

Réf :.....

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

MASTER

Thème

**Activité anti-inflammatoire intestinale des
Alcaloïdes de *Fumaria capreolata***

Présenté par :

AMICHE Asma & AIT OUALI Dalila

Soutenu le : **25 Juin 2018**

Devant le jury composé de :

Mme. CHERAFT.N

Mr. BRIBI. N

Mme. OUAHMED.H

MAA

MCA

MCB

Présidente

Encadreur

Examinatrice

Année universitaire : 2017 / 2018

Remerciements

En premier lieu, nous tenons à remercier Dieu notre créateur pour nous avoir donné la force dans les moments difficile.

Nos plus grands remerciements à nos parents pour leur soutien à la foi moral et financier et qui ont toujours été à nos coté pour nous encourager.

En prime abord, nous remercions Mr BRIBI pour toute l'aide qu'il nous a apportée.

Nous adressons nos remerciements à tous nos professeurs pour leur bonne qualité d'enseignement.

Nous remercions aussi nos sœurs et frères qui ont été pour nous des exemples à suivre, ainsi que la famille AIT OUALI et AMICHE

Enfin, nous remercions nos amis qui nous ont aidées de près ou de loin dans les moments difficiles.

Plaise à Dieu à ce que ce travail soit le fruit du soutien infailible de nos parents.

Dédicace

Nous dédions ce travail à

Nos parents qui se sont sacrifiés pour nous.

Nos adorables frères et sœurs qui nous ont toujours soutenus.

Notre promoteur Mr BRIBI qui nous a beaucoup aidés

Nos amies Zehira, Lynda, Lydia, Souad... avec qui nous avons partagé d'agréables moments.

Et à toutes personnes qui nous a aidées de près ou de loin pour éditer ce travail.

Asma et Dalila.

Sommaire

Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction	1

Chapitre I : synthèse bibliographique.

I- Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)...	2
I-1- Pathogenèse de la maladie	3
I-1-1- La maladie de crohn.....	4
I-1-2- La recto colite hémorragique.....	4
I-2- Traitement des MICI.....	5
I-2-1- Traitement de la maladie de crohn.....	5
I-2-2- Traitement de la recto colite hémorragique	6
I-3- Mode d'action des Aminosalicylates.....	7
I-4- Généralité sur les Fumariacées	8
I-4--1- Les Alcaloïdes	9
I-4-2- Répartition botanique	9
I-4-3- Propriétés physico-chimiques	9
I-4-4- Intérêt pharmacologiques des alcaloïdes	9
I-4-5- Alcaloïdes isoquinoléique	10

Chapitre II : Matériel et méthodes.

II- Matériel et Méthodes	12
II-1- Matériel.....	12
II-1-1- Matériel végétale	12
II-1-2- Matériel biologique	13

II-1-3- Réactifs	13
II-2- Méthodes	13
II-2-1- Séchage et broyage	13
II-2-2- Extraction des alcaloïdes totaux de <i>Fumaria capreolata</i> ...	14
II-2-3- Etude de l'activité anti-inflammatoire intestinale.....	16
II-2-3-1- Etude de l'effet préventif des alcaloïdes de <i>Fumaria capreolata</i>	16
II-2-3-2- Evaluation des dommages causés par l'acide acétique...	17
II-2-4- Etude histologique	18
II-2-5- Etude statistique	21

Chapitre III : Résultats et discussion

III-1- Résultats	22
III-1-1- Collecte, séchage et extraction	22
III-1-2- Etude de l'activité anti-inflammatoire intestinale	22
III-2- Discussion	28
Conclusion	31
Reference bibliographique	32

Annexe

Glossaire

Abréviations :

ADN : Acide Désoxyribonucléique.

AFC : Alcaloïde de *Fumaria Capreolata*.

AINS : Anti-inflammatoire non Stéroïdien.

ASA : Amino Salicylate Acide.

COX : Cyclo-oxygénase.

CRP : Protéine C-Réactive.

DRIP : Vitamine D-3 Receptor interacting proteine.

IFN- γ : Interféron gamma.

IgG : Immunoglobuline G.

IL : Interleukine.

LTH : Lymphocytes T auxiliaires.

MAPK : Protéine Kinase Activée par les Mitogènes.

MC : Maladie de Crohn.

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin.

MUC : Mucine.

NAT : N-Acide Transferase.

NEMO: NF-KB Essential Modulator.

NF-KB: Nucleor Factor Kappa B.

NMRI : Naval medical recherche institut

NO : Monoxyde d'azote.

NOS : Monoxyde d'azote synthase.

ONAB : Office National des Aliments de Bétail.

PGE : Prostaglandin.

PPAR- γ : Peroxisome Proliferator- Activated Receptor Gamma.

PPRE : Peroxisome Proliferator Activated Receptor Gamma Response Element.

P/L : Poids/Longueur.

RAC-1: Ras- related C3 botulinum toxin substrate-1.

RCH : Recto-Colite Hémorragique.

RXR : Recepteur X des Rétinoïdes.

TCR : Recepteur de Cellule T.

TGN : Thioguanine Nucléotide.

TNF- α : Timor Necrosis Factor Alpha.

TNFR : Timor Necrosis Factor Receptor

ZO : Zonula Occludens.

Liste des figures

Figure 01	Les facteurs déclenchants les MICI 2
Figure 02	Activation du système immunitaire via le franchissement de la barrière intestinale par les bactéries de la microflore intestinale3
Figure 03	Localisation des atteintes intestinales dans la maladie de Crohn et la RCH5
Figure 04	Mécanisme d'action des anti-inflammatoire non stéroïdiens6
Figure 05	Mode d'action des sulfasalazines.....7
Figure 06	Photographie de <i>Fumaria Capreolata</i>12
Figure 07	Photographie de souris albinos de souche NMRI13
Figure 08	Protocole d'extraction des alcaloïdes de <i>Fumaria Capreolata</i> 14
Figure 09	Photographie de gavage et des lots de souris15
Figure 10	Protocole préventif de l'inflammation intestinale par <i>Fumaria capreolata</i>16
Figure 11	Administration de l'acide acétique par voie rectale16
Figure 12	Différentes étapes de préparation des coupes histologiques19
Figure 13	Morphologie générale des colons des souris de différent lots.....22
Figure 14	Aspect macroscopique des colons ouverts de différents lots chez des souris expérimentales colitique22
Figure 15	Evolution du poids corporel des souris au cours de 10 jours du traitement avec la fraction alcaloïdique de <i>Fumaria capreolata</i> 23
Figure 16	Effets des alcaloïdiques de <i>Fumaria capréolata</i> (AFC) sur le rapport poids/langueur dans un modèle de colite induite par l'acide acétique Chez les souris.....23
Figure 17	Effet des Alcaloïdes totaux de <i>Fumaria capréolata</i> (AFC) dans un modèle de colite induite par l'acide acétique. Section histologique de la muqueuse colique colorée Grossissementx4.....24
Figure 18	Effet des Alcaloïdes totaux de <i>Fumaria capréolata</i> (AFC) sur l'aspect cellulaire dans un modèle de colite induite par l'acide acétique. Section histologique de la muqueuse colique colorée. Grossissement x20.....25

Liste des tableaux

Tableau I	Contenance en alcaloïde de quelque Fumariacée8
Tableau II	Quelques sous classes des alcaloïdes isoquinoléïques10

Introduction

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) représentent un problème de santé publique ces dernières années. La répartition des MICI est inégale dans le monde, le nombre de patient atteint de MICI est estimé à 850000 pour la recto colite hémorragique et 1000000 pour la maladie de crohn en Europe tandis qu'en Amérique les dernières données publiées été de 1.3 million de personne atteint de MICI (**Pocard et al., 2008**). Le traitement de ces maladies repose principalement sur l'utilisation de plusieurs familles de médicaments comme les corticoïdes, les anti TNF- α et les salicylates qui réduisent la production des cytokines pro-inflammatoires. Mais le traitement avec ces médicaments est associées avec divers effets indésirables et favorisent les infection bactériennes comme la tuberculose, l'intolérance digestive et des troubles endocriniens (**Seksik et al., 2004**).

Grace à leurs diversités structurale et leur activité pharmacologiques, les alcaloïdes représentent un groupe important de substance d'origine naturelle d'intérêt thérapeutique (**Bruneton, 2009**), d'où leurs efficacités dans le traitement de plusieurs maladies hépatobiliaire et gastro-digestives (**Wichtl et Anton, 1999**).

A l'heure actuelle, les plantes médicinales restent le premier réservoir de nouveaux médicaments. Elles sont considérées comme matière première essentielle pour la découverte de nouvelles molécules nécessaires pour la mise au point de nouveaux médicaments plus efficaces avec moins d'effets secondaires (**Bidie et al., 2011**). Parmi ces plantes médicinales, la famille des *Fumariaceae* et plus précisément l'espèce de *Fumaria capreolata* qui est une plante connue par ses propriétés antioxydantes, vasculo-protectrices et anti-inflammatoires à cause de sa richesse en alcaloïdes isoquinoléiques, les activités biologiques de cette plante sont associées à sa richesse en alcaloïdes isoquinoléiques dont les deux principaux composants actifs sont la stylopine et la protopine (**Suau et al., 2002**). Les activités anti-inflammatoires, antioxydantes et hépato protectrice ainsi que la toxicité aigüe des alcaloïdes de *Fumaria* ont été largement étudié par plusieurs auteurs et démontré leurs efficacités thérapeutiques et l'absence de toxicités (**Orhan et al., 2012, Bribi et al., 2013, 2015, 2016**).

Le but de ce travail est d'étudier l'effet préventif des alcaloïdes totaux de *Fumaria capreolata* sur l'inflammation intestinale induite par l'acide acétique chez des souris de souche NMRI (Naval medical recherche institutu) pendant une période de traitement de dix jours.

I- Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI), sont des affections qui entraînent une inflammation et une ulcération du tube digestif, résultant d'une réponse immunitaire anormale. Elle regroupe deux maladies morphologiquement différentes ; la maladie de Crohn (MC) et la recto – colite –hémorragique (RCH), mais une troisième forme appelée « colite indéterminée » peut être ajoutée (Costa *et al.*, 2017). Cette dernière présente les caractéristiques d'une colite idiopathique dont l'examen ne permet pas de différencier entre la maladie de Crohn et la recto colite. Ces affections apparaissent généralement chez les jeunes adultes et durent toute la vie si elle n'est pas traitée (Braus et Elliott, 2009). Les MICI suggèrent une interaction entre les facteurs environnementaux et génétique (Jantchou *et al.*, 2006). La figure 01 représente les facteurs déclenchants les MICI

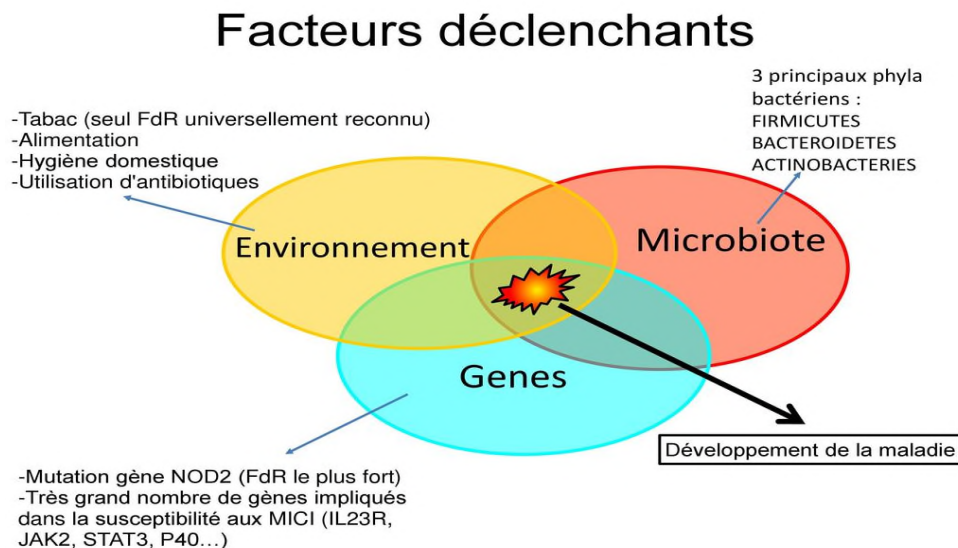


Figure 01 : Les facteurs déclenchants les MICI (Jantchou *et al.*, 2006).

