'utilisation notamment dans la médecine asiatique traditionnelle (**Anand et al., 2008**), de formule chimique (C₂₁ H₂₀ O₆), et du nom 1,7-bis-(4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-hépta-1,6-diène-3,5-dione, caractérisée par une structure unique (**Figure 9b**).

Elle a été isolée pour la première fois en 1815 et obtenue dans sa forme cristalline en 1870 (**Aggarwal et al., 2006**).

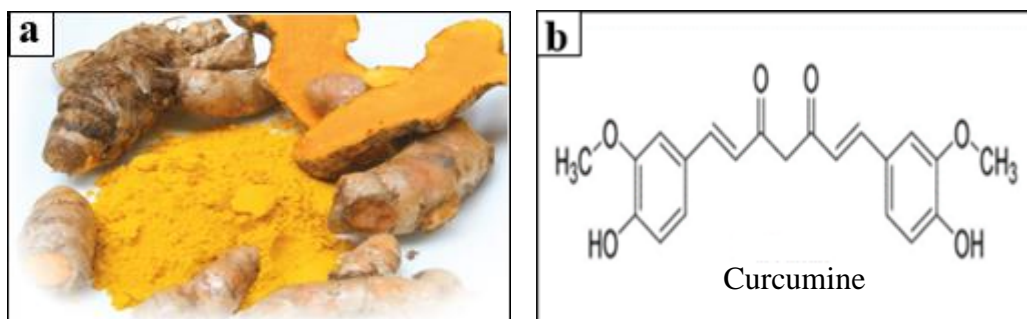


Figure 9 : La Curcumine

(a) La Curcumine en poudre (**Anonyme 2**) ; (b) La structure de Curcumine (**Bengmark et al., 2009**).

II.1.2- Matériel animal et condition d'élevage

Afin d'évaluer *in vivo* l'effet du Curcumine sur la RCUH, des souris albinos mâles NMRI (Naval Medical Research Institute), ayant un poids qui varie entre 24-30g avec une moyenne d'âge (6 ± 2) semaines ont été utilisées.

Ces animaux proviennent du centre d'élevage de l'institut Pasteur d'Alger et l'expérimentation a été réalisée au niveau du laboratoire d'expérimentation animale de l'université Abderrahmane MIRA de Bejaïa

Pour respecter leurs cycle biologique, les animaux ont été mis sous des conditions de température ambiante de (25 ± 2) °C avec un cycle 12/12h (lumière / obscurité). Les souris ont été nourries à volonté avec l'aliment à bouchon et l'eau de robinet (**Figure 10**).

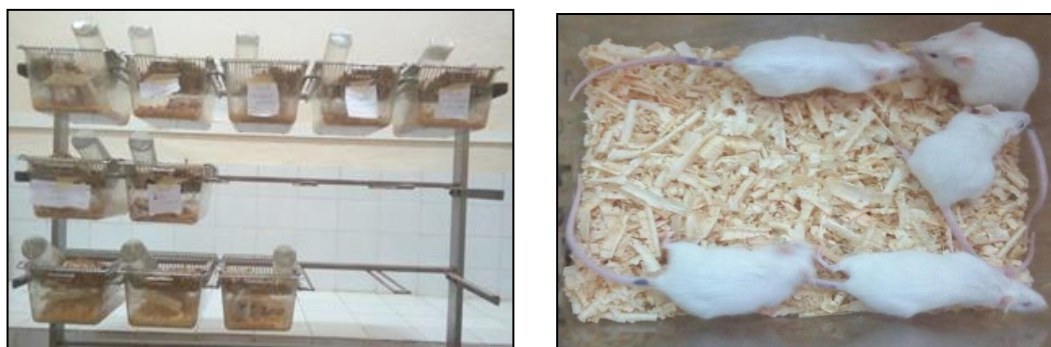


Figure 10 : Elevage de souris albinos au niveau du laboratoire d'expérimentation animale (Originale).

II.1.3- Appareillages et produits chimiques

Une panoplie d'appareils et de produits chimiques a été utilisée pour la réalisation de ce travail, résumée dans le tableau ci-joint (Tableau III).

Tableau III : Les différents appareils et produits chimiques utilisés

Appareillages	Produits chimiques
- Agitateur (VELP)	- Carboxyméthyl cellulose (CMC).
- Appareil d'enrobage (LEICA)	- Eau physiologique
- Appareil de circulation (LEICA)	- Eosine (BIOCHEM).
- Balance (RADWAG)	- Ethanol (SIGMA- ALDRICH)
- Centrifugeuse (SIGMA)	- Eukitt (PANREAC)
- Dissecteur	- Formaline 10% (BIOCHEM).
- Etuve (BINDER)	- H ₂ O ₂
- Homogénéisateur (VELP)	- HTAB : Hexadecyltrimethylammonium bromide (BIOCHEM)
- Loupe (CARL ZEISS)	- K ₂ HPO ₄ : Potassium phosphate dibasic trihydrate (BIOCHEM)
- Microtome (LEICA)	- KH ₂ PO ₄ : Potassium phosphate monobasic (BIOCHEM)
- Plaque chauffante (LEICA)	- O- Dianisidine Dihydrochloride (SIGMA-ALORIO)
- Plaque réfrigérante (LEICA)	- PBS : Tampon phosphate 0,1M
- Sonde de gavage	- Solution acide acétique 3% (SIGMA- ALDRICH)
- Sonicateur (RAYPA)	- Sulfasalazine : 500 mg (PFIZER).
- Vortex (VELP)	- Xylène, Hématoxyline (BIOCHEM).

II.2- Méthodes

II.2.1- Evaluation de l'effet préventif de la Curcumine sur la RCUH

II.2.1.1- Induction de la RCUH

Dans ce travail, l'induction de la RCUH a été adoptée du protocole décrit par **Vinod Prabhu et Guruvayoorappan, (2013)** avec certaines modifications.

Un effectif de 32 souris a été utilisé au cours de ce protocole. Elles ont été réparties en quatre lots de 8 souris chacun.

Une dose de 100mg/kg du véhicule (Carboxyméthyl cellulose dissout dans de l'eau physiologique) a été servie aux souris du lot témoin et celles du contrôle négatif.

Le contrôle positif quant à lui, a été administré par une dose de 100mg/kg du médicament Sulfasalazine, alors que le lot essai, une dose de 10mg/kg de Curcumine lui a été servie.

Chaque traitement, précédemment évoqué, a été administré aux souris quotidiennement pendant cinq jours par voie intra-gastrique à l'aide d'une sonde gastro-œsophagienne (**Figure 11**).



Figure 11 : Voie d'administration intra-gastrique (**Originale**).

Au 4^{ème} jour, les souris ont été privées (post-gavage) de nourriture et d'eau jusqu'au 5^{ème} jour où une heure après la dernière dose gavée, la RCUH a été induite par voie rectale, suite à l'administration de 0,5 ml de solution d'acide acétique 3% à tous les lots excepté le lot témoin, et cela par l'insertion d'un tube de polypropylène de 2mm de diamètre à travers le rectum, jusqu'à une distance de 4 cm (**Figure 12**). La nourriture et l'eau ont été redonnées aux souris à volonté pendant 8h.



Figure 12 : Induction de RCUH par voie rectale (Originale).

Après ces 8h, les souris ont été sacrifiées par dislocation cervicale, les côlons ont été récupérés, lavés avec l'eau physiologique et séchés avec du papier absorbant.

Deux côlons de chaque lot ont été mis dans une solution de Formaline 10% dans le but d'effectuer l'étude anatomopathologique. Les côlons restants ont été conservés à -80°C afin de réaliser un dosage de la Myéloperoxydase (MPO).

II.2.1.2- Analyse macroscopique (Le score macroscopique)

L'évaluation du degré des ulcérations des côlons a été faite suivant le score de Vinod Prabhu et Guruvayoorappan, (2013) et qui est représenté dans la figure ci-joint (Figure 13).

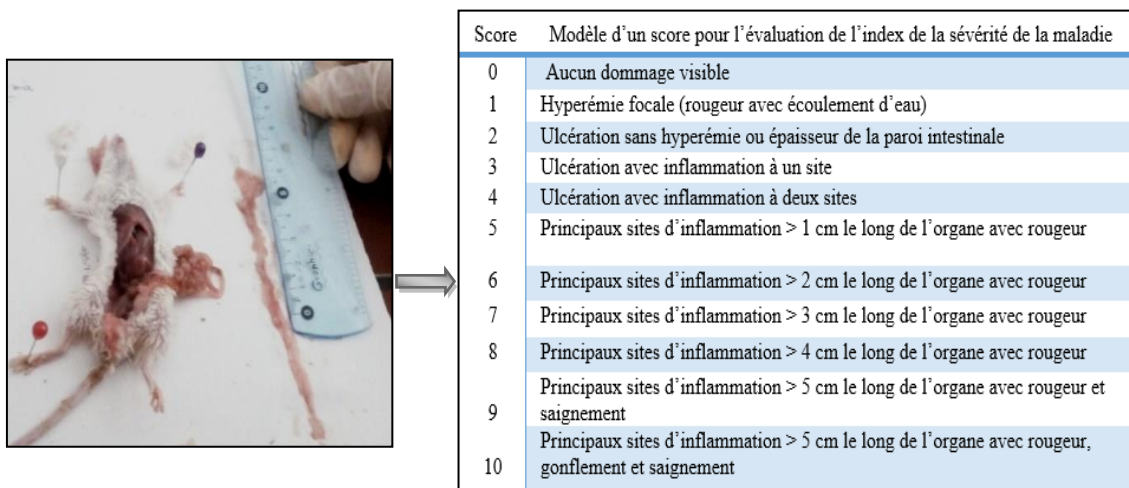


Figure 13 : Détermination du score macroscopique (Originale).

II.2.1.3- Analyse biochimique

Cette analyse biochimique consiste en la mesure de l'activité de la Myéloperoxydase (MPO) en suivant la méthode de **Rodriguez-Palacios et al. (2015)** avec quelques modifications.

Les côlons conservés à -80°C ont été récupérés, écrasés légèrement et homogénéisés dans du PBS + HTAB (1g du tissu dans 10ml du PBS + HTAB), ceci dans le but de lyser les membranes cellulaires et libérer ainsi la MPO (**Figure 14**). Par la suite, l'homogénat obtenu a été centrifugé à 12500 rpm pendant 5 minutes à 4°C .

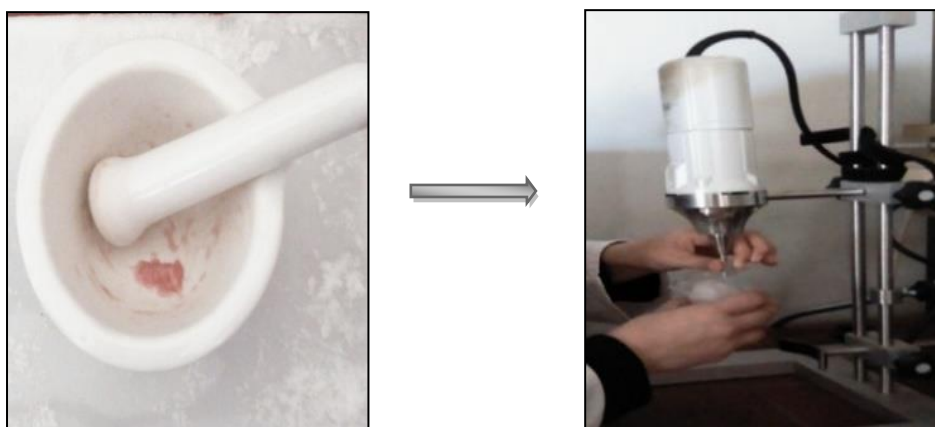
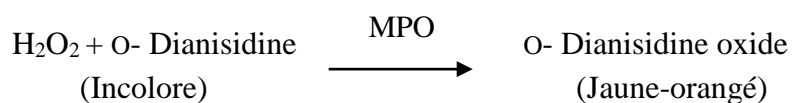


Figure 14 : Ecrasement et homogénéisation du côlon (**Originale**).

