

*République Algérienne Démocratique et Populaire*  
*Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique*

Université A. MIRA - Béjaia

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de biologie Physico-Chimique

Spécialité : Pharmaco-Toxicologie moléculaire



Réf :.....

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

**MASTER**

*Thème*

**Etude de l'activité anti-inflammatoire  
intestinale des huiles de *Linum  
usitatissimum***

Présenté par :

**BENABDOUNE Samia & ZOURANE Tamazight**

Soutenu le : Le 25 juin 2018

Devant le jury composé de :

M<sup>me</sup> OUAHMED H.

MCB

Présidente

M<sup>r</sup> BRIBI N.

MCA

Encadreur

M<sup>me</sup> KASMI S.

MAA

Examinatrice

**Année universitaire : 2017 / 2018**

## *Remerciement*

*Nous remercions le bon Dieu le tout puissant de nous avoir donné la force nécessaire et la patience qui nous a permis de mener à bien ce modeste travail.*

*On tient à remercier notre promoteur Mr BRIBI N. Pour avoir accepté de nous encadrer, pour son soutien, et son dévouement.*

*Nos vifs et sincères remerciements vont également à chaque prof qui nous a enseigné durant tout notre cursus surtout pour leur patience et leur partage de savoir.*

*Un grand merci à M<sup>me</sup> DERBAG pour son soutien et son aide tout au long de la pratique*

*Nous remercions chaleureusement les membres de jury M<sup>me</sup> OUAHMED H. et M<sup>me</sup> KASMI S. pour avoir accepté de juger notre travail.*

## *Dédicace*

*Je tiens sincèrement à dédier ce modeste travail :*

*A mes très chères parents : Aucune dédicace aussi parfaite et douce soit-elle, ne saurait exprimer toute ma reconnaissance et tout l'amour que je vous porte.*

*Vous êtes mon exemple de la réussite pour votre soutien, vos sacrifices et vos encouragements. Que Dieu vous protège et vous accorde une longue vie pleine de santé et de bonheur.*

*A ma chère grand-mère : Yemma Hafssa.*

*A mes très chères sœurs : Bahia, Hassiba et Fouzia et leur maris*

*Et spécialement à ma chère moitié sœur Lamia.*

*A mes chers frères : Nadir et sa femme Samia, Achour et sa femme Souhila, Omar et Samir.*

*A mes chers nièces et neveux : Rayan, Dassine, Aryan, Lyes, Norhane, Lyza, et Ritadje.*

*A ma meilleure amie : Nabila qui m'a toujours soutenu de prêt ou de loin. A tous mes ami (e) s : Faiza, Dida, Mima, sylouche, Tahar B, Tahar T, Zahighe, Islem, Loulou B, Momoh M, Yassine, Riad A, Billal, Houcine, idighe, Foufa, Sayim...de loin et de prêt.*

*A ma camarade (binôme) Tamazight et toute sa famille.*

*Sam*

## *Dédicace*

*A mes parents : Vous avez été pour moi au long de mes études le plus grand symbole d'amour, de dévouement qui ont ni cessé ni diminué.*

*Votre bonté et votre générosité sont sans limite.*

*Vos prières m'ont été d'un grand soutien au cours de ce long parcours.*

*J'espère de tout mon cœur qu'en ce jour vous êtes fières de moi, et que je réalise l'un de vos rêves.*

*Je vous dédie ce travail en témoignage de mon grand amour que j'en ai su exprimer avec les mots.*

*A mes chères sœurs : Djaouida, Nadia, Hanifa et Zahia*

*A mes chers frères : Hamid et Ahmed*

*A mes chers nièces et neveux : Elyes, Elyne, Céline et Yacine*

*A mes chères meilleures amies : Nora, Baya et Noria (Mosiwathe),  
Asma, Hanane, Sonia et Kenza*

*A ma binôme Samia et toute sa famille*

*Tama*

## *Sommaire*

<i>Liste des abréviations</i>		<i>I</i>
<i>Liste des figures</i>		<i>II</i>
<i>Liste des tableaux</i>		<i>III</i>
Introduction .....		1
<b><i>Chapitre I : Synthèse bibliographique</i></b>		
I-1.	Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.....	3
I-1.1.	Maladie de Crohn.....	4
I-1.2.	La recto-colite ulcéro-hémorragique.....	4
I-1.3.	Immunogénétique des maladies inflammatoires intestinales.....	5
I-1.4.	Barrière épithéliale.....	6
I-1.5.	Les traitements des maladies inflammatoires intestinales.....	7
I-1.5.1.	Traitement médical.....	7
I-1.5.2.	Molécules actives d'origine végétales à effets anti inflammatoire intestinal.....	11
I-1.5.3.	Traitement chirurgicale.....	11
I-2.	Généralités sur le lin.....	12
I-3.	Les huiles fixes.....	13
I-3.1.	Compositions d'huile de graine de lin en acides gras.....	13
I-3.2.	Propriétés physico-chimiques.....	14
I-3.3.	Propriétés pharmacologiques et activités biologiques des huiles végétales.....	14
<b><i>Chapitre II : Matériel et méthodes</i></b>		
II-1.	Matériel.....	16
II-1.1.	Matériel végétal.....	16
II-1.2.	Matériel biologique (souris).....	16
II-1.3.	Matériel et réactifs.....	17
II-2.	Méthodes.....	17
II-2.1.	Broyage.....	17
II-2.2.	Extraction des huiles fixes totales de <i>Linum usitatissimum</i> .....	17
II-2.3.	Etude de l'activité anti inflammatoire intestinale des huiles.....	19
II-2.3.1.	Evaluation de l'activité anti inflammatoire intestinale (test de 48h).....	19
II-2.3.2.	Evaluation de l'activité anti inflammatoire intestinale (test de 5jours).....	20

II-2.4.	Evaluation des dommages causés par l'acide acétique.....	20
II-2.4.1.	Evaluation de l'activité anti-inflammatoire.....	20
II-2.5.	Etude statistique.....	21
<b><i>Chapitre III : Résultats et discussion</i></b>		
III-1.	Résultats.....	22
III-1.1.	Taux d'extraction des huiles fixes de <i>Linum usitatissimum</i> .....	22
III-1.2.	Etude de l'activité anti inflammatoire intestinale.....	22
III-1.2.1.	Etude de l'activité anti inflammatoire intestinale (teste de 48h).....	22
III-1.2.2.	Etude de l'activité anti inflammatoire intestinale (teste de 5jours).....	24
III-2.	Discussion.....	27
Conclusion et perspectives.....		33
Références bibliographiques.....		34
Annexe		
Glossaire		

***Liste des abréviations***

<b>5-ASA:</b>	Acide 5-aminosalicylique
<b>6-MP:</b>	6-mercaptopurine
<b>6-TGN:</b>	6-thioguanine nucléotides
<b>AA:</b>	Acide Acétique
<b>ADN:</b>	Acide désoxyribonucléique
<b>AGPI:</b>	Acides gras polyinsaturés
<b>AICAR:</b>	5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucléotide
<b>ALA:</b>	Acide alpha-linolénique
<b>Apaf-1:</b>	Apoptotic peptidase activating factor 1
<b>ARNm:</b>	Acide ribonucléique messenger
<b>AZA:</b>	Azathioprine
<b>CARD15:</b>	Caspase recruitment domain-containing protein 15
<b>Ced-4:</b>	Cell death protein 4
<b>CCR:</b>	Cancer colorectal
<b>COX:</b>	Cyclo-oxygénase
<b>DEX:</b>	Dexamethasone
<b>DHFR:</b>	Dihydrofolate réductase
<b>EPA:</b>	Acide éicosapentaénoïque
<b>HLU:</b>	Huiles de <i>Linum usitatissimum</i>
<b>IL:</b>	Interleukine
<b>IMIDs:</b>	Immune mediated inflammatory disorders
<b>INF-<math>\gamma</math>:</b>	Interférons $\gamma$
<b>LDL:</b>	Lipoprotéine de basse densité
<b>LOX:</b>	Lipoxygénase
<b>LT:</b>	Lymphocyte T

## *Liste des abréviations*

---

<b>LTB4:</b>	Leucotriène B4
<b>LTB5:</b>	Leukotriene B5
<b>LTC4:</b>	Leucotriène C4
<b>MC:</b>	Maladie de Crohn
<b>MCP1:</b>	Monocyte Chemoattractant Protein-1
<b>MICI:</b>	Maladies inflammatoires chroniques intestinales
<b>MTX:</b>	Méthotrexate
<b>NF-kB:</b>	Nuclear factor-kappa B
<b>NK:</b>	Natural Killer
<b>NOD2:</b>	Nucleotide-binding oligomerization domain 2
<b>ONAB:</b>	L'Office National des Aliments de Bétails
<b>PGE2:</b>	Prostaglandine E2
<b>PGE3:</b>	Prostaglandin E3
<b>P/L:</b>	Poids/longueur
<b>PPAR-<math>\gamma</math>:</b>	Récepteur gamma des proliférateurs du peroxyosome
<b>RCUH:</b>	Recto-colite ulcéro-hémorragique
<b>TGF-<math>\beta</math>:</b>	Transforming growth factor- $\beta$ (Facteur de croissance transformant)
<b>Th:</b>	T helper
<b>THF:</b>	Tétrahydrofolate
<b>TLRs:</b>	Toll Like Receptors
<b>Treg:</b>	Lymphocyte T régulateur
<b>TNF-<math>\alpha</math>:</b>	Timor Necrosis Factor alpha
<b>TXB2 :</b>	Thromboxane B2
<b>VCAM-1:</b>	Vascular cell adhesion molecule 1

Liste des figures

<b>Figure 1</b>	Différents segments du tube digestif qui peuvent être atteints en cas de MICI.....	3
<b>Figure 2</b>	Localisation des atteintes intestinales dans la maladie de Crohn (MC) et la récto colite ulcéro-hémorragique (RCH).....	5
<b>Figure 3</b>	Caractéristiques critiques de la réponse immunitaire muqueuse des individus normaux et des patients atteints de la maladie de Crohn avec une fonction NOD2 défectueuse.....	6
<b>Figure 4</b>	Mécanismes de défense de la barrière épithéliale intestinale.....	7
<b>Figure 5</b>	Mécanismes d'action de 5-ASA sur le récepteur gamma des proliférateurs du peroxyxome (PPAR- $\gamma$ ).....	8
<b>Figure 6</b>	Mécanisme d'action de l'Azathioprine (AZA) et la 6-mercaptopurine (6-MP).....	9
<b>Figure 7</b>	Métabolisme intracellulaire du méthotrexate et sites d'action possibles....	9
<b>Figure 8</b>	Photographie des graines de lin (Bejaia, labo, LBVEB, 2018).....	16
<b>Figure 9</b>	Photographie de souris albinos de souche NMRI (Animalerie, Univ. Bejaia 2018).....	17
<b>Figure 10</b>	Photographie de séparation des deux phases obtenues par Macération (LBVEB, Univ. Bejaia 2018).....	17
<b>Figure 11</b>	Protocole d'extraction des huiles fixes de <i>Linum usitatissimum</i> .....	18
<b>Figure 12</b>	Présentation des lots et la méthode du gavage (LBVE, Bejaia, 2018).....	19
<b>Figure 13</b>	Administration de l'acide acétique par voie rectale (animalerie, Univ. Bejaia, 2018).....	20
<b>Figure 14</b>	Aspects macroscopiques des différents colons des lots (A). Aspect des différents colons ouverts chez les souris expérimentales colitique (B) (teste 48h).....	23
<b>Figure 15</b>	Effets des huiles fixes de <i>Linum usitatissimum</i> sur l'évolution du rapport Poids/Longueur (P /L) dans un modèle aigue (48 h) de colite induite par l'acide acétique (AA). Les données sont exprimées en moyen $\pm$ SEM (n=6). (*P<0,05. **P< 0.01, # : en comparaison avec le lot malade). Dex: Dexamethasone (2.5 mg/kg), ns: non significative. HLU : Huiles de <i>Linum usitatissimum</i> (50 et 100 mg/kg)...	24

<b>Figure 16</b>	Longueur des différents colons des lots (A). Aspect des différents colons ouverts chez les souris expérimentales colitique (B) (teste 5 jours).....	25
<b>Figure 17</b>	Effets des huiles fixes de <i>Linum usitatissimum</i> sur l'évolution du rapport Poids/Longueur (P /L) dans un modèle sub-aigue (5 jours) de colite induite par l'acide acétique (AA). Les données sont exprimées en moyen $\pm$ SEM (n=6). (**P< 0.01, # : en comparaison avec le lot malade). Dex : Dexamethasone (2.5 mg/kg), ns: non significative. HLU: Huiles de <i>Linum usitatissimum</i> (50 et 12.5 mg/kg).....	26
<b>Figure 18</b>	Effet des différentes doses des huiles fixes de <i>Linum usitatissimum</i> (12.5 et 50 mg/kg) sur la variation du poids des souris pendant 5 jours. Les données sont exprimées en moyen $\pm$ SEM (n=6). Lot malade acide acétique (AA). Dex: Dexamethasone (2.5 mg/kg).....	26

*Liste des tableaux*

<b>Tableau I</b>	Profil des acides gras d'huile de graines de lin.....	13
------------------	---	----

# Introduction



### **Introduction**

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) désignent deux affections, la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite ulcéro-hémorragique (RCUH). Ces maladies sont caractérisées par une grande disparité de répartition dans le monde et une forte augmentation de leur incidence depuis 50 ans (**Podolsky, 2002**). En 2017, il recensait près de 30 0000 cas de malades, 59% de cas de MC et 37% de cas de RCUH (**Choi et al., 2017**). Leur physiopathologie fait intervenir une composition anormale du microbiote intestinal (appelée dysbiose), une dysfonction de la barrière épithéliale, un déficit de l'immunité innée et une dérégulation de l'immunité adaptative. Les facteurs d'environnement semblent jouer un rôle important dans la survenue de ces maladies. Le tabagisme a un effet démontré, favorable dans la RCUH, néfaste dans la MC. L'exposition solaire, la vitamine D, l'alimentation, les agents infectieux et certains médicaments ont été associés à l'incidence des MICI mais leurs effets est moins bien démontré (**Bouma et Strober, 2003**).

Les thérapies actuellement disponible pour le traitement des maladies inflammatoires chronique de l'intestin associé est loin d'être optimales, il n'existe toujours pas de traitement curatif mais seulement des traitements symptomatiques suspensifs. Actuellement le traitement de ce genre de maladies est basé sur une administration quotidienne de doses relativement élevées d'immunosuppresseurs, ou d'anti-inflammatoires ou d'immunomodulateurs, associés à des effets secondaires graves et ne permettant qu'une rémission temporaire de la maladie (**Chaparro et Gisbert, 2016**). D'autre part, malgré les progrès thérapeutiques réalisés au cours de ces dernières années avec l'introduction de plusieurs nouveaux agents anti-TNF, un grand nombre de patients ne répondent pas à ces nouvelles thérapies (**Bouguen et al., 2013**). C'est pourquoi il est extrêmement urgent de développer de nouvelles modalités de traitement permettant un meilleur contrôle de l'inflammation intestinale et ainsi capable de prévenir le développement des cancers colorectaux. Idéalement ces nouvelles thérapies devraient présenter une bonne interaction avec le système immunitaire de la muqueuse sans provoquer d'immunosuppression systémique et permettre de rééquilibrer la flore intestinale. Tout ceci en apportant un bon profil d'innocuité, peu ou pas d'effets secondaires et la possibilité de répéter le traitement autant de fois que nécessaire sans perte d'efficacité, via l'utilisation de nouvelles molécules thérapeutiques d'origine végétale ou des extraits brutes des plantes médicinales.

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin sont de surcroît en raison notamment de l'inflammation chronique de la muqueuse et de changement dans la composition de la flore microbienne (**Podolsky, 2002**). Un traitement anti-inflammatoire permettant un

contrôle efficace de l'inflammation représente la première ligne d'action pour prévenir le développement des MICI. Cette affirmation est supportée par le fait que l'utilisation de certaines drogues, utilisées pour atténuer l'inflammation de la muqueuse notamment les graines de lin pour ces huiles fixes, semble être associée à une réduction de l'incidence de l'inflammation intestinale chez les souris (**Shim *et al.*, 2014; Chaparro et Gisbert, 2016**).

