

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

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Physico-Chimique
Spécialité : Pharmaco-Toxicologie



Réf :.....

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

MASTER

Thème

**Etude *in vivo* de l'activité anti inflammatoire
intestinale de l'extrait éthanolique de *Myrtus
communis* L.**

Présenté par :

ADRAR ZAHIA & AISSANOU KENZA

Soutenu le : **29 Septembre 2021**

Devant le jury composé de :

M^{me}. ABDERRAHIM. S

MCB

Présidente

Mr. BRIBI. N

MCA

Encadreur

M^{me}.BOUGOFFA .K

MCB

Examinatrice

Année universitaire : 2020/2021



Remerciement

Nous remercions le bon Dieu le tout puissant de nous avoir donné la force nécessaire et la patience d'entamer et de terminer ce mémoire.

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.

*On tient à remercier notre promoteur Mr **BRJBI .N** pour nous avoir honorés en acceptant de guider notre travail, et pour ses conseils tout au long de la période de travail.*

*Nous tenons à remercier sincèrement les membres de jury M^{me} **ABDERRAHIM.S***

*Et M^{me} **BOUGOFFA .K** pour avoir accepté de juger notre travail.*

*Nos chaleureux remerciements aux doctorants **Mohamed Sofiane, Asma et Safia** pour leur aide et soutien durant ce travail et surtout pour leurs promptitude à répondre à toutes nos sollicitations.*

Enfin on tient à exprimer vivement nos remerciements à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin afin de réaliser notre projet de fin d'études.

Dédicace

Au nom d'Allah le plus grand merci. A lui revient la guidance vers le droit chemin, grâce a lui j'ai achevé la réalisation de ce modeste travail que je tien très chaleureusement à le dédier à :

*Ma très chère maman **Sakina Yahiaoui**, que ce travail soit pour toi la récompense d'amour et reconnaissance pour tout ce que tu fais pour moi.*

*A mon très cher papa **Abd Enacer Adrar**, Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite.*

*Mes adorables sœurs **Sonia et Manel Adrar**, que dieu les protège et leurs offre la chance, réussite et le bonheur.*

*Mes chères ami (e) (s) **Yasmine, Imane, Sara, Allel, Tinhinane et Katia** pour leurs aides, leur encouragement permanent et support dans les moments difficiles.*

Mes grands mère, mes oncles, mes tantes, cousines, cousins et voisins que dieu leurs donne une langue et joyeuse vie.

*Sans oublier mon binôme **Kenza** pour son soutien moral et sa patience. Tu as toujours été un cadeau dans ma vie je te remercie grandement pour l'aide que tu m'as apporté pour finir ce travail pénible. Avec toi tous semble plus facile.*



Zahia

Je dédie ce modeste travail

*A la plus chère des mamans **Hendia Belaid***

Aucune dédicace très chère maman ne pourrait exprimer la profondeur des sentiments que j'éprouve pour toi, Je te serais reconnaissante tant que je respire vu que tu m'as toujours élevé sur le chemin de la connaissance, car tu étais la base de ce que j'ai atteint aujourd'hui, je te remercie, tu as tout fait pour ma réussite, que dieu te garde.

*A mon très cher père **Madjid Aissanou***

Tu as toujours été pour moi un exemple du père respectueux, honnête, de la personne méticuleuse, je tiens à honorer l'homme que tu es. Ton soutien fut une lumière dans tout mon parcours. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour l'estime et le respect que j'ai toujours eu pour toi.

Ce modeste travail est le fruit de tous les sacrifices que vous deux avez déployé pour mon éducation et ma formation. J'implore le tout-puissant pour qu'il vous accorde une bonne santé et une vie longue et heureuse.

*A mon unique frère le doctorant **Sofiane Aissanou** et qui a fait sa marque dans ce travail*

Je réalise vraiment ce que signifie le fait d'avoir un frère, merci de m'avoir guidé dans tout moment où j'étais confuse. Merci, en gage de ma profonde estime pour l'aide que tu m'as apporté. Tu m'as soutenu, réconforté et encouragé. Puissent nos liens fraternels se consolider et se pérenniser encore plus et que dieu te guide vers le chemin de la réussite et la réalisation de tes désirs les plus souhaités.

A TOUTE MA FAMILLE

Aucun langage ne saurait exprimer mon respect et ma considération pour votre soutien et encouragements. Je vous dédie ce travail en reconnaissance de l'amour que vous m'offrez quotidiennement et votre bonté exceptionnelle. Que Dieu le Tout Puissant vous garde et vous procure santé et bonheur.

*A mes amies **Imene El Amel, Zahia, Yasmine, Sara, Tina et Alissia***

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes pour moi des sœurs et des amies sur qui je peux compter. En témoignage de l'amitié qui nous unit et des souvenirs de tous les moments que nous avons passés ensemble, je vous dédie ce travail et je vous souhaite une vie pleine de santé et de bonheur.



Kenza

Sommaire

<i>Liste des abréviations</i>	I
<i>Liste des figures</i>	II
<i>Liste des tableaux</i>	III
Introduction	1

Chapitre I : Synthèse bibliographique

I. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin	2
I.1. Facteurs de risque et pathogenèse	3
I.1.1. Le Microbiote	3
I.1.2. Facteurs environnementaux	4
I.1.3. Facteurs génétiques	4
I.1.4. Facteurs immunologiques	5
I.2. Traitement des MICI	7
I.2.1. Traitement médicamenteux	7
I.2.2. La biothérapie	8
I.2.3. Traitement chirurgical	9
I.2.4. La phytothérapie	9
I.3. <i>Myrtus communis</i> L.	11
I.3.1. La composition phytochimique de <i>Myrtus communis</i> L.	11
I.3.2. Activités pharmacologiques et biologiques de <i>Myrtus communis</i> L.	13

Chapitre II: Matériel et méthodes

II.1. Matériel	16
II.1.1. Matériel végétal	16
II.1.2. Animaux et conditions d'élevage	16
II.1.3. Matériel et réactifs	17

II.2. Méthodes	17
II.2.1. Séchage et broyage	17
II.2.2. Préparation de l'extrait	17
II.2.3. Evaluation de la toxicité aigue	18
II.2.4. Etude de l'activité anti-inflammatoire intestinale	19
II.2.5. Etude histologique	21
II.2.5.1. Evaluation histologique	24
II.2.6. Analyse statistique	24

Chapitre III: Résultats et discussion

III.2. Résultats et discussion	25
---	----

Conclusion et perspectives	29
----------------------------------	----

Références bibliographiques

Annexe

Liste des abréviations

MICI : Maladie Inflammatoire Chronique de l'Intestin.

MC : Maladie de Crohn.

RCH: Recto-Colite Hémorragique.

NF-KB: Nuclear Factor Kappa B.

PGE2: prostaglandine E-2.

TNF- α : Timor Necrosis Factor alpha.

TGF- β : Le facteur de croissance transformant.

NOD2: Nucleotide-binding oligomerization domain 2.

CARD15: Caspase Recruitment domain-Containing protein 15.

LPS: lipopolysaccharides.

PG: peptidoglycane.

COX 2: Cyclo-oxygénase 2.

PLA2: Phospholipase A2.

DNBS: acide 2,4-Dinitrobenzène Sulfonique.

DSS: Dextran Sodium Sulfate.

TNBS: Acide 2, 4,6-Trinitrobenzene sulfonique.

MDA: Malondialdehyde.

NO : Oxyde nitrique.

NOS : Oxyde nitrique synthase.

eNOS : Oxyde nitrique synthase endothéliale.

INOS : Oxyde nitrique synthase inductible.

P/L : Poids/Longueur.

Liste des figures

Figure 1	Distribution de l'infestation du tractus gastro-intestinal dans la maladie de Crohn et la Rectocolite hémorragique.....	03
Figure 2	Les cytokines impliquées dans la pathogenèse des MICI.....	07
Figure 3	<i>Myrtus communis</i> L. (A) Feuilles ; (B) fleurs et fruits immatures ; (C) fruits matures ; et (D) graines.....	11
Figure 4	Feuilles de <i>Myrtus communis</i> L.....	16
Figure 5	Photographie des souris de souche BALB/c (animalerie de l'université de Bejaia).....	17
Figure 6	Photographie d'administration orale des doses du test de toxicité aigüe.....	18
Figure 7	Induction de l'inflammation par voie rectale.....	19
Figure 8	Récupération du colon après sacrifice des souris	20
Figure 9	Déshydratation, éclaircissement et inclusion par l'automate.....	21
Figure 10	Enrobage des échantillons par la paraffine.....	22
Figure 11	Réfrigération des blocs de paraffine contenant les échantillons.....	22
Figure 12	Etape de la microtomie.....	23

Liste des tableaux

Tableau I	Synthèse de différentes espèces botaniques <i>Myrtacées</i> présentant un effet anti- inflammatoire.....	10
Tableau II	Composition phytochimique de <i>Myrtus communis</i> L.....	12
Tableau III	Synthèse des différentes propriétés pharmacologiques de <i>Myrtus communis</i> L.....	14

Introduction

Introduction

La maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) sont les principales maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Cependant, les causes spécifiques n'ont pas encore été identifiées et il n'est pas clair si les MICI sont une réponse à des facteurs nocifs, qui sont soit uniques, soit multiples ; ils apparaissent comme une sorte de « puzzle » dont la composition est difficile tant que les différentes pièces ne sont pas reconnues et correctement assemblées. Bien que l'étiopathogénie soit actuellement mal définie, la compréhension des médiateurs moléculaires et des mécanismes des lésions tissulaires a considérablement progressé, et certaines caractéristiques de ces maladies ont suggéré plusieurs domaines d'importance possible reliés entre eux d'une manière complexe, tels que les facteurs génétiques, environnementaux et immunologiques. Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) sont associées avec une augmentation de la production des cytokines pro-inflammatoires telles que l'interleukine IL-1 β , IL-6, IL-17, facteur de nécrose tumorale (TNF)- α , prostaglandines et monoxyde d'azote (NO) qui peuvent altérer les contractions musculaires du colon et la barrière intestinale (**Mekki et al., 2013 ; Araujo et al., 2017**).

A l'heure actuelle ; la thérapie des MICI repose principalement sur l'utilisation de diverses familles des médicaments tel que les corticoïdes, les antis TNF α , le méthotrexate et les antibiotiques, bien qu'ils aient montré leur efficacité dans la plupart des cas, ces médicaments restent symptomatiques. Toutes les options thérapeutiques sont souvent associées à des effets indésirables, ce qui limite leur utilisation à long terme. Par conséquent, la recherche des nouveaux agents actifs via le screening des sources naturelles (plantes médicinales) permettant la découverte d'un grand nombre de médicaments utiles commence à jouer un rôle majeur dans le traitement des MICI (**Gurib et al., 2006**).

Parmi ces plantes médicinales, *Myrtus communis*, utilisée en médecine traditionnelle comme remèdes contre de nombreuses maladies courantes (l'hyperglycémie, l'hypertension artérielle, les diarrhées et les hémorragies). Cette espèce était largement décrite comme possédant une variété et une grande teneur en métabolites secondaires. Par ailleurs, les études portant sur l'effet anti inflammatoire intestinale de cette plante ont été peu fréquentes, ce qui a motivé notre choix pour cette espèce (**Beloued, 2003**).

Notre travail s'inscrit dans le cadre de l'évaluation et l'étude de l'activité anti inflammatoire intestinale que l'extrait éthanolique de *Myrtus communis* pourrait montrer sur des modèles de colite induite par le DNBS chez des souris BALB/c.

Synthèse bibliographique

I. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) regroupant la maladie de Crohn (MC) et la recto colite hémorragique (RCH), sont des affections cryptogéniques caractérisées par une inflammation chronique rémittente/récurrente de la muqueuse intestinale, s'évoluent par poussées avec un pic d'apparition chez le jeune adulte, entraînant souvent des douleurs abdominales intermittentes, de la fièvre et de la diarrhée. Chaque maladie possède également des caractéristiques cliniques, pathologiques et endoscopiques distinctives (**Podolsky, 2002**).