A la fin de la centrifugation, 100ml du surnageant ont été récupérées puis mélangés avec 2 ml de la solution d'O-Dianisidine et 2 μl de H_2O_2 selon la réaction suivante :



L'o-dianisidine est un substrat colorimétrique. L'intensité de sa couleur mesurée est proportionnelle à la concentration de MPO. Le produit final d'une couleur jaune-orange, est immédiatement mis dans les puits d'une microplaque pour être lu spectrophotométriquement à 450 nm pendant 5 minutes (**Figure 15**).

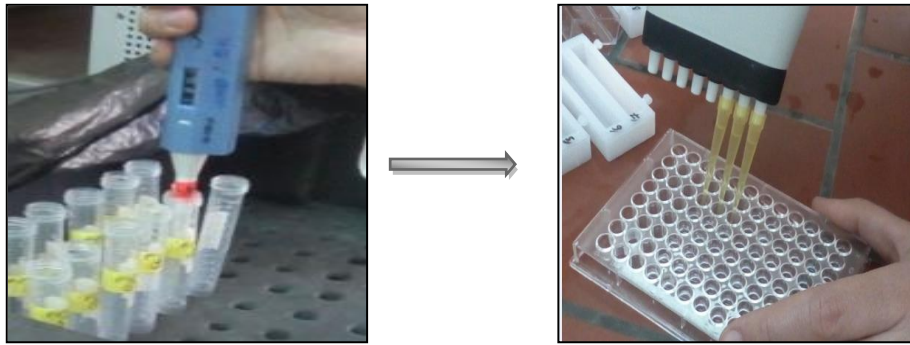


Figure 15 : Méthode du dosage de la Myéloperoxydase (**Originale**).

L'activité de MPO a été calculée selon la formule suivante, adoptée du protocole de **Rodriguez-Palacios et al. (2015)** et les résultats ont été exprimés en U/g de tissu :

$$\text{Activité MPO} = \Delta A_{450} \div 0,5 \div 0,0113 \div 0,1$$

Avec : ΔA : Variation d'absorbances à 450 nm ; **0,5** : Temps d'intervalle de lecture spectrophotométriques (0,5 minutes) ; **0,0113** : Constante de MPO ; **0,1** : Facteur de dilution de l'échantillon (1g du tissu dans 10ml du PBS + HTAB).

II.2.1.4- Etude microscopique (coupes anatomo-pathologiques)

L'anatomie pathologique (Anapath) du côlon permettra la reconnaissance des lésions tissulaire provoquées par l'acide acétique et les distinguer d'un état sain.

Les coupes histologiques des côlons ont été réalisées au niveau du laboratoire de la faculté Médecine de l'université de Bejaia. La technique d'étude anatomo-pathologique des côlons a été réalisée suivant le protocole de (**Hould, 1984**) avec quelques modifications, résumée dans ces étapes Ci-jointes (**Figure 16**).

- **La fixation**

Après le sacrifice des souris, les côlons récupérés ont été directement fixés dans de la formaline 10% afin de conserver leurs morphologies et faciliter leurs étude anatomopathologique. Par la suite, chaque côlon a été mis dans une cassette marquée au nom du lot (**Figure 16 A, B**).

- **L'inclusion**

Les cassettes contenant les côlons fixés ont été mises dans un appareil de circulation pour une finalité d'une bonne déshydratation et une excellente imprégnation de la paraffine à l'intérieur des côlons (**Figure 16 C**).

- **L'enrobage**

Les cassettes ont été placées dans l'appareil d'enrobage à 70°C pour pouvoir déposer les côlons sur la surface plane des moules et les inclure de paraffine (**Figure 16 D**).

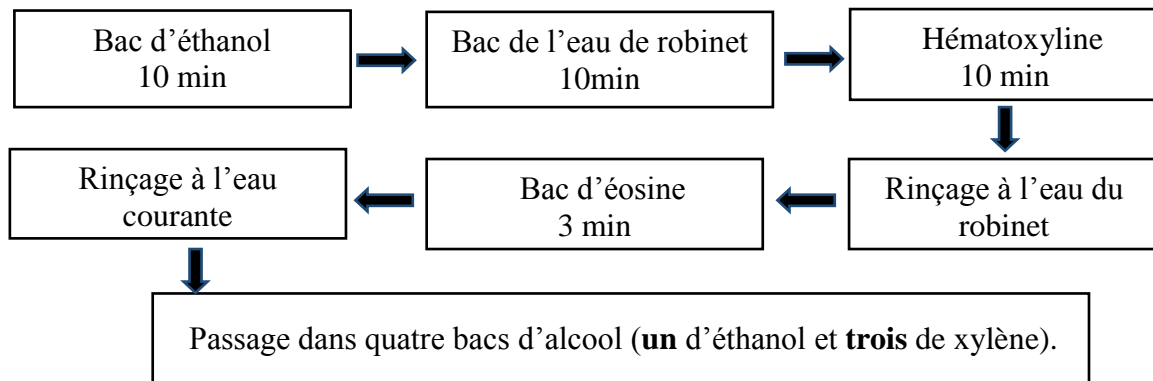
- **Réalisation des coupes anatomo-pathologiques des côlons**

L'excès de paraffine a été enlevé en réalisant des coupes de 20 µm d'épaisseur, le bloc a été remis sur la plaque réfrigérante (**Figure 16 E**), par la suite le microtome a été réglé à 3 µm pour avoir des rubans fins de cette épaisseur (**Figure 16 F**).

Les rubans ont été mis dans un bain marie puis récupérés à l'aide d'une lame gravée au nom du bloc « par un graveur en fer ». Ces lames ont été déposées sur une plaque chauffante jusqu'à élimination de l'eau, puis transférées dans une étuve entre (75 - 80) °C pendant une heure à une heure 30 minutes dans le but de déparaffiner (**Figure 16 G, H**).

- **La coloration**

Le portoir mené des lames a été mis dans un bain de xylène (**Figure 16 I**) pour un meilleur déparaffinage et une bonne différenciation des parties élémentaires de la cellule. La coloration a été réalisée suivant les étapes résumées ci-dessous :



- **Montage**

Cette étape consiste à recouvrir la coupe histologique du côlon par une lamelle en verre retenue par une substance de conservation dite « Eukitt », par la suite les lames ont été séchées à l'aire libre (**Figure 16 J**).

- **Observation microscopique**

L'étape de l'observation a été mise au point à l'aide d'un microscope optique doté d'un laser et une caméra.



Mise dans des cassettes



Fixation



Inclusion



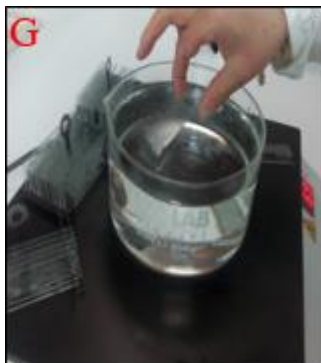
Enrobage



Refroidissement des blocs



Microtomie



Etalement sur lames



Déparaffinage dans l'étuve



Coloration



Montage

Figure 16 : Etapes de réalisation de coupes anatomo-pathologiques du côlon (Originale).

II.2.2- Analyse statistique

Les résultats des tests ont été exprimés en Moyenne \pm SEM. L'analyse statistique a été réalisée en utilisant le logiciel Graphe Pad Prism 5.0, software, one Way ANOVA, suivi du test de Dunnett et Tukey pour la comparaison statistique. Les différences ont été considérées comme significatives à $p < 0,05$, hautement significative à $p < 0,01$ et très hautement significative à $p < 0,001$.

Résultats

Et

Discussion

III. Résultats et discussion

Dans cette présente étude, le choix de la Curcumine se justifie par la panoplie d'investigations, corrélées à des connaissances ancestrales qui ont démontré l'action préventive de ce polyphénol, notamment l'étude menée par **Kuttan et al. (1987)** qui a illustré l'effet préventif de la Curcumine sur le cancer et celle d'**Aggarwal et al. (2006)** qui a également mis en évidence l'effet protecteur de Curcumine envers les troubles gastro-intestinaux. D'autres études *in vivo* ont prouvé l'effet anti-inflammatoire et antioxydant de la Curcumine parmi lesquelles figure l'étude menée par **Strimpakos et Sharma. (2008)**.

L'effet préventif de la Curcumine contre la RCUH a été évalué en tenant compte des analyses réalisées représentées par : l'évaluation du score macroscopique, l'analyse biochimique ainsi que l'étude anatomo-pathologique des côlons de souris.

III.1- Effet de l'induction de la RCUH par l'acide acétique

Plusieurs modèles de colites expérimentales ont été mises au point chez les rongeurs (rats et souris) pour imiter l'inflammation intestinale observée lors d'une RCUH. Citant l'induction par voie orale du Dextrane Sulfate de Sodium (DSS) (**Liu et al., 2013**), l'administration intra-rectale de deux haptènes, l'acide Trinitrobenzène Sulfonique (TNBS) (**Ukil et al., 2003**) ou le Dinitrobenzène Sulfonique (DNBS) (**Bribi et al., 2016**), s'ajoute à cela l'instillation intra rectale d'acide acétique (**Sakthivel et Guruvayoorappan, 2013**).

Lors de notre expérimentation, la solution diluée d'acide acétique a été choisi pour produire une RCUH, en prenant en considération la révélation de plusieurs études, notamment celle de **Sakthivel et Guruvayoorappan, (2013)** qu'il est l'un des modèles expérimentaux les plus simples, les mieux établis et le plus reproductible aux mêmes mécanismes de la colite humaine (**Gorgulu et al., 2006**).

Dès l'administration d'acide acétique aux souris du contrôle négatif, un état physiopathologique a été constaté, se justifiant par l'observation macroscopique de saignement couvrant l'anus et de diarrhées. Après un laps de temps, les souris commencent à s'immobiliser dans des coins de la cage laissant prédire une éventuelle souffrance, alors que les souris témoins ne présentaient aucunes de ces variations comportementales (**Figure 17**).

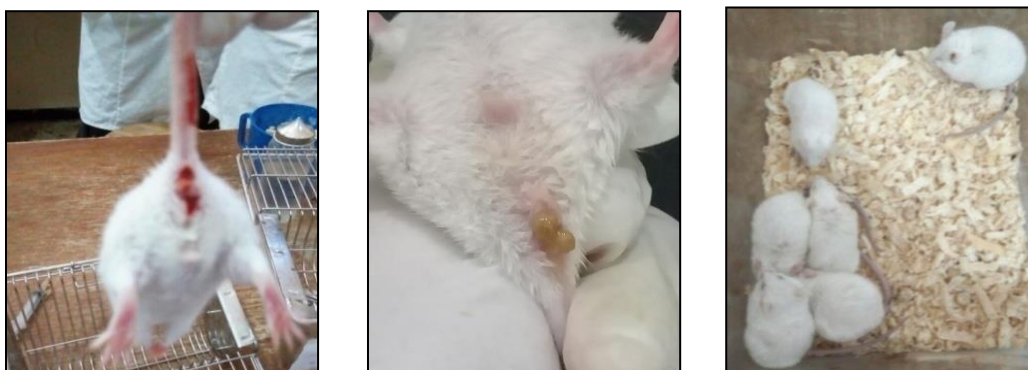


Figure 17 : Comportement des souris après induction de la RCUH (Originale).

Ces changements comportementaux causés par l'acide acétique font face à plusieurs études précédentes notamment celles de (Patil *et al.*, 2011 ; Topcu-Tarladacalisir *et al.*, 2013).

La présence de ces symptômes témoigne que l'acide acétique est à l'origine d'une inflammation colique accrue. Il provoque une diminution voir même une incapacité du côlon à exercer son pouvoir absorbant, ce qui conduit à un afflux d'eau et de sels d'où leurs pertes au niveau luminal sous forme de diarrhée (Topcu-Tarladacalisir *et al.*, 2013). Il est responsable également d'une vasodilatation des vaisseaux sanguins induisant une augmentation du débit sanguin provoquant ainsi un saignement à travers l'anus (Carty *et al.*, 2000).