L'utilisation des plantes médicinales largement répandue dans la médecine traditionnelle est très prometteuse (**Bruneton, 2009**). Le lin (*Linum usitatisimum*) est une plante médicinale connue pour ses vertus thérapeutiques. Sa teneur élevée en huiles fixes dans ses graines justifie son pouvoir anti-inflammatoire (**Bommareddy *et al.*, 2009; Shim *et al.*, 2014**). L'objectif de ce travail est d'évaluer l'effet thérapeutique *in vivo* de l'huile fixe de graine de lin dans deux modèles de l'inflammation colique induite par l'acide acétique afin de parvenir à mettre en évidence l'activité anti-inflammatoire intestinale des huiles fixes de *Linum usitatisimum*.

# **Synthèse**

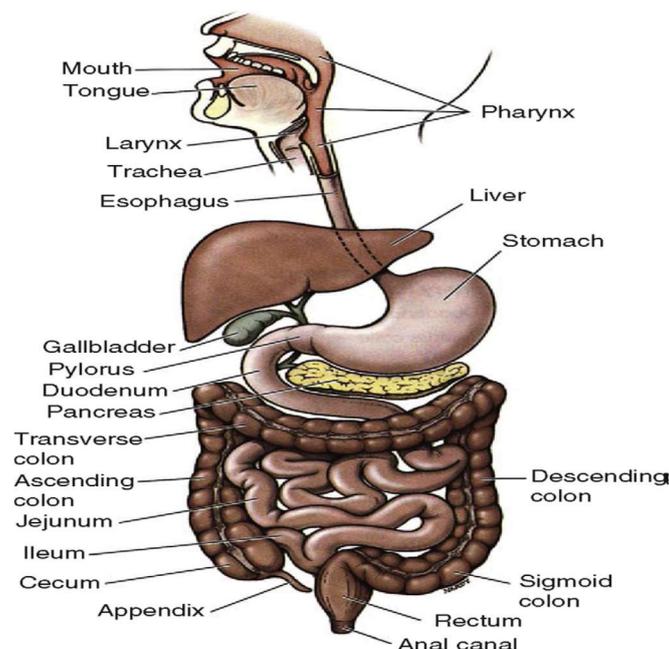
# **Bibliographique**



## I- Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) affectent très certainement l'homme depuis des siècles, dont les symptômes ont été décrits dès le deuxième siècle après J-C par les médecins grecs Soranus et Aretaeus de Cappadocia. En 1612, l'autopsie d'un jeune garçon rapporte des ulcérations intestinales semblables à celles présentes dans les MICI (*Kirsner, 1995*). Les MICI sont des maladies inflammatoires auto-immunes idiopathiques de la muqueuse colique. Ce terme regroupe deux pathologies inflammatoires intestinales chroniques, d'étiologie inconnue dont la présentation clinique et morphologique est différente, la maladie de Crohn (MC) et la recto-colite ulcéro-hémorragique (RCUH) (*Podolsky, 2002; Geboes et al., 2008*).

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) résultent d'une activation inappropriée et continue du système immunitaire de la muqueuse. Cette réponse aberrante est très probablement facilitée par des défauts à la fois dans la fonction de la barrière de l'épithélium intestinal et dans le système immunitaire muqueux (*Podolsky, 2002*). La MC et la RCUH qui ont de nombreux caractères communs mais également certaines spécificités. Ce sont des maladies chroniques, dont l'évolution est peu prévisible et la gravité très variable d'un malade à l'autre, et chez le même malade, d'une phase évolutive à l'autre, La RCUH atteint exclusivement le rectum et le côlon tandis que la MC peut toucher tout le tube digestif (Figure 1) avec une prédilection pour la région iléo-caecale (*Xavier et Podolsky, 2007*).



**Figure 1:** Différents segments du tube digestif qui peuvent être atteints en cas de MICI (*Cheng et al., 2010*).

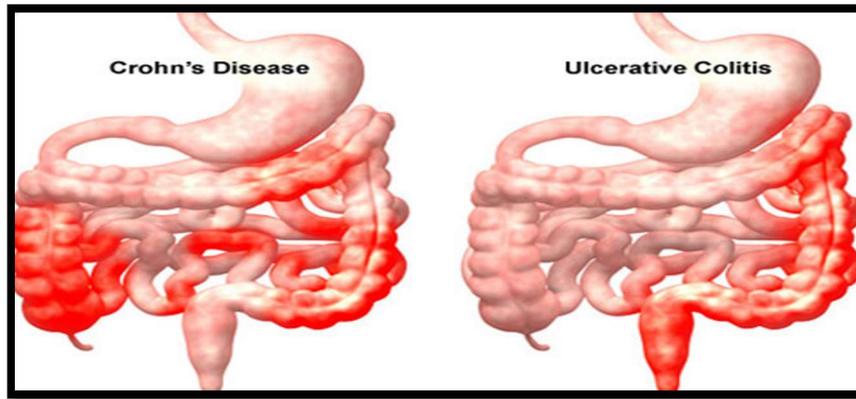
## I-1. Maladie de Crohn

La Maladie de Crohn (MC) est une maladie inflammatoire transmurale (Figure 3) qui peut toucher l'ensemble du tube digestif, de la bouche à l'anus, il existe typiquement une atteinte discontinue du tractus digestif plus ou moins associée au développement de complications (sténose, fistule et abcès). La symptomatologie est dominée par une diarrhée chronique associée à des douleurs abdominales; le mode de début est le plus souvent progressif, plus rarement aigu. Des signes généraux (fièvre, anorexie, amaigrissement) sont souvent associés (**Hart et Ng, 2011**). La MC se caractérise par une atteinte chronique inflammatoire du tube digestif. Elle fait partie de ce qu'il est maintenant courant d'appeler les «immune mediated inflammatory disorders (IMIDs)» au même titre, par exemple, que la polyarthrite rhumatoïde et le psoriasis (**Brown et al., 2005**).

Les LT en particulier LTCD4+ auxiliaires (T helper «Th») produisent différents types de cytokines et jouent un rôle clé dans l'initiation et la perpétuation de l'inflammation et des lésions intestinales, la MC est liée à une réponse excessive des LTCD4+ de type Th1 qui produisent de grandes quantités d'interféron INF- $\gamma$  sous le contrôle de l'interleukine-12 (IL-12), tandis que la RCUH est plutôt associée à un profil de cytokines de type Th2 avec un excès de production d'IL-13. Une autre population de lymphocytes TCD4+ dits « Th17 » capable de produire différentes cytokines pro-inflammatoires comme IL-1, IL-17, IL-21 et IL-22 contribuent à l'inflammation digestive observée dans les deux formes de MICI mais en particulier au cours de MC (**Parronchi et al., 1997; Berrebi et al., 1998**).

## I-2. La recto-colite ulcéro-hémorragique

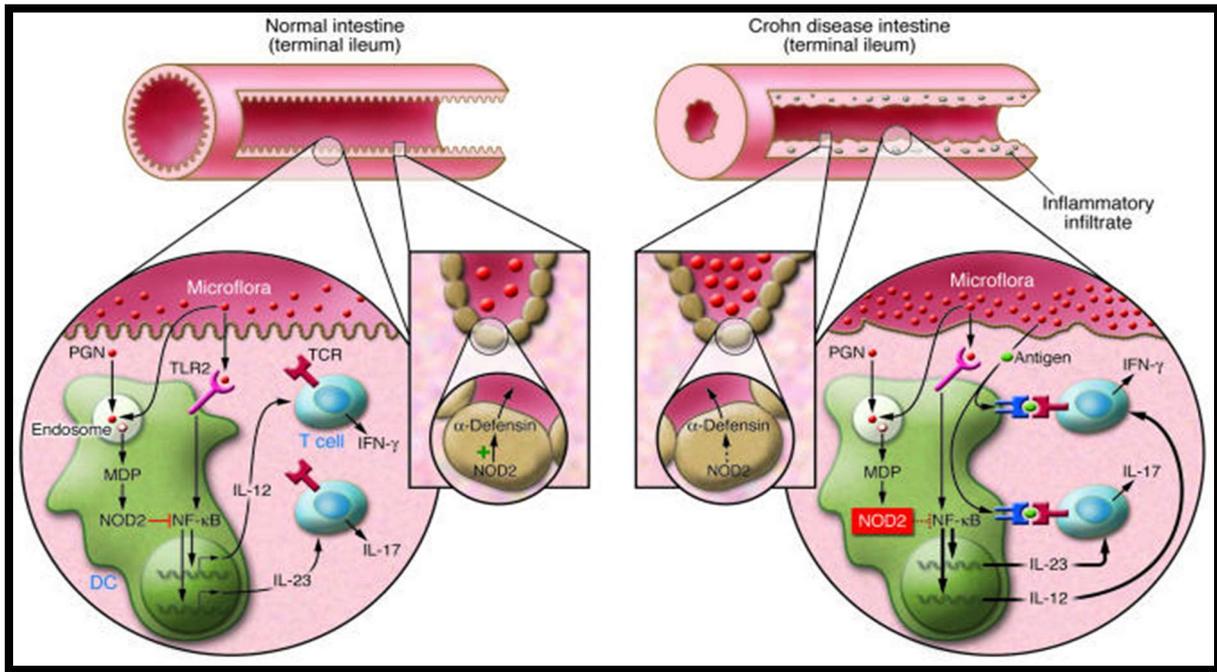
La recto-colite ulcéro-hémorragique (RCUH) est une maladie inflammatoire chronique non transmurale (Figure 3) (c'est-à-dire qui ne concerne pas toute la paroi) limitée au colon. Elle touche constamment le rectum et remonte plus ou moins haut sur le colon jusqu'à constituer au maximum une pancolite lorsqu'elle atteint le cæcum. La symptomatologie est dominée par une diarrhée glairosanglante, d'évolution progressive associée à des douleurs abdominale ou un syndrome rectal (**Conrad et al., 2014**). Les causes de cette maladie sont encore en grande partie inconnues mais en termes simplistes, la RCUH semble présenter un profil de cytokine de type Th2 (**Xavier et Podolsky, 2007**).



**Figure 2:** Localisation des atteintes intestinales dans la maladie de Crohn (MC) et la recto colite ulcéro-hémorragique (RCUH) (Adam et Cheifetz, 2013).

### I-3. Immunogénétique des maladies inflammatoires intestinales

La maladie de Crohn et la colite ulcéreuse, les deux principaux types de maladies chroniques inflammatoires de l'intestin, sont des affections multifactorielles d'étiologie inconnue. Un locus de susceptibilité à la MC a été cartographié sur le chromosome 16 et a permis d'identifier le premier gène associé à la MC, le gène CARD15 «Caspase recruitment domain-containing protein 15» codant pour la protéine NOD2 «nucleotide-binding oligomerization domain 2» (Mathew et Lewis, 2004). NOD2, codant pour un membre de la superfamille des régulateurs de l'apoptose Apaf-1/Ced-4 exprimés dans les monocytes (Hugot *et al.*, 2001). La protéine NOD2 est un récepteur intracytoplasmique pour des fragments bactériens, en particulier le muramyl-dipeptide du peptidoglycan, capable d'activer, en aval, certains éléments clé du système immuno-inflammatoires tels que NF- $\kappa$ B (nuclear factor-kappa B) (Bonen et Cho, 2003). Ces observations suggèrent que le produit du gène NOD2 confère une sensibilité à la maladie de Crohn, en activant de manière excessive le NF- $\kappa$ B qui est le facteur de transcription clé nécessaire à la différenciation des cellules productrices d'IFN- $\gamma$  et d'IL-17 (Figure 3), les cytokines pro-inflammatoires responsables de la maladie de Crohn. La modulation NOD2 est altérée, et donc le thermostat immunitaire inné de l'intestin est fixé à un niveau plus élevé de production de cytokines pro-inflammatoires, bouleversant ainsi l'homéostasie normale du microenvironnement entérique de la muqueuse intestinale (Bouma et Strober, 2003; Strober *et al.*, 2007).



**Figure 3:** Caractéristiques critiques de la réponse immunitaire muqueuse des individus normaux et des patients atteints de la maladie de Crohn avec une fonction NOD2 défectueuse (Strober *et al.*, 2007).

#### I-4. Barrière épithéliale

La défense immunitaire contre les microbes intestinaux est assurée par la barrière intestinale, constituée d'un biofilm bactérien et d'une couche de mucus (Figure 4), qui est le protecteur de l'épithélium intestinale. La sécrétion de mucus par les cellules caliciformes est diminuée dans les MICI, aussi l'utilisation des puces à ADN a révélé une diminution de l'expression des gènes qui code pour les mucines dans l'iléon et le colon des patients (Schenk et Mueller, 2008). Les cellules épithéliales sont la première ligne de défense contre l'invasion par des organismes pathogènes, elles s'activent en produisant des peptides antimicrobiens, mais dans les MICI ces derniers constituent un défaut fonctionnel de la barrière épithéliale (Ramasundara *et al.*, 2009).

La fonction de la barrière épithéliale, d'abord physique, puis physiologique, protège l'organisme d'agents délétères (toxines, bactéries, xénobiotiques) contenus dans la lumière intestinale, et permet la sécrétion d'immunoglobulines vers la lumière intestinale (Schenk et Mueller, 2008). Toute rupture dans cette fonction est impliquée dans la pathogénèse de troubles

fonctionnels de l'intestin et de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (Moore *et al.*, 2016; Choi *et al.*, 2017).

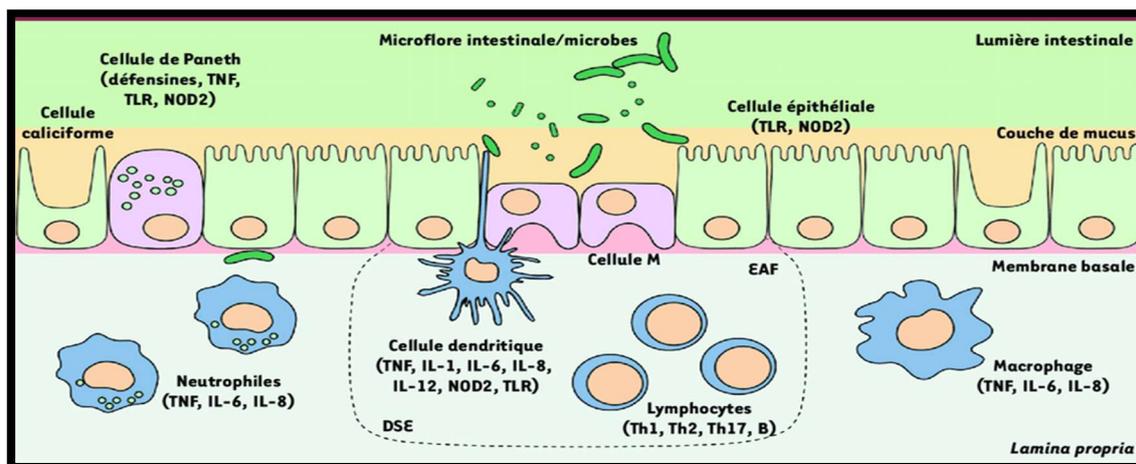


Figure 4: Mécanisme de défense de la barrière épithéliale intestinale (Matricon, 2010).

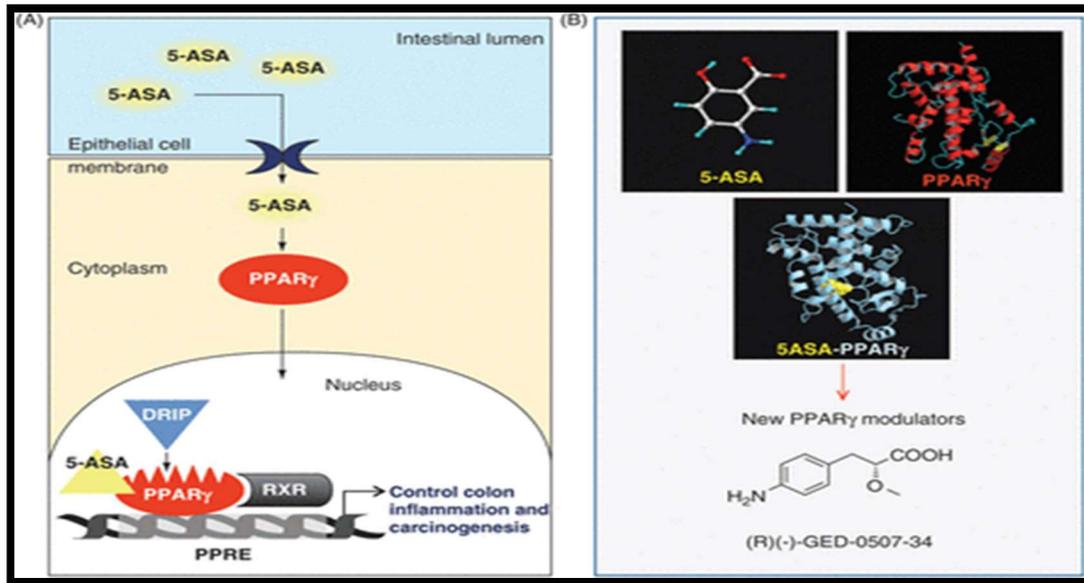
## I-5. Les traitements des maladies inflammatoires intestinales

### I-5.1. Traitement médical

Trois catégories de médicaments sont disponibles pour les MICI: les anti-inflammatoires, les immunosuppresseurs et les immunomodulateurs (Chaparro et Gisbert, 2016).

