

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

UNIVERSITE 8 MAI 1945 GUELMA
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE ET SCIENCES DE LA TERRE ET
DE L'UNIVERS
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE



Mémoire de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité/Option : Immunologie Appliquée

Thème :

**Etude de l'effet anti-inflammatoire de certaines plantes médicinales sur
le tube digestif**

Présenté par :

M^{elle} Belhassab Souad Nor Djihane

M. Mezaghchia Akrem

M^{elle} Tiaiba Zeyneb

Devant le jury composé de :

Présidente : Dr. Mairif Samah

M.C.B

Université de Guelma

Examinatrice : Pr. Bendjedou Dalila

Professeur

Université de Guelma

Encadreur : Dr. Oumeddour A.alkader

M.C.A

Université de Guelma

Juin 2022

Remerciements

Nous remercions tout d'abord ALLAH le tout puissant pour nous avoir illuminé et ouvert les voies du savoir, et pour nous avoir accordé la volonté et le courage afin d'élaborer ce travail.

Aux membres du jury

Madame l'examinateur Bendjedou D. professeur à l'Université de Guelma,
Madame la Présidente Maairif S. maître conférence à l'Université de Guelma,
Vous nous faites l'honneur de juger ce travail, veuillez trouver ici l'expression de nos sincères remerciements.

À Monsieur le Docteur Oumeddour Abdelkader

Nous voudrions adresser nos remerciements à monsieur Oumeddour Abdelkader. Maître de conférences à l'Université 8 mai 1945- Guelma, qui nous a encadré et nous a aidé dans la réalisation de ce mémoire.

À tous nos professeurs durant notre carrière d'étude

Les plus grandes leçons ne sont pas tirées d'un livre mais d'un enseignant tel que vous. Merci d'avoir pris le temps de nous aider au cours de ces années et de nous avoir accompagné dans la maîtrise de nos connaissances. Nous ne vous oublierons jamais.
A tous nos Professeurs de la Faculté des Sciences de la nature, de la Vie et Sciences de la terre et de l'Univers (Université 8 mai 1945- Guelma).

Dédicaces

À DIEU

Au nom d'Allah le plus grand merci A lui revient la guidance vers le droit chemin, Son aide tout au long de nos années d'étude, Sa miséricorde pour nous avoir donnés la foi et nous avons permis d'arriver juste-là.

À nos chères mères

Autant de phrases aussi expressives soient-elles ne sauraient montrer le degré d'amour et d'affection que j'éprouve pour toi. Tu n'as cessé de me soutenir et de m'encourager durant toutes les années de mes études. En ce jour mémorable, pour moi ainsi pour toi, je souhaiterai que tu reçoives ce travail en signe de ma vive reconnaissance et ma profonde estime. Puisse le tout puissent te donner santé, bonheur et longue vie afin que je puisse te combler à mon tour.

À nos chers pères

Autant de phrases et d'expressions aussi éloquentes soit-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Tes conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite. Je te dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester ta fierté et ne jamais te décevoir. Que Dieu le tout puissent te préserve, t'accorde la santé, le bonheur, la quiétude de l'esprit. Ainsi qu'une longue vie et te protège de tout mal.

Je dédie ce travail :

*À la lumière de mes yeux, l'ombre de mes pas et le bonheur de ma vie **ma mère** qui ma apporté son appui durant toutes mes années d'études, pour son sacrifice et soutien qui m'ont donné confiance, courage et sécurité.*

*À mes chers frères : **Abdallah** et*

*❖ **Nadir***

"اللهم أنر قبره واجعل ملائكة الرحمة تطوف عليه من كل جانب اللهم ارحمه في باطن الأرض واستره يوم العرض يارب أنت خلقته وأنت أخذته وأنت الرحيم فليس غيرك ارحم به."

*À mes sœurs : **Khouloud** et **Nessrine***

Zeyneb

*Je dédie ce travail à **ma chère mère**, qui m'a soutenu tout au long de mon parcours universitaire, je lui souhaite bonne santé et longue vie.*

*Tous nos remerciements et ma gratitude à **mon cher père** pour ses efforts et ses encouragements*

A tous mes amis et proches, à tous ceux qui m'aide d'accomplir ce modeste travail

Akrem

Je tiens c'est avec grande plaisir que je dédie ce

modeste travail :

*A' l'être le plus cher de ma vie, **ma mère** .A' celui qui m'a fait de moi une personne ambitieuse, mon père pour le goutte a l'effort qu'il a suscité en moi de par sa rigueur A' mes frères **SAMI, Abedelella**, et ma sœur **ARIDJE***

*A' mon fiancé **BilLAl***

Qui n'ont pas cessée de me conseiller, encourager et soutenir tout au long de mes étude universitaire que dieu le tout puissant nous accorde un avenir meilleur.

Souaad Nor Djihane

Liste des figures

Figure 01 : les pathologies des MICI.....	2
Figure 02 : Pathogenèse des maladies auto-immunes.....	3
Figure 03 : L'intestin normal et intestin enflammé.....	5
Figure 04 : Caractéristiques critiques de la réponse immunitaire muqueuse des individus normaux et des patients atteints de la maladie de Crohn.....	6
Figure 05 : Structure chimique des principaux alcaloïdes de <i>N. sativa</i>	12
Figure 06 : classification de la réglisse.....	14
Figure 07 : structure d'acide glycyrrhizique.....	15
Figure 08 : structure d'acideglycyrrhétinique.....	16
Figure 09 : structure de flavonoïde.....	17
Figure 10 : Classification du <i>Curcuma longa</i>	18
Figure 11 : Structures des trois curcuminoïdes majeurs présents dans le rhizome de curcuma.....	19
Figure 12 : Principaux constituants de l'huile essentielle du rhizome curcume.....	19
Figure 13 : Voie inhibitrice putative des réponses anti-inflammatoires médiées par la TQ.....	22
Figure 14 : Mécanisme principal probable d'action de la thymoquinone contre les maladies auto-immunes.....	26
Figure 15 : Effet de la TQ sur la différenciation des lymphocytes T naïfs dans l'MAI.....	27
Figure 16 : Voies de synthèse des eicosanoïdes.....	29
Figure 17 : Voie de transduction du signal NF- κ B.....	31
Figure 18 : Voie de la MAP kinase.....	32
Figure 19 : Voie de signalisation JAK-STAT.....	33
Figure20 : Effets de la curcumine dans la réduction des processus inflammatoires intestinaux.....	36
Figure 21 : Activité de la curcumine contre les MICI : inhibition de l'activation NF- κ B.....	37
Figure 22 : les effets modulateurs de la curcumine sur NF- κ B	39

Liste des tableaux :

Tableau 01 : évolution épidémiologique en Algérie des MICI (1981-2006).....2

Tableau02 : Teneur en quinones d'une huile commerciale de graines de *Nigella sativa*.....11

Tableau 03 : Cibles moléculaires de la curcumine et effets relatifs et maladies impliquées ..34

Liste des abréviations :

5-ASA : Acide 5-Aminosalicylique

AA : Acide Arachidonique

Akt :Protein Kinase Spécifique De Serine/Thréonine

AMM: Autorisation de Mise sur le Marché

AP-1 : Activation de La Protéine-1

AUD : Auto-Immune Disease

C3G : Céphalosporines Orales De 3 Génération

CD4: Cluster de Différenciation

CMH :Complexe Majeur D'histocompatibilité

COX : Cyclooxygénase

DC:Dendritic cells

DSS:Dextran sulfate de sodium

DT1 :Diabète de Type 1

DT2 : Diabète de Type 2

EGCG: Gallate d'épigallocatechine

ERK:*Extracellular Signal-Regulated Kinase*

GATA:*Trans-Acting T-Cell-Specific Transcription Factor*

GC-MS:Gas chromatography-Mass Spectroscopy

HETE:Hydroxyeicosatétraénoïque

HT29:*Human Colorectal cell line*

IBD:*Inflammatory Bowel Disease*

ICAM-1 :*Intercellular Adhesion Molecule 1*

IFN : Les interférons

IKK: *Inhibitor Kappa Kinase*

IL:Interleukine

iNOS:NO-Synthétase Inductible

Iκβ:*Inhibitor Of Nuclear Factor Kappa B*

JAK: Janus Kinase

JNK: C-Jun N-Terminal Kinase

LED: Lupus érythémateux disséminé

LOX :Lipoxygénase

LPS :lipopolysaccharide

LT:Leucotriènes

LTB4 : Leukotriene B4

MAI : La maladie auto-immune

MAPK :Protéines kinases activée par un Mitogène

MC : Monocyte chémo-attractant protein

MC : La maladie de crohn

MD-2:Myéloïde 2

MDP : Mécanisme de Développement Propre.

MICI : maladie inflammatoires chroniques de l'intestin

MIP-2: Macrophage Inflammatory Protein-2

MPO:Myéloperoxyd

MPUP : Matières Premières A

Usage Pharmaceutique

MyD88 : Myeloid Differentiation Primary Response 88

NEC: Neuroendocrine Carcinoma

NF-κB:*Nuclear Factor –Kappa B*

NK:Natural Killer

NOD2: *Nuclotide-Binding Oligomerization domain 2*

PAR : La Polyarthrite Rhumatoïde

PG : Prostaglandines

PGE2 : Prostaglandine E2

PGN :Peptidoglucanes

PI3k :La Phosphatidylinositol 3-Kinase

PLA2 : Phospholipase Cytoplasmique A2

PM : Les plantes médicinales

PR : Polyarthrite rhumatoïde

RBL-2H3:*Rat basophilic leukemia 2H3*

RCH : La rectocolite hémorragique

ROS : Espèce réactives de l'oxygène

SEP : La Sclérose en plaques

SOCS :*Suppressor of Cytokine Signaling*

STAT: *Signal Transducers and Activators of Transcription*

STZ:Streptozotocin

TBK:*TANK-Binding Kinase*

Th: *T Helper*

TLR: *Récepteur Toll-Like*

TNF: *Tumor Necrosis Factor*

TQ: La thymoquinone

VEGF: *Vascular Endothelial Growth Factor*

SOMMAIRE

Remerciements

Liste des figures.....I

Liste des tableaux.....II

Liste des abréviationsIII

Introduction.....1

CHAPITRE 01 : L'inflammation du tube digestif

1.Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) 2

2.La maladie auto-immune 3

2.1. Maladie de crohn 4

2.2. Étiologie de la maladie de Crohn 5

2.3. Système immunitaire et maladie de crohn 6

CHAPITRE 02 : Les plantes médicinales *anti inflammatoire*

1 .La phytothérapie 8

2. Quelques plantes à effet anti-inflammatoire..... 9

2.1. *Nigella sativa L.*..... 9

2.1.1..Description de la plante..... 9

2.1.2.Classification 9

2.1.3.Composition chimique des graines de *Nigella sativa*10

2.2. La réglisse.....13

2.2.1.Description botanique de la réglisse.....13

2.2.2.Classification.....13

2.2.3.Composition chimique et contrôle qualité de la racine de réglisse14

2.3. *Curcuma longa L. (Zingiberaceae)*17

2.3.1.Description de la plante17

2.3.2.Classification.....18

2.3.3.Composition chimique.....18

CHAPITRE 03 : Mécanismes d'action des principes actifs des plantes

1.La thymoquinone21

1.1.L'activité anti- inflammatoire de la thymoquinone21

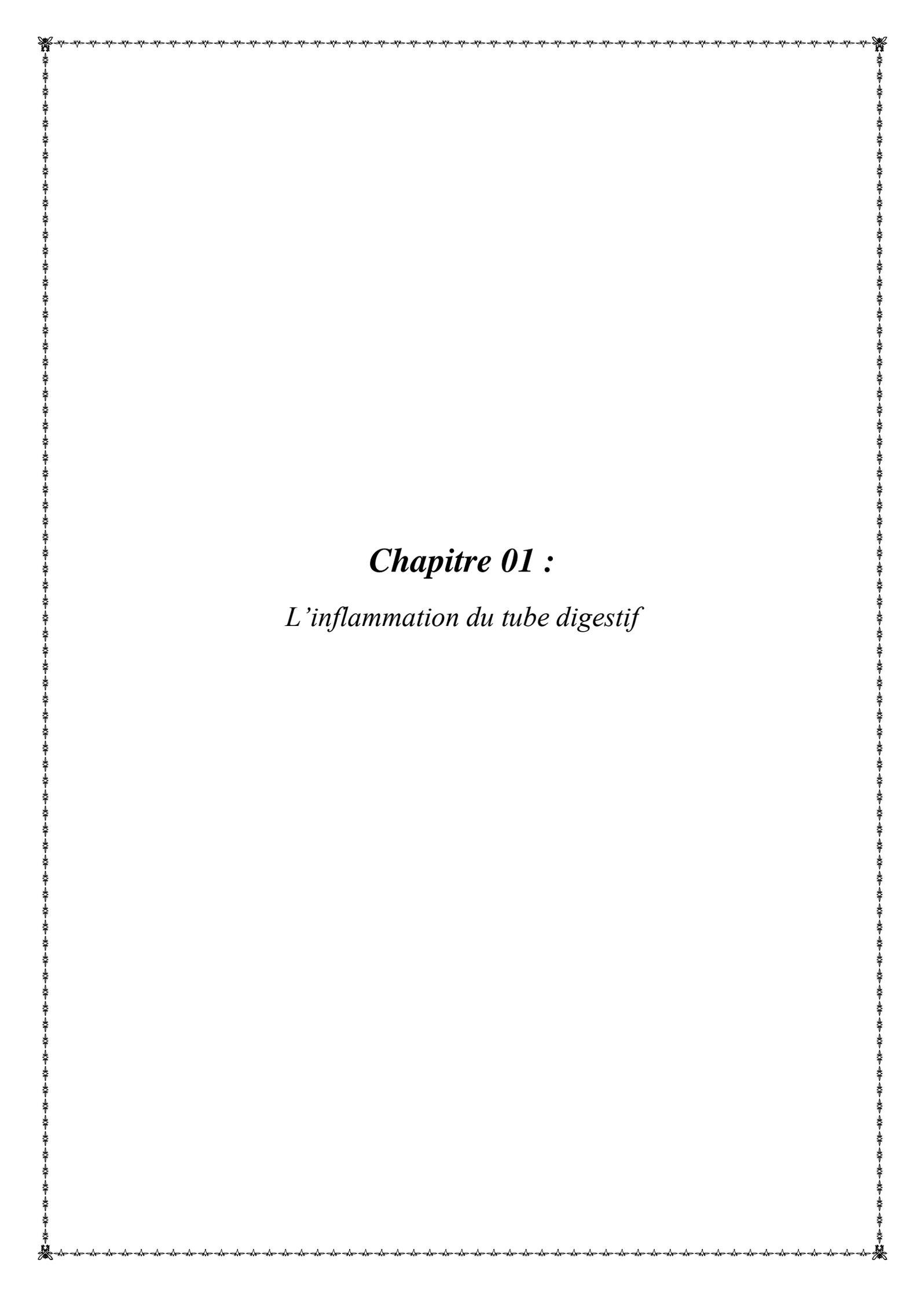
1.2.Mécanismes d'action moléculaires de la thymoquinone	22
1.2.1.Effets de thymoquinone sur la voie de signalisation MAPK.....	22
1.2.2.Effets de TQ au facteur de transcription PRR - γ	23
1.2.3.Effet de la thymoquinone sur cyclooxygénase (cox) et lipooxygénase (lox)	23
1.2.4.Effet de la thymoquinone sur la voie PI3k/Akt	23
1.2.5.Effet de la thymoquinone sur la voie de signalisation JAK-STAT.....	24
1.2.6.Effet de la thymoquinone sur les interférons	24
1.2.7.Effet de la thymoquinone sur les interleukines.....	25
1.2.8.Effet de la thymoquinone sur le facteur de nécrosant les tumeurs alpha (TNF- α)	27
2.Les Flavonoïdes	28
2.1. Effets anti-inflammatoires intestinaux des flavonoïdes	28
2.1.1. Effets des flavonoïdes sur le métabolisme et la fonction des eicosanoïdes.....	28
2.1.2. Propriétés immunomodulatrices des flavonoïdes.....	30
2.1.3. Effet sur la transduction du signal NF-Kb.....	31
2.1.4. Effet sur la voie de la MAP kinase	31
2.1.5. Effet sur la voie JAK/STAT	33
3. La curcumine	34
3.1. L'activité anti- inflammatoire de la curcumine	34
3.2. Curcumine et maladie inflammatoire de l'intestin (MII).....	35
3.3. Mécanismes moléculaires de l'action de la curcumine	36
3.3.1. Effets de la curcumine sur le facteur nucléaire kappa B (NF-kB)	36
3.3.2. Effets de la curcumine sur le facteur de nécrosant les tumeurs (TNF- α).....	37
3.3.3. Effets de la curcumine sur la cyclooxygénase 2 (COX-2)	37
3.3.4. Effets de la curcumine sur la voie de signalisation JAK/STAT	38
3.3.5. Effets sur la voie des protéines kinases activée par un mitogène (MAPKs)	38
3.3.6. Effets sur l'activation de la voie TLR4	39
3.3.7. Effet sur la production de cytokines.....	40
Conclusion	41
Résumés	42
Bibliographie	45

Introduction

Les maladies de l'appareil digestif forment un ensemble d'affections aiguës et chroniques très variées en termes de facteurs de risque et de pronostic. Elles peuvent toucher le tube digestif, le péritoine, ainsi que le foie, les voies biliaires et le pancréas. Parmi ces affections, certaines sont à la fois sévères et relativement fréquentes, comme les pathologies du foie et les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin. D'autres sont de moindres gravités mais peuvent également altérer de manière notable la qualité de vie des personnes atteintes (reflux gastro-œsophagien, troubles fonctionnels intestinaux...). La physiopathologie des maladies de l'appareil digestif fait intervenir un déficit de l'immunité innée et une dérégulation de l'immunité adaptative [1, 2].