Le traitement des souris avec la Sulfasalazine (100mg/Kg), a marqué une légère diarrhée, résultant d'une diminution de la perte d'ions et d'eau dans la lumière intestinale. 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 (Dallegrì *et al.*, 1990 ; Sandoval *et al.*, 1997 ; Sakhtivel *et Guruvayoorappa*, 2014). Cependant, aucun saignement rectal n'a été observé.

Pour ce qui est du lot traité par la Curcumine, aucune diarrhée ou saignement n'a été observé chez les souris, excepté une éventuelle asthénie et un ralentissement de leurs mouvements.

Plusieurs études notamment celle de Arafat *et al.* (2009) ont suggéré un effet préventif de la Curcumine sur la diarrhée, par le biais de sa diminution probable des espèces réactives oxygénées (ERO). Ces derniers engendrent l'augmentation d'électrolytes et d'eau, aboutissant à des diarrhées.

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

De nombreux scores ont été proposés pour aider au diagnostic de l'activité des MICI, notamment le score de Powell-Tuck (Walmsley *et al.*, 1998) et celui de Brian (Azher *et al.*, 2008).

Le score optimisé dans notre étude est celui de **Vinod Prabhu et Guruvayoorappan, (2013)**, vue son explicité et sa méthodologie satisfaisante. Ce score est une échelle allant de 0-10 interprétant les dommages engendrés par l'acide acétique et traduisant ainsi le degré d'inflammation et la sévérité de l'atteinte rectocolique. Les résultats de l'évaluation du score macroscopique obtenus sont présentés dans les figures ci-jointes (**Figure 18, 19**).

Les côlons des souris témoins n'ont pas montré de manifestations physiopathologiques, avec absence de toute inflammation ou changement de la structure et l'architecture du côlon (**Figure 18.A**), cela s'est justifié par un score inflammatoire macroscopique nul ($0,00 \pm 0,00$) (**Figure 19**), traduisant ainsi un côlon sain.

Tandis que le traitement exclusif des souris du contrôle négatif par la solution d'acide acétique 3%, a émergé un état inflammatoire très prononcé, impliquant des lésions mucosales sévères, qui se manifestent par une rougeur généralisée le long du côlon avec présence du sang et du pus (**Figure 18.B**). Ces côlons ont révélé ainsi un score de ($9,5 \pm 0,34$) correspondant à une moyenne de 6 cm d'inflammation avec rougeur le long du côlon selon notre échelle de référence (**Figure 19**).

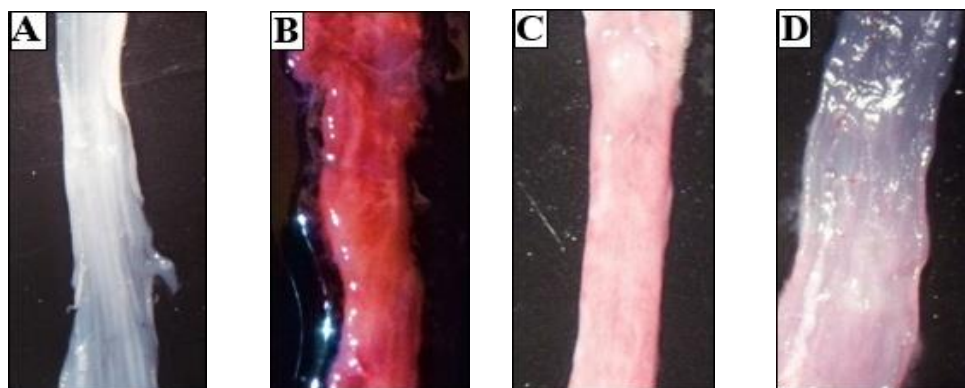


Figure 18 : Morphologie des côlons de chaque lot, observés sous loupe (G : $10 \times 0,8$) (**Originale**).

A) Lot témoin (100 mg/kg de CMC) ; B) Contrôle négatif (100 mg/kg de CMC+RCUH) ; C) Contrôle positive (Sulfasalazine 100 mg/kg+ RCUH) ; D) Lot essai (Curcumine 10 mg/kg+ RCUH).

L'étude faite par **Patil et al. (2012)**, située sur le traitement exclusif des souris par 2ml d'acide acétique 4% via la voie intra rectale, a montré une sévère inflammation colique traduite en un score de $(9,66 \pm 0,33)$ qui correspond à un site d'inflammation > 6 cm selon une échelle allant de 0-10.

Une fois dans le côlon, l'acide acétique provoque une vasodilatation active des vaisseaux capillaires suivi d'une augmentation du débit sanguin, ceci explique la rougeur observée le long du côlon (**Abadjian, 2012**). Par ailleurs, l'acide acétique subit une acidification libérant ainsi des protons à l'origine d'ulcérations hémorragiques et de nécrose épithéliale. Cette dernière aura comme conséquence l'augmentation de la perméabilité et le passage dans la lamina du liquide intra-vasculaire sous forme d'œdèmes épithéliaux traduisant ainsi un déroulement de processus inflammatoire au niveau colique (**Otari et al., 2012**).

Les souris du contrôle positif, traitées par une dose de 100mg/kg du médicament Sulfasalazine, ont marqué une amélioration significative de l'état de la muqueuse colique comparativement au contrôle négatif s'illustrant par une diminution de l'intensité de la rougeur (**Figure 18.C**), ce qui aboutit à une diminution de manière hautement significative ($P < 0,01$) du score macroscopique ($6,33 \pm 0,98$), comparativement au contrôle négatif (**Figure 19**).

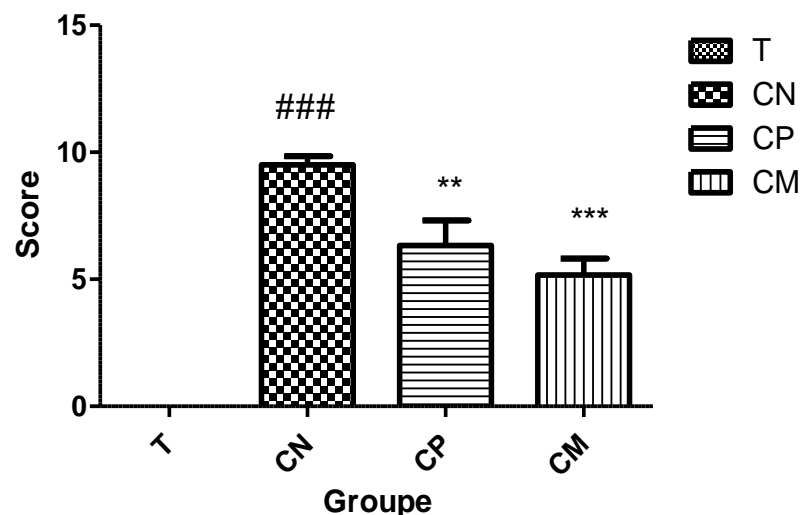


Figure 19 : Effet de la Curcumine sur le score macroscopique au cours de la RCUH.

T : Témoin (CMC 100mg/ kg), **CN** : Contrôle négatif (CMC 100mg/kg + RCUH), **CP** : Contrôle positif (Sulfasalazine 100mg/ kg + RCUH), **CM** : (Curcumine 10mg/ kg + RCUH). Toutes les valeurs sont représentées par la Moyenne \pm SEM, (N = 6), one-way ANOVA, suivie de tests de Dunnett et Tukey, utilisés pour l'analyse statistique * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$ comparé par rapport au contrôle négatif traité par la solution d'acide acétique et # $P < 0,05$; ## $P < 0,01$; ### $P < 0,001$ comparé par rapport au groupe témoin.

Les résultats procurés par la Sulfasalazine concordent avec ceux d'autres travaux notamment celui mené par **Sakthivel et Guruvayoorappan, (2013)**, qui a constaté que l'injection intra-péritonéale de 100mg /kg du médicament Sulfasalazine à des rats auxquels la RCUH a été induite suivant une instillation intra rectale de 2ml d'acide acétique 3%, a amélioré de manière hautement significative le score macroscopique jusqu'à 4, correspondant à une inflammation et ulcération à deux sites, selon une échelle de 0-10.

L'inflammation colique atténuée par la Sulfasalazine est due à son pouvoir anti-inflammatoire et sa capacité d'inhiber l'activation du facteur de transcription NF-kB, qui est considéré comme médiateur central et primordial lors de réponse inflammatoire (**Wahl et al., 1998**). La Sulfasalazine inhibe également les enzymes de la voie du métabolisme d'acide arachidonique à l'origine de la production de médiateurs pro-inflammatoires. Il inhibe la 5-lipoxygénase et la leucotriène synthétase, ainsi qu'une inhibition relativement faible de la cyclo-oxygénase (COX). Ce qui entraîne une diminution des produits pro-inflammatoires, dus à l'action de la lipoxygénase, sous entendant une légère atténuation de l'inflammation (**Carlin et al., 1998**).

En revanche, le traitement des souris du lot essai par une dose de 10mg/kg de la Curcumine a donné des résultats prometteurs, en diminuant d'une manière très hautement significative ($P < 0,001$) le score macroscopique ($5,16 \pm 0,65$) par rapport au contrôle négatif, et d'une manière hautement significative comparativement au contrôle positif (**Figure 19**).

Des travaux dans la même longueur d'onde que notre investigation ont été menés, notamment celle de **Liu et al. (2013)** qui repose principalement sur l'administration du Curcumine (50mg/kg) pendant 7 jours successifs et l'induction de la RCUH par voie orale en utilisant le Dextrane Sulfate de Sodium (DSS) 5%. Il a été remarqué que la Curcumine a diminué de manière significative le score macroscopique ($6,56 \pm 1,58$) comparativement aux souris traitées par le DSS.

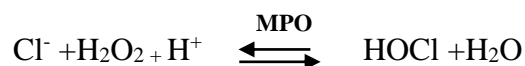
Un autre travail mené par **Camacho-Barquero et al. (2006)** a montré que l'administration de 50mg /kg de Curcumine aux rats pendant 2 semaines puis induction de la RCUH par voie intra rectale en utilisant l'acide Trinitrobenzène sulfonique (TNBS), a sensiblement atténué l'ampleur et la sévérité des dommages au niveau colique. Ceci s'est justifié par la diminution très hautement significative du score macroscopique ($5,7 \pm 0,5$) comparativement aux souris traitées par TNBS.

Il a été constaté par **Chainani-Wu. (2003)** que la COX-2 est étroitement inductible lors de RCUH, et dans un travail fait par **Bastaki et al. (2016)**, il a été suggéré que la diminution du score constaté par la Curcumine peut être dû à sa régulation de l'enzyme COX-2 dans les tissus intestinales qui sont la cause principale de la colite (production accrue de prostaglandine). Ceci laisse à conclure que cette diminution du score par la Curcumine est peut être attribué à son effet anti-inflammatoire en inhibant la COX-2.

III.3- Effet de la Curcumine sur l'activité de la Myéloperoxydase (MPO)

Une analyse biochimique, basée sur l'étude de l'activité de la Myéloperoxydase (MPO) a été prise en considération pour l'évaluation de l'effet préventif de Curcumine sur la RCUH.

La MPO est une peroxydase hémique présente en concentration importantes (2 à 5% du poids) dans les granules primaires des cellules polymorphonucléaires neutrophiles (PMN), cellules phagocytaires constituant la première ligne de défense dans le système immunitaire innée. Outre son activité de peroxydase, la MPO présente une activité de chloration, qui a pour finalité la production de l'acide hypochloreux (HOCl), un puissant oxydant extrêmement toxique (**Sertejn et al., 2003**).



Au cours du processus inflammatoire, la Myéloperoxydase (MPO) contribue à la production d'espèces réactives principalement pour la destruction des agents pathogènes.

Lorsque l'inflammation est dérégulée, la surproduction d'espèces réactives génère des dommages cellulaires par l'oxydation des biomolécules (protéines, lipides et acides nucléiques) qui sont associés à l'émergence de diverses maladies notamment la RCUH (**Cabrera Pérez et al., 2016**). Ainsi, en raison de l'augmentation de la quantité et de l'activité de MPO pendant l'inflammation et le stress oxydatif au cours de la RCUH, la MPO est donc considérée comme un bio-marqueur de l'inflammation (**Loria et al., 2008**).

