

RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

**UNIVERSITÉ de BLIDA 1**

**Faculté de Technologie**

**Département de Génie des Procédés**



# **Mémoire**

En vue de l'obtention du diplôme de

**MASTER EN GENIE DES PROCEDES**

**Spécialité : Pharmacie industrielle**

Intitulé du mémoire

**Effet de l'encre de seiche (*sepia officinalis*)  
méditerranéenne sur la rectocolite hémorragique**

Présenté par :

M<sup>lle</sup> Aliani Fatiha Aya

Encadré par :

M<sup>me</sup> Laribi Hassiba

Co-encadré par :

M<sup>me</sup> Belkadi Asma

Année universitaire 2019/2020

## **REMERCIEMENT**

*Je commence par remercier **ALLAH** le tout puissant de m'avoir donné le courage, la santé, la volonté, l'amour du savoir et surtout la patience pour pouvoir produire ce modeste travail.*

*Mes sincères considérations et remerciements sont exprimés aux membres du jury : Qui m'ont fait l'honneur par leurs présences en qualité de présidente des jurys et qui ont accepté d'examiner ce travail.*

*Je tiens à adresser mes remerciements à la directrice de ce mémoire Mme **LARIBI** d'avoir accepté de diriger ce travail de thèse. Merci pour la confiance qu'elle m'a accordée. Trouve dans ce travail l'expression de mon respect et de ma gratitude.*

*Je tiens à exprimer mes profondes gratitudes à ma Co-promotrice, Mme **BELKADI** les mots ne nous suffiront jamais pour exprimer mes remerciements. Un grand merci pour la fabuleuse Mme **BELKADI**. Qui fut un soutien sans failles, autant que physique et moral qui a contribué à m'épauler pour mener à bien ce projet de fin d'études. Je ne vous oublierai jamais pour tous vos efforts et votre patience, un très grand honneur de vous avoir connue et collaborer avec vous Mme, je vous souhaite une très bonne continuation dans votre carrière.*

*Je tiens à remercier sincèrement tous mes enseignements pour la richesse et la rigueur de leurs enseignements tout au long de mon étude au département de génie des procédés.*

*Un merci pour mes camarades **YAHIAOUI YACINE** et **AMTSIF ANIS** pour m'avoir épaulé durant mes travaux.*

*Enfin, j'adresse mes plus sincères remerciements à tous mes proches et amis, qui m'ont toujours soutenues et encouragées au cours de la réalisation de ce mémoire.*

## **DÉDICACES**

### **A MA TRÈS CHÈRE MÈRE :**

*Ta patience sans fin, ta compréhension et ton encouragement sont pour moi le soutien indispensable que tu as toujours su m'apporter*

*En ce jour mémorable, pour moi ainsi que pour toi, reçois ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse le tout puissant te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.*

*Merci maman pour ton amour.*

### **A MON TRÈS CHÈR GRAND-PÈRE :**

*Tu as su m'apprendre le sens de la responsabilité, de l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie.*

*Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études, tu as toujours été présent à mes côtés pour me consoler quand il fallait.*

### **A MA TRÈS CHÈRE GRAND-MÈRE :**

*Un grand merci à ma grand-mère pour son amour, ses conseils ainsi que son soutien inconditionnel, à la fois moral et économique, qui m'a permis de réaliser les études que je voulais et par conséquent ce mémoire.*

### **UN GRAND DÈDICACE :**

- *A mon très cher frère « RIADH »*
- *A mon oncle « ALI et sa famille »*
- *A ma tante « FAIZA, ses enfants et son mari »*
- *A ma tante « SABRINA, ses enfants et son mari »*
- *A tous les membres de la famille « HAMZAOUI »*
- *A toutes mes très chère amies « AMEL, NAIMA, DRIFA, HANA, RYM »*
- *A mes collègues de ma promotion Je vous remercie pour votre amitié et pour tous les moments de joie qu'on a partagée ensemble.*

# Table des matières

## Liste des tableaux

## Liste des figures

## Liste des abréviations

Introduction .....	1
--------------------	---

## Chapitre I : Recherche bibliographique.

I. Le côlon .....	3
-------------------	---

I.1. Anatomie du côlon .....	3
------------------------------	---

I.1.1. Anatomie macroscopique.....	3
------------------------------------	---

I.1.2. Anatomie microscopique.....	3
------------------------------------	---

I.2. Physiologie du côlon.....	4
--------------------------------	---

II. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin MICI .....	4
---	---

II.1 Types de la colite ulcéreuse.....	5
--	---

II.2. Epidémiologie de la RCH .....	6
-------------------------------------	---

II.2.1. Dans le monde .....	6
-----------------------------	---

II.2.1.1 Distribution géographique.....	6
---	---

II.2.2. En Algérie.....	7
-------------------------	---

II.3. Etiologie de la RCH.....	8
--------------------------------	---

II.3.1 Facteurs génétiques.....	9
---------------------------------	---

II.3.2 Facteurs Environnementaux .....	10
--	----

II.3.3 Facteurs microbiens .....	12
----------------------------------	----

II.4 Immunopathologie de la RCH .....	12
II.5 Implication de stress oxydatif dans la RCH .....	14
II.6 Symptômes et complication.....	15
II.7 Traitement médical.....	16
III. Description de l'espèce étudiée ( <i>sepia officinalis</i> ) .....	17
III.1 Position systématique, morphologie et alimentaire.....	17
III.1.1 Systématique.....	17
III.1.2 Principaux caractères morphologiques et alimentation.....	17
III.2 Distribution géographique.....	18
III.3 Les organes spécialisés à la seiche "la glande d'encre".....	19
III.4 Mélanogénèse et composition de l'encre de seiche.....	20
III.5 Production de mélanine dans la seiche.....	21
III.6 Composition générale de l'encre.....	22
III.6.1 Composés liés à la mélanine .....	22
III.6.1.1 Tyrosinases.....	22
III.6.1.2 Enzyme de réarrangement du dopachrome.....	22
III.6.1.3 Peroxydases.....	22
III.6.1.4 Catécholamines.....	23
III.7 Propriétés biologiques de l'encre.....	23
III.7.1 Activité antibactérienne .....	24
III.7.2 Activité anticancéreuse.....	24

III.7.3 Effets hématopoïétiques.....	25
III.7.4 Actions antihypertensives.....	25
III.7.5 Activité antirétrovirale.....	26
III.7.6 Activité anti-oxydante.....	26
III.7.7 Activité anti-inflammatoire.....	27
III.7.8 Actions anti-ulcérogènes.....	27
III.7.9 Effet antianémiques.....	27
III.7.10 Activités anticoagulantes et procoagulantes.....	28
III.8 Toxicité de l'encre .....	28

## **Chapitre II : Matériel et méthodes.**

I.1. Matériel expérimental.....	29
I.1.1. Encre de seiche ( <i>Sepia. officinalis</i> ) .....	29
I.1.2. Les animaux et les conditions d'élevage.....	29
I.2 Méthodes.....	29
I.2.1 prélèvement et préparation de l'échantillon.....	29
I.2.1.1 Mesure de pH.....	30
I.2.2 Induction de la colite expérimentale par l'acide acétique chez les souris.....	30
I.2.3 Traitement des animaux .....	32
I.2.4 Observations générales et score clinique .....	32
a. Score de la variation de la perte de poids corporel.....	33
b. Pourcentage de viabilité.....	33

c. Score de la consistance des selles .....	34
d. Score des saignements.....	34
e. Score de l'état général.....	34
f. Score des douleurs.....	35
g. L'indice d'activité de la maladie.....	36
I.2.5 Sacrifice des animaux .....	36
I.2.6 Score macroscopique .....	37
I.2.7. Analyse statistique.....	37

### **Chapitre III : Résultats et discussions.**

I. Observations générales et score clinique.....	38
I.1. Evolution pondérale.....	38
I.2. Taux de viabilité.....	39
I.3. Consistance des selles.....	40
I.4. Saignement.....	41
I.5. Signe clinique et état général.....	41
I.6. Indice d'activité de la maladie.....	42
II. Score macroscopique .....	43
Conclusion et perspectives.....	49

Glossaire

Bibliographie

## Liste des tableaux

<b>Tableau 1.1</b> : Données épidémiologiques des MICI (1981-2006).....	8
<b>Tableau 2.2</b> : Score de la variation de la perte de poids corporel .....	33
<b>Tableau 3.2</b> : Score de la consistance des selles .....	34
<b>Tableau 4.2</b> : Score des saignements .....	34
<b>Tableau 5.2</b> : Score de l'état général selon l'échelle de Lichtiger .....	35
<b>Tableau 6.2</b> : Score des douleurs .....	35
<b>Tableau 7.2</b> : Score de l'indice d'activité de la maladie. ....	36
<b>Tableau 8.2</b> : Index de score macroscopique.....	37



## Liste des figures

<b>Figure 1.1</b> : Anatomie du gros intestin.....	3
<b>Figure 2.1</b> : histologie du côlon.....	3
<b>Figure 3.1</b> : comparaison entre les MICI : <b>a)</b> Rectocolite hémorragique. <b>b)</b> maladie de Crohn.....	5
<b>Figure 4.1</b> Formes de la RCH.....	6
<b>Figure 5.1</b> : La carte mondiale de la maladie inflammatoire de l'intestin.....	7
<b>Figure 6.1</b> : Représentation schématique de la pathogénie de la RCH .....	9
<b>Figure 7.1</b> : Différence entre le système immunitaire intestinal chez une personne saine ( <b>A</b> ), et chez une personne atteinte de RCH.....	14
<b>Figure 8.1</b> : seiche commune <i>sepia officinalis</i> , Linnaeus, 1758.....	17
<b>Figure 9.1</b> : vue latérale interne d'une seiche <i>sepia officinalis</i> .....	18
<b>Figure 10.1</b> :_Distribution géographique de la <i>S. officinalis</i> .....	19
<b>Figure 11.1</b> : Mélanocytes et mélanogénèse dans l'encre de Sépia Voies biochimiques dans la mélanogénèse du sépia.....	21
<b>Figure 12.1</b> : Voies biochimiques dans la mélanogénèse du sépia.....	21
<b>Figure 13.2</b> : ( <b>A</b> ) Seiche ( <i>Sépia. officinalis</i> ) ; ( <b>B</b> ) poudre de l'encre de seiche ( <i>Sépia. Officinalis</i> ) .....	30
<b>Figure 14.2</b> : Les étapes préliminaires de l'expérimentation.....	31
<b>Figure 15.2</b> : les étapes de l'induction de la colite.....	31
<b>Figure 16.2</b> : Administration par gavage.....	32
<b>Figure 17.2</b> : Présentation des cinq expressions faciales retenues pour l'élaboration d'une échelle de douleur chez la souris.....	35

<b>Figure 18.2:</b> sacrifice des animaux .....	36
<b>Figure 19.3:</b> Effets de l'extrait d'encre de seiche ( <i>sépia officinalis</i> ) et de la sulfasalazine (100 mg/kg) sur l'évolution pondérale des souris avec colite induite par l'acide acétique.....	39
<b>Figure 20.3:</b> Effets de l'extrait brut de l'encre de seiche ( <i>sépia officinalis</i> ) et de la sulfasalazine (100 mg/kg) sur le taux de survie des souris malades avec colite induite par l'acide acétique.....	40
<b>Figure 21.3 :</b> (A) Rectorragie ; (B) Erythème.....	41
<b>Figure 22.3:</b> Effets de l'extrait brut de l'encre de seiche ( <i>sépia officinalis</i> ) et de la sulfasalazine sur le score de l'état général (a) et les douleurs (b) chez les souris malades avec colite induite par l'acide acétique.....	42
<b>Figure 23.3:</b> Effets de l'extrait d'encre de seiche et de la sulfasalazine sur l'indice d'activité de la maladie (IAM) des souris avec colite induite par l'acide acétique .....	43
<b>Figure 24.3:</b> Effets du traitement par l'extrait brut de l'encre et de la sulfasalazine sur la longueur du côlon des souris avec colite induite par l'acide acétique.....	44
<b>Figure 25.3:</b> Images représentatives des côlons des quatre lots de souris après induction de la colite.....	45
<b>Figure 26.3:</b> Effets l'extrait et de de seiche ( <i>sepia officinalis</i> ) et la sulfasalazine sur le score macroscopique chez les souris avec colite induite par l'acide acétique.....	46

## Liste des abréviations

**5-ASA** : Acide 5-aminosalicylique

**ADN** : Acide désoxyribonucléique

**AINS** : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

**CU** : Colite ulcéreuse

**DA** : Unité de masse atomique de dalton

**DHI** : 5,6-dihydroxyindole

**ERO** : Espèces réactives de l'oxygène

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** : Peroxyde d'hydrogène

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** : Peroxyde d'hydrogène

**HO•** : Radical hydroxyle

**IFN-γ** : Interféron gamma

**IL-10** : Interleukine 10

**IL-12** : Interleukine 12

**IL-17** : Interleukine 1

**IL-1β** : Interleukine 1 bêta

**IL-4** : Interleukine 4

**IL-6** : Interleukine 6

**IL-8** : Interleukine 8

**LTCD4 +** : Lymphocytes T auxiliaires

**LTCD8 +** : lymphocytes T cytotoxiques

**LTH 1:** Lymphocyte T Helper 1

**LTH 17:** Lymphocyte T Helper 17

**LTH 2 :** Lymphocyte T Helper 2

**MC :** Maladie de crohn

**MICI :** Maladie inflammatoire chronique de l'intestin

**mM :** Millimolaire

**NF-Kb:** Nuclear factor-kappa B

**nM :** Nanomolaire

**Nod2/CARD15:** Nucleotide-binding oligomerization domain 2 /caspase recruitment domain-containing protein 15

**O<sub>2</sub>• :** Superoxydes

**PPAR-γ :** Récepteur gamma activé par les proliférateurs de peroxysomes

**RCH :** rectocolite hémorragique

**SOD :** Superoxyde Dismutase

**TNF-α :** Facteurs de nécrose tumoral

**μM :** micromolaire

# **Introduction**

## INTRODUCTION

La colite ulcéreuse (CU), aussi connue sous le nom de rectocolite hémorragique (RCH), est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI), au même titre que la maladie de Crohn (MC), sont devenues un problème de santé publique, du fait de leur incidence et prévalence augmentées dans le monde entier.[1]

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont des pathologies multifactorielles complexes d'étiologie inconnue. Différentes mutations génétiques, l'exposition à des facteurs environnementaux ou une perte d'homéostasie du microbiote intestinal sont impliqués en proportions variables dans la perte de la fonction de barrière de la muqueuse, son invasion par les microorganismes intestinaux et finalement, le déclenchement d'une réponse inflammatoire excessive et chronique provoquant les lésions caractéristiques de ces pathologies. Différents composants du système immunitaire muqueux comme les cellules épithéliales intestinales, les cellules du système immunitaire inné et adaptatif et les médiateurs de l'inflammation sont impliqués dans la pathogenèse des MICI. [2]

Aujourd'hui, de nombreuses thérapies médicamenteuses sont proposées afin de diminuer le nombre de poussées, maintenir la rémission et améliorer la qualité de vie des patients atteints de la RCH, les médicaments conventionnels pour la colite ulcéreuse comprennent les anti-inflammatoires (les aminosalicyles, les corticostéroïdes), les immunosuppresseurs, mais ils sont responsables d'effets indésirables [3]. La médecine moderne s'est penchée vers l'utilisation de produits bioactifs d'origine végétale et animale, les produits naturels continuent d'être une source majeure de produits pharmaceutiques et pour la découverte de nouvelles structures moléculaires. [4]

L'encre de seiche est considérée comme un co-produit qui peut être une source potentielle de composés bioactifs et il a été prouvé qu'il constitue une médecine alternative ayant un large éventail d'applications thérapeutiques. L'utilisation de ces sous-produits profitera à l'industrie de transformation et réduira les graves problèmes écologiques et la pollution. [5]

*La seiche commune* ou *Sepia officinalis* repose pour sa défense sur l'éjection d'une encre noire, qui consiste en une suspension de granules de mélanine dans un milieu visqueux

incolore, à la fin du processus de maturation, les cellules de la glande à encre du tube digestif dans la cavité du manteau dégénèrent et déversent leur contenu dans le sac d'encre, agissant comme un réservoir du matériau épuisé [6]. Outre de grandes quantités de mélanine, l'encre contient également des protéines, des lipides, des glycosaminoglycanes, etc. [7]

L'encre seiche est utilisée en médecine traditionnelle chinoise répertoriée dans le *Compendium of Materia Medica* compilé par Shizhen Li, un médecin célèbre à l'époque de la dynastie Ming, et a été utilisée en Asie depuis des millénaires, l'ancien livre de médecine enregistre l'efficacité des traitements sur les douleurs cardiaques et l'hémostase, en particulier l'hémostase gynécologique [8]. Sur la base des nombreuses découvertes des deux dernières décennies, l'encre noire s'est avérée utile et est une sorte de substance marine bioactive multifonctionnelle en tant qu'antioxydant, anti-inflammatoire, anti-ulcérogène, antirétroviral, anti-hypertenseur, antimicrobien, et avoir des propriétés anticancéreuses, ainsi qu'hématopoïétiques et pro-coagulantes.

Les propriétés biologiques rapportées sur l'encre de seiche par plusieurs auteurs voire le potentiel anti-inflammatoire et antioxydant et qui révèlent être nécessaires dans le traitement de la RCH a conduit notre choix dans l'évaluation de l'effet de l'extrait brut de l'encre de seiche *sepia officinalis*. Cependant aucune étude expérimentale n'a été réalisée pour démontrer l'effet anti-inflammatoire de l'encre de seiche *sepia officinalis* ou sur l'encre des céphalopodes en générale sur la colite ulcéreuse.

Dans cette perspective, la présente étude vise à évaluer in-vivo le pouvoir préventif de l'extrait brut de l'encre de seiche *sepia officinalis* contre l'ulcère colorectale induit par l'acide acétique à 5%.

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

# **Chapitre I**

## **Recherche bibliographique**



# I. Le côlon

## I.1. Anatomie du côlon

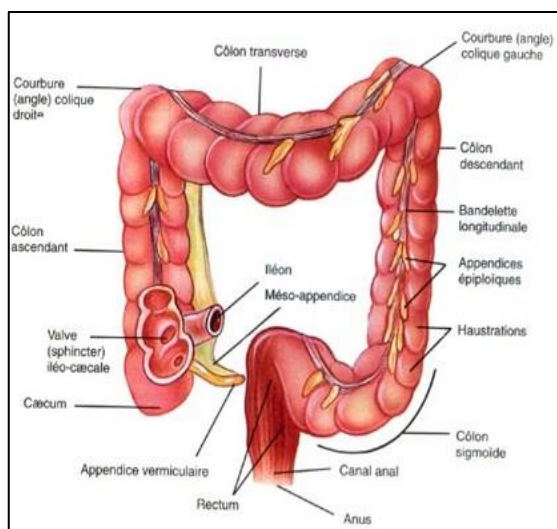
### I.1.1. Anatomie macroscopique

Le côlon également nommé le gros intestin, est une partie du tube digestif située après l'intestin grêle faisant suite à l'iléon au niveau de l'angle iléo-caecal et se termine au niveau de la jonction recto-sigmoïdienne en se poursuivant par le rectum puis le canal anal et l'anus qui représente la partie terminale de tube digestif, il mesure en moyenne 1,5 mètre pour un diamètre moyen de 2,5 à 7 cm et décrit un trajet en cadre parcourant la quasi-totalité de l'abdomen. [9]

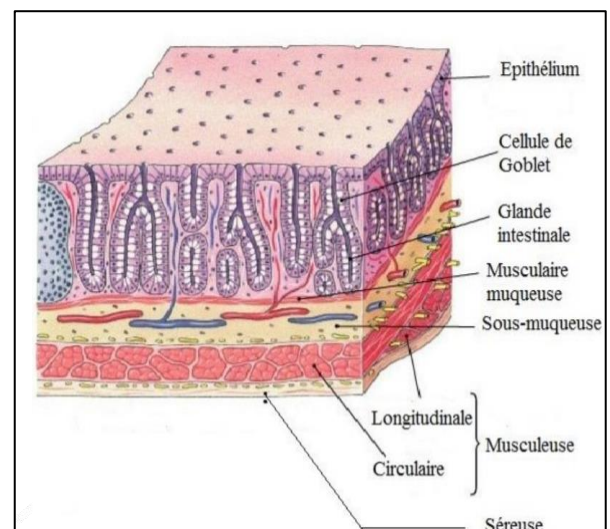
Plusieurs segments coliques peuvent être décrits (**Figure 1.1**). On distingue successivement : le caecum, le colon ascendant, l'angle colique droit, le colon transverse, l'angle colique gauche, le colon descendant et le colon pelvien ou sigmoïde. [10]

### I.1.2 Anatomie microscopique

De point de vue histologique, le côlon est constitué de quatre couches allant de l'intérieur vers l'extérieur incluant (**Figure2.1**) : la muqueuse organisée en épithélium, membrane basale, chorion, musculaire muqueuse respectivement ; la sous-muqueuse ; la musculueuse et la séreuse.[11]



**Figure 1.1** : Anatomie du gros intestin



**Figure 2.1** : histologie du côlon. [12]

## **I.2 Physiologie du colon :**

Le colon peut être décrit schématiquement en deux parties fonctionnelles :

1. Un colon proximal (caecum, colon droit jusqu'à la moitié du colon transverse) dont le rôle est essentiellement l'absorption de l'eau et des électrolytes.
2. Un colon distal (moitié gauche du colon transverse, colon gauche, sigmoïde et 'rectum'), possédant une fonction de stockage et d'évacuation des déchets de l'alimentation.

