HAL
open science

Effet anti-inflammatoire et anti obésité des extraits polyphénoliques de feuilles de caroube "Ceratonia siliqua" et cladode de figuier de barbarie "Opuntia ficus-indica"

Ikram Bouchenak Aboura

To cite this version:

Ikram Bouchenak Aboura. Effet anti-inflammatoire et anti obésité des extraits polyphénoliques de feuilles de caroube "Ceratonia siliqua" et cladode de figuier de barbarie "Opuntia ficus-indica". Physiologie [q-bio.TO]. Université Bourgogne Franche-Comté; Université Abou Bekr Belkaid (Tlemcen, Algérie), 2018. Français. NNT : 2018UBFCK027 . tel-01912093

HAL Id: tel-01912093

https://theses.hal.science/tel-01912093

Submitted on 5 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.

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

UNIVERSITE de TLEMCEN
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et Sciences de la Terre et de l'Univers

Département de Biologie

Laboratoire de Produits Naturels « LAPRONA »

UNIVERSITE de BOURGOGNE FRANCHE-COMTE

Faculté des Sciences de la Vie Science Gabriel
Ecole Doctorale Environnement et Santé

INSERM, NUTOX UMR 1231 Lipides, Nutrition, Cancers

THESE
EN COTUTELLE INTERNATIONALE

Présentée par

ABOURA IKRAM, épouse Bouchenak

En vue de l'obtention du diplôme de Doctorat en Biologie

Option : Produits naturels, aspects nutritionnels et activités biologiques

Discipline : Physiologie

Thème

Effet anti-inflammatoire et anti obésité des extraits polyphénoliques de feuilles de caroube "Ceratonia siliqua" et cladode de figuier de barbarie "Opuntia ficus-indica"

Soutenue publiquement le 11/07/2018, devant le jury composé de :

Président :	Mme ATIK Fouzia	Professeur	Université de Tlemcen
Directrice de thèse :	Mme BELARBI Meriem	Professeur	Université de Tlemcen
Directeur de thèse :	Mr HICHAMI Aziz	MCA HDR	Université de Bourgogne
Examinateur	Mr KHAN NaimAkhtar	Professeur	Université de Bourgogne
Examinateur :	Mme Cassard-DoulcierA. Marie	CR HDR	Université de Paris-Saclay
Examinateur :	Mr DJEBLI Nourredine	Professeur	Université de Mostaganem

Année Universitaire 2017/2018

Dédicaces

A mes chers parents, pour leur amour, leur soutien et tous leurs Sacrifices

A mon mari Djawed

A mes chers frères

A ma sœur et belle sœur

A ma famille et belle famille

A mes amis

Remerciements

Avec l'aide de Dieu tout puissant, j'ai pu achever ce travail, il me tient aussi à cœur de remercier tous ceux qui y ont contribué de près ou de loin à la réalisation et à l'aboutissement de ce travail.

J'aimerais en tout premier lieu adresser une profonde reconnaissance àma directrice de thèse du côté Algérien, ***Meriem Belarbi****, Professeur à l'UABT et vice doyenne chargée de la pédagogie à la faculté de S.N.V/ S.T.U,pour m'avoir accueillie au sein de son laboratoire, Laboratoire des Produits Naturels(LAPRONA), et fait l'honneur de m'encadrer au cours de ma formation de master et du doctorat. Mercipour avoir toujours été disponible et pour avoir été à mon écoute, pour m'avoir guidé touten me laissant libre dans mes choix. Je tiens à la remercier pour la chance qu'elle ma donner de faire la cotutelle et pour sa confiance. Je tiens ici à lui exprimer ma profonde reconnaissance pour la qualité de son encadrement tant sur le plan scientifique qu'humain.*

Il m'est agréable de remercier du fond du cœur mon directeur de thèse du côté Français, ***Aziz Hicham****i, Maître de Conférences à l'Université de Bourgogne-Franche comté (France). C'est la personne qui m'a proposé le sujet de thèse et qui m'accepter de m'encadré en cotutelle pendant ces quatre année. Je tiens à le remercier pour la grande disponibilité et la générosité, dont il a fait preuve pendant ces 4 années.Mille mercis Mr pour vos conseils, votre enseignement et votre confiance inébranlable. J'adresse mes plus vifs remerciements pour son aide, pour m'avoir initié aux techniques expérimentales et pour son soutien permanent tant scientifique que moral, sa gentillesse au quotidien, tous ses encouragements et son soutien dans les moments* difficileslors de mes séjours à Dijon*. Sachez Mr que votre expérience et vos conseils avisés me serviront sans aucun doute pourla suite de ma carrière.*

Je tiens également à remercier Mme ***Fouzia Atik*** *Professeur à l'UABT, pour l'honneur qu'elle m'a fait d'avoir acceptée la présidence du jury de ma thèse. Veuillez recevoir l'expression de ma gratitude et de mon plus profond respect.*

Je tiens à exprimer mes remerciments et mon respect aux membres du jury :

Je remercie infiniment Mr ***Naim Akhtar Khan,*** *Professeur à l'Université de Bourgogne-Franche comté (Dijon-France) pour l'honneur qu'il me fait en acceptant de juger cette thèse et d'être examinateur, je le remercie pour son aide scientifique et son accueil chaleureux au sein de son laboratoire « Nutox, Inserm U1231 ».*

*Mes remerciements sincères et respectueux vont à **Mme Anne-Marie Cassard-Doulcier,** chargée de recherche HDR àl'université de Paris V**,** pour l'honneur qu'il m'a fait en acceptant de juger mon travail.*

*Je remercie **Mr Djebli Nourredine** professeur à l'université de Mostaganem, pour avoir accepté de consacrer du temps à examiner et juger ce travail.*

*Je remercie **Mr CHAABANE SARI Daoudi**, Professeur à l'université de Tlemcen faculté SNV-STU, pour son aide ses conseil et sa gentillesse.*

*Je remercie chaleureusement **Mr NANI Abdelhafid** qui a apporté toute son aide pour l'aboutissement de l'article. Je tiens a remercié tous les co-auteurs de mon article surtout **M. Mickael Rialland, M. François Gheriguelli et M. KHAN NaïmAkhtar , Babar Murtaza , Aurélie Fluckiger et Adélie Dumont.***

*J'adresse également mes remerciements aux personnes qui ont contribué à l'aboutissement de ce mémoire :**charline**qui m'a initié à la culture cellulaire**, Lisa, Fatima Zohra, Danish, Abdennour, Fatima Zahra, Adel, Julia, Léa, Sarra et Hela**pour leurs aides et leurs sympathies, qui étaient de très bonnes camarades au laboratoire de Dijon, merci pour leur soutien et leur collaboration. Merci àtous les membres de l'unité INSERM U1231.*

Je tiens à remercier de tout mon cœur mes parentsqui n'ont jamais épargné un effort pour me soutenir, me réconforter et m'encourager. Sans vous, rien n'aurait été possible, « Merci pour votre soutient et votre amour » ! À tous mes frères et mes sœurs pour leur soutien sans faille et permanent. À tous les membres de ma famille, ma belle-famille ou considérés au même égard que ma famille Merci.

Sans me permettre d'oublier d'exprimer un grand merci du fond du cœur à mon marie « Djawed » qui est toujours à mes côtés, qui m'a aidé, m'a encouragé et m'a soutenu surtout dans les moments difficiles. Il était et il est toujours compréhensif avec moi.Merci

ikram

Avant-propos

Le travail de cette thèse de doctorat en cotutelle fait partie du projet de collaboration Franco-Algérien **:** Tassili N° 14MDU910 - Campus France N° 30850QG « **MODULATION DE L'INFLAMMATION ET DE L'INCIDENCE DES CANCERS PAR LES EXTRAITS LIPIDIQUES ET POLY-PHÉNOLIQUES DE PLANTES DU MAGHREB** » entre le laboratoire de Produits Naturels « LAPRONA »Université de Tlemcen et le laboratoire de« Lipides, Nutrition, Cancers »à l'Université de Bourgogne Franche-Comte.

Les recherches et les expériences ont été menées au Laboratoire de« INSERM, UMR 1231 à la Faculté de Sciences Gabriel (Université de Bourgogne), France.

Le travail exposé dans cette thèse de doctorat a fait l'objet de publication scientifique et a été présenté par communications lors des congrès scientifiques internationaux.

Publications internationales

Ikram Aboura, Abdelhafid Nani,Meriem Belarbi , Babar Murtaza , Aurélie Fluckiger, Adélie Dumont, Chahid Benammar, François Ghiringhelli, Mickaël Rialland, NaimAkhtar Khan, Aziz Hichami. Protective effects of polyphenol-rich infusions from carob (*Ceratoniasiliqua*) leaves and cladodes of *Opuntiaficus-indica* against inflammation associated with diet-induced obesity and DSS-induced colitis. **(2017)** ***Biomedicine & Pharmacotherapy*** **, Pages 1022-1035.**

Fatima Zahra Ghanemi, Meriem Belarbi, Aurelie Fluckiger Abdelhafid Nani, ,Adelie Dumont Charlotte De Rosny, **Ikram Aboura**, Amira Sayed Khan, Babar Murtaza, Chahid Benammar, Boucif Farid Lahfa, Danish Patoli, Dominique Delmas, ,Cedric Rebe, Lionel Apetoh, Akhtar Naim Khan, François Ghiringhelli, Mickael Rialland, and Aziz Hichami : Carob leaf polyphenols trigger intrinsic apoptosis pathway and induce cell cycle arrest in colon cancer cells. (**2016**) ***Journal of functional foods*****. 1756-4646.**

-Wafa Zeriouh, Abdelhafid Nani, Meriem Belarbi, Adélie Dumont, Charlotte de Rosny, **Ikram Aboura**, Fatima Zahra Ghanemi, Babar Murtaza, Danish Patoli, Charles Thomas, Lionel Apetoh, Cédric Rébé, Dominique Delmas, Naim Akhtar Khan, François Ghiringhelli, Mickael Rialland, Aziz Hichami. Phenolic extract from oleaster (*Oleaeuropaea* var. *Sylvestris*) leaves reduces colon cancer growth and induces caspase-dependent apoptosis in colon cancer cells via the mitochondrial apoptotic pathway. (**2017)** ***PLoS One.*** **; 12(2): e0170823.**

Communications internationales

- **Aboura, I** ; Belarbi, M ; Nani, A ; Benammard, C ; Khan, NA ; Rialland, M ; Ghiringhelli, F and Hichami, A . Protective effects of polyphenol-rich infusions from carob 'Ceratoniasiliqua' leaves and cladodes 'Opuntiaficus-indica' against inflammation associated with diet-induced obesity and DSS-induced colitis. ACTA PHYSIOLOGICA Volume: 217 Special Issue: SI Supplement: 708 Pages: 117-117 Meeting Abstract: PO.207 **Published: JUN 2016**

- **Ikram Aboura**, Abdelhafid Nani,Meriem Belarbi, Babar Murtaza , AurélieFluckiger, Adélie Dumont, Chahid Benammar, François Ghiringhelli, Mickaël Rialland, NaimAkhtar Khan, Aziz Hichami**.**Protective effects of polyphenol-rich infusions from carob (*Ceratoniasiliqua*) leaves and cladodes of *Opuntiaficus-indica* against inflammation associated with diet-induced obesity and DSS-induced colitis.**First African Nutrition Congress IAEA-ATSN**: 6-8 octobre 2017; Hammamet, Tunisie.

- Fatima Zahra Ghanemi, MeriemBelarbi, AurelieFluckigerAbdelhafidNani, ,Adelie Dumont Charlotte De Rosny, **IkramAboura**, ChahidBenammar, BoucifFaridLahfa, Dominique Delmas, ,Cedric Rebe, Lionel Apetoh, AkhtarNaim Khan, MickaelRialland, François Ghiringhelli and Aziz Hichami : Carob leaves polyphenols trigger intrinsic apoptosis pathway and induce cell cycle arrest in colon cancer cells. **ACTA PHYSIOLOGICA**Volume: 217 Pages: 108-108 Supplement: 708 Special Issue: SI Meeting Abstract: PO.184 Published:**JUN 2016**

الملخص

ان هذه الدراسة التي قمنا بها و المتمثلة في عملية استخلاص البوليفينول لأوراق شجرة الخروب و نبتة cladode تهدف الى معرفة مدى تأثير هذا المستخلص البوليفينولي على الالتهاب المرتبط بالسمنة و التهاب القولون la « colite ulcéreuse » والناجم عن ديكستران كبريتات الصوديوم (DSS) في الفئران « SWISS ».