Bien que l'étiologie des MICI reste encore méconnue, l'hypothèse actuelle est celle des maladies multifactorielles complexes, survenant chez des individus génétiquement prédisposés, au cours desquelles une réponse immunitaire muqueuse anormale vis-à-vis de la dysbiose de la microflore intestinale déclenchée ou aggravée par des facteurs environnementaux (**Podolsky, 2002 ; Sartor, 2008 ; Nitzan et al., 2016**).

➤ La Maladie de Crohn

La MC est une atteinte inflammatoire pouvant atteindre l'ensemble du tractus digestif de la bouche à l'anus (figure1), de manière segmentaire et transmurale touchant toutes les couches de la paroi intestinale. Son évolution naturelle est ponctuée de phases de poussées inflammatoires et de rémissions. Son caractère inflammatoire transmurale induit des complications de types sténosantes ou perforantes (fistules, abcès). Parmi les facteurs environnementaux, le tabac est le seul reconnu favorisant la MC (**Jess et al., 2002**).

➤ La Recto colite hémorragique

La RCH est une maladie inflammatoire intestinale qui se différencie de la MC par une atteinte exclusivement colique (Figure1), continue et superficielle au niveau de la muqueuse intestinale. Les complications sont des lésions ulcéreuses profondes et sévères, voire le développement d'un mégacôlon dans le cadre d'une colite aiguë fulminante, et un risque élevé de cancer colorectal à long terme (**Shetty et al., 1999**).

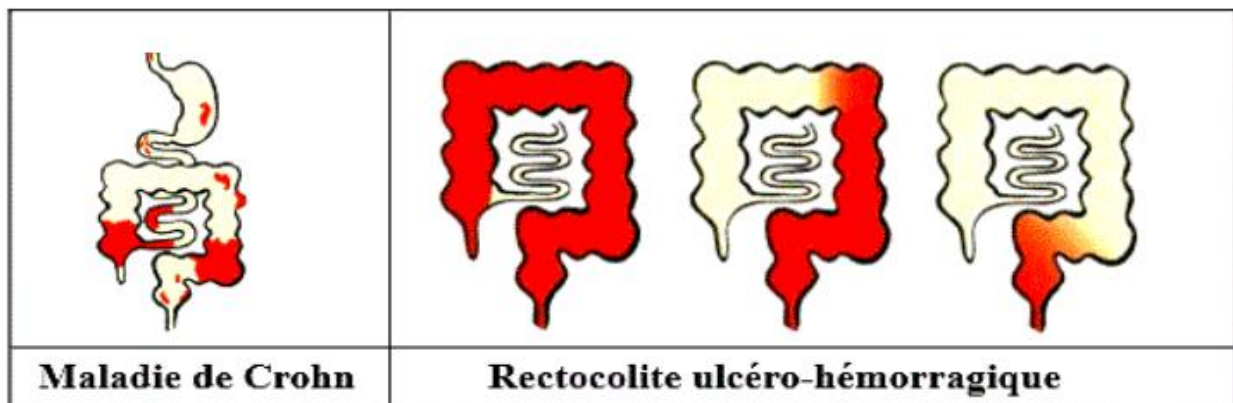


Figure 1 : Distribution de l'infestation du tractus gastro-intestinal dans la maladie de Crohn et la Rectocolite hémorragique (**Rasenack, 2010**).

I.1. Facteurs de risque et pathogénèse

Les MICI sont des pathologies complexes pour lesquelles les facteurs environnementaux, la génétique et le microbiote intestinal entraîneraient une suractivation du système immunitaire et conduiraient à une inflammation chronique de l'intestin (**Ananthkrishnan, 2015 ; Dutta et Chacko, 2016**).

I.1.1. Le Microbiote

Le microbiote intestinal d'un individu adulte est composé de 500 à 1 000 espèces bactériennes différentes vivant en symbiose avec l'organisme et jouant un rôle essentiel dans la physiologie de l'intestin, en empêchant la colonisation de l'intestin par des microorganismes pathogènes, ou encore en permettant le développement et la maturation du système immunitaire intestinal (**Tannock, 2010; Sasaki et Klapproth, 2012**).

De plus en plus d'arguments associent les MICI à une diminution de la biodiversité du microbiote intestinal et à son déséquilibre appelé dysbiose. Cette dernière correspond à un déséquilibre entre la quantité de bactéries dites « protectrices » et de bactéries dites « délétères ». Il a été démontré par Darfeuille-Michaud et ses collaborateurs qu'une diminution de la proportion de certains groupes de bactéries protectrices tel que *Clostridium Leptum* et l'augmentation de la proportion des Entérobactéries dont certains *E. coli* entéro-adhérents et invasifs sont associés à l'apparition des MICI (**Huttenhower et al., 2014**).

Par ailleurs, il a été montré que les bactéries « protectrices » possèdent des propriétés anti-inflammatoires, d'une part en inhibant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires par les cellules du système immunitaire et d'autre part en favorisant la sécrétion de cytokines anti-inflammatoires (Sokol *et al.*, 2008).

I.1.2. Facteurs environnementaux

De nombreux facteurs environnementaux, notamment le tabagisme, l'alimentation, la pollution de l'eau, la géographie, le sommeil, le stress ainsi que l'utilisation croissante d'antibiotiques ont été identifiés comme des facteurs de risque de MICI. Par conséquent, l'amélioration de l'hygiène et des soins de santé peut altérer la composition du microbiote intestinal et conduire à un état de déséquilibre entre bactéries protectrices et pathogènes (dysbiose) (Abegunde *et al.*, 2016).

Il existe des preuves accumulantes que la vitamine D considérée comme un élément immunorégulateur dans pas mal de maladies auto-immunes, peut jouer un rôle essentiel dans l'incidence et l'activité de la maladie dans les MICI (Ananthakrishnan *et al.*, 2012 ;Ananthakrishnan, 2015).

Le tabagisme influence l'évolution des MICI, curieusement et de manière non expliquée, de façon opposée. En effet, on observe un effet défavorable dans la MC, mais paradoxalement « bénéfique » dans la RCH. Théoriquement, la nicotine augmente la production de mucine par l'épithélium colique qui est justement diminuée par la muqueuse malade dans la RCH, mais pas dans la MC. Ceci pourrait expliquer en partie l'effet différencié du tabac sur ces deux maladies (Finnie *et al.*; Pullan, 1996).

I.1.3. Facteurs génétiques

Bien que les MICI ne surviennent qu'après exposition à un (des) facteur(s) de risque environnemental (aux) sur un terrain génétiquement prédisposé, ce dernier terrain n'est lui-même pas simple à définir et consiste en une association plus ou moins complexe de plusieurs variantes génétiques à risque situé sur le chromosome 16q12, le Nucleotide oligomérisation Domain 2 (NOD2) est un gène composé de 12 exons qui code pour une protéine dite Caspase recruitment Domain 15 (CARD15) récepteur intracellulaire au sein des cellules épithéliales et activable par des composants de la paroi bactérienne tel que les lipopolysaccharides (LPS) et le peptidoglycane (PG), qui après leur stimulation induisent

un processus qui maintient l'homéostasie intestinale dit l'autophagie (**Cartot et al., 2009 ;Khor et al., 2011**).

Une mutation touchant ce gène abouti à une apoptose incontrôlée des cellules épithéliales et la sécrétion des cytokines pro inflammatoires (IL1 β), ce qui provoque l'activation non régulée du récepteur intracellulaire, par conséquent du facteur régulateur clé de transcription des lymphocytes : NF- κ B (**Neurath et al., 1997**).

La prédisposition génétique est insuffisante pour expliquer l'apparition de la maladie chez la plupart des patients, et plusieurs facteurs de risque immunologiques putatifs ont été identifiés.

I.1.4. Facteurs immunologiques

Le mucus intestinal constitue à la fois une barrière physique et chimique dont des peptides antimicrobiens sont synthétisés par les cellules épithéliales, ces dernières qui ont tendance à présenter des jonctions serrées grâce aux diverses molécules d'adhésion qui assurent la perméabilité de la muqueuse vis-à-vis des cellules du milieu extérieur (**Roda et al., 2010**).

En plus, il existe au sein du tube digestif des tissus lymphoïdes précisément dans les plaques de Peyer ayant pour rôle la discrimination entre les antigènes commensaux et les antigènes pathogènes, et cela, par le biais de déclenchement d'une réponse immunitaire innée importante (cellules dendritiques, les monocytes/macrophages et les polynucléaires neutrophiles) (**Mowat, 2003**). Par ailleurs, la paroi intestinale est dotée d'une grande capacité de renouvellement qui permet le remplacement rapide des cellules endommagées (**Kökten et al., 2016**).

La perte des mécanismes de contrôle de la flore intestinale tel que la diminution de la sécrétion de mucus et de peptides antimicrobiens par les cellules épithéliales engendre la mise en place d'une dysbiose intestinale. Ces facteurs provoquent l'augmentation de la perméabilité de la barrière épithéliale. Ainsi, les bactéries pathogènes pourront être en contact direct d'une manière prolongée avec l'épithélium intestinal et envahir la lamina propria, qui aura pour conséquence l'activation excessive du système immunitaire muqueux (**Marcon et al., 2013**).

Cette activation excessive de la réponse immunitaire se traduit par une augmentation de taux de synthèse de cytokines pro-inflammatoires : IL-1 β , IL-6, IL-23 et IL-8 par les

cellules épithéliales et les macrophages au lieu du Transforming Growth Factor-beta (TGF- β) et de prostaglandine E-2 (PGE2), induisant ainsi la mutation des cellules dendritiques. Après migration vers les ganglions lymphatiques, les cellules dendritiques matures perdent leur tolérance et synthétisent un taux élevé en IL-12 pro-inflammatoire au lieu de l'IL-10, ce qui induit la différenciation des LT CD4+ naïfs en lymphocytes T effecteurs LTh1, LTh2 et LTh17 ; en fin, ces LT effecteurs amplifient l'inflammation en sécrétant à leurs tour des cytokines pro-inflammatoires notamment les interférons gamma IFN- γ , TGF- β , IL-4 et IL-17(Mowat, 2003).

En effet, les LTh1 permettent l'expansion de la réponse cellulaire en activant les LT cytotoxiques, CD8+ et les macrophages qui permettent l'élimination des bactéries pathogènes. Tandis que les LTh2 permettent la mise en place d'une réponse immunitaire humorale qui active les LB à sécréter des immunoglobulines (IgA) et (IgG) pour combattre l'infection. Quant aux LTh17, ils sont impliqués à la fois dans le recrutement massif des cellules de l'immunité innée comme les neutrophiles responsables des lésions intestinales, mais également dans l'amplification de l'inflammation (Pelletier *et al.*, 2010).

Par ailleurs, Les cellules LT régulateurs (TReg) suppriment les fonctions pro-inflammatoires des macrophages muqueux et des cellules T effectrices en produisant du TGF β , ce qui conduit à l'activation intracellulaire des protéines Mothers against decapentaplegic homolog 3 et 4 (SMAD 3et SMAD4). Cependant, il a été démontré que les cellules T effectrices des patients atteints de MICI surexpriment une autre protéine SMAD7 qui inhibe la signalisation du TGF β , et ces cellules peuvent donc devenir résistantes à la suppression médiée par le TGF β (Monteleone *et al.*, 2001 ;Fantini *et al.*, 2009).

L'accent mis sur la réponse immunitaire adaptative a finalement conduit à comprendre que la MC et la RCH représentent deux formes immunologiques distinctes de l'inflammation intestinale. La MC considérée comme étant provoquée par une réponse Th1 (cellulaire) et la RCH étant associée à une réponse Th2 (humorale) non conventionnelle (Cobrin et Abreu, 2005 ;Targan et Karp, 2005).