De plus le colon assure une activité métabolique non négligeable, du fait de l'importance de la flore bactérienne qu'il héberge. Ces colonies de micro-organismes sont inoffensives et ont en réalité des effets bénéfiques :

1. Rôle nutritionnel : tel que la synthèse de la vitamine K
2. Rôle d'hydrolyse des protéines endogènes (issues de la desquamation cellulaire) par les peptidases bactériennes
3. Rôle d'hydrolyse des glucides non digestibles par les enzymes bactériennes qui par fermentation produisent des gaz intestinaux et des monosaccharides dont la digestion bactérienne produit des acides gras volatiles à chaîne courte. Ces derniers jouent un rôle métabolique notable utilisés comme substrat énergétique par l'épithélium colique [10].

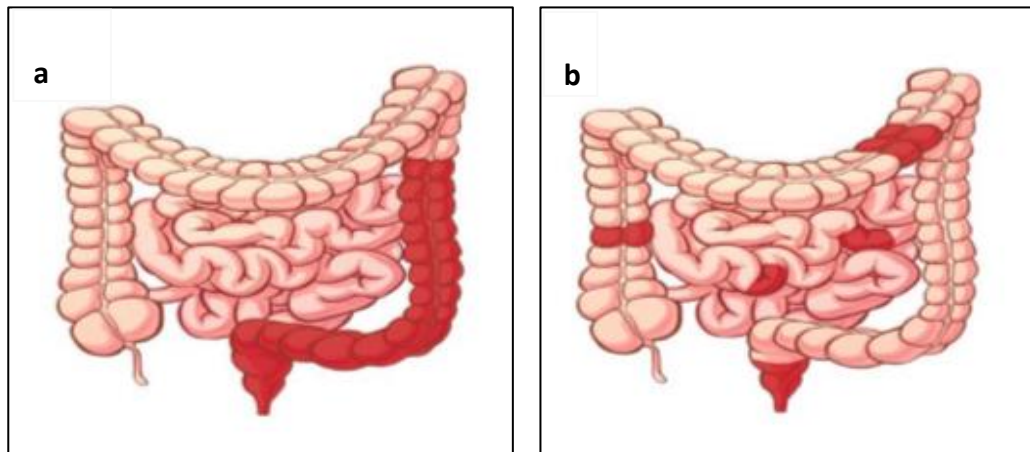
## **II. Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin MICI**

Les maladies inflammatoires chroniques ou cryptogénétique de l'intestin (MICI) sont caractérisées par une inflammation chronique qui touche une ou plusieurs parties du tube digestif, dont la physiopathologie est complexe et encore mal élucidée faisant intervenir une prédisposition génétique, des désordres immunologiques ainsi que des facteurs environnementaux. Elles évoluent par poussées inflammatoires (phase symptomatique) entrecoupées par des phases de rémission (phase asymptomatique). [13]

Ces pathologies regroupent deux entités distinctes la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) [14], diagnostiquées en fonction de l'observation chez le patient de critères cliniques. Pour 15 % des patients souffrant de MICI, les signes observés ne permettent pas de définir l'une ou l'autre de ces entités pathologiques et on parle alors de « colite indéterminée » [13].

La RCH est caractérisée par des ulcérations superficielles continues du revêtement intérieur du gros intestin [11, 15], dit muqueuse, et de la sous muqueuse, l'inflammation débute dans la couche muqueuse rectale pour s'étendre sur une partie ou sur la totalité du côlon sans atteindre d'autres segments du tractus digestif (**Figure 3a.1**). Elle comprend souvent des abcès cryptiques caractérisés par une infiltration abondante de neutrophiles et de monocytes qui limitent le renouvellement des cellules souches épithéliales.

Quant à la MC, la pathologie est caractérisée par des lésions plus profondes, dites transmurales qui touche les différentes couches de la paroi digestive, de la muqueuse à la séreuse de façon discontinue qui peut toucher tout le tractus gastro-intestinal de la bouche à l'anus (**Figure 3b.1**) [15, 16]

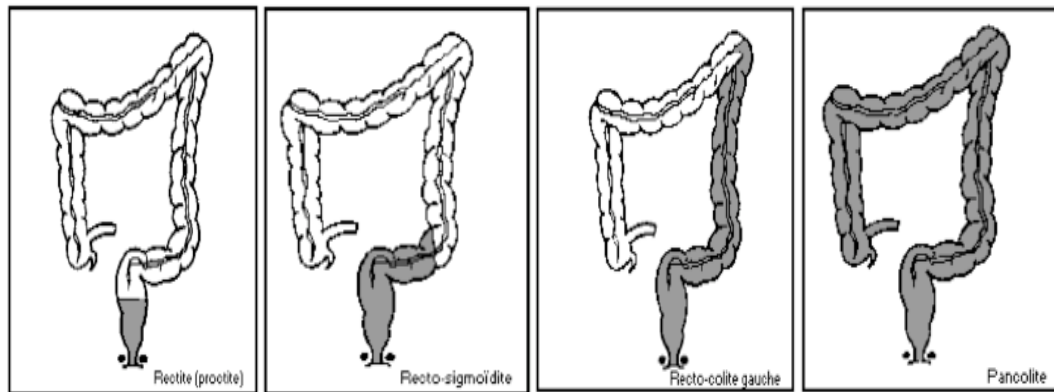


**Figure 3.1** : Les MICI : a) Rectocolite hémorragique. b) maladie de Crohn. [17]

## II.1 Les formes de la rectocolite hémorragique

Selon l'extension de la maladie on distingue (**Figure 4.1**) :

- **Rectite** : l'atteinte se limite au rectum et est considérée comme le type le moins sévère de la maladie
- **Proctosigmoïdite** : L'inflammation se trouve dans le rectum et le colon sigmoïde
- **Colite distale** : l'atteinte se limite à la partie gauche du côlon, s'étend du rectum jusqu'au côlon descendant
- **Pancolite** : la RCH est étendue du rectum à la totalité du côlon. [15]



**Figure 4.1:** Formes de la RCH. [15]

## II.2. Epidémiologie de la RCH

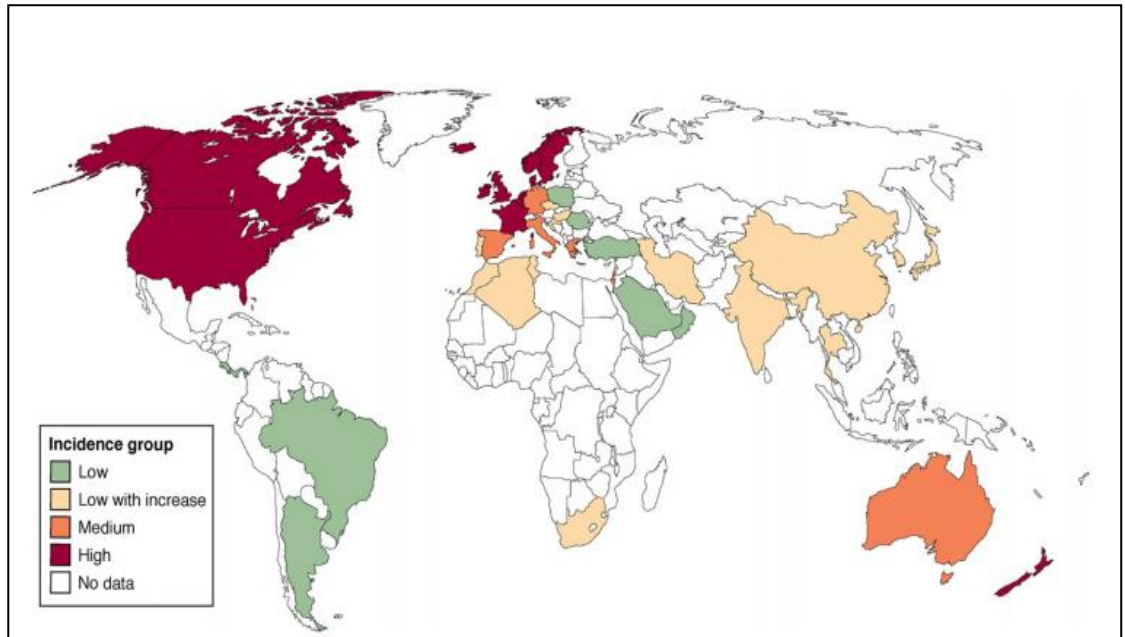
### II.2.1. Dans le monde

#### II.2.1.1 Distribution géographique

La distribution géographique de la RCH a été rapportée dans presque tous les pays du monde. Cependant, la répartition de cette maladie est très inégale. Elle est plus fréquente dans les pays du Nord (Europe et Amérique du Nord) et les pays industrialisés malgré une augmentation dans le reste du monde. Une revue systématique des données de 167 études en population générale en Europe (1930-2008) 52 en Asie et au Moyen Orient (1950-2008) et 27 en Amérique du Nord (1920-2004), a permis les conclusions suivantes : les incidences annuelles les plus hautes pour la RCH sont estimées à 24,3/100 000 habitants en Europe, à 6,3 en Asie et au Moyen Orient et à 19,2 en Amérique du Nord. Les prévalences les plus élevées mesurées sont de 505 en Europe et de 249 pour en Amérique du Nord. [18, 19].

L'incidence de MICI était-elle plus faible chez les non-Blancs que chez les Blancs, cette différence a disparu parallèlement à l'amélioration du niveau socio-économique des non-Blancs ainsi une forte de l'incidence observée durant le 20<sup>e</sup> siècle, il est commun de ce fait de penser que le risque de MICI est lié au développement socio-économique, à l'industrialisation ou à l'urbanisation [18]

L'incidence des MICI peut être décomposée en plusieurs zones géographiques : celles à forte incidence, celles avec une incidence modérée, ceux avec une faible incidence (**Figure 5.1**).



**Figure 5.1** La carte mondiale de la maladie inflammatoire de l'intestin :

Le rouge fait référence à une incidence annuelle supérieure à 10/100 000, l'orange à une incidence de 5 à 10/100 000, le vert à une incidence inférieure à 4/100 000, une incidence jaune à faible qui augmente continuellement. L'absence de couleur indique l'absence de données [15].

**L'âge :** La RCH peut survenir à tout âge, cependant l'âge maximal de survenue est de 30 à 40 ans. Certaines études ont rapporté qu'un deuxième pic se produit à 60–70 ans [9]. Les MICI pédiatriques représentent 7% à 20% de tous les cas de MICI [15].

**Le sexe :** La RCH est légèrement plus fréquente chez les hommes [2].

### II.2.2. En Algérie

La maladie rectocolite hémorragique, connue comme étant fréquente dans les pays développés, se voit de plus en plus dans les pays en voie de développement avec une incidence annuelle de 1,38 nouveaux cas/an/100 000 habitants en Algérie (2003–2006), cependant la MC est plus fréquente que la RCH avec une incidence annuelle de 1,49 nouveaux cas/an/100 000. L'incidence annuelle moyenne du Crohn en Algérie connaît une recrudescence situant notre pays dans la zone d'incidence intermédiaire, d'où la nécessité d'une meilleure connaissance des différents aspects de la maladie. [20]

- **Sexe :** RCH : légère prédominance masculine (1,03/1).  
MC : légère prédominance féminine (1,05/1).
- **Prevalence:** RCH:20,7 .10<sup>5</sup> hab/an MC: 22,35 .10<sup>5</sup> hab/an

### Évolution épidémiologique en Algérie

- **RCH :** stable de 1981 à 2006 (1,24 ; 1,38).
- **MC :** accroissement de 1981 à 1998 (0,79 à 1,64) puis stabilisation de 1998 à 2006 (1,64 à 1,49).[21]

**Tableau1.1 :** Données épidémiologiques des MICI (1981-2006) [21]

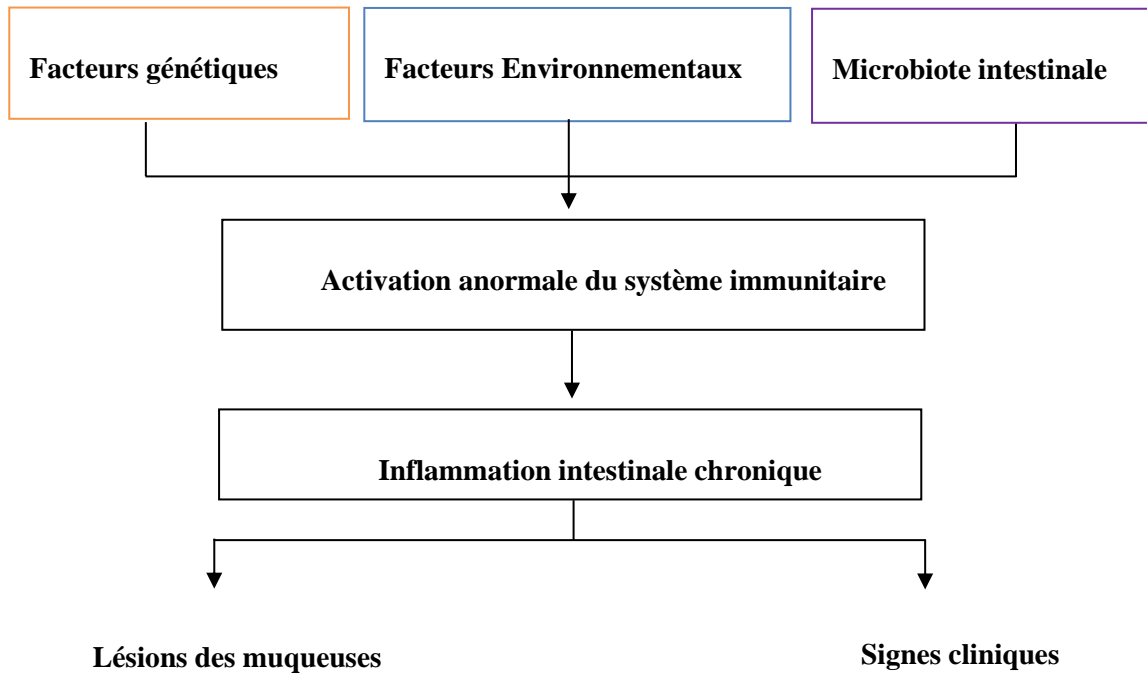
Total MICI	141 (1981-19851)	250 (1994-1998)	<b>330</b> (2003-2006)
RCH	86 (65%)	121(48.4%)	159(48.2%)
MC	55(39%)	129(51.6%)	171(51.8%)
RCH/MC	1.56/1	0.93/1	0.93/1
Colites (intermédiaires)	19/160	26/276 (9%)	5/335 (1.5%)

### II.3. Etiologie de la RCH

La RCH est une pathologie multifactorielle complexe. Des études ont démontré l'implication, en proportions variables, de facteurs génétiques, environnementaux et un rôle du microbiote intestinal dans la survenue de cette pathologie (**Figure 6.1**). L'hypothèse étiologique actuelle décrit cette pathologie comme une réponse immunitaire anormale et inappropriée chez des sujets génétiquement prédisposés en réponse à une interaction complexe entre les facteurs environnementaux, des agents microbiens et le système immunitaire intestinal. [13]

Parmi les agents microbiens, il semble peu probable que les agents infectieux classiques soient à l'origine de la RCH. En revanche, les données scientifiques récentes plaident pour le rôle clé d'une réponse immunitaire anormale dirigée contre le microbiote intestinal.

L'inflammation intestinale est en rapport avec une hyper activation de l'immunité innée et de l'immunité acquise. [10]



**Figure 6.1** : Représentation schématique de la pathogénie de la RCH . [13]

### II.3.1 Facteurs génétiques

L'existence d'une composante génétique dans la pathogénie des MICI en générale et de la RCH particulièrement a été montrée de nombreuses façons :

1. Certaines ethnies sont plus à risque que d'autres. Ainsi, la population blanche est plus à risque et l'incidence de la RCH est deux à cinq fois supérieure dans la population juive.
2. Le pourcentage de formes familiales de la RCH varie de 5 à 20 %, et le risque de développer une RCH est augmenté entre 7 et 17 fois pour un individu ayant un parent au premier degré touché par la RCH.
3. La concordance chez les jumeaux surtout chez les monozygotes que les dizygotes représentent aussi un argument en faveur de la prédisposition génétique de la RCH et soutient donc largement cette hypothèse : le taux de concordance chez les jumeaux monozygotes est de 13 à 19 % et seulement de 0 à 5% chez les jumeaux dizygotes.

4. La RCH et la maladie de Crohn sont des maladies polygéniques, plusieurs gènes incriminés ont été récemment identifiés, dont le mieux connu est le gène *nod2/CARD15* localisé sur le chromosome 16. [14]

### **II.3.2 Facteurs Environnementaux**

L'implication de facteurs environnementaux dans l'apparition de la RCH sont basés sur des études épidémiologiques qui analysent les incidences et les prévalences de cette pathologie qui est plus fréquente dans les pays industrialisés que dans les pays en voie de développement, l'étude de population migrant vers ces pays industrialisés a permis de montrer une forte augmentation des cas de la RCH chez les nouveaux arrivants par rapport à la population résidente. Cette corrélation entre l'apparition de la pathologie et les changements de mode de vie et d'environnement est un premier argument en faveur d'une composante environnementale. De nombreux facteurs environnementaux ont été étudiés, mais les seuls dont la responsabilité soit établie sont le tabac et l'appendicectomie. [22]

#### **❖ Tabagisme**

Le tabac protège de la rectocolite hémorragique et en atténue l'évolutivité (le risque est réduit d'environ 40% chez les fumeurs). Au cours de la RCH la production de mucus est diminuée et la perméabilité colique augmentée, l'effet protecteur du tabac et son composé principal "la nicotine" pouvant avoir un effet protecteur : en augmentant l'épaisseur du mucus, en réduisant la perméabilité colique et sur l'immunité colique en réduisant la production de cytokines pro-inflammatoires par blocage de la prolifération des cellules T [14].

#### **❖ Appendicectomie**

L'appendicectomie réduit de 70 % le risque d'apparition de la rectocolite hémorragique en cas d'intervention chirurgicale avant l'âge de 20 ans pour appendicite aiguë. L'appendicectomie est associée à une évolution moins grave de la rectocolite hémorragique, la maladie survenant plus tard dans la vie, avec moins de poussées [14].



### ❖ Alimentation

Régime pauvre en fibres, (légumes et fruits), surconsommation de sucres raffinés, de graisses et protéines animales, de margarine, de fast-food, de graisses cuites, de microparticules, chaîne du froid non respectée, consommation d'eau du robinet, etc. augmentent la probabilité de survenance d'une maladie inflammatoire intestinale, mais aucun n'a été formellement identifié [23]. En revanche, un apport élevé en légumes était associé à un risque moindre de RCH. [24]

### ❖ Médicaments

- La dose élevée, la durée prolongée de l'utilisation et l'utilisation fréquente des AINS (y compris l'aspirine) étaient associées à un risque accru de CU.
- L'antibiotique est un facteur environnemental important, influençant le risque de RCH par leur effet sur le microbiome. L'utilisation d'antibiotiques au cours de la première année de vie est plus fréquente chez les enfants atteints de RCH que chez les témoins.
- La prise des contraceptifs oraux, hormonothérapie substitutive, suggérés comme facteurs de risque potentiels pour l'RCH.
- Des études ont constaté que la carence en vitamine D était courante chez les patients diagnostiqués atteints de RCH et ont souligné qu'une faible teneur en vitamine D avait contribué à accroître le risque de RCH. [16]

### ❖ Hypothèse d'hygiène

Un niveau d'hygiène élevé dans l'enfance pourrait être associée à un risque supérieur de RCH. A l'inverse, les enfants vivant dans un milieu défavorisé au contact d'infections bactériennes et/ou parasitaires seraient protégés de ce risque du fait d'une meilleure « éducation » de leur système immunitaire.[25]

### ❖ L'allaitement

L'allaitement au sein peut protéger contre le développement de la MICI plus tard dans vie [22], en particulier pour RCH [26].

