

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire



Domaine : Sciences de la nature et de la vie
Filière : Sciences vétérinaires

Mémoire de fin d'études

Pour l'obtention du diplôme de Docteur
en
Médecine vétérinaire
THEME

**Evaluation de l'effet de l'huile d'olive
sur la colite expérimentale de la souris.**

Présenté par : Zineb BENLAGHA

Soutenu publiquement, le 30 Novembre 2020 devant le jury :

| | | |
|-------------------------------------|----------------------|---------------|
| Mme Amira HANI | MCA (ENSV) | Présidente |
| Mr Mohamed ZAOUANI | MCA (ENSV) | Examinateur |
| Mme Lynda AINOUZ AMMAR AOUCHICHE | MCB (ENSV) | Promotrice |
| Mme Asma BELKADI | Docteur (CRD SAIDAL) | Co-Promotrice |

2019-2020

DECLARATION SUR L'HONNEUR

Je soussigné(e) **Zineb BENLAGHA**, déclare être pleinement conscient(e) que le plagiat de documents ou d'une partie d'un document publiés sous toute forme de support, y compris l'internet, constitue une violation des droits d'auteur ainsi qu'une fraude caractérisée. En conséquence, je m'engage à citer toutes les sources que j'ai utilisées pour écrire ce mémoire.

Signature

A handwritten signature in blue ink, appearing to be 'Zineb', written in a cursive style.

REMERCIEMENTS

La réalisation de ce mémoire a été possible grâce au concours de plusieurs personnes à qui je voudrais témoigner toute ma gratitude.

Je voudrais tout d'abord adresser toute ma reconnaissance à ma promotrice **Madame Lynda AINOUZ AMMAR-AOUCHICHE**, pour sa patience, sa disponibilité et surtout ses judicieux conseils, qui ont contribué à alimenter ma réflexion.

Je désire aussi remercier ma Co-promotrice Madame **Asma BELKADI**, Docteur vétérinaire du CRD SAIDAL pour avoir assuré la partie pratique de ce travail, qui m'a fait bénéficier de ses capacités scientifiques et ses compétences. Je la remercie pour m'avoir accueilli dans son laboratoire.

Mes remerciements s'adressent également à Mme **A. HANI** et Mr **M. ZAOUANI** D'avoir accepté de juger mon modeste travail.

Un grand merci à Mr **Dahmane Moussa** et Mr **Boudjida Taher** de l'équipe SAIDAL pour leur disponibilité et leur énorme aide.

Mes sincères remerciements vont aussi à Mr **Rachid**, responsable du laboratoire anatomie pathologique de l'ENSV.

Enfin, je souhaite remercier l'héroïne de ma vie, ma mère, pour son amour inconditionnel et pour tout ce qu'elle a fait et continue de faire pour moi et pour toute la famille.

Ma famille, pour leur soutien, amour et leurs encouragements.

Enfin, je remercie **Randa, Cylia, Lehna, Sylia** et **Meriem** pour leur magnifique amitié.

Résumé

La visée de cette étude est d'évaluer l'effet de l'huile d'olive sur la colite induite par l'acide acétique à 5% chez les souris femelles. Les souris ont reçu une administration quotidienne pendant 7 jours de la sulfasalazine et de 0,5 ml d'huile d'olive après 2 heures de l'instillation rectale d'acide acétique. Les dommages de la muqueuse intestinale ont été évalués par examination des aspects cliniques, macroscopiques et histopathologiques. Le traitement à l'huile d'olive a réduit de manière significative l'indice d'activité de la maladie, le score des lésions macroscopiques et le rapport poids/longueur par rapport au groupe témoin d'acide acétique. Les études histopathologiques ont confirmé les résultats précédents.

L'effet de l'huile d'olive dans cette étude montre une inhibition de l'inflammation plus efficace que le traitement de référence, la sulfasalazine, ce qui suggère un potentiel thérapeutique dans le traitement des maladies inflammatoires de l'intestin.

Mots clés : Colite, acide acétique, huile d'olive, maladies inflammatoires de l'intestin.

Abstract

The aim of this study is to evaluate the effect of olive oil on colitis induced by 5% acetic acid in female mice. The mice received daily administration for 7 days of sulfasalazine and 0.5ml of olive oil after 2 hours of rectal acetic acid instillation. Damage to the intestinal mucosa was assessed by examination of clinical, macroscopic and histopathological aspects. Treatment with olive oil significantly reduced the disease activity index, macroscopic lesion score and weight/length ratio compared to the acetic acid control group. Histopathological studies confirmed the foregoing findings.

The effect of olive oil in this study showed a more effective inhibition of the inflammation than the reference treatment sulfasalazine which suggest its therapeutic potential in the treatment of inflammatory bowel diseases.

Key words: Colitis, acetic acid, olive oil, inflammatory bowel diseases.

المخلص

الهدف من هذه الدراسة هو تقييم تأثير زيت الزيتون على التهاب القولون الناجم عن 5% حمض الأسيتيك في إناث الفئران. تلقت الفئران جرعة يومية لمدة 7 أيام من سلفاسالازين و0.5 مل من زيت الزيتون بعد ساعتين من حقنة الحمض الأسيتيك. تم تقييم الأضرار التي لحقت بالأمعاء من خلال فحص الجوانب السريرية والعيانية والنسجية. أدت المعالجة بزيت الزيتون إلى انخفاض معنوي في مؤشر نشاط المرض ودرجة الآفة العيانية ونسبة الوزن / الطول مقارنة بمجموعة التحكم في حمض الأسيتيك. كما أكدت الدراسات النسيجية النتائج السابقة.

يظهر تأثير زيت الزيتون في هذه الدراسة تثبيطاً أكثر فعالية للالتهاب من العلاج المرجعي، سلفاسالازين، مما يشير إلى إمكانات علاجية في علاج مرض التهاب الأمعاء.

الكلمات المفتاحية: التهاب القولون، حمض الأسيتيك، زيت الزيتون، مرض التهاب الأمعاء.

SOMMAIRE

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

PARTIE 1 : Revue bibliographique

Chapitre I. L'huile d'olive

| | |
|--|----------|
| I. L'olivier..... | 2 |
| II. L'huile d'olive | 3 |
| II.1. Méthode d'extraction de l'huile d'olive | 4 |
| II.2. Composition..... | 6 |
| II.2. Principales indications pharmacologiques..... | 7 |

Chapitre II. L'inflammation intestinale

| | |
|--|-----------|
| I. Structure des intestins | 10 |
| I.1. Structure de l'intestin grêle | 10 |
| I.2. Structure du gros intestin | 12 |
| I.3. Structure comparée du gros intestin | 16 |
| II. Maladies inflammatoires intestinales..... | 19 |
| II.1. Colite aiguë | 19 |
| II.2. Colite chronique | 19 |
| II.2.1. La recto-colite hémorragique (RCH) | 21 |
| II.2.2. La maladie de Crohn (MC) | 24 |
| III. Modèle expérimental des colites..... | 28 |
| III.1. Modèle de colite chimio-induite | 28 |
| III.1.1. Induction de la colite par l'acide acétique | 29 |

PARTIE 2 : Partie expérimentale

Matériel & Méthodes

| | |
|--|-----------|
| I. Matériel | 31 |
| I.1. Matériel végétal..... | 31 |
| I.2. Matériel biologique | 31 |
| I.3. Matériel chimique | 31 |
| I.4. Appareillage..... | 31 |
| II. Méthodes | 32 |
| II.1. Principe | 32 |
| II.2. Mode opératoire | 32 |
| II.2.1. La colite expérimentale | 33 |
| II.2.2. Etude histologique | 41 |
| II.3. Analyse statistique | 45 |

RESULTATS & DISCUSSIONS

| | |
|---|-----------|
| III. Résultats | 46 |
| III.1. Evaluation clinique | 46 |
| III.1.1. Surveillance des groupes..... | 46 |
| III.1.2. Calcul de l'indice de l'activité de la maladie | 52 |
| III.2. Evaluation macroscopique | 54 |
| III.2.1. Rapport poids/longueur | 54 |
| III.2.2. Etude macroscopique | 55 |
| III.3. Etude histologique | 57 |
| IV. Discussions | 59 |

| | |
|-------------------------|-----------|
| Conclusion | 61 |
|-------------------------|-----------|

Liste des figures

| | |
|---|----|
| Figure 01 : Planche d'illustration d'Olea europaea..... | 2 |
| Figure 02 : Méthode traditionnelle de la fabrication l'huile d'olive..... | 5 |
| Figure 03 : Schéma explicatif de l'effet protectif des polyphénols de l'huile d'olive contre les radicaux libres | 8 |
| Figure 04 : Système digestif gastro-intestinal..... | 9 |
| Figure 05 : Intestin grêle et organes avoisinants..... | 10 |
| Figure 06 : Couches de l'intestin grêle | 11 |
| Figure 07 : Organisation anatomique du colon..... | 13 |
| Figure 08 : Schéma comparatif des parois de l'intestin grêle et du colon..... | 14 |
| Figure 09 : Les différentes couches de la paroi du colon | 15 |
| Figure 10 : Anatomie comparée du tractus digestif | 16 |
| Figure 11 : Anatomie des intestins du lapin..... | 17 |
| Figure 12 : Anatomie du gros intestin chez la souris | 17 |
| Figure 13 : Anatomie du gros intestin chez les oiseaux | 18 |
| Figure 14 : Phénotypes de la recto-colite hémorragique..... | 21 |
| Figure 15 : Phénotypes de la maladie de Crohn..... | 24 |
| Figure 16 : Schéma récapitulatif du protocole expérimental de la colite induite par l'acide acétique 5% chez les souris..... | 30 |
| Figure 17 : Etape préliminaire à l'induction de la colite | 33 |
| Figure 18 : Induction de la colite par l'acide acétique 5% | 34 |

| | |
|---|----|
| Figure 19 : administration du traitement par voie orale | 34 |
| Figure 20 : Observation des signes cliniques des souris | 35 |
| Figure 21 : Sacrifice des souris et récupération des colons..... | 39 |
| Figure 22 : Mensuration des colons et évaluation macroscopique..... | 40 |
| Figure 23 : prélèvement des échantillons..... | 41 |
| Figure 24 : Protocol de la déshydratation, éclaircissement et imprégnation des échantillons. | 42 |
| Figure 25 : Etapes de la confection des lames | 42 |
| Figure 26 : Protocol de coloration hématoxyline éosine..... | 44 |
| Figure 27 : Effet de l'huile d'olive et de la sulfasalazine sur le taux de viabilité dans la colite induite par l'acide acétique 5%..... | 46 |
| Figure 28 : Effet de l'huile d'olive sur l'évolution pondérale chez des souris après induction de la colite par l'acide acétique 5%..... | 47 |
| Figure 29 : Observation de l'aspect des selles | 48 |
| Figure 30 : Effet de l'huile d'olive et de la sulfasalazine sur l'aspect des selles chez les souris après induction de la colite par l'acide acétique 5%..... | 49 |
| Figure 31 : Observation clinique des saignements | 49 |
| Figure 32 : Observation clinique des saignements | 50 |
| Figure 33 : Effet de l'huile d'olive et de la sulfasalazine sur l'expression de la douleur chez les souris après induction de la colite par l'acide acétique 5%. | 50 |
| Figure 34 : Expression de la douleur chez la souris..... | 51 |
| Figure 35 : Souris présentant un mauvais état général.. .. | 51 |
| Figure 36 : Effet de l'huile d'olive et de la sulfasalazine sur l'état général chez les souris après induction de la colite par l'acide acétique 5%..... | 52 |

| | |
|---|----|
| Figure 37 : Effet de l'huile d'olive et de la sulfasalazine sur l'indice de l'activité de la maladie chez les souris après induction de la colite par l'acide acétique 5%..... | 53 |
| Figure 38 : Effet de l'huile d'olive et de la sulfasalazine sur le rapport P/L chez les souris après induction de la colite par l'acide acétique 5%. | 54 |
| Figure 39 : Score macroscopique chez les souris après induction de la colite par l'acide acétique 5%..... | 55 |
| Figure 40 : Observation des lésions macroscopiques des colons après induction de la colite par l'acide acétique 5%. | 56 |
| Figure 41 : Observation de l'aspect macroscopique des colons chez les groupes traités..... | 56 |

Liste des tableaux

| | |
|---|-----------|
| Tableau 01 : Composition de l'huile d'olive..... | 06 |
| Tableau 02 : Différences anatomopathologiques entre la MC et la RCH | 27 |
| Tableau 03 : Classement des types des selles selon l'échelle de bristol modifiée..... | 37 |
| Tableau 04 : Scores des signes cliniques de la douleur..... | 38 |
| Tableau 05 : Observations et scores macroscopiques du colon..... | 40 |
| Tableau 06 : Effet de l'huile d'olive et de la sulfasalazine sur la température corporelle chez des souris après induction de la colite par l'acide acétique 5%..... | 48 |
| Tableau 07 : Evaluation histologique de l'effet de l'huile d'olive et de la sulfasalazine sur l'inflammation colique induite par l'acide acétique 5%..... | 58 |

Liste des abréviations

AA : Acide Acétique

CAG : Colite aigue grave

CD8+ : Cluster de différenciation 8

CU : Colite ulcéreuse

DSS : Dextran Sulfate Sodium

ERO : espèces réactives oxygénées

GI: Gros intestin

H/E : Hematoxyline eosine

HO : Huile d'olive

IAM : Indice activité de la maladie

IG : Intestin grêle

LT : Lymphocytes T

MC: Maladie de Crohn

MICI : Maladies inflammatoires chroniques intestinales

MII : Maladies inflammatoires intestinales

NO : Nitric Oxide

P/L : Poids/longueur

PNN : Polynucléaires neutrophiles

PPC : Pourcentage poids corporel

RCH: rectocolite hémorragique

RLO : Radicaux libres oxygénés

S3 : Sacrale 3

SCID : Severe combined immunodeficiency

SO : Stress oxydatif

TD : Tube digestif

TGI : Tractus gastro intestinal

ω: Oméga

Introduction

La santé intestinale est un élément cruciale de la santé générale et du bien-être des animaux et humains.

La structure des intestins et le système immunitaire intestinal sont importants pour le bon fonctionnement du tractus gastro-intestinal. Ainsi, toute altération ou modification à ce niveau en résulte de sérieux problèmes de santé.

Les Maladies Inflammatoires Chroniques Intestinales (Les MICI) regroupent la Maladie de Crohn, La Recto-colite hémorragique et la colite indéterminée. Ces maladies sont des affections cryptogénétiques qui résultent de l'inflammation chronique, intermittente ou continue, d'une partie de la paroi intestinale.

Ces affections mettent en jeu la qualité de vie des patients et nécessitent donc une prise en charge défailante.

Les stratégies thérapeutiques associent des traitements symptomatiques (antalgiques, antibiotiques, nutrition) des anti-inflammatoires, des immunosuppresseurs et la chirurgie.

Cependant, à l'heure actuelle, il n'existe aucun traitement susceptible de guérir les MICI.

Par ailleurs, l'huile d'olive ; utilisée traditionnellement en région méditerranéenne ; est connue pour ses effets anti-inflammatoires, antalgiques et gastro-protecteurs.

Nous cherchons donc à travers ce travail à étudier l'effet thérapeutique de l'huile d'olive sur l'inflammation intestinale et évaluer son activité anti-inflammatoire intestinale.

Pour ce faire, nous avons opté pour un modèle expérimentale de colite dit colite chimio-induite par l'acide acétique chez la souris.

Ce travail comporte :

- Une partie bibliographique inclue deux chapitres, le premier concerne l'huile d'olive et le deuxième concerne l'inflammation intestinale.
- Une partie expérimentale, axée sur l'étude de l'activité anti-inflammatoire intestinale de l'huile d'olive

**Revue
bibliographique**

Chapitre I. L'huile d'olive

I. L'olivier

L'olivier est un arbre auquel le climat méditerranéen convient parfaitement : hivers doux, automnes au printemps pluvieux, étés chauds et secs, une grande luminosité. Il lui faut une moyenne annuelle de température comprise entre 13 et 22 °C. Le cycle végétale de l'arbre manifeste après le repos hivernal (de novembre à février) un réveil en mars -avril au cours duquel apparaissent les nouvelles poussées terminales et éclosent les bourgeons. En mai juin, c'est la floraison. Le noyau du fruit se durcit en juillet-août et atteint sa taille normale. La maturation est alors plus en moins rapide suivant les variétés. Un arbre produit en moyenne 15 à 50 kg d'olives, il peut donner 3 à 10 L d'huile d'olive selon les variétés (*Dupont et Guignard, 2007*).



Figure 01 : Planche d'illustration d'*Olea europaea* (*Köhler, 1897*).

L'olivier est classé dans la famille des oléacées où l'on rencontre aussi le frêne et le lilas. Le genre est appelé *Olea* et comporte 30 espèces différentes réparties sur la surface du globe. L'espèce qui est cultivée dans le bassin méditerranéen est *Olea europaea*, dans laquelle on rencontre l'oléastre ou olivier sauvage, et l'olivier cultivé (*Olea europaea sativa*) (*Rodolphe-Edouard et al., 2002*).

II. L'huile d'olive

L'huile d'olive est une huile de table directement issue d'un fruit sans recourir à des étapes de raffinage. En effet, selon les normes officielles, l'huile d'olive ne peut être obtenue qu'à partir du fruit de l'olivier et uniquement par utilisation de procédés physiques. L'absence d'étape de raffinage permet à l'huile d'olive de conserver tous ses antioxydants car ils ne vont pas être éliminés lors de ce procédé.

Cette définition est cependant incomplète et d'autres critères permettent de diviser les huiles en différentes sous-catégories (*Conférence des Nations Unies sur le Commerce Et le Développement (CNUCED), 2005*).

- **Huiles d'olive vierges** : huiles obtenues à partir du fruit de l'olivier, uniquement par des procédés mécaniques ou d'autres procédés physiques dans des conditions, thermiques notamment, qui n'entraînent pas l'altération de l'huile, et n'ayant subi aucun traitement autre que le lavage, la décantation, la centrifugation et la filtration.
- **Huiles d'olive raffinées** : Obtenues par le raffinage d'huiles d'olive vierges. leur acidité libre exprimée en acide oléique est au maximum de 0,3 gramme pour 100 grammes et leurs autres caractéristiques correspondent à celles prévues pour cette catégorie.
- **Huiles d'olives** : huiles constituées par un coupage d'huile d'olive raffinées et d'huiles d'olive vierges propres à la consommation en l'état. leur acidité libre exprimée en acide oléique est au maximum de 1 gramme pour 100 grammes et leurs autres caractéristiques correspondent à celles prévues pour cette catégorie.

Une autre catégorie d'huiles peut être mise en évidence ; il s'agit des **huiles de grignons d'olive**. Cette huile est obtenue par traitement aux solvants ou d'autres procédés physiques des grignons d'olive, à l'exclusion des huiles obtenues par des procédés de réestérification et de tout mélange avec des huiles d'autre nature.

II.1. Méthode d'extraction de l'huile d'olive

Depuis toujours, la principale visée de la culture des oliviers est l'extraction de l'huile d'olive.

Bien que les méthodes d'extraction aient évolué, le processus d'extraction reste le même (*Selaimia, 2018*).

II.1.1. La récolte des olives

Le ramassage des olives est le plus souvent à la main mais il existe d'autres méthodes qui utilisent des supports mécaniques (une sorte de râteau automatique) ou des machines qui balancent l'arbre faisant tomber les olives.

Cette étape est importante pour la conservation de la qualité de l'huile et doit être réalisée de façon pour permettre aux olives d'arriver au pressoir dans les conditions optimales.

II.1.2. Stockage

Les olives sont stockées dans des cassettes prédisposées.

Cette étape est critique et doit être réalisée dans de bonnes conditions et dans le respect des règles suivantes :

- 1) Il faut éviter de conserver les olives au-delà de 24 heures (les producteurs d'haute qualité normalement pressent les olives entre 12 et 24 heures après la récolte).
- 2) Il faut éviter d'utiliser des cassettes trop hautes, de manière à ne pas écraser les olives dans les couches plus basses de la cassette, à cause de la pression exercée par le poids des olives dans les couches plus hautes.
- 3) Il faut conserver les cassettes dans un lieu aéré, frais et absolument à l'abri de la lumière du soleil.

II.1.3. Nettoyage des fruits

Avant de procéder à l'extraction, les olives doivent être libérées de leurs feuilles c'est l'effeuillage aboutit par ventilation suivie d'un lavage des olives par trempage rapide dans un bac à circulation d'eau.

II.1.4. Broyage

Les olives sont placées dans une cuve sur laquelle tournent deux meules en pierre. La finalité est l'obtention d'une patte d'olive.

II.1.5. Extraction

Effectuée par pressions, la patte d'olive est disposée sur les scourtins qui sont empilés, puis pressée afin de séparer la phase solide (grignons) de la phase liquide et d'en extraire l'huile. L'huile obtenue est ensuite récupérée dans des grands bassins.

II.1.6. Centrifugation finale

Pour assurer l'absence de toute trace d'eau, l'huile passe dans une centrifugeuse à axe vertical. Elle est ensuite stockée dans des cuves en inox.

