

REPUBLIQUES ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUES



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 fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de

Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité/Option : Biochimie Appliquée

Thème

**Les effets protecteurs des plantes médicinales contre
les maladies inflammatoires de l'intestin**

Présenté par

M^{elle} BELHOUCHE Rayane

M^{me} BOUHADICHE Imane

Devant les membres de jury:

Président : Dr. MERABET Rym

MAA

Université de Guelma.

Examineur : Pr. GRARA Nedjoud

Professeur

Université de Guelma.

Encadrant : Dr. OUMEDDOUR Abdelkader

MCA

Université de Guelma.

JUIN 2024



Remerciement

Tout d'abord, nous tenons à remercier Allah, le tout puissant pour de nous avoir donné la force et la volonté et nous a permis d'accomplir ce modeste travail.

Merci de nous avoir éclairé le chemin de la réussite.

Notre vive gratitude et notre sincère remerciement

*Vont à **Dr. OUMEDDOUR A.ALKADER**, (MCA) au département de Biologie, Nous avons l'honneur d'être parmi vos étudiants et de bénéficier de votre riche enseignement. Vos qualités pédagogiques et humaines sont pour nous un modèle. Votre gentillesse, et votre disponibilité permanente ont toujours suscité notre admiration. Votre compétence, votre encadrement ont toujours suscité nos profonds respects.*

Nous tenons à remercier tous les membres du jury

Président du Jury : Dr. Merabet Rym.

Examinatrice : Dr. Grara Nedjoud.

Vous nous faites un grand honneur en acceptant de juger ce travail.

Nous exprimons notre gratitude au personnel professionnel et administratif du Département de biologie pour ses contributions dévouées à l'amélioration de la croissance académique et personnelle des étudiants dans le domaine de l'enseignement supérieur.

Enfin, Nous tenons à remercier chaleureusement, tous nos proches et tous ceux qui sont, de près ou de loin, nous ont apporté leurs sollicitudes pour réalisation ce Travail.



DEDICACE

Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers

A mon très cher père

رحمه الله واسكنه فسيح جناته

Ma source d'amour et de puissance

*Qui m'a toujours poussé et motivé dans mes études et dans tous les pas
De ma vie.*

La vie est difficile sans toi mais,

Vous avez été et continuerez d'être mon soutien et mon espoir dans la vie.

A ma très chère mère

Ma source d'amour et d'affection

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération
pour les sacrifices que vous avez consenti
Pour mon instruction et mon bien être.*

A mon cher mari

Pour tout le soutien et le courage que tu me donne pour continuer mes études

Pour ta patience et ton grand cœur

Ma vie n'aurait pas été aussi belle sans ta présence et ton amour.

A mes frères et ma sœur

En témoignage de la fraternité, vous m'avez toujours soutenu et encouragé

Vous êtes ma source d'inspiration et de bonheur.

IMANE

DEDICACE

À mon père Nacer A l'ombre de votre absence, chaque succès est teinté de tristesse, car tu n'es pas là pour le partager. Mais aujourd'hui, plus que jamais, je sens ta présence à mes côtés. Ce projet qui marque la fin de mes études est un hommage à toi, mon guide silencieux, dont l'amour et la force continuent de m'inspirer chaque jour. Tu m'as appris à affronter le monde avec courage et à ne jamais renoncer, des leçons que j'applique à chaque battement de cœur. Je dédie ce triomphe à votre mémoire éternelle, avec l'espoir que, d'où tu es, tu puisses ressentir toute la fierté et l'amour que je garde pour toi

MA MÈRE « wided ». Pour ton amour, tes prières et pour tous les sacrifices inconditionnels que tu as fait pour nous surtout après la mort de mon père, Je n'en serais pas là sans ton soutien constant, Quoi que je dise, je ne saurai te remercier comme il se doit. Ton affection me couvre, ta bienveillance me guide et ta présence à mes côtés a toujours été ma source de force pour affronter les différents obstacles. Tu as fait plus qu'une mère puisse faire pour que ses enfants suivent le bon chemin dans leur vie et leurs études. Tu as été toujours une mère idéale.

A mes frère Ridha et Abedelrahim ainsi qu'à mes sœurs adorées Norhen et Djouria qui sont aussi mes meilleures amies, merci pour votre soutien constant, votre humour contagieux et votre présence réconfortante. Vous êtes ma source de joie et de bonheur, et je suis fière de vous avoir dans ma vie.

À mes très chères amies wissal, Amani, Rahma, , Amel, Rayane, Ghada, Zina, Ikram, Zayneb, Hana, Maissa, Achwac, Meriem, qui ont été mes piliers dans les moments difficiles et mes partenaires de fête dans les moments de joie, merci pour votre amitié sincère, votre soutien sans faille et votre amour inconditionnel.

RAYANE

TABLE DES MATIERES

Remerciement

Dédicace

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Résumé

INTRODUCTION

CHAPITRE I LES MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN

1 ANATOMIE GENERALE DE L'INTESTIN	5
2 LES MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN.....	6
2.1 LA MALADIE DE CROHN (MC)	7
2.1.1 Physiopathologie de la maladie de Crohn (MC)	8
2.2 RECTO-COLITE HEMORRAGIQUE (RCH)	8
2.2.1 Physiopathologie de la colite ulcéreuse (CU).....	9
3 PATHOGENESE DE MICI.....	10
3.1 FACTEURS GENETIQUES.....	10
3.2 LE MICROBIOTE DE L'INTESTIN	12
3.3 LES FACTEURS ENVIRONNEMENTAUX	14
3.4 LE REGIME ALIMENTAIRE	14
3.5 AUTRES FACTEURS	15
4 IMMUNOBIOLOGIE DES MICI	15
4.1 ATTEINTE DE LA BARRIERE MUQUEUSE EPITHELIALE	16
4.2 DEREGLATION DE LA REPOSE IMMUNITAIRE INNEE	18
4.3 DEREGLATION DE LA REPOSE IMMUNITAIRE ADAPTATIVE	18

CHAPITRE II LES PLANTES MEDICINAES ET LES MALADIES INFLAMMATOIRES DE L'INTESTIN

1 UTILISATION DES PLANTES MEDICINALES DANS LA MEDICINE TRADITIONNELLE	21
2 ROLE DES PLANTES MEDICINALES DANS LE TRAITEMENT DES MICI	21
3 LES PLANTES MEDICINALES CHOISIES DANS LE TRAITEMENT DES MICI	22
3.1 <i>BOSWELLIA SERRATA ROXB</i>	22
3.1.1 Composition chimique	23
3.1.1.1 Les acides bowselliques	24
3.1.1.2 Les huiles essentielles	25
3.1.2 Les propriétés thérapeutiques	25
3.2 <i>CAMELLIA SINENSIS</i>	26
3.2.1 Composition chimique	27
3.2.1.1 Les catéchines	27
3.2.1.2 L'épigallocatechine-3-gallate (EGCG)	28
3.2.1.3 Les huiles essentielles	29
3.2.2 Les propriétés thérapeutiques	30

CHAPITRE II MECANISMES D'ACTION DES PRINCIPES ACTIFS DES PLANTES MEDICINAES

1 LES ACIDES BOWSELLIQUES	32
1.1 EFFETS ANTI INFLAMMATOIRES	32
1.2 MECANISMES ANTI-INFLAMMATOIRES DANS LES MICI	32
1.2.1 Effets sur 5-Lipoxygenase (5-LO)	33
1.2.2 Effet inhibiteur des prostaglandines (PG)	35
1.2.3 Effets sur les cytokines	37
1.2.3.1 Suppression du facteur NF-kB	38
1.2.3.2 Effets sur la voie TNF- α	39
1.2.4 Effets sur la protéase catG	41
1.2.5 Action sur les élastases leucocytaires	42

2 LES CATECHINES.....	42
2.1 EFFETS ANTI INFLAMMATOIRES.....	42
2.2 MECANISMES ANTI INFLAMMATOIRES DANS LES MICI	43
2.2.1 Effets sur l'infiltration cellulaire	45
2.2.2 Effets sur la prolifération et l'apoptose cellulaires.....	45
2.2.3 Effets sur la voie NF-kB	46
2.2.4 Effets modulant de la voie de signalisation TLR4/NF-kB	48
2.2.5 Effets sur la voie MAPK	50
2.2.6 Effets sur la voie Nrf2	52
2.2.7 Effets sur la voie JAK/STAT.....	54
2.2.8 Effets sur les inflammasomes NLRP3	55

CONCLUSION

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Liste des figures

Figure	Titre	Page
1	Anatomie illustrant les différentes parties du l'intestin.	6
2	Les deux différentes formes des maladies inflammatoires de l'intestin. (A) La colite ulcéreuse ; (B) La maladie de Crohn.	7
3	Physiopathologie de la maladie de Crohn.	8
4	Physiopathologie de la colite ulcéreuse.	9
5	Pathogenèse des MICI.	10
6	Le rôle de la dysbiose intestinale dans les MICI.	12
7	Immunopathogenèse des MICI.	16
8	Barrière para cellulaire intestinale dans la sante et dans l'inflammation.	17
9	Différenciation des lymphocytes T naïfs (Th0).	19
10	Fonction des Plantes médicinales Contre Les MICI.	22
11	<i>Boswellia Serrata</i> Roxb.	23
12	Gomme- résine de <i>Boswellia Serrata</i> Roxb.	23
13	Structure chimique des acides boswelliques et a-amyrin.	25
14	Feuilles de <i>Camellia Sinensis</i> (thé vert).	27
15	Structures chimiques de différentes classes des catéchines.	29
16	Voies de Signalisation et modulation clés ciblée par l'Acides Boswelliques	32

17	Cascade de transduction du signal de 5-Lipoxygenase (5-LO)	35
18	Le métabolisme de l'acide arachidonique et ses principaux médiateurs pro-inflammatoires.	37
19	La voie de signalisation du facteur nucléaire kappa b (NF-kB) dans les MICI.	39
20	La voie de signalisation TNF- α	40
21	Voies des biomarqueurs inflammatoires régulés par les catéchines	43
22	Effets des composés phénoliques de thé vert sur la modulation des voies de signalisation associées aux MICI.	44
23	Les catéchines régulent l'activation de NF-kB	48
24	La voie de signalisation TLR4/NF-kB.	50
25	Inhibition de la voie de la cascade MAPK par les catéchines.	52
26	Mécanisme de la régulation de Nrf2.	53
27	L'activation de la voie de signalisation Janus kinase (JAK)/signal transducteur et activateur de la transcription (STAT).	55
28	L'inflammasome NLRP3 régulateurs des pathogènes des MICI.	57

Liste des tableaux

Tableau	Titer	Page
1	Principaux loci chromosomiques de susceptibilité pour les MICI.	11
2	Les Modifications de la microflore liée aux MICI.	13

Liste des abréviations

AA: Acide Arachidonique.	HO1: Hème Oxygénase-1.
AcEGCG: Epigallocatechine-3-Gallate per-Acétylée.	HLE: Élastase Leucocytaire Humaine.
ADN: Acide Désoxyribonucléique.	ICAM1: Intercellular Adhesion Molecule 1.
AINS : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien.	IBD: Inflammatory Bowel Disease.
AKBA: Acetyl-11-Keto-Beta-Boswellic Acid.	IFN: Les Interférons.
APC: Cellules Présentatrice D'antigènes.	IKK: Inhibitor Kappa Kinase.
ASC: Apoptosis-associated speck-like protein containing a CARD	iNOS: No-Synthétaseinductible.
ATP: Adénosine Triphosphate.	IKB: Inhibitor of Nuclear Factor Kappa B.
BA: L'acide Boswellique.	IL: Interleukine.
BS: Boswellia Serrata.	JAK: Janus Kinas.
CA2+: Calcium ions.	LO: Lipoxxygenase.
CATG: Cathepsin G.	LPS: Lipopolysaccharide.
CCR2: C-C Motif Chemokine Receptor 2.	LT: Leucotriènes.
CD4+: Cluster de Differentiation.	LTB4: Leukotriene B4.
CD: Cellules Dendritiques.	MAPK : Protéines Kinases Activée Par U Mitogène.
COX: Cyclooxygénas.	MCP1 : Monocyte Chemoattractant Protein-1.
DAMP: Damage-associated molecular patterns.	MII : Maladies Inflammatoires de L'intestin.
DC : Cellules dendritiques.	MICI : Maladie Inflammatoires Chroniques De L'intestin.
DSS: Dextran Sulfate de Sodium.	MMP : Métalloprotéines Matricielles.
IC50 : Concentration Inhibitrice (50% D'inhibition).	MPGE S1: Protéine de Type Perforine.
ERK1/2: Extracellular Signal-Regulated Kinase1/2.	MPO: Myéloperoxyd.
ESB : L'extrait De Boswellia Serrata.	MyD88: Myeloid Differentiation Primary.
FLAP: Protéine Activatrice De La 5-LO.	NF KB: Nuclear Factor Kappa B.
GATA : Trans _Action T_Cell_Specifique Transcription Factor.	NLRP: Nucleotide-Binding Oligomerization Domain, Leucine Rich Repeat and Pyrin Domain Containing.
GCLc : Glutamate-Cysteine Ligase Catalytic.	NK: Natural Killer.
GCLm : Glutamate-Cysteine Ligase Modifier.	NO: Nitric Oxide.
GT : Green Tea.	NOD: Nuclotide Binding Oligomerizatio D.
GTP: Green Tea Polyphenol.	Nrf2 : Facteur Nucléaire Lié A L'érythroïde 2.
GWAS : Association A L'échelle Du Génome.	NQO1: Quinone Oxidoreductase 1.
KBA : 11-keto- β -boswellic.	OMS: L'organisation Mondiale de la Santé.
HEK : Lignée de Cellules Rénales Humaines.	PAMP: Les Modèles Moléculaires Associés aux Agents Pathogènes.
HETE: Hydroxyeicosatétraénoïque.	

PBMC: Cellule Mononucléaire du Sang Périphérique.

PGH2: Prostaglandine H2.

PG: Prostaglandines.

PGE2: Prostaglandine E2.

PH: Le Potentiel Hydrogène.

PM: Plantes Médicinales.

PMNL: Leucocytes Polymorphonucléaires.

PPAR : Récepteurs activés par les proliférateurs de peroxyosomes.

ROS: Espèce Réactives de L'oxygène.

STAT: Signal Transducers and Activators Of Transcription.

TGF : Facteur De Croissance Transformant.

Th1: Lymphocytes T Auxiliaires De Type 1.

Th2 : Lymphocytes T Auxiliaires De Type 2.

Th: T Helper.

THP1: Lignées Cellulaires (Pro-) Monocytaires.

TLR: Récepteur Toll Like.

TNBS: Acide Trinitrobenzène Sulfonique.

TPA: Activateur du Plasminogène De Type Tissulaire.

TREG: Les Cellules T Régulatrices.

VCAM1: Vascular Cell Adhesion Molecule-1.

VEGF: Vascular Endothelial Growth Factor.

Résumé

Le tractus gastro-intestinal est le deuxième organe le plus important de l'organisme, dont la fonction principale est d'absorber les nutriments et les minéraux à travers la barrière intestinale. La vie et tous les processus métaboliques dépendent directement ou indirectement du bon fonctionnement du tractus gastro-intestinal. L'inflammation de cette partie est un facteur de risque important pour le développement de diverses maladies humaines. Parmi celles-ci, les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) qui constituent l'un des problèmes majeurs qui affectent les populations du monde entier. De nombreuses études ont montré que certaines plantes traditionnelles ont des effets thérapeutiques importants sur les MICI, en raison de leur large activité biologique, leur faible toxicité et leurs faibles effets secondaires, et indiquent que leurs effets anti-inflammatoires se produisent par leurs métabolites secondaires. Dans ce mémoire, nous avons étudié les effets des molécules bioactives des plantes médicinales, sur les MICI, ainsi que leurs mécanismes d'action. On a choisi les acides boswelliques qui sont des composés phytochimiques dérivés de *Boswellia serrata* et les catéchines de *Camellia sinensis*, mettant en lumière leurs propriétés anti-inflammatoires qui agissent via plusieurs voies de signalisation telles que (5 LO, NF-kB, MAPK, JAK/STAT ...) pour lutter contre l'inflammation intestinale.

Mots-clés : plantes médicinales, maladies inflammatoires de l'intestin, principes actifs, mécanisme d'action.

Abstract

The gastrointestinal tract is the second most second largest organ in the body, whose main function is to absorb is to absorb nutrients and minerals through the intestinal barrier. Life and all metabolic processes depend directly or indirectly on the proper functioning of the gastrointestinal tract. Inflammation of this is a major risk factor for the development of various human diseases. Among these, chronic inflammatory bowel diseases (IBD), which is one of the major problems affecting populations worldwide. Numerous studies have shown that certain traditional plants have significant therapeutic effects on IBD, thanks to their broad biological activity, low toxicity and low side-effects, and indicate that their anti-inflammatory effects are mediated by their secondary metabolites. In this thesis, we have investigated the effects of bioactive plant molecules on IBD, as well as their mechanisms of action. We chose boswellic acids, which are phytochemical compounds derived from *Boswellia serrata* and catechins from *Camellia sinensis*, highlighting their anti-inflammatory properties, which signaling pathways such as (5 LO, NF-kB, MAPK, JAK/STAT...) to combat intestinal inflammation.

Keywords: medicinal plants; inflammatory bowel disease; bioactive molecules, mechanisms of action.

ملخص

الجهاز الهضمي هو ثاني أهم عضو في الجسم، وتتمثل وظيفته الرئيسية في امتصاص العناصر الغذائية والمعادن من خلال الحاجز المعوي. تعتمد الحياة وجميع عمليات التمثيل الغذائي بشكل مباشر أو غير مباشر على الأداء السليم للجهاز الهضمي. ويُعد التهاب هذا الجزء عامل خطر رئيسي في تطور الأمراض البشرية المختلفة. وتشمل هذه الأمراض داء الأمعاء الالتهابي المزمن (IBD)، وهو أحد المشاكل الرئيسية التي تؤثر على الناس في جميع أنحاء العالم. وقد أظهرت العديد من الدراسات أن بعض النباتات التقليدية لها تأثيرات علاجية كبيرة على مرض الأمعاء الالتهابي المزمن، بسبب نشاطها البيولوجي الواسع، وانخفاض سميتها وانخفاض آثارها الجانبية، وتشير إلى أن تأثيراتها المضادة للالتهابات تتوسطها مستقبلاتها الثانوية. في هذه الأطروحة، درسنا تأثيرات الجزيئات النشطة بيولوجيًا من النباتات الطبية على مرض الأمعاء، وكذلك آليات عملها. وقد اخترنا الأحماض البوسولية، وهي مركبات كيميائية نباتية مشتقة من البوسوليا سيراتا، واخترنا أيضا الكاتشين من الكاميليا سينينسيس، مع تسليط الضوء على خصائصها المضادة للالتهابات، والتي تعمل عبر عدة مسارات إشارية مثل (JAK/STAT، MAPK، NF-kB، 5 LO) لمكافحة التهاب الأمعاء.

الكلمات المفتاحية: النباتات الطبية؛ مرض الأمعاء الالتهابي؛ الجزيئات النشطة بيولوجيا، آليات العمل

INTRODUCTION

INTRODUCTION

L'inflammation représente la réponse biologique initiale du système immunitaire à des stimuli nocifs localisés dans les tissus à la suite d'une atteinte traumatique, infectieuse, post-ischémique, toxique ou auto-immune, qui se manifeste par un processus physiopathologique complexe médié par une variété de molécules de signalisation produites par les leucocytes, les macrophages et les mastocytes, ainsi que par le système nerveux central [1, 2]. Elle se caractérise par des rougeurs, un gonflement des articulations, des douleurs articulaires, une raideur et une perte de la fonction articulaire. La réponse inflammatoire est généralement protectrice et débarrasse finalement les tissus de la cause et des conséquences des lésions tissulaires qui peuvent accompagner la défense de l'hôte [3, 4].

La classification de l'inflammation dépend de facteurs temporels et pathologiques, ce qui permet de reconnaître l'inflammation aiguë et l'inflammation chronique comme les deux principales catégories. Les affections inflammatoires chroniques se caractérisent par une inflammation persistante, tandis que l'inflammation aiguë se manifeste rapidement, en quelques secondes, minutes, heures et jours [2, 5].

Les stratégies de traitement de l'inflammation impliquent généralement l'administration d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et d'anti-inflammatoires stéroïdiens. Malheureusement, l'utilisation de ces médicaments est limitée par le risque d'une puissance excessive ou d'inefficacité, ainsi que par la possibilité de divers effets secondaires [1, 2].

C'est pourquoi le développement de puissants anti-inflammatoires à partir de produits naturels est en cours. De nombreuses plantes médicinales jouent un rôle majeur dans la guérison de nombreuses maladies associées à l'inflammation depuis l'antiquité et persistent en tant que source cruciale, incarnant un vaste réservoir de nouvelles substances bioactives telles que les polyphénols, les alcaloïdes, les flavonoïdes et les huiles essentielles. Cela est attribué à leurs composés, qui présentent l'avantage de posséder un large éventail de structures chimiques et de fonctions biologiques, notamment des propriétés anti oxydantes, anti-inflammatoires, anticancéreuses et antimicrobiennes, avec des effets secondaires minimes à négligeables [2, 6].

L'objectif principal de ce travail bibliographique est de montrer les propriétés anti inflammatoire des plantes médicinales traditionnelles. Ainsi, leurs composants actifs, et leurs mécanismes d'actions anti-inflammatoires pour prévenir ou traiter les MICI.

Ce mémoire est composée de trois chapitres, dont le premier offre une vue d'ensemble sur le processus de l'inflammation chronique de l'intestin. Le second expose certaines plantes médicinales et leurs composés actifs utilisés dans la médecine traditionnelle pour traiter l'inflammation intestinale. Les mécanismes moléculaires et cellulaires anti-inflammatoires des molécules actives des plantes médicinales dans l'intestin sont décrits dans le dernier chapitre

Chapitre I
Les maladies inflammatoires
de l'intestin

1 Anatomie générale de l'intestin

L'intestin est un organe essentiel provenant de l'endoderme permanent qui peut être divisé en deux parties : l'intestin grêle et le gros intestin. L'intestin grêle est composé de trois segments distincts : le duodénum, le jéjunum et l'iléon. Sa longueur totale est variable, bien qu'elle soit en moyenne de 16 pieds [7]. Le duodénum a une longueur d'environ 10 pouces et un diamètre moyen de 2 pouces, ainsi que le gros intestin, encadre l'abdomen, en commençant par le côlon ascendant dans le quadrant inférieur droit, le côlon transverse dans la partie supérieure de l'abdomen, le côlon descendant sur côté gauche de l'abdomen et se termine par le côlon sigmoïde et le rectum (Figure 1) [7].