## ❖ Facteurs psychologiques

Il existe des preuves constantes d'une contribution des facteurs psychologiques à l'évolution de la maladie MICI, en particulier le stress dans la CU et les symptômes dépressifs dans la MC. Des tests plus rigoureux d'interventions psychologiques dans les MICI sont nécessaires [24].

### II.3.3 Facteurs microbiens

En plus des facteurs génétiques et environnementaux, de plus en plus d'arguments associent. La RCUH à une diminution de la biodiversité du microbiote intestinal et à son déséquilibre (appelé dysbiose) entre la quantité de bactéries dites « protectrices » et de bactéries dites « délétères » [27]. Cette dysbiose pourrait être l'origine d'une instabilité de l'écosystème intestinal, menant à une réaction inflammatoire bien qu'elle puisse également être la conséquence de la maladie plutôt que sa cause [28]. 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 [29]. L'origine de la dysbiose des MICI est mal connue et il est difficile de conclure son rôle comme inducteur ou amplificateur de l'inflammation.

### II.4 Immun-pathologie de la RCH

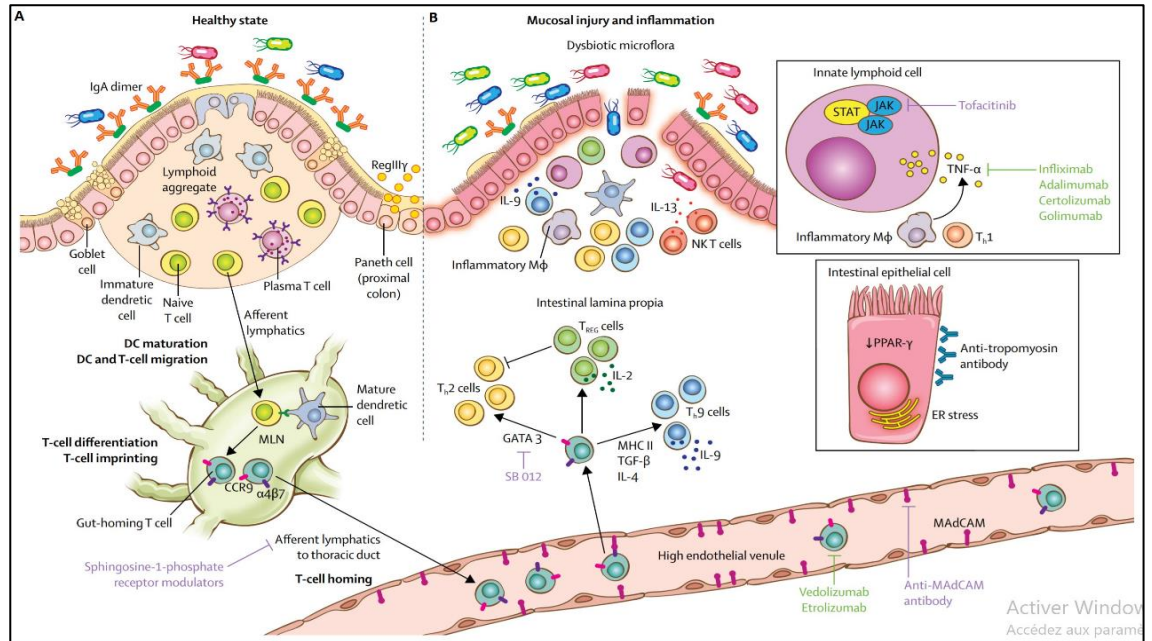
L'épithélium intestinal constitue une barrière entre la lumière intestinale et le milieu interne. En effet, les cellules épithéliales des villosités (cellules caliciformes ou en gobelet) sécrètent un mucus qui constitue à la fois une barrière physique, chimique et immunitaire face aux agents pathogènes et permet de séquestrer les micro-organismes (commensaux ou pathogènes) de la lumière intestinale [13]. Des peptides antimicrobiens sont synthétisés dans le mucus par les cellules épithéliales des cryptes (cellules de Paneth) permettent de lyser les membranes des bactéries qui y sont séquestrées, ensuite, la présence de jonctions serrées intercellulaires entre les cellules épithéliales rend la muqueuse impénétrable par les bactéries luminales. [30]

La muqueuse intestinale contient également des cellules de l'immunité innée (cellules dendritiques, les monocytes/macrophages et les polynucléaires neutrophiles) en nombre

important pour lutter contre une éventuelle invasion microbienne. L'action conjointe de ces cellules permet de reconnaître les antigènes pathogènes et déclencher la réponse cellulaire de l'immunité innée.[13]

Des défauts au niveau de la barrière intestinale ont été rapportés chez les patients atteints de RCH. Les facteurs environnementaux et génétiques contribuent 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 [31]. Cela engendre la mise en place d'une dysbiose intestinale qui se traduit par l'inactivation de l'inhibition de la prolifération des bactéries « délétères ». Par ailleurs, en impactant également les jonctions intercellulaires au niveau de l'épithélium, ces facteurs provoquent l'augmentation de la perméabilité de la barrière physique épithéliale. Ainsi, les bactéries pathogènes pourront être en contact direct et de manière prolongée avec l'épithélium intestinal et envahir la lamina propria. [32]

Cette perte de la fonction de barrière aura pour conséquence une activation excessive du système immunitaire muqueux, puis l'apparition d'une inflammation chronique pour aboutir finalement à l'apparition des lésions observées chez les patients [14]. D'un point de vue mécanistique, cette activation excessive de la réponse immunitaire se traduit par une augmentation du taux de cytokines pro-inflammatoires. Les cellules épithéliales, les cellules mésenchymateuses et les macrophages vont synthétiser des cytokines pro-inflammatoires comme IL-1 $\beta$ , IL-6 et IL-8. L'action conjointe de ces cytokines pro-inflammatoires et des antigènes pathogènes reconnus par les cellules dendritiques induiront la maturation complète de celles-ci. Après migration vers les ganglions lymphatiques, les cellules dendritiques matures synthétiseront un fort taux d'IL-12 pro-inflammatoire au lieu de l'IL-10 et la différenciation des LT CD4<sup>+</sup> naïfs en lymphocytes T effecteurs LTh1, LTh2 et LTh17, finalement, ces LT effecteurs vont amplifier l'inflammation en sécrétant à leur tour des cytokines pro-inflammatoires comme : IFN- $\gamma$ , IL-4 et IL-17 [33]. En effet, les LTh1 permettent l'expansion de la réponse cellulaire en activant les LT cytotoxiques CD8<sup>+</sup> et les macrophages qui vont permettre l'élimination des bactéries pathogènes. Les LTh2 permettent la mise en place d'une réponse immunitaire humorale 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 [34, 35]



**Figure 7.1 :** Différence entre le système immunitaire intestinal chez une personne saine (A), et chez une personne atteinte de RCH (B). [36]

## II.5 Implication de stress oxydatif dans la RCH

Le stress oxydatif résulte du déséquilibre entre les systèmes pro-oxydant et les antioxydants, au profit de premiers. Il est impliqué dans nombreuse pathologie comme cause ou conséquence. Les espèces réactives de l'oxygène ERO sont capables d'endommager diverses biomolécules telle que les protéines les acides désoxyribonucléiques ADN ou les acides gras polyinsaturés. Étant donné que la production d'ERO comprenant l'anion superoxyde, le peroxyde d'hydrogène, l'acide hypochloreux et les espèces hydroxyles radicales et azotées augmentent chez les patients atteints de MICI [37], le stress oxydatif semble être le facteur pathogène crucial dans les MICI .De même, la caractéristique de la colite induite expérimentalement en utilisant l'acide acétique chez les animaux est un déséquilibre entre les substances oxydantes et antioxydantes. Il a été bien documenté que l'infiltration de neutrophiles conduit à la production d'anion superoxyde et à l'initiation d'une cascade pour la production de diverses espèces réactives. Cela peut conduire à la génération de radicaux hydroxyles et de peroxydes qui contribuent de manière significative à la progression de la nécrose tissulaire et de la dysfonction muqueuse [38]. En outre, les neutrophiles libèrent également des protéases et des médiateurs lipidiques qui contribuent en outre à la lésion intestinale. les ERO activent NF-κB, ce qui conduit à la génération de

cytokines pro inflammatoires et d'autres enzymes inductibles, comme la cyclooxygénase-2 (COX-2) dans les leucocytes et les macrophages [39]

## **II.6 Symptômes et complication**

Les symptômes cliniques de La RCH sont liés à l'inflammation de la muqueuse du côlon, les plus fréquents étant les douleurs abdominales (appelées épreintes ou coliques) et la diarrhée accompagnée de pertes de sang et de glaires, la RCH peut également entraîner une fièvre ou un amaigrissement. En plus des manifestations digestives, des manifestations extra-digestives non spécifiques (douleurs des articulations, atteinte cutanée, inflammation des yeux ou une atteinte des voies biliaires) sont également souvent présentes et qui sont liées à la réaction anormale du système immunitaire. [40]

Les complications digestives peuvent survenir lorsque la maladie est sévère il s'agit principalement : de mégacôlon toxique, péritonite et cancer du côlon. [41]

## **II.7 Traitement médical**

Le but principal de la prise en charge médicale est d'induire et de maintenir une rémission durable, l'éviction des rechutes et de prévenir les complications, les hospitalisations et le recours à la chirurgie. Le traitement conventionnel inclut les anti-inflammatoires, les immunosuppresseurs.

### **❖ Les anti-inflammatoires salicylés**

Le traitement de première intention dans les maladies légères à modérées est le médicament 5-ASA, Il exerce une activité locale et anti-inflammatoire sur la muqueuse intestinale en activant le récepteurs gamma des proliférateurs de peroxyosomes (PPAR- $\gamma$ ) permettant ainsi la réduction des cytokines pro inflammatoire [42]. Les aminosalicylés sont le plus souvent très bien tolérés mais ils sont susceptibles, de provoquer des effets secondaires : Maux de tête, nausées, vomissements, perte de cheveux, et diarrhée. [15]

### ❖ **Les anti-inflammatoires corticoïdes**

Dans les formes sévères, les corticoïdes sont utilisés pour réduire l'inflammation avec plus de puissance et plus rapidement. Les corticoïdes permettent l'inhibition de production de cytokines pro-inflammatoires, de la phospholipase A2 (responsable de la libération d'acide Arachidonique) et la production des radicaux oxygénés. [43]

Ils sont responsables d'effets indésirables : hypertension artérielle, prise de poids et gonflement du visage, perte de masse musculaire, troubles cutanés, déminéralisation des os (ostéoporose), troubles digestifs, troubles du sommeil et de l'humeur, troubles hormonaux, pour cette raison, les corticoïdes sont utilisés lorsque les traitements ne sont pas suffisamment efficaces. Le plus souvent, ils sont prescrits pour une période limitée afin de minimiser les effets indésirables. [3]

### ❖ **Médicaments immunomodulateurs**

Ces médicaments qui « modulent » l'action du système immunitaire sont réservés aux formes de RCH les plus évolutives et les plus difficiles à contrôler (poussées fréquentes et/ou sévères). Ils sont proposés aux malades qui ne répondent pas aux traitements anti-inflammatoires. Ce sont des médicaments qui visent l'ensemble du système immunitaire et qui peuvent avoir des effets indésirables : troubles digestifs, chute des cheveux temporaire, augmentation du risque d'infections, toxicité pour le rein pouvant entraîner une insuffisance rénale et hypertension artérielle. [3]

### ❖ **Traitement chirurgical**

Un traitement chirurgical est indiqué dans les formes sévères de RCH, ou en cas de complications graves (hémorragie importante, perforation, mégacôlon toxique, cancer). Ce qui permet de soulager le malade des symptômes de la maladie. La colectomie totale, Anastomose iléo-anal et l'Anastomose iléo-rectale sont seules solutions après échec du traitement par médicaments. [3]

### III. Description de l'espèce étudiée

#### III.1 Position systématique, morphologie et alimentaire

##### III.1.1 Systématique

Embranchement : Mollusques

Classe : Céphalopode

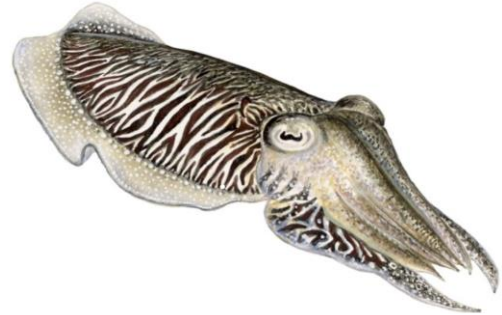
Sous classe : Coléoïdés

Ordre : Sepioïde

Famille : Sépiidés

Genre : *sepia*

Espèce : *offinialis*



**Figure 8.1:** seiche commune *sepia officinalis*, Linnaeus, 1758

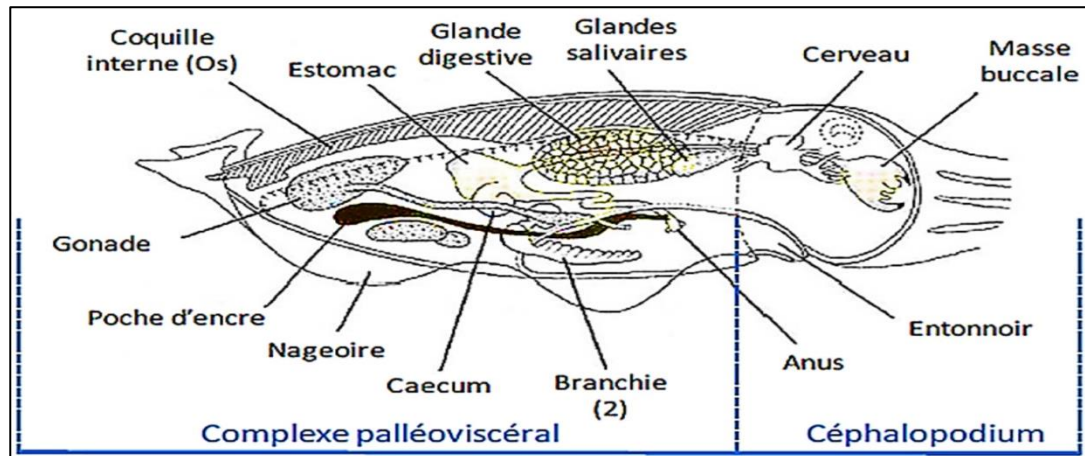
Noms vernaculaires français : *casseron, chakod, chibia, margade, seiche, seppia I*

##### III.1.2 Principaux caractères morphologiques et alimentation

*La seiche commune, sépia officinalis* appartient à l'embranchement des mollusques, classes des céphalopodes qui est apparue il y a environ 500 millions d'années et qui peut atteindre 40 cm de long. Comme tous les céphalopodes, la seiche est caractérisée par le rattachement du pied à la tête, le corps est constitué de deux régions principales : le céphalopodium et le complexe palléoviscéral. Le céphalopodium se compose de la tête munie d'une couronne de 8 bras entourant la bouche, l'entonnoir. Alors que le complexe palléoviscéral comprend le manteau, la masse des viscères, coquille interne, les nageoires et les organes de la cavité palléale (**figure 9.1**) qui contient une paire de branchies. [44]

Les seiches sont dotées d'un système nerveux développé [45], ainsi qu'une vision nettement plus développée que les autres espèces d'invertébrés grâce à des yeux similaires des vertébrés. [46]

La seiche est un prédateur carnivore qui se nourrit de proies vivantes : crustacés, poissons et céphalopodes dans l'ordre décroissant d'importance de la ration alimentaire. [47]



**Figure 9.1:** vue latérale interne d'une seiche *sepia officinalis* [45]

### III.2 Distribution géographique

La seiche *Sepia officinalis* a une aire de répartition qui s'étend sur la façade Est de l'Océan Atlantique, de la Mer de Baltique jusqu'aux nord de l'Afrique, ainsi que la méditerranée et la zone des Açores (**figure 10.1**).

*S. officinalis* est une espèce necto-benthique se trouvant principalement sur les fonds sableux et boueux de la côte (2-3 m de profondeur) jusqu'à une profondeur de 200 m, avec la plus grande abondance au-dessus des 100 m. [48]

*Sepia officinalis* est très fréquente et abondante en méditerranée. En Algérie elle est enregistrée parmi les espèces des céphalopodes les plus fréquemment pêchées : de 54,7 % à l'ouest, 33 % à l'est, cependant elle est moins fréquente au centre avec un pourcentage de 12 %. [49]





**Figure 10.1 :**

■ Distribution géographique de la *S. officinalis*

### III.3 Les organes spécialisés à la seiche "la glande d'encre"

Les seiches sont des proies potentielles pour une large variété de Vertébrés. Face à ses prédateurs, les seiches présentent deux stratégies défensives :

1. Les défenses primaires, ont pour fonction de diminuer les chances d'être détectées par un prédateur potentiel (stratégie cryptique : camouflage et ensablement)
2. Les défenses secondaires qui entrent en jeu lorsque les seiches ont été détectées par le prédateur : fuite et jet d'encre. Ce signal permettrait d'alerter les individus de la même espèce de la présence d'un danger. Aussi des expériences ont mis en évidence une réponse de fuite du calmar suite à l'exposition à la substance incolore contenue dans l'encre de seiche. [50]

Le jet d'encre est un comportement caractéristique adopté par presque tous les céphalopodes coléoïdes qui sert probablement à retenir l'attention visuelle du prédateur pendant que celui-ci s'échappe. L'encre est composée de sécrétions provenant de deux glandes :

1. La glande de la poche à encre produit une encre noire contenant de la mélanine ;
2. La glande dans l'entonnoir produit le mucus, les substances muqueuses permettent à l'encre d'une part de se diffuser rapidement dans l'eau et d'une autre part de rester longtemps en suspension. [50]

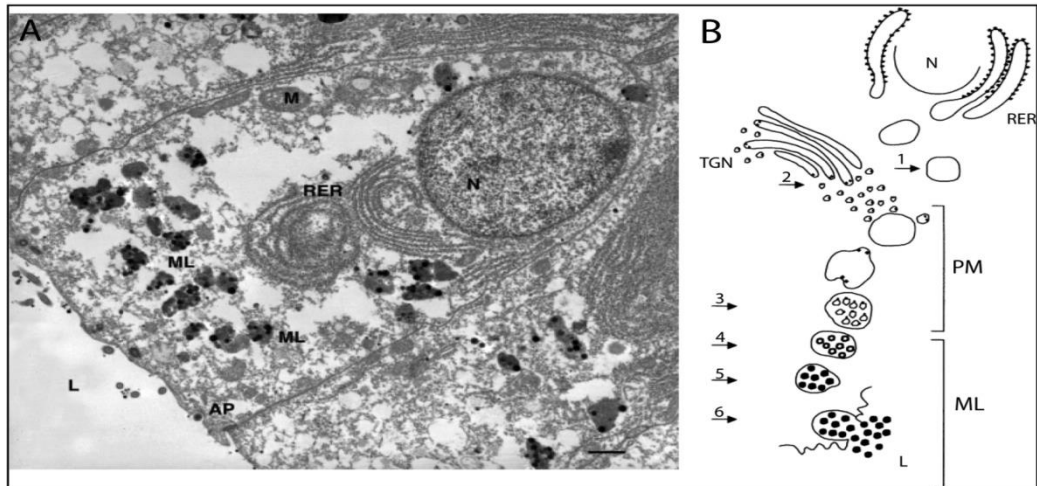
### III.4 Mélanogenèse et composition de l'encre de seiche

Parmi les systèmes producteurs de mélanine, la glande d'encre de la seiche (*Sepia officinalis*). La glande d'encre des céphalopodes a été considérée comme le système biologique le plus parfait pour la mélanogenèse [50, 53] du fait que la mélanine qu'elle contient est très proche en structure et en composition de celle des mammifères notamment l'homme [53].