Les dérivés de plantes ont été utilisés par la population pour prévenir différents types de maladies pendant des siècles. Au cours du XVIII^e siècle, des savants ont commencé à extraire et à isoler les substances chimiques qu'elles contiennent, on considère les plantes et leurs effets en fonction de leurs principes actifs. Au cours des dernières décennies, le domaine de la phytothérapie a connu une croissance exponentielle. Elle est de plus en plus populaire dans les pays développés en raison de son origine naturelle et de ses effets secondaires moindres. De nos jours il existe plusieurs plantes médicinales largement utilisées pour traiter beaucoup de maladies inflammatoires. Les plantes médicinales renferment de nombreuses molécules bioactives (polyphénol, terpène, ...) qui ont des activités thérapeutiques complémentaires ou synergiques. Ces molécules actives ont été étudiées et reproduites chimiquement pour être incorporées dans de nombreux médicaments pour lutter contre certaines maladies [3, 4].

Ce travail a pour but de faire une recherche bibliographique en montrant l'effet anti inflammatoire de certaines plantes médicinales, ainsi que leurs principes actifs, utilisés en médecine traditionnelle en Algérie pour le traitement des maladies inflammatoires du tube digestif. Le manuscrit comporte trois chapitres, le premier chapitre donne un aspect général sur l'inflammation du tube digestif. Le deuxième présente certaines plantes médicinales ainsi que leurs principes actifs utilisés dans utilisées en médecine traditionnelle pour le traitement de l'inflammation intestinale. Le dernier chapitre explique les mécanismes moléculaires et cellulaires anti-inflammatoires des molécules actives des plantes médicinales au niveau du tube digestif.



Chapitre 01 :

L'inflammation du tube digestif

1. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI)

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) désignent deux affections, la maladie de Crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH). Ces maladies sont caractérisées par une grande disparité de répartition dans le monde et une forte augmentation de leur incidence depuis 50 ans[2]. La MC a la particularité d'atteindre tous les segments du tube digestif, mais touche surtout l'iléon terminal, le côlon et l'anus (Figure 1). La RCH quant à elle atteint constamment le rectum avec ou sans atteinte anale et s'étend de manière continue plus ou moins haut vers le caséum, respectant le grêle [4].

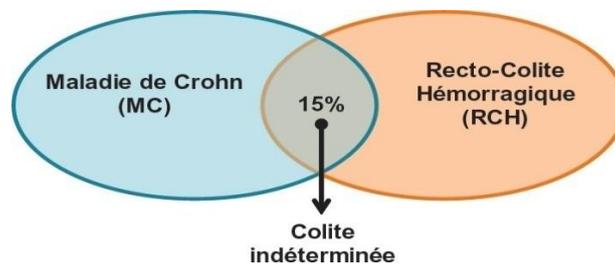


Figure 1: les pathologies des MICI [5].

L'épidémiologie des MICI avec les premières données permet d'individualiser le profil évolutif général de l'épidémiologie des MICI. Leur incidence semble d'abord basse; puis à mesure que ces pays «s'occidentalisent» ou s'industrialisent et changent de mode de vie et d'environnement, la RCH apparaît dans un premier temps alors que l'incidence de la MC reste basse. Enfin, dans un second temps, 10 à 15 ans plus tard, la MC émerge à son tour pour finalement rejoindre l'incidence de la RCH voire la dépasser [6] .

Une étude statistique a été menée pour le développement des MICI en Algérie (1981-2006), qui est présentée dans le tableau suivant :

Tableau 01 :Evolution épidémiologique en Algérie des MICI (1981-2006) [6] .

Total MICI	141 (1981-1985)	250(1994-1998)	330(2003-2006)
RCH	86(65 %)	121(48,4 %)	159(48,2 %)
MC	55(39 %)	129(51,6 %)	171(51,8 %)
RCH/MC	1,56/1	0,93/1	0,93/1
Colites inclassables	19/160(11,8 %)	26/276(9 %)	5/355(1,5 %)
Fréquence des hospitalisations (pour 10 000 h)			
RCH	45 44(67,7 %)	61,7(49,7 %)	79,18(41,2 %)
MC	22,06(32,7 %)	63,34(50,7 %)	118(59,86 %)
Incidence annuelle des MICI (pour 10 000 h)			
RCH	1,24	1,54	1,38
MC	0,79	1,64	1,49
Prévalence globale calculée (pour 10 000 h)			
RCH	18,6	23,1	20,7
MC	11,8	24,6	22,3

2. La maladie auto-immune

La maladie auto-immune (MAI) se caractérise par une auto-agressivité du système immunitaire envers ses propres constituants conduisant à une hyperactivité de ce système et résultant à la production d'auto-anticorps, anticorps dirigés contre l'organisme.

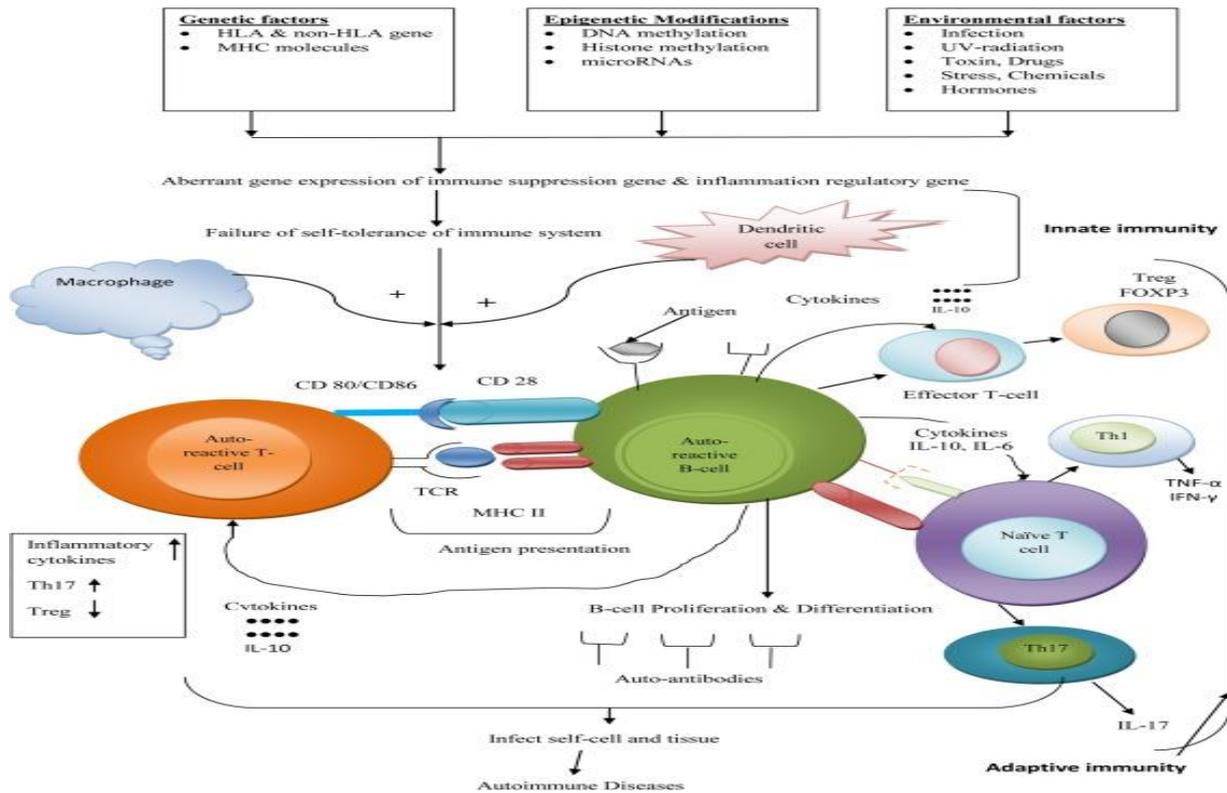


Figure 2:Pathogénèse des maladies auto-immunes [7].

Actuellement, l'OMS recense 81 maladies auto-immunes (MAI), parmi elles : la Sclérose en plaques (SEP), la Polyarthrite Rhumatoïde (PAR), le diabète de type I, et la maladie de Crohn. Une plus forte prévalence des MAI est observée dans les pays industrialisés touchant plus de femmes que d'hommes [7].

Les facteurs affectant les MAI entraînent une expression anormale des gènes de suppression immunitaire et des gènes de régulation inflammatoire qui finissent par perturber la tolérance immunitaire. L'interaction entre les cellules B auto-réactives et les cellules T provoque la prolifération et la différenciation des cellules B et la production d'auto-anticorps. Les cellules présentatrices d'antigènes, comme les macrophages et les cellules dendritiques, stimulent la présentation de l'antigène par l'interaction entre les lymphocytes T et les lymphocytes B (Figure 2). Les auto-anticorps affectent de façon anormale les cellules et les tissus du système immunitaire et développent la MAI [7].

2.1. La maladie de Crohn

La maladie de Crohn est une maladie chronique, se caractérisant par des périodes de poussées entre coupées de phases de rémission plus ou moins longues. Paradoxalement, la maladie peut continuer à évoluer entre ces phases symptomatiques, nécessitant donc un suivi médical régulier. La localisation des lésions au niveau du tractus digestif est variable. L'inflammation peut toucher exclusivement le gros intestin ou l'intestin grêle ou bien à la fois le gros intestin

et l'intestin grêle. On note que le segment le plus touché est l'iléon terminal, autrement dit, la dernière partie de l'intestin grêle. Les atteintes au niveau œsophagien, gastrique ou duodénal ne surviennent que chez 1 à 4% des patients et sont donc relativement rares. Au niveau symptomatique, la maladie de Crohn s'exprime principalement par des signes digestifs. Parmi les signes cliniques les plus fréquents, on note une douleur d'intensité variable la présence de diarrhées, pouvant être abondantes, incontrôlables et entraînant une mauvaise absorption des nutriments (Figure 3). Elles peuvent être modérées, en alternance avec des épisodes de constipation. Des signes digestifs spécifiques comme la présence de sang ou de glaire dans les selles sont associés à une localisation plus basse, au niveau de la partie terminale du côlon, le rectum. Une perte de poids importante, une dégradation de l'état général avec une forte fatigue et éventuellement de la fièvre sont souvent associés [8].

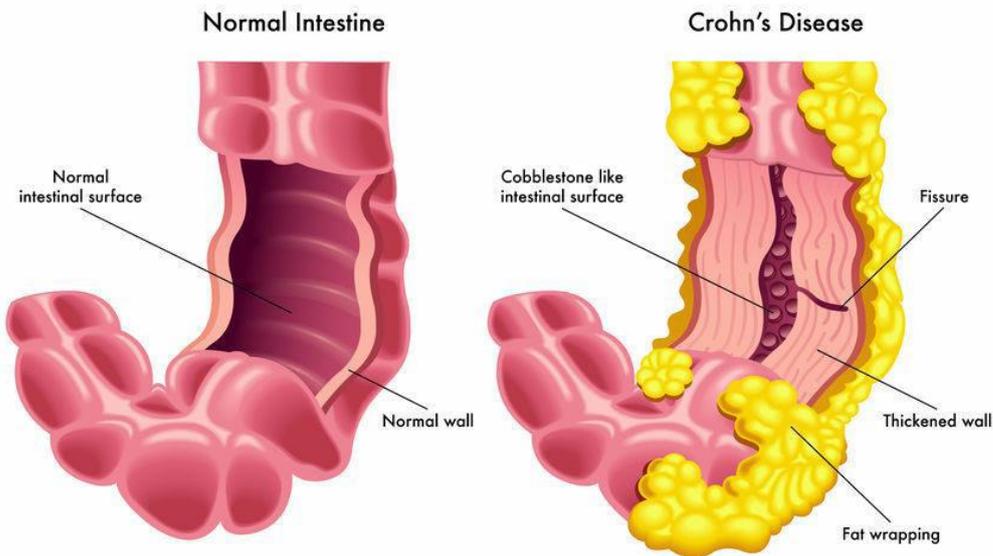


Figure 3: L'intestin normal et intestin enflammé [6].

2.2. Étiologie de la maladie de Crohn

L'étiologie de la maladie de Crohn est jusqu'à présent incomplètement comprise, il est toutefois globalement admis qu'elle s'agit d'une pathologie multifactorielle complexes, qui implique en proportion variable, de facteurs génétiques, environnementaux et un rôle du microbiote intestinal dans la survenue de ces pathologies. L'hypothèse étiologique actuelle décrit cette pathologie comme une réponse inflammatoire et immunitaire anormale vis-à-vis de la microflore intestinale déclenchée ou aggravée par des facteurs environnementaux, chez des individus génétiquement prédisposés [6].

MC est caractérisée par de l'inflammation qui peut s'étendre dans tout le tube digestif de la bouche à l'anus. L'inflammation est profonde et affecte souvent toute les couches de tissus qui composent l'intestin. La maladie se manifeste par des régions d'ulcération profonde qui peuvent occasionner des zones localisées d'amas de leucocytes (granulomes) ou connexions tubulaires entre les intestins et les organes avoisinants (fistules). Quelque fois la maladie produit des blocages de l'intestin dus à des formations cicatricielles consécutives à de l'inflammation (strictions). La MC se manifeste le plus souvent dans la région distale de l'intestin grêle et la région proximale du côlon [6].

2.3. Système immunitaire et maladie de crohn

Le Peptidoglycane (PGN) dérivé des parois des bactéries commensales est détecté par TLR2 à la surface des cellules dendritiques de la *lamina propria* intestinale (encadré de gauche). Cela conduit à la ligature de TLR2 et à l'activation en aval de NF- κ B, le facteur de transcription clé nécessaire à la différenciation des cellules produisant IFN- γ et IL-17, les cytokines pro-inflammatoires responsables de la maladie de Crohn. Cependant, le PGN est également dégradé dans les endosomes et constitue ainsi une source de MDP, une substance qui est détectée par NOD2 et l'active. Cette activation déclenche un mécanisme d'inhibition de l'activation du NF- κ B médiée par le PGN et entraîne ainsi une modulation négative de la production de cytokines induite par le TLR. Chez les patients atteints de la maladie de Crohn et porteurs de mutations de NOD2 (encadré de droite), la modulation de NOD2 est altérée et, par conséquent, le "thermostat" de l'immunité innée de l'intestin est réglé sur un niveau plus élevé de production de cytokines pro-inflammatoires (Figure 4). Ce phénomène, associé à une tendance des lymphocytes T à réagir aux antigènes de la muqueuse, entraîne une inflammation et une maladie. Un facteur supplémentaire concerne la fonction des α -défensines, peptides antibactériens produits par les cellules de Paneth à la base des cryptes de l'iléon terminal (encart central) [9].

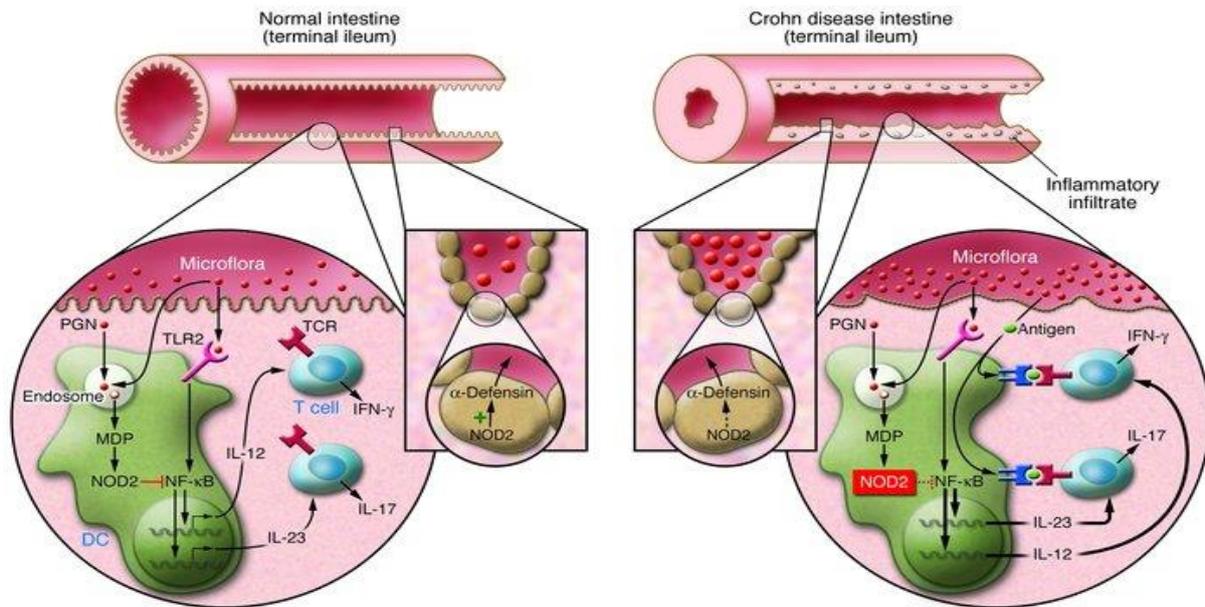
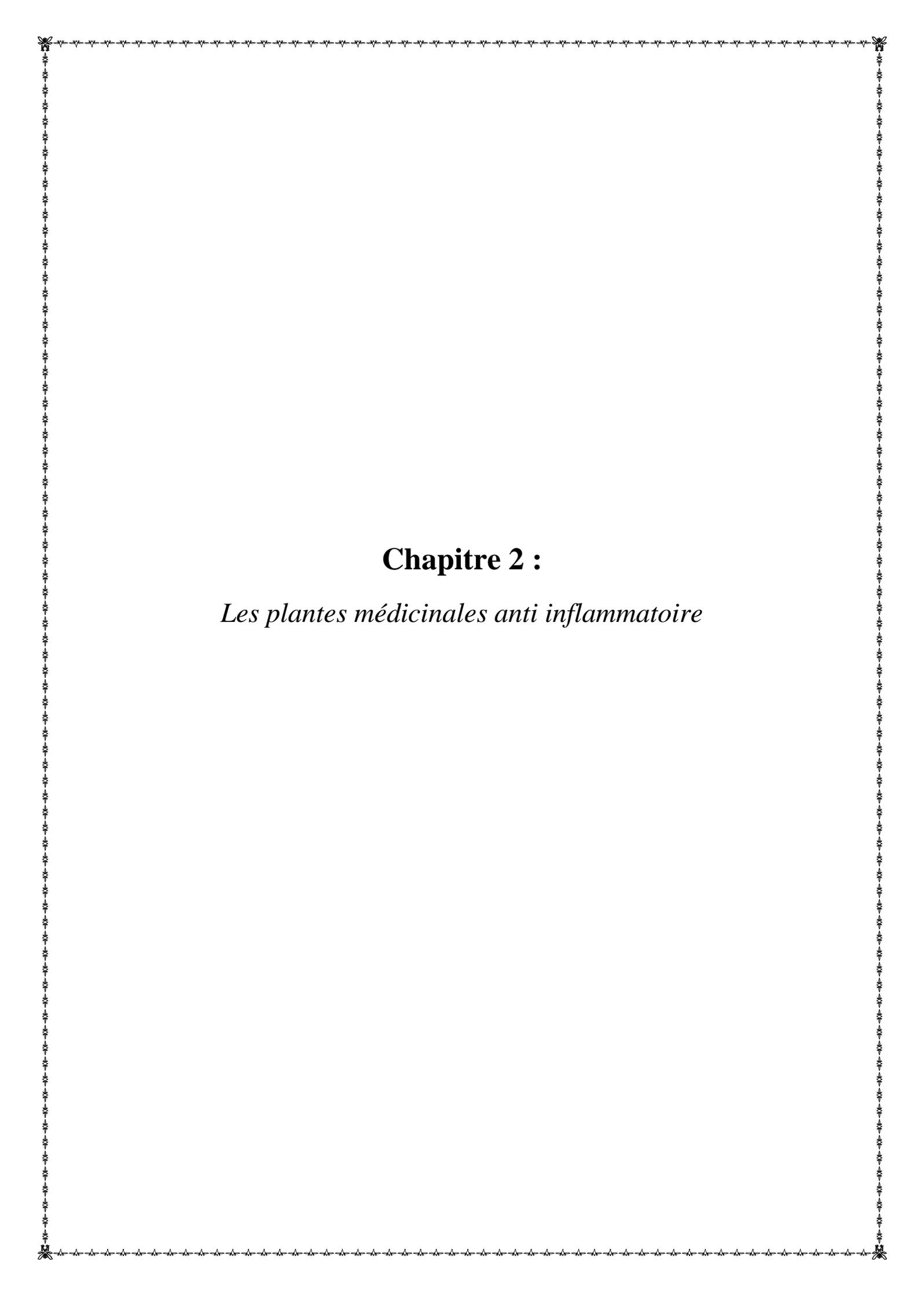