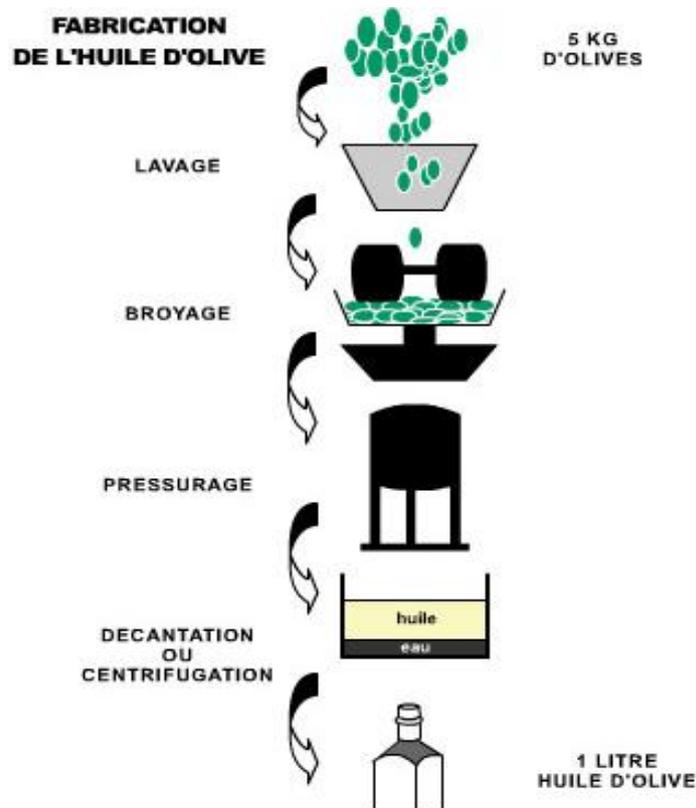


Figure 02 : Méthode traditionnelle de la fabrication l'huile d'olive (*Le Galliard, 2019*).

II.2. Composition

L'huile d'olive se décline en différentes qualités. Selon son procédé de fabrication et les conditions du stockage, elle est définie selon trois critères majeurs : l'acidité, l'indice de peroxyde et l'intensité organoleptique. L'huile d'olive est un corps gras parfaitement réglementé tant pour sa définition que pour sa composition.

La composition de l'huile d'olive change selon la variété, les conditions climatiques et l'origine géographique.

L'olive étant un fruit riche en antioxydants (oleuropéine, ligstroside...), l'huile brute qui en résulte est elle aussi riche en composés antioxydants. Les principaux antioxydants de l'huile d'olive sont des dérivés de l'oleuropéine et du ligstroside et font donc partie de la classe des composés phénoliques. Ces composés vont permettre une bonne conservation de l'huile d'olive dans le temps puisque ces molécules ainsi que le tocophérol vont prévenir son oxydation (*Burton et Ingold, 1986*).

| Acides gras | Teneur en % | |
|---------------------------------------|-------------|------------------------------|
| Acide palmitique | 11 | } Acides gras saturés |
| Acide stéarique | 2 | |
| Acide oléique (ω 9) | 72 | } Acides gras mono-insaturés |
| Acide palmitoléique (ω 7) | 1,2 | |
| Acide linoléique (ω 6) | 10 | } Acides gras poly-insaturés |
| Acide alpha-linolénique (ω 3) | 0,76 | |

Tableau 01 : Composition de l'huile d'olive (*L'Apothicaire, 2013*).

II.3. Principales indications pharmacologiques

L'utilisation de l'huile d'olive en médecine date depuis les époques les plus anciennes.

En fait, les principaux effets digestifs de l'huile d'olive portent sur le fonctionnement biliaire : stimulation de la sécrétion hépatique de la bile par le foie (cholérétique) et des propriétés cholagogue (stimule la vésicule biliaire à se contracter et à déverser dans le duodénum la bile indispensable à la digestion des lipides) (*Jacotot, 1997*). De par sa teneur élevée en acide oléique, l'huile d'olive semble être la mieux tolérée par l'estomac, il diminue la pression du sphincter inférieur de l'œsophage et s'élimine-le plus rapidement de l'estomac, c'est donc la matière grasse qui entraîne le moins de phénomènes de reflux gastro-œsophagien et de stase gastrique (*Charbonier et Richard, 1997*). L'absorption de l'huile d'olive abaisse considérablement l'acidité gastrique, c'est également un laxatif doux, et présente donc des effets bénéfiques sur les gastrites hyper chlorhydrique et les ulcères gastroduodénaux.

Des études épidémiologiques ont montré que l'alimentation méditerranéenne traditionnelle, dans laquelle l'huile d'olive a une place importante, jouait un rôle majeur dans la prévention des facteurs de risques des maladies cardiovasculaires, telles que dyslipidémies, hypertension et diabète (*Rotondo et De Gaetano, 2000*).

La consommation d'huile d'olive prévient la résistance à l'insuline et ses éventuelles conséquences négatives. Différentes études épidémiologiques ont également permis de démontrer que l'huile d'olive a un effet protecteur contre certains types de tumeurs malignes (sein, prostate, endomètre, tractus digestif, etc) (*Littman et al., 2001*) (*Trichopoulou et al., 2000*).

Par ailleurs, l'huile d'olive joue un rôle important dans l'augmentation de l'espérance de vie à cause de sa richesse en vitamine E qui joue un rôle biologique positif pour déplacer les radicaux libres, molécules impliquées dans certaines maladies chroniques et dans le processus de vieillissement.

La consommation d'huile d'olive protège les individus contre la détérioration des fonctions cognitives provoquée par le vieillissement et contre la perte de mémoire liée à l'âge (*Rosa et al., 2004*). Certains chercheurs ont montrés que l'huile d'olive a aussi des bienfaits sur la tension artérielle et indiquent que l'emploi de l'huile d'olive permet de réduire les doses quotidiennes d'antihypertenseurs, probablement en raison des niveaux supérieurs d'oxyde nitrique favorisés par les polyphénols de l'huile d'olive (*Perona et al., 2004*).

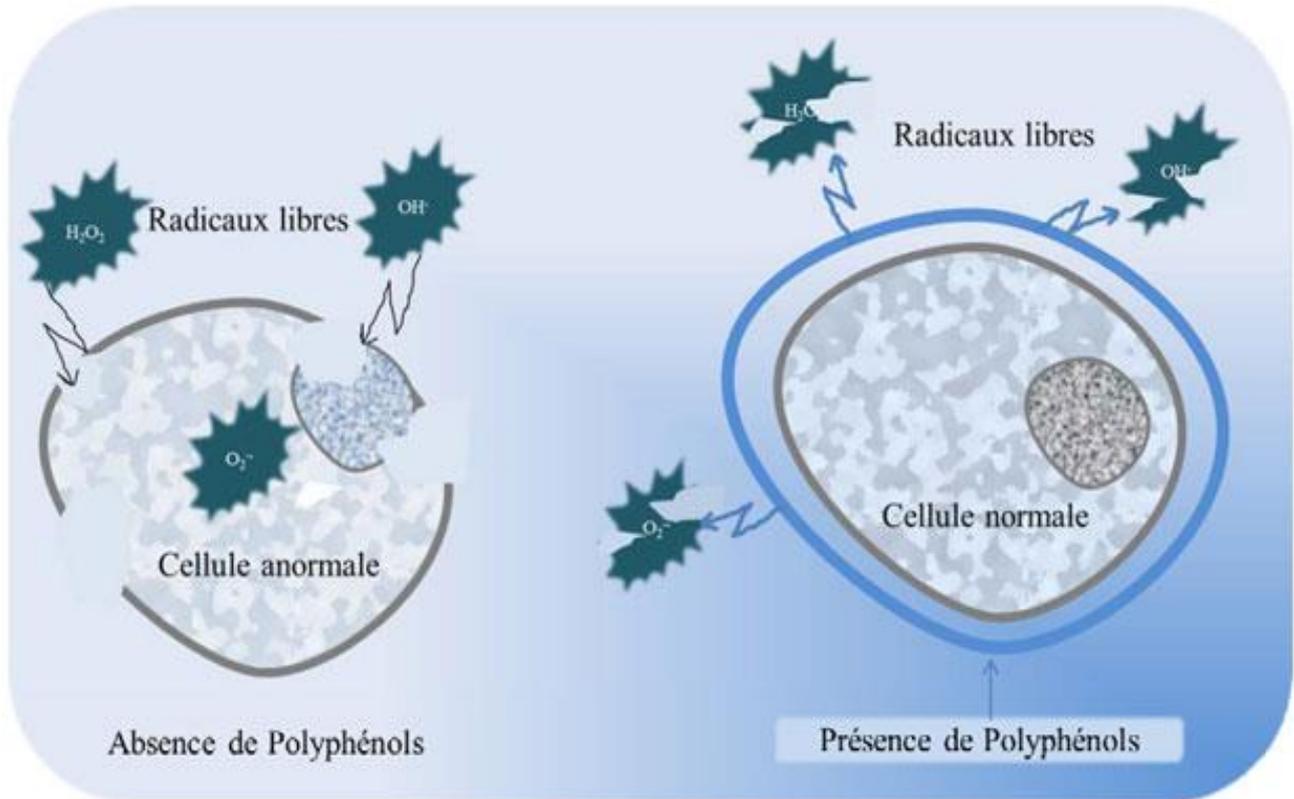


Figure 03 : Schéma explicatif de l'effet protectif des polyphénols de l'huile d'olive contre les radicaux libres (*Manna et al., 1997*).

Chapitre II. L'inflammation intestinale

Le tube digestif est constitué de segments distincts, assurant chacun des fonctions communes ou complémentaires.

L'intestin est une partie du tube digestif qui contribue à la digestion des aliments et au passage des nutriments vers le sang et le reste de l'organisme. Il commence au pylore et se termine à l'anus et comporte l'intestin grêle et le gros intestin (*Ducarouge, 2012*).

La connaissance de l'anatomie et de l'histologie des différents segments du tube digestif est indispensable afin de détecter toute modification consécutive aux réactions inflammatoires intestinales (*Segalen, 2008*).

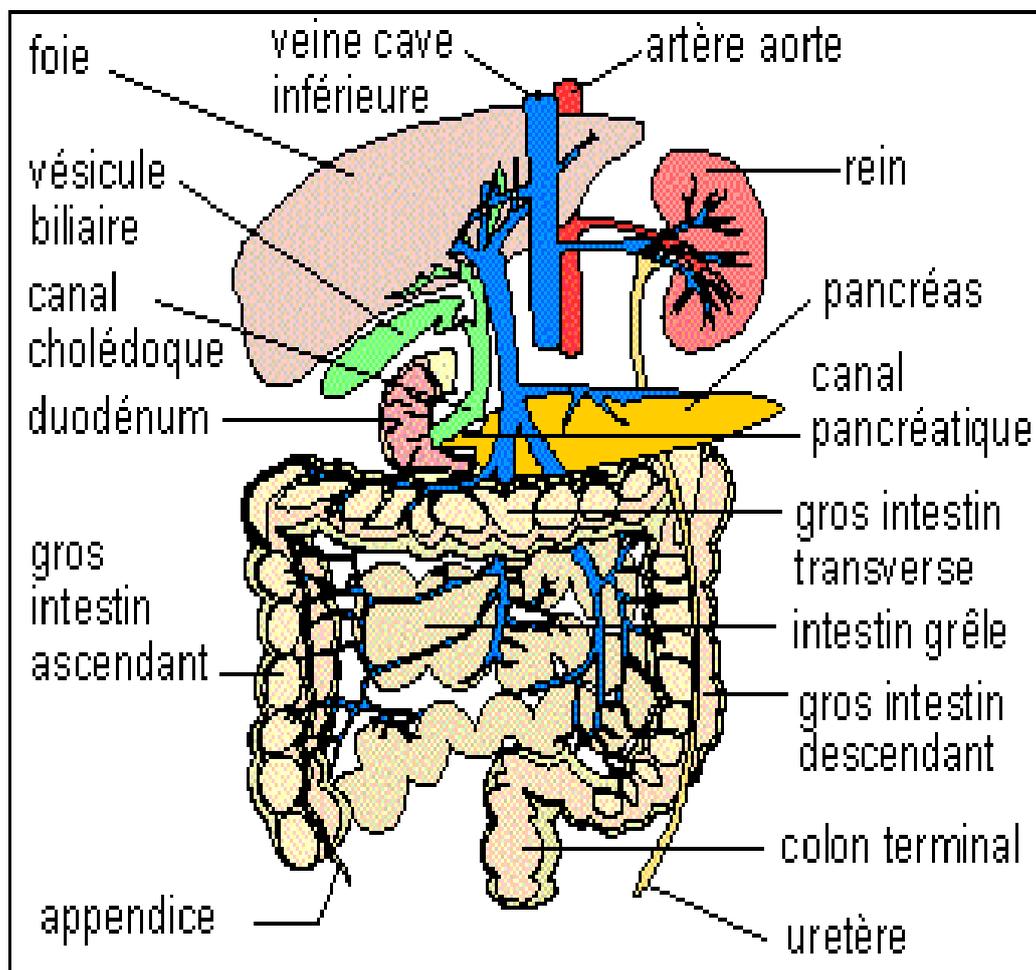


Figure 04 : Système digestif gastro-intestinal (*Haberfeld, 2020*).

I. Structure des intestins

I.1. Structure de l'intestin grêle

❖ Sur le plan anatomique

Débouchant de l'estomac, l'intestin grêle est subdivisé en trois portions :

- Le duodénum, court et peu mobile.
- Le jéjunum qui représente la majorité de la longueur, suspendu à un mésentère qui lui procure une certaine mobilité.
- L'iléon, court, qui assure le lien entre le jéjunum et le côlon.

L'extrémité de l'iléon abouche dans le côlon au niveau du caecum en passant par la valvule iléo-caecale (valvule de Bauhin), destinée à limiter le reflux du contenu colique dans l'intestin grêle (*Quentin, 2016*).

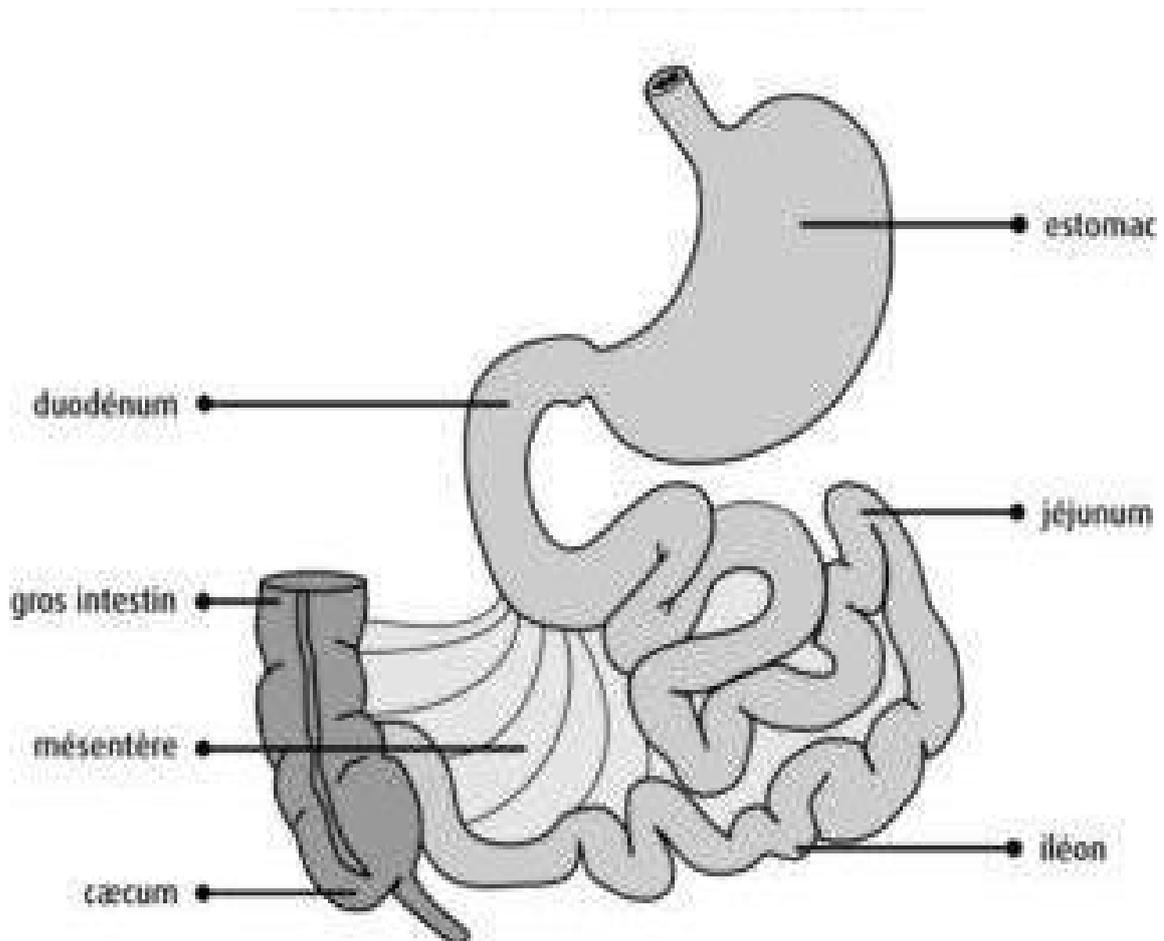


Figure 05 : Intestin grêle et organes avoisinants (*Bonnefoy, 2015*).

❖ Sur le plan histologique

La paroi de l'intestin grêle se compose de quatre couches : la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse et la séreuse. Elle est optimisée pour augmenter l'absorption des nutriments.

La muqueuse forme des replis, les villosités, qui permettent d'augmenter la surface d'échange. Elle est composée d'entérocytes dont les microvillosités apicales forment une bordure en brosse. Entre les villosités, de courtes glandes ou cryptes de Lieberkühn sont présentes, qui s'enfoncent jusqu'à la sous-muqueuse. Enfin la portion la plus profonde de la muqueuse est composée de tissu lymphoïde et de deux fines couches musculaires.

La sous-muqueuse forme des plis intestinaux qui portent les villosités de la muqueuse. Plus-en profondeur, se trouve la musculuse puis la séreuse (*Kerfouf, 2014*).

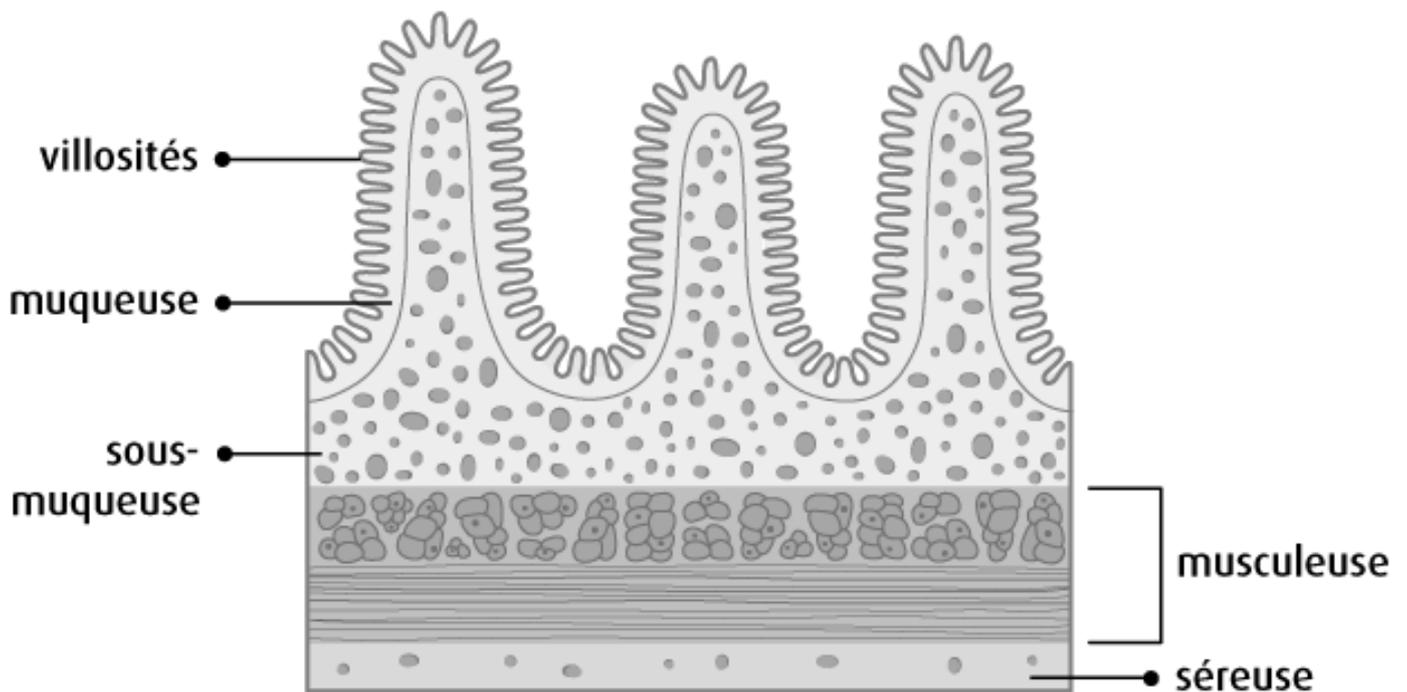


Figure 06: Couches de l'intestin grêle (*Bonnefoy, 2015*).

I.2. Structure du gros intestin

❖ Sur le plan anatomique

Le gros intestin est situé dans le prolongement de l'intestin grêle et s'étend jusqu'à l'anus.

Il se subdivise en caecum, colon et rectum (*Dominic, 2018*).

Le caecum : il constitue la première partie du gros intestin, situé en position intra péritonéal dans la fosse iliaque droite inférieurement à l'ouverture iléo-caecale et devient colon ascendant au-dessus de l'entrée de l'ilium assurant ainsi la transmission des aliments en digestion au colon (*Dominic, 2018*).

Le colon : représente la partie distale du tractus gastro-intestinal s'étendant du caecum au canal anal. Il reçoit l'aliment digéré de l'intestin grêle duquel il absorbe l'eau, les électrolytes et les résidus alimentaires jusqu'à l'obtention des selles (la matière fécale) semi-liquides (*Jerzy Glass, 1970*).

Il est composé de quatre segments qui encerclent l'intestin grêle en formant un arc (*Dominic, 2018*).