Les résultats d'étude de l'activité de MPO sont présentés dans la figure ci-jointe (**Figure 20**). L'activité de la MPO chez les souris témoins est de $(7,14 \pm 1,72 \text{ U/g de tissu})$. Une étude menée par **Ukil et al. (2003)** a constaté une activité de $(9,34 \pm 0,21 \text{ U/g de tissu})$ de la Myéloperoxydase, validant ainsi notre résultat.

Tandis que le traitement des souris du contrôle négatif par la solution d'acide acétique a marqué une augmentation très hautement significative ($P < 0,001$) de l'activité de la MPO ($71,79 \pm 3,13$ U/g de tissu) comparativement aux souris témoins, confirmant ainsi l'induction d'une sévère RCUH.

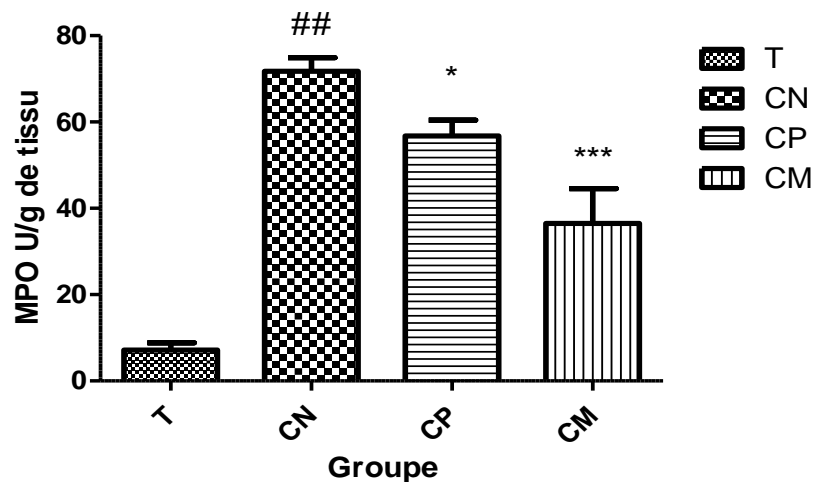


Figure 20 : L'effet de la Curcumine sur l'activité de MPO au cours de la RCUH.

T : Témoin (CMC 100mg/ kg), **CN :** Contrôle négatif (CMC 100mg/kg + RCUH), **CP :** Contrôle positif (Sulfasalazine 100mg/ kg + RCUH), **CM :** (Curcumine 10mg/ kg + RCUH). Toutes les valeurs sont représentées par la Moyenne \pm SEM, (N = 6), one-way ANOVA, suivie de tests de Dunnett et Tukey, utilisés pour l'analyse statistique * $P < 0,05$; ** $P < 0,01$; *** $P < 0,001$ comparé par rapport au contrôle négatif traité par la solution d'acide acétique et # $P < 0,05$; ## $P < 0,01$; ### $P < 0,001$ comparé par rapport au groupe témoin (T).

Ces résultats obtenus concordent avec ceux de l'étude menée par **Su et al. (2016)**, qui a constaté qu'une RCUH induite par le TNBS via la voie intra rectale, a augmenté de manière très hautement significative l'activité de MPO ($66,86 \pm 5,26$ U/g de tissu) comparativement au lot témoin.

L'administration intra rectale d'acide acétique concoure à la destruction de la barrière muqueuse et met en contact la flore microbienne et l'immunité intestinale sous-jacente, ceci régit une perméabilité accrue des cellules de défense immunitaire (**Niu et al., 2013**). Entre autre l'acide acétique évoque l'expression de molécules d'adhésion sur les cellules endothéliales (VCAM-1) et (ICAM-1) qui interagissent avec les intégrines des cellules phagocytaires neutrophiles. Ces processus instiguent l'infiltration des neutrophiles dans les tissus suivis de leurs dégranulation menant à des quantités élevées de MPO (**Yasukawa et al., 2012**).

Pour les souris du contrôle positif, la Sulfasalazine (100mg/kg) a diminué d'une manière significative ($P < 0,05$) l'activité de cette enzyme ($56,74 \pm 3,69$ U/g de tissu) par rapport au contrôle négatif (**Figure 20**).

Les résultats obtenus dans cette présente étude, concernant la Sulfasalazine, sont comparables aux résultats du travail fait par **Su et al. (2016)** où la Sulfasalazine a été servie aux souris par voie intra gastrique et la RCUH a été induite via la voie intra rectale suite à la dissolution de 1mg de TNBS dans 50% d'éthanol. Ce médicament a révélé une activité de MPO de ($58 \pm 5,26$ U/g de tissu).

La diminution significative dans l'activité de la MPO, pour le lot traité par la Sulfasalazine, est peut-être due au fonctionnement systémique de ce médicament et son interférence avec le recrutement des neutrophiles au site de l'inflammation. Ceci par l'inhibition de différentes étapes du processus phagocytaire, citant la migration aléatoire, la phagocytose et l'iodation médiée par la Myéloperoxydase et le métabolisme oxydatif (**Molin et Stendahl, 1979**).

Les dérivés 5- acide amino-salicylique (5-ASA) responsable de l'effet thérapeutique du médicament, sont également considérés comme inhibiteurs de MPO en raison des interactions au site catalytique de MPO et leur capacité à éliminer les espèces réactives générées lors de l'inflammation (**Cabrera Pérez et al., 2016**).

Le traitement des souris du lot essai par une dose de 10mg/kg de Curcumine a révélé une réduction très hautement significative ($P < 0,001$) dans l'activité de MPO ($36, 51 \pm 8,04$ U/g de tissu) comparativement aux souris souffrant de la RCUH, et parallèlement à cela, une réduction significative ($P < 0,05$) a été marquée par la Curcumine comparativement aux résultats du médicament (**Figure 20**).

Ces résultats conférés par la Curcumine sont comparables à ceux trouvés par **Ukil et al. (2003)** lors du traitement des souris par une dose de 25mg/kg de Curcumine où l'induction de la RCUH a été faite par le TNBS via la voie intra rectale. La MPO a révélé une activité de ($34,7 \pm 3,3$ U/g de tissu).

Les études faites par **Li et al. (2014)** et **Arafa et al. (2009)**, ont suggéré que la diminution de l'activité de MPO est peut être due à la diminution de l'infiltration des neutrophiles et cela par la modulation de l'équilibre oxydant / antioxydant dans le tissu du côlon. Selon une autre étude faite par **Edeas. (2006)**, il a été trouvé que le principe actif du

rhizome de *Curcuma longa* a inhibé l'activité de NOS inductible (iNOS) (enzyme catalysant la production du monoxyde d'azote s'ajoute à ceci sa capacité à neutraliser les radicaux libres notamment les radicaux hydroxylés et les anions superoxyde ainsi un effet protecteur contre les dommages radicalaires.

La Curcumine pourra donc atténuer les dommages de l'oxydation générés par la MPO via son pouvoir anti-oxydant.

III.4- Analyse microscopique de l'action de la Curcumine sur la RCUH induite par l'acide acétique

L'analyse microscopique des sections de côlons a été entreprise afin d'étudier son état et celle de sa muqueuse au cours d'une RCUH et d'autres traitements. Cette étude anatomo-pathologique est d'une aide précieuse dans l'évaluation de l'activité ainsi que la sévérité de la maladie, car elle permet de mieux comprendre la profondeur de l'inflammation provoquée par la RCUH (Uzzan et Treton, 2013).

L'étude microscopique des côlons de souris témoins a montré une structure intacte avec une paroi colique bien régulière, constituée de couches bien différenciées : la muqueuse en forme de brosse renfermant des cryptes bien structurées, à l'intérieur s'y trouvant les glandes de Lieberkühn (cellules caliciformes majoritaires), la sous-muqueuse représentée par un tissu conjonctif très vascularisé. D'où aucun signe renseignant sur une inflammation n'a été constaté dans n'importe quelle couche, traduisant ainsi un côlon sain (Figure 21).

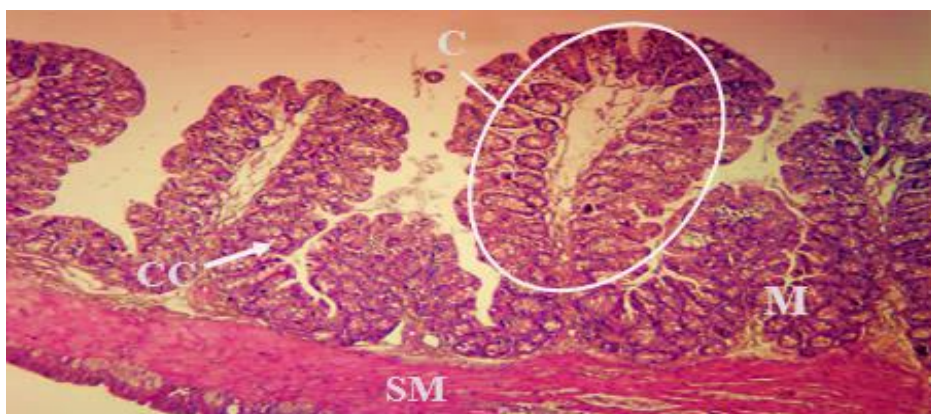


Figure 21 : Observation microscopique d'une coupe longitudinale de section de côlon du lot témoin (CMC 100 mg/ kg) (coloration Hématoxyline-Eosine (H-E) avec G : $\times 40$).

C : Crypte, CC : Cellules caliciformes. M : Muqueuse, SM : Sous-muqueuse.

Les études faites par **Thippeswamy et al. (2010)** et **Arafa et al. (2009)** ont constaté que des souris témoins n'ayant reçu aucun traitement, ont présenté une architecture normale de l'épithélium colique qui s'est définie par une muqueuse et une sous muqueuse intacte. Aucun signe inflammatoire (œdème ou nécrose) n'a été constaté, validant ainsi notre observation microscopique.

L'administration intra rectale d'un volume de solution d'acide acétique 3% a engendré une inflammation sévère dans le côlon et laisse apparaître une paroi colique lisse largement érodée, avec destruction nécrotique massive de l'épithélium. Cet examen histologique a démontré également la diminution nette de la densité cryptique avec distorsion sévère de ces dernières. S'ajoute à ceci la présence d'œdèmes dans la lamina propria et l'infiltration de cellules inflammatoires mixtes (principalement les neutrophiles et quelques éosinophiles), qui ont comme conséquence un épaissement de la sous muqueuse (**Figure 22**).

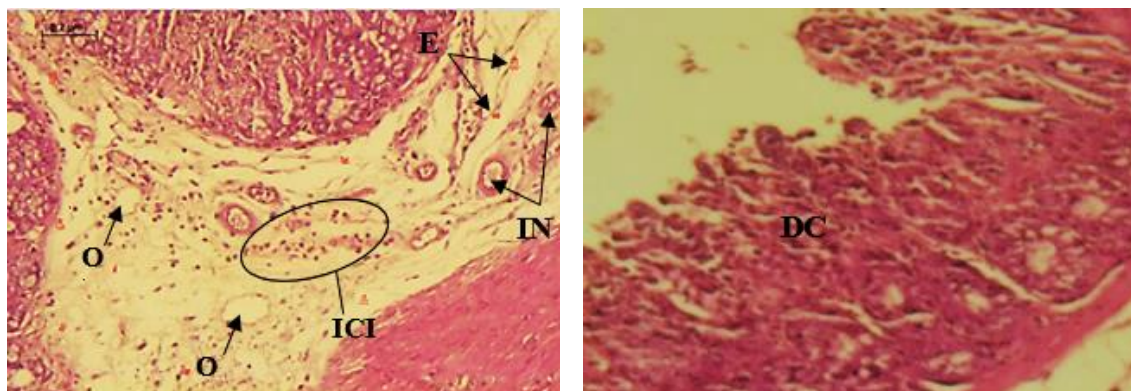


Figure 22 : Observation microscopique des principales manifestations physiopathologiques chez le lot négatif (CMC 100 mg/kg+ RCUH) (coloration H-E avec G : $\times 40$).