Figure 4: La réponse immunitaire muqueuse des individus normaux et des patients atteints de la maladie de Crohn avec une fonction NOD2défectueuse [9].

Les patients atteints de la maladie de Crohn dont la fonction de NOD2 est altérée présentent une production réduite d' α -défensine, en partie parce que NOD2 dans les cellules de Paneth est un inducteur de la production d' α -défensine. Il est donc possible que l'altération de la fonction de NOD2 entraîne également une augmentation de la densité bactérienne dans les cryptes de l'iléon terminal et donc une plus grande stimulation d'un système immunitaire muqueux déjà réglé à un niveau de fonction plus élevé [9].



Chapitre 2 :

Les plantes médicinales anti inflammatoire

1. La phytothérapie

Les Plantes Médicinales (PM) sont des plantes utilisées en médecine traditionnelle dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses [10]. Depuis 150 ans, les plantes médicinales ont fourni à la pharmacie des médicaments très efficaces. Aujourd'hui, de nombreux travaux menés dans le domaine de l'ethnopharmacologie, nous montrent que les plantes utilisées en médecine traditionnelle et qui ont été testées sont souvent d'une part, des plantes efficaces dans les modèles pharmacologiques et d'autre part seraient quasiment dépourvues de toxicité. L'ethnobotanique et l'ethnopharmacologie mettent en relation les savoirs ancestraux des médecins traditionnels et les connaissances scientifiques actuelles. Ce sont avant tout des domaines de recherche interdisciplinaire à l'interface des sciences de l'Homme, comme l'ethnologie, l'histoire, la linguistique, et des sciences de la nature, comme la botanique, la pharmacologie, la pharmacognosie, la médecine [11].

La phytothérapie est donc une thérapie destinée à traiter certains troubles fonctionnels et certains états pathologiques au moyen de plantes, de parties de plantes et de préparations à base de plantes. C'est une thérapeutique inspirée de la médecine traditionnelle basée sur un savoir empirique enrichi au fil des générations. C'est ce qu'on appelle la « phytothérapie traditionnelle », qui est toujours grandement utilisée dans certains pays qui perpétuent les usages de leurs ancêtres [12].

Ce savoir empirique s'est ensuite transformé en analyse botanique pour déterminer par quel mécanisme d'action les plantes pouvaient agir, et quelles étaient les molécules ou les constituants responsables de cet effet thérapeutique. Les principes actifs des plantes n'ont commencé à être isolés qu'à partir du XX^{ème} siècle, et une fois ces extraits actifs isolés et standardisés, ont pu émerger les phyto-médicaments, produits soumis à une Autorisation de Mise sur le Marché (AMM), et à des réglementations sur les matières premières à usage pharmaceutique (MPUP) pour les préparations magistrales à base de plantes médicinales délivrées exclusivement en officine [12].

2. Quelques plantes à effet anti-inflammatoire

2.1. *Nigella sativa* L

La plante *Nigella sativa* est parmi les plantes médicinales les plus exploitées en médecine traditionnelle à travers le monde. Elle est considérée comme médicament des troubles digestifs et hépatiques, elle est également indiquée dans les céphalées chroniques et les migraines. En dermatologie, la graine traite l'alopecie, l'eczéma et l'acné ; par ailleurs on lui reconnaît des propriétés anthelminthiques et anti-infectieuses. La graine broyée est mélangée au miel, ou bien on s'en sert pour saupoudrer les salades. En plus des utilisations comme épice ou aromate, des propriétés bénéfiques sur le système gastro-entéro-hépatique sont revendiquées. Les graines, mélangées à une préparation à base de yaourt, se sont avérées être efficaces dans les nausées, les pertes d'appétit, dans les œdèmes et maladies liées au postpartum. En combinaison avec d'autres produits, les graines sont utilisées pour traiter l'obésité, l'asthme et pour prévenir des calculs biliaires [13].



Figure 4 : *Nigella sativa* L

2.1.1. Description de la plante

Nigella sativa L est une plante annuelle herbacée, à tige dressée, côtelée, anguleuse et rameuse atteignant 30 à 60 cm de haut. Les feuilles pennatiséquées, divisées en lobes étroits. Les fleurs sont petites, solitaires, terminales et très riches en nectar, à pétales blanchâtres et sépales pétaloïdes Son fruit est une capsule formée de 3 à 6 carpelles soudés entre eux jusqu'à la base des styles persistants. Chaque capsule contient plusieurs graines triangulaires blanchâtres et amaturité, elles s'ouvrent et l'exposition des graines a l'air les

rend noire, ses graines sont ovoïdes de 2 à 3.5 mm présentent 3 à 4 angle, nombreuses et granuleuses, et sont disposées sur deux rangs. Leur forme est pyramidale, à faces triangulaires sensiblement planes, marquées de rides transversales et finement chagrinées. Les amandes sont blanches et huileuses. Au broyage elles dégagent une odeur fortement aromatique, tenant du poivre et de l'anis et aussi de la noix de muscade [14].

2.1.2. Classification

La classification botanique de *Nigella sativa* est basée sur les critères morphologiques, anatomiques et chimiques. Cette plante fait partie de [15]:

- **Sous règne** : Cormophyte
- **Embranchement** : Spermaphyte
- **Sous embranchement** : Angiosperme
- **Classe** : Eudicotylédone
- **Famille** : Renonculacées
- **Genre**: *Nigella*
- **Espèce** : *Nigellasativa*

2.1.3. Composition chimique des graines de *Nigella sativa*

Les proportions des différents composants varient tout en restant dans un même ordre de grandeur. Une richesse en nutriments a été mise en évidence, regroupant des lipides, des protides, des glucides, des fibres alimentaires, des sels minéraux, des vitamines, des dérivés terpéniques, des flavonoïdes, des saponines, et des alcaloïdes [15].

a) *Les huiles fixes*

Les huiles fixes représentent 37,9-39,2% du poids de la graine. Elle est constituée principalement de lipides neutres 96,1-97,2%, de lipides polaires 3% et de phospholipides 0,32-1,05% Les stérols représentent environ 2% de l'huile fixe. On y trouve aussi des stérols libres et estérifiés. L'analyse des stérols libres montre que le β -sitostérol représente le composant majeur soit 60% des stérols, puis arrive le stigmastérol avec environ 20%. On peut rencontrer le cholestérol à l'état de traces, environ 1% Dans ces huiles, les principaux acides gras saturés sont essentiellement l'acide palmitique, l'acide stéarique et l'acide myristique, tandis que les acides gras insaturés majoritaires sont l'acide linoléique et l'acide oléique [14].

b) L'huile essentielle

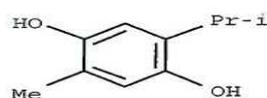
L'huile essentielle représente entre 1,4 a 1,9 % du poids de l'huile fixe et 0,18 a 0,50 % du poids des graines. L'analyse de cette huile a permis d'identifier 32 composants, dont la majorité d'entre eux sont ; la thymoquinone (27,8%-57%), le p-cymène (7,07-15,83 %) et le carvacrol (5,8-11,6 %). Contrairement à l'étude précédente, il est trouvé que le composant majeur est le p-cymene suivi du thymol alors que la thymoquinone présente un Taux faible. La particularité de l'huile de *Nigella sativa* est la présence de quinones : thymoquinone et thymohydroquinone ; et d'un composé phenolique : thymol. Ces quinones sont les composés actifs de l'huile de Nigelle qui lui confèrent d'importantes propriétés pharmacologiques. La photodimérisation de la thymoquinone aboutit à la dithymoquinone anciennement citée sous le nom de nigellone [14].

Tableau 2: Teneur en quinones d'une huile commerciale de graines de *Nigella sativa* [16].

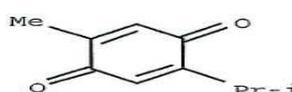
Composants	teneur en % d'huile
Thymoquinone	$5,26 \times 10^{-2} \pm 2,59 \times 10^{-3}$
Thymohydroquinone	$7,67 \times 10^{-5} \pm 5,49 \times 10^{-5}$
Dithymoquinone	non quantifiable
Thymol	$9,12 \times 10^{-3} \pm 1,38 \times 10^{-3}$

a = en dessous des limites quantifiables : $2,12 \times 10^{-4}$ % d'huile

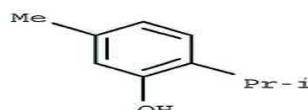
Formules [16] :



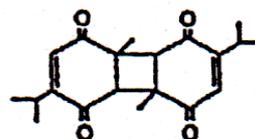
Thymoquinone



thymohydroquinone



Thymol



dithymoquinone

c) Les Alcaloïdes

Dans les graines de *Nigellasativa* 12 alcaloïdes ont été retrouvés :

- Nigellicine
- Nigellimine N-oxyde
- Nigellidine, ayant un noyau indazol
- L'isoquinonenigellimine
- Les alcaloïdes diterpènes, Dollabllane-types nigellamines A1, A2, B1, B2

Ce qui est très intéressant dans la graine de *Nigelle* c'est cette présence concomitante de 12 alcaloïdes de trois structures de base différentes, ces alcaloïdes est une caractéristique rarement observée dans d'autres plantes [14].

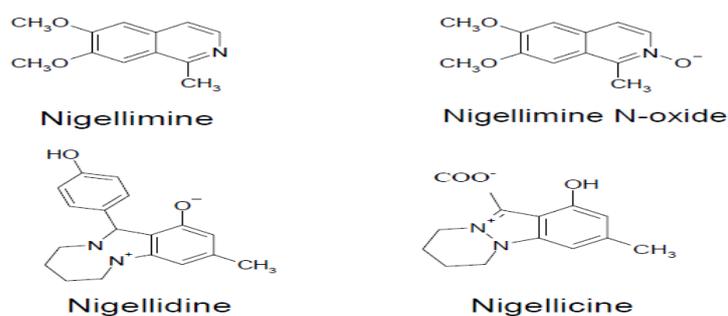


Figure 5: Structure chimique des principaux alcaloïdes de *N. sativa*L [13].

d) Les tri-terpènes saponines

Les saponosides sont des hétérosides de stérols ou de tri-terpènes. Ils libèrent parhydrolyse un ou plusieurs oses et une génine (sapogénine). De nombreux saponosides ont peut-être déterminés à partir des graines, de l'extrait éthanolique et des huiles de *N. sativa*. Dans une étude réalisée par Kumara et Huat (2001) il a été possible d'isoler et de caractériser à partir des graines de *Nigella sativa* une saponoside tri-terpénique douée de propriétés anti tumorales appelée l' α -hederine [14].

e) Dérivés phénoliques et flavonoïdes

Les composés phénoliques sont constitués d'un noyau formé au moins de deux groupes phénoliques donnant des structures complexes. Les flavonoïdes forment une sous-classe de ces composés, considérés comme responsables des couleurs vives des fleurs, et des

fruits. Il a été rapporté que la majorité des composés phénoliques présents chez la *N. sativa*, sont sous forme liée à des esters (liés aux parois cellulaires) [15]. Les flavonoïdes constituent un large groupe de composés polyphénols comprenant les flavones, les flavonols, les aurones, les chalcones et leurs hétérosides. Dans la Nigelle on retrouve des hétérosides de flavonols[16].

f) Les protéines

Les graines de *Nigella sativa* sont très riches en protéines (environ 20 %), avec dominance d'acide glutamique (22,4%), d'acide aspartique (10,05%) et d'arginine (9,18%). Le fractionnement de ces dernières par SDS-PAGE montre des bandes de poids moléculaire compris entre 10 et 94 KDa. Une analyse de la composition en acides aminés a été réalisée par Saleh Al-Jassir sur des graines de Nigelle d'Arabie Saoudite en 1992 .révèle la présence de 17 acides aminés y compris les 8 acides aminés essentiels [14].

2.2. La réglisse

Les racines de réglisse ont également une indication traditionnelle comme anti inflammatoire, peu reconnue aujourd'hui. Les flavonoïdes présents dans cette racine présentent une propriété antiulcéreuse gastrique. Elle est utilisée dans le traitement des troubles digestifs inflammatoires et des ballonnements. Cependant, le réglisse ne doit pas être utilisé chez une personne hypertendue sans avis médical [8].

La réglisse (*Glycyrrhiza glabra L*) est une plante assez méconnue qui possède pourtant de nombreux bienfaits sur la santé. Ce sont ses racines riches en substances actives, notamment en glycyrrhizine, qui lui procurent ses propriétés médicinales Cette plante ancestrale est reconnue et utilisée depuis l'Antiquité. Théophraste, grand philosophe du IIIème siècle avant J.C., la recommandait déjà en cas d'ulcère. Plus tard, les propriétés antitussives et anti-inflammatoires de la plante n'avaient également pas échappé à Molière qui la conseillait aux acteurs de sa troupe pour soigner la toux et les maux de gorge. La réglisse était aussi considérée comme un élixir de longue vie dans la médecine chinoise [17].



Figure 6: la réglisse

2.2.1. Description botanique de la réglisse

il existe plusieurs espèces de réglisse, la principale étant *Glycyrrhiza glabra* L. Son nom de genre, *Glycyrrhiza*, dérive du grec *glykysrhiza* qui signifie « douce racine » faisant référence aux qualités édulcorantes et adoucissantes des racines de cette plante [17].

2.2.2. Classification

La réglisse (*G. glabra*) fait partie de l'embranchement des Spermaphytes appelées « plantes à graines » et du sous-embranchement des Angiospermes surnommés « plantes à fleurs ». La plante est également incluse dans la classe nouvellement définie des Eudicotylédones qui rassemble environ 210 000 espèces. Elle se trouve dans la sous-classe des Rosidées qui possèdent des stipules développées et un périanthe constitué d'un calice et d'une corolle. Enfin la réglisse fait partie de l'ordre des Fabales et de la famille des Fabacées. La famille des Fabacées est répandue dans le monde entier et comprend aussi bien des plantes herbacées annuelles ou vivaces que des ligneux et des lianes. A l'intérieur du tube staminal se trouve l'ovaire composé d'un unique carpelle prolongé par un stigmate. Cette famille est également appelée famille des Légumineuses car le carpelle se transforme à maturité en un fruit caractéristique, la gousse qui contient plusieurs graines riches en protéines [17].

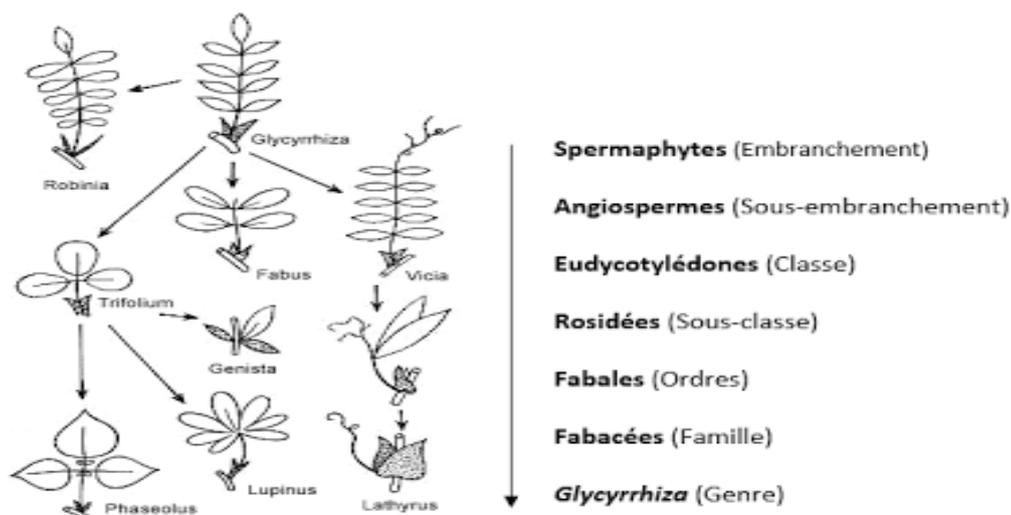


Figure 7: Classification de la réglisse [17].