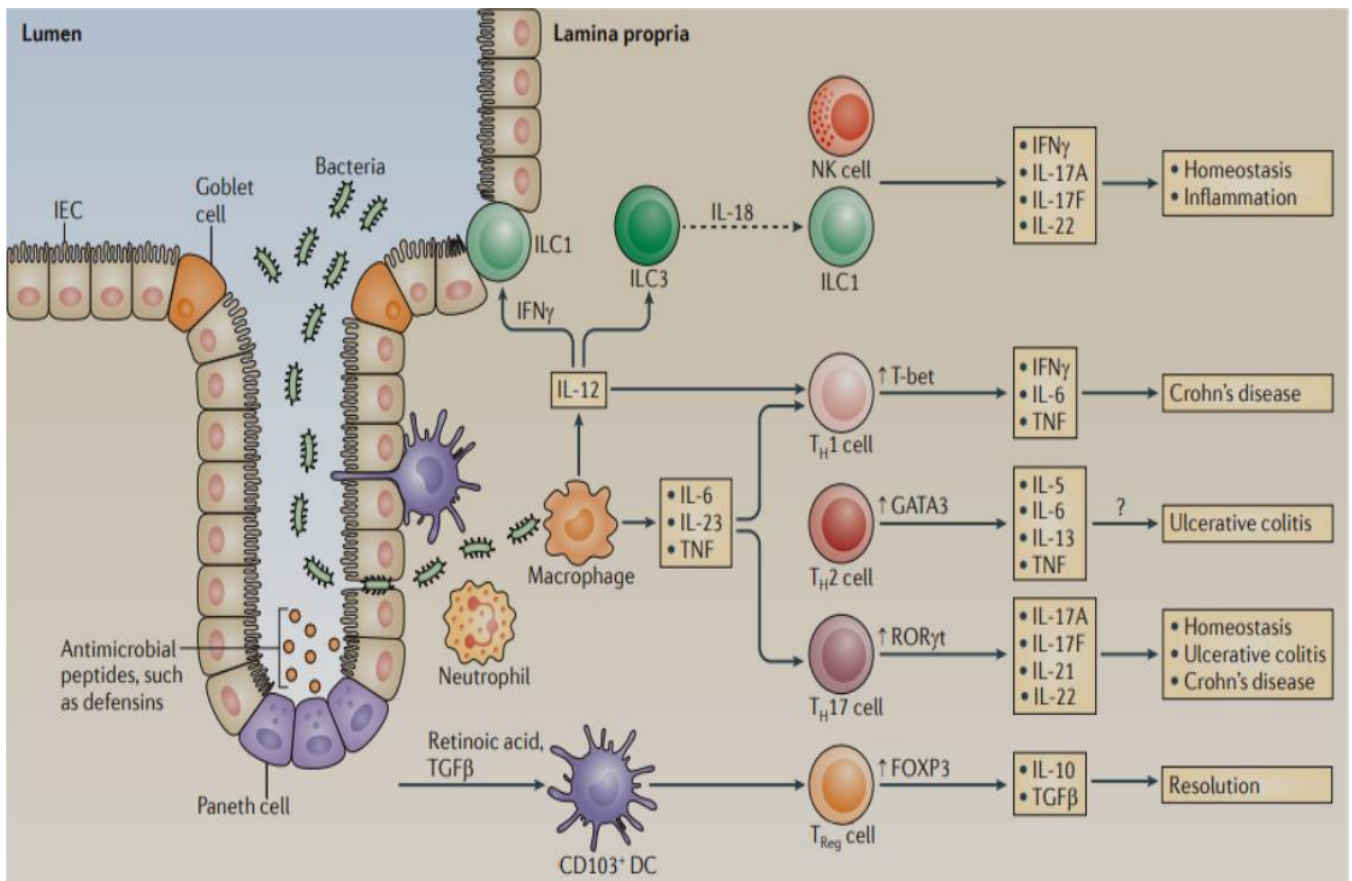


Figure 2: Les cytokines impliquées dans la pathogenèse des MICI (Neurath, 2014).

I.2. Traitement des MICI

Sur le plan thérapeutique, il n'existe à ce jour aucun traitement curatif contre les MICI. En revanche, les 15 dernières années ont été marquées par de réels progrès qui ont révolutionné leur prise en charge et changé profondément la qualité de vie des patients. L'objectif reste le contrôle rapide des symptômes lors des poussées, puis le maintien de la rémission par un traitement d'entretien.

I.2.1. Traitement médicamenteux

- a) **Les dérivés aminosalicylés :** sont très utilisés dans la recto colite hémorragique pour leurs effets anti-inflammatoires mais également pour réduire le risque de survenu de cancer colorectal. L'acide 5-aminosalicylique est le dérivé aminosalicylé le plus utilisé, il est connu pour son action inhibitrice de la cascade

arachidonique (prostaglandines, leucotriènes) qui sont à l'origine du processus inflammatoire (**Fiasse, 1991**).

- b) **Les corticoïdes** : les anti-inflammatoires stéroïdiens constituent le traitement de base des poussées d'intensité moyenne ou sévères. La corticothérapie est utilisée sur de courtes périodes, afin de limiter les effets secondaires. Ils interviennent à de multiples niveaux à tous les stades de l'inflammation en inhibant la phospholipase A2 (PLA2), la Cyclooxygénase 2 (COX2) et en diminuant la libération de l'histamine par les mastocytes, le chimiotactisme et l'activité des mononucléaires (**Bannwarth, 2005**).
- c) **Les immunosuppresseurs** : agissent de manière ciblée sur certains composants du système immunitaire par exemple, l'azathioprine se transforme dans l'organisme en mercaptopurine et agit comme antimétabolite par formation d'un complexe RAC1-TGN qui stimule l'apoptose des cellules immunitaire, la cyclosporine ayant pour rôle l'inhibition de l'action de calcineurine, et le methotrexate se transformant en Méthotrexate poly-glutamylé (MTX-PGs) qui altère le fonctionnement de divers complexes enzymatiques assurant le processus de méthylation d'ADN (**Costantino et al., 2016**).
- d) **Les antibiotiques** : sont prescrits pour traiter la prolifération de bactéries dans l'intestin, Par exemple, la ciprofloxacine à effet bactéricide, elle neutralise les enzymes bactériennes de réplication empêchant toutes multiplications cellulaires, elle agit sur les topoisomérases de type II (ADN gyrase) (**Deng, 2020**).

I.2.2. La biothérapie

- **Les anti-TNF α** : l'infliximab et l'adalimumab sont des anticorps monoclonaux qui fixent et neutralisent le TNF α , une molécule inflammatoire produite en excès au cours des MICI. Ces anti corps favorisent l'élimination de TNF α soluble et membranaire, la lyse des macrophages et des lymphocytes T activés et induit l'apoptose de ces derniers. Le traitement peut être utilisé pour les poussées réfractaires, les formes fistulisantes et comme traitement d'entretien (**Bouguen et al., 2013**).

I.2.3. Traitement chirurgical

Le Traitement chirurgical Consiste en l'ablation des zones intestinales atteintes. Elle est envisagée pour les patients chez qui une non-réponse au traitement médicamenteux est décelée ou en urgence devant des complications de la maladie (occlusion, perforation, fistule...).

Pour la maladie de Crohn, la chirurgie ne constitue malheureusement pas un traitement définitif de la maladie. Elle peut entraîner une longue période de rémission contrairement au cas d'atteinte du recto colite hémorragique, la chirurgie permet de guérir définitivement la maladie, par l'ablation complète du côlon appelée colectomie totale (Dalibon et Pierre, 2015).

I.2.4. La phytothérapie

Selon l'OMS, 25% des médicaments modernes aux USA et au moins 7000 médicaments composant la pharmacopée moderne sont dérivés de plantes. La phytothérapie est la plus prévalente des thérapies complémentaires et alternatives dans le traitement des MICI. De nombreux herbes médicinales ont été étudiés *in vivo* sur des modèles murins et *in vitro* sur des cellules en étude pré-clinique dans le but de préciser leur mécanisme d'action pouvant intervenir dans la thérapeutique des MICI (Guo *et al.*, 2017).

Tableau I : Synthèse de différentes espèces botaniques *Myrtaceae* présentant un effet anti-inflammatoire.

Plante	Population étudiée	Type d'inflammation induite	Mécanisme d'action	Référence
<i>Eugenia Brasiliensis</i> Lam. <i>Myrtaceae</i>	Souris	Cutanée (œdème)	Réduction de la migration des leucocytes polymorphonucléaires.	(Petrovski <i>et al.</i> , 2008).
<i>Pilina cauliflora</i> . <i>Myrtaceae</i>	Rats Wistar (<i>Rattus norvegicus</i>)	Colite induite par TNBS.	Diminution de l'expression des neutrophiles infiltrants, du facteur TNF α et de la molécule ICAM-1.	(Da Silva <i>et al.</i> , 2019).
<i>Rhodomyrtus tomentosa</i> <i>Myrtaceae</i>	Souris : <ul style="list-style-type: none"> ▪ C57BL/6. ▪ ICR. 	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Gastrite. ▪ Colite ulcéreuse aigue. 	Suppression de l'activation par voie NF-kb et IRAK1/IRAK4.	(Jeong <i>et al.</i> , 2013).
<i>Calyptanthus grandifolia</i> . <i>Myrtaceae</i>	Lignées cellulaires murines : macrophages RAW 264.7.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stimulation par LPS 	Inhibition de l'expression génique du facteur pro-inflammatoire TNF α .	(Dexheimer <i>et al.</i> , 2017).
<i>Backhousia citriodora</i> . <i>Myrtaceae</i>	Lignées cellulaires murines : macrophages RAW 264.7.	<ul style="list-style-type: none"> ▪ Stimulation par LPS. 	Suppression de l'expression protéique des cytokines pro-inflammatoires : IL-6 et TNF α .	(Shim <i>et al.</i> , 2020).

I.3. *Myrtus communis* L

Connue sous le nom de "Rihan", *Myrtus communis* L est une espèce appartenant à la famille des *Myrtacées*. C'est un arbuste vivace de 1 à 3 mètres de haut, à tiges très ramifiées ; ses buissons aromatiques portent des feuilles ovales lancéolées, coriaces, opposées, par deux fleurs blanches solitaires. La plante est très aromatique (Figure 3) (Quezel et Santa, 1963).