Le tractus gastro-intestinal peut être considéré comme l'organe immunitaire le plus complexe et le plus élaboré de tout le corps humain, ainsi la paroi interne de l'intestin, connue sous le nom d'épithélium intestinal, représente le composant le plus ancien du système immunitaire inné. Cet épithélium, de nature unicellulaire, constitue une barrière composée d'une seule couche de cellules épithéliales intestinales et la surface de la barrière intestinale est recouverte d'une couche de mucus et des agents antimicrobiens dilués et constitue l'habitat normal des bactéries commensales qui sépare l'hôte essentiellement stérile du microbiote intestinal, l'un des environnements microbiens les plus densément peuplés de la planète. [8] L'objectif principal du système immunitaire intestinal est de se prémunir contre l'intrusion d'agents pathogènes nocifs tout en maintenant la tolérance aux substances alimentaires inoffensives et aux microorganismes commensaux, et protégeant l'hôte contre les organismes pathogènes en organisant une réponse inflammatoire, et la frontière ténue entre tolérance et inflammation du système immunitaire gastro-intestinal, lorsqu'elle est perturbée, peut entraîner des maladies telles que les maladies inflammatoires de l'intestin (MII) [7-9].

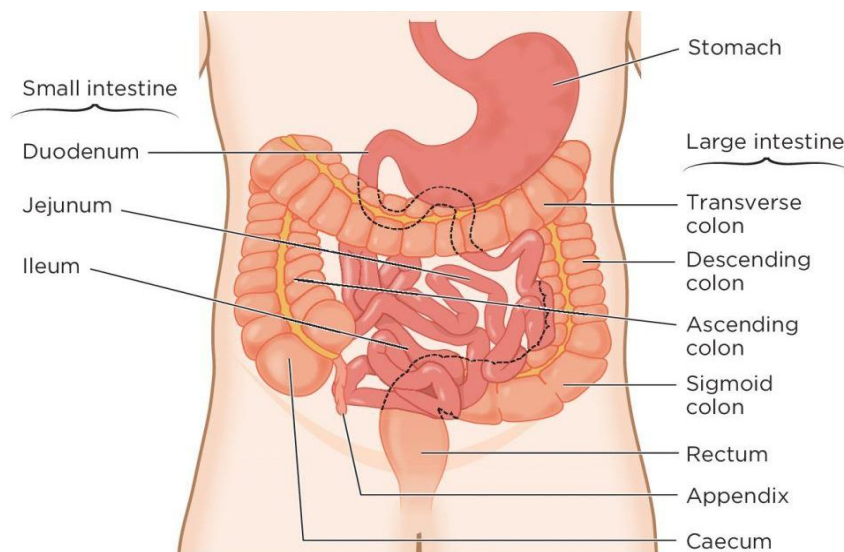


Figure 1. Anatomie illustrant les différentes parties de l'intestin [10].

2 Les maladies inflammatoires de l'intestin

Les maladies inflammatoires de l'intestin (MII) sont considérées comme un groupe de maladies intestinales hétérogènes du tractus gastro-intestinal caractérisé par une activation chronique ou récurrente du système immunitaire. Elles sont dues à un désordre du microbiote intestinal et une inflammation des muqueuses et une réponse inflammatoire incontrôlée médiée par le système immunitaire [11, 12].

Deux catégories principales de maladies inflammatoires chroniques connues sous le nom de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) sont identifiables et sont de plus en plus reconnues en raison de leur prévalence croissante : la maladie de Crohn (MC) et la colite ulcéreuse (CU) (Figure 2) [11]. Les principales différences entre la CU et la MC sont relatives à l'atteinte de l'intestin, à la progression de la maladie et à la réponse à l'intervention thérapeutique [13].

La prédominance des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) continue d'augmenter dans le monde entier et apparaissent généralement au cours des deuxième et troisième décennies de la vie, affectant gravement la qualité de vie des patients et alourdissant le fardeau qui pèse sur eux [14, 15].

Le diagnostic clinique de la maladie est généralement étayé par des données histologique, des données de laboratoire, de l'échographie, de l'endoscopie et de la radiologie, présentant des

symptômes caractérisés par des cas récurrents d'inconfort abdominal, de diarrhée, de selles sanglantes et par une perte de poids ultérieure, la constipation et la fatigue. Le cancer colorectal, est un symptôme chronique des MICI, apparaît généralement après une période prolongée sans traitement [14, 16, 17].

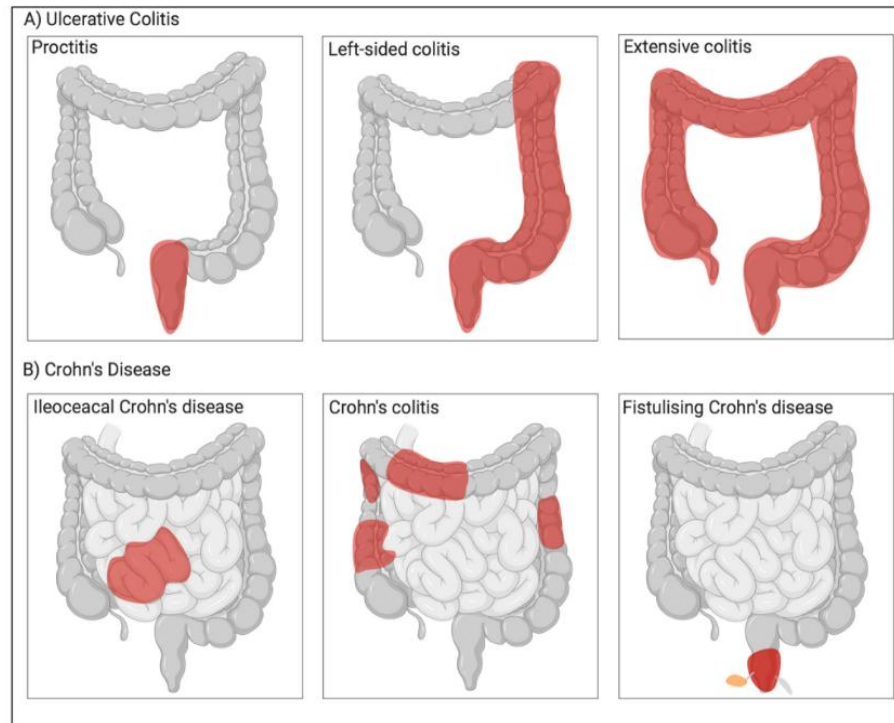


Figure 2. Les deux différentes formes des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin.

(A) La colite ulcéreuse ; (B) La maladie de Crohn [18].

2.1 La maladie de crohn (MC)

La maladie de crohn est une maladie inflammatoire d'origine inconnue qui se manifeste de manière clinique aiguë, subaiguë ou chronique (figure2). Il s'agit également d'une maladie progressive qui entraîne des lésions intestinales, d'où tous les segments du tractus gastro-intestinal de la bouche à l'anus peuvent être touchés, les plus fréquents étant l'iléon terminal et le côlon [19]. Cette maladie se distingue par sa présence chez les adultes jeunes, cliniquement manifestée par des symptômes digestifs. Les manifestations systémiques et anatomiques peuvent affecter l'ensemble de la paroi digestive, provoquant une inflammation est typiquement segmentaire, asymétrique et transmurale [19-21].

2.1.1 Physiopathologie de la maladie de Crohn (MC)

La maladie de Crohn est une affection, associée à des réponses immunitaires cellulaires dérégulées dans le tractus intestinal. Elle entraîne une diminution de la tolérance aux antigènes de la flore commensale, les lymphocytes T auxiliaires 1 (Th1) qui sont impliqués dans la pathogénèse de la maladie de Crohn (Figure 3). Le milieu inflammatoire de cette affection est caractérisé par des taux élevés de cytokines pro-inflammatoires telles que l'interféron (IFN) γ et l'interleukine (IL) -17A. Il convient de noter que la réponse immunitaire Th1 est modulée par l'activation de la voie Th17, l'inflammation observée dans la maladie de Crohn est due à l'engagement de récepteurs de cytokines tels que l'IL-12R β 2, ainsi qu'à des acteurs clés tels que T-beta et STAT4 [18].

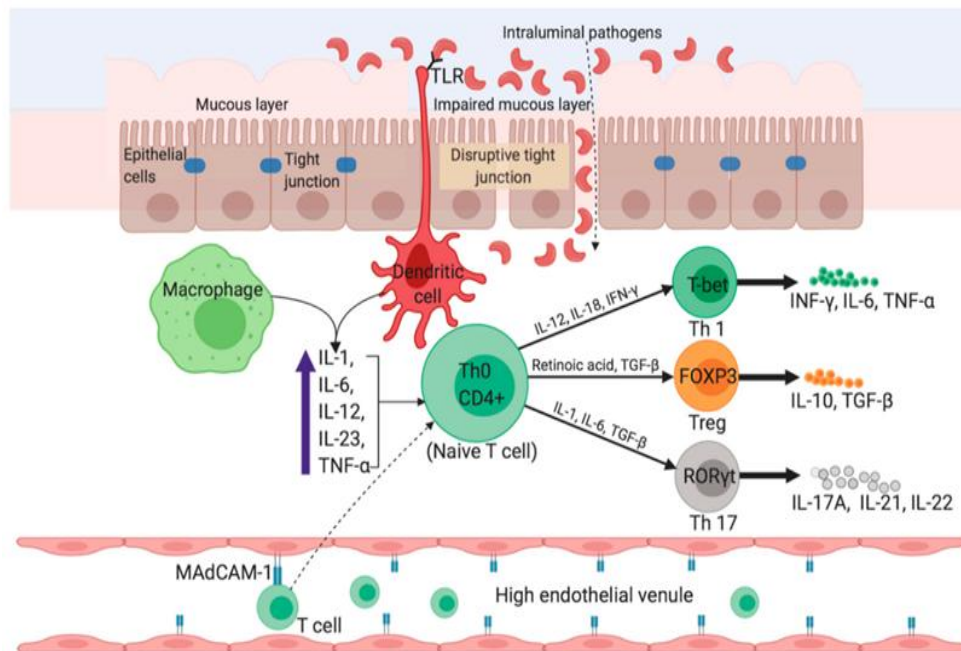


Figure 3. Physiopathologie de la maladie de Crohn [18].

2.2 Recto-colite hémorragique (RCH)

La recto-colite hémorragique (RCH) ou la colite ulcéreuse (CU), est l'une des formes de maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI), provoque une inflammation et une ulcération de la paroi interne du côlon et du rectum (le gros intestin). Cette inflammation est non spécifique, et affecte continuellement le côlon, à partir du rectum avec une propagation variable de la proctite à l'ensemble du côlon (Figure 2) [22, 23].

La RCH présente souvent des symptômes tels qu'une diarrhée prolongée, des saignements rectaux graves ou occultes, ainsi que des douleurs abdominales avant, pendant ou après la défécation. Souvent accompagnées de symptômes systémiques à différents degrés, mais en cas d'absence de traitement, cela peut entraîner une anémie, la fatigue, la perte d'appétit et de poids, une diminution des protéines et des déséquilibres hydriques et électrolytiques [22].

2.2.1 Physiopathologie de la colite ulcéreuse (CU)

La colite ulcéreuse UC se caractérise par une diminution des firmicutes et des taux élevés de gamma-protéobactéries, entéro-protéobactéries et deltaprotéobactéries. La production d'interleukine (IL) -13 par les cellules Th2 et NKT joue un rôle crucial dans le développement de la CU. Cette cytokine interagit avec le TNF- γ afin de réguler l'activation des gènes responsables de la facilitation des connexions sulfatées entre les cellules épithéliales. En perturbant l'intégrité de la membrane, l'IL-13 améliore la composition protéique et l'apoptose cellulaire, augmentant ainsi la perméabilité de la barrière intestinale et permettant l'infiltration d'anticorps légers dans l'organisme (Figure 4). Les récepteurs de type Toll ont pour but de reconnaître les microorganismes non pathogènes, déclenchant ainsi l'activation des cellules présentatrices d'antigène (APC). Bien que la CU se manifeste principalement par un trouble immunologique impliquant les cellules Th2, l'étendue de leur impact reste ambiguë en raison de leur expression restreinte d'IL-4 [18].

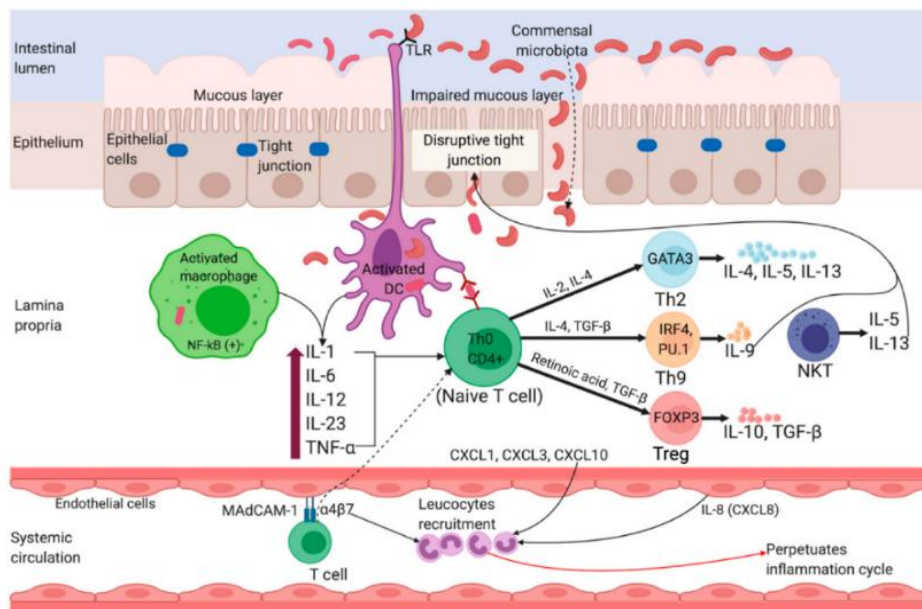


Figure 4. Physiopathologie de la colite ulcéreuse [18].

3 Pathogenèse de MICI

L'étiologie des MICI est complexe et comprend l'implication de facteurs génétiques et le rôle critique de facteurs environnementaux. Cependant, les mécanismes moléculaires de l'inflammation intestinale dans les MICI sont restés longtemps inconnus mais ces dernières années (Figure 5). L'étude des gènes de susceptibilité impliqués dans la détection des composants bactériens et dans la régulation du système immunitaire de l'hôte a mis en évidence le rôle potentiel des pathogènes intestinaux et de la flore intestinale dans les MICI [24].

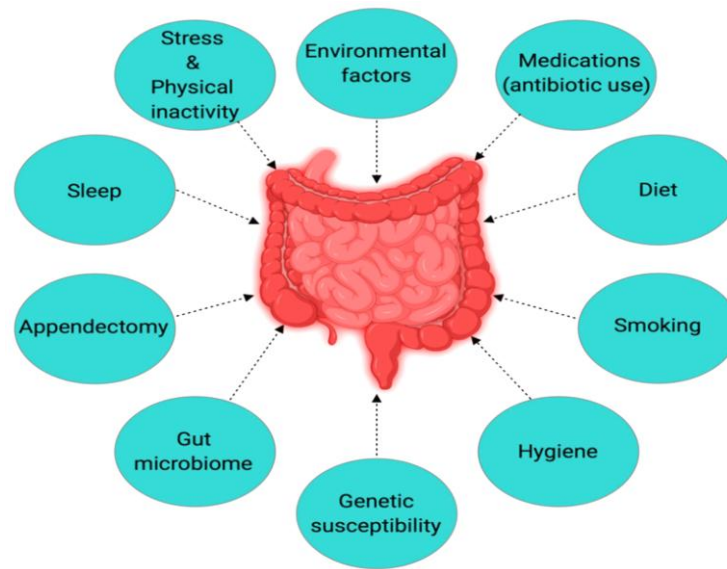


Figure 5. Pathogenèse des MICI [18].

3.1 Facteurs génétiques

La prévalence fluctuante de la maladie inflammatoire de l'intestin (MICI) dans les différents groupes raciaux implique que la MICI est une affection influencée de manière significative par des facteurs génétiques. Cette affirmation est étayée par des preuves épidémiologiques, notamment :

- 1) la diversité observée dans la prévalence géographique des MICI ;
- 2) l'identification de groupes spécifiques et de modèles familiaux de MICI ;
- 3) le niveau notable de concordance entre les jumeaux identiques en ce qui concerne la présence de MICI [16].

Les études d'association à l'échelle du génome (GWAS), ont déterminé plus de 240 loci de risque génétique qui ne se recoupent pas dont environ 30 sont communs à la maladie de Crohn et à la colite ulcéreuse [25]. Ces dernières années, une multitude d'études génomiques ont permis de relier des

régions chromosomiques génétiques impliquées dans les MICI, dévoilant ainsi des gènes potentiels responsables du déclenchement de voies inflammatoires, ils sont illustrés dans le tableau 1.

Tableau1. Principaux loci chromosomiques de susceptibilité pour les MICI [24].

Marqueur Génétique	Locus	Gènes candidats	Rôle(s) proposé(s) dans l'inflammation	Maladie associée	PMID
IBD1	16q12	NOD2/CARD15	Détection des composants bactériens cytosoliques	MC; RCH?	11385576
IBD3	6p21.3	CMH HLA-DQA1, HLA-DRA, H LA-DRB5, HLA-DRB1 ; TNF	Détection des composants du non-soi ; régulation de l'inflammation	MC + RCH	10053016
IBD5	5q31	IL3, IL4, IL5, IL13	Régulation d'inflammation	MC	10777714
IBD10	2q37.1	ATG16L1	Autophagie	MC	17200669
IBD12	3p21	MST1, BSN, GNAI2	Régulation de l'expression des médiateurs pro inflammatoires	MC + RCH	11378820
IBD14	7q32	IRF5	Régulation de l'expression des médiateurs pro inflammatoires	MC + RCH	17881657
IBD17	1p31.1	IL23R	Génération et maintenance des cellules Th17	MC + RCH	17447842
IBD19	5q33.1	IRGM	Autophagie	MC	17554261
IBD23	1q32	IL10	Régulation de l'expression des médiateurs pro-inflammatoires	MC + RCH	15937090

Parmi la vaste gamme de gènes identifiés par des analyses de liaison génétique, se distinguent les gènes les plus propices qui codent pour des protéines facilitant la détection et la mise en évidence d'antigènes bactériens (autophagie, complexe majeur d'histocompatibilité du CMH). En plus, plusieurs voies qui interviennent dans le maintien de l'intégrité du système immunitaire et de la santé intestinale, telles que la fonction de barrière épithéliale, la défense innée de la muqueuse, la régulation immunitaire et le contrôle de la qualité des aliments, l'immunité adaptative et les voies métaboliques associées à l'homéostasie cellulaire [16, 25].

3.2 Le microbiote de l'intestin

À la naissance, l'intestin humain est habité par un large éventail de micro-organismes, dépassant le nombre de cellules hôtes, dont 99 % appartiennent aux phylums *Firmicutes*, *Bacteroidetes*, *Proteobacteria* et *Actinobacteria*. Il est à noter que ces microorganismes possèdent environ 100 fois plus de gènes que ceux présents dans le génome humain. Des facteurs tels que l'alimentation, les probiotiques, les prébiotiques, les antibiotiques, ainsi que les enzymes exogènes, la transplantation de microbiote fécal et diverses influences environnementales peuvent avoir un impact sur la composition du microbiote intestinal [18, 25]. La constitution et la variabilité de ce microbiote intestinal jouent un rôle crucial dans la pathogenèse des maladies inflammatoires de l'intestin (MICI), ainsi que, sa concentration est plus élevée dans les MICI et augmente progressivement avec la gravité de la maladie chez les personnes atteintes de MICI que chez les personnes en bonne santé [26].

Des échantillons de microbiome prélevés chez des patients atteints de MICI présentent une dysbiose, qui se caractérise par une diminution de la quantité de micro-organismes anti-inflammatoires par rapport à une flore intestinale saine. Il a été suggéré que le microbiome intestinal pourrait déclencher des réponses immunitaires anormales (Figure 6). Cependant, l'inflammation chronique sculpte le microbiote, ce qui exacerbe la dysbiose, qui ne concerne pas seulement le microbiote bactérien, mais s'étend probablement également au microbiote fongique et viral (Tableau 2) [27, 28].

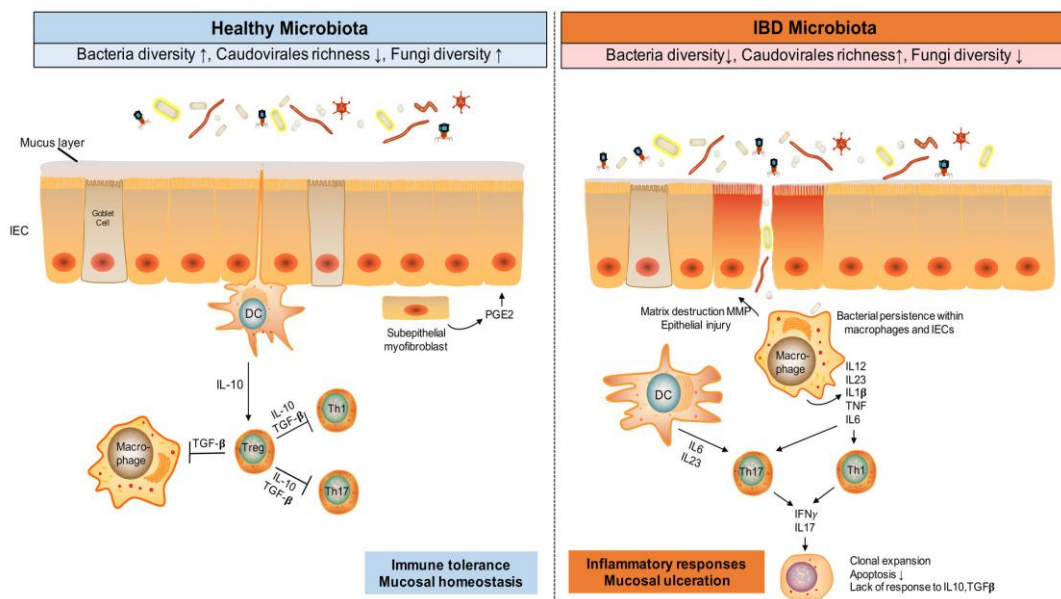


Figure 6. Le rôle de la dysbiose intestinale dans les MICI [29].

Tableau 2. Les Modifications de la microflore liée aux MICI [27].

	Augmenté	Diminué
Bactérie	Fusobacterium species Pasturellaceae Desulfovibrio Proteobacteria Ruminococcus gnavus Ruminococcus torques Veillonellaceae Lactococcus Oscillibacter Prevotella Escherichia Shigella Eisenbergiella Lachnoclostridium	Bacteroides species Clostridium luster XIVa, IV, XVII Faecalibacterium prausnitzii Suterella species Bifidobacterium species Firmicutes Akkermansia Haemophilus Streptococcus Veillonella Prevotella Roseburia species
Champignons	Candida albicans Candida tropicalis Cyberlindnera jadinii Kluyveromyces marxianus	Saccharomyces cerevisiae
virus	Caudivirales	

Le développement des MICI est attribué à l'interaction complexe entre la prédisposition génétique d'un individu, la réponse immunitaire des muqueuses et la présence de microorganismes intestinaux. Bien que la flore microbienne demeure constante dans le corps d'une personne, des variations sont observées dans différentes régions telles que la partie supérieure de l'intestin, la partie inférieure de l'intestin grêle, le côlon droit et le rectum. La composition microbienne des matières fécales est aussi différente à de celle des surfaces muqueuses ou de la lumière intestinale [26]. L'inflammation intestinale est la conséquence d'une dysbiose précoce, provoquée par des changements génétiques et des influences environnementales [26].