- Colon ascendant : situé du côté droit de l'abdomen, en position retro péritonéale. Il ascende le caecum supérieurement et forme un angle de 90° en rencontrant le foie. Cet angle est connu par la flexion du colon droit (flexion hépatique) qui marque le début du colon transverse.
- Colon transverse : c'est le segment le moins fixe du colon, situé en position intra péritonéale. Il s'étend de la flexion du colon droit jusqu'à la rate où il forme un angle droit inférieur c'est la flexion du colon gauche (flexion splénique).
- Colon descendant : à position retro péritonéale. Il longe le côté gauche de l'abdomen, se prolongeant inférieurement du colon transverse vers le pelvis jusqu'au colon sigmoïde.
- Colon sigmoïde : s'étend de la fosse iliaque gauche jusqu'à la vertèbre S3 ce qui lui confère une forme « S » caractéristique. Il relie le colon gauche au rectum.

Le rectum : constitue, avec le canal anal, la partie terminale du gros intestin. Il est en continuation avec le colon sigmoïde au niveau de la vertèbre S3, c'est la jonction recto sigmoïde.

L'ampoule du rectum reçoit et porte la masse fécale accumulée jusqu'à son expédition durant la défécation. L'aptitude de cette ampoule à se relâcher pour accueillir les arrivées initiales et subséquentes des matières fécales est un élément essentiel pour le maintien de la continence fécale.

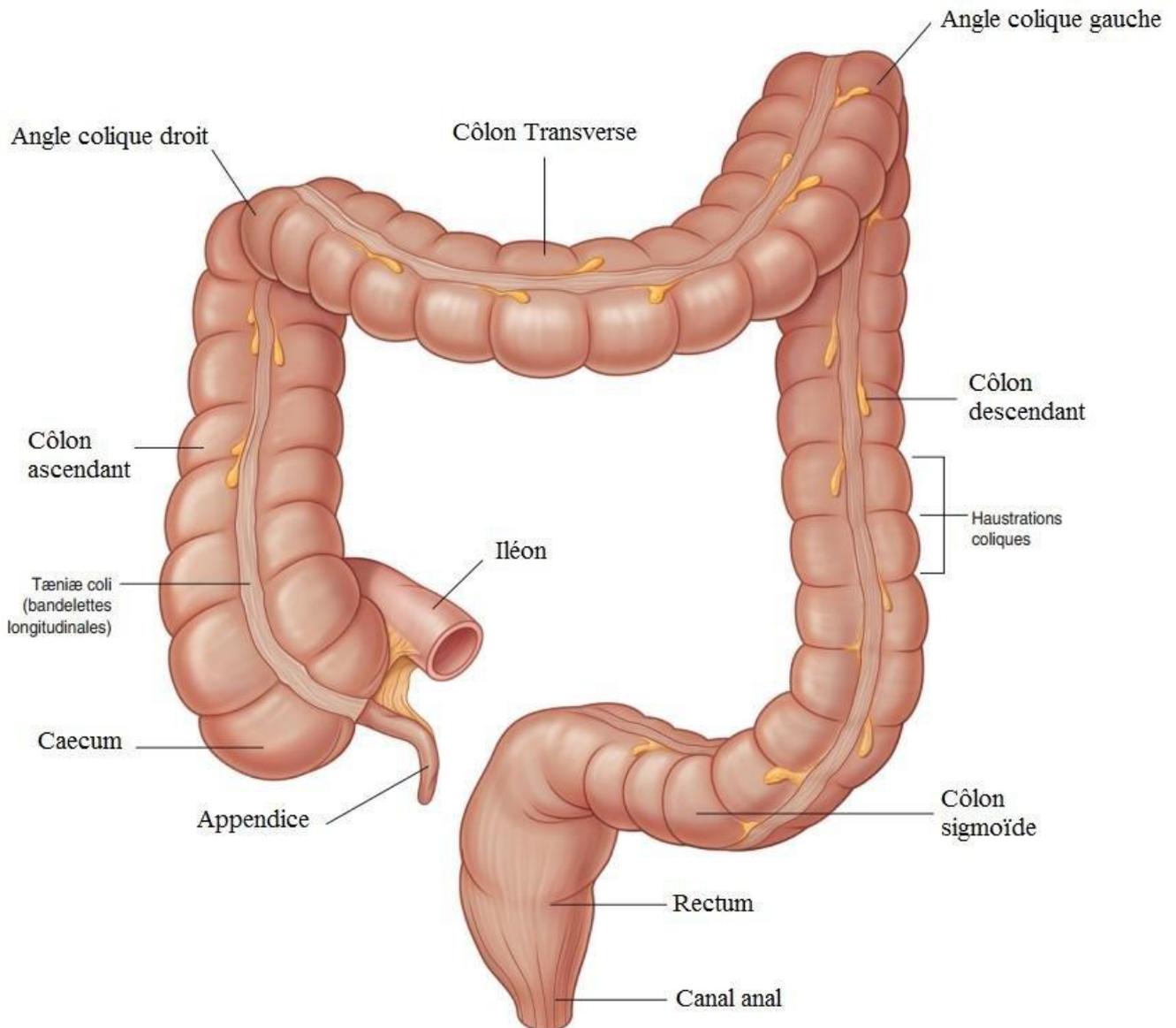


Figure 07 : Organisation anatomique du colon (*Corvaisier, 2016*).

❖ Sur le plan histologique

La morphologie des différentes parties du gros intestin est relativement uniforme malgré quelques variations régionales.

Le gros intestin se distingue de l'intestin grêle par la disparition des dispositifs d'amplification de surface :

- Absence d'anses intestinales,
- Absence de valvules conniventes et de villosités.

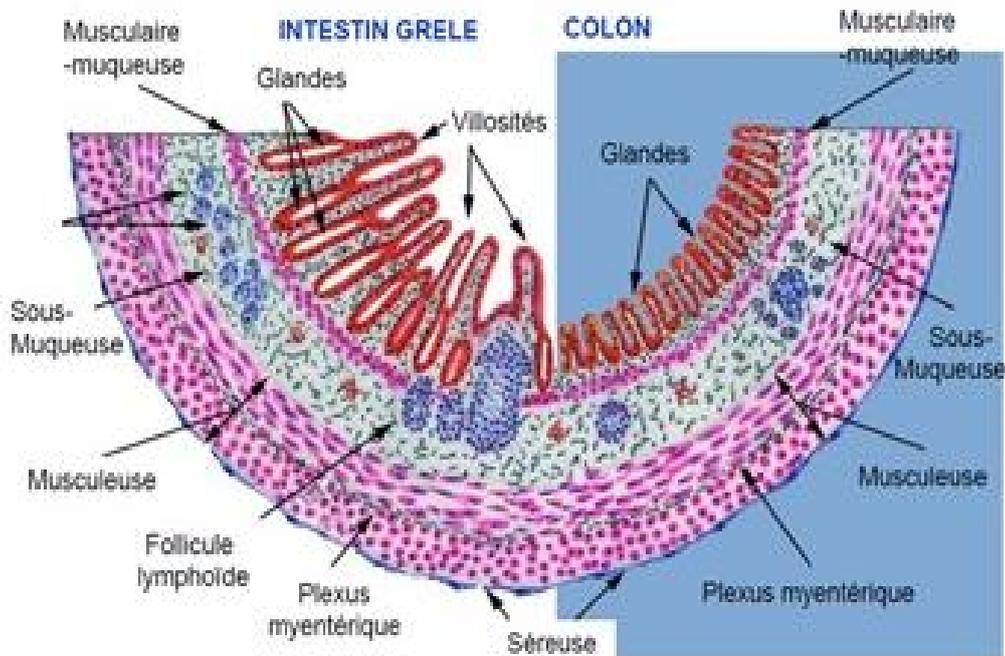


Figure 08 : Schéma comparatif des parois de l'intestin grêle et du colon (*Bricks, 2014*).

Comme dans le reste du tube digestif, le colon présente une muqueuse, une sous-muqueuse, une musculeuse (deux couches de muscle) et une séreuse (*Davenport, 1968*).

La muqueuse colique est formée uniquement des cryptes ou glandes de Lieberkühn. L'épithélium des cryptes est constitué principalement de cellules caliciformes (mucosécrétantes), de colonocytes (cellules absorbantes), et de rares cellules neuroendocrines. On trouve, à l'état normal des lymphocytes (CD8+) au sein de l'épithélium de surface (le chorion), dans une proportion inférieure à 10 lymphocytes pour 100 cellules épithéliales (*Jerzy Glass, 1970*).

Il existe quelques particularités histologiques en fonction des segments du côlon ;

- on trouve des cellules de Paneth dans la base des cryptes seulement au niveau du côlon droit (plus exactement au niveau du caecum) ;
- plus on progresse dans le côlon, plus il y a de cellules caliciformes et moins il y a de cellules absorbantes.

Le reste de la paroi ne présente pas de particularités.

La musculature comprend deux couches ; Une couche circulaire interne épaisse avec de nombreux renforcements circulaires et une couche longitudinale externe amincie et discontinue formée de 3 bandelettes (Tænia coli) reliées par de fins faisceaux musculaires longitudinaux (*Davenport, 1968*).

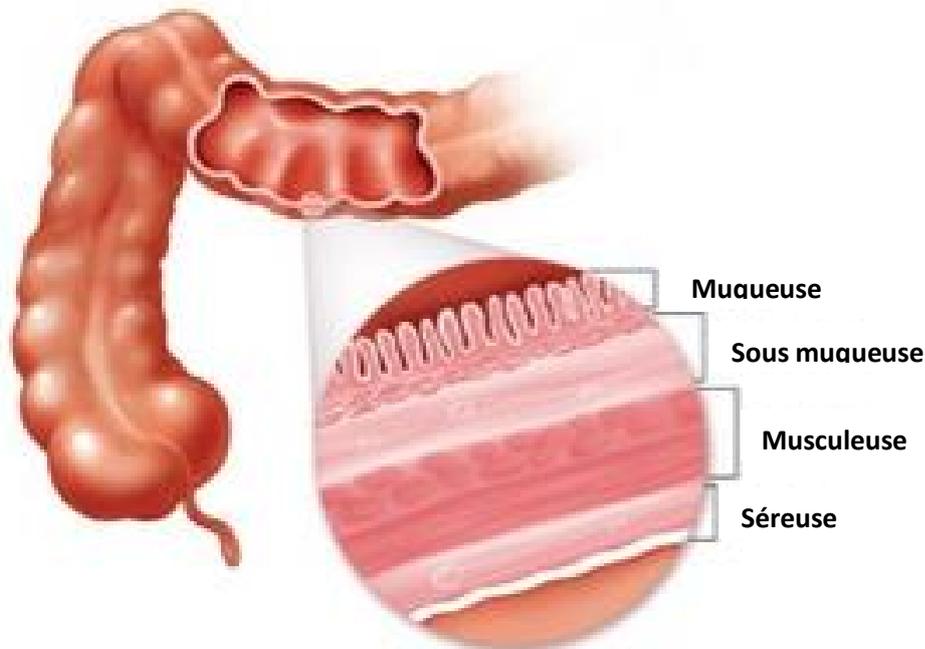


Figure 09 : Les différentes couches de la paroi du colon (*Corvaisier, 2016*).

I.3. Structure comparée du gros intestin

Les divergences anatomiques observées d'une espèce à une autre peuvent s'expliquer en partie par la nature du régime alimentaire et la physiologie digestive (*Bloch, 1904*). Ainsi, le gros intestin, relativement très peu développé chez les oiseaux domestiques, espèces à transit rapide, est plus volumineux chez les mammifères et l'importance des réservoirs postérieurs tend à s'accroître avec les tendances herbivores de l'espèce considérée : elle augmente depuis les rongeurs omnivores (Rat, Souris) jusqu'au Cheval en passant par des intermédiaires (Homme et Porc) (*Rérat, 1981*).

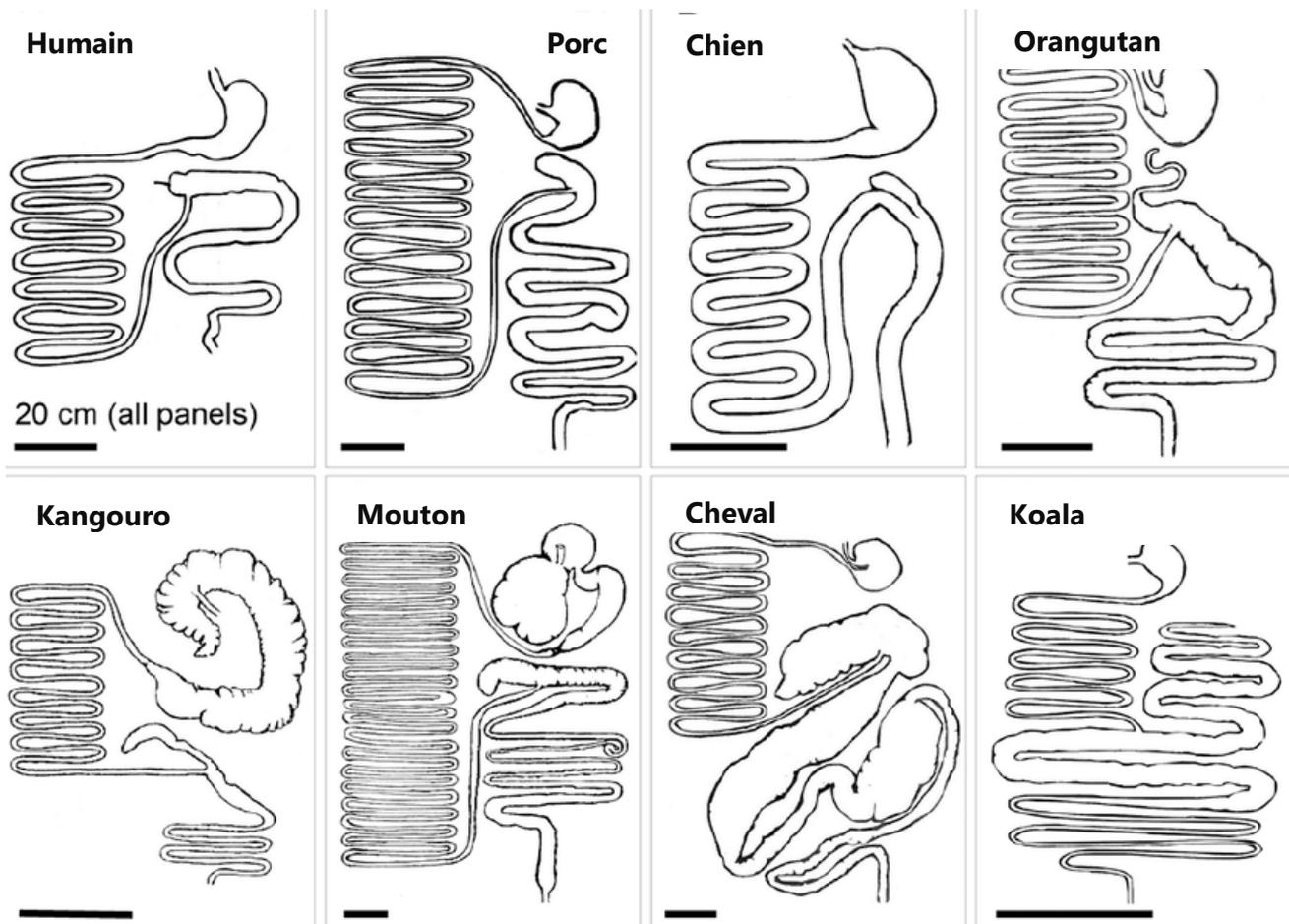


Figure 10 : Anatomie comparée du tractus digestif (*Bravo et al., 2015*).

❖ Chez le lapin,

Le GI est divisé en colon et caecum très développé notamment le caecum, il occupe la plus grande partie de la cavité abdominale. Le caecum est une structure en cul-de-sac, qui part de la jonction entre l'intestin grêle et le côlon, offrant une parfaite analogie avec la structure de l'IG. On y retrouve des valvules, des villosités et plaque de Peyer (*Burgaud, 2010 ; Lebas, 2008*).

Le colon est divisé en 2 parties : colon proximal ; qui présente des haustrations sur toute sa longueur ; et le colon distal, sans haustra. La jonction est marquée par le fusus coli, il s'agit d'un muscle circulaire recouvert d'une fine muqueuse (*Vilmouth, 2015*).

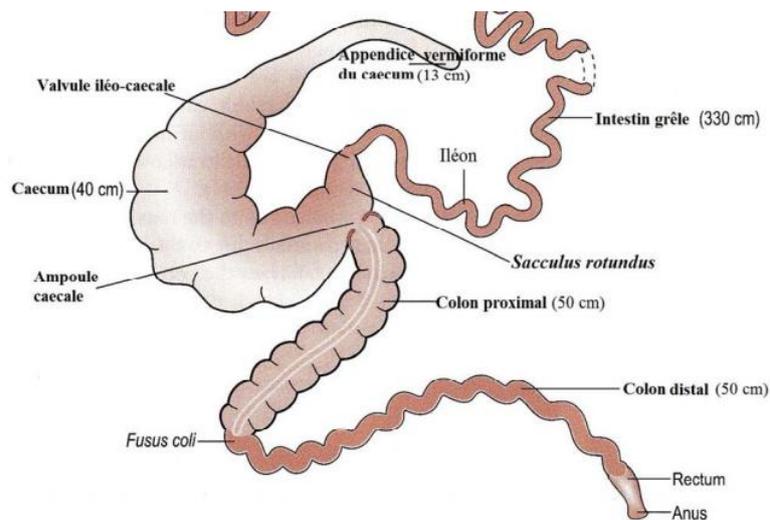


Figure 11: Anatomie des intestins du lapin (*Bouזורaa, 2013*).

❖ Chez la souris,

Le caecum est bien développé, mais pas autant que chez les herbivores, sa structure est simple. Côlon et rectum ont une structure et une position anatomique classiques (*Michel, 2011*).

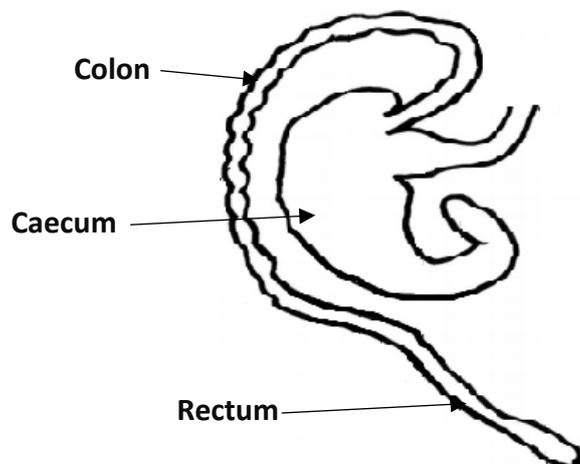


Figure 12: Anatomie du gros intestin chez la souris (*Bouזורaa, 2013*).

❖ **Chez le chien,**

Le colon est court, divisé en colon ascendant et transverse, dont la courbure est peu prononcée, et un cœlon descendant mieux individualisé et plus long. Il est à peu près rectiligne et sa terminaison à l'inverse de celui de l'homme ne décrit qu'une légère inflexion, ébauche de cœlon sigmoïde (*Tobias, 2011*).

❖ **Chez les ruminants,**

Le colon est en majeure partie représenté par le colon ascendant caché en partie par le jéjunon- iléon et le caecum. L'anse spirale du cœlon ascendant fait une boucle pour former le cœlon transverse et refait une boucle pour former le cœlon descendant (*Braun et al., 2010*).

❖ **Chez le cheval,**

Le GI représente 60% du volume total et se constitue d'un caecum en cul de sac, un colon ascendant long replié en 4 parties de diamètres différents, un colon descendant et du rectum qui représentent une partie libre et capable de déplacements importants (*Marnay-Le Masne, 2016*).

❖ **Chez les oiseaux,**

Il est plus développé chez certains oiseaux aquatiques pour faciliter la digestion des matières végétales. Chez la plus grande partie des espèces aviaires, il est court, de façon à favoriser le vol, reliant l'iléon au cloaque (*Michel, 2011*).

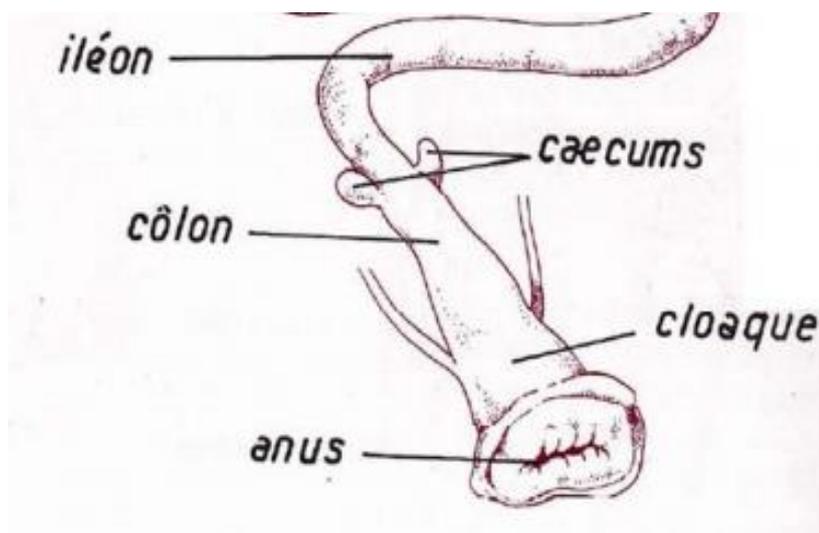


Figure 13: Anatomie du gros intestin chez les oiseaux (*Pujol, 2019*).

II. Maladies inflammatoires intestinales

Les Maladies Inflammatoires Intestinales (MII) représentent un groupe de désordres intestinaux qui cause une inflammation prolongée de tractus digestif, parmi lesquelles on retrouve les colites.