La mélanine est un biopolymère complexe qui se présente généralement sous deux formes, l'eumélanine et la phéoomélanine. L'eumélanine est de couleur brun foncé, et la phéoomélanine est rouge-orange. L'eumélanine est la forme trouvée dans l'encre de seiche. L'encre de seiche est composée essentiellement de la sépiomélanine, Sépia eumélanine se compose d'un mélange de polymères fortement réticulés constitués de différents unités structurelle dérivées de la tyrosine (**figure 12.1**), de 20 % d'unités de 5,6-dihydroxyindole (DHI) et de 75 % d'unités de 5,6-dihydroxyindole-2-acide carboxylique (DHICA), qui sont irréversiblement et partiellement dégradées, d'acides pyrrolécarboxyliques, de leucodopachrome et d'unités DOPA non cycliques. [54]

Les mélanosomes se forment suivant ci-dessous et comme le montre la (**figure 11.1**).

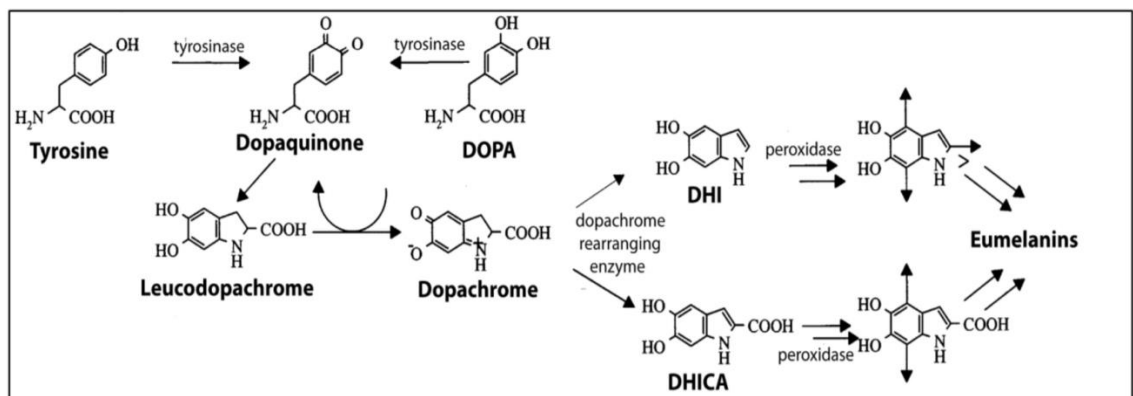
- **À l'étape 1** : le réticulum endoplasmique grossier forme des prémélanosomes contenant des peroxydases actives.
- **À l'étape 2** : le réseau trans-Golgi produit des vésicules contenant de la tyrosinase et des ERD.
- **À l'étape 3** : Ces vésicules fusionnent avec les prémélanosomes et sont inversées en leur sein, formant des « vésicules enrobées »
- **À l'étape 4** : La mélanisation se produit à l'extérieur des vésicules revêtues.
- **À l'étape 5** : La mélanisation continue jusqu'à ce que la mélanine recouvre complètement la surface des vésicules, formant ainsi des mélanosomes particuliers.
- **À l'étape 6** : les mélanosomes fusionnent avec la membrane cellulaire au niveau du pôle apical, se rompant et libérant le contenu des mélanosomes, y compris la mélanine, dans la lumière du sac d'encre. Chaque mélanosome produit et libère jusqu'à 30 granules de mélanine, de forme sphérique chacun d'environ 200 nm.[52]



**Figure 11.1** : Mélanocytes et mélanogénèse dans l'encre de Sépia. (A) Micrographie électronique de transmission d'une cellule productrice de mélanine dans l'épithélium d'une glande d'encre. (B) schéma de la formation de mélanine dans une cellule comme dans A, (N) le noyau se trouve près du pôle basal. (ML) Les mélanosomes contenant de la mélanine. (RER) le réticulum endoplasmique rugueux ; PM, prémélanosome ; TGN, réseau trans-Golgi. [50]

### III.5 Production de mélanine chez la seiche

La figure 11.1 présente un schéma sommaire des voies menant à la production d'eumélanine dans les glandes à encre Sépia. Les substrats, tyrosine et DOPA, sont convertis en dopaquinone par tyrosinases. La dopaquinone est instable et non enzymatique convertie en dopachrome. Les enzymes de réarrangement du dopachrome (ERD) catalysent ensuite le réarrangement du dopachrome en DHI ou DHICA. Ensuite, les peroxydases spécifiques aux glandes d'encre catalysent la polymérisation des monomères DHI et DHICA en eumélanine (**Figure 12.1**). [50]



**Figure 12.1** : Voies biochimiques dans la mélanogénèse du sépia. [50]

### **III.6 Composition générale de l'encre**

Chaque sac d'encre de Sépia contient environ 1 g de mélanine, et la mélanine représente environ 15 % du poids total de l'encre [51]. En plus d'une grande quantité de mélanine, l'encre contient également des protéines (représentent de 5 à 8 % du poids de l'encre) [50], des lipides, des glycosaminoglycanes et divers métaux (cuivre, cadmium) [4] et le calcium [7].

L'encre de céphalopode est riche en acides aminés libres dissous : taurine, acide aspartique, acide glutamique, alanine, leucine, homarine, hydroxyproline et en glycinebétaine. Cependant, elle contient une faible quantité d'oxyde de triméthylamine[55]. La taurine constitue environ 50% ou plus de ces acides aminés dans l'encre, le glutamate constitue 3 à 7%. [53].

#### **III.6.1 Composés liés à la mélanine**

La voie de production de mélanine dans la glande à encre comporte un certain nombre de produits chimiques importants, y compris la tyrosine, la dopamine et la DOPA, et des enzymes, comme les tyrosinases, les peroxydases et les enzymes de réarrangement de dopachrome. [50]

##### **III.6.1.1 Tyrosinases**

La tyrosinase est une enzyme naturelle clé impliquée dans les étapes initiales de la biosynthèse de la mélanine et est exprimée dans les cellules productrices de mélanine telles que les mélanocytes. [56]

##### **III.6.1.2 Enzyme de réarrangement du dopachrome**

Une enzyme de réarrangement du dopachrome (DRE) est présente dans l'encre de Sépia, est associée à des mélanosomes, il catalyse la formation de DHI et de DHICA : les précurseurs de l'eumélanine. [50]

##### **III.6.1.3 Peroxydases**

Les peroxydases sont associées à des mélanosomes dans la glande d'encre, où on pense qu'elles catalysent la formation d'eumélanine à partir de DHI et de DHICA. [50]

### III.6.1.4 Catécholamines

Les catécholamines constituées de DOPA et dopamine, sont des neurotransmetteurs dérivés de la tyrosine et sont des substrats de la tyrosinase. Sont rapportées dans l'encre de plusieurs céphalopodes à des faibles concentrations allant de ~1–500 nM DOPA et ~1 nM dopamine dans l'encre de *sepia officinalis* et environ 1 mM de DOPA et 190 µM de dopamine dans l'encre du calmar *Loligo opalescens*. Les différences entre les niveaux déclarés de ces composés sont attribuables aux espèces, à la méthode de collecte de l'encre ou à l'état des animaux. [50]

### III.7 Propriétés biologiques de l'encre

L'encre de céphalopode a été utilisée par les humains à de nombreuses fins pratiques et commerciales au cours des millénaires, en particulier en médecine, en cuisine et dans l'art. De nombreux avantages pour la santé ont été attribués à l'encre de céphalopode en tant que médecine traditionnelle, tant dans la culture occidentale (Grèce et Rome anciennes) que dans la culture orientale (Chine). L'encre de seiche est utilisée en médecine traditionnelle chinoise répertoriée dans le livre *Compendium of Materia Medica* compilé par Shizhen Li. L'encre a été aussi utilisée pour traiter les douleurs cardiaques et [51] l'hémostase gynécologique [35, 51]

Sur la base des nombreuses découvertes des deux dernières décennies, l'encre noire s'est avérée utile et est une sorte de substance marine bioactive multifonctionnelle en tant qu'antioxydant, anti-inflammatoire, anti-ulcérogène, antirétroviral, anti-hypertenseur, antimicrobien et anti-rayonnement et avoir des propriétés anticancéreuses, ainsi qu'hématopoïétiques, procoagulantes. Ces propriétés rendent l'encre de céphalopode attrayante. Plus récemment, il a été utilisé pour tenter de développer de nouveaux médicaments, à travers la recherche de nouveaux composés naturels ayant des effets bénéfiques sur la santé. La section suivante passe en revue certains de ces effets.

### III.7.1 Activité antibactérienne

L'encre de différentes espèces de céphalopodes a été utilisée pour étudier les propriétés antimicrobiennes de l'encre [57]. Dans la plupart des études, différents types d'échantillons d'encre ont montré des activités antimicrobiennes proéminentes contre la plupart des bactéries pathogènes qui ont fait de l'encre de céphalopode un très bon agent antimicrobien [50].

Nirmale et al. (2002) Ont montré que l'encre du calamar lyophilisée et précipitée du a de bons effets antibactériens contre les bactéries gram-négatives : *Salmonella spp.*, *Escherichia coli*, *Vibrio cholerae*, *V. parahaemolyticus* et *Pseudomonas spp* et un effet plus faible contre les bactéries gram-positive : *Staphylococcus spp* et *Micrococcus spp*. [58]

L'encre de la seiche de pharaon, *Sepia pharaonic*, a des effets antibactériens contre les agents pathogènes humains tels que *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus epidermidis*, *K. pneumonia* et *E. coli*. [59]

Kumar et al. (2018). Ont signalé que les protéines extraites de l'encre de seiche (*Sepia esculenta*) ont une efficacité antibactérienne contre les souches pathogènes gram-positives (*Enterococcus faecalis*) et gram-négatives (*Pseudomonas aeruginosa* et *Proteus vulgaris*) et un effet antifongique contre *Candida albicans*. [60]

Diaz et Thilaga. (2016) a révélé que les extraits bruts d'encre de calmar (*L. duvauceli*) et de seiche (*Sepia pharaonis*) ont des effets antibactériens sur huit souches bactériennes différentes (*S. aureus*, *B. subtilis*, *P. aeruginosa*, *A. hydrophila*, *S. pyogenes*, *V. fischeri*, *K. pneumonia*, *E. coli*, *C. albicans*). [6]

### III.7.2 Activité anticancéreuse

L'encre céphalopode a un potentiel en tant qu'agent anticancéreux basée sur des études *in vitro* de divers types cellulaires et lignées cellulaires [61, 62, 4]. L'effet est souvent dû à l'induction de l'apoptose et est souvent associé à différents produits chimiques présents dans l'encre.

soliman et al. (2016) ont signalé que l'extrait d'encre de seiche (*Sepia officinalis*) est efficace pour inhiber la croissance tumorale dans les modèles de tumeurs ascitiques d'Ehrlich par une réduction de volume de la tumeur de l'ascite, le nombre de cellules tumorales viables et par une augmentation de la durée de vie de près de 46,15 % des souris. [63]

Russo *et al* (2003). Ont trouvé que la sépia tyrosinase purifiée induisait une augmentation significative de l'activité de la caspase 3 dans les cellules PC12, conduisant finalement à un processus apoptotique irréversible. [61]

L'activité anti-tumorale de peptidoglycane isolé à partir d'encre de calmar s'est révélée avoir un taux de guérison de 64 % pour la tumeur à la méthamphétamine A. Le manque de cytotoxicité de l'encre contre les cellules tumorales semble probable que cette activité est due à l'amélioration de l'immunité cellulaire. [64]

### **III.7.3 Effets hématopoïétiques**

L'extrait d'encre de seiche a des effets protecteurs sur les lésions hématopoïétiques induites par la chimiothérapie, la substance marine à faible dose a permis de corriger de manière significative les altérations induites par la chimiothérapie après affection de profil sanguin périphérique, comme les érythrocytes, les leucocytes et les taux d'hémoglobine. Il a été prouvé que l'encre de calmar pouvait induire de nombreuses cytokines, comme l'IL-4 et stimule la prolifération et la différenciation des cellules souches hématopoïétiques et de nombreux types de cellules progénitrices, et augmente le nombre de granulocytes et de monocytes dans le sang ainsi que de macrophages dans les tissus. [8]

Lei *et al.* (2007) ont montré que l'encre de seiche pouvait protéger contre les lésions hématopoïétiques induites par les radiations Le mécanisme pourrait être que l'encre de seiche affaiblit la lésion les cellules hématopoïétiques par la régulation de la fonction immunologique. [65]

### **III.7.4 Actions antihypertensives**

Une enzyme de conversion de l'angiotensine purifiée à partir d'encre de calmar provoque une dilatation des vaisseaux sanguins, entraînant une baisse de la pression artérielle. Cela représente un traitement potentiel de l'hypertension. La bio-activité peut être attribuée à un dérivé peptidique de ~ 294 Da. [50]

### III.7.5 Activité antirétrovirale

L'encre de *Loligo duvauceli* et *Sepiella inermis* ont été testés par J Rajaganapath (2000) et al pour montrer activité anti-rétrovirale d'où les extraits aqueux d'encre de quatre céphalopodes ont montré une forte inhibition du MMLV RT : un virus de la leucémie murine. [66]

### III.7.6 Activité anti-oxydante

L'encre de céphalopode a une activité anti-oxydante. L'activité réside à la fois dans les fractions d'encre avec mélanine [67, 80], et sans mélanine [68, 69].

Vate et Benjakul. (2013) ont étudié l'activité antioxydante de l'encre de calamar (*Loligo formosana*) après l'élimination de la mélanine, nommée IFM. Les IFM avec une stabilité thermique élevée possédait des activités de balayage radical et de chélation métaux pro-oxydants. [68]

De plus, les mélanines absorbent également les ions métalliques cationiques tels que le fer et le cuivre in vivo qui peuvent affecter de façon spectaculaire l'état redox du polymère en favorisant la production du HO• hautement réactif [80].

Des études de fond ont montré que la mélanine de l'encre de calmar, comme le superoxyde dismutase, peut catalyser  $O_2\bullet$  à  $H_2O_2$ , et ainsi éviter la réaction en chaîne des radicaux libres déclenchée par  $O_2\bullet$ . [67, 70]

L'encre de calmar a augmenté l'activité de la SOD et diminué les concentrations de malondialdéhyde (MDA) dans les sérums de poulet à chair en croissance de façon proportionnelle à la dose. Par conséquent, l'encre de calmar a amélioré la capacité antioxydante des poulets. [71]

La taurine est un acide aminé soufré dont on a déjà constaté qu'il présentait un potentiel antioxydant. [69]



### III.7.7 Activité anti-inflammatoire

Mimura *et al.* (1987) ont examiné l'activité anti-inflammatoire de mélanoprotéine nommée Fr.SM II de faible poids moléculaire obtenue à partir de calmar *Ommastrephes bartrami* et s'est révélée avoir une activité inhibitrice puissante contre l'œdème de patte de rat induit par la carragénine. [72]

### III.7.8 Actions anti-ulcérogènes

Une mélanoprotéine d'encre de calmar de faible poids moléculaire composée de pigment de mélanine à 90 %, 5,8 % de protéines et 0,8 % de glucides a montré un fort effet inhibiteur sur la sécrétion gastrique chez les rats ainsi elle est considéré efficace pour prévenir à la fois la formation d'ulcère chez les rats ligatures au pylore et l'ulcère induit par l'aspirine par une réduction significative de l'indice d'ulcère chez les rats ligatures au pyrole et a également présenté un effet suppressif sur l'ulcère induit par l'aspirine. [73]

Une mélanoprotéine d'encre de poulpe composée de pigment de mélanine à 79 %, 17,5 % de protéines et 1,7 % de glucides s'est avérée inhibent la sécrétion chez les rats et empêche la formation d'ulcère dans les pylores rats ligaturés et ulcère induit par l'aspirine [74], de même manière que celle de calmar [73]

MIMURA *et al.* (1985). Ont constaté l'activité anti ulcérogène de cette mélanoprotéine est basée non seulement sur l'inhibition de sécrétion du suc gastrique mais aussi sur l'augmentation des glycoprotéines gastrique qui peuvent être impliquées dans la capacité défensive gastrique. [75]

### III.7.9 Effet antianémiques

Wang *et al.* (2014) ont mené une étude afin d'analyser les effets de l'encre de calamar mélanine-Fe (SM-Fe) sur l'anémie ferriprive chez le rat. L'étude suggère que le SM-Fe est un supplément de fer efficace, en améliorant le ferritine sérique et l'érythropoïétine et la biodisponibilité du fer. En comparant avec les groupes FeCl<sub>3</sub> et FeSO<sub>4</sub>, la biodisponibilité du fer et moins d'effets secondaires ont été observés dans le groupe SM-Fe. Cette étude indique que le SM-Fe est une source efficace de supplément de fer et pourrait être exploité comme nouveau fortifiant de fer. [76]

### **III.7.10 Activités anticoagulantes et procoagulantes**

La médecine chinoise ancienne utilisait l'encre sépia comme coagulant pour l'hémorragie interne, en particulier comme coagulant pour la gynécologie [90], L'Institut d'océanologie de l'Académie chinoise des sciences (Qingdao, Chine) avait prouvé qu'il y avait une efficacité hémostatique récente évidente pour 400 cas de femmes, des patientes présentant des saignements utérins dysfonctionnels dans des essais cliniques qui prenaient les capsules d'encre sépia, avec un taux effectif de 82,6 % à 89,6% [50]. La médecine moderne a noté la propriété coagulante de l'encre [91, 92].

En revanche, un article a montré une activité anticoagulante du polysaccharide sulfaté chimiquement. Lue et al (2014) ont montré que le groupe sulfaté dans les polysaccharides à une fonction importante en ce qui concerne l'activité anticoagulante ; la sulfatation peut favoriser l'anticoagulation d'un polysaccharide du groupe non sulfaté, et le degré de sulfatation est positivement corrélé à l'anticoagulation. [77]

### **III.8 Toxicité de l'encre**

Pour l'étude de toxicité aiguë, Fahmy, R. (2013) ont traité des souris albinos suisses pesant de 18 à 26 avec (2000 mg/kg) de l'extrait d'encre de seiche par voie intrapéritonéale. Aucune des souris n'est décédée ou n'a montré de signe de toxicité notée pendant la période d'observation. Donc la DL50 chez la souris était donc supérieure à 2000 mg/kg i.p. [4]

# **Chapitre II**

## **Matériels et Méthodes**

## I.1 Matériel expérimental

### I.1.1 Encre de seiche (*Sepia officinalis*)

Dans ce présent travail, on s'est intéressé à l'évaluation de l'effet anti-inflammatoire de l'encre de seiche (*Sepia officinalis*) sur un modèle animal.

### I.1.2 Les animaux et les conditions d'élevage

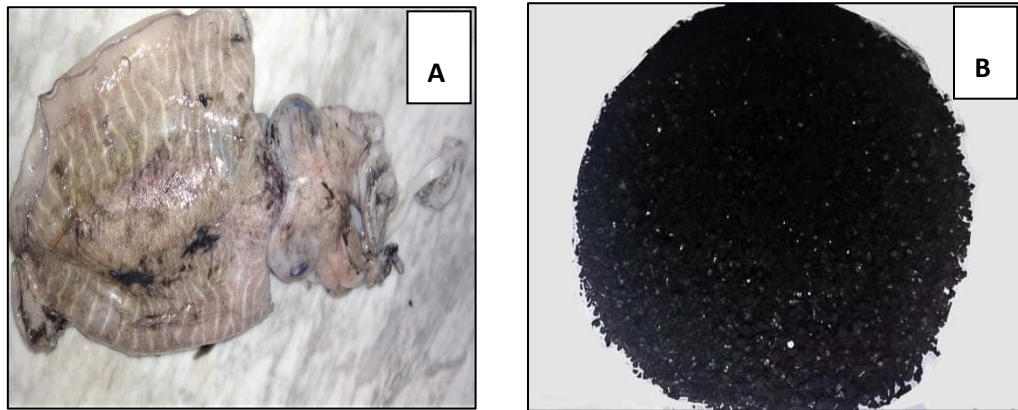
Des souris femelles de type Albinos NMRI (Naval Medical Research Institute) de 30 à 37 g de poids corporel, une moyenne d'âge de 5 semaine et un effectif de 40 souris provenant de l'animalerie de centre de recherche et développement Saidal. Afin d'appliquer les protocoles expérimentaux proposés, les souris ont été élevées dans des cages en polystyrène dans des conditions standard de température ( $22 \pm 1$  ° C), d'humidité relative ( $55 \pm 10\%$ ) et de 12 h / 12 h de cycle lumière / obscurité, et nourries avec un régime alimentaire standard en granulés et de l'eau *ad libitum*.

## I.2 Méthodes

### I.2.1 Prélèvement et préparation de l'échantillon

Les glandes d'encre des seiches fraîches (*Sepia officinalis*) (**figure 13.2A**) ont été récupérées chez un poissonnier puis mises dans une glacière et transférées au laboratoire. Les sacs d'encre ont été rincés à l'eau distillé puis congelés à  $-10^{\circ}\text{C}$  pendant 24h.

