



République Algérienne Démocratique et
Populaire

Ministère de l'Enseignement Supérieur
et de la Recherche Scientifique

Université de BLIDA I

Faculté de science de nature et de la vie

Département de biotechnologie

Option : Biotechnologie végétale

Mémoire En vue de l'obtention du diplôme de
Master Académique

Soutenu le :07 /09/2020

Thème

**Etude de l'activité anti-inflammatoire de la curcumine de
Curcuma longa et d'une huile végétale de *Pistacia lentiscus*
sur un modèle murin de la colite ulcéreuse.**

Présenté par :

ELAHOUEL KHAOULA
HAMZA SAMIHA

Devant le jury :

M ^{me} MOUMENE S.	Maitre de conférences USDB 1 (A)	Présidente
M ^{me} BELGUENDOUZ R.	Maitre de conférences USDB 1 (A)	Examinatrice
M ^{me} AYADI R.	Maitre de conférences USDB 1 (B)	Promotrice
M ^{elle} BELKADI A.	Maitres de recherches à Sidal	Co-Promotrice

2019/2020



Remerciements

Nous remercions d'abord le bon Dieu, le tout puissant, de nous avoir donné la force et la volonté d'entamer et de terminer ce travail

Nos vifs remerciements et notre profonde gratitude Aux membres de Jury : Pour nous avoir fait l'honneur d'accepter de juger notre mémoire de Master.

Nous remercions vivement et nos respects les plus distingués à notre promotrice consultant, Dr AYADI. R pour nous avoir guidés tout au long de ce travail, et pour ses explications, ses remarques judicieuses et ses conseils qui nous ont été précieux dans la réalisation de ce travail.

Nous remercions chaleureusement notre co-promoteur Dr Belkadi Asma qui nous a aidées dans la réalisation de ce travail

Nous adressons nos vifs remerciements à tous les enseignants du département de biotechnologie, université Saad dahlab Blida.

En fin, nous remercions également tous ceux qui nous ont soutenus, encouragés et rendus service au cours de la réalisation de ce mémoire.



Dédicaces

Je dédie ce modeste travail

*A Celle qui ma éclairé le chemin de la vie, et ma comblé
d'amour, d'affection et d'encouragement pour que je devienne
ce que je suis aujourd'hui : ma mère*

*A Mon père, qui a toujours aimé me voir réussir. Qui m'a
soutenu par ces énormes sacrifices. Durant toutes les années
des études*

Que Dieu les protège et leur donne une longue vie.

A Mes très chères frères Mohamed et Rabah

*A Mes Adorables sœurs Sara et Yasmina qui mon toujours
soutenus et toujours étaient présent avec moi.*

*A Mon oncle Yacine qui a fait confiance à mes capacités et
m'a donné l'ambition, la foi et l'espoir de continuer le
chemin d'étude et à Mes Adorables tantes nadjet et Naïma
et A mes grandes mères, je leur souhaite une longue vie*

*A mes neveux Oussama, Abd al Moumene , Amir et
Mohammed ali. Ces petits anges qui nous comblent de joie*

*A Ma Chère binome Khaoula et Mes chers Amies :Amel, Marwa et
Rahma*

*A ma promotrice DrAyadi.R etA toute la promotion
de2^{ème}année Master Biotechnologie végétale2020.A toute
personnes ayant contribué de près ou de loin à la réalisation
de ce travail.*

Samaha

Dédicace

Je dédie ce mémoire

*A la flamme de mon cœur, la source de mes efforts, qui
ma encouragé et soutenu et sans qui je ne serais pas
arrivé jusqu' ici : ma mère*

*A mon père, mon exemple éternel, mon soutien moral et
source de joie et de bonheur, celui qui m'a toujours
encouragée et sacrifie pour me voir réussir*

*Ce travail soit pour eux un faible témoignage de ma
profonde affection et tendresse*

*A ma chère sœur oumaima , qui m'a soutenu et toujours
présente avec moi*

*A mes chères frères Abdelghafour et le petit
Mohammed ayhem*

A ma grande mère ,je lui souhaite une longue vie

*A la femme qui m'aimait depuis mon enfance ,ma tante
Rahma ,que dieu la garde dans son paradis*

*A ma chère binôme Samiha , et à mes amies :Nada ,
,Meryem,Naima,Amira ,Asma,yassmine*

*A ma promotrice Dr Ayadi.R et à toute la promotion de
2^{ème} année mastère biotechnologie végétale*

*A tous ceux qui m'ont encouragé dans mes années
d'étude et pendant toute ma vie*

*A toute personnes ayant contribué de près ou de loin à la
réalisation de ce travail*

Khaoula

Résumé

Dans notre étude nous avons choisies deux plantes médicinales qui sont *Curcuma longa* et *Pistacia lentiscus* dont l'objectifs est d'évaluer l'effet anti inflammatoire de la curcumine qui est le principe actif de rhizome de *Curcuma longa* connue depuis longtemps par ces vertus culinaires et médicinales et l'huile végétale de *Pistacia lentiscus* (l'huile de lentisque) qui a été utilisé essentiellement comme un produit médicinale vu à sa richesse en molécule active .Ils ont été expérimentée sur un model murin de la colite ulcéreuse expérimentale induite par l'introduction d'acide acétique à 5%.

On a utilisée comme traitement la curcumine(200mg/kg), l'huile de lentisque(0.5ml) et le sulfasalazine 100mg/kg (Médicament de référence) et de 0,5ml de la combinaison de la (Curcumine+ Huile de lentisque), cette étude a révélé que l'administrations de 150 µl d'acide acétique à provoquer des symptômes de la colite ulcéreuse telle que les douleurs abdominales et la diarrhée accompagnée avec un dérèglement de plusieurs paramètres du corps tel que : la température, le poids corporel des souris ,la longueur et le poids du côlon, cependant le taux de l'inflammation colique et la sévérité de la maladie ont été atténué par l'administration de différents traitements. Cela a été confirmé par la comparaison de score macroscopique d'inflammation (SM) de groupe traité seulement par AA qui a représenté le score macroscopique le plus élevé (4 SM±0.349) avec les autres groupe traités par : la curcumine(2 SM±0.253) ,l'huile de lentisque (1±0.253) ,et les deux produits C+H (2.167±0.253) et de sulfasalazine (1.42±0.244) avec le groupe témoin (SM=0).On a utilisé un autres paramètres qui est l'indice d'activité de la colite ulcéreuse pour mieux examinés les effets de la curcumine et de l'huile de lentisque ou on a trouvés que le score de la maladie des souris traité par la curcumine (3.913±0.952) et par combinaison de la curcumine+huile (3.848±0.952) correspond à une colite ulcéreuse active minime .Il a été meilleur que le score de lot traitée par le sulfasalazine (4.275±0.952) qu'il s'agit d'une colite ulcéreuse active modéré. L'effet anti-inflammatoire de la curcumine et de l'huile de lentisque a été approuvée dans cette expérience de ce fait nous pouvons les considérer comme une source alternative naturelle de composés anti-inflammatoire.

Mots clés : curcumine, huile de lentisque , sulfasalazine ,colite ulcéreuse , inflammation colique.

Abstract

In our study we have chosen two medicinal plants which are *Curcuma longa* and *Pistacia lentiscus* whose objectives are to evaluate the anti-inflammatory effect of curcumin which is the active principle of the rhizome of *Curcuma longa* known for a long time by these culinary virtues and medicinal products and the vegetable oil of *Pistacia lentiscus* (lentiscus oil) ,which has been used primarily as a medicinal product due to its richness in active molecule in a murine model of experimental ulcerative colitis induced by the introduction of acetic acid at 5% .

We used as treatment curcumin (200mg/kg), lentisk oil (0.5ml) and sulfasalazine 100mg/kg (Reference drug) and 0.5ml of the combination of (curcumin+ lentiscus oil), this study found that the

administrations of 150 µl of acetic acid to cause symptoms of ulcerative colitis such as abdominal pain and diarrhea accompanied with a disruption of several body parameters such as: temperature, body weight of mice, length and weight of the colon, however, the rate of colonic inflammation and the severity of the disease were alleviated by the administration of different treatments. This was confirmed by the comparison of macroscopic inflammation score (SM) from the group treated only with AA which represented the highest macroscopic score ($4 \text{ SM} \pm 0.349$) with the other groups treated by: curcumin ($2 \text{ SM} \pm 0.253$), mastic oil (1 ± 0.253), and two products C + H (2.167 ± 0.253) and sulfasalazine (1.42 ± 0.244) with the control group ($\text{MS} = 0$). We did use other parameters which is the activity index of ulcerative colitis were used to better examine the effects of curcumin and mastic oil where we find that the disease score of mice treated with curcumin (3.913 ± 0.952) and curcumin + oil combination (3.848 ± 0.952) was found to correspond to minimal active ulcerative colitis. It was better than the batch score. Treated with sulfasalazine (4.275 ± 0.952) that it is a moderate active ulcerative colitis. The anti-inflammatory effect of curcumin and lentiscus oil was approved in this experiment therefore, we can consider them as a natural alternative source of anti-inflammatory compounds.

Key word: curcumin, lentisk oil, sulfasalazine, ulcerative colitis, Colic inflammation.

ملخص

في دراستنا اخترنا اثنين من النباتات الطبية وهما الكركم و *pistacia lentiscus* و *curcuma longa* بهدف تقييم التأثير المضاد للالتهابات قمنا باستخدام الكركمين و هو العنصر النشط من جذور الكركم المعروف منذ القدم بخصائصه الطبية و استعماله في الطهو كما استعمالنا الزيت النباتي من زيت الضرو الذي كان يستخدم أساسا كمنتج طبي نظرا لغناه بالجزينات النشطة حيث تم اختبار هذان المنتجان على نموذج من الفأران التي تعرضت للتهاب القولون التقرحي المقتل الناجم عن إدخال 5% من حمض الاستيك. استخدمنا كعلاج (200 ملغ /كلغ) من الكركمين 0.5 مل من زيت الضرو و 100 ملغ /كغ من السلفاسالازين (الدواء المرجعي) و 0.5 مل من مزيج الكركمين + الزيت كعلاج، وكشفت هذه الدراسة أن إدارة 150 مكرو لتر من حمض الاستيك تسببت في ظهور اعراض القولون التقرحي عند الفئران مثل آلام البطن والإسهال رافقه اضطراب في عدة معايير في الجسم مثل: درجة الحرارة، وزن جسم الفئران، طول ووزن القولون، ولكن العلاج بالكركمين وزيت الضرو، وكلا المنتجين (لكركمين+زيت الضرو) والدواء العلاجي السلفاسالازين، خفف من معدل التهاب القولون وشدة المرض. تم تأكيد ذلك من خلال مقارنة درجة الالتهاب للمجموعة التي عولجت فقط ب حمض الاستيك والتي تمثل أعلى درجة للالتهاب (4 ± 0.349) مع المجموعات الأخرى المعالجة ب: الكركمين (2 ± 0.253) ، زيت الضرو (1 ± 0.253) ، و مزيج الكركمين + الزيت كعلاج (2.167 ± 0.253) و الدواء المرجعي السلفاسالازين (1.42 ± 0.244) و كذلك بالمقارنة مع الفئران الشاهدة ، و لقد استخدمنا معاملات أخرى كمؤشر لنشاط المرض من أجل فحص آثار الكركمين و زيت الضرو بشكل أفضل. حيث وجدنا ان نشاط مرض الفئران المعالجة بالكركمين (3.913 ± 0.952) ومزيج الكركمين + الزيت (3.848 ± 0.952) يتوافق مع الحد الأدنى من التهاب القولون التقرحي النشط. وبالتالي كان أفضل من نشاط مرض الفئران المعالجة بالسلفاسالازين (4.275 ± 0.952) الذي يتوافق مع الحد المعتدل من التهاب القولون التقرحي النشط، ومنه يمكننا ان نقول ان تأثير الكركمين وزيت الضرو تم تأكيده في هذه التجربة و هذا ما يمكننا الى النظر لهذين المكونين كمصدر بديل طبيعي للمركبات المضادة للالتهابات.

الكلمات الرئيسية: الكركمين، زيت الضرو ، السلفاسالازين، التهاب القولون التقرحي، مغص.

Table des matières

Remerciement	
Dédicace	
Résumé	
Liste des abréviations	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Introduction	1
Introduction	2

Partie I : Synthèse bibliographique	
<i>Chapitre I : Généralité Sur Curcuma longa</i>	p
I.1. Présentation botanique de la plante	3
I.1.1. Description de la plante	3
I.1.2. Classification Systémique	4
I.1.3. Origine de la plante	5
I.2. Exigences édaphiques de la plante	5
I.2.1. Culture de la plante	5
I.2.2. Cycle annuelle de la plante	5
I.2.3. Récolte	6
I.3. Utilisation de la plante	6
I.3.1. Utilisation culinaire de la plante	6
I.3.2. Utilisation médicinale de la plante	6
I.3.3. Utilisation de la plante en industrie	7
I.4. Phytochimie de la plante	8
I.4.1. Composition chimique de la plante	8
a/ Composants non volatils	8
b/ Composants volatils	9
c/ Composants volatils et non volatils	10
I.5. Activités biologiques de <i>Curcuma</i>	11
I.5.1. Activité anti-inflammatoire de <i>Curcuma</i>	11
I.5.2. Activité anti-microbienne de <i>Curcuma</i>	12

I.5.3. Activité anti-cancéreuse de <i>Curcuma</i>	12
I.5.4. Activité anti-oxydante de <i>Curcuma</i>	13
<i>Chapitre II : Généralité sur Pistacia Lentiscus</i>	P
II.1. Présentation botanique de la plante	14
II.1.1. Description botanique de la plante	14
II.1.2. Nomenclature et systématique de la plante	17
II.1.3. Taxonomie de la plante	17
II.2. Composition chimique de la plante	18
II.2.1. Mastic	18
II.2.2. Feuille	19
II.2.3. Composition chimique de fruit	19
II.2.3.1. Fraction insaponifiable	19
II.2.3.2. Fraction saponifiable	20
II.2.3.3. Autres composés	20
II.3. Composition minérale de fruit de la plante	20
II.4. Huile de lentisque	21
II.4.1. Huile de fruit de <i>pistacia lentiscus L</i>	21
II.5. Propriétés biologiques de l'huile de lentisque	21
II.5.1. Propriétés antimicrobiennes de la plante	21
II.5.2. Propriétés anti-oxydantes de la plante	22
II.5.3. Propriétés anti-inflammatoires de la plante	22
II.6. Effets thérapeutiques de la plante	23
<i>Chapitre III : La colite ulcéreuse</i>	
III .1. Généralité sur les Maladies inflammatoires intestinales (MII)	24
III .2. Types de la Colite ulcéreuses (CU)	25
III .3. Symptômes de la colite ulcéreuse	26
III .4. Étiologie de la CU	26
III .4.1. Facteurs génétiques et familiaux de la CU	27
III .4.2. Facteurs environnementaux	27
III .4.3. Altération de la barrière intestinale	27
III .4.4. Implication de stress oxydatif dans la colite ulcéreuse	27
III .4.5. Implication de système immunitaire dans la CU	28
III .5. Évolution clinique de la CU	28

III .6. Diagnostic de la colite ulcéreuse	28
III .7. Traitement de la CU	29
III. 8. Traitement de la colite ulcéreuse par les plantes médicinales	29
Partie II. Étude expérimentale	
<i>Chapitre I : Matériel et Méthodes</i>	P
I.Matériel et Méthodes	31
I.1. Matériel végétale	31
I.2. Matériel animal	31
I.3. Méthode de l'induction de la colite	32
I.3.1. Étape préliminaire	32
I.3.2. La sédation	33
I.3.3 injection rectale d'acide acétique	33
I.3.4. Administration du produit	34
I.3.5. Evaluation clinique	36
I.4. Evaluation Macroscopique	37
I.4.1.Sacrifice des animaux et récupération des organes	37
I.4.2. Analyse Macroscopique	37
I.5. Analyse statistique	37
<i>Chapitre II : Résultat et discussion</i>	P
II.1. Résultat et discussion	38
II.1.1. Effet du traitement sur le poids corporel.	38
II.1.2. Effet de traitement sur la longueur du colon.	39
II.1.3. Effet de traitement sur le poids du colon.	41
II.1.4. Score macroscopique d'inflammation.	42
II.1.5. Indice d'activité de la maladie	45
Conclusion perspective	47
Références bibliographiques	48

Liste des Tableaux

N°	Titre	page
1	Composition minérale de <i>Curcuma longa</i> .	11
2	Différentes nomenclatures de <i>Pistacia lentiscus</i> .	17
3	Taxonomie de <i>Pistacia lentiscus</i> .	17
4	Composition minérale de fruit de <i>Pistacia lentiscus</i> .	20
5	Administration des traitements pour les différents groupes (lots) ,lot III : sulfasalazine (médicament de référence) ,lot IV : <i>Curcuma Longa</i> ,lot V : Huile de lentisque ,lotVI : <i>Curcuma</i> +Huile	35
6	Évaluation du score macroscopique en fonction du saignement	44

Liste des Figures

N°	Titre	Page
Figure 01 :	Rhizomes de <i>Curcuma longa</i> L.	03
Figure 02:	Feuilles et Fleurs de <i>Curcuma longa</i> .	04
Figure 03 :	Classification systématique <i>Curcuma longa</i> .	04
Figure 04 :	Rhizome de <i>Curcuma longa</i> frais, et réduit en poudre.	07
Figure 05 :	Structure chimique des curcuminoïdes .	09
Figure 06:	Structure de quelques composants terpéniques retrouvés dans l'huile essentielle de <i>Curcuma</i> .	10
Figure 07 :	Vue générale d'un arbuste de <i>Pistacia lentiscus</i> .	14
Figure 08 :	Feuilles, fleurs, du <i>Pistacia lentiscus</i> .	15
Figure 09 :	Fruits et feuilles de <i>Pistacia lentiscus</i> .	16
Figure 10:	« Larmes » de résine qui s'écoulent du tronc de <i>Pistacia lentiscus</i> .	16
Figure 11 :	Composés chimiques de l'huile essentielle de mastic : α -pinène, P-cymène étude quelques triterpènes ; l'acide morolique et l'acide oléanolique isolés d'espèce de <i>Pistacia lentiscus</i> .	18
Figure 12 :	Structures chimiques des polyphénols de fruits de <i>Pistacia lentiscus</i> ,l'acide gallique et 1.2.3.4.6- pentagolloylylucose .	19
Figure 13 :	Différentes segments du côlon.	25
Figure 14 :	Types de la colite ulcéreuses selon la classification de Montréal.	25
Figure 15 :	Différentes conceptions de la physiopathologie des maladies inflammatoires Chroniques intestinales avec des recoupements entre-elles correspondant aux données Actuellement disponibles.	26
Figure 16 :	Compléments alimentaires à base de <i>Curcuma</i> pour les troubles digestifs	30
Figure 17 :	Médicament pour la colite ulcéreuse.	30
Figure 18 :	Elevage des souris au niveau de l'animalerie (Photographies originales).	32
Figure 19:	A.identification;B.pesage;C.mesure de la température (photographie originales).	32
Figure 20 :	Sédation (Injection intra péritonéale)(photographie originales).	33

Figure 21: Injection de l'acide acétique (photographie originales).	34
Figure 22 : Position tête en bas (Photographies originales).	34
Figure 23 : Administration par gavage (Photographies originales).	35
Figure 24 : Schéma représente l'évaluation clinique durant l'expérience.	36
Figure 25 : Signes clinique de la colite, A : épistaxis ; B : otorragie ; C : selles molles (photographies originales).	36
Figure 26 : Représentation des principales étapes de l'étude histologique A : regroupement des souris, B : dislocation cervicale, C : matériel utilisée, D : incision ventrale ; E : prélèvement des organes colon, F : mesure de longueur des colons (photographie originales).	37
Figure 27: Effet du différents traitements sur le poids corporel des souris, lot II : Traité seulement par l'acide acétique (AA), lot III : Traité par sulfasalazine (médicament de référence), lot IV : Traité par la Curcumine, lot V :Traité par l'huile de lentisque, lot VI :Traité par la combinaison curcumine+l'huile (C+H).	38
Figure 28: Effet du différents traitements sur la longueur du colon des souris, lot II : Traité seulement par l'Acide Acétique (AA), lot III : Traité par sulfasalazine (médicament de référence),lot IV : Traité par la curcumine, lot V:Traité par l'huile de lentisque,lot VI :Traité par la combinaison curcumine+l'huile (C+H).	40
Figure 29 : Représente le poids du côlon des différents lots de souris .Les valeurs sont exprimées en moyenne (n=6) ± SED.	41
Figure 30 : Score macroscopique des différents lots. Lot I : Témoin, lot II : acide acétique ,lot III : le sulfasalazine , lot IV : la curcumine ,lot V : l'huile de lentisque ,lot VI : la combinaison (la curcumine +l'huile)par rapport au lot témoin I.	42
Figure 31 : Représentation du score d'indice de l'activité de la maladie (IAM) chez les différents groupes traitées (lots) .Les valeurs sont exprimées en moyenne (n=6) ± SED.	45

Liste des abréviations

PLFO : l'huile de fruit de pistacia lentiscus.

P. lentiscus : *Pistacia lentiscus*.

C.Longa : *Curcuma Longa*.

MICI : maladie inflammatoire chronique intestinale.

MII : Maladie inflammatoire intestinale.

CU : colite ulcéreuse.

MC : maladie du crohn.

MII : Maladie inflammatoire intestinale.

AA : Acide Acétique.

C+H : *Curcuma longa* + Huile de lentisque.

NFKB : facteur nucléaire- kappa B.

5-ASA: L'acide 5-aminosalicylique.

EFSA: European Food Safety Authority.

NOS : nitric oxide synthase.

TNF- α : Facteur- α de Nécrose Tumorale.

LPO : Peroxydation Lipidique.

IL1 : les Interleukine 1.

IL6 : les Interleukine 6.

AP-1 : Activateur protéine 1.

ROS : espèce réactive d'oxygène.

TLR-4 : Toll Like Receptor 4.

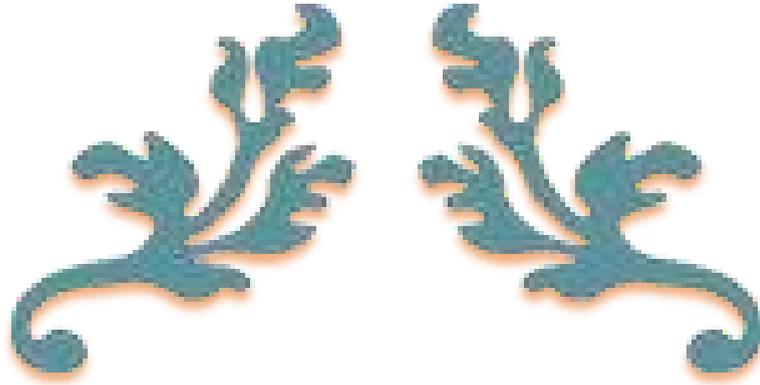
LOX : Lipoxygenase.

COX : cyclooxygénase.

COX 2 : cyclooxygénase 2.

P38 : Mitogén activated protein kinase.

CEI : cellule épithéliale intestinale.



Introduction



Introduction

L'émergence des maladies inflammatoires intestinales, ainsi que la résistance des agents microbiens aux traitements actuels, soulignent l'urgence de la recherche de nouveaux agents thérapeutiques. Le traitement de l'inflammation est souvent basé sur l'apport des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), des antibiotiques. Tous ces médicaments, quelles que soient leurs voies d'administration exposent aux risques de toxicité gastro-intestinale et à d'autres effets secondaires. Dans ce contexte, nous nous sommes posé la question de l'intérêt du traitement de l'inflammation par la phytothérapie, avec moins d'agressivité et sans créer des effets secondaires. L'intérêt populaire pour la phytothérapie n'a jamais cessé d'évoluer, le règne végétal constitue une source inépuisable de nouvelles molécules utilisables directement comme principes actifs ou pouvant servir comme molécule guide pour le développement de nouveaux agents thérapeutiques.

C'est dans cette optique que s'inscrit la présente étude qui concerne deux plantes médicinales la première est *Curcuma longa*, qui est une plante vivace de la famille des zingibéracées connue par son principe actif qui s'appelle la curcumine. Il a toujours été employée comme épice dans la cuisine indienne et asiatique, colorant alimentaire et comme remède traditionnel pour traiter différentes pathologies telles que les inflammations articulaires, les troubles digestifs et les affections cardiovasculaires (Nicole et Maudet.,2000).