- **Les anti-inflammatoires**

Les dérivés de l'acide 5-aminosalicylique (5-ASA) sont utilisés depuis de nombreuses années dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin aussi bien dans la maladie de Crohn que dans la rectocolite hémorragique. Ils sont toutefois de moins en moins utilisés car leur efficacité est faible et insuffisamment démontrée (Van Bodegraven et Mulder, 2006). Ils exercent une activité locale directe et un effet anti-inflammatoire local sur les muqueuses intestinales et coliques. En effet, ils activent le récepteur gamma des proliférateurs du peroxydase (PPAR- $\gamma$ ) (Figure 5). Ce dernier fait partie d'une classe de récepteurs nucléaires impliqués dans le contrôle de l'inflammation, de l'apoptose et de la prolifération cellulaire au sein des entérocytes. L'activation de la voie du PPAR- $\gamma$  serait responsable de l'effet anti-inflammatoire local (Rousseaux *et al.*, 2005; Linard *et al.*, 2008).



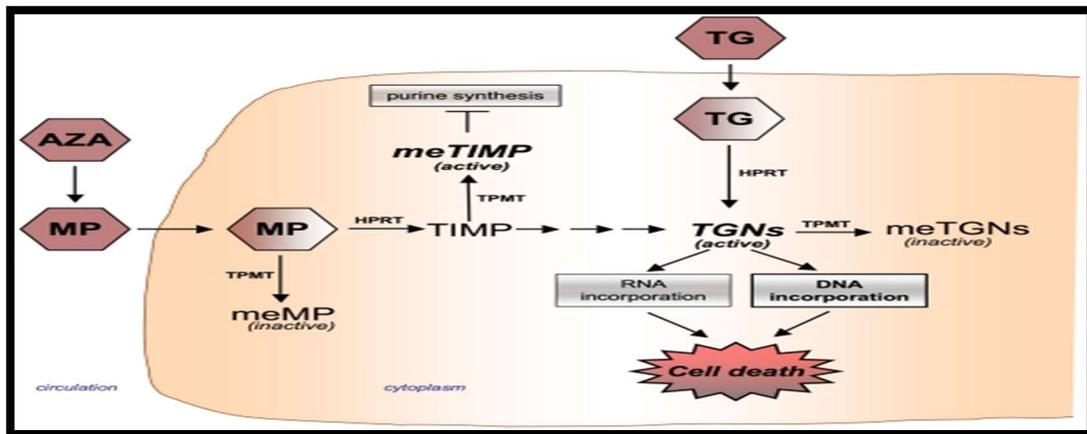
**Figure 5:** Mécanisme d'action de 5-ASA sur le récepteur gamma des proliférateurs du peroxydase (PPAR-γ) (Torres *et al.*, 2013).

Les anti-inflammatoires 5-ASA, peuvent avoir des effets secondaires comme des dommages gastro-intestinaux, dont 5-ASA doublet ou triplet probablement le risque qu'un individu développe une hémorragie ou une perforation gastro-intestinale grave. Ils peuvent provoquer aussi les syndromes rénaux, dont l'insuffisance rénale fonctionnelle est la plus importante. Cela peut précipiter l'insuffisance cardiaque, et l'hyperkaliémie est un danger supplémentaire (Andrews *et al.*, 2009).

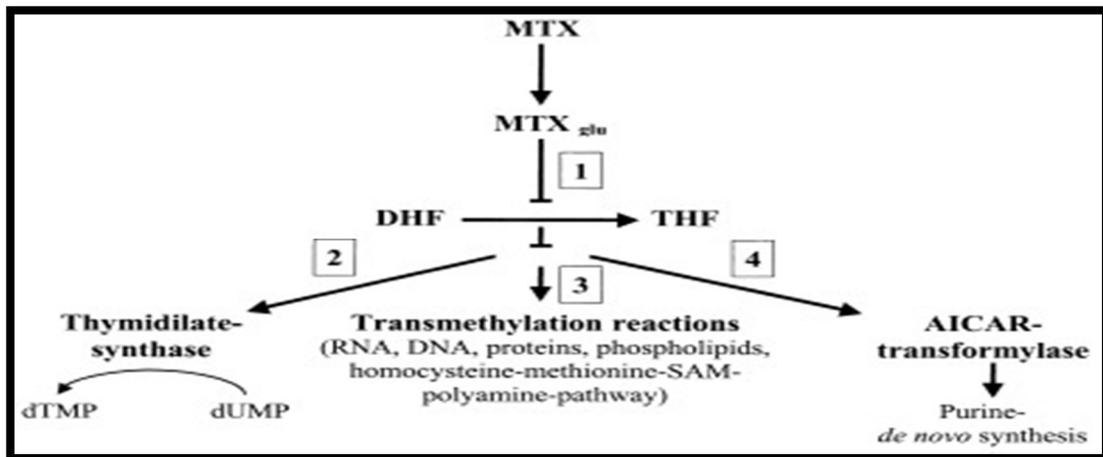
- **Les immunosuppresseurs**

Leurs usages n'est pas systématiques. Ils sont utilisés en traitement du fond généralement en deuxième ligne après l'échec des anti-inflammatoires. Deux types de molécules, les thiopurines [Azathioprine (AZA) et la 6-mercaptopurine (6-MP)] et le méthotrexate (MTX); L'AZA est l'un des médicaments immunosuppresseurs les plus utilisés pour le traitement des MC qui peut être remplacé en cas d'intolérance par la 6-MP (Pearson *et al.*, 1995). L'AZA et la 6-MP sont des médicaments à effet prolongé (Bouhnik *et al.*, 1996), deux autres études de Getaid (années 1998-2002) ont démontré que l'efficacité de l'AZA se maintient avec le temps, même après une période de rémission prolongée, avec un taux de récurrences symptomatiques de 5% par an (Cosnes *et al.*, 2005; Lemann *et al.*, 2005). Ces résultats font de l'AZA et 6-MP le traitement le plus efficace pour l'obtention d'une rémission soutenue dans la MC.

La 6-MP et son précurseur l'AZA inhibent la multiplication des lymphocytes B et T activés et des macrophages, diminuent la production d'anticorps dirigés contre des antigènes dépendants des lymphocytes T, ils réduisent ainsi les activités NK et cytotoxiques T, et la production d'IL 2 (Hoffmann *et al.*, 2001; Derijks *et al.*, 2006). Ces propriétés cytotoxiques et immunosuppressives découlent de l'inhibition de la synthèse de novo des bases puriques et d'un effet pro-apoptotique exercé sur les LT et tous ces mécanismes se déroulent sous l'action de la forme active de ces immunosuppresseurs qui est la 6-thioguanine nucléotides (6-TGN) (Schroll *et al.*, 2005; Helmy *et al.*, 2017).



**Figure 6:** Mécanisme d'action de l'Azathioprine (AZA) et la 6-mercaptopurine (6-MP) (Hosni-Ahmed *et al.*, 2001).



**Figure 7:** Métabolisme intracellulaire du méthotrexate et sites d'action possibles. L'inhibition de la dihydrofolate réductase (DHFR) (1) conduit à un déficit en tétrahydrofolate (THF); inhibition de la thymidilate synthase (2); inhibition de la transméthylation de l'ARN, de l'ADN,

des protéines et des phospholipides (3); inhibition de la 5-aminoimidazole-4-carboxamide ribonucléotide (AICAR) transformylase et interférence avec la synthèse de novo de la purine (4) (**Schröder et Stein, 2003**).

L'azathioprine et la 6-mercaptopurine peuvent entraîner une suppression médullaire et une numération sanguine périodique est obligatoire chez les patients recevant ces médicaments. Les autres effets indésirables comprennent la pancréatite, l'hépatite, la myalgie et les vertiges, entre autres. En raison d'effets indésirables, l'AZA doit être retirée chez 15 à 30% des patients (**Bradford et Shih, 2011**). Des effets indésirables sont observés chez 10% des patients prenant 50 mg/jour d'AZA et peuvent être divisés en effets dose-dépendants ou idiosyncrasiques (éruption cutanée, fièvre, alopecie, diarrhée et pancréatite) et effets dose-dépendants ou toxiques (nausées, myélotoxicité et hépatotoxicité) (**Koller et al., 2010**).

- **Les immunomodulateurs**

Il s'agit surtout pour le moment des anticorps monoclonaux anti-TNF, adalimumab et infliximab (**Kusugami et al., 2004**). L'efficacité de l'infliximab a été démontrée chez les patients atteints de RCUH et de MC et il est maintenant utilisé en thérapeutique d'induction et d'entretien (**Hanauer et al., 2002; Rutgeerts et al., 2005**). L'infliximab est un anti-corps monoclonal chimérique humanisé à 75%, Son efficacité dans le traitement d'attaque des poussées intestinales de la MC a été évaluée dans plusieurs essais thérapeutiques, et une perfusion à une posologie de 5mg /kg induit une réponse clinique chez la plus part des patients (**Hanauer et al., 2002**). Un autre essai randomisé a démontré la capacité de l'infliximab a fermer les fistules anopérinéales, aussi les hospitalisations et les interventions chirurgicales sont également moins fréquentes sous traitement d'entretien (**Sands et al., 2004**). Cet anticorps se lie au TNF $\alpha$ , une cytokine pro-inflammatoire sécrétée par les macrophages activés, soluble et lié à la membrane cellulaire. Il favorise l'élimination de TNF $\alpha$  soluble et membranaire et la lyse des macrophages et des lymphocytes T activés et induit l'apoptose de ces derniers (**Bouguen et al., 2013**).

Les effets secondaires notables d'infliximab comprennent un risque accru d'induction d'infections (par exemple, la tuberculose); Lésion cutanée (eczéma, psoriasis...ect) ; Réaction aiguë (Rash, hypotension); Maladie sérique (arthralgies); Symptôme neurologique (paresthésies, meralgie); Cancer (cancer papillaire thyroïdien, lymphome); Sténose digestive; Infection (abcès dentaire) et autres (anxiété, dyspareunie) (**Scheinfeld, 2004**).

### I-5.2. Molécules actives d'origine végétales à effets anti inflammatoire intestinale

Plus de 120 composés provenant de plantes sont aujourd'hui utilisés en médecine moderne et près de 75% d'entre eux sont utilisés selon leur usage traditionnel dans les Maladies inflammatoire chronique de l'intestin (**Iserin, 2001**). Parmi ces composés on retrouve, les coumarines, les alcaloïdes, les acides phénoliques, les tanins, les lignanes, les terpènes et les flavonoïdes qui sont des métabolites secondaires. Toutefois, la capacité de rétablir le déséquilibre de la balance cytokines pro-inflammatoires/anti-inflammatoires dépend non seulement des structures chimiques de ces métabolites secondaires, mais aussi de leurs action spécifique (**Comalada et al., 2006; Kleemann et al., 2011; Palla et al., 2016**). Plusieurs études ont observé l'aptitude de ces composés à diminuer l'expression des différentes cytokines et chemokines, telles que le TNF $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6, IL-8, MCP1 (Monocyte Chemoattractant Protein 1) dans l'inflammation intestinale (**Shapiro et al., 2007; Romier et al., 2009; Sergent et al., 2010**).

### I-5.3. Traitement chirurgical

Un traitement chirurgical peut être proposé, pour les malades résistants à un traitement médical bien suivi, ou encore suite à l'apparition de complications (**Hwang et Varma, 2008**). Dont l'objectif est l'ablation du segment du tube digestif le plus atteint, et de retardé au maximum la réalisation d'une coloproctomie totale avec iléostomie terminale définitive et de permettre un control satisfaisant des lésions (**Connelly et Koltun, 2013; Yu et al., 2016**).

## II- Généralités sur le lin

Le lin du nom Latin *Linum usitatissimum*, signifie le lin de tous les usages (**Muir et Westcott, 2003**). En anglais, appelé Flax, en arabe El katan, est une plante herbacée annuelle qui appartient à la famille des Linacées (**Beroual et al., 2013**). Comportant environ 300 espèces. Cette plante pousse à une hauteur de 20 à 150 cm, avec une racine pivotante, tiges très fibreuses, toutes les branches de la tige se termine en fleurs bleu vif suivi du blanc, feuilles lancéolées. Les capsules de fruits sphériques contiennent deux graines dans chacune des cinq compartiments, les graines aplatis sont ovoïdes, arrondis a la base, aigues au sommet de 3,3 à 5 mm de long dont la couleur varie considérablement entre le jaune et le brun foncé. Le temps entre le semis et la récolte de cette plante varie entre 90 à 150 jours (**Muir et Westcott, 2003**).

La plante est originaire du Moyen-Orient, d'Asie de l'Ouest et de la Méditerranée (**Iserin, 2001**). Elle est cultivée en qualité de plante textile ou oléagineuse, C'est une plante millénaire aux vertus médicinales, la composition des graines de lin est prometteuse pour ces propriétés de guérison, prodiguent un effet laxatif et anti-inflammatoire (**Halligudi, 2012; Machado et al., 2015**). Réduisant l'inflammation intestinale (**Iserin, 2001**). Il a été apporté que la plante exerce un effet anti oxydant et anticancéreux, un effet anti-thrombotique, et anti-allergénique (**Bekhit et al., 2017**). Les graines de lin favorisent la santé cardiovasculaire et stimule l'immunité (**Halligudi, 2012**). L'utilisation traditionnelle de la graine de lin a pour but la diminution du taux du cholestérol dans le sang (**Bekhit et al., 2017**). Les graines de lin ont aussi un pouvoir anti obésité et anti diabétique. En usage externe, elles sont utilisées autre fois comme gel pour adoucir les cheveux (**Halligudi, 2012**) En usages industriels, dans la production de produits laitiers, savon, vernie et textiles (**Ivanova et al., 2011; Bekhit et al., 2017**).

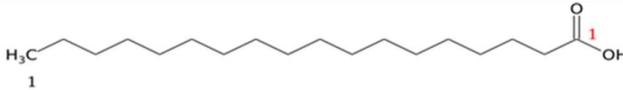
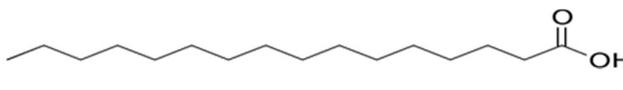
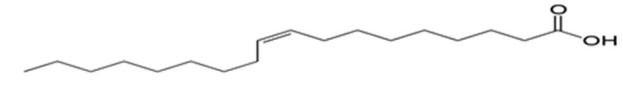
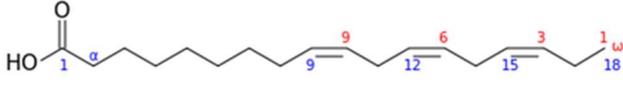
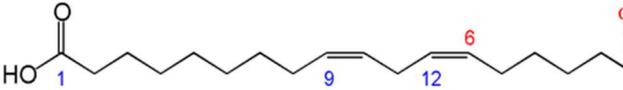
La graine contient environ 45% de lipides, 30% de fibres alimentaires et 20% de protéines, des acides phénoliques, des flavonoïdes et des lignanes. Elle comporte aussi des mucilages, constitués de polysaccharides, polypeptides et glycoprotéines (**Bekhit et al., 2017**). Les activités biologiques de cette plante sont liées essentiellement à l'huile présente dans ces graines, qui est une excellente source en acide alpha-linolénique (ALA), et d'acides gras insaturés (acide linoléique, acide linoléique et acide oléique) (**Shim et al., 2014**).