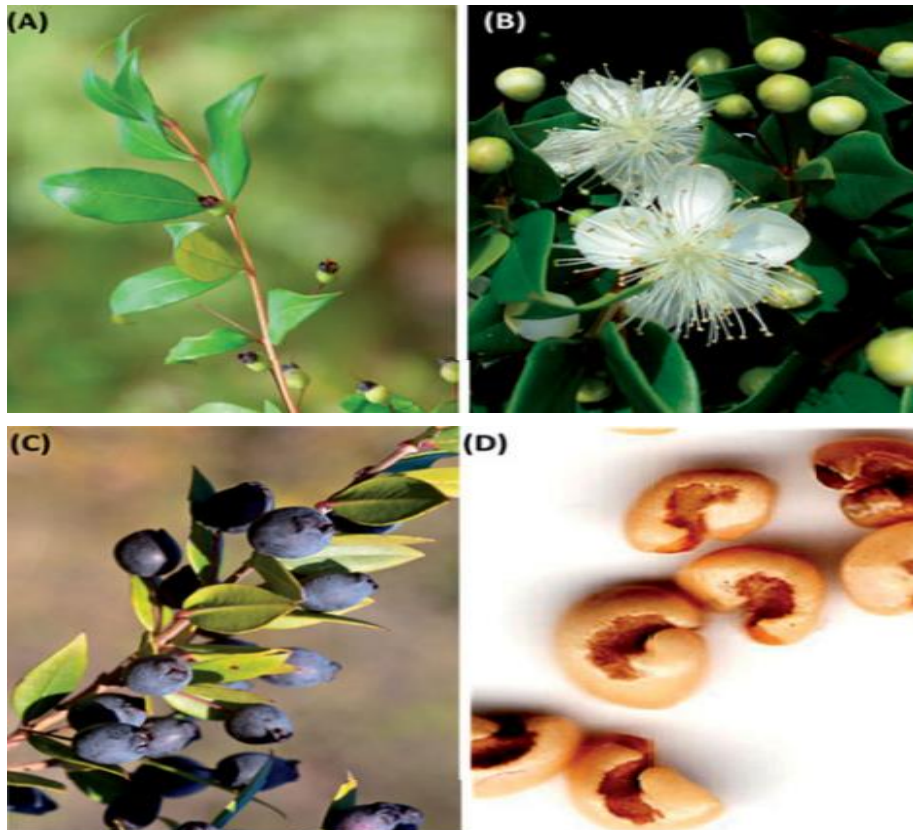
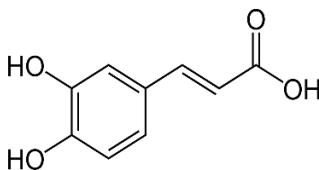
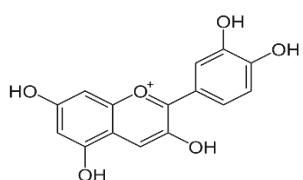
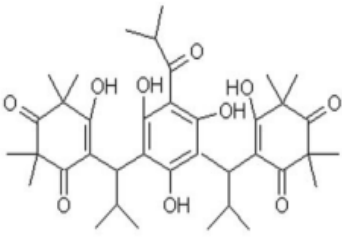


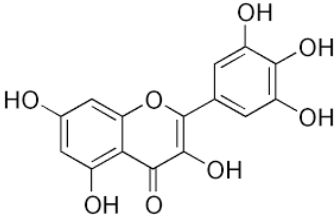
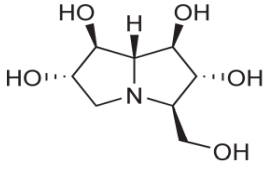
Figure 3: *Myrtus communis* L. (A) feuilles ; (B) fleurs et fruits immatures ; (C) fruits matures ; (D) graines (Jabri *et al.*, 2018).

I.3.1. La composition phytochimique de *Myrtus communis* L

Le Myrte contient des minéraux et de la matière azotée, des métabolites secondaires, dont on peut citer les huiles essentielles et les composés phénoliques et aussi des métabolites primaires (Tableau II). Les feuilles et les fruits sont riches en tannins, flavonoïdes et anthocyanidines (Belaiche, 1979 ; Fioretto *et al.*, 2007).

Tableau II: Composition phytochimique de *Myrtus communis* L.

Classe chimique	Sous-classe chimique	Exemples de composés	Partie de la plante	Structure chimique	Référence
Acides phénoliques	Acides hydroxy-benzoïques	Acide gallique Acide vanillique Acide syringique	Parties aériennes.		(Nassar <i>et al.</i> , 2010).
	Acides hydroxy-cinnamiques	Acide caféique Acide férulique	Feuilles, fleurs.	Acide caféique	
Tannins	Anthocyanidols	Delphinidine Malvidine Cyanidine	Feuilles, fleurs et baies.		(Medda <i>et al.</i> , 2021).
Terpènes	Monoterpènes	α -pinène α -terpinéol 1,8-cineole	baies		(Tuberoso <i>et al.</i> , 2006).
	Meroterpènes	Myrtucommulone	Feuilles		(Shaheen <i>et al.</i> , 2006).

Flavonoïdes	Flavonols	Quercetin Myricetine	Feuilles, tiges.	 <p>(Harborne et Williams, 1992).</p>
	Flavanols	Catechine	baies	
Alcaloïdes	Pyrrolizidinique	Casuarine 3-epi-casuarine	Feuilles	 <p>(Kato et al., 2003).</p>

I.3.2. Activités pharmacologiques et biologiques de *Myrtus communis* L

Différentes parties du myrte commun ont été utilisées dans l'industrie alimentaire pour aromatiser les viandes, la fabrication des liqueurs et confitures (Couplan, 2009). Les fruits de cette plante sont soit consommés naturellement soit préparés sous forme d'infusion contre les diarrhées, les ulcères gastroduodénaux (Evans, 2002). En Algérie, le myrte commun est utilisé comme traitement de l'hypertension (Boudjelal et al., 2013).

Au-delà des pratiques ancestrales de la médecine traditionnelle et les utilisations connues, les preuves apportées de validation scientifique de son application thérapeutique sont légion. Dans le tableau suivant sont citées quelques activités du *Myrtus communis* dont les propriétés susdites ont été vérifiées et confirmées par différents travaux.

Tableau III : Synthèse des différentes propriétés pharmacologiques de *Myrtus communis*

L.

Propriété pharmacologique	Extrait testé et modèle expérimental	Activité	Référence
Activité anti microbienne	L'extrait éthanolique et les huiles essentielles des feuilles sur 6 bactéries gram négatif dont le genre <i>Streptococcus</i> et 4 bactéries gram positif dont le genre <i>Pseudomonas</i> .	Effet inhibiteur par affection de la perméabilité de la paroi cellulaire bactérienne.	(Mansouri et al., 2001).
Activité anti fongique	L'effet des huiles essentielles des feuilles sur de 19 champignons phytopathogènes.	Effet inhibiteur avec un % d'inhibition différent pour chaque espèce.	(Kordali et al., 2016).
Activité anti diabétique	L'extrait éthanolique de feuilles et de rameaux sur des modèles de souris et Rats Wistar traités avec streptozotocine.	Effet préventif et hypoglycémiant, amélioration des enzymes hépatiques et créatinine.	(Elfellah et al., 1984 ; Fahim et al., 2009).
Activité anti-inflammatoire	L'extrait aqueux des graines administré aux Rats Wistar traités avec l'éthanol.	Diminution des cytokines plasmatiques inflammatoires et l'augmentation de l'activité des enzymes anti oxydant.	(Jabri et al., 2018) .

<p>Effet gastro-protecteur</p>	<p>L'administration de l'extrait aqueux des graines a des Rats Wistar adultes intoxiqués à l'éthanol.</p>	<p>-Amélioration des dommages macroscopiques et histopathologiques. -Diminution des biomarqueurs du stress oxydatif et des cellules inflammatoires infiltrant. -Augmentation de l'activité des principales enzymes antioxydantes -Restauration de l'homéostasie ionique.</p>	<p>(Jabri <i>et al.</i>, 2017).</p>
<p>Effet sur le système vasculaire</p>	<p>Des lapins nourris au cholestérol traités par l'extrait aqueux des baies.</p>	<p>-effets hypolipidémiant. -Réduction des triglycérides sériques et des lipoprotéines de basse densité.</p>	<p>(Khan <i>et al.</i>, 2014).</p>
<p>Effet anticholinestérase et neuroprotecteur</p>	<p>L'effet des extraits des feuilles et baies issus d'épuisement dans différents solvants <i>in vitro</i> sur l'acétylcholinestérase.</p>	<p>Inhibition de l'acétylcholinestérase et la tyrosinase.</p>	<p>(Tumen <i>et al.</i>, 2012).</p>

Matériel et méthodes

II.1. Matériel

Ce travail a été réalisé au sein du laboratoire de la biotechnologie végétale d'ethnobotanique, faculté des sciences de la nature et de la vie.

II.1.1. Matériel végétal

La présente étude a été faite sur les feuilles de *Myrtus communis* étant récoltée en mois de Mai de l'année 2020 dans la commune de Djimla de la wilaya de Jijel au nord-est d'Algérie. Le professeur Mohamed Sahnoune a identifié et authentifié la plante au niveau du laboratoire d'écologie et d'environnement de l'université de Bejaia.

- Règne : Plantae
- Sous règne : Eucaryotae
- Embranchement : Spermaphytæ
- Sous embranchement : Angiospermae
- Classe : Dicotylédonae
- Ordre : Myrtales
- Famille : *Myrtaceae*
- Genre : *Myrtus*
- Espèce : *Myrtus communis* L



Figure 4 : Feuilles de *Myrtus communis* L.

II.1.2. Animaux et conditions d'élevage

L'étude de l'activité anti-inflammatoire était réalisée sur des souris (mâles et femelles) de la souche BALB/c âgées de 3 semaines, présentant un poids moyen de 25 g et fournies par l'institut Pasteur d'Alger (figure 5). Ces animaux ont été élevés et logés au niveau de l'animalerie de l'université d'Abderrahmane Mira de Bejaia à une température ambiante ($25 \pm 2^\circ\text{C}$), avec accès libres à l'eau et à l'aliment. Après une période d'adaptation, les souris ont été pesées, marquées avant leur utilisation.



Figure 5 : Photographie des souris de souche BALB/c (animalerie de l'université de Bejaia).

II.1.3. Matériel et réactifs

Le matériel et les réactifs utilisés pour tester la toxicité aigüe et l'activité anti-inflammatoire intestinale de l'extrait éthanolique de *Myrtus communis* sont représentés dans l'annexe.

II.2.Méthodes

II.2.1. Séchage et broyage

Les feuilles de la plante *Myrtus communis* ont été lavées à l'aide de l'eau pour éliminer toute trace de poussière, par la suite exposées au soleil. Une fois séchée, cette même partie a été broyée à l'aide d'un broyeur électrique.

II.2.2.Préparation de l'extrait

Un échantillon de la poudre des feuilles de *Myrtus communis* issu du broyage est introduit dans une cartouche en cellulose et soumis à l'extraction par l'éthanol en tant que

solvant d'extraction au Soxhlet. L'extrait éthanolique récupéré a été évaporé afin d'éliminer toute trace de solvant, ensuite conservé.

Le rendement est calculé selon la formule suivante :

$$R = P_{EX} / P_{MS} \times 100$$

- P_{EX} = Poids de l'Extrait sec.
- P_{MS} = Poids de la Matière sèche.

II.2.3. Evaluation de la toxicité aigue

Lors de cette étude, les souris ont été réparties selon l'homogénéité de leur poids. Après une nuit de jeûne avec un libre accès à l'eau, l'extrait éthanolique de *Myrtus communis* a été administré voie orale (figure 6). Les souris ainsi traitées ont été observées aussitôt durant les premières quatre heures qui suivent le gavage ensuite pendant cinq jours en vue d'indiquer le moindre changement comportemental ou physiologique et d'établir par la suite une fiche d'observation. Les troubles symptomatiques surveillés étaient : la mortalité, l'hyperactivité, tremblements, manque d'appétit, difficultés motrices, convulsions, salivations, et diarrhées.



Figure 6 : Photographie d'administration orale des doses du test de la toxicité aigüe.

II.2.4. Etude de l'activité anti-inflammatoire intestinale

II.2.4.1. Induction de l'inflammation colique par l'acide 2,4Dinitrobenzène Sulfonique (DNBS)

Les souris ont été subdivisées en 5 lots de 6 souris, un lot témoin et 4 lots colitiques. Les souris des 4 derniers lots ont été privées de nourriture pendant une nuit, par la suite, la solution de DNBS préparée suivant le Protocole de Martelli avec quelques modifications, a été installée dans le côlon par voie rectale en insérant une sonde dans le rectum. Les souris ont été maintenues la tête vers le bas en position droite pendant 20s pour limiter l'expulsion de la solution de DNBS (figure 7) (Martelli *et al.*, 2007).



Figure 7 : Induction de l'inflammation par voie rectale.