Par ailleurs, l'activité anti-inflammatoire de la curcumine a été étudiée dans diverses études *in vitro* et *in vivo*, chez l'animal de laboratoire, il a été démontré qu'un extrait de *Curcuma* empêche le développement de la colite induite par l'acide acétique (Sugimoto *et al.*,2002). Ohno *et al.*, en 2017 ont montré aussi dans un modèle murin de colite ulcéreuse, un changement immunologique et microbiologique, une fonction améliorée de la barrière intestinale et une inflammation intestinale réduite grâce à une supplémentation en nanoparticules de curcumine (Kundu *et al.*,2009).

La seconde plante est *Pistacia lentiscus* L. *P. Lentiscus* L est l'une des plantes qui possèdent un effet cicatrisant dans la médecine populaire appartient à la famille des Anacardiaceae. L'arbre *P. lentiscus* est connu depuis l'antiquité (Palevitch *et al.*, 1986) comme un remède naturel traditionnel qui a été utilisé par de très anciennes civilisations méditerranéennes comme les Grecs et les Égyptiens (Pellecuer *et al.*, 1980). Toutes les parties de cette plantes ont des usages médicinaux.

L'huile grasse du fruit de cette plante est connue et recommander particulièrement en Afrique du nord, dans les régions orientales de l'Algérie pour les allergies respiratoires, (Boukef et Souissi.,1982),elle est utilisée aussi comme traitement antiulcéreux, cicatrisant et antiseptique (Rejeb *et al.*,2006).Les biomolécules issues de lentisque ont fait l'objet de plusieurs études à titre d'exemple citant ceux qui ont été réalisées au Maghreb (Bammou *et al.*, 2014). En Algérie, ayant travaillé, sur l'étude de la composition chimique et des propriétés phytochimiques des lipides des fruits de *Pistacia lentiscus* et particulièrement sur l'effet cicatrisants de produits à base d'huile de lentisque sur les brûlures expérimentales chez le rat au niveau de la faculté des sciences de Boumerdes. (Abdeldjelil, 2016).

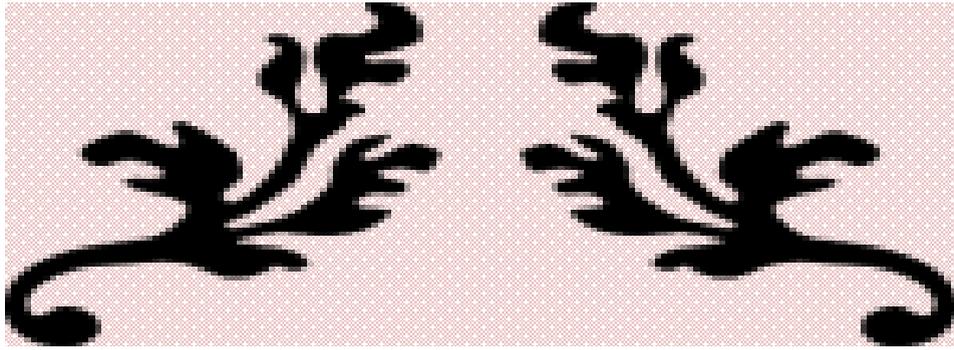
Le but de notre étude est d'examiner les effets anti-inflammatoires de la curcumine, et de l'huile de lentisque (*pistacaia lentiscus*), au cour de processus de développement de la colite ulcéreuse induite chez des modèles murins par l'acide acétique.

Le présent travail est scindé en deux parties. Le premier est bibliographique, renferme trois chapitres, le premier aborde des généralités sur *Curcuma longa* ,le deuxième expose des généralités sur *Pistacia lentiscus* et le troisième explique la colite ulcéreuse et les maladies inflammatoires intestinales en générale. Une seconde partie expérimentale nous permettra de décrire le matériel et les différentes méthodes suivies dans notre étude en premier chapitre, ensuite le deuxième chapitre est consacré à la présentation des principaux résultats obtenus ainsi que leur discussion. Pour finir ce travail, nous citerons une conclusion générale et des perspectives. Nous vous souhaitons une excellente lecture parsemée de découvertes au fil des prochaines pages.

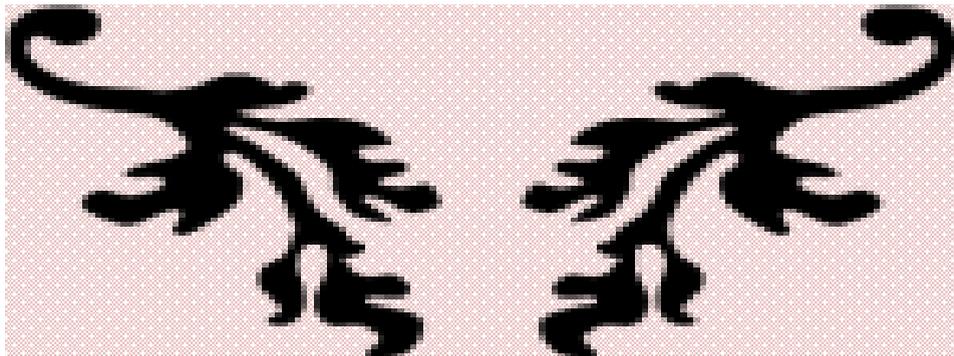
Partie I :

Synthèse

bibliographique



CHAPITRE I :
Généralité sur Curcuma longa



I.1.Présentation botanique de la plante

On dénombre près de 80 espèces dans ce genre. Il regroupe de nombreuses espèces ornementales, tandis que d'autres se sont démarquées par l'utilisation de leur rhizome, aux propriétés culinaires et médicinales. Parmi ces espèces *Curcuma longa* Linné est de loin le plus utilisé et par conséquent le plus étudié, mais on retrouve également d'autres espèces de *curcuma* tel que : *Curcuma xanthorrhiza* et *Curcuma aromatica*(Delaveau., 1987).

I.1.1.Description de la plante



Figure 1 : Rhizomes de *Curcuma longa* L (Boullard., 2001)

Curcuma Longa est une plante vivace herbacée qui peut mesurer de 60 à 100 cm de hauteur ,elle possède de nombreux rhizomes aromatiques , semblables au gingembre, ils sont tubéreux et très ramifiés (jovavonic *et al.*,1999) de forme ellipsoïde à la base, portant des excroissances cylindriques plus ou moins incurvées pouvant atteindre 10 cm de long et ses feuilles issues du rhizome sont longues et distiques (Cirad et Gret.,2006).

- **Rhizome** : se compose de deux types, le rhizome commercialisé est le rhizome primaire, il est ovale, oblong, piriforme et communément appelé « ampoule» ou *Curcuma* « rond » et les rhizomes secondaires sont plus cylindriques, mesurent 4 à 7 cm de long pour 1 à 1,5 cm de large et sont appelés « doigts » (Ciano et Swahn.,1993) (Figure 1).



Figure 2 : Feuilles et fleurs de *Curcuma longa* (Goel *et al* ,2008)

Curcuma longa possède des feuilles longues, oblongues à elliptiques, engainantes, possèdent une puissante nervure axiale et des nervures secondaires parallèles, les fleurs de *Curcuma* sont généralement jaunes entourées de large bractées fertiles vertes et violettes lancéolées et assemblées en épi. Elles mesurent en moyenne 15 cm de long et 5 cm de larges (Figure 2).

I.1.2. Classification systématique

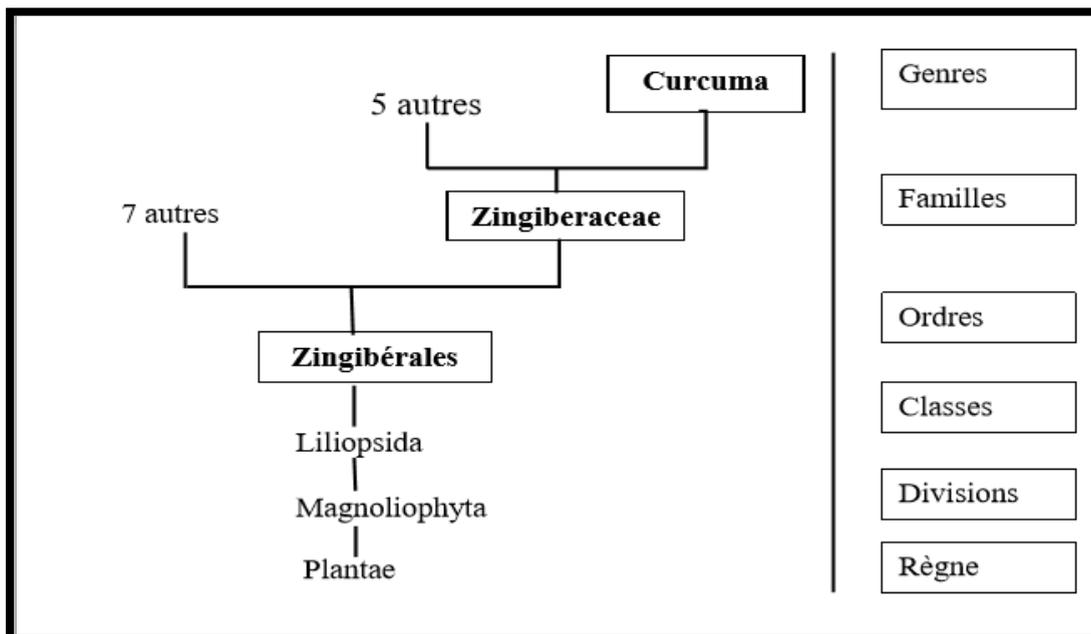


Figure 3: Classification systématique du *Curcuma longa* (Jayaprakasha *et al*.,2005)

Curcuma longa L est une Angiosperme Monocotylidone , appartient à la division Magnoliophyta, classe des Liliopsida, ordre des Zingibérales, famille des Zingiberaceae, genre *Curcuma*(Figure3).

I.1.3. Origine de la plante

Il semble que le véritable *Curcuma* (*C. longa*) soit venu en Inde des anciennes régions de la Cochinchine (aujourd'hui le Vietnam) ou de la Chine soit par le mouvement des anciens peuples tribaux lors de leur migration vers la région nord-est de l'Inde , ou à travers les moines bouddhistes et les anciens voyageurs qui ont atteint l'Inde pendant l'ère post-bouddha.

Pour les anciens, le *Curcuma* n'était pas une épice mais un colorant et un remède pour de nombreux maux (Purseglove *et al.*,1981)

I.2. Exigences édaphiques de la plante

I.2.1. Culture de la plante

Les conditions requises pour la culture de *Curcuma longa* sont similaires à celles du gingembre, en effet, il croit sous des conditions d'irrigation ou sous des climats à forte pluviométrie et il s'accommode aux climats tropicaux chauds et humides (shankarcharya *et al.* ,1974).

Le *Curcuma* est cultivé jusqu'à 1200 m, d'altitude sur les contreforts de l'himalaya mais il pousse mieux à des altitudes comprises entre 450 et 900 m. Les températures optimales sont de 30 à 35°C pendant le démarrage, de 25 à 30°C pendant le tallage, de 20 à 25°C pendant l'initiation des rhizomes et de 18 à 20°C pendant leur développement (Hombourger., 2010).

Le *curcuma* pousse sur divers types de sol, mais préfère des sols limons fertiles ou argileux, bien drainés, meubles et friables, riches en matières organiques et de pH 5 à 7,5 . La multiplication du *Curcuma* se fait de façon végétative par rhizomes (généralement par des rhizomes mère, entiers ou coupés en morceaux (Grubben., 2005)

I.2.2. Cycle annuel de la plante

Dans la plupart des parcelles ,la plantation s'effectue de juin à aout,dans les zones pluvieuses, les plantules émergent du sol un mois environ après la plantation mais ce délais est ramené à quinze jours sur des sols irrigués.

La croissance végétative est très rapide durant les quatres premiers mois,ensuite les rhizomes se développent et murissent pendant les mois d'hiver. Le stade de mturation optimal est atteint au bout de huit à neuf mois après la plantation et la récolte a lieu de février à avril(Ciano et Shwahn.,1993).

I.2.3. Récolte

Les rhizomes sont récoltés au bout de huit à neuf mois après la plantation ,c'est-à-dire au moment où l'on observe un dessèchement et un flétrissement des feuilles et de la tige.

La récolte du *Curcuma* s'effectue en plusieurs étapes :

- dans un premier temps les rhizomes de la tige des feuilles âgées sont débarrassés ,ensuite le labour de la parcelle de façon à découvrir les rhizomes (les rhizomes enfouis dans le sol).
- la dernière étape consiste au ramassage des tubercules âgés à l'intérieur desquels s'est concentrée la matière colorante . (Shankarcharya *et al.*,1974).

I.3. Utilisation de la plante

I.3.1. Utilisation culinaire de *Curcuma*

Certains plats sont préparés avec des épices afin de relever le goût, parfumée et conférée une couleur particulière à ces plats, de plus ces épices sont connues pour avoir des propriétés biologiques par les principes actifs qu'elles renferment. (Suresh *et al.*,2007)

Curcuma longa L est l'une des principales épices appartenant à la famille des Zingibéraceae, utilisée pour améliorer la couleur, l'arôme et la saveur des aliments dans la plupart des régions d'Asie de sud (Sacchetti *et al.*,2005).

La curcumine de *Curcuma L* possèdent une odeur très aromatique, rappelant celle de la muscade, et une saveur chaude et amère (Delaveau.,1987) très douce et délicate. Il offre un goût chaleureux et des inspirations d'ailleurs à votre cuisine.

On adore ses senteurs musquées et un peu poivrées. Il est aussi très souvent utilisé pour apporter une teinte jaune vif à un plat. Il était aussi utilisé comme colorant dans l'industrie vestimentaire tant son pouvoir colorant est intense. On le nomme aussi "safran des Indes" mais il ne doit pas être confondu avec le vrai safran qui est beaucoup plus onéreux et puissant.

I.3.2. Utilisation médicale de la plante

➤ Utilisation pharmaceutique et thérapeutique:

Les médicaments à base de plantes ont joué un rôle central dans les soins de santé de nombreuses cultures, anciennes et modernes (Newman et Cragg .,2007), le *Curcuma longa* est cultivé pour ses rhizomes et cette partie qui constitue la partie médicalement intéressante de la plante.

-Pour les Problèmes digestifs ,c'est un remède ancestral contre l'acidité gastrique et autres troubles digestifs, car il stimule la sécrétion de mucus et protège ainsi l'estomac. Il atténue aussi les nausées (Anonymes., 2001), et possèdent une action analgésique. Le *Curcuma* est indiqué dans les conditions traumatiques douloureuses et les douleurs profondément enracinées (Sarma., 2005).

Lors d'administration quotidienne, le *Curcuma* engendre :

Au niveau de l'estomac : une augmentation de la sécrétion de gastrine ,une inhibition de la formation d'ulcère induite par différents stress : alcool, indométacine....etc.

Au niveau de la vésicule : une action cholérétique, cholagogue et préventive de la lithiase biliaire.

Au niveau du pancréas : une augmentation de l'activité des lipases et des amylases pancréatiques, de la trypsine et de la chymotrypsine.

Au niveau du tractus gastro-intestinal : une action antispasmodique.

Traditionnellement utilisé comme cholérétique ou cholagogue, il est également utilisé dans le traitement symptomatique des troubles fonctionnels digestifs attribués à une origine hépatique et comme stimulant de l'appétit.

I.3.3. Utilisation de *Curcuma* en industrie



Figure 4 : Rhizome de *Curcuma longa* frais, et réduit en poudre (Goel *et al.*, 2008)

Le *Curcuma* est utilisé, pour sa couleur jaune foncée, en tant que colorant alimentaire au même titre que deux autres épices naturelles qui sont le safran et le paprika. Cette couleur très caractéristique du *Curcuma* est due à un groupe de pigments naturels que l'on appelle « curcuminoïdes ». Ils sont au nombre de 4 : la curcumine qui représente 77 % des curcuminoïdes, la déméthoxy-curcumine (17 %), bis-déméthoxy-curcumine (3 %) et la cyclocurcumine. Cette dernière forme n'a été identifiée que récemment en raison de sa présence à l'état de traces. Ce mélange de curcuminoïdes fait l'objet de nombreuses études analytiques qui ont pour but de différencier les teneurs respectives en curcuminoïdes et en curcumine dans les préparations alimentaires (Lee et Choung .,2011 et Scotter .,2009) .En Europe, la curcumine est enregistrée dans l'industrie alimentaire comme étant le

colorant E 100 ,depuis 2010.L'European Food Safety Authority (EFSA) à s'intéresse, aux taux de curcumine présents dans les préparations alimentaires. Ainsi, dans la liste des catégories de nourriture dans lesquelles la curcumine (E100) est autorisée on retrouve des fromages, des préparations à base de poisson, des condiments, des assaisonnements...etc. L'EFSA a fixé pour chaque catégorie la concentration maximale de curcumine autorisée. Par exemple, la concentration maximale de curcumine que doit contenir un cidre s'élève à 200 mg.L-1 (Péret-Almeida *et al* .,2005) (Efsa. ,2013). Actuellement, le *Curcuma* est largement cultivé partout sous les tropiques, mais sa production commerciale est limitée à l'Inde et à l'Asie du Sud-Est (Jansen *et al.*,2005).

I.4. Phytochimie de la plante :

Les plantes produisent un grand nombre de métabolites secondaires, ainsi l'action de la phytothérapie sur l'organisme dépendra de la composition chimique de ces plantes et de leur teneur en ces métabolites (Daayf et Lattanzio., 2008).

Curcuma longa est une source riche en métabolites secondaires importante tels que les polyphénols, les huiles essentielles et bien d'autres substances. Plusieurs études réalisées sur la plante ont clairement indiqué que son utilisation en thérapeutique était justifiée en raison de sa composition, le rhizome est la partie la plus utilisée de la plante, les principaux composants actifs du rhizome sont les curcuminoïdes non volatils et l'huile volatile et bien d'autres substances (Ulubelen.,2003 et Large *et al.*,2010). L'huile volatile est responsable de l'arôme du *Curcuma*, tandis que les curcuminoïdes (curcumine et ses analogues) sont responsables de sa couleur jaune vif (Govindarajan.,1980 et Chatterjee *et al.*,2000).

I.4.1. Composition chimique de la plante

a/ Composants non volatils

Les curcuminoïdes : sont des dérivées phénoliques naturelles jaunes vifs non toxiques. Les polyphénols constituent une famille de molécules organiques largement présente dans le règne végétal. Ils sont caractérisés, comme l'indique le nom, par la présence d'au moins deux groupes phénoliques associés en structures plus ou moins complexes, généralement de haut poids moléculaire. Ces Composés sont les produits du métabolisme secondaire des plantes (Reische *et al.*, 1998) (Figure5).

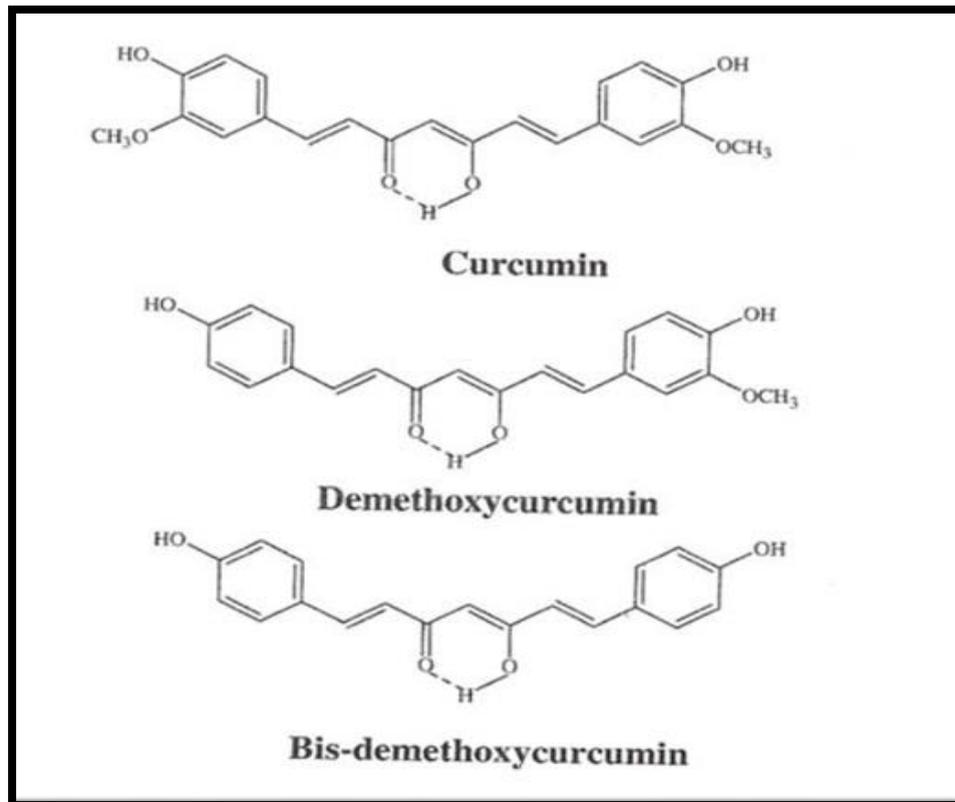


Figure 5 : Structure chimique des curcuminoïdes (Jayaprakasha *et al.*,2005)

Les curcuminoïdes comprennent la curcumine (Wilson *et al.*, 2005) et ses dérivés, tels que la déméthoxycurcumine et la bisdéméthoxycurcumine (Lantz *et al.*, 2005).

b/ Composants volatils

Les composants volatils de *Curcuma*, sont les huiles essentielles de la plante. Généralement, ils sont obtenues par distillation hydrique ou à vapeur d'eau du rhizome frais ou sec (Weiss .,2002).L'huile est dominée par les sesquiterpènes oxygénés, ainsi que par de petites quantités d'hydrocarbures sesquiterpéniques, d'hydrocarbures monoterpéniques et de monoterpènes oxygénés (Jansen *et al.*,2005), dont les principaux composants sont : l' α - et β -turmérone (35 %), l' α -turmérone (12 %), le turméroïl, le zingibérène (25 %), le zingibérol, le curcumol, le β -curcumène et le xanthorrhizol (Esatbeyoglu.,2002).(Figure 6).

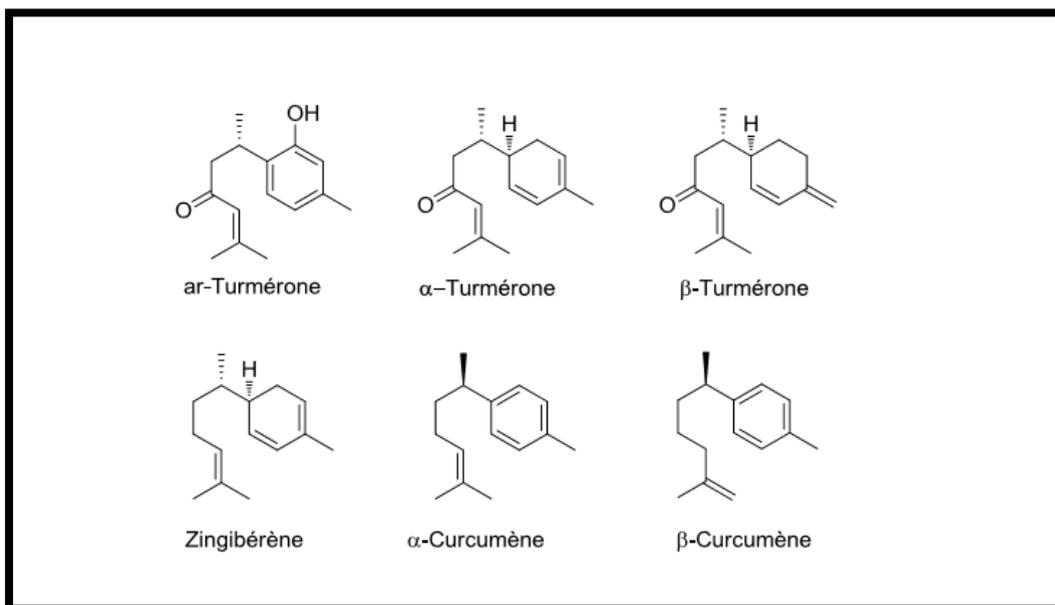


Figure 6: Structure de quelques composants chimique retrouvés dans l'huile essentielle de *Curcuma* (Esatbeyogluet al .,2012)

c/ Composants volatils et non volatils (Térpenoïdes)

Les composants terpéniques ou les terpénoïdes sont une classe diversifiée de composés photochimiques, notamment aromatiques, non aromatiques, volatils et constituants non volatils qui jouent un rôle clé dans les remèdes à base des plantes traditionnels et sont à l'étude pour leurs potentiels antibactériens et antinéoplasiques.