### III- Les huiles fixes

Les huiles fixes proviennent de plantes dites oléagineuses. Ces plantes ont la particularité d'avoir une grande quantité de lipides dans leurs fruits ou graines (**Bruneton, 2009**). Les matières grasses végétales sont essentiellement constituées d'acides gras sous forme de triglycérides, à ces acides gras s'ajoutent d'autres constituants non glycéridiques encore appelés constituants mineurs ou acides gras libres ainsi que des insaponifiables (**Tzen *et al.*, 1993**). Les huiles végétales de graines de lin sont des sources privilégiées de macronutriments essentiels (**Bekhit *et al.*, 2017**). La graine de lin est unique parmi les graines oléagineuses en raison de sa teneur exceptionnellement élevée d'huile 35 à 45% (**Bhatty et Cherdkiagumchai, 1990**). Les graines de lin contiennent 40% de lipides (70-73% est polyinsaturée) (**Daun *et al.*, 2003; Ganorkar et Jain, 2013; Machado *et al.*, 2015**).

#### III-1. Compositions d'huile de graine de lin en acides gras

**Tableau I:** Profil des acides gras d'huile de graines de lin (**Bruneton, 2009; Singh *et al.*, 2011**).

Familles	Nom	Composition %	Structure
Acides gras Saturés	Acide palmitique	6%	
	Acide stéarique	4%	
Acide gras monoinsaturé	Acide oléique	20%	
Acides gras polyinsaturés	Acide $\alpha$ -linoléique	52%	
	Acide linoléique	17%	

### III-2. Propriétés physico-chimiques

Les huiles fixes sont des matières grasses onctueuses et épaisses, ces huiles fixes sont des substances hydrophobes et parfois amphiphiles, insolubles dans l'eau, mais très solubles dans les solvants organiques (Bruneton, 2009). L'étude de diverses caractéristiques physico-chimiques explore l'importance pratique des huiles végétales dans la vie quotidienne, la couleur, l'odeur, la densité, l'indice d'acide, l'indice de réfraction, la rotation optique, l'indice d'iode, l'indice de viscosité, la non volatilité et la saponification qui est un indice de la masse moléculaire moyenne de divers acides gras dans des échantillons d'huile. Toutes ces propriétés physicochimiques influent indirectement sur la qualité des huiles fixes (Choo *et al.*, 2007; Bruneton, 2009; Goyal *et al.*, 2015). L'huile de lin traditionnelle s'oxyde facilement après avoir été extraite et purifiée, car sa forte teneur en acide alpha linoléique (l'oméga-3) la rend très sensible à la chaleur et à la lumière (Singh *et al.*, 2011).

### III-3. Propriétés pharmacologiques et activités biologiques des huiles végétales

L'huile de poisson est la source traditionnelle d'acides gras oméga-3 alimentaires, tandis que l'huile de lin peut être utilisée comme source végétarienne d'acides gras oméga-3 alimentaires (Freese et Mutanen, 1997; Zhang *et al.*, 2008). Récemment, l'huile de lin a gagné en popularité en tant que supplément nutritionnel en raison de sa richesse en acide  $\alpha$ -linoléique (ALA) qui est un précurseur d'oméga 3, responsable de la réduction de lipoprotéine de basse densité responsable de maladie cardiaque et qui réduisent le risque de maladie coronarienne. De ce fait y'a une augmentation des concentrations d'ALA et d'omégas 3 dans le sang (Zhang *et al.*, 2008; Machado *et al.*, 2015). Plus important encore, à l'heure actuelle, de nombreuses propriétés ont fait la preuve que l'huile de lin est un aliment fonctionnel très prometteur pour la prévention des maladies cardiovasculaires, avec ces propriétés anti-thrombotiques et anti-arythmiques, dont les mécanismes exacts responsables des effets cardioprotecteurs n'ont pas été complètement élucidés (Bekhit *et al.*, 2017; Han *et al.*, 2017).

Les scientifiques ont montré que l'ALA pourrait avoir des effets bénéfiques particulièrement dans le traitement des maladies du cancer, du diabète et d'autres maladies en influant sur la réponse immunitaire, les interactions cellulaires, la différenciation et la prolifération cellulaire (Ivanov *et al.*, 2011; Machado *et al.*, 2015; Dikshit *et al.*, 2016; Bekhit *et al.*, 2017). L'huile de graine de lin diminue en générale l'inflammation, associée à des effets de modification sur l'expression des gènes impliqués dans la réaction inflammatoire (TNF- $\alpha$ ,

IL-6, MCP-1 «Monocyte Chemoattractant Protein-1 », et VCAM-1 «vascular cell adhesion molecule 1») (Han *et al.*, 2017). L'ALA dans les graines de lin modulent la réponse immunitaire et peuvent jouer un rôle bénéfique dans la prise en charge clinique des maladies auto-immunes. Les acides gras oméga-3 sont responsables de la formation d'un groupe de composés analogues aux hormones appelés prostaglandines, qui aident à combattre de nombreuses maladies, et joue un rôle important dans la protection des cellules contre les toxines bactériennes envahissantes, les infections et les virus et aide à réduire l'activité des neutrophiles, ce qui réduit le risque d'arthrite rhumatoïde (Machado *et al.*, 2015).

David (1983) a suggéré que l'ALA pourrait réduire le taux de croissance des cancers du sein et du colon, en raison de leurs effets anti-oestrogéniques et/ou antioxydants et réduit la prolifération des cellules épithéliales (Shim *et al.*, 2014). L'huile de graine de lin a un grand potentiel contre les cancers colorectaux (CCR) (Bommareddy *et al.*, 2009). Sont largement utilisées en médecine en tant qu'agent enveloppant et cicatrisant dans le traitement des maladies gastro-intestinales (Ivanov *et al.*, 2011).

# MATERIEL

# ET

# METHODES



## I- Matériel

### I-1. Matériel végétal

Pour ces vertus médicinales traditionnelles, notre étude a été portée sur les graines de lin, *Linum usitatissimum* L (Figure 8). Un échantillon commercial de lin brun (d'origine de Bou Saâda) a été acheté chez un herboriste (W.de Bejaia) et identifiés par un botaniste au niveau de laboratoire de biotechnologie végétale (Université de Bejaia).

- **Règne** : Plante
- **Embranchement** : Angiosperme
- **Classe** : Dicotyledones
- **Ordre** : Geraniales
- **Famille** : Linaceae
- **Genre** : *Linum*
- **Espèce** : *Linum usitatissimum*



**Figure 8:** Photographie des graines de lin (Bejaia, labo, LBVEB, 2018).

### I-2. Matériel biologique (souris)

Des souris albinos, males de la souche NMRI (Figure 9), dont leurs poids moyens est de 29 g, ont été utilisées lors de l'étude *in vivo* (Animalerie de Bejaia). Ces souris ont été utilisées pour l'étude de l'activité anti-inflammatoire intestinale des huiles de graines de lin. Ils étaient nourris avec l'aliment fourni par l'Office National des Aliments de Bétails (ONAB) d'Elkseur, avec accès libre à l'eau du robinet et soumis à un rythme de 12 heures d'éclairage et 12 heures d'obscurité.



**Figure 9:** Photographie de souris albinos de souche NMRI (Animalerie, Univ. Bejaia 2018).

### I-3. Matériel et réactifs

Le matériel et les réactifs chimiques utilisés dans la présente étude, afin de tester l'activité anti-inflammatoire intestinale d'huile fixe de graines de lin, sont représentés dans l'annexe.

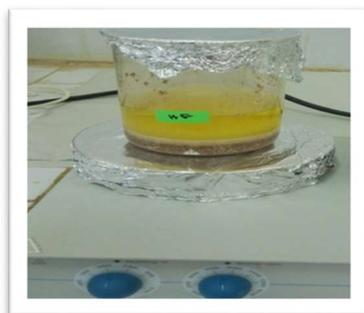
## II- Méthodes

### II-1. Broyage

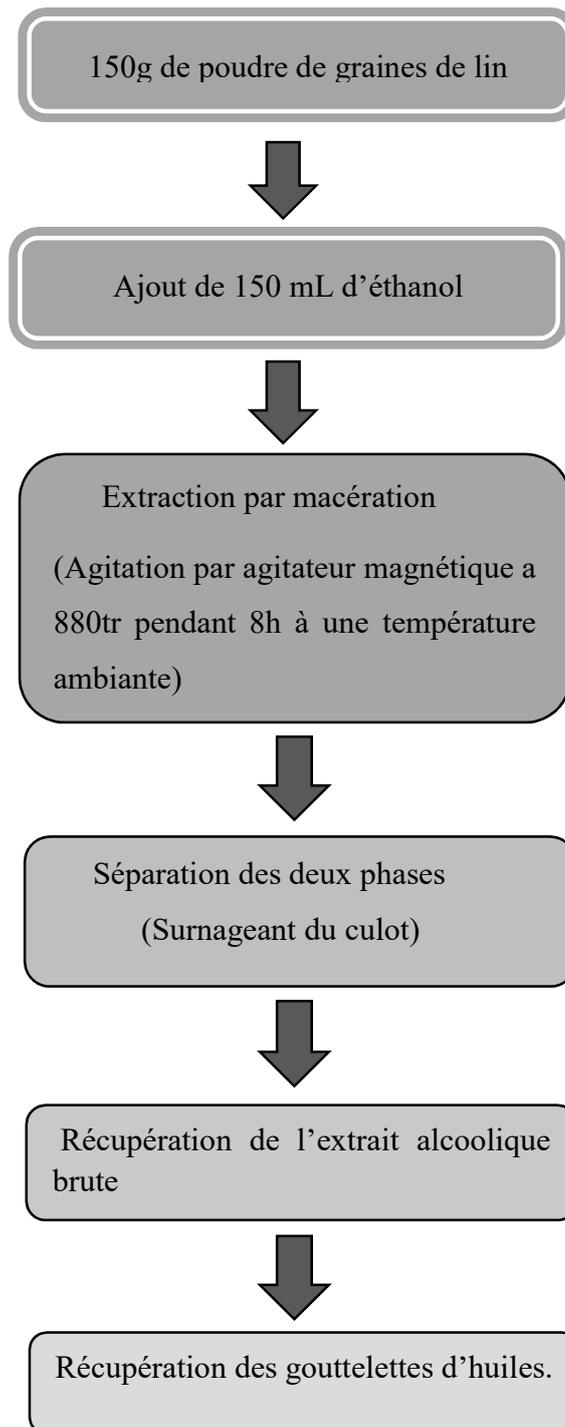
Les graines de *Linum usitatissimum* d'une masse de 150g ont été nettoyées et débarrassées d'autres particules, et finement broyées en poudre à l'aide d'un broyeur électrique.

### II-2. Extraction des huiles fixes totales de *Linum usitatissimum*

Les graines de *Linum usitatissimum* broyées sont mises à macérer dans l'éthanol sous agitation à température ambiante (Figure 10), il s'agit d'une extraction solide-liquide d'huiles fixes totales (Figure 11) selon le protocole de Irshad et al., (2012).



**Figure 10:** Photographie de séparation des deux phases obtenues par Macération (LBVEB, Univ. Bejaia 2018).



**Figure 11:** Protocole d'extraction des huiles fixes de graines de *Linum usitatissimum* (Irshad et al., 2012).

### II-3. Etude de l'activité anti inflammatoire intestinale des huiles

L'étude sur l'activité anti-inflammatoire intestinale a été menée sur des souris colitiques causés par l'acide acétique (5%) suivant le protocole de Gonzalez et al., (1999) sur deux modèles de 48 h et de 5 jours.

#### II-3.1. Evaluation de l'activité anti inflammatoire intestinale (test de 48h)

L'inflammation du côlon induite par l'acide acétique (5%) a été utilisée pour simuler la colite chez les souris. Pour tester l'activité anti-inflammatoire intestinale, cinq lots de 6 souris ont été utilisés. Ces 30 souris (de poids moyen de 29 g) ont été mises à jeun, 12 h avant l'essai avec un accès libre à l'eau.

- lot témoin: Les souris de ce lot reçoivent la solution véhicule (eau distillé) par gavage (Figure12).
- lots colitiques: Les souris des différents lots ont été traitées par l'acide acétique (5 %) par voie rectale a 4mm, sous anesthésie légère (Figure 13). Les souris ont été maintenues en position de Trendelenburg pendant 20s pour éviter le rejet de l'AA. Après 4h de l'injection de l'acide acétique, deux doses d'huiles fixes de *Linum usitatissimum* (100 et 50 mg/kg) ont été administrées par gavage à l'aide d'une sonde en polystyrène pendant 2 jours chez les 2 groupes colitiques, en vue de tester l'effet anti-inflammatoire de la fraction d'huile fixe de *Linum usitatissimum*. De même le médicament de référence (Dexamethasone; 2.5 mg/kg) a été administré pour le 3eme lot colitique.



**Figure 12:** Présentation des lots et la méthode du gavage (LBVE, Bejaia, 2018).



**Figure 13:** Administration de l'acide acétique par voie rectale (Animalerie, Univ. Bejaia, 2018).

### II-3.2. Evaluation de l'activité anti inflammatoire intestinale (test de 5 jours)

La colite a été induite chez les souris par l'acide acétique (5%) suivant le protocole de Gonzalez et al., (1999). Ce test a été porté sur 30 souris (de poids moyen de 29 g), qui ont été subdivisées en 5 lots de 6 souris. Un Lot témoin et 4 lots colitiques (lot acide acétique, deux lots traités par deux doses de l'huile fixe de *Linum usitatissimum* (50 et 12.5 mg/kg) et un lot par Dexamethasone (2.5mg/kg) pendant 5 jours après induction de la colite, en vue de tester leurs effets anti inflammatoire intestinale.

### II-4. Evaluation des dommages causés par l'acide acétique

Le suivi de l'évolution de la colite se fait par l'évaluation de la fréquence des selles, les saignements rectaux, le changement du poids corporels, le rapport poids/longueur (P/L) et l'apparence de la paroi du côlon, Suivant les recommandations de Sutherland et ses collaborateurs (1987).

#### II-4.1. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire

L'activité anti-inflammatoire des extraits testés et leur évolution ont été estimés après 48h de traitement pour le test aigue et après 5 jours de traitement pour le test sub-aigue. Les souris ont été sacrifiées sous anesthésie par dislocation cervicale. Les colons ont été prélevés et pesés. Les colons ont été rincés avec de l'eau physiologique, pesés, mesurés en cm entre la jonction iléo-caecale et le rectum proximal.

**II-5. Etude statistique**

La présentation des données est faite par graphe pad comme moyenne  $\pm$ SEM. Pour comparer les résultats du lot traiter aux résultats de lot malade, des analyses statistique ont été effectué grâce à l'analyse ANOVA, test *Dunnett's*, avec des significations statistiques de \* $p < 0.05$ .