2.2.3. Composition chimique et contrôle de la qualité de la racine de réglisse

Les racines de la réglisse renferment principalement composés auxquels on rapporte l'activité pharmacologique. La pharmacopée définit les critères de pureté et les méthodes d'analyses de la racine de réglisse qui permettent d'assurer un contrôle de la qualité optimale. Le criblage phyto chimique qualitatif préliminaire de l'extrait éthanolique de la racine de *Glycyrrhiza glabra L* a révélé la présence d'alcoïdes, de glycosides, de glucides, d'amidons, de composés phénoliques, de flavonoïdes, protéines, pectine, mucilage, saponines, lipides, tanins, stérols et stéroïdes. La racine de réglisse contient des saponines triterpénoïdes (4-20%), principalement de la *glycyrrhizine*, un mélange de sels de potassium et de calcium de 18 β -glycine et de calcium de l'acide 18 β -glycyrrhizique (qui était le principal composé bioactif des parties souterraines également appelé acide glycyrrhizique ou glycyrrhizinique et un glycoside de l'acide *glycyrrhétinique*), il était 50 fois plus sucrée que le sucre [1].

a) Saponosides triterpéniques

Les saponosides sont des hétérosides fréquents chez les végétaux. Ils sont notamment connus pour leur propriété tensioactive que leur confère leur caractère amphiphile, ils se dissolvent dans l'eau en formant des solutions moussantes. Pour rappel, un hétéroside est une molécule composée d'une partie osidique et d'une partie non sucrée appelée génine ou aglycone. La racine de réglisse renferme des saponosides triterpéniques représentant 2 à 15 % de la drogue desséchée [17].

- Glycyrrhizine ou acide glycyrrhizique

La glycyrrhizine est le saponoside majoritaire de la réglisse. Elle est présente sous la forme de sels de potassium, de calcium et de magnésium. C'est un monodesmoside, la liaison osidique reliant la génine à la partie sucrée est représentée par une liaison éther en position 3. La glycyrrhizine libère par hydrolyse deux molécules d'acide glucuronique et une molécule d'acide glycyrrhétique qui est la génine correspondante.

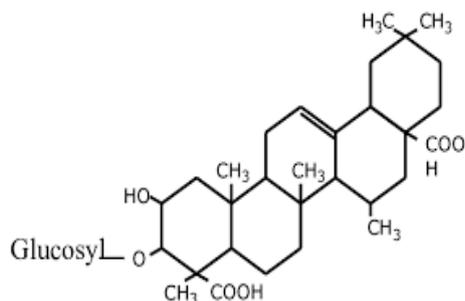


Figure 8: Structure d'acide glycyrrhizique [17].

L'acide glycyrrhétique (ou 18 β -glycyrrhétique) est aussi appelé acide glycyrrhétinique. C'est un triterpène-pentacyclique à squelette oleanane comportant un hydroxyle en 3, un carbonyle en 11 et une insaturation en 12-13 [17].

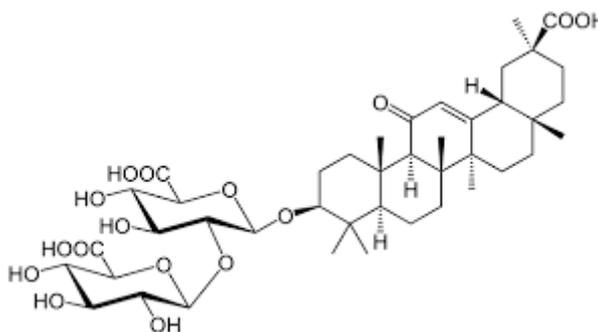


Figure 9: Structure d'acide glycyrrhétinique [17].

- Autres saponosides

D'autres saponosides triterpéniques apparentés sont retrouvés en plus faible concentration dans les racines (24-hydroxyglycyrrhizine, sojasaponines I et II) ainsi que des hétérosides

dérivant d'autres aglycones (acide 18 α -hydroxyglycyrrhétique ou acide glabrinique, acide 28-hydroxyglycyrrhétique) [17].

b) Flavonoïdes

La sommité fleurie renferme des hétérosides de flavonols : spiréoside, rutoside, Hypéroside jusqu'à 6 % dans les fleurs Les racines contiennent des flavonoïdes tels que le kaempférol et la lutéoline. Les flavonoïdes contribueraient à l'effet anti-inflammatoire de la drogue.Plus d'une trentaine de flavonoïdes, isoflavonoïdes et substances apparentées ont été isolées des trois espèces officinales du genre Glycyrrhiza :

- Flavanones : liquiritoside, glabrol
- Chalcones : isoliquiritoside, licochalcone
- Flavones
- Isoflavones : glabrone
- Isoflavanones
- Isoflavanes : glabridine, licoricidine
- Isoflavènes : glabrène

Les composés majoritaires communs aux trois espèces retenues par la Pharmacopée européenne sont le liquiritoside, l'isoliquiritoside et leur génine respective, la liquiritigénine et l'isoliquiritigénine. Certains flavonoïdes sont spécifiques d'une espèce. La glabridine et le glabrène sont présents uniquement chez Glycyrrhizaglabra tandis que les licochalcones A et B sont présentes chez Glycyrrhizainflata [17].

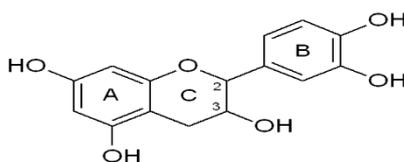


Figure 10:Structure de flavonoïde [17].

2.3. *Curcuma longa* L. (*Zingiberaceae*)

Le curcuma est la source naturelle la plus importante en curcumine. Le nom de genre « *Curcuma* » provient de la latinisation de l'arabe « *al-kurkum* » signifiant « jaune » et se référant à l'origine au safran[18]. Le curcuma est utilisé en Inde depuis des millénaires en

tant que plante médicinale et sacrée ainsi qu'en témoigne son appellation herb of the Sun en date des peuples védiques. On retrouve des ouvrages traitant de l'utilisation médicinale du curcuma dans des communautés socioreligieuses diverses jusqu'à il y a 6000 ans environ [19]. Le rhizome de curcuma, qui tient une place de premier plan dans la médecine indienne, a fait l'objet de nombreuses études démontrant ses multiples propriétés pharmacologiques. Le rhizome de curcuma est un constituant majeur du curry [20].

2.3.1. Description de la plante

Curcuma longa L. est une plante persistante qui peut mesurer de 60 à 100 cm de hauteur, pourvue d'une tige courte et de longues feuilles engainantes. Les feuilles sont très longues, avec des lames elliptiques disposées en touffes, pouvant mesurer jusqu'à 1 m ou plus et dont le pétiole, effilé à la base, peut être aussi long que la lame. Les fleurs, entourées de bractées, sont groupées en épi conique [19].

Les fleurs, zygomorphes, possèdent 3 sépales soudés et 3 grands pétales jaunes [20]. Les fleurs sont généralement jaunes et assemblées. Elles mesurent entre 10 à 15 cm de long et leur pédoncule mesure 15 cm mais il est généralement caché par les gaines des pétioles. Quand il fleurit, les bractées vert clair deviennent violettes. Le rhizome se compose de plusieurs parties : Le rhizome commercialisé est le rhizome primaire, il est ovale ou piriforme, communément appelé « ampoule » ou curcuma « rond ». Les rhizomes secondaires sont plus cylindriques, mesurent 4 à 7 cm de long pour 1 à 1,5 cm de large et sont appelés « doigts ». Ils sont de couleur jaunâtre à brun-jaunâtre à l'extérieur et jaune ou jaune orange à l'intérieur. Leur odeur est aromatique, leur goût chaud et légèrement amer [19].

2.3.2. Classification

Le sous-règne de cette plante est Trachéophyte signifiant qu'elle est pourvue de vaisseaux conducteurs. La super division est Spermatophyte car c'est une plante se reproduisant par l'intermédiaire de fleurs et de graines. Le terme Magnoliophytes (ou Angiospermes) signifie que c'est une plante à fleurs et donc qui porte des fruits [18].



Figure 11: Classification du *Curcuma longa* [18].

2.3.3. Composition chimique

a) Les curcuminoïdes

Les curcuminoïdes sont des 1,7-diaryl-hepta-1,6-diène-3,5-diones ; ce sont les principes colorants du rhizome. La teneur en curcuminoïdes du rhizome varie beaucoup selon le cultivar ; elle peut atteindre 8 %. Le composant majoritaire est la curcumine est un polyphénol jaune et le composant actif de l'herbe vivace [21]. Les autres pigments pondéralement importants sont le monodesméthoxy-curcumine et le bisdesméthoxycurcumine [18].

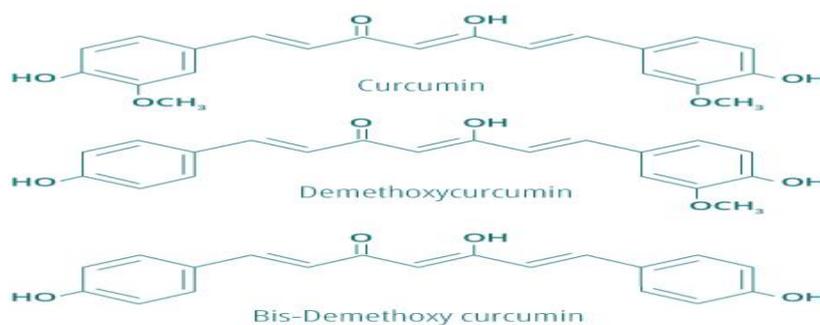


Figure 12: Structures des trois curcuminoïdes majeurs présents dans le rhizome de curcuma [18].

b) Huiles essentielles

Le rhizome de curcuma renferme 25 à 60 mL/kg d'une huile essentielle composée majoritairement de sesquiterpènes : le zingibérène, les α -, β - et δ -curcumènes et le β -sesquiphellandrène et des cétones : turmérone, curlone, germacrone [20]. Elle est décrite comme ayant une odeur aromatique, forte, jaune orangée et sert principalement à aromatiser certaines denrées alimentaires. A plus faible échelle, on l'utilise en parfumerie pour conférer au parfum un caractère oriental. L'huile essentielle est surtout composée de sesquiterpènes monocycliques dont beaucoup sont spécifiques pour l'espèce [22].

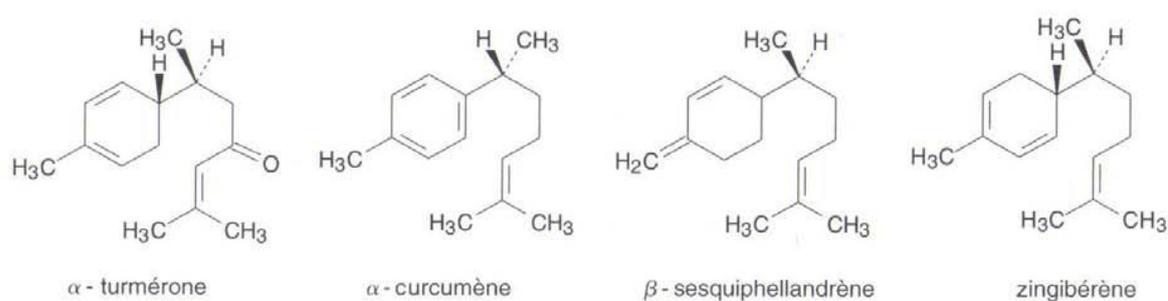
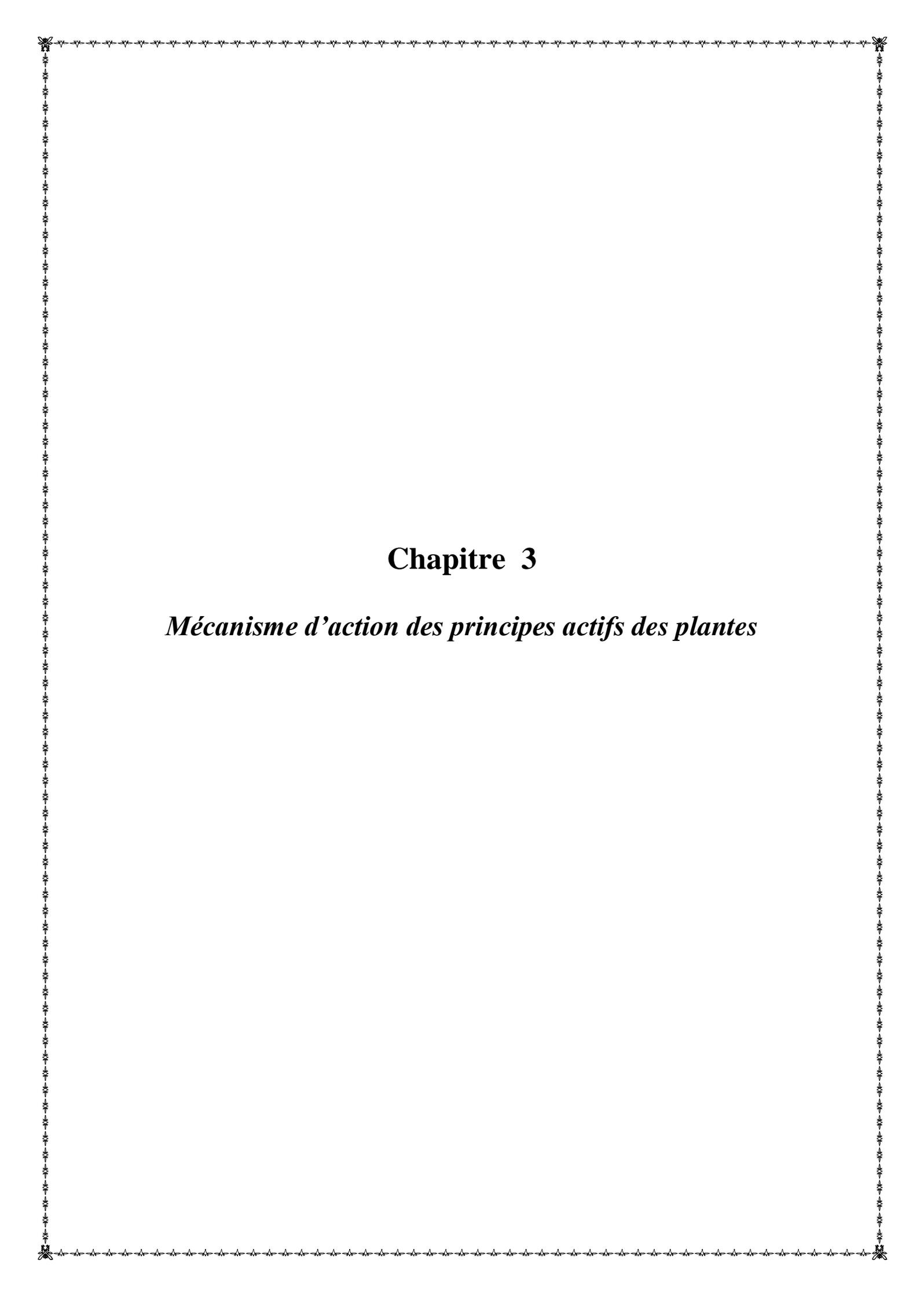


Figure 13 : Principaux constituants de l'huile essentielle du rhizome de curcuma [20].

c) L'oléorésine

Par extraction des rhizomes à l'aide d'alcool, d'acétone, d'hexane ou d'éther de Pétrôle. On peut fabriquer une oléorésine, produit compact dont la couleur orange foncé à rouge brillant est due à la présence de curcumine. Les sesquiterpènes (bisabolanes et germacrone) sont présents dans l'oléorésine et les divers extraits et sont généralement plus riches en α - turmérone que l'huile essentielle. Le caractère aromatique de l'oléorésine est supérieur à celui de l'huile essentielle [22].



Chapitre 3

Mécanisme d'action des principes actifs des plantes

1. La thymoquinone

1.1. L'activité anti- inflammatoire de la thymoquinone

La thymoquinone (TQ) est le principal composant bioactif (30 à 48 %) d'huile volatile des graines noires de *Nigella sativa*. La TQ possède des activités antioxydantes, anti-inflammatoires et anticancéreuses. Plus précisément, la TQ a montré son efficacité dans le soulagement des symptômes de plusieurs maladies, notamment le cancer, le diabète, l'asthme, l'encéphalomyélite et l'arthrite. Il a été suggéré que la TQ agit comme un piègeur de radicaux libres et préserve ainsi l'activité enzymatique des antioxydants comme la catalase, la glutathion peroxydase et la glutathion-S-transférase. Les effets anticancéreux de la TQ sont médiés par divers mécanismes, notamment l'arrêt de la croissance cellulaire, les fonctions pro-apoptotiques ou anti-prolifératives, la libération d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et l'activité anti-métastase/angiogénèse. Les mécanismes moléculaires précis par lesquels la TQ induit ses effets anti-inflammatoires n'ont pas été entièrement élucidés [23].

Le traitement à la TQ préserve la longueur et l'intégrité du côlon, diminue les niveaux de MPO et réduit les altérations histopathologiques, en diminuant l'infiltration cellulaire inflammatoire. Ces résultats confirment les puissants effets anti-inflammatoires de TQ. L'infiltration de macrophages dans la sous-muqueuse colique entraîne une sécrétion excessive de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α , l'IL-1 β et l'IL-6. Ces cytokines pro-inflammatoires intensifient l'inflammation colique. La production de TNF- α provient principalement des lignées monocytes/macrophages et possède des propriétés pro-inflammatoires et immunorégulatrices. Les cytokines pro-inflammatoires, telles que l'IL-1 β et le TNF- α , sont de puissants inducteurs de l'expression de la COX-2, qui produit des eicosanoïdes pro-inflammatoires. La TQ empêche l'augmentation de l'expression de ces cytokines pro-inflammatoires et de la COX-2. Il a déjà été démontré que le traitement par TQ inhibe la production de TNF- α et d'IL-6 pour limiter l'inflammation dans les fibroblastes synoviaux de la polyarthrite rhumatoïde. Ces études indiquent clairement que la TQ peut atténuer la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires induite par le DSS dans des modèles d'inflammation [23].