Les terpénoïdes, ont un faible poids moléculaire. Cela permet à son transport facile à travers les membranes cellulaires d'induire différentes activités biologiques. Ils gagnent également en intérêt comme antioxydants naturels et conservateurs alimentaires en raison de leur sécurité par rapport aux additifs alimentaires synthétiques (Reische *et al.*,1998).

L'analyse chimique a montré que 100 g de *Curcuma* contiennent :(Tableau 1)

Tableau 1 : Composition chimique de *Curcuma longa* (Balakrishnan., 2007).

Quantité	composant chimique
10 g	Matière grasse totales
3 g	graisses saturées
0,2g	calcium
0,26 g	Phosphore
10 mg	Sodium
2500 mg	potassium
47,5 mg	fer
0,9 mg	thiamine,
0,19 mg	Riboflavine
4,8 mg	Niacine
50 mg	acide ascorbique
69,9 g	glucides totaux
21 g	fibres alimentaires
3 g	sucres
8 g	protéines

I.5. Activités biologiques de *Curcuma*

I.5.1. Activité anti-inflammatoire de *Curcuma*

L'activité anti-inflammatoire de la curcumine a été signalée pour la première fois en 1971, il a été rapporté que les doses orales de curcumine possèdent une action anti-inflammatoire significative dans les modèles animaux aigus et chroniques de la colite (Srimal *et al.*, 1971).

Des études moléculaires ont montré que la curcumine bloque l'activation des facteurs ou des enzymes présents dans les cellules humaines capables de déclencher la réponse inflammatoire, tel que la cyclooxygénase-2 (COX-2) (Perrone *et al.*, 2015), en outre, il a été démontré qu'un extrait de curcuma empêche le développement de la colite ulcéreuse induite par le sulfate de sodium, par l'inhibition des voies de transduction du signal critiques pour les réponses inflammatoires, en fait, la curcumine prévient l'inflammation de la muqueuse colique par le blocage du NFκB (Deguchi *et al.*, 2007).

Dans un essai randomisé contrôlé par placebo, la curcumine et s'avéré efficace et sûr pour maintenir la rémission de la colite ulcéreuse et pour diminuer la production d'espèces réactives d'oxygène (Hanai *et al.*,2006).

De plus, l'administration de poudre de *C. longa L* chez différents patients atteints de maladies respiratoires, a conduit un soulagement des symptômes comme la dyspnée, la toux et les expectorations ou des signes physiques (Ammon et Wahl.,1991).

Des activités anti-inflammatoires puissantes de *Curcuma longa*,sont des fonctions des terpénoïdes aussi tels que : le bergamol (Peana *et al.*, 2002),le curcumène (Bosak *et al.*,2008) ,la turmérone (Singh *et al.*,2010 et Singh *et al.*,2011) le germacrène D (Dearbreugonzaga *et al.*,2003)

I.5.2. Activité anti-microbienne de *Curcuma*

Le *Curcuma* possède de fortes propriétés anti-microbiennes (Paramasivam *et al* , 2007),Schraufstatter et Bernt.,1949 décrivent le pouvoir antibactérien et antifongique de la curcumine dans la revue Nature en 1949 ,ils ont prouvé son activité sur des souches de *Staphylococcus aureus*, de *Salmonella paratyphi*, *Mycobacterium tuberculosis* et également sur un champignon micromycète tellurique *Trichophyton gypseum*, le *curcuma* inhibe la croissance de nombreuses bactéries gram positifs et gram négatifs, dont celles qui causent la dysenterie amibienne (*Entamoeba hisolytic*) et d'autres plusieurs champignons pathogènes.

L'extrait de *Curcuma* s'est révélé inhiber la croissance du pathogène d'origine alimentaire (Yano *et al.*,2006) , dans une étude expérimentale parmi les divers extraits des plantes qui ont tué *Helicobacter pylori*, comme le cumin, le gingembre, le piment, la bourrache, le cumin noir, l'origan et la réglisse, le *Curcuma* s'est révélé le plus efficace (O'Mahony *et al.*,2005).

I.5.3. Activité anti-cancéreuse de *Curcuma*

Dans divers modèles, le *Curcuma* aurait une activité contre le développement du cancer de la peau (Villaseñlor *et al.*, 2002), du cancer du sein (Deshpande *et al.*, 1998a), du cancer de la bouche (Azuine et Bhide 1992a) et du cancer de l'estomac (Azuine et Bhide., 1992b). Il prévient la cancérogenèse à différentes étapes (Polasa *et al.*,1991), notamment l'inhibition des mutations, la détoxification des cancérogènes, la diminution de la prolifération cellulaire et l'induction de l'apoptose des cellules tumorales (Garg *et al* .,2008).

Les zingiberaceaes sont connus pour contenir des terpénoïdes, des flavonoïdes, des phénypropanoïdes et des sesquiterpènes, qui ont des activités antitumorales (Lai *et al*, 2004) (Lakshmi *et al.*,2011).

Dans une étude expérimentale, il a été prouvé que le β -caryophyllènequi est un composant chimique

de *Curcuma L* est non toxique, non mutagène et anti-tumoral. Il a inhibé la croissance des cellules de leucémie, il était modérément cytotoxique contre les lignées cellulaires de cancer du sein et du col de l'utérus humain et contre les cellules de mélanome humain et de souris (Kubo *et al.*, 1996), le β -élémane aussi inhibe la prolifération de plusieurs lignées cellulaires cancéreuses, il a inhibé sélectivement la croissance des cellules cancéreuses pulmonaires et des cellules cancéreuses ovariennes humaines (Wang *et al.*, 2005).

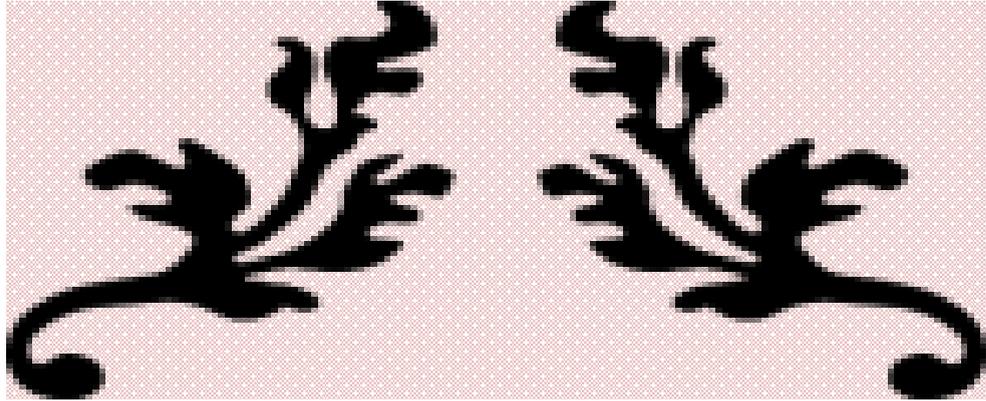
I.5.4. Activité anti-oxydante de *Curcuma*

Les propriétés antioxydants du *Curcuma* sont liées à sa composition en composés phénoliques, rassemblés sous le nom de curcuminoïdes, dont le principal est la curcumine (Wilson *et al.*, 2005)

En tant qu'antioxydant, les extraits de *Curcuma* peuvent piéger les radicaux libres, d'oxygène tels que les anions superoxyde et les radicaux hydroxyles, qui sont importants pour l'initiation de la peroxydation lipidique (PullaReddy et Lokesh., 1992). La peroxydation lipidique est l'oxydation des lipides insaturés, par des espèces radicalaires de l'oxygène, la peroxydation est responsable du rancissement des aliments et des dommages tissulaires dus à la formation de radicaux libres lors du processus de peroxydation (Harold et Harper., 2002).

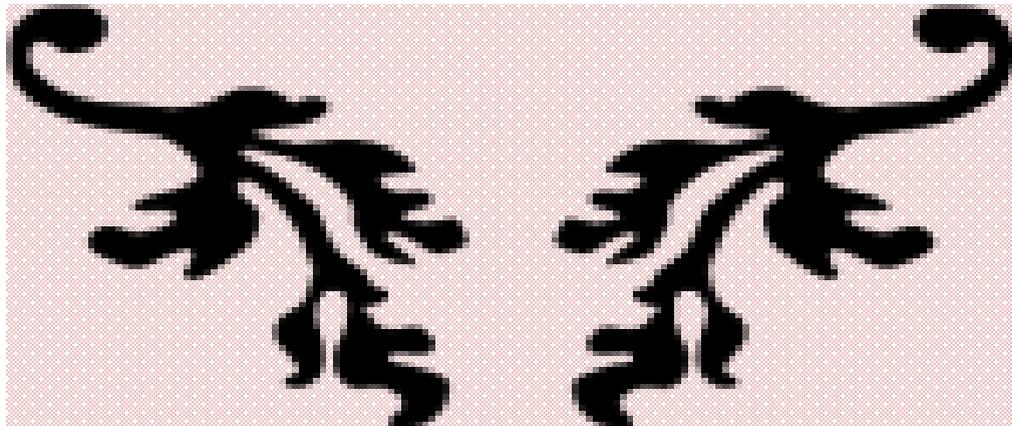
Le *Curcuma* peut également réduire la peroxydation lipidique en maintenant les activités des enzymes antioxydantes comme le superoxyde dismutase, catalase et glutathion peroxydase à des niveaux plus élevés. Ces enzymes jouent un rôle important dans la régulation des lipides (Cohly *et al.*, 1998).

Dans une autre étude, Cohly *et al.*, (1998) ont observé que le *Curcuma* (100 μg / ml) inhibe la peroxydation lipidique PLO dans les cellules rénales contre les lésions induites par le peroxyde d'hydrogène lorsqu'il est incubé avec des cellules pendant 3 heures .



CHAPITRE II :

Pistacia lentiscus



II.1. Présentation de la plante

II.1.1. Description botanique de la plante

Le genre *Pistacia* appartient aux Anacardiaceae, une famille cosmopolite qui comprend environ plus de 600 espèces. Les espèces du genre *Pistacia* sont des arbustes et des arbres à feuilles persistantes ou à feuilles caduques qui sont caractérisés comme des arbres xérophytes. *Pistacia lentiscus* L. *P. atlantica*.. *P. terebinthus* L. *P. vera* L. Sont distribués du bassin méditerranéen à l'Asie central (Mozaffarian .,2005 et Kole.,2011). En Algérie, le genre *Pistacia* est représenté par trois espèces, *Pistacia lentiscus*.*Pistacia vera* et *Pistacia atlantica* (pistachier de l'Atlas) (Ghalem et Benhassaini., 2007)(Figure 7).

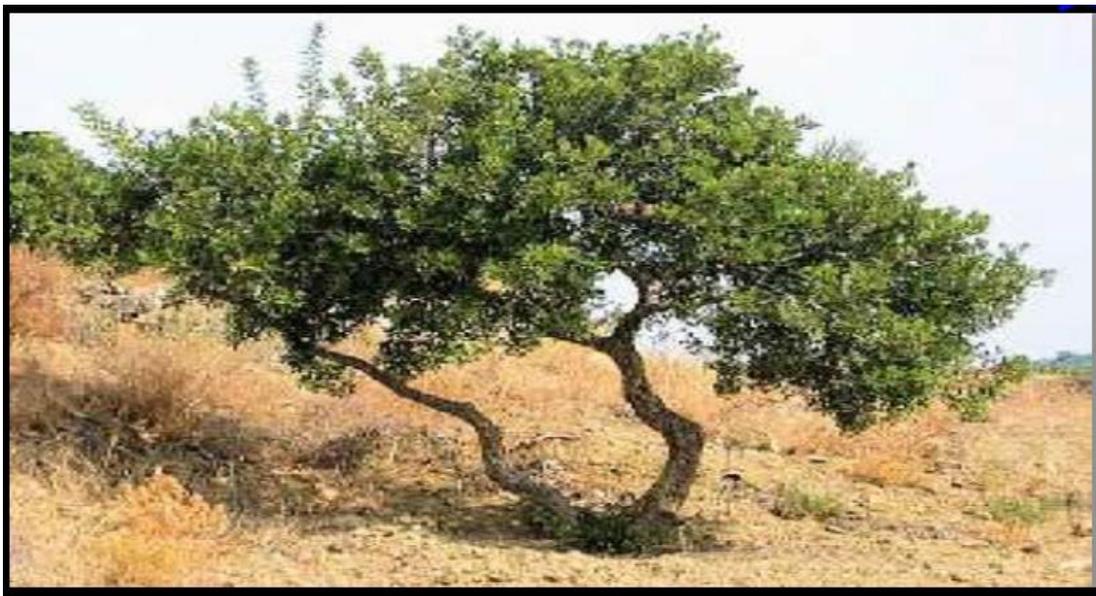


Figure 7 : Vue générale d'un arbuste de *Pistacia lentiscus* (Belfadel., 2009).

Le pistachier lentisque Tidekth en Amadagh s'étend sur tous le pourtour de la méditerranée.

En Europe, Asie, Afrique, présent aussi en Algérie, il se trouve le long du tell et dans les zones forestières (Ait youcef., 2006).

Le lentisque est une espèce de basses altitudes (Spichiger *et al.*, 2004). Elle est indifférente aux propriétés physico-chimiques du sol mais préfère des sols à faible concentration en phosphore et potassium conjugués avec des concentrations différentes en carbonates de calcium et en azote.

Elle est considéré comme une des espèces sempervirentes les plus résistantes aussi bien à la sécheresse qu'à la salinité (Barazani *et al.*, 2003), elle est utilisé dans la lutte contre l'érosion, qui est l'un des facteurs majeurs de désertification des écosystèmes méditerranéens semi-arides (Doganet *al.*, 2003).

Pistacia lentiscus est un arbrisseau dioïque et thermophile de 1 à 8 mètres d'hauteur (à odeur résineuse forte (Lauk *et al.*, 1996), selon More et White (2005) *Pistacia lentiscus* est caractérisé par :

- **Racines** : longues racines pivotantes qui pénètrent profondément dans le sol afin d'y puiser l'eau nécessaire à la plante, ce qui permet sa croissance tout en gardant son feuillage vert foncé même durant la sécheresse (Quezel et Medail., 2003).



Figure 8 : Feuille, fleur, de *Pistacia lentiscus* (Ben douissa ., 2004)

- **Feuilles** : possèdent un pétiole étroitement ailé ; elles sont persistantes en hiver, coriaces, luisantes, longues de 2 à 4 cm sur 8 à 15 mm de large, de couleur vert sombre brillant sur la face supérieure. Elles sont composées d'un nombre pair de folioles (4 à 5 paires), disposées comme les barbes d'une plume autour de l'axe central feuilles dite « paripennées ». Ces folioles sont glabres et ovales-elliptique ou lancéolée (Ait youcef.,2006)(Figure 8).
- **Fleurs** : dioïque, unisexuées, apétales ; de 3mm de large environ ,calice à 5 sépales chez les fleurs mâles et 3 ou 4 chez les fleurs femelles , fleurs femelles verdâtres , fleurs mâles à anthère rouge foncé ,la période de floraison s'étale d'avril jusqu'au juin, elles sont disposées en épis cylindriques courts, serrés, latéraux à l'aisselle des feuilles(Annie et Perrier.,2014)(Figure 8).



Figure 9 : Fruits et feuilles de *Pistacia lentiscus* (Anonyme., 2001)

- **Fruit :** est une drupe de forme ovoïde, apiculés au sommet, presque sèches, d'abord rouge, puis noir à maturité (Ait youcef.,2006), le noyau renferme une seule graine (Garnier et *al.*, 1961) (Bayer et *al.*, 1987)(Figure9).



Figure 10: « Larmes » de résine qui s'écoulent du tronc de *Pistacia lentiscus* (Anonyme., 2001)

- **Une résine** : appelée également mastic, c'est le produit le plus connu de cette plante, il s'agit d'une substance aromatique et résineuse qui suinte du tronc et des branches principales, cette sécrétion peut être favorisée par des éraflures pratiquées dans le tronc et les branches. Les petites « larmes » qui s'écoulent de la plante sont séchées au soleil pour les faire durcir en gouttes translucides (Ferradji.,2011) (Figure10).
- **Ecorce** : Rougeâtre sur les jeunes branches et vire au gris avec le temps, quand on incise l'écorce la plante laisse s'écouler une résine irritante non colorée à odeur forte (More et White., 2005).

II.1.2. Nomenclature et systématique de *Pistacia lentiscus* L

Plusieurs noms de *Pistacia lentiscus* ont été utilisés à s'avoir (Tableau 2) :

Tableau 2 : Différentes nomenclatures de *Pistacia lentiscus* selon Cheraft.,(2011).

Pays	Nomenclature
grec	Pistaké
Français	Pistachier lentisque
Anglais	Masticktree
Allemand	Mastixbaum
Espagnol	Lentisco, charnecacomun

II.1.3. Taxonomie de la plante :

Tableau 3 : Taxonomie de *Pistacia lentiscus* d'après Guignard et Dupont.,(2004)

Embranchement	Spermatophyte
Sous-embranchement	Angiospermes
Classe	Dicotylédones
ordre	Sapindales
famille	Anacardiaceae
Genre	<i>Pistacia</i>
Espèce	<i>Pistacia lentiscus</i> L.

II.2. Composition chimique de la plante

II.2.1. Mastic

Le mastic contient également une petite fraction d'huile essentielle et certain nombre de constituants de triterpénoïdes. L'huile essentielle de mastic est un liquide incolore, d'odeur balsamique très prononcée, cette essence est formée principalement de α -pinène, P-cymène et des triterpénoïdes, la résine des espèces de *Pistacia* été caractérisée par des triterpènes penta et tétracycliques. Des triterpènes tels que l'acide masticadiénonique (Delazar *et al.*, 2004), l'acide masticadiénolique (Barrero *et al.*, 2005), l'acide morolique (Roitman *et al.*, 2011), l'acide oléanolique (Couladis, 2003), l'acide ursonique (Duru, 2003) et leurs dérivés ont été détectés dans des fractions acides de *P. lentiscus* (Sharifi et Hazell, 2012) (Figure 11).

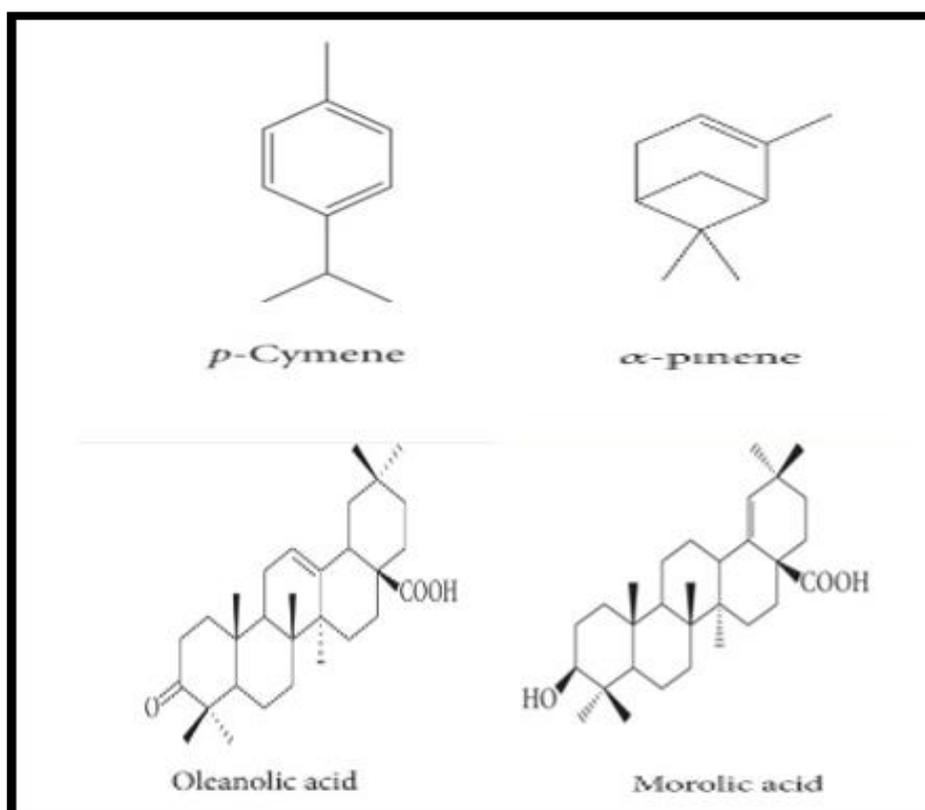


Figure 11 : Composés chimiques de L'huile essentielle de mastic : α -pinène, P-cymène et de quelques triterpènes ; l'acide morolique et l'acide oléanolique isolés d'espèce de *Pistacia lentiscus* (Koutsoudaki *et al.*, 2005 et Assimopoulou *et al.*, 2005)

II.2.2. Feuille

D'après Romani *et al.*, (2002), la séparation des polyphénols sur les feuilles de *Pistacia lentiscus* a été effectuée par l'utilisation des méthodes HPLC semi-préparative, trois grandes classes de métabolites secondaires ont été détectées :

- Acide gallique et dérivés galloyls .
- Anthocyanes, à savoir delphinidine 3-o-glucoside et cyanidin 3-o-glucoside.
- Glycosides de flavonol comme les glucosides de quercétine et de myricétine .

II.2.3. Composition chimique de fruit

Des études préliminaires ont indiqué que l'huile grasse de fruit de *P. lentiscus* contient deux fractions :

II.2.3.1. Fraction insaponifiable

Présentée principalement par les tocophérols et les phytostérols et des composants phénoliques tels que : L'acide gallique et 1.2.3.4.6- pentagalloylylucose. (Matthäus et Özcan ., 2006) (Figure 12).

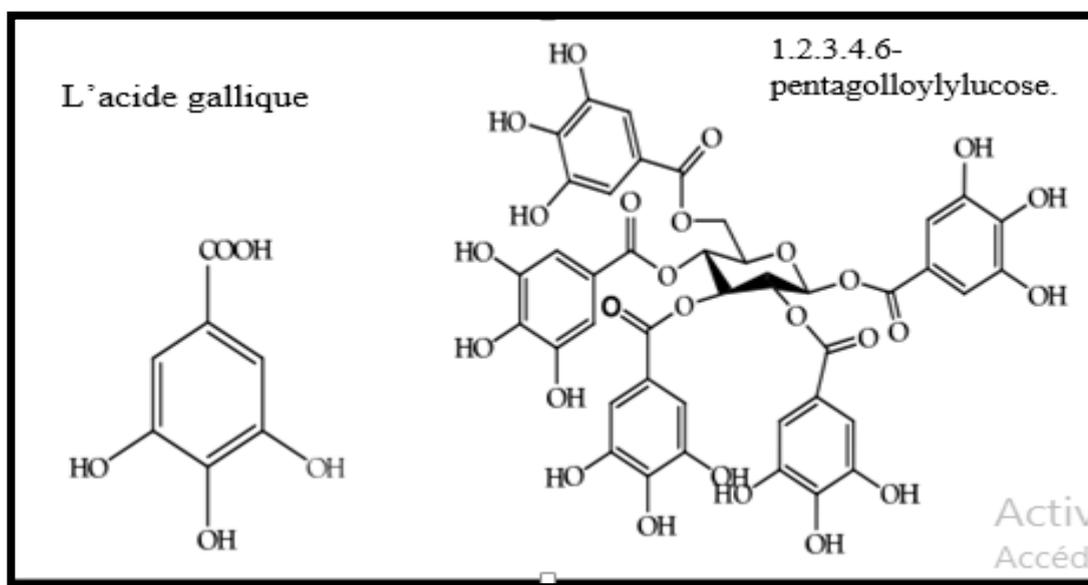


Figure 12 : Structures chimiques des polyphénols de fruits de *Pistacia lentiscus* ; l'acide gallique et 1.2.3.4.6- pentagalloylylucose (Abdelwahed *et al.*, 2006)

II.2.3.2. Fraction saponifiable

Riche en acides gras saturé et insaturés dont les trois acides gras dominants trouvés sont respectivement : l'acide palmitique 16,3%, l'acide oléique 55,3% et l'acide linoléique 17,6% .