3.3 Les facteurs environnementaux

De nombreuses études ont analysé le lien entre divers facteurs environnementaux et le développement des MICI, d'où l'environnement joue un rôle important dans l'apparition des MICI. Les disparités géographiques dans la prévalence des MICI ont été associées, de nombreuses études indiquent que les variables environnementales sont plus importantes. Selon des études récentes, les personnes d'origine afro-américaine qui présentent une sensibilité réduite aux maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) ont été élevées dans des environnements non hygiéniques depuis leur plus jeune âge. La configuration du microbiome est également influencée par des facteurs externes par exemple, on observe une diminution de l'abondance des bactériodètes dans les cohortes rurales par rapport à celles résidant en milieu semi-urbain et urbain. D'autres études menées en Inde et en Afrique du Sud montrent que la constitution du microbiome intestinal est variable même au sein de populations considérées comme comparables [12, 18].

3.4 Le régime alimentaire

Le régime alimentaire a un impact sur la composition du microbiote intestinal et sur l'activité métabolique. En Occident, les régimes riches en graisses et en sucres sont liés à un risque plus élevé et les régimes riches en produits animaux augmentent la quantité de *Bilophila wadsworthia*, qui favorise la croissance des bactéries responsables des MICI, l'alimentation inappropriée peut provoquer une dérégulation du système immunitaire. Des modifications de la perméabilité intestinale et de la couche muqueuse, ainsi qu'une dysbiose microbienne, ce qui peut entraîner une inflammation intestinale et augmenter le risque de MICI [18]. Les six modèles alimentaires les plus fréquemment abordés dans les études qui peuvent réduire le risque de développer des MICI sont le régime sans gluten, le régime spécifique de glucides, le régime anti-inflammatoire, le régime méditerranéen, ainsi que les oligosaccharides fermentescibles, disaccharides, monosaccharides et polyols. Il est aussi conseillé de consommer des quantités modérées à élevées de légumes et de fruits et de cesser de consommer des aliments contenant des additifs. Grâce à l'alimentation, il est possible d'obtenir des bénéfices thérapeutiques en concevant un régime pour les patients atteints de MICI, ce qui permet d'éviter non seulement l'utilisation prolongée d'immunomodulateurs [12, 30].

3.5 Autres facteurs

Le manque de sommeil et la détresse psychologique sont d'autres facteurs intrinsèques connus pour être associés à l'inflammation et au système inflammatoire, ainsi que les perturbations du sommeil ont été identifiées dans une étude comme un facteur de risque possible de pousser de la RCH et de la MC. De même il existe une corrélation positive entre la détresse psychologique et les poussées de MICI, ce qui indique la nécessité d'une thérapie psychologique rapide [12, 18].

Le tabagisme est un élément important qui peut influencer l'apparition et l'évolution de la colite ulcéreuse (CU) et de la maladie de Crohn (MC), en particulier dans les pays occidentaux. Il augmente la probabilité de développer une MC et aggrave son évolution, alors qu'il peut protéger contre la RCH et améliorer son évolution [24].

Les recherches concernant la fonction de l'appendice en gastro-entérologie sont limitées, car elles ne portent que sur des sujets humains et sur des modèles animaux. Il a été observé que des souris déficientes en récepteurs des lymphocytes T présentaient une augmentation du nombre de cellules des ganglions lymphatiques mésentériques (MLN) au sein de l'appendice, ce qui laisse entrevoir son rôle potentiel en tant que locus d'amorçage des cellules MLN associées aux maladies inflammatoires de l'intestin (MII). Les preuves suggèrent que l'ablation de l'appendice, connue sous le nom d'appendicectomie, peut retarder l'apparition des maladies inflammatoires de l'intestin, entraînant finalement une réduction de la fréquence des rechutes chez les patients atteints de (CU) [18].

Un autre facteur influençant le développement des MICI est le surdosage en antibiotiques, en conséquent de l'exposition aux antibiotiques pendant l'enfance, et les adultes qui ont pris des médicaments pour une gastro-entérite aiguë. La prise régulière d'anti-inflammatoires non stéroïdiens tels que l'aspirine a montré une forte corrélation positive avec la maladie de Crohn [12, 18].

4 Immunobiologie des MICI

Le système immunitaire intestinal comprend l'immunité innée et l'immunité adaptative, l'immunité innée inclut la fonction de barrière de la muqueuse intestinale. Les protéines, antibactérienne (complément, défensines, etc...), le PH acide de l'estomac pour limiter la croissance microbienne, les cellules immunitaires innées (neutrophiles, macrophages, CD et cellules T tueuses naturelles, etc.), et des cytokines et molécules innées (IL-1, TNF et défensines). Ainsi que l'immunité adaptative spécifique à l'agent infectieux est généralement déclenchée dans des conditions où les réponses immunitaires innées ne peuvent pas contourner la stimulation de l'agent pathogène [25].

La dérégulation immunologique dans les MICI est caractérisée par des lésions de l'épithélium, (production anormale de mucus, réparation défectueuse). L'expansion de l'inflammation est due par la flore intestinale et un grand nombre de cellules infiltrant la lamina propria, y compris les cellules T, B, les macrophages, les cellules dendritiques (DC) et les neutrophiles (Figure 7). Ainsi, à une incapacité de la régulation immunitaire à contrôler la réponse inflammatoire, et des niveaux élevés de cytokines pro-inflammatoires dans le tissu local, notamment le TNF, l'IL-1 β , l'IFN- γ et les cytokines de la voie IL-23/Th17 sont des produits des cellules de la lamina propria activées [9, 25].

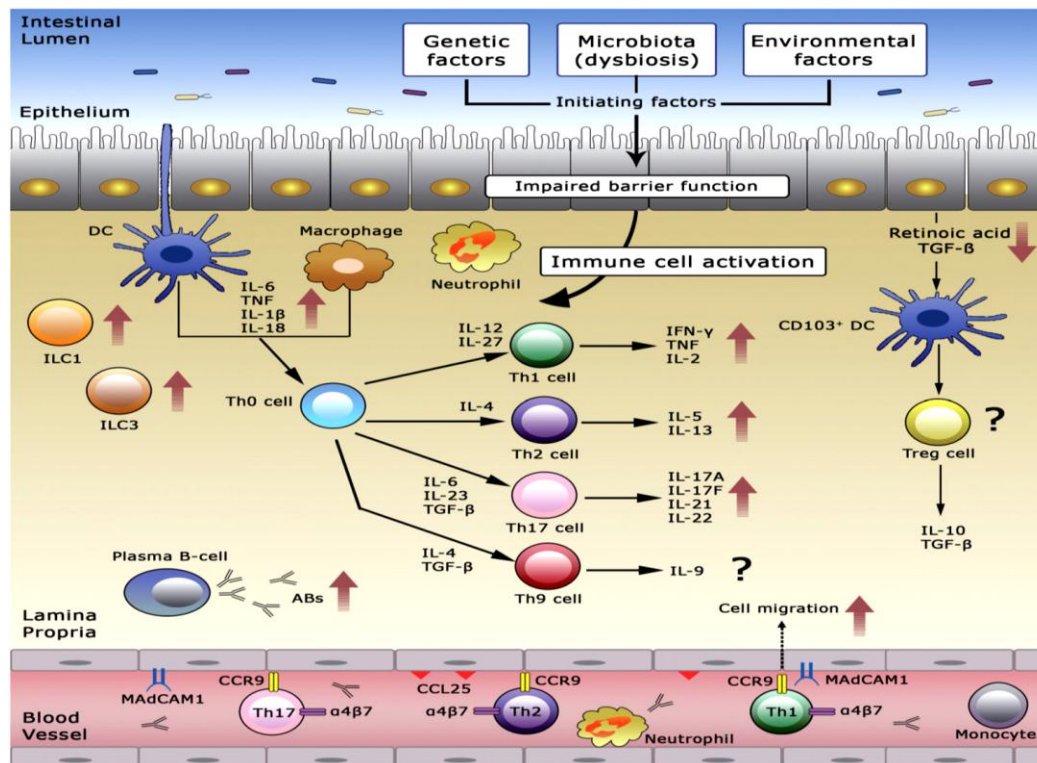


Figure 7. Immunopathogenèse des MICI [9].

4.1 Atteinte de la barrière muqueuse épithéliale

La défense de l'intégrité de la frontière muqueuse est une fonction essentielle de la muqueuse intestinale. La couche unique de 400 μ m² de cellules épithéliales intestinales (CEI) constitue la principale barrière cellulaire, dont la fonction est de constituer une barrière sélective qui limite l'entrée des antigènes à travers la muqueuse intestinale. Elle participe à la tolérance aux micro-

organismes commensaux ou aux antigènes alimentaires et assure la défense de l'hôte contre les agents pathogènes [15, 25].

En communication constante avec la flore luminale, la muqueuse intestinale est capable d'identifier les composants bactériens pathogènes par leurs récepteurs aux peptides bactériens extracellulaires TLR (*toll-like receptor*) et intracellulaires NOD2 (ou NOD2/CARD15 pour *nucleotide-binding oligomerization domain/caspase-activating recruitment domain 15*), et en exprimant des PPR (par exemple, TLR et NLR) et en participant à l'établissement d'un environnement tolérogène dans l'intestin. Elle participe aussi au contrôle du système immunitaire dans le tissu lymphoïde associé à l'intestin (GALT) [24, 25]. La cohésion et l'étanchéité de la muqueuse intestinale sont assurées par les jonctions serrées cellulaires des cellules épithéliales de l'intestin, qui sont régulées de manière dynamique en réponse aux cytokines-facteur de nécrose tumorale (TNF α), interleukine (IL)-17, interféron- γ , des chimiokines et du réseau de cellules immunitaire sous-jacent, permettant la pénétration sélective des nutriments, des fluides et de l'eau dans l'intestin et des micro-organismes (Figure 8). Or, dans les MICI, les protéines formant les jonctions serrées des entérocytes d'où il existe un défaut fonctionnel de la barrière constituée par les peptides antimicrobiens (occludine, cadhérines et caténines) sont en quantité réduite [15, 24].

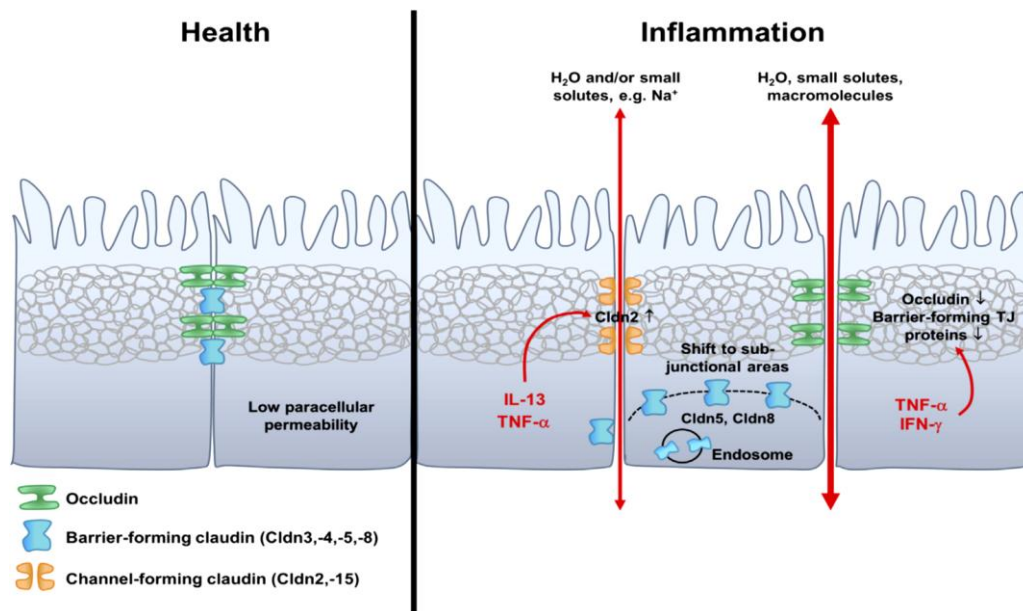


Figure 8. Barrière para cellulaire intestinale dans la santé et dans l'inflammation [31].

4.2 Dérégulation de la réponse immunitaire innée

La réponse immunitaire innée constitue le principal obstacle aux agents pathogènes. Il se distingue de la réponse immunitaire adaptative par sa nature non spécifique et l'absence d'immunité durable. Dans le système inné, diverses cellules immunitaires, notamment les cellules dendritiques (CD) et les macrophages, ainsi que les cellules épithéliales intestinales et les myofibroblastes, sont capables d'identifier le microbiote intestinal grâce à la détection systématique des molécules de surface associées aux agents pathogènes (PAMP). Cette capacité permet le déclenchement rapide de la réponse inflammatoire vigoureuse contre les envahisseurs microbiens, soulignant ainsi l'efficacité du système immunitaire inné. L'atténuation des barrières initiales de la muqueuse entraîne une perméabilité accrue de l'épithélium intestinal. Par conséquent, il y a une augmentation des interactions entre les bactéries de la flore commensale et le système immunitaire des muqueuses. Dans le contexte de la maladie de Crohn (MC), ces interactions pourraient être encore favorisées en raison d'une déficience de la capacité des macrophages à éliminer les bactéries, qui s'accompagne d'une diminution de la sécrétion de cytokines inflammatoires. L'excès de tels engagements pourrait être attribué à la rupture de la tolérance à l'égard de la flore commensale, déclenchant l'activation des cellules sentinelles de l'immunité innée de la muqueuse, appelées cellules dendritiques (CD). De plus, les DC, en tant que cellules présentatrices d'antigènes compétentes, jouent un rôle crucial dans le déclenchement de l'activation des lymphocytes T et dans la promotion des réponses immunitaires adaptatives, agissant ainsi en tant que médiateurs essentiels dans l'interaction entre l'immunité innée et adaptative. L'activation excessive des cellules dendritiques dans les sites inflammatoires est une observation courante dans les MICI. Ce phénomène entraîne une différenciation robuste des lymphocytes effecteurs, y compris les sous-types CD4+ et CD8+, ainsi que d'autres cellules effectrices comme les tueurs naturels (NK et NKT), tout en arrêtant simultanément la production de cellules Trég. Le déficit en lymphocytes Trég joue un rôle dans le déclenchement d'une réponse immunitaire contre les bactéries commensales qui sont généralement tolérées par le système immunitaire des muqueuses, appelée tolérance périphérique (Figure 9). Par la suite, cette perturbation de la tolérance périphérique perpétue l'inflammation observée dans les MICI [16, 32].

4.3 Dérégulation de la réponse immunitaire adaptative

Le processus complexe de maturation des cellules immunitaires contribue de manière significative aux caractéristiques distinctives du système immunitaire adaptatif, notamment sa haute

spécificité et son immunité durable. Les lymphocytes T jouent un rôle crucial en collaborant avec les cellules innées pour déclencher une réponse immunitaire robuste contre diverses infections. Ainsi que les cellules Th0 qui ont la capacité de se transformer en cellules Th1, Th2 ou Th17, une étape cruciale dans l'éradication des agents pathogènes. (Figure 9). Cependant, une réponse des lymphocytes T perturbée avec une activation aberrante de sous-ensembles de lymphocytes T peut déclencher une inflammation par une libération excessive de cytokines et de chimiokines, affectant à la fois les composants adaptatifs et innés du système immunitaire. Les aberrations de la réponse immunitaire innée dans les MICI perturbent la reconnaissance des antigènes et leur présentation aux cellules effectrices. Par conséquent, la barrière intestinale devient plus sensible aux infections et l'activation du système immunitaire des muqueuses est perturbée. Au cours d'une MICI active, un déséquilibre apparaît entre les lymphocytes T effecteurs (Th) et les lymphocytes T régulateurs (Treg). Dans les maladies de Crohn (MC), il existe une prévalence de lymphocytes Th1, connus pour leur sécrétion accrue d'IL-2 et d'IFN- γ (interféron). À l'inverse, dans la colite ulcéreuse (CU), les tissus de la muqueuse des patients sont principalement infiltrés par des lymphocytes Th2 atypiques caractérisés par la production d'IL-5, d'IL-13 et de TGF β (facteur de croissance transformant) [16, 32].

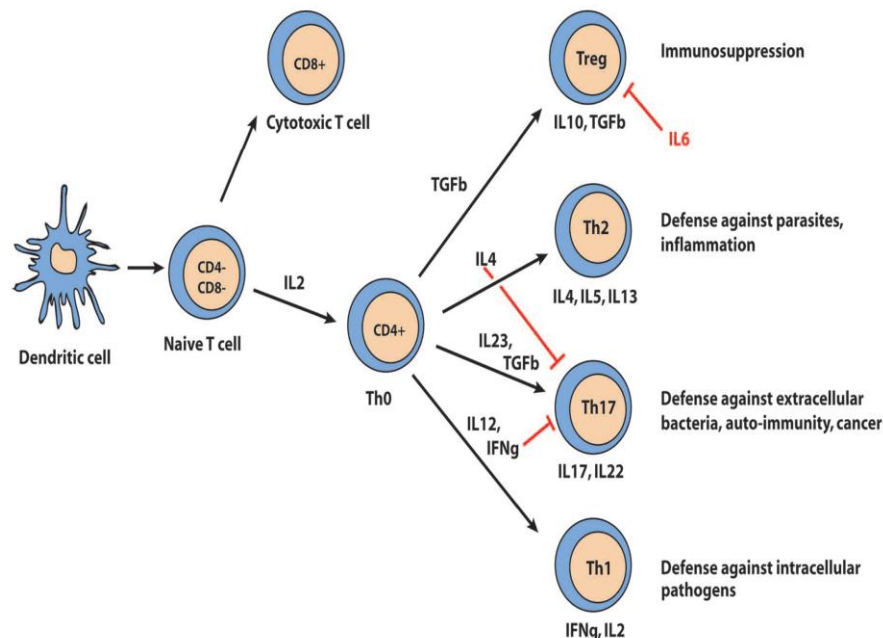


Figure 9. Différenciation des lymphocytes T naifs (Th0) [24]

Chapitre II

*Les plantes médicinales
et les maladies inflammatoires
de l'intestin*

1 Utilisation des plantes médicinales dans la médecine traditionnelle

La médecine traditionnelle incarne les connaissances accumulées dans la grande majorité des sociétés humaines au cours de l'histoire humaine, et avant l'émergence des pratiques médicales contemporaines. L'organisation mondiale de la santé (OMS) fournit une définition de la médecine traditionnelle : « La médecine traditionnelle comprend l'ensemble des connaissances, des compétences et des méthodologies fondées sur des théories, des convictions et des expériences propres à diverses cultures, qu'elles soient explicables ou inexplicables, utilisées pour la préservation du bien-être et l'amélioration de la qualité de vie. Cela comprend également des activités visant à prévenir, à détecter, à améliorer ou à gérer les maladies physiques et psychologiques. ». Les pratiques de médecine traditionnelle englobent des modalités établies avec des remèdes bien documentés administrés par des non-professionnels (par les médecines traditionnelles européennes, l'ayurvéda, la médecine iranienne ancienne, la médecine islamique, la médecine traditionnelle chinoise, entre autres) transmis verbalement de génération en génération. Ces pratiques englobent diverses formes de traitements traditionnels, tels que les remèdes à base de plantes, les thérapies réflexes, y compris l'acupuncture, les thérapies manuelles, les interventions diététiques et les pratiques de guérison spirituelle, sont couramment utilisées dans le domaine de la médecine alternative, etc.... L'utilisation des plantes médicinales impliquent spécifiquement des herbes (feuilles, fleurs, graines, fruits, racines, etc.), des substances d'origine végétale (huiles essentielles, jus frais, gommés et résines, etc.) et des formulations végétales (extraits liquides ou secs, teintures, décoctions, infusions, huiles, etc.) qui exercent des effets thérapeutiques grâce à leurs composants actifs agissant indépendamment ou en synergie [6].

2 Rôle des plantes médicinales dans le traitement des MICI

Dans de nombreux cas, les PM sont devenus le choix privilégié, même pendant les phases initiales de la thérapie moléculaire ciblée, en raison de leurs capacités en matière de régulation immunitaire et d'anti-inflammation et d'autres activités, sont présentées dans la figure 10.

Les PM peuvent avoir une influence considérable sur l'étiopathogénie des MICI. Les traitements classiques des maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) impliquent généralement l'utilisation de médicaments anti-inflammatoires et de corticostéroïdes, qui peuvent être accompagnés d'effets indésirables. Les immunomodulateurs constituent une alternative

intéressante à ces traitements et les extraits de plantes standardisés ont été examinés en tant que substitut potentiel aux thérapies conventionnelles ciblant les affections inflammatoires. Les PM contiennent des composants actifs qui ont la capacité de réguler la réponse inflammatoire, contribuant ainsi de manière positive à la santé ce qui permet d'atténuer la gravité des MICI. Ils peuvent moduler la réponse inflammatoire tout en minimisant le risque d'effets indésirables, et sont reconnus comme régulateurs des molécules de signalisation de l'inflammation, empêchant ainsi la génération de cytokines pro-inflammatoires [33].

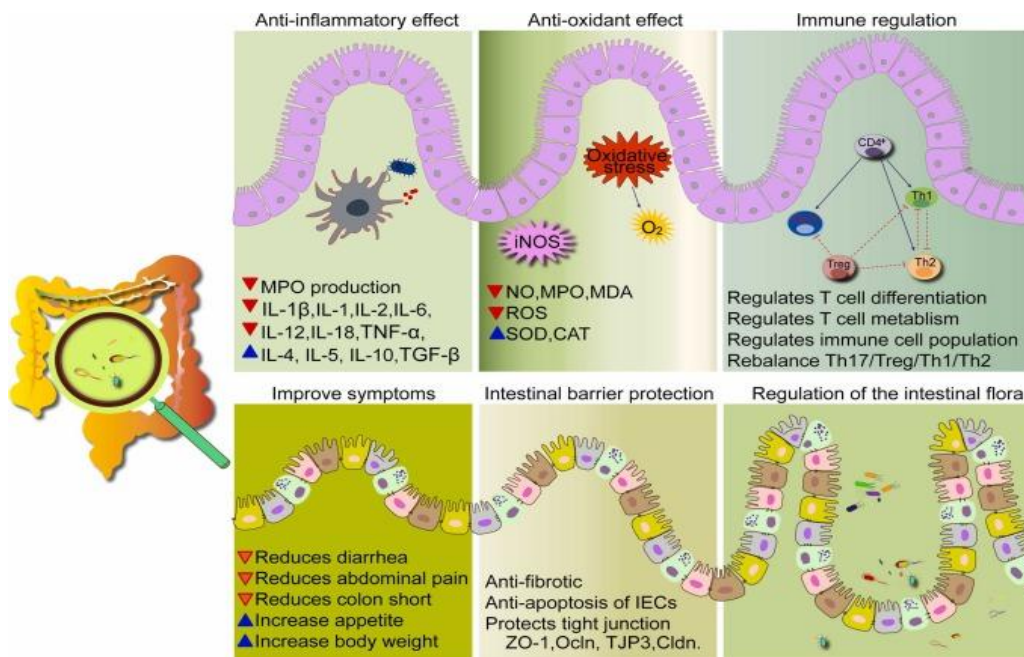


Figure 10. Fonction des Plantes médicinales Contre Les MICI .[34]

3 Les plantes médicinales choisies dans le traitement des MICI

3.1 *Boswellia serrata* Roxb

Boswellia serrata appartenant à la famille des *Burseraceae*, également connu sous le nom d'arbre à encens ou Oliban ou Salai guggal. C'est un petit arbre ramifié, originaire d'Afrique du Nord et d'Asie et pousse abondamment dans les montagnes arides de l'Inde, à feuilles caduques, à écorce pâle, grise et parcheminée, qui peut atteindre une hauteur de 6 à 9 mètres (Figure 11). Il présente des fleurs blanches, petites, avec des nectaires rouges, formant de magnifiques grappes axillaires ou terminales [35, 36].