حيث كشفت الدراسات المخبرية « *in-vitro* », *أن المستخلصات المائية من أوراق* الخروب و نبتة cladode, لها خصائص مضادة للالتهاب حيث تتميز بتثبيط إنتاجIL-6, TNF-α و إنتاج أكسيد النتريك (NO) في الخلايا RAW 264,7 المحفزة Lipopolysaccharides (LPS) و تثبيط نقل نواة NF-kβ.

بالنسبة للتحقيقات التي خضعت على الجسم الحي « *in-vivo* »,تعرضت ذكور الفئران SWISS لنظام غذائي شاهد (ND) أو نظام غذائي غني بالدهون (HFD). في الأسبوع الرابع بعد بدئ التجربة, لم تتحصل الفئران أو تحصلت على1% من المستخلص المائي من ورق الخروب أو من نبتة cladode لمدة 6 أسابيع, و في أواخر 7 أيام تعرضوا لشرب 2% من DSS محللة في الماء.

بعد التضحية بالفئران, تم تحديد مستوى من السيتوكين المؤدي إلى الالتهاب في البلازما و ARNm المعبرة عن هذه السيتوكينات في مختلف الأعضاء. أوضحت النتائج أن مستخلص أوراق الخروب و نبتة cladode , قللت من شدة الالتهاب المرتبطة بالسمنة و الناجمة من النظام الغذائي HFD, و التهاب الحاد للقلون الناجم عن DSS, و الذي يعبر عن انخفاض السيبوكين المؤدي للالتهاب مثل (TNF-α, IL-6, IL-1β) في الأنسجة الذهنية و الطحال. إضافة لذلك, تم تخفيض مستوى البلازمي من TNF-α, IL-6 حيث تم الاستجابة لهذا العلاج, أما الأمعاء بفضل المستخلص بقيت عازلة و لم تصبح نافذة وذلك عن طريق استعادة بروتينات التقاطعات الضيقة (ZO-1, occludines) و التوازن المناعي. و بالتالي فان أوراق الخروب و نبتة cladode لها أثر مضاد للالتهاب, يمكن أن يعود للبوليفينول و الذي يخفف من شدة الالتهاب.

الكلمات الرئيسية : المستخلص المائي, أوراق الخروب, نبتة cladode, التهاب القولون DSS, السمنة HFD, الالتهاب, فئران SWISS

ÉCOLE DOCTORALE
Environnements - Santé
Bourgogne | Franche-Comté

Résumé

Dans la présente étude, nous avons étudié les effets des infusions de feuilles de caroube et de cladodes (OFI- cladode) qui sont riches en en polyphénols sur l'inflammation associée à l'obésité et la colite ulcéreuse induite par le dextran de sulfate de sodium (DSS) chez les souris SWISS.

Les résultats obtenus in vitro ont révélés que les extraits aqueux de feuilles de caroube et de OFI-cladode présentaient des propriétés anti-inflammatoires marquées par l'inhibition de la production d'IL-6, de TNF-a et d'oxyde nitrique (NO) dans les macrophages de souris (cellules RAW 264.7) stimulées par le lipopolysaccharide (LPS). Cet effet antiinflammatoire résulterait de l'inhibition de la translocation nucléaire du facteur de transcription NF-κß.

Les investigations, in vivo, ont été menées chez des souris mâles SWISS qui ont été soumises à un régime contrôles (ND) ou à un régime riche en graisses (HFD). A la 4ème semaine après le début de l'étude, les animaux ont reçus ou non 1% d'infusion de feuilles de caroube ou d'OFI-cladode pendant 6 semaines et ont été soumis à une administration de DSS à 2% dans l'eau du robinet au cours des 7 derniers jours. Après sacrifice, les cytokines pro-inflammatoires dans le plasma et l'expression de leur ARNm dans différents organes ont été quantifiés. Nous avons démontré que les infusions de feuille de caroube et de OFI-cladode réduisaient la sévérité de l'inflammation associée à l'obésité induite par HFD (High Fat Diet) et à la colite aiguë induite par le DSS illustré par une diminution de l'expression des cytokines pro-inflammatoires (comme TNF-α, IL1-β et IL-6) dans le plasma, le tissu adipeux et la rate. Aussi, les infusions des feuilles de caroube et d'OFI-cladode ont rétabli la perméabilité intestinale par la restauration des protéines de jonctions serrées (Zo1, occludines) et ont normalisé la réponse et la répartition des lymphocytes T (Th1/Th2/Treg/Th17) intestinaux Ainsi, l'effet anti-inflammatoire des feuilles de caroube et des cladodes OFI pourrait être attribué à leurs teneurs en polyphénols qui pourraient atténuer la gravité de l'inflammation associée à l'obésité et à la colite.

Mots-clés: Extrait aqueux ; Feuilles de caroube ; Colite DSS ; L'obésité HFD ; Inflammation ; OFI-Cladodes; Souris SWISS.

Abstract

In the present study, we have investigated the effects of polyphenol-rich infusions from carob leaves and OFI-cladodes on inflammation associated with obesity and dextran sulfate sodium (DSS)-induced ulcerative colitis in Swiss mice. In vitro studies revealed that aqueous extracts of carob leaves and OFI-cladodes exhibited anti-inflammatory properties marked by the inhibition of , TNF-α and nitric oxide (NO) production in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated RAW 264.7 cells concomitant with NF-κβ nucleus translocation inhibition. For in vivo investigations, Swiss male mice were subjected to control or high fat diet (HFD). At the 4th week after the start of study, animals received or not 1% infusion of either carob leaves or OFI-cladode for 6 weeks and were subjected to 2% DSS administration in drinking water over last 7 days. After sacrifice, pro-inflammatory cytokines levels in plasma and their mRNA expression in different organs were determined. Results showed that carob leaf and OFI-cladode infusions reduced inflammation severity associated with HFD-induced obesity and DSS-induced acute colitis indicated by decrease in pro-inflammatory cytokines expression (as such TNF-α, IL1b and IL-6) in colon, adipose tissue and spleen. In addition, plasma levels of IL-6 and TNF-α were also curtailed in response to infusions treatment. Thus, carob leaf and OFI-cladode infusions prevented intestinal permeability through the restoration of tight junction proteins (Zo1, occludins) and immune homeostasis. Hence, the anti-inflammatory effect of carob leaves and OFI-cladodes could be attributed to their polyphenols which might alleviate inflammation severity associated with obesity and colitis.

Keywords: Aqueous extract ; Carob leaves ; DSS colitis ; HFD obesity ; Inflammation; OFI-Cladodes ; Swiss mice

Liste des abréviations

CE : cellules épithéliales

COX-2 : cyclo-oxygénase-2

CRP : protéine C-réactive

CU : colite ulcéreuse

DSS : Dextran de sulfate de sodium

GLP1 : Glucagon like peptide-1

GLP-1 : peptide-1 de type glucagon

HDL : high densitylipoproteins (lipoprotéines de haute densité)

HFD : High fat diet (régime hyper gras)

HMW : high molecularweight (masse moléculaire élevée)

IFN-γ : Interféron γ

IGF-1 : insulingrowth factor-1 (acteur de croissance de l'insuline-1)

IL :interleukine

IL-1Ra : l'IL-1 récepteurs antagoniste

IMC : indice de masse corporelle

IR : insulino-résistance

LBP : LPS bindingprotein (protéine de liaison)

LDL : lowdensitylipoproteins (lipoprotéines de faible densité)

LMW : low molecular weight (poidsmoléculairefaible)

LPL : lipoprotéine lipase

LPS : Lipopolysaccharides

MC : maladie de Crohn

MCP-1 : monocyte chemotactic protein-1 (protéine chimioattractive des monocytes)

MII : maladies inflammatoires de l'intestin

ND : Normale diet (régime contrôle)

NF-κB : nuclear factor-kappa B (facteur nucléaire kappa B)

NO: monoxyde d'azote ou oxyde nitrique

NPY : neuropeptide Y

NTS : noyau des tractus solitaires

PAI-1 : plasminogen activator-1(activateur du plasminogène-1)

PCR : réaction en chaîne par polymérisation

PP : polypeptide pancréatique

PVDF: polyvinylidènedifluorure

RPMI-1640: Roswell Park Memorial Institute Medium (milieu de culture pour les cellules)

RT-qPCR: Reverse Transcription quantitative Polymerase Chain Reaction

SDS: Sodium-Dodécyl-Sulfate

TA : tissu adipeux

TABE : tissu adipeux blanc épididymaire

TG: triglycérides

TGFβ : Transforming Growth Factor-β (facteur de croissance transformant bêta)

TLR : toll-likereceptor (récepteur de type péage)

TNF: Tumor Necrosis Factor (facteur de nécrose tumorale)

VLDL : Very Low Density Lipoprotein (Lipoprotéine de très faible densité)

ZO : zonulaoccludens

Liste des figures

Figure 1 : Pourcentage d'individus obèses dans le monde en 2013……8
Figure 2 : Histoire naturelle de l'obésité…….9
Figure 3 : Facteurs impliqués dans le développement de l'obésité……...16
Figure 4 : différentstypes de tissu adipeux blanc chez l'humain …….21
Figure 5 : différents types de TA blanc chez la souris……..22
Figure 6 : conséquance de l'ifiltration des macrophages dans le TA dans les complications de l'obésité humaines……24
Figure 7 : Anatomie tissulaire de l'épithélium de l'intestin grêle (A) et de l'épithélium colique (B)…….38
Figure 8 : Effecteurs physiques et chimiques de la barrière intestinale……42
Figure 9 : Rôle de la barrière intestinale dans les maladies métaboliques chez les rongeurs et chez l'homme……44
Figure 10 : Changements au microbiote intestinal et à la fonction de barrière intestinale pendant l'obésité……46
Figure 11 : Les altérations des populations de cellules immunitaires innées et adaptatives contribuent à l'inflammation chronique de bas grade au cours d'une alimentation HFD…….48
Figure 12 : Distribution anatomique de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse……51
Figure 13 : Structures chimiques et sources alimentaires de différents groupes de polyphénols……...68
Figure 14 : Autres polyphénols importants……...69
Figure 15: Arbre et feuilles du caroubier (*Ceratoniasiliqua*)……...80
Figure 16 : figue de Barbari « *Opuntia ficus indica* » et cladode…….81
Figure 17 : Un diagramme de conception d'expérience in vivo……86
Figure 18 : les cycles de la q-PCR……93
Figure 19 : courbe d'étalonnage des polyphénols totaux……..94
Figure 20 : effets des extraits phénoliques des feuilles de caroube et de cladode sur la viabilité des cellules RAW 264,7……95
Figure 21 : courbe d'étalonnage de NO……95
Figure 22 : gamme d'étalonnage d'IL-6 et de TNF-α……..96
Figure 23: Effet anti-inflammatoire des extraits des feuilles de caroube et de cladodes OFI sur les RAW 264.7…….97

Figure 24 : Effet des extraits des feuilles de caroube et de cladodes OFI sur la translocation nucléaire de NF-κβ……99
Figure 25: Effet de l'infusion des feuilles de caroube et de cladodes OFI sur le poids corporel des souris nourries au ND et de souris nourries au HFD, traitée ou non avec le DSS (2%)...102
Figure 26 : Evolution de la prise alimentaireet de la consommation d'énergie des souris…103
Figure 27 : Effet de l'infusion des feuille de caroube et de cladodes OFI sur le poids des organes de souris nourries au ND et de souris nourries au HFD traitée ou non avec le DSS (2%)……104
Figure 28 : courbe d'étalonnage de l'insuline……105
Figure 29 : Effet de l'infusion des feuilles de caroube et de cladodes OFI sur les tissus intestinaux et rénaux de la souris, évalués par coloration à l'hématoxyline et à l'éosine (H & E)……109
Figure 30 : Effets de l'infusion des feuilles de caroube et de cladode OFI sur l'expression du gène F4 / 80 dans le côlon……...110
Figure 31 : Effet de l'infusion des feuilles de caroube et de cladodes OFI sur l'expression de ZO-1 et claudin4, claudin7 dans le côlon……...111
Figure 32 : Effet de l'infusion des feuilles de caroube et de cladodes OFI sur l'expression de la leptine et l'adiponectine dans le TABE……..112
Figure 33 : Effet de l'infusion de feuilles de caroube et de cladode OFI sur l'expression des cytokines (TNF-α, IL-6, IL-1β et IL-10) dans le colon, le TABE et la rate…….....113
Figure 34 : Effet de l'infusion des feuilles de caroube et de cladodes OFI sur l'expression des marqueurs des sous-types de cellules T dans les tissus du côlon……115