La teneur en matières grasses brutes des fruits de *Pistacia lentiscus* varie de 32,8% pour les fruits noirs (mûrs) à 11,70% pour les fruits rouges. Ainsi, le fruit noir peut être considéré comme une graine oléagineuse ayant des teneurs élevés en matières grasses comme c'est le cas pour l'arachide, l'olive, le tournesol et le coton (Charef *et al.*,2008).

II.2.3.3. Autres composés :

A/ Composés monoterpéniques et sesquiterpéniques

En effet, les monoterpènes identifiés dans l'huile de fruit de lentisque sont : l'humulène, le caryophyllène, le pin-pinène (5,75%) et le α -pinène (13,35%).....etc.(Wagner *et al.*,1986).

B/ Alcaloïdes, les flavonoïdes identifiés dans les fruits de *P. lentiscus* (Hama *et al.*,2011).

II.3. Composition minérale de fruit de la plante

Les fruits matures de *Pistacia lentiscus* sont riches en éléments minéraux. L'élément minéral le plus abondant est Na, suivi par K, Ca, Mg, Fe et Cu (Tableau 4).

Tableau 4: Composition minérale de fruit de *Pistacia lentiscus* (Hamad et Hasan .,2011 et Dhifi.,2013).

Eléments Minéraux	Quantité (mg/100g du l'huile)(Dhifi,2013)	Quantité(mg/g du fruit) (Hamad et Hasan,2011)
Na	25.36 ± 3.25	0.46
K	2.17 ± 0.05	2.67
Ca	0.25 ± 0.04	0.37
Mg	0.19 ± 2.23	-
Fe	0.004 ± 0.00tr	-
Cu	0.0001 ± 0.00tr	-
phosphores	-	0.004

Ces minéraux sont essentiels et indispensables pour l'organisme humain, ils jouent un rôle important comme : activateurs d'enzymes, régulateurs de la pression osmotique et du pH, substances fondamentale dans la structure du squelette.

II.4. Huile de lentisque

II.4.1. Huile de fruits de *Pistacia lentiscus* L

L'huile grasse de Fruit de *Pistacia lentiscus* (PLFO) est un remède naturel bien connu dans la médecine populaire de l'Algérie orientale, elle est produite à l'est de l'Algérie dans les zones notamment Côtières (Mila, Skikda ,Djidjel) , les fruits atteignent, leur maturité vers la fin d'été début de l'automne. Ils prennent alors une coloration noire au lieu du rouge. Ils sont récoltés à la main, macérée dans de l'eau chaude et puis écrasés à l'aide d'une presse. Des baies s'exultent un liquide épais de couleur jaune vert (Ait youcef .,2006).

L'huile de lentisque est extraite de fruit comestible qui autrefois était couramment utilisée pour la fabrication du savons, cette valeur correspond bien à celle rapportée par (Lanfranchi *et al* ,1999) qui a montrer que 16 kg des baies mûres produisent environ 3 litres ,cette huile n'est entièrement liquide qu'à la température de 32 et 34 C°, au dessus de laquelle, elle se transforme progressivement en une matière blanche, susceptible de cristallisation (Leprieur., 1860).Le rendement de l'huile varie de 8 à 18% selon les conditions de sol et du climat (Benchikh., 1999 et Saidi et Hasnaoui., 2003).

Le PLFO se caractérise par une haute valeur nutritive. Il contient une quantité importante d'acides gras insaturés (plus de 70%) (Mezni *et al.*, 2011 et Trabelsi *et al.*,2012), un niveau élevé de phosphatidyl inositol (Trabelsi *et al.*, 2013)et une quantité remarquable de β -carotène et de α -tocophérol (Mezni *et al.*, 2014) .

II.5. Propriétés biologiques de *Pistacia lentiscus*

II.5 .1. Propriétés antimicrobiennes de la plante

La plupart des études actuelles sur l'activité antibactérienne de lentisque utilise la partie non comestible de la plante, comme l'huile essentielle extraite à partir de branches, feuilles et du mastic, Chaque parties de l'arbre montres différentes propriétés. Au contraire, très peu est connu sur l'huile végétale de fruit de lentisque et la partie comestible du lentisque.

Il semble que différents composants de *Pistacia lentiscus* L aient des effets différents sur différentes bactéries. Mharti *et al.*,(2011) Ont démontré que le germanicol, le thunbergol, l'himachalène dérivés de l'huile essentielle des feuilles de *Pistacia lentiscus* L ont un effet antibactérien sur *Klebsiella pneumoniae* ,cette même huile affecte différentes espèces bactériennes, dont certaines pathogènes oraux tels que: *Streptococcus mutans*,*Streptococcus gordonii* .

D'autres études ont montré que l'alpha-pinène, le bêta-myrcène, le bêta-pinène et le bêta-caryophyllène qui sont les principaux composants antibactériens de l'huile essentielle et de Mastic de *Pistacia lentiscus* L ont un effet antibactérien sur *Escherichia coli*, *Staphylococcus aureus* et *Bacillus subtilis* (Koutsoudaki *et al.*,2005).

II.5.2. Propriétés anti-oxydantes de la plante

L'effet antioxydant de l'huile de fruit de *Pistacia lentiscus* est probablement dû à ses métabolites secondaires qui présentaient un pouvoir antioxydant élevé tels que les polyphénols, les tocophérols et les stérols , les composés phénoliques et les monoterpènes présents dans l'huile de fruit de la plante ont la capacité de piéger les espèces radicalaires et les espèces réactives de l'oxygène généré au cours du processus inflammatoire (Dapkevicius *et al.* ,2002).

En fait, les composés phénoliques avec le α -tocophérol sont capables d'interagir avec des systèmes biologiques comme des molécules bioactives en particulier, ils sont des inhibiteurs importants de la peroxydation lipidique .Il a été prouvé que l'application topique de l'huile de fruit de *Pistacia lentiscus* est impliquée dans la protection cellulaire non seulement comme source de molécules antioxydantes mais aussi comme stimulateur de l'activité et de l'expression des enzymes antioxydantes (Jemai *et al.* , 2008).

II.5.3. Propriétés anti-inflammatoires de la plante

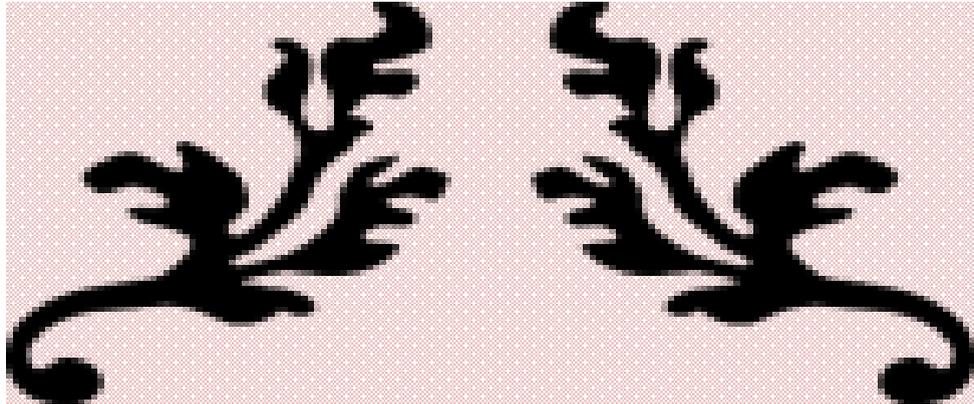
Plusieurs métabolites secondaires identifiés dans le fruit de l'huile de fruit de *P. lentiscus*, possèdent des propriétés anti-inflammatoires. Par exemple : L'acide gallique qui est un polyphénol de fruit de *P.lentiscus* est responsables de l'inhibition de l'activation de p38 et l'inhibition de liaison NF-kappaB essentiel à l'expression des cytokines pro-inflammatoires.L'effet anti-inflammatoire du l'huile de fruit de lentisque est donc agit par la réduction de la production de médiateurs inflammatoires impliqués dans la conduite des étapes de la réponse inflammatoire aiguë . Recément, il a été démontré que l'humulène et le caryophyllène qui sont des monoterpènes identifié dans l'huile de fruit de lentisque présentent des propriétés anti-inflammatoires orales et topiques dans différents modèles inflammatoires de la colite ulcéreuse en réduisant le taux des cytokines inflammatoires et l'expression des protéines pro-inflammatoires via inhibition de la voie du facteur nucléaire kappa B (NFkB) (Fernandes *et al.*, 2007 et Passos,*et al.* , 2007).

II.6. Effets thérapeutiques de la plante

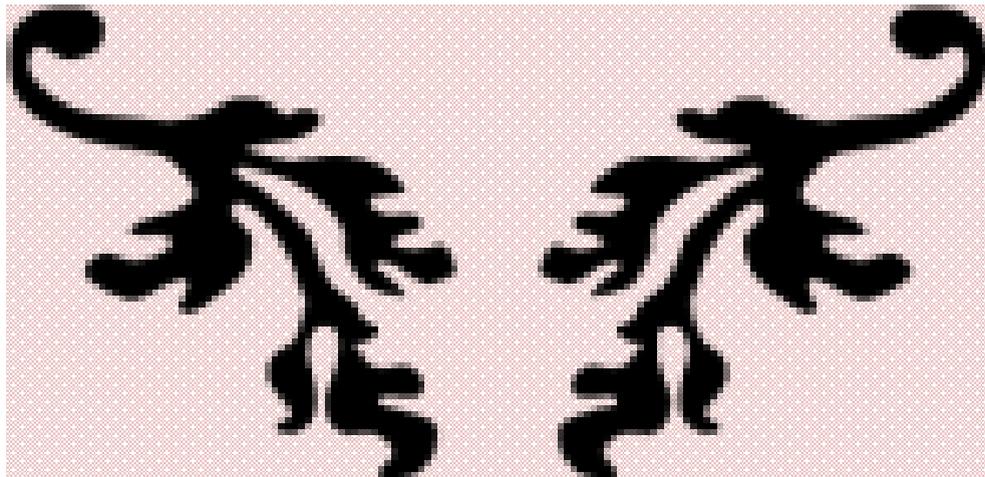
Les espèces de *Pistacia lentiscus* L, sont connues pour leurs propriétés médicinales depuis l'antiquité dans la région méditerranéenne, avec toutes ses parties, les racines, les feuilles, les fruits et le mastic possèdent des propriétés médicinales qui a été signalé dans de nombreuses pharmacopées traditionnelles, les vertus médicinales de l'huile grasse du fruit sont notamment connu dans les régions orientales de l'Algérie et de la Tunisi. En Tunisie, l'huile de fruit de *Pistacia lentiscus* (PLFO) est utilisée par la population comme médicament traditionnel dans le traitement de la gale et des rhumatismes et dans la fabrication de pilules anti diarrhéiques, l'huile de fruit est utilisée en interne pour les allergies respiratoires, en externe pour traiter les maux de gorge et appliquée localement pour les plaies et les brûlures (Perianayagam.,2006).

L'effet curatif du l'huile de fruit de *Pistacia lentiscus* a été testé sur un modèle de brûlure de lapin par Djerrou *et al.*,(2010) ont démontré une augmentation de la ré-épithélialisation (le nouvel épithélium a complètement couvert la blessure) ,cette huile est aussi utilisée comme traitement antiulcéreux, et antiseptique (Mezghani .,1992).Il a un bon effet sur les maladies gastro-intestinales en raison de son activité anti *Helicobacter pylori* (Paraschos .,2012). Tandis que la partie aérienne de *P. lentiscus* L est traditionnellement utilisé dans le traitement de l'hypertension et possède des propriétés stimulantes et diurétiques (Chryssavgi .,2008).

En plus de leurs effets thérapeutiques, les espèces de *Pistacia* sont utilisées dans l'industrie alimentaire, par exemple, la consommation de noix de pistache (*P. vera*) comme additif alimentaire (Dermarderosian *et al.*,2010 et Gogus *et al.*,2011), grâce à la composition des fruits de *P. lentiscus* en anthocyanes ces fruits sont utilisées comme colorants alimentaires (Longo *et al.*,2007).



CHAPITRE III :
La colite ulcéreuse



III.1. Généralité sur les Maladies inflammatoires intestinales (MII)

La maladie inflammatoire de l'intestin (MII), est une inflammatoire chronique courante du tractus gastro-intestinal. (Selling et Pasricha .,2006).

Il existe deux types principaux de MII; la Maladie de Crohn (MC) et la colite ulcéreuse (CU) (Parkes et Jewell.,2001 et Halpin et Ford .,2012) . Ils sont des troubles débilitants et chroniques qui ont des cours imprévisibles et des mesures de traitement compliquées. Semblable à d'autres maladies chroniques, la MII affecte négativement la qualité de vie. (Karwowski *et al.*,2009 et Triantafillidis *et al.*,2011).

En particulier,la colite ulcéreuse est une maladie inflammatoire idiopathique chronique qui affecte le côlon, affectant le plus souvent les personnes âgées de 30 à 40 ans et entraînant une invalidité. (Torres *et al.*,2012 et Høivik *et al.*,2013). Elle se caractérise par une inflammation et une réapparition de la muqueuse récurrentes, commençant dans le rectum et s'étendant aux segments proximaux du côlon. (Peyrin-Biroulet *et al.*,2015), la CU n'implique que le côlon et le rectum.

Dans la maladie de Crohn, l'inflammation est discontinue et se manifeste sous forme de granulomes distincts, l'inflammation pénétrant souvent par voie transmurale et affectant même les ganglions lymphatiques adjacents (Lih-Brody *et al.*,1996) En revanche, la colite ulcéreuse, est parfois une affection plus bénigne, est caractérisée par une inflammation continue des muqueuses localisée au côlon la CU s'étend de manière continue sans intervalle de muqueuse saine. Les deux CD et UC entraînent des dommages épithéliaux étendus. (Pallone et Monteleone .,2001).

Les taux de prévalence la colite ulcéreuse sont les plus élevés en Europe environ 505 patients pour 100 000 habitants, au Canada 248 patients pour 100 000 habitants (Burisch *et al.* .,2014) .

III.2. Types de Colite ulcéreuse(CU)

La colite ulcéreuse est classée en fonction de l'étendue de l'atteinte colique (Figure 13) :

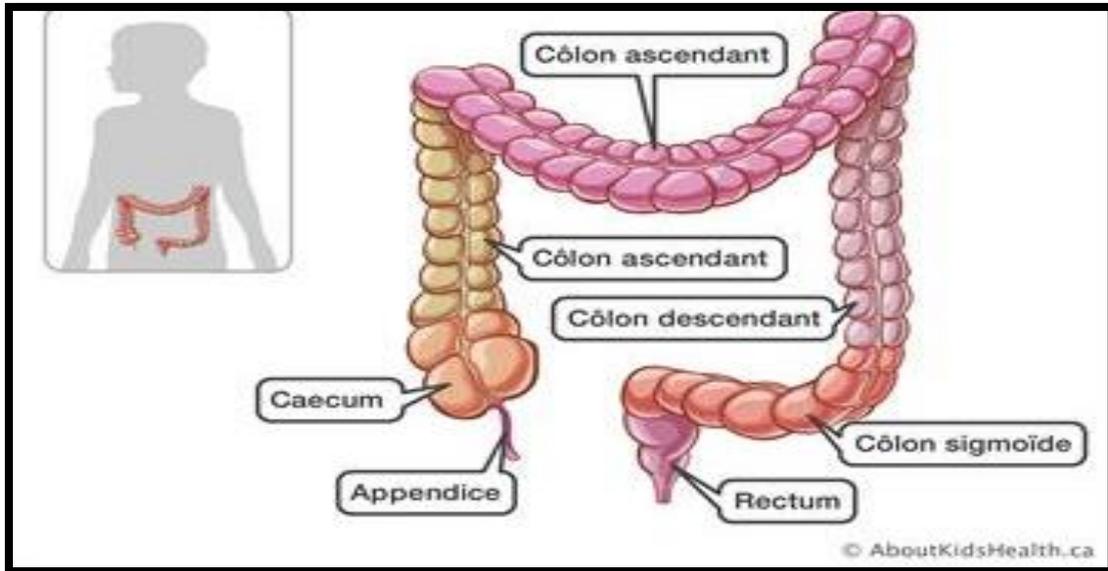


Figure 13: Différents segments du côlon
(Silverberg *et al.*.,2005)

On distingue trois types de la CU (Figure14) :

- La Pancolite : est lorsque tout le colon est enflammé (Hoy et Budesonide .,2015)
- La colite distale : c'est lorsque l'inflammation est dans le côté gauche du côlon (de rectum jusqu'au haut du côlon descendant)(Karagozian, et Burakoff.,2007) .
- La Proctite : inflammation du rectum (Ensari *et al.*,1993) ou procto-sigmoïde qui touche le rectum et le côlon sigmoïde (Farmer .,1979).

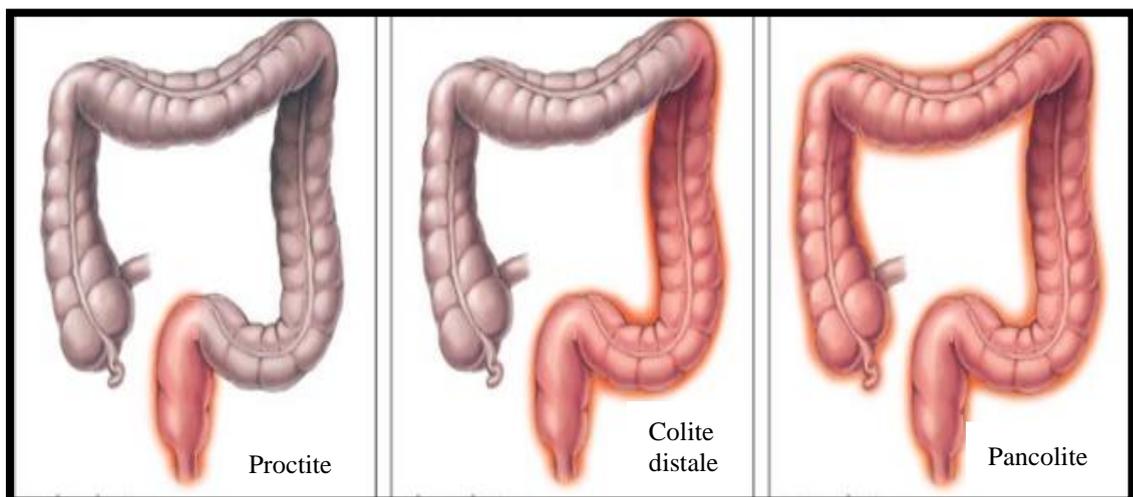


Figure 14 : Types de la colite ulcéreuses selon la classification de Montréal (Silverberg *et al.*.,2005)

Les patients atteints de proctite peuvent principalement avoir une urgence et un ténesme (sensation d'évacuation incomplète), tandis que dans la pancolite, la diarrhée sanglante et les douleurs abdominales peuvent être plus importantes. Jusqu'à 10% des patients atteints de rectite ou de colite gauche (l'inflammation est dans le côté gauche du côlon) peuvent souffrir de constipation paradoxale (Ananthakrishnan *et al.*,2008 et Nguyen *et al.*,2008).

III.3. Symptômes de la colite ulcéreuse

Les symptômes courants incluent la diarrhée, les saignements rectaux, le mucus, ténesme, urgence et douleurs abdominales. Dans les cas plus graves, la fièvre et la perte de poids peuvent être visibles. Le complexe de symptômes a tendance à différer selon l'étendue de la maladie (Both *et al.*,1983).

III.4. Etiologie de la CU

L'étiologie de la CU est actuellement inconnue, mais probablement multifactorielle. Le paradigme actuel implique une interaction complexe de trois éléments, notamment la susceptibilité génétique, l'immunité de l'hôte et les facteurs environnementaux (Feldman.,2007)(Figure15).

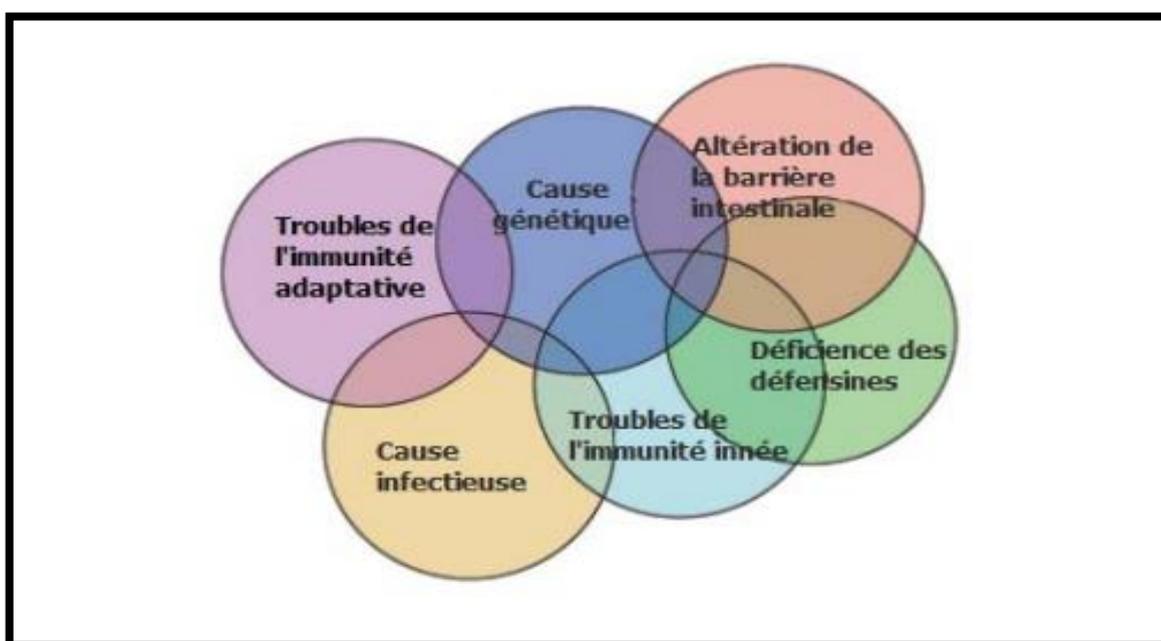


Figure 15 : Différentes conceptions de la physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques intestinales avec des recouvrements entre-elles correspondant aux données actuellement disponibles (Rogler ., 2013)

III.4.1. Facteurs génétiques et familiaux de la CU

La génétique n'explique que 7,5% de la variance de la maladie (Jostins *et al.*, 2012). 8 à 14% des patients atteints de colite ulcéreuse ont des antécédents familiaux de maladie inflammatoire de l'intestin et les parents au premier degré ont quatre fois plus de risques de développer la maladie (Moller *et al.*,2015)

III.4.2. Facteurs environnementaux de la CU

L'incidence croissante de la colite ulcéreuse dans le monde suggère l'importance des facteurs environnementaux dans son développement. Le tabagisme est l'un des principaux facteurs de risque associés à la colite ulcéreuse (Cosnes *et al.*,2011 et Høivik *et al.*,2013), la vie urbaine peut augmenter le risque de colite ulcéreuse (Soon *et al.*,2012).

Récemment, plusieurs facteurs modifiant la maladie ont été identifiés, tels que l'alimentation, les épices, les antibiotiques, la nutrition infantile moderne, le stress, les conditions hygiéniques et sanitaires, l'utilisation de médicaments, etc. (Lukas *et al.*,2006).

III.4.3. Altération de la barrière intestinale

La barrière intestinale est essentielle à la santé est l'un des systèmes les plus métaboliquement dynamiques du corps. Les intestins doivent constamment équilibrer les molécules entrant (par exemple, l'eau, les électrolytes, les nutriments) tout en empêchant les antigènes environnementaux inflammatoires. (Bischoff *et al.*, 2014).

La pathogenèse et le développement de la MII dépendrait de la sensibilité génétique (Fiocchi., 1998), des facteurs liés au mode de vie, tels que le régime alimentaire (Uhlir et Powrie.,2018) et d'un dysfonctionnement de la barrière intestinale. Ces facteurs, ensemble, entraînent une réponse inflammatoire de la muqueuse accrue au microbiote luminal et une rupture de la barrière intestinale, probablement par la rupture des jonctions serrées (Veza *et al.*, 2016).

Cette perte de barrière permet une augmentation de l'absorption des antigènes luminaux. Cependant, il n'est pas clair si un tel dysfonctionnement précède la colite ulcéreuse ou résulte d'une inflammation chronique (Van Klinken *et al.*,1999).