DC : Distorsion cryptique, E : Présence d'éosinophiles, ICI : Infiltrats d'autres cellules inflammatoires, IN : Infiltration des neutrophiles, O : œdèmes

Ces manifestations évoquées ci-dessus concordent avec les résultats obtenus par **Barbosa-Bezerra et al. (2016)**. L'instillation intra rectale d'acide acétique 4% à des rats pendant une semaine, a engendré une atrophie marquée des glandes de Lieberkühn, un infiltrat inflammatoire intense de PMN notamment les neutrophiles et les éosinophiles, ainsi que des zones ulcératives étendues dans la muqueuse. En outre, l'œdème interstitiel, les zones hémorragiques et l'hyperémie ont été observées dans la sous-muqueuse.

Le traitement à l'acide acétique touche principalement l'organisation structurale et histologique du côlon, Il suscite la perméabilité vasculaire induisant à la diapédèse accrue

des cellules inflammatoires notamment les neutrophiles. Les peroxydases composante de ces dernières régissent à la hausse la production de radicaux hydroxyles et l'exacerbation du peroxyde, conduisant à des nécroses cellulaires via une peroxydation lipidique, à des érosions mucosales, distorsion et à la perte des cryptes (Adjadj *et al.*, 2016).

Le prétraitement des souris du contrôle positif par le médicament Sulfasalazine (100mg/kg) a légèrement diminué la sévérité de l'inflammation et cela s'observe à travers une paroi colique érodée dans quelques endroits et modérément inflammatoire et congestive accompagnée d'une diminution de quelques cellules inflammatoires comparativement au contrôle négatif (Figure 23).

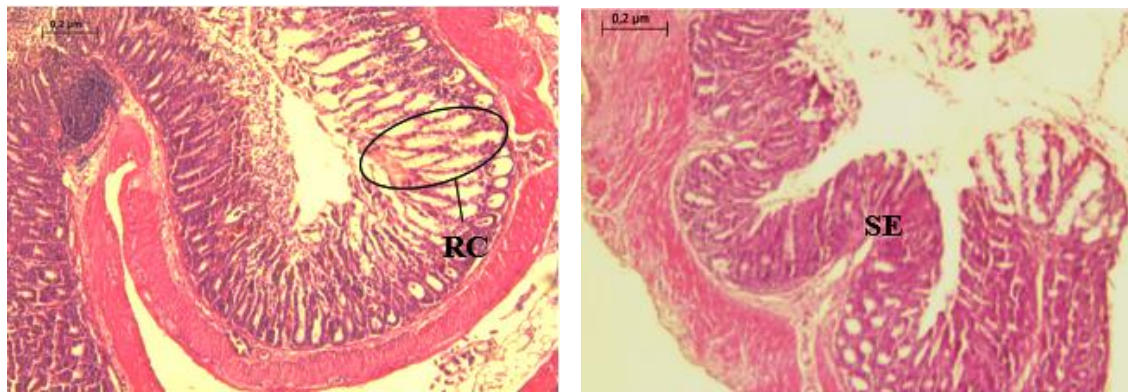


Figure 23 : Observation microscopique de la structure colique chez le lot positif (Sulfasalazine 100 mg/kg + RCUH) (coloration H-E avec G : $\times 40$).

RC : Début de la Reconstitution cryptiques, SE : Amélioration de la structure de l'épithélium.

Ceci concorde avec les résultats microscopiques constatés par Su *et al.* (2016) qui a révélé que l'administration de 500mg/kg de Sulfasalazine aux souris, dont la RCUH a été induite par le TNBS, a provoqué une restauration progressive avec une amélioration de l'architecture des cryptes et une réduction des niveaux de congestion et d'œdèmes par rapport à ceux du groupe de contrôle TNBS.

La diminution de l'inflammation au niveau du côlon et la restauration de sa structure suite à l'administration de la Sulfasalazine est due à son activité anti-inflammatoire dont il empêche l'activité des protéases, ce qui permet la réduction du nombre de neutrophiles et par conséquent la diminution du niveau de MPO, TNF- α , d'autres médiateurs inflammatoires (monoxyde d'azote) ainsi que son potentiel antioxydant dont il permet la protection de l'endothélium (Kannan *et Guruvayoorappan*, 2013).

En revanche, le traitement des souris du lot essai par la Curcumine atténuait considérablement l'étendue et la gravité de la RCUH en évitant clairement les découvertes histologiques anormales de l'inflammation colique, induite chez les souris du contrôle négatif. Cela se traduit par une couche épithéliale et muqueuse plus ou moins intacte, ainsi qu'une diminution significative de cellules inflammatoires dans la sous muqueuse laissant engendrer une structure normale du côlon semblable à celle des côlons témoins (**Figure 24**).

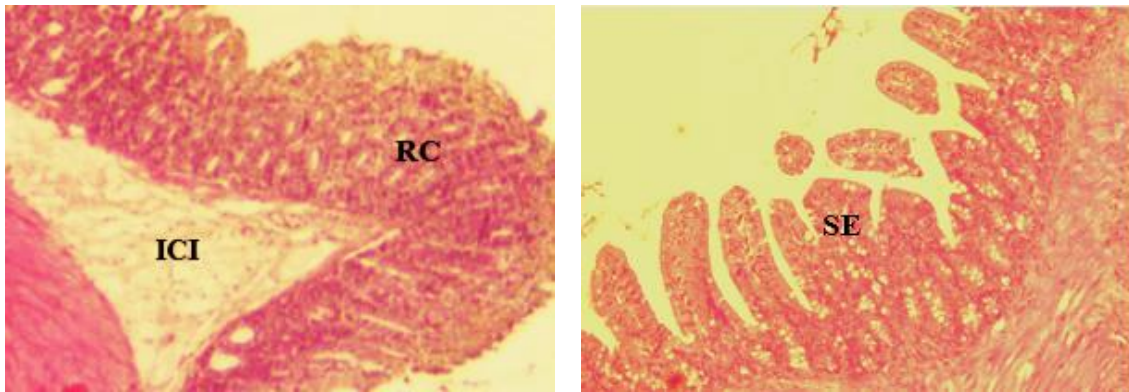


Figure 24 : Observation microscopique de la structure colique du lot essai (Curcumine 10 mg/kg + RCUH) (coloration H-E avec G : $\times 40$).

ICI : Infiltration moindre des cellules inflammatoires, RC : Reconstitution cryptiques, SE : Amélioration de la structure en brosse de l'épithélium.

Une étude faite par **Barbosa-Bezerra et al. (2016)** a constaté que le traitement des rats avec 10mg/kg de l'extrait hydro-alcoolique de Propolis Rouge Brésilienne (HERP), auxquelles une RCUH a été induite par voie intra rectale avec l'acide acétique 4% a démontré des effets protecteurs sur ce modèle de RCUH, tout en réduisant considérablement l'inflammation par rapport aux rats traités avec l'acide acétique. Elle réduit également les dommages grossiers histologiques, représentés par une diminution dans l'atrophie des glandes de Liberkühn, des ulcérations focalisées avec une infiltration moindre composée de cellules polymorphonucléaires limitées aux zones ulcéreuses.

Les études de **Camacho-Barquero et al. (2006)** et **Arafa et al. (2009)**, ont démontré que la réduction des dommages histologiques provoquée par la Curcumine est peut être due à son effet anti-inflammatoire en inhibent l'augmentation de la libération excessif de TNF- α .

Cette reconstitution de l'état épithélial et mucoale colique, observée au niveau microscopique lors du traitement avec la Curcumine (10mg/kg), confirme et appuie sur un

éventuel effet protecteur anti-inflammatoire et anti-oxydant de ce polyphénol protégeant ainsi contre la RCUH.

A la fin de cette étude, la Curcumine a conféré des résultats très prometteurs à l'égard de la RCUH. Le médicament référentiel à son tour, a également apaisé la sévérité de cette affection, en procurant des résultats coïncidant avec ceux émergés par la Curcumine. Ceci laisse à conclure que ce polyphénol partagera probablement les mêmes mécanismes d'action anti-inflammatoire et anti-oxydante que ceux du médicament. Ce qui est à signaler c'est que ce médicament engendre plusieurs effets secondaires dus à sa fraction Sulfapyridine.

La RCUH met en jeu un processus de régulation qui implique des facteurs de transcriptions, des cytokines inflammatoires, des protéines kinases et autres enzymes biologiques (**Tangapazham et al., 2013**). Une étude faite par **Vecchi-Brumatti et al. (2014)** a constaté que la persistance de l'inflammation colique est principalement due à l'activation du facteur NF-kB, qui constitue un médiateur central et régulateur clé de l'expression inductible de nombreux gènes associés à la fonction immunitaire et inflammatoire dans l'intestin, citant essentiellement les cytokines et la Cyclo-oxygénase 2.

Ce constat laisse à suggérer que la Curcumine pourra imposer des effets souhaitables sur ces multiples cibles, notamment une éventuelle inactivation de la signalisation via NF-kB, qui pourrait probablement agir par ces mécanismes suggérés :

- ✓ Inactivation du stimulus TNF- α , nécessaire pour l'activation de ce facteur NF-kB.
- ✓ Atténuation de la Kinase I κ B suite à l'inhibition de la phosphorylation et l'ubiquitination protéasomique de cette dernière, empêchant ainsi la libération de NF-kB de son complexe et par conséquent inactivation de la transcription des gènes pro-inflammatoires.

La production excessive de PMN et la libération de MPO engendre une oxydation des biomolécules (protéine, lipide, etc.) (**Derochette et al., 2013**). Il a été trouvé que la forme énolique et β -di-cétonique de la Curcumine lui confère la propriété de capter les radicaux libres, suggérant l'interférence de Curcumine avec les enzymes à l'origine du stress oxydatif permettant de contrecarrer cet effet observé lors de RCUH.

La stabilité de la Curcumine dans les milieux acides lui procure une activité optimale au niveau du tractus gastro-intestinal où la plage de pH est de 1 à 6 (**Irving et al., 2011**). Ces activités biologiques précédemment évoquées, ainsi que nos résultats prometteurs contre la RCUH, seront principalement médiés par le groupement d'intérêt Methoxyle en association avec les groupements hydroxyle-phénoliques et autres (**Gupta et al., 2013**).

Conclusion

Et

Perspectives

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH) est une affection digestive, caractérisée par une inflammation chronique et évolutive, touchant exclusivement le rectum et le côlon. Actuellement aucune prise en charge thérapeutique ne permet d'obtenir une guérison complète des malades, mais l'anti-inflammatoire Sulfasalazine demeure le pilier de la thérapeutique de cette affection, qui a été utilisé comme médicament de référence dans notre présente étude.

Cette étude est conçue pour évaluer l'effet protecteur de la Curcumine (à une dose de 10mg/kg) sur la RCUH induite par l'acide acétique 3% chez des souris albinos. Des paramètres macroscopiques, biochimiques et microscopiques ont été étudiés, révélant des résultats en faveur de l'atténuation de la RCUH, soulignée par une diminution significative du score macroscopique ainsi que l'activité de la Myéloperoxydase, comparativement aux souris traitées uniquement par l'acide acétique. Ces résultats ont été soutenus par une étude anatomo-pathologique qui a dévoilé une reconstitution de la structure endommagée observée chez les souris souffrant de la RCUH.

En revanche ces effets prometteurs de Curcumine peuvent être dus à un effet anti-inflammatoire via l'inactivation du facteur clé NF-kB, par conséquence inhibition de la voie du métabolisme d'acide arachidonique via l'inhibition de la signalisation activant la COX2. Parallèlement à cela un potentiel effet antioxydant de Curcumine a été suggéré tenant compte de sa capacité à contrecarrer les espèces réactives oxygénées (ERO).

Comme perspectives très rapprochée, il serait intéressant de tester l'effet curatif et thérapeutique de la Curcumine. Par ailleurs, ces résultats obtenus dans ce mémoire peuvent être de base solide pour lancer un projet de recherche qui aura comme objectif , l'évaluation du potentiel de la Curcumine en terme de dose optimale , voie d'administration , ciblage d'autres paramètres biochimiques et augmentation de son efficacité (association à des véhicules augmentant son absorption ainsi sa biodisponibilité).