I-1. Pathogénèse de la maladie :

La structure de la muqueuse intestinale est maintenue par un équilibre entre la perte des cellules (apoptotique) et la régénération cellulaire. Il est perturbé dans l'intestin enflammé où l'épithélium est exposé à plusieurs toxines et des cytokines pro-inflammatoires (Bojarski *et al.*, 2001). L'épithélium intestinal agit comme une barrière physique qui sépare les bactéries de la flore intestinale des cellules immunitaire (Nenci *et al.*, 2007). Au cours d'une inflammation intestinale chronique, la fréquence de l'apoptose augmente, ce qui est supposé contribuer à l'altération de la fonction de la barrière intestinale (Bojarski *et al.*, 2001).

Le NF- κ B est le maître régulateur de la réponse pro-inflammatoire qui contrôle l'interaction épithéliale entre le système immunitaire muqueux et la microflore intestinale. Une carence en NF- κ B conduit à l'apoptose des cellules épithéliales du colon, l'altération de l'expression des peptides anti-microbiens et la translocation des bactéries dans la muqueuse, ce défaut épithélial déclenche une réaction inflammatoire chronique au niveau du colon. Les cellules manquant de NEMO sont plus sensibles à l'apoptose induite par le TNF qui se fixant sur son récepteur TNFR sur les cellules épithéliales intestinales favorise l'apoptose de ces cellules entraînant ainsi le contact direct entre la microflore intestinale et les cellules immunitaires et le déclenchement d'une inflammation intestinale chronique (Nenci *et al.*, 2007).

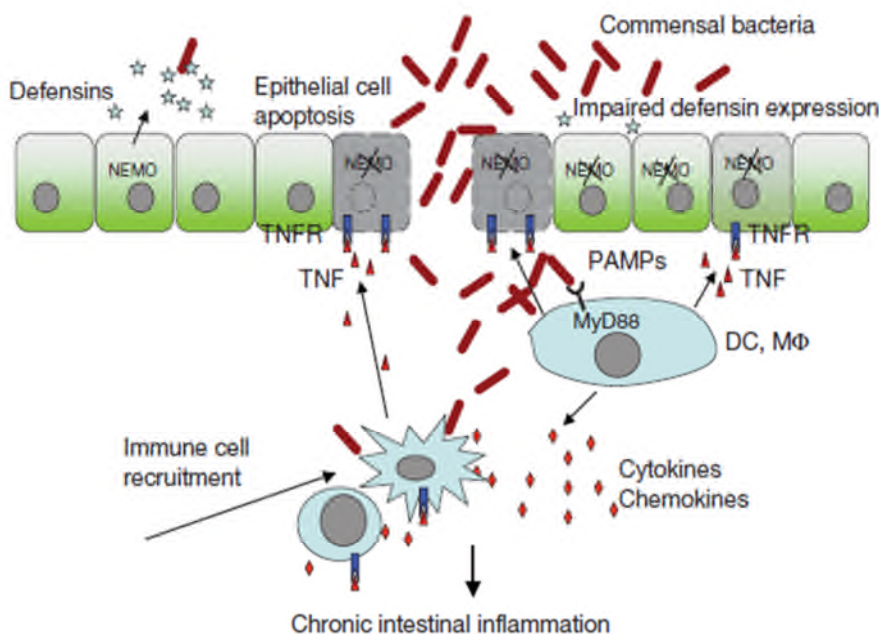


Figure 02 : Activation du système immunitaire via le franchissement de la barrière intestinale par les bactéries de la microflore intestinale (Nenci *et al.*, 2007).

I-1-1. La maladie de Crohn

La maladie de Crohn est caractérisée par une inflammation chronique de la paroi intestinale et parfois des manifestations extra-intestinale, elle touche environ 2,2 millions de personnes en Europe. Cette inflammation chronique résulte de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les cellules immunitaires suite à une réponse à une agression infectieuse (Lainé *et al.*, 2015). Ses principaux symptômes sont : des douleurs abdominales, des diarrhées, des atteintes articulaires ou oculaire, des abcès ou fistules. Au niveau sanguin cette inflammation est marquée par hyper-

leucocytose et une augmentation des protéines inflammatoires comme la Protéine C- Réactive (CRP) (Daline, 2016).

I-1-2. La Recto –Colite- Hémorragique

La recto-colite hémorragique (RCH) est une maladie chronique qui touche le colon plus aux moins dilaté à proximité des lésions sténosantes. Elle est caractérisée par l'inflammation et l'ulcération de la muqueuse du colon ou de sa membrane la plus profonde, formant des plaies ouvertes ou des ulcères à la surface de cette muqueuse, cette colite est la conséquence d'une atteinte liée à la pression de la circulation sanguine intramurale (Gratama *et al.*, 2009). Les symptômes de cette maladie varie en fonction du stade de développement de la maladie ; les symptômes les plus fréquents de cette pathologie sont : des amollissements sanglants des selles, des crampes abdominales, un besoin important de défécation, des diarrhées, une perte d'appétit, une perte de poids, la fatigue et une anémie en cas des saignements abondants (Klotz *et al.*, 2014). La figure 03 représente la localisation des atteintes intestinales dans la maladie de Crohn et la RCH.

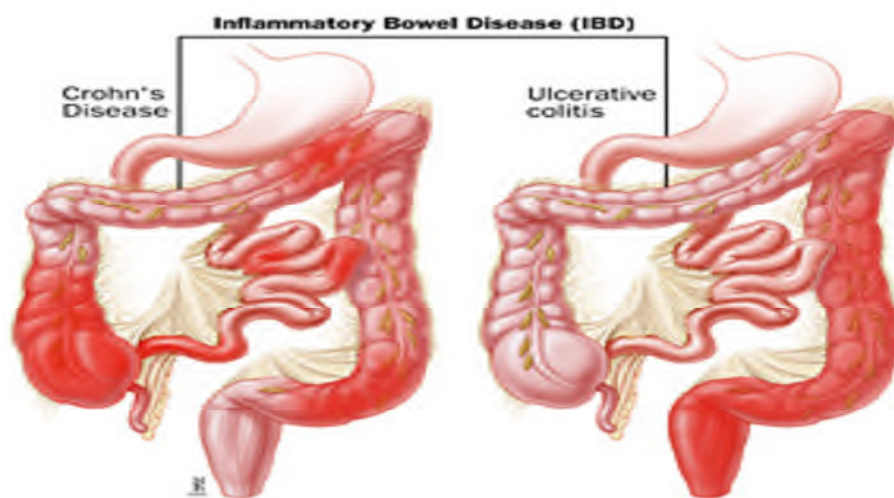


Figure 03 : Localisation des atteintes intestinales dans la maladie de Crohn et la RCH (<http://www.cfc.ca/2008/> la fondation canadienne des maladies inflammatoires de l'intestin).

I-2- Traitement des MICI

Le traitement de l'inflammation intestinale a pour but de promouvoir la remise des symptômes de la période aigüe et ensuite maintenir la remise en contrôlant l'inflammation chronique, empêchant ainsi la réactivation du processus inflammatoire intestinal. En utilisant deux thérapies : pharmacologique ou biologique (Daline, 2016). Mais en cas d'échec du traitement médicamenteux le patient aura recourt à la chirurgie (Bermejo *et al.*, 2018).

I-2-1. Traitement de la maladie de Crohn

L’objectif du traitement de la maladie de Crohn est de maîtriser les symptômes en inhibant la réponse inflammatoire chronique ; soit en utilisant un traitement biologique telle que : les anti-TNF alpha (infliximub et adalimumab) qui sont des anticorps mono clonaux qui se fixe sur le TNF- α en inhibant la réponsenpro-inflammatoire associé à un traitement pharmacologique avec l’azathioprine qui induit l’apoptose des cellules immunitaires par la formation d’un complexe RAC-1- TGN qui stimule l’apoptose des cellules immunitaire et l’arrêt de la réponse inflammatoire ; ou un traitement pharmacologique par l’utilisation de l’azatioprine et les corticostéroïde (Costantino *et al.*, 2016) bien que les traitements médicamenteux puissent traiter les cas les moins avancer de la maladie, mais en cas d’échec thérapeutique il y’aura recourt à la chirurgie qui consiste à éliminer toute la muqueuse intestinale malade ou susceptible d’être malade (Bretagnol *et al.*, 2009). Le traitement de cette maladie repose en premier lieu sur l’utilisation des Anti –TNF- α non stéroïdiennes qui ont une action inhibitrice sur les cyclooxygénase (COX1 et COX2) qui sont des isoenzymes catalysant la biotransformation de l’acide arachidonique en prostaglandine et tromboxane qui provoque des troubles gastriques , ulcération , saignement et dysfonctionnement rénal en participant à la réaction inflammatoire (Salem *et al.*, 2018). Le mode d’action des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) est représenté dans le schéma suivant (figure 04).

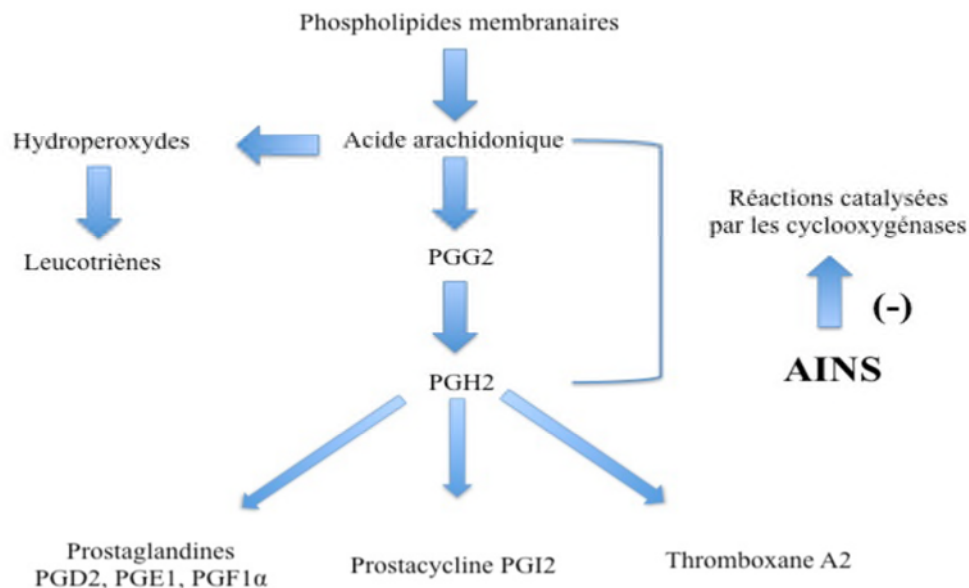


Figure 04 : Mécanisme d’action des Anti- Inflammatoires Non Stéroïdiens (AINS) (Salem *et al.*, 2018).

I-2-2. Traitement de la recto colite - hémorragique (RCH)

L'objectif thérapeutique de cette maladie est de juguler rapidement l'inflammation aigüe afin d'éviter la constitution d'une inflammation chronique (Cazals-Hatem, 2015). La thérapie repose en premier lieu sur l'utilisation des dérivés salicylés afin de modérer la RCH. La posologie d'attaque des 5-ASA par voie orale est de 4g/jour, mais en cas d'échec de ce traitement il y'aura recours à la corticothérapie à une dose de 40mg/jour ou 0.8à 1mg/jour. En cas de résistance à la forme orale, elle est administrée par voie intraveineuse et en cas d'une cortico-résistance, un traitement par les Anti- TNF- α tel que l'infliximab ou l'adalimumab est nécessaire (Klotz *et al.*, 2014).