La colite est un terme général indiquant la présence d'une atteinte inflammatoire de la muqueuse colique entraînant la perte de son intégrité et par conséquent un dysfonctionnement de l'organe qui se traduit par différents troubles intestinaux.

Elles sont généralement classées, selon leur évolution, en colites aiguës et colites chroniques (*Amselem, 2019*).

II.1. Colite aiguë

Les colites aiguës se présentent le plus souvent sous la forme d'un tableau abdominal aigu dont l'expression clinique et biologique peut être extrêmement variable allant du tableau de colite aiguë simple à un tableau de colite aiguë grave (CAG) marquée par une inflammation fulminante du colon avec syndrome de réponse inflammatoire systémique traduisant la présence de complications telles qu'une occlusion, un mégacôlon toxique, un infarctus colique, une perforation colique ou une thrombophlébite. (*Danese et Fiocchi 2011 ; Delabroussea et al, 2013 ; Ribiere et al, 2018*).

Les CAG compliquent les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) localisées au niveau du colon ; la rectocolite hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn (MC). Il s'agit d'une complication grave qui en l'absence d'une prise en charge correcte, médico-chirurgicale en milieu spécialisé, risque de mettre en jeu le pronostic vital (*Danese et Fiocchi 2011*).

II.2. Colite chronique

L'affection inflammatoire chronique du colon représente une entité complexe de pathologies caractérisée par une réponse inflammatoire digestive inadaptée qui se manifeste par l'apparition de poussées inflammatoires entrecoupées de phases de rémission.

Lorsqu'on parle de colite chronique, on évoque le plus souvent deux grandes maladies inflammatoires chroniques du côlon : **la maladie de Crohn** et **la rectocolite hémorragique**.

Une 3ème entité peut être ajoutée dans les MICI : la « **colite indéterminée** », présentant les caractéristiques d'une colite idiopathique pour laquelle l'ensemble des examens réalisés ne permet pas de trancher entre RCH et MC (*Danese et Fiocchi 2011*).

Des similitudes ont été constatées entre ces maladies humaines et respectivement, l'entérite granulomateuse transmurale et la colite lympho-plasmocytaire des carnivores. L'abréviation «MICI» est alors utilisée en médecine vétérinaire pour désigner le groupe hétérogène d'affections gastro-intestinales idiopathiques défini ci-dessus, auquel appartiennent ces deux maladies animales (*Segalen, 2008*).

L'apparition tardive de cette maladie dans les ouvrages vétérinaires est sans doute liée aux moyens diagnostiques utilisés. C'est le recours à l'analyse histologique lors de troubles digestifs chroniques des animaux de compagnie qui a permis de diagnostiquer et de connaître de mieux en mieux ces maladies, très certainement présentes auparavant (*Segalen, 2008*).

La pathogénèse des MICI n'est que partiellement connue où le rôle de plusieurs facteurs, génétiques, immunologiques, environnementaux semblent interférer sur l'incidence et le phénotype de la maladie.

L'hypothèse actuelle serait que les MICI résulteraient d'une réponse immunitaire inadaptée vis-à-vis d'une modification du microbiote intestinal ou dysbiose chez des patients génétiquement prédisposés (*Reddy et al., 2005*).

En raison des effets de l'inflammation sur la perméabilité et la motilité gastro-intestinales, sur l'absorption des nutriments, les manifestations cliniques des MICI sont majoritairement digestives d'où la diarrhée et les douleurs abdominales qui peuvent s'accompagner d'une détérioration de l'état général et d'autres symptômes extra-intestinaux. Cependant, la fréquence, l'étendu, l'évolution et la sévérité des symptômes lors des MICI sont très variables et peu spécifiques, ce qui complique le diagnostic et la prise en charge (*Segalen, 2008*).

➤ **Les diarrhées**

Les diarrhées associées à des colites sont principalement dues à une augmentation de la sécrétion d'électrolytes suite à une modification de la perméabilité et à une perturbation de la motilité colique. Ces anomalies de motilité entraîneraient un transit plus rapide du contenu colique dans le côlon crânial ; ceci serait alors à l'origine d'une mauvaise absorption d'eau à ce niveau et donc d'une diarrhée aqueuse plutôt que d'une diarrhée pâteuse.

Le sang frais qui teinte parfois les fèces peut faire suite à un engorgement vasculaire, à des ulcérations, au caractère friable.

➤ **Les douleurs abdominales**

C'est la conséquence d'une stimulation des récepteurs viscéraux à la douleur par les facteurs inflammatoires. Ces derniers peuvent également réduire le seuil d'étirement des muscles au niveau duquel une douleur est perçue ; une contraction intestinale d'intensité normale provoque alors une douleur. D'autre part, l'inflammation est à l'origine de spasmes musculaires intestinaux douloureux. Enfin, la présence d'ulcères, seraient en partie responsables de cette douleur.

➤ **Les rectorragies**

Correspondent à une hémorragie colique se présentant sous forme de saignements rouge vif extériorisés par l'anus. Ils sont d'ordre mineur.

➤ **La perte du poids**

L'atteinte du côlon peut être accompagnée d'une perte de poids alors que l'appétit est conservé. Ceci s'explique par la malabsorption des nutriments suite à l'inflammation de la lamina propria.

II.2.1. La recto-colite hémorragique (RCH)

Appelée également ; **colite ulcéreuse**.

Une affection chronique caractérisée par une inflammation diffuse de la muqueuse colique. La localisation anatomique de l'inflammation permet d'établir trois phénotypes clinico-pathologiques de la RCH:

- La pancolite où l'inflammation atteint la totalité du côlon,
- La rectocolite gauche où l'inflammation atteint le côlon, de la flexure gauche au rectum,
- La recto-sigmoïdite où l'inflammation se situe au niveau du rectum et du côlon sigmoïde

(*Satsangi et al., 2006 ; Pile, 2012*).

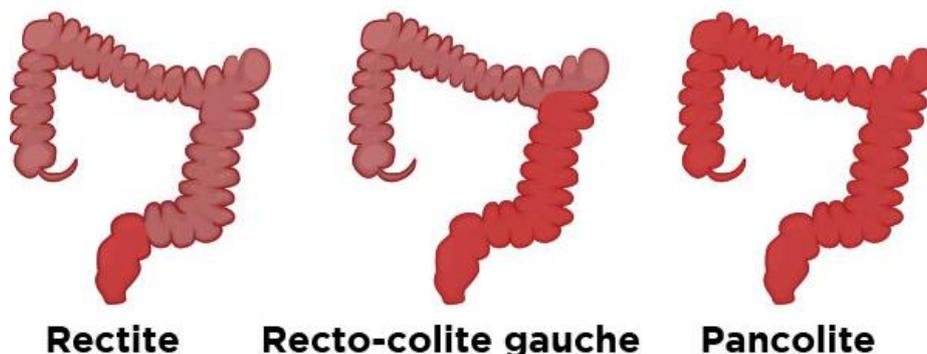


Figure 14: Phénotypes de la recto-colite hémorragique (*Gerometta, 2019*).

II.2.1.1. Les signes cliniques

L'extension colique de la maladie et le degré d'altération pariétale, étroitement corrélés, conditionnent le tableau clinique. La symptomatologie est marquée par des diarrhées sévères, des douleurs abdominales et des rectorragies.

La diarrhée est le symptôme initial et est habituellement mais pas toujours hémorragique. Le ténesme et l'incontinence fécale sont fréquents dans les formes sévères indiquent la présence d'un syndrome rectal très invalidant traduisant l'atteinte constante du rectum (*Norton et al., 2013*).

Parfois, il peut exister une alternance de diarrhée et de constipation comme dans la colopathie fonctionnelle. Il existe des facteurs d'aggravation de la diarrhée, parfois pouvant déclencher une poussée : stress psychologique, laxatifs, infections respiratoires, antibiotiques à large spectre, intervention chirurgicale surtout pelvienne ou anopérinéale, lavements évacuateurs ou lavements barytés (*Zollinger, 1971*).

La rectorragie est aussi un symptôme majeur de la RCH. Souvent, il s'agit de selles sanglantes, parfois la rectorragie peut survenir en dehors des selles, évoquant un saignement hémorroïdaire.

Les douleurs abdominales sont rares au début de la maladie surtout si l'atteinte est isolée au rectum. Les douleurs sont souvent localisées à la fosse iliaque à type de crampes parfois plus diffuses. Il s'agit parfois de véritables épreintes. Dans les formes sévères, les douleurs peuvent être très vives. Les douleurs anales sont fréquentes si la diarrhée est importante ou s'il existe des complications anales (*Olivier, 2011*).

Dans les formes plus sévères peuvent apparaître une fièvre, une altération de l'état général avec dénutrition et asthénie (*Modigliani et Galian, 2001*).

II.2.1.2. Les signes anatomopathologiques

L'examen anatomopathologie du gros intestin ne révèle aucun critère spécifique à la RCH. Sont considérés comme signes évocateurs les aspects suivants :

- L'homogénéité et la continuité des lésions.
- la prédominance des lésions muqueuses.
- la prédominance de l'atteinte rectale et colique gauche.

➤ Macroscopiquement

Le colon est constamment raccourci, son calibre est variable, le plus souvent rétréci, donnant un aspect tubulé, avec une paroi épaissie et une lumière colique réduite. La séreuse est congestive, parfois sur un segment plus étendu que celui des lésions muqueuses.

A l'ouverture des pièces, Le caractère hémorragique et congestif de la muqueuse est évident. Le côlon contient de nombreux débris nécrotiques et des caillots sanguins. Les lésions sont diffuses, ne laissant place à aucune zone de muqueuse saine.

Les ulcérations sont d'importance variable, les plus petites sont arrondies ou polycycliques superficielles à bords décollés, disséminées sur une muqueuse dont les plis transversaux ont disparu (*Wheather et al., 1992*).

➤ Microscopiquement

L'épithélium de surface est atteint de façon pratiquement constante. Les glandes sont exceptionnellement indemnes leur aspect est modifié suite aux remaniements successifs. Des abcès cryptiques sont très caractéristiques Les cryptes atteintes sont remplies de débris nécrotiques et de polynucléaires altérés avec des cellules en bordure modifiées. On retrouve des images de vacuolisation cellulaire, la desquamation de certaines cellules dans la lumière des glandes met en contact l'abcès avec le chorion muqueux et aboutit à la formation des ulcérations (*Modigliani et Galian, 2001*).

Les hémorragies interstitielles témoignent de l'extrême fragilité vasculaire. L'oedème est souvent associé à la congestion vasculaire. L'infiltrat inflammatoire est l'un des stigmates essentiels de la maladie. Il est souvent important. C'est un infiltrat lymphoplasmocytaire et éosinophile étendu à toute la muqueuse, souvent associé à une hyperplasie lymphoïde.

La musculature peut, dans les formes les plus graves, contenir des infiltrats inflammatoires ou exceptionnellement une dissociation fibreuse au contact d'une ulcération particulièrement creusante, cicatrisée (*Zollinger, 1971*).

II.2.2. La maladie de Crohn (MC)

C'est une maladie chronique et imprévisible qui a été découverte pour la première fois par Crohn, Ginzburg and Oppenheimer en 1932, qui décrivent les symptômes de la maladie nommée à l'époque « **entérite** » ou « **iléite régionale** ».

Elle consiste en une inflammation digestive segmentaire et transmurale, parfois associée à des manifestations anopérinéales et extradiigestives (*Gainant et Sautereau, 1996*).

La MC peut concerner l'ensemble du tube digestif allant de la bouche à l'anus. Néanmoins, les lésions prédominent le plus souvent au niveau de l'iléon, le colon et l'anus (*Boirivant et Cossu, 2012*).

En fonction du site de l'inflammation, trois grandes classes de MC sont décrites :

- L'iléite de Crohn uniquement localisée au niveau de l'iléon,
- La MC iléo-colique qui atteint à la fois l'iléon terminal et le gros intestin,
- La colite de Crohn qui ne concerne que le gros intestin.

L'inflammation résulte des anomalies de la fonction de barrière de la muqueuse digestive et du système immunitaire muqueux.

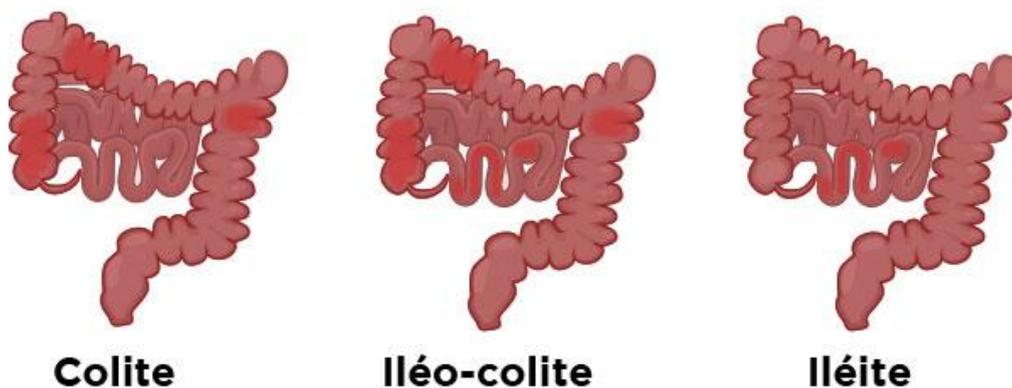


Figure 15: Phénotypes de la maladie de Crohn (*Gerometta, 2019*).

II.2.2.1. Les signes cliniques

Une MC typique est accompagnée d'un début lent et insidieux.

Lors de l'installation de la maladie, la nature des manifestations cliniques dépendent de la localisation et la nature des lésions. Les principaux symptômes sont d'ordre digestif, accompagnés de signes généraux et plus rarement de signes extra-intestinaux (*Delette, 2017*).

La maladie évolue par l'alternance de poussées d'intensité variable et de périodes de rémission plus ou moins longues, et plus ou moins complètes.

- **Les diarrhées** dans le cadre de la MC sont souvent révélatrices, elles restent, en général, constantes au cours de l'évolution de la maladie.

Ses caractéristiques dépendent de la localisation des lésions : diarrhée chronique d'allure motrice en cas d'atteinte iléale inflammatoire, Une diarrhée aiguë, plus ou moins fébrile, faite d'émissions glairo-sanglantes associées à des selles liquides, des faux besoins, des épreintes et d'un ténésme. Cet ensemble évocateur d'une colite étendue ou d'une iléo-colite traditionnellement associé à des douleurs abdominales et d'une altération de l'état général.

Des exsudations mucopurulentes, voire syndrome rectal isolé, en cas de rectite ou de colite distale (*Segalen, 2008*).

- **Les douleurs abdominales** sont omniprésentes dans la MC, de nature variable selon la localisation des lésions. Les douleurs intestinales, de type colique, en barre, subaiguës ou chroniques, elles sont associées ou non à un météorisme. Elles précèdent et sont soulagées par l'émission de selles ou de gaz (*Dominique, 2012*).

Les épreintes, caractérisées par des douleurs à type de crampes, généralement en fosse iliaque gauche, précédant immédiatement les exonérations et soulagées par elles, traduisent la présence de lésions du rectosigmoïde (*Drouet, 2012*).

- **L'atteinte ano-périnéale** est fréquente, chronique et récidivante. Elles se répartissent en lésions primaires (fissures, ulcérations) et secondaires (sténoses, abcès et fistules).
- **L'altération de l'état général**, fatigue, amaigrissement, anorexie, fièvre, pâleur...

- **Les Manifestations extradigestives** sont rarement au premier plan, peuvent être révélatrices de la maladie quand elles existent ;
- Les articulations avec les arthrites, d'évolution corrélée à la poussée, ou rhumatismes axiaux de type sacro-ilite ou spondylarthrite ankylosante, d'évolution chronique.
 - La peau avec les aphtes buccaux, érythème noueux, pyoderma gangrenosum.
 - Les yeux avec uvéite antérieure, plus rarement épi-sclérite.
 - Le foie avec les stéatoses, rares cholangites sclérosantes.
 - Le sang avec l'anémie, le plus souvent par carence (parfois associées, fer, folates, vitamine B12), ou inflammatoire, accompagnée d'une thrombocytose.
- (Dominique, 2012).*

II.2.2.2. Les signes anatomo-pathologiques

Une grande variété de critères anatomo-pathologiques a été identifiée pour aider à la réalisation du diagnostic de maladie de Crohn.

La MC provoque des lésions profondes, souvent trouvées en alternance avec des zones saines *(Cosnes et al., 2011)*.

➤ **Macroscopiquement**

Les lésions sont fondamentalement identiques quel que soit le niveau du tractus gastro-intestinal atteint *(Drouet, 2012)*.

Différentes lésions peuvent être observées en fonction de la durée et de la sévérité de la MC :

- de simples érythèmes en bandes ou en plages,
- des ulcérations aphtoïdes dans les formes débutantes puis serpiginieuses (plus longues que larges) ou en cartes de géographie. Dans les formes sévères, les ulcérations sont plus profondes, parfois transmurales, à l'origine de fissures de fistules et d'abcès,
- un épaissement pariétal lié à l'inflammation de la sous-muqueuse et/ou à la fibrose,
- des pseudopolypes résultant du processus cicatriciel,
- des sténoses, rétrécissements pathologiques du calibre intestinal, plus ou moins ulcérées *(Wheather et al., 1992)*.

➤ **Microscopiquement**

Les études histologiques montrent une inflammation au niveau d'une ou de toutes les couches de la paroi (fissure transmurale), avec une augmentation de l'infiltrat de la lamina propria. Cet infiltrat très hétérogène présente des amas lymphoïdes, des macrophages, une plasmocystose basale, des polynucléaires neutrophiles et parfois des granulomes épithélioïdes (*Benrezkallah et al., 2017*).

Les autres lésions potentiellement utiles au diagnostic sont une lymphocytose intraépithéliale, une inflammation transpariétale, une cryptite focale et une hypertrophie des filets nerveux. Enfin, la présence d'une gastrite lymphocytaire focale non associée à *Helicobacter pylori* est très fortement évocatrice de MC (*Cazals-Hatem, 2009*).

| | La maladie de Crohn | La recto-colite hémorragique |
|--|--|---|
| L'analyse macroscopique permet de visualiser | <ul style="list-style-type: none"> - Une atteinte iléale ou anale caractéristique, rectum souvent sain. Lésions discontinues avec intervalle de muqueuse saine. - Ulcérations aphtoïdes, polymorphes, carte de géographie. - Fissures, fistules, sténose, pseudo-polype cicatriciel. - Apprécier la mucosécrétion | <ul style="list-style-type: none"> - Rectum toujours atteint et iléon toujours sain : proctite isolée (1/4), recto-colite gauche (1/2), pancolite (1/4) - Lésions continues sans intervalle de muqueuse saine. - Ulcération monomorphe superficielle d'aspect friable. - Perte de la mucosécrétion. |
| L'analyse microscopique permet de visualiser | <ul style="list-style-type: none"> - Atteinte transmurale = pancolite. - Granulome épithélioïde (sensibilité 50 %, non spécifique). - Lésions non spécifiques tels que : infiltration lympho-plasmocytaire, abcès cryptiques, ulcérations, villosités irrégulières. | <ul style="list-style-type: none"> - Absence de granulome épithélioïde, lésions non spécifiques : infiltration lympho-plasmocytaire du chorion, abcès cryptiques plus rares. |

Tableau 02 : Différences anatomo-pathologique entre la MC et la RCH (*Anne Claire, 2016*).

III. Modèle expérimental des colites

Plusieurs modèles de colites expérimentales ont été développés par induction de l'inflammation au niveau du côlon chez des espèces animales couramment utilisées en laboratoire.

Il existe des animaux présentant une colite spontanée, mais la plupart sont des animaux génétiquement modifiés. Ces animaux peuvent être invalidés pour un gène (animaux Knockout) ou exprimer anormalement un gène (animaux transgéniques). D'autres développent des colites induites soit par le transfert de cellules activées (transfert de lymphocytes T chez la souris immunodéficiente SCID), soit par des agents chimiques (indométacine, acide trinitrobenzène sulfonique...), soit par des agents infectieux (*Citrobacter rodentium*...) (*Olivier, 2011*).

Cependant aucun modèle ne possède l'ensemble des caractéristiques cliniques et physiopathologiques des pathologies humaines, mais ces approches expérimentales permettent de mieux étudier la pathogénèse et les caractéristiques des MICI et de tester de nouveaux agents thérapeutiques potentiellement utilisables dans le traitement de ces pathologies (*Olivier, 2011*).

III.1. Modèle de colite chimio-induite

Les colites chimio-induites sont fréquemment utilisées chez les rongeurs sains ou génétiquement modifiés pour faciliter l'apparition des symptômes associés aux MICI ainsi que pour obtenir une meilleure reproductibilité. Réalisé par l'administration d'un composé chimique toxique qui lèse la paroi intestinale. Plusieurs voies d'administration du toxique sont décrites, notamment l'instillation intra rectale (éthanol concentré, acide acétique ou formaline) et la prise orale du sulfate de dextrane sodique (DSS) dans l'eau de boisson (*Drouet, 2012*).

Il existe deux modèles de colite chimique : un agissant par toxicité directe sur la barrière intestinale, l'autre provoquant une réaction d'hypersensibilité du système immunitaire muqueux (*Strober et al., 2002*).

III.1.1. Induction de la colite par l'acide acétique

La colite induite par l'acide acétique est couramment utilisée et forme un modèle facilement inductible. Elle possède des caractéristiques histopathologiques similaires à la MICI humaine. L'administration intra-rectale d'une solution diluée d'acide acétique provoque une inflammation non-transmurale caractérisée par une infiltration accrue des neutrophiles dans le tissu intestinal, une nécrose massive des couches muqueuses et sous-muqueuses, une dilatation vasculaire, un œdème et une ulcération sous-muqueuse. Il a été prévu que la forme protonée de l'acide libère des protons dans l'espace intracellulaire, ce qui peut provoquer une acidification intracellulaire massive entraînant d'immenses dommages épithéliaux (*Elson et al., 1995*).