II.2.4.2. Traitement des souris

L'effet anti-inflammatoire intestinal de l'extrait éthanolique de *Myrtus communis* a été testé sur 3 lots souffrant de la colite induite auparavant par le DNBS. Après 2h de l'injection de ce dernier, trois doses de l'extrait éthanolique ont été administrées par gavage, quotidiennement pendant 5 jours chez les 3 groupes colitiques respectivement selon le protocole de Bribi et ses collaborateurs (Bribi *et al.*, 2016). Les souris sont réparties alors comme suit :

Lot I (lot témoin) : les souris ont reçu l'eau distillée.

Lot II (lot malade non traité) : Les souris souffrent d'une colite induite par le DNBS et ne sont pas traitées.

Lot III (lot traité) : Les souris ont reçu l'extrait avec une dose 1 de (mg/kg).

Lot IV (lot traité) : Les souris ont reçu l'extrait avec une dose 2 de (mg/kg).

Lot V (lot traité) : Les souris ont reçu l'extrait avec une dose 3 de (mg/kg).

II.2.4.3. Etude de l'évolution pondérale des souris

Le poids corporel des souris utilisées dans cette étude a été mesuré, peu de temps avant l'administration de l'extrait éthanolique, et tout au long des 5 jours de la période de traitement, le poids des souris a été notée chaque jour.

II.2.4.4. Observation clinique

Les saignements, l'apparition de diarrhée étaient enregistrés tout au long des expériences. Le volume d'eau et la quantité de nourriture consommés ont été mesurés quotidiennement.

II.2.4.5. Prélèvement d'organes et évaluation des dommages macroscopiques

Après 5 jours de traitement, les souris ont été sacrifiées par décapitation après les avoir anesthésiées, le colon a été récupéré de manière aseptique, ouvert longitudinalement et rincé avec une solution saline glacée. Le segment colique était pesé et sa longueur était mesurée en cm entre la jonction iléo-caecale et le rectum proximal. La partie distale du colon a été récupérée et fixée dans du formaldéhyde tamponné à 10% pour les études histologiques. Les échantillons de côlon restants ont été conservés à -80°C pour l'étude biochimique (Figure 8).



Figure 8 : Récupération du colon après sacrifice des souris.

II.2.5. Etude histologique

L'histologie a pour but l'obtention des coupes fines colorées d'un tissu biologique observable au microscope optique. Dans notre cas, le tissu biologique concerne le colon des souris préalablement conservé au formol à 10%. Les différentes étapes de préparation des lames histologiques sont les suivantes :

➤ **Macroscopie**

- Mettre les différents échantillons dans des histocassettes marquées par les numéros des souris et la dose.
- Les histocassettes sont remises dans le formol à 10%.

➤ **Déshydratation, éclaircissement et inclusion**

L'ensemble de ces étapes est assuré à l'aide d'un automate où les histocassettes contenant les échantillons en question sont trempés dans :

- 8 bains d'alcools (éthanol) à concentration croissantes (70 jusqu'à 100%) pendant 45min pour chaque bain.
- Deux bains de xylène pendant 45min cette étape appelée : l'éclaircissement (clarification)
- Deux bains de paraffine fondue pour l'imprégnation pendant une durée de 1h 30min.



Figure 9: Déshydratation, éclaircissement et inclusion par l'automate.

➤ Enrobage

Elle consiste à enrober les prélèvements déshydratés par la paraffine pure, grâce à un appareil appelé station d'enrobage réglé à une température de 70°C, en utilisant des moules en inox. On a eu pour finalité un bloc rempli de paraffine.



Figure 10 : Enrobage des échantillons par la paraffine.

➤ Réfrigération

Une fois durcis par l'effet d'une plaque réfrigérante qui atteint une température de -20°C, les blocs de paraffine seront démoulés et taillés afin d'avoir des bords parallèles.

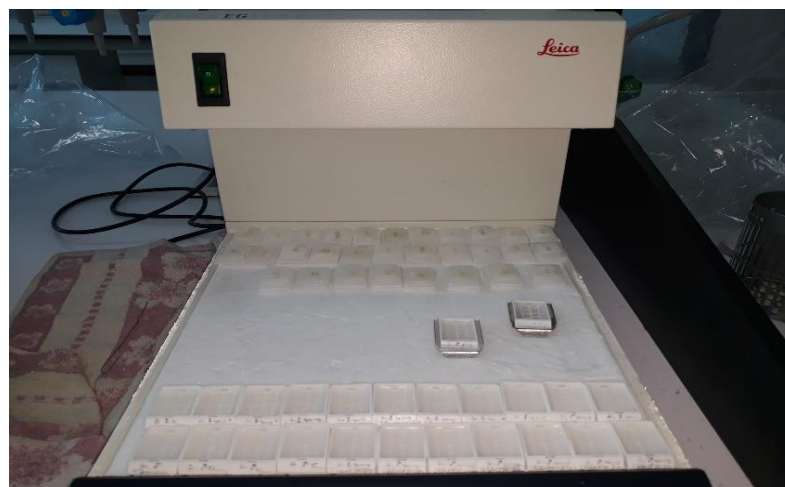


Figure 11: Réfrigération des blocs de paraffine contenant les échantillons.

➤ Microtomie

Elle comporte deux étapes :

- Le dégrossissement : ayant pour rôle de se débarrasser de l'excès de paraffine, elle se fait à un diamètre de 15 μm .
- Réalisation des coupes : Le microtome est réglé pour couper les échantillons à des coupes minces de 3 μm qui seront recueillies sur des lames en verre numérotées, ensuite, les rubans comportant les échantillons sont plongés dans un bain d'eau chaude, c'est l'étape d'étalement.



Figure 12 : Etape de la microtomie.

➤ Déparaffinage et hydratation

Les coupes doivent être déparaffinées dans l'étuve à 80°C pendant deux heures.

➤ Coloration

- Etape d'éclaircissement : les lames ont été mises dans un bain de xylène sur une plaque chauffante, pendant 30 min.
- Etape de déshydratation : Consiste à mettre les lames dans un bain d'éthanol absolu pendant 10 min.
- Etape d'hydratation : Consiste à mettre les lames dans de l'eau pendant 10 min.
- La coloration nucléaire : à l'aide d'un bain d'hématoxyline pendant 3 min suivi par un rinçage à l'eau.

- La coloration cytoplasmique : à l'aide d'un bain d'éosine pendant 3 min puis rinçage à l'eau.

➤ Montage des lames

Les coupes ont été plongées dans différents bains (éthanol, éthanol/xylène, deux bains de xylène successifs). Ensuite, les échantillons ont été fixés avec l'eukitte et protégés avec des lamelles. Enfin, les tissus colorés ont été observés sous microscope optique aux grossissements $\times 4$ et $\times 10$.

II.2.5.1. Evaluation histologique

Les scores histologiques des dommages ont été calculés sur une échelle de 12 points selon le protocole de Hunter et ses collaborateurs : perte d'architecture, 0–3 ; infiltrat inflammatoire, 0–3 ; épaissement des cellules caliciformes, 0 ou 1 ; ulcération, 0 ou 1 ; œdème, 0 ou 1 ; épaissement musculaire, 0–2 ; et présence d'abcès dans les cryptes, 0 ou 1 (Hunter *et al.*, 2005).

II.2.6. Analyse statistique

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

Résultats et discussion

III.2. Résultats et discussion

Ce travail vise la mise en évidence de l'effet anti inflammatoire intestinale de l'extrait éthanolique des feuilles de *Myrtus communis* sur un modèle de colite induite par le DNBS chez des souris BALB/c.

Les résultats du travail de Samareh et ses collaborateurs ont démontré que le rendement de l'extrait méthanolique issue de la macération des feuilles de *Myrtus communis* était égal à (%) (**Samareh et al.,2018**), ce qui est cohérent à nos résultats. En revanche, le rendement moyen du myrte Iranien issu d'une extraction au soxhlet était égal à 28,66%, signalant qu'il est très riche en flavonoïdes (**Hayder et al., 2008**). Cette différence est en relation avec plusieurs paramètres dont la localisation géographique, le degré de maturité, la génétique, le climat, la période de récolte ainsi que les conditions de l'extraction pouvant avoir un impact direct sur le rendement et la teneur en métabolites secondaires (**Jean ,2009**).

Cette étude n'a marqué aucun signe de toxicité ou mortalité dans le test de toxicité aiguë. Au regard de ces résultats, nous pouvons dire que la DL50 de l'extrait administré est supérieur à (mg/kg).

Les cytokines jouent un rôle central dans la modulation du système immunitaire intestinal, elles sont produites par les lymphocytes (LTh1, LTh2), monocytes, macrophages intestinaux et les cellules endothéliales. Ces médiateurs ont une fonction inflammatoire (Il-1, Il-17, Il-6, TNF α , Il-8 et Il-12) ou une fonction anti inflammatoire (Il-4, Il-10 et TGF β). Dans le cas des MICI, la réponse immunitaire contre le microbiote intestinal est dérégulée, par conséquent, le taux de la synthèse des cytokines pro inflammatoires est élevé (**Neurath, 2014**), comme il a été démontré dans des études antérieurs (**Garat et Arend, 2003 ; Feng et al., 2011 ; Ansari et al., 2021**).

Les signes cliniques manifestés dans le groupe traité avec le DNBS par rapport au groupe témoins (diarrhées, hémorragie, perte d'appétit et perte du poids) ont été rapportés par plusieurs études dans des modèles rongeurs *in vivo* (**Cuzzocrea et al., 2001 ; Joshi et al., 2011 ; Khafipouret al., 2020**), ce qui prouve que la colite a été bien induite.

Bien qu'il existe plusieurs méthodes d'induction de la colite chez un modèle animal (DSS, TNBS et acide acétique), le modèle choisi dans ce protocole est celui du DNBS, qui une fois administré par voie intra rectale, il induit un degré substantiel d'inflammation et de

lésion tissulaire dans le côlon, ressemblant à la maladie de Crohn humaine en termes de ses diverses caractéristiques histologiques, notamment l'infiltration transmurale de cellules polymorphonucléaires et l'activation Th1 prédominante dépendante de NF-KB (**Hove et al., 2001**). Par ailleurs, Impellizzeri et ses collaborateurs ont mis en évidence le rôle du DNBS dans l'augmentation de l'expression de COX-2 et de la translocation NF-KB vers le noyau tout en dégradant son inhibiteur (IKB- α), où il se lie à l'ADN pour réguler la prolifération cellulaire et induire l'expression de différents gènes pro-inflammatoires, tel que l'IL-2 et les molécules d'adhésion (ICAM) (**Impellizzeri et al., 2018**).

Les diarrhées remarquées dans l'observation clinique de ce travail sont probablement dues à une diminution voir une incapacité du côlon à effectuer son pouvoir d'absorption d'eau et des sels minéraux. Cette absorption insuffisante est survenue suite au phénomène d'apoptose au niveau des entérocytes, ce qui est relatif avec l'augmentation de taux des TNF- α dans le siège de l'inflammation (**Touboul, 2007**), comme cela se produit dans la colite ulcéreuse ou la maladie de Crohn (**Binder, 2009 ; Zouiten et al., 2013**). Par ailleurs, les lésions des entérocytes pourraient être associées à la perte du poids observée chez les souris du lot traité par le DNBS dans nos résultats. D'autre part, les espèces réactives d'oxygène (ROS) peuvent expliquer en partie les diarrhées en induisant en particulier une augmentation de la sécrétion d'électrolytes et d'eau au niveau intestinal ce qui contribue au passage d'eau et d'ions à travers la barrière épithéliale (**Carmody et Cotter, 2001**).

Dans la présente étude, le poids du segment distal par rapport à la longueur du côlon (P/L) dans les groupes malades non traités était élevé en comparaison avec les lots traités avec l'extrait éthanolique de *Myrtus communis* à chacune des doses, précisément la dose (mg/kg) étant significative, ce qui est compatible avec les résultats d'une étude similaire faite sur un modèle de colite induite par le DSS sur des rats, et qui a révélé une significativité du traitement par l'extrait aqueux de *Myrciaria jaborcaba*, une plante appartenant à la famille des *Myrtacées*, à la dose (mg/kg) (**Da Silva et al., 2019**).