# RESULTATS

## ET

# DISCUSSION



### III- Résultats

#### III-1. Taux d'extraction des huiles fixes de *Linum usitatissimum*

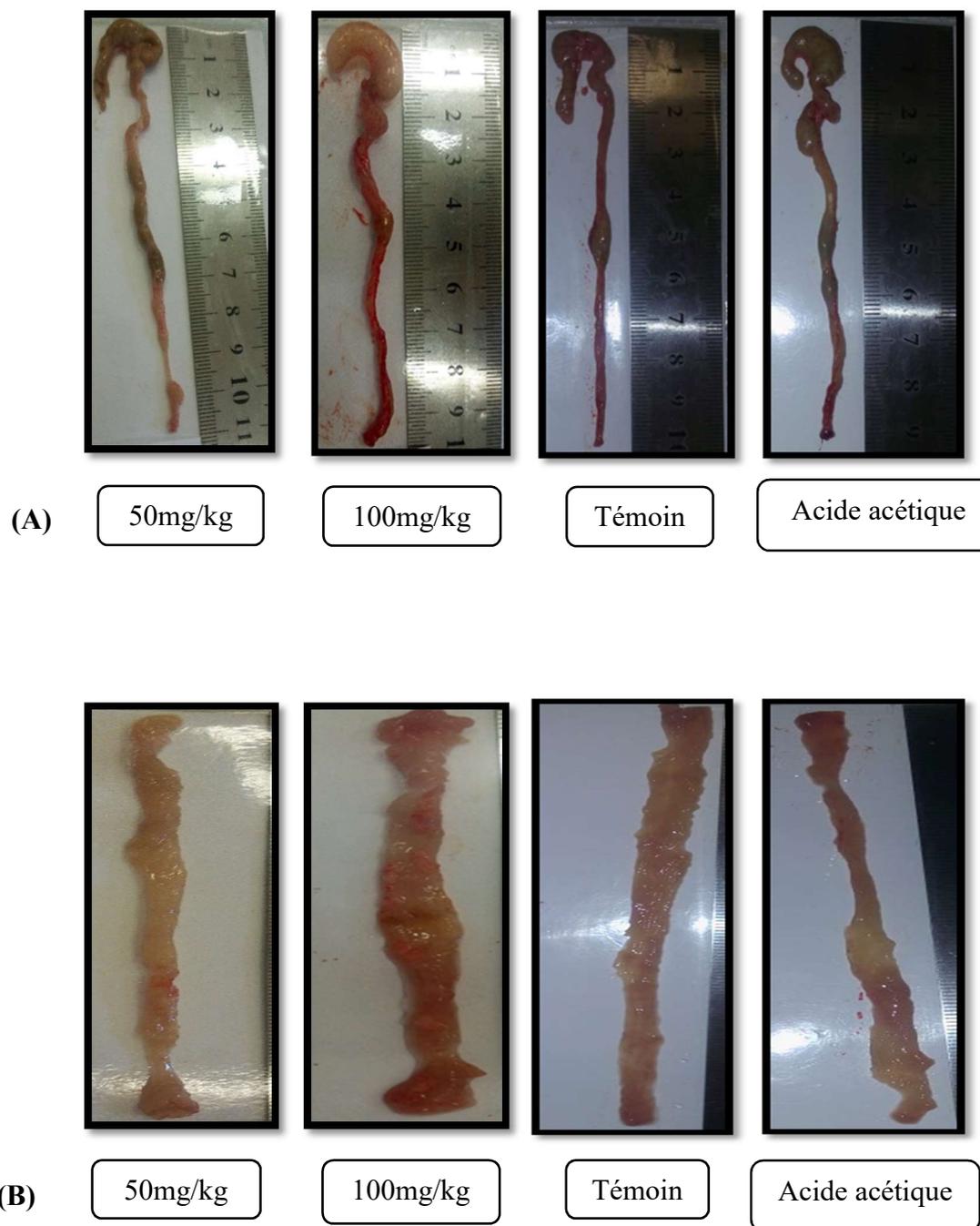
L'échantillon de graines de *Linum usitatissimum* a été utilisé pour extraire les huiles fixes contenu dans les graines par macération, Nous avons obtenu un rendement de 36% après évaporation de l'éthanol.

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

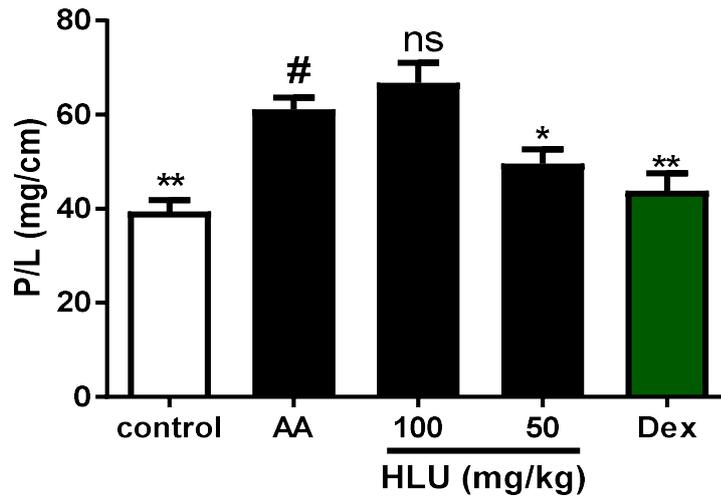
Différents paramètres surveillés sur le model murin au cours de l'expérimentation permettent de mesurer le développement et la sévérité de l'inflammation intestinale induite par l'acide acétique. Celle-ci se manifeste par la diminution de la consommation de l'aliment ainsi que de l'eau, associée à une chute de la prise de poids, voire à une perte de poids. De plus, l'acide acétique induit une modification progressive de la consistance des fèces allant jusqu'à la diarrhée caractéristique de la colite. L'inflammation induite par l'acide acétique se caractérise également par la présence du sang dans les selles, tout d'abord indécélable à l'œil nu puis visible dans les crottes ainsi qu'au niveau anal, ainsi que les atteintes macroscopique observées au niveau de la paroi des colons lors de leurs récupérations après sacrifice, et une augmentation significative du rapport P/L par rapport au lot témoin non malade. Notre étude a été conçue pour évaluer l'activité anti-inflammatoire des huiles fixes de *Linum usitatissimum* pendant 48h et 5 jours, sur le modèle de l'inflammation colique chez les souris.

##### III-2.1. Etude de l'activité anti inflammatoire intestinale (test de 48h)

On observe des zones d'ulcération et des œdèmes principalement dans le rectum mais aussi dans le cæcum chez les souris malades après administration de l'acide acétique (5%) en comparaison avec le lot témoin non malade. L'administration de l'huile fixe de *Linum usitatissimum* (la dose de 50 mg/kg) a exercé une diminution significative ( $P < 0,05$ ) du rapport P/L (Figure 15), ainsi qu'une diminution des érosions hémorragiques dispersées tout au long du côlon par rapport à lot colitique et une amélioration de la longueur des colons comme le montre la (figure 14). Contrairement au traitement avec la dose 100 mg/kg ou la différence est non significative du rapport P/L.



**Figure 14:** Aspects macroscopiques des différents colons des lots (A). Aspect des différents colons ouverts chez les souris expérimentales colitique (B) (teste 48h).

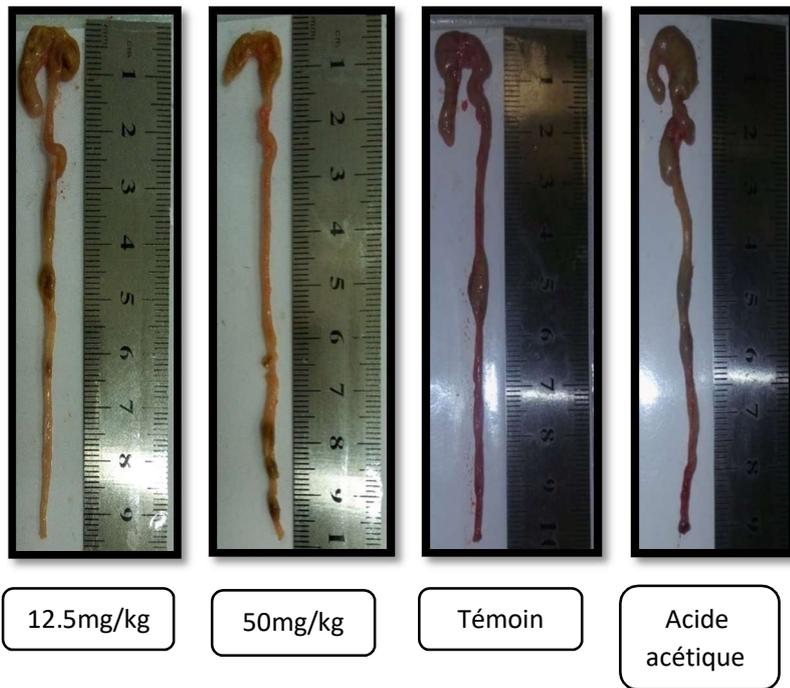


**Figure 15:** Effets des huiles fixes de *Linum usitatissimum* sur l'évolution du rapport Poids/Longueur (P /L) dans un modèle aiguë (48 h) de colite induite par l'acide acétique (AA). Les données sont exprimées en moyen  $\pm$  SEM (n=6). (\*P<0,05. \*\*P< 0.01, # : en comparaison avec le lot malade). Dex: Dexamethasone (2.5 mg/kg), ns: non significative. HLU : Huiles de *Linum usitatissimum* (50 et 100 mg/kg).

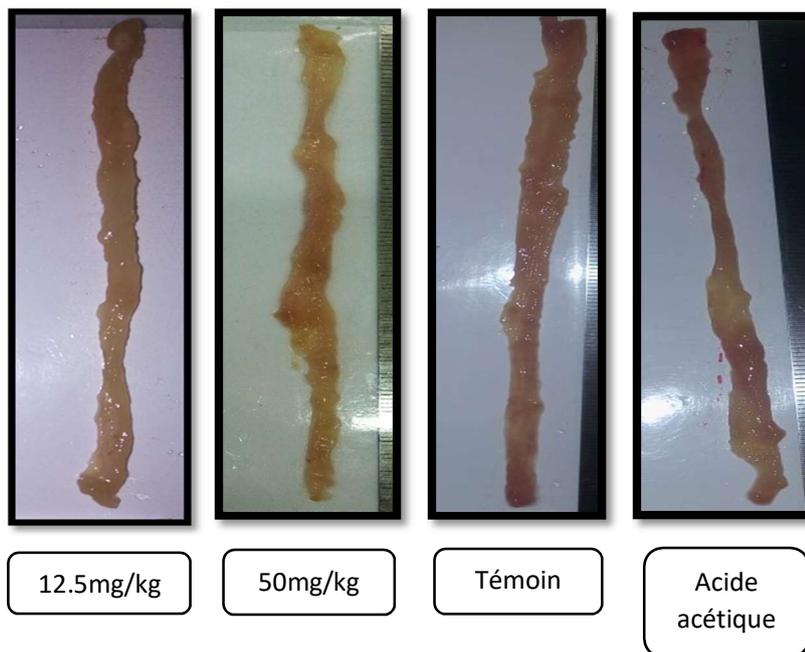
### III-2.2. Etude de l'activité anti inflammatoire intestinale (test de 5jours)

L'administration des doses (12.5 et 50mg/kg) d'huiles fixes de *Linum usitatissimum* (pendant 5 jours) par gavage prévient de façon significative l'augmentation du poids corporel chez les souris (Figure 18) et une diminution des érosions hémorragiques tout au long du côlon (Figure 16). L'amélioration de la longueur et du poids du colon et une diminution significative du rapport P/L est remarquablement significative chez le lot traité avec la dose (12.5mg/kg) d'huiles fixes de *Linum usitatissimum*, par rapport à lot traité avec la dose (50 mg/kg) (Figure 17). Cette réduction du rapport P/L assurée par la dose de 12.5 mg/kg est significative en comparaison avec celle du lot malade non traité.

Aussi le traitement avec le Dexamethasone (DEX 2.5mg/kg) a montré une amélioration de la longueur du colon et une réduction significative du rapport P/L qui a été observé par rapport au groupe acide acétique, cela révèle que le DEX a un impact positif sur l'inflammation colique.

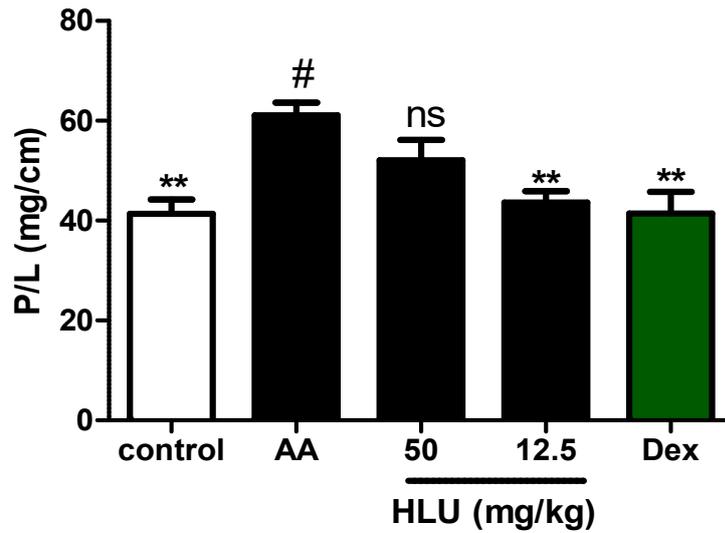


(A)

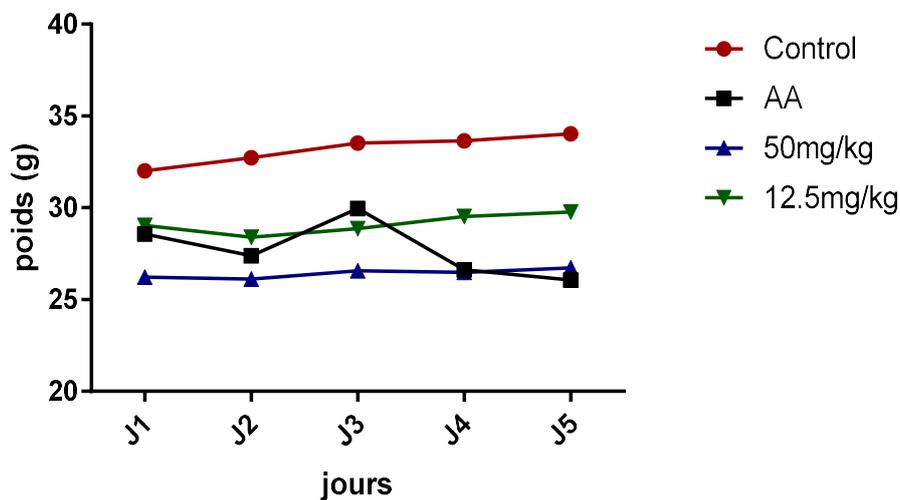


(B)

**Figure 16:** Longueur des différents colons des lots (A). Aspect des différents colons ouverts chez les souris expérimentales colitique (B) (teste 5 jours).



**Figure 17:** Effets des huiles fixes de *Linum usitatissimum* sur l'évolution du rapport Poids/Longueur (P /L) dans un modèle sub-aiguë (5 jours) de colite induite par l'acide acétique (AA). Les données sont exprimées en moyen  $\pm$  SEM (n=6). (\*\*P< 0.01, # : en comparaison avec le lot malade). Dex : Dexaméthasone (2.5 mg/kg), ns : non significative. HLU : Huiles de *Linum usitatissimum* (50 et 12.5 mg/kg).



**Figure 18:** Effet des différentes doses des huiles fixes de *Linum usitatissimum* (12.5 et 50 mg/kg) sur la variation du poids des souris pendant 5 jours. Les données sont exprimées en moyen  $\pm$  SEM (n=6) en comparaison avec le lot malade acide acétique (AA). Dex : Dexaméthasone (2.5 mg/kg).

#### IV- Discussion

Les souris sont le modèle animal le plus couramment utilisé pour les études intestinales, car leur développement intestinal est relativement similaire à celui de l'intestin humain et elles ont les mêmes réponses immunitaires, c'est un atout crucial pour évaluer les activités anti-inflammatoires intestinales des extraits et des substances bioactives d'origine végétale et les mécanismes de l'inflammation intestinale aiguë et sub-aiguë (**Jiminez et al., 2015**).

Le taux d'extraction des huiles de *Linum usitatissimum* est de 36%, cela est dû à la capacité du solvant éthanol à séparer les deux fractions polaire et apolaire (huiles fixes contenu dans la poudre *Linum usitatissimum*). Les études phytochimiques de Bhatti et Cherdkiagumchai ont permis de caractériser dans *Linum usitatissimum* plusieurs types de métabolites secondaires (acides phénoliques, flavonoïdes, lignanes, tanins...etc), dont la composition chimique diffère considérablement entre les variétés et dépend aussi des conditions de l'environnement dans lesquelles la plante est cultivée. La graine de *Linum usitatissimum* est unique parmi les graines oléagineuses en raison de sa teneur exceptionnellement élevée en huile fixe, 35 à 45% (**Bhatti et Cherdkiagumchai, 1990**).

L'acide acétique est un agent chimique efficace pour induire la colite chez les souris, il provoque une lésion initiale qui est une nécrose épithéliale, dont la lésion initiale est suivie par l'inflammation de la muqueuse et la sous-muqueuse, en fonction des concentrations et la durée d'exposition à l'acide acétique (**Elson et al., 1995**). La colite induite par l'acide acétique est un modèle des maladies inflammatoire chronique intestinale (MICI) facilement inductible, et la similitude du profil des médiateurs inflammatoires avec MICI suggère que la phase inflammatoire ressemble à l'inflammation intestinale observé dans le cas d'une RCUH (**Jurjus et al., 2004; Cetinkaya et al., 2005**). De manière générale, une diminution de la longueur des côlons et l'augmentation du rapport P/L sont observés et fréquemment utilisés comme marqueurs de l'inflammation (**Sotnikova et al., 2013; Cagin et al., 2016; Palla et al., 2016**). Au cours d'une inflammation aiguë, on observe des muqueuses oedémateuses ainsi que la présence de zones d'érosion hémorragiques dispersées tout au long du côlon. Des zones d'ulcération sont également détectées, principalement dans le rectum mais aussi dans le cæcum.