I-3. Mode d'action des Aminosalicylates

Les Aminosalicylates inclus la Sulfasalazine et la 5-ASA. La Sulfasalazine inhibe l'action de l'acide folique et contient des propriétés anti -inflammatoires via l'intervention des bactéries intestinales qui dégradent la sulfasalazine en Sulfapyridine et 5-ASA. La 5-ASA est absorbée par l'intestin où elle exerce un effet typique sur l'épithélium intestinal, une fois absorbée elle sera métabolisée par la N-acidol transferase-1 (NAT-1) pour donner la N- Acetyl-5-ASA ; Cette dernière se lie sur le récepteur de la membrane nucléaire le Peroxisome Proliferator-ActivatedReceptor Gamma (PPAR- γ) qui est un récepteur hormonal nucléaire , l'attachement de la N- acétyle- 5-ASA sur le PPAR- γ induit la translocation de ce complexe dans le cytoplasme nucléaire et le changement de conformation de la PPAR- γ , cette modification permet l'attachement de la vitamine D3-receptor interacting proteine (DRIP) qui s'attache directement sur la PPAR- γ puis l'intervention du Recepteur X des rétinoïdes (RXR) qui se lie à cette dernière. Le complexe ainsi formé régule la transcription de l'ADN. L'heterodimer PPAR- RXR se lie au peroxisome proliferator activated receptor gamma respanse element (PPRE) qui se trouve sur l'ADN et régule ainsi la transcription par la modulation de l'expression des gènes de transcription. Le complexe PPAR- RXR régule les processus inflammatoires ; le nuclear factor kappa B (NF- KB) et les protéines kinase activée par les mitogène (MAPK) pour réduire la production des cytokines pro-inflammatoires (TNF- α , IL-1 β , IL-6), il intervient aussi sur la COX-2 qui vas provoquer la diminution des prostaglandines (PGE-2 et PGF-2) (Li *et al.*, 2015). La figure suivante représente le mode d'action des sulfasalazines.

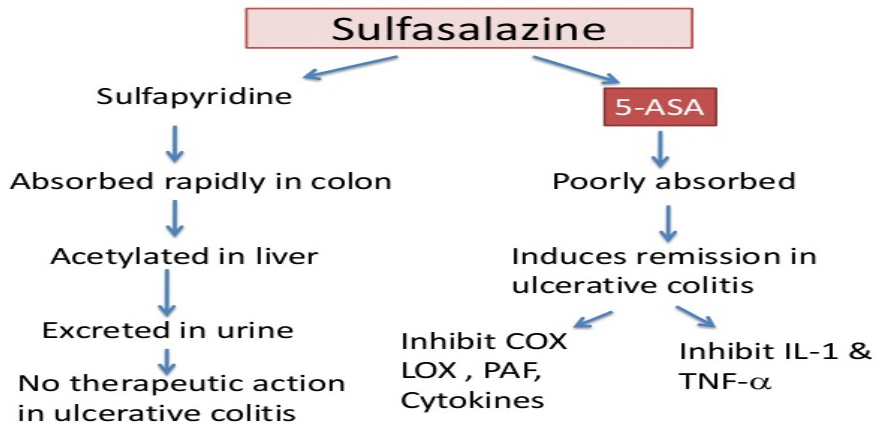


Figure 5 : mode d'action des sulfasalazines (Li *et al.*, 2015).

I-4.Généralité sur les Fumariacées

Les Fumariacées sont des espèces d'herbe annuelle qui sont largement distribués dans la région méditerranéenne, elles sont très riche en alcaloïdes isoquinoliéques (Suau *et al.*, 2005), elles sont utilisées dans la médecine traditionnelle algérienne spécialement l'espèce de *Fumaria capreolata* qui est utilisée dans le cas de dysfonctionnement hépatobiliaire et dans les troubles gastro-intestinal (Benabdesselam *et al.*, 2007). Ce genre est constitué d'une tige souvent couchée, porte des feuilles profondément divisées de teinte verte grisâtre et des fleurs d'une couleur blanche. Les parties aériennes fleuries sont les parties de la plante utilisées en médecine (institut européen des substances végétales).

En Pakistan et en Inde, elle est utilisée comme épurateur de sang, cholagogue, diurétique, laxatif, sédatif et utile dans le traitement des crampes abdominales, fièvre et la diarrhée (Bhal *et al.*, 2005).

Le tableau I représente la contenance en alcaloïdes de quelques Fumariacées.

Tableau I : Contenance en alcaloïdes de quelques Fumariacées (Suau *et al.*, 2002).

Espèces	Alcaloïdes
<i>F. agraria</i>	Adlumiceine, Coptisine, Cryptopine, Fumariline, Fumaritine, Fumarophycine, Parfumine, N-methylstylopine.
<i>F. capreolata</i>	Adlumiceine, Copticine, Cryptopine, Fumariline, Fumaritine, Fumarophycine, Parfumine, N-methylstylopine
<i>F. muralis</i>	Copticine, Cryptopine, Fumariline, Fumaritine, Fumarophycine, O-methylfumarophycine, Parfumine, Sinactine, Stylopine, N-meethylstylopine.
<i>F. officinalis</i>	Adlumiceine, Adlumidiceine, Corytuberine, Parfumine, N-methylstylopine.
<i>F. parviflora</i>	Adlumiceine, Copticine, Fumaritine, Sinactine, N-methylstylopine.
<i>F. spicata</i>	Adlomeceine, Copticine, Fumariline, Fumarophycine, Protopine, N-methylstylopine.

I-4-1. Les alcaloïdes

Les alcaloïdes sont des composés naturels, à caractère alcalin, le plus souvent végétal donnant des réactions de précipitation avec certains réactifs (**Bruneton, 2009**). Ils sont constitués d'un noyau azoté inclus dans un système hétérocyclique, possédant diverses activités pharmacologiques (**Rajni et al., 2005**).

I-4-2. Répartition botanique

Les alcaloïdes appartiennent le plus souvent au règne végétal (essentiellement les angiospermes), ils sont rares chez les champignons et les gymnospermes, leurs teneurs sont très variables dans les différents organes de la plante, ils peuvent être localisés dans les racines, les feuilles, les fruits, les écorces et les grains. Ils sont synthétisés généralement au niveau des sites précis (racine en croissance, chloroplaste ...), et stockés dans des vacuoles cellulaires (**Moreau, 1964**). *Fumaria* ou Fumeterre est une plante contenant des fleurs blanches, rose ou rouge avec l'extrémité rouge sombre. Cette plante est annuelle et s'étale sur le sol, cependant des vrilles lui permettent de s'élever sur des supports. *Fumaria capreolata* est une espèce dont les feuilles sont à segment foliaires aplatis, de fleur en grappe lâche, de sépales dépassant la moitié de la longueur de la corolle, son fruit est de 2.5mm de diamètre (**Petit et al., 2004**).

I-4-3. Propriétés physico-chimiques

Les alcaloïdes sont des composés à caractère basique formant des sels avec les acides. Ils ont des masses moléculaires variables comprises entre 100 et 900 (**Bruneton, 1999**).

Leur solubilité dans les solvants varie en fonction du pH (c'est-à-dire selon qu'ils se trouvent à l'état de base ou de sel)

Les alcaloïdes sous forme de base sont solubles dans les solvants apolaires tels que le chloroforme et dans les solvants polaires tels que les alcools et insoluble dans l'eau, alors que les alcaloïdes sous forme de sel sont solubles dans l'eau et les solvants polaires et insoluble dans les solvants apolaires (**Komaszewska et al., 2007**).

I-4-4. Intérêt pharmacologique des alcaloïdes

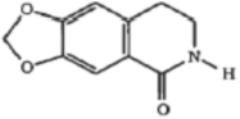
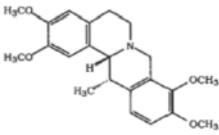
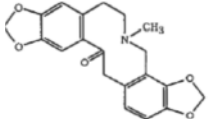
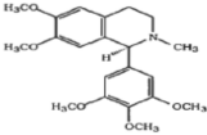
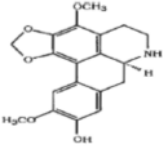
Les alcaloïdes sont connus par leurs activités pharmacologiques qui sont exercées dans plusieurs domaines. Ils sont utilisés depuis longtemps comme relaxant musculaire, analgésique, tranquillisants (**Hopkins, 2003**). Ils présentent fréquemment des propriétés pharmacologiques marquées et ils ont de nombreuses utilisations en thérapeutique notamment sur le système nerveux central, le système nerveux autonome et le système cardiovasculaire et des activités anti-tumorales et anti-parasitaires (**Bruneton, 1999**). Autrefois, l'espèce *Fumaria capreolata* a été très utilisée pour le traitement des maladies du foie et de la peau, la chimie moderne démontre la présence de la protopine qui est substance doté de propriétés bactéricides et antihistaminique (**Wichtl et al., 1999**).

I-4-5. Alcaloïdes isoquinoléiques

Les alcaloïdes isoquinoléiques constituent le groupe le plus important des alcaloïdes issus du métabolisme des acides aminés aromatiques tels que la phényl alanine et la tyrosine, leur structure de base est un noyau isoquinoléique, ce type présente des activités pharmacologiques très importantes et qui sont présents chez plusieurs familles de plantes : Magnoliacées, Papavéracées, Fumariacées, Annoncées, Berberidacées, Lauracées, Alangiacées, Ancistrocladacées et les Menispermacées (**Bruneton, 1987, Suau et al., 2002**).

Le tableau suivant présente quelques sous classe des alcaloïdes isoquinoléiques :

Tableau II : Quelques sous classe des alcaloïdes isoquinoléiques (**Shakil, 1998**).

Sous classe	Exemple
Les Isoquinoléines simples.	<p style="text-align: center;">Noroxyhydrastinine</p> 
Les Protoberberines.	<p style="text-align: center;">Coryladine</p> 
Les Berberines.	<p style="text-align: center;">Protopine</p> 
Les Phénylisoquinoléines	<p style="text-align: center;">Cristostyline</p> 
Les Aporphines	<p style="text-align: center;">Cassyfiline</p> 

Les fumariacées sont riches en alcaloïdes isoquinoléiques dotés de plusieurs activités pharmacologiques tels que l'activité : anti-inflammatoire, antimicrobienne, anti-oxydante et anti-tumorale (Ríos *et al.*, 1987). L'objectif de ce travail est d'étudier l'activité anti-inflammatoire intestinale des alcaloïdes de *Fumaria capreolata* sur des souris de souche NMRI.

II- Matériel et méthodes

II-1. Matériel

II -1-1. Matériel végétal

La présente étude a été réalisée sur la partie aérienne (fleur, feuille et tiges) de *Fumaria capreolata* ont été collectées au stade de la floraison et de fructification (Avril 2017) (figure 06), dans la région rurale Imakhlef d'El-Kseure (Wilaya de Bejaia). Pr Benabdesselam a identifié et authentifié la plante au niveau du laboratoire de biotechnologie végétale et ethnobotanique, de l'université de Bejaia.

- Règne : végétale
- Classe : dicotyledone
- Famille : Fuariaceae
- Genre : *Fumaria*
- Espece : *Fumaria capriolata*

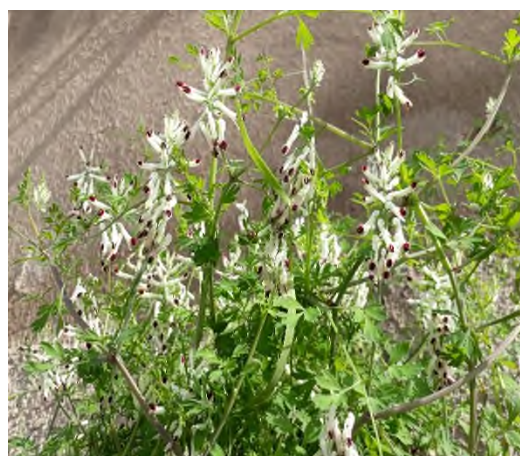


Figure 06 : Photographie de *Fumaria capreolata* prise au niveau de l'université de Targa Ouzemour, Bejaia., 2018 (**originale**).