Références
Bibliographiques

A

- Abadjian, A.G. (2012).** Pathologie Générale. Inflammation et Cicatrisation. *Basic Pathology*, 9th Ed. France. P. 1-38.
- Adjadj, M., Baghiani, A., Boumerfeg, S., Noureddine, C., Khennouf, S., Arrar, L. et Mubarak, M.S. (2016).** Protective Effect of *Paronychia argentea* L. on Acetic Acid Induced Ulcerative Colitis in Mice by Regulating Antioxidant Parameters and Inflammatory Markers. *Der pharma Chemica*, **8 (4)** : 207-218.
- Aggarwal, B.B., Bhatt, I.D., Ichikawa, H., Ahn, K.S., Sethi, G., Sandur, S.K., Sundaram, C., Seeram, N. et Shishodia, S. (2006).** Curcumin- Biological and Medicinal Properties. *Book. Fm.* P. 298- 300.
- Aggarwal, B.B., Kumar, A. et Bharti, A.C. (2003).** Anticancer potential of curcumin : Preclinical and clinical studies. *Anticancer Res*, **23 (1A)** : 363- 398.
- Anand, P., Thomas, S.G., Kunnumakkara, A.B., Sundaram, C., Harikumar, K.B., Sung, B., Tharakan, S.T., Misra, K., Priyadarsini, I.K. et al. (2008).** Biological activities of curcumin and its analogues (Congeners) made by man and Mother Nature. *Biochemical Pharmacology*, **76** : 1590 – 1611.
- Andersson, M.I. et MacGowan, A.P. (2003).** Development of the quinolones. Journal of Antimicrobial. *Chemotherapy*, **51 (Suppl. S1)** : 1-11.
- Arafa, H.M.M., Hemeida, R.A., El-Bahrawy., A.I.M. et Hamada, F.M.A. (2009).** Prophylactic role of curcumin in dextran sulfate sodium (DSS)-induced ulcerative murine model. *Food and Chemical Toxicology*, **47 (6)** : 1311-1317.
- Atreya, I., Atreya, R. et Neurath, M.F. (2008).** NF-kB in inflammatory bowel disease. *Journal of Internal Medicine*, **263** : 591- 596.
- Azher, A.A., Al-Zubaidy, A.A. et Ghani, A. (2008).** Effects of Turmeric, and Black Cumin on Induced Colitis in Rabbits. *Iraqi Journal of Medical Sciences*, **6 (1)** : 15-27.

B

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

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- Balian, C., Arakelian, P., Poussin, D., Beuzen, F. et Balian, A. (2004).** Hémorragie digestive In : Hépatogastro-entérologie. *Ellipse*. P.256.
- Barbosa-Bezerra, G., Menezes de Souza, L.D., Santana dos Santos, A., Melo de Almeida, G.K., Santana Souza, M.T., Lauton Santos, S., Aparecido Camargo, E., Santos Lima, B.D., Antunes de Souza Araujo. et al. (2016).** Hydroalcoholic extract of Brazilian red propolis exerts protective effect on acetic acid-induced ulcerative colitis in a rodent model. *Biomedicine and Pharmacotherapy*, **85** : 687-696.
- Barbut, F. et Joly, F. (2010).** Le microbiote intestinal : équilibre et dysbiose. *Hépatogastro et Oncologie digestive*, **17 (6)** : 517- 518.
- Bastaki, S.M.A., Al Ahmed, M.M., Al Zaabi, A., Amir, N. et Adeghate, E. (2016).** Effect of turmeric on colon histology, body weight, ulcer, IL-23, MPO and glutathione in acetic-acid-induced inflammatory bowel disease in rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, **16 (72)** : 2-14.
- Bengmark, S., Mesa, M.D. et Gil, A. (2009).** Plant-derived health- the effects of turmeric and curcuminoids. *Nutricion Hospitalaria*, **24 (3)** : 273- 281.
- Botoman, V.A. et Bonner, G.F. (1998).** Management of Inflammatory Bowel Disease. *American Family Physician*, **57 (1)** : 57-68.
- Bribi, N., Algeri, F., Rodriguez-Nogales, A., Vezza, T., Garrido-Mesa, J., Utrilla, M.P., Contreras, M.M., Maiza, F., Segura-Carretero, A. et al. (2016).** Intestinal anti-inflammatory effects of total alkaloid extract from *Frumaria capreolata* in the DNBS model of mice colitis and intestinal epithelial CMT93 cells. *Phytomedicine*, **23 (9)** : 901-913.
- Bruneton, J. (2009).** Pharmacognosie- Phytochimie, plantes médicinales, 4^{ème} édition. Revue et augmentée, Paris, Tec & Doc- *Editions Médicales Internationales*. P.1288.
- Buisson, A., Bommelaer, G. et Peyrin-Biroulet, L. (2012).** Rectocolite hémorragique : épidémiologie, physiopathologie, diagnostic, histoire naturelle et stratégie thérapeutique. *EMC- Gastro-entérologie*, **7 (4)** : 1-19.

C

Cabrera Pérez, L.C., Gutiérrez Sánchez, M., Mendieta Wejebe, J.E., Hernandez Rgodriguez, M., Fragoso Vázquez, M.J., Rodrigo Salazar, J., Correa Basurto, J., Padilla Martínez, I.I. et Rosales Hernandez, M.C. (2016). Novel 5-aminosalicylic derivatives as anti-inflammatories and myeloperoxidase inhibitors evaluated *in silico*, *in vitro* and *ex vivo*. *Arabian Journal of Chemistry*, **17** : 1-50.

Camacho-Barquero, D., Grulke, S., Franck, T., Mouithys- Mickalad, A. et Deby-Dupont, G. (2003). La myéloperoxydase des neutrophiles, une enzyme de défense aux capacités oxydantes. *Ann. Méd. Vét*, **147** : 79-93.

Camacho-Barquero, L., Villegas, I., Sanchez-Calvo, J.M., Talero, E., Sanchez-Fidalgo, S., Motilva, V. et Alarcon de la Lastra, C. (2006). Curcumin, a *Curcuma longa* constituent acts on MAPK p38 pathway modulating COX-2 and iNOS expression in chronic experimental colitis. *International Immunopharmacology*, **7** : 333-342.

Carlin, U. S., Komorowski, J. et Øhrn, A. (1998). Rough set analysis of patients with suspected acute appendicitis. In *Traitement d'information et gestion d'incertitudes dans les systèmes à base de connaissances. Conférence internationale*. P. 1528-1533.

Carloni, P., Tiano, L., Padella, L., Bacchetti, T., Customu, C., Kay, A. et Damiani, E. (2013). Antioxidant activity of white, green and black tea obtained from the same tea cultivar. *Food Research International*, **53** : 900- 908.

Carty, E., MacEly, M. et Rampton, D. S. (2000). Inhibition of platelet activation by 5-aminosalicylic acid in inflammatory bowel disease. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, **14 (9)** : 1169-1180.

Chainani-Wu, N. (2003). Safety and anti-inflammatory activity of curcumin : a component of tumeric (*Curcuma longa*). *The Journal of Alternative & Complementary Medicine*, **9 (1)** : 161-168.

Charles, N.B., Michael, F., Krabshuis, J.H., Cohen, H., Eliakim, R., Fedail, S., Garry, R., Goh, K.L., Saheed, H. et al. (2009). Maladies inflammatoires chroniques intestinales : Une approche globale. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines* : 2-27.

Chira, K., Suh, J.H., Saucier, C. et Teissédre, P.L. (2008). Les polyphénols du raisin. *Phytothérapie*, **6** : 75-82.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Cope, G.F., Heatley, R.V. et Kelleher, J.K. (1986). Smoking and colonic mucus in ulcerative colitis. *British Medical Journal*, **293** : P. 481.

Crozier, A., Jaganath, I.B. et Clifford, M.N. (2009). Dietary phenolics : Chemistry, bioavailability and effects on health, *Natural Product Reports*, **26** : 965- 1096.

Crozier, A., Yokota, T., Jaganath, I.B., Marks, S.C., Saltmarsh, M., Ashihara, H. et Clifford, M.N. (2006). Secondary Metabolites in Fruits, Vegetables, Beverages and Other Plant-Based Dietary Components In : Plant Secondary Metabolites : Occurrence, Structure and Role in the Human Diet. *Blackwell Publishing*, P. 208 – 302.

D

Dallegri, F., Ottonello, L., Ballestrero, A., Bogliolo, F., Ferrando, F. et Patrone, F. (1990). Cytoprotection against neutrophil derived hypochlorous acid : a potential mechanism for the therapeutic action of 5-aminosalicylic acid in ulcerative colitis. *Gut*, **31(2)** :184-186.

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

Danese, S., Semeraro, S., Papa, A., Roberto, I., Scaldaferrri, F., Fedeli, G., Gasbarrini, G. et Gasbarrini, A. (2005). Extraintestinal manifestations in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, **11 (46)** : 7227- 7236.

Derochette, S., Franck, T., Mouithys-Mickalad, A., Ceusters, J., Deby-Dupont, G., Lejeune, J. P., Neven, P. et Serteyn, D. (2013). Curcumin and resveratrol act by different ways on NADPH oxidase activity and reactive oxygen species produced by equine neutrophils. *Chemico-biological interactions*, **206 (2)** :186-193.

Dignass, A., Eliakim, R., Magro, F., Maaser, C., Chowers, Y., Geboes, K., Mantzaris, G., Reinisch, W., Colombel, J.F. et al. (2012). Second European evidence-based consensus on the diagnosis and management of ulcerative colitis part 1 : definitions and diagnosis. *Journal of Crohn's and Colitis*, **6** : 965-90.

E

Edeas, M. (2006). La curcumine. *Phytothérapie*, **4 (5)** : 230-233.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Ellis, H. et Mahadevan, V. (2014). Anatomy of the caecum, appendix and colon. *Basic science*, **32 (4)** :155-158.

F

Faubion, W.A.Jr., Loftus, E.V.Jr., Harmsen, W.S., Zinsmeister, A.R. et Sandborn, W.J. (2001). The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease : a population- based study. *Gastroenterology*, **121 (2)** : 255-60.

Ferrazzano, G.F., Amato, I., Ingenito, A., Zarrelli, A., Pinto, G. et Pollio, A. (2011). Plant Polyphenols and Their Anti-Cariogenic Properties : A Review. *Molecules*, **16 (2)** : 1486- 1507.

G

Gorgulu, S., Yagci, G., Kaymakcioglu, N., Ozkara, M., Kurt, B., Ozcan, A., Kaya, O., Sadir, S. et Tufan, T. (2006). Hyperbaric Oxygen Enhances the Efficiency of 5-Aminosalicylic Acid in Acetic Acid-Induced Colitis in Rats. *Digestive Diseases and Sciences*, **51 (3)** : 480- 487.

Gupta, S. C., Patchva, S. et Aggarwal, B. B. (2013). Therapeutic roles of curcumin : lessons learned from clinical trials. *The AAPS journal*, **15 (1)** : 195-218.

H

Hould, R. (1984). Techniques d'histopathologie et de cytopathologie. *Montréal* : Décarie.

I

Irving, G.R.B., Karmokar, A., Berry, D. P., Brown, K. et Steward, W. P. (2011). Curcumin : the potential for efficacy in gastrointestinal diseases. *Best practice & research Clinical gastroenterology*, **25 (4)** : 519-534.

J

Jess, T., Rungoe, C. et Peyrin-Biroulet, L. (2012). Risk of colorectal cancer in patients with ulcerative colitis : a meta-analysis of population- based cohort studies. *Clin Gastroenterol Hepatol*, **10 (6)** : 639-45.

Κ

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

Kim, K.H., Moon, E., Choi, S.U., Kim, S.Y. et Lee, K.R. (2013). Polyphenols from the bark of *Rhus verniciflua* and their biological evaluation on antitumor and anti-inflammatory activities. *Phytochemistry*, **92** : 113- 121.

Kruidenier, I. et Verspaget, H.W. (2002). Review article : oxidative stress as a pathogenic factor in inflammatory bowel disease- radicals or ridiculous. *Aliment Pharmacol Ther*, **16** : 1997- 2015.