Les mécanismes par lesquels l'acide acétique produit une inflammation semblent impliquer l'entrée de la forme protonée de l'acide dans l'épithélium, où il se dissocie pour libérer les protons dans l'acidification intracellulaire qui active éventuellement les monocytes et les macrophages connus pour libérer IL-1, IL-6 et TNF- $\alpha$ . Ces cytokines induisent en outre la

libération de chimiokines qui recrutent des neutrophiles qui provoquent en outre une stimulation immunitaire (IL-17, IL-10) et libèrent des oxydants cytotoxiques puissants qui amplifient davantage le chimiotactisme, ce qui explique probablement la lésion épithéliale observée (Palla *et al.*, 2016). La réponse inflammatoire initiée par l'acide acétique comprend l'activation des voies de la cyclooxygénase (COX) et de la lipooxygénase (LOX) (Jagtap *et al.*, 2004; Jurjus *et al.*, 2004).

L'injection d'acide acétique à 5% (teste de 48h) induit une réponse inflammatoire aigüe dans la muqueuse et la sous-muqueuse chez les souris, dont la réponse immunitaire primaire observée suit une réponse Th1 pro-inflammatoire, en augmentant l'expression de l'IL-12, IFN- $\gamma$ , TNF- $\alpha$ , IL-15 et IL-18. Ainsi une augmentation des cytokines IL-4, IL-5 et IL-13 qui sont indicatives d'une réponse Th2 et une augmentation des cytokines IL-10, TGF- $\beta$  qui élucide le profil de lymphocytes T régulateurs (Treg) (Wirtz *et al.*, 2007; Hernandez *et al.*, 2013 ; Palla *et al.*, 2016).

Une augmentation de la production d'IL-23 indique l'initiation de la colite chronique chez les souris et à mesure que la colite progresse (teste de 5 jours), le profil des cytokines passe à une réponse dominante Th17, évidente par l'augmentation de l'expression des cytokines pro-inflammatoires IL-17, IL-22 et l'IL-25. Cette tendance a été observée chez des souris infectées et initiée avec une réponse immunitaire Th1 prédominante qui a lentement évolué vers une réponse dominante Th17 près de la clairance de l'infection en association avec l'inflammation intestinale (Raffatellu *et al.*, 2008; Costa *et al.*, 2011; Jiminez *et al.*, 2015; Palla *et al.*, 2016).

Nos résultats démontrent que l'extrait d'huile fixe de *Linum usitatissimum* présente un taux d'extraction de 36%. Ce résultat présume, au préalable, la richesse de *Linum usitatissimum* en huile fixe. Suite aux résultats des analyses *in vivo* précédentes ayant révélé le potentiel anti-inflammatoire intestinal de l'extrait d'huiles fixes de *Linum usitatissimum*, à réduire la gravité et l'extension de la lésion aigüe du côlon induite par l'AA (5%). Les résultats du test anti-inflammatoire intestinal de 48h, la dose (50mg/kg) d'huile fixe de *Linum usitatissimum* présente un bon effet anti-inflammatoire intestinal contrairement au traitement avec la dose (100 mg/kg) qui n'a pas prouvé d'effet anti-inflammatoire, cela est probablement due à l'effet antagoniste des molécules présentes dans la fraction (100mg/kg) d'huile de *Linum usitatissimum*.

Ces différences ont été prouvées et discutées par Georgia et ses collaborateurs, et par Calder et Grimble que les individus ayant une consommation élevée d'huiles de *Linum usitatissimum* présentent un déséquilibre du rapport omega-6/omega-3, d'où une plus grande

proportion d'acide omega-6, par rapport aux individus consommant l'huile de *Linum usitatissimum* en quantités réduite. Cela affecte à son tour les niveaux de métabolites particuliers. L'acide arachidonique, agit comme précurseur des prostanoïdes pro-inflammatoires. Alternativement, une modification de la composition en acides gras des cellules immunitaires modifie la fluidité membranaire cela suggère une relation significative avec l'inflammation (Calder et Grimble, 2002; Georgia *et al.*, 2013). Ceci est dû à la compétition pour les enzymes COX et LOX entre les acides gras oméga-3 et les acides gras oméga-6, affectant ainsi les eicosanoïdes synthétisés en association avec de nombreuses maladies courantes, y compris les MICI (Calder et Grimble, 2002).

Dans le teste de 5 jours l'inhibition de l'inflammation intestinale est significative pour les 2 doses (12.5 et 50 mg/kg) respectivement, cela nous laisse définir que l'effet des fractions d'huile de *Linum usitatissimum* présente un effet non dose dépendant. L'administration de Dexaméthasone (Dex) a également eu un impact positif sur l'inflammation colique ou le rapport P/L a diminué de 37.67% cela est due à la lipocortine-1 qui est l'une des protéines dont la production est engendrée par le Dex. Cette protéine bloque la production de la phospholipase A2, substance participant à la survenue de réactions inflammatoires. Le Dex provoque la rétention de NF-kB dans le cytoplasme (Lee *et al.*, 2017).

Palla et ses collaborateurs (2016) ont montré que les colons des souris traité avec l'acide acétique (6%) ont une apparence molle et des signes d'épaississement de la paroi intestinale, et des ulcères avec un pourcentage plus élevé de la zone du côlon affecté. Tandis que les souris traité avec les doses croissantes 150, 300 et 500 mg/kg de l'extrait brute de *Linum usitatissimum* présente une amélioration de la surface de la paroi intestinale affectée. Aussi il a été démontré un plus grand nombre et une plus grande longueur d'ulcères dans le groupe AA, alors que cette tendance a été inversée chez les côlons des souris, qui ont été traitées avec les fractions de l'extrait brute de *Linum usitatissimum* (150, 300, 500 mg/kg). Le groupe AA avait l'indice d'ulcère le plus élevé, en revanche le traitement avec l'extrait brute de *Linum usitatissimum* a réduit significativement cet indice d'ulcère. Par conséquent, l'extrait brute de *Linum usitatissimum* atténué significativement l'étendue et la gravité de la lésion du côlon par rapport au groupe AA (Palla *et al.*, 2016).

Dans l'étude de Caughey et ses collaborateurs (1996) mené sur un régime alimentaire humain riche en l'huile de *Linum usitatissimum*, la synthèse des cytokines et des eicosanoïdes avec la diminution de TNF- $\alpha$ , d'IL-1/3, de thromboxane B2 (TXB2) et de prostaglandine E2

(PGE2). Après la supplémentation alimentaire en l'huile de *Linum usitatissimum* (pendant 8 semaines) le TNF $\alpha$ , l'IL-1/3, le TXB2 et la PGE2 ont été inhibé (Caughy *et al.*, 1996).

L'étude de Kaithwas et Majumdar (2011) sur des souris traiter avec l'huile fixe de *Linum usitatissimum* (1–3 mg/kg), a montré une réduction de l'inflammation via une diminution de leucotriène, de l'histamine, de bradykinine et de l'acide arachidonique (Kaithwas *et al.*, 2011).

En raison des effets néfastes des corticostéroïdes et de différentes classes médicamenteuses, les stratégies alimentaires qui traitent les MICI sont intéressantes, les plus courantes étant l'huile fixe de *Linum usitatissimum*, sur les profils inflammatoires. *Linum usitatissimum* contient 36% de lipides dont l'Acide alpha-linolénique (ALA) représente sa majorité. Pour cette raison, le lin *Linum usitatissimum* est considéré comme l'une des sources les plus riches en acides gras et l'intérêt pour les études sur les effets fonctionnels possibles de cette espèce augmente. L'ALA est un précurseur d'oméga 3, acides gras polyinsaturés (AGPI) qui a suscité un intérêt en tant qu'agent anti-inflammatoire potentiel chez l'homme et l'animal (Nieto *et al.*, 2002; Daun *et al.*, 2003; Ganorkar et Jain, 2013; Machado *et al.*, 2015).

Les voies métaboliques humaines ne synthétisent pas l'ALA, un acide gras polyinsaturé essentiel dans l'huile fixe de *Linum usitatissimum*. C'est un intermédiaire dans la biosynthèse des eicosanoïdes semblables aux hormones, qui régulent l'inflammation et la fonction immunitaire chez les animaux supérieurs (Watkins *et al.*, 2001; Bommareddy *et al.*, 2009). Il a été rapporté que à cause de la malnutrition une réduction des AGPI coexistent due au stress métabolique en réponse à l'ulcération intestinale, de même, ils ont également observé que chez les humains atteints de MICI, plus l'inflammation est sévère, plus la concentration d'acides gras oméga 3 dans le plasma est faible (Esteve-Comas *et al.*, 1993). Les souris nourris avec le régime de l'huile fixe de *Linum usitatissimum* avaient des taux plus élevés de l'ALA à 1 et 2 semaines par rapport aux autres groupes alimentaires. La série oméga 3 d'acides gras a une fonction anti-inflammatoire car elle conduit à la production de PGE3 et Leukotriene B5 (LTB5), qui ont 1/30 de la puissance de PGE2 et LTB4. Ce dernier est un facteur chimiotactique qui facilite l'accumulation de neutrophiles au sein de la muqueuse intestinale avec la production conséquente d'espèces réactives de l'oxygène et les dommages dus au stress oxydatif (Nieto *et al.*, 2002). Inversement, le LTB4, qui dérive de l'acide arachidonique, modifie les fonctions d'absorption et de sécrétion de l'intestin (suc alcalin, riche en mucus). Ainsi que l'immunité cellulaire, entraînant des dommages cellulaires (Nieto *et al.*, 1998a; Nieto *et al.*, 1998b).

Kaithwas et ses collaborateurs (2011) ont prouvé que l'huile fixe de *Linum usitatissimum* inhibe l'inflammation induite par les prostaglandines, les leucotriènes, l'histamine et la bradykinine. L'huile inhibe également l'inflammation induite par l'acide arachidonique, suggérant sa capacité à inhiber à la fois les voies de COX et de LOX. La double inhibition pourrait expliquer l'activité biologique de l'huile fixe de *Linum usitatissimum*, et le principe actif pourrait être l'acide alpha-linolénique (oméga-3) (Kaithwas *et al.*, 2011).

En 2013 Kaithwas et Majumdar ont rajouté à l'étude précédente que l'effet de l'huile fixe de *Linum usitatissimum* contre différentes phases de la réaction inflammatoire aigüe est due à l'inhibition de la perméabilité vasculaire à l'exsudation des protéines, et la migration des leucocytes dans les exsudats. La production d'éicosanoïdes (PGE3 et LTB5) est moins grâce au métabolisme de l'EPA (dérivé de l'ALA d'huiles fixes de *Linum usitatissimum*) (Kaithwas et Majumdar, 2013).

De même, il a été démontré par Shim et ses collaborateurs, que l'incorporation de l'huile de lin (15%) dans un régime basal réduisait significativement la multiplicité et la taille des tumeurs dans le colon (Shim *et al.*, 2014). L'effet bénéfique des AGPI, en particulier les acides gras oméga-3 sur les propriétés anti-inflammatoires et immunomodulatrices, remonte principalement aux années 1970. Les AGPI, Bien que la série oméga-3 ait des effets suppressifs, tels que l'inhibition de la prolifération lymphocytaire, la production d'anticorps et de cytokines, l'expression de molécules d'adhésion et l'activation de lymphocytes NK (Bere, 2007; Calder *et al.*, 2009). La consommation d'huile de lin exerce plusieurs effets sur les médiateurs et les marqueurs inflammatoires généralement en fonction de petites doses. L'huile de lin administrée à des sujets humains à l'ordre de 3.5g pendant 4 semaines a diminué les taux de TNF- $\alpha$ , et d'IL-6 (Caughey *et al.*, 1996; Wallace *et al.*, 2003). La justification de la supplémentation en l'huiles fixes de graines lin pour favoriser la santé du tractus gastro-intestinal réside dans les effets anti-inflammatoires de ces composés lipidiques (Wallace *et al.*, 2003; Shim *et al.*, 2014).

Une altération des fonctions de la barrière intestinale peut conduire à l'inflammation de la muqueuse, également des défauts au niveau de cette dernière ont été rapportés chez les patients atteints de MICI, il s'agit notamment d'un défaut dans la production de peptides antimicrobiens, d'une réduction de la sécrétion de mucus, d'une augmentation de la perméabilité de la muqueuse par déstabilisation des jonctions serrées (Salim *et al.*, 2011). Pour cela Le mucus ne constitue pas seulement une barrière physique face aux organismes présents dans la lumière intestinale, mais aussi un inhibiteur compétitif de leur adhésion aux cellules épithéliales (Soderholm *et al.*, 2001; Lal-Nag et Morin, 2009). La dégradation de la barrière

épithéliale, entraîne l'initiation de mécanismes pathogéniques en facilitant l'invasion bactérienne dans la muqueuse et en rendant possible une interaction excessive entre la microflore et le système immunitaire muqueux (**Moore et al., 2016**).

Suite à l'interaction des produits microbiens avec les constituants de l'hôte par l'intermédiaire des récepteurs membranaires toll- like receptors (TLR), le processus inflammatoire est initié. La signalisation intracellulaire initiée à la surface de la cellule aboutit à la production de nombreux médiateurs solubles. Parmi ceux-ci, les cytokines pro-inflammatoires, et tout particulièrement l'IL-1 $\beta$  et le TNF- $\alpha$ , orchestrent une cascade de médiateurs qui contribuent directement au processus inflammatoire. Parallèlement, des médiateurs anti-inflammatoires, tendant à limiter le processus inflammatoire, sont également produits (**Buckley et al., 2013**).

Par conséquent, un équilibre délicat est nécessaire dans l'interaction quotidienne entre le microbiote et les cellules immunitaires innées et adaptatives pour éviter les réactions nocives pour l'hôte. Bien que les réponses immunitaires innées semblent être une condition préalable à l'activation excessive de l'immunité adaptative, cette dernière est le facteur le plus proche des lésions tissulaires qui se manifeste chez les patients atteints de MICI (**Xavier et Podolsky, 2007; Schenk et Mueller, 2008**).

# Conclusion



## Conclusion et perspectives

Au terme de cette étude, nous avons essayé de contribuer à valoriser la médecine traditionnelle par l'utilisation d'huile fixe de *Linum usitatissimum* afin de parvenir à la préparation d'un remède accessible et efficace dans le traitement des MICI. Notre travail a visé un approfondissement des données existantes sur les vertus d'huile fixe de *Linum usitatissimum*, par des essais précliniques et des analyses para-cliniques pour déterminer un grand aspect de ses propriétés thérapeutiques qui est l'impact sur l'inflammation intestinale.

Sur le plan thérapeutique, en dehors des schémas actuels bien codifiés, une meilleure compréhension de la physiopathologie des MICI, particulièrement des perturbations immunologiques au sein de la muqueuse atteinte, de la susceptibilité génétique (avec localisation de ou des gènes de prédisposition des MICI), ainsi qu'une meilleure connaissance des facteurs environnementaux, permettront une prise en charge thérapeutique optimale. L'objectif final de la prise en charge est donc d'assurer la meilleure qualité de vie possible aux malades. Mais, l'amélioration de ces conditions de vie a souvent un prix.

L'effet anti-inflammatoire d'extraits d'huiles fixes de *Linum usitatissimum* a été évalué dans le présent travail. Les résultats obtenus, montrent que l'extrait d'huile fixe de *Linum usitatissimum* possède une activité anti inflammatoire intestinale. En effet, lors du test d'inhibition du développement de la colite induite par l'acide acétique chez les souris permet de conclure que l'extrait possède un effet anti-inflammatoire intestinal significatif. Ses propriétés biologiques anti-inflammatoires démontrées *in vivo*, principalement dues aux huiles et accessoirement aux autres composants de la graine, confirment ainsi, l'utilisation traditionnelle de cette plante dans le traitement anti-inflammatoire intestinale.

Partant du principe de la préférence des produits naturels par rapport aux produits industriels chimiques qui est une thérapeutiques lourdes, responsables d'importants effets indésirables, il est possible de remplacer ces derniers, par l'huile fixe de *Linum usitatissimum* qui est aussi efficace et moins onéreuse a des doses réduites.