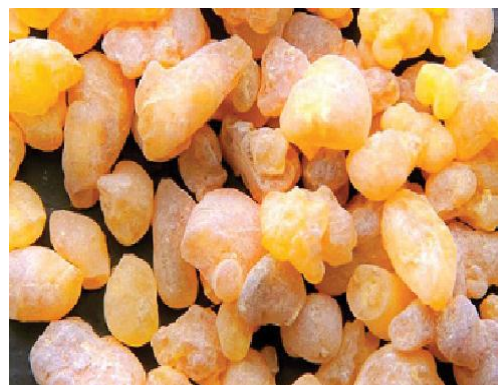
La résine fraîchement obtenue de l'arbre présente une chaleur sèche ainsi qu'une saveur agréable et un goût légèrement amer. (Figure 12). L'encens a une importance historique car il est utilisé par les anciens Égyptiens, Grecs et Romains pour sa valeur estimée en tant qu'encens, fumigène et produit aromatique polyvalent. La résine oléogomme provenant de *Boswellia serrata* est un composant essentiel d'une variété de formulations traditionnelles Unani et Ayurvedic, et il est utilisé dans la médecine ayurvédique depuis des siècles [37].



Figure 11. *Boswellia serrata* Roxb. [38]



Résine fraîche



résine sèche

Figure 12. Gomme- résine de *Boswellia serrata* Roxb [38, 39].

3.1.1 Composition chimique

L'extrait de gomme-résine de la plante *Boswellia serrata* comprend des terpénoïdes, monoterpènes, triterpènes, sesquiterpènes, diterpènes, monosaccharides, et les acides gras, des huiles essentielles. La gomme présente les principaux composants et contient les principaux composés actifs qui sont les terpénoïdes et les acides boswelliques, qui constituent une part importante de l'extrait total, allant de 37,5 % à 65 %. Tout au long de l'histoire, la résine

naturelle de la plante a été récoltée pour la production de résine de gomme, connue sous le nom d'encens. L'extraction de la gomme oléagineuse consiste généralement à pratiquer une incision sur le tronc de la plante, ce qui donne un mélange contenant environ 30 à 60 % de gomme, 5 à 10 % d'huile essentielle et des polysaccharides hydrosolubles composés d'arabinose, de galactose et de xylose) [35, 40, 41].

L'activité pharmacologique de la gomme arabique est principalement due aux Acides Boswelliques pentacycliques, mais d'autres composés contribuent aussi à sa bioactivité [15].

3.1.1.1 Les acides bowselliques

Les *acides boswelliques* sont des triterpénoïdes pentacycliques provenant de la gomme-résine de la plante *Boswellia serrata*. C'est une combinaison de quatre acides triterpéniques pentacycliques principaux : l'acide bêta-boswellique, l'acide 3-acétyl bêta-boswellique, l'acide 11-céto-bêta-boswellique et l'acide 3-acétyl-11-céto-bêta-boswellique, dérivés de *Boswellia serrata* Roxb (Figure 13) [23, 35]. Les caractéristiques des substances bioactives (BA), notamment leur poids moléculaire, leur perméabilité membranaire, leur lipophilie (log P) et le nombre d'atomes donneurs et accepteurs participant à la liaison hydrogène, ont été prises en compte en fonction de leur absorption dans l'intestin. Sur la base de données empirique. Ils ont émis l'hypothèse que les composés lipophiles (possédant une valeur log P élevée) présenteraient une perméabilité passive élevée et présenteraient par conséquent une biodisponibilité accrue lors de l'administration orale [20].

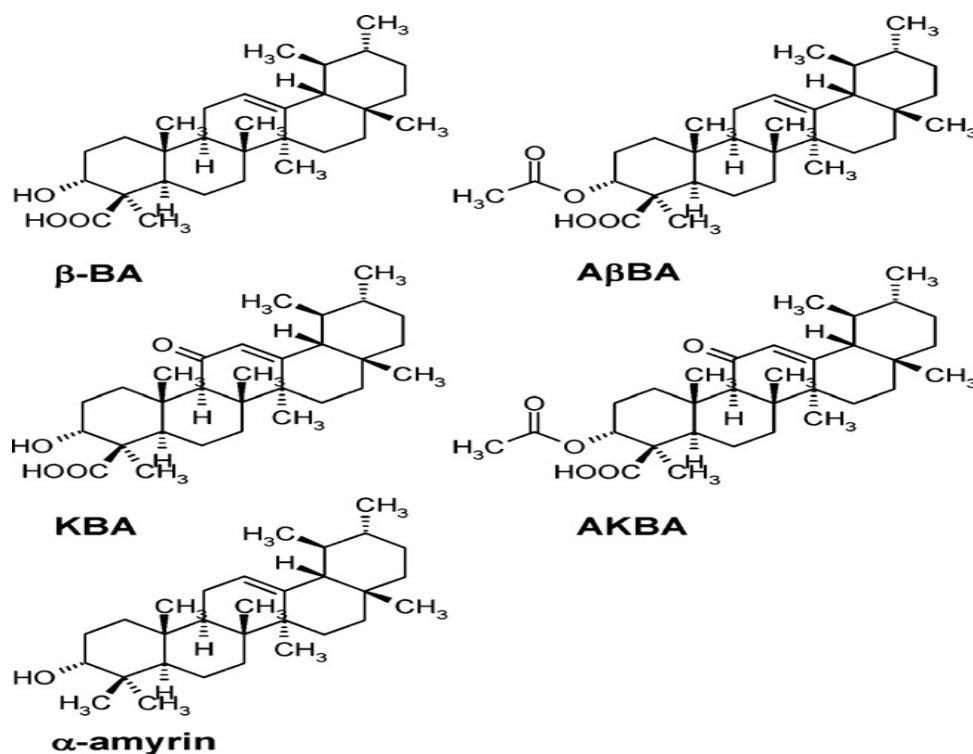


Figure 13. Structure chimique des acides boswelliques et α -amyrin [42].

3.1.1.2 Les huiles essentielles

Le principal composant de l'huile essentielle de *B. serrata* était constitué de monoterpénoïdes, dont l' α -pinène (73,3 %) était le principal composant, et α -thujène (61%), le β -pinène (2,05 %), le cis-verénoïl (1,97 %), le trans-pinocarveol (1,80 %), le bornéol (1,78 %), le myrcène (1,71 %), la verbenone (1,71 %), le limonène (1,42 %), le thuja-2,4(10)-diène (1,18 %) et le p-cymène (1,0 %) étaient d'autres monoterpénoïdes identifiés, tandis que le seul sesquiterpène identifié dans l'huile était le -copaène (0,13%) [37].

3.1.2 Les propriétés thérapeutiques

La résine oléo-gommeuse, recueillie par l'exsudation d'une incision dans l'écorce des troncs, est traditionnellement utilisée en décoction ou en teinture pour traiter l'asthme, l'arthrite rhumatoïde, l'arthrose, démontrant une efficacité significative pour soulager diverses affections inflammatoires, gastro-intestinales, et hormonales. Les médecins et les nutritionnistes s'intéressent à l'encens en raison des qualités thérapeutiques de sa gomme-résine et de son huile essentielle, elle

a connu un regain de popularité au sein des sociétés occidentales au cours des deux dernières décennies [35, 36].

L'efficacité de cet extrait dans la gestion de différentes affections inflammatoires a été reconnue par des tests de laboratoire, des études sur des animaux et des essais cliniques préliminaires. Cet extrait a été désigné médicament orphelin par l'agence européenne des médicaments pour le traitement de l'œdème cérébral péri-tumoral en 2002 en raison de leurs diverses propriétés [30].

3.2 *Camellia sinensis*

Camellia sinensis est une plante appartient à la catégorie des plantes à fleurs de la famille des *théacées*, plus précisément du genre *Camellia*, dont l'importance de cette plante s'étend à la production de différents types de thé. Selon le processus de fabrication et le degré de fermentation, il est classé en différents types : vert non fermenté, jaune légèrement fermenté, blanc légèrement fermenté, oolong partiellement fermenté, oolong semi-fermenté, noir semi-fermenté, entièrement fermenté et noir post-fermenté. Les teintes et les saveurs distinctes de ces six types de thé sont le résultat de diverses méthodes de transformation et des niveaux d'oxydation des polyphénols. De plus, le *Camellia sinensis* est utilisé dans la culture du kukicha, également appelé thé aux brindilles, où les composants utilisés comprennent des brindilles et des tiges plutôt que des feuilles [43, 44]. Comparé au thé noir ou au thé oolong, le thé vert est un thé « non fermenté » dont la teneur en composants bioactives notamment les catéchines est plus élevée [45].

Cette plante qui a été cultivée pour la première fois en Asie de l'Est, peut atteindre la taille d'un arbre ou d'un arbuste. Aujourd'hui, le *Camellia sinensis* pousse en Afrique, au Moyen-Orient et en Asie (Figure 14). Il s'agit d'une plante médicinale de premier plan qui a été largement utilisée dans des expériences menées en Chine et en Inde, et qui fait partie de nombreux systèmes médicaux traditionnels, notamment l'Ayurveda, l'Unani et l'homéopathie. Le thé vert est un aliment de base en Inde, en Chine et dans d'autres cultures anciennes [43, 46].



Figure 14. Feuilles de *Camellia sinensis* (thé vert) [43].

3.2.1 Composition chimique

Le thé vert de *Camellia sinensis* contient plusieurs composés bioactifs, dont un tiers sont des polyphénols, l'alcaloïde (3-4 %) la théobromine, la théophylline, la théanine et la caféine, et d'acides aminés (1 à 4 % du poids sec), de glucides (5 à 7 % du poids sec), de minéraux et d'oligo-éléments. Ainsi que de lipides, les stérols, les vitamines, les xanthènes, les pigments et les polyphénols, les acides phénoliques, il représente aussi une riche source de flavonoïdes, les flavanols, les flavandiols, qui peuvent représenter jusqu'à environ 30 % de son poids sec, également appelés les catéchines [45, 47]. Les principaux produits chimiques présents dans le thé appartenant à la classe des flavonoïdes, ces composés sont classés comme métabolites secondaires des plantes, issues de la réaction de condensation impliquant l'acide cinnamique et trois groupes malonyl-CoA [47, 48]. L'extrait aqueux de thé contient environ deux à trois pour cent de flavonols, étant la quercétine, la myricétine et le kaempférol, la majorité des flavonols présents dans le thé sont sous forme glycosidique, car les variations non glycosidiques présentent une insolubilité dans l'eau. Les différences dans la teneur en flavonols peuvent être attribuées à des variations dans les méthodologies analytiques utilisées [47].

3.2.1.1 Les catéchines

Les catéchines contenant diverses isoformes sont des composés polyphénoliques appartenant à des flavanols de la famille des flavonoïdes. Ils sont constituées de trois anneaux d'hydrocarbures et sont classées en catéchines non ester (épicatéchine (EC) et épigallocatechine (EGC)) ainsi qu'en catéchines ester (gallate d'épicatéchine (ECG) et gallate d'épigallocatechine (EGCG)).

Ils sont également classés dans la catégorie des catéchine comme l'EC, la gallocatéchine (GC), l'EGC, le gallate de gallocatéchine (GCG) (Figure 15). Il a été démontré que les feuilles de thé vert contiennent 0,7 % de catéchine, 1,6 % d'EC, 1,5 % de GC, 3,4 % d'EGC, 7,15 d'EGCG, 3,8 % d'ECG et 1,6 % de GCG (p/p). Le type de catéchine le plus abondant dans le GT est l'EGCG, qui constitue environ 50 à 80 % des catéchines totales présentes dans les feuilles, ils sont reconnus comme le polyphénol le plus actif et le plus puissant de GT [46, 47, 49].

En général, ces composés transparents et solubles dans l'eau, sont responsables de l'astringence et de l'amertume des infusions de thé, alors que les modifications de ces catéchines ont une corrélation directe ou indirecte avec d'autres caractéristiques, notamment la saveur, la teinte et l'arôme. Une baisse des taux de catéchines améliore notamment les attributs olfactifs du thé [46, 47].

3.2.1.2 L'épigallocatéchine-3-gallate (EGCG)

L'épigallocatéchine-3-gallate (EGCG) est la catéchine la plus importante et présent en plus forte concentration dans le thé vert, (32-50%). D'autres telles que l'épicatéchine (EC) (6 %), l'épigallocatéchine (EGC) (18-28 %) et l'épicatéchine-3-gallate d'épicatéchine (ECG) (8-12%) peuvent représenter 30 % du poids sec des feuilles. L'EGCG est des unités monomériques de tanins condensés de faible poids moléculaire, il est considéré comme des molécules anti-oxydantes et anti-inflammatoires significatives. Elles peuvent contribuer à la prévention et au traitement de pathologies telles que diabète, l'obésité, les maladies cardiaques, le cancer et les maladies inflammatoires [45].

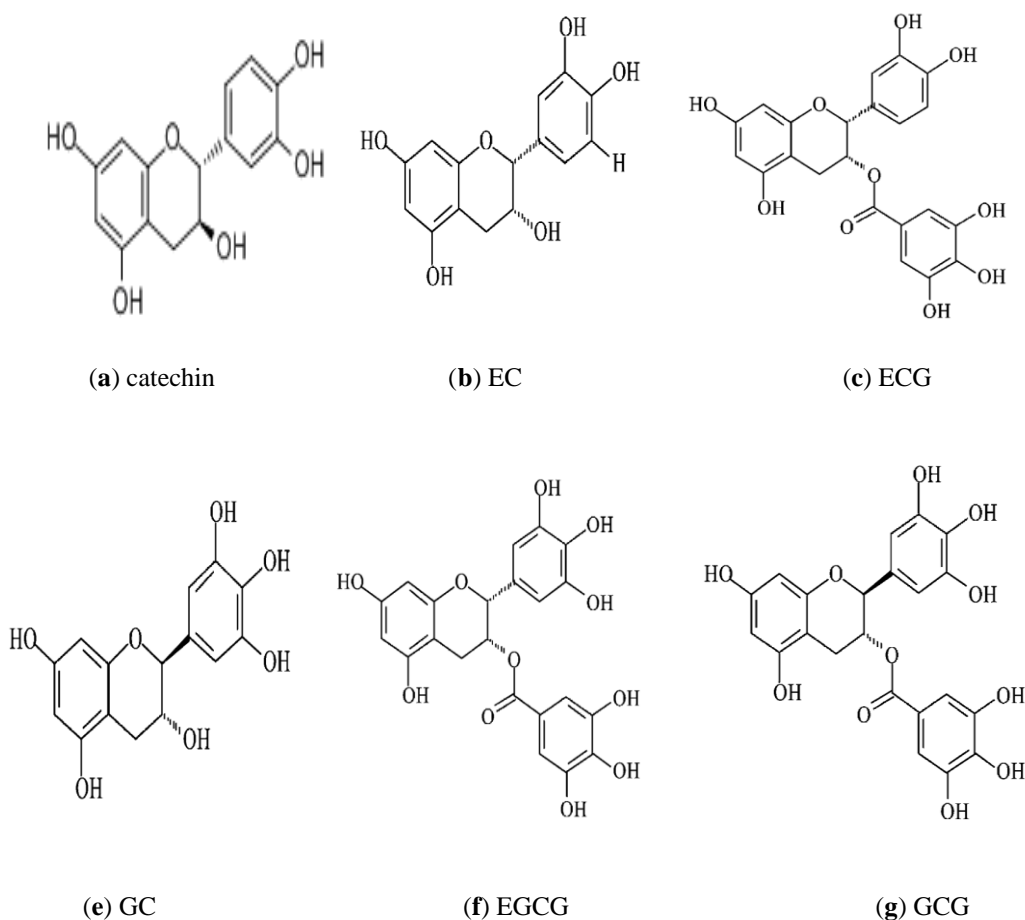


Figure 15. Structures chimiques des différentes classes des catéchines [50].

3.2.1.3 Les huiles essentielles

Il est important de distinguer l'huile d'arbre à thé, une huile essentielle extraite de différentes espèces végétales utilisées dans des applications médicinales et caractérisée par sa composition complexe de polyphénols et de catéchines. Comme les autres membres du genre *Camellia* de la famille botanique des *Théacées*, les graines de thé présentent une teneur en huile remarquable (30 à 32 %), qui se distingue par leur qualité exceptionnelle en tant qu'huile culinaire en raison de la présence prédominante d'acides gras mono insaturés (AGMI), d'acide oléique et d'acide gras polyinsaturé (AGPI), l'acide linoléique. L'acide oléique, un constituant essentiel de l'alimentation humaine, contribue à réduire le taux de cholestérol LDL, le taux de cholestérol global et l'indice glycémique. L'acide linoléique, classé parmi les acides gras essentiels oméga-3, joue un rôle central dans le développement et l'entretien du système nerveux humain, ainsi que dans les

fonctions physiologiques. De plus, des études ont suggéré que l'huile de graines de thé présente des propriétés anti-obésité *in vivo* [51].

3.2.2 Les propriétés thérapeutiques

De nombreuses études ont confirmé les effets bénéfiques du thé vert (*Camellia sinensis*) sur la santé humaine, qui peuvent être attribués à ses propriétés anti-oxydantes, anti-inflammatoires et immunomodulatrices. Son polyphénol principal connu sous le nom de gallate d'épigallocatechine (EGCG) se trouve dans les extraits de thé vert, présentent de nombreux avantages pour la santé, notamment des propriétés anti-stress, anticancéreuses et antioxydants, et anti-inflammatoires. La consommation de thé vert a toujours été répandue dans des régions telles que l'Inde, la Chine, le Japon et la Thaïlande, mais ces dernières années, sa consommation a beaucoup augmenté, est devenue la boisson la plus consommée dans le monde en raison de ses effets préventifs sur certaines maladies humaines [44, 52].

Le thé vert est utilisé dans la médecine traditionnelle pour ses effets stimulants, ses propriétés diurétiques, ses propriétés astringentes et son bien-être cardiovasculaire. Il est utilisé pour traiter les flatulences, gérer la glycémie, améliorer la digestion et stimuler le système nerveux central. Lors de la consommation de tisane, il contient moins de caféine que le café revigoré. Il a également des propriétés désinfectantes ciblant des souches spécifiques de bactéries responsables de maladies d'origine alimentaire. Le théier est riche en fluor naturel et en catéchine glucosyl transférase, reconnue pour sa capacité à combattre la carie dentaire en éradiquant les bactéries cariogènes liées à la formation de plaque dentaire et à l'halitose [52]

Chapitre III
Mécanismes d'action
des principes actifs
des plantes médicinales.

1 Les acides bowselliques

1.1 Effets anti inflammatoires

Les premières recherches ont indiqué que les propriétés anti-inflammatoires des acides boswelliques (BA) découlaient de leur capacité à perturber la production de leucotriènes, qui contribuent de manière significative au développement de l'inflammation. Ils exercent un effet inhibiteur spécifique sur l'enzyme cruciale impliquée dans la production des leucotriènes, connue sous le nom de 5-lipoxygénase (Figure 16). Les découvertes récentes ont révélé le potentiel d'autres acides boswelliques, dont le bêta-BA, pour moduler l'inflammation grâce à leurs interactions avec la prostaglandine E2 synthase-1 microsomale et la cathepsine G. Pour cela, l'acide boswellique de *Boswellia serrata* est classé comme un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) connu pour son mécanisme d'action unique par rapport aux AINS classiques [35].

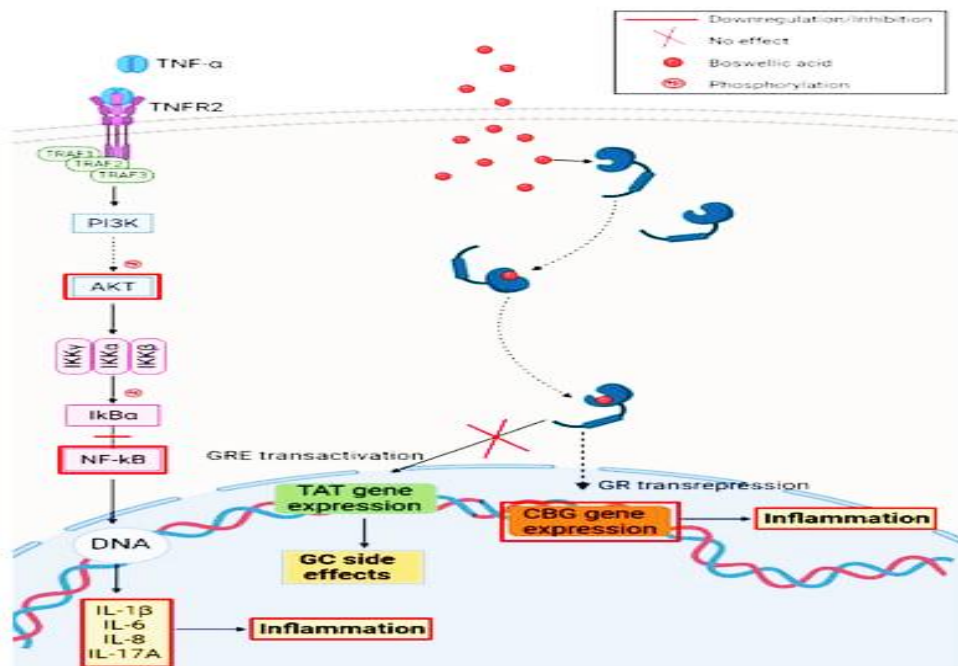


Figure 16. voies de Signalisation et modulation clés ciblée par l'Acides Boswelliques [53]..

1.2 Mécanismes anti-inflammatoires dans les MICI

Plusieurs mécanismes d'action peuvent contribuer aux effets observés de l'ESB dans les essais cliniques et les modèles animaux de MICI. Avant d'aborder ces mécanismes d'action, les effets de l'ESB sur les médiateurs inflammatoires sont susceptibles de jouer un rôle dans les MICI [54].