Liste des tableaux

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et épidémiologiques de la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse……52
Tableau 2 : sources alimentaires de composés phénoliques végétaux……..70
Tableau 3 : Activités antioxydantes de certains extraits / composés de plantes……...76
Tableau 4 : composition du régime ND et du régime HFD……..86
Tableau 5 : Liste des amorces de qPCR……92
Tableau 6 : Effet de l'infusion des feuilles de caroube et des OFI-cladode sur les paramètres sanguins (TG, T-CHO, glucose (mM) et insuline (ng/ml)) et sur la concentration plasmatique de cytokines inflammatoires TNF-α (pg / mL) et IL-6 (pg / mL)……...106
Tableau 7 : L'effet de l'infusion des feuilles de caroube et de l'infusion de cladodes sur la longueur du côlon et l'épaisseur de la muqueuse ……...107
Tableau 8 :Coefficients de corrélation de Pearson de l'activité biologique de l'infusion de caroube et de cladode et comparaison entre ces coefficients de corrélation (Z)…….116

Table des Matières

INTRODUCTION…… 1

Etude bibliographique

I. Obésité……... 5

I.1 Définition……..... 5

I.2 Prévalence de l'obésité…… 6

I.3 Les différents stades de l'obésité…… 8

I.4 Facteurs de risque pour l'obésité……... 10

I.4.1 Génétique de l'obésité……. 11

I.4.2 Comportement alimentaire……..... 11

I.4.3 Comportements individuels…… 13

a) Régime……..... 13

b) Activité physique, comportements sédentaires et sommeil……..... 14

I.4.4 Facteurs socio-économiques: revenu et éducation……. 15

I.4.5 Autre facteur : Pathogènes"environnementaux……..... 16

I.5 Maladies causées par l'obésité ; co-morbidité, mortalité……. 17

I.5.1 Mortalité globale……. 17

I.5.2 Maladies cardiovasculaires……. 17

I.5.3 Diabète…… .. 17

I.5.4 Troubles respiratoires……. 18

I.5.5 Néphropathies chroniques…….. 18

I.5.6 Cancer……. 19

I.5.7 Infection…….. 20

I.5.8 Articulations et Déformations de l'os……. 19

I.5.9 Complications digestives…… 20

I.6 Tissus adipeux et facteurs associés au bilan énergétique…… …… 20

I.6.1 Tissus adipeux…… 20

I.6.1.1 Rôles du tissu adipeux……. 21

a) Transport des triglycérides…… 24

b) Homéostasie glucidique…… 25

I.6.1.2 Obésité et altération du métabolisme lipidique……... 26

I.6.1.3 Obésité et altération du métabolisme glucidique…… 26
I.6.2. Hormones lié au bilan énergétique…… 27
I.6.2.1 Leptine……. 27
I.6.2.2 Adiponectine…… 28
I.6.2.3 Hormones stéroïdiennes…….. 29
I.6.2.4 Insuline et facteur de croissance de l'insuline-1…….. 29
I.7 Prévention de l'obésité…… 29
I.8. L'obésité induit l'inflammation…… 30
I.8.1 TNF-α……. 32
I.8.2 L'IL-6……. 33
I.8.3 PAI-1 et MCP-1……. 33
II. L'inflammation intestinale…… 34
II.1 Le tube digestif et son rôle…… 35
II.2 L'épithélium intestinal et son rôle…… 36
II.2.1 L'épithélium intestinalet régime HFD…….. 39
II.4 barrière et perméabilité intestinale……..... 40
II.4.1 Perméabilité intestinale et obésité……..... 42
II.4.1.1 Les régulateurs potentiels de la perméabilité intestinale qui peuvent être affectés au cours de l'obésité…… 42
1. Perméabilité intestinale et microbiote…… 43
2. Perméabilité intestinale et modifications immuno-inflammatoires systémiques et tissulaires…….. 45
II.5 Les maladies inflammatoires de l'intestin (MII)……. 49
II.5.1 La maladie de Crohn et la colite ulcéreuse……..... 50
II.5.2 les Facteurs de la pathogénèse des MII…… 53
II.5.2.1 Facteurs environnementaux…… 53
II.5.2.2 Obésité et MII……. 54
II.5.2.3 Facteurs microbiens…… 54
II.5.2.4 Facteur génétiques……..... 55
II.5.2.5 Facteur immunitaire……..... 55
II.5.3 Marqueurs de l'inflammation intestinale…….. 59
II.5.3.1 les cytokines……..... 59
II.5.3.2 Le facteur de transcription NF-κB……..... 60

II.5.3.3 La nitric oxyde synthase inductible……..... 61
II.5.3.4 La cyclooxygénase-2……..... 61
II.5.4 La colite ulcéreuse induite par administration de sulfate de dextran sodique…….. 61
III. Polyphénols…… 64
III.1. Classification des composés phénoliques…….. 64
III.1.1 les acides phénoliques……..... 65
III.1.2 Les flavonoïdes……..... 66
III.1.3Autres polyphénols……..…… 68
III.1.3.1 Les stilbènes……..... 68
III.1.3.2 Les lignanes…….. 68
III.1.3.3 Les tanins……..... 69
III.2. Biodisponibilité des polyphénols communs…….. 70
III.2.1. Facteurs influant sur la biodisponibilité des polyphénols…….. 73
III.2.2. Absorption des polyphénols et biotransformation……..... 74
III.3. Bioactivités des polyphénols naturels…… 74
III.3.1 Activité antioxydante…….. 75
III.3.2 Activité anti-inflammatoire……..... 76
III.3.3 Activité de cardioprotection…… 77
III.3.4 Activité anticancéreuse……..... 78
III.3.5 Activité antimicrobienne……..... 78
III.3.6 Effet anti-âge…….. 78
Etudes expérimentale
IN-VITRO……..... 79
I. Présentation des plantes étudiées…… 79
I.1. *Ceratonia siliqua* : feuilles de caroube…… 79
I.2. *Opuntia ficus indica* : cladode de Figuier de Barbarie…… 80
I.3. Origine géographique et période de récolte des plantes…….. 81
I.4. Identification botanique…… 82
II. Préparation des échantillons……... 82
II.1. Extractions des polyphénols totaux……. 82
II.2. Dosage des polyphénols totaux…….. 82
III. Effet anti-inflammatoire des extraits phénoliques de *Ceratoniasiliqua* et *Opuntia ficus indica*…… 82

III.1 Test de viabilité cellulaire……... 83
III.2. Dosage de NO…… 83
III.3. Dosage des cytokines pro-inflammatoires……..... 84
III.4. immunofluorescence……..... 84
In-vivo…… 84
I. Choix des animaux…… 84
II. Traitement…… 85
II.1. Préparation d'infusion des feuilles de caroube et du cladode……. 85
II.2. Préparation de la solution de DSS……... 85
II.3. Préparation des régimes…….. 85
III. Dosage des paramètres biochimiques…….. 87
III.1. Dosage des triglycérides plasmatique…… 87
III.2. Dosage du cholestérol plasmatique…… 87
III.3. Dosage du glucose plasmatique……. 87
III.4. Dosage de l'insuline plasmatique…….. 87
IV. Dosage plasmatique des cytokines pro inflammatoire…… 88
V. Coupe histologique…….. 88
VI. Extraction d'ARN……..... 88
VI.1. A partir de tissu du colon et de tissu adipeux…… 88
VI.2.Dosage des ARNs par spectrophotométrie UV……..... 89
VI.3.Obtention des ADNc par réaction de transcription inverse…… 89
VI.4.Réaction de qPCR…… 90
VII. Analyse statistique…… 93
Résultats et interprétations
Résultats……. 94
Partie I
I. Effet anti-inflammatoire des extraits phénoliques de *Ceratoniasiliqua* et *Opuntia ficus indica*……..... 94
I.1. Viabilité cellulaire…… 94
I.2. Effet des extraits de caroube et de cladode sur la sécrétion de nitrite……... 95
II.3. Effet des extraits de feuilles de caroube et d'OFI-cladode sur la sécrétion des cytokines…… 95
II.4. Immunofluorescence…….. 98

Partie II

I. Evolution de la prise du poids corporel et la prise alimentaire chez les souris……... 101

II. Détermination du poids de tissu adipeux blanc et de la rate……..... 103

III. Etude biochimique……. 104

III.1. Teneur plasmatique en cholestérol totale et en triglycérides…… 104

III.2. Teneur plasmatique en glucose et insuline…… 104

IV. Teneur plasmatique en cytokines pro-inflammatoires……..……. 105

V. Effet de l'infusion de feuilles de caroube et de l'infusion de cladodes sur la longueur du côlon, l'épaisseur de la muqueuse intestinale et sur les changements histologiques……. 106

VI. Effets de l'infusion des feuilles de caroube et de l'infusion de cladode sur l'infiltration de marqueur de macrophage dans le colon……..... 108

VII. Effets de l'infusion des feuilles de caroube et de l'infusion de cladode sur l'expression des protéines de jonction serrée du colon……..... 110

VIII. Effet de l'infusion des feuilles de caroube et de cladode OFI sur les hormones sécrété par les adipocytes……. 111

IX. Effet de l'infusion des feuilles de caroube et de cladode OFI sur l'expression des cytokines antiinflammatoire et pro inflammatoire dans différents organes…….. 112

X. Effet de l'infusion de feuille de caroube et de cladode OFI sur l'expression de l'ARNm des marqueurs de Th1, Th17 et Th2 de T-reg dans les tissus du côlon…… 114

II.11. la corrélation entre l'infusion des feuilles de caroube et du cladode OFI……..... 116

Discussion……... 117

Conclusion…….. 132

Références bibliographiques……... 134

INTRODUCTION

L'obésité est une maladie multifactorielle impliquant des facteurs génétiques, comportementaux et endocriniens (Teixeira et al., 2011). L'obésité peut être caractérisée comme un état d'inflammation chronique de bas grade (Trayhurn & Wood, 2004). En effet, de nombreux médiateurs inflammatoires appartenant aux familles des chimiokines, des cytokines, du complément et des facteurs de croissance ont été identifiés dans le tissu adipeux (Schäffler & Schölmerich, 2010). Il a été rapporté que les adipokines (TNFα, IL-1, IL-6, leptine et résistine) sécrétées par le tissu adipeux pourraient améliorer la réponse inflammatoire et exacerber les maladies inflammatoires de l'intestin (MII), y compris la maladie de Crohn (MC) et la colite ulcéreuse (CU) ou la rectocolite hémorragique, qui sont des troubles inflammatoires chroniques du tractus gastro-intestinal (M. J. Rosen, Dhawan, & Saeed, 2015).

La colite ulcéreuse est une maladie inflammatoire non transmurale (transmuable) récidivante avec des ulcérations superficielles limitées à la muqueuse du côlon (Kornbluth & Sachar, 1997). De plus, l'obésité est un facteur de risque connu pour un certain nombre d'affections gastro-intestinales bénignes et malignes telles que le carcinome colorectal (Bray, 2004; John, Irukulla, Abulafi, Kumar, & Mendall, 2006).

L'épithélium intestinal est composé d'une seule couche de cellules épithéliales qui sont reliées par des protéines de jonction serrées formant une barrière physique entre la lumière intestinale et le milieu interne (König et al., 2016). Par conséquent, la barrière épithéliale intestinale a un rôle crucial dans la prévention de la pénétration intestinale des antigènes luminaux (Baumgart & Dignass, 2002). La perméation des antigènes luminaux après la rupture de cette barrière favorise les lésions de la muqueuse et l'inflammation dans la colite ulcéreuse.