II-1-2. Matériel biologique

Dans le but d'étudier l'activité anti-inflammatoire intestinale de *Fumaria capreolata*, on a fait recours à des souris mâles albinos de poids (32 -36g) de souche NMRI (figure 8) provenant de la Faculté de pharmacie de Constantine. Elles ont été logées à une température entre $25 \pm 2C^{\circ}$ avec un cycle lumière / obscurité de 12 h et un accès libre à l'eau et la nourriture (Aliment de souris ONAB).



Figure 07 : Photographie de souris albinos de souche NMRI prise au niveau de l'animalerie, université. Bejaia., 2018 (**originale**).

II-I-3. Réactifs

Le matériel et les réactifs utilisés pour tester la toxicité aiguë et l'activité anti-inflammatoire intestinale des alcaloïdes de *Fumaria capreolata* sont représentés dans l'annexe.

II-2. Méthodes

II-2-1. Séchage et broyage

Pour se débarrasser de la poussière, du sable et autres particules, la partie aérienne de la plante a été lavée à l'aide d'eau courante puis découpée en petits morceaux, séchée à l'étuve à 40 C° pendant dix jours. La partie préalablement séchée est ensuite réduite en poudre à l'aide d'un broyeur électrique.

II-2-2. Extraction des alcaloïdes totaux de *Fumaria capreolata*

Le Protocole utilisé pour l'extraction des alcaloïdes de *Fumaria capreolata* est celui de (Soušek *et al.*, 1999), basé sur une extraction solide-liquide (figure08).

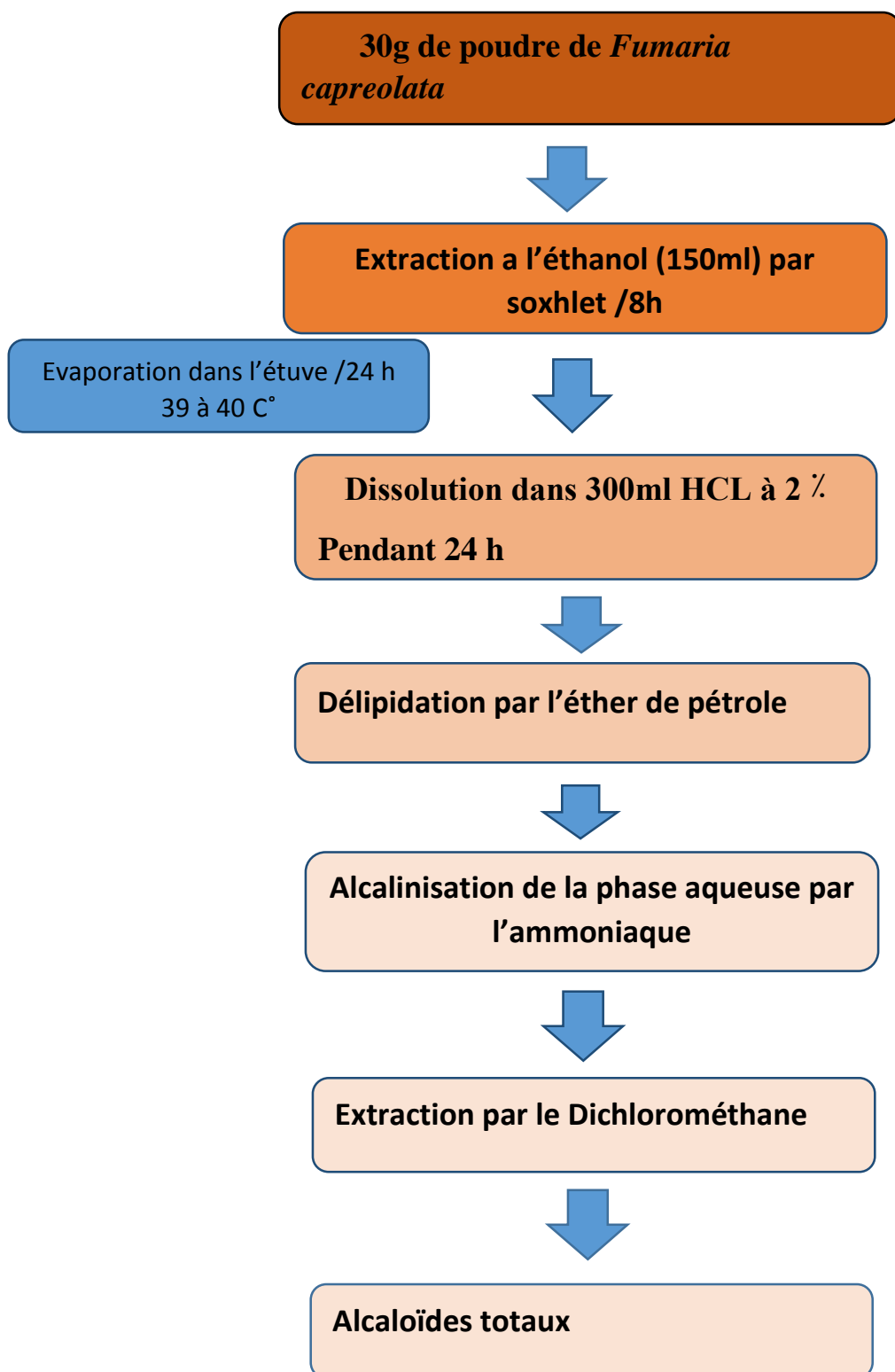


Figure 08 : Protocole d'extraction des Alcaloïdes de *Fumaria capreolata* (Soušek *et al.*, 1999).

II-2-3. Etude de l'activité anti-inflammatoire intestinale

L'effet préventif des alcaloïdes de *Fumaria capreolata* contre l'inflammation intestinale a été testé sur des souris colique précédemment traité par une fraction alcaloïdique de *Fumaria capreolata*.

II-2-3-1. Etude de l'effet préventif des alcaloïdes de *Fumaria capreolata*

Les souris ont été réparties en cinq lots de 6 souris chacune, le premier lot a reçu une dose de 25 mg/kg, le deuxième une dose de 12.5 mg/kg, le troisième une dose de 6.25mg/kg, un lot témoin qui a reçu de l'eau distillé, tandis que le cinquième lot qui est le lot malade n'a rien reçu. Le poids de chaque souris est surveillé ainsi que la quantité de nourriture et d'eau consommée par chaque lot. Chaque jour les trois lots ont reçus des doses de 25mg/kg, 12.5mg/kg et 6.25 mg/kg d'une fraction alcaloïdique par gavage (figure 10) pour évaluer l'effet préventif de cette fraction contre la colite. Les souris sont laissées à jeun sauf le lot témoin. Après être anesthésier chaque souris a reçu 100µl d'acide acétique par voie rectale (figure 10). Les souris sont ensuite maintenues la tête vers le bas pour limiter l'expulsion de la solution d'acide acétique, les trois lots précédemment cités ont reçus une fraction alcaloïdique de *Fumaria capreolata*, tandis que le lot malade a reçu seulement de l'acide acétique. Les souris ont été sacrifiées.



Figure 09 : photographie du gavage et des lots de souris pris à l'animalerie, Bejaia., 2018 (originale).

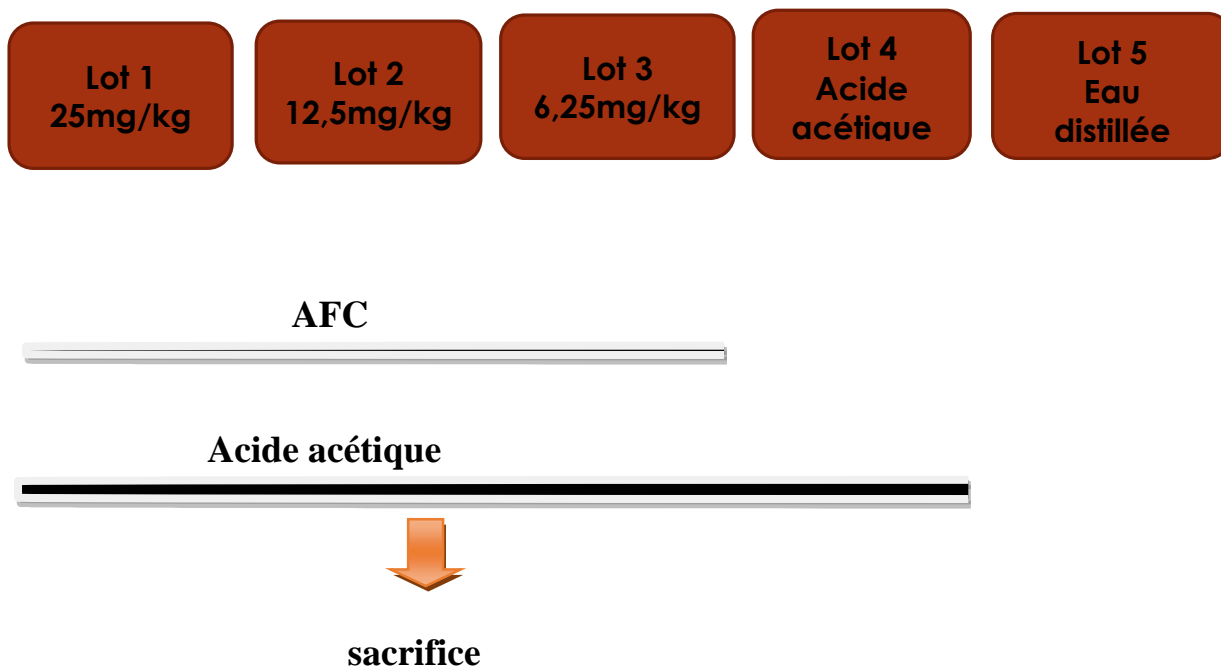


Figure 10 : Protocole préventif de l'inflammation intestinale par *Fumaria capreolata*

II-2-3-2. Evaluation des dommages causés par l'acide acétique

Après l'administration de l'acide acétique le changement du poids ainsi que la consistance des sels et les saignements de chaque souris ont été observés. Les souris ont été sacrifiées par dislocation cervicale après les avoir anesthésiées. Les colons ont été récupérés, nettoyer, ouvert et rincer avec de l'eau physiologique, les poids ont été pesés et les longueurs ont été mesurés entre la jonction iléo-caecale et le rectum proximal. La partie distale du colon a été récupérée et fixer dans le formol pour l'étude histologique.



Figure 11 : Administration de l'acide acétique par voie rectale prise à l'animalerie, Bejaia., 2018 (originale).

II-2-4. Etude histologique

L'étude histologique a pour but la détermination des aspects tissulaire et cellulaire du différent échantillon au niveau microscopique passant par différents étapes qui sont les suivantes :

1) La macroscopie

La macroscopie consiste à mettre les différents échantillons préalablement fixés dans le formol dans des histocassettes marquées (numéro de souris et dose).

2) La déshydratation (circulation)

La déshydratation consiste à mettre les histocassettes contenant les échantillons dans le portoir de l'automate de déshydratation qui contient 8 bains d'alcool (éthanol) de concentration croissante de 70 à 100% pendant 45min pour chaque bain , 2 bains de xylène pour l'éclaircissement (clarification) pendant 30 min chaque un et 2 bains de paraffine pour l'imprégnation pendant 1 h 30 min . Cette étape consiste à éliminer le liquide cellulaire par un phénomène osmotique, elle dure 11h

3) L'enrobage

Elle consiste à mettre les échantillons en blocs en utilisant la paraffine dans l'appareil d'enrobage réglé à une température de 70 C° pour faire fondre la paraffine.

4) La réfrigération

En utilisant une plaque réfrigèrent pour séparer les blocs de paraffine des moules.