1.2. Mécanismes d'action moléculaires de la thymoquinone

1.2.1. Effets de thymoquinone sur la voie de signalisation MAPK

De nombreuses études ont indiqué que les protéines kinases activées par les mitogènes (MAPK) agissent comme des régulateurs de la production de médiateurs inflammatoires. Les mitogènes activent les ERK, tandis que JNK et p38 sont activés par des stimuli inflammatoires et le stress. L'inhibition de ces voies inflammatoires est hautement bénéfique pour le traitement de la colite. Le traitement à la TQ diminue la surexpression des cytokines inflammatoires TNF- α , IL-1 β et IL-6 (Figure 13), des médiateurs inflammatoires COX-2 et iNOS, ainsi que de la phosphorylation d'ERK1/2, JNK et p38 induits par le DSS. Il a été démontré que l'IL-1 β induisait la sécrétion d'IL-6 via les voies de signalisation MAPK. La diminution de l'expression de l'IL-1 β et de l'IL-6 peut être attribuée à la régulation négative des voies de signalisation MAPK [23].

La voie NF- κ B est un contrôleur central du processus inflammatoire en régulant positivement divers gènes pro-inflammatoires, tels que TNF- α , IL-6, COX-2 et iNOS. L'activation de NF- κ B observée dans la muqueuse intestinale enflammée et le déclenchement de la transcription de multiples médiateurs pro-inflammatoires confirme son rôle vital dans l'inflammation intestinale. Il a été rapporté que la TQ réduit l'inflammation induite par l'IL-1 β dans les chondrocytes de l'arthrose humaine en supprimant les voies de signalisation NF- κ B [23].

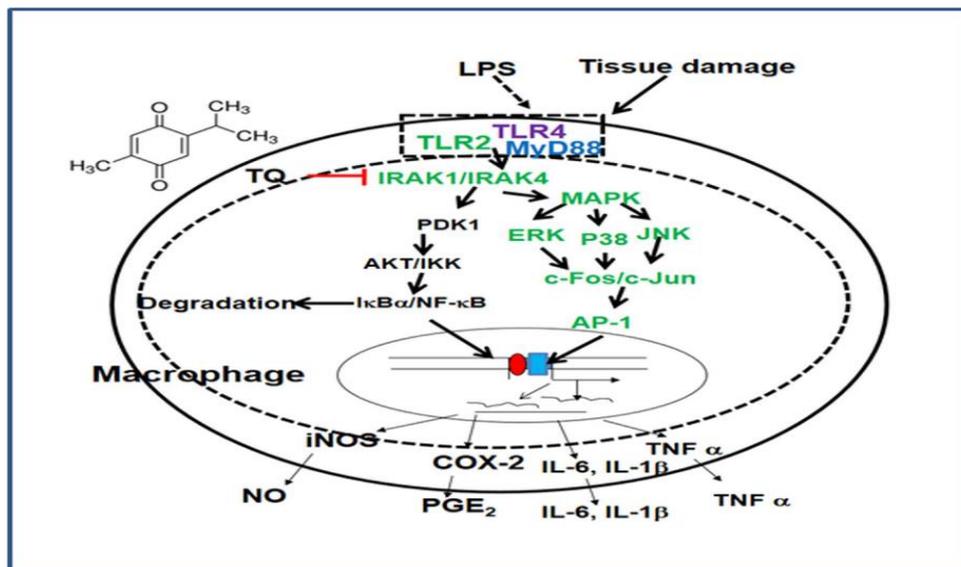


Figure 13 : La voie inhibitrice putative des réponses anti-inflammatoires médiées par la TQ [23].

1.2.2. Effets de TQ au facteur de transcription PRR - γ

PPAR joue un rôle essentiel dans la régulation du processus inflammatoire en régulant la transcription des gènes pro-inflammatoires. Diminution de l'expression de PPAR α a été rapportée dans le côlon de patients atteints de CU par rapport au côlon sain. Une activité transcriptionnelle de PPAR est associée à une diminution de la production de pro-inflammatoires les cytokines, telles que IL-6 et IL-8, dans les tissus coliques. Notre résultat indique que le traitement TQ a augmenté l'expression de PPAR- γ au niveau des protéines et de l'ARNm. TQ a été précédemment montré pour réguler positivement PPAR- γ facteur de transcription à la fois in vivo et in vitro études [24].

1.2.3. Effet de la thymoquinone sur cyclooxygénase (cox) et lipooxygénase (lox)

La cyclooxygénase (COX) et la lipooxygénase (LOX), deux principales enzymes impliquées dans le métabolisme de l'acide arachidonique (AA), sont les principaux facteurs qui participent aux réponses inflammatoires par synthèse de prostaglandines (PG) et de leucotriènes (LT). La TQ exerce ses effets anti-inflammatoires par l'inhibition des enzymes COX et LOX, ce qui entraîne la suppression des PG et des LT. Dans les cellules sanguines humaines, la TQ s'est avérée inhiber la production de LT par le biais de la diminution de la régulation de l'activité de la COX et de la LOX. Mansour & Tornhamre ont montré que la TQ inhibe la formation de LT en supprimant l'activité de la 5-LOX et de la LT₄ synthase dans les cellules sanguines humaines. En plus, la TQ atténue l'inflammation pancréatique en supprimant l'expression de la COX-2 dans le tissu pancréatique des rats diabétiques induits par la STZ. Il montre aussi un effet anti-inflammatoire contre l'inflammation allergique des voies respiratoires dans le poumon dans un modèle de souris. Elle diminue l'éosinophilie pulmonaire, les cytokines Th2 et l'hyperplasie des cellules caliciformes grâce à la suppression de l'expression de la COX-2 et de la synthèse des PG [25].

1.2.4. Effet de la thymoquinone sur la voie PI3k/Akt

La voie de signalisation PI3k/Akt est une voie de transduction du signal intracellulaire activée par des substances toxiques ou des stimuli cellulaires qui régulent de nombreux processus cellulaires, notamment la prolifération, la transcription, la traduction, le métabolisme, la croissance cellulaire, la survie et l'apoptose. L'activation anormale de cette voie associée à la pathogenèse de nombreuses maladies, notamment le diabète sucré, le cancer et différentes maladies auto-immunes. Dans les maladies auto-immunes, la voie de signalisation PI3k/Akt joue un rôle important à travers l'expression de différents types de médiateurs pro-inflammatoires qui dégradent I κ B et activent la voie de signalisation NF-

$\kappa\beta$. Des études expérimentales ont montré que la TQ inhibe la voie de signalisation PI3k/Akt via divers mécanismes. La TQ induit l'apoptose en bloquant la voie de signalisation PI3k/Akt. Il a été rapporté que la TQ améliore le diabète en restaurant les cytokines (IL-1 β , IL-6 et TNF- α), la glycémie, l'insuline et les profils lipidiques. La TQ restaure également la prolifération des lymphocytes en régulant la voie de signalisation PI3K/Akt. En plus, il a été rapporté que la TQ possède des propriétés anti-inflammatoires en contrôlant la libération de cytokines inflammatoires et en inhibant le regroupement, la maturation et la survie des cellules dendritiques. Comme la TQ régule négativement la voie de signalisation PI3k/Akt, ce serait donc un agent thérapeutique potentiel pour traiter les AUD [25].

1.2.5. Effet de la thymoquinone sur la voie de signalisation JAK-STAT

La voie JAK-STAT est une voie de signalisation intracellulaire qui transmet le signal du récepteur membranaire au noyau pour produire des facteurs de croissance et des cytokines. Ceux-ci sont impliqués dans diverses activités cellulaires telles que la prolifération et la différenciation, l'apoptose, la migration et la communication cellulaire, notamment l'inflammation et la réponse immunitaire. De nombreuses cytokines et facteurs de croissance, impliqués dans la pathogenèse des maladies inflammatoires et auto-immunes, utilisent la voie de signalisation JAK-STAT pour transmettre des signaux. Ainsi, la voie JAK-STAT est directement impliquée dans la pathogenèse inflammatoire et des AUD. La TQ peut empêcher la génération d'AUD en supprimant l'activation de la voie de signalisation JAK-STAT. Des études récentes ont montré que la TQ peut bloquer la stimulation de la voie de signalisation JAK2/STAT3 et inhiber la prolifération cellulaire. Des études *in vitro* et *in vivo*, ont montré que la TQ inhibe l'activation et la phosphorylation de la voie STAT3 et supprime l'expression des gènes rapporteurs dépendants de STAT3 tels que la survivine, la cycline D et le VEGF, et ainsi la TQ empêche également la prolifération cellulaire et induit l'apoptose [25].

1.2.6. Effet de la thymoquinone sur les interférons

Les interférons (IFN) sont des molécules de signalisation intercellulaires, sécrétées par les cellules lorsqu'elles sont infectées par un virus ou des particules étrangères. Ils inhibent l'activation des cellules B et stimulent l'activité des cellules T et des cellules NK. L'IFN- α et l'IFN- β sont sécrétés respectivement par les macrophages et les fibroblastes, augmentent l'expression des molécules de CMH et activent les cellules NK. L'IFN- γ , qui est sécrété par les cellules Th1, les CD8+ et les cellules NK, active les macrophages, augmente

l'expression des molécules du CMH de classe I et II et améliore la présentation de l'antigène. Les IFN jouent un rôle important dans le développement de l'AUD, notamment la polyarthrite rhumatoïde, le LED, le syndrome de Sjögren, la polymyosite et la sclérose systémique. La TQ joue un rôle essentiel dans le contrôle des AUD en régulant l'expression des IFN. Il a été rapporté que la TQ régule l'expression génétique de l'IFN- α et de l'IFN- β via la suppression de TBK1. Cette découverte pourrait être utilisée pour traiter les AUD liés à l'inflammation tels que la polyarthrite rhumatoïde, les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI), la sclérodermie systémique et la maladie pulmonaire obstructive chronique. Dans une autre étude, il a été découvert que la TQ améliore l'arthrite induite par le collagène chez les rats Wistar en réduisant l'IFN- γ avec d'autres cytokines pro-inflammatoires [25].

1.2.7. Effet de la thymoquinone sur les interleukines

Les interleukines (IL) sont des cytokines sécrétées par les cellules CD4+, les macrophages, les monocytes et les cellules endothéliales qui sont impliquées dans la prolifération, la différenciation, la maturation, l'activation et la suppression des cellules immunitaires. Ils ont à la fois des activités inflammatoires et anti-inflammatoires. Dans différentes voies immunologiques, les IL collaborent à la pathogenèse des AUD (Figure 14). L'IL-1 (IL-1 α et IL-1 β) participe au développement de la PR, du pemphigus, de l'ermatomyosite et de l'encéphalomyélite. L'IL-2 contribue également à la réponse auto-immune de la maladie ulcéreuse de l'intestin et au développement de l'encéphalomyélite, de la SEP, du LED et de la sclérose systémique. Un niveau élevé d'IL-6 dans le sérum a été trouvé dans la sclérodermie systémique. Diverses études ont rapporté que la TQ réduisait de manière significative le score d'arthrite auto-immune en diminuant l'IL-1 β dans des modèles animaux expérimentaux. Il a été constaté que chez les rats diabétiques néonataux gestationnels induits par la streptozotocine, les cytokines pro-inflammatoires IL-1 β et IL-6 sont fortement augmentées tandis que les niveaux d'IL-2 sont diminués. L'administration de TQ pendant la grossesse et la période d'allaitement augmente le niveau d'IL-2 et amélioré le DT1 auto-immun. En plus, la TQ supprime les cytokines pro-inflammatoires induites par les lipopolysaccharides, IL-5 et IL-13 en bloquant l'expression du facteur de transcription GATA dans la lignée cellulaire RBL-2H3. Dans une autre étude, la TQ protège contre l'inflammation pulmonaire induite par les allergènes (fluide broncho-alvéolaire) en réduisant l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13 [25].

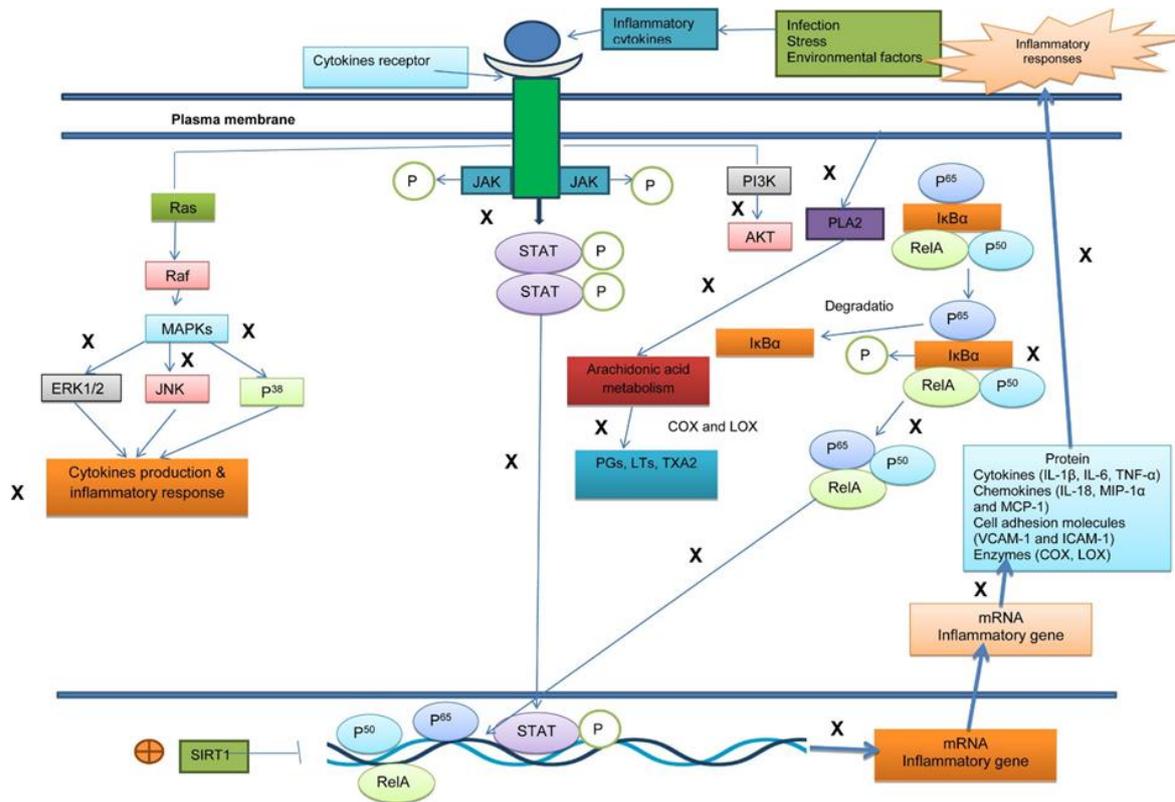


Figure 14 : Mécanisme principal probable d'action de la thymoquinone contre les maladies auto-immunes [25].

Les facteurs de l'MAI ont stimulé les cytokines inflammatoires à l'extérieur de la membrane plasmique qui ont activé la voie JAK/STAT. Les cytokines pro-inflammatoires et la réponse inflammatoire sont également générées par la voie des MAPK. Les PG, les LT et le TXA2 sont produits via le métabolisme de l'acide arachidonique. Les produits finaux des MAPK, JAK/STAT affectent l'ADN des cellules inflammatoires du noyau par traduction produit des protéines inflammatoires (Figure 15), notamment des cytokines, des chimiokines, des molécules d'adhésion cellulaire et des enzymes. Toutes ces protéines ont généré une réponse inflammatoire en dehors de la membrane plasmique de la cellule. La TQ inhibe les MAPK, JAK/STAT, le métabolisme des AA et les voies NF-κβ et stimule les cellules Treg et SIRT1. Par ces activités, TQ améliore MAI [25].

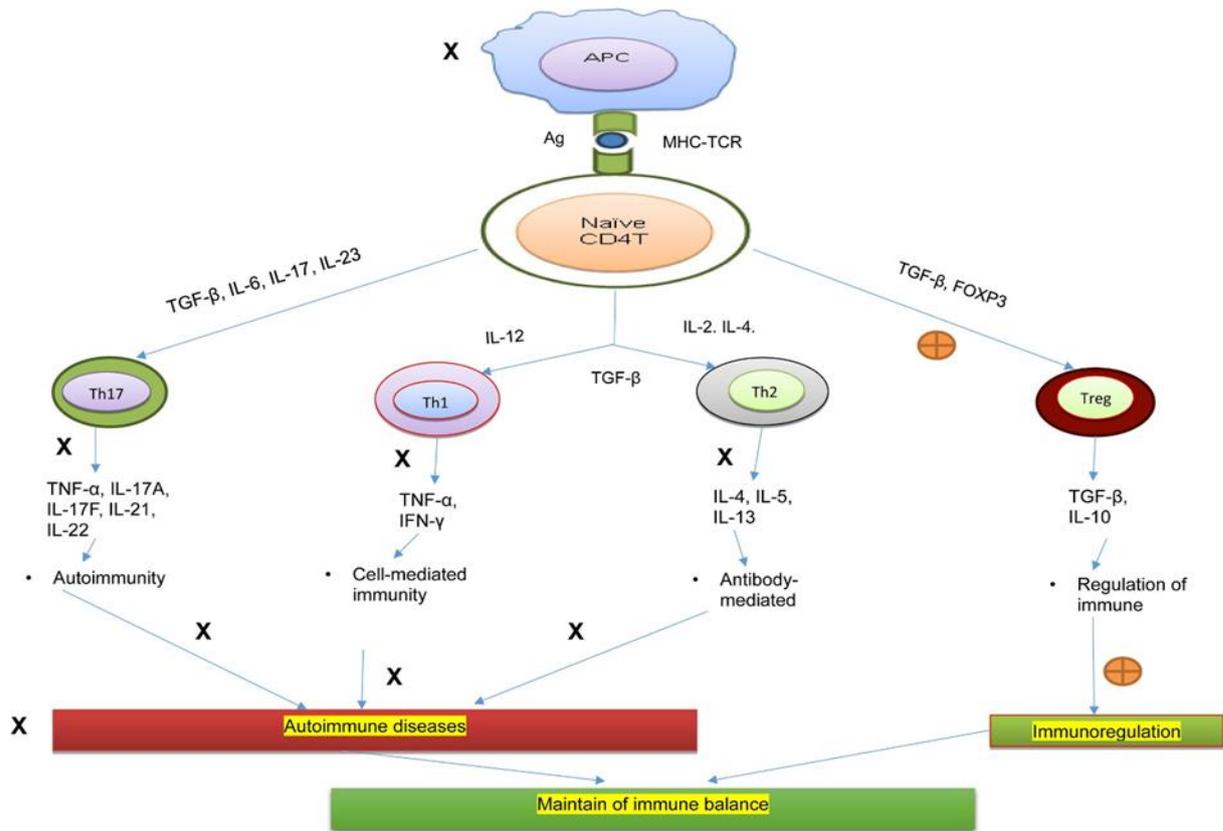


Figure 15 : Effet de la TQ sur la différenciation des lymphocytes T naïfs dans l'MAI [25].