Dans le corps humain, l'intestin abrite une grande partie du tissu lymphoïde associé aux muqueuses (MALT) (Baumgart & Carding, 2007). Physiologiquement, le système immunitaire dans l'intestin est réactif contre les organismes pathogènes et présente de manière concomitante une tolérance à l'abondance de la flore intestinale commensale et à l'alimentation. Cette réponse contrôlée aux antigènes luminaux est appelée la tolérance orale et une rupture de cette tolérance orale définit l'apparition de la MII (Baumgart & Dignass, 2002). Parmi les cellules immunitaires impliquées dans l'homéostasie intestinale, nous pouvons distinguer les lymphocytes T régulateurs (Tregs) nécessaires pour amortir la réponse immunitaire intestinale, et les effecteurs Th1 / Th17. Th1 / Th17 coordonnent les réponses contre les microbes envahisseurs. Fait intéressant, Th1 / Th17 sont également impliqués dans

la pathogenèse de la colite ulcéreuse. Dans ce dernier cas, les cellules dendritiques (CD) des muqueuses orchestrent ces réponses immunitaires en fonction de leur réponse aux ligands du récepteur Toll-like (TLR) et à la cytokine. Dans la maladie intestinale inflammatoire, la stimulation des CD, via l'activation du TLR, permet la différenciation des cellules T naïves en cellules T effectrices. (Shih & Targan, 2008). Ainsi, l'équilibre entre les cellules T régulatrices et effectrices est affecté (Gálvez, 2014; Torres & Rios, 2008). En conséquence, les réponses Th2 accélérées contribuent profondément à la pathogenèse de CU (Heller, Fuss, Nieuwenhuis, Blumberg, & Strober, 2002). L'IL-5 et l'IL-13 produits par Th2 stimulent les macrophages à sécréter de grandes quantités d'IL-1, d'IL-6 et de facteur de nécrose tumorale alpha (TNF-α) (Baumgart & Carding, 2007). En outre, les cellules Th2 sécrètent de l'IL-4 qui induit la sécrétion d'immunoglobuline (Ig) -E, à partir des lymphocytes B et exacerbe la colite. En effet, une augmentation des taux sériques d'IgE a été rapportée chez des patients atteints de CU et dans le modèle de la colite murine (Hoving et al., 2012; Levo, Shalit, Wollner, & Fich, 1986).

L'épidémiologie des MII suggère que des facteurs environnementaux tels que l'hygiène personnelle, le tabagisme et l'alimentation contribuent à l'apparition de la maladie (Karlinger, Györke, Makö, Mester, & Tarján, 2000).

Les thérapies médicinales traditionnelles ont été pratiquées pendant des siècles jusqu'à ce que les drogues synthétiques aient été développées au dix-neuvième siècle (Kong, Goh, Chia, & Chia, 2003). Au cours des dernières décennies, de nombreux efforts ont donc été consacrés à l'utilisation de différentes espèces végétales en raison de leurs activités pharmacologiques puissantes, de leurs effets secondaires moindres et de leur coût relativement faible. (Kong et al., 2003).

Des études épidémiologiques ont clairement montré que les régimes riches en aliments végétaux protègent les humains contre les maladies dégénératives telles que le cancer et les maladies cardiovasculaires. Les aliments végétaux contiennent des fibres, des vitamines, des phytostérols, des composés soufrés, des caroténoïdes et des acides organiques, qui contribuent aux effets sur la santé, et ils contiennent aussi une variété de polyphénols, qui sont de plus en plus considérés comme des agents protecteurs efficaces (Claudine Manach, Williamson, Morand, Scalbert, & Rémésy, 2005).

Une grande partie de l'effet thérapeutique des plantes médicinales a été attribuée aux métabolites secondaires des plantes tels que les caroténoïdes, les curcuminoïdes, les alcaloïdes et les polyphénols. (Bravo, 1998). En plus de leurs propriétés antioxydantes(Sebai, Souli,

Chehimi, Rtibi, & Amri, 2013), les polyphénols ont démontré des actions anti-inflammatoires, immuno-modulatrices et chimio-préventives (Gonzalez et al., 2011; Nani et al., 2015; Zeriouh et al., 2017). En particulier, les phénols naturels jouent un rôle important dans la protection contre un certain nombre de troubles pathologiques, tels que l'athérosclérose, le dysfonctionnement cérébral et le cancer (M. H. Gordon, 1996).

De plus, les polyphénols peuvent prévenir l'obésité et sa maladie cardio-métabolique associée (Matusiewicz, Kosieradzka, Zuk, & Szopa, 2014).
Des preuves abondantes ont documenté des régimes riches en fruits et légumes qui protègent les humains contre de multiples maladies chroniques. Les polyphénols, communs dans les fruits et les légumes, semblent jouer un rôle protecteur majeur dans la prévention des maladies (Scalbert, Manach, Morand, Rémésy, & Jiménez, 2005). Les preuves sur les effets bénéfiques des polyphénols proviennent principalement d'expériences in vitro ou animales, ainsi que de certaines études épidémiologiques humaines (Scalbert, Johnson, & Saltmarsh, 2005).

Opuntia ficus indica est une plante originaire du continent américain (Avila-Nava et al., 2014). Les cladodes immatures d'Opuntia ficus indica (nopal) sont comestibles et utilisés dans une variété de plats traditionnels mexicains(Santos-Zea, Gutiérrez-Uribe, & Serna-Saldivar, 2011). En médecine traditionnelle, l'extrait de cladodes d'Opuntia ficus indica (OFI) a été utilisé pour leurs activités de cicatrisation et antiulcéreuse(E M Galati, Monforte, Tripodo, d'Aquino, & Mondello, 2001; Enza Maria Galati et al., 2003). Au cours des dernières années, les cladodes OFI ont reçu une attention considérable pour leurs composés phytochimiques qui présentent des activités antioxydantes, anti-inflammatoires, immunomodulatrices, neuroprotectrices, antivirales, anti-ulcéreuses, antigénotoxiques et hypotensives(Ahmad, Davies, Randall, & Skinner, 1996; Dok-Go et al., 2003; E M Galati et al., 2001; Enza Maria Galati et al., 2003; R. Saleem et al., 2005; Santos-Zea et al., 2011; Schepetkin et al., 2008; Zorgui, Ayed-Boussema, Ayed, Bacha, & Hassen, 2009).

La caroube est le fruit ressemblant à un haricot de *Ceratoniasiliqua*, qui pousse dans de nombreuses parties de la région méditerranéenne (Owen et al., 2003) et dans certaines régions des États-Unis, d'Amérique latine et d'Australie (Custódio et al., 2011). En raison d'un haut niveau de tanins causant l'astringence, l'utilisation du fruit entier dans la consommation humaine est plutôt limitée (Avallone, Plessi, Baraldi, & Monzani, 1997), Cependant, les feuilles ont traditionnellement été utilisées en Turquie comme antidiarrhéique et diurétique. En outre, nous et d'autres ont démontré les activités antioxydantes, antimicrobiennes et

anticancéreuses des feuilles de caroube (Aissani, Coroneo, Fattouch, & Caboni, 2012; El Hajaji et al., 2010; Ghanemi et al., 2017).

Ainsi, cette étude a été entreprise pour évaluer les effets d'extraits aqueux de cladodes OFI et de feuilles de caroube sur la gravité de l'inflammation colique associée à un régime riche en graisses et à la colite induite par le dextran de sulfate de sodium (DSS) chez la souris Swiss.

ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

I. L'Obésité

L'obésité est une maladie complexe, multifactorielle et largement évitable (Oppert, 2015), affectant, avec le surpoids, plus d'un tiers de la population mondiale aujourd'hui (Ng et al., 2014; Stevens et al., 2012).

I.1 Définition

L'obésité est généralement définie comme un excès de poids corporel. L'obésité est une maladie d'étiologie complexe (Kalupahana et al., 2010; LeMieux, Kalupahana, Scoggin, & Moustaid-Moussa, 2014) principalement associé à un excès d'adiposité, ou graisse corporelle, qui peut se manifester métaboliquement et pas seulement en termes de taille corporelle (Hu, 2007).

L'obésité, un état pathologique, est le sixième facteur de risque le plus important contribuant au fardeau global de la maladie dans le monde (Haslam DW, James WPT. 2005). Selon l'OMS l'obésité a été définie comme une maladie (Oppert, 2015; Zekanowska, Boinska, Giemza-Kucharska, & Kwapisz, 2011). Cette maladie résulte d'un déséquilibre prolongé de la balance énergétique, en effets, les apports journaliers dépassent les dépenses (Clere, 2013), ce qui provoque une accumulation progressive de graisses, ou de tissus adipeux (Bondke Persson, 2013).

L'obésité est un gain de poids corporel, conditionné par l'accumulation de graisse corporelle excédentaire qui peut nuire à la santé (Pichon, Thureau, Delpon, Barillot, & Mahé, 2013; Savini, Catani, Evangelista, Gasperi, & Avigliano, 2013), significativement au-dessus des normes établies pour des âges, des races et des sexes spécifiques, et dépassant les besoins physiologiques et l'adaptabilité du corps humain (Gawęcki J. &Gerting H. 2001). La masse corporelle appropriée est déterminée par l'indice de masse corporelle (IMC) (Suchocka Z. 2003) exprimant le poids corporel en kilogrammes, divisé par la taille en mètres carrés(Pichon et al., 2013). Un IMC <18,5 kg / m2 signifie l'insuffisance pondérale ou de l'émaciation,25 kg / m2pour le surpoids(Dietz & Bellizzi, 1999),par contre, un IMC supérieur à 30 kg / m2 signifie l'obésité(Savini et al., 2013). Avec un IMC supérieur à 40 kg / m2, l'obésité est classée comme très grave ou obésité morbide, et il existe un risque d'effets négatifs sur la santé (Zawistowska Z. 1996). L'utilisation de l'IMC est une méthode largement acceptée et abordable pour déduire la composition corporelle chez les enfants et les adultes (Dietz & Bellizzi, 1999), souvent utilisé pour diagnostiquer le surpoids et l'obésité (Cole, Bellizzi, Flegal, & Dietz, 2000; Onis et al., 2007).

Dans les milieux cliniques et de la recherche, le tour de taille, mesure de l'adiposité abdominale, est devenu une mesure de plus en plus importante et discriminante du surpoids et de l'obésité (Hu, 2007). On pense que l'adiposité abdominale est principalement de la graisse viscérale et métaboliquement active entourant les organes, et qu'elle est associée à un dérèglement métabolique, prédisposant les individus aux maladies cardiovasculaires (Alberti et al., 2009). Selon les directives internationales sur le syndrome métabolique - un ensemble de troubles dysmétaboliques qui prédisposent les individus à une maladie cardiovasculaire dont l'adiposité abdominale est une composante - un tour de taille entraînant une augmentation du risque cardiovasculaire est défini comme ≥94 cm chez les hommes européens et ≥80 cm chez les Femmes européennes, et un tour de taille ≥90 et ≥80 cm chez les hommes et les femmes, respectivement, en Asie du Sud, en Chine et au Japon) (Alberti et al., 2009).

Fait important, l'obésité est étroitement liée à l'inflammation chronique de bas grade(Gökhan S Hotamisligil & Erbay, 2008; Torres-Leal, Fonseca-Alaniz, Rogero, & Tirapegui, 2010), qui à son tour peut déclencher d'autres conditions physiopathologiques chroniques telles que le diabète de type 2, le syndrome métabolique et les maladies cardiaques (Kalupahana et al., 2010).

L'inflammation induite par l'obésité peut être en partie attribuée à l'augmentation des acides gras; la production de cytokines inflammatoires du tissu adipeux en expansion; l'afflux de cellules immunitaires qui contribuent à la production de médiateurs inflammatoires (Harvey, Lashinger, & Hursting, 2011).

I.2 Prévalence de l'obésité

L’augmentation continue de la prévalence de l’obésité, qui touche les pays développés surtout les États-Unis et est actuellement considérée comme un problème de santé publique mondial : selon l’Organisation mondiale de la santé (OMS), environ 35 % des adultes dans le monde sont atteints d’obésité ou de surpoids (World Cancer Research Fund/ AICR 2007,WHO 2009), et ils estime aujourd’hui à près de 1,9 milliards d’adultes sont en surpoids, et 600 millions sont obèses (OMS, 2015) (figure 1).

Dans certains pays développés, 50% à 65% de la population totale est en surpoids ou obèse, ce qui signifie que seul un tiers des personnes ont un poids corporel normal (Rosiek, Maciejewska, Leksowski, Rosiek-Kryszewska, & Leksowski, 2015).

Actuellement, 35,0% des hommes, 40,4% des femmes et 17,0% des enfants et adolescents âgés de 2 à 19 ans aux États-Unis sont obèses (Flegal, Kruszon-Moran, Carroll, Fryar, & Ogden, 2016; Ogden et al., 2016). Si l'épidémie n'est pas contenue, la population actuelle des Américains vivra plus courte que leurs parents (Rosiek et Al., 2015). Alors que les tendances à la croissance de l'obésité globale dans la plupart des pays développés semblent s'être stabilisées (Ng et al., 2014).

En France, il est estimé que l'obésité concernait 28 % des femmes et 24% des hommes (Faucher & Poitou, 2016).