5) La microtomie

Elle comporte deux étapes

a) Le dégrossissement

Pour se débarrasser de l'excès de paraffine pour arriver à l'échantillon.

b) Les coupes

Elle a pour but de réaliser des coupes minces de l'ordre de micron (3µm) à l'aide d'un microtome, puis étalées sur des lames numérotées, identifiées préalablement mouillées est ensuite plongées dans un bain contenant de l'eau chaude.

6) Déparaffinage

En mettant les lames préparées dans l'étuve à 80 C ° pendant 24 h dans le but d'éliminer la paraffine.

7) La coloration

Elle consiste à visualiser les constituants cellulaires (noyau, membrane plasmique) passant par plusieurs étapes en utilisant des standards

✓ Etape d'éclaircissement

Elle consiste à mettre les lames dans un bain de xylènes mis sur une plaque chauffante, pendant 30 min au plus.

✓ Etape de déshydratation

Consiste à mettre les lames dans un bain d'éthanol pendant 10 min

✓ Etape d'hydratation

Consiste à mettre les lames dans de l'eau pendant 10 min

✓ La coloration nucléaire

A l'aide d'un bain d'hématoxyline pendant 3 min suivi par un rinçage à l'eau.

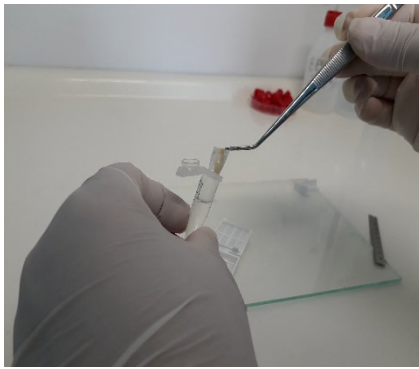
✓ Coloration cytoplasmique

A l'aide d'un bain d'éosine pendant 3 min puis rinçage à l'eau

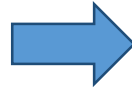
✓ Le montage des lames

Consiste à monter les lamelles sur les lames, en faisant passer les lames par différents bains (éthanol, éthanol/ xylène, 2 bains de xylène) puis coller à l'aide d'une colle (eukitte) en mettant une goutte sur la lamelle et la déposer sur la lame et la laisser sécher. Après séchage des lames on a recours à l'observation microscopique avec un grossissement de x4 et x20

La figure suivante représente les différentes étapes de préparation des coupes histologiques.



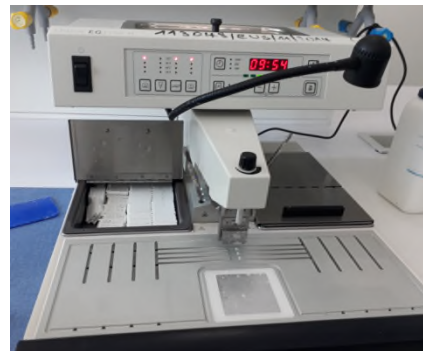
Macroscopie



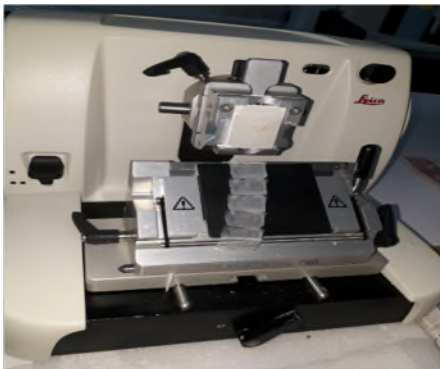
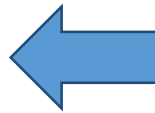
Déshydratation



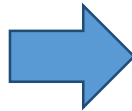
Réfrigération



Enrobage



Microtomie



Coloration



Lames préparées



Figure 12 : Différentes étapes de préparation des coupes histologiques.

II-2-5- Etude statistique

Les données sont présentées par graph pad comme moyenne \pm SEM. Les analyses ont été faites grâce au test ANOVA, test *Dunnet's*, utilisé afin de comparer les valeurs des groupes traités aux valeurs du groupe malade ($p < 0.05$, $p < 0.01$, $p < 0.001$, $n=6$).

III-1. Résultats**III-1-1. Collecte, Séchage et extraction**

Pour récupérer le maximum d'alcaloïde, la collecte du matériel végétale a été réalisée au moment de la florissant (avril 2017) où la teneur en métabolite secondaire est importante et plus importante, ensuit la plante a été séchée et broyée afin d'obtenir une poudre fine.

La teneur en alcaloïde de la partie aérienne de cette plante est de 4% déterminée en fonction de la matière sèche (poudre initiale), l'extraction de cette dernière a été réalisée dans un milieu acide (2%). En comparaison avec d'autres espèces du même genre, cette plante est plus riche en alcaloïdes. La teneur en métabolite secondaire dépend de l'espèce, le stade de croissance, l'origine, le patrimoine génétique, les facteurs environnementales ...etc (Bruneton, 1999).

III-1-2. Etude de l'activité anti inflammatoire intestinale

L'étude de l'effet préventif des alcaloïdes de *Fumaria capreolata* testés sur 5 lots de souris de souche NMRI par l'administration orale de différentes doses d'alcaloïdes (6.25, 12.5, et 25mg/kg). Les lots traités ont subi une administration de 100µl d'acide acétique par voie rectale qui a causée des signes cliniques ; tels que des diarrhées sanglantes, diminution de la consommation de l'eau et de la nourriture et perte du poids corporel (figure 13 et 14).

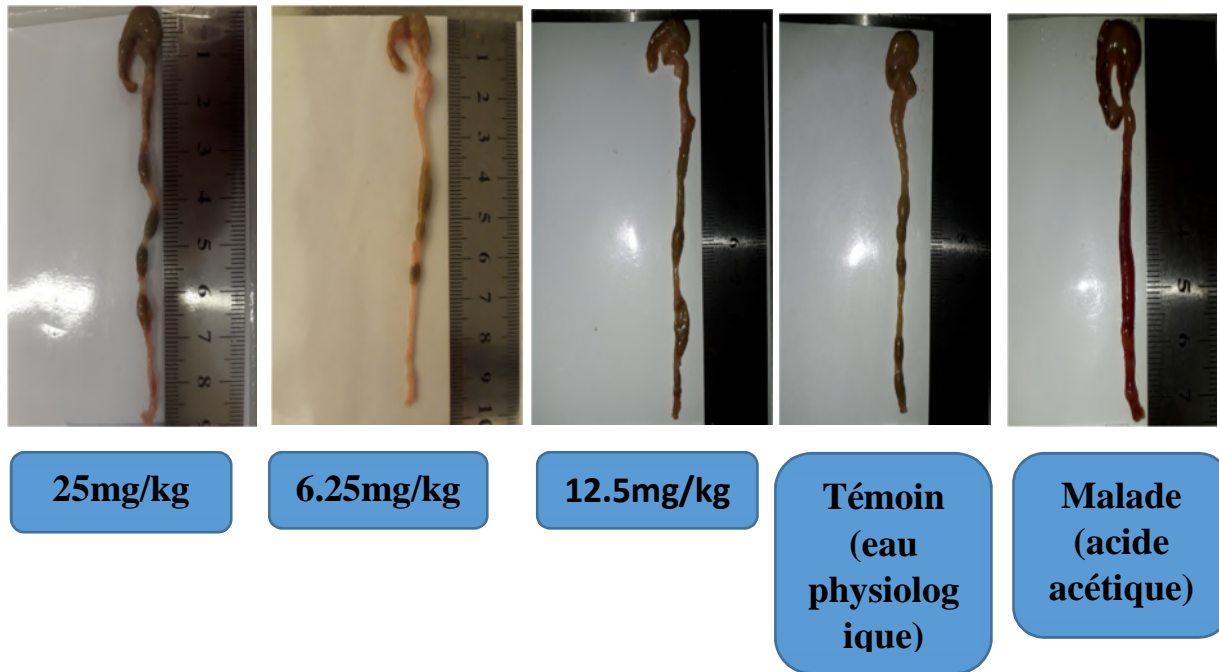


Figure 13 : Morphologie générale des colons des souris de différent lots.

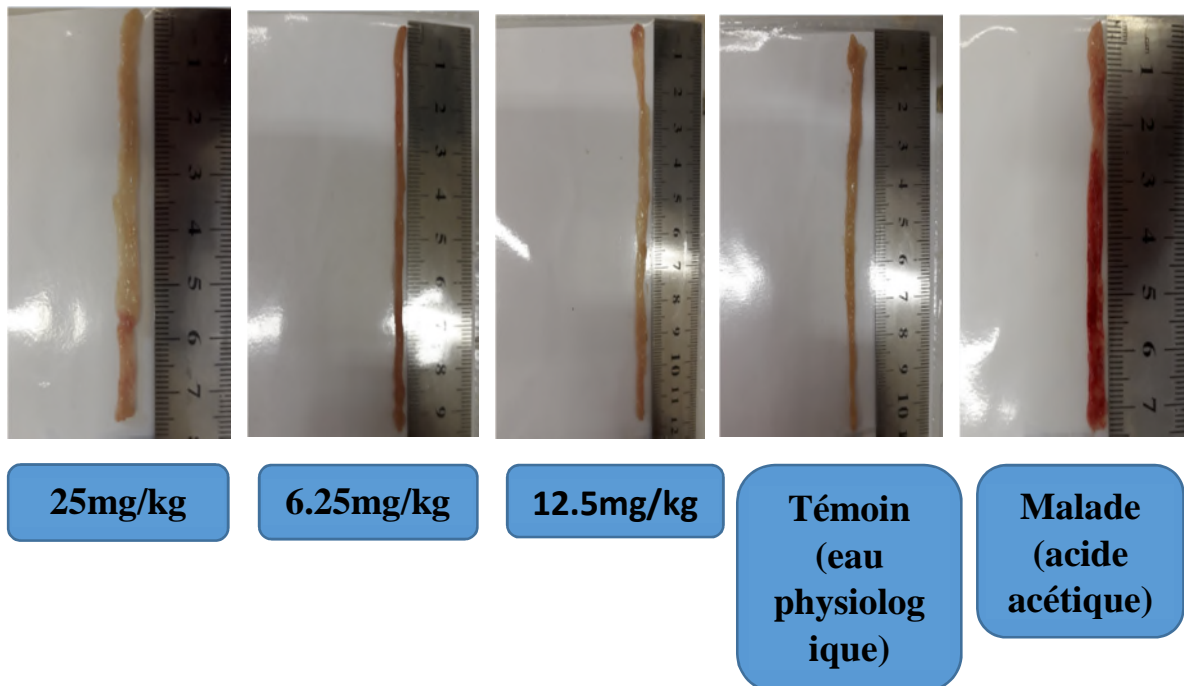


Figure 14 : Aspect macroscopique des colons ouverts de différents lots chez des souris expérimentales colitique.