Après congélation, les sacs ont été vidés et un produit cristallin a été obtenu qui ensuite été étalé et séché à température ambiante pendant 48 heures afin d'évacuer complètement l'humidité de l'échantillon à une faible température pour préserver la composition et la structure natives de l'encre (**figure 13.2B**). Après séchage, le produit cristallin a été broyé et emballé dans un flacon propre en verre fumé. L'échantillon a été entreposé à  $4^{\circ}\text{C}$  avant que les analyses ne soient effectuées.



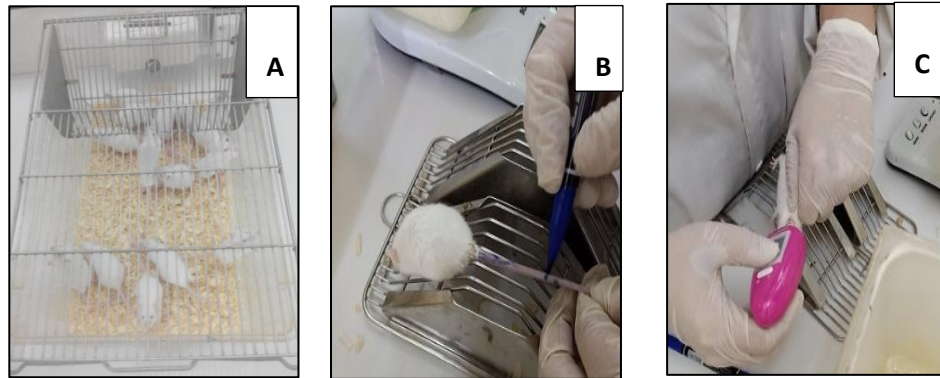
**Figure 13.2 :** (A) Seiche (*Sépia. officinalis*) ; (B) poudre de l'encre de seiche (*Sépia. Officinalis*).

### I.2.1.1 Mesure du pH

Le pH de l'échantillon d'encre a été déterminé à l'aide d'un pH-mètre (HI 2210 de HANNA instruments). Environ 4,5 g de poudre d'encre a été mélangé avec 60 ml d'eau distillé. La valeur de pH trouvée est 7,24 (légèrement alcaline), ce résultat correspond au résultat trouvé par Rbeta et al. (2018) (la place de cette phrase est dans la partie résultats)

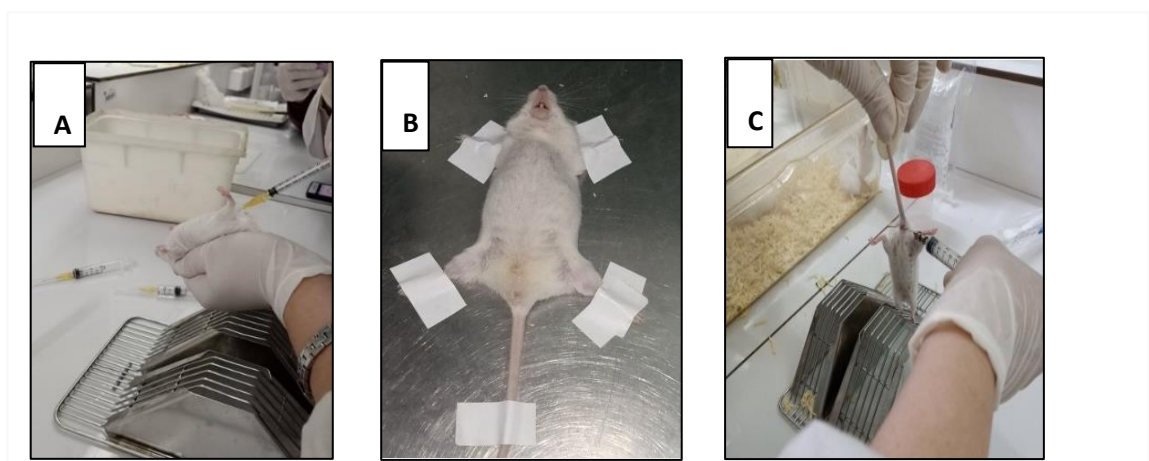
### I.2.2 Induction de la colite expérimentale par l'acide acétique chez les souris

Afin d'évaluer l'effet anti-inflammatoire de l'extrait brut de l'encre de seiche (*S. Officinalis*) sur la colite ulcéreuse, l'acide acétique à 5% a été injecté par voie rectale pour l'induction de la rectocolite. La veille de l'expérimentation, 4 lots de 10 souris ont été constitués et marqués : (lot témoin normal, lot de référence, lot acide acétique contrôle, lot essai), identifiés et mise à jeun pendant 16h après avoir mesurer leurs poids et leurs température initiale, comme le montre la (**figure 14.2**).



**Figure 14.2** : Les étapes préliminaires de l'expérimentation : (A) Constitution des lots ; (B) Identification des souris ; (C) Prise de la température.

La colite a été induite par l'acide acétique, le protocole décrit par Rohit Gupta et al, (2015) [79], avec de légères modifications, les souris ont été légèrement anesthésiées avec d'Acépromazine par voie intra-péritonéale (**Figure 15.2A**) et une sonde intra-rectale lubrifiée a ensuite été introduite soigneusement à 2 ou 3 cm dans le colon via l'anus après avoir fixé les souris en position trendelenburg (**Figure 15.2B**). 150  $\mu$ l de la solution d'acide acétique à 5% (V/V, dans le sérum salé à 0.9%) a été instillée dans la lumière du colon. Les animaux sont ensuite maintenus dans une position de tête en bas pendant 30 s pour limiter l'expulsion, pour permettre une distribution uniforme de la solution (**Figure 15.2C**). Chez les animaux témoins normaux les souris ont reçu seulement du sérum salé à 0.9% en utilisant la même méthode.



**Figure 15.2** : les étapes de l'induction de la colite. (A) Sédation ; (B) Injection de l'acide acétique ; (C) Position tête en bas

### I.2.3 Traitement des animaux

Deux heures après induction de la colite à l'acide acétique les animaux ont reçu le traitement par gavage (**Figure 16.2**) quotidiennement une fois par jour pendant 7 jours

- Lot témoin (T) : les souris de ce lot ont reçu par gavage 0,5 ml du sérum salé à 0.9% sans induction de la colite.
- Lot acide acétique contrôle (AAC) : les souris ont reçu du sérum salé à 0.9%.
- Lot essai : les souris ont reçu 0,5 ml de solution d'extrait brut de l'encre de seiche 0,75 mg/ml
- Lot référence : les souris ont reçu 0,5 ml de la solution préparée du médicament de référence : sulfasalazine 100 mg/kg.



**Figure 16.2** : Administration par gavage

### I.2.4 Observations générales et score clinique

La mesure du poids corporel et la température des souris, la consistance des selles (Dure, molle, diarrhée, diarrhée aqueuse, diarrhée muqueuse, diarrhée hémorragique, muco hémorragique...), et les saignements (Epistaxis, rectorragie, hémorragie générale, otorragie, érythème rectale, irritation), le comportement, état général de l'animal et douleur pour chaque lot ont été surveillée quotidiennement afin d'évaluer l'effet de l'extrait d'encre de seiche sur la maladie en comparant avec les autres lot : lot de référence, lot acide acétique. Le score de chaque paramètre a été déterminé comme suit :

**a. Score de la variation de la perte de poids corporel :**

Le score de la variation de perte de poids corporel est explicité dans le **tableau 2.2**

**Tableau 2.2 :** Score de la variation de la perte de poids corporel

Score	Variation de la perte de poids corporel
0	Aucune
1	1-5%
2	5-10%
3	10-20%
4	> 20%

Le calcul de pourcentage de perte du poids corporel (PPC%) se fait selon la formule suivante :

$$PPC\% = [(P_{j0} - P_{jx}) / P_{j0}] \times 100$$

- $P_{j0}$  : poids initial de la souris (au jour 0)
- $P_{jx}$  : poids de la souris à jour x de traitement

**b. Pourcentage de viabilité**

Le nombre de souris de chaque lot a été comptabilisé chaque jour en calculant le pourcentage de viabilité (V%) selon la formule suivante :

$$V\% = (N_{jx} / N_{j0}) \times 100$$

- $N_{jx}$  : nombre de souris à x jour de traitement (jour x)
- $N_{j0}$  : nombre initial de souris (au jour 0).

**c. Score de la consistance des selles**

Le score de la consistance des selles est présenté dans le **tableau 3.2**



**Tableau 3.2** : Score de la consistance des selles

Score	Consistance des selles
0	Selles normales ou dures
1-2	Selles molles
3-4	Diarrhée

**d. Score des saignements**

Le score des saignements est présenté dans le **tableau 4.2**

**Tableau 4.2** : Score des saignements

Score	Score des saignements
0	Pas de saignement
1-2	Saignement léger
3-4	Saignement important

**e. Score de l'état général**

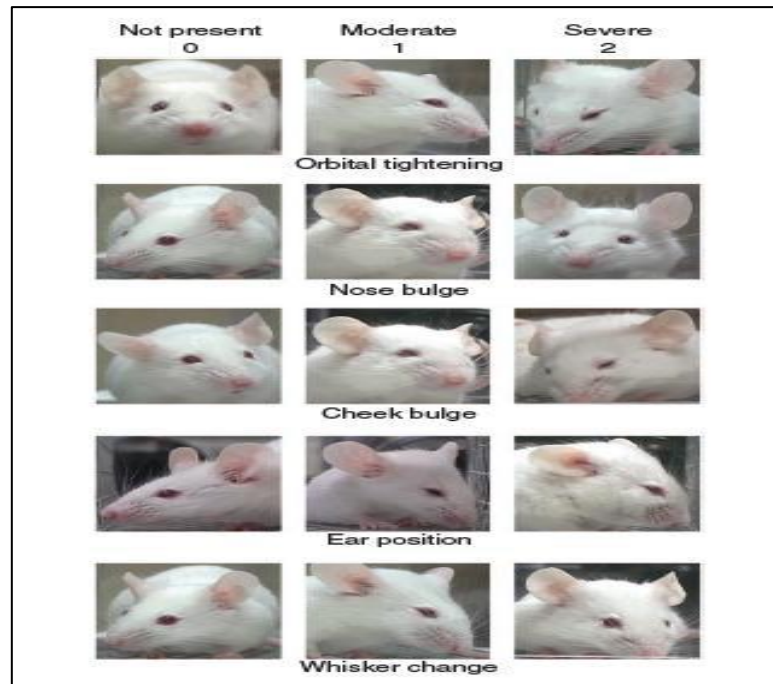
Le score de l'état générale des souris est déterminé selon l'échelle de Lichtiger comme indique dans le **Tableau 5.2**

**Tableau 5.2** Score de l'état général selon l'échelle de Lichtiger

Score	Etat général
0	Parfait
1	Très bon
2	Bon
3	Moyen
4	Mauvais
5	Très mauvais

## f. Score des douleurs

L'échelle de la douleur chez les souris est basée sur cinq expressions faciales comme indiquée dans la **Figure 17.2**. L'échelle attribuée est un score de 0 à 2 pour chaque critère retenu (**Tableau 6.2**)



**Figure 17.2:** Présentation des cinq expressions faciales retenues pour l'élaboration d'une échelle de douleur chez la souris

**Tableau 6.2 :** Score des douleurs

Score	Douleur
0	Absence d'expression visible
1	Expression caractérisant une douleur modérée
2	Expression caractérisant une douleur sévère

### g. L'indice d'activité de la maladie

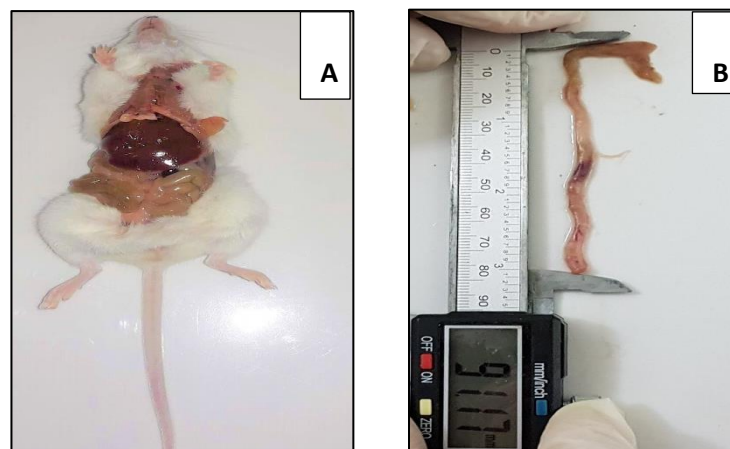
L'indice d'activité de la maladie (IAM) a été calculé comme la somme des trois scores précédents : la perte de poids, la consistance des selles et le saignement. Le score de l'indice de l'activité de la maladie a été déterminé comme suit :

**Tableau 7.2** : Score de l'indice d'activité de la maladie

Score	Indice d'activité de la maladie
0-2	Absence de la pathologie
2-3	Faible installation de la pathologie
4-5	Installation de la pathologie

#### I.2.5 Sacrifice des animaux

Après 7 jours de traitement les souris ont été sacrifiées par dislocation cervicale puis elles ont été disséquées (**Figure 18.2A**). Le côlon a été excisé depuis la jonction Iléo-Caecale jusqu'au rectum proximal, débarrassés des adhérent et nettoyés avec de l'eau physiologique, sa longueur a été mesurée entre la jonction Iléo-Caecale et le rectum proximale à l'aide d'un pied à coulisse digital (**Figure 18.2B**), ainsi que son poids. Les colons ont été ouverts longitudinalement et l'intensité des dommages coliques visibles ont été macroscopiquement évalués à l'aide d'une loupe. A la fin de l'étude une partie du colon a été récupéré et plongé dans un fixateur (formol à 10%) en vue de l'analyse histologique.



**Figure 18.2** : (A) Dissection ; (B) mesure de longueur

### I.2.6 Score macroscopique

L'intensité des dommages coliques visibles ont été macroscopiquement évalués (tel que : la cotation des ulcères, degré des érosions) afin de déterminer le score de dommage relatif à chaque souris comme le montre le **tableau 6.2** :

**Tableau 7.2** : Index de score macroscopique.

Score	Domage macroscopique
0	Aucun changement macroscopique
1 et 2	Érythème muqueux, érosion et ulcération légère
3 et 4	Ulcération grave, érosions sévères, œdème

### I.2.7. Analyse statistique

Les résultats de l'ensemble des tests effectués sont exprimés en moyenne  $\pm$  SEM (erreur standard de la moyenne) . L'analyse statistique a été réalisée avec le logiciel Graph Pad Prism 8, les différences ont été considérés comme significatives à  $*p < 0,05$ , hautement significatives à  $**p < 0,01$ , très hautement significatives à  $***p < 0,001$ .

# **Chapitre III**

## **Résultats et Discussion**

## RESULTATS ET DISCUSSION

La présente étude consiste à mettre en exergue l'activité anti-inflammatoire de l'extrait brut de l'encre de seiche (*Sepia officinalis*) pour étudier ses effets protecteurs possibles dans le modèle expérimental de la colite induite par l'acide acétique chez les souris, en comparant à l'action de la Sulfasalazine, un médicament de référence.

Les propriétés pharmacologiques rapportées sur l'encre des céphalopodes dans la littérature scientifique voir un potentiel anti-inflammatoire et antioxydant et qui révèlent être nécessaires dans le traitement de la RCH a conduit notre choix dans l'évaluation de l'effet de l'encre de seiche (*Sepia officinalis*) sur la colite ulcéreuse. Afin de répondre à notre hypothèse, deux paramètres ont été examinés à savoir observations générale et l'évaluation clinique, l'analyse macroscopique par la méthode de score.

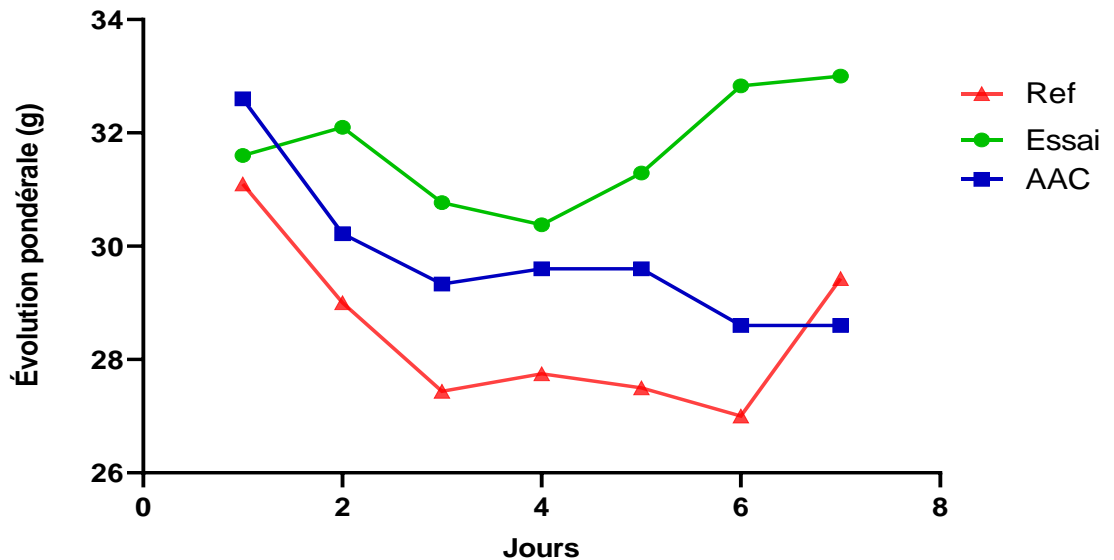
### I. Observations générales et score clinique

Les souris des groupes traités à l'acide acétique ont développé une rectocolite hémorragique, et les signes typiques : diarrhée et chez certaines souris une diarrhée sanglante, une diminution de la mobilité et de la consommation de nourriture, la mauvaise qualité du pelage, perte du poids corporel, un saignement à partir de l'anus (rectorragie), taux de mortalité élevé ont été observés. Cependant ces signes physiopathologiques ne sont pas révélés chez le groupe témoin qui présente un aspect physiologique sain. Ceci indique l'effet ulcéreux de l'agent administré confirmé par Najafi et al. (2016) [80]. Et qui a mentionnée l'existence de nombreuses similitudes entre la RCH induite par l'agent ulcérogène avec la RCH humaine, y compris la diarrhée, la rectorragie, les excréments sanguins et les ulcères du côlon.

#### I.1. Evolution pondérale

La rectocolite hémorragique comme un type de maladie inflammatoire chronique de l'intestin est associée à une perte accrue de poids [81]. Dans cette recherche, une chute de poids a été observée dans tous les lots ayant reçu l'acide acétique par rapport au groupe contrôle (Témoin) de la RCH. Une diminution de la consommation de la nourriture a été observée cela est due à la perte d'appétit ce qui justifie la perte de poids chez les souris.

Après une phase de perte de poids (J2-J4) chez les souris traitées par l'extrait brut d'encre de seiche (*sepia officinalis*), un gain de poids a été observé après le 4 -ème jours du traitement par l'encre.

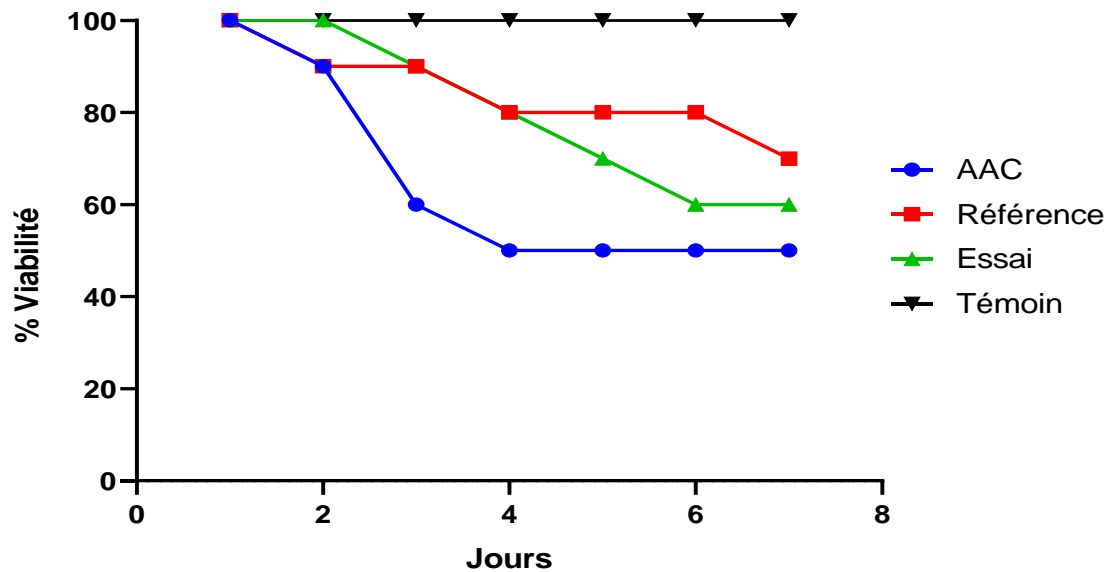


**Figure 19.3 :** Effets de l'extrait d'encre de seiche (*sepia officinalis*) et de la sulfasalazine (100 mg/kg) sur l'évolution pondérale des souris avec colite induite par l'acide acétique. Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  SEM.