PARTIE
EXPERIMENTALE

Les modèles de colites expérimentales constituent une méthode d'investigation in vivo des propriétés anti-inflammatoires intestinales des produits à tester. Notre objectif est d'étudier l'éventuel effet anti-inflammatoire intestinal de l'huile d'olive sur la colite induite par l'acide acétique chez les souris.

Le schéma présenté dans la **figure 16** résume les différentes étapes de l'étude.

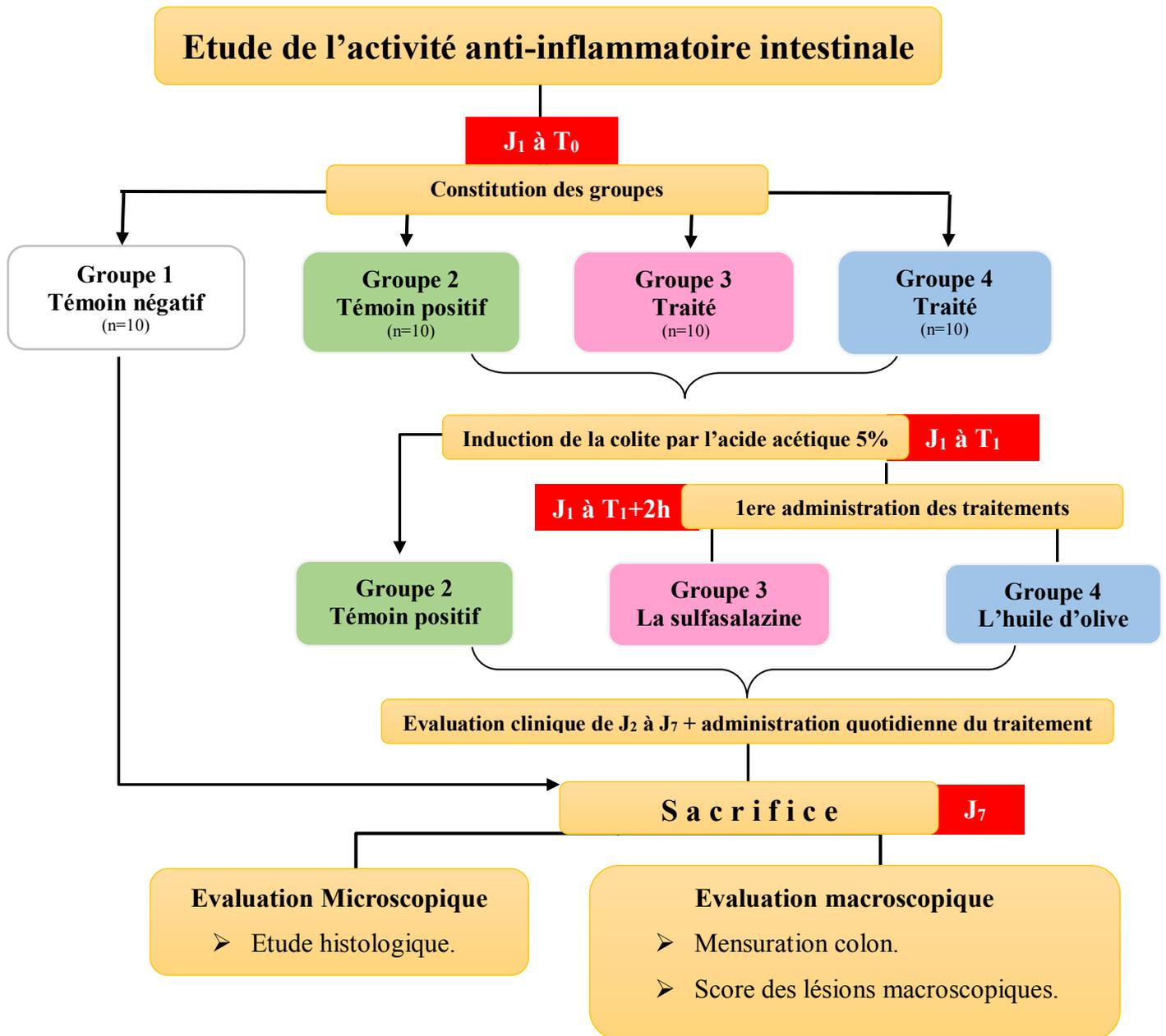


Figure 16 : Schéma récapitulatif du protocole expérimental de la colite induite par l'acide acétique 5% chez les souris.

I. Matériels

I.1. Matériel végétal

L'huile d'olive a été extraite par méthode traditionnelle à partir du fruit de l'olivier récolté de la région de la grande Kabylie Tizi Ouzou.

I.2. Matériel biologique

Les expérimentations ont été effectuées sur des souris albinos (souche NMRI) fournies par l'Institut Pasteur d'Alger avec les caractéristiques suivantes :

- ⇒ Sexe : femelle
- ⇒ Poids Corporel Moyen compris entre 20g et 40g
- ⇒ Age moyen : 5 semaines

Les souris ont été hébergées dans une température moyenne (22 ± 1 ° C), humidité ($55 \pm 10\%$) et de 12 h / 12 h de cycle lumière / obscurité, et nourries avec un régime alimentaire standard en granulés et de l'eau *ad libitum*.

I.3. Matériel chimique

- Acide acétique à 5%
- Solution saline à 0,9%
- **Anesthésiant** : Acepromazine (10 mg/ml).
- **Produit de référence** : sulfasalazine (100 mg/kg).

I.4. Appareillage

Sonde de gavage pour souris

Cathéter en polyéthylène flexible ou sonde intra-rectale

Trousse de dissection

Pied à coulisse digital

Loupe

Lampe wood

Balance de précision électronique.

Thermomètre numérique infrarouge.

II. Méthodes

II.1. Principe

Une colite expérimentale est induite par une administration intra rectale d'une solution d'acide acétique concentrée à 5% chez des souris à fin de déterminer le potentiel thérapeutique des produits à tester sur la colite ulcéreuse (*Gupta et al., 2015*).

L'évaluation de l'activité anti-inflammatoire intestinale dans ce travail est réalisée par les éléments suivants :

- Estimation de l'indice de l'activité de la maladie.
- Détermination de l'effet de l'huile d'olive sur l'aspect macroscopique du colon.
- Détermination de l'effet de l'huile d'olive sur l'histologie du colon.

Les différentes étapes de ce travail ont été réalisées au niveau du laboratoire de pharmacotoxicologie du centre de recherche et développement SAIDAL en suivant le protocole interne de SAIDAL (*CRD, SAIDAL, Alger*) et dans le respect de l'éthique en expérimentation animale.

L'étude histologique a été effectuée au niveau de l'Ecole Nationale Supérieure Vétérinaire d'Alger (ENSV).

II.2. mode opératoire

L'expérimentation a duré 7 jours, sur 35 souris réparties en 4 groupes comme suit :

| Groupe1 | Groupe 2 | Groupe 3 | Groupe 4 |
|---|---|---|--|
| Témoin négatif | Témoin positif | Traité par la sulfasalazine | Traité par l'huile d'olive |
| Reçoit uniquement de l'eau physiologique (NaCl 0,9%). | Reçoit uniquement de l'Acide acétique 5%. | Reçoit une injection de l'acide acétique et un traitement quotidien par la sulfasalazine. | Reçoit une injection de l'acide acétique et un traitement quotidien par l'huile d'olive. |

II.2.1. La colite expérimentale

Réalisée en cinq étapes :

II.2.1.1. Etape préliminaire

Correspond à la constitution des lots, identification, pesée et prise de températures des souris de chaque groupe.

Cette étape est effectuée le premier jour de l'expérimentation à T0.

Les souris sont mises à jeun 16 h avant l'induction de la colite.



(a)

(b)

(c)

Figure 17 : Etape préliminaire à l'induction de la colite ; ((a) Identification des souris, (b) Pesée des souris, (c) Prise de la température auriculaire) (*Photos personnelles*).

Remarque Pour l'ensemble des étapes qui suivent le groupe 1 est exclu jusqu'au jour du sacrifice (J7).

II.2.1.2. Induction de la colite

Est réalisée à T1 du premier jour de l'expérimentation et correspond à une instillation par voie rectale de l'Acide Acétique 5% chez des souris, anesthésiées à l'Acepromazine.

L'induction est suivie par le maintien des souris dans une position verticale, tête en bas, pendant 20 à 30 secondes pour permettre la diffusion de l'acide acétique.



(a)

(b)

(c)

Figure 18 : Induction de la colite par l'acide acétique 5% ((a) sédation à l'acépromazine par voie intra péritoneale, (b) injection intra rectale de l'acide acétique, (c) position tête en bas)(*Photos personnelles*).

II.2.1.3. Administration des traitements

Cette étape concerne uniquement les groupes 3 et 4 qui reçoivent respectivement la sulfasalzine et l'huile d'olive par voie orale. Elle est réalisée à T_1+2h (2 heures après l'induction).



Figure 19 : administration du traitement par voie orale (gavage).

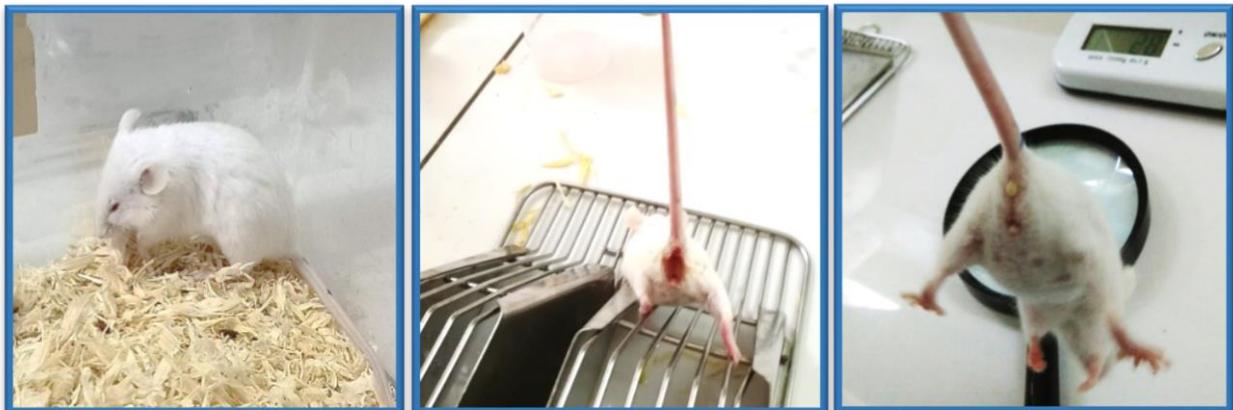
II.2.1.4. Evaluation clinique

Cette étape a lieu le deuxième jour de l'expérimentation jusqu'au septième jour accompagnée d'une administration quotidienne des traitements.

L'évaluation clinique a porté sur la surveillance et l'observation des signes suivants :

- Les mortalités,
- L'état général,
- L'évolution pondérale,
- La température corporelle,
- L'aspect des selles,
- La manifestation des douleurs,
- Les saignements.

Les observations de chaque groupe ont été enregistrées pendant les sept jours de l'expérimentation.



(a)

(b)

(c)

Figure 20 : Observation des signes cliniques des souris ((a) Expression de la douleur ; souris en position PICA, (b) saignement rectale « rectorragie », (c) aspect des selles ; diarrhée mucopurulente) (*photos personnelles*).

A. Les mortalités

Afin de déterminer l'effet des traitements sur la viabilité, le nombre des souris mortes a été comptabilisé pendant les sept jours de l'expérimentation.

Le pourcentage de viabilité est calculé par la formule suivante :

$$V\% = (N_{jx} / N_{j1}) \times 100$$

N_{jx} : Nombre de souris à n'importe quel jour de traitement (jour x).

N_{j1} : Nombre initial de souris (au premier jour).

B. L'état général

Repose sur l'observation de tout signe révélant une altération de l'état général; La déshydratation, léthargie, apathie, asthénie...

Un score est ensuite attribué selon **l'échelle de Lichtiger de l'état général**

0 : parfait.

1 : Très bon.

2 : bon.

3 : moyen.

4 : mauvais.

5 : Très mauvais.

C. L'évolution pondérale

La pesée des souris a été réalisée quotidiennement et enregistrée pour déterminer le pourcentage de perte du poids corporel (PPC%).

$$PPC\% = [(P_{j1} - P_{jx}) / P_{j0}] \times 100$$

P_{j1} : Poids initial de la souris au premier jour (à T_0).

P_{jx} : poids de la souris à n'importe quel jour de traitement (jour x).

Le score est ensuite attribué comme suit :

0 : Aucune

1 : 1-5 %

2 : 5-10 %

3 : 10-20 %

4 : > 20 %

D. La température corporelle

Le contrôle de la température a été assuré par une prise quotidienne de la température. Les valeurs de la température sont classées comme suit :

- de 37 à 35 °C : normothermie ;
- de 35 à 32 °C : hypothermie légère ;
- de 32 à 28 °C : hypothermie modérée ;
- moins de 28° C : hypothermie sévère.

E. L'aspect des selles

Les différents aspects des selles sont observés et classés en types de 7 à 1 selon l'échelle de bristol qui décrit les sept types des selles selon leur aspect et leur texture au visuel.

L'échelle de bristol a été modifiée pour correspondre au modèle animal choisi comme présenté dans le tableau

| Diarrhée → Selles idéales → Constipation | | | | | | |
|--|--------|--------|--------|--------|--------|--------|
| Type 7 | Type 6 | Type 5 | Type 4 | Type 3 | Type 2 | Type 1 |

Tableau 03 :

Classement des types des selles selon l'échelle de bristol modifiée.

Cette classification permet d'estimer le score de la consistance des selles

- 0** : selles normales ou dures
- 1 et 2** : selles molles
- 2 et 4** : diarrhée

F. Les saignements

Les saignements traduisent la présence d'un épisode hémorragique.

Les scores des saignements sont :

- 0** : Pas de saignement
- 1-2** : Saignement léger
- 3-4** : Saignement important.

Les types de saignements recherchés sont les suivants :

Epistaxis (E) : Saignement du nez.

Otorragie (O) : Saignement de l'oreille.

Rectorragie (R) : Saignement par l'anus sang rouge, en même temps ou en dehors des selles.

Melæna (M) : Saignement par l'anus du sang noir comme du charbon et très nauséabond.

Hématémèse (Hé) : Saignement par la bouche : soit spontanément en crachant, soit au cours de vomissements.

Érythème (ER) : Rougeur congestive de la peau.

G. La douleur

L'évaluation de la douleur est basée sur l'observation des signes indicateurs.

- Les expressions faciales chez la souris associées à la douleur :

Une échelle de la douleur Mousse Grimace Scale a été créée à partir de ces cinq expressions présentées dans l'**annexe N°03**. L'échelle attribuée est un score de 0 à 2 pour chaque critère retenu.

0 : absence d'expression visible.

1 : expression caractérisant une douleur modérée.

2 : expression caractérisant une douleur sévère.

- Présence ou absence des signes et comportements associés à la douleur

| Signes et comportements | Signification | Score |
|---|---------------------|----------|
| Normale (N) | Absence de douleurs | 0 |
| Trémulations (T) | Douleur légère | 1 |
| Pelage terne avec pilo-érection (P)/ Pica | Douleur modérée | 2 |
| Coliques/Spasmes abdominales/ épreintes (C) | Douleur sévère | 3 |

Tableau 04 : score des signes cliniques de la douleur.

❖ Calcul de l'indice de l'activité de la maladie

Les résultats obtenus à l'issu des observations précédentes servent pour le calcul de l'indice de l'activité de la maladie (IAM) qui renseigne sur le degré et l'étendue de l'inflammation intestinale.

L'IAM est représenté par la somme des 3 scores : score perte de poids, score des saignements, score de la consistance des selles.

II.2.1.5. Fin de l'expérimentation

Au septième jour de l'expérimentation, les souris des 4 groupes sont sacrifiées par dislocation cervicale.

Une dissection abdominale est réalisée pour prélever les colons en coupant au niveau de la jonction Iléo-Caecale et celle du rectum proximal à fin de réaliser une étude anatomopathologique (macroscopique et microscopique).

Pour cela, les colons sont libérés des adhérences adipeuses, rincés délicatement avec de l'eau physiologique, pesés et mesurés à l'aide d'un pied à coulisse digital.



Figure 21 : Sacrifice des souris et récupération des colons.

Les colons sont ensuite ouverts longitudinalement et observés à l'aide d'une loupe et d'une lampe wood pour la cotation des ulcères, les érosions et l'érythème, c'est l'évaluation macroscopique.

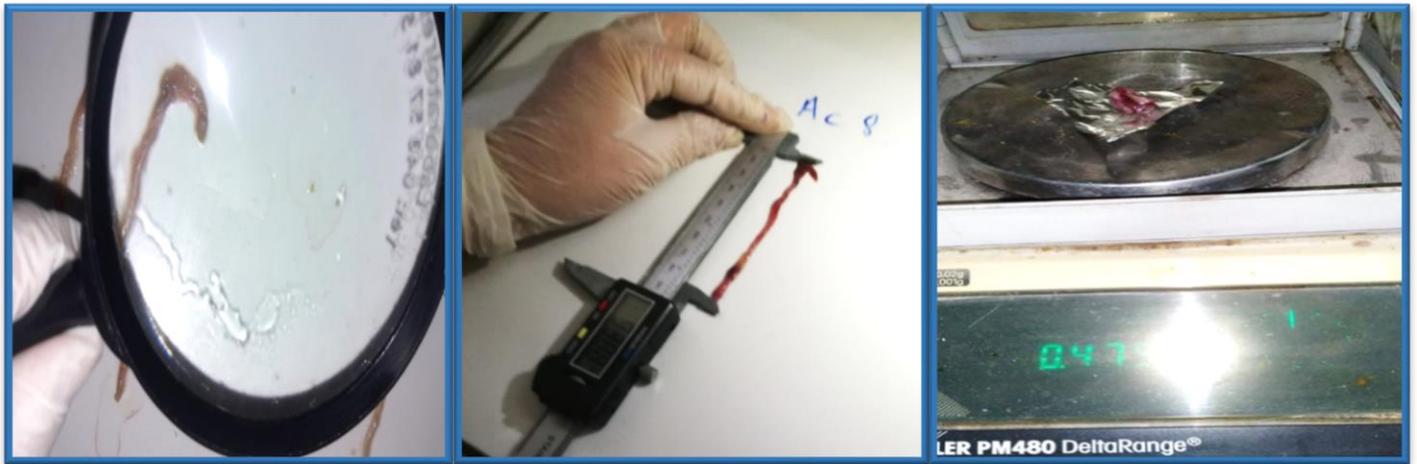


Figure 22 : Mensuration des colons et évaluation macroscopique.

➤ **Mensurations du colon**

La mensuration du poids et de la longueur du colon permet de calculer le **rapport Poids/Longueur** en comparaison avec les autres groupes.

Ce rapport reflète le degré d'inhibition de l'inflammation.

➤ **Lésions macroscopiques**

Les caractéristiques macroscopiques ont été déterminées par le système de notation établi par *Morris et al (1989)*. Ce système prend en compte la zone de l'inflammation, la présence ou l'absence d'un œdème, des ulcérations et/ou des érosions. Une échelle de score macroscopique allant de 0 à 4 est attribuée pour les observations présentée dans le **tableau 06**.

| Observations | Score |
|---|-------|
| Aucune modification macroscopique | 0 |
| Erythème de la muqueuse uniquement | 1 |
| Léger œdème/ léger saignement/ légères érosions/ légères inflammation localisée | 2 |
| Œdème modéré, légers ulcères saignants ou érosions | 3 |
| Une pancolite/ importantes ulcération et érosions/ œdème important/ hémorragie | 4 |

Tableau 05 : observations et scores macroscopiques du colon.

A la fin, les colons sont fixés et conservés dans du formol 10% pour une éventuelle étude histologique.

II.2.2. L'étude histologique

Cette partie sert à l'évaluation de la sévérité des dommages tissulaires provoqués par l'acide acétique dans les trois groupes.

Elle a été effectuée au niveau du laboratoire d'anatomie pathologique de l'ENSV d'Alger sur les colons conservés et fixés au préalable.

La confection des lames suit le protocole décrit par *(Martoja et Martoja-peirson, 1967)*.

II.2.2.1. Prélèvement des échantillons

Les colons sont découpés transversalement 5mm d'épaisseur sur 1 cm de longueur et placés ensuite dans des cassettes identifiées puis rincées sous l'eau de robinet.



Figure 23 : prélèvement des échantillons.

II.2.2.2. Déshydratation

Les cassettes sont mises dans des bains d'alcool à concentration croissante (70°, 90°, 100°)

Deux bains d'une heure de temps pour chaque concentration.

II.2.2.3. Eclaircissement et imprégnation

Avant d'être placées dans la paraffine, les cassettes sont d'abord mises dans deux bains de toluène d'une heure de temps chacun pour remplacer l'alcool. Ensuite, imprégnées dans deux bains de paraffine liquide de 54 ° à 58 °C (le premier bain dure 20 minutes et le deuxième bain dure 12h). Le but est de solidifier les tissus et de les préparer pour les étapes qui suivent.



Figure 24 : Protocol de la déshydratation, éclaircissement et imprégnation des échantillons.