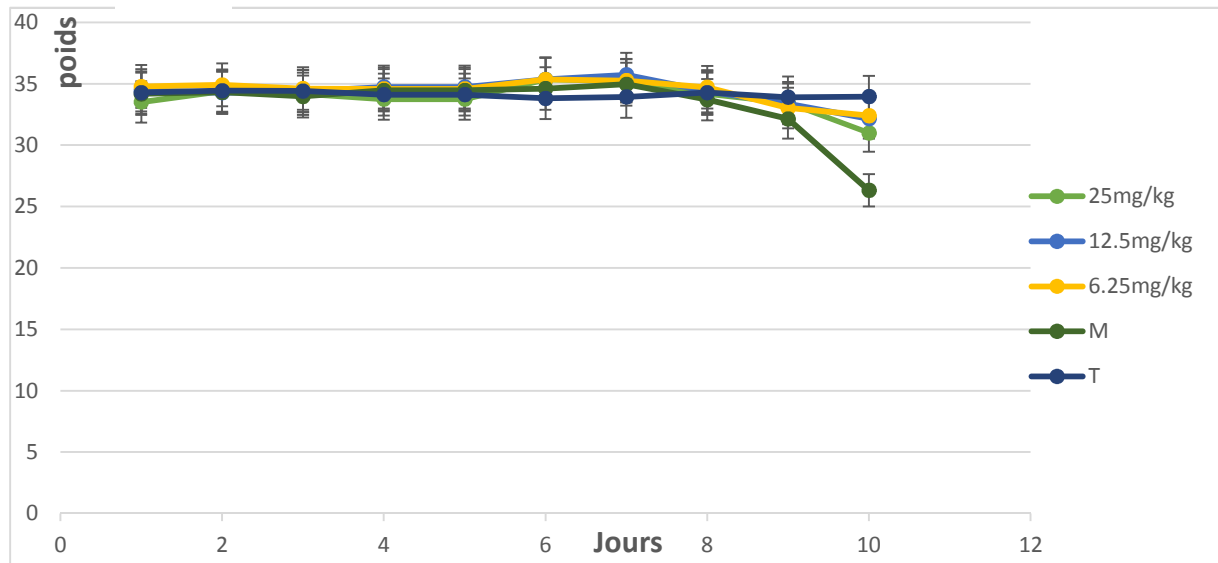


Figure 15 : Evolution du poids corporel des souris. Les données sont exprimées en moyen \pm SEM (n= 6).

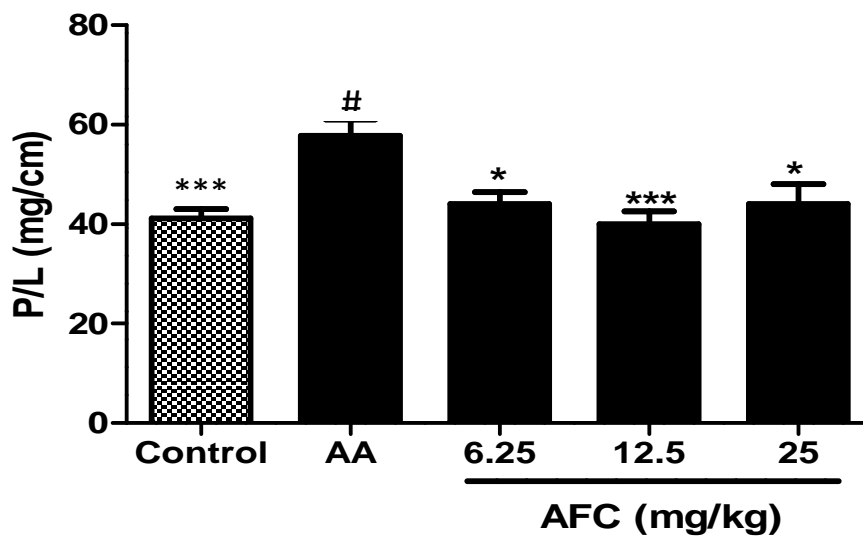


Figure 16 : Effets des alcaloïdes de *Fumaria caprèolata* (AFC) sur le rapport P/L dans un modèle de colite induite par l'acide acétique chez les souris. Les données sont exprimées en moyen \pm SEM (n= 6).

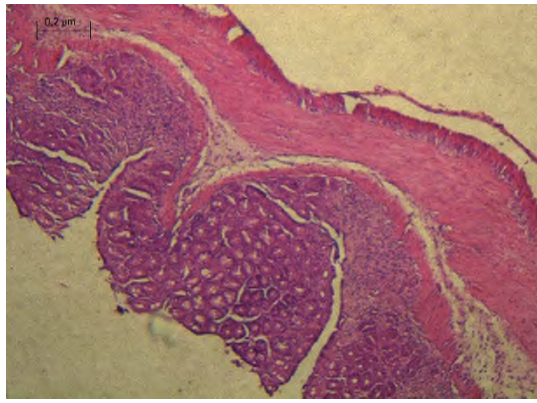
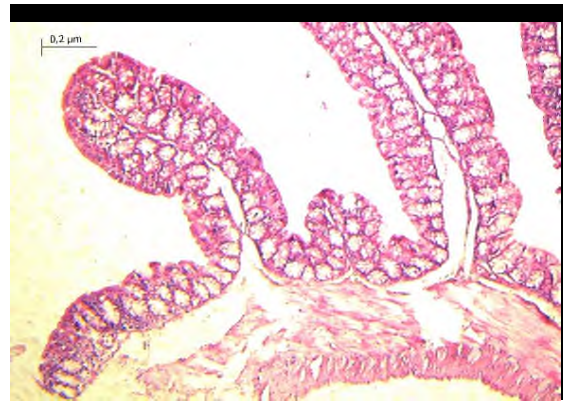
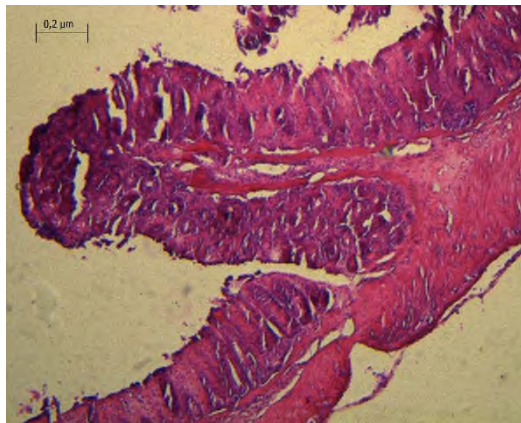
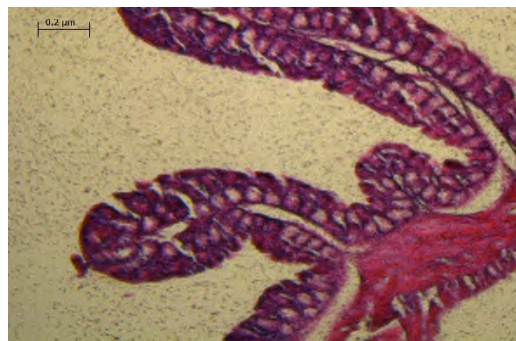
**A****B****C****D****E**

Figure 17 : Effet des Alcaloïdes totaux de *Fumaria caprèolata* (AFC) dans un modèle de colite induite par l'acide acétique. Section histologique de la muqueuse colique colorée. **A** (lot malade ou acide acétique), **B** (lot 12.5), **C** (lots 25mg/kg), **D** (lot 6.25mg/kg), **E** (lot témoin). Grossissement x4.

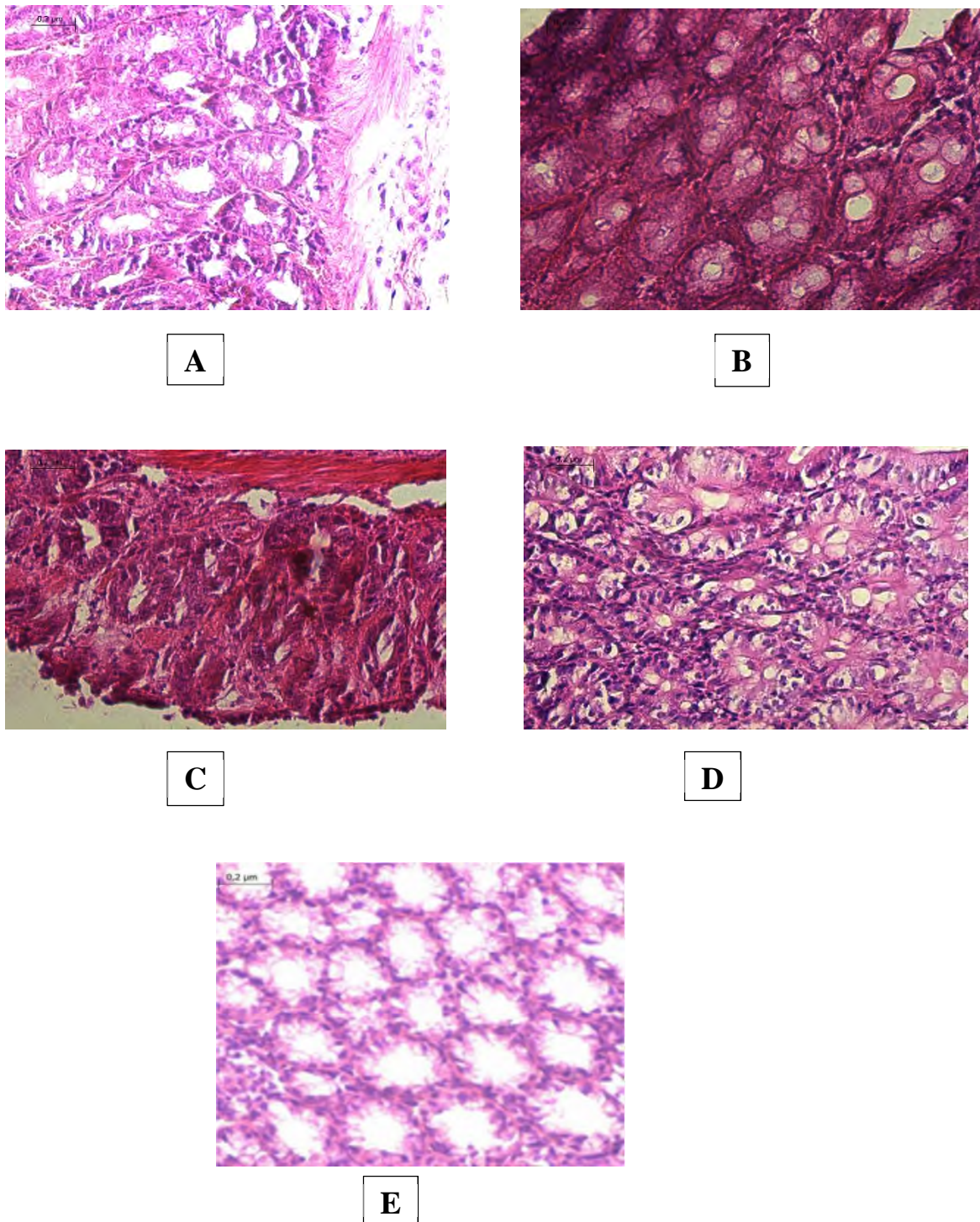


Figure 18 : Effet des alcaloïdes totaux de *Fumaria caprèolata* (AFC) sur l'aspect cellulaire dans un modèle de colite induite par l'acide acétique. Section histologique de la muqueuse colique colorée. **A** (lot malade ou acide acétique), **B** (lot 12.5mg/kg), **C** (lot 25mg/kg), **D** (lot 6.25mg/kg), **E** (lot témoin) .Grossissement x20.

III-2.Discussion

La colite peut être induite par l'administration d'un produit chimique tel que l'acide acétique conduit à la libération des protons et une acidification intracellulaire qui provoque la lésion de la paroi intestinale. Ces effets apparaissent rapidement après l'administration de l'acide acétique et conduit à la mise en contact de la flore et l'immunité intestinale sous-jacente et la libération des facteurs pro-inflammatoires (Nancey *et al.*, 2008).

La perte du poids des souris au niveau du lot malade a été importante et cela est dû à l'effet de l'acide acétique sur la muqueuse intestinale comme il a été décrit dans le protocole de Carvalho et ces collaborateurs

D'après les résultats obtenus dans la présente étude, le traitement des souris malades avec les alcaloïdes de *Fumaria capreolata* a assuré un effet préventif chez les souris traité par l'acide acétique. L'aspect microscopique des colons des souris des différents lots démontre les résultats obtenus au paravent où les lésions été moins importantes dans les lots traités par rapport au lot malade.