L'augmentation du rapport P/L pourrait principalement être due à la présence de cellules inflammatoires et de neutrophiles en taux élevés, ce qui conduit à la libération de cytokines pro inflammatoires (IL-1, IL-6, IL-8, et TNF α), les ROS et les espèces azotées notamment le monoxyde d'azote (NO) dans la muqueuse. Ces radicaux libres sont potentiellement toxiques, capables de désorganiser les membranes cellulaires et favorisent

la cytolysse. C'est ainsi que les dommages pathologiques et le gain de poids du côlon s'apparaissent (**Rashidian et al., 2016 ; Muthas, 2017**).

L'analyse histopathologique effectuée dans ce travail a révélé que les souris du control positif (DNBS+) ont présenté un côlon ulcéreux avec érosion des muqueuses, de plus, il y avait une infiltration cellulaire marquée par rapport au control négatif. La destruction et l'épuisement des cellules caliciformes (Goblet) a été également noté. Ces atteintes microscopiques sont similaires à celles décrites dans le travail de Morampudi (**Morampudi et al., 2014**). Rossi et ses collaborateurs ont suggéré d'après leurs résultats que l'inhibition de la formation de TNF α et d'IL-1 par le Myrtucommlone, un phluroglycénol isolé des feuilles de *Myrtus communis*, pourrait refléter une diminution de l'infiltration des neutrophiles (**Fröde et al., 2001 ; Mazzon et Cuzzocrea, 2007 ; Rossi et al., 2009**).

Le traitement par l'extrait éthanolique de *Myrtus communis* pendant cinq jours a montré des portions raccourcies d'ulcération du côlon, une préservation des cryptes, des glandes tapissées de cellules caliciformes et absorbantes, une épaisseur de la muqueuse sous-muqueuse/musculaire et des couches musculaires plus proche au lot témoin négatif. Ces résultats ont été mis en évidence par le score histologique qui était plus faible chez les souris des groupes traités avec l'extrait éthanolique. En accord avec nos résultats, Sen et ses collaborateurs ont démontré que l'extrait éthanolique des feuilles de *Myrtus communis* (mg /kg) ont atténué les mêmes signes histopathologiques évalués dans ce travail, cela dans un modèle de colite induite par l'acide acétique sur des rats (**Sen et al., 2016**).

Le MDA est un produit des réactions de peroxydation lipidiques qui se forme lors de l'attaque des lipides polyinsaturés suite à un cycle de cascade des ROS générés par certains contaminants. Ce marqueur joue un rôle clé dans les dommages des tissus, c'est alors un indicateur d'inflammation. Sur une autre portion du tube digestive, il a été démontré que l'administration de l'extrait éthanolique des feuilles du myrte commun par voie orale a significativement diminué les niveaux élevés de MDA dans l'intestin grêle (**Ozcan et al., 2020**). En accord avec ces rapports, notre étude a montré que le niveau de MDA était significativement augmenté dans le control positif. À l'inverse, l'extrait éthanolique de *Myrtus communis* a diminué les taux de MDA, cela en exerçant un effet dose dépendant.

En effet, il a été prouvé que l'extrait éthanolique des feuilles de cette plante a inhibé l'augmentation des niveaux de la malondialdéhyde tout en diminuant la production de ROS et des espèces azotées (**Sen *et al.*, 2016**).

Choudhary a confirmé dans son étude que la Myricétine connue aussi par le Myricétol, un flavanol, présente une activité inhibitrice dose-dépendante sur la production de ROS des phagocytes. Ainsi cette molécule a été identifiée comme un inhibiteur de la réponse immunitaire innée (**Choudhary *et al.*, 2013**). Cependant, Cruciani a montré récemment que les polyphénols trouvés dans les extraits du myrte étaient capables de réduire la quantité de ROS générés (**Cruciani *et al.*, 2019**). Le Myrtucommulone supprime puissamment la biosynthèse des eicosanoïdes par inhibition de la lipoxygénase-5 et de la cyclooxygénase-1 et inhibe la formation des ROS . Par ailleurs, Fröde et rosa ont attribué l'effet inhibiteur de la formation de TNF α , l'Il-1 β et de l'expression des molécules d'adhésion ICAM à cette même molécule (**Fröde *et al.*, 2001 ; Rosa *et al.*, 2003**).

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

Les plantes médicinales présentent une source indéfinie des molécules bioactives, ces dernières résultant des métabolites secondaires produites à partir de métabolisme des nutriments et qui présentent plusieurs propriétés pharmacologiques. Pour sa richesse en métabolites secondaires notamment, les flavonoïdes, les tanins, les terpènes et les composants phénoliques, *Myrtus communis* a fait l'objet de cette étude.

Notre travail s'est intéressé à l'étude de l'effet anti inflammatoire intestinal de *Myrtus communis in vivo*. Pour cela, on a fait recours à l'évaluation du rapport P/L, l'étude histologique et le dosage de la malondialdéhyde (MDA).

L'extrait éthanolique des feuilles du *Myrtus communis* a diminué le rapport P/L dans cette étude spécialement à la dose (mg/kg). Cela a été confirmé par l'évaluation histologique et la mesure de la peroxydation lipidique par dosage de la malondialdéhyde.

Sur ce, on suggère que l'extrait éthanolique de *Myrtus communis* exerce un effet anti inflammatoire intestinal dose dépendant sur un modèle de colite expérimentale induite par l'agent chimique DNBS sur des souris de souche BALB/c.

Les résultats de la présente étude ouvrent porte à la nécessité d'effectuer des recherches approfondies que ce soit *in vivo* ou *in vitro* dans le cadre de l'isolement et la caractérisation phytochimique de *Myrtus communis*, par la chromatographie en phase liquide haute performance (HPLC) ou par la La chromatographie sur couche mince (CCM) pour déterminer sa composition chimique en métabolites secondaires , les mécanismes moléculaire et le mode d'action de molécules de l'extrait éthanolique de *Myrtus communis*.

Références bibliographiques

Références bibliographiques

(A)

Abegunde, A. T., Muhammad, B. H., Bhatti, O., & Ali, T. (2016). Environmental risk factors for inflammatory bowel diseases: Evidence based literature review. *World journal of gastroenterology*, 22(27), 6296.

Ananthakrishnan, A. N. (2015). Epidemiology and risk factors for IBD. *Nature reviews Gastroenterology & hepatology*, 12(4), 205-217.

Ananthakrishnan, A. N., Khalili, H., Higuchi, L. M., Bao, Y., Korzenik, J. R., Giovannucci, E. L., ... & Chan, A. T. (2012). Higher predicted vitamin D status is associated with reduced risk of Crohn's disease. *Gastroenterology*, 142(3), 482-489 .

Ansari, M. N., Rehman, N. U., Karim, A., Soliman, G. A., Ganaie, M. A., Raish, M., & Hamad, A. M. (2021). Role of Oxidative Stress and Inflammatory Cytokines (TNF- α and IL-6) in Acetic Acid-Induced Ulcerative Colitis in Rats: Ameliorated by *Otostegia fruticosa*. *Life*, 11(3), 195.

Araujo, D. F., Guerra, G. C., Pintado, M. M. E., Sousa, Y. R., Algieri, F., Rodriguez-Nogales, A., ... & Rodriguez-Cabezas, M. E. (2017). Intestinal anti-inflammatory effects of goat whey on DNBS-induced colitis in mice. *PloS one*, 12(9), e0185382.

(B)

Bannwarth, B. (2005). Traitements anti-inflammatoires. Place des AINS classiques et des coxibs. *EMC-Médecine*, 2(5), 524-531.

Belaiche P. (1979). "L'aromatogramme" : Traité de phytothérapie et d'aromathérapie. Paris : Editions Maloine.204.

Beloued. A. (2003). Plantes médicinales d'Algérie. Alger. Office des Publications Universitaires : 227.

Benkhayal, F. A., Musbah, E., Ramesh, S., & Dhayabaran, D. (2009). Biochemical studies on the effect of phenolic compounds extracted from *Myrtus communis* in diabetic rats. *Tamilnadu Journal of Veterinary and Animal Sciences*, 5(3), 87-93.

Binder, H. J. (2009). Mechanisms of diarrhea in inflammatory bowel diseases. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1165(1), 285-293.

Références bibliographiques

Boudjelal, A., Henchiri, C., Sari, M., Sarri, D., Hendel, N., Benkhaled, A., & Ruberto, G. (2013). Herbalists and wild medicinal plants in M'Sila (North Algeria): An ethnopharmacology survey. *Journal of ethnopharmacology*, *148*(2), 395-402.

Bouguen, G., Siproudhis, L., Gizard, E., Wallenhorst, T., Billioud, V., Bretagne, J. F., ... & Peyrin-Biroulet, L. (2013). Long-term outcome of perianal fistulizing Crohn's disease treated with infliximab. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *11*(8), 975-981.

Bribi, N., Algieri, F., Rodriguez-Nogales, A., Vezza, T., Garrido-Mesa, J., Utrilla, M. P., ... & Gálvez, J. (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), 901-913.

(C)

Carmody, R. J., & Cotter, T. G. (2001). Signalling apoptosis: a radical approach. *Redox Report*, *6*(2), 77-90.

Choudhary, M. I., Khan, N., Ahmad, M., Yousuf, S., Fun, H. K., Soomro, S., ... & Shaheen, F. (2013). New inhibitors of ROS generation and T-cell proliferation from *Myrtus communis*. *Organic letters*, *15*(8), 1862-1865.

Cobrin, G. M., & Abreu, M. T. (2005). Defects in mucosal immunity leading to Crohn's disease. *Immunological reviews*, *206*(1), 277-295.

Constantino, M. J., Morrison, N. R., Coyne, A. E., Goodwin, B. J., Santorelli, G. D., & Angus, L. (2017). Patients' Perceptions of Corrective Experiences in Naturalistically Delivered Psychotherapy. *Journal of clinical psychology*, *73*(2), 139-152.

Cortot, A., Pineton de Chambrun, G., Vernier-Massouille, G., & Vigneron, B. (2009). Inflammatory bowel disease: genetic or environmental diseases? *Gastroenterologie clinique et biologique*, *33*(8-9), 681-691.

Couplan, F. (2009). Le régal végétal: plantes sauvages comestibles (Vol. 1). Editions Ellebore.

Cruciani, S., Santaniello, S., Garroni, G., Fadda, A., Balzano, F., Bellu, E., ... & Maioli, M. (2019). *Myrtus polyphenols, from antioxidants to anti-inflammatory*

Références bibliographiques

molecules: exploring a network involving cytochromes P450 and vitamin D. *Molecules*, 24(8), 1515.

Cuzzocrea, S., Mazzon, E., Serraino, I., Lepore, V., Luisa Terranova, M., Ciccolo, A., & Caputi, A. P. (2001). Melatonin reduces dinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis. *Journal of pineal research*, 30(1), 1-12.

(D)

Da Silva-Maia, J. K., Batista, Â. G., Cazarin, C. B. B., Soares, E. S., Bogusz Junior, S., Leal, R. F., ... & Maróstica Junior, M. R. (2019). Aqueous extract of Brazilian berry (*Myrciaria jaborcaba*) peel improves inflammatory parameters and modulates *Lactobacillus* and *Bifidobacterium* in rats with induced-colitis. *Nutrients*, 11(11), 2776.

Dalibon, P. (2015). Thérapeutique des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin: l'ère des biothérapies. *Actualités Pharmaceutiques*, 54(545), 28-34.

Darfeuille-Michaud, A., Boudeau, J., Bulois, P., Neut, C., Glasser, A. L., Barnich, N., ... & Colombel, J. F. (2004). High prevalence of adherent-invasive *Escherichia coli* associated with ileal mucosa in Crohn's disease. *Gastroenterology*, 127(2), 412-421.