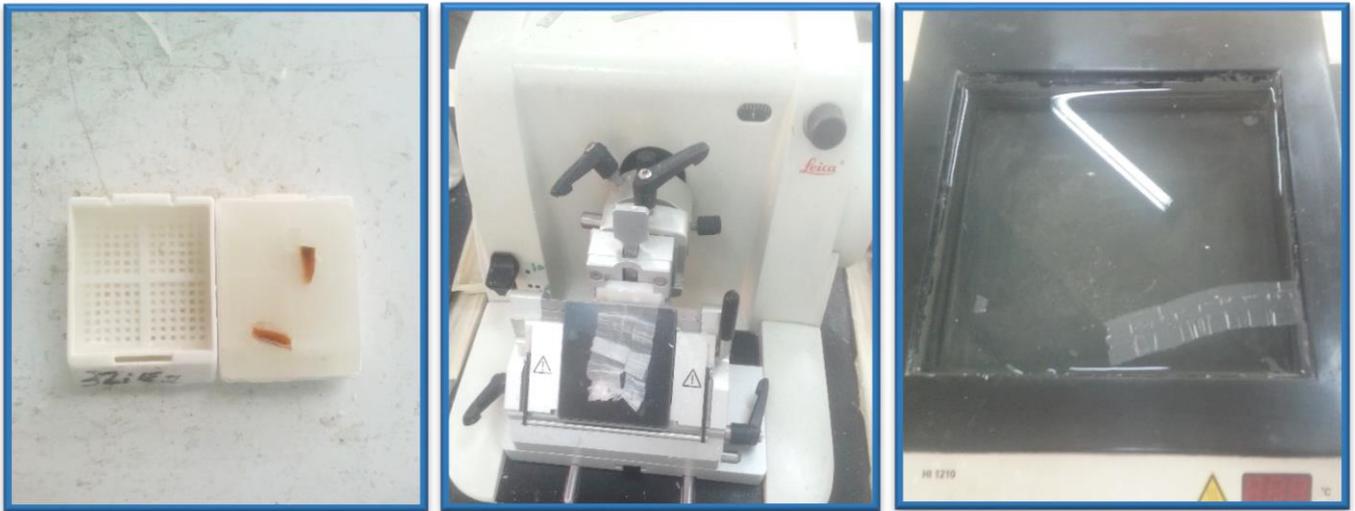
II.2.2.4. Inclusion et enrobage

Pour la réalisation des blocs, les colons sont récupérés des cassettes et inclus en position verticale (pour une meilleure visualisation des structures sous microscope) dans un moule d'inox remplie de paraffine ensuite le moule est enrobé de paraffine grâce à un appareil appelé station d'enrobage.

Les moules sont ensuite placés sur une plaque à froid pour l'obtention des blocs prêts pour la microtomie.

II.2.2.5. Coupe

Les blocs sont séparés de leur moule d'inox et montés dans le port bloc du microtome à fin de réaliser des coupes en forme d'un ruban très fin à épaisseur de $5\mu\text{m}$. Ce dernier est déplié par flottaison à la surface d'un bain chaud (liquide d'étalement à 37°C) et posée sur une lame en verre. Enfin, pour faciliter l'adhérence des coupes sur les lames avant le déparaffinage, les lames sont chauffées sur une platine chauffante.



(a)

(b)

(c)

Figure 25 : Etapes de la confection des lames ((a) réalisation des blocs, (b) microtomie, (c) Flottaison du ruban sur le liquide d'étalement).

II.2.2.6. Déparaffinage et hydratation

Avant de procéder à la coloration, la paraffine doit être enlevée. Les lames sont alors mises dans deux bains de toluène 5 minutes le premier et le deuxième 7 minutes.

Une fois déparaffinée, les lames sont imprégnées dans 3 bains d'alcool à concentrations décroissantes ($100^\circ, 90^\circ, 70^\circ$) pendant 1 minute chacun suivi d'un lavage de 3 minutes dans 3 bains d'eau.

II.2.2.7. Coloration

La coloration choisie pour cette étude est l'hématoxyline-éosine (coloration HE).

- 50 sec Hématine
- Lavage à l'eau courante pendant 3 minutes
- Coloration 6 minutes à l'éosine.
- Rinçage rapide à l'eau distillée.

Avant de passer au montage il faut d'abord déshydrater à des concentrations décroissantes de l'alcool puis éclaircir par deux bains de toluène de 5 minutes chacun.



Figure 26 : Protocol de coloration hématoxyline éosine.

II.2.2.8. Montage

De façon classique, une lamelle fixée sur lame à l'aide de la résine pour permettre la visualisation sous microscope.

II.2.2.9. Lecture des lames

La lecture des lames est réalisée au microscope optique (LEICA DM500) à différents grossissements (x4 x 10 et x40).

❖ Evaluation histologique de la colite

L'observation microscopique des colons nous permet de déterminer les dommages et les altérations tissulaires entraînées lors d'inflammation colique et le degré de leur réparation.

Le classement des lésions histologiques se fait selon les critères suivants :

0 : aucun signe d'inflammation ;

1 : très faible niveau ;

2 : faible niveau d'infiltration leucocytaire ;

3 : niveau élevé d'infiltration de leucocytes, haute densité vasculaire, épaissement de la paroi du côlon ;

4 : infiltration transmurale, perte de cellules gobelet, haute densité vasculaire, épaissement de la paroi du côlon.

II.3. Analyse statistique

Les résultats ont été représentés sous forme de moyenne plus ou moins l'écart type moyen (Moy± ET), les moyennes sont comparées deux à deux par un test de Student par l'Excel 2013.

Les différences sont considérées comme :

- Significatives lorsque ($P \leq 0,05$).
- Hautement significative comparant au témoin ($P \leq 0,01$).
- Très hautement significative comparant au témoin ($P \leq 0,001$).

Avec P : Seuil de signification.

III. Résultats

Dans ce modèle de colite expérimentale, nous avons cherché à évaluer l'effet thérapeutique de l'huile d'olive sur la colite induite par l'acide acétique 5% chez des souris femelles.

L'installation intra-rectale de 150ul de l'acide acétique 5% était suffisante pour entraîner des altérations qui se sont manifestées par des signes cliniques majeures : diarrhées, saignements, perte de poids, mortalité, douleurs abdominales... ainsi que des modifications sur le plan anatomopathologique.

III.1. Evaluation clinique

III.1.1. Surveillance des groupes

III.1.1.1. la viabilité

Chez les souris du groupe acide acétique 5% le taux de viabilité a fortement diminué par rapport au groupe témoin.

Bien que le taux de viabilité ait légèrement diminué chez les souris du groupe traité par la sulfasalazine et l'huile d'olive, ce taux reste significativement supérieur par rapport au groupe acide acétique.

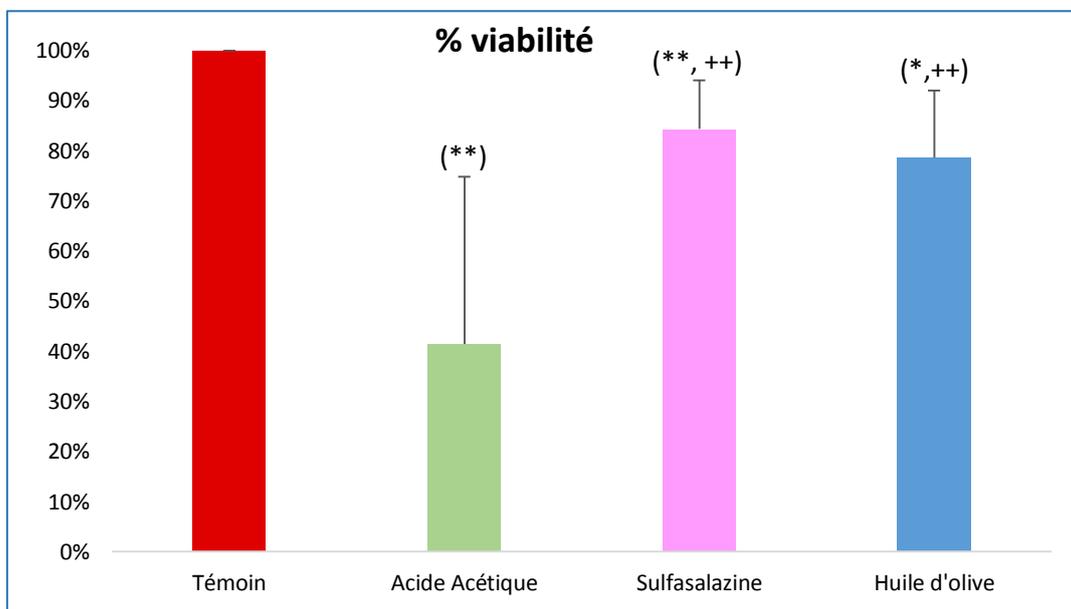


Figure 27 : Effet de l'huile d'olive et de la sulfasalazine sur le taux de viabilité dans la colite induite par l'acide acétique 5%.

(**) $P \leq 0,001$: vs Témoin, (*) $P \leq 0,05$: vs Témoin, (++) $P \leq 0,01$: vs acide acétique.

III.1.1.2. Perte de poids

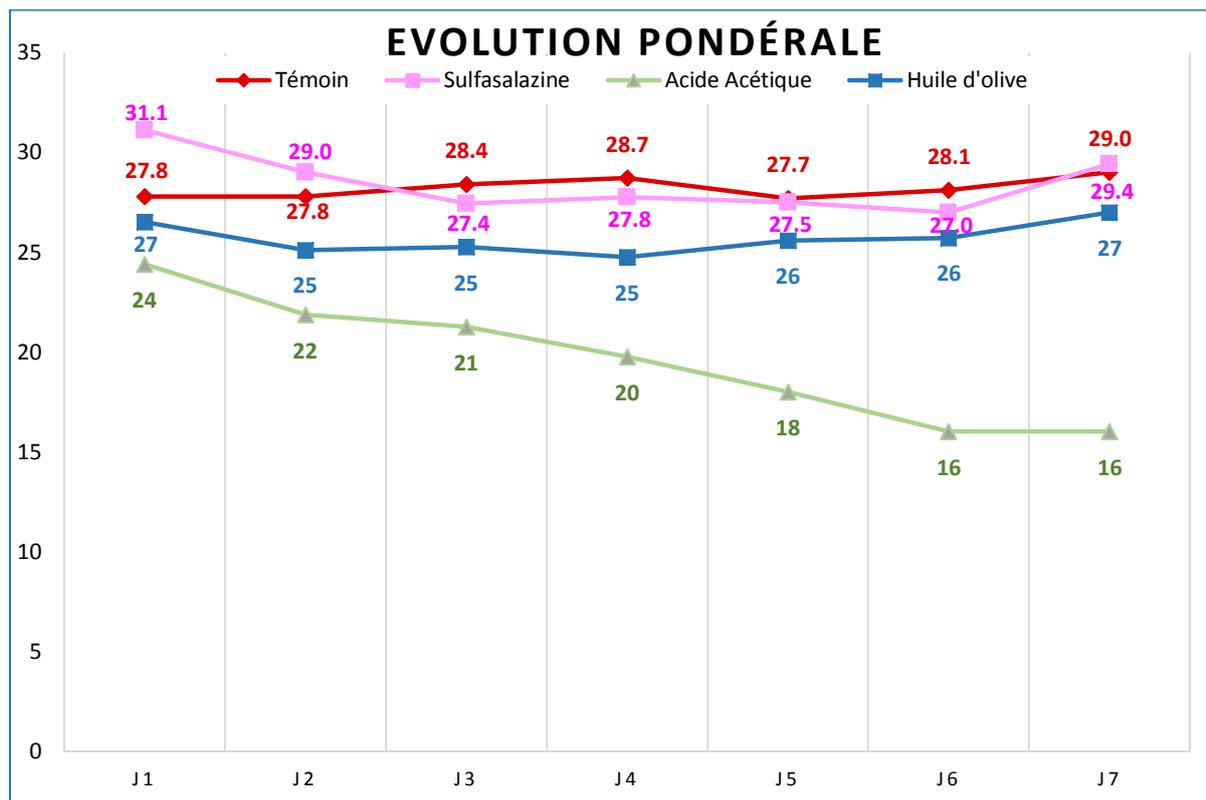


Figure 28 : Effet de l'huile d'olive sur l'évolution pondérale chez des souris après induction de la colite par l'acide acétique 5%.

L'évaluation du poids corporel montre une forte perte de poids qui continue pendant les sept jours de l'expérimentation chez les souris du groupe acide acétique 5% par rapport au groupe témoin avec un $p < 0.001$.

Une légère diminution du poids corporel est notée dans les deux jours qui suivent l'induction de la colite (J2-J3) chez les groupes traités par l'huile d'olive et la sulfasalazine par rapport au groupe témoin. Cette diminution est très vite compensée à partir du J4.

III.1.1.3. Contrôle de la température

La prise quotidienne des températures auriculaires a révélé une sévère hypothermie tout au long de l'expérimentation chez les souris ayant reçu uniquement l'injection rectale de l'acide acétique 5%.

Chez les souris traitées par la sulfasalazine et l'huile d'olive, de légères fluctuations des niveaux thermiques ont été enregistrées à partir J2. Une stabilisation des valeurs normo thermiques est notée au cinquième jour chez le groupe traité par l'huile d'olive.

| Lot/jours | J1 | J2 | J3 | J4 | J5 | J6 | J7 | Moy ± ET |
|----------------|----------------|--------------------|---------------|---------------|---------------|---------------|---------------|-----------------------|
| Acide acétique | 36,13 ±0,90 | Hypothermie sévère | | | | | | Hypothermie sévère |
| Sulfasalazine | 36,2 ±0,8 | 34,8 ±1,6 | 34,9 ±1,4 | 34,7 ±1,3 | 34,7 ±0,7 | 35,6 ±1,3 | 36,7 ±0,6 | 35,4 ±0,81 |
| Huile d'olive | 36,1 ±0,93 | 35 ±1,25 | 34,9 ±1,75 | 34,7 ±1,55 | 35,7 ±0,82 | 36,5 ±0,84 | 37,3 ±0,56 | 35,7 ±0,88 |

Tableau 06 : Effet de l'huile d'olive et de la sulfasalazine sur la température corporelle chez des souris après induction de la colite par l'acide acétique 5%.

III.1.1.4. Aspect des selles

Peu après l'induction de la colite par l'acide acétique 5%, une modification de l'aspect habituel des selles est observée. Cette modification est située entre le type 7 et Type 6 de l'échelle de bristol.

Chez le groupe acide acétique, le type 7 des selles a été observé chez toutes les souris et pendant tous les jours de l'expérimentation.



Figure 29 : Observation de l'aspect des selles ((a) diarrhée muco-purulente, (b) selles molles de type 5, (c) diarrhée glairosanguinolente).

Chez les groupes traités, les selles diarrhéiques observées au début de l'expérimentation sont très vite corrigées et retrouvent leurs aspects normaux (selles molles) dès le troisième jour de l'expérimentation chez le groupe traité par l'huile d'olive.

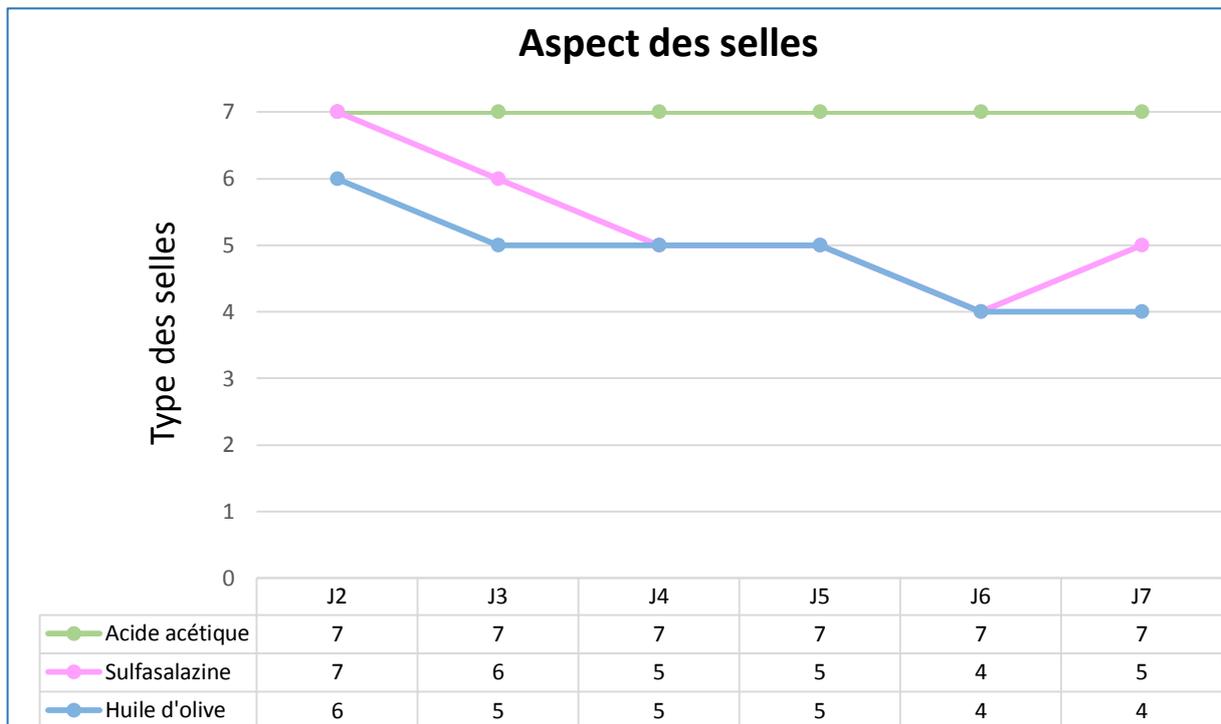


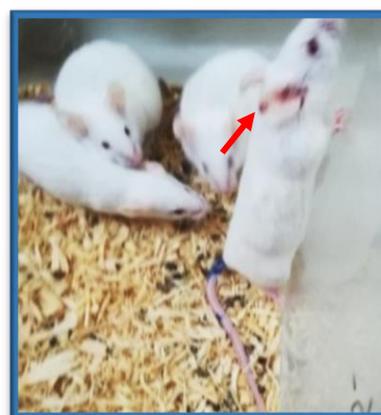
Figure 30 : Effet de l'huile d'olive et de la sulfasalazine sur l'aspect des selles chez les souris après induction de la colite par l'acide acétique 5%.

III.1.1.5. Saignements

L'induction de la colite a été accompagnée par un fort taux d'hémorragie chez les souris du groupe acide acétique contrairement aux souris traitées par l'huile d'olive et la sulfasalazine qui n'ont manifesté aucun signe de saignement.



(a)



(b)

Figure 31 : Observation clinique des saignements ((a) Epistaxis, (b) otorragie).



Figure 32 : Observation clinique des saignements ((a) Melaena, (b) Erythème).

III.1.1.6. Douleurs

La **figure 33** représente le score de la douleur enregistré chez les trois groupes.

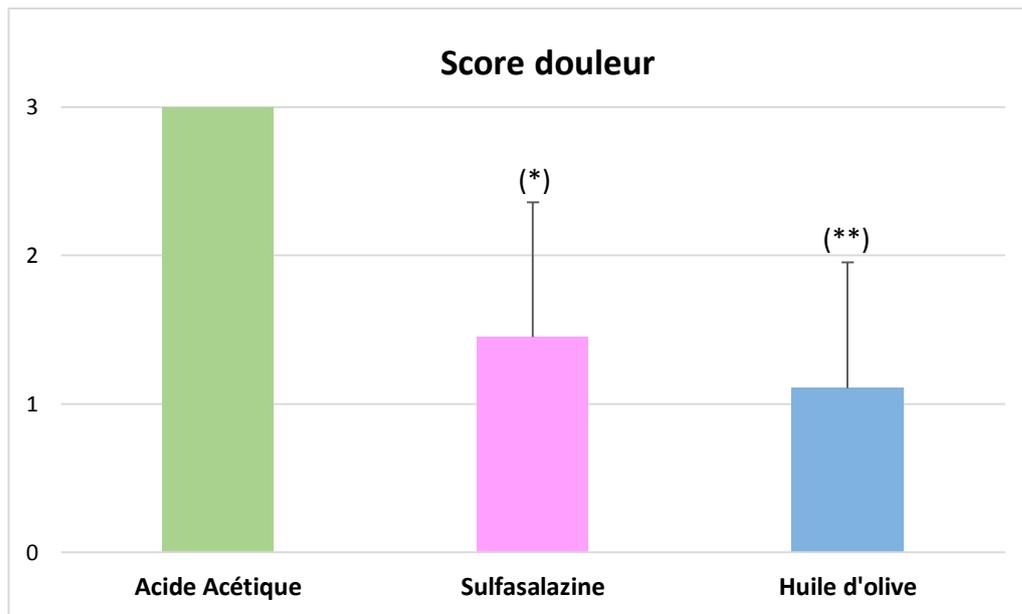


Figure 33 : Effet de l'huile d'olive et de la sulfasalazine sur l'expression de la douleur chez les souris après induction de la colite par l'acide acétique 5%.

(**) $P \leq 0,01$: vs acide acétique, (*) $P \leq 0,05$: vs acide acétique.

Le groupe de l'acide acétique a manifesté des douleurs intenses immédiatement après l'induction de la colite telles que les douleurs abdominales violentes, souris en position pica et pilo-érection importante.

Ces douleurs sont significativement diminuées chez les souris des groupes traités notamment celles traitées par l'huile d'olive.

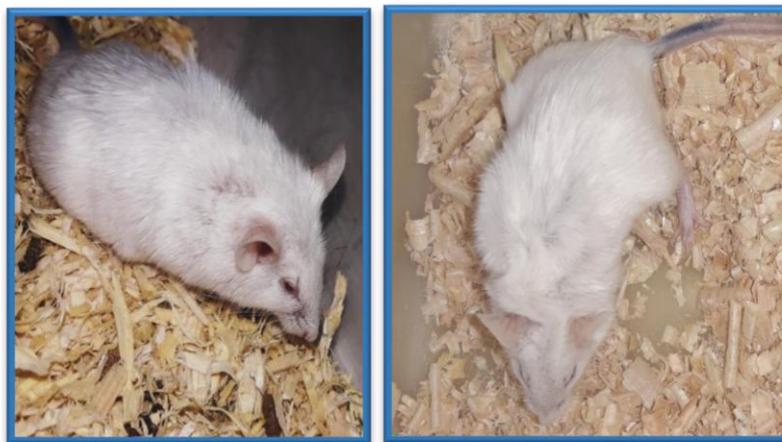


Figure 34 : Expression de la douleur chez la souris.