L'étiologie de l'obésité en Afrique du Nord n'est pas bien comprise et il y'a peu d'études sur l'obésité. Au Maroc, Une étude récente réalisée sur les femmes uniquement, a conclu une prévalence d'obésité et de surpoids dépassant 80% dont 47% de femme obèses et 36% en surpoids) (Jafri et al., 2013). En Tunisie, elle est respectivement de 7,7% et 30,2% (Ndiaye, 2007). Le surpoids et l'obésité menacent aussi l'Algérie(Taleb & Agli, 2009), la prévalence de l'obésité en Algérie était de 24,9%, elle représente 12,7% pour les hommes et 66,4% pour les femmes(Nadira, Djamila, Aicha, Saida, & Lamia, 2016). De plus, La prévalence de l'obésité centrale (WC> 80 cm pour les femmes et 94 cm pour les hommes) était de 66,4%, ou elle représente 41% pour les hommes et 76,4% pour les femmes (Nadira et al., 2016).

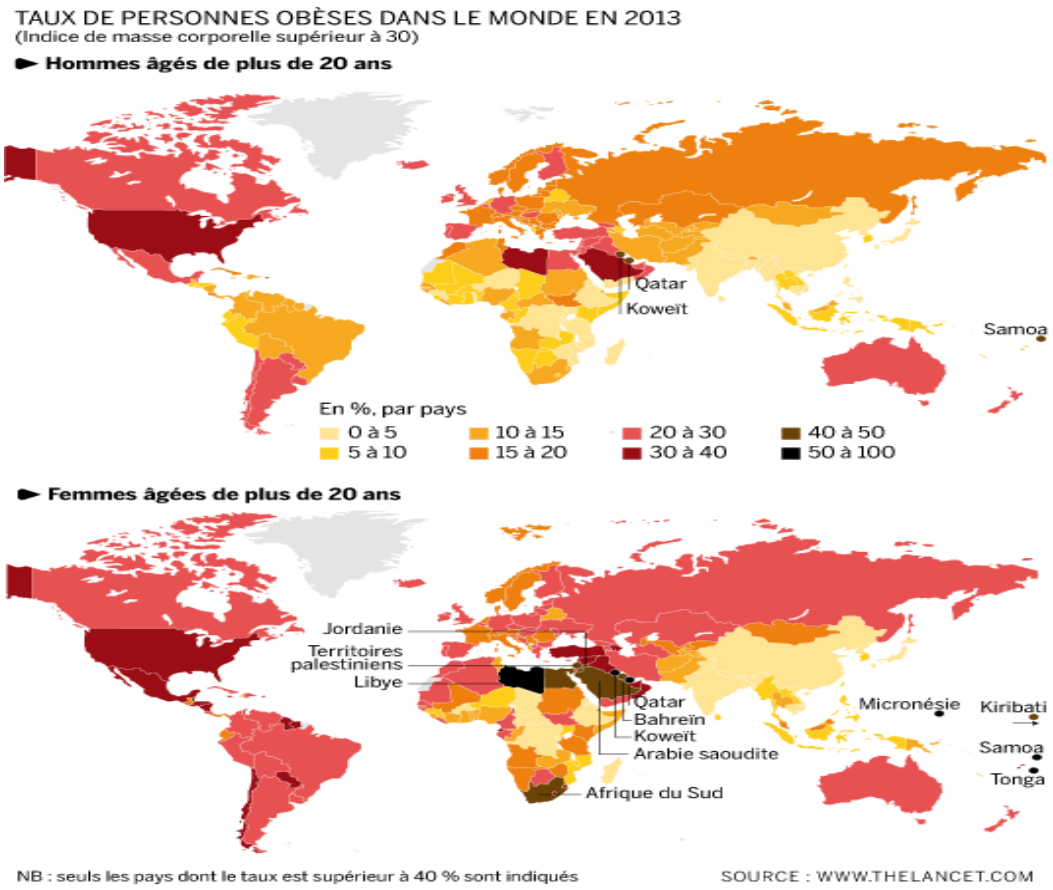


Figure 1 : Pourcentage d'individus obèses dans le monde en 2013

(D'après : The Lancet.com)

I.3 Les différents stades de l'obésité

L'obésité est caractérisée par une évolution chronique avec différentes phases successives : constitution, entretien de l'excès de poids et fluctuations pondérales. Chaque phase correspond à des situations physiopathologiques, cliniques, thérapeutiques radicalement différentes (figure 2) (Faucher & Poitou, 2016).

Avant même l'initiation de la prise de poids, il existe une phase préclinique allant de la période intra-utérine aux premiers signes de modification de la corpulence. Les facteurs biologiques (épigénétiques, génétiques, développement de la masse grasse) sont ici importants. Le stade initial de constitution, plus ou moins précoce selon les individus est caractérisé par un déséquilibre énergétique avec des entrées supérieures aux sorties d'énergie. Cliniquement, il y a une augmentation du stock adipeux et une augmentation adaptative de la masse maigre. Il est commun de penser que le développement de la masse grasse est secondaire à un déséquilibre de la balance énergétique. Mais dans certains cas d'obésités, il

n'est pas exclu que le *primum movens* soit une anomalie primitive du tissu adipeux avec des capacités de stockage accru.

La phase de maintien résulte d'un nouvel équilibre énergétique et de modifications des capacités de stockage.

Une phase d'aggravation de la maladie aboutit au stade d'obésité constituée caractérisée par l'apparition de comorbidités à la fois métaboliques (diabète de type 2, hypertension, dyslipidémie) et mécaniques (apnées du sommeil, atteintes rhumatologiques, insuffisance veineuse, lymphoedème). Cette phase est aussi marquée par des fluctuations pondérales en lien avec des tentatives répétées de perte de poids très souvent suivies de rebonds pondéraux. Ces épisodes de « yo-yo » pondéral ont des conséquences psychologiques (troubles de l'estime de soi, troubles du comportement alimentaire) et physiques indéniables (diminution de la masse maigre, modifications du métabolisme énergétique) et aboutissent à une aggravation du poids. Cliniquement, il y a une chronicisation du processus d'inflation adipeuse et s'installe une résistance à l'amaigrissement (obésité dite « réfractaire ») (Faucher & Poitou, 2016).

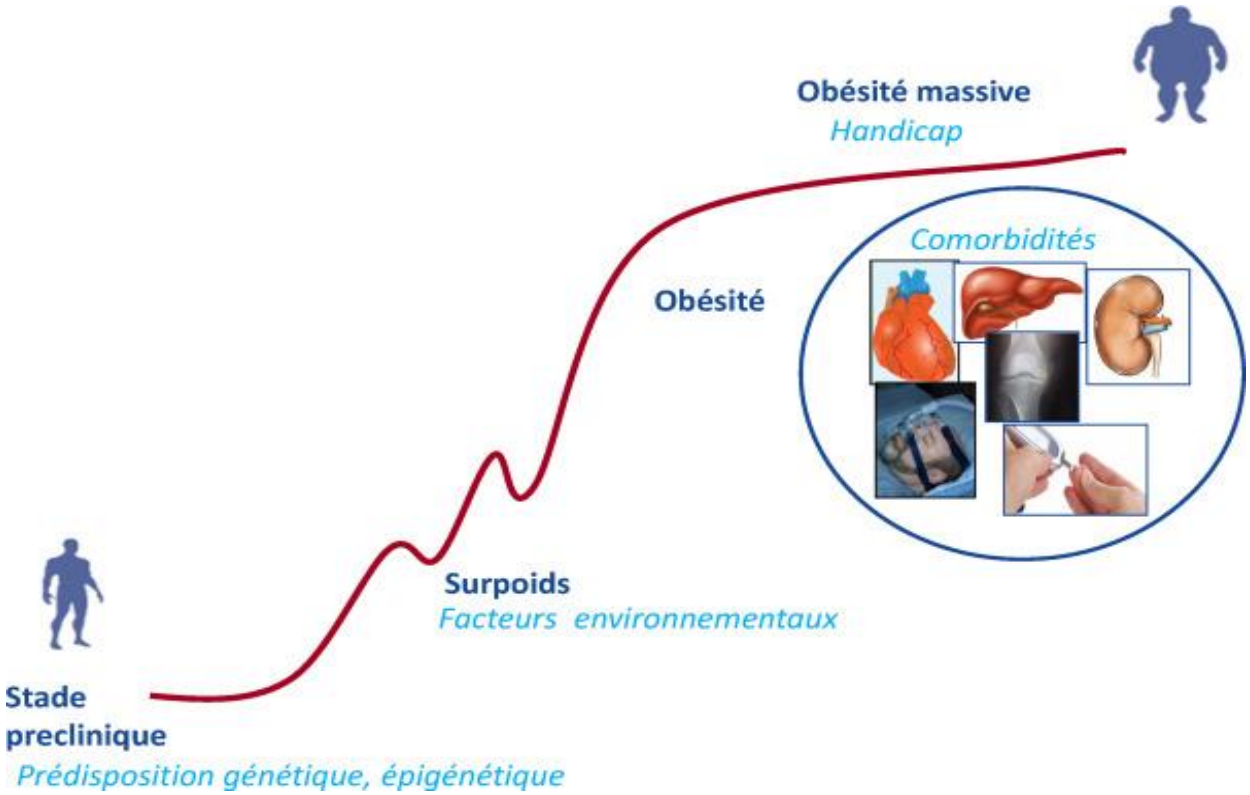


Figure 2 : Histoire naturelle de l'obésité (Faucher & Poitou, 2016).

I.4 Facteurs de risque pour l'obésité

Bien que l'obésité soit répandue et continue d'être un problème majeur de santé publique aux États-Unis (Ogden, Carroll, Kit, & Flegal, 2014; Wen et al., 2012), le problème de l'obésité est également un énorme problème dans les sociétés européennes. La raison principale de l'obésité est les changements de style de vie, de comportements individuels et de facteurs environnementaux qui conduisent à un apport calorique excessif, déséquilibre énergétique et à une activité physique inadéquate ("Office of the Surgeon General 2001," n.d.), tel que le grignotage accru(Duffey & Popkin, 2011; Jahns, Siega-Riz, & Popkin, 2001), des portions plus grandes(Piernas & Popkin, 2011; L. R. Young & Nestle, 2003), plus grande densité calorique des aliments(Kant & Graubard, 2006) (figure 3).

I.4.1 Génétique de l'obésité :

À ce jour, plus de 60 marqueurs génétiques relativement communs ont été impliqués dans la susceptibilité élevée à l'obésité (Hindorff et al., 2009; Speliotes et al., 2010). Cependant, les 32 variantes génétiques les plus courantes seraient responsables de <1,5% de la variation interindividuelle globale de l'IMC (Speliotes et al., 2010). Lorsque ces 32 succès génétiques «supérieurs» sont combinés en un score de risque génétique d'obésité, ceux qui présentent le risque génétique le plus élevé (soit plus de 38 allèles à risque) ont un indice de masse corporelle supérieur à 2,7 kg / m2 en moyenne faible risque génétique. Cela se traduit par une différence de poids d'environ 7 kg entre deux individus de 160 cm présentant un risque génétique élevé ou faible (Speliotes et al., 2010).

De plus, l'exposition parentale, le mode de vie et d'autres expositions ont été impliqués dans le risque d'obésité (Drake & Reynolds, 2010; Gaillard et al., 2013), le tabagisme (Northstone, Golding, Smith, Miller, & Pembrey, 2014), les troubles endocriniens et autres produits chimiques (De Cock & van de Bor, 2014; Janesick, Shioda, & Blumberg, 2014), et le gain de poids pendant la gestation et le diabète gestationnel (Bammann et al., 2014; Dabelea & Harrod, 2013). Une gestion prudente du régime alimentaire et du mode de vie avant et pendant la période périnatale pourrait avoir un impact considérable sur l'épidémie d'obésité pour les générations à venir (Dabelea & Harrod, 2013).

I.4.2 Comportement alimentaire :

Le comportement alimentaire est un phénomène complexe multi-régulé qui aboutit à la prise alimentaire. Le contrôle de la prise alimentaire dans le cerveau est un processus

complexe est régulé par l'intégration des signaux neuronaux et humoraux de la périphérie qui sert de support à la transmission d'informations sur la situation digestive, absorptive et post-absorptive, sur le niveau des réserves énergétiques et, plus globalement, sur la situation nutritionnelle (Cone, 2005; Horvath, 2005). Des signaux métaboliques, hormonaux, nerveux à visée homéostatique sont ainsi adressés à partir des tissus périphériques à l'ensemble de l'organisme, en particulier au cerveau (Basdevant, 2006).