D'après l'analyse statistique une différence significative ( $P < 0,05$ ) a été enregistrée entre l'évolution pondérale de lot acide acétique avec ( $29,79 \pm 0,5163$ ) et le lot référence ( $28,46 \pm 0,552$ ), alors que y a aucune différence significative ( $P > 0,05$ ) entre le lot acide acétique et lot essai ( $31,71 \pm 0,3752$ ).

## I.2. Taux de viabilité

Le traitement par l'extrait brut de l'encre de seiche (*sepia officinalis*) a augmenté le taux de viabilité des souris par rapport au groupe colite ulcéreuse et aucune différence significative n'a été enregistré en comparant le taux de survie des souris de lot essai par rapport au lot de référence (**Figure 20.3**). Par contre, aucune mortalité n'a été observée dans le groupe normal contrôle.



**Figure 20.3** : Effets de l'extrait brut de l'encre de seiche (*sépia officinalis*) et de la sulfasalazine sur le taux de survie des souris malades avec colite induite par l'acide acétique, par rapport aux groupes témoins et acide acétique contrôle (AAC).

### I.3. Consistance des selles

Après l'administration de l'acide acétique nous avons remarqué une modification de la consistance des selles allant des selles normales vers une diarrhée chez tous les lots ayant reçu l'acide acétique, cependant aucun des changements décrits ont été observés dans le groupe normal témoin.

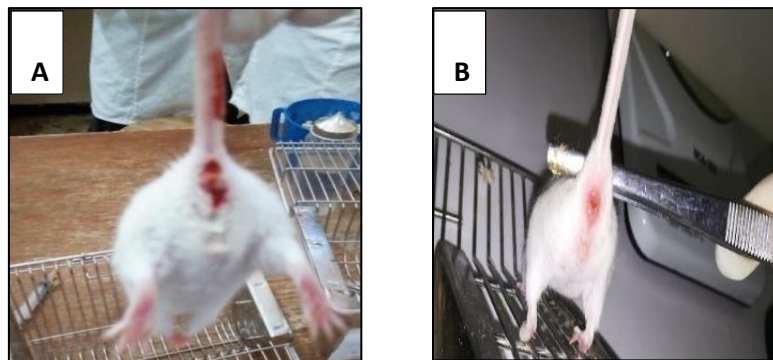
- a. **Lot acide acétique** : les souris de ce lot présentent une augmentation fréquente de la diarrhée avec du sang et du mucus durant toute la durée de l'expérimentation. Cela est dû aux effets dommageables directs de l'acide acétique sur la paroi intestinale ainsi qu'aux altérations de la fonction épithéliale par les produits libérés par les mastocytes activés. [82]
- b. **Lot référence** : des épisodes de diarrhée ont été observés parfois avec du mucus et/ou avec du sang dans la phase précoce (J2-J3), cependant chez certaines souris ses observations peuvent aller jusqu'au 5<sup>e</sup> jour de traitement. Dans la phase ultérieure (J4-J7) une amélioration de la consistance des selles a été remarquée, cela est dû à la restauration des fonctions épithéliales. [82]



- c. **Lot essai** : une diarrhée parfois avec du mucus et/ou avec du sang a été observé chez les souris du J2-J3 et qui peu allé jusqu'au au 4 -ème jour. De J4-J7 les selles à cette phase possèdent un aspect mou sans mucus sang. Cela pourrait être dû à la restauration des fonctions épithéliales.

#### I.4. Saignement

Les souris recevant l'acide acétique ont montré, en plus de la diarrhée un saignement à partir de l'anus (rectorragie) ceci est dû à la vasodilatation des vaisseaux sanguins sous l'effet de l'acide acétique induit à une augmentation du débit sanguin provoquant un saignement à travers l'anus, un érythème (**Figure 21.3**) et qui n'ont pas été disparu durant toute la période de l'expérimentation pour les souris du lot de acide acétique contrairement aux souris du lot de référence et celle de lot essai qui ont montré une amélioration et une disparition du l'érythème et la rectorragie observé dans la phase précoce J2-J4 et qui peut étendre jusqu'au 5 -ème.

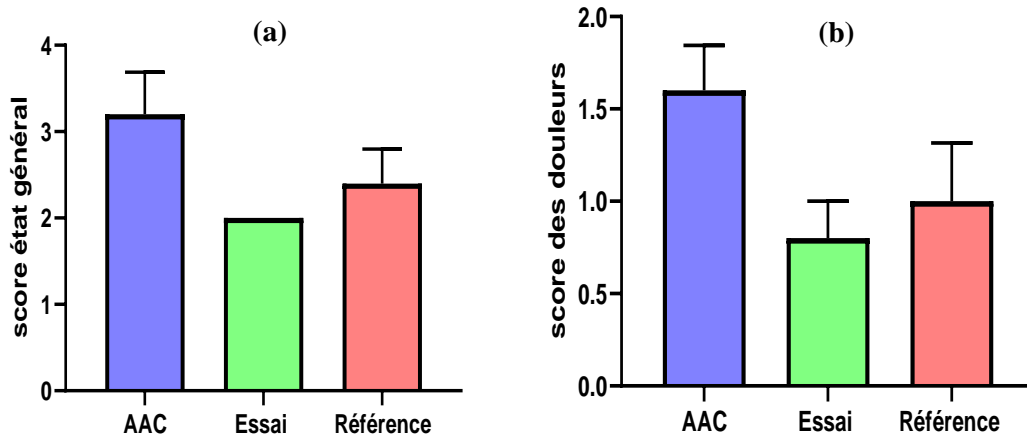


**Figure 21.3** : (A) Rectorragie ; (B) Erythème.

#### I.5. Signe clinique et état général

Après induction de la colite les signes cliniques tel que les douleurs abdominales ou épreintes, pelage terne avec pilo-érection et des trémulations, de plus certaines expressions faciales ont été associés à la douleur (mentionner dans la section I.2.3) ont été observé dans tous les lots ayant reçu l'acide acétique. Cependant chez les souris traitées par l'extrait brut d'encre de seiche (*sepia officinalis*) et les souris traitées par le sulfasalazine ont montré une amélioration dans l'état général et une diminution des douleurs par rapport aux souris du lot acide acétique d'après la (**Figure 22.3**) le traitement par l'extrait d'encre est plus efficace pour

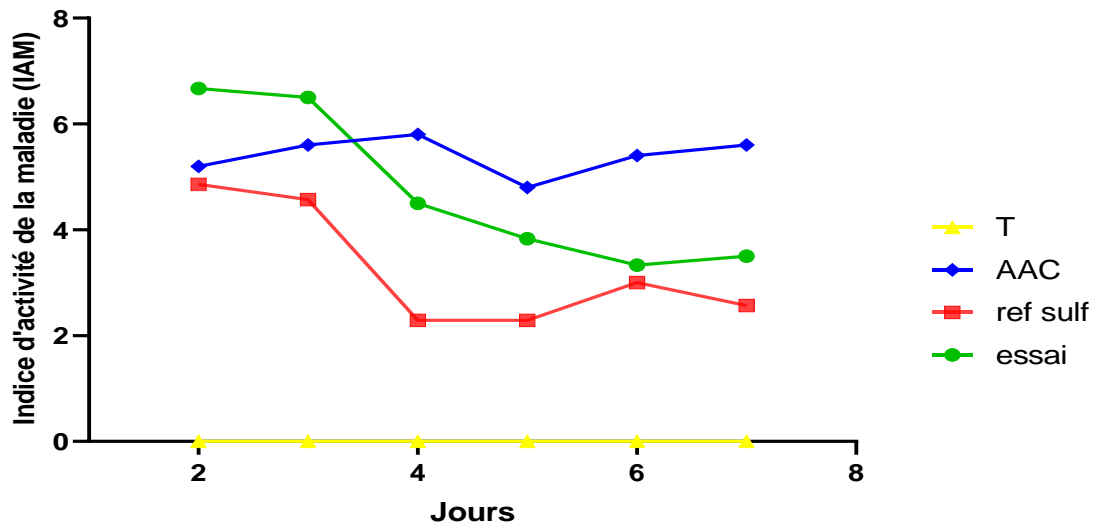
diminuer les douleurs et d'améliorer l'état général des souris par rapport au traitement par le sulfasalazine.



**Figure 22.3:** Effets de l'extrait brut de l'encre de seiche (*sépia officinalis*) et de la sulfasalazine sur le score de l'état général (a) et les douleurs (b) chez les souris malades avec colite induite par l'acide acétique, par rapport au groupe acide acétique contrôlé (AAC).

## I.6. Indice d'activité de la maladie

Indice d'activité de la maladie est un paramètre clinique qui reflète la gravité de la perte du poids corporel, les saignements et de la consistance des selles, d'après les résultats la maladie a été installée dans tous les lots recevant l'acide acétique ce qui plaide en faveur le bon choix de l'agent ulcérogène. Dans le lot traité par l'extrait brut de l'encre de seiche et le lot traité par médicament de référence sulfasalazine ont montré une diminution de la gravité de la maladie, en comparant entre les différents lots le IAM des souris du lot référence présente un score plus faible que ceux du lot essai (**figure 23.3**). Cependant une amélioration a été remarquée dans lot essai par rapport à celui d'acide acétique, les symptômes étaient moins sévères au bout du 7-ème jour, ainsi le IAM est faible ce qui explique l'amélioration de la consistance des selles et l'élimination de la diarrhée, la réduction des saignements et l'amélioration dans le poids corporel après une phase de rechute. Les substances présentes dans l'extrait d'encre jouent un rôle protecteur vis-à-vis de l'inflammation colique



**Figure 23.3** Effets de l'extrait d'encre de seiche et de la sulfasalazine sur l'indice d'activité de la maladie (IAM) des souris avec colite induite par l'acide acétique. Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  SEM.

## II. Score macroscopique

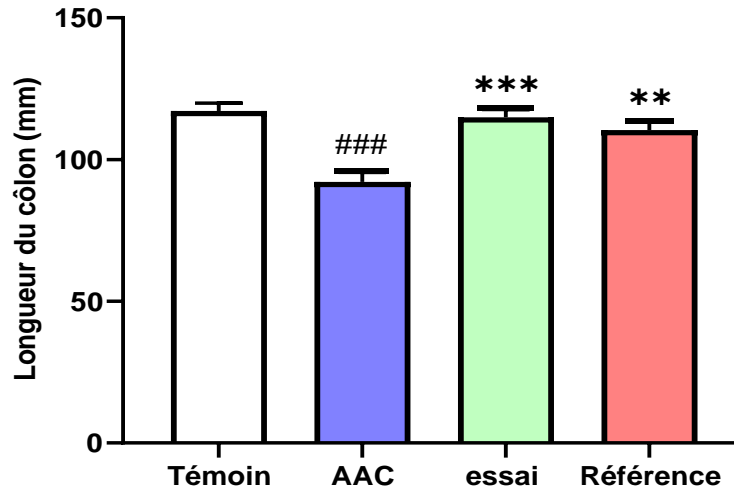
L'augmentation du poids du colon après l'instillation intrarectale d'acide acétique indique la présence d'un œdème et d'une inflammation. Cette conclusion a été mentionnée plusieurs auteurs qui ont induit la RCH par l'acide acétique [96, 97].

Le rapport poids/longueur du côlon est considéré comme un indice de l'inflammation et de l'œdème [83]. Selon l'enquête réalisée par Guazelli et al. (2013), L'administration intracolique d'acide acétique induit une augmentation significative de l'œdème du côlon par l'augmentation du rapport poids/ longueur. [84]

Plusieurs rapports suggèrent que l'instillation intrarectale d'acide acétique a causé une altération de la macroscopie colique caractérisée par des changements dans la longueur du côlon dus à une nécrose muqueuse et une inflammation qui s'étend dans la lamina propria, la sous-muqueuse ou les couches musculaires externes. [83]

Conformément aux conclusions ci-dessus, la présente enquête a démontré que l'instillation intrarectale d'acide acétique provoquait des inflammations œdémateuses macroscopiques très graves dans le côlon et un raccourcissement du côlon dus à une nécrose

(figure 24.3). Tandis que de tel changement a été amélioré par le traitement avec l'extrait de l'encre de seiche et avec sulfasalazine



**Figure 24.3** Effets du traitement par l'extrait brut de l'encre et de la sulfasalazine sur la longueur du côlon des souris avec colite induite par l'acide acétique, par rapport aux groupes témoins normal et acide acétique contrôle (AAC).

D'après les analyse statistique une différence très hautement significative ( $p < 0.001$ ) a été enregistrés entre la longueur du côlon des souris de lot acide acétique avec ( $92,14 \pm 3,37$ ) et du côlon des souris lot témoin avec ( $117,1 \pm 2,80$ ). De même une différence très hautement significative ( $p < 0.001$ ) a été enregistré entre la longueur du côlon des souris du lot essai avec ( $114,9 \pm 2,74$ ) et la longueur du côlon des souris lot acide acétique.

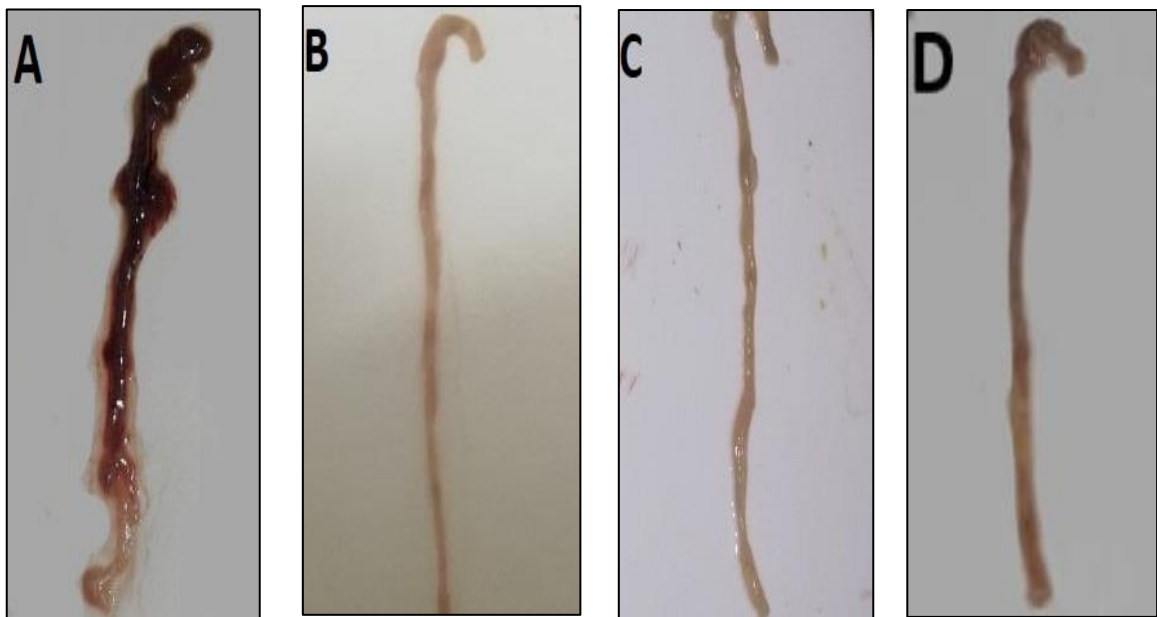
Cependant une différence hautement significative ( $p < 0.01$ ) a été enregistré entre la longueur du côlon des souris du lot acide acétique et celle du lot de référence avec ( $110,4 \pm 2,79$ ), de la même manière aucune différence significative ( $P > 0,05$ ) n'a été enregistrés entre la longueur du côlon des souris de lot essai et du lot de référence, indiquant l'effet curatif de l'extrait brut de l'encre de seiche (*sépia officinalis*) sur la colite ulcéreuse.

L'action ulcéreuse de l'acide acétique réside sur l'induction des dommages sévères au niveau de la barrière épithéliale, Il a été prévu que la forme protonée de l'acide libère des protons dans l'espace intracellulaire, ce qui peut provoquer une acidification intracellulaire massive entraînant d'immenses dommages épithéliaux [85]. De même L'administration intrarectale d'une solution diluée d'acide acétique provoque une inflammation, il a été montré

que l'inflammation du côlon est une réponse immunitaire locale intense caractérisée par une augmentation d'infiltration des neutrophiles dans le tissu intestinal, l'œdème, l'ulcération et la nécrose [86].

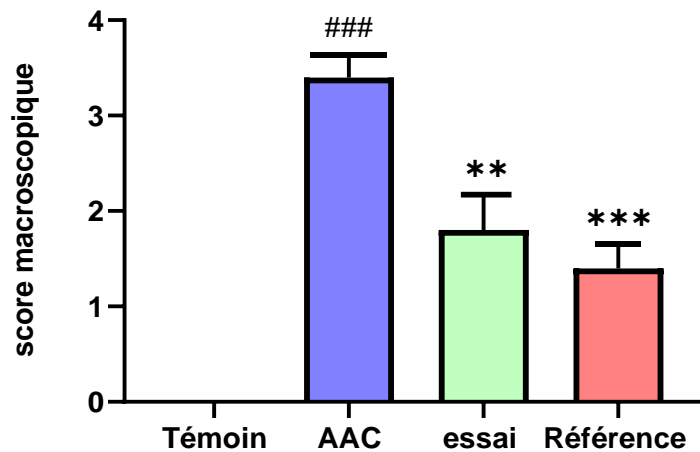
Le score des dommages macroscopiques était parmi les principaux paramètres pour évaluer le degré d'inflammation du côlon dans la maladie inflammatoire de l'intestin. [87]

L'activité macroscopique de la colite induite par l'acide acétique a été observée dans notre étude. L'observation macroscopique des côlons du lot témoin (groupe sain) a montré un aspect phénotypique normal dépourvu d'ulcération de la muqueuse colique vu l'absence de signes inflammatoires (**Figure 25.3B**), tandis que les côlons des souris traitées par l'acide acétique ont montré une inflammation sévère caractérisée par des ulcérations marquées, des œdèmes, une hyperémie, une hémorragie et des érosions (**Figure 25.3A**). En revanche le traitement avec l'extrait brut de l'encre de seiche (*sépia officinalis*) et la sulfasalazine a diminué tous les paramètres décrits ci-dessus dans les côlons.



**Figure 25.3** : Images représentatives des côlons des quatre lots de souris après induction de la colite. (A) lot acide acétique contrôle ; (B) lot témoin normal ; (C) lot essai : acide acétique + extrait d'encre ; (D) lot de référence : acide acétique + sulfasalazine (100mg/kg)

La sévérité de la colite induite par l'acide acétique a été évaluée par l'analyse du score macroscopique, comme le montre la **Figure 26.3**. L'administration de l'extrait brut de l'encre de seiche (*sepia officinalis*) a amélioré le score macroscopique après l'instillation de l'acide acétique de façon significative. Dans le groupe normal contrôle il n'y avait aucun dommage visible.



**Figure 26.3** : Effets l'extrait et de de seiche (*sepia officinalis*) et la sulfasalazine sur le score macroscopique chez les souris avec colite induite par l'acide acétique, Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  SEM. ###  $p < 0.001$  (acide acétique contrôle avec témoin) ; \*\*  $p < 0.01$  et \*\*\*  $p < 0.001$  comparant avec le groupe acide acétique contrôle

D'après les analyse statistique une différence très hautement significative ( $p < 0.001$ ) a été enregistrés entre le score macroscopique de lot acide acétique de contrôle avec ( $3,4 \pm 0,24$ ) et du lot témoin normal avec ( $0,0 \pm 0,0$ ), de même une différence hautement significative ( $p < 0.001$ ) a été enregistré entre lot essai et lot acide acétique.