Il a été démontré l'activité anti-inflammatoire de l'extrait de BS dans des expérimentations animales. L'action la plus évidente a été observée dans l'inhibition de l'enzyme 5-lipoxygénase, en plus l'influence sur la production d'autres molécules telles que les cytokines (interleukines et TNF- α) et l'interférence avec l'activation du système du complément. À partir de la fraction méthanolique de la résine de *Boswellia*, les acides triterpéniques ont été isolés et identifiés comme inhibiteurs du 12-O-tétradécanoyl phorbol-13-acétate (TPA) qui provoque l'inflammation, d'où leur activité anti-inflammatoire. Les chercheurs ont révélé l'effet synergique de ce mélange de composés avec la glucosamine pour les activités anti-inflammatoires et anti-arthritiques chez les rats [55].

Dans les essais cliniques, *B. serrata* a également montré des résultats anti-inflammatoires moyens à excellents chez 88% des patients, sans effets secondaires indésirables. Les actions anti-inflammatoires des BA sont dues à l'inhibition de la synthèse des leucotriènes par la 5-LO, mais elles n'ont aucun effet sur les activités de la 12-lipoxygénase (12-LO) et des enzymes cyclo-oxygénases (COX). En outre, la peroxydation de l'acide arachidonique par le fer et l'ascorbate n'a pas non plus été altérée par les BA. D'autres études ont prouvés que les BA inhibent la synthèse des leucotriènes soit en bloquant la translocation, soit en interagissant directement avec la 5-LO. Ils agissent ainsi comme un puissant agent anti-inflammatoire. Il a été également rapporté que le composé pur de l'extrait de *B. serrata*, ont des actions anti-inflammatoires dans les cellules mononucléaires du sang périphérique humain (PBMC) et les macrophages de souris via l'inhibition du facteur de nécrose tumorale alpha (TNF- α), de l'interleukine- 1 β (IL-1 β), NO et les protéines kinases activées par les mitogènes (MAP). L'inhibition de la synthèse des prostaglandines (PG) est l'un des principaux mécanismes par lesquels les agents pharmaceutiques produisent leur effet anti-inflammatoire [56].

1.2.1 Effets sur 5-Lipooxygenase (5-LO)

Chez l'homme, les principaux LO sont répartis selon leur spécificité positionnelle en 5-(ALOX5), 12-(ALOX12) et 15-LO (ALOX15). La 5-LO est l'enzyme clé de la biosynthèse des LT et se localise principalement dans les cellules matures d'origine myéloïde, y compris les granulocytes neutrophiles, éosinophiles et basophiles, les monocytes, les macrophages et les mastocytes. Les neutrophiles utilisent l'enzyme 5-lipoxygénase comme principal catalyseur de la transformation de l'acide arachidonique endogène en 5-lipoxygénases, ce qui conduit également à la production d'acide 5-hydroxy éicosatétraénoïque (5-HETE) et des LT pro-inflammatoires.

Les leucotriènes LTB₄, apparaît notamment comme un acteur central dans la modulation de la réponse inflammatoire, soulignant l'importance des LT dérivées du 5-LO dans le domaine de la santé publique. Par conséquent, les lipoxygénases présentent un intérêt scientifique particulier.

Les leucotriènes exercent une influence sur les réponses immunitaires innées et sont reconnus comme des acteurs clés de la physiopathologie de diverses affections inflammatoires, notamment les MICI, l'asthme, les réactions allergiques, l'athérosclérose, l'infarctus du myocarde et les accidents vasculaires cérébraux [57].

La conversion de l'acide arachidonique (AA) en LTA₄ par le 5-LO dans la cellule dépend fortement de la présence de FLAP lié à la membrane nucléaire, une exigence qui n'est pas partagée par les autres lipoxygénases. La compréhension actuelle de la fonction du FLAP par rapport au 5-LO est de permettre le transfert efficace de l'AA au sein d'un complexe 5-LO/FLAP créé par translocation du 5-LO vers l'enveloppe nucléaire. Une compréhension approfondie de la régulation complexe du 5-LO offre des pistes prometteuses pour le développement d'interventions pharmacologiques visant à moduler l'activité de l'enzyme et, par conséquent, la synthèse de LT pro-inflammatoires (Figure 17). Ces molécules bioactives sont responsables de l'induction de réponses physiologiques telles que la vasoconstriction, le bronchospasme, l'augmentation de la perméabilité vasculaire et la chimiotaxie. Elles sont supposées exercer une influence significative sur les affections persistantes telles que les maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) [54, 56, 58].

Le composé isolé BAS à partir de l'extrait de BS est un nouvel inhibiteur spécifique non redox de la 5-lipoxygénase, car il n'altère pas les propriétés enzymatiques de la cyclo-oxygénase et de la 12-lipoxygénase et n'inhibe pas la peroxydation de l'acide arachidonique [56].

Il a été suggéré que la molécule 5-LO est une cible de l'action des *Acides Boswelliques*. Ainsi, un extrait éthanolique de la gomme-résine de *B. serrata* a inhibé la génération de LTB₄ dans les leucocytes polymorphonucléaires de rat (PMNL) après stimulation par l'ionophore calcique A23187. Des études ultérieures ont confirmé l'inhibition de la biosynthèse des leucotriènes dans des cellules isolées par des *Acides Boswelliques* isolés. L'AKBA et le KBA ont été les plus efficaces avec des concentrations médicamenteuses produisant des valeurs d'inhibition de 50 % (IC₅₀) de 1,5 mmol/L et 3 mmol/L, respectivement. D'autres AB comme le β-BA et n'ont révélé qu'une inhibition partielle de la 5-LO. Cependant, des concentrations beaucoup plus

élevées d'AB ont été nécessaires pour supprimer l'activité de la 5-LO brute dans les essais sans cellules par rapport aux cellules intactes [54].

D'une part, la 5-LO a besoin d'un certain niveau de peroxydes pour entrer dans le cycle catalytique. Cependant, elle est sensible aux oxydants à des concentrations plus élevées. En fait, les acides 11-céto-boswelliques ont provoqué une mobilisation du Ca^{2+} dans les PMNL et ils ont activé les kinases régulées par le signal extracellulaire et la protéine kinase activée par le mitogène p38, ce qui a été associé à la formation de 5-LO dans la cellule. De plus, une étude récente a évalué de manière plus approfondie l'impact des AB sur l'interférence 5-LO, ainsi que, sa signification pharmacologique. Il a été démontré que les facteurs influant sur la fonction 5-LO (telles que le Ca^{2+} , les phospholipides, la concentration du substrat) régulaient l'efficacité des acides 11-céto-boswelliques pour inhiber le 5-LO, conjointement avec l'influence des ROS [54].

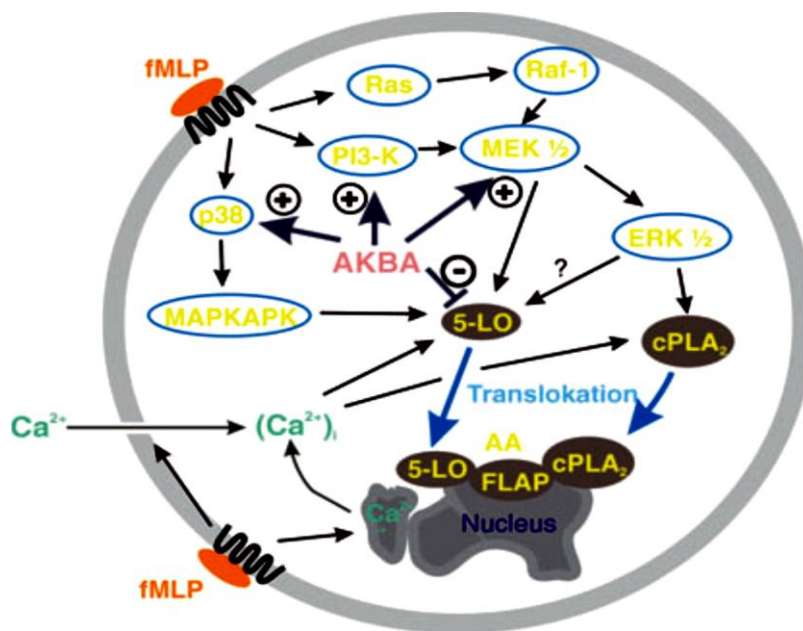


Figure 17. Cascade de transduction du signal de 5-Lipooxygénase (5-LO) [59].

1.2.2 Effet inhibiteur des prostaglandines (PG)

Les prostaglandines (PG) jouent un rôle essentiel en tant que médiateurs lipidiques dérivés de l'acide arachidonique (AA) qui régulent non seulement de nombreux processus physiologiques tels que la tension artérielle, la coagulation et le sommeil, mais également l'inflammation [60]. La mPGES-1, une enzyme inductible, appartient à trois isoformes de PGE₂ synthase, et elle est

responsable de la conversion de la PGH2 en PGE2 pro-inflammatoire [56]. La PGE2 est la principale prostaglandine pro-inflammatoire qui facilite l'inflammation, la fièvre et la douleur. Elle est synthétisée par trois isoenzymes distinctes de la prostaglandine E2 synthase: la prostaglandine E2 synthase-1 microsomale (mPGES-1), mPGES-1 et mPGES-2, ainsi que la prostaglandine E2 synthase cytosolique. La mPGES-1, une enzyme qui peut être activée, acquiert son substrat COX-2 Co-induit et est responsable de la production excessive de PGE2 lors d'une inflammation aiguë et chronique (Figure18) [58].

La suppression de la PGE2 est principalement responsable des effets thérapeutiques bénéfiques des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS). Le cheminement biosynthétique vers PGE2 implique la libération d'AA à partir des phospholipides membranaires par les phospholipases A2, puis sa conversion en PGH2 par COX-1 et -2 et son isomérisation par les synthases PGE2 (PGES). La production de mPGES1 est stimulée par des stimuli pro-inflammatoires tels que l'interleukine-1b (IL-1b) ou le lipopolysaccharide (LPS), et reçoit principalement PGH2 de la composante COX-2 [60].

D'après des études menées sur des souris ayant une déficience en mPGES1, suggère que la suppression de mPGES1 peut être une méthode pharmacologique efficace pour traiter les maladies inflammatoires, en évitant les effets importants sur la formation physiologique de PG et les effets homéostatiques [60]. Des études récentes ont révélé que les BA peuvent également inhiber la prostaglandine E2 synthase microsomale (mPGES-1) qui est l'enzyme terminale dans la biosynthèse de la prostaglandine (PGE2) à partir de la PGH2 dérivée de la cyclooxygénase (COX) [56, 60]. Ces inhibiteurs de la mPGES-1 ont été identifiés comme une option viable à la place des AINS pour la prise en charge des affections inflammatoires chroniques caractérisées par une surproduction de PGE2, réduisant la biosynthèse de la PGE2 pro-inflammatoire sans affecter les taux initiaux de PGE2 ni l'équilibre normal des eicosanoïdes. A l'inverse, les AINS traditionnels (inhibiteurs de la COX-1 et de la COX-2) et les coxibs (inhibiteurs sélectifs de la COX-2) perturbent la synthèse d'une large gamme de prostanoides issus de la COX [58].

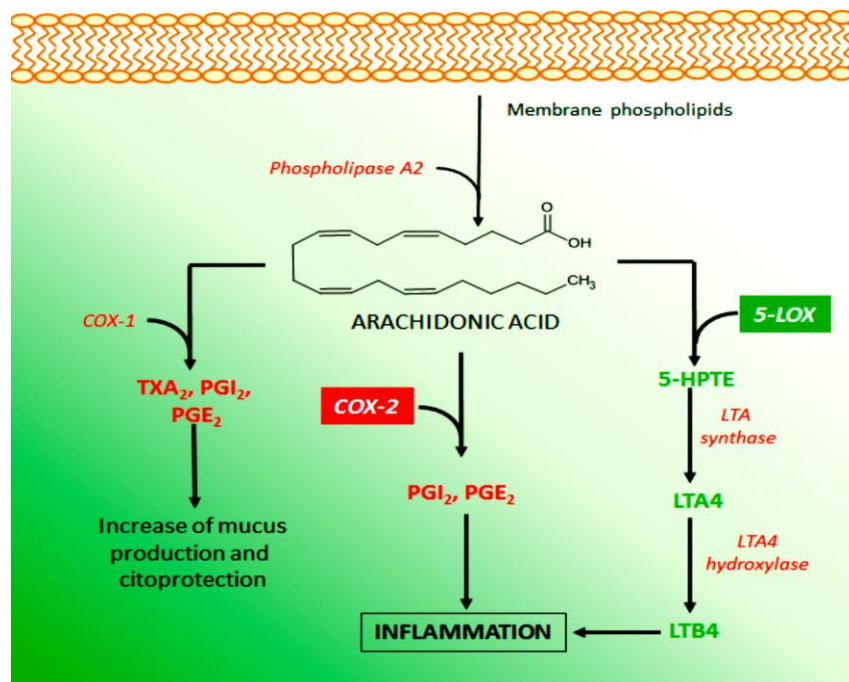


Figure 18. Le métabolisme de l'acide arachidonique et ses principaux médiateurs pro-inflammatoires [61].

1.2.3 Effets sur les cytokines

Les cytokines, y compris les facteurs de nécrose tumorale, les interleukines (ILs), les interférons (IFN5) et les facteurs stimulant les colonies (CSF), sont sécrétées par les cellules immunitaires stimulées. Ils exercent divers effets qui régissent les réactions immunitaires et les voies inflammatoires de manière durable. La production de cytokines pro-inflammatoires par les monocytes est étroitement contrôlée par des facteurs de transcription, dont le NF-B [62-64].

Les cytokines jouent un rôle crucial dans la pathogenèse des maladies inflammatoires de l'intestin (MICI) en raison de leur rôle central en tant que molécules de signalisation dans le système immunitaire de l'intestin. Ces petites protéines, principalement synthétisées par les cellules immunitaires. Elles servent de médiateurs permettant la communication intercellulaire, favorisant la prolifération des cellules effectrices activées par les antigènes et orchestrant l'inflammation locale et systémique par le biais de mécanismes autocrines, paracrines et endocriniens. Parmi les cytokines pro-inflammatoires, le facteur de nécrose tumorale α (TNF α) s'impose comme un acteur majeur capable d'impacter directement l'épithélium intestinal [65]. Ces actions consistent notamment à compromettre l'intégrité de la barrière épithéliale, à déclencher l'apoptose des cellules épithéliales et à induire la libération de chimiokines par les cellules

épithéliales intestinale. Certaines recherches ont révélé que le TNF- α est sécrété par les macrophages au début de la réponse inflammatoire, exerçant une influence significative sur la réaction déclenchée par l'acide 2, 4,6-trinitrobenzènesulfonique (TNBS) et agissant probablement comme un régulateur essentiel de la cascade inflammatoire dans ce modèle de colite [65].

Les mélanges dérivés de *B. serrata* présentent le potentiel de supprimer les cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 β , l'IL-2, l'IL-3 et l'IL-4, dans des modèles *in vitro* et *in vivo*. Une étude menée *in vitro* a été démontré que les *acides boswelliques* extraits de *Boswellia serrata* réduisaient les taux de TNF- α et d'IL-1 β , suggérant ainsi un effet anti-inflammatoire [63].

1.2.3.1 Suppression du facteur NF-kB

Le facteur de transcription nucléaire NF-kB est un acteur clé du développement et de la progression des maladies inflammatoires chroniques, telles que la polyarthrite rhumatoïde et l'athérosclérose [66]. L'activation du NF-kB facilite la génération de cytokines pro-inflammatoires telles que le (TNF α) et l'interleukine IL-1 β dans les cellules innées et supervise la stimulation et la spécialisation des lymphocytes [64, 67]. L'inhibition de NF-kB conduit à une réduction de la réaction inflammatoire dans des modèles d'inflammation intestinale chronique et d'infarctus du myocarde. Le NF-kB joue un rôle crucial dans de nombreux mécanismes physiologiques, notamment dans le contexte de l'inflammation et dans la régulation d'un large éventail de gènes impliqués dans les maladies inflammatoires chroniques, y compris des cytokines telles que le TNF et l'IL-1 β , mais aussi la NO synthase inductible et la molécule d'adhésion ICAM-1 (figure 19) [64].

Selon les connaissances actuelles sur les effets des AB *in vitro*, la réduction des leucocytes s'observe dans plusieurs études. Les effets thérapeutiques comparables à la sulfasalazine et à la mésalazine en essais cliniques, l'inhibition de NF-kB et ICAM-1 par l'acide acétyl-boswellique (ABA) et l'acide acétyl-11-céto-boswellique (AKBA) sous-tendent probablement les effets bénéfiques de l'ESB dans le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin. L'activité de NF-kB a été observée chez les patients atteints de la maladie Crohn par rapport aux témoins d'une augmentation de cette activité, qui était également associée à des niveaux élevés de cytokines pro-inflammatoires telles que l'IL-1 β , l'IL-6 et le TNF α dans les macrophages des patients atteints des MICI. Les facteurs AKBA et AaBA inhibent le NF-kB dans les monocytes et cellules HEK à une gamme de concentration de 10 mmol/L, qui peut être facilement atteint dans les intestins.

La suppression de l'activation des leucocytes et/ou le contrôle régulateur de l'ICAM-1 à un niveau plus élevé peuvent constituer un mode de fonctionnement crucial de l'ESB dans la prise en charge des MICI. Le facteur AKBA présente l'efficacité inhibitrice la plus importante [54].

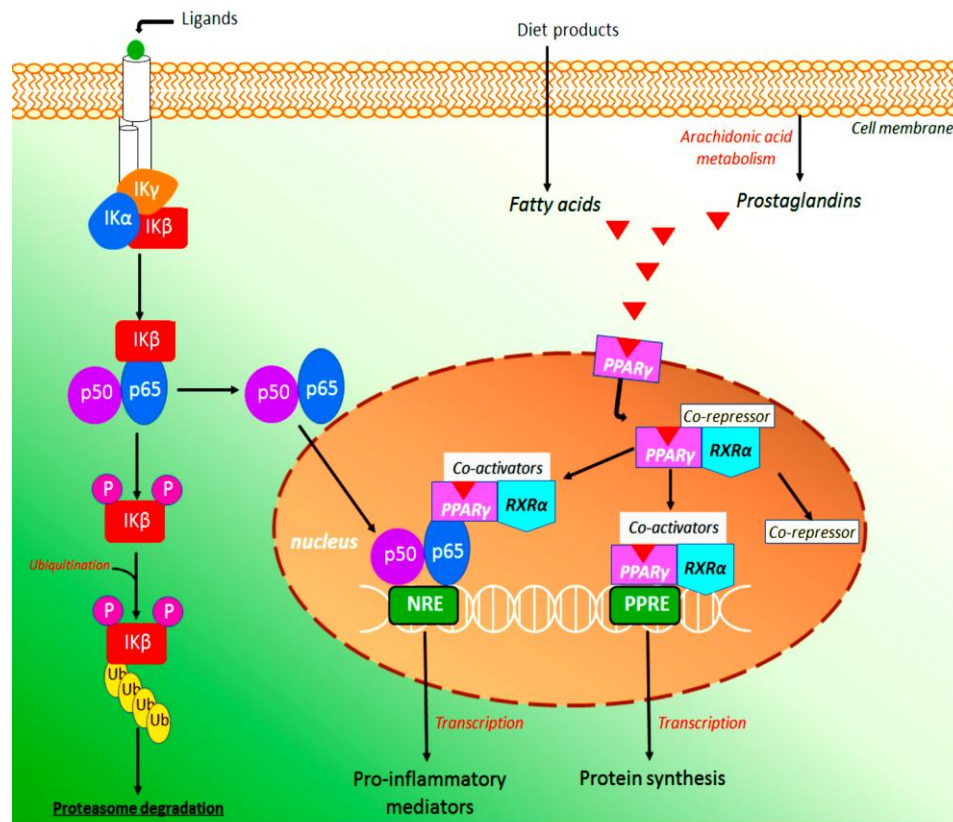


Figure 19. La voie de signalisation du facteur nucléaire kappa b (NF-κB) dans les MICI [61].

1.2.3.2 Effets sur la voie TNF-α

Le TNF-alpha est un modulateur essentiel de l'inflammation aiguë et chronique. Il est connu pour déclencher la mort cellulaire à la fois par apoptose et par nécrose. Les divers impacts de cette cytokine particulière dépendent de la présence et de l'activation de ses récepteurs spécifiques, à savoir le récepteur TNF 1 (TNFR1) et le récepteur TNF 2 (TNFR2), ainsi que de leurs cascades de signalisation uniques en aval. Le facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-α) est une cytokine immunitaire à multiples facettes qui appartient à la superfamille des TNF, qui comprend une variété de ligands récepteurs qui participent à de nombreux mécanismes homéostatiques et inflammatoires (Figure20). Cette cytokine est impliquée dans la pathogenèse des maladies auto-

immunes et des affections inflammatoires. Elle est aussi essentielle au bon fonctionnement du système immunitaire du corps humain. La surproduction de TNF- α peut avoir des conséquences néfastes [68]. Elle est principalement synthétisée par des cellules appartenant au système immunitaire inné, comme les macrophages et les cellules tueuses naturelles (NK), est produite par les cellules du système immunitaire adaptatif, en particulier les lymphocytes T qui sont activés. Outre son rôle dans l'inflammation systémique, il joue également un rôle physiopathologique important dans les MICI [68].

Le facteur AKBA semble avoir un effet inhibiteur sur la signalisation du TNF- α en interférant directement avec l'inhibiteur de la NF- κ B (IKB) -kinase (IKK) [57]. De plus, des études ont montré que l'AKBA réduit l'expression des métalloprotéases matricielles pro-inflammatoires et des récepteurs d'adhésion VCAM-1 et ICAM-1 dans les cellules microvasculaires humaines induites par le TNF- α [57]. L'ABA et l'AKBA ont démontré une répression du TNF- α qui a été facilité par l'inhibition directe des IKB- α -kinases, entraînant une diminution ultérieure de l'expression du TNF- α dans les monocytes humains [69].