III.4.4. Implication du stress oxydatif dans la colite ulcéreuse

Bien que l'étiologie de la CU ne soit pas complètement comprise, elle a été couramment associée à une capacité antioxydante réduite ainsi qu'à une production accrue de radicaux libres comme les espèces réactives de l'oxygène (ROS) (Lih-Brody *et al.*,1996).

La surproduction de ROS entraîne une peroxydation lipidique (LPO) qui peut inhiber la capacité antioxydante cellulaire, entraînant finalement une inflammation colique importante (Tahan *et al.*, 2011) et une attaque des protéines tissulaires (Pravda *et al.*, 2005).

III.4.5. Implication de système immunitaire dans la CU

Les systèmes immunitaires inné et adaptatif contribuent aussi à la pathologie des MII. Dans un individu génétiquement sensible, comme une petite coupure dans l'épithélium intestinal, une telle translocation bactérienne, active le système immunitaire inné, très probablement par une activité TLR4 régulée à la hausse. L'activation de TLR4, puis de NF- κ B et AP-1 favorise l'enrôlement de macrophages dérivés de monocytes, initialisant la production de cytokines pro-inflammatoires (Smith *et al.*, 2011). De nombreuses publications suggèrent que la voie NF κ B joue un rôle central dans la régulation de la libération de cytokines chez les patients atteints de CU et participe à l'inflammation et à la réponse immunitaire dans le tractus intestinal des CU (Hegazy et elbedwy, 2010). Dans les deux CD et UC, les niveaux de NF κ B tissulaire sont positivement corrélés avec la gravité de l'inflammation intestinale (Schreiber *et al.*, 1998 et Rogler *et al.*, 1998).

III.5. Evolution clinique de la CU

L'évolution clinique de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse varie d'une phase asymptomatique à une affection très grave avec des conséquences potentiellement fatales (Bodger *et al.*, 2002 et Loftus *et al.*, 2004).

La colite ulcéreuse peut évoluer de 10 à 19% des patients après 5 ans et jusqu'à 28% des patients à 10 ans. (Magro *et al.*, 2012). La plupart des patients atteints de colite ulcéreuse ont une évolution récurrente et rémittente de la maladie avec des poussées périodiques. (Cosnes *et al.*, 2011), lorsque les poussées de colite ulcéreuse sont associées à une extension proximale de la maladie, les patients sont plus susceptibles d'avoir besoin d'immunosuppresseurs, de médicaments biologiques ou d'une intervention chirurgicale (Etchevers *et al.*, 2009) (Reinisch *et al.*, 2015).

Un petit nombre de patients (5 à 10%) initialement classés comme atteints de colite ulcéreuse pourraient éventuellement voir leur diagnostic changé pour la maladie de Crohn (Cosnes *et al.*, 2011).

III.6. Diagnostic de la colite ulcéreuse

Le diagnostic de colite ulcéreuse est basé sur une combinaison de symptômes, de constatations endoscopiques, d'histologie et de l'absence de diagnostics alternatifs, l'endoscopie avec biopsies est le seul moyen d'établir le diagnostic de colite ulcéreuse, une coloscopie avec intubation de l'iléon terminal est recommandée pour les patients suspectés d'une maladie inflammatoire de l'intestin (Annese *et al.*, 2018).

Tous les patients présentant une colite ulcéreuse possible devraient subir une évaluation des selles pour exclure une entérique infection superposée (Lennard-Jones *et al.*,1975 et Ho *et al.*,2004).

III.7. Traitement de la CU

Les médicaments conventionnels couramment utilisés dans le traitement de la colite comprennent l'acide 5-aminosalicylique ,les corticostéroïdes systémiques, les immuno-modulateurs et la vitamine E (Tahan *et al.*,2011).

Les aminosalicyles et ses analogues tels que la sulfasalazine sont le principal choix de traitement pour la colite ulcéreuse légère à modérée, les stéroïdes topiques et systémiques peuvent être utilisés pour traiter les poussées de colite ulcéreuse, tandis que les immunosuppresseurs et les médicaments biologiques sont utilisés dans les maladie modérée à sévère (Magro *et al.*,2012).

La prise en charge à long terme des patients atteints d'une maladie intestinale inflammatoire est associée à des coûts élevés, en particulier en cas de rechute. En effet, le traitement à ce stade de la maladie comprend souvent l'hospitalisation, les procédures de diagnostic invasif, la chirurgie et les médicaments biologiques coûteux, y compris les anti –TNF alpha contre le facteur de nécrose tumorale TNF alpha. (Buchanan *et al.*,2011 et Huoponen et Blom.,2015).

Une colectomie est nécessaire chez jusqu'à 15% des patients atteints de colite ulcéreuse (Magro *et al.*,2012). La colectomie totale reste le dernier choix chez ces patients (Zinner *et al.*,2007).

III.8.Traitement de la colite par les plantes médicinales

Les plantes ont toujours été utilisées comme médicaments. Car beaucoup de ces produits naturels ont une activité pharmacologique ou biologique qui peut être exploitée dans la découverte et la conception de médicaments pharmaceutiques (Newman *et al.*,2007),les médicaments à base de plantes sont considérés comme peu toxiques et doux par rapport aux médicaments pharmaceutiques. Les industries pharmaceutiques sont de plus en plus intéressées par l'étude de la phytothérapie (Dibong *et al.*, 2011). Les plantes médicinales demeurent encore une source de soins médicaux dans les pays en voie de développement, en absence d'un système médical moderne (Tabuti *et al.*, 2003), ces dernier décennie ,en retrouve plusieurs médicaments et complément alimentaire pour le traitement de la colite ulcéreuse qui sont formé principalement des molécules actifs des plantes médicinales telle que les fleurs de la *Camomille* qui ont un effet relaxant sur le système digestif, et la curcumine de rhizome de *Curcuma* qui a prouvé son efficacité dans le soulagement des crampes et les douleurs abdominales depuis longtemps.(Figure 16)(Figure17).

L'utilisation des substances naturelles sans effets secondaires, bien que moins efficaces que les médicaments utilisés jusqu'à présent, est encouragée, au moins dans la prévention et le maintien des rémissions des MII (Triantafillidis *et al.*,2011).

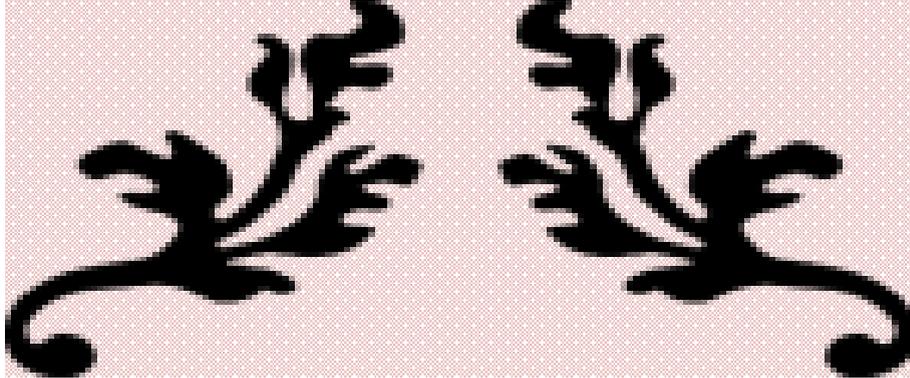


Figure 16 : Compléments alimentaires à base de *Curcuma* pour les troubles digestifs (Jorg et Christof .,2007).



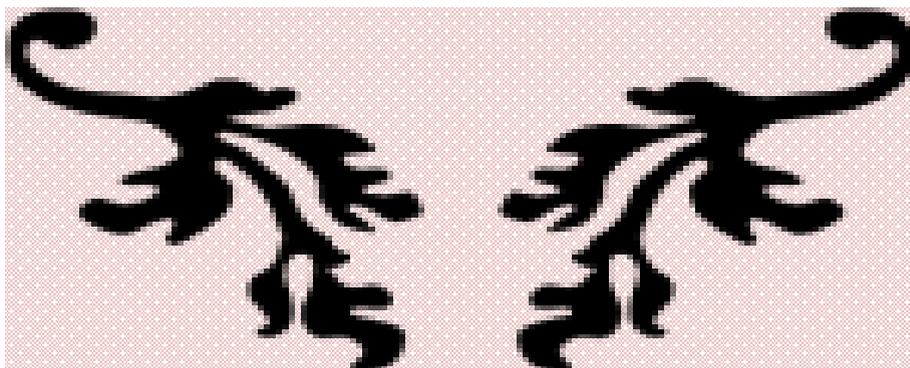
Figure 17 : Médicament pour la colite ulcéreuse (Jorg et Christof .,2007).

Partie II :
Étude
Expérimentale



CHAPITRE I :

Matériel et Méthode



I. Matériel et Méthodes

Notre étude a été réalisée au sein de laboratoire (laboratoire de pharmacotoxicologie) de centre de recherche et de développement CRD SAIDAL (Alger) pendant une durée de 8 jours (Mars 2020).

En raison de la ressemblance de la colite induite expérimentalement chez l'animal et chez l'homme, la première est devenue un outil indispensable pour étudier le pathomécanisme de la maladie et également pour le criblage de nouveaux composés pour leur activité anti-ulcérateuse (Mizoguchi *et al.*, 2013).

L'objectif de notre étude est d'examiner l'effet anti-inflammatoire de la curcumine, et l'huile végétale de lentisque, au cours de la colite ulcéreuse induite par l'acide acétique sur un modèle murin.

I.1. Matériel végétal

Le matériel végétal utilisé dans notre expérimentation est le rhizome de *Curcuma longa* dont le principe actif est la curcumine, et l'huile végétale de lentisque pistachier (*Pistacia lentiscus*).

L'huile de lentisque provenant de l'Algérie et achetée sur le marché au niveau de Djidjel, et la curcumine étudiée a été extraite du rhizome de l'espèce *Curcuma longa* provenant d'Inde et achetée sur le marché de Blida. Les rhizomes secs du *Curcuma longa* ont été concassés grâce à un mortier puis broyés à l'aide d'un broyeur électrique en une poudre fine homogène.

I.2. Matériel animal

Un nombre de 65 souris albinos femelles de type NMRI (Naval Medical Research Institut) avec un poids corporel moyen de 20 à 40 g, d'âge moyen de 5 semaines, provenant de l'institut Pasteur d'Alger. Les souris ont été élevées dans l'animalerie de CRD (centre de recherche et de développement) du SAIDAL dans des cages spéciales en polystyrène et réparties en groupes sous des conditions optimales d'élevage à T° ambiante ($22\text{C}^{\circ} \pm 1\text{C}^{\circ}$) et humidité relative ($55 \pm 10\%$), nourries par un régime alimentaire standard (les granulés du bois) avec de l'eau et de 12 h / 12 h de cycle lumière / obscurité (Figure 18).



Figure 18: Elevage des souris au niveau de l'animalerie de CRD de SAIDAL (Photographie originale)

I.3 Méthode d'induction de la colite ulcéreuse

I.3.1 Etape préliminaire

- Les souris ont été marquées et identifiées et réparties en 6 groupes (lots) :
- lot I (témoin) / lot II (d'acide acétique) / lot III (référence)/ lot IV (Traité par la curcumine)/lot V (Traité par l'huile de lentisque) / lot VI (Traité par C+H) nous avons réservés un nombre de 10/lot sauf pour le lot témoin ou nous avons consacré seulement 5 souris. par la suite, ils ont été pesés à l'aide d'une balance de précision et leur température a été mesurée grâce à un thermomètre (Figure 19).

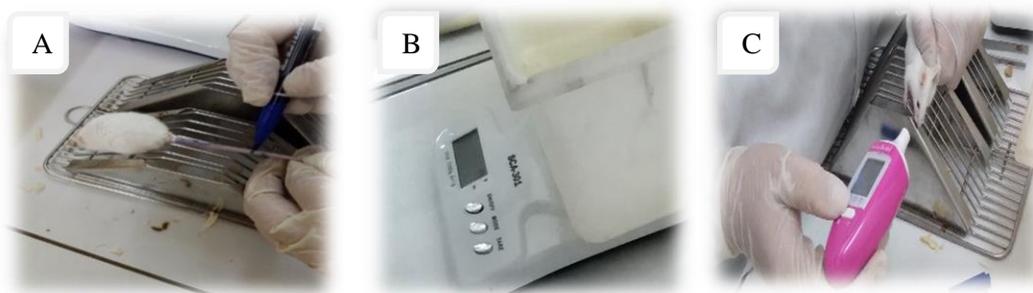


Figure 19 : A. identification ; B. pesage ; C. mesure de la température (Photographie originale).

I.3.2. Sédation

C'est une anesthésie locale de l'animal. Elle consiste à injecter, un volume de 0,25 ml de l'Acépromazine (prozil) en intrapéritonéal afin de ne pas traumatiser l'animal et pour une manipulation des souris plus aisée (Figure 20).



**Figure 20 : Sédation (Injection intra péritonéale)
(Photographie originale).**

I.3.3. Injection rectale de l'acide acétique

L'ulcération intestinale a été provoquée selon la méthode décrite par (Mascolo *et al.*,1995) avec quelques modifications. Elle consiste en l'introduction intra-rectale d'un agent ulcérogène : l'acide acétique CH_3COOH à 5% , un volume de 0,3 ml de celui-ci a été infusé lentement à l'aide d'une sonde intra-rectale dans le côlon des souris à travers l'anus(Figure 21). Elles ont été ensuite maintenues en position tête en bas pendant 30 secondes pour assurer la diffusion du produit et limiter l'expulsion de la solution. Les souris de chaque lot ont été injectées par l'acide acétique sauf celle de lot témoin (Figure22).



Figure 21 : Injection de l'acide acétique (Photographies originales)



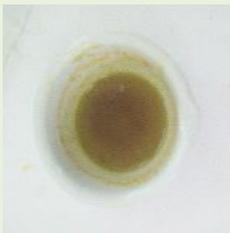
Figure 22 : Position tête en bas (Photographies originales)

I.3.4. L'administration du produit

Le traitement de tous les groupes est effectué 2 heures après l'induction de l'ulcère par l'acide acétique (Tableau 5) sauf pour 2 lots qui ne reçoivent aucun traitement qui sont :

Lot témoin I (T) qui servira d'un modèle montrant le côlon dans son état physiologique et le lot II (traitée seulement par l'acide acétique AA) qui servira d'un modèle montrant le côlon dans son état pathologique.

Tableau 5 : Administration des traitements pour les différents groupes (lots) ,lot III :Sulfasalazine(médicament de référence) ,lot IV : Curcumine ,lot V : Huile de lentisque ,lot VI :curcumine+Huile .

<i>Le lot III (R)</i>	<i>Le lot IV(C)</i>	<i>Le lot V (H)</i>	<i>Le lot VI (H+C)</i>
Administration de 0,5 ml de la sulfasalazine (médicament de référence)	Administration de 200 mg /Kg de la Curcumine diluées dans 10ml de l'eau distillé	Administration de 0,5 ml de l'huile de lentisque	Administration de 0,5 ml des 2 produits (Curcumine+l'huile de lentisque)
			

L'administration de toutes les solutions été effectuée par un gavage en utilisant une sonde de gavage pour souris. Toutes ces procédures ont été répétées quotidiennement pendant une durée de 7 jours (Figure 23).



Figure 23 : Administration par gavage (Photographies originales)

I.4. Evaluation macroscopique

I.4.1. Sacrifice des animaux et récupération des organes

Les animaux ont été sacrifiés par dislocation cervicale, après le sacrifice et la dissection des souris, les colons ont été retirés grâce à une incision ventrale.

I.4.2. Analyse macroscopique

Les côlons isolés ont été coupés longitudinalement et lavés avec l'eau chaude et l'eau physiologique afin d'éliminer toutes les sels restés et les résidus de la matière fécale, ensuite, la longueur des côlons a été mesurée par un pied à coulisse numérique et pesés à l'aide d'une balance de précision (Figure 26).

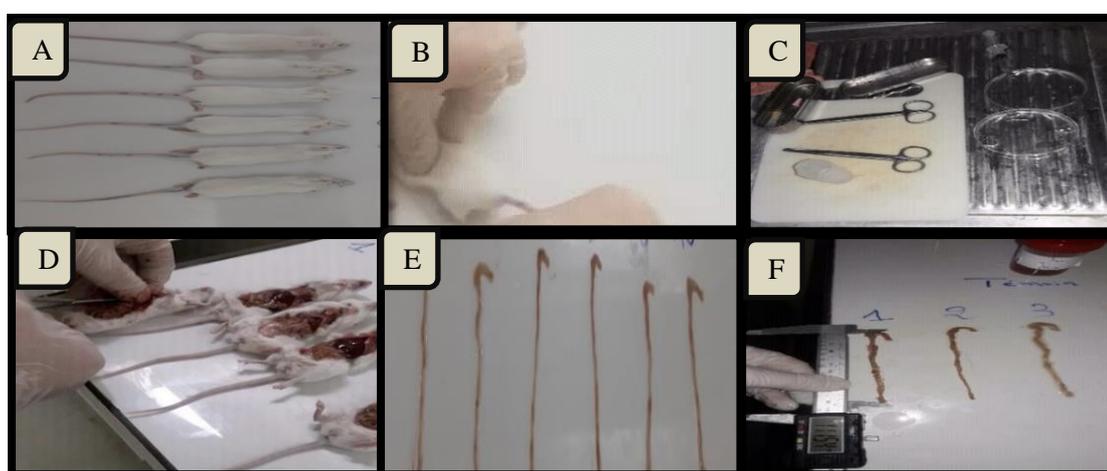


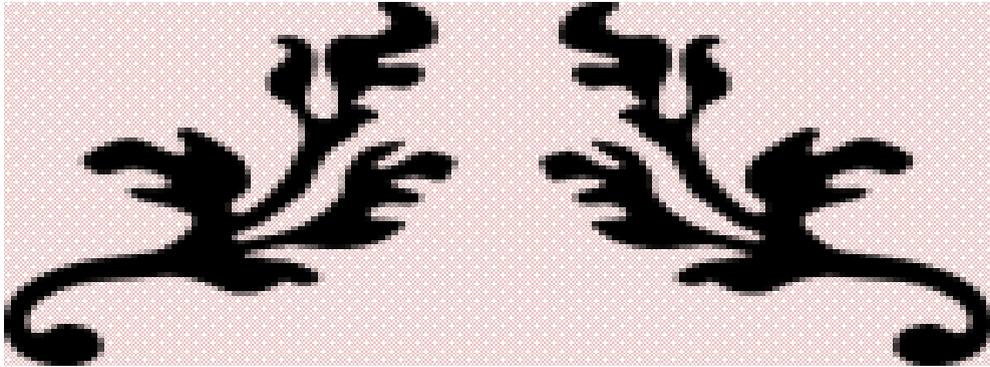
Figure 26 : Représentation des principales étapes de l'étude histologique. A : Regroupement des souris ; B : dislocation cervicale ; C : matériel utilisée ; D : incision ventrale ; E : prélèvement du côlon ; F : mesure de longueur des côlons (photographies originales) .

I.5. Analyse statistique

L'étude statistique a été réalisée en utilisant le logiciel Graph Pad Prism 8 suivie par une analyse de la variance à sens unique (One way ANOVA) en utilisant le test de Dunnett pour comparer les valeurs des groupes testés par rapport au lot témoin I et par rapport à lot II traité seulement par acide acétique AA.

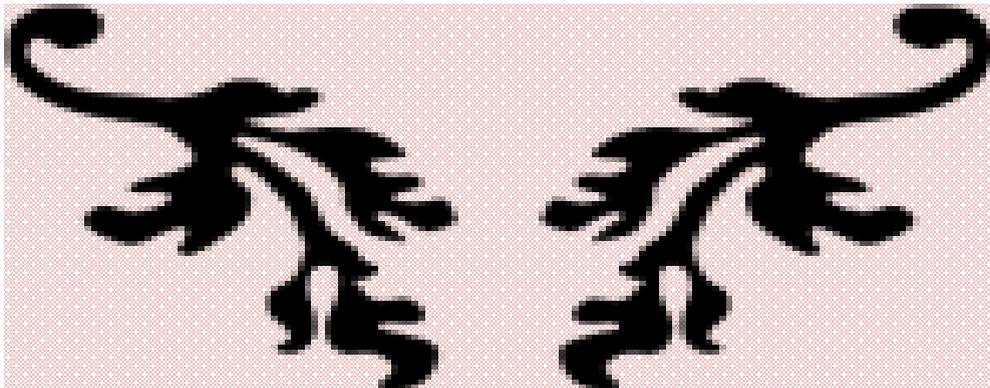
Les différences sont considérées significatives à $*p < 0,05$, hautement significatives à $**p < 0,01$, et très hautement significatives à $***p < 0,001$.

Cependant, les groupes traités (les lots) sont :lot I :Témoin ,lot II :Traités par AA,lot III :Traité par le sulfasalazine (un anti-inflammatoire stéroïdien, il s'agit au médicament de référence),lot IV :Traité par la curcumine ,lot V :Traité par l'huile de lentisque(huile),lot VI :Traité par la curcumine+huile (C+H).



CHAPITRE II :

Résultat et discussion



II.1. Résultat et discussion

II.1.1. Effet des différents traitements sur le poids corporel

Nous avons introduire 150µl d'acide acétique chez tout les lots de souris, le premier jour de l'expérimentation seulement, afin d'induire la pathologie de la colite ulcéreuse, deux heures après l'induction on a fait introduire les différent traitement pour chaque lot : lot II traité par acide acétique(AA), lot III traité par sulfasalazine/ lot IV traité par la curcumine,lot V traité par l'huile de lentisque,lot VI traité par la curcumine+l'huile de lentisque (C+H).

Les traitements ont été effectués tous les jours de l'expérimentation tandis que l'induction de la colite ulcéreuse par l'acide acétique a été réalisée uniquement le premier jour de l'expérience.

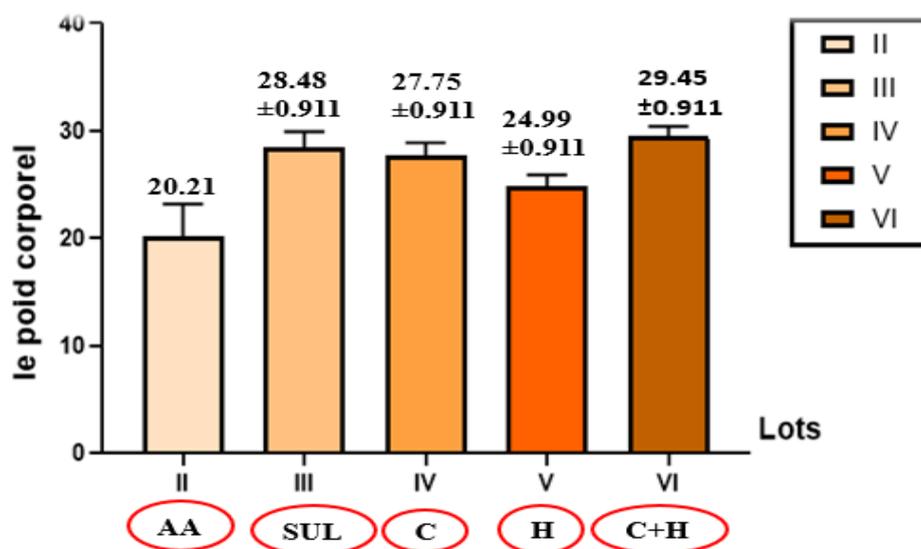


Figure 27: Effet du différents traitements sur le poids corporel des souris, lot II : Traité seulement par l'Acide Acétique (AA), lot III : Traité par sulfasalazine (médicament de référence), lot IV : Traité par la Curcumine, lot V :Traité par l'huile de lentisque, lot VI :Traité par la combinaison curcumine+l'huile (C+H).

Nos résultats montrent une grande diminution du poids corporel chez le groupe II (20.21) traité par acide acétique, en revanche, on enregistre une diminution légère du poids corporel chez les lots III ,IV,V,VI traités respectivement par sulfasalazine (28.48 ± 0.911), la curcumine (27.75 ± 0.911), l'huile de lentisque (24.99 ± 0.911), et par la combinaison H+C (29.45 ± 0.911)(figure 27).