L'interaction entre l'APC et les lymphocytes T naïfs a produit différents types de lymphocytes T auxiliaires qui ont produit des IL, du TNF et des Treg. Tous ces éléments maintiennent l'équilibre immunitaire [25].

1.2.8. Effet de la thymoquinone sur le facteur de nécrosant les tumeurs alpha (TNF- α)

Le TNF- α est une molécule de cytokine sécrétée par les macrophages activés, les cellules NK et les lymphocytes T, qui jouent un rôle crucial dans le développement des AUD, notamment le LED, la PR, le DT1, la maladie de Grave, l'IBD, la maladie de Crohn, la spondylarthrite ankylosante et la SEP. Un niveau élevé de TNF- α crée des symptômes délétères chez les patients AUD. Pour minimiser les effets délétères du TNF- α , des agents anti-TNF- α sont utilisés pour bloquer l'activité du TNF- α (Figure 15). Le traitement anti-TNF- α améliore les AUD en supprimant ou en détruisant les cellules T auto-réactives qui interfèrent finalement avec la pathogenèse des AUD, notamment la polyarthrite rhumatoïde, les MICI, le lupus et le diabète de type 1. Bien que la thérapie anti-TNF- α améliore les AUD, elle possède cependant certains effets secondaires qui aggravent l'état du patient. Pour surmonter ce problème, des composés phytochimiques actifs sont

recherchés en tant que thérapie alternative pour le traitement du TNF- α . TQ est un tel type de composé actif inhibant la libération induite par le LPS de TNF- α en inhibant la maturation de DC. Il a été montré que la TQ améliore le DT1 auto-immun et également le DT2 en réduisant la cytokine TNF- α dérivée des macrophages des AUD. Des études récentes ont démontré que la TQ améliore l'arthrite induite par le collagène chez les rats Wistar en réduisant le TNF- α avec d'autres cytokines pro-inflammatoires [25].

2. Les flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des composés phytochimiques qui peuvent réguler l'activité du système immunitaire intestinal. Chez les patients atteints d'une maladie intestinale inflammatoire chronique (MICI), il existe une surexpression et un déséquilibre des composants des réactions immunitaires inflammatoires qui sont activés de manière chronique. La suppression de l'inflammation peut être obtenue par des médicaments anti-inflammatoires qui sont utilisés en médecine clinique, mais ceux-ci peuvent provoquer des effets secondaires graves. Les flavonoïdes peuvent avoir des propriétés immunosuppressives naturelles et inhiber l'activation des cellules immunitaires et de ses effecteurs (chimiokines, TNF-, cytokines). Les composés phytochimiques tels que les flavonoïdes se lient au récepteur nucléaire Ah (hydrocarbure arylique) stimulant ainsi les activités enzymatiques protectrices [26].

2.1.Effets anti-inflammatoires intestinaux des flavonoïdes

2.1.1. Effets des flavonoïdes sur le métabolisme et la fonction des eicosanoïdes

Les eicosanoïdes dérivés du métabolisme de l'acide arachidonique, y compris les produits de la cyclooxygénase (COX) (prostaglandines) et de la lipoxygénase (LOX) (leucotriènes), semblent également jouer un rôle essentiel dans l'inflammation intestinale. En fait, il a été démontré que des niveaux accrus d'eicosanoïdes sont trouvés dans les zones tissulaires enflammées par rapport à la muqueuse normale dans l'IBD humaine. En fait, l'augmentation de l'expression des enzymes impliquées dans le métabolisme des eicosanoïdes a également été associée à la physiopathologie d'autres troubles inflammatoires. Il existe deux isoformes de COX : la COX-1 constitutive et la COX-2 inducible(Figure 16). La COX-1 a été considérée comme cruciale pour l'intégrité de la muqueuse car elle produit des prostaglandines cytoprotectrices et anti-inflammatoires telles que la PGE2. Au contraire, l'expression de COX-2 peut être induite par une variété de stimuli liés à la réponse inflammatoire. Cette isoforme est responsable d'une production accrue de prostaglandines impliquées dans les MICI. En conséquence, et théoriquement,

l'inhibition de l'expression et/ou de l'activité de la COX-2 serait également bénéfique dans la gestion de l'inflammation intestinale. Différentes études ont rapporté que l'activité anti-inflammatoire intestinale des flavonoïdes, tels que la rutine et Gallate D'épigallocatechine (l'EGCG), était associée à l'inhibition de l'expression colique de la COX-2. Différentes études ont rapporté que l'activité anti-inflammatoire intestinale des flavonoïdes, tels que la rutine et l'EGCG, était associée à l'inhibition de l'expression colique de la COX-2 [27].

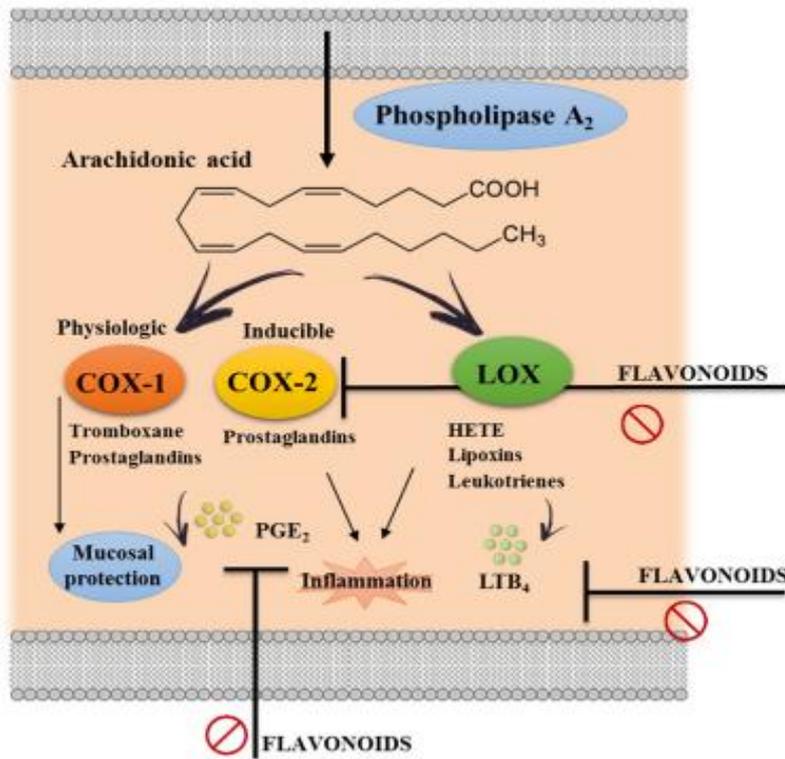


Figure 16 : Les voies de synthèse des eicosanoïdes [27].

L'acide arachidonique est un acide gras polyinsaturé qui est libéré des membranes cellulaires par la phospholipase cytoplasmique A2 (PLA2). L'acide arachidonique libre peut être métabolisé en eicosanoïdes par deux voies principales : la cyclooxygénase (COX) et la lipooxygénase (LOX). La voie COX-1 (forme constitutive) aboutit à la synthèse de prostaglandines et de thromboxanes, qui sont importants pour les fonctions physiologiques. La voie COX-2 (forme inductible) joue un rôle crucial dans la production et la libération des prostaglandines inflammatoires. De même, la voie LOX conduit à la synthèse de leucotriènes et d'acide hydroxy-eicosatétraénoïque (HETE) qui contribuent au processus inflammatoire. Différentes études ont associé l'effet anti-inflammatoire des flavonoïdes à une suppression de ces voies [27].

Il a été rapporté que le Céphalosporines Orales De 3 Génération (C3G) a des effets inhibiteurs sur la production de plusieurs médiateurs au cours de l'inflammation dans la lignée cellulaire HT29 de carcinome du côlon, par rapport au (5-ASA), un médicament anti-inflammatoire bien établi utilisé dans les MII. À cet égard, le traitement avec 25 mM de C3G, 500 mM de 5-ASA ou les deux, pendant une heure, avant la stimulation des cytokines (IL-1 α , TNF α et IFN α) (Figure 16), réduit significativement la production de PG2. Le C3G produit l'inhibition la plus forte (65 %) tandis que le 5-ASA produit une inhibition significativement plus faible (50 %). De plus, le C3G régule négativement l'expression de COX-2 plus efficacement que le 5-ASA, et la combinaison de C3G et de 5-ASA offre une meilleure protection que celle des composés individuels [27].

D'autre part, la production accrue de leucotriènes, principalement LTB₄, a également été signalée dans les MII. À cet égard, il a été proposé que les leucotriènes interviennent dans la réponse inflammatoire intestinale, en particulier par leurs effets chimiotactiques, induisant ainsi l'accumulation de cellules inflammatoires dans la zone d'inflammation. En conséquence, l'inhibition de l'activité de la lipoxigénase et la réduction de la production de LTB₄, ou le blocage de son récepteur, pourraient être proposées pour exercer des effets bénéfiques dans la colite expérimentale. Cependant, bien que différents flavonoïdes ayant des effets bénéfiques dans la colite expérimentale aient pu réduire la production colique de LTB₄, aucune relation directe entre les niveaux réduits de cet eicosanoïde dans le tissu colique et l'effet anti-inflammatoire ne peut être établie [27].

2.1.2. Propriétés immunomodulatrices des flavonoïdes

La plupart des études réalisées dans des modèles expérimentaux de colite ont proposé un déséquilibre du système immunitaire qui joue un rôle clé dans la pathogenèse des MII. La réponse immunitaire altérée est associée à une libération accrue de cytokines pro-inflammatoires, notamment IFN γ , TNF α , IL-6, IL-1 β , GM-CSF et IL-17A, des chimiokines telles que IL-8, MIP-2 et MCP-1, et des molécules d'adhésion, telles que ICAM-1. La capacité des flavonoïdes à réguler la réponse immunitaire altérée qui se produit durant l'inflammation intestinale a été rapportée dans différentes études *in vivo*. Par exemple, l'administration de flavonoïdes, tels que l'EGCG, la cardamonine, la chrysin, la glabridine, la quercitrine, la naringénine ou la rutine, dans le modèle Dextran Sulfate de Sodium (DSS) diminue significativement les niveaux accrus des différentes cytokines évaluées dans le côlon inflammatoire [27].

2.1.3. Effet sur la transduction du signal NF-κB

Le complexe protéique NF-κB (p65–p50) est lié et inhibé par les protéines IκB. Les cytokines pro-inflammatoires, les lipopolysaccharide (LPS), les facteurs de croissance et les récepteurs antigéniques activent un complexe Inhibitor Kappa Kinase (IKK) (IKKβ, IKKα et IKKγ) qui phosphoryle les protéines IκB (Figure 17). La phosphorylation de IκB conduit à son ubiquitination et à sa dégradation par le protéasome, libérant ainsi le facteur NF-κB. Les protéines NF-κB actives sont en outre activées par des modifications post-traductionnelles (phosphorylation, acétylation, glycosylation) et se déplacent vers le noyau où elles induisent l'expression des gènes cibles, influençant un large éventail de processus biologiques, notamment l'immunité innée et adaptative, l'inflammation, les réponses au stress, développement des cellules B et organogenèse lymphoïde. Les effets anti-inflammatoires de plusieurs flavonoïdes ont été liés à la suppression de la voie de transduction du signal NF-κB [27].

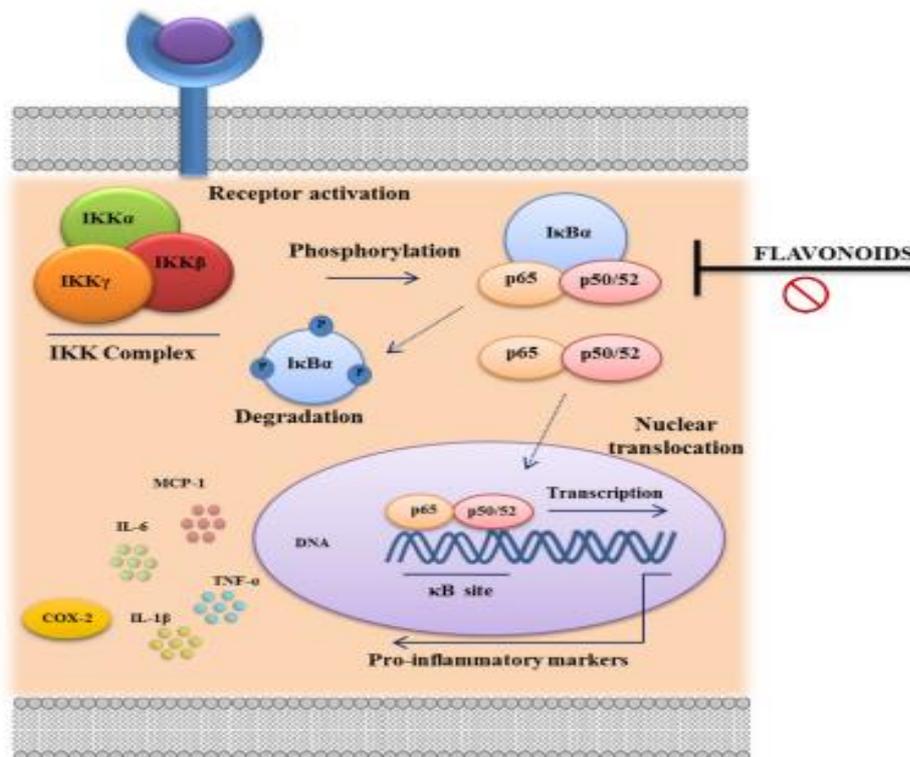


Figure 17 : La voie de transduction du signal NF-κB [27].

2.1.4. Effets sur la voie de la MAP kinase

Les cascades de protéines kinases activées par les mitogènes (MAPK) sont des voies de transduction du signal qui impliquent une chaîne de trois kinases s'activant mutuellement

en série (MAPKKK, MAPKK et MAPK). Le résultat de la phosphorylation de diverses isoformes de MAP kinase est l'activation des trois principales MAP kinases : ERK (extracellular signal-related kinase), p38 MAPK et JNK (c-Jun NH2-terminal kinase). La division cellulaire, la migration et la survie impliquent généralement la signalisation ERK. Le stress cellulaire active les voies p38 MAPK et JNK. La voie p38 MAPK assure la médiation de la transcription et de la motilité cellulaire. La signalisation JNK régule l'apoptose et l'inflammation. Les propriétés immuno modulatrices des flavonoïdes peuvent être liées à un effet inhibiteur direct sur les kinases elles-mêmes ou à la modulation des événements de transduction du signal en amont des voies MAP k concernées [28].

La voie de signalisation MAPK favorise également l'activation précoce immédiate des gènes et des facteurs de transcription des réponses cellulaires telles que la production de cytokines, l'apoptose et la migration. Une caractéristique générale des voies MAPK est la participation d'une cascade canonique de kinases à trois niveaux consistant en une MAPK, une MAPK kinase (MAPKK) et une MAPK kinase kinase (MAPKKK) (Figure 18). Différentes études *in vitro* ont associé l'effet anti-inflammatoire des flavonoïdes à une suppression de cette voie ; par exemple, l'EGCG peut supprimer la maturation des cellules dendritiques murines par l'inhibition de la kinase régulée par le signal extracellulaire, de la kinase p38 et de la kinase c-Jun NH2-terminal [27].

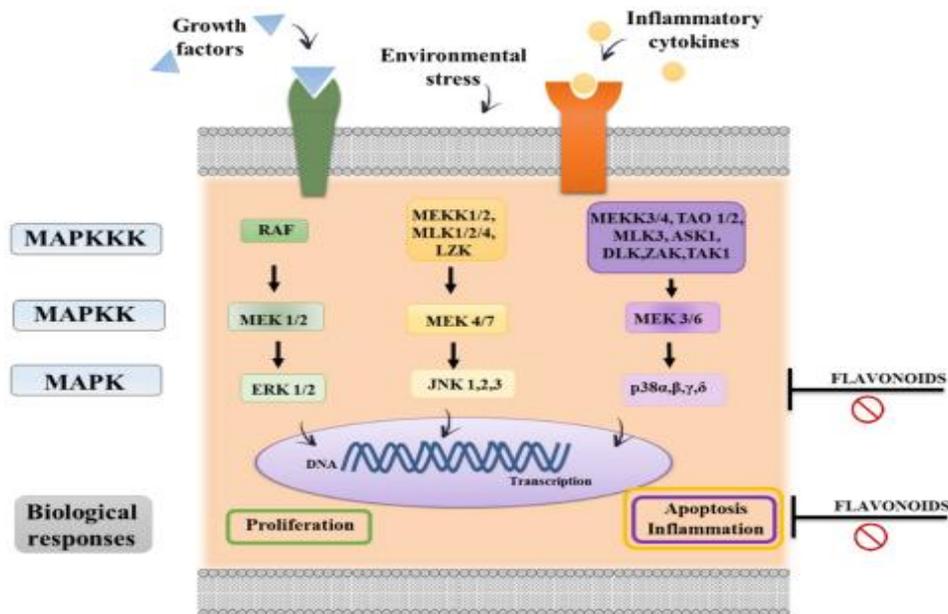


Figure 18 :Rôle de la voie de la MAP kinase dans l'inflammation [27].