Deng, R., Gao, X., Hou, J., & Lin, D. (2020). Multi-omics analyses reveal molecular mechanisms for the antagonistic toxicity of carbon nano tubes and ciprofloxacin to *Escherichia coli*. *Science of The Total Environment*, 726, 138288.

Dexheimer, G. M., Becker Delving, L. K. D. O., De Oliveira, H. S., Biolchi, V., Goettert, M. I., & Pozzobon, A. (2017). *Calyptanthus grandifolia* O. Berg (Myrtaceae) ethanolic extract inhibits TNF- α gene expression and cytokine release in vitro. *Molecular medicine reports*, 15(5), 2873-2880.

Dutta, A. K., & Chacko, A. (2016). Influence of environmental factors on the onset and course of inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*, 22(3), 1088-1100.

(E)

Elfellah, M. S., Akhter, M. H., & Khan, M. T. (1984). Anti-hyperglycaemic effect of an extract of *Myrtus communis* in streptozotocin-induced diabetes in mice. *Journal of ethnopharmacology*, 11(3), 275-281.

Références bibliographiques

Evans, W. C., Evans, D., & Trease, G. E. (2002). Trease and Evans' Pharmacognosy. New York: 15th ed, Elsevier science limited .156-200.

(F)

Fantini, M. C., Rizzo, A., Fina, D., Caruso, R., Sarra, M., Stolfi, C., ... & Monteleone, G. (2009). Smad7 controls resistance of colitogenic T cells to regulatory T cell-mediated suppression. *Gastroenterology*, 136(4), 1308-1316.

Feng, T., Qin, H., Wang, L., Benveniste, E. N., Elson, C. O., & Cong, Y. (2011). Th17 cells induce colitis and promote Th1 cell responses through IL-17 induction of innate IL-12 and IL-23 production. *The Journal of Immunology*, 186(11), 6313-6318.

Fiase, R. (1991). Effete immunologiques et anti-inflammatoires des médicaments utilisés dans le traitement des maladies inflammatoires idiopathiques de l'intestin. *Acta endoscopica*, 21(2), 261-274.

Finnie, I. A., Campbell, B. J., Taylor, B. A., Milton, J. D., Sadek, S. K., Yu, L. G., & Rhodes, J. M. (1996). Stimulation of colonic mucin synthesis by corticosteroids and nicotine. *Clinical Science*, 91(3), 359-364.

Fioretto, A., Papa, S., Pellegrino, A., & Fuggi, A. (2007). Decomposition dynamics of *Myrtus communis* and *Quercus ilex* leaf litter: Mass loss, microbial activity and quality change. *Applied Soil Ecology*, 36(1), 32-40.

Fröde, T. S., Souza, G. E., & Calixto, J. B. (2001). The modulatory role played by TNF- α and IL-1 β in the inflammatory responses induced by carrageenan in the mouse model of pleurisy. *Cytokine*, 13(3), 162-168.

(G)

Garat, C., & Arend, W. P. (2003). Intracellular IL-1Ra type 1 inhibits IL-1-induced IL-6 and IL-8 production in Caco-2 intestinal epithelial cells through inhibition of p38 mitogen-activated protein kinase and NF- κ B pathways. *Cytokine*, 23(1-2), 31-40.

Guo, B. J., Bian, Z. X., Qiu, H. C., Wang, Y. T., & Wang, Y. (2017). Biological and clinical implications of herbal medicine and natural products for the treatment of inflammatory bowel disease. *Annals of the New York Academy of Sciences*, 1401(1), 37-48.

Gurib-Fakim, A. (2006). Medicinal plants: traditions of yesterday and drugs of tomorrow. *Molecular aspects of Medicine*, 27(1), 1-93.

Références bibliographiques

Guslandi, M. (2011). Rifaximin in the treatment of inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology: WJG*, 17(42), 4643-6.

(H)

Harborne, J. B., & Williams, C. A. (2000). Advances in flavonoid research since 1992. *Phytochemistry*, 55(6), 481-504.

Hayder, N., Skandrani, I., Kilani, S., Bouhlel, I., Abdelwahed, A., Ammar, R. B., ... & Chekir-Ghedira, L. (2008). Antimutagenic activity of *Myrtus communis* L. using the Salmonella microsome assay. *South african journal of botany*, 74(1), 121-125.

Hunter, M. M., Wang, A., Hirota, C. L., & McKay, D. M. (2005). Neutralizing anti-IL-10 antibody blocks the protective effect of tapeworm infection in a murine model of chemically induced colitis. *The Journal of Immunology*, 174(11), 7368-7375.

Huttenhower, C., Kostic, A. D., & Xavier, R. J. (2014). Inflammatory bowel disease as a model for translating the microbiome. *Immunity*, 40(6), 843-854.

(I)

Impellizzeri, D., Siracusa, R., Cordaro, M., Peritore, A. F., Gugliandolo, E., Mancuso, G., ... & Cuzzocrea, S. (2018). Therapeutic potential of dinitrobenzene sulfonic acid (DNBS)-induced colitis in mice by targeting IL-1 β and IL-18. *Biochemical pharmacology*, 155, 150-161.

(J)

Jabri, M. A., Marzouki, L., & Sebai, H. (2018). Ethnobotanical, phytochemical and therapeutic effects of *Myrtus communis* L. berries seeds on gastrointestinal tract diseases: a review. *Archives of physiology and biochemistry*, 124(5), 390-396.

Jabri, M. A., Marzouki, L., & Sebai, H. (2018). Myrtle berries seeds aqueous extract abrogates chronic alcohol consumption-induced erythrocytes osmotic stability disturbance, haematological and biochemical toxicity. *Lipids in health and disease*, 17(1), 1-10.

Jabri, M. A., Rtibi, K., Tounsi, H., Hosni, K., Marzouki, L., Sakly, M., & Sebai, H. (2017). Fatty acid composition and mechanisms of the protective effects of myrtle berry seed aqueous extract in alcohol-induced peptic ulcer in rat. *Canadian journal of physiology and pharmacology*, 95(5), 510-521.

Références bibliographiques

Jean, B. (2009). Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales (4e éd.). Paris : éditions Lavoisier Tec & Doc.

Jeong, D., Yang, W. S., Yang, Y., Nam, G., Kim, J. H., Yoon, D. H., ... & Cho, J. Y. (2013). In vitro and in vivo anti-inflammatory effect of *Rhodomyrtus tomentosa* methanol extract. *Journal of Ethnopharmacology*, 146(1), 205-213.

Jess, T., Winther, K. V., Munkholm, P., Langholz, E., & Binder, V. (2002). Mortality and causes of death in Crohn's disease: follow-up of a population-based cohort in Copenhagen County, Denmark. *Gastroenterology*, 122(7), 1808-1814.

Joshi, S. V., Vyas, B. A., Shah, P. D., Shah, D. R., Shah, S. A., & Gandhi, T. R. (2011). Protective effect of aqueous extract of *Oroxylum indicum* Linn. (Root bark) against DNBS-induced colitis in rats. *Indian journal of pharmacology*, 43(6), 656-661.

(K)

Kato, A., Kano, E., Adachi, I., Molyneux, R. J., Watson, A. A., Nash, R. J., ... & Asano, N. (2003). Australine and related alkaloids: easy structural confirmation by ¹³C NMR spectral data and biological activities. *Tetrahedron: Asymmetry*, 14(3), 325-331.

Khafipour, A., Eissa, N., Munyaka, P. M., Rabbi, M. F., Kapoor, K., Kermarrec, L., ... & Ghia, J. E. (2020). Denosumab regulates gut microbiota composition and cytokines in dinitrobenzene sulfonic acid (DNBS)-experimental colitis. *Frontiers in microbiology*, 11, 1405.

Khan, R. A., Feroz, Z., Jamil, M., & Ahmed, M. (2014). Hypolipidemic and antithrombotic evaluation of *Myrtus communis* L. in cholesterol-fed rabbits. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 8(8), 235-239.

Khor, B., Gardet, A., & Xavier, R. J. (2011). Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, 474(7351), 307-317.

Kökten, T., Hansmannel, F., Melhem, H., & Peyrin-Biroulet, L. (2016). Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). *Hegel*, (2), 119-129.

Kordali, S., Usanmaz, A., Cakir, A., Komaki, A., & Ercisli, S. (2016). Antifungal and herbicidal effects of fruit essential oils of four *Myrtus communis* genotypes. *Chemistry & biodiversity*, 13(1), 77-84.

Références bibliographiques

(M)

- Manichanh, C., Rigottier-Gois, L., Bonnaud, E., Gloux, K., Pelletier, E., Frangeul, L., ... & Dore, J. (2006).** Reduced diversity of faecal microbiota in Crohn's disease revealed by a metagenomic approach. *Gut*, 55(2), 205-211.
- Mansouri, S., Foroumadi, A., Ghaneie, T., & Najar, A. G. (2001).** Antibacterial activity of the crude extracts and fractionated constituents of *Myrtus communis*. *Pharmaceutical biology*, 39(5), 399-401.
- Marcon, R., Claudino, R. F., Dutra, R. C., Bento, A. F., Schmidt, E. C., Bouzon, Z. L., ... & Calixto, J. B. (2013).** Exacerbation of DSS-induced colitis in mice lacking kinin B 1 receptors through compensatory up-regulation of kinin B 2 receptors: the role of tight junctions and intestinal homeostasis. *British journal of pharmacology*, 168(2), 389-402.
- Martelli, L., Ragazzi, E., Di Mario, F., Martelli, M., Castagliuolo, I., Dal Maschio, M., ... & Brun, P. (2007).** A potential role for the vanilloid receptor TRPV1 in the therapeutic effect of curcumin in dinitrobenzene sulphonic acid-induced colitis in mice. *Neurogastroenterology & Motility*, 19(8), 668-674.
- Mazzon, E., & Cuzzocrea, S. (2007).** Role of TNF- α in lung tight junction alteration in mouse model of acute lung inflammation. *Respiratory research*, 8(1), 1-19.
- Medda, S., Fadda, A., Dessena, L., & Mulas, M. (2021).** Quantification of Total Phenols, Tannins, Anthocyanins Content in *Myrtus communis* L. and Antioxidant Activity Evaluation in Function of Plant Development Stages and Altitude of Origin Site. *Agronomy*, 11(6), 1059.
- Monteleone, G., Kumberova, A., Croft, N. M., McKenzie, C., Steer, H. W., & MacDonald, T. T. (2001).** Blocking Smad7 restores TGF- β 1 signaling in chronic inflammatory bowel disease. *The Journal of clinical investigation*, 108(4), 601-609.
- Morampudi, V., Bhinder, G., Wu, X., Dai, C., Sham, H. P., Vallance, B. A., & Jacobson, K. (2014).** DNBS/TNBS colitis models: providing insights into inflammatory bowel disease and effects of dietary fat. *Journal of visualized experiments: JoVE*, (84).
- Mowat, A. M. (2003).** Anatomical basis of tolerance and immunity to intestinal antigens. *Nature Reviews Immunology*, 3(4), 331-341.
- Muthas, D., Reznichenko, A., Balendran, C. A., Böttcher, G., Clausen, I. G., Kärrman Mårdh, C., ... & Berner Hansen, M. (2017).** Neutrophils in ulcerative colitis: a review of

Références bibliographiques

selected biomarkers and their potential therapeutic implications. *Scandinavian journal of gastroenterology*, 52(2), 125-135.

(N)

Nassar, M. I., Aboutabl, E. S. A., Ahmed, R. F., El-Khrisy, E. D. A., Ibrahim, K. M., & Sleem, A. A. (2010). Secondary metabolites and bioactivities of *Myrtus communis*. *Pharmacognosy research*, 2(6), 325.