D'après Feldman *et al.*, (2007), la perte de poids peuvent être visibles dans les cas les plus graves de la colite ulcéreuse, ceci a permis également d'expliquer les résultats obtenus chez le lot II traité par AA, par contre, l'administration de sulfasalazine chez le lot III, et de la curcumine chez le lot IV, l'huile de lentisque chez le lot V et la combinaison de (C+H) chez le lot VI après le traitement par l'acide acétique ont fourni une protection significative au paramètre étudié (poids corporel) qui a été perturbé en présence d'acide acétique. Ces résultats ont prouvé que l'utilisation de produits anti-inflammatoires naturels offre une alternative intéressante et relativement non toxique pour moduler les troubles inflammatoires (Ammon et Wahl, 1991), en particulier, la curcumine qui a de nombreuses activités associées à sa capacité à supprimer l'inflammation aiguë et chronique (Shishodia *et al.*, 2005). L'administration intrarectale d'acide acétique a significativement réduit le poids corporel des souris. La perte de poids dans la colite est due à une carence en nutriments résultant d'une diminution de l'appétit, de l'aversion alimentaire ou de la malabsorption, et d'une perte rapide de liquide corporel par saignement colorectal et diarrhée. De plus, le facteur de nécrose tumorale (TNF- α) et l'interleukine 6 (IL-6) contribuent énormément à la perte de poids corporel dans la colite en libérant des neuropeptides qui suppriment l'appétit et précipitent la cachexie, bien que les taux sériques de TNF- α et d'IL-6 aient été significativement réduits par la sulfasalazine et l'extrait de *Curcuma longa* (Hunschede *et al.*, 2017).

II.1.2. Effet des différents traitements sur la longueur du côlon

Dans nos études nous avons utilisé un nombre de 65 souris femelles, regroupées en 6 lots. 10 souris ont été maintenues dans chaque cage sauf pour le lot témoin (lot I) on a mis 5 souris uniquement, dans sa cage.

Nous avons introduit 150 μ l de l'acide acétique chez toutes les lots de souris le premier jour de l'expérimentation seulement ; afin d'induire la pathologie de la colite ulcéreuse sauf pour le lot témoin. Deux heures après l'induction on a fait introduire les différents traitements pour chaque lot I témoin (non traité) /lot II traité par acide acétique (AA), lot III traité par sulfasalazine / lot IV traité par la curcumine, lot V traité par l'huile de lentisque, lot VI traité par la curcumine+l'huile de lentisque (C+H). Les traitements ont été effectués tous les jours de l'expérimentation.

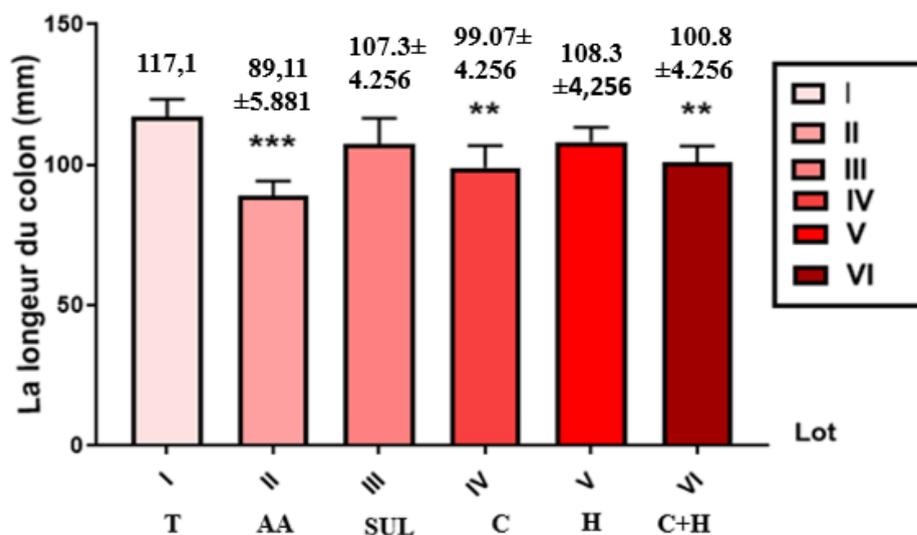


Figure 28: Effet de différents traitements sur la longueur du côlon des souris, lot I :Témoin, lot II : Traité seulement par l'Acide Acétique (AA), lot III : Traité par sulfasalazine (médicament de référence), lot IV : Traité par la curcumine, lot V :Traité par l'huile de lentisque, lot VI :Traité par la combinaison Curcumine+l'huile (C+H).

D'après la figure 28, l'administration de l'acide acétique a conduit à un raccourcissement clairement significatif de la longueur du côlon (***) chez le lot II traitées uniquement par l'acide acétique avec (89,11 mm ± 5,881), ceci est peut être expliquer par une inflammation colique induite grâce à l'introduction d'acide acétique dans le colon et cette inflammation colique se caractérise par une rétraction du côlon (Jurjus *et al.*, 2004).

En revanche, cette longueur a connu une légère diminution chez le lot III (107,3mm±4.256) traité par le sulfasalazine et le lot V traité par l'huile de lentisque (108,3mm±4.256) chez le lot IV traitée par la curcumine (99,07mm±4.256) et le lot VI (100,8mm±4.256) traité par combinaison (la curcumine et l'huile) comparativement au lot témoin(117,1mm). La diminution du poids corporel qui a été enregistré chez toutes les lots est peut être due à l'apoptose des cellules épithéliales et l'altération de leur fonction proliférative (Topcu-Tarladacalisir *et al.*, 2013).

Cette différence de la rétraction de la longueur du colon observés entre le lot II traités par (AA) et les autres lots III ; IV ; V ; VI traités respectivement par le sulfasalazine / la curcumine/ l'huile de lentisque et (H+C) est également due à l'usage de l'extrait de *Curcuma* qui a également un effet myorelaxant en plus de son action anti-inflammatoire sur des modèles animaux de colite (Aldini *et al.*, 2012), et à l'usage de l'huile de lentisque qui a un effet protecteur sur la longueur ce qui a permis d'inhiber l'infiltration des cytokines pro-inflammatoires qui est une des caractéristique pathologique de la colite (Gautam *et al.*, 2013) dans les tissus endommagés des trois lots IV, V, VI et d'inhiber donc l'apoptose des cellules épithéliales (CEI). Ces résultats sont en accord avec les études qui lient le raccourcissement du côlon à la chronicité de la maladie (Topcu-Tarladacalisir *et al.*, 2013).

II.1.3. Effet du traitement sur le poids du côlon

Après l'induction de la pathologie (la colite ulcéreuse), par l'introduction d'acide acétique chez tous les lots de souris (lot II.III.IV.V.VI) sauf pour lot I témoin.

L'administration des traitements a été effectuée pour les lots suivants, lot III : Traité par sulfasalazine (médicament de référence), lot IV : Traité par la Curcumine, lot V : Traité par l'huile de lentisque et lot VI : Traité par la combinaison curcumine+l'huile (C+H). À l'exception de lot II traité seulement par l'acide acétique qu'il s'agit d'un modèle montrant le colon dans son état pathologique et lot I témoin qui montre le colon dans son état physiologique.

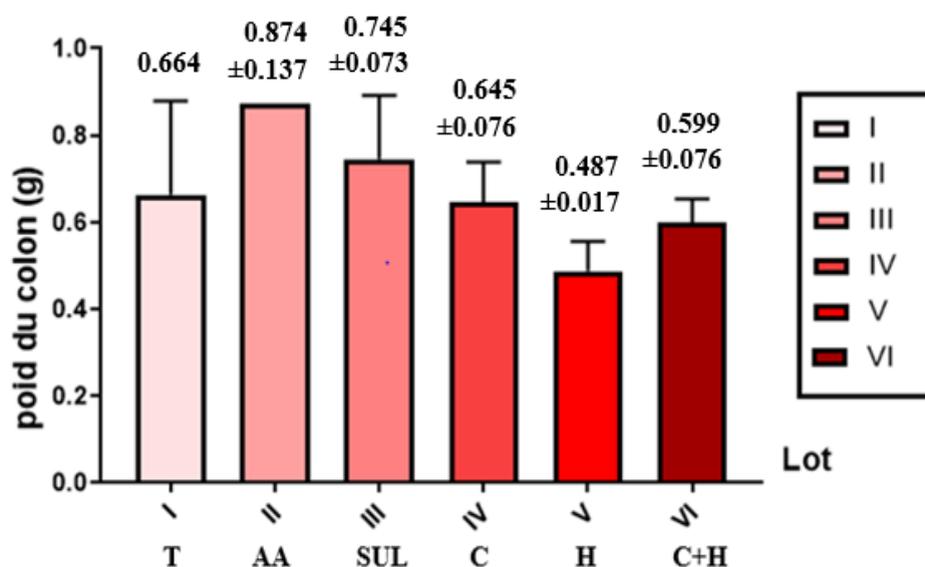


Figure 29 : Représente le poids du côlon chez les différents lots de souris. Lot I (Témoin), lot II : Traité seulement par l'acide acétique (AA), lot III : Traité par sulfasalazine (médicament de référence), lot IV : Traité par la Curcumine, lot V : Traité par l'huile de lentisque, lot VI : Traité par la combinaison curcumine+l'huile (C+H). Les valeurs sont exprimées en moyenne (n=6) ± SED.

Selon la Figure 29, l'administration de l'acide acétique a conduit à une augmentation de poids du côlon (0.874g±0.137) chez le lot II traitées par AA par comparaison avec lot I Témoin (0.664g).

Cela correspond également à une augmentation substantielle de l'infiltration des leucocytes transmuraux au niveau de la muqueuse intestinale, une densité vasculaire élevée et un épaissement de la paroi colique (la présence d'une inflammation) (Salh *et al.*, 2002) (Bille *et al.*, 1985).

Par contre, une diminution légère du poids du côlon a été enregistré chez les lots III ; IV ;V ;VI respectivement ($0.745g \pm 0.073$), ($0.645g \pm 0.076$), ($0.487g \pm 0.017$), ($0.599g \pm 0.076$) qui est proche au poids du colon attribué au lot I témoin ($0.664g$) et aucune augmentation n'a été enregistré .Ceci a prouvé que l'inflammation a été atténuer grâce à l'utilisation de ces différentes traitements sulfasalazine chez le lot III ,curcumine chez le lot IV , huile chez le lot V et par la combinaison (H+C) qui ont montrés un effet curative très intéressant.

II.1.4. score macroscopique d'inflammation

Nous avons provoqué la colite ulcéreuse, chez tout les lots de souris par l'introduction de l'acide acétique (AA) qui est un agent ulcérogène au niveau de l'annus de toute les souris, à l'exception de lot témoin (lot I), qu'il s'agit d'un modèle montre l'état physiologique des souris.

L'administration des traitements a été effectuer pour tous les lots III,IV,V,VI .Cependant ,le lot II il a reçoit seulement l'acide acétique et il n'a pas été traité par un médicament ou un produit naturel pour la colite.

En revanche, chez les autres lots:lot III a été traité par le médicament de référence (sulfasalazine),lot IV traité par la curcumine,lot (V) traité par l'huile de lentisque (H),lot VI traité par la curcumine (C)+l'huile de lentisque(C+H).

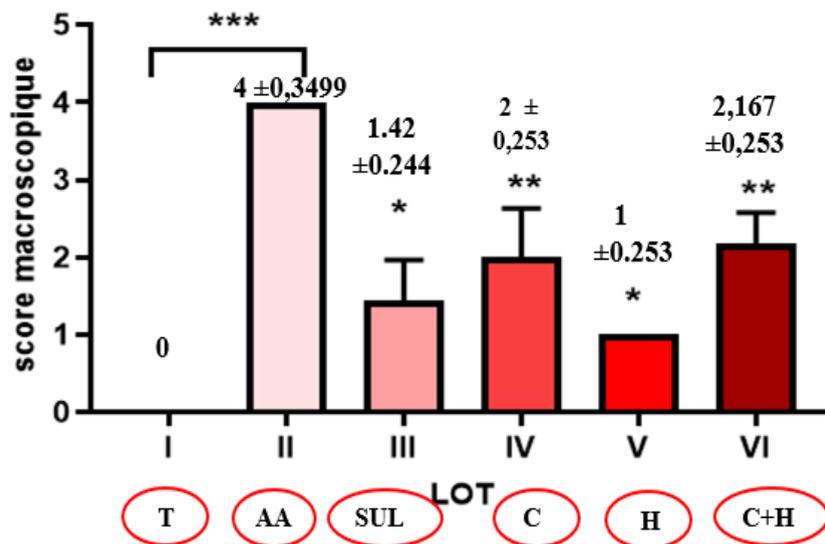


Figure 30: Score macroscopique des différents lots. Lot I : Témoin, lot II : Acide Acétique, lot III : le Sulfasalazine ; lot IV : la curcumine ; lot V : l'huile de lentisque ;lot VI : la combinaison (la curcumine +l'huile) par rapport au du groupe Témoin I. Les valeurs sont exprimées en moyenne (n=6) ± SED

Le score macroscopique varie en fonction de différents critères observés dans le colon de chaque lot de souris (I, II, III, IV, V, VI). Les caractéristiques macroscopiques ont été déterminées par le système de notation établi par Morris *et al.*, (1989).

- 0 (aucune modification macroscopique).
- 1 (érythème de la muqueuse uniquement).
- 2 (léger oedème de la muqueuse, légers érosions).
- 3 (oedème modéré, légers ulcères saignants ou érosions).
- 4 (ulcération grave, œdème et nécrose tissulaire)

D'après la figure 31, une différence très hautement significative $***p < 0,001$ a été enregistrée entre le lot I Témoin qui a marqué un score macroscopique nulle (SM=0) et le lot II (traité uniquement par l'acide acétique) qui a présenté le score macroscopique le plus élevé (4 SM $\pm 0,3499$).

En fait, ces résultats ont montrés que l'administration d'acide acétique chez le lot II a conduit à une «inflammation sévère». Par contre, aucune inflammation n'a été enregistrée chez le lot I par ce qu'il n'a pas été traité avec l'acide acétique. Par comparaison des deux lots (lot IV traité par curcumine) et (lot VI traité par combinaison(C+H)), le score macroscopique été presque le même chez les deux lots IV, VI respectivement (2 SM $\pm 0,253$) et (2,167 SM $\pm 0,253$).

Une différence légères du score a été marqué chez les lots III (traité par sulfasalazine) et V (traité par l'huile de lentisque) respectivement (1.42 SM ± 0.244) (1 ± 0.253) en comparant avec lot I témoin (0 SM).

L'introduction de l'acide acétique dans le côlon induit des lésions macroscopiques sur une partie de l'intestin et cause des dommages typique de la colite, ce qui a été confirmé par des changements destructifs associés à des colites ulcéreuse et des hémorragies ont également été observées dans le côlon des souris mais à des degrés différents selon l'étendue de l'inflammation et la sévérité de la colite ulcéreuse, le tableau suivant résume l'ensemble des observations (Tableau 6) :

Tableau 6 : Evaluation du score macroscopique en fonction du saignement.

Lot I Témoin(T)	Lot II Acide Acétique(AA)	Lot III Sulfazalazine	Lot IV Curcuma(C)	Lot V : L'huile	Lot VI (C+H)
Rien à signaler (score 0)	S ₂ : Hémorragie au niveau de la partie inférieure (rectale) et de caecum +10ulcères Inflammation au niveau de la partie supérieure du côlon. Erosions importantes (score 4)	S ₅ : Légères érosions au niveau du caecum+ 3 ulcères (score1)	S ₄ : Proctite minime (score 2)	S ₁ : Légère colite (partie supérieure) (score 1)	S ₆ : Proctite+ légères érosions+ ulcérations (score 2)

L'évaluation statistique du score macroscopique a démontré que le traitement par la molécule de référence (la sulfasalazine 100mg/kg) a considérablement réduit l'étendue des lésions hémorragiques. L'atténuation de l'inflammation et la réduction des lésions par la sulfasalazine sont dues sans doute à l'action anti-inflammatoire qu'exerce son métabolite actif le 5-ASA (5aminosalicylate) dans la muqueuse colique.L'efficacité thérapeutique du 5-ASA réside principalement dans sa capacité à moduler l'expression de plusieurs gènes impliqués dans le processus inflammatoire, plus particulièrement, «le NFkB » qui intervient dans la génération d'une réaction inflammatoire, Kaiser et ses collègues ont observé que le 5-ASA seul bloque l'activation et la translocation de NFkB dans les cellules épithéliales intestinales (Wahl *et al.*, 1998),les mêmes résultats ont été observés chez le groupe V traité par l'huile de lentisque qui a enregistré le score macroscopique d'inflammation le plus faible (SM=1),ceci a permis de confirmé et de mieux évaluer l'effet thérapeutique et préventif de l'huile de lentisque contre la colite ulcéreuse.

En effet, la curcumine aussi intervient dans la réponse inflammatoire en inhibant l'activité des enzymes cyclo-oxygénase-2 (COX-2), lipoxygénase (LOX) et NO-synthase (NOS). Ces trois enzymes importantes dans le processus inflammatoire. (Bernard *et al.*,2005).

II.1.5. Indice d'activité de la maladie(IAM)

Nous avons provoqué la colite ulcéreuse, chez tout les lots de souris par l'introduction d'acide acétique (AA) qui est un agent ulcérogène au niveau de l'annus, le 1^{er} jours de l'expérimentation, en suite ; on a fait l'administration des traitements pour tout les lots III,IV,V,VI .

Cependant, le lot II il a reçoit seulement l'acide acétique et il n'a pas été traité par un médicament ou un produit naturel pour la colite.

En revanche, les autres lots ont été traité, lot III a été traité par le médicament de référence (sulfasalazine),lot IV traité par la Curcumine,lot V traité par l'huile de lentisque,lot VI traité par la curcumine+l'huile de lentisque(C+H).

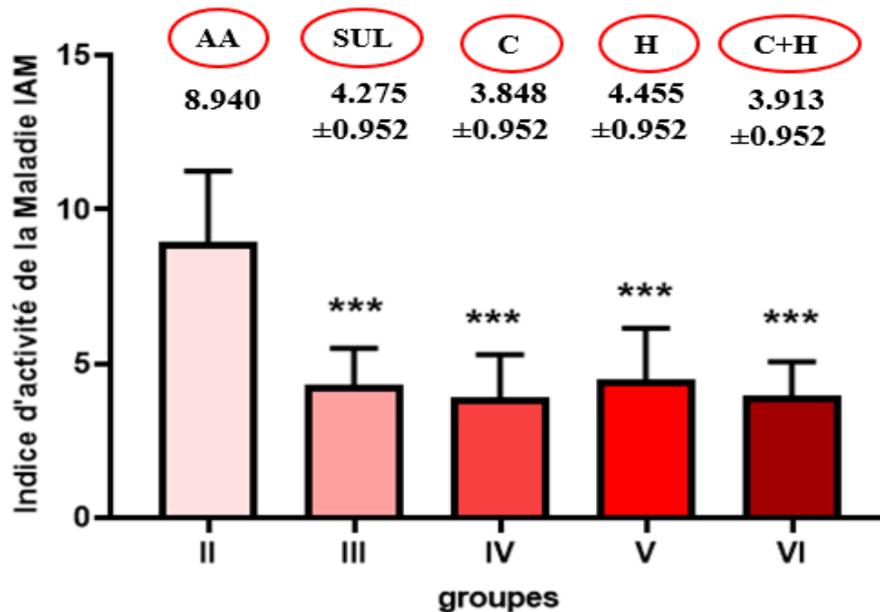


Figure 31 : Représentation du score d'indice de l'activité de la maladie (IAM) chez les différents lots traitées par : par AA (acide acétique) seulement chez le lot II , le sulfasalazine pour le lot III , la curcumine pour le lot IV , huile de lentisque pour le groupe V , la combinaison (la curcumine +l'huile) pour le lot VI .Les valeurs sont exprimées en moyenne (n=6) ± SED.

L'indice d'activité de la maladie (IAM) est calculé par la collection des 3 scores (scores variation du poids + scores consistance des selles + scores des saignements).

Score de l'indice d'activité de la maladie établie par Morris *et al.*, (1989):

- 0-2 : maladie inactive.
- 2-3 : Maladie active minime.
- 4-5 : maladie active modérée.
- supérieur à 5 maladies actives sévères

D'après la figure 31 ; on peut observer la présence d'une différence hautement significative $***p < 0,001$ entre le lot II et les autres lots.

Les lots IV traité par la curcumine et VI traité par la combinaison (C+H) respectivement ont un score de (3.848 ± 0.952) , (3.913 ± 0.952) il s'agit à une maladie active minime, par contre le lot III traité par le sulfasalazine et V traité par l'huile de lentisque respectivement ont présenté un score de (4.275 ± 0.952) de (4.455 ± 0.952) . Il correspond donc à une maladie active modérée.

Tandis que, le score de la maladie était supérieur à 5 pour le lot II traité par l'acide acétique avec (8.940) , ceci convient également à une maladie active sévère.

L'administration intra-rectale d'une solution diluée d'acide acétique provoque une inflammation non-transmurale caractérisée par une infiltration accrue des neutrophiles dans le tissu intestinal, une nécrose massive des couches muqueuses et sous-muqueuses, une dilatation vasculaire, un œdème et une ulcération sous-muqueuse qui sont des caractéristiques de la colite humaine (Closa, et Folch., 2004).

Il a été prévu que la forme protonée de l'acide acétique libère des protons dans l'espace intracellulaire, ce qui peut provoquer une acidification intracellulaire massive entraînant d'immenses dommages épithéliaux (Gonzalez *et al.*, 1999). Cela permet d'expliquer les résultats trouvés chez le lot II traité seulement par AA.

Par contre, les résultats trouvés chez tous les autres groupes ont montré l'efficacité de la curcumine dans l'atténuation de la maladie et le rôle majeur des deux traitements qui ont été utilisés ensemble (la curcumine + l'huile de lentisque) dans l'amélioration de l'activité de la maladie ou nous avons trouvés chez le lot IV traité par la curcumine et le lot VI traité par la combinaison de (C+H) une maladie active minime, ces résultats ont prouvé que l'effet anti-inflammatoire de la curcumine et de l'huile végétale de lentisque a été meilleur que celle trouvée chez les lots III traité par le médicament de référence (le sulfasalazine) ou nous avons trouvés une maladie active modérée.

Conclusion perspectives

Dans la présente étude, nous avons évalué l'effet curatif de l'huile végétale de lentisque et de la curcumine sur une inflammation intestinale (la colite ulcéreuse) induite par voie rectale avec l'acide acétique chez des Souris Femelles où on a suivi la variation de poids corporel, le poids et la longueur du colon. En plus, nous avons également examiné le score macroscopique de l'inflammation et de la Maladie.

Nos résultats montrent que l'acide acétique a provoqué des perturbations dans la plupart des paramètres étudiés où on a révélé une diminution du poids corporel et de la longueur du colon. Par contre, il y a eu une augmentation du poids absolu du colon. Par ailleurs, le traitement des souris par l'huile de lentisque et de la curcumine après l'administration de l'acide acétique a améliorée la plupart des paramètres étudiés et a atténué l'inflammation colique. Cette amélioration est due également aux propriétés thérapeutiques de l'huile *Pistacia lentiscus* et de la curcumine de *Curcuma Longa* qui contiennent plusieurs molécules bioactives tels que les polyphénols et les terpénoïdes qui ont un pouvoir anti-inflammatoire puissant, ce qui supporte leur usage traditionnel pour le soulagement de diverses affections inflammatoires.

L'effet curatif de l'huile de lentisque et de la curcumine rapportées dans cette expérience a été prouvé. Ces résultats démontrent que la curcumine seule ou l'association de l'huile de lentisque et la curcumine pourrait être considérée comme un traitement efficace pour les maladies inflammatoires intestinales, en particulier pour la colite ulcéreuse. Ces observations peuvent étendre les propriétés curatives de ces plantes médicinales et ouvrir la voie à d'autres applications cliniques futures.

En perspective, il serait intéressant :

- D'étudier toutes les molécules bioactives qui ont une activité anti-inflammatoire de *Curcuma longa* et de *Pistacia lentiscus*.
- De faire une étude histologique pour mieux identifier les caractéristiques pathologiques de la colite ulcéreuse induite par l'acide acétique comme : l'infiltration des macrophages au niveau des tissus enflammés.....etc.
- D'examiner l'huile de lentisque sur d'autres types de maladies particulièrement pour les brûlures ou la toux.