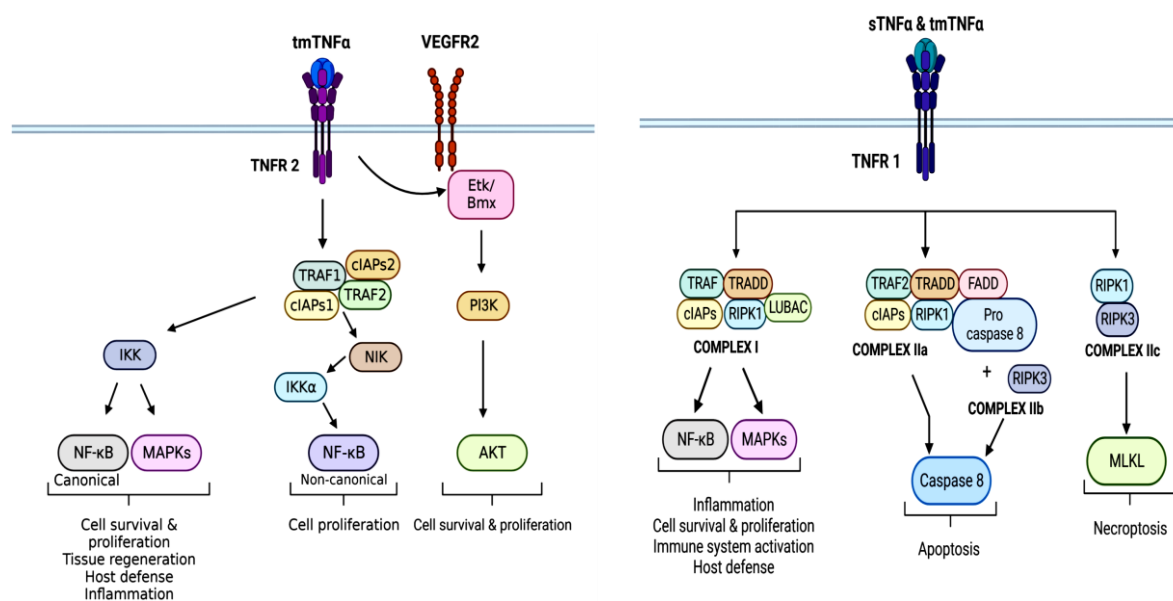


Figure 20. La voie de signalisation TNF- α . [68]

1.2.4 Effets sur la protéase catG

La cathepsine G (CatG) est caractérisée comme une protéase à sérine neutre possédant un poids moléculaire de 25,8 kDa. Principalement exprimée dans les leucocytes pro-inflammatoires, en particulier les leucocytes polymorphonucléaires (PMNL) et les macrophages. Ces cellules stockent la CatG dans des granules azurophiles à l'état actif et la libèrent par dégranulation lors de l'exposition à des déclencheurs inflammatoires. L'implication de CatG dans la médiation de l'infiltration des neutrophiles est une caractéristique courante dans les affections inflammatoires aiguës, essentielle à la phagocytose et à l'élimination microbienne. Des études ont démontré le rôle crucial de la CatG dans la résistance à l'infection par *Staphylococcus aureus*, ainsi que sa contribution à la protection contre certains agents pathogènes fongiques. Malgré ses fonctions bénéfiques, le CatG actif est également détectable dans les troubles inflammatoires d'origine non microbienne, ce qui met en évidence sa présence sur les sites inflammatoires [70].

La ligature des récepteurs, tels que les β 2-intégrines, déclenche des cascades de signalisation intracellulaires conduisant à un afflux d'ions calcium (Ca^{2+}). Cette augmentation de la concentration intracellulaire de Ca^{2+} déclenche la fusion des granules avec la membrane plasmique, ce qui facilite la libération de protéases à sérine neutrophiles pleinement actives qui fonctionnent de manière optimale dans des conditions neutres [70]. Des études ont indiqué que la CatG luminale joue un rôle dans la modification de la barrière épithéliale du côlon en cas de colite ulcéreuse, avec une prévalence plus élevée d'anticorps anti-CatG dans le sérum des patients atteints de colite ulcéreuse pendant l'activité de la maladie par rapport à la phase inactive. En outre, certaines preuves suggèrent l'absence d'association significative entre les anticorps cytoplasmiques anti neutrophiles et les antigènes cibles tels que le CatG dans les MICI.

Le CatG peut servir de cible potentielle en pharmacologie pour l'ESB dans le cadre de la prise en charge des maladies infectieuses [54]. La cathepsine G apparaît comme une cible pharmacologique pertinente pour clairement privilégiée pour les BA (en particulier le β -BA 3 et l'AKBA 1), avec une sensibilité beaucoup plus faible pour tous les autres acides triterpéniques, qui sont responsables de la suppression de l'inflammation. En effet, des études animales ainsi que des essais cliniques ont confirmé que les BA isolés ou les extraits d'encens suppriment la formation de PGE2 et l'activité de la cathepsine G *in vivo* [71].

1.2.5 Action sur les élastases leucocytaires

L'extrait de *Boswellia serrata* a un effet sur la production d'anticorps et l'immunité à médiation cellulaire et inhibe également l'élastase leucocytaire humaine (HLE), enzymes pro-inflammatoires, ce qui pourrait être utile dans les troubles auto-immuns tels que MICI. Cette inhibition pourrait contribuer à l'effet anti-inflammatoire des acides β -boswelliques qui inhibent l'élastase leucocytaire avec une concentration inhibitrice semi-maximale de 15 μ M. ses effets anti-inflammatoires ont été prouvés par l'inhibition de la 5- LOX, de l'élastase leucocytaire humaine et de la voie NF-kB, sans exercer les effets indésirables connus pour les stéroïdes. La réduction de l'œdème de la patte et des activités enzymatiques lysosomales après traitement à l'Acide Boswellique suggère que son effet anti-inflammatoire est associé à une réduction significative de la migration totale des leucocytes, et de la migration des lymphocytes et des monocytes/macrophages du sang vers la cavité synoviale et entraînant une inhibition presque totale de la voie classique du complément. Les acides acétyl boswelliques mixtes, triterpènes pentacycliques extraits de la gomme-résine de *B. serrata*, inhibent de manière significative la libération des leucotriènes (LT) B4 et C4+ stimulée par les ionophores à partir des polynucléaires neutrophiles humains intacts (PMNL) [38, 69].

2 Les catéchines

2.1 Effets anti inflammatoires

Le GTP peut être impliqué dans des effets anti-inflammatoires, antioxydants et anticancérigènes, dont nombreux effets biologiques seraient médiés par ses catéchines polyphénoliques. L'épigallocatechine-3-gallate (EGCG), qui représente 10 à 15 % de l'ensemble des catéchines, exerce généralement l'effet le plus important. Ces molécules jouent un rôle dans la réduction du TNF- α , la régulation de la cyclo-oxygénase (Cox- 2) médiée par l'I kappa B kinase (IKK) et la transcription de NF κ B [45, 72].

Nombreuses études ont basé sur l'effet du thé vert et leur catéchines (CTG) sur l'expression des gènes/protéines dans des expériences cellulaires et animales afin de révéler leurs effets bénéfiques sur diverses maladies (Figure 21). Les résultats de ces études ont montré que le thé vert et les catéchines de thé vert affectaient l'expression de gènes et de protéines associés à l'inflammation, tels que le TNF γ , l'IL-1 et les MMP [72].

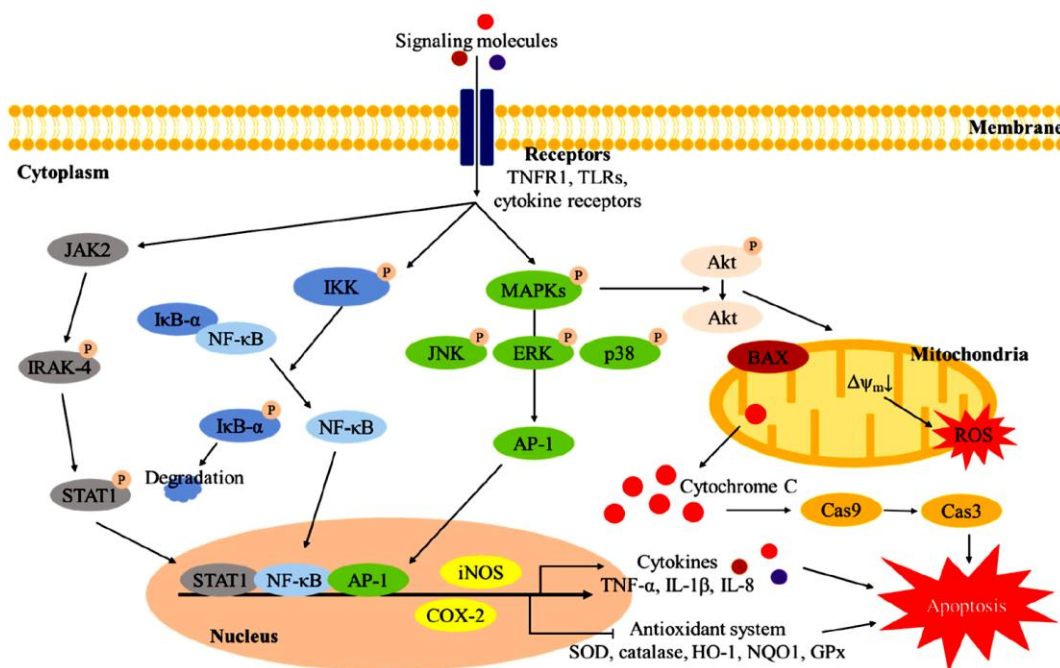


Figure 21. Voies des biomarqueurs inflammatoires régulés par les catéchines [73].

2.2 Mécanismes anti inflammatoires dans les MICI

Une étude humaine a évalué l'efficacité de l'EGCG sur des patients réfractaires au traitement conventionnel de la RCH et a montré une amélioration du taux de réponse et de rémission indiquant un effet bénéfique de l'EGCG. L'administration d'EGCG et de polyphénols de thé vert (GTP) chez l'animal et chez l'homme a montré que ces agents phénoliques étaient bien tolérés et totalement sûrs, et que seuls des effets secondaires insignifiants ont été détectés chez les patients. Il a été démontré une biodisponibilité accrue de l'EGCG lorsqu'il est administré à des animaux atteints de colite grâce à l'ajout de pipérine qui inhibe son métabolisme dans la lumière intestinale. La plupart de ces recherches sont basées sur leur capacité à supprimer la production de médiateurs inflammatoires clés (par exemple, TNF- α , INF- γ , NO, iNOS et IL-1 β) via l'inhibition de l'activation de NF κ B. Le blocage des transcrits et des protéines associés à la réponse immunitaire et inflammatoire et aux voies de la fibrinogénèse, et l'induction de ceux associés aux voies du métabolisme des xénobiotiques par PPAR- α et STAT1 sont d'autres mécanismes impliqués dans l'activité anti-colite des polyphénols du thé vert. De plus, le GTP peut diminuer les niveaux de triglycérides dans le sérum. L'EGCG favorise la régulation à la baisse de

l'expression du TLR-4, bien que les catéchines sont capables de stabiliser la structure du microbiote gastro-intestinal grâce à la stimulation de l'environnement des bactéries bénéfiques [45, 73].

Le stress oxydatif et la production de ROS jouent un rôle évident dans l'initiation et l'exacerbation de la pathogenèse des MICI. L'EGCG améliore de manière significative les niveaux d'anti-oxydants et diminue les signes de colite associés à la sulfasalazine 20. C'est un antagoniste du stress oxydatif dans les lymphocytes des personnes atteintes de MICI et des personnes en bonne santé [45, 73]. En plus de l'activité anti-inflammatoire, les polyphénols du thé vert diminuent le stress oxydatif, éliminent les radicaux libres et renforcent les enzymes anti-oxydantes dans les tissus gastro-intestinaux enflammés. Les catéchines réduisent la réponse inflammatoire en régulant l'expression de NF- κ B, MAPK et du facteur nucléaire lié à l'érythroïde 2 (Nrf2) dans l'intestin (Figure 22). De plus, le GTP peut également interférer positivement dans la signalisation cellulaire, l'infiltration et la prolifération des cellules liées à l'immunité, notamment les neutrophiles, les macrophages et les lymphocytes T, ainsi que dans les jonctions gap et serrées de l'épithélium [45, 73].

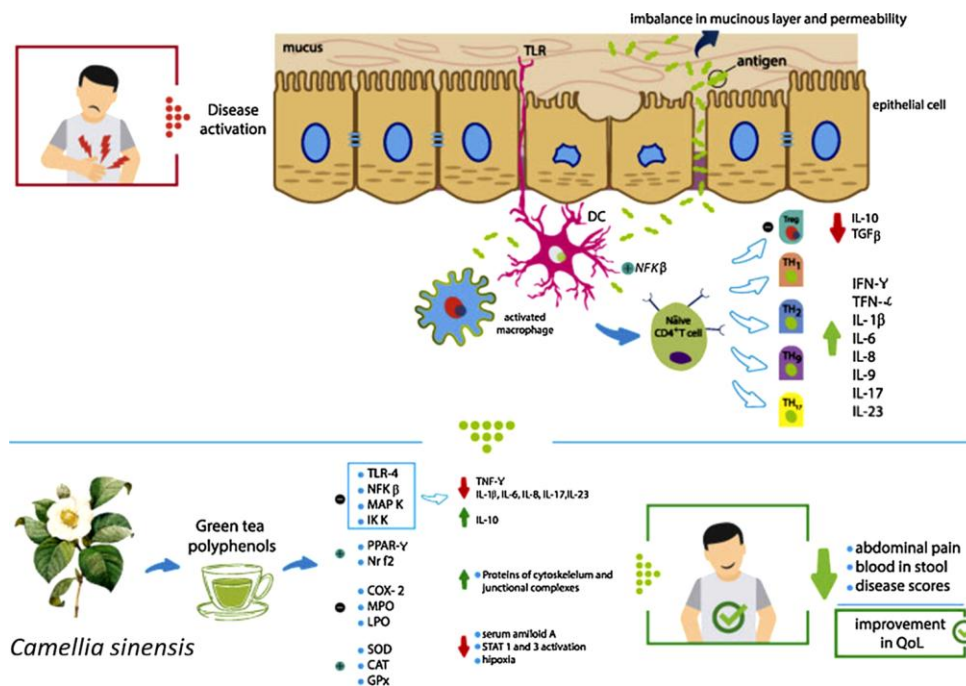


Figure 22. Effets des composés phénoliques de thé vert sur la modulation des voies de signalisation associées aux MICI.[45]

2.2.1 Effets sur l'infiltration cellulaire

Les principaux médiateurs de la MICI sont les neutrophiles, les lymphocytes, les monocytes et les macrophages. Leur recrutement et leur stimulation dans les tissus inflammatoires dépendent des cytokines, des chimiokines et des molécules d'adhésion. De plus, ces molécules de signalisation extracellulaires facilitent la communication intercellulaire et influencent des processus tels que la prolifération, la diffusion, l'expression, la migration, la réponse immunitaire et l'adhésion des cellules. La cascade inflammatoire dans les MICI entraîne une inflammation locale, un stress oxydatif et des lésions du mucus [50].

Il a été suggéré que l'EGCG exerce un effet inhibiteur sur le VACM-1 endothélial, ce qui entraîne une réduction de l'adhésion des monocytes aux cellules endothéliales et de leur migration dans les tissus enflammés. Le traitement par EGCG chez des sujets THP-1 a démontré une réduction de l'expression génétique et protéique de la protéine chimiotactique 1 des monocytes (MCP-1) et de son récepteur (CCR2), empêchant ainsi une migration excessive de THP-1 vers le tissu lésé [50]. Plusieurs études antérieures ont indiqué que l'EGCG ont la capacité de diminuer l'activité de la MPO, ce qui suggère une réduction potentielle de l'infiltration des neutrophiles dont les quantités peuvent être indiquées par l'activation de la myéloperoxydase (MPO) [50].

La capacité de l'EGCG à limiter la migration des neutrophiles en inhibant la migration des macrophages est cruciale, ainsi que des études ont mis en évidence une augmentation des quantités de mastocytes et des taux élevés d'histamine, deux phénomènes courants dans la muqueuse des MICI, qui ont tous deux été atténués par l'EGCG d'une manière dépendante de la posologie. Étant donné que l'histamine sert de chimio attractant pour les neutrophiles, l'EGCG peut donc empêcher leur infiltration [50].

2.2.2 Effets sur la prolifération et l'apoptose cellulaires

Après avoir été stimulées par divers facteurs, tels que les cytokines, les composants bactériens et les ROS, les cellules T CD4⁺ se multiplient et se différencient en différents sous-ensembles, tels que les cellules Th1, les cellules Th2, les cellules Th17 et les cellules Treg respectivement, présentant des effets distincts pour réguler la progression de l'inflammation dans les MICI [50].

Les tissus enflammés ont besoin de monocytes car ils donnent naissance aux macrophages et aux cellules dendritiques qui, à leur tour, activent les réponses immunologiques, les monocytes

sont stimulés par des cytokines anti-inflammatoires. Les macrophages activés génèrent des médiateurs inflammatoires qui aggravent l'inflammation, tels que l'oxyde nitrique (NO), et de cytokines pro-inflammatoires, favorisant ainsi les réponses inflammatoires, telles que l'IL-4 et l'IL-10, favorisent l'apoptose des monocytes [50]. Contrairement à l'EC et à l'EGC, l'EGCG et l'ECG améliorent significativement le processus d'apoptose des cellules mononucléaires, en activant les récepteurs de mort et en engageant les voies mitochondriales. L'EGCG facilite l'apoptose des monocytes en régulant à la hausse l'expression des caspases 3, 8 et 9 [50].

2.2.3 Effets sur la voie NF- κ B

NF- κ B est un facteur de transcription composé de 2 protéines de la famille (principalement P65) qui se lient de diverses manières pour former un dimère et jouer un rôle important dans l'inflammation aiguë et chronique, la prolifération et l'apoptose des cellules à plusieurs stimuli, qui peuvent réguler la libération de cytokines dans la RCH. Il est évident qu'il est possible d'étayer l'idée selon laquelle l'activité et la localisation nucléaire du NF- κ B qui joue un rôle important dans la pathogénicité et le développement des MICI [50, 74, 75]. Il existe deux voies de régulation de NF- κ B, une par la voie de régulation classique (phosphorylation d'I κ B) implique la liaison et l'inactivation de NF- κ B aux membres de la famille des protéines I κ B à l'état de repos, empêchant ainsi l'activité de NF- κ B. Lorsque des ligands tels que les lipopolysaccharides et les cytokines sont stimulés, la signalisation du complexe I κ B kinase (IKK) conduit à l'activation et à la phosphorylation de I κ B α , suivies de la dégradation de son protéasome, de la libération de NF- κ B et de sa liaison au promoteur du gène cible. L'autre c'est la régulation par la voie non classique (phosphorylation de P65) correspond à l'entrée de NF- κ B dans le noyau et à l'induction de l'expression des gènes correspondants sous l'influence de ses modifications et de l'environnement périnucléaire la phosphorylation de P65. Ce qui entraîne une interaction accrue entre NF- κ B et CBP (protéine de liaison à la séquence de réponse à l'AMPc). Ce dernier stimule à son tour l'expression des gènes cibles régulés par NF- κ B, dans différents types de cellules comme les macrophages et les cellules dendritiques. En effet, certains de ces gènes codent pour plusieurs types de cytokines, comme le TNO et les cellules dendritiques, le TNF- α , et de chimiokines, comme l'IL-8, d'enzymes pro-inflammatoires, comme la (COX) et (iNOS), des molécules d'adhésion cellulaire, et les facteurs de croissance [50, 74].

Le facteur NF- κ B est impliqué dans le maintien de l'homéostasie intestinale et de la résistance des cellules immunitaires. Cependant, l'activation excessive peut amplifier l'inflammation et endommager les tissus, en plus des niveaux élevés de NF- κ B peuvent être observés dans les cellules des muqueuses des patients atteints de MICI. L'inhibition de NF- κ B et du matériel connexe peut contribuer à prévenir l'inflammation et à favoriser la guérison [50, 74].

Plusieurs recherches ont démontré que les catéchines ont la capacité d'interagir avec le NF- κ B à ces différents stades. En effet, l'EGCG a la capacité d'empêcher la dégradation de l'I κ B de manière dose-dépendante en inhibant la phosphorylation de l'AKT, une étape préliminaire cruciale, ainsi que l'activation de la kinase inhibitrice k pour l'activation de la NF- κ B [50].

De plus, l'EGCG a entravé la génération d'IL-12p40 et l'expression d'iNOS dans les macrophages activés par le LPS en empêchant la dégradation de l'I κ B α et la liaison à l'ADN [50]. Il a été révélé que l'ECG pouvait notamment supprimer p-p65 dans le noyau, indiquant l'activation de NF- κ B dans les macrophages RAW264.7 stimulés par le LPS. L'inhibition des protéines kinases amino-terminales c-jun en amont (JNK) 1/2, p38 et de la phosphatidylinositol 3-kinase/protéine kinase B (PI3K/Akt) a été observée, ou l'activation de la voie Nrf2 (Figure23) [50].

L'EC peut empêcher l'activation du NF- κ B en supprimant les NOX et la génération ultérieure de superoxyde par interaction directe avec l'enzyme, ou en empêchant la liaison de ligands récepteurs tels que le TNF- α à leurs récepteurs, provoquant ainsi l'activité des NOX. Ainsi, l'EC comprend des agents qui oxydent directement et libèrent des radicaux libres, pénétrant en aval des NOX pour diminuer l'activation du NF- κ B. De même, l'EC démontre sa capacité à protéger la transcription du NF- κ B en empêchant le NF- κ B de se lier aux sites de liaison à l'ADN dans les promoteurs de gènes [50].

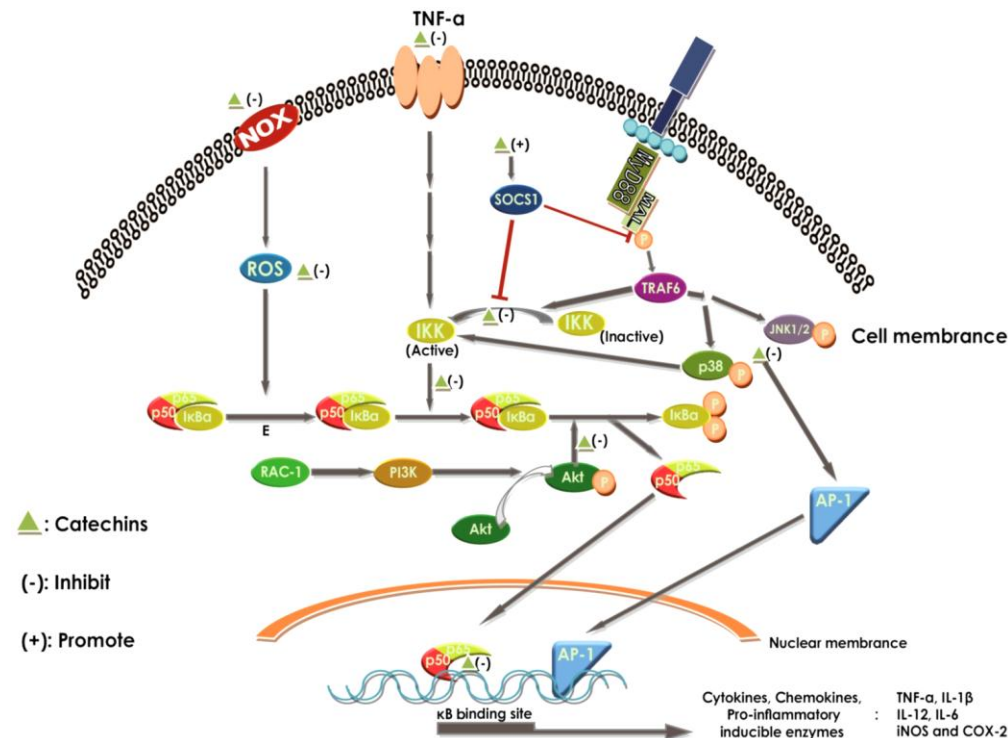


Figure 23. Les catéchines régulent l'activation de NF-κB [50].