2.1.5. Effet sur la voie JAK/STAT

La voie JAK/STAT transduit les signaux d'une large gamme de stimuli de cytokines extracellulaires vers le noyau afin d'orchestrer une réponse cellulaire appropriée par l'expression des gènes cibles. La liaison des cytokines à leurs récepteurs transmembranaires correspondants induit une dimérisation du récepteur de ses sous-unités et une association avec les tyrosine kinases JAK. Une fois activées, les protéines STAT se dissocient du récepteur, s'homo- ou s'hétérodimérisent et se transloquent rapidement du cytoplasme vers le noyau. Ainsi, la voie JAK/STAT fournit un mécanisme direct pour traduire un signal extracellulaire en une réponse transcriptionnelle (Figure 19). De nombreux flavonoïdes peuvent inhiber à la fois la signalisation JAK/STAT, le kaempférol et l'EGCG. L'analyse par Western blot chez les cellules HT29 suggère que le cyanure d'anthocyanine-3-glucoside réduit remarquablement les niveaux de STAT1 activé induit par les cytokines, dont l'expression et l'activation se sont avérées surexprimés chez les patients atteints de MII [27,28].

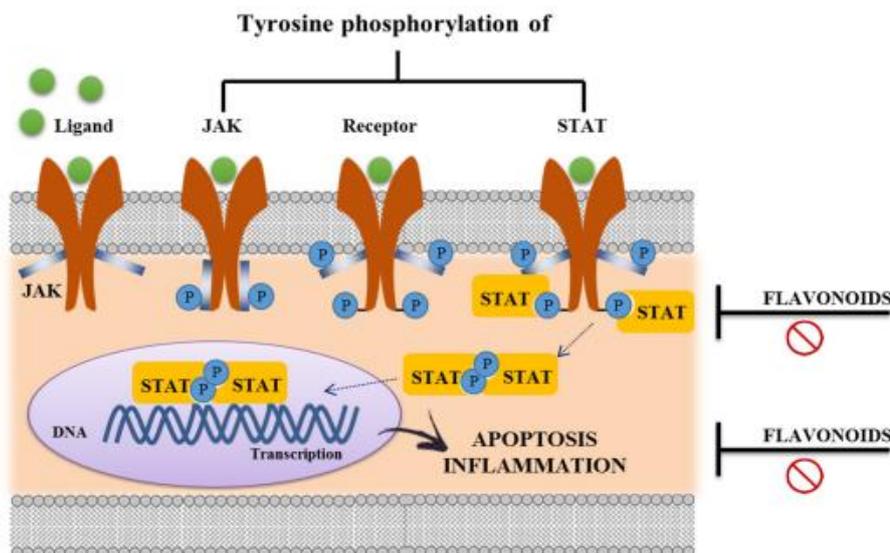


Figure 19:La voie de signalisation JAK-STAT [27].

Après liaison à leur ligand, les Janus Kinases (JAK) associées aux récepteurs deviennent activées et médient la phosphorylation de résidus de tyrosine de récepteurs spécifiques. Cela conduit au recrutement de STAT spécifiques (*Signal Transducers and Activators of Transcription*), qui sont ensuite également tyrosine-phosphorylés (Figure 19). Les STAT activés sont libérés du récepteur, ils se dimérisent et se transloquent vers le noyau pour se lier aux gènes cibles associés à la prolifération, la différenciation et la survie des cellules, y

compris les cellules immunitaires. L'inhibition de la voie de signalisation JAK-STAT par le traitement aux flavonoïdes conduit à une immun modulation [26, 27].

3. La curcumine

3.1. L'activité anti- inflammatoire de la curcumine

La curcumine est une molécule hautement pléiotrope capable d'interagir avec de nombreuses cibles moléculaires impliquées dans le processus inflammatoire. Elle module la réponse inflammatoire en diminuant l'activité des enzymes cyclooxygénase-2 (COX-2), lipoxygénase et la forme inductible de l'oxyde nitrique synthase (iNOS); inhibe la production des cytokines inflammatoires comme le facteur nécrosant les tumeurs alpha (TNF- α), interleukine (IL) -1, -2, -6, -8 et -12, et protéine chimiotactique des monocytes (MCP). L'inhibition de la COX-2 et de l'iNOS est probablement obtenue via la suppression par la curcumine de l'activation du facteur nucléaire kappa B (NF-KB). Le NF-KB est un facteur de transcription eucaryote omniprésent impliqué dans la régulation de l'inflammation et la prolifération cellulaire. On pense que la curcumine supprime l'activation de NF-KB et l'expression des gènes pro-inflammatoires en bloquant la phosphorylation du facteur inhibiteur I-kappa B kinase (IKB). La suppression de l'activation de NF-KB régule ensuite la diminution de l'expression de COX-2 et d'iNOS, le processus inflammatoire et la tumorigenèse [28].

Tableau 3 : Cibles moléculaires de la curcumine et effets relatifs et maladies impliqués [29, 30]

Cibles de la curcumine	Effets de la curcumine	Maladies concernées	Références
Inhibition du facteur de transcription Nf- κ B	Activité anti inflammatoire Activité antioxydante	Maladies inflammatoires chroniques	[29]
Inhibition des niveaux d'ARNm de COX2 et iNOS	Activité anti-inflammatoire	Maladies inflammatoires chroniques	[29]
Inhibition de l'IFN γ et du TNF α	Activité anti-inflammatoire	Maladies inflammatoires chroniques	[30]
Déplacement régulateur de Th1/Th2	Activité anti-inflammatoire	Maladies inflammatoires chroniques	[30]

L'inhibition par la curcumine des cytokines inflammatoires est obtenue grâce à un certain nombre de mécanismes. Des études *in vitro* indiquent que la curcumine régule l'activation de certains facteurs de transcription tels que l'activation de la protéine-1 (AP-1) et NF-KB dans les monocytes stimulés et les macrophages alvéolaires, bloquant ainsi l'expression des gènes des cytokines. La diminution de l'expression des protéines de signalisation intercellulaires, telles que la protéine kinase C, peut être un autre moyen par lequel la curcumine inhibe la production de cytokines [28].

3.2. Curcumine et maladie inflammatoire de l'intestin (MII)

La curcumine a été suggérée comme remède contre les MICI car elle possède des propriétés antioxydantes, anticancéreuses, neuroprotectrices et principalement anti-inflammatoires bénéfiques. Il est considéré comme sûr, non toxique et médie les effets anti-inflammatoires par la diminution de l'expression des facteurs de transcription inflammatoires, des protéines kinases, des cytokines et des enzymes qui favorisent l'inflammation.

La curcumine peut interagir avec de nombreuses cibles cellulaires qui peuvent inclure des effets inhibiteurs sur la cyclooxygénase-1 (COX-1, COX-2), le TNF- α , l'IFN- γ , la forme inducible de l'oxyde nitrique synthase (iNOS) et le NF- κ B. Cette molécule est un facteur crucial dans la régulation positive des cytokines dans les maladies inflammatoires, ce qui suggère que la curcumine pourrait être un nouvel agent thérapeutique pour les patients atteints de MICI une fois qu'elle réduirait significativement les rechutes cliniques chez les patients atteints de MICI quiescentes [31].

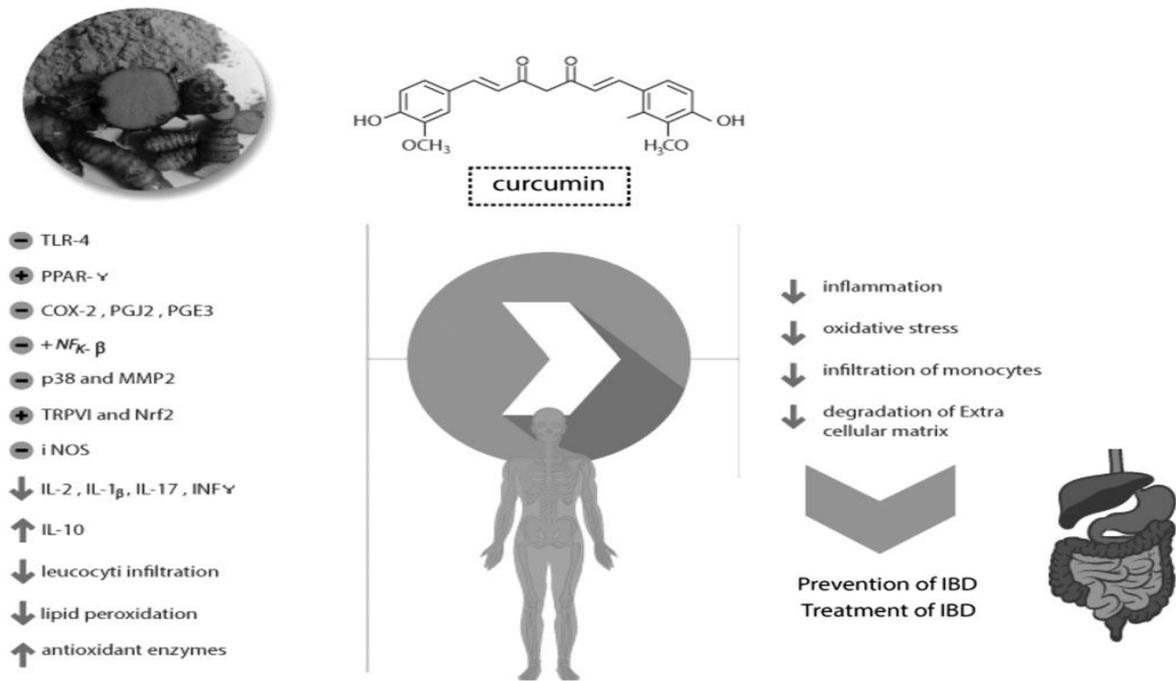


Figure 20: Effets de la curcumine dans la réduction des processus inflammatoires intestinaux [31].

L'activation altérée de NF-kB entraîne des lésions muqueuses dans les MII. En outre, des niveaux accrus de TNF- α régulent la production de NF-kB, entraînant une boucle de rétroaction de l'inflammation. Pour ces raisons, l'inhibition de NF-kB par la curcumine est cruciale pour réduire l'inflammation dans les maladies inflammatoires de l'intestin (MII) [31].

3.3.Mécanismes moléculaires de l'action de la curcumine

3.3.1. Effets de la curcumine sur le facteur nucléaire kappa B (NF-kB)

De nombreuses études ont montré que l'activité inhibitrice de NF-kB est étudiée comme cible principale pour l'intervention sur les MII. L'action de la curcumine contre les MII pour inhiber l'activation de NF-kB est montrée. La curcumine entrave l'expression de NF-kB en modulant la voie NF-kB/IkB. La phosphorylation de l'IkB au niveau des sérines 32 et 36 est nécessaire à sa dégradation et à l'activation ultérieure de NF-kB. La curcumine empêche la dégradation de l'IkB, obstruant ainsi l'activation de NF-kB et perturbe la signalisation en amont de la kinase induisant NF-kB et de la kinase IkB. Il a été démontré que le niveau de NF-kB p65 était plus élevé dans les biopsies du côlon des patients. La

sévérité de l'inflammation intestinale et la quantité de NF- κ B p65 ont été associées aux échantillons de tissus [32].

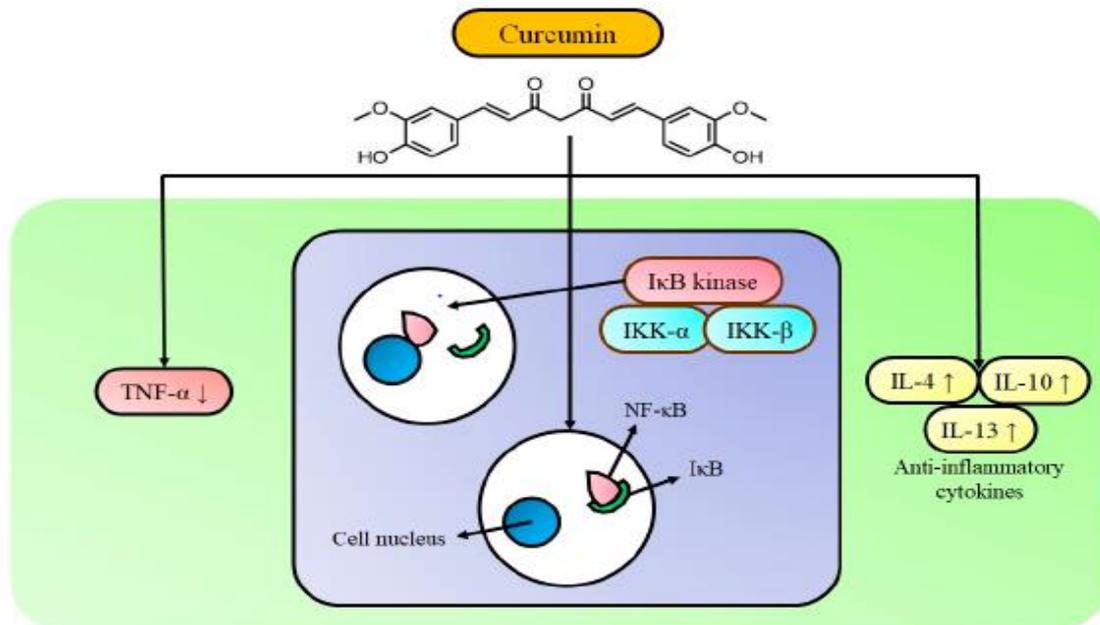


Figure 21 : Activité de la curcumine contre les MICI : inhibition de l'activation du NF- κ B [32].

3.3.2. Effets de la curcumine sur le facteur de nécrosant les tumeurs (TNF- α)

Le traitement à la curcumine supprime efficacement le niveau de TNF α , une cytokine majeure impliquée dans la cascade inflammatoire des MICI et réduit également le stress oxydatif induit par le TNF α . Il agit également comme inhibiteur de la signalisation IFN γ dans les cellules épithéliales du côlon avec un mécanisme d'action biphasique, un phénomène qui pourrait expliquer en partie les effets bénéfiques de la curcumine dans les MII humaines [29].

3.3.3. Effets de la curcumine sur la cyclooxygénase 2 (COX-2)

La COX-2, une enzyme inflammatoire induite par la signalisation NF- κ B et AP-1, est un médiateur important de la synthèse des prostaglandines. Les taux de COX-2 sont connus pour être régulés à la hausse dans le contexte des maladies inflammatoires de l'intestin[30]. Il a été démontré que la curcumine supprime l'inflammation en entravant sélectivement les récepteurs COX-2. Ses activités anti-inflammatoires sont souvent corrélées à une diminution de l'activité Th1, contribuant à la suppression de l'iNOS et de la peroxydation lipidique et éventuellement à la diminution des lésions tissulaires [29]. La

curcumine inhibe directement et indirectement la COX-2 de plusieurs manières. Elle régule à la baisse l'expression de la COX-2, très probablement requise pour l'activation de la COX-2 par la régulation à la baisse de NF- κ B [31].

3.3.4. Effets de la curcumine sur la voie de signalisation JAK/STAT

La voie de signalisation JAK/STAT est l'une des voies les plus importantes qui régulent l'inflammation dans les cellules immunitaires en transduisant le signal des récepteurs de cytokines de types 1 et 2 en réponse à diverses cytokines pro-inflammatoires. L'action inhibitrice de la curcumine sur la voie de signalisation JAK/STAT a montré que la curcumine supprime la phosphorylation de JAK1, JAK2 et leurs molécules en aval telles que STAT1 et STAT3 dans la voie IFN- γ . Une autre étude *in vitro* évaluant les mécanismes sous-jacents à la signalisation JAK/STAT régulée par la curcumine a montré que la curcumine inhibe puissamment l'expression de IL-6, TNF- α et COX-2 induits par le LPS dans la lignée cellulaire de macrophages via son effet modulateur sur le suppresseur de la signalisation des cytokines (SOCS)1 et SOCS3. Les protéines SOCS régulent négativement la sur activation de la signalisation JAK/STAT dans les réponses aux cytokines inflammatoires par interaction avec les JAK et les STAT [33].

3.3.5. Effets sur la voie des protéines kinases activée par un mitogène (MAPKs)

Les MAPK sont un groupe de protéines kinases à sérine-thréonine qui contribuent à l'induction, à la prolifération, à la différenciation cellulaire et aux réponses inflammatoires des gènes. Il existe trois principaux groupes de MAPK qui comprennent la kinase activée par le récepteur extracellulaire (ERK), p38 et c-Jun. Les MAPK jouent un rôle majeur dans la production de cytokines pro-inflammatoires et peuvent être considérées comme des cibles pour le traitement des maladies inflammatoires de la kinase N-terminale (JNK). Ils jouent un rôle majeur dans la production de pro-inflammatoires cytokines et peuvent être considérées comme des cibles précieuses pour le traitement des maladies inflammatoires. La curcumine module également la signalisation MAPK voie et réduit l'inflammation. La curcumine a la capacité pour atténuer la colite expérimentale par une réduction de p38 Activation MAPK. Que les protéines kinases jouent un rôle important dans un large éventail de processus physiologiques [33].