Cependant une différence très hautement significative ( $p < 0.001$ ) a été enregistré entre le score macroscopique des intestins du lot acide acétique et lot de référence, de la même manière aucune différence significative ( $P > 0,05$ ) n'a été enregistrés entre les scores du lot de référence avec ( $1,4 \pm 0,24$ ) et du lot essai avec ( $1,8 \pm 0,37$ )

L'augmentation considérable de la diarrhée, des saignements rectaux, du score macroscopique tels que : les érosions, les ulcérations, l'œdème. Et la diminution du poids corporel, ainsi que le roussissement de longueur du colon et l'indice de l'activité de la pathologie sont des indicateurs de la sévérité de l'inflammation en cas de colite corrélée avec

les changements pathologiques et histologiques [88]. Dans notre étude, l'instillation de l'acide acétique seul provoque l'élévation significative de ces paramètres. Cependant, le traitement par l'extrait brut de l'encre de seiche (*sepia officinalis*) a conduit à une diminution de : la diarrhée muqueuse et sanglante, saignements, score macroscopique et de l'indice de l'activité de la pathologie de plus il a augmenté la longueur du colon et il a stabilisé la variation de poids corporel après une phase de chute. Ce qui explique ses activités antiinflammatoires et anti-ulcéreuses.

L'administration d'acide acétique intracolique provoque une surproduction de cytokines pro-inflammatoires, y compris l'IL-1b, l'IL6 et le TNF-a dans la muqueuse du côlon ce qui peut également endommager le colon [87, 88]. L'extrait pure de l'encre de seiche de exerce un rôle dans l'atténuation des signes inflammatoires et de la réduction de la sévérité ulcéreuse chez les souris atteintes d'une RCH. Cependant aucun mécanisme d'action de l'encre de seiche sur la RCH n'est illustré dans la bibliographie, on suggère que l'extrait pure de l'encre de seiche au moins partiellement présenter une action anti-inflammatoire en réduisant les niveaux des cytokine pro-inflammatoire, y compris IL-1b, IL-6 et TNF-a dans la RCH.

La couche de mucus est la première ligne de défense physique que rencontrent les molécules externes lorsqu'elles arrivent dans la lumière intestinale, et qui empêche les bactéries d'entrer directement en contact avec les cellules épithéliales [91]. Les principaux éléments constitutifs de la couche de mucus sont des protéines mucines donc l'expression de mucine est essentielle dans la protection contre la colite ulcéreuse. Vander Sluis *et al.* (2006) montrent que la carence en Muc2 conduit à une inflammation du côlon et contribue à l'apparition et à la perpétuation de la colite expérimentale [92]. Les polysaccharides d'encre de sépia (SIP) sont capables d'augmenter les quantités de cellules caliciformes chez les souris pour exprimer plus de mucines [93].

L'extrait de l'encre de *Sepia officinalis* a montré une action analgésique contre les douleurs inflammatoires induit par l'acide acétique, par inhibition de la synthèse de prostaglandine E2 ou de bloquer la sensation de douleur [4]. Le prostaglandine E2 est un médiateur inflammatoire contribue au développement de plusieurs manifestations inflammatoires tels que : la vasodilatation, œdème et la douleur, ce qui peut expliquer la diminution d'œdème.

L'apoptose jouerait un rôle important dans la perte de cellules épithéliales [94]. L'encore de seiche est riche en taurine un acide amines antioxydant, Giriş *et al.* (2008) ont montré l'effet anti-apoptotique *in vivo* de la taurine dans la colite expérimentale en réduisant l'activation de la voie pro-apoptotique et en empêchant la perte de la voie anti-apoptotique par l'inhibition du stress oxydatif du fait que de nombreux agents qui induisent l'apoptose sont soit des oxydants, soit des stimulateurs du métabolisme oxydatif cellulaire. A l'inverse, de nombreux inhibiteurs de l'apoptose ont des activités antioxydantes ou renforcent les défenses antioxydantes cellulaires [95]. De plus l'administration de taurine peut exercer des effets bénéfiques sur la colite ulcéreuse en diminuant les réactions inflammatoires, le stress oxydatif [96].



# **Conclusion et Perspectives**

## Conclusion et perspective

La rectocolite hémorragique est devenue un problème de santé publique, du fait de leur incidence et prévalence augmentées dans le monde entier.

L'encre de seiche est considérée comme un co-produit qui peut être une source potentielle de composés bioactifs. Nos recherches bibliographiques nous ont permis de mieux connaître l'encre des céphalopodes, sa composition chimique et ses éventuelles activités biologiques rapportées par des études antérieures y compris le potentiel antioxydant, antibactérien, anti-tumoral, hypotensifs, anti-inflammatoire et antiulcéreux.

Notre étude avait pour objectif d'évaluer l'effet anti-inflammatoire de l'extrait brut de l'encre de seiche (*sepia officinalis*) sur la RCH induite par l'acide acétique. La colite se caractérise par une modification de la consistance des selles pouvant aller jusqu'à la diarrhée hémorragique et l'apparition de saignements rectaux, une diminution de la consommation alimentaire des animaux associée à une perte du poids corporel, présence des signes de douleur et un mauvais état général ainsi que par un taux de mortalité très élevé. Les résultats de notre étude ont révélé que le traitement des souris par l'extrait brut de l'encre de seiche (*sepia officinalis*) a permis de limiter ces signes cliniques.

L'inflammation colique se caractérise également par une augmentation des dommages macroscopiques (des œdèmes, une hyperémie, une hémorragie, des érosions et des ulcérations) ainsi qu'un raccourcissement de la longueur du côlon. Cependant, le traitement des animaux malades avec l'extrait brut de l'encre de seiche (*sepia officinalis*) a diminué les paramètres décrits ci-dessus. L'encre peut avoir un pouvoir réducteur de l'inflammation colique. L'effet anti-inflammatoire de l'encre contre la RCH peut être médié par plusieurs mécanismes à savoir : l'inhibition de la détérioration des lésions intestinales, atténuation des dommages tissulaires provoqués par la réaction inflammatoire, rétablissement de la barrière physique colique et la répression de la migration des cellules immunitaires inflammatoires (leucocytes, macrophages et monocytes).

A cause du COVID19 on n'a pas pu mener à bien nos travaux qui aurai pu aboutir. De plus des études complémentaires pourront être réalisées dans le but de faire :

- Une analyse histologique afin d'authentifier les résultats macroscopiques apportés.
- Une réalisation de l'activité antioxydante.
- Une identification des principaux composés responsables de cette activité.
- Utilisation d'autres concentrations pour l'activité in-vivo de l'effet anti-inflammatoire de l'encre contre la RCH.

## Glossaire

- ❖ **Anastomose iléo-anal** : Appelé aussi coloproctectomie totale qui est une intervention qui enlève tout le côlon et le rectum, laissant en place tout l'intestin grêle en amont et l'anus en aval
- ❖ **Anastomose iléo-anal** : Communication naturelle ou établie chirurgicalement entre deux organes, deux vaisseaux, deux conduits de même nature ou deux nerfs.
- ❖ **Anastomose iléo-rectal** : opération consiste à enlever complètement le côlon tout en maintenant le rectum, la fin de l'intestin grêle (iléon) est alors connectée (anastomose) au rectum.
- ❖ **Angiotensine** : une hormone peptidique dont le rôle est de réguler la pression artérielle dans l'organisme.
- ❖ **Apoptose** : ou mort cellulaire programmée est le processus par lequel des cellules déclenchent leur auto-destruction en réponse à un signal et elle est en équilibre constant avec la prolifération cellulaire
- ❖ **Appendicectomie** : Acte chirurgical consistant en l'ablation de l'appendice iléo-cæcal, essentiellement au cours d'une appendicite.
- ❖ **Caspase 3** : la caspase 3 est l'une des médiateurs cruciaux de la mort cellulaire programmée (apoptose).
- ❖ **Cellule PC12** : lignée cellulaire tumorale
- ❖ **Cellules caliciformes** : ou en gobelet parfois dénommée aussi cellule à mucus sont des cellules épithéliales spécialisée dans la synthèse du mucus.
- ❖ **Chélation métaux** : est un processus physico-chimique au cours duquel est formé un complexe, par le fait que un cation métallique est complexé, dit chélaté est fixé au ligand chélateur Substance chimique qui a la propriété de fixer durablement des ions positifs pour former un complexe

- ❖ **Colectomie** : opération chirurgicale qui correspond à l'ablation de tout ou une partie du colon
- ❖ **Colite** : correspond à une inflammation de la muqueuse du gros intestin (côlon) et se traduit par différents troubles intestinaux. Elle se manifeste, entre autres, par une diarrhée et par des douleurs abdominales.
- ❖ ***Compendium of Materia Medica*** : est considéré comme le livre médical le plus complet et le plus complet jamais écrit dans l'histoire de la médecine traditionnelle chinoise. Il répertorie toutes les plantes, animaux, minéraux et autres éléments qui auraient des propriétés médicinales.
- ❖ **Cryptogénétique** : ce terme se dit d'une maladie dont la cause est inconnue, « crypto » signifie « caché » et « génétique » signifie « origine »
- ❖ **Dysbiose** : le terme dysbiose désigne le déséquilibre de l'écosystème bactérien (aussi appelé microbiote) présent dans et sur le corps d'un organisme. Ce déséquilibre se traduit souvent par la réduction de diversité en taxa bactériens, la réduction en diversité et richesse génique et un excès d'un ou plusieurs bactéries pathogènes du microbiote
- ❖ **Erosions** : en général l'érosion est une lésion de la peau avec perte très superficielle de substance. Les érosions du côlon sont de petites plaies peu profondes ou des ulcères sur la muqueuse du côlon.
- ❖ **Érythème** : une lésion dermatologique courante qui se manifeste par une rougeur cutanée. Il est dû à une vasodilatation des vaisseaux cutanés superficiels
- ❖ **Erythropoïétine** : une hormone naturelle fabriquée par les reins. Elle agit sur la moelle osseuse pour stimuler la fabrication de l'hémoglobine et des globules rouges, et améliorer ainsi le transport de l'oxygène.
- ❖ **Ferritine sérique** : une protéine essentielle pour réguler le stockage de fer dans l'organisme en régulant son absorption au niveau intestinal. Son dosage permet de dépister un certain nombre d'anomalies dont des carences en fer, à l'origine d'une anémie

- ❖ **Hémopoïétiques** : en physiologie, relatif à l'hémopoïèse (ensemble des processus cellulaires qui conduisent à la production des diverses cellules du sang)
- ❖ **Hémorragie** : Saignement, écoulement du sang en dehors de son circuit naturel constitué par le cœur et les vaisseaux sanguins (veines et artères).
- ❖ **Homéostasie** : correspond à la capacité d'un système à maintenir l'équilibre de son milieu intérieur, face aux variations externes.
- ❖ **Hyperémie** : terme médical peu précis qui désignait autrefois une hausse anormale de l'afflux de sang dans un organe
- ❖ **Incidences** : en épidémiologie l'incidence d'une maladie est une mesure de l'état de santé d'une population dénombrant le nombre de nouveaux cas sur une période donnée.
- ❖ **Lamina propria** : Synonyme de chorion qui est un tissu conjonctif lâche situé sous les épithéliums qui tapissent les muqueuses. Elle est constituée de fibroblaste, cellules de l'immunité, fibres (collagène) et de cellules fondamentales
- ❖ **Leucocytes** : Cellules immunitaires de type globules blancs produites dans la moelle osseuse et présentes dans le sang, la lymphe, les organes lymphoïdes et dans de nombreux tissus conjonctifs de l'organisme. Elles sont de 3 types : granulocytes, lymphocytes et monocytes.
- ❖ **Leucocytes** : Cellules immunitaires de type globules blancs produites dans la moelle osseuse et présentes dans le sang, la lymphe, les organes lymphoïdes et dans de nombreux tissus conjonctifs de l'organisme. Elles sont de 3 types : granulocytes, lymphocytes et monocytes
- ❖ **Lignées cellulaires** : est une population homogène de cellules, stables après des mitoses successives, et ayant en théorie une capacité illimitée de division. Il s'agit en général de cellules cancéreuses
- ❖ **Maladie polygénique** : est causée par l'altération de plusieurs gènes
- ❖ **Malondialdéhyde** : composé organique se produit naturellement et est un marqueur du stress oxydatif .

- ❖ **Mégacôlon toxique** : est une complication potentiellement fatale que d'autres affections intestinales. Il est caractérisé par un côlon très dilaté accompagné d'une dilatation de l'abdomen
- ❖ **Microbiote intestinal** : Le microbiote est l'ensemble des micro-organismes - bactéries, virus, parasites, champignons non pathogènes, dits commensaux - qui vivent dans le tractus digestif humain.
- ❖ **Mucus** : substance visqueuse sécrétée par les glandes muqueuses et servant d'enduit protecteur à la surface des muqueuses.
- ❖ **Muqueuse** : une muqueuse est une mince couche de tissu constituée d'un épithélium, et de tissu conjonctif sous-jacent qui se nomme chorion
- ❖ **Necto-benthique**: en zoologie, relatif à la faune sous-marine nageant au fond des mers
- ❖ **Neutrophiles** : Les polynucléaires neutrophiles représentent la première ligne de défense de l'organisme ; cellules tueuses et anti-infectieuses par leurs propriétés de phagocytes et par les signaux qu'elles émettent : cytokines, chimiokines, et qui sont susceptibles d'amplifier la réaction inflammatoire
- ❖ **NF-κB** : Facteur de transcription nucléaire .L'activation de NF-κB induit l'augmentation de l'expression de nombreux gènes impliqués dans la réponse inflammatoire Un excès du stress oxydant peut donc induire une réaction inflammatoire et recruter des cellules immunitaires qui génèreront encore plus de stress oxydant
- ❖ **Œdème** : gonflement d'un tissu causé par l'accumulation du plasma en dehors des vaisseaux sanguin induisant l'envahissement des tissus interstitiel de soutien des organes.
- ❖ **Péritonite** : une inflammation aiguë du péritoine, membrane recouvrant la cavité abdominale
- ❖ **Perméabilité colique** : la perméabilité intestinale est un terme décrivant le contrôle de substances passant de la lumière du tractus gastro-intestinal à travers la paroi de l'intestin

- ❖ **Prévalence** : en épidémiologie, la prévalence est une mesure de l'état de santé d'une population, dénombrant le nombre de cas de maladies, à un instant donné ou sur une période donnée.
- ❖ **Rectorragie** : Emission, par l'anus, de sang rouge non digéré, d'origine rectale.
- ❖ **Superoxyde dismutase (SOD)** : est une enzyme produite par les cellules des organismes vivants, animaux et végétaux. Sa fonction est de piéger les radicaux libres produits par le métabolisme. La superoxyde dismutase est un antioxydant puissant.
- ❖ **Tumeurs ascitiques d'Ehrlich** : Le carcinome (cancer développé à partir d'un tissu épithélial) ascitique d'Ehrlich aussi appelé cellule d'Ehrlich est un carcinome découvert par le Paul Ehrlich.
- ❖ **Ulcérations** : perte d'une partie superficielle d'un tissu habituellement de la muqueuse



# **Références Bibliographiques**

- [1] V. Vinod Prabhu and C. Guruvayoorappan, “Protective effect of marine mangrove *Rhizophora apiculata* on acetic acid induced experimental colitis by regulating anti-oxidant enzymes, inflammatory mediators and nuclear factor-kappa B subunits,” *Int. Immunopharmacol.*, vol. 18, no. 1, pp. 124–134, 2014.
- [2] S. B. Hanauer, “Inflammatory Bowel Disease : Epidemiology , Pathogenesis , and Therapeutic Opportunities,” vol. 12, no. January, pp. 3–9, 2006.
- [3] L. Rch, E. Europe, L. Rch, and L. Rch, “La recto-colite hémorragique,” 2010.
- [4] R. Fahmy, “In vitro antioxidant, analgesic and cytotoxic activities of *Sepia officinalis* ink and *Coelatura aegyptiaca* extracts,” *African J. Pharm. Pharmacol.*, vol. 7, no. 22, pp. 1512–1522, 2013.
- [5] N. U. Karim, N. L. Sadzali, and M. Hassan, “Effects of squid ink as edible coating on squid sp. (*Loligo duvauceli*) spoilage during chilled storage,” *Int. Food Res. J.*, vol. 23, no. 5, pp. 1895–1901, 2016.
- [6] M. P. Hossain, M. S. Rabeta, and T. Husnul Azan, “Medicinal and therapeutic properties of cephalopod ink: A short review,” *Food Res.*, vol. 3, no. 3, pp. 188–198, 2019.
- [7] H. Liu, P. Luo, S. Chen, and J. Shang, “Effects of squid ink on growth performance, antioxidant functions and immunity in growing broiler chickens,” *Asian-Australasian J. Anim. Sci.*, vol. 24, no. 12, pp. 1752–1756, 2011,
- [8] J. P. Zhong et al., “Protective effects of squid ink extract towards hemopoietic injuries induced by cyclophosphamine,” *Mar. Drugs*, vol. 7, no. 1, pp. 9–18, 2009.
- [9] E.N. Marrieb, “Anatomie et physiologie humaines,” 4eme edition, *DeBoeck Université*, pp. 1194, 1999.
- [10] Z.J. David, J. Lefevre, A. Chryssostalis, “Hépatologie gastro-entérologie chirurgie viscérale”. 7eme édition, IKB, pp 620, 2020.
- [11] U. Colitis, “Histopathology of Crohn ’ s Disease and Ulcerative Colitis,” *Histopathology*, vol. 18, no. 7, pp. 726–733, 2003, doi: 10.1038/ncpgasthep0528.

- [12] PR.w.Burkitt, H.e.d. VG, "Histologie fonctionnelle", manuel et atlas, Paris: MEDSI, 1979.
- [13] E. A. Pariente, "Physiopathologie des maladies inflammatoires de l'intestin.," *Rev. du Prat.*, vol. 41, no. 5, pp. 397–401, 1991.
- [14] B. R. R. De Mattos et al., "Inflammatory bowel disease: An overview of immune mechanisms and biological treatments," *Mediators Inflamm.*, vol. 2015, 2015, doi: 10.1155/2015/493012.
- [15] J. Cosnes, C. Gowerrousseau, P. Seksik, and A. Cortot, "Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases," *Gastroenterology*, vol. 140, no. 6, pp. 1785-1794.e4, 2011.
- [16] Y. Z. Zhang and Y. Y. Li, "Inflammatory bowel disease: Pathogenesis," *World J. Gastroenterol.*, vol. 20, no. 1, pp. 91–99, 2014.
- [17] R. Algerienne, D. Et, E. T. D. E. La, R. Scientifique, F. D. E. Medecine, and D. D. E. Pharmacie, "INFLAMMATOIRES CHRONIQUES DE L ' INTESTIN ( MICI ) PAR LES ANTI tnfa," 2019.
- [18] N. A. Molodecky et al., "Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review," *Gastroenterology*, vol. 142, no. 1, pp. 46-54.e42, 2012.
- [19] E. V. Loftus, "Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: Incidence, prevalence, and environmental influences," *Gastroenterology*, vol. 126, no. 6, pp. 1504–1517, 2004.
- [20] "Maladie de Crohn Maladies Inflammatoires Chroniques de l ' Intestin ( MICI )," 2013.
- [21] I. Damouche, N. Boumansour, H. Boukhari, K. Reguieg, R. Tedjani, and N. Midoun, "Aspects épidémiologiques de la maladie de Crohn dans la région de l'Oranie, Algérie," *Rev. Epidemiol. Sante Publique*, vol. 64, pp. S228–S229, 2016.

- [22] D. S. Shouval and P. A. Rufo, "The role of environmental factors in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases: A review," *JAMA Pediatr.*, vol. 171, no. 10, pp. 999–1005, 2017.
- [23] C. Gower-rousseau and C. G. Epid, "Epid émiologie des maladies inflammatoires chroniques de l ' Intestin en France : apport du registre EPIMAD To cite this version :," 2013.
- [24] J. K. Hou, B. Abraham, and H. El-Serag, "Dietary intake and risk of developing inflammatory bowel disease: A systematic review of the literature," *Am. J. Gastroenterol.*, vol. 106, no. 4, pp. 563–573, 2011.
- [25] J. Kabeerdoss, S. Pugazhendhi, V. Subramanian, H. J. Binder, and B. S. Ramakrishna, "Exposure to hookworms in patients with Crohn's disease: A case-control study," *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 34, no. 8, pp. 923–930, 2011.
- [26] T. A. Malik, "Inflammatory Bowel Disease. Historical Perspective, Epidemiology, and Risk Factors.," *Surg. Clin. North Am.*, vol. 95, no. 6, pp. 1105–1122, 2015,
- [27] R. J. Farrell and J. T. LaMont, "Microbial factors in inflammatory bowel disease," *Gastroenterol. Clin. North Am.*, vol. 31, no. 1, pp. 41–62, 2002.
- [28] T. Curtis, "Crystal ball - 2007 Theory and the microbial world," *Environ. Microbiol.*, vol. 9, no. 1, p. 1, 2007.
- [29] D. Droz, N. Diebold, D. Jan, and F. Jaubert, "Deduction from Wilms' tumour that glomerular podocytes produce the basement membrane material bearing goodpasture determinants," *J. Pathol.*, vol. 162, no. 4, pp. 323–327, 1990.
- [30] G. Roda et al., "Intestinal epithelial cells in inflammatory bowel diseases," *World J. Gastroenterol.*, vol. 16, no. 34, pp. 4264–4271, 2010.
- [31] B. Khor, A. Gardet, and R. J. Xavier, "Genetics and pathogenesis of inflammatory bowel disease," *Nature*, vol. 474, no. 7351, pp. 307–317, 2011.