Références bibliographiques

A

1. **Abdelwahab A., Bouhleb, I., Skandrani, I., Valenti, K., Kadri, M., Guiraud, P., Steiman, R., Mariotte, A- M., Ghedira, K., Laporte, F., Dijoux-Franca, M-G., Chekir-Ghedira, L., (2006)** Study of antimutagenic and antioxidant activities of Gallic acid and 1, 2, 3, 4, 6-pentagalloylglucose from *Pistacialentiscus*. Confirmation by microarray expression profiling, *Chemico-Biological Interactions* **165:1-13**.
2. **Abdeldjelil M.C. (2016)**. Effets cicatrisants de produits à base d'huile de lentisque (*Pistacia lentiscus L.*) sur les brûlures expérimentales chez le rat. Thèse Doctorat en sciences vétérinaires. p **80-101**.
3. **Ait youcef M., (2006)**. Plantes médicinales de Kabylie. Edition Ibis press. Pp: 260,349
4. **Aldini R., Budriesi R., Roda G, Micucci M., Ioan P., D'Errico-Grigioni A., Sartini A., Guidetti E., Marocchi M., Cevenini M., Rosini F., Montagnani M., Chiarini A, Mazzella G.,(2012)**. Curcuma longa extract exerts a myorelaxant effect on the ileum and colon in a mouse experimental colitis model, independent of the anti-inflammatory effect. **PLoS One. 2012;7:e44650. doi: 10.1371/journal.pone.0044650.**
5. **Ammon HPT., et Wahl M.A (1991)**. Pharmacology of Curcuma longa. *Planta Med* 57: 1-7.
6. **Ananthakrishnan A.N., McGinley EL., Binion DG.,(2008)**. Excess hospitalisation burden associated with *Clostridium difficile* in patients with inflammatory boweldisease. *Gut*.**57:205–10**.
7. **Annese V., Daperno M., Rutter M.D.et al(2013)**. European evidence based consensus for endoscopy in inflammatory bowel disease. *J CrohnsColitis*.**7:982–1018**.
8. **Annie M., Perrier L. (2014)**. Guide des arbres et arbustes de France .éditions sud oueste. ; Loire offset titoulet à Sainte –Etienne.**42 :78-80**.
9. **Anonymes (2001)**.Encyclopédie des plantes médicinales. Identification, préparations, soins. Paris : Larousse/VUEF p.**92**.
10. **Assimopoulou A.N., Papageorgiou V.P.(2005)**. GC-MS analysis of penta- and tetra-cyclic triterpenes from resins of *Pistacia* species. Part I. *Pistacialentiscus* var. Chia . *Biomedical Chromatography*.**19(4):285–311**.
11. **Azuine M. A., Bhide S. V. (1992)**. Protective single/combined treatment with betel leaf and turmeric against methyl (acetoxymethyl) nitrosamine-induced hamster oral carcinogenesis. *Int J Cancer a*.**51:412–5**.
12. **Azuine M. A., Bhide S. V. (1992)**. Chemopreventive effect of turmeric against stomach and skin tumors induced by chemical carcinogens in Swiss mice. *Nutr Cancer b*.**17:77–83**.

B

13. **Balakrishnan K. V.,(2007).** Postharvest technology and processing of turmeric. In: Ravindran P. N, Nirmal Babu K, Sivaraman K, editors. *Turmeric: The Genus Curcuma*. Boca Raton, FL: CRC Press. pp: **193–256**.
14. **Bammou M., Daoudi A., Slimani I., Najem M., Bouiamrine E.H. Ibijbijen J., Nassiri L. (2015).** Valorisation du lentisque «*Pistacia lentiscus L.*»: Étude ethnobotanique, screening phytochimique et pouvoir antibactérien. *Journal of Applied Biosciences*. **86:7969– 7971**.
15. **Barazani o., dudai n., golan-goldhirsh a. (2003).** Comparison, of Mediterranean *Pistacialentiscus* genotypes by random amplified polymorphic DNA chemical and morphological analysis, *J of Chemical Ecology*. **29 :1939-1951**.
16. **Barrero A.F., Herrador M.M., Arteaga J.R. et al.(2005).** Chemical composition of the essential oils of *Pistaciaatlantica* Desf. *Journal of Essential Oil Research*. **17(1):52–54**.
17. **Bayer, E., Buttler K.P., Finkenzeller X. and Grau J. (1987).** Guide de la flore méditerranéenne, caractéristiques, habitat, distribution et particularité de 536 Espèces. La Martinière Groupe, **p: 9**.
18. **Belfadel F.Z., (2009).** Huile de fruits de *Pistacia lentiscus* Caractéristique physicochimiques et effets biologiques (Effet cicatrisant chez le rat). Université mentouri constantine faculté des sciences exacte département de chimie.
19. **Ben Chikh M., et Jemaï Z. (1999).** Extraction des huiles de lentisque et de Myrte dans la Kroumirie. Projet de fin d'étude. Institut Sylvo-Pastoral de Tabarka- Tunisie.**p : 123**.
20. **Ben Douissa F., (2004).** Etude Chimique et Biologique de *Pistacia lentiscus*. AbeBooks fr .pp :**330-331**.
21. **Bernard M., Couderc R. et Cynober L. (2005).** Les aliments traditionnels : remèdes de bonne femme ou pharmacopée du XXI^e siècle l'exemple de la curcumine. *Aliments*, **40(6): 325-333**.
22. **Bille N., Larsen JC., Hansen E.V., Würtzen G., Subchronic.(1985).** oral toxicity of turmeric oleoresin in pigs. *Food ChemToxicol*.**23(11):967–973 doi: 10.1016/0278-6915(85)90245-5 .**
23. **Bischoff S.C., Barbara G., Buurman W.,Ockhuizen T., Schulzke J.D.,Serino M.,Tilg H .,Watson A., Wells J.M.(2014).** Intestinal permeability—A new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroentero*.**l:14-189**.
24. **Bodger K.,(2014).** Cost of illness of Crohn's disease. *Pharmacoeconomics*.**20:639–652 doi: 10.2165/00019053-200220100-00001**.

25. **Boukef K, Souissi H.R.(1982).** Contribution à l'étude des plantes médicinales en médecine populaire en Tunisie. Rev. Soc. Pham. Tunisie. **2:34–35.**
26. **Boullard B., (2001).** Dictionnaire des plantes médicinales du monde. Paris, Estem.p :**174.**
27. **Bosak, T., Losick, R.M., Pearson A. A.(2008).** polycyclic terpenoid that alleviates oxidative stress. Proc. Natl. Acad. Sci. USA.**105: 6725–6729.**
28. **Both H., Torp-Pedersen K., Kreiner S., Hendriksen C., Binder V.(1983) .**Clinical appearance at diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in a regional patient group. Scand J Gastroenterol .**18:987-91.**
29. **Buchanan J., Wordsworth S., Ahmad T., Perrin A., Vermeire S., Sans M., Taylor J., Jewell D.(2011).** Managing the long term care of inflammatory bowel disease patients: the cost to European health care providers. J Crohns Colitis. **5(4):301–316.**
30. **Buonocore S., Ahern PP., Uhlig H.H.et al.(2010).** Innate lymphoid cells drive interleukin-23-dependent innate intestinal pathology. Nature. **464:1371–75.**
31. **Burisch J.,Pedersen N., Čuković-Čavka S.et al.(2014).** East-West gradient in the incidence of inflammatory bowel disease in Europe: the ECCO-EpiCom inception cohort. Gut. **63:588–97.**
32. **Burt S.,(2004).** Essential oils: Their antibacterial properties and potential applications in foods—A review. Int. J. Food Microbiol . **94: 223–253.**

C

33. **Charef m., yousfi m., saidi m and stocker p. (2008).** Determination of the Fatty Acid Composition of Acorn (*Quercus*), Pistacialentiscus Seeds Growing in Algeria. J Am Oil Chem Soc. **85:921–924.**
34. **Chatterjee S.,VariyarP.S.,Gholap A.S.(2000).**Bongirwar,D.R.Effectof γ -irradiationon the volatileoilconstituents of turmeric (*Curcuma longa*). Food Res. Int.**33: 103–106.**
35. **Cheraft, N., (2011).** Activité biologique *in vitro* des extraits de *Pistacia lentiscus* contre les radicaux ABTS $\bullet+$, O $2\bullet^-$ et \bullet NO et caractérisation des fractions actives, Mémoire de Magister En Biologie Option :Biochimie Appliquée aux Substances Végétales Bioactives.
36. **Chryssavgi G., Vassiliki P., Athanasios M., kibouris t., michael k.(2008).** Essential oil composition of *Pistacia lentiscus* L. and *Myrtuscommunis* L Evaluation of antioxidant capacity of methanolic extracts. Food Chem **107: 1120-1130.**
37. **Ciano m., et shwahn j.o.(1993).**les épices.paris ,Ed. GRÜND.
38. **Ciard .,Gret. (2006).** « Les plantes à épice, Curcuma », Mémento de l'Agronome Jouve, Paris, France. pp **1094 – 1095.**

39. **Closa D., and E. Folch-Puy.(2004).** Oxygen free radicals and the systemic inflammatory response. *IUBMB Life*. **56(4): p. 185-91.**
40. **Cohen R.D., Yu A.P., Wu E.Q., Xie J., Mulani P.M., Chao J.(2010).** Systematic review: the costs of ulcerative colitis in Western countries. *Aliment Pharmacol Ther*. **31:693–707.**
41. **Cohly H. H., Taylor A., Angel M. F., Salahudeen A. K.(1998).** Effect of turmeric, turmerin and curcumin on H₂O₂-induced renal epithelial (LLC-PK1) cell injury. *Free Radic Biol Med*.**24:49–54.**
42. **Couladis M., Özcan M., Tzakou O., Akgül A.(2003).** Comparative essential oil composition of various parts of the turpentine tree (*Pistacia terebinthus* L) growing wild in *Turkey*. *Journal of the Science of Food and Agriculture*.**83(2):136–138.**
43. **Cosnes J., Gower-Rousseau C., Seksik P., Cortot A. (2011).** Epidemiology and natural history of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*.**140:1785–94.**

D

44. **Daayf, F., & Lattanzio V. (2008).** Recent advances in polyphénol research. Blackwell publishing, Singapore. **p: 1.**
45. **Dapkevicius T. A., van Beek, G. P. Lelyveld et al., (2002).** “Isolation and structure elucidation of radical scavengers from *Thymus vulgaris* leaves,” *Journal of Natural Products*, **vol. 65, no. 6, pp:892–896.**
46. **Deabreugonzaga., W.Weber., A.D., Giacomelli, S.R., Simionatto., E Dalcol., Dessoy, E.C., Morel A.F.(2003).** Composition and antibacterial activity of the essential oils from *Zanthoxylum rhoifolium*. *Planta Med*.**69: 773–775.**
47. **Deguchi Y., Andoh A., Inatomi O., Yagi I., Bamaba S., et al. (2007).** Curcumin prevents the development of Dextran Sulfate Sodium (DSS)-induced experimental colitis. *Dig Dis Sci* **52: 2993–8.**
48. **Deshpande S. S., Ingle A. D., Maru G. B.(1998).** Chemopreventive efficacy of curcumin-free aqueous turmeric extract in 7,12-dimethylbenz[a]anthracene-induced rat mammary tumorigenesis. *Cancer Lett a* .**123:35–40.**
49. **Deleveau P.,(1987).** Les épices. Histoire, description et usage des différents épices, aromates et condiments. Paris : Albin Michel. **P:130-136.**
50. **Delazar A., Reid RG., Sarker SD.(2004).** GC-MS analysis of the essential oil from the oleoresin of *Pistacia atlantica* var. *mutica* . *Chemistry of Natural Compounds*.**40(1):24–27.**

51. **Dermarderosian A., Beutler JA.(2010).** *The Review of Natural Products*. 6th edition. Missouri, Mo, USA: Wolters Kluwer Health.
52. **Djerrou Z., Maameri ., Hamdi-Pacha Y., Serakta M., Riachi F., Djaalab H., Boukeloua A. (2010).** Effect of virgin fatty oil of Pistacialentiscus on experi- mental burn wound's healing in rabbits. *Afr J TraditComplementAltern Med.* **7:258–263.**
53. **Dibong, S. D., Mpondo M. E., Nigoye., A., Kwin, M. F. & Betti, J. L.(2011).** Ethnobotanique et phytomédecine des plantes médicinales de Douala, Cameroun. [Ethnobotany and phytomedicine of medicinal plants sold in Douala markets] — *Journal of Applied Biosciences* **37: 2496 – 2507.**
54. **Dhifi W., Jelali N., & E. Chaabani.(2013).** Chemical composition of Lentisk (Pistacialentiscus L.) seed oil. *African Journal of Agricultural Research* Vol. **8(16):1395-1400.**
55. **Dogan Y., Balsar S., Aydin A. and Mert A.H. (2003).** A Study Of The Soil-Plant Interactions Of PistaciaLentiscus L. Distributed In The Western Anatolian Part Of Turkey. *Acta Bot. Croat.* **62(2) :73–88.**
56. **Dosoky, N.S.,(2015).** Isolation and Identification of Bioactive Compounds from Conradina canescens Gray. Ph.D. Dissertation, University of Alabama in Huntsville, Huntsville, AL, USA.
57. **Duru ME., Cakir A., Kordali S. et al.(2003).** Chemical composition and antifungal properties of essential oils of three Pistacia species. *Fitoterapia.***74(1-2):170–176.**

E

58. **Eckburg P. B., Bik E. M., Bernstein C. N., et al.(2005).** Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science.***308(5728):1635–1638 doi: 10.1126/science.1.**
59. **EFSA. Refined Exposure Assessment for Curcumin (E100). 2013, 11 (10):1–18.**
60. **Ensari, A., et al. (1993).** Morphometric analysis of intestinal mucosa. V. Quantitative histological and immunocytochemical studies of rectal mucosae in gluten sensitivity. *Gut.* **34(9): 1225-1235.**
61. **Esatbeyoglu T., Huebbe P., Ernst I. M., Chin D.(2012).** Wagner, A. E.; Rimbach, G. Curcuminfrom Molecule to Biological Function. *Angewandte Chemie - International Edition* **51 (22): 5308–5332.**
62. **Etchevers M.J., Aceituno M., García-Bosch O. et al.(2009).** Risk factors and characteristics of extent progression in ulcerative colitis. *Inflammation Bowel Dis.***15:1320–25..**

F

63. **Farmer R.G.,(1979)**. Long-term prognosis for patients with ulcerative proctosigmoiditis (ulcerative colitis confirmed to the rectum and sigmoid colon). *J ClinGastroenterol*, **1(1):47-50**.
64. **Feldman., Sleisenger .,& Fortran`s.(2007)**. *Gastrointestinal and Liver Disease*. 8th ed, New York, Elsevier. **Pp: 2498-548**.
65. **Fernandes E. S., G. F Passos., R Medeiros et al.(2007)**.“Anti inflammatory effects of compounds alpha-humulene and (-)-*trans*-caryophyllene isolated from the essential oil of *Cordiaverbenacea*,” *European Journal of Pharmacology*, vol. 569, no. 3,**pp.200: 228–236** .
66. **Ferradjia., J Ethnopharm. (2011)**.. Food chem for antibacterial activity of *pistacia lentiscus* **70:343-349**.
67. **Fiocchi C.(1998)**. Inflammatory bowel disease: Etiology and pathogenesis. *Gastroenterology* . **115: 182–205**.
68. **Fuss I.J., Neurath M., Boirivant M. et al.(1996)**. Disparate CD4+ lamina propria (LP) lymphokine secretion profiles in inflammatory bowel disease. Crohn’s disease LP cells manifest increased secretion of IFN-gamma, whereas ulcerative colitis LP cells manifest increased secretion of IL-5. *J Immunol*.**157:1261–70**.

G

69. **Garg R., Ingle A., Maru G.(2008)**. Dietary turmeric modulates DMBA-induced p21ras, MAP kinases and AP-1/NF-kappaB pathway to alter cellular responses during hamster buccal pouch carcinogenesis. *Toxicol Appl Pharmacol*.**232:428–39**.
70. **Garnier G., Bézanger-Beauquesne,L., and Debraux, G. (1961)**. *Ressources médicinales den la flore française*. Edition, Vigot FrèresEditeurs, **p: 665-666**.
71. **Ghalem, B.R., Benhassaini, H. (2007)**. Etude des phytostérols et des acides gras de *Pistachiaatlantica*. *Afrique Science*. **3(3) :405 – 412**.
72. **Gautam M. K., Goel S., Ghatule R. R., Singh A., Nath G., and Goel. R. K .(2013)**. “Curative effect of Terminaliachebula extract on acetic acid-induced experimental colitis: role of antioxidants, free radicals and acute inflammatory marker,” *Inflammopharmacology*, **vol. 21, no. 5, pp. 377–383**.
73. **Goel, A., Kunnumkkara B., & Aggarwal B.B. (2008)**. Curcumin as "Curecumin": From kitchen to clinic. *Biochem. Pharmacol*, **75: 787 – 809**.

74. **Gogus F., Ozel M.Z., Kocak D., Hamilton JF., Lewis AC.(2011).** Analysis of roasted and unroasted *Pistacia terebinthus* volatiles using direct thermal desorption-GCxGC-TOF/MS. Food Chemistry. **129(3):1258–1264.**
75. **Gonzalez R., et al.(1999).** Anti-inflammatory activity of phycocyanin extract in acetic acid-induced colitis in rats. Pharmacol Res. **39(1): p. 55-9 .**
76. **Goud V. K., Polasa K., Krishnaswamy K.(1993).** Effect of turmeric on xenobiotic metabolising enzymes. Plant Foods Hum Nutr. **44:87–92.**
77. **Govindarajan, V.S.,(1980).** Turmeric-Chemistry, technology and quality. CRC Crit. Rev. Food Sci. Nutr. **12: 199–301.**
78. **Gower-Rousseau C., Sarter H., Savoye G., et al.(2015).** the International Programme to Develop New Indexes for Crohn’s Disease (IPNIC) group, International Programme to Develop New Indexes for Crohn’s Disease IPNIC group Validation of the Inflammatory Bowel Disease Disability Index in a population-based cohort. published online Dec 8. Gut. 2015 **10: 1015-1136.**
79. **Grubben, G.J.H.,(2005).** Curcuma longa In ressources végétales de l’Afrique tropicale 3.Colorants et tanins. Prota, Backhuys publishers/CTA Wageningen, Pays bas, **pp: 76-83.**
80. **Guignard J.L., Dupont F. (2004).** Botanique : Systématique moléculaire, 13eme Édition. Paris : Masson.
81. **G. Tahan., E Aytac., H. Aytakin et al.(2011).** “Vitamin E has a dual effect of anti-inflammatory and antioxidant activities in acetic acid-induced ulcerative colitis in rats,” Canadian Journal of Surgery, **vol. 54, no. 5, pp: 333–338.**

H

82. **Halpin S.J., Ford A.C.,(2012).** Prevalence of symptoms meeting criteria for irritable bowel syndrome in inflammatory bowel disease: systematic review and meta-analysis. Am J Gastroenterol . **107: 1474-1482 .7.**
83. **Hamad H., I. H. H Hasan., and H Mariam.(2011).** “Gonaid and Mojahidul Islam: comparative phytochemical and antimicrobial investigation of some plants growing in Al JabalAl-Akhdar,” *Journal of Natural Product and Plant Resources*, **vol. 1, no. 1, pp. 15–23.**
84. **Hanai H., Iida T., Takeuchi K, Watanabe F., Maruyama Y., et al.(2006).** Curcumin maintenance therapy for ulcerative colitis: randomized, multicenter, double-blind, placebo-controlled trial,. Clin Gastroenterol Hepatol **12: 1502–6.**

85. **Harold A., Harper. (2002).** Biochimie de Harper. Robert K Murray,. Édition:25.
pp :169.
86. **Hassi HO., Rigby R.J. et al.(2005).** Characteristics of intestinal dendritic cells in inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology.* **129:50–65.**
87. **Hasan H.H., Ibrahim H., Habib., Mariam H., Gonaid,& I Mojahidul.2011.** Comparative phytochemical and antimicrobial investigation of some plants growing in Al Jabal Al- Akhdar. *Journal of Natural Product and Plant Resources.***1 (1):15-23.**
88. **Hegazy S.K., El-Bedewy M.M. (2010).**Effect of probiotics on pro-inflammatory cytokines and NF-κB activation in ulcerative colitis. *World J Gastroenterol.***16:4145–51.**
89. **Heim., A. R Tagliaferro., and D. J Bobilya.(2002).** “Flavonoid antioxidants Chemistry, metabolism and structure-activityrelationships,” *Journal of Nutritional Biochemistry,* **vol. 13, no.10, pp. 572–584.**
90. **Høivik ML., Moum B., Solberg IC.et al.(2013).** Work disability in inflammatory bowel disease patients 10 years after disease onset: results from the IBSEN Study. *Gut.* **62:368–75.**
91. **Ho G.T., Mowat C., Goddard C.J., et al.(2004).**Predicting the outcome of severe ulcerative colitis: development of a novel risk score to aid early selection of patients for second-line medical therapy or surgery. *Aliment PharmacolTher.* **19:1079–87.**
92. **Hombourger, C. (2010).** Le Curcuma longa, de l'épice au médicament. Thèse de doctorat en pharmacie. Université Henri Poincaré-Nancy **p1 : 222.**
93. **Hoy., S.M., Budesonide M.M.X((R)).(2015).** a review of its use in patients with mild to moderate ulcerative colitis. *Drugs.* **75(8): p. 879-86.**
94. **Hunschede S., Kubant R., Akilen R., Thomas S., Anderson G. H.(2017).** Decreased appetite after high-intensity exercise correlates with increased plasma interleukin-6 in normal-weight and overweight/obese boys. *Current Developments in Nutrition.* **1(3):394-398. p. ed000398. doi: 10.3945/cdn.116.000398.**
95. **Huoponen S., Blom M.A.(2015).** systematic review of the cost-effectiveness of biologics for the treatment of inflammatory bowel diseases. *journal.pone.* **10(12):e0145087: doi: 10.1371/journal.pone.0145087.**

J

96. **Jansen P.C.M., Grubben G.J.H., Cardon D.(2005).** Ressources végétales de l'Afrique tropicale 3. Colorants et tanins. Wageningen, Pays-Bas, PROTA. **23**
97. **Jayaprakasha, G.K., Jagan, L., Rao, M., Sakariah K.K.(2005).** Chemistry and biological activity of Curcuma longa. *Trend Food Sci. Technol.* **16: 533–548.**

98. **Jemai H., M. Bouaziz ., I. Fki ., A. El Feki .and S.(2008).** Sayadi,“Hypolipidimic and antioxidant activities of oleuropein and its hydrolysis derivative-rich extracts from Chemlali olive leaves,”*Chemico-Biological Interactions*, vol. **176**, no. **2-3**, pp. **88–98**.
99. **Jörg Grûnwald., Christof Jänicke . (2007).** Guide de la phytothérapie", Éditions Marabout.
100. **Jostins L, Ripke S., Weersma R.K., et al.(2012).** Host-microbe interactions have shaped the genetic architecture of inflammatory bowel disease. *Nature*.**491:119–24**.
101. **Jurjus A.R., N.N Khoury., and J.M. Reimund. (2004) .** Animal models of Inflammatory bowel disease." *J Pharmacol Toxicol Methods* **50: 81-92**.
102. **Jovanovic S.V., Steenken S., Boone C.W.(1999).** Atom transfer is a preferred antioxidant mechanism of Curcumin; *J. Am. Chem. Soc.***121: 9677-9681**.