Kugathasan, S., Judd, R.H., Hoffmann, R.G., Heikenen, J., Teleqa, G., Khan, F., Weisdorf-Schindele, S., San-Pablo, W.JR., Perrault, J. et al. (2003). Epidemiologic and clinical characteristics of children with newly diagnosed inflammatory bowel disease in Wisconsin : A statewide population- based study. *Journal Pediatr*, **143** (4) : 525-31.

Kuttan, R., Sudheeran, P. C. et Josph, C. D. (1987). Turmeric and curcumin as topical agents in cancer therapy. *Tumori*, **73** (1) : 29-31.

Λ

Li, C.P., Li, J.H., He, S.Y., Chen, O. et Shi, L. (2014). Effect of curcumin on p 38MAPK expression in DSS-induced murine ulcerative colitis. *Genetics and Molecular Research*, **14** (2) : 3450-3458.

Liu, L., Liu, Y.L., Liu, G.X., Chen, X., Yang, K., Yang, Y.K., Xie, Q., Gan, H.K., Huang, X.L. et al. (2013). Curcumin ameliorates dextran sulfate sodium-induced experimental colitis by blocking STAT3 signaling pathway. *International Immunopharmacology*, **17** : 314-320.

Loria, V., Dato, I., Graziani, F. et Biasucci, L. M. (2008). Myeloperoxidase : a new biomarker of inflammation in ischemic heart disease and acute coronary syndromes. *Mediators of inflammation*, 1- 4.

Lossos, A., River, Y., Eliakim, A. et Steiner, I. (1995). Neurologic aspects of inflammatory bowel disease. *Neurology*, **45** (3) : 416- 421.

Louvet, A. (2010). Maladie de Crohn et Rectocolite hémorragique. In : *Hépto-Gastro-entérologie-chirurgie digestive*. Paris : Med-Line. P. 137.

M

Maggiore, I., Bretagnol, F., Ferron, M., Bouhnik, Y. et Panis, Y. (2012). Chirurgie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *EMC Gastro-entérologie*, **7 (2)** : 1-13.

Magro, F., Langner, C., Driessen, A., Ensari, A., Geboes, K., Mantzaris, G.J., Villanacci, V., Becheanu, G., Borralho-Nunes, P. et al., (2013). European consensus on the histopathology of inflammatory bowel disease. *Journal of Crohn's and Colitis*, **7** : 827-851.

Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C et Jiménez, I. (2004). Polyphenols : Food sources and bioavailability, *American Society for Clinical Nutrition*, **79**:727- 747.

McGuckin, M.A., Eri, R., Simms, L.A., Florin, Florin, T.H. et Radford-Smith, G. (2009). Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis*, **15 (1)** : 100-113.

Moga, M.A., Dimienescu, O.G., Arvatescu, C.A., Mironescu, A., Dracea, L. et Ples, L. (2016). The Role of Natural Polyphenols in the Prevention and Treatment of Cervical Cancer- An Overview. *Molecules*, **21**: 4-17.

Molin, L. et 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, I.S., Rabi, D.M., Ghali, W.A., Ferris, M., Chernoff, G., Benchimol, E.I., Panaccione, R., Ghosh, S. et al. (2012). Increasing Incidence and Prevalence of the Inflammatory Bowel Diseases With Time, Based on Systematic Review. *Gastroenterology*, **142 (1)** : 46-54.

N

Niu, X., Fan, T., Li, W., Huang, H., Zhang, Y. et Xing, W. (2013). Protective effect of sanguinarine against acetic acid- induced ulcerative colitis in mice. *Toxicology and Applied Pharmacology*, **267** : 256- 265.

Norton, C., Dibley, L.B. et Bassett, P. (2013). Faecal incontinence in inflammatory bowel disease : associations and effect on quality of life. *J. of Crohn's and Colitis*, **7** : e 302-11.

O

Orholm, M., Binder, V., Sorensen, T.I., Rasmussen, L.P. et Kyvik, K.O. (2000). Concordance of inflammatory bowel disease among Danish twins. Results of a nationwide study. *Scand Journal Gastroenterol*, **35 (10)** : 1075-81.

Otari, K. V., Gaikwad, P. S., Shete, R. V. et Upasani, C. D. (2012). Protective effect of aqueous extract of *Spinacia oleracea* leaves in experimental paradigms of inflammatory bowel disease. *Inflammopharmacology*, **20 (5)** : 277-287.

P

Pandareesh, M.D., Mythri, R.B. et Bharath, M.M.S. (2015). Bioavailability of dietary polyphenols : Factors contributing to their clinical application in CNS diseases. *Neurochemistry International*, **89** : 198-208.

Park, C., Moon, D.O., Choi, I.W., Choi, B.T., Nam, T.J., Rhu, C.H., Kwon, T.K., Lee, W.H., Kim, G.Y. et Choi, Y.H. (2007). Curcumin induces apoptosis and inhibits prostaglandin E (2) production in synovial fibroblasts of patients with rheumatoid arthritis. *Int Journal Mol Med*, **20 (3)** : 365- 372.

Patil, M.V.K., Kandhare, A.D. et Bhise, S.D. (2011). Anti-inflammatory effect of *Daucus Carota* root on experimental colitis in rats. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, **4 (1)** : 337-343.

Patil, M.V.K., Kandhare, A.D. et Bhise, S.D. (2012). Effect of aqueous extract of *Cucumis sativus* Linn. fruit in ulcerative colitis in laboratory animals. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, **2 (2)** : S962-S969.

Peyrin-Biroulet, L., Khosrotehrani, K., Carrat, F., Bouvier, A.M., Chevaux, J.B., Simon, T., Carbonnel, F., Colombel, J.F., Dupas, J.L. et al. (2011). Increased risk for nonmelanoma skin cancers in patients who receive thiopurines for inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, **141 (5)** : 1621-28.

Pijls, P.A.R.R. et Gilissen, L.L.L. (2016). Vedolizumab is an effective alternative in inflammatory bowel disease patients with anti-TNF-alpha therapy-induced dermatological side effects. *Digestive and Liver Disease*, **48 (11)** : 1391- 1393.

R

Rath, H.C., Herfarth, H.H., Ikeda, J.S., Grenther, W.B., Hamm, T.E., Balish, E., Taurog, J.D., Hammer, R.E., Wilson, K.H. et al. (1996). Normal luminal bacteria, especially Bacteroides species, mediate chronic colitis, gastritis, and arthritis in HLA-B27/human β_2 microglobulin transgenic rats. *Journal of clinical Investigation*, **98 (4)** : 945-953.

Raynaud, F. (1999). NF-Kappa B : Fonction, activation, rôle en physiopathologie et implication en thérapeutique. *Médecine thérapeutique*, **5 (5)** : 385-92.

Richman, E. et Rhodes, J.M. (2013). Review article : Evidence-based dietary advice for patients with inflammatory bowel disease. *Alimentary pharmacology and therapeutics*, **38** : 1156-1171.

Rodriguez-Palacios, A., Aladyshkina, N. et Cominelli, F. (2015). Stereomicroscopy and 3D- target myeloperoxidase intestinal phenotyping following a fecal flora homogenization Protocol. *Protocol Exchange*, P. 1-24.

Sakthivel, K.M. et Guruvayoorappan, C. (2013). Amentoflavone inhibits iNOS, COX-2 expression and modulates cytokine profile, NK-kB signal transduction pathways in rats with ulcerative colitis. *International Immunopharmacology*, **17 (3)** : 907-916.

Sandoval, M., Liu, X., Mannick, E. E., Clark, D. A. et Miller, M. J. S. (1997). Peroxynitrite-induced apoptosis in human intestinal epithelial cells is attenuated by mesalamine. *Gastroenterology*, **113 (5)** : 1480-1488.

Satsangi, J., Silverberg, M.S., Vermeire, S. et Colombel, J.F. (2006). The Montreal classification of inflammatory bowel disease : Controversies, consensus, and implications. *Gut*, **55 (6)** : 749-53.

Schattner, A. (1999). Appendicectomy in ulcerative colitis. *The Lancet*, **353** : P. 674.

Serteyn, D., Grulke, S., Franck, T., Mouithys-Mickalad, A. et Deby-Dupont, G. (2003). La myéloperoxydase des neutrophiles, une enzyme de défense aux capacités oxydantes. *Ann. Méd. Vét.*, **147** : 79-93.

Silverberg, M.S., Satsangi, J., Ahmad, T., Arnott, I.D., Bernstein, C.N., Brant, S.R., Caprilli, R., Colombel, J.F., Gasche, C. et al. (2005). Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease : Report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can journal Gastroenterol*, **19 (suppl A)** : 5A-36A.

Sobhani, I. (1998). Chronic inflammatory bowel disease : new insight from genetics. *Presse Med*, **27** : 20-21.

Spencer, J.P.E. (2003). Metabolism of tea Flavonoids in the gastrointestinal tract. *The Journal of Nutrition*, **133 (10)** : 3255S- 3261S.

Spencer, J.P.E., Abd El Mohsen, M.M., Minihane, A.M. et Mathers, J.C. (2007). Biomarkers of the intake of dietary polyphenols : strengths, limitations and application in nutrition research. *British Journal of Nutrition*, **99** : 12- 22.

Strimpakos, A.S. et Sharma, R.A. (2008). Comprehensive Invited Review. Curcumin : Preventive and Therapeutic Properties in Laboratory Studies and Clinical Trials. *Antioxidants and Redox Signaling*, **10 (3)** : 511- 534.

Su, Q., He, J., Wang, Z., Lv, L., Suo, Y., Wang, J., Zheng, Z., Huo, C. et Li, J. (2016). Intestinal anti-inflammatory effect of the rhizome extracts of *Menispermum dauricum* DC. On trinitrobenzene sulfonic acid induced ulcerative colitis in mice. *Journal of Ethno-Pharmacology*, 1-19.

T

Thippeswamy, B.S., Mahendran, S., Biradar, M.I., Raj, P., Srivastava, K., Badami, S. et Veerapur, V.P. (2010). Protective effect of embelin against acetic acid induced ulcerative colitis in rats. *European Journal of Pharmacology*, **654** : 100-105.

Timmer, A., McDonald, J.W., Tsoulis, D.J. et Macdonald, J.K. (2012). Azathioprine and 6-mercaptopurine for maintenance of remission in ulcerative colitis. *Cochrane Database of Systematic Reviews*, **12 (9)** : 1- 41.

Topcu-Tarladacalisir, Y., Akpolat, M., Hulya-Uz, Y., Kizilay, G., Sapmaz-Metin, M., Cerkezkayabekir, A. et Kurt-Omurlu, I. (2013). Effects of curcumin on Apoptosis and Oxidoinflammatory Regulation in a Rat Model of Acetic Acid-Induced Colitis : The Roles

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

of c-Jun N-Terminal Kinase and p38 Mitogen-Activated Protein Kinase. *Journal of Medicinal Food*, **16** (4) : 296- 305.

Torres, J., Billioud, V., Sachar, D.B., Peyrin-Biroulet, L. et Colombel, J.F. (2012). Ulcerative colitis as a progressive disease : the forgotten evidence. *Inflamma Bowel Dis*, **18** (7) : 1356-63.

Tortora, G.J. et Derrickson, B. (2009). L'anatomie du gros intestin. In : *Manuel d'anatomie et de physiologie humaine*. Paris : De boeck. P.489.

Travis, S.P.L., Schnell, D., Krzeski, P., Abreu, M.T., Altman, D.G., Colombel, J.F., Feagan, B.G., Hanauer, S.B., Lémann, M. et al. (2011). Developing an instrument to assess the endoscopie severity of ulcerative colitis : The Ulcerative Colitis Endoscopie Index of Severity (UCEIS). *Gut*, **61** (4) : 535-42.

U

Ukil, A., Maity, S., Karmakar, S., Datta, N., Vadasiromono, J.R. et Das, P.K. (2003). Curcumin, the major component of food flavour turmeric, reduces mucosal injury in trinitrobenzene sulphonic acid-induced colitis. *Journal of Pharmacology*, **139** : 209-218.

Ungaro, R., Mehandru, S., Allen, P.B., Peyrin-Biroulet, L. et Colombel. (2016). Ulcerative colitis. *CrossMark* ; 1-15.