III.1.1.7. Etat général

Tout de suite après l'induction de la colite, les souris du groupe acide acétique ont présenté un état général complètement détérioré (déshydratation sévère, asthénie...).



Figure 35 : souris présentant un mauvais état général.

Les groupes traités ont présenté un état général globalement bon. Une nette amélioration significative de l'état général a été observée chez les souris traitées avec de l'huile d'olive.

Le score de l'état général est représenté par l'histogramme dans **la figure 36**.

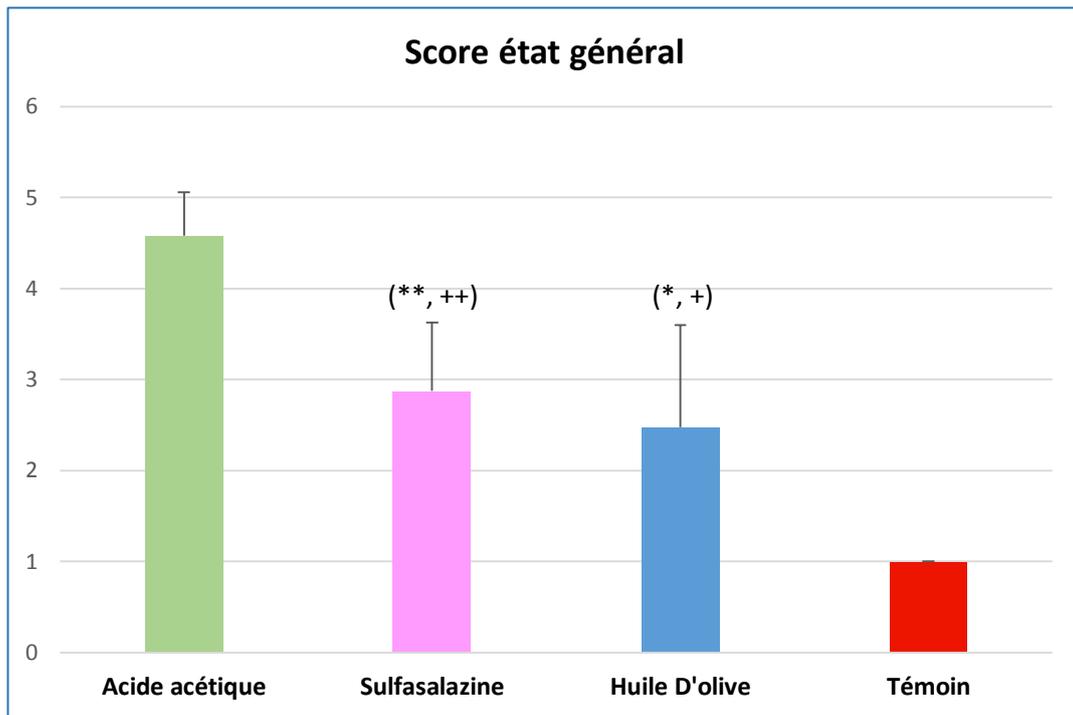


Figure 36 : Effet de l'huile d'olive et de la sulfasalazine sur l'état général chez les souris après induction de la colite par l'acide acétique 5%.

(**) $P \leq 0,01$: vs témoin, (*) $P \leq 0,05$: vs témoin, (++) $P \leq 0,01$: vs acide acétique, (+) $P \leq 0,05$: vs acide acétique.

III.1.2. Indice de l'activité de la maladie

L'évaluation de la sévérité de la colite sur le plan clinique a été déterminé par le calcul de l'IAM qui représente la somme des trois scores ; perte de poids, saignements, consistance des selles.

Les résultats obtenus reflètent le degré de l'installation de la pathologie dans chaque groupe.

L'histogramme présenté dans la **figure 37** résume l'IAM calculé pour chaque groupe.

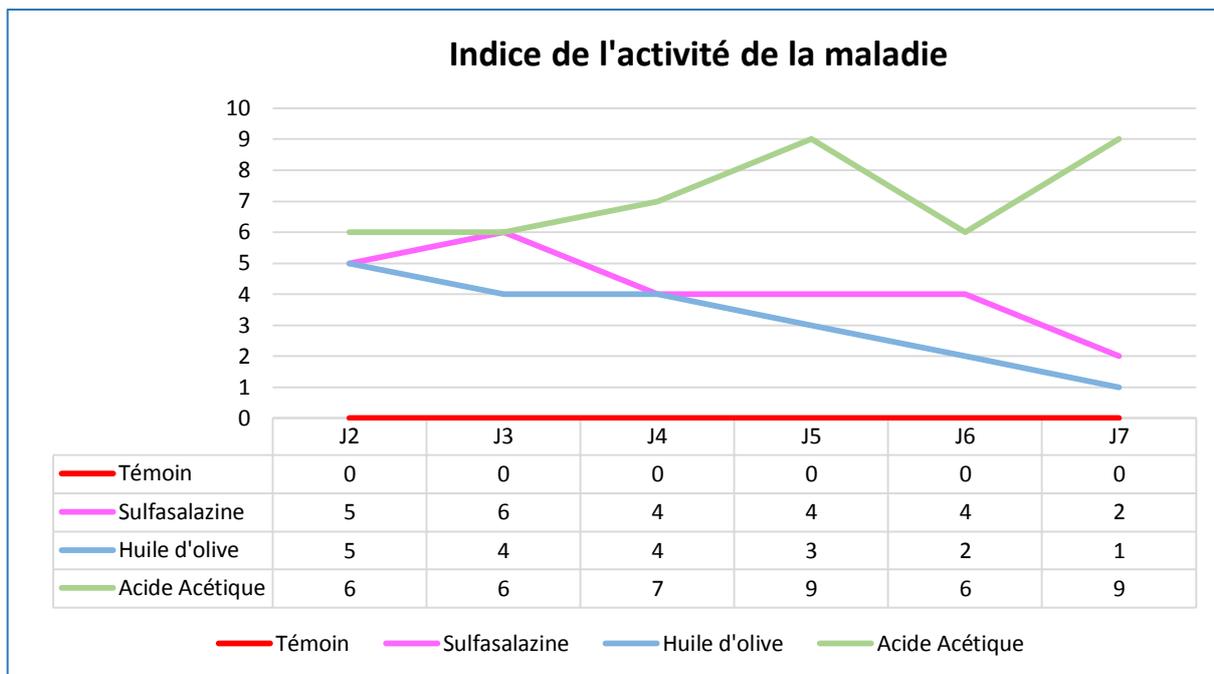


Figure 37 : Effet de l'huile d'olive et de la sulfasalazine sur l'indice de l'activité de la maladie chez les souris après induction de la colite par l'acide acétique 5%.

Les souris du groupe témoin ont reçu uniquement de l'eau saline pendant les 7 jours de l'expérimentation, c'est pourquoi, la maladie est complètement absente dans ce groupe et les souris ne présentent aucun signe d'altération.

Dans les quelques minutes qui ont suivi l'induction de la colite par l'acide acétique 5% la pathologie de l'inflammation colique est fortement installée avec des signes cliniques très prononcés, tout au long de l'expérimentation, reflétant la sévérité des dommages provoqués par l'acide acétique.

Chez les groupes traités, on note une installation de la pathologie dès le deuxième jour et les souris présentent des signes cliniques caractéristiques. Cependant, l'installation de la pathologie est significativement moindre chez ces groupes par rapport aux souris du groupe acide acétique avec des signes cliniques beaucoup moins sévères qui se sont atténués du jour en jours jusqu'à la fin de l'expérimentation.

Chez le groupe traité par l'huile d'olive, la réparation de l'état de l'animal est vite opérée et la suppression de la pathologie a été observée à partir du cinquième jour jusqu'à son absence au septième jour. Ces observations se révèlent hautement significatives par rapport au groupe témoin et groupe acide acétique avec $p \leq 0,01$.

III.2. Evaluation macroscopique

L'examen macroscopique des colons a porté essentiellement sur la mensuration du colon à l'aide d'un pied à coulisse et d'une balance analytique.

Les observations des lésions macroscopique à l'aide d'une loupe a permis de calculer le score macroscopique pour chaque groupe.

III.2.1. Rapport Poids/longueur

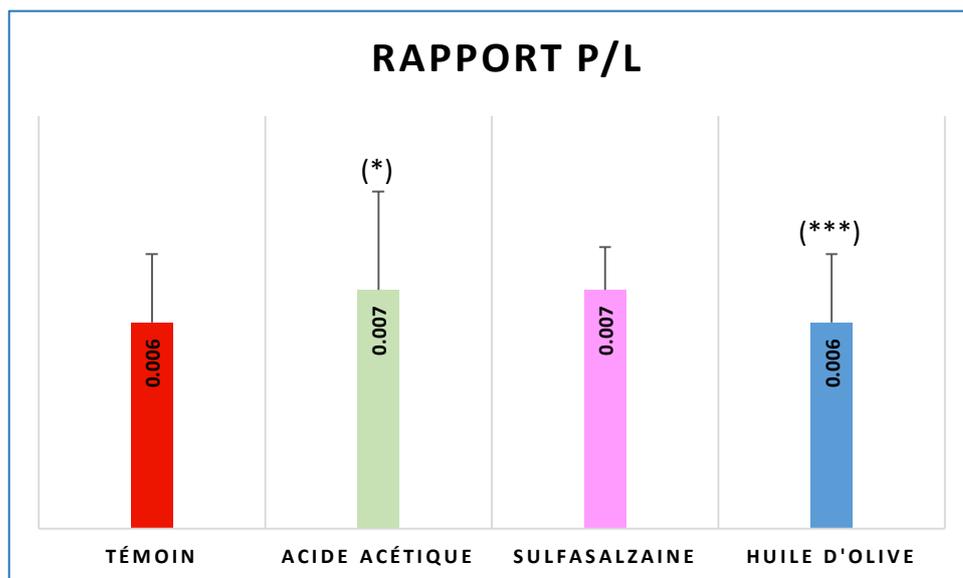


Figure 38 : Effet de l'huile d'olive et de la sulfasalazine sur le rapport P/L chez les souris après induction de la colite par l'acide acétique 5%. (***) $P \leq 0,001$: vs témoin, (*) $P \leq 0,05$: vs témoin.

Les résultats présentés dans la **figure 38** montrent un raccourcissement et un épaissement du colon des souris du groupe acide acétique qui se traduit par une forte augmentation du rapport P/L en comparaison avec le groupe témoin.

Chez les souris traitées par la sulfasalazine, le rapport P/L a été augmenté également par rapport au groupe témoin en raison de la persistance de l'inflammation. Toutefois, cette augmentation n'est pas significative.

Le groupe traité par l'huile d'olive a présenté un rapport P/L qui se rapproche du groupe témoin ce qui témoigne d'une forte inhibition de l'inflammation colique.

III.2.2. Etude macroscopique

Un score est attribué aux différents groupes suite à l'observation macroscopique des lésions de la muqueuse colique et la détermination de la zone de l'inflammation.

La **figure 39** résume les scores attribués à chaque groupe.

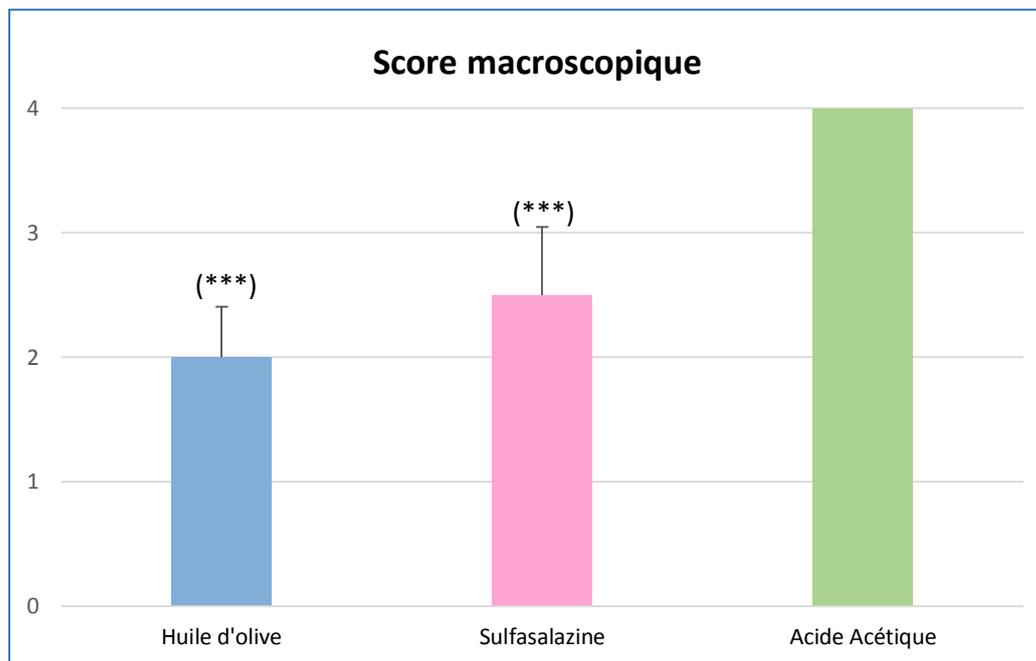


Figure 39 : Score macroscopique chez les souris après induction de la colite par l'acide acétique 5%. (***) $P \leq 0,001$: vs acide acétique.

Le groupe témoin qui n'a pas reçu une injection de l'acide acétique 5% n'a présenté aucun signe d'inflammation de la muqueuse colique et aucune lésion n'a été observée chez les souris de ce groupe. Contrairement aux souris du groupe acide acétique qui ont présenté un colon nécrosé avec hémorragie intense, des ulcérations sévères et une pancolite marquée comme présenté dans la **figure 40**.

Chez les groupes traités, les lésions macroscopiques sont beaucoup moins marquées par rapport au groupe acide acétique.

Les colons du groupes sulfasalazine ont présenté des zones d'inflammation qui s'étend du rectum jusqu'au colon proximal (rectocolite) avec de légères ulcérations (**figure 41 b**)

Quant au groupe traité par l'huile d'olive, les colons ont présenté une très légère ulcération, et une légère colite (**figure 41 a**).



Figure 40 : Observation des lésions macroscopiques des colons après induction de la colite par l'acide acétique 5%.

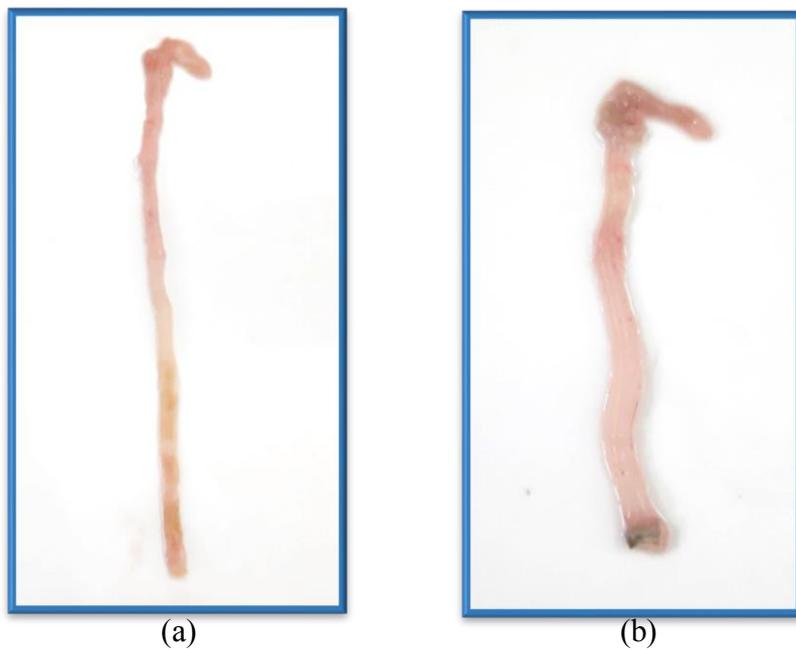


Figure 41 : Observation de l'aspect macroscopique des colons chez les groupes traités.

(a) Colon d'une souris traitée par l'huile d'olive.

(b) Colon d'une souris traitée par la sulfasalazine.

III.3. Etude histologique

L'observation des segments du colon sous microscope à différents grossissement a permis de détecter les modifications tissulaires et les altérations du colon suite à l'instillation rectale de l'acide acétique 5%.

Le score histologique décrit par les observateurs (*Guazelli et al., 2013*) a été utilisé dans cette étude pour la détermination des dommages tissulaires.

Les microphotographies des segments du colon de différents groupes colorés par H/E sont présentées dans le tableau.

L'acide acétique a provoqué une altération importante dans les différentes structures histologiques du colon. Chez les souris n'ayant reçu aucun traitement, on observe une atteinte transmurale avec un tissu totalement nécrosé.

Chez le groupe traité par la sulfasalazine, on observe également une atteinte transmurale mais moins importante par rapport au groupe de l'acide acétique.

Le traitement par l'huile d'olive a permis de réparer les dommages tissulaires provoqués par l'acide acétique 5% et de réserver une architecture relativement intacte.

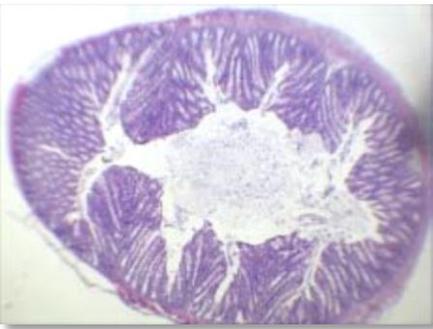
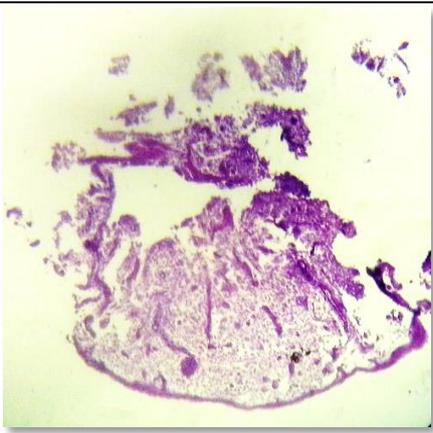
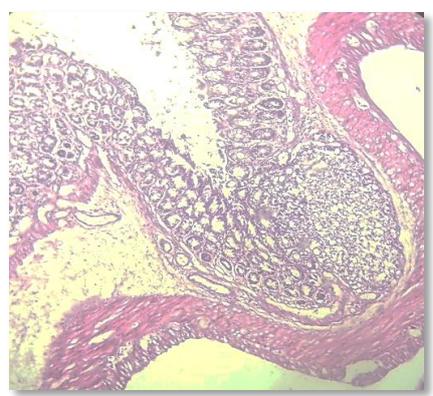
| Groupe | Microphotographie | Commentaire | Score histologique |
|----------------|---|---|--------------------|
| Témoin |  | Structures histologiques du colon sans modifications, absence d'infiltrations, épithélium des cryptes présente une architecture intacte. | 0 |
| Acide acétique |  | Tissu complètement nécrosé, destruction de l'épithélium. Il ne reste que quelques fibres musculaires. | 4 |
| Sulfasalazine |  | Dégénérescence musculaire avancée tendant vers la nécrose, Œdème important au niveau de la sous-muqueuse. Nécrose importante de la sous-muqueuse. | 3 |
| Huile d'olive |  | Structure presque intacte avec une légère dégénérescence musculaire et une légère infiltration par les lymphocytes. | 2 |

Tableau 07 : Evaluation histologique de l'effet de l'huile d'olive et de la sulfasalazine sur l'inflammation colique induite par l'acide acétique 5%.

IV. Discussion

Les maladies inflammatoires intestinales sont des affections chroniques dues à la perturbation de la barrière intestinale responsable des symptômes caractéristiques qui conditionnent le tableau clinique de ces pathologies (*Sharon et Stenson, 1985*).

Cette étude a utilisé 0.5ml de l'huile d'olive sur des souris qui ont reçu une instillation de 150 μ l de l'acide acétique 5% selon le Protocole interne de SAIDAL.

La colite induite par l'acide acétique 5% constitue un modèle expérimentale in vivo qui permet de reproduire les aspects qui se rapprochent de la colite induite chez l'humain (*Pfeiffer, 1985*).

Les mécanismes physiopathologiques de cette substance comportent, entre autres, la destruction de la structure du colon et de la barrière muqueuse par une stimulation chimique.

La détection de la sévérité de l'inflammation induite est possible en se référant à plusieurs critères, les signes cliniques (diarrhée, perte de poids, saignements...) et les lésions anatomopathologiques (ulcérations, nécrose, œdème...).

Dans la présente étude, une seule injection intra-rectale de l'acide acétique 5% a entraîné une altération immédiate de la fonctionnalité de la muqueuse colique et a provoqué une forte diminution du poids corporelle, une hypothermie sévère, douleurs intenses, un taux de mortalité élevée, des diarrhées et des saignements qui ont persisté durant les sept jours de l'expérimentation.

L'IAM est dans ce cas trop élevé signalant la forte installation et la sévérité de la pathologie.

Les résultats de l'étude anatomopathologique ont révélé un colon complètement nécrosé avec des ulcérations très marqués.

Le traitement par la sulfasalazine a permis l'amélioration de l'état général, la correction de la consistance des selles, le soulagement des souris et une faible installation de la maladie

Cependant, l'étude anatomopathologique et le rapport P/L des segments du colon de ce groupe a montré la persistance de l'inflammation avec des lésions plus au moins marquées.

L'administration quotidienne de l'huile d'olive chez les souris a permis le rétablissement rapide avec suppression de tout signe de douleur et de diarrhée.