Neurath, M. F., & Pettersson, S. (1997). Predominant role of NF- κ B p65 in the pathogenesis of chronic intestinal inflammation. *Immunobiology*, 198(1-3), 91-98.

Neurath, M. F. (2014). Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Immunology*, 14(5), 329-342.

Nitzan, O., Elias, M., Peretz, A., & Saliba, W. (2016). Role of antibiotics for treatment of inflammatory bowel disease. *World journal of gastroenterology*, 22(3), 1078-87.

(O)

Ohkawa, H., Ohishi, N., & Yagi, K. (1979). Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical biochemistry*, 95(2), 351-358.

Ozcan, O., Ipekci, H., Alev, B., Ustundag, U. V., Sen, A., Emekli-Alturfan, E., ... & Tunali-Akbay, T. (2020). The effect of *Myrtus communis* L. ethanol extract on the small intestine and lungs in experimental thermal burn injury. *Journal of Thermal Biology*, 93, 102685.

(P)

Pelletier, M., Maggi, L., Micheletti, A., Lazzeri, E., Tamassia, N., Costantini, C., ... & Cassatella, M. A. (2010). Evidence for a cross-talk between human neutrophils and Th17 cells. *Blood, The Journal of the American Society of Hematology*, 115(2), 335-343.

Petrovski, E. F., Magina, M. D. A., Gomig, F., Petrovski, C. F., Micke, G. A., Barcellos, M., ... & Otuki, M. F. (2008). Topical anti-inflammatory activity of *Eugenia brasiliensis* Lam. (Myrtaceae) leaves. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 60(4), 479-487.

Podolsky DK. (2002). Inflammatory Bowel Disease. *N Engl J Med*, 347(6), 417-29.

Références bibliographiques

Pullan RD. (1996). Colonic mucus, smoking and ulcerative colitis. *Ann R Coll Surg Eng*, 78(2), 85-91.

(Q)

Quezel P, Santa S. (1963). Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales. Paris : Éditions du Centre National de la Recherche Scientifique. 804- 806.

(R)

Rasenack, J. (2010). Practice manual, inflammatory bowel disease. *FALK PHARMA GMBH*, 8-9.

Rashidian, A., Roohi, P., Mehrzadi, S., Ghannadi, A. R., & Minaiyan, M. (2016). Protective effect of *Ocimum basilicum* essential oil against acetic acid–induced colitis in rats. *Journal of evidence-based complementary & alternative medicine*, 21(4), 36-42.

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

Rosa, A., Deiana, M., Casu, V., Corona, G., Appendino, G., Bianchi, F., ... & Dessì, M. A. (2003). Antioxidant activity of oligomeric acylphloroglucinols from *Myrtus communis* L. *Free radical research*, 37(9), 1013-1019.

Rossi, A., Di Paola, R., Mazzon, E., Genovese, T., Caminiti, R., Bramanti, P., ... & Cuzzocrea, S. (2009). Myrtucommulone from *Myrtus communis* exhibits potent anti-inflammatory effectiveness in vivo. *Journal of pharmacology and experimental therapeutics*, 329(1), 76-86.

(S)

Samareh Fekri, M., Mandegary, A., Shariffar, F., Poursalehi, H. R., Nematollahi, M. H., Izadi, A., ... & Samareh Fekri, M. (2018). Protective effect of standardized extract of *Myrtus communis* L.(myrtle) on experimentally bleomycin-induced pulmonary fibrosis: biochemical and histopathological study. *Drug and chemical toxicology*, 41(4), 408-414.

Sartor, R.B. (2008). Microbial influences in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, 134(2), 577-594.

Références bibliographiques

Sasaki, M., & Klapproth, J.-M. A. (2012). The Role of Bacteria in the Pathogenesis of Ulcerative Colitis. *Journal of Signal Transduction*, 2012, 1–6.

Sen, A., Yuksel, M., Bulut, G., Bitis, L., Ercan, F., Ozyilmaz-Yay, N., ... & Sener, G. (2017). Therapeutic potential of *Myrtus communis* subsp. *communis* extract against acetic acid-induced colonic inflammation in rats. *Journal of Food Biochemistry*, 41(1), e12297.

Shaheen, F., Ahmad, M., Khan, S. N., Hussain, S. S., Anjum, S., Tashkhodjaev, B., ... & Rahman, A. (2006). New α -glucosidase inhibitors and antibacterial compounds from *Myrtus communis* L. *Eur. J. Org. Chem*, 2016, 2371-2377.

Shetty, K., Rybicki, L., Brzezinski, A., Carey, W. D., & Lashner, B. A. (1999). The risk for cancer or dysplasia in ulcerative colitis patients with primary sclerosing cholangitis. *The American journal of gastroenterology*, 94(6), 1643-1649.

Shim, S. Y., Kim, J. H., Kho, K. H., & Lee, M. (2020). Anti-inflammatory and anti-oxidative activities of lemon myrtle (*Backhousia citriodora*) leaf extract. *Toxicology reports*, 7, 277-281.

Sokol, H., Pigneur, B., Watterlot, L., Lakhdari, O., Bermúdez-Humarán, L. G., Gratadoux, J. J., ... & Langella, P. (2008). *Faecalibacterium prausnitzii* is an anti-inflammatory commensal bacterium identified by gut microbiota analysis of Crohn disease patients. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 105(43), 16731-16736.

(T)

Tannock, G. W. (2010). The bowel microbiota and inflammatory bowel diseases. *International journal of inflammation*, 2010.

Targan, S. R., & Karp, L. C. (2005). Defects in mucosal immunity leading to ulcerative colitis. *Immunological reviews*, 206(1), 296-305.

Ten Hove, T., Corbaz, A., Amitai, H., Aloni, S., Belzer, I., Graber, P., ... & Te Velde, A. A. (2001). Blockade of endogenous IL-18 ameliorates TNBS-induced colitis by decreasing local TNF- α production in mice. *Gastroenterology*, 121(6), 1372-1379.

Touboul, J. (2007). Diarrhée: De l'épisode aigu infectieux au trouble fonctionnel chronique?. *La Lettre de l'hépto-gastroentérologue*, 10(7), 164-168.

Références bibliographiques

Tuberoso, C. I., Barra, A., Angioni, A., Sarritzu, E., & Pirisi, F. M. (2006). Chemical composition of volatiles in Sardinian myrtle (*Myrtus communis* L.) alcoholic extracts and essential oils. *Journal of agricultural and food chemistry*, 54(4), 1420-1426.

Tumen, I., Senol, F. S., & Orhan, I. E. (2012). Inhibitory potential of the leaves and berries of *Myrtus communis* L.(myrtle) against enzymes linked to neurodegenerative diseases and their antioxidant actions. *International journal of food sciences and nutrition*, 63(4), 387-392.

(Z)

Zouiten-Mekki, L., Serghini, M., Fekih, M., Kallel, L., Matri, S., Mustapha, N. B., ... & Filali, A. (2013). Rôle de la cellule épithéliale dans l'homéostasie intestinale et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *médecine/sciences*, 29(12), 1145-1150.

Annexe

Annexe

Liste des produits

- + DNBS (250mg/kg).
- + Acide acétique (CH₃COOH) à 100%.
- + Eau distillée.
- + Ethanol (C₂H₆O) à 96%.
- + Ether de pétrole.
- + Formol.
- + Eosine.
- + Hématoxyline de Mayer.
- + Xylène.
- + Eukitt.
- + tampon phosphate salin (PBS).
- + Acide trichloroacétique (TCA 35%).
- + Acide thiobarbiturique (TBA 0,8 %).
- + Le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) 0,2%

Equipement de préparation

- + Appareil de Soxhlet.
- + Micropipettes 1000µL.
- + Agitateur magnétique.
- + Barreau magnétique pour agitation.
- + Vortex.
- + Eprouvette, Becher et burette.
- + Erlenmeyer, fiole jaugée
- + Papier parafilm .
- + Tubes à essai.
- + Pince et ciseau.
- + balance, spatule.
- + Seringues et sonde de gavage.
- + Etuve.
- + Centrifugeuse réfrigérante (4°C).
- + L'automate (Leica).

- ✚ Microtome (Leica).
- ✚ Une hôte (Leica).
- ✚ Congélateur à -80°C .
- ✚ Plaque chauffante (Leica).
- ✚ Bain mari.
- ✚ Station d'enrobage (Leica).
- ✚ Spectrophotomètre.
- ✚ Lames et lamelles.

Résumé

Myrtus communis L. est une espèce appartenant à la famille des *Myrtacées*. C'est une plante arbuste utilisée traditionnellement dans la région méditerranéenne. L'objectif de ce travail était d'étudier l'activité anti inflammatoire intestinale *in vivo* de trois doses (mg/kg) de l'extrait éthanolique des feuilles de *Myrtus communis* (EEMC) sur un modèle de colite induite par le DNBS chez des souris BALB/c. L'évaluation de cet effet a été effectuée suite à la mesure de divers paramètres dont le ratio P/L, les scores histopathologiques et le dosage de la malondialdéhyde (MDA). EEMC a significativement diminué le rapport P/L à la dose (mg/kg), ainsi qu'une préservation de la structure de l'épithélium intestinale a été révélée dans l'étude histologique. Ces résultats ont été renforcés par l'étude biochimique via le dosage de la MDA qui a illustré une significativité pour les trois doses, notant un effet supérieur présenté par la dose (mg/kg), ce qui suggère un effet anti inflammatoire dose dépendant puissant.

Mots clés : MICI, *Myrtus communis* L., DNBS, côlon, anti-inflammatoire.

Abstract

Myrtus communis L. is a species belonging to the *Myrtaceae* family. It is a shrub plant traditionally used in the Mediterranean region. The objective of this work was to study the intestinal anti-inflammatory activity *in vivo* of three doses (mg/kg) of the ethanolic extract of *Myrtus communis* (EEMC) on a model of colitis induced by DNBS in BALB/c mice. The evaluation of this effect was carried out following the measurement of various parameters including the P/L ratio, the histopathological scores and the measurement of malondialdehyde (MDA). EEMC significantly reduced the P/L ratio at the (mg / kg) dose, as well as a preservation of the structure of the intestinal epithelium was revealed in the histological study. These results were reinforced by the biochemical study via the MDA dosage which illustrated significance for the three doses, noting a greater effect exhibited by the (mg/kg) dose, which suggests a potent dose-dependent anti-inflammatory effect.

Keywords : IBD, *Myrtus communis* L., DNBS, colon, anti-inflammatory.

المخلص

Myrtus communis L نوع ينتمي إلى عائلة *Myrtaceae* وهو نبات شجيرة يستخدم تقليدياً في منطقة البحر الأبيض المتوسط. الهدف من هذا العمل هو دراسة الفعالية المضادة للالتهابات المعوية في الجسم الحي من ثلاث جرعات (ملغ / كغ) من المستخلص الإيثانولي لأوراق نبات *Myrtus communis* (EEMC) على نموذج التهاب القولون الناتج عن DNBS في الفئران BALB / ج. تم تقييم هذا التأثير من خلال قياس العديد من العوامل بما في ذلك نسبة P/L ، ودرجات الأنسجة المرضية وجرعة (MDA) malondialdehyde. خفض EEMC بشكل كبير نسبة P/L عند جرعة (ملغ / كغ) ، وكذلك تم الكشف عن الحفاظ على بنية ظهارة الأمعاء في الدراسة النسيجية ، وقد تم تعزيز هذه النتائج من خلال الدراسة الكيميائية الحيوية عبر مقايسة MDA التي أظهرت أهمية جميع الجرعات الثلاث ، مع ملاحظة التأثير الأكبر الذي تظهره جرعة (ملغ / كغ) ، مما يشير إلى تأثير مضاد للالتهابات يعتمد على الجرعة القوية.

الكلمات المفتاحية : مرض التهاب الأمعاء المزمن ، *Myrtus communis* L. ، DNBS ، القولون ، مضاد للالتهابات.