K

103. **Karagozian R., and R. Burakoff.(2007).** The role of mesalamine in the treatment of ulcerative colitis. *Ther Clin Risk Manag* .**3(5): 893-903**.
104. **Karwowski CA., Keljo D., Szigethy E.(2009).** Strategies to improve quality of life in adolescents with inflammatory bowel disease. *Inflamm Bowel Dis* .**15:1755-64**.
105. **Kelly D., Campbell J. I., King T. P., et al.(2004).** Commensal anaerobic gut bacteria attenuate inflammation by regulating nuclear-cytoplasmic shuttling of PPAR- γ and RelA. *Nature Immunology*.**5(1):104–112 doi: 10.1038/ni1018**.
106. **Kole C.,(2011).** Wild Crop Relatives: Genomic and Breeding Resources Legume Crops and Forages. Heidelberg, Germany: Springer.
107. **Koutsoudaki C., Krsek M., Rodger A.(2005).** Chemical composition and antibacterial activity of the essential oil and the gum of *Pistacia lentiscus* var. chia . *Journal of Agricultural and Food Chemistry*.**53(20):7681–7685**.
108. **Koutsoudaki C., Krsek M., Rodger A.(2005).** Chemical composition and antibacterial activity of the essential oil and the gum of *Pistacia lentiscus* Var. chia. *J Agric Food Chem* .**53(20):7681–5**.
109. **Kubo I., Chaudhuri S.K., Kubo Y., Sanchez Y., Ogura T., Saito T., Ishikawa H., Haraguchi H.(1996).** Cytotoxic and antioxidative sesquiterpenoids from *Heterotheca inuloides*. *Planta Med*. **62:427–430 doi: 10.1055/s-2006-957932**.
110. **Kundu P., Swarnakar S., Ramamurthy T., Chowdhury A., Nair G.B., Mukhopadhyay A.K.(2009).** Antimicrobial activity of curcumin against *Helicobacter pylori* isolates from India and during infections in mice. *Antimicrob. Agents Chemother*. **53:1592–1597. doi: 10.1128/AAC.01242-08**.

L

111. **Lai E.Y.C., Chyau C.-C., Mau J.-L., Chen C.-C., Lai Y.-J., Shih C.-F., Lin L.L.(2004).** Antimicrobial activity and cytotoxicity of the essential oil of *Curcuma zedoaria*. *Am. J. Chin. Med.***32:281–290** doi: [10.1142/S0192415X0400193X](https://doi.org/10.1142/S0192415X0400193X).
112. **Lakshmi S., Padmaja G., Remani P.(2011).** Antitumour effects of isocurcumenol isolated from *Curcuma zedoaria* rhizomes on human and murine cancer cells. *Int. J. Med. Chem.***p:1–13** doi: [10.1155/2011/253962](https://doi.org/10.1155/2011/253962).
113. **Lanfranchi Fr., Bui., Thi Mai .,et Girard M.(1999).** La fabrication d'huile de lentisque (listincu ou Chessa) en Sardaigne. *JATBA, Revue d'ethnobiologie*.vol.**41 (2) : 81-100**.
114. **Lantz R.C.,Chen, G.J.,Solyom, A.M.,Jolad, S.D., Timmermann B.N.(2005).** The effect of turmeric extracts on inflammatory mediator production. *Phytomedicine*. **12: 445-452**.
115. **Large H., Duarte N., Coburger., C . Helgeroth., A Ferria M.J.U.(2010).** Antitumor activity of terpenoids against classical and atypical multidrug resistant cancer cells. *Phytomedicine*. **17:441-448**.
116. **Lauk L., Ragusa S., Rapisarda A., Franco S., Nicolosi V.M.(1996).** In vitro antimicrobial activity of *Pistacia lentiscus* L. extracts: preliminary report. *J Chemother*.**8(3):207–209**.
117. **Lee J. H., Chung M. G.(2011).** Determination of Curcuminoid Colouring Principles in Commercial Foods by HPLC. *Food Chemistry* . **124 (3): 1217–1222**.
118. **Lennard-Jones J.E., Ritchie J.K., Hilder W.(1975)** .Spicer CC. Assessment of severity in colitis: a preliminary study. *Gut*. **16:579–84**.
119. **Leprieur M., (1860).** *Journal de médecine, chirurgie et de pharmacie*, 3^{ème} volume, Publié par la société de science médicale et naturelle de Bruxelles. **p. 614-615**.
120. **Lih-Brody L., Powell S.R ., Collier K.P., Reddy G.M ., Cerchia R ., Kahn E ., Weissman G.S., Katz S., Floyd R.A ., McKinley M.J., Fisher SE., Mullin G.E.(1996).** Increased oxidative stress and decreased antioxidant defenses in mucosa of inflammatory bowel disease. *Dig Dis Sci* .**41: 2078-2086** .
121. **Lobo R., Prabhu, K.S., Shirwaikar A.(2009).** *Curcuma zedoaria* Rosc (white turmeric): A review of its chemical, pharmacological and ethnomedicinal properties. *J. Pharm. Pharmacol*. **61: 13–21**.
122. **Loftus E.V.,(2004).** Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*. **126(6):1504–1517** doi: [10.1053/j.gastro.2004.01.063](https://doi.org/10.1053/j.gastro.2004.01.063).
123. **Longo L., Scardino A., Vasapollo G.(2007).** Identification and quantification of anthocyanins in the berries of *Pistacia lentiscus* L., *Phillyrea latifolia* L. and *Rubia peregrina* L. . *Innovative Food Science and Emerging Technologies*.**8(3):360–364**.

124. **Lukas, M., M. Bortlik., and Z. Maratka. (2006).** What is the origin of ulcerative colitis? Still more questions than answers. *Postgrad Med J.* **82(972): p. 620-5. 50**

M

125. **Mahady G. B., Pendland S. L., Yun G ., Lu Z. Z. (2002).** Turmeric (*Curcuma longa*) and curcumin inhibit the growth of *Helicobacter pylori*, a group 1 carcinogen. *Anticancer Res.* **22:4179–81.**
126. **Magro F., Rodrigues A., Vieira AI., et al. (2012).** Review of the disease course among adult ulcerative colitis population-based longitudinal cohorts. *Inflamm Bowel Dis.* **18:573–83.**
127. **Matthäus B., Özcan M.M. (2006).** Quantification of fatty acids, sterols, and tocopherols in Turpentine (*Pistacia terebinthus Chia*) growing in Turkey. *J Agric Food Chem.* **54(20):7667–7671.**
128. **Mascolo N ., Izzo A ., Autore G., Maiello F., Dicarlo G., Capasso F. (1995).** Acetic Acid-Induced Colitis In Normal And Essential Fatty Acid Deficient Rats. *Journal Of Pharmacology Experimental Therapeutics* . **272:469–475.**
129. **Mezghani S., (1992).** L'exploitation traditionnelle du maquis au nord de la Tunisie: Possibilités d'une meilleure utilisation. Tunis: Office de l'élevage et des pâturages, **p. 99–158.**
130. **Mezni F., El Khorchani A., Boussaid M., Khouja ML., Khaldi A. (2011).** Fatty acid composition and antioxidant activity of *Pistacia lentiscus* L. fixed oil. *Planta Med.* **77:207.**
131. **Mezni F., Maaroufi A., Msallem M., Boussaid M., Khouja ML., Khald A. (2012).** Fatty acid composition, antioxidant and antibacterial activities of *Pistacia lentiscus* L. fruit oils. *J Med Plant Res.* **6:5266–5271.**
132. **Mezni F., Khouja M.L., Gregoire S., Martine L., Khaldi A., Berdeaux O. (2014).** Effect of growing area on tocopherols, carotenoids and fatty acid composition of *Pistacia lentiscus* edible oil. *Nat Prod Res.* **28:1225–1230.**
133. **Mharti F.Z., Lyoussi B., Abdellaoui A. (2011).** Antibacterial activity of the essential oils of *Pistacia lentiscus* used in Moroccan folkloric medicine. *Nat Prod Commun* . **6:1505–1506.**
134. **Mizoguchi E ., Nguyen D., and D. (2013).** Low, “Animal models of ulcerative colitis and their application in drug research,” *Drug Design, Development and Therapy*, **vol.7, pp.1341–1357.**

135. **Morris G.P., Beck P.L., Herridge M.S., Depew W.T., Szewczuk., M.R Wallace J.L. (1989).** Hapten-induced model of chronic inflammation and ulceration in the rat colon. *Gastroenterology* **96**,795–803.
136. **Moller F.T., Andersen V., Wohlfahrt J., Jess T.(2015).** Familial risk of inflammatory bowel disease: a population-based cohort study 1977–2011. *Am J Gastroenterol.***110**: 564–71.
137. **More D; White J. (2003).** Encyclopédie des Arbres plus de 1800 Espèces et Variétés du Monde, Flammarion, 18-24. Mycoses .**46 (3-4) : 132- 136.**
138. **Mozaffarian V.,(2005).** Trees and Shrubs of Iran. 1st edition. Tehran, Iran: Farhang Moaser.

N

139. **Newman D. J., Cragg G. M.(2007).** Natural products as sources of new drugs over the last 25 years. *J Nat Prod.***70**:461–77.
140. **Nicole M.,& Maudet M. (2000).** Le curcumin. *Medecine et nutrition.* **41(3) : 135-145.**
141. **Nguyen G.C., Kaplan G.G., Harris M.L., Brant S.R.A.(2008).** national survey of the prevalence and impact of *Clostridium difficile* infection among hospitalized inflammatory bowel disease patients. *Am J Gastroenterol.* **103**:1443–50.

O

142. **O'Mahony R., Al-Khtheeri H., Weerasekera D. et al.(2005).** Bactericidal and anti-adhesive properties of culinary and medicinal plants against *Helicobacter pylori*. *World J Gastroenterol.* **11**:7499–507.
143. **Ohno M., Nishida A., Sugitani Y., Nishino K., Inatomi O., Sugimoto M., Kawahara M., Andoh A.(2017).** Nanoparticle curcumin ameliorates experimental colitis via modulation of gut microbiota and induction of regulatory T cells. *PLoS ONE.* ;**12**:e0185999. doi: 10.1371/journal.pone.0185999.

P

144. **Palevitch D., Yaniv Z., Dafni A., Friedman J. (1986).** Medicinal plants of Palestine: an ethnobotanical survey. In: Herbs, spices, and medicinal plants: recent advances in botany, horticulture, and pharmacology. USA.
145. **Pallone F., Monteleone G.(2001).** Mechanisms of tissue damage in inflammatory bowel disease. *Curr. Opin. Gastroenterol* . **17:307–312.**
146. **Paramasivam S., Thangaradjou T., Kannan L.(2007).** Effect of natural preservatives on the growth of histamine-producing bacteria. *J Environ Biol.* **28:271–4.**
147. **Paraschos S., Mitakou S., Skaltsounis AL .(2012).** Chios gum mastic: A review of its biological activities. *Curr Med Chem* .**19(14):2292–302.**
148. **Parkes M., Jewell D.(2001).** Ulcerative colitis and Crohns disease: molecular genetics and clinical implications. *Expert Rev Mol Med* . **2001: 1-18.**
149. **Passos G. F., Fernandes E. S., da Cunha F. M et al. (2007).**“Antiinflammatory and anti-allergic properties of the essential oil and active compounds from *Cordia verbenacea*,” *Journal of Ethnopharmacology*, vol. **110**, no. **2**, pp: **323–333.**
150. **Peana A.T., D’Aquila P.S., Panin F., Serra G., Pippia, P., Moretti M.D.L.(2002).** Anti-inflammatory activity of linalool and linalyl acetate constituents of essential oils. *Phytomedicine* . **9 : 721–726.**
151. **Pellecuer J., Jacob M., Simeon DM., Dusart G., Attisto M., Barthez M., Gourgas L., Pascal B., Tomei R.(1980).** Essais d'utilisations d'huiles essentielles de plantes aromatiques Méditerranéennes en odontologie conservatrice. *Plant Medicin Phytother.***14:83–98.**
152. **Perianayagam J.B., Sharma S.K., and K.K.(2006).** Pillai.,“Anti-inflammatory activity of *Trichodesma indicum* root extract in experimental animals,” *Journal of Ethnopharmacology*, vol. **104**, no. **3**, pp. **410–414.**
153. **Perrone, D., Ardito, F., Giannatempo, G., Dioguardi, M., Troiano, G., Lo Russo, L., Lo Muzio, L. (2015).** Biological and therapeutic activities, and anticancer properties of curcumin. *Experimental and therapeutic medicine*, **10(5)**, **1615-1623.**
154. **Polasa K., Sesikaran B., Krishna T. P., Krishnaswamy K.(1991).** Turmeric (*Curcuma longa*)-induced reduction in urinary mutagens. *Food Chem Toxicol.***29:699–706.**
155. **Pothitirat W., Gritsanapan W. (2006).** Variation of bioactive components in *Curcuma longa* in Thailand. *Current Science* **91: 1397–1400.**
156. **Pravda J.,(2005).** Radical induction theory of ulcerative colitis. *World J Gastroenterol* **11: 2371-2384.**

157. Prindiville T. P., Sheikh R. A., Cohen S. H., Tang Y. J., Cantrell M. C., Silva J.J.r.(2000). Bacteroides fragilis enterotoxin gene sequences in patients with inflammatory bowel disease. *Emerging Infectious Diseases*. **6(2):171–174**.
158. Pulla Reddy Ach., Lokesh B.R.(1992). Studies on spice principles as antioxidants in the inhibition of lipid peroxidation of rat liver microsomes. *Mol Cell Biochem* .**111: 117-124**.
159. Purseglove J.W., Brown E.G., Green C.L. and Robin, S.R.J. (1981) Turmeric. In: Spices, Vol 2 Long man, New York, pp.532-580.

Q

160. Quezel P et Medail F., (2003). Ecologie et biogéographie des forêts du bassin méditerranéen. Edition scientifique et médicales Elsevier SAS, Paris. **PP : 37-38, 48, 69, 85, 115, 131, 136, 318, 320, 333**.

R

161. Reinisch W., Reinink A.R., Higgins P.D.R. (2005). Factors associated with poor outcomes in adults with newly diagnosed ulcerative colitis. *ClinGastroenterolHepatol*.**13:635–42**.
162. Reische D.W., Lillard D.A., Eitenmiller R.R.(1998). Antioxidants in food lipids. In: Ahoh CC, Min DB, editors. Chemistry, nutrition and biotechnology. New York: Marcel Dekker. pp. 423–48.
163. Rejeb M.N., Khouja M.L, Ghrabi Z., Chemli R., Albouchi A., Khaldi A., Dahman M. (2006). Guide des plantes médicinales et aromatiques. Tunis, Tunisie: Maghreb Editions.
164. Roitman J.N., Merrill G.B., Beck J.J.(2011). Survey of ex situ fruit and leaf volatiles from several Pistacia cultivars grown in California. *Journal of the Science of Food and Agriculture*.**91(5):934–942**.
165. Rogler G. (2013). The History and Philosophy of Inflammatory Bowel Disease. *Dig dis*, **31: 270-277**.
166. Rogler G., Brand K., Vogl D., Page S., Hofmeister R., Andus T, Kneuchel R., Baueerle P.A., Scholmerich J, Gross V.(1998). Nuclear factor kappa B is activated in macrophages and epithelial cells of inflamed intestinal mucosa. *Gastroenterology* . **115 :357–369**.
167. Romani, A; Pinelli P., Galardi C., Mulinacci N.(2002). Identification and quantification of galloyl derivatives, flavonoid glycosides and anthocyanins in leaves of Pistacia lentiscus L. *Phytochemical Analysis*. **13: 79-86**.

S

168. **Sacchetti G., Maietti S., Muzzoli M., Scaglianti M., Manfredini S., Radice M. et al. (2005).** Comparative evaluation of 11 essential oils of different origins as functional antioxidants, antiradicals and antimicrobials in foods. *Food Chem.* **91:621–32.**
169. **Saidi Y., et Hasnaoui F., (2003).** Rapport d'activités du laboratoire de biotechnologie. ISP Tabarka. **p25.**
170. **Salh B., Assi K., Templeman V., Parhar K., Owen D. (2003).** Curcumin attenuates DNB-induced murine colitis. *Am J Gastrointest Liver Physiol.* **285:G235–G243** doi: **10.1152/ajpgi.00449.2002.**
171. **Sarma P.V. (2005).** Dravyaguna Vijnana .Chaukhambha Bharati Academy Varanasi, India **Vol.2.**
172. **Schraufstatter E., Bernt H. (1949).** Antibacterial Action of Curcumin and Related Compounds. *Nature .* **164 :456–457.**
173. **Schreiber S., Nikolaus S., Hampe J. (1998).** Activation of nuclear factor κ B in inflammatory bowel disease. *Gut .* **42:477–484.**
174. **Scotter M. J., (2009).** Synthesis and Chemical Characterisation of Curcuminoid Colouring Principles for Their Potential Use as HPLC Standards for the Determination of Curcumin Colour in Foods. *LWT - Food Science and Technology .* **42 (8):1345–1351.**
175. **Selling JH ., Pasricha P.J. (2006).** Pharmacotherapy of inflammatory bowel disease. In: Gilman's G, editor. *The Pharmacological Basis of Therapeutics.* New York: McGraw-Hill Publications: **1009.**
176. **Shah, J.J., and Raju, E.C. (1975).** General morphology, growth, and branching behaviour of the rhizome of ginger, turmeric and mango ginger. *New Bot .* **11(2), 59-69.**
177. **Shakaracharya N.B., Natarjan C.P. (1974).** Turmeric-Chemistry, Technology and uses. *Indian spice .* **10, n° 3, p :7-11.**
178. **Sharifi M.S., Hazell S.L. (2012).** Isolation, analysis and antimicrobial activity of the acidic fractions of mastic, Kurdica, Mutica and Cabolica gums from Genus Pistacia . *Global Journal of Health Science.* **4(1):217–228.**
179. **Shishodia S., Sethi G., Aggarwal BB. (2005).** Curcumin: Getting back to the roots. *Ann N Y Acad Sci.* **1056:206–217.**

180. **Silverberg M.S., Satsangi J., Ahmad T., et al.(2005).** Toward an integrated clinical, molecular and serological classification of inflammatory bowel disease: report of a Working Party of the 2005 Montreal World Congress of Gastroenterology. *Can J Gastroenterol.***19(suppl A):5A–36.**
181. **Singh G., Kapoor I.P.S., Singh P., de Heluani, C.S., de Lampasona M.P., Catalan, C.A.N.(2010).** Comparative study of chemical composition and antioxidant activity of fresh and dry rhizomes of turmeric (*Curcuma longa* Linn.). *Food Chem. Toxicol.* **48: 1026–1031.**
182. **Singh, S., Sankar, B., Rajesh, S., Sahoo, K., Subudhi, E., Nayak, S.(2011).** Chemical composition of turmeric oil (*Curcuma longa* L. cv. Roma) and its antimicrobial activity against eye infecting pathogens. *J. Essent. Oil Res.***23, 11–18.**
183. **Smith, P.D., Smythies, L.E., Shen, R., Greenwell-Wild.,T Gliozzi.,M.; Wahl S.M.(2011).** Intestinal macrophages and response to microbial environment. *Mucosal Immunol.***4: 31–42.**
184. **Soon I.S., Molodecky N.A., Rabi D.M, Ghali W.A, Barkema H.W., Kaplan G.G.(2012).** The relationship between urban environment and the inflammatory bowel diseases: a systematic review and meta-analysis. *BMC Gastroenterol.***12:51_52.**
185. **Sphichiger R., SAVOLAINEN V., Figeat M et Jeanmonnad D. (2004).** Botanique systématique des plantes à fleurs. 3eme édition Press polytechniques et universitaires Romandes. **PP : 413.**
186. **Srimal, R.C., Khanna K.M., and Dhawan B.N. (1971)** .A preliminary report on anti inflammatory activity of curcumin. *Ind. J. Pharmacol.* **3- 10.**
187. **Sugimoto K., Hanai H., Tozawa K., Aoshi T., Uchijima M., et al. (2002)** .Curcumin prevents and ameliorates acetic acid-induced colitis in mice. *Gastroenterology* **123: 1912–22.**
188. **Suresh D., Manjunatha. H., Srinivasan K.(2007).** Effect of Heat Processing of Spices on the Concentrations of Their Bioactive Principles : Turmeric (*Curcuma Longa*), Red Pepper (*Capsicum Annum*) and Black Pepper (*Piper Nigrum*). *Journal of Food Composition Analysis* . **20, 346–351.**

T

189. **Tabuti J.R.S., Lye K.A. & Dhillion S.S.,(2003).** Traditional herbal drugs of Bulamogi, Uganda: plants, use and administration. *J. Ethnopharmacology*, **88, 19-44.**
190. **Tahan G., Aytac E., Aytakin H., Gunduz F., Dogusoy G., Aydin S., Tahan V., Uzun H.(2011).** Vitamin E has a dual effect of anti-inflammatory and antioxidant activities in acetic acid-induced ulcerative colitis in rats. *Can J Surg.* **54: 333-338 .**

191. **Teuscher E., et al.(2005).** Plantes aromatiques : épices, aromates, condiments et huiles essentielles. Ed. Tec.& Doc. **216 - 23.**
192. **Topcu-Tarlacalisir Y., Akpolat M., U.z .Y. H Kizilay., G Sapmaz-Metin., M Cerkez kayabekir., A & Omurlu, I. K. (2013).** Effects of Curcumin on Apoptosis and Oxidoinflammatory Regulation in a Rat Model of Acetic Acid–Induced Colitis: The Roles of c-Jun N-Terminal Kinase and p38 Mitogen-Activated Protein Kinase. *Journal of Medicinal Food.* **16(4), 296-305.**
193. **Torres J., Billioud V., Sachar DB., Peyrin-Biroulet L., Colombel J.F.(2012).** Ulcerative colitis as a progressive disease: the forgotten evidence. *Inflamm Bowel Dis.* **18:1356–63.**
194. **Trabelsi H., Cherif OA., Sakouhi F., Villeneuve P., Renaud J., Barouh N., Mayer P. (2012).** Total lipid content, fatty acids and 4-desmethylsterols accumulation in developing fruit of *Pistacia lentiscus* L. growing wild in Tunisia. *Food Chem.* **131: 434–440.**
195. **Triantafillidis J.K., Merikas E., Georgopoulos F.(2011).** Current and emerging drugs for the treatment of inflammatory bowel disease. *Drug Des Devel Ther .5:185-210.*

U

196. **Uhlig H.H., Powrie F.(2018).** Translating immunology into therapeutic concepts for inflammatory bowel disease. *Annu. Rev. Immunol.* **36: 755–781.**
197. **Ulubelen A.,(2003).** Cardioactive and antibacterial terpenoids from salvia species phytochemisery . **64 : 395-399.**

V

198. **Van Klinken B.J.et al.(1999).** Sulphation and secretion of the predominant secretory human colonic mucin MUC2 in ulcerative colitis. *Gut.* **44(3): p. 387-93.**
199. **Veza, T.,Rodríguez-Nogales A., Algeri F., Utrilla M.P., Rodriguez-Cabezas, M.E., Galvez J. (2016).** Flavonoids in inflammatory bowel disease: A review. *Nutrients* **8: 211.**
200. **Villaseñor I. M., Simon M. K., Villanueva A. M.(2002).** Comparative potencies of nutraceuticals in chemically induced skin tumor prevention. *Nutr Cancer.***44:66–70.**

W

201. **Wahl C., Liptay S., Adler G., et al. (1998).** Sulfasalazine: a potent and specific inhibitor of nuclear factor kappa B. *J Clin Invest.* **101:1163–74.**
202. **Wagner H., M Wierer., and R.(1986).** Bauer, “In vitro inhibition of prostaglandin biosynthesis by essential oils and phenolic compounds,” *PlantaMedica*, **vol. 3, pp:184–187.**
203. **Wang G., Li X., Huang F., Zhao J., Ding H., Cunningham C., Coad J.E., Flynn D.C., Reed E., Li Q.Q.(2005).** Antitumor effect of beta-elemene in non-small-cell lung cancer cells is mediated via induction of cell cycle arrest and apoptotic cell death. *Cell. Mol. Life Sci.***62:881–893 doi: 10.1007/s00018-005-5017-3.110.**
204. **Weiss E.A., Oxon., U.K Wilson., B ; Abraham., G Manju., V.S., Mathew M., Vimala, B., Sundaresam S., Nambisan B.(2002).** Spice Crops; CAB International Publishing
Antimicrobial activity of *Curcuma zedoaria* and *Curcuma malabarica* tubers. *J Ethnopharmacol.* **99:147-151.**

Y

205. **Yano Y., Satomi M., Oikawa H.(2006).** Antimicrobial effect of spices and herbs on *Vibrio parahaemolyticus*. *Int J Food Microbiol.***111:6–11.**

Z

206. **Zeissig., S., Bürgel, N., Günzel, D., Richter, J., Mankertz J., Wahnschaffe U., Kroesen A.J., Zeitz., MFromm., M Schulzke, J.D.(2007).** Changes in expression and distribution of claudins 2, 5 and 8 lead to discontinuous tight junctions and barrier dysfunction in active Crohn’s disease. *Gut* **. 56 :61–72.**
207. **Zinner M. J., Ashley S.W.,(2007).** *Maingot’s Abdominal Operations*, 11th ed, New York, McGraw Hill . **pp. 551-87.**