- [32] N. Kamada, S. U. Seo, G. Y. Chen, and G. Núñez, “Role of the gut microbiota in immunity and inflammatory disease,” *Nat. Rev. Immunol.*, vol. 13, no. 5, pp. 321–335, 2013.
- [33] T. B. Bennike, T. G. Carlsen, and T. Ellingsen, “Neutrophil Extracellular Traps in Ulcerative Colitis : A Proteome Analysis of Intestinal Biopsies,” vol. 21, no. 9, 2015.
- [34] J. Witowski et al., “IL-17 Stimulates Intraperitoneal Neutrophil Infiltration Through the Release of GRO  $\alpha$  Chemokine from Mesothelial Cells,” 2015.
- [35] J. Gálvez, “Role of Th17 Cells in the Pathogenesis of Human IBD,” vol. 2014, 2014.
- [36] R. Ungaro, S. Mehandru, P. B. Allen, L. Peyrin-Biroulet, and J. F. Colombel, “Ulcerative colitis,” *Lancet*, vol. 389, no. 10080, pp. 1756–1770, 2017.
- [37] L. A. Denson, “Epithelial Reactive Oxygen Species and Risk for Very Early Onset Inflammatory Bowel Disease,” *Cmgh*, vol. 1, no. 5, pp. 456–457, 2015.
- [38] O. Wéra, P. Lancellotti, and C. Oury, “The Dual Role of Neutrophils in Inflammatory Bowel Diseases,” *J. Clin. Med.*, vol. 5, no. 12, p. 118, 2016.
- [39] V. Andersen et al., “Polymorphisms in NF- $\kappa$ B, PXR, LXR, PPAR $\gamma$  and risk of inflammatory bowel disease,” *World J. Gastroenterol.*, vol. 17, no. 2, pp. 197–206, 2011.
- [40] M. Montbarbon, “Régulation de la réponse inflammatoire intestinale par la fumée de cigarette : caractérisation des mécanismes cellulaires et moléculaires chez la souris,” 2013.
- [41] T. Jess, C. Rungoe, and L. Peyrin-Biroulet, “Risk of Colorectal Cancer in Patients With Ulcerative Colitis: A Meta-analysis of Population-Based Cohort Studies,” *Clin. Gastroenterol. Hepatol.*, vol. 10, no. 6, pp. 639–645, 2012.
- [42] P. Desreumaux and S. Ghosh, “Review article: Mode of action and delivery of 5-aminosalicylic acid - New evidence,” *Aliment. Pharmacol. Ther.*, vol. 24, no. SUPPL. 1, pp. 2–9, 2006.

- [43] W. A. Faubion, E. V. Loftus, W. S. Harmsen, A. R. Zinsmeister, and W. J. Sandborn, "The natural history of corticosteroid therapy for inflammatory bowel disease: A population-based study," *Gastroenterology*, vol. 121, no. 2, pp. 255–260, 2001.
- [44] H. Kennouche, "croissance de la seiche dans la région d ' Alger," no. December 2010, 2018.
- [45] S. Romagny et al., "Feel , smell and see in an egg : emergence of perception and learning in an immature invertebrate , the cuttlefish embryo . To cite this version : HAL Id : hal-00862809," 2017.
- [46] C. Alves, R. Chichery, J. G. Boal, and L. Dickel, "Orientation in the cuttlefish *Sepia officinalis*: Response versus place learning," *Anim. Cogn.*, vol. 10, no. 1, pp. 29–36, 2007.
- [47] H. Kennouche, "Recherche halieutique et développement durable," no. November, pp. 13–15, 2019.
- [48] A. Guerra, "Ecology of *Sepia officinalis*," *Vie Milieu*, vol. 56, no. 2, pp. 97–107, 2006.
- [49] U. Des, S. Et, and T. Houari, "Les Céphalopodes de la côte algérienne . Ecologie , biologie et exploitation de la seiche commune *Sepia officinalis* Linnaeus 1758 , de la région d ' Alger .," 2017.
- [50] C. D. Derby, "and Applications," no. 1937, pp. 2700–2730, 2014.
- [51] A. Palumbo, "Melanogenesis in the Ink Gland of *Sepia officinalis*," pp. 517–522, 2003.
- [52] U. Schraermeyer, "Fine Structure of Melanogenesis in the Ink Sac of *Sepia officinalis*," vol. 1, 1994.
- [53] E. Soufi-kechaou, "Bioréacteur enzymatique couple à l'ultrafiltration pour la valorisation des co-produit issue de l'industrie de la pêche. Application à la seiche *sepia officinalis*," 2011.
- [54] D. Sir, "The Chemical Structure of Melanin," pp. 422–424, 2004.

- [55] N. Kikuchi and S. Matsuo, "Extractive Components of the Squid Ink Takaaki Squid is one of the major marine food resources and possibly the most important of those that are not yet fully exploited, and occur in all oceans and seas. The squid is known to synthesize melanin from t," vol. 63, no. 6, pp. 939–944, 1997.
- [56] B. Bouchard, "Les protéines de régulation de la mélanogenèse. Génétique moléculaire des albinismes cutanés," *Médecine/Sciences*, vol. 9, no. 4, p. 425, 1993.
- [57] S. Gakkaishi, M. Takai, K. Yamazaki, Y. Kawai, N. Inoue, H. Shinano "Effect of Squid Liver, Skin, and Ink on Chemical Characteristics of " Ika-Shiokara " during Ripening Process," vol. 59, no. 9, pp. 1609–1615, 1993.
- [58] L. Duvauceli, "Antibacterial effect of the indian squid, loligo duvauceli ink," *J. indian Fish. Assoc.*, pp. 65–69, 2002.
- [59] M. Nithya, V. Ambikapathy, and A. Panneerselvam, "Effect of pharaoh's cuttlefish ink against bacterial pathogens," *Asian J. Plant Sci. Res.*, vol. 1, no. 4, pp. 49–55, 2011.
- [60] P. Kumar, M. Kannan, V. ArunPrasanna, B. Vaseeharan, and S. Vijayakumar, "Proteomics analysis of crude squid ink isolated from *Sepia esculenta* for their antimicrobial, antibiofilm and cytotoxic properties," *Microb. Pathog.*, vol. 116, pp. 345–350, 2018.
- [61] G. L. Russo, E. De Nisco, G. Fiore, P. Di Donato, M. D'Ischia, and A. Palumbo, "Toxicity of melanin-free ink of *Sepia officinalis* to transformed cell lines: Identification of the active factor as tyrosinase," *Biochem. Biophys. Res. Commun.*, vol. 308, no. 2, pp. 293–299, 2003.
- [62] T. Naraoka, H. S. Chung, H. Uchisawa, J. I. Sasaki, and H. Matsue, "Tyrosinase Activity in Antitumor Compounds of Squid Ink," *Food Sci. Technol. Res.*, vol. 6, no. 3, pp. 171–175, 2000.
- [63] A. M. Soliman, S. R. Fahmy, and S. A. El-Abied, "Anti-neoplastic activities of *sepia officinalis* ink and *coelatura aegyptiaca* extracts against Ehrlich ascites carcinoma in Swiss albino mice," *Int. J. Clin. Exp. Pathol.*, vol. 8, no. 4, pp. 3543–3555, 2015.

- [64] J. I. Sasaki, K. Ishita, Y. Takaya, H. Uchisawa, and H. Matsue, "Anti-tumor activity of squid ink," *J. Nutr. Sci. Vitaminol. (Tokyo)*, vol. 43, no. 4, pp. 455–461, 1997.
- [65] M. Lei et al., "Study of the radio-protective effect of cuttlefish ink on hemopoietic injury," *Asia Pac. J. Clin. Nutr.*, vol. 16, no. SUPPL.1, pp. 239–243, 2007.
- [66] J. Rajaganapathi, S. P. Thyagarajan, and J. K. Patterson Edward, "Study on cephalopod's ink for anti-retroviral activity," *Indian J. Exp. Biol.*, vol. 38, no. 5, pp. 519–520, 2000.
- [67] SG. Chen, CH. Xue, Y. Xue, X. Gao "Studies on the free radical scavenging activities of melanin from squid ink " *Chin. J. Mar. Drugs*, vol. 26, no. 1, pp.24–27, 2007.
- [68] N. Vate and S. Benjakul, "Antioxidative activity of melanin-free ink from splendid squid (*Loligo formosana*)," *Int. Aquat. Res.*, vol. 5, no. 1, p. 9, 2013.
- [69] C. Y. Li, Y. L. Deng, and B. H. Sun, "Taurine protected kidney from oxidative injury through mitochondrial-linked pathway in a rat model of nephrolithiasis," *Urol. Res.*, vol. 37, no. 4, pp. 211–220, 2009.
- [70] F. L. Meyskens, P. Farmer, and J. P. Fruehauf, "Redox regulation in human melanocytes and melanoma," *Pigment Cell Res.*, vol. 14, no. 3, pp. 148–154, 2001.
- [71] J. Das, J. Ghosh, P. Manna, M. Sinha, and P. C. Sil, "Taurine protects rat testes against NaAsO<sub>2</sub>-induced oxidative stress and apoptosis via mitochondrial dependent and independent pathways," *Toxicol. Lett.*, vol. 187, no. 3, pp. 201–210, 2009.
- [72] T. Mimura and H. Nakajima, "Studies on Biological Activities of Melanin from Marine Animals . V . Anti-inflammatory Activity of Low-Molecular-Weight Melanoprotein from Squid ( Fr . SM II ) The authors have reported that low-molecular-weight melanoprotein from *Ommastrephes bartrami*," vol. 35, pp. 1144–1150, 1987.
- [73] T. Mimura, K. Meda, et al, "Studies on Biological Activities of Melanin from Marine Animals I purification of melanin from *Ommastrephes bartrami* Lesuel and Its Inhibitory activity on gastric juice secretion in rats", vol. 30, no. 4, pp. 1381–1386, 1982.



- [74] T. Mimura, K. Meda, et al, "Studies on Biological Activities of Melanin from Marine Animals II purification of melanin octopus vulgaris Cuvier and its inhibitory activity on gastric juice secretion in rats", vol. 30, no. 4, pp. 1508–1512, 1982.
- [75] T. Mimura, K. Meda, et al, "Studies on Biological Activities of Melanin from Marine Animals III. Inhibitory effect of SM II (Low-Molecular-Weight Melanoprotein from Squid) on Phenylbutasone-Induced Ulceration in Gastric mucosa in Rats, and its mechanism of action ", Chem pharm Bull, vol. 33, no. 5, pp. 2052–2060, 1985.
- [76] F. R. Wang et al., "Effectiveness of treatment of iron deficiency anemia in rats with squid ink melanin-Fe," Food Funct., vol. 5, no. 1, pp. 123–128, 2014.
- [77] F. Li, P. Luo, and H. Liu, "A potential adjuvant agent of chemotherapy: Sepia ink polysaccharides," Mar. Drugs, vol. 16, no. 4, pp. 1–10, 2018.
- [78] A. R. G. B. Ahamed, M. P. Hossain, R. A. Antora, and M. S. Rabeta, "Physical and functional properties of indian squid (*Loligo duvauceli*) and cuttlefish (*sepia latimanus*) ink powder," Food Res., vol. 2, no. 4, pp. 314–319, 2018.
- [79] R. A. Gupta, M. N. Motiwala, N. G. Dumore, K. R. Danao, and A. B. Ganjare, "Effect of piperine on inhibition of FFA induced TLR4 mediated inflammation and amelioration of acetic acid induced ulcerative colitis in mice," J. Ethnopharmacol., vol. 164, pp. 239–246, 2015.
- [80] A. Najafi, E. Motaghi, and M. J. Hosseini, "The effect of sodium valproate on acetic acid-induced colitis in rats," Inflammopharmacology, 2016.
- [81] K. L. Hammond, "Inflammatory Bowel Disease," Surg. Clin. North Am., vol. 95, no. 6, pp. xiii–xiv, 2015.
- [82] R. R. Ghatule, G. Shalini, M. K. Gautam, A. Singh, V. K. Joshi, and R. K. Goel, "Effect of *Azadirachta indica* leaves extract on acetic acid-induced colitis in rats: Role of antioxidants, free radicals and myeloperoxidase," Asian Pacific J. Trop. Dis., vol. 2, no. SUPPL2, pp. S651–S657, 2012.

- [83] D. Dodda, R. Chhajed, and J. Mishra, "Protective effect of quercetin against acetic acid induced inflammatory bowel disease (IBD) like symptoms in rats: Possible morphological and biochemical alterations," *Pharmacol. Reports*, vol. 66, no. 1, pp. 169–173, 2014.
- [84] C. F. S. Guazelli et al., "Quercetin-loaded microcapsules ameliorate experimental colitis in mice by anti-inflammatory and antioxidant mechanisms," *J. Nat. Prod.*, vol. 76, no. 2, pp. 200–208, 2013.
- [85] P. K. Randhawa, K. Singh, N. Singh, and A. S. Jaggi, "A Review on Chemical-Induced Inflammatory Bowel Disease Models in Rodents," vol. 18, pp. 279–289, 2014.
- [86] A. R. Jurjus, N. N. Khoury, and J. Reimund, "Animal models of inflammatory bowel disease," vol. 50, pp. 81–92, 2004.
- [87] X. Niu, T. Fan, W. Li, H. Huang, Y. Zhang, and W. Xing, "Protective effect of sanguinarine against acetic acid-induced ulcerative colitis in mice," *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, vol. 267, no. 3, pp. 256–265, 2013.
- [88] A. D. Kandhare et al., "Effect of hydroalcoholic extract of *Hibiscus rosa sinensis* Linn. leaves in experimental colitis in rats," *Asian Pac. J. Trop. Biomed.*, vol. 2, no. 5, pp. 337–344, 2012.
- [89] J. Sun, H. Zhang, L. Guan, H. Zhou, and M. Sun, "Alpha-lipoic acid attenuates trinitrobenzene sulfonic acid-induced ulcerative colitis in mice," *Int. J. Clin. Exp. Med.*, vol. 8, no. 1, pp. 358–367, 2015.
- [90] F. Karmeli, P. Cohen, and D. Rachmilewitz, "Cyclo-oxygenase-2 inhibitors ameliorate the severity of experimental colitis in rats," *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, vol. 12, no. 2, pp. 223–231, 2000.
- [91] A. Buckley and J. R. Turner, "Cell biology of tight junction barrier regulation and mucosal disease," *Cold Spring Harb. Perspect. Biol.*, vol. 10, no. 1, 2018.

- [92] M. Van der Sluis et al., "Muc2-Deficient Mice Spontaneously Develop Colitis, Indicating That MUC2 Is Critical for Colonic Protection," *Gastroenterology*, vol. 131, no. 1, pp. 117–129, 2006.
- [93] T. Zuo, L. Cao, C. Xue, and Q. J. Tang, "Dietary squid ink polysaccharide induces goblet cells to protect small intestine from chemotherapy induced injury," *Food Funct.*, vol. 6, no. 3, pp. 981–986, 2015.
- [94] H. G. Wu et al., "Mechanisms of acupuncture and moxibustion in regulation of epithelial cell apoptosis in rat ulcerative colitis," *World J. Gastroenterol.*, vol. 10, no. 5, pp. 682–688, 2004.
- [95] T. M. Buttke and P. A. Sandstrom, "Oxidative stress as a mediator of apoptosis," *Immunol. Today*, vol. 15, no. 1, pp. 7–10, 1994.
- [96] M. Giriş et al., "Effect of taurine on oxidative stress and apoptosis-related protein expression in trinitrobenzene sulphonic acid-induced colitis," *Clin. Exp. Immunol.*, vol. 152, no. 1, pp. 102–110, 2008.

## Résumé :

L'encre de seiche est considérée comme un sous-produit qui peut être une source potentielle de composés bioactifs, utilisé en médecine traditionnelle chinoise. Dans le but d'évaluer le potentiel anti-inflammatoire de l'encre de seiche (*sepia officinalis*) vis-à-vis la RCH induite in vivo par l'acide acétique à 5% chez les souris, deux paramètres ont été réalisés à savoir les observations cliniques et une analyse macroscopique qui s'intéresse aux modifications associées au degré de sévérité des ulcérations par l'indice du score. L'effet de l'encre de seiche (*S. officinalis*) sur la colite ulcéreuse a été comparé à un médicament anti-inflammatoire de référence, la Sulfasalazine. Les résultats obtenus par les différents paramètres clinique mesurée et les modifications phénotypiques associé au score macroscopique ont décelé une amélioration de l'état général, une diminution de l'activité de la pathologie, une diminution de la sévérité de la colite avec un score macroscopique ( $1,8 \pm 0,37$ ) et un rétablissement de la longueur des colons ( $114,9 \pm 2,74$ ), ces résultats laissent suggérer le pouvoir anti-inflammatoire de l'encre et l'utilité de l'encre de seiche comme une source substitutive de nombreux anti-inflammatoires à effets secondaires.

**Mots clés :** encre de seiche (*sepia officinalis*), RCH, acide acétique, inflammation, activité anti-inflammatoire.

## المخلص

يعتبر حبر الحبار منتجًا ثانويًا قد يكون مصدرًا محتملاً للمركبات النشطة بيولوجيًا ويستخدم في الطب الصيني التقليدي. من أجل تقييم القدرة المضادة للالتهابات لحبر الحبار (*سيبيا أوفيسيناليس*) على الالتهابات القولونية القرحية الناتجة عن حمض الأسيتيك 5 % في الفئران. معيارين اخذوا بعين الاعتبار المتركة على الملاحظات السريرية والتحليل العياني الذي ينظر في التغيرات المرتبطة بدرجة شدة القرحات من خلال مؤشر النتيجة. تمت مقارنة تأثير حبر الحبار (*سيبيا أوفيسيناليس*) على التهاب القولون القرحي مركب مضاد للالتهابات، السولفازالازين. النتائج التي تم الحصول عليها من خلال المعايير السريرية المختلفة التي تم قياسها والتعدلات المظهرية المرتبطة بالدرجة العيانية كشفت عن تحسن في الحالة العامة، وانخفاض في نشاط المرض، انخفاض في شدة التهاب القولون مع درجة عيانية ( $1.8 \pm 0.37$ ) وإعادة إنشاء طول القولون ( $114.9 \pm 2.74$ )، تشير هذه النتائج إلى الإمكانية المضادة للالتهابات للحبر وفائدة حبر الحبار مثل مصدر بديل للعديد من الأدوية المضادة للالتهابات ذات الآثار الجانبية

**الكلمات المفتاحية:** حبر الحبار (*السيبيا أوفيسيناليس*)، التهاب القولون القرحي، حمض الاسيتيك، التهاب، نشاط مضاد للالتهاب.

## Abstract:

Cuttlefish ink is considered a by-product that may be a potential source of bioactive compounds, used in traditional Chinese medicine. In order to assess the anti-inflammatory potential of cuttlefish ink (*sepia officinalis*) against acetic acid 5% induced ulcerative colitis in-vivo, two parameters were evaluated: clinical observations, a macroscopic analysis that deals with the changes associated with the severity of the ulcerations, using the scoring method. The effect of cuttlefish ink (*S. officinalis*) on ulcerative colitis was compared to a reference anti-inflammatory medication, Sulfasalazine. The results obtained by the different clinical parameters measured and the phenotypic changes associated with the macroscopic score detected an improvement in the general state, a decrease in pathology activity, a decrease in the severity of colitis with a macroscopic score ( $1.8 \pm 0.37$ ) and a restoration of the length of the colons ( $114.9 \pm 2.74$ ), these results suggest the anti-inflammatory ink and the usefulness of cuttlefish ink as a substitute source for many anti-inflammatory side effects.

**Key words:** cuttlefish ink (*sepia officinalis*), ulcerative colitis, acetic acid, inflammation, anti-inflammatory activity.