Le tube digestif est un organe qui joue un rôle majeur dans la digestion et l'absorption des nutriments alimentaires. L'intestin est la barrière la plus importante qui sépare le milieu intérieur et le milieu extérieur elle est à la fois physique et chimique ; la barrière physique est constituée de jonctions serrées et de mucines. Les jonctions serrées qui attachent les cellules épithéliales entre elles empêchant ainsi la diffusion de molécules et de pathogènes (Fanning, 2013). Les jonctions sont constituées de protéines tels que l'occludine et la Claudine ancrées aux cytosquelettes de cellules adjacentes par l'intermédiaire de protéines de liaison intra cytoplasmiques ZO1 et ZO2 qui empêchent le contact direct entre la microflore et les cellules immunitaires et la couche de mucines qui sont des glycoprotéines synthétisées par les cellules caliciformes dont l'épaisseur varie le long du tube digestif et elle est maximale dans le colon constituant donc la première ligne de défense contre les agents pathogènes (Bueno, 2010). La barrière chimique est constituée principalement de molécules antimicrobiennes qui sont synthétisées essentiellement par les cellules épithéliales qui détruisent ou inhibent la croissance des bactéries et/ou levure. Certains de ces peptides antimicrobiens sont synthétisés de manière constitutive et d'autres sont inductibles par les réactions de l'immunité innée (Murugesan, 2014).

Les MICI résultent des défauts au niveau de la barrière intestinale qui conduit à la perte des mécanismes de contrôle de la flore intestinale comme la diminution de la sécrétion de mucus et de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales, ce qui provoque la diminution de la quantité de

bactéries protectrices et induit l'inactivation de l'inhibition de la prolifération des bactéries délétères, le relâchement des jonctions intercellulaires au niveau de l'épithélium et l'augmentation de la perméabilité de la barrière épithéliale provoquant le contact direct des bactéries pathogènes et les cellules immunitaires ce qui conduit à une activation excessive du système immunitaire muqueux et l'apparition d'une inflammation chronique aboutissant à des lésions (**Rahmouni, 2016**). Cette activation se traduit par une augmentation du taux des cytokines pro-inflammatoires tels qu'IL-1 β , IL-6 et IL-8 (**Bensussan et al., 2016**). Contrairement au cas normal où les cellules dendritiques synthétisent de IL-10 pour l'arrêt de la réponse inflammatoire ces dernières synthétisent de IL-12 qui stimule la différenciation des LT CD4 naïfs en lymphocytes T effecteurs LTH1, LTH2 et LTH17. Ces lymphocytes à leur tour secrètent des cytokines pro-inflammatoires comme INF γ , IL-4 et IL-17 (**Kokten, 2016**).

Au cours d'une réaction inflammatoire le phénomène de phagocytose par les polynucléaires neutrophiles induit une augmentation de la consommation d'oxygène par ces cellules, à l'origine de la formation de radicaux libres oxygénés, ces derniers sont potentiellement toxiques capables de désorganiser les membranes cellulaires et favorisent la cytolyse. Parmi ces radicaux libres il y'a le monoxyde d'azote (NO) produit par l'oxydation de l'arginine sous l'action d'une famille d'enzymes les NO synthases (NOS). L'action de NOS inductibles au cours de l'inflammation génère des propriétés inflammatoires : vasodilatation, œdème, ..., où le NO est une cible pour le développement de la thérapie pour les maladies inflammatoires (**Borel et al., 1998, Vliet et al., 1992**).

Bien que les facteurs NF-KB agissent principalement dans le déclenchement de la réponse inflammatoire, mais ils sont impliqués dans la résolution de l'inflammation à travers l'activation d'un sous-ensemble de gènes (**Mercié et al., 1998**), pour cela une molécule comme l'Akirine qui est capable d'orienter spécifiquement l'activation d'un sous-groupe de gènes cibles de NF-KB été le but de l'étude de Nicolas Matt et Jean Marc Reichhart qui ont pu démontrer que l'Akirine de drosophile et son homologue humain Akirine-2, agissent comme des sélecteurs capable d'influencer le choix des gènes cibles de NF-KB au cours de la réponse inflammatoire. L'action de l'Akirine implique le remodelage de la chromatine et NF-KB pour transcrire uniquement un sous-ensemble de gènes cibles à action majoritairement « pro-inflammatoire » (**Bonnay et al., 2014**).

Des études ont montré que la déficience génétique dans les régulateurs négatifs de la voie canonique NF-KB favorise l'inflammation intestinale. Ces résultats sont compatibles avec le rôle de NF-KB dans l'induction de médiateur de cytokines pro-inflammatoire dans des cellules immunitaires innées et la différenciation de Th1 et Th17. Contrairement à son rôle pro-

inflammatoire dans les cellules myéloïdes, NF-KB a un rôle protecteur dans les cellules épithéliales intestinales, ou il est nécessaire pour maintenir l'intégrité épithéliale et l'homéostasie (**Liu et al., 2017**).

Selon les travaux de Benabdesselam et ces collaborateurs, la composition chimique de *Fumaria capreolata* est constituée en grande partie des alcaloïdes isoquinoléique (**Suau et al., 2002, Maiza-Benabdessalem et al., 2007**). *Fumaria capreolata* contient 23 molécules de type alcaloïde isoquinoléique. Les deux composants qui ont été identifiés selon les travaux de Bribi et ces collaborateurs sont la Stylopine et la Protopine qui exercent des propriétés immuno modulatrices responsables des propriétés anti-inflammatoires intestinales qui s'est avéré sans effet toxique même à une dose de 4000mg/kg en se basant sur un test de toxicité aigüe. Selon le même auteur, le traitement des souris coliques avec les différentes doses de AFC a entraîné une diminution de la production de plusieurs cytokines pro-inflammatoires du colon tel que IL-6, IL1 β et TNF- α révélant ainsi la contribution des propriétés immuno modulatrices des alcaloïdes présents dans l'extrait à l'effet anti-inflammatoire intestinale (**Bribi et al., 2016**).

Conclusion

La médecine traditionnelle repose sur l'utilisation des plantes médicinales riche en substances bioactives. Actuellement de nombreux médicaments renferment des principes actifs extraits de plantes dotées de propriétés médicinales. Ces activités biologiques sont assurées par la synthèse d'une large gamme de composés appelés « métabolites secondaires » qui présente plusieurs effets pharmaceutiques.

Les alcaloïdes représentent une large famille de ces métabolites thérapeutique. Les alcaloïdes isoquinoliéques regroupe une classe importante de substance bioactive présente dans divers familles tel que les Fumariacées dont *Fumaria capreolata* est l'une des plantes les plus riches en alcaloïdes isoquinoliéque.

Notre étude s'intéresse à l'étude de l'effet préventif des alcaloïdes de *Fumaria capreolata* sur l'inflammation intestinale sub-aigüe sur des souris NMRI dont la colite est induite par l'acide acétique et semblable à une colite humaine. Nous avons étudié l'aspect macroscopique et microscopique des colons de différents lots.

L'étude histologique de la partie distale du colon, confirme les résultats du rapport P/L de l'effet anti-inflammatoire des alcaloïdes de *Fumaria capreolata*.

Mais ces résultats restent préliminaires, donc une poursuite des études à l'échelle moléculaire pour bien comprendre le mécanisme d'action de ces molécules et la synthèse d'un nouveau médicament sont nécessaire, ainsi que l'étude des autres activités biologique de cette plante comme l'activité anti-oxydante, antimicrobienne et anti-tumorale.

Références bibliographies

- Bensussan.** N., Gaboriau-Routhiau. V 2016. Microbiote intestinal et développement du système immunitaire. *Médecine/science*, 32, pp: 961-966.
- Bermejo.** F., Aguas. M., Chaparro. M., Doménech. E., Echarri. A., Garcia –Planella. E., Guerra. I., P.Gisbert. J. 2018. Recomendaciones del grupo Espanol de Trabajo en Enfermedad de crohn y colitis ulceroso (GETECCU) sobre el uso de tiopurinas en la enfermedad inflamatoria intestinal. *Gastroenterol Hepatol*, 41(3), pp: 5-17.
- Bhat.** S.V., Nagasampagi. B.A., Sivakumar. M 2005. Chemistry of Natural Products. *Narosa*, New delhi, 4, pp: 237.
- Bidie.** P., N’Guessan. B., Yapo. A.F., N’Guessan. J.D., Djaman. A.J 2011. Activités antioxydantes de dix plantes médicinales de la pharmacopée ivoirienne. *Sciences et Nature*, 8(1), pp: 1-11.
- Bojarski.** C., Gitter. A.H., Bendfeldt. K., Mankertz. J., Schmitz. H., Wagner. S., Fromm. M., Schulzke. J.D 2001. Permeability of humain HT-29/B6 colonic epithelium as a function of apoptosis. *Journal Physiol*, 535(2), pp: 541-552.
- Bonnay.** F., Nguyen. X.H., Matt. N., Reichhart. J.M., Cohen-Berros. E., Troxler. L., Batsche. E. Camonis. J., Takenchi. O 2014. Akirin specifies NF-KB selectivity of drosophila innate immune response via chromatine remodeling. *The EMBO journal*, 33(20), pp: 2349-2362.
- Borel.** J.P., Monboisse. J.C., Bellon. G 1998. Inflammation, collagène et radicaux libres oxygénés. *Médecines/science*, 5, pp: 304-310.
- Braus.** N.A., Elliott. D.E 2009. Advances in the pathogenesis and treatment of IBD. *Clin Immunol*, 132(1), pp: 1-9.
- Bretagnol.** F., Panis. Y. 2009. Tratamiento quirúrgico de la rectocolitis ulcerohemorràgica. *Hépatogastroentérologue*, 13(1), pp: 1-8.
- Bribi.** N., Bouguezza. Y and Maiza. F. 2013 Evaluation of Erythrocytes toxicity and antioxidant activity of alkaloids of *Fumaria capreolata*. *Int J Pharm Bio Sci.* 4(2), pp: 770 - 776.

Références bibliographiques

- Bribi. N.**, Algieri. F., Rodriguez-Nogales. A. 2015. Anti-nociceptive and anti-inflammatory effects of total alkaloid extract from *Fumaria capreolata*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. Volume 2015, Article ID 736895, 7 pages: 1-8.
- Bribi. N.**, Algieri. F., Rodriguez-Nogales. A., Vezza. T., Garrido-Mesa. J., Utrilla. M.P., Rodriguez-Cabezas. M.E. 2016. Intestinal anti-inflammatory effects of total alkaloid extract from *Fumaria Capreolata* in the DNBS model of mice colitis and intestinal epithelial CMT93 cells, *Phytomedicine*, 23(9), pp: 901-913.
- Bruneton. J** 1987. Pharmacognosie phytochimie, plantes médicinales. Edition: *Technique and Documentation*, Lavoisier, 2eme édition, Paris: 916.
- Bruneton. J** 1999. Pharmacognosie phytochimie, plantes médicinales. Edition: *Technique and Documentation*, Lavoisier, 3eme édition, Paris: 418-419.
- Bruneton. J** 2009. Pharmacognosies phytochimie, plantes médicinales. Edition: *Technique and Documentation*, Lavoisier, 4eme édition, Paris: 952.
- Bueno. L** 2010. Mécanismes régulateurs de la perméabilité des jonctions serrées épithéliales du tube digestif, *Cahier de Nutrition et de Diététique*, 45(2), pp: 72-77.
- Cazals-Hatem. D** 2015. La cicatrisation muqueuse dans la rectocolite hémorragique (RCH), *Presse Medicale*, 44(7-8), pp: 1-2.
- Costa. C.**, Quaglio. A.E.V., Di stasi. L 2017. Pfaffia paniculata (Brazilian ginseng) extract modulates Mapk and mucin pathways in intestinal inflammation. *Journal of Ethnopharmacology*, 213, pp: 21-25.
- Constantino. M.**, Morrison. N., Coyne. A., Goodwin. B., Santorelli. G., Angus. L 2016 .Patient's perceptions of corrective Experiences in Naturalistically Delivered psychotherapy. *Journal of clinical psychology*, 73(2), pp: 139-152.
- Daline. F.**, Guerra. B., Araùjo Jùnior. R.F., Araùjo. A.A., Assis. P.O.A., Medeiros. A.N., Sousa. Y.R.F., Pintado. M.M.E., Gálvez. J., Egypto Queiroga. R.C.R 2016. Goat whey ameliorates intestinal inflammation an acetic acid-induced colitis in rats. *American Dairy Sciene Association*, 99, pp: 1-12.
- Fanning. A.S.**, Anderson. J.M 2013. Zonula occludens-1 and -2 are cytosolic scaffolds that regulate the assembly of cellular junctions. *HHS Author manuscript*, 1165, pp: 113-120.
- Gratama. S.**, Smedts. F., Whitenhead. R 2009. Obstructive colitis: an analysis of 50 cases and a review of the literature. *Journal Homepage*, 27(4), pp: 324-329.