2.2.4 Effets modulant de la voie de signalisation TLR4/NF-κB

Le TLR4, qui est codé par le gène TLR4, appartient à la famille des récepteurs de type Toll. Il fonctionne comme un récepteur immunitaire endogène présent à la surface des macrophages, en interagissant avec des molécules adaptatrices intracellulaires et extracellulaires. Le complexe TLR4 déclenche une cascade de signalisation intracellulaire par kinase. Il joue un rôle crucial dans la reconnaissance des molécules adaptatrices, en tant que composant central à la pointe de la voie de signalisation TLR4/Myd88/NF-κB. La liaison du ligand TLR4 se produit entre le récepteur Toll-interleukin1 (TIR) et la protéine adaptatrice contenant le domaine TIR (TIRAP). Le TIRAP est responsable du recrutement des cytokines associées en aval, y compris le facteur de différenciation myéloïde 88 (MyD88). Ces complexes activés initient ensuite la phosphorylation de la kinase IκB (IKK) et favorisent l'ubiquitination de la protéine inhibitrice de la NF-κB (I-κB), conduisant à la séparation de la kinase NF-κB (IKK) de la kinase NF-κB, qui représente le facteur de transcription essentiel. Il joue un rôle essentiel dans le contrôle du système immunitaire étant une cible centrale dans la cascade de signalisation en aval du TLR4 [76].

Le TLR4 activé recrute du MyD88 intracellulaire, ce qui entraîne l'activation de la kinase I-KB par MyD88, entraînant la phosphorylation et la dégradation de l'I-KB, formant finalement un dimère NF-kB. Ainsi, cette dimérisation est suivie par la dissociation du dimère NF-kB, constitué des sous-unités p50 et p65, qui est ensuite transféré du cytoplasme vers le noyau de la cellule. Ensuite, il déclenche des processus transcriptionnels à l'intérieur du noyau, améliorant ainsi la synthèse de cytokines pro-inflammatoires et de facteurs de croissance. En conséquence, cette séquence biochimique aboutit à la conversion des macrophages en phénotype M1, caractérisé par la régulation positive des cytokines inflammatoires [76].

Le TLR4/NF-B constitue une voie de transduction cruciale dans le domaine de la signalisation inflammatoire, étroitement liée à des processus tels que la différenciation cellulaire, la prolifération, l'apoptose et l'activation de la réponse pro-inflammatoire. La voie de signalisation TLR4/NF-B apparaît comme une cible prometteuse pour combattre efficacement l'inflammation intestinale (Figure24) [77]. Dans l'ensemble, les TLR constituent un mécanisme moléculaire potentiel dans le développement des MICI en raison du contrôle de la réponse immunitaire et de la désorganisation du microbiote intestinal. Le TLR4 jouent non seulement un rôle crucial dans l'immunité innée, mais aussi dans l'immunité adaptative, modulant de façon critique l'immunité adaptative, comme l'activation des cellules T. Il a été démontré un déséquilibre entre les cellules T régulatrices (Tregs) et les cellules T effectrices chez les patients atteints de MICI [77]. Le principal mécanisme responsable des effets anti-inflammatoires est lié au blocage des voies de signalisation TLR4/NF-B, ainsi qu'à la réduction des médiateurs pro-inflammatoires. Concernant les recherches démontrant le potentiel de divers polyphénols, en particulier des flavonoïdes, un autre aspect remarquable de leurs effets atténuants considérables sur l'inflammation intestinale en modulant les voies de signalisation inflammatoires et les médiateurs pro-inflammatoires, ainsi qu'en régulant l'expression des gènes en fonction des profils anti-inflammatoires [77].

En effet, L'EGCG peut provoquer la dégradation de la protéine de type adaptateur MyD88 (MAL) du cofacteur TLR-4, qui relie la signalisation du TLR-4 à l'activation de la NF-kB, en renforçant l'activation du suppresseur de signalisation des cytokines 1 (SOCS1), atténuant ainsi les réponses inflammatoires en tant que forme de voie anti-inflammatoire compensatoire [50].

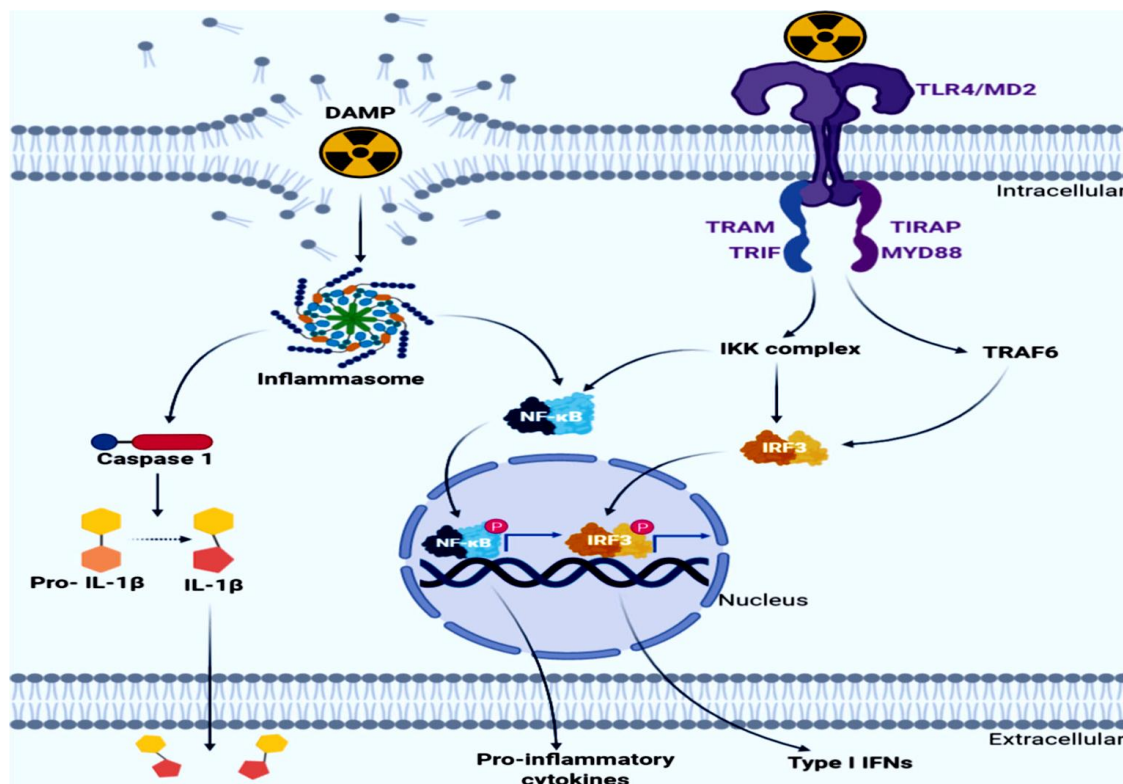


Figure 24. Voie de signalisation TLR4/NF-κB [78].

2.2.5 Effets sur la voie MAPK

Les MAPK sont une famille de kinases à sérine/thréonine qui régule des processus cellulaires vitaux, tels que la prolifération, la différenciation et la mort cellulaire en régulant l'expression des gènes, et sont sensibles à l'oxydoréduction. En effet, les quatre différents groupes de MAPK, dont ERK1/2, ERK5, JNK1/2/3 et p38, sont exprimés chez les mammifères, ce qui est défini par l'activation des MAPK spécifique (MAPKK). De plus, chaque MAPKK est activée par plus d'une MAPKK kinase (MAPKK), ce qui accroît la complexité et la diversité de la transduction du signal MAPK. Ainsi, la spécificité de la transduction du signal est également influencée par la régulation des protéines d'échafaudage, qui ont la capacité d'isoler les molécules signal et de les diriger vers des sites subcellulaires spécifiques. La voie MAPK, activée par des facteurs de croissance et des mitogènes, contrôle la production de molécules pro-inflammatoires, son activité élevée suggère qu'elle peut être une cible potentielle pour des interventions anti-inflammatoires [75].

Les inhibiteurs ciblant JNK, p38 kinase et IKK β présentent des propriétés anti-inflammatoires, ce qui suggère une interaction entre les voies de signalisation MAPK et NF- κ B. Suite à des stimuli induits par le stress, des facteurs de croissance, le JNK activé peuvent faciliter l'activation et la différenciation des lymphocytes T ainsi que l'expression de cytokines pro-inductives. De nombreuses études ont démontré que les voies MAPK sont impliquées dans la pathogenèse des MICI, et que la suppression de l'activation des MAPK sur JNK pourrait être efficace dans le traitement de l'inflammation, en particulier dans les MICI [50, 75]. D'autres études ont rapporté que les catéchines régulent la voie de signalisation MAPK en agissant sur diverses étapes du processus d'activation. Il a été démontré que l'épicatéchine (EC) a la capacité de diminuer les protéines kinases activées par les mitogènes (MAPK) actives en réduisant les niveaux d'oxydants. Ainsi que le gallate d'épigallocatechine (EGCG) présente la capacité d'atténuer la kinase régulée par le signal extracellulaire (ERK) de la voie MAPK dans les lignées de mastocytes humains (HMC-1) en inhibant la sécrétion de TNF- α , IL-6 et IL-8 (Figure 25) [50].

Dans les lignées cellulaires de monocytes humains THP-1 stimulées, les catéchines présentent des capacités inhibitrices variables sur les voies MAPK en régulant la p38, la kinase N-terminale c-Jun (JNK) et leurs états phosphorylés, réduisant ainsi le stress oxydatif et supprimant un large éventail de gènes pro-inductifs. Il a été rapporté que l'inflammation pourrait être empêchée par la catéchine, qui réagit en tant qu'inhibiteur de MAPK pour inhiber le phospho-JNK induit par le LPS, en combinant avec la diminution du NF- κ B [50].

D'autres études *in vivo* ont indiqué que la catéchine (+) restreint potentiellement la voie MAPK en supprimant l'activation de JNK et de p38, contribuant ainsi potentiellement à la rémission de la colite ulcéreuse. En effet, l'EGCG a le potentiel d'empêcher l'activation de la voie JNK induite par l'activateur du récepteur du ligand du facteur nucléaire Kappa-B (RANKL). Les résultats de ces études suggèrent que l'inhibition de la voie de cascade MAPK par les catéchines pourrait jouer un rôle central dans l'obtention d'effets anti-inflammatoires et protecteur [50].

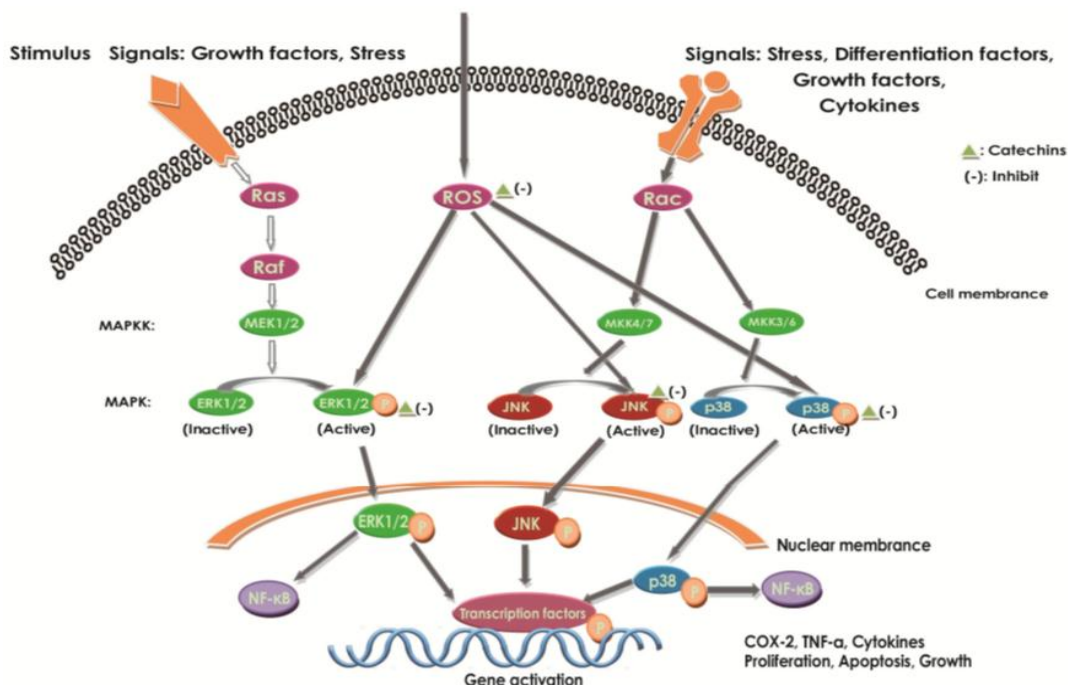


Figure 25. Inhibition de la voie de la cascade MAPK par les catéchines [50].

2.2.6 Effets sur la voie Nrf2

Un facteur de transcription essentiel appelé Nrf2 contrôle un large éventail de gènes qui affectent les systèmes de détoxification et d'anti-oxydation. De nombreuses études *in vivo* ont montré que le Nrf2 joue un rôle important dans les maladies inflammatoires affectant différents systèmes, notamment la gastrite, la colite, l'arthrite, la pneumonie, les lésions hépatiques et les maladies cardiovasculaires [79, 80]. Le Nrf2 préserve la polarité épithéliale, qui est essentielle pour la protection de la muqueuse du tractus gastro-intestinal supérieur, et aide à préserver l'architecture raisonnable des jonctions serrées. En outre, Nrf2 augmente l'expression des enzymes métabolisant les xénobiotiques, telles que l'UDP-glucosidase et la GST, qui sont principalement exprimées dans l'intestin grêle [81].

Les catéchines du thé vert ont le potentiel de traiter un large éventail de problèmes et de symptômes cliniques. L'effet protecteur de Nrf2 et de ses molécules en aval dans de nombreuses maladies a été expliqué par les catéchines du thé vert, en particulier l'épigallocatechine gallate (EGCG), par l'intermédiaire des kinases, des protéines apoptotiques, de HO-1, NQO-1, GPx, GCLc et GCLm, de la liaison croisée NF-κB et de Keap-1 [81].

L'ECG peut inhiber le TNF- α en supprimant les voies induites par le LPS, en augmentant la phosphorylation d'ERK1/2 et en régulant l'activation de Nrf2, ce qui entraîne une augmentation de l'expression du GSH. Les cellules sont ainsi protégées contre le stress oxydatif et les agents toxiques. L'ECG est une meilleure option pour activer le Nrf2 dans les maladies inflammatoires que les ROS (Figure 26). Les catéchines peuvent inhiber l'inflammation et le stress oxydatif en agissant comme des activateurs potentiels de Nrf2, prévenant potentiellement l'inflammation et les dommages oxydatifs dans l'épithélium intestinal au cours des MICI [50].

Les recherches sur l'interaction de Nrf2, des MAPK et de NF- κ B avec les voies anti-oxydantes sont de plus en plus nombreuses. Alors que Nrf2 peut réduire l'activité transcriptionnelle de NF- κ B dans les réactions inflammatoires, NF- κ B peut directement supprimer la signalisation de Nrf2. Grâce à cette interaction, les catéchines peuvent prévenir l'inflammation et les dommages causés par le stress oxydatif. Elles ont montré que l'administration d'AcEGCG à des souris améliore l'activité biologique et la biodisponibilité de l'EGCG dans la colite causée par le DSS. En outre, l'AcEGCG augmente les niveaux de protéines Nrf2, ce qui améliore l'expression des enzymes anti-oxydantes et leurs qualités anti-inflammatoires [50].

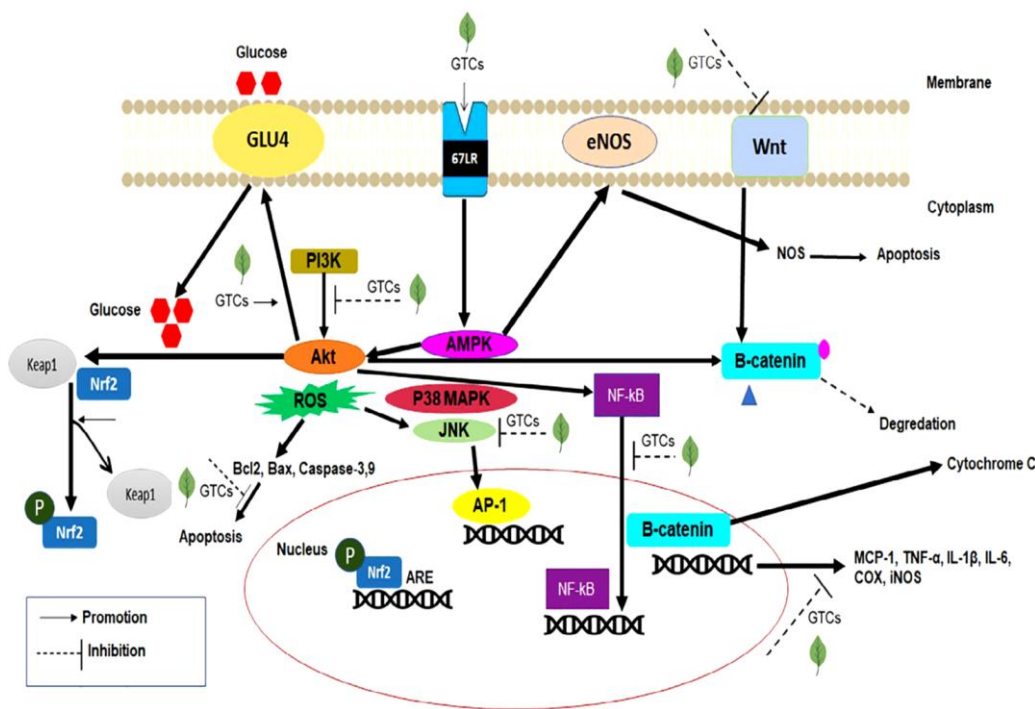


Figure 26. Mécanisme de la régulation de Nrf2 [81].

2.2.7 Effets sur la voie JAK/STAT

La voie de signalisation JAK/STAT est un agent important impliqué dans les réponses fonctionnelles, d'où trois protéines principales sont impliquées dans cette voie de signalisation, notamment les récepteurs de surface cellulaire, JAK et STAT à la surface des cellules. Lors de l'activation du complexe récepteur, STAT est phosphorylé sur ses résidus tyrosine qui entraîne la libération de STAT du récepteur et la dimérisation de deux molécules STAT. Le dimère se déplace ensuite dans le noyau où il se fixe à l'ADN et stimule l'expression des gènes qui répondent aux cytokines. Un sous-ensemble de facteurs de transcription cytoplasmiques appelés STAT est essentiel à de nombreux processus biologiques différents (Figure 27) [82].

Les facteurs de transcription STAT1 et STAT3 jouent un rôle crucial dans le système immunitaire et est lié à la pathogenèse des MICI. L'expression de STAT1 est plus élevée chez les patients atteints de RCH que chez ceux atteints de MC. STAT3 et STAT1 forment des homodimères qui se lient à GAS pour réguler l'expression des gènes, STAT3 est activé par les cytokines, formant une dimérisation. En effet, le rôle de l'EGCG dans l'activation des STAT1 et STAT3 en inhibant la voie JAK1/2, et en empêchant l'activation de STAT1 et STAT3 de former des homodimères STAT1-STAT1, STAT1-STAT3 et STAT3-STAT3. Il inhibe l'activation de STAT1 dans les cellules HePG2 et supprime l'expression de la voie JAK/STAT1 dans les cellules dendritiques murines. Ainsi, l'EGCG augmente l'activation de STAT1 dans les cellules T CD4+ induites par l'IFN, mais supprime la formation de l'homodimère STAT1 et la signalisation en aval. L'EGCG peut encore inhiber JAK1/2, ce qui entraîne une diminution de STAT3, puis une inhibition de la signalisation pro-inflammatoire dans les cellules T CD4+ [50].

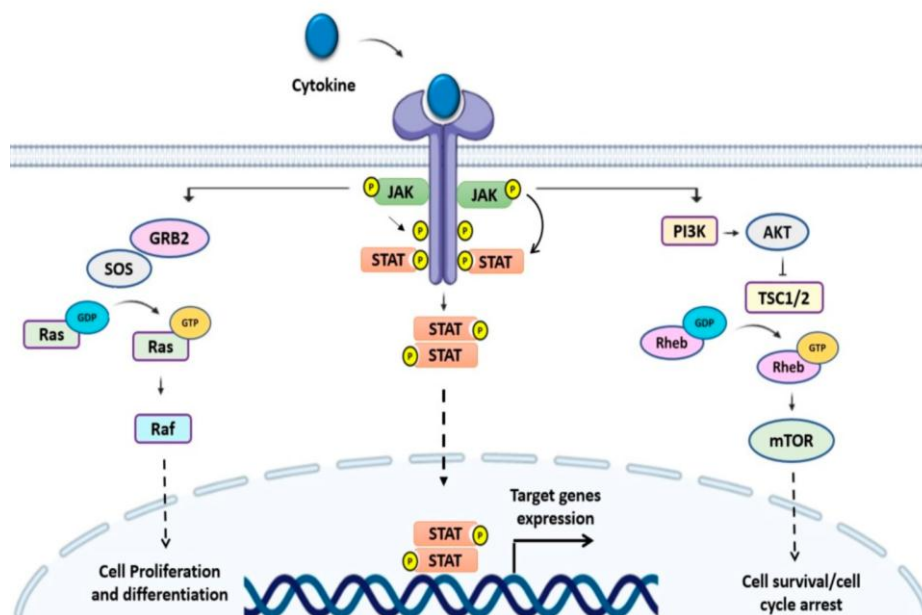


Figure 27. L'activation de la voie de signalisation Janus kinase (JAK)/signal transducteur Et activateur de la transcription (STAT) [83].