En effet l'exploration clinique, biologique, des souris apportent des preuves rassurantes de l'innocuité de *Linum usitatissimum* dont la consommation prolongée d'huile de *Linum usitatissimum* a des doses réduites s'avère sans nocivité sur la santé des animaux, ce qui atteste encore de sa valeur pharmacologique (sans effets secondaires).

# Références

# Bibliographiques



## ***Références bibliographiques***

**Adam, S., and Cheifetz, M. D. (2013).** Management of Active Crohn Disease. *JAMA*, 309 : 2150-2158.

**Andrews, J. M., Travis, S. P. L., Gibson, P. R., Gasche, C. (2009).** Systematic review: does concurrent therapy with 5-ASA and immunomodulators in inflammatory bowel disease improve outcomes? *Aliment Pharmacol Ther*, 29: 459-469.

**Bekhit, A. E. D., Shavandi, A., Jodjaja, T., Birch, J., Teh, S., Mohamed Ahmed, I. A.,... Bekhitf, A. A. (2017).** Flaxseed: Composition, detoxification, utilization, and opportunities. *Biocatalysis and Agricultural Biotechnology*, 13 : 129-152.

**Bere, E. (2007).** Wild berries: A good source of omega-3. *Eur J Clin Nutr*, 61 : 431-433.

**Beroual, K., Maameri, Z., Halmi, S., Benleksira, B., Agabou, A., Hamdi-Pacha, Y. (2013).** Effects of *Linum usitatissimum* L. ingestion and oil topical application on hair growth in rabbit. *Int. J. Med. Arom. Plants* 3 : 459-463.

**Berrebi, D., Besnard, M., Fromont-Hankard, G., Paris, R., Mougenot, J. F., De Lagausie, P., Emilie, D.,... Peuchmaur, M. (1998).** Interleukin-12 expression is focally enhanced in the gastric mucosa of pediatric patients with Crohn's disease. *Am J Pathol*, 152 : 667-672.

**Bhatty, R. S., and Cherdkiagumchai, P. (1990).** Compositional analysis of laboratory-prepared and commercial samples of linseed meal and of hull isolated from flax. *Journal of the American Oil Chemists Society*, 67 : 79-84.

**Bommareddy, A., Zhang, X., Schrader, D., Zeman, D., Matthees, D. P., Dwivedi, C. (2009).** Effects of Dietary Flaxseed on Intestinal Tumorigenesis in *ApcMin* Mouse. *Nutrition and Cancer*, 61 : 276–283.

**Bonen, D. K., and Cho, J. H. (2003).** The genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 124 : 521-536

**Bouguen, G., Siproudhis, L., Gizard, E., Wallenhorst, T., Billioud, V., Bretagne, J. F.,... Peyrin-Biroulet, L. (2013).** Long-term outcome of perianal fistulizing Crohn's disease treated with infliximab. *Clin Gastroenterol Hepatol*, 11 : 975-981.

**Bouhnik, Y., Lémann, M., Mary, J. Y, Scemama, G., Taï, R., Matuchansky, C.,... Rambaud, J. C. (1996).** Long-term follow-up of patients with Crohn's disease treated with azathioprine or 6-mercaptopurine. *Lancet*, 347 : 215-9.

**Bouma, G., and Strober, W. (2003).** The immunological and genetic basis of inflammatory bowel disease. *Nat Rev Immunol*, 3 : 521-533.

**Bradford, K., and Shih, D. (2011).** Optimizing 6-mercaptopurine and azathioprine therapy in the management of inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*, 17: 4166–4173.

**Brown, C. J, Maclean, A. R, Cohen, Z., Macrae, H. M., O'Connor, B. I., McLeod, R. S. (2005).** Crohn's disease and indeterminate colitis and the ileal pouch-anal anastomosis: outcomes and patterns of failure. *Dis Colon Rectum*, 48 : 1542-1549.

**Bruneton, J. (2009).** *Pharmacognosie Phytochimie, plante medicinales*. Paris : Tec and Doc lavoisier. 141-149.

**Buckley, C. D., Gilroy, D. W., Serhan, C. N., Stockinger, B., Tak, P. P. (2013).** The resolution of inflammation. *Nat Rev Immunol*, 13 : 59-66.

**Cagin, Y. F., Parlakpınar, H., Vardi, N., Polat, A., Atayan, Y., Erdogan, M. A., Tanbek, K. (2016).** Effects of dexpanthenol on acetic acid-induced colitis in rats. *Exp Ther Med*. 12 : 2958-2964.

**Calder, P. C., and Grimble, R. F. (2002).** Polyunsaturated fatty acids, inflammation, and immunity. *Eur J Clin Nutr*, 3 : 14-19.

**Calder, P. C., Albers, R., Antoine, J. M., Blum, S., Bourdet-Sicard, R., Ferns, G. A.,... Zhao, J. (2009).** Inflammatory disease processes and interactions with nutrition. *Br J Nutr*, 101 : 1-45.

**Caughey, G. E., Mantzioris, E., Gibson, R. A., Cleland, L. G., James, M. J. (1996).** The effect on human tumor necrosis factor alpha and interleukin 1 beta production of diets enriched in n-3 fatty acids from vegetable oil or fish oil. *Am J Clin Nutr*, 63 : 116-22.

**Cetinkaya, A., Bulbuloglu, E., Kurutas, E. B, Ciralik, H., Kantarceken, B., Buyukbese, M. A. (2005).** Beneficial effects of N-acetylcysteine on acetic acid-induced colitis in rats. *Tohoku J Exp Med*. 206 : 131-139.

**Chaparro, M., and Gisbert, J. P. (2016).** New molecules in the treatment of inflammatory bowel disease. *Gastroenterol Hepatol*, 39 : 411-423.

**Cheng, L. K., O'Grady, G., Du, P., Egbuji, J. U., Windsor, J. A., Pullan, A. J. (2010).** Gastrointestinal system. *Wiley Interdiscip Rev Syst Biol Med*, 2 : 65-79.

**Choi, W., Yeruva, S., Turner, J. R. (2017).** Contributions of intestinal epithelial barriers to health and disease. *Exp Cell Res*, 358 : 71-77.

**Choo, W. S., Birch, E. J., Dufour, J. P. (2007).** Physicochemical and stability characteristics of flaxseed oils during pan-heating. *Journal of the American Oil Chemists' Society*, 84 : 735-740.

**Comalada, M., Ballester, I., Bailón, E., Sierra, S., Xaus, J., Gálvez, J.,... Zarzuelo, A. (2006).** Inhibition of proinflammatory markers in primary bone marrow-derived mouse macrophages by naturally occurring flavonoids: analysis of the structure-activity relationship. *Biochem Pharmacol*, 72 : 1010-1021.

**Connelly, T. M., and Koltun, W. A. (2013).** The surgical treatment of inflammatory bowel disease-associated dysplasia. *Expert Rev Gastroenterol Hepatol*, 7 : 307-321.

**Conrad, K., Roggenbuck, D., Laass, M. W. (2014).** Diagnosis and classification of ulcerative colitis. *Autoimmun Rev*, 13 : 463-466.

**Cosnes, J., Nion-Larmurier, I., Beaugerie, L., Afchain, P., Tiret, E., Gendre, J. P. (2005).** Impact of the increasing use of immunosuppressants in Crohn's disease on the need for intestinal surgery. *Gut*, 54 : 237-241.

**Daun, J. K., Barthet, V. L., Chornick, T. L., Duguid, S. (2003).** Structure, composition, and variety development of flaxseed. In : Thompson LU, Cunnane SC, editors. *Flaxseed in human nutrition*. Second edition : 1-40.

**Derijks, L. J., Gilissen, L. P., Hooymans, P. M., Hommes, D. W. (2006).** Review article : thiopurines in inflammatory bowel disease. *Aliment Pharmacol Ther*, 24 : 715-729.

**Dikshit, A., Gao, C., Small, C., Hales, K., Hales, D. B. (2016).** Flaxseed and its components differentially affect estrogen targets in pre-neoplastic hen ovaries. *Journal of Steroid Biochemistry & Molecular Biology*, 159 : 73–85.

**Elson, C. O., Sartor, R. B., Tennyson, G. S., Riddell, R. H. (1995).** Experimental models of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 109 : 1344-1367.

**Esteve-Comas, M., Núñez, M. C., Fernández-Bañares, F., Abad-Lacruz, A., Gil, A., Cabré, E.,... Gassull, M. A. (1993).** Abnormal plasma polyunsaturated fatty acid pattern in non-active inflammatory bowel disease. *Gut* 34 : 1370-1373.

**Freese, R., and Mutanen, M. (1997).** Alpha-linolenic acid and marine long-chain n-3 fatty acids differ only slightly in their effects on hemostatic factors in healthy subjects. *American Journal of Clinical Nutrition*, 66 : 591-598.

**Ganorkar, P. M., and Jain, R. K. (2013).** Flaxseed - a nutritional punch. *Int. Food Res J*, 20, 519-525.

**Geboes, K., Colombel, J. F., Greenstein, A., Jewell, D. P., Sandborn, W. J., Vatn, M. H., Warren, B. (2008).** Indeterminate colitis: a review of the concept-what's in a name?. *Inflamm Bowel Dis*, 14 : 850-857.

**Georgia, L. G., Karen, S. B., Lynnette, R. F. (2013).** Alternative Sources of Omega-3 Fats: Can We Find a Sustainable Substitute for Fish?. *Nutrients*, 5 : 1301-1315.

**González, R., Rodríguez, S., Romay, C., Ancheta, O., González, A., Armesto, J.,... Merino, N. (1999).** Anti-inflammatory activity of phycocyanin extract in acetic acid-induced colitis in rats. *Pharmacol Res*, 39 : 55-59.

**Goyal, A., Sharma, V., Sihag, M. K., Tomar, S.K., Arora, S., Sabikhi, L., Sing, A.K. (2015).** Development and physico-chemical characterization of microencapsulated flaxseed oil powder : A functional ingredient for omega-3 fortification. *Powder Technology*, 286 : 527-537.

**Halligudi, N. (2012).** Pharmacological properties of flax seeds : a Review. *Hygeia. J. D. Med*, 4 : 70-77.

**Han, H., Qiu, F., Zhao, H., Tang, H., Li, X., Shi, D. (2017).** Dietary flaxseed oil improved western-type diet-induced atherosclerosis in apolipoprotein-E knockout mice. *Journal of Functional Foods*, 40 : 417-425.

**Hanauer, S. B, Feagan, B. G., Lichtenstein, G. R., Mayer, L. F., Schreiber, S., Colombel, J. F.,...Rutgeerts, P. (2002).** Maintenance infliximab for Crohn's disease: the ACCENT I randomised trial. *Lancet*, 359 : 1541-1549.

**Hart, A. L., and Ng, S. C. (2011).** Crohn's disease. *Inflammatory Bowel Disease*, 39 : 229-236.

**Helmy, A. M., Elsabahy, M., Soliman, G. M., Mahmoud, M. A., Ibrahim, E. A. (2017).** Development and in vivo evaluation of chitosan beads for the colonic delivery of azathioprine for treatment of inflammatory bowel disease. *Eur J Pharm Sci*, 109 : 269-279.

**Hernandez, J. L., Leung, G., McKay, D. M. (2013).** Cestode regulation of inflammation and inflammatory diseases. *Int J Parasitol*, 43 : 233-243.

**Hoffmann, M., Rychlewski, J., Chrzanowska, M., Hermann, T. (2001).** Mechanism of activation of an immunosuppressive drug: azathioprine. Quantum chemical study on the reaction of azathioprine with cysteine. *J Am Chem Soc*, 123 : 6404-6409.

**Hollander, D., Vadheim, C. M., Brettholz, E., Petersen, G. M., Delahunty, T., Rotter, J. I. (1986).** Increased intestinal permeability in patients with Crohn's disease and their relatives. A possible etiologic factor. *Ann Intern Med*, 105 : 883-885.

**Hosni-Ahmed, A., Barnes, J. D., Wan, J., Jones, T. S. (2001).** Thiopurine Methyltransferase Predicts the Extent of Cytotoxicity and DNA Damage in Astroglial Cells after Thioguanine Exposure. *Plos one*, 6 : e29163.

**Hugot, J. P., Chamaillard, M., Zouali, H., Lesage, S., Cézard, J. P., Belaiche, J.,... Thomas, G. (2001).** Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, 411 : 599-603.

**Hwang, J. M., and Varma, M. G. (2008).** Surgery for inflammatory bowel disease. *World J Gastroenterol*. 14 : 2678-2690.

**Irshad, M., Aziz, S., ur-Rehman, H., Shahid, M., Naeem Ahmed, M., Minhas, F. A., Sherazi, T. (2012).** Antioxidant and antimicrobial activities of essential oil of *Skimmea laureola* growing wild in the State of Jammu and Kashmir. *Journal of Medicinal Plants Research*, 6 : 1680-1684.

**Iserin, P. (2001).** *Encyclopédie des plantes médicinales*. Paris : Larousse VUEF. 275.

**Ivanov, S., Rashevskaya, T., Makhonina, M. (2011).** Flaxseed additive application in dairy products production. *Procedia Food Science*, 1 : 275-280.

**Jagtap, A. G., Shirke, S. S., Phadke, A. S. (2004).** Effect of polyherbal formulation on experimental models of inflammatory bowel diseases. *J Ethnopharmacol*, 90 : 195-204.

**Jiminez, J. A., Uwiera, T. C., Douglas Inglis, G., Uwiera, R. R. (2015).** Animal models to study acute and chronic intestinal inflammation in mammals. *Gut Pathog*, 7 : 1-30.

**Jurjus, A. R., Khourya, N. N., Reimund, J. M. (2004).** Animal models of inflammatory bowel disease. *Journal of Pharmacological and Toxicological Methods*. 50 : 81-92.

**Kaithwas G1, Majumdar DK. (2013).** Effect of *L. usitatissimum* (Flaxseed/Linseed) Fixed Oil against Distinct Phases of Inflammation. *ISRN Inflamm*, 17 : 1-4.

**Kaithwas, G., Mukherjee, A., Chaurasia, AK., Majumdar, DK. (2011).** Anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activities of *Linum usitatissimum* L. (flaxseed/linseed) fixed oil. *Indian J Exp Biol*, 49 : 932-938.

**Kirsner, J. B. (1995).** The Historical Basis of the Idiopathic Inflammatory Bowel Diseases. Crohn's & Colitis Foundation of America, Inc, 1 : 2-26.

**Kleemann, R., Verschuren, L., Morrison, M., Zadelaar, S., van Erk, M. J., Wielinga, P. Y., Kooistra, T. (2011).** Anti-inflammatory, anti-proliferative and anti-atherosclerotic effects of quercetin in human in vitro and in vivo models. *Atherosclerosis*, 218 : 44-52.

**Koller, A., Denhaerynck, K., Moons, P., Steiger, J., Bock, A., De Geest, S. (2010).** Distress associated with adverse effects of immunosuppressive medication in kidney transplant recipients. *Prog Transplant*, 20: 40-46.

**Kusugami, K., Ina, K., Ando, T., Hibi, K., Nishio, Y., Goto, H. (2004).** Immunomodulatory therapy for inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol*, 39 : 1129-1137.

**Lal-Nag, M., and Morin, P.J. (2009).** The claudins. *Genome Biol*, 10 : 235.

**Lawrence, T., and Gilroy, D. W. (2007).** Chronic inflammation : a failure of resolution?. *Int J Exp Pathol.*, 88 : 85-94.

**Lee, A., De Mei, C., Ferreira, M., Marotta, R., Yoon, H. Y., Kim, K., Kwon, I. C., Decuzzi, P. (2017).** Dexamethasone-loaded Polymeric Nanoconstructs for Monitoring and Treating Inflammatory Bowel Disease. *Theranostics*, 7 : 3653-3666.

**Lémann, M., Mary, J. Y, Colombel, J. F., Duclos, B., Soule, J. C, Lerebours, E.,... Bouhnik, Y. (2005).** A randomized, doubleblind, controlled withdrawal trial in Crohn's disease patients in long-term remission on azathioprine. *Gastroenterology*, 128 : 1812-1818.

**Linard, C., Grémy, O., Benderitter, M. (2008).** Reduction of peroxisome proliferation-activated receptor gamma expression by gamma-irradiation as a mechanism contributing to inflammatory response in rat colon : modulation by the 5-aminosalicylic acid agonist. *J Pharmacol Exp Ther*, 324 : 911-920.