Uzzan, M. et Treton, X. (2013). Rectocolite hémorragique : épidémiologie et diagnostic. *Journal Colon and Rectum*, **7** (1) : 4-10.

V

Vecchi-Brumatti, L., Marcuzzi, A., Tricarico, P. M., Zanin, V., Girardelli, M. et Bianco, A. M. (2014). Curcumin and inflammatory bowel disease : potential and limits of innovative treatments. *Molecules*, **19** (12) : 21127-21153.

Vinod Prabhu, V. et Guruvayoorappan, C. (2013). 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** : 124- 134.

W

Wahl, C., Liptay, S., Adler, G. et Schind, R.M. (1998). Sulfasalazine : A Potent and Specific Inhibitor of Nuclear Factor Kappa B. *Journal for Clinical Investigation*, **101 (5)** : 1163-1174.

Walmsley, S.R., Ayres, R.C.S., Pounder, R.E. et Allan, R.N. (1998). A simple clinical colitis activity index. *Gut*, **43 (1)** : 29-32.

Weill B. et Batteux F. (2003). Maladie de Crohn et Rectocolite hémorragiques. In : *Immunopathologie et réactions inflammatoires*. Bruxelles : De boeck. P. 34.

X

Xu, X.R., Liu, C.Q., Feng, B.S. et Liu, Z.J. (2014). Dysregulation of mucosal immune response in pathogenesis of inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology*, **20 (12)** : 3255- 3264.

Y

Yang, Z.F., Bai, L.P., Huang, W.B., Li, X.Z., Zhao, S.S., Zhong, N.S. et Jiang, Z.H. (2014). Comparison of in vitro antiviral activity of tea polyphenols against influenza A and B viruses and structure- activity relationship analysis. *Fitoterapia*, **93** : 47-53.

Yasukawa, K., Tokuda, H., Tun, X., Utsumi, H. et Yamada, K.I. (2012). The detrimental effect of nitric oxide on tissue is associated with inflammatory events in the vascular endothelium and neutrophils in mice with dextran sodium sulfate-induced colitis. *Free Radical Research*, **46 (12)** : 1427-1436.

Z

Zagani, R., Hamzaoui, N. et Lamarque, D. (2009). Rôle des prostaglandines dans le cancer colorectal. *Hépatogastro*, **16 (2)** : 137-145.

Anonyme 1 : <http://www.gastro-montfermeil.fr/espace-patient/coloscopie/la-coloscopie/schema-du-colon/>

Anonyme 2 : <http://mr-ginseng.com/curcuma/>

Glossaire

Glossaire

Asthénie : C'est un affaiblissement de l'organisme qui se définit par un état d'épuisement physique et psychique.

Biopsie : Consiste à prélever une toute petite partie d'un organe ou d'un tissu afin d'effectuer des examens médicaux.

Caecum : Correspond au premier segment, large, du gros intestin, qui se présente sous forme d'une poche d'environ 8 cm, recevant les produits de la digestion provenant de l'iléon, appartenant à l'intestin grêle, en passant par l'orifice iléo-caecale.

Cholangite sclérosante primaire : C'est une inflammation chronique, progressive, des canaux biliaires.

Colite aiguë : Correspond à l'inflammation de la muqueuse du côlon

Colite distale : Correspond à une inflammation qui touche la partie du côlon située du côté gauche du corps (du rectum jusqu'au haut du côlon descendant).

Colite extensive : C'est une inflammation qui s'étend du rectum à n'importe quel point au-delà de la flexure splénique.

Coloscopie : C'est une exploration visuelle réalisée à l'aide d'un endoscope qui met en évidence les éventuelles anomalies du côlon. Cet examen est réalisé sous anesthésie générale.

Dysbiose : Le terme dysbiose désigne le déséquilibre de l'écosystème bactérien humain, aussi appelé microbiote.

Eczéma : Maladie inflammatoire de la peau caractérisée par une rougeur chronique et non contagieuse, elle est causée par des allergies et par une hypersensibilité.

Entérocytes : Principaux types de cellules de l'épithélium au sein de la muqueuse intestinale, qui participent à l'absorption des nutriments et à la sécrétion des enzymes digestives.

Episclérite : C'est une inflammation de l'épisclère, membrane de soutien de l'œil (rougeur de l'œil).

Epreintes : C'est une douleur abdominale, s'accompagnant d'une contraction douloureuse et répétitive de la partie terminale du côlon et du rectum s'achevant par une fausse envie pressante et impérieuse d'aller à la selle.

Glaucome : Maladie de l'œil caractérisée par une élévation de la pression intraoculaire avec atteinte de la tête du nerf optique et altération du champ visuel, pouvant aboutir à la cécité.

Haustrations : Rétrécissements réguliers, constituant des bosselures, formées par la contraction des muscles circulaires et longitudinaux du côlon. Elles sont marquées par les plis semi-lunaires et les bandelettes du côlon.

Lamina propria : C'est un tissu conjonctif lâche, situé sous les épithéliums qui tapissent notamment les muqueuses digestives recouvrant le tube digestif de la cavité buccale au rectum.

Lymphome : Tumeur maligne du tissu lymphoïde.

Mégacôlon : Dilatation anormale d'une partie ou de la totalité du gros intestin.

Métacarpo-phalangiennes : Ensemble de cinq os constituant le squelette de la paume de la main, compris entre le carpe et les phalanges.

Motricité : Ensemble des fonctions qui assurent le mouvement, le déplacement d'un être vivant.

Mucus : C'est une substance de consistance visqueuse, souvent incolore et presque transparente. Il est essentiellement produit par les cellules glandulaires des différentes muqueuses de l'organisme jouant un rôle de protection.

Muqueuse érythémateuse : Survient lorsque la muqueuse devient rouge en raison de l'augmentation du flux sanguin, habituellement dans le cadre d'un processus inflammatoire.

Pancolite : Inflammation qui touche le côlon en entier.

Pneumopathies : Inflammation importante des bronches et des poumons.

Polyneuropathie : Il regroupe de manière moins précise toutes les atteintes du système nerveux périphérique.

Proctite : Inflammation de la muqueuse du rectum.

Proctosigmoidite : Inflammation qui touche le rectum et le côlon sigmoïde.

Pseudo-polypes : C'est une excroissance bénigne localisée au niveau de la surface interne de l'intestin. Il s'agit d'un tissu cicatriciel (une cicatrice) dû à une inflammation chronique de l'intestin. Ils sont particulièrement fréquents chez les individus atteints de la RCUH et ils ne sont pas cancéreux et ne présentent pas de risque d'évoluer vers un cancer.

Psoriasis : Maladie inflammatoire de la peau, qui se caractérise généralement par l'apparition d'épaisses plaques de la peau qui desquament à différents endroits du corps, le plus souvent sur les coudes, les genoux et le cuir chevelu, laissant des zones de peau rouge.

Rectorragie : Une hémorragie du sang généralement rouge par l'anus mais provenant du rectum (écoulement de sang par le rectum).

Rectoscopie : Examen du rectum (segment terminal du côlon qui aboutit à l'anus) avec un endoscope (appareil optique muni d'un système d'éclairage, prévu pour être introduit dans une cavité du corps).

Rectum : Le rectum est un segment constituant la dernière partie du tube digestif, mesurant en moyenne 12 centimètres. Il prolonge le côlon sigmoïde pour déboucher sur le canal anal. Les matières fécales sont stockées dans le rectum jusqu'à leur élimination par le canal anal et l'anus.

Sclérite : C'est une inflammation de la sclère (le mur blanc extérieur de l'œil).

Séreuse : Correspond à une fine membrane qui tapisse les cavités internes de l'organisme, qui peut se remplir de sérosité (liquide organique, analogue à la lymphe).

Sigmoïdoscopie : C'est un examen de la partie terminale de l'intestin qui vise à observer le segment sigmoïde. Il s'agit d'un examen plus rapide que la coloscopie classique au cours de laquelle la longueur complète du côlon est explorée.

Ténesme : Sensation douloureuse de tension et de constriction à la région de l'anus, avec des envies continuelles et presque inutiles d'aller à la selle.

Uvéite : Correspond à l'inflammation d'une partie ou de la totalité de l'uvée, pouvant provoquer une rougeur au niveau de l'œil. L'uvée est constituée de l'iris, de la choroïde et du corps ciliaire.

Vascularité cérébrale : Inflammation des tissus vasculaire du système nerveux central.

Résumé

La Curcumine est un polyphénol non flavonoïde qui joue un rôle important dans la prévention de plusieurs pathologies y compris les maladies gastro-intestinales. Dans le but d'étudier *in vivo* l'effet préventif de la Curcumine sur la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH) induite par l'acide acétique 3% intra rectale, trois paramètres ont été évalués, représentés par l'étude du score macroscopique, dosage biochimique de la MPO et une étude anatomo-pathologique des sections de côlons. L'effet de la Curcumine (à 10mg/kg) a été comparé à un médicament anti-inflammatoire référentiel, la Sulfasalazine (100mg/kg). Ces paramètres ont révélés une atténuation de l'inflammation et une réduction des ulcérations se traduisant respectivement par une diminution significative du score ($5, 16 \pm 0, 65$), de l'activité de MPO ($36, 51 \pm 8, 04$ U/g de tissu) ainsi qu'une reconstitution de l'état colique normal prouvé par l'étude anatomo-pathologique. Ainsi nos résultats obtenus appuient et confirme un éventuel effet protecteur de Curcumine sur la RCUH tout en atténuant sa physiopathologie.

Mots clés : RCUH, Curcumine, Myéloperoxydase, Acide acétique, Anti-inflammation.

Abstract

Curcumin, a non-flavonoid polyphenol, plays an important role in the prevention of several pathologies including gastrointestinal diseases. In order to study *in vivo* the preventive effect of Curcumin on ulcerative colitis (UC) induced by 3% acetic acid intra rectally, three parameters were evaluated, represented by the study of the macroscopic score, biochemical assay of MPO and an anatomo-pathological study of the sections of the colon. The effect of Curcumin (at 10mg/kg) was compared to a reference anti-inflammatory drug, Sulfasalazine (100mg/kg). These parameters showed an attenuation of the inflammation and a reduction in the ulcerations, resulting respectively in a significant decrease in the score ($5, 16 \pm 0.65$), in the MPO activity (36.51 ± 8.04 U / g of tissue) as well as a reconstruction of the normal colic state proved by the anatomo-pathological study. Thus, our results support and confirm a possible protective effect of Curcumin on the UC while attenuating its pathophysiology.

Keywords : UC, Curcumin, Myeloperoxidase, Acetic acid, Anti-inflammatory.

المخلص

الكركمين هو البوليفينول غير فلافونويد التي تلعب دورا هاما في الوقاية ضد العديد من الامراض بما في ذلك امراض الجهاز الهضمي. من اجل دراسة في الجسم الحي التأثير الوقائي للكركمين على التهاب القولون التقرحي الناجم عن حمض الاستيك 3 % داخل الشرج، جرى تقييم ثلاثة معايير، المتمثلة في دراسة النتيجة المجهرية، تقييم كيميائي حيوي لنشاط انزيم MPO والدراسة التشريحية-المرضية لأقسام من الكولون. وقد تمت مقارنة تأثير الكركمين (10 ملغ/كغ) مع الدواء المرجعي المضاد لالتهابات المتمثل في سلفا سلازين (100ملغ/كغ). وقد اثبتت هذه المعايير تخفيف الالتهابات والحد من القرحة وذلك في انخفاض ملحوظ في مؤشر الالتهاب ($5, 1 \pm 0, 56$)، في النشاط الانزيمي MPO ($36, 51 \pm 8, 04$ و \(\mu\text{g}\) من النسيج) وكذلك إعادة بناء حالة الكولون العادية التي ثبتت بواسطة الدراسة النسيجية وكذلك نتائجا تدعم وتؤكد تأثير وقائي محتمل من الكركمين على التهاب القولون التقرحي مع تخفيف الفيزيولوجيا المرضية

الكلمات المفتاحية: التهاب القولون التقرحي، الكركمين، انزيم MPO ، حمض الاستيك، مضاد لالتهابات