A la fin de l'expérimentation, les souris traitées par l'huile d'olive n'ont présenté aucun signe d'une colite et une absence de la pathologie est notée au septième jour.

Les mensurations du colon et le calcul du rapport P/L ont montré une forte inhibition de l'inflammation par rapport aux autres groupes (acide acétique et sulfasalazine).

Le score macroscopique a significativement diminué par rapport au groupe acide acétique.

Enfin, les observations microscopiques des segments du colon nous ont fourni des preuves de la réduction de l'inflammation, une architecture normale sans altération avec de légères infiltrations dans la muqueuse a été observée chez les souris de ce groupe.

Toutes ses observations témoignent de l'effet protecteur et du potentiel thérapeutique de l'huile d'olive dans ce modèle de colite expérimentale qui, selon les résultats obtenus s'avère plus efficace que le traitement de référence la Sulfasalazine.

Cet effet peut s'expliquer par l'activité antioxydante et anti-inflammatoire qu'exercent les différents composants de l'huile d'olive.

Ces constatations sont en accord avec les résultats obtenus des travaux de (*Takashima et al., 2014*) sur l'atténuation de l'inflammation induite par DSS chez les rat par l'huile d'olive et les travaux menés par (*Hamam et al., 2014*) qui ont étudié l'effet protecteur de l'huile d'olive extra-vierge sur la colite aigue expérimentale induite chez rats adulte male albinos.

Conclusion

L'objectif de ce travail est d'étudier les effets exercés par l'huile d'olive sur l'inflammation intestinale dans un modèle de colite induite par l'acide acétique 5% chez des souris NMRI femelles.

L'injection intra-rectale de l'acide acétique 5% a engendré un état général altéré dans son ensemble avec absence totale de tout signe d'amélioration des symptômes observés (perte de poids, diarrhées, douleurs, saignements...). Ceci se traduit par un IAM élevé reflétant la sévérité de la pathologie.

En ce qui concerne l'aspect anatomopathologique, on a enregistré :

- Lésions macroscopiques très marquées et un colon hémorragique complètement nécrosé.
- Une augmentation du rapport P/L qui traduit le fort raccourcissement et épaissement du colon suite aux lésions provoquées.
- Sous microscope, les colons apparaissent complètement nécrosés avec une destruction totale de l'épithélium, une importante irrégularité de l'architecture et une atteinte transmurale.

Par ailleurs, le traitement quotidien des souris par 0.5ml de l'huile d'olive a amélioré de manière significative les paramètres étudiés, retardé l'installation de la pathologie et a inhibé l'effet de l'acide acétique sur la muqueuse colique.

Les données de cette étude démontrent l'atténuation significative de la colite induite par l'acide acétique 5% prouvée dans de nombreuses études.

Cet effet est dû, en partie, au potentiel anti-inflammatoire et antioxydant de l'huile d'olive.

Cependant, les résultats obtenus dans cette étude nécessitent d'être approfondis par des travaux complémentaires à fin de mieux cribler l'effet de l'huile dans le traitement des MICI.

Il serait donc intéressant à l'avenir de :

- Etudier l'effet de l'huile d'olive sur les paramètres du stress oxydatif.
- Utiliser un autre modèle de colite expérimentale et allonger la durée du traitement.
- Identifier les molécules bioactives de l'huile pour mieux comprendre les mécanismes d'adaptation vis-à-vis l'inflammation colique.

Références bibliographiques

A

- Amselem J. (2019). Colite : quels traitements en cas de crise ?. Santé : Le journal des femmes. En ligne, URL : <https://sante.journaldesfemmes.fr/maladies/2505382-colite-crise-traitement-definition-cause/>. [Consulté le 01 Avril 2020].
- Anne Claire N. (2016). Différence entre maladie de Crohn et recto-colite hémorragique. Les maladies inflammatoires chroniques intestinales. Elsevier. En ligne ; <https://www.elsevier.com/fr-fr/connect/ifsiiinfirmier/maladies-inflammatoires-chroniques-de-lintestin-ou-mici>. Consulté le [14 Novembre 2020].

B

- Benourad D. (2018). Influence de différentes méthodes d'extraction sur le rendement, la composition chimique et l'activité antioxydante des extraits de zingiber officinale (Formes fraîche & sèche). Mémoire présenté en vue d'obtention du diplôme de Master en sciences Biologiques. Spécialité : Pharmacologie-toxicologie. Université Abdelhamid Ibn Badis-Mostaganem Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie.
- Benrezkallah Y., Merine D. E., Hadjadj aoul M. A. (2017). Les maladies inflammatoires chroniques intestinales. Université Aboubekr Belkaid Centre hospitalo-universitaire Tedjini Damerdji. Service de Gastro-Hépatologie-Entérologie.
- Bloch A. (1904). Des variations de longueur de l'intestin. In: Bulletins et Mémoires de la Société d'anthropologie de Paris, V^o Série. Tome 5. pp. 160-197.
- Boirivant M. et Cossu A. (2012). Inflammatory Bowel Diseases. Oral Dis.
- Bonnefoy I. (2015). Chirurgie du grêle. Cours IFSI. Infirmiers.com. en ligne ; <https://www.infirmiers.com/etudiants-en-ifsii/cours/chirurgie-du-grele.html>. Consulté le [14 novembre 2020].
- Bouzouraa T. (2013). Intérêt du firocoxib dans la prise en charge des adénocarcinomes colorectaux chez le chien. Université Claude-Bernard - Lyon I.
- Braun U., Forster E., Steininger K., Irmer M., Gautschi A., Previtali M., Gerspach C. et Nuss K. (2010). Ultrasonographic findings in 63 cows with haemorrhagic bowel syndrome. Veterinary Record. 16 janvier 2010. Vol. 166, n° 3, pp. 79- 81.
- Bravo D., Furness J.B., Cotterell J.J. (2015). Comparaison of digestive tract anatomie. Comparative gut physiology symposium: comparative physiology of digestion. En ligne ; https://www.researchgate.net/figure/Comparisons-of-digestive-tract-anatomy-It-can-be-seen-that-the-human-digestive-tract-is_fig1_276660672. Consulté le [14 Novembre 2020].

- Bricks T. (2014). Development of a new microfluidic platform in order to study intestinal and hepatic first pass effects. Research gate. En ligne ; https://www.researchgate.net/figure/Proprietes-et-histologie-de-lintestin-grele-Structures-impliquees-dans-la-capacite_fig3_286085050. Consulté le [14 Novembre 2020].
- Burgaud A. (2010). La pathologie digestive du lapin en élevage rationnel. Thèse de Doctorat vétérinaire. Faculté de Médecine de Créteil.
- Burton G. W. et Ingold K. U. (1986) Vitamin E: Application of the principles of physical organic Chemistry to the exploration of its structure and function. Accounts of Chemical Research. 19 pp 194-201.

C

- Cazals-Hatem D. (2009). Aspects histologiques de la maladie de Crohn iléale. J radiol.
- Chaoui S. (2017). Effets de la quercétine sur le système redox in vitro. Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master en Biologie «Physiopathologie cellulaire». Université de Tlemcen. Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers. Département Biologie.
- Charbonier A. et Richard J.L. (1996). L'huile d'olive, aliment –santé, Ed, Frison-Roche, France.
- Conférence des Nations Unies sur le Commerce Et le Développement. (2005). Accord international de 2005 sur l'huile d'olive et les olives de table. Nations Unies TD/OLIVE.OIL.10/6.
- Conférence des Nations Unies sur le Commerce Et le Développement. (2005). Accord international de 2005 sur l'huile d'olive et les olives de table. Nations Unies TD/OLIVE.OIL.10/6.
- Corvaisier M. (2016). Organisation anatomique du colon. [Implication des co-activateurs transcriptionnels YAP/TAZ dans la régulation entre la croissance et la dormance tumorale des cellules du cancer colorectal : mécanismes moléculaires et perspectives thérapeutiques](https://www.researchgate.net/figure/Implication-des-co-activateurs-transcriptionnels-YAP/TAZ-dans-la-regulation-entre-la-croissance-et-la-dormance-tumorale-des-cellules-du-cancer-colorectal-mecanismes-moleculaires-et-perspectives-therapeutiques). En ligne ; <https://www.researchgate.net/figure/Implication-des-co-activateurs-transcriptionnels-YAP/TAZ-dans-la-regulation-entre-la-croissance-et-la-dormance-tumorale-des-cellules-du-cancer-colorectal-mecanismes-moleculaires-et-perspectives-therapeutiques>. Consulté le [14 Novembre 2020].
- Cosnes J., Gower-Rousseau C., Seksik P. et Cortot A. (2011). Epidemiology and Natural History of Inflammatory Bowel Diseases. Gastroenterology.

D

- Danese S. and Fiocchi C. (2011). Ulcerative colitis. *N Engl J Med*.
- Delabroussea E., Ferreira F.B., Badet N.A., Martina M. et Zins M. (2013). Diagnostic de colite aigue: comment s'en sortir?. *Journal de Radiologie Diagnostique et Interventionnelle*. Volume 94(7-8). Pages 803-813.
- Delette S. (2017). Maladie de Crohn : prise en charge thérapeutique et enquête qualitative menée auprès de spécialistes. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie. Université de Lille 2 faculté des sciences pharmaceutiques et biologiques de Lille.
- Dominic A. (2018). The colon. Teach me anatomy. En ligne, URL: <https://teachmeanatomy.info/abdomen/gi-tract/colon/>. [Consulté le 24 Mars 2020].
- Dominique P. L. (2012). Maladie de Crohn ; Mieux comprendre la maladie, son diagnostic et ses traitements afin d'en optimiser la prise en charge officinale. Thèse pour le diplôme d'état de Docteur en pharmacie.
- Driss S. (2010). Effet d'un apport exogène en resvératrol sur le stress oxydatif induits par un exercice physique intense chez des cyclistes. Mémoire présenté à l'université du Québec à Trois-Rivières.
- Drouet M. (2012). Influence de la mutation NOD2 et d'un traitement antibiotique sur la colonisation et la pathogénicité d'AIEC dans l'exploration de la maladie de Crohn. Thèse en vue de l'obtention du doctorat de l'université de Lille2.
- Dupont F., Guignard J.L. (2007). botanique systématique moléculaire, Edition Elsevier Masson. 14e édition révisée, page 285.

E

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

G

- Gainant A. et Sautereau D. (1996) Maladie de Crohn. In : Pathologies digestives et abdominales. Paris : Ellipses, p. 109.

- Gerometta R. (2019). Les différents types des MICI. Les maladies inflammatoires chroniques intestinales. Docteur Raphael GEROMETTA. En ligne ; <http://www.docteurgerometta.fr/pathologies-maladies-inflammatoires-chroniques-intestin-MICI>. Consulté le [14 Novembre 2020].
- Guazelli C. F. S., Fattori V., Colombo B. B. et al., (2013). “Quercetin loaded microcapsules ameliorate experimental colitis in mice by anti-inflammatory and antioxidant mechanisms,” *Journal of Natural Products*, vol. 76, no. 2, pp. 200–208.
- Gupta V., Mah X. J., Garcia M. C., Antonypillai C. et Van der Poortern. (2015). Oily fish, Coffee and Walnuts: Dietary Treatment for non-alcoholic fatty liver disease, *World Journal of Gastroenterology*, Volume 21 (37).
- Gutteridge JM, Halliwell B (1992). Comments on review of Free Radicals in Biology and Medicine, second edition, by Barry Halliwell and John M. C. Gutteridge. *Free Radic Biol Med*. 12: 93-95.

H

- Haberfeld I. (2020). Système digestif gastro-intestinal. Pancréas : fonction, anatomies et maladies. *Le journal des femmes. Santé*. En ligne ; <https://sante.journaldesfemmes.fr/fiches-anatomie-et-examens/2607003-pancreas-fonction-anatomies-maladies-schema/>. Consulté le [14 Novembre 2020].
- Hamam G. G., Raafat M. H., & Shoukry Y. (2014). Possible protective effect of dietary extra-virgin olive oil on experimentally induced acute colitis in adult male albino rats. *The Egyptian Journal of Histology*.

J

- Jacotot B. (1997). Intérêt nutritionnel de la consommation de l'huile d'olive, *Oil seeds and fats Crops and Lipids*, 4(5), pages 373-374.
- Jerzy Glass G.B. (1970). *Principes de physiologie gastro-intestinale*. Hermann, Editeurs des sciences et des arts, 156, bd St-Germain, Paris. p197-206.

K

- Kheddache Z. et Hamlaoui A. (2017). L'activité anti-inflammatoire de l'huile essentielle de *Myrtus communis* L. sur la colite induite par l'acide acétique chez les rats de la souche Wistar. Département de Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire. Université des Frères Mentouri Constantine. Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie.

- Köhler F. E. (1897). Planche d'illustration *Olea europaea*. Plante médicinale de Köhler. En ligne ;
https://fr.wikipedia.org/wiki/Olea_europaea#/media/Fichier:Olea_europaea_-_K%C3%B6hler%E2%80%93s_Medizinal-Pflanzen-229.jpg. Consulté le [20 décembre 2019].

L

- L'Apothicaire. (2013). Composition de l'huile d'olive. L'huile d'olive, trésor de méditerranée. En ligne ; <https://chezlapothicaire.wordpress.com/2013/12/28/lhuile-dolive-tresor-de-mediterranee/>. consulté le [15 novembre 2020].
- Lebas F. (2008). La biologie du lapin. Appareil digestif et digestion. En ligne, URL : <https://www.cuniculture.info/Docs/Biologie/biologie-04.htm>. [consulté le 09 Janvier 2020].
- Littman A.J., Beresford S.A. and White E. (2001). The association of dietary fat and plant foods with endometrial cancer (United States), *Cancer Causes Control*, Oct; 12(8), pages 691-702.

M

- Manna C, Galletti P, Cucciolla V, Moltedo O, Leone A, Zappia V (1997). The protective effect of the olive oil polyphenol (3,4-dihydroxyphenyl) ethanol counteracts reactive oxygen metabolite-induced cytotoxicity in Caco-2 cells. *Journal of Nutrition*. 127: 286–292.
- Mansar L.N., Makhloufi I. (2017). Contribution à l'étude de l'effet oxydant par le sulfate de fer et le tétrachlorure de carbone et l'effet protecteur et antioxydant d'un extrait végétal butanolique et de la vitamine E. Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master. Université des Frères Mentouri Constantine Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie. Département biologie animale.
- *Marnay-Le Masne L.* (2016). La digestion. Equipédia IFCE. En ligne, URL : <https://equipedia.ifce.fr/elevage-et-entretien/alimentation/nutrition-et-ration/la-digestion.html#auteurs>. [consulté le 01 Avril 2020].
- Martoja R. et Martoja-Peirson M. (1967). Initiation aux techniques de l'histologie animale. Masson éditeurs, Paris.
- Michel M.C.C. (2011). Particularités digestives des nouveaux animaux de compagnie. Thèse de Doctorat vétérinaire Faculté de médecine de Créteil.

- Modigliani R. et Galian A. (2001) Maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin, Anatomie pathologique. In : Hépatogastro-Entérologie. 2nd ed. Paris : Ellipses, p. 274-275.
- Monnoyeur S. (2020). Mon coup-de-coeur de la semaine : LE MARCHE PIED DE TOILETTE. En ligne : <https://www.sabinemonnoyeur-naturopathe.com/blog/articles/mon-coup-de-coeur-de-la-semaine-le-marche-pied-de-toilette>. Consulté le [22 novembre 2020].
- Mostaganem K. (2014). Etude histologique. Histologie du Colon. Ency-education. En ligne, URL : <http://univ.ency-education.com/uploads/1/3/1/0/13102001/histo2an27-colon.pdf>. Consulté le [09 Février 2020].
- Motard-Bélanger A., Charest A., Grenier G., Paquin P., Chouinard P. Y., Lemieux S., Couture P. et Lamarche B. (2008). Study on the effects of trans fatty acids from ruminants on blood Bibliographie 121 lipids and other risk factors for cardiovascular disease, American Journal of Clinical Nutrition, 87 (3), pages 593-599.
- Motard-Bélanger A., Charest A., Grenier G., Paquin P., Chouinard P. Y., Lemieux S., Couture P. et Lamarche B. (2008). Study on the effects of trans fatty acids from ruminants on blood Bibliographie 121 lipids and other risk factors for cardiovascular disease, American Journal of Clinical Nutrition, 87 (3), pages 593-599.

N

- Norton C., Dibley L.B., Bassett P. (2013). Faecal incontinence in inflammatory bowel disease: associations and effect on quality of life. J Crohns Colitis.
- Norton C., Dibley L.B., Bassett P. (2013). Faecal incontinence in inflammatory bowel disease: associations and effect on quality of life. J Crohns Colitis.

O

- Olivier I. (2011). Les tissus adipeux mésentérique et le tissu rampant dans l'inflammation intestinale : Description et implication physiopathologique. Thèse en vue d'obtention du doctorat de l'université de Toulouse.

P

- Pelt J.M. (1980). Les drogues. Leur histoire, leurs effets, Ed. Doin.
- Perez-Jimenez F (2005). International conference on the healthy effect of virgin olive oil. Eur J Clin In vest. 35: 421-424.

- Perona J.S., Canizares J., Montero E., Sanchez - Dominuez J.M., Catala A., RuizGutierrez V. (2004). Virgin olive oil reduces blood pressure in hypertensive elderly subjects, *Clinical Nutrition*, 2, pages 191- 200.
- Pfeiffer C. J. (1985). Animal models of colitis. In *Animal Models of intestinal disease*. (Ed. C. J. Pfeiffer). 148-155, CRC Press, Florida.
- Pile J.E. (2012). Studying the pathogenesis of ulcerative colitis under the influence of plumbagin. Western Kentucky University.
- Pujol J. (2019). Les agents pathogènes responsables d'affections digestives chez les psittacidés. Université Claude-Bernard - Lyon I.

Q

- Quentin N. (2016). Gros intestin. Passeport santé. En ligne, URL : <https://www.passeportsante.net/fr/parties-corps/Fiche.aspx?doc=gros-intestin> . [Consulté le 25 mars 2020].

R

- Reddy S.I., Friedman S., Telford J.J., Strate L., Ookubo R. and Banks P.A. (2005). Are patients with inflammatory bowel disease receiving optimal care? *Am. J. Gastroenterol.*
- Reimund J-M. (2002). Stress oxydant au cours des syndromes inflammatoires chroniques Oxidative stress in chronic inflammatory syndromes. *Nutrition clinique et métabolisme*. Service d'hépto-gastroentérologie et d'assistance nutritive, centre agréé de nutrition parentérale à domicile. Hôpitaux universitaires de Strasbourg, hôpital de Hautepierre, avenue Molière, 67098 Strasbourg cedex, France.
- Rérat A. (1981). Contribution du gros intestin à la digestion des glucides et des matières azotées chez le monogastrique omnivore. *Reprod. Nutr. Dévelop.* Volume 21. 815-847.
- Ribiere S., Leconte M., Chaussade S. et Abitbol V. (2018). La colite aigue grave. *Presse Med.*
- Rosa M., Lamuela-Raventós E., Gimeno E., Montse F., Castellote A.I., Covas M., De La Torre-Boronat M.C. and López-Sabater M.C. (2004). Interaction of Olive Oil Phenol Antioxidant Components with Low-density Lipoprotein , *Biological Research*, 37, pages 247-252.

- Rotondo S. et De Gaetano G. (2000). Protection from cardiovascular disease by wine and its derived products. Epidemiological evidence and biological mechanisms, *World Review of Nutrition and Dietetics*, 87, pages 90-113.

S

- Satsangi J., Silverberg M.S., Vermeire S. and Colombel J.F. (2006). The Montreal classification of inflammatory bowel disease: controversies, consensus, and implications. *Gut*.
- Segalen M. M. L. (2008). Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin chez le chat. Thèse pour le doctorat vétérinaire. Faculté de médecine de Créteil.
- Sharon P. et Stenson W. F. (1985). Metabolism of arachidonic acid in acetic acid colitis in rats : similarity to human inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, 88(1), 55-63.
- Strober, W., Fuss, I. J et Blumberg, R. S. (2002). The immunology of mucosal models of inflammation. *Annual review of immunology*, 20(1), 495-549.

T

- Takashima T., Sakata Y., Iwakiri R., Shiraishi R., Oda Y., Inoue N., ... Fujimoto, K. (2014). Feeding with olive oil attenuates inflammation in dextran sulfate sodium-induced colitis in rat. *The Journal of Nutritional Biochemistry*.
- Tobias K.M. (2011). Anatomy of the colon and the rectum in *Manual of Small Animal Soft Tissue Surgery*. Editions John Wiley & sons, St Louis. p 840.
- Trichopoulou A., Lagiou P., Kuper H. and Trichopoulos D. (2000). Cancer and Mediterranean dietary traditions, Department of Hygiene and Epidemiology, University of Athens Medical School, Greece, *Cancer Epidemiol Biomarkers* , Sep;9(9), pages 869-873.

V

- Vilmouth S. (2015). Le syndrome de stase digestive du lapin : Etude descriptive des facteurs épidémiologiques et du pronostic. Thèse de Doctorat vétérinaire. Faculté de Médecine de Créteil.

W

- Welsh J. (2010). Mice Show Pain on Their Faces Just Like Humans. Wired. En ligne : <https://www.wired.com/2010/05/mouse-pain-expression/>. Consulté le [22 novembre 20].
- Wheather P.R., Burkitt H.G., Stevens A., Lowe J.S. (1992). Tube digestif ; maladie de Crohn et recto-colite hémorragique. Anatomie pathologique générale et spéciale, p127-p128. Manuel et atlas. Arnette. 2e Ed. Paris.

Z

- Zollinger H. (1971). Rectocolite hémorragique. Abrégé d'anatomie pathologique. Tome 2, p 329. Ed Masson & Cie. Paris.