2.2.8 Effets sur les inflammasomes NLRP3

Les inflammasomes sont un groupe de complexes multiprotéiques de grand poids moléculaire formés par une protéine senseur de la famille des récepteurs de type NOD ou de la famille HIN-200, la protéine adaptatrice ASC et l'effecteur caspase-1 en réponse à la stimulation de motifs moléculaires associés à des microbes ou à des dommages. Lors de l'activation, la formation de l'inflammasome permet le clivage auto catalytique de la caspase-1, qui traite ensuite les précurseurs de l'IL-1 β et de l'IL-18 pour permettre la libération de cytokines matures par les cellules, ce qui peut réguler les cellules Th17 et Th1, respectivement, et amplifier les réponses immunitaires dans les tissus. Parallèlement, l'activation de la caspase-1 induit une forme de mort cellulaire programmée, la pyroptose, qui régule la progression de diverses maladies inflammatoires, dont les MICI [79]. NLRP3 est l'un des récepteurs de type NOD les plus étudiés, qui peut former un inflammasome, est considéré comme la classe d'inflammasomes la plus intéressante parmi d'autres, avec l'avantage de pouvoir reconnaître et activer divers stimuli. Ainsi que, leur activation nécessite deux types de stimuli, le premier peut provenir de récepteurs extracellulaires ou intracellulaires, tels que les TLR ou les récepteurs du TNF. Il déclenche la

transcription des gènes associés aux gènes associés à l'inflammasome et induit des modifications post-traductionnelles appropriées des protéines traduites, qui facilitent l'activation de l'inflammasome et le clivage ultérieur des cytokines. Le deuxième stimulus peut provenir de la formation d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) mitochondriales, de l'efflux de K membrane ou de l'ATP extracellulaire, ce qui induit l'oligomérisation du NLRP3 et de la cytokine, l'oligomérisation de NLRP3 déclenche l'assemblage de l'inflammasome. La production de cytokines pro-inflammatoires par l'inflammasome NLRP3 a été identifiée comme un médiateur essentiel dans la progression de la maladie. La modulation de l'expression de NLRP3 et les cytokines pro-inflammatoires libérées à la suite de son activation sont des cibles prometteuses pour les futures stratégies de traitement de nombreux troubles chroniques (Figure28) [67, 79].

Les catéchines anti-oxydants exercent leurs effets anti-inflammatoires et anticancéreux par le biais de plusieurs mécanismes, notamment en réduisant l'activation du facteur de croissance endothélial vasculaire (VEGF) proangiogène. Parmi eux, l'épigallocatechine-3-gallate (EGCG), l'une des principales catéchines du thé vert, est un puissant antioxydant capable de réduire l'oxydation et l'inflammation, il se lie à un large éventail de protéines virales et humaines [84]. Par conséquent, l'identification et la caractérisation détaillée de ces flavonoïdes naturels pourraient constituer une base solide pour le traitement de plusieurs maladies chroniques en ciblant les protéines du complexe inflammasome NLRP3. Ainsi, l'activation incontrôlée de l'inflammasome NLRP3 contribue de manière significative aux MICI, qui comprennent la colite ulcéreuse et la maladie de Crohn, d'où les cytokines pro-inflammatoires IL-1 β et IL-18 sont associées à une augmentation de la colite [85]. En effet, il a été révélé que l'EGCG jouent un rôle dans la régulation de l'inflammasome et des MICI dans des modèles murins, il inhibe l'activité de l'inflammasome du NLRP3 et a régulé à la baisse les expressions du NLRP3, de la caspase-1 et de l'IL-1, vraisemblablement par modulation de la voie NF-kB par l'EGCG [85].

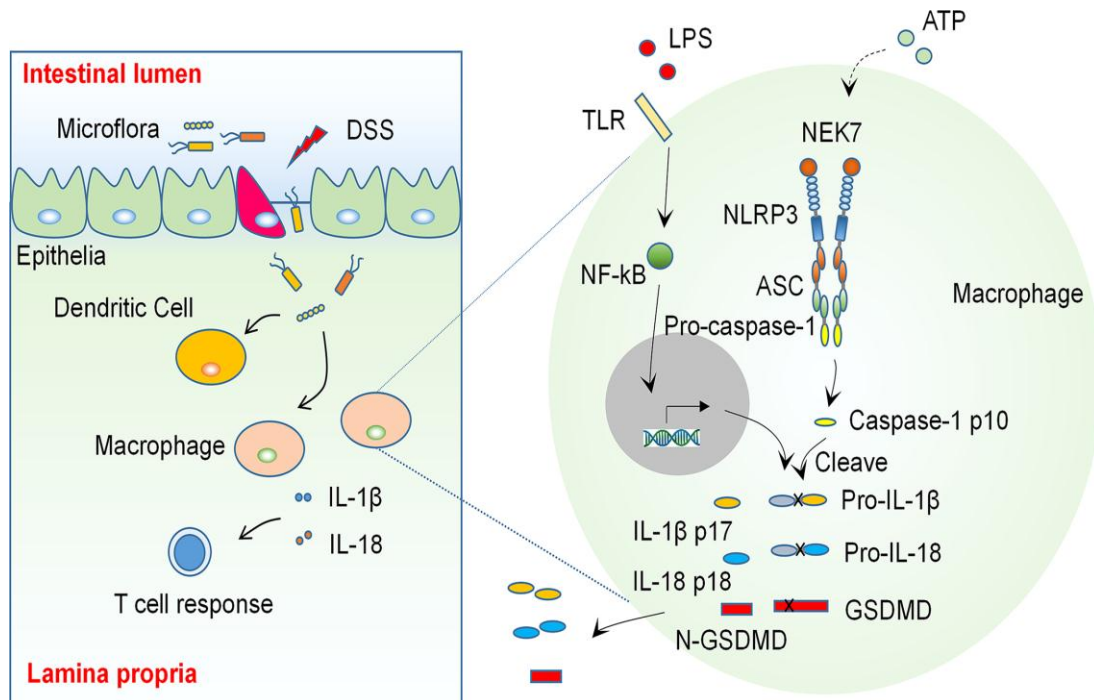


Figure 28. L'inflammasome NLRP3 régulateurs des pathogénèses des MICI [79]

CONCLUSION

CONCLUSION

De nombreuses preuves suggèrent que l'inflammation chronique favorise le développement de nombreuses maladies humaines. Parmi celles-ci, les MICI constituent l'un des problèmes majeurs qui affectent les populations du monde entier. Diverses plantes qui ont des propriétés thérapeutiques ont été utilisées depuis l'antiquité pour traiter une diverses maladies humaines, notamment les maladies infectieuses, les cancers, les maladies inflammatoires, tel que les MICI. Cela est due à leur efficacité et de leur innocuité par rapport aux effets secondaires des médicaments chimiques. Cependant, ils présentent tous des inconvénients, car leur utilisation à long terme entraîne de nombreuses complications.

Dans notre étude bibliographique, on a choisi de montrer les effets thérapeutiques anti MICI de deux plantes médicinales: *Boswellia Serrata* et *Camellia Sinensis*. Ces plantes sont riches en molécules bioactives, notamment les acides bosweliques et les catéchines. Ces molécules ont des propriétés immun-modulatrices, anti-inflammatoires qui inhibent les médiateurs inflammatoires et la voie pro-inflammatoire tels que TNF- α , MAPK, NF- κ B, LOX via différents mécanismes d'action.

On peut conclure que la phytothérapie traditionnelle constitue actuellement une source importante de traitement efficace de diverses maladies malgré le développement de l'industrie des médicaments d'origine chimique. Ainsi, les plantes et l'extraction de nouveaux principes actifs (huiles essentielles, polysaccharides, composés phénoliques, alcaloïdes, hétérosides, etc.) ont le potentiel de servir une source de nouvelles entités chimiques pour le développement de futurs médicaments pour le traitement de diverses maladies inflammatoires.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQU

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

1. Kumar, S., et al., *Anti-inflammatory activity of herbal plants: a review*. Int J Adv Pharm Biol Chem, 2013. **2**(2): p. 272-281.
2. Debnath, T., D.H. Kim, and B.O. Lim, *Natural products as a source of anti-inflammatory agents associated with inflammatory bowel disease*. Molecules, 2013. **18**(6): p. 7253-7270.
3. Mohammed, M.S., et al., *Secondary metabolites as anti-inflammatory agents*. J Phytopharmacol, 2014. **3**(4): p. 275-285.
4. Zhao, Q., et al., *Molecular mechanism of the anti-inflammatory effects of plant essential oils: A systematic review*. Journal of Ethnopharmacology, 2023. **301**: p. 115829.
5. Gonfa, Y.H., et al., *Anti-inflammatory activity of phytochemicals from medicinal plants and their nanoparticles: A review*. Current Research in Biotechnology, 2023. **6**: p. 100152.
6. Efferth, T. and H. Greten, *Traditional medicine with plants-present and past*. Med Aromat Plants, 2014. **3**(3): p. 1-3.
7. Wang, J., et al., *Biomaterials for inflammatory bowel disease: treatment, diagnosis and organoids*. Applied Materials Today, 2024. **36**: p. 102078.
8. Cader, M.Z. and A. Kaser, *Recent advances in inflammatory bowel disease: mucosal immune cells in intestinal inflammation*. Gut, 2013. **62**(11): p. 1653-1664.
9. Ahluwalia, B., et al., *Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease and mechanisms of biological therapies*. Scandinavian journal of gastroenterology, 2018. **53**(4): p. 379-389.
10. Nigam, Y., J. Knight, and N. Williams, *Gastrointestinal tract 4: anatomy and role of the jejunum and ileum*. Nurs times, 2019. **115**(9): p. 43-46.
11. Ganji-Arjenaki, M. and M. Rafieian-Kopaei, *Phytotherapies in inflammatory bowel disease*. Journal of Research in Medical Sciences, 2019. **24**(1): p. 42.
12. Zhou, Y., D. Wang, and W. Yan, *Treatment Effects of Natural Products on Inflammatory Bowel Disease In Vivo and Their Mechanisms: Based on Animal Experiments*. Nutrients, 2023. **15**(4): p. 1031.
13. Shih, D.Q. and S.R. Targan, *Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease*. World journal of gastroenterology: WJG, 2008. **14**(3): p. 390.
14. Hou, J.-J., et al., *The proteolytic activity in inflammatory bowel disease: insight from gut microbiota*. Microbial Pathogenesis, 2024. **188**: p. 106560.
15. Xavier, R.J. and D.K. Podolsky, *Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease*. Nature, 2007. **448**(7152): p. 427-434.
16. Matricon, J., *Immunopathogénèse des maladies inflammatoires chroniques de l'intestin*. médecine/sciences, 2010. **26**(4): p. 405-410.
17. Sutaria, R. and Z.H. Mok, *Nanoparticle-enhanced mesalazine therapy for inflammatory bowel disease*. Pharmaceutical Science Advances, 2023. **1**(2): p. 100014.
18. Yeshi, K., et al., *Revisiting inflammatory bowel disease: pathology, treatments, challenges and emerging therapeutics including drug leads from natural products*. Journal of clinical medicine, 2020. **9**(5): p. 1273.
19. Torres, J., et al., *Crohn's disease*. The Lancet, 2017. **389**(10080): p. 1741-1755.
20. Walton, H., B. Gros, and S. Din, *Crohn's disease*. Medicine, 2024.
21. Dolinger, M., J. Torres, and S. Vermeire, *Crohn's disease*. The Lancet, 2024. **403**(10432): p. 1177-1191.
22. Papa, A., et al., *Gut dysbiosis-related thrombosis in inflammatory bowel disease: Potential disease mechanisms and emerging therapeutic strategies*. Thrombosis Research, 2023.

23. Haiou, W., et al., *The regulation of intestinal microbiota and the intervention of Chinese herbal medicine in the treatment of ulcerative colitis*. Pharmacological Research - Modern Chinese Medicine, 2024. **10**: p. 100356.
24. Matricon, J., N. Barnich, and D. Ardid, *Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease*. Self/nonsel, 2010. **1**(4): p. 299-309.
25. Guan, Q., *A comprehensive review and update on the pathogenesis of inflammatory bowel disease*. Journal of immunology research, 2019. **2019**.
26. Qiu, P., et al., *The gut microbiota in inflammatory bowel disease*. Frontiers in cellular and infection microbiology, 2022. **12**: p. 733992.
27. Shen, Y.-H., et al., *In inflammatory bowel disease and extraintestinal manifestations: What role does microbiome play?* Engineered Regeneration, 2023. **4**(4): p. 337-348.
28. Altwegg, R. and A.L. Michon, *La dysbiose intestinale dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin*. Revue Francophone des Laboratoires, 2020. **2020**(527): p. 47-54.
29. Zuo, T. and S.C. Ng, *The gut microbiota in the pathogenesis and therapeutics of inflammatory bowel disease*. Frontiers in microbiology, 2018. **9**: p. 365492.
30. Santana, P.T., et al., *Dysbiosis in inflammatory bowel disease: pathogenic role and potential therapeutic targets*. International journal of molecular sciences, 2022. **23**(7): p. 3464.
31. Martini, E., et al., *Mend your fences: the epithelial barrier and its relationship with mucosal immunity in inflammatory bowel disease*. Cellular and molecular gastroenterology and hepatology, 2017. **4**(1): p. 33-46.
32. Geremia, A., et al., *Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease*. Autoimmunity Reviews, 2014. **13**(1): p. 3-10.
33. Gandhi, G.R., et al., *Anti-inflammatory natural products modulate interleukins and their related signaling markers in inflammatory bowel disease: A systematic review*. Journal of Pharmaceutical Analysis, 2023. **13**(12): p. 1408-1428.
34. Zhu, M.-z., et al., *Exploring the efficacy of herbal medicinal products as oral therapy for inflammatory bowel disease*. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2023. **165**: p. 115266.
35. Vieira, S.F., et al., *Plant-derived bioactive compounds as key players in the modulation of immune-related conditions*. Phytochemistry Reviews, 2024: p. 1-118.
36. Perotto, C., *L'utilisation des plantes et de leurs principes actifs dans le traitement de la douleur à travers le monde*, 1987, Doctoral dissertation, UNIVERSITE DE LIMOGES.
37. Upananlawar, A. and B. Ghule, *Pharmacological activities of Boswellia serrata Roxb.-mini review*. Ethnobotanical leaflets, 2009. **2009**(6): p. 10.
38. Machenaud, J., *Étude bibliographique et analytique des acides β -boswelliques et des guggulstérones, molécules constitutives des résines d'encens et de myrrhe, excipients d'un médicament à usage humain dans un nouveau contexte réglementaire*.
39. *Evaluation of Anti-inflammatory Activity of Enriched Boswellia Extract (Olibose®) in Human Dermal Fibroblast Cells In-vitro*. 2021.
40. Mishra, S., et al., *Boswellia Serrata ROXB.—a Bioactive Herb with Various Pharmacological Activities*. Asian J. Pharm. Clin. Res, 2020. **13**(11): p. 33-39.
41. Gong, Y., et al., *The biological activity of 3-O-acetyl-11-keto- β -boswellic acid in nervous system diseases*. Neuromolecular medicine, 2022. **24**(4): p. 374-384.
42. Siemoneit, U., et al., *Identification and functional analysis of cyclooxygenase-1 as a molecular target of boswellic acids*. Biochemical Pharmacology, 2008. **75**(2): p. 503-513.
43. Namita, P., R. Mukesh, and K.J. Vijay, *Camellia sinensis (green tea): a review*. Global journal of pharmacology, 2012. **6**(2): p. 52-59.

44. Liu, H., et al., *Tea (Camellia sinensis) ameliorates DSS-induced colitis and liver injury by inhibiting TLR4/NF- κ B/NLRP3 inflammasome in mice*. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2023. **158**: p. 114136.
45. Barbalho, S.M., et al., *Green tea: A possibility in the therapeutic approach of inflammatory bowel diseases?: Green tea and inflammatory bowel diseases*. Complementary Therapies in Medicine, 2019. **43**: p. 148-153.
46. Chopade, V., et al., *Green tea (Camellia sinensis): Chemistry, traditional, medicinal uses and its pharmacological activities-a review*. Pharmacognosy reviews, 2008. **2**(3): p. 157.
47. Mahmood, T., N. Akhtar, and B.A. Khan, *The morphology, characteristics, and medicinal properties of Camellia sinensis tea*. Journal of Medicinal Plants Research, 2010. **4**(19): p. 2028-2033.
48. H Farzaei, M., R. Rahimi, and M. Abdollahi, *The role of dietary polyphenols in the management of inflammatory bowel disease*. Current Pharmaceutical Biotechnology, 2015. **16**(3): p. 196-210.
49. Mahlke, S.K., et al., *Green tea (Camellia sinensis) products as alternatives to antibiotics in poultry nutrition: a review*. Antibiotics, 2022. **11**(5): p. 565.
50. Fan, F.-Y., L.-X. Sang, and M. Jiang, *Catechins and their therapeutic benefits to inflammatory bowel disease*. Molecules, 2017. **22**(3): p. 484.
51. Wang, Y., et al., *Fatty acid composition and antioxidant activity of tea (Camellia sinensis L.) seed oil extracted by optimized supercritical carbon dioxide*. International Journal of Molecular Sciences, 2011. **12**(11): p. 7708-7719.
52. SHARMA, N., et al., *BOTANICAL DESCRIPTION, PHYTOCHEMISTRY, TRADITIONAL USES, AND PHARMACOLOGY OF GREEN TEA (CAMELLIA SINENSIS): AN UPDATED REVIEW*.
53. Mioc, M., et al., *Recent advances regarding the molecular mechanisms of triterpenic acids: A review (part II)*. International Journal of Molecular Sciences, 2022. **23**(16): p. 8896.
54. Abdel-Tawab, M., O. Werz, and M. Schubert-Zsilavec, *Boswellia serrata: an overall assessment of in vitro, preclinical, pharmacokinetic and clinical data*. Clinical pharmacokinetics, 2011. **50**: p. 349-369.
55. Singh, A., P. Singh, and N. Bithel, *Advanced Pharmacological Uses of Medicinal Plants and Natural Products 2020*: IGI Global.
56. Iram, F., S.A. Khan, and A. Husain, *Phytochemistry and potential therapeutic actions of Boswellic acids: A mini-review*. Asian Pacific journal of tropical biomedicine, 2017. **7**(6): p. 513-523.
57. Siemoneit, U., *Anti-inflammatory actions of Boswellic acids: Identification and evaluation of molecular targets and signaling pathways*, 2009, Universität Tübingen.
58. Koeberle, A. and O. Werz, *Natural products as inhibitors of prostaglandin E2 and pro-inflammatory 5-lipoxygenase-derived lipid mediator biosynthesis*. Biotechnology Advances, 2018. **36**(6): p. 1709-1723.
59. Ammon, H., *Boswellic acids in chronic inflammatory diseases*. Planta medica, 2006. **72**(12): p. 1100-1116.
60. Siemoneit, U., et al., *Inhibition of microsomal prostaglandin E2 synthase-1 as a molecular basis for the anti-inflammatory actions of boswellic acids from frankincense*. British journal of pharmacology, 2011. **162**(1): p. 147-162.
61. Di Stasi, L.C., *Coumarin derivatives in inflammatory bowel disease*. Molecules, 2021. **26**(2): p. 422.
62. Safayhi, H. and E.-R. Sailer, *Anti-inflammatory actions of pentacyclic triterpenes*. Planta medica, 1997. **63**(06): p. 487-493.
63. Meyiah, A., et al., *Effect of Boswellic acids on T cell proliferation and activation*. International Immunopharmacology, 2023. **122**: p. 110668.
64. Syrovets, T., et al., *Acetyl-boswellic acids inhibit lipopolysaccharide-mediated TNF- α induction in monocytes by direct interaction with I κ B kinases*. The Journal of Immunology, 2005. **174**(1): p. 498-506.

65. Hur, S.J., et al., *Review of natural products actions on cytokines in inflammatory bowel disease*. Nutrition Research, 2012. **32**(11): p. 801-816.
66. Pushpangadan, P., T. Ijinu, and V. George, *Plant based anti-inflammatory secondary metabolites*. Annals of Phytomedicine, 2015. **4**(1): p. 17-36.
67. Song, Y., et al., *Biological functions of NLRP3 inflammasome: A therapeutic target in inflammatory bowel disease*. Cytokine & Growth Factor Reviews, 2021. **60**: p. 61-75.
68. Gonzalez Caldito, N., *Role of tumor necrosis factor-alpha in the central nervous system: a focus on autoimmune disorders*. Frontiers in Immunology, 2023. **14**: p. 1213448.
69. Rashan, L., et al., *Boswellia gum resin and essential oils: Potential health benefits– An evidence based review*. International Journal of Nutrition, Pharmacology, Neurological Diseases, 2019. **9**(2): p. 53-71.
70. Tausch, L., *Novel anti-inflammatory targets and mechanisms of boswellic acids and celecoxib*, 2008, Frankfurt (Main), Univ., Diss., 2008.
71. Koeberle, A., et al., *Triterpene acids from frankincense and semi-synthetic derivatives that inhibit 5-lipoxygenase and cathepsin G*. Molecules, 2018. **23**(2): p. 506.
72. Ohishi, T., et al., *Anti-inflammatory action of green tea*. Anti-Inflammatory & Anti-Allergy Agents in Medicinal Chemistry (Formerly Current Medicinal Chemistry-Anti-Inflammatory and Anti-Allergy Agents), 2016. **15**(2): p. 74-90.
73. Kim, J.M. and H.J. Heo, *The roles of catechins in regulation of systemic inflammation*. Food science and biotechnology, 2022. **31**(8): p. 957-970.
74. Zhao, M.a., et al., *Immunological mechanisms of inflammatory diseases caused by gut microbiota dysbiosis: A review*. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2023. **164**: p. 114985.
75. Behl, T., et al., *Polyphenols inhibiting MAPK signaling pathway mediated oxidative stress and inflammation in depression*. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2022. **146**: p. 112545.
76. Chen, S., et al., *Traditional Chinese medicine in regulating macrophage polarization in immune response of inflammatory diseases*. Journal of Ethnopharmacology, 2024. **325**: p. 117838.
77. Yu, C., et al., *Pharmacological effects of polyphenol phytochemicals on the intestinal inflammation via targeting TLR4/NF- κ B signaling pathway*. International journal of molecular sciences, 2022. **23**(13): p. 6939.
78. Tam, J.S., et al., *Toll-like receptor 4 (TLR4) antagonists as potential therapeutics for intestinal inflammation*. Indian Journal of Gastroenterology, 2021. **40**: p. 5-21.
79. Xu, Q., et al., *Inflammasome-targeting natural compounds in inflammatory bowel disease: Mechanisms and therapeutic potential*. Frontiers in Immunology, 2022. **13**: p. 963291.
80. Ahmed, S.M.U., et al., *Nrf2 signaling pathway: Pivotal roles in inflammation*. Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Molecular basis of disease, 2017. **1863**(2): p. 585-597.
81. Talebi, M., et al., *New insights into the role of the Nrf2 signaling pathway in green tea catechin applications*. Phytotherapy Research, 2021. **35**(6): p. 3078-3112.
82. Bose, S., et al., *Targeting the JAK/STAT signaling pathway using phytochemicals for cancer prevention and therapy*. Cells, 2020. **9**(6): p. 1451.
83. Keewan, E.a. and K. Matlawska-Wasowska, *The emerging role of suppressors of cytokine signaling (SOCS) in the development and progression of leukemia*. Cancers, 2021. **13**(16): p. 4000.
84. Jena, A.B., U.C. Dash, and A.K. Duttaroy, *An in silico investigation on the interactions of curcumin and epigallocatechin-3-gallate with NLRP3 Inflammasome complex*. Biomedicine & Pharmacotherapy, 2022. **156**: p. 113890.
85. Owona, B.A., W.A. Abia, and P.F. Moundipa, *Natural compounds flavonoids as modulators of inflammasomes in chronic diseases*. International Immunopharmacology, 2020. **84**: p. 106498.