Hopkin. W 2003. Physiologies vegetal, 2eme edition, Lille: 532.

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

Klotz. C., Barret. M., Dhooge. M., Oudjit. A., Chaussade. S., Coriat.R., Abritbol. V 2014. Rectocolite hémorragique : conduite diagnostique et prise en charge thérapeutique. *Presse Medicale*, 44(4), pp: 1-6.

Kökten. T., Hansmannel. F., Melhem. H., Peyin-Biroulet. L 2016. Pathophysiology of inflammatory bowel disease (IBD). *Hegel*, 6(2), pp: 120-126.

Komaszewska. E.W., Petruczynik. A., Jozwiak. G., Kesik. K., Waksmundzka-Hajnos. M 2007. Quantitative determination of protopine in *Fumaria Officinalis* extracts by high performance liquid chromatography, *Annale universitatis Mariae Curie-Sklodowska*, Lublin-Polonia, pp: 77.

Lainé. A., Lauren. A., Mariage. A., Boschetti.G., Charlois. A.L., Roblin. X., Bommelaer. G., Nancey. S., Flourié. B 2015. Facteurs psychosociaux et risque de rechute au cours de la maladie de crohn. *Annales Médico-Psychologiques*, 174(6), pp: 1-7.

Lemann. M 2006. Colites indéterminées. *Gastroentérologie*, Paris: 3-6.

Li. Y.H., Zhang. M., Xiao. H.T., Fu. H.B., Ho. A., Lin. C.Y., Huang. Y., Lin. G., Bian. Z.X 2015. Addition of Beberine to 5-Aminosalicylic acid for treatment of Dextram sulfate sodium-induced chronic colitis in C57BL/6 mice. *Plos one*, 10(12), pp: 1-10.

Liu. T., Zhang. L., Joo. D., Sun. S.C 2017. NF-KB signaling in inflammation. *Signal Transduction and Targeted therapy*, 2, pp: 1-9.

Maiza-Benabdesselam. F., Khentache. S., Bougouffa. K., Chibane. M., Adach. S., Chapeleur. Y., Max. H., Laurain-Mattar. D 2007. Antioxydant activites of alkaloid extracts of two Algerian species of *Fumaria Capreolata* and *Fumaria Bastardii*. *Rec.Nat.Prot*, 1(2-3), pp: 28-35.

Mercié. P., Seigneur. M., Bilhou-Nabera., Boisseau. MR., Bernard. P 1998. Le facteur de transcription nucléaire KB (NF-KB). *Rev Med interne*, 19, pp: 945-947.

Moreau. F 1964. Alcaloides et plantes alcaloifères. Edition *presse universitaires* de France, Paris: 11-12.

- Murugesan.** R 2014. Fonction de la barrière intestinale. *Biomin Holding GmbH*, Herzogenburg, Austria.
- Nancey.** S., Hacini. F., Durand. P.Y., Milhau. N., Kaiserlian. D., Flourié. B 2008. Apport des modèles animaux d'inflammation intestinale dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Hépatogastro*, 15(1), pp: 33-40.
- Nenci.** A., Becker. C., Wullaert. A., Garreus. R., Van Loo. G., Danese. S., Huth. M., Nikolaev. A., Neufert. C., Madison. B., Gumucio. D., Neurath. M., Pasparakis. M 2007. Epithelial NEMO links innate immunity to chronic intestinal inflammation. *Nature*, 446, pp: 557-560.
- Orhan.** I., Senar. B., Musharraf. SG 2010. Antioxydant and hepatoprptective activity appraisal of four selected *Fumaria species* and their total phenol and flavonoid quantities. *Exp Toxic Patho*, 64, pp: 205-209.
- Petit.** D., Duhamel. F., Hendoux. F., Toussaint. B., Gaveriaux. J.P 2004. Bulletin de la société de Botanique du nord de la France. *Bull. Soc. Bot. N. Fr*, 57(1-2), pp: 3-8.
- Pocard.** M., Xavier. D., Pautrat. K., Marteau. P., Vahedi. K., Valleur. P 2008. Maladie de crohn et cancer. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*, 3(15), pp: 225-234.
- Rahmouni.** O., Dubuquoy., Desreumaux. P., Neut. C 2016. Microbiote intestinal et développement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Medecine/science*, 32, pp: 963-973.
- Rajni.** K., Dinesh. Kamni. P 2005. Weak C-H.....O hydrogen bonds in alkaloids: An overview. *Bulletin of Materials science*, 28(3), pp: 187-198.
- Ríos.** J.L., Recio. M.C 2005. Medicinal plants and antimicrobial activity. *J. Ethnopharmacol.* 100(1-2), pp: 4-80.
- Salem.** I.A., El Nagar. M., Hajjaj. H.M., Kafafy. A.H., Farghaly. H 2018. Novel N-substituted 5-aminosalicylamides as dual inhibitors of cyclooxygenase and 5-lipoxygenase enzymes: synthesis, biological evaluation and docking study. *Bioorganic chemistry*, 78, pp: 80-93.
- Seksik.** P 2004. Traitement de la rectocolite-ulcéro-hémorragique dans sa forme distale. *Gastroentérologie clinique et Biologique*, 28, pp: 964-973.
- Skakil.** A., Rahman. A., Bhatti. M.K., Choudhary. M.I 1998. Alkaloidal constituents of *Fumaria Indica*. *Phytochemistry*, 40(2), pp: 593-596.

Références bibliographiques

- Soušek.** J., Guedon. D., Adam. T., Bochořakova. H., Taborska. E., Valka. I., šimànek. V 1999. Alkaloids and organic acids content of eight *Fumaria species*. *Phytochemical Analysis*, 10(1), pp: 6-11.
- Suau.** R., Cabezudo. B., Rico. R., Najera. F., López-Romero. J 2002. Alkaloids from *Fumaria sepium* and *Fumaria Agrarian*. *Biochem Syst Ecol*, 30, pp: 263-265.
- Suau.** R., Cabezudo. B., Valpuesta. M., Posadas. N., Diaz. A., Torres. G 2005. Identification and quantification of isoquinoline alkaloids in the genus *Sarcocapnos* by GC-MC. *Phytochemical Analysis*, 16(5), pp: 322-327.
- Vliet.** A.V.D., Bast. A 1992. Role of reactive oxygen species in intestinal diseases. *Free Radical Biology & medecine*, 12, pp: 199-513.
- Wichtl.** M., Anton. R 1999. Plantes thérapeutiques : tradition, pratiques officinales, science et thérapeutique, *Tec & Doc*, pp: 636.
- http://www.cffc.ca/2008/la_fondation_canadienne_des_maladies_inflammatoires_de_l'intestin.pdf

Annexe

Réactifs

Les réactifs utilisés pour effectuer cette étude sont les suivants

- Acide hydrochlorique (HCL à 2%).
- Ethanol (C₂H₆O) à 96%.
- Ether de pétrole
- Dichlorométhane
- Ammoniaque (NH₄OH)
- Chloroforme (CHCL₃)
- Acide Acétique (CH₃COOH) à 5%
- Diethyl ether
- Eau distillée
- Eau physiologique à 9%
- Formol
- Xylène
- Paraffine
- Hématoxylene
- Eosine
- Eukitt .

Equipement de préparation

- Soxhlet
- Plaque agitatrice
- entonnoirs
- Béchers et éprouvettes.
- Spatules
- Barreaux magnétiques.
- Ampoule à décanté
- L'étuve

- Hotte.
- Cristalliseur
- Balance.
- Seringue
- Sonde
- Micropipette et épendorfs
- Ciseaux et pinces.
- Règles
- Boîtes de pétries
- Cages
- Automate de déshydratation
- Appareille d'enrobage
- Réfrigérant
- Microtome
- Plaque chauffante
- Histocassettes
- Lames et lamelles
- Microscope.

Glossaire

Analgésique : médicament utilisé en médecine dans le traitement de la douleur d'un patient.

Cellule caliciforme : ou cellule en gobelet ou cellule muqueuse à pole apical ouvert est une cellule en forme de vase allongé spécialisée dans la synthèse du mucus. Elle secrète de la mucine.

Cholagogue : substance qui a pour effet de faciliter l'évacuation de la bile vers l'intestin en provoquant une chasse biliaire à partir de la vésicule qui se vide en se contractant.

Epithélium : tissu constitué de cellule étroitement juxtaposée. Ces cellules sont associées les unes aux autres grâce à des jonctions intracellulaires.

Immunomodulateur : traitement qui stimule ou freine les réactions du système immunitaire du corps.

Isoenzymes : ce sont des enzymes présentant une séquence d'acides aminés différente d'une autre enzyme mais catalysant la même réaction chimique.

Mucines : substances semi-fluides élaborée par le tissu muqueux et qui se trouve dans le mucus.

Peptides antimicrobiens : sont des protéines d'origine naturelle, généralement constituée de 12 à 50 acides aminés, ayant des propriétés antibiotiques.

Radicaux libres : molécules chimiques instable produites en faible quantité par l'organisme. Ils sont synthétisés principalement lors de réaction avec l'oxygène.

Sténosantes : rétrécissement d'un canal ou d'un orifice organique.

Ulcération : c'est une lésion élémentaire, caractérisée par une perte de substance dermique.

Vasculoprotecteur : c'est des extraits qui améliorent la résistance des vaisseaux capillaires et diminuent leurs perméabilités.

Résumé

L'objectif de notre travail a été étudié l'effet anti-inflammatoire intestinale d'une fraction Alcaloïdique d'une espèce d'herbe de *Fumaria Capreolata* qui est une plante très riche en alcaloïde isoquinoléique et qui est très utilisée en médecine traditionnel. A cet effet, on a étudié l'effet préventif de cette plante ainsi que sa toxicité sur des souris albinos de souche NMRI.

Cette étude a pu révéler que les alcaloïdes de *Fumaria Capreolata* ont un effet préventif contre la colite induite par l'acide acétique chez les souris.

Mots clefs : *Fumaria Capreolata* , anti-inflammatoire, intestinale , Alcaloïdes .

Abstract

The objective of our work was to study the intestinal anti-inflammatory effect of an alkaloidal fraction of a grass species of *Fumaria Capreolata* which is a plant very rich in isoquinoleic alkaloid and which is widely used in traditional medicine.

For this purpose, the preventive effect of this plant as well as its toxicity on NMRI strain albino mice was studied.

This study revealed that the alkaloids of *Fumaria Capreolata* have a preventive effect against acetic acid-induced colitis in mice.

Key words : *Fumaria Capreolata*, anti-inflammatory, intestinal, alkaloids.

ملخص

كان الهدف من عملنا هو دراسة التأثير المضاد للتهاب الامعاء بواسطة نوع من أنواع الحشائش وهي

Fumaria Capreolata وهو نبات غني جداً بالقلويات الأيزوكينولية والذي يستخدم على نطاق واسع في الطب التقليدي لهذا الغرض، تم دراسة التأثير الوقائي لهذا النبات وكذلك سميته على الفئران البيضاء.

وكشفت هذه الدراسة أن قلويدات *Fumaria Capreolata* لها تأثير وقائي ضد التهاب القولون الناجم عن حمض الاستيك لدى الفئران.

الكلمات المفتاحية : القلويدات. المعوي. المضاد للالتهاب. *Fumaria Capreolata*