**Love, J. R., Irvine, E. J., Fedorak, R. N. (1992).** Quality of life in inflammatory bowel disease. *J Clin Gastroenterol*, 14: 15-19.

- Machado, A. M., Paula, H., Cardoso, L. D., Costa., N. M. B. (2015).** Effects of brown and golden flaxseed on the lipid profile, glycemia, inflammatory biomarkers, blood pressure and body composition in overweight adolescents. *Nutrition*, 31 : 90-96.
- Mathew, C. G., and Lewis, C. M. (2004).** Genetics of inflammatory bowel disease: progress and prospects. *Hum Mol Genet*, 1 : 161-168.
- Matricon, J. (2010).** Immunopathogénèse des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. *Médecine/sciences*, 26 : 405-10.
- Moore, S. A., Nighot, P., Reyes, C., Rawat, M., McKee, J., Lemon, D.,... Ma, T. Y. (2016).** Intestinal barrier dysfunction in human necrotizing enterocolitis. *J Pediatr Surg*, 51 :1907-1913.
- Muir, A. D., and Westcott, N. D. (2003).** Flax, The genus *Linum*. Taylor & Francis Group. Canada : 22-25.
- Nieto, N., Fernandez, M. I., Torres, M. I., Rios, A., Suarez, M. D., Gil, A. (1998a).** Dietary (n-3) and (n-6) long-chain polyunsaturated fatty acids affect cellular antioxidant defense system in rats with experimental ulcerative colitis induced by trinitrobenzene sulfonic acid. *Dig Dis Sci*, 43 : 2676-2687.
- Nieto, N., Giron, M. D., Suarez, M. D., Gil, A. (1998b).** Changes in plasma and colonic mucosa fatty acids profiles in rats with ulcerative colitis induced by trinitrobenzenesulfonic acid. *Dig Dis Sci*, 43 : 2688-2695.
- Nieto, N., Torres, M. I., Rios, A., Gil, A. (2002).** Dietary polyunsaturated fatty acids improve histological and biochemical alterations in rats with experimental ulcerative colitis. *J Nutr*, 132 : 11-19.
- Palla, A. H., Iqbal, N.T., Minhas, K., Gilani, A. H. (2016).** Flaxseed extract exhibits mucosal protective effect in acetic acid induced colitis in mice by modulating cytokines, antioxidant and antiinflammatory mechanisms. *Int Immunopharmacol*, 38 : 153-166
- Parronchi, P., Romagnani, P., Annunziato, F., Sampognaro, S., Bechio, A., Giannarini, L.,... Romagnani, S. (1997).** Type 1 T-helper cell predominance and interleukin-12 expression in the gut of patients with Crohn's disease. *Am J Pathol*, 150 : 823-832.
- Podolsky, D. K. (2002).** Inflammatory bowel disease. *N Engl J Med*, 347, 417-429.

**Raffatellu, M., Santos, R. L., Verhoeven, D. E., George, M. D., Wilson, R. P., Winter SE.,... Bäumlér, A. J. (2008).** Simian immunodeficiency virus-induced mucosal interleukin-17 deficiency promotes Salmonella dissemination from the gut. *Nat Med.* 14 : 421-428.

**Ramasundara, M., Leach, S. T., Lemberg, D. A., Day, A. S. (2009).** Defensins and inflammation : the role of defensins in inflammatory bowel disease. *J Gastroenterol Hepatol,* 24 : 202-208.

**Romier, B., Schneider, Y. J., Larondelle, Y., During, A. (2009).** Dietary polyphenols can modulate the intestinal inflammatory response. *Nutr Rev,* 67 : 363-378.

**Rousseaux, C., Lefebvre, B., Dubuquoy, L., Lefebvre, P., Romano, O., Auwerx, J.,... Desreumaux, P. (2005).** Intestinal antiinflammatory effect of 5-aminosalicylic acid is dependent on peroxisome proliferator-activated receptor-gamma. *J Exp Med,* 201 : 1205-1215.

**Rutgeerts, P., Sandborn, W.J., Feagan, B.G., Reinisch, W., Olson, A., Johanns, J.,... Colombel, J. F. (2005).** Infliximab for induction and maintenance therapy for ulcerative colitis. *N Engl J Med,* 353 : 2462-76.

**Salim, S.Y., and Soderholm, J.D. (2011).** Importance of disrupted intestinal barrier in inflammatory bowel diseases. *Inflamm Bowel Dis,* 17 : 362-381.

**Sands, B. E., Anderson, F. H., Bernstein, C. N., Chey, W. Y., Feagan, B. G., Fedorak, R. N.,... van Deventer, S. J. (2004).** Infliximab maintenance therapy for fistulizing Crohn's disease. *N Engl J Med,* 350 : 876-885.

**Scheinfeld, N. (2004).** Off-label uses and side effects of infliximab. *J Drugs Dermatol,* 3 :273-284).

**Schenk, M., and Mueller, C. (2008).** The mucosal immune system at the gastrointestinal barrier. *Best Practice & Research Clinical Gastroenterology,* 22 : 391-409.

**Schröder, O., and Stein, J. (2003).** Low dose methotrexate in inflammatory bowel disease: current status and future directions. *Am J Gastroenterol,* 98 : 530-537.

**Schroll, S., Sarlette, A., Ahrens, K., Manns, M. P., Göke, M. (2005).** Effects of azathioprine and its metabolites on repair mechanisms of the intestinal epithelium in vitro, *Regul. Peptides,* 131 : 1-11.

**Sergent, T., Piront, N., Meurice, J., Toussaint, O., Schneider, Y. J. (2010).** Anti-inflammatory effects of dietary phenolic compounds in an in vitro model of inflamed human intestinal epithelium. *Chem Biol Interact*, 188 : 659-667.

**Shapiro, H., Singer, P., Halpern, Z., Bruck, R. (2007).** Polyphenols in the treatment of inflammatory bowel disease and acute pancreatitis. *Gut*, 56 : 426-435.

**Shim, Y. Y., Gui, B., Arnison, P. G., Wang, Y., Reaney, M. J. T. (2014).** Flaxseed (*Linum usitatissimum* L.) bioactive compounds and peptide nomenclature : A review. *Trends in Food Science & Technology*, 38 : 5-20.

**Singh, K. K., Mridula, D., Rehal, J., Barnwal, P. (2011).** Flaxseed: A Potential Source of Food, Feed and Fiber. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 51 : 210-222.

**Söderholm, J. D., and Perdue MH. (2001).** Perdue, Stress and gastrointestinal tract. II. Stress and intestinal barrier function. *Am J Physiol Gastrointest Liver Physiol*, 280 : 7-13.

**Sotnikova, R., Nosalova, V., & Navarova, J. (2013).** Efficacy of quercetin derivatives in prevention of ulcerative colitis in rats. *Interdisciplinary toxicology*, 6 : 9-12.

**Strober, W., Fuss, I., Mannon, P. (2007).** The fundamental basis of inflammatory bowel disease. *J Clin Invest*, 117 : 514-521.

**Torres, J., Danese, S., Colombel, J. F. (2013).** New therapeutic avenues in ulcerative colitis: thinking out of the box. *Gut*, 62 : 1642-1652.

**Tzen, J. T. C., Cao, Y. Z., Laurent, P., Ratnayake, C., and Huang, A. H. C. (1993).** Lipids, proteins, and structure of seed oil bodies from diverse species. *Plant Physiology*, 101 : 267-276.

**Van Bodegraven, A. A., and Mulder, C. J. (2006).** Indications for 5-aminosalicylate in inflammatory bowel disease: is the body of evidence complete?. *World J Gastroenterol*, 12 : 6115-6123.

**Wallace, F. A., Miles, E. A., Calder, P. C. (2003).** Comparison of the effects of linseed oil and different doses of fish oil on mononuclear cell function in healthy human subjects. *Br J Nutr*, 89 : 679-689.

**Watkins, B. A., Li, Y., Seifert, M. F. (2001).** Nutraceutical fatty acids as biochemical and molecular modulators of skeletal biology. *J Am Coll Nutr*, 20 :417-420.

**Wirtz S, Neufert C, Weigmann B, Neurath MF. (2007).** Chemically induced mouse models of intestinal inflammation. *Nat Protoc*, 2 : 541-546.

**Xavier, R. J., Podolsky, D.K. (2007).** Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, 448 : 427-434.

**Yu, Q., Mao, R., Lian, L., Ng, S. C., Zhang, S., Chen, Z.,... and Chen, M. (2016).** Surgical management of inflammatory bowel disease in China : a systematic review of two decades. *Intest Res*, 14 : 322-332.

**Zhang, W., Wang, X., Liu, Y., Tian, H., Flickinger, B., Empie, M. W., Sun, S.Z. (2008).** Dietary flaxseed lignan extract lowers plasma cholesterol and glucose concentrations in hypercholesterolaemic subjects. *Br J Nutr*, 99 :1301-1309.

## **Réactifs**

- Acide acétique (CH<sub>3</sub>COOH) 5%.
- Diéthyl-ether (C<sub>2</sub>H<sub>5</sub>)<sub>2</sub>O.
- Eau distillée.
- Eau physiologique à (9%).
- Ethanol (C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O) à 96%.
- Tween 20.

## **Equipements de préparation**

- Agitateur magnétique.
- Barreau magnétique pour agitation et son extracteur.
- Broyeur électrique
- Des cages.
- Entonnoirs en verre.
- Eprouvette, et Becher, cristalliseur.
- Etuve.
- Micropipettes 1000µL.
- Pince et ciseau.
- Spatule.
- Seringues et sonde de gavage.

## ***Glossaire***

**Anti-arythmiques** : Sont une classe de médicaments utilisés pour supprimer les rythmes accélérés du cœur.

**Anticorps monoclonaux** : Les anticorps monoclonaux sont des anticorps produits naturellement par une même lignée de lymphocyte B activé ou plasmocyte, reconnaissant le même épitope d'un antigène.

**Anticorps monoclonal chimérique** : Est un anticorps génétiquement modifié, constitué de régions variables dérivées de la souris et de régions constantes d'origine humaine.

**Anti-thrombotiques** : un médicament antithrombotique agit contre la thrombose, c'est-à-dire la formation d'un caillot.

**Biofilm bactérien** : sont des amas structurés de cellules bactériennes enrobés d'une matrice polymérique et attachés à une surface. Le biofilm protège les bactéries et leur permet de survivre dans des conditions environnementales hostiles.

**Cellules caliciformes** : Sont des cellules épithéliales glandulaires spécialisées dans la synthèse du mucus.

**Coloproctomie** : Est une intervention qui enlève tout le côlon et le rectum, laissant en place tout l'intestin grêle en amont et l'anus en aval. Permet l'ablation du côlon et du rectum et la réalisation d'un anus artificiel temporaire (stomie).

**Diarrhée glairosanglante** : diarrhée accompagnée par des traces de glaire (mucus) étant une substance épaisse et visqueuse le plus souvent blanche.

**Eicosanoïdes** : Constituent une vaste famille de dérivés d'oxydation d'acides gras polyinsaturés à 20 atomes de carbone comme l'acide arachidonique.

**Exsudats** : Liquides organiques qui suintent au niveau d'une surface enflammée

**Fistule anopérinéale** : ulcérations du canal anal ou de bas rectum.

**Homéostasie** : Stabilisation, réglage chez les organismes vivants, de certaines caractéristiques physiologiques (pression artérielle, température, etc.).

**Idiopathiques** : Soit une maladie ou symptôme dont on n'a pu attribuer la cause.

**Iléostomie** : Est un dispositif médical, également appelé anus artificiel. Il est posé par voie chirurgicale au niveau de l'intestin grêle et travers la peau de l'abdomen.

**Immunomodulateurs** : Qualifie un traitement qui stimule ou freine les réactions du système immunitaire du corps (modulation).

**Immunosuppresseurs** : médicaments utilisés pour inhiber ou prévenir l'activité du système immunitaire, empêchent la réponse immunitaire de l'organisme.

**Indice d'acide** : est la masse d'hydroxyde de potassium (KOH) nécessaire pour neutraliser l'acidité libre contenue dans un gramme de corps gras. Il permet donc de juger de leur état de détérioration. Lorsque les corps gras deviennent rances, les triglycérides sont convertis en acides gras et en glycérol, ce qui provoque une augmentation de l'indice d'acide.

**Indice de réfraction** : C'est un nombre sans dimension qui caractérise un milieu translucide. Il est calculé par le rapport entre la célérité de la lumière dans le vide et celle dans le milieu.

**Maladie coronarienne** : Est une maladie des artères qui vascularisent le cœur (artères coronaires) ayant pour conséquence un apport en sang insuffisant au muscle cardiaque.

**Microbiote** : Ensemble des micro-organismes vivant dans un écosystème donné.

**Pancolite** : atteinte inflammatoire de tout le côlon.

**Polyarthrite rhumatoïde** : est une maladie inflammatoire chronique auto-immune qui affecte les articulations.

**Psoriasis** : Maladie inflammatoire de la peau, caractérisée par des plaques rouges à croûtes blanchâtres.

**Récidives** : Réapparition d'une maladie qui était guérie.

**Rémission prolongée** : un intervalle de temps au cours d'une maladie chronique, pendant lequel les symptômes sont atténués et peuvent même disparaître.

**Suc alcalin** : liquide biologique riche en mucus, il protège la muqueuse du chyme acide qui provient de l'estomac.

**Systématiques** : Ensemble de faits, de données... relevant d'un système organisé.

**Visco-élastiques** : état d'un solide à la fois élastique et visqueux.

## Résumé

De nouveaux traitements contre les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin présentent un intérêt en raison du taux élevé d'échec de la rémission. Les produits naturels ont été efficaces dans la thérapeutique des MICI, car ils ont plusieurs constituants. Le but de la présente étude était d'évaluer l'effet anti-inflammatoire aiguë et sub-aiguë de l'extrait d'huile fixe de graines de lin, d'espèce *Linum usitatissimum*, sur la colite induite par l'acide acétique (5%) *in vivo*, et d'identifier les mécanismes possibles impliqués. L'huile de *Linum usitatissimum* a réduit significativement l'inflammation intestinale avec une diminution significative du rapport Poids/Longueur pour la dose de 50 mg/kg dans le test aiguë, et une réduction remarquablement significative pour les doses (12.5 mg/kg et 50 mg/kg) respectivement dans le test sub-aiguë.

## Mots clés

*Linum usitatissimum*, huile fixe, anti-inflammatoire, MICI, aiguë, sub-aiguë.

---

## Abstract

New treatments for inflammatory bowel disease are of interest due to high rate of remission failure. Natural products have been effective in IBD therapeutics as they have multiple constituents. The aim of the present study was to evaluate the effect of the acute and subacute anti-inflammatory effect of the fixed oil of flaxseed extract, on colitis induced by acetic acid (5%) *in vivo*, and to identify the possible mechanisms involved. *Linum usitatissimum* oil significantly reduced intestinal inflammation with a significant decrease in the weight/length ratio for the 50 mg/kg dose in the acute test, and a reduction reduced intestinal inflammation with a significant decrease in the weight/length ratio for the doses (12.5 mg / kg and 50 mg / kg) respectively in the sub-acute test.

## Key words

Flaxseed, fixed oil, anti-inflammatory, IBD, acute test, sub-acute test.

---

## المخلص

العلاجات الجديدة لمرض الأمعاء الملتهبة هي موضع اهتمام بسبب المعدل المرتفع لعدم القابلية. كانت المنتجات الطبيعية فعالة في علاج مرض الأمعاء الالتهابي بسبب وجود العديد من المكونات. كان الغرض من الدراسة الحالية هو تقييم التأثير الحاد والمضاد للالتهابات لمستخلص زيت بذور الكتان من نوع لينوم أسيتيبيسيموم على إتهاب القولون الناجم عن حمض الأسيتيك (5%) في الجسم الحي، وتحديد الآليات الممكنة المعنية. خفض زيت بذور الكتان بشكل ملحوظ إتهاب الأمعاء مع انخفاض في نسبة الوزن/الطول لجرعة 50 ملغ/كغ في الاختبار الحاد، وانخفاض كبير في نسبة الوزن/الطول للجرعات (12.5 ملغ/كغ و 50 مل / كغ) على التوالي في الاختبار الشبه الحاد.

## الكلمات الدالة

زيت بذور الكتان، التهاب القولون، الشبه الحاد، الحاد.