L'appétit est contrôlé par une variété de signaux périphériques qui changent en réponse à l'alimentation ou à la famine, qui agissent dans le cerveau pour modifier les sentiments de faim et de plénitude afin de déterminer l'initiation («faim» ou «satiété») (Badman & Flier, 2005; De Graaf, Blom, Smeets, Stafleu, & Hendriks, 2004). Ces signaux peuvent inclure un certain nombre d'entrées neurales ascendantes (par exemple, nerf vague indiquant la distension gastrique), métaboliques et hormonaux, y compris le glucose et l'insuline plasmatiques, la libération gastro-intestinale d'hormones anorexigènes telles que le peptide YY3-36 (PYY3-36), le polypeptide pancréatique (PP), peptide-1 de type glucagon (GLP-1), cholécystokinine (CCK) et oxyntomoduline, suppression de l'hormone orexigène ghréline et synergie avec l'hormone adipocytaire anorexigène, la leptine (Goldstone, 2006).

Une variété d'informations sensorielles dérivées du tractus gastro-intestinal est transmise au noyau des tractus solitaires (NTS) dans le bulbe rachidien par le nerf afférent vagal, se terminant par des noyaux hypothalamiques impliqués dans le contrôle de l'alimentation (Rinaman, 2010). Le ganglion nodeux, situé à l'extérieur du foramen jugulaire, est une constellation de neurones afférents vagaux qui synthétisent des récepteurs pour les peptides intestinaux qui régulent l'homéostasie alimentaire et énergétique (Konturek, Konturek, Pawlik, & Brzozowski, 2004). Ces récepteurs sont transportés vers des terminus afférents dans la muqueuse gastro-intestinale, qui sont mieux positionnés pour surveiller les substances bioactives libérées par les cellules entéro-endocrines gastro-intestinales(Naznin et al., 2015).

La perfusion aiguë de ghréline d'origine gastrique augmente la prise alimentaire (Druce et al., 2005; Wynne et al., 2005), tandis que PYY3-36, GLP-1 et l'oxyntomoduline et le PP réduisent la prise alimentaire et l'appétit chez les humains maigres(Cohen et al., 2003; Neary et al., 2005). Il peut également y avoir des rôles pour les changements dans la vidange gastrique ou les sécrétions digestives, en plus des modifications de l'appétit, pour les effets des hormones intestinales sur l'apport alimentaire et le poids corporel (Murray et al., 2005; Verdich et al., 2001). Alors que les taux plasmatiques absolus de ghréline orexigène à jeun

sont réduits de façon appropriée dans l'obésité, les sujets obèses peuvent présenter une diminution relative plus faible postprandiale et peuvent réduire la sécrétion à jeun et / ou postprandiale de PYY3-36 et PP anorexigènes (Goldstone et al., 2005; Le Roux et al., 2006). Bien que ces anomalies puissent être une conséquence de l'obésité, elles peuvent favoriser le maintien d'un apport calorique excessif en réduisant la satiété(Le Roux et al., 2006; A. A. Young, 2006).

Ghréline

La ghréline est un peptide acylé produit principalement dans l'estomac et sécrété par la muqueuse gastrique qui, contrairement aux peptides de satiété, stimule l'alimentation et est impliqué dans l'initiation du repas (Cummings et al., 2001; Nakazato et al., 2001). Conformément à ce concept, la ghréline en circulation atteint son maximum juste avant l'apparition des repas et diminue rapidement pendant et immédiatement après le repas (Cummings & Overduin, 2007; Cummings et al., 2001). Cependant, étant donné que les souris ne présentant pas de signal de ghréline ne présentent pas de modification des habitudes alimentaires (Wortley et al., 2004).

Le récepteur de la sécrétion de l'hormone de croissance (GHSR), également connu sous le nom de récepteur de la ghréline, est synthétisé dans les neurones afférents vagaux et transporté dans l'estomac par transport axonal (Date et al., 2002). La ghréline se lie à ce récepteur et supprime l'activité électrique de l'afférente gastrique vagale. Cette information est transmise au NTS et relayée par la voie noradrénergique vers les neurones hypothalamiques exprimant des neuropeptides orexigènes, le neuropeptide Y (NPY) et le peptide agouti (AgRP) (Date et al., 2006). L'obésité induite par le régime riche en graisses (HFD, high-fat diet)provoque une résistance à l'administration centrale de la ghréline en supprimant l'expression du récepteur de la ghréline dans les neurones NPY / AgRP (Briggs, Enriori, Lemus, Cowley, & Andrews, 2010).

La ghréline est un puissant inhibiteur des cytokines pro-inflammatoires (Gonzalez–Rey, Chorny, & Delgado, 2006; Granado, Priego, Martín, Villanua, & López-Calderón, 2005). L’acylation de la ghréline au troisième résidu sérine est critique pour son activité biologique et sa capacité à se lier aux récepteurs de la ghréline (Kojima & Kangawa, 2005). Étant donné la grande abondance d'estérases en circulation, la liaison acyle est facilement clivée et on pense qu'elle est responsable d'une courte demi-vie de la ghréline (Kojima & Kangawa, 2005). Malgré cette courte demi-vie, la ghréline exerce des effets protecteurs dans divers

modèles de maladies inflammatoires, dont, les lésions pulmonaires (Şehirli et Al., 2008), l'arthrite (Granado et al., 2005), la gastrite (Osawa et al., 2005), la maladie intestinale (Gonzalez–Rey et al., 2006) et l'inflammation hépatique (Granado, Martin, Lopez-Menduina, López-Calderón, & Villanúa, 2008). Fait intéressant, la réduction des niveaux de ghréline est associée à une augmentation de l'inflammation pendant l'obésité (Wiedmer, Nogueiras, Broglio, D'alessio, & Tschöp, 2007).

I.4.3 Comportements individuels

a) Régime

Dans le contexte de l'épidémie croissante d'obésité (Flegal, Carroll, Ogden, & Curtin, 2010), il a été suggéré que des augmentations de la disponibilité calorique et donc de l'apport énergétique (Duffey & Popkin, 2007), indépendamment des changements d'activité physique, suffisent à expliquer les augmentations de poids observées au niveau de la population (Swinburn, Sacks, & Ravussin, 2009). Les théories sur les causes du changement de l'apport énergétique sont nombreuses, mais les trois causes principales sont l'augmentation de la fréquence des occasions de manger et de boire (Kant & Graubard, 2006) notamment grignotage (Piernas & Popkin, 2009) ; augmentation de la taille des portions typiques des aliments et des boissons (L. R. Young & Nestle, 2003); ou des changements dans la densité énergétique des aliments consommés (Rolls, 2010).

Le rôle de l'alimentation et de l'activité physique dans l'atténuation du risque d'obésité et la réduction de l'obésité prédominante a reçu le plus d'attention. en 2000, 15% des décès étaient imputables à un excès de poids dû à une mauvaise alimentation et inactivité physique (Mokdad, Marks, Stroup, & Gerberding, 2004). L'apport calorique et les dépenses nécessaires au maintien du poids ou à une croissance saine ont toujours occupé le devant de la scène (Hill, Wyatt, & Peters, 2012).

Au-delà de l'apport calorique global pour réguler le poids corporel, plusieurs recherches a tenté de résoudre les rôles de la qualité de l'alimentation et des habitudes alimentaires, y compris ceux qui spécifient des combinaisons de macronutriments (Wadden, Webb, Moran, & Bailer, 2012). Les données provenant d'essais cliniques ont montré presque universellement que la restriction calorique, indépendamment du régime alimentaire, est associée à de meilleurs résultats de poids (Wadden et al., 2012).

Des professionnels de la santé américains ont indiqué que la prise de poids moyenne sur quatre ans était fortement associée à une consommation accrue de croustilles et de pommes de

terre, de boissons sucrées et de viandes rouges mais inversement associée à la consommation de légumes, de fruits, de noix et de yogourt (Mozaffarian, Hao, Rimm, Willett, & Hu, 2011). Des groupes d'aliments spécifiques, tels que les boissons sucrées, ont fait l'objet d'une attention considérable, en grande partie parce que la consommation de sucre ajouté a augmenté de façon concomitante avec l'obésité prédominante (V. S. Malik, Pan, Willett, & Hu, 2013; V. S. Malik, Popkin, Bray, Després, & Hu, 2010).

Les Américains consomment trop de graisses alimentaires et de sucre et pas assez de fruits et de légumes, et leur consommation de micronutriments ne satisfait pas aux recommandations alimentaires (Fox & Condon, 2012; Gidding et al., 2006). L'apport en graisses, en aliments sucrés et en boissons gazeuses est associé à un apport énergétique accru, à un indice de masse corporelle (IMC) plus élevé et à l'obésité (Bowman & Vinyard, 2004; V. S. Malik, Schulze, & Hu, 2006). des études menées chez l'homme et chez l'animal ont démontré qu'il existe une corrélation directe entre la ration lipidique et le degré d'obésité indiquant ainsi une importante efficacité métabolique des régimes hyperlipidiques qui peuvent induire une obésité même en l'absence d'un excès calorique (Wenk, 2004). Les graisses induisent une consommation alimentaire accrue qui se traduit par une prise de poids et ceci en raison du faible effet des lipides sur la satiété et aussi parce qu'ils fournissent, au gramme, plus de calories que les glucides (9 kilocalories/gramme vs 4 kilocalories/gramme) (Lecerf, 2008). En effet il existe une attirance spontanée de l'homme pour les aliments riches en graisses et actuellement il est clairement établi que le gout du gras représente une sixième modalité gustative. Des études récentes effectuées chez l'homme comme chez la souris indiquent que l'obésité est associée à une altération du goût avec une préférence élevée pour les corps gras. Les récepteurs de lipides (CD36 et GPR120) exprimés dans les papilles gustatives sont responsables non seulement de la perception lipidique mais également du renforcement de la préférence alimentaire pour les repas riches en gras. De même, le polymorphisme génétique de CD36 est associé à l'obesité et a l'altération de la détection oro-sensorielledes lipides alimentaires (Besnard, Passilly-Degrace, & Khan, 2015).

b) Activité physique, comportements sédentaires et sommeil

Les comportements personnels tels que le sommeil, temps sédentaire et stress ont également été associés de façon indépendante à l'obésité. Une étude observationnelles montrant qu'en général, 150 à 250 minutes d'activité modérée par semaine sont nécessaires pour prévenir la prise de poids ou favoriser la perte de poids par restriction alimentaire (Donnelly et al., 2009). L'activité (> 250 minutes par semaine) est associée à la perte de poids

et au maintien du poids après une perte de poids (Donnelly et al., 2009). Les activités de loisirs impliquant la position assise, la courte durée de sommeil comme prendre 5 ou 6 heures de sommeil chez les adultes et les adolescents (Lyytikäinen, Rahkonen, Lahelma, & Lallukka, 2011) ou moins de 10-11 heures de sommeil chez les enfants (Patel & Hu, 2008) sont également associés à un gain de poids.

D'autres chercheurs soulignent également que les comportements sédentaires, notamment la télévision, sont associés à un risque d'obésité élevé (Hu, Li, Colditz, Willett, & Manson, 2003). Toutes les deux heures, les femmes passaient la journée à regarder la télévision, elles avaient 23% plus de risques de devenir obèses et 14% plus de risques de développer un diabète (Hu et Al., 2003).

En d'autres termes, regarder la télévision et le temps passé devant l'écran sont clairement associé à des comportements alimentaires malsains (Stankiewicz et al., 2014). De nombreuses études considèrent les publicités comme un facteur causal favorisant la propagation de l'épidémie d'obésité chez les enfants et les jeunes (Mamun, O'Callaghan, Williams, & Najman, 2013; Stankiewicz et al., 2014)

I.4.4 Facteurs socio-économiques: revenu et éducation

Le revenu a eu un rôle dans le risque d'obésité au cours du siècle dernier. Jusqu'au milieu du XXe siècle, les États-Unis et l'Europe pouvaient lier la richesse directement à l'obésité. Cependant, au cours des dernières décennies, peut-être en raison de l'abondance de nourriture bon marché et hautement disponible, associée à des normes socioculturelles changeantes, ce lien s'est inversé. Aujourd'hui, la richesse aux États-Unis a tendance à être inversement corrélée avec l'obésité (J. A. Levine, 2011). En explorant le rôle de l'éducation et de niveau de vie chez les femmes et le poids dans quatre pays à revenu intermédiaire (Colombie, Pérou, Jordanie et Égypte), les auteurs ont observé une interaction significative entre éducation et richesse: chez les femmes peu ou pas instruites, le revenu était associé à une probabilité d'obésité plus élevée de 9 à 40%, tandis que chez les personnes plus scolarisées, l'association avec le revenu était absente (Égypte, Pérou) ou associée à une probabilité d'obésité de 14-16% plus faible (Jordanie, Colombie) (Aitsi-Selmi, Bell, Shipley, & Marmot, 2014). Cependant, l'effet protecteur de l'éducation n'a pas encore été observé dans les pays les plus pauvres, tels que l'Inde, le Nigeria et le Bénin, où l'éducation et la richesse étaient directement associées à une probabilité accrue d'obésité (Aitsi-Selmi et al., 2014).

I.4.5 Autre facteur : Pathogènes" environnementaux

Quelques études animales et humaines indiquent que l'obésité peut être attribuable à l'infection, ou que l'obésité elle-même peut être une contagion. Les agents infectieux comprennent les virus, les milliards de microbiotes qui colonisent l'intestin humain et, bien sûr, les humains obèses en tant qu'agents infectieux eux-mêmes. Les individus obèses ont un microbiote différent des individus sains, de plus le transfert de bactéries intestinales de sujets obeses vers des souris axéniques (dépourvue de Microbiote intestinale) rend ces souris obeses, ce qui le microbiote des obèses participent à leurs prise de masse grasse(Ridaura et al., 2013). Bien que plusieurs virus aient été identifiés comme pouvant avoir un rôle causal dans l'obésité (McAllister et al., 2009), l'adénovirus Ad-36 est parmi les plus étudiés, étant causalement associé à l'adiposité chez les animaux. Des études portant sur diverses populations humaines soutiennent généralement que de plus grandes charges virales de l'Ad-36 sont probablement responsables de l'obésité chez les enfants et les adultes (McAllister et al., 2009; Parra-Rojas et al., 2013) avec des liens avec d'autres traits métaboliques (Parra-Rojas et al., 2013).

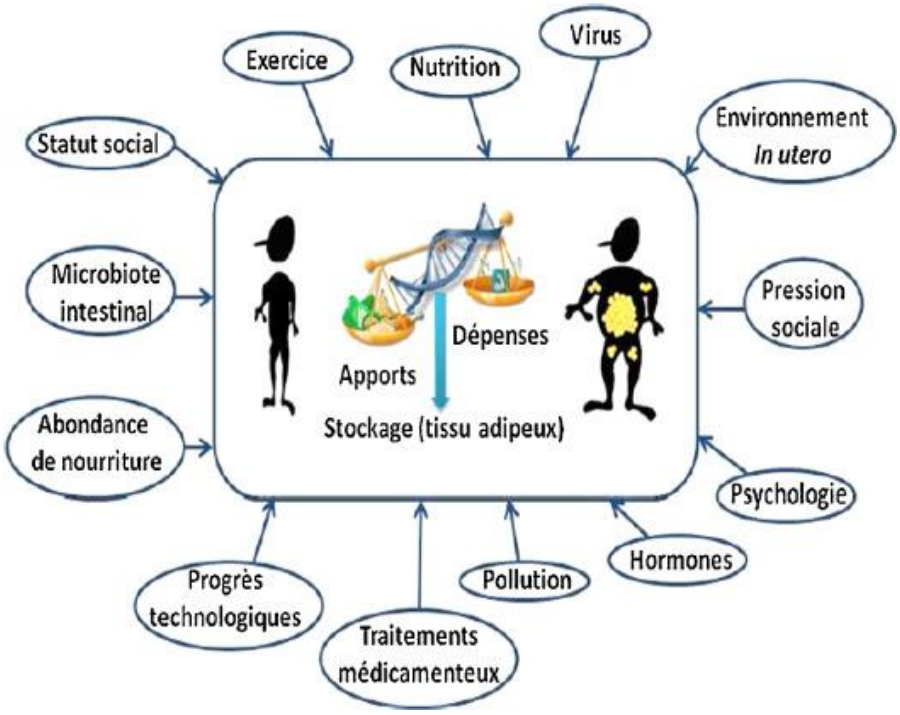


Figure 3 : Facteurs impliqués dans le développement de l'obésité (Faucher & Poitou, 2016)**.**

I.5 Maladies causées par l'obésité ; co-morbidité, mortalité

I.5.1 Mortalité globale

En 2000, aux États-Unis, 15% des décès étaient attribuables à un excès de poids, en raison d'une alimentation déséquilibrée et de l'inactivité physique (Mokdad et al., 2004). Le surpoids et l'obésité à l'âge moyen réduisent l'espérance de vie de 4 à 7 ans (Peeters et al., 2003). De nombreuses études de cohorte à long terme établies, montrent sans équivoque que le surpoids et l'obésité sont associés avec excès de risque de mortalité, décès par maladie cardiovasculaire, diabète, cancer ou décès accidentel (Chen et al., 2013; Y. Park et al., 2014).

I.5.2 Maladies cardiovasculaires

L'influence de l'obésité sur l'incidence des maladies cardiovasculaires est indiscutable (Oblacińska & Tabak 2006). Les complications cardiovasculaires liées à l'obésité sont déterminés par le degré, la durée et les caractéristiques pathologiques associés à l'obésité (Czech, Bernas, & Tatoń, 2007). L'obésité favorise le développement de l'hypertension, de l'athérosclérose vasculaire et coronarienne et des événements thrombotiques veineux (Oblacińska & Tabak 2006).

Il a été démontré que l'obésité, et en particulier l'obésité centrale, provoque de nombreux troubles métaboliques, inflammatoires, oxydatifs et thrombotiques qui endommagent la paroi vasculaire, altèrent les réactions régulatrices de l'endothélium et favorisent l'accumulation de plaques et de caillots athérosclérotiques (Czech et al., 2007). Un mode de vie malsain, des aliments gras, des repas irréguliers et par conséquent l'obésité contribuent considérablement à l'incidence de l'athérosclérose qui est la cause la plus fréquente de décès (Kavey et al., 2003).

L'obésité provoque également des changements morphologiques du cœur en augmentant son adiposité ainsi que l'infiltration graisseuse dans le muscle cardiaque et sa dégénérescence graisseuse (Rosiek et al., 2015).

L'obésité dans l'enfance ou l'adolescence a été associée à un risque double ou plus élevé d'hypertension artérielle, de maladie coronarienne et d'accident vasculaire cérébral à l'âge adulte(Reilly & Kelly, 2011).

I.5.3 Diabète

Le diabète de type II est également associé à l'obésité. Le taux de morbidité lié au diabète de type II est proportionnel à l'IMC moyen de certaines populations. Chez les personnes ayant un IMC supérieur à 30 kg / m2, le taux de morbidité est environ sept fois plus élevé que chez les personnes ayant un IMC normal, c'est-à-dire inférieur à 25 kg / m2 (Abdullah, Peeters, de

Courten, & Stoelwinder, 2010). Si l'IMC est réduit de plus de 10%, le contrôle métabolique du diabète de type II est facilité(Bantle, Swanson, Thomas, & Laine, 1993 ; Sieradzki, 2007). Le diabète il est souvent associé à l'obésité centrale (abdominale), se manifestant par un syndrome métabolique (Kokot, 2006). Seul l'excès de graisse intestinale sans obésité ou surpoids serait responsable de la résistance à l'insuline (Szczeklik, 2012).

I.5.4 Troubles respiratoires

L'obésité est à l'origine d'une altération de la mécanique respiratoire. L'obésité morbide est responsable d'une diminution des compliances pulmonaires et thoraciques, d'une augmentation de la résistance des voies aériennes supérieures et d'une diminution de la capacité résiduelle fonctionnelle (Schlienger, 2010). Beaucoup de personnes obèses souffrent d'un collapsus des voies respiratoires supérieures dans l'apnée obstructive du sommeil (Cockrillet al., 2011). Il s'agit d'un trouble respiratoire survenant pendant le sommeil, caractérisé par de multiples pauses respiratoires ou par une réduction considérable du flux d'air dans les voies respiratoires. Avec l'augmentation de l'obésité, la maladie devient plus critique (Kuś, Romińska-Zakrzewska, 2004).

De nombreux chercheurs montrent une grande corrélation entrel'indice de l'obésité centrale et l'apparition de l'asthme et sa gravité (Kowalski&Kubsik, 2010). Le surpoids augmente le risque d'asthme de 38%, tandis que l'obésité l'augmente de 92%, de façonsimilaire entre les femmes et les hommes. En outre, les symptômes de l'asthme sont plus intenses chez les personnes obèses (Woods & Thien, 2002). Une perte de poids réduit la prévalence de l'asthme et sa sévérité vraisemblablement par la réduction des cytokines pro-inflammatoires produites par le tissu adipeux viscéral (Schlienger, 2010).

I.5.5 Néphropathies chroniques

L'obésité conduit également à une insuffisance rénale. Ils ont constaté que plus l'IMC est élevé, plus le risque de maladie rénale chronique est élevé, même chez les personnes qui avaient un poids corporel normal. Un poids excessif peut également intensifier la progression des maladies chroniques des reins. Il a été démontré que chez les patients souffrant de néphropathie à IgA, le surpoids contribue à une perte plus rapide de la fonction excrétoire rénale (Piecha & Więcek, 2012).

I.5.6 Cancer

L'obésité représente un facteur de risque pour plusieurs types de cancers. L'obésité a longtemps été associée à un risque accru de cancers de l'œsophage, du côlon, du pancréas, du sein, de l'endomètre et du rein (Vainio & Bianchini, 2002).

Les femmes obèses développent plus souvent un cancer de la vésicule biliaire, un cancer de l'endomètre et un cancer du sein(Rosiek et al., 2015).On estime que 6% de tous les cancers diagnostiqués en 2007 (4% chez les hommes et 7% chez les femmes) étaient attribuables à l'obésité (Polednak, 2008). En plus d'être un facteur de risque majeur pour le diabète, facteur de risque de cancer, l'obésité a longtemps été associée à un risque accru de cancers de l'œsophage, du côlon, du pancréas, du sein, de l'endomètre et du rein (Vainio & Bianchini, 2002). Plus récemment, des preuves ont montré que le surpoids et / ou l'obésité augmentent le risque de cancers de la vésicule biliaire(S C Larsson & Wolk, 2007a), du foie(S C Larsson & Wolk, 2007b), des ovaires et du cancer avancé de la prostate (Discacciati, Orsini, & Wolk, 2012), ainsi que des leucémies(Susanna C Larsson & Wolk, 2008).Les mécanismes moléculaires par lesquels l'inflammation chronique induite par l'obésité pourrait influencer la tumorigenèse comprennent la production accrue de médiateurs pro-inflammatoires, tels que les cytokines, les chimiokines et les intermédiaires réactifs de l'oxygène, de COX-2 (cyclo-oxygénase-2), de 5-LOX (5-lipoxygénase) et de MMP (métalloprotéinases matricielles) et des facteurs de transcription pro-inflammatoires tels que NF-KB, STAT3 (transducteur de signal et activateur de la transcription 3)(Sethi, Shanmugam, Ramachandran, Kumar, & Tergaonkar, 2012).

I.5.7 Articulations et Déformations de l'os

L'obésité a tendance à être une cause d'une déformation du genou. 10% des personnes dont le poids correspond à 125% du poids normal et environ 40% avec un degré d'obésité plus élevé ont un pied plat. Les personnes obèses adultes et âgées montrent également des signes de reconstruction osseuse et des symptômes d'ostéoporose (Bermeo, Gunaratnam, & Duque, 2014; Hardouin, Pansini, & Cortet, 2014).L'ostéoporose des articulations de la cheville et du genou est environ 4 à 8 fois plus fréquente chez les personnes ayant un IMC> 30 kg / m2 que chez les personnes ayant un IMC <25 kg / m2 (Bermeo et al., 2014).

I.5.8 Infection

Une étude menée dans des centres de traumatologie de Pennsylvanie (États-Unis) (2000-2009) a montré que la mortalité à l'hôpital et le risque de complications majeures de la chirurgie étaient plus élevés chez les patients obèses que chez les patients non obèses. Les patients gravement obèses présentent un risque de mortalité par traumatisme supérieur à 30% par rapport aux patients non obèses, et doublent le risque de complications majeures(Hruby & Hu, 2015). Les femmes gravement obèses ont également plus que doublé le risque de développer des complications de la plaie, et quadruplent le risque de développer des ulcères de décubitus (Glance, Li, Osler, Mukamel, & Dick, 2014).

I.5.9 Complications digestives

Le reflux gastro-œsophagien est deux fois plus fréquent au cours de l'obésité et contribue à expliquer le sur-risque d'adénocarcinome oesophagien observé chez les sujets obèses(Schlienger, 2010). L'incidence annuelle de la lithiase biliaire silencieuse est multipliée par 7 chez la femme obèse. Par ailleurs, la perte de poids rapide après chirurgie bariatrique ou régime à basse calories accroît le risque lithiasique en réduisant notablement la vidange vésiculaire (Halsted, 1999).

I.6 Tissus adipeux et facteurs associés au bilan énergétique

I.6.1 Tissus adipeux

L'obésité est le résultat de l'expansion du tissu adipeux par hypertrophie et / ou hyperplasie des adipocytes, en particulier dans les préadipocytes, les cellules vasculaires du stroma et les cellules souches (Siriwardhana et al., 2013).en conséquence, 75% des enfants en surpoids deviennent obèses à l'âge adulte et moins de 10% des enfants maigre développent une obésité à l'âge adulte (Becker, Orozco, Solomons, & Schümann, 2015).

Le tissu adipeux (TA) est un tissu conjonctif lâche contenant des cellules graisseuses, appelées adipocytes. Outre les adipocytes, le tissu adipeux contient des fibroblastes et des cellules immunitaires liées entre elles par des fibres de collagène (Ahima & Flier, 2000).On distingue deux types de tissus adipeux : le tissu adipeux brun et le tissu adipeux blanc. Ces tissus sont morphologiquement, anatomiquement et physiologiquement distincts (Ahima & Flier, 2000).

Le TA blanc est le type le plus abondant dans la plupart des organismes,il représente 20 à25 % de la masse corporelle chez la femme et 15 à 20 % chez l'homme.Son rôle principal est de stocker de l'énergie (Ronti, Lupattelli, & Mannarino, 2006).

Chez l'humain, le tissu adipeux est constitué à plus de 95% de graisse blanche. Il existe différents types de TA, dont les principaux sont le TA sous-cutané et le TA viscéral. Il y a aussi d'autres types associés à des organes tels que le cœur, les reins, les poumons, les seins, la moelle osseuse et TA de l'épididyme chez l'homme et la souris (figure4 ,5).

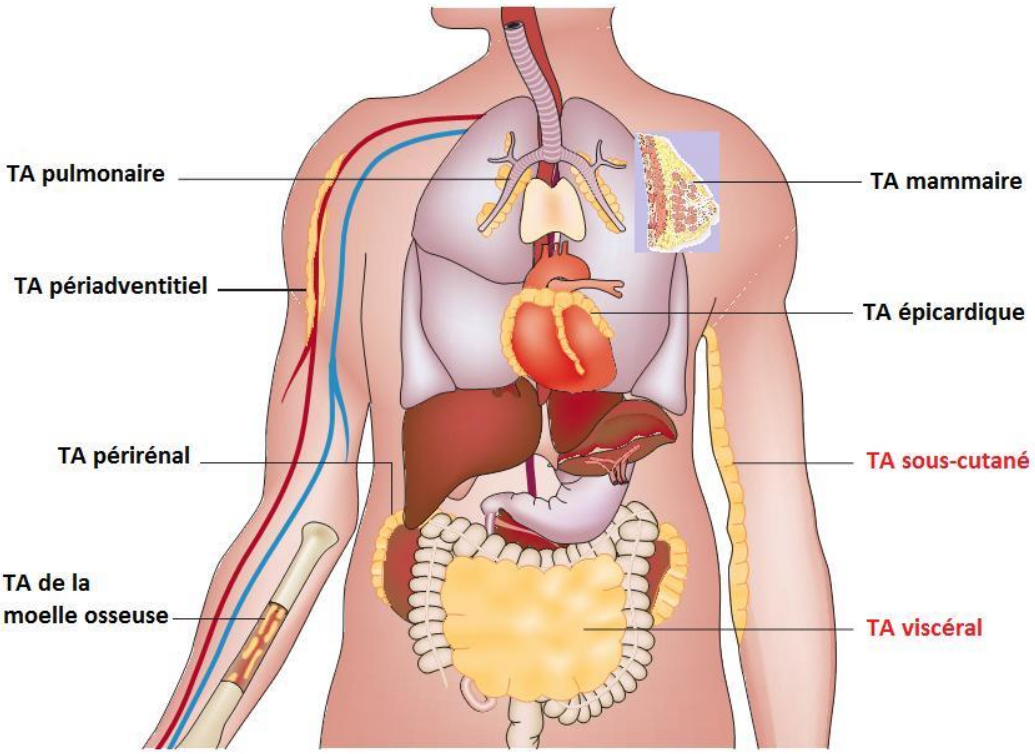


Figure 4 : différents types de tissu adipeux blanc chez l'humain (Ouchi, Parker, Lugus, & Walsh, 2011)

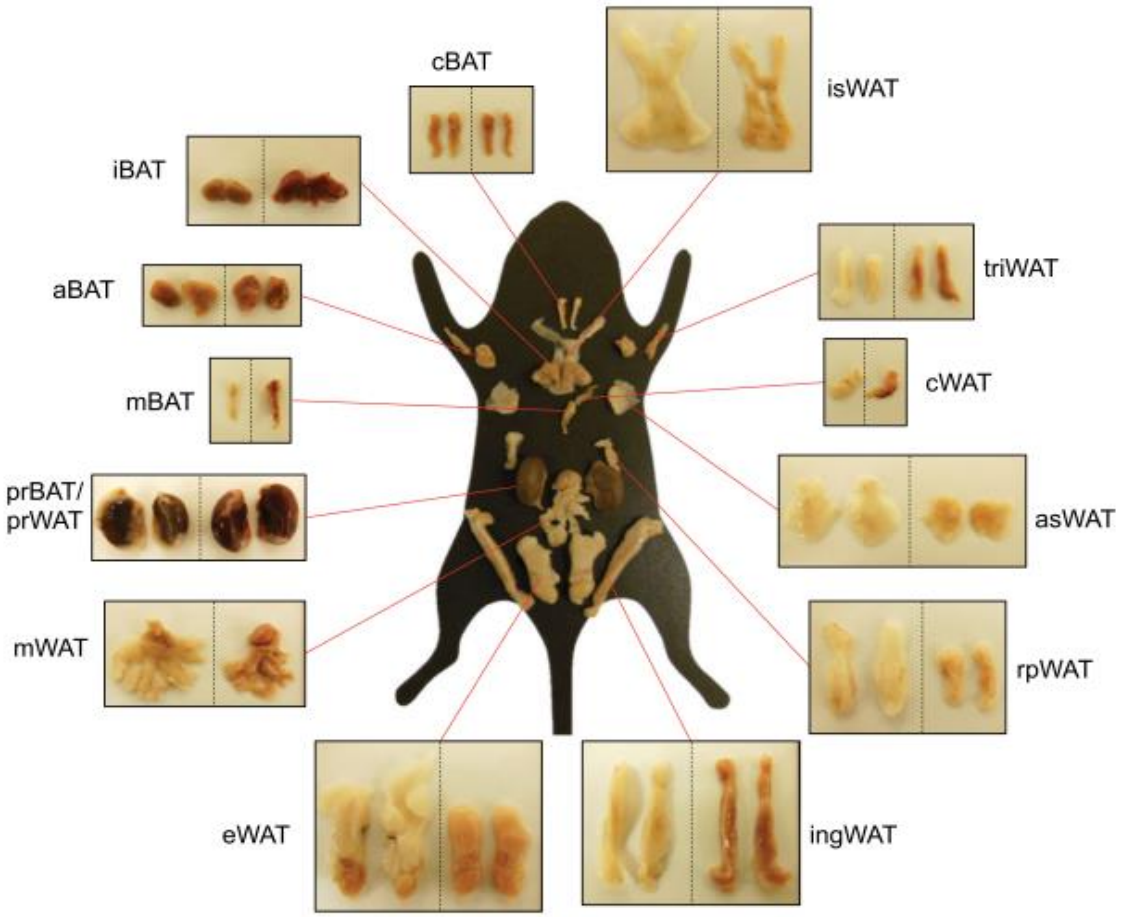


Figure 5 : différents types de TA blanc chez la souris(de Jong, Larsson, Cannon, & Nedergaard, 2015)

iBAT : Tissu adipeux brun interspéculaire ; **mBAT** : Tissu adipeux brun médiastinal ; **aBAT :**Tissu adipeux brun axillaire ; **prBAT** : Tissu adipeux brun périrénal ; **cBAT :**Tissu adipeux brun cervical ; **ingWAT :**Tissu adipeux blanc inguinal ; **triWAT** : Triceps tissu adipeux blanc ; **isWAT :** Tissu adipeux blanc intersidéral ; **prWAT :** Tissu adipeux blanc périrénal ; **rpWAT :**Tissu adipeux blanc rétropéritonéal ; **cWAT :** Tissu adipeux blanc cardiaque ; **asWAT :** Tissu adipeux sous-cutané antérieur ; **eWAT :** Tissu adipeux blanc épididymaire ; **mWAT :**Tissu adipeux blanc mésentérique

En effet, Le TA non seulement il a un rôle dans la régulation de la masse grasse, mais aussi a également été bien caractérisé en tant qu'organe endocrinien (Barinaga, 1995), qui contrôle un large éventail de fonctions biologiques. TA est impliqué dans l'homéostasie alimentaire, la réponse immunitaire, le contrôle de la pression sanguine, ainsi que dans les fonctions thyroïdienne et il agit également comme un régulateur thermique et comme un protecteur pour les organes importants (Siriwardhana et al., 2013). Tous ces processus sont régulés par la synthèse et la libération d'un large éventailde cytokines (Galic, Oakhill, & Steinberg, 2010; Waki & Tontonoz, 2007) et d'hormones nommées « adipokines »(Fantuzzi, 2005; Ronti et al., 2006). Ces cytokines comprennent la protéine chimioattractive des monocytes (MCP)-1 pro-inflammatoire, l'interleukine (IL) -1, l'IL-6, l'IL-8, le facteur de nécrose tumorale TNF-α et cytokine anti-inflammatoire IL-10 (Kalupahana, Claycombe, & Moustaid-Moussa, 2011).
Ainsi, le TA contribue à l'inflammation chronique associée à l'obésité (Kershaw & Flier, 2004; Trayhurn & Wood, 2004).

Les adipokines produites par le TA contrôlent le métabolismes glycémique et lipidique tels que la leptine, qui régule l'homéostasie énergétique, l'adiponectine et vistafin contrôlant l'homéostasie du glucose et la résistine qui contribue à l'insulino-resistance la régulation immunitaire et l'angiogenèse (Balistreri, Caruso, & Candore, 2010; Daviaud et al., 2006). Chez les individus sains maigres, les adipocytes sont de petite taille, sensibles à l'insuline et sécrètent principalement des médiateurs anti-inflammatoires tels que l'adiponectine, l'IL-10, l'IL-4, l'IL-13, l'antagoniste du récepteurs à l'IL-1 (IL-1Ra) et le facteur de croissance transformant bêta (TGF-β) (Kershaw & Flier, 2004; Ouchi et al., 2011). Par contre, dans l'obésité, les adipocytes sont volumineux et le tissu adipeux des individus obèses est infiltré par un grand nombre de macrophages de type M1 pro-inflammatoires(figure 6)(Tilg & Moschen, 2008), et sécrètent des cytokines telles que TNF-α, IL-6, visfatine, leptine, MCP-1(Ouchi et al., 2011), IL-1 et l'interféron ϒ(Bouloumie et al., 2005). L'inflammation a bas bruit dans le TA, qui est une caractéristique de la physiopathologie de l'obésité, est fortement associée à des altérations significatives du profil des adipokines sécrétées (Makki, Froguel, & Wolowczuk, 2013).

Des travaux réalisés chez le rongeur rendu obèse par un régime hyper-gras montrent que les macrophages présents dans le tissu adipeux de souris contrôle présentent un phénotype de type M2, caractérisé par la production de facteurs anti-inflammatoires, tels que l'IL-10 et l'IL-1RA (Lumeng, DeYoung, Bodzin, & Saltiel, 2007). En réponse à un régime « obésitogène», les macrophages infiltrés dans le tissu adipeux présentent un phénotype pro-inflammatoire

(M1) caractérisé par la production de TNF-**α**, d'IL-1 et d'IL-6 (Lumeng, DelProposto, Westcott, & Saltiel, 2008).