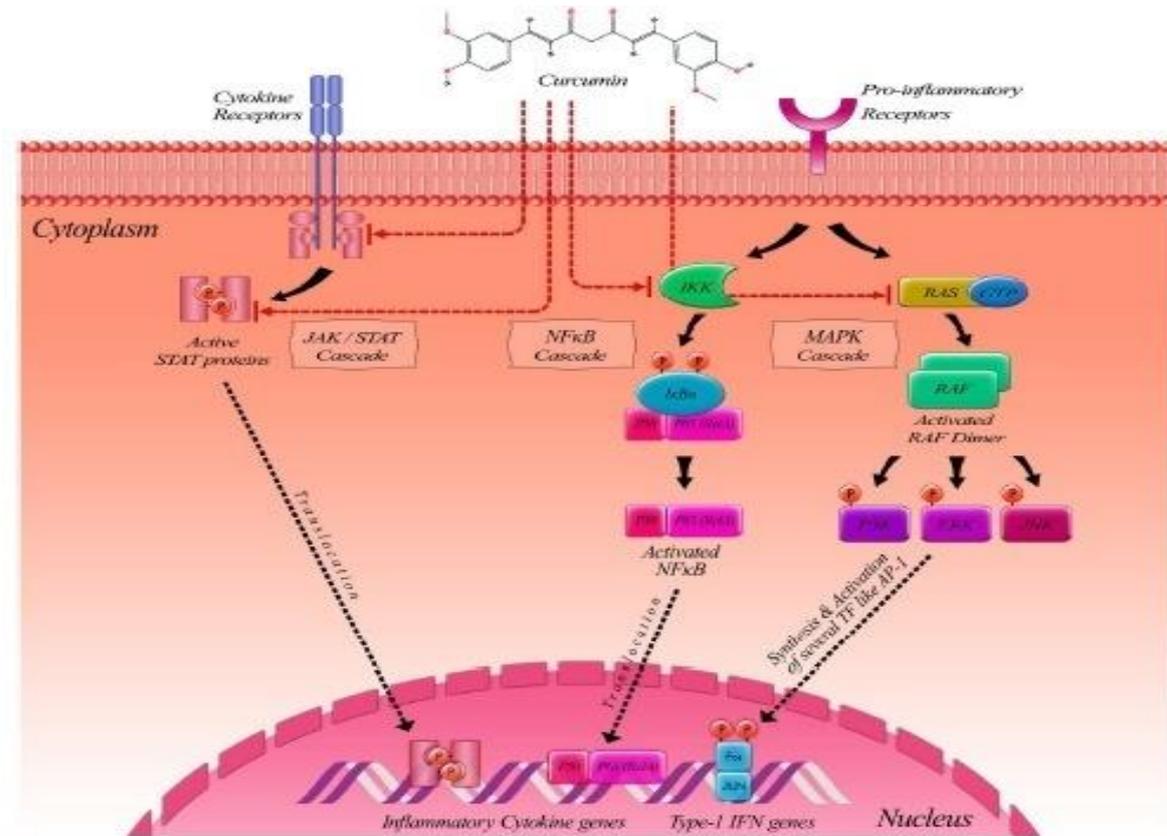


Figure 22: Les effets modulateurs de la curcumine sur NF-κB, Voie JAK/STAT et MAPK [33]

La curcumine supprime l'activation et la phosphorylation des protéines JAK et STAT. De plus, la curcumine via ses interactions directes avec NF-κB et IκB supprime l'activation de NF-κB. Enfin, la curcumine inhibe la voie de signalisation MAPK via son interaction avec trois membres principaux de cette voie, notamment JNK, p38 et ERK. En raison des fonctions modulatrices de la curcumine (Figure 22), le processus pro-inflammatoire, y compris l'infiltration des leucocytes dans le site de l'inflammation, l'activation, la maturation, ainsi que la production de médiateurs pro-inflammatoires par les cellules immunitaires innées, a été fortement inhibé. D'autre part, la curcumine supprime les réponses immunitaires acquises par ses effets inhibiteurs sur l'activation, la différenciation et la production de cytokines des cellules T [33].

3.3.6. Effets sur l'activation de la voie TLR4

L'activation de TLR4 déclenche une réponse immunitaire innée et une inflammation des cellules immunitaires, à la fois dans le Neuroendocrine Carcinoma NEC et les MII. Il a été démontré que les traitements abrogeant la transduction du signal dépendant de TLR4 conduisent à une amélioration de la maladie inflammatoire intestinale. Il a été démontré que

la curcumine inhibe les mécanismes de signalisation dépendants et indépendants de MyD88. Elle peut se lier à la protéine de différenciation myéloïde 2 (MD-2), une protéine liée au domaine extracellulaire TLR4, supprimant ainsi l'immunité innée au LPS. De plus, si cette inhibition initiale ne se produit pas, la curcumine peut inhiber la signalisation TLR4 à un certain nombre d'étapes en aval, ainsi que par le biais de blocages des cytokines immuno-modulatrices et associées à la signalisation. En aval de TLR4, la signalisation se poursuit via NF- κ B ou AP-1, qui sont tous deux régulés positivement et critiques pour les maladies inflammatoires intestinales [34].

3.3.7. Effet sur la production de cytokines

La régulation de la production de cytokines et de chimiokines par la curcumine a été abordée dans un certain nombre de travaux scientifiques. Chan a montré pour la première fois l'inhibition de la production de *TumorNecrosis Factor* (TNF- α) induite par le LPS par la curcumine à faible concentration chez la lignée cellulaire monocyttaire humaine Mono Mac 6. La curcumine inhibe également l'activité biologique du TNF- α , mais à une concentration plus élevée. Il a été suggéré que l'inhibition de la production d'IL-12 par les macrophages murins stimulés par le LPS ou *Listeria monocytogènes*. Les macrophages traités avec la curcumine réduisaient la capacité des cellules T CD4+ amorcées par l'antigène à produire de l'IFN- γ mais augmentaient la production d'IL-4. De plus, les macrophages de souris traitées avec de la curcumine étaient également déficients pour l'induction d'IL-12 et leur capacité à stimuler la production d'IFN- γ par les lymphocytes T CD4+ [34, 35].

Dans une autre étude de Kim *et al*, il a été démontré que la curcumine inhibe l'IL-1, l'IL-6 et le TNF- γ pro-inflammatoires par les DC dérivées de la moelle osseuse stimulées par le LPS. La suppression des MAPK et la translocation du NF- κ B par la curcumine était responsable de l'altération de la production de cytokines [35].

Conclusion

Depuis l'antiquité l'homme s'est appuyé sur la nature pour le traitement des maladies qui sont propagées à l'humanité, en particulier les maladies inflammatoires du tube digestif en raison de leur importance dans la vie de l'individu. De nombreux produits de phytothérapie sont mis sur le marché, et sous différentes galéniques : comprimés, gélules (formes solides), fluides sous forme d'ampoules ou en flacon, etc...

L'une des méthodes de traitement les plus fréquentes qu'il est adoptées est la phytothérapie qui est un objet de recherche préféré par les scientifiques car de ses effets secondaires bénins et de faible risque. C'est pourquoi nous avons prouvé par les données bibliographiques de ce travail les propriétés thérapeutiques anti inflammation intestinale de certaines plantes : *Nigella sativa*, la *Curcuma*, et la *Réglisse*. Ces plantes contiennent des molécules bioactives comme la thymoquinone, la curcumine et les flavonoïdes qui ciblent les voies de signalisation de l'inflammation intestinale comme voie *JAK/STAT*, et *MAPK* ..., ce qui inhibe les médiateurs chimiques de l'inflammation.

Un produit à base de plante, doit, pour avoir une efficacité optimale, restituer toute la complexité moléculaire du végétal qui est à l'origine de son activité thérapeutique. Une attention particulière doit donc être portée au procédé utilisé pour l'extraction des composés. D'ailleurs, l'utilisation des plantes médicinales, dans la globalité des études a révélé un effet positif, mais le danger de l'utilisation au hasard de la phytothérapie pose un véritable problème de santé.

Résumé :

L'inflammation peut toucher plusieurs organes de système digestif et provoquer des maladies telle que les MICI, qui sont devenues un véritable problème de santé publique. C'est dans cet contexte que notre travail vise à expliquer l'intérêt de l'utilisation des plantes médicinales comme un traitement alternatif.

L'utilisation des médicaments d'origine végétale est de plus en plus utilisée en médecine traditionnelle . Dans cette étude bibliographique, nous avons choisi trois plantes les plus utilisées : la Réglisse, *Négella sativa* et le curcuma en raison de leurs propriétés thérapeutiques bénéfiques et leurs perspectives prometteuses.

Ces plantes comportent plusieurs molécules bioactifs telles que la thémouquinone, les flavanoides et la curcumine qui jouent un rôle primordial pour la lutte contre l'inflammation intestinale via plusieurs mécanismes d'inhibitions des voies de signalisation (JAK/STAT, MAPK, NF-Kb, TNF- α , ...). Par ailleurs, la phytothérapie n'est pas une thérapeutique anodine et dénuée de risque, donc il convient de mener des investigations intenses pour enrichir la production de médicaments à base de plantes.

Mots clés

Inflammation, Réglisse, *Négellasativa*, *Curcuma*, Molécules bioactifs, Phytothérapie

Abstract

Inflammation can affect several organs of the digestive system and causes diseases such as IBD, which have become a real public health problem. It is in this context that our bibliographic work aims to explain the interest of using medicinal plants as an alternative treatment.

The use of medicinal plants is increasingly in traditional medicine. In this literature review, we selected three most commonly used plants: Licorice, *Negella sativa* and Turmeric because of their beneficial therapeutic properties and promising prospects.

These plants contain several bioactive molecules such as the naphthoquinone, flavanoids and curcumin that play a key role in the fight against intestinal inflammation via several mechanisms of inhibition of signaling pathways (JAK/STAT, MAPK, NF- κ B, TNF- α ,...). Moreover, phytotherapy is not a harmless and risk-free therapy, so it is necessary to carry out intense investigations to enrich the production of herbal medicines.

Key words

Inflammation, Licorice, *Negella sativa*, *Turmeric*, Bioactive molecules, Herbal medicine.

الملخص

يمكن أن يؤثر الالتهاب على العديد من أعضاء الجهاز الهضمي ويسبب أمراضًا مثل مرض التهاب الأمعاء ، والتي أصبحت تمثل مشكل حقيقي للصحة العمومية المرجعية . في هذا السياق ، يهدف عملنا إلى شرح الفائدة من استخدام النباتات الطبية كعلاج بديل.

يتزايد استخدام الأدوية العشبية في الطب التقليدي. في هذه الدراسة البيوغرافية، اخترنا ثلاثة نباتات الأكثر استخدامًا: عرق السوس، الحبة السوداء، والكرم لما لها من خصائص علاجية مفيدة وأفاقها الواعدة. تحتوي هذه النباتات على العديد من الجزيئات النشطة بيولوجيًا مثل الثيموكينون والفلافونويد والكرمين والتي تلعب دورًا رئيسيًا في مكافحة التهاب الأمعاء عبر عدة آليات لتنشيط مسارات الإشارات ($TNF-\alpha$ ، $NF-Kb$ ، $MAPK$ ، $JAK / STAT$) ... علاوة على ذلك، فإن العلاج بالنباتات لا يخلو من الأضرار والمخاطر، لذلك يجب إجراء أبحاث مكثفة لإثراء إنتاج الأدوية العشبية.

الكلمات المفتاحية

الالتهاب، عرق السوس، الحبة السوداء، كرم، جزيئات نشطة بيولوجيا، طب عشبي.

Références

1. AL-SNAFI, Ali Esmail., Glycyrrhiza glabra: A phytochemical and pharmacological review. IOSR Journal of Pharmacy 2018, 8(6), 1-17.
2. RACINE, Antoine. Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, facteurs d'environnement et expositions médicamenteuses: étude épidémiologique. Université Paris Saclay (COmUE). 2015, pp 116–122.
3. BOUMALA, Mériem, FERHOUNE, Fatima, et CHERBAL, A. Encadreur. Etude des mécanismes anti-inflammatoires de certaines plantes médicinales utilisées dans la région de Jijel pour le traitement de l'inflammation. Université de Jijel , 2012, pp 95–111.
5. KÖKTEN, Tunay, HANSMANNEL, Franck, MELHEM, Hasan, et al, Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI). Hegel 2016,(2) ,119-129.
6. CHAHINEZ, G. and B. HADDA, Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin: physiopathologie, traitement, épidémiologie et facteurs de risque, 2020.
7. Benhaïem-Henry, K., Prise en charge de l'inflammation du côlon pour une stratégie thérapeutique innovante de la maladie de Crohn: formulation et développement de systèmes micro-et nanoparticulaires et squalénisation d'antioxydants extraits de végétaux, 2017, Aix-Marseille.
8. Falcone, M, Maladies inflammatoires chroniques des intestins, proposition d'outils d'aide à la dispensation, 2020.
9. Strober, W., I. Fuss, and P. Mannon, The fundamental basis of inflammatory bowel disease. The Journal of clinical investigation, 2007. 117(3), 514-521.
10. Sanogo, R., Le rôle des plantes médicinales en médecine traditionnelle. Développement, Environnement et Santé. 10e école d'été de l'IEPF et du SIFEE du 06 au 10 juin, 2006; 53p, 2016.
11. Hajjaj, G., Screening phytochimique, étude toxicologique et valorisation pharmacologique de matricaria chamomilla l. et de l'ormenis mixta l.(asteraceae). 2017.
12. LEROY, Violette, EXPLORATION DES POTENTIALITES THERAPEUTIQUES DE LA PHYTOPHARMACOPEE TRADITIONNELLE ALGERIENNE: ETUDE DE QUELQUES PLANTES A ACTIVITE CICATRISANTE.
13. TOPARSLAN, Cihan. À propos de Nigella sativa L. FACULTE DE PHARMACIE. 2012, pp14.
14. ABED, Nousseiba, Effets de Nigella sativa L. dans la maladie cœliaque de l'adulte et potentiel protéolytique de la protéase des graines de Nigelle sur la gliadine. 2016.
15. CHEKATT, Mohamed Aziz. Phytochimie et propriétés pharmacologiques de la plante de Nigella sativa et les perspectives thérapeutiques de son miel, Université de Lorraine. 2020.
16. Orsi Llinares, F. La nigelle, une épice d'intérêt médicinal, thèse doctorat en pharmacie, faculté de pharmacie de Grenoble, 2005, pp97.
17. Bouriquat, M. La réglisse: principales propriétés et utilisations, 2020, pp 51.

18. Leroy, R. La curcumine: provenance et potentiels thérapeutiques. 2019, pp 78.
19. Jourdan, J.-P., Curcuma et curcumine, de l'histoire aux intérêts thérapeutiques, 2015, pp12.
20. Heymonet, C. Les plantes à visée anti-inflammatoire utilisées en phytothérapie, 2013, Université de Lorraine.
21. Hassan, F. La curcumine en tant que modulateur épigénétique alternatif: mécanisme d'action et effets potentiels.
22. LONCHAMPT, Emeline. Curcuma domestica V.(Zingibéracées), 2002.
23. HOSSEN, Muhammad Jahangir, YANG, Woo Seok, KIM, Daewon, et al. Thymoquinone: An IRAK1 inhibitor with in vivo and in vitro anti-inflammatory activities. Scientific reports, 2017. 7(1), 1-12.
24. VENKATARAMAN, Balaji, ALMARZOOQI, Saeeda, RAJ, Vishnu, et al. Thymoquinone, a Dietary Bioactive Compound, Exerts Anti-Inflammatory Effects in Colitis by Stimulating Expression of the Colonic Epithelial PPAR- γ Transcription Factor. Nutrients, 2021. 13(4). 13-43.
25. ALI, Md Yousuf, AKTER, Zakia, MEI, Zhiqiang, et al. Thymoquinone in autoimmune diseases: therapeutic potential and molecular mechanisms. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2021. 134. 111-157.
26. HOENSCH, Harald Peter et WEIGMANN, Benno. Weigmann, Regulation of the intestinal immune system by flavonoids and its utility in chronic inflammatory bowel disease. World Journal of Gastroenterology, 2018. 24(8). 877.
27. VEZZA, Teresa, RODRÍGUEZ-NOGALES, Alba, ALGIERI, Francesca, et al. Flavonoids in inflammatory bowel disease: a review. Nutrients, 2016. 8(4). 211.
28. JURENKA, Julie S. Anti-inflammatory properties of curcumin, a major constituent of Curcuma longa: a review of preclinical and clinical research. Alternative medicine review, 2009. 14(2).
29. VECCHI BRUMATTI, Liza, MARCUZZI, Annalisa, TRICARICO, Paola Maura, et al. Curcumin and inflammatory bowel disease: potential and limits of innovative treatments. Molecules, 2014. 19(12). 21127-21153.
30. SREEDHAR, Remya, ARUMUGAM, Somasundaram, THANDAVARAYAN, Rajarajan A., et al. Curcumin as a therapeutic agent in the chemoprevention of inflammatory bowel disease. Drug discovery today, 2016. 21(5). 843-849.
31. MAZIEIRO, Rafaela, FRIZON, Renata Reis, BARBALHO, Sandra Maria, et al. Is curcumin a possibility to treat inflammatory bowel diseases? Journal of Medicinal Food, 2018. 21(11). 1077-1085.
32. KARTHIKEYAN, Adhimoolam, YOUNG, Kim Na, MONIRUZZAMAN, Mohammad, et al. Curcumin and Its Modified Formulations on Inflammatory Bowel Disease (IBD): The Story So Far and Future Outlook. Pharmaceutics, 2021. 13(4). 484.
33. KAHKHAIE, Kolsoum Rezaie, MIRHOSSEINI, Ali, ALIABADI, Ali, et al. Curcumin: a modulator of inflammatory signaling pathways in the immune system. Inflammopharmacology, 2019. 27(5). 885-900.

34. BURGE, Kathryn, GUNASEKARAN, Aarthi, ECKERT, Jeffrey, *et al.* Curcumin and intestinal inflammatory diseases: molecular mechanisms of protection. *International journal of molecular sciences*, 2019. 20(8). 1912.
35. GAUTAM, Subhash C, GAO, Xiaohua, et DULCHAVSKY, Scott. Dulchavsky, Immunomodulation by curcumin. *The Molecular Targets and Therapeutic Uses of Curcumin in Health and Disease*, 2007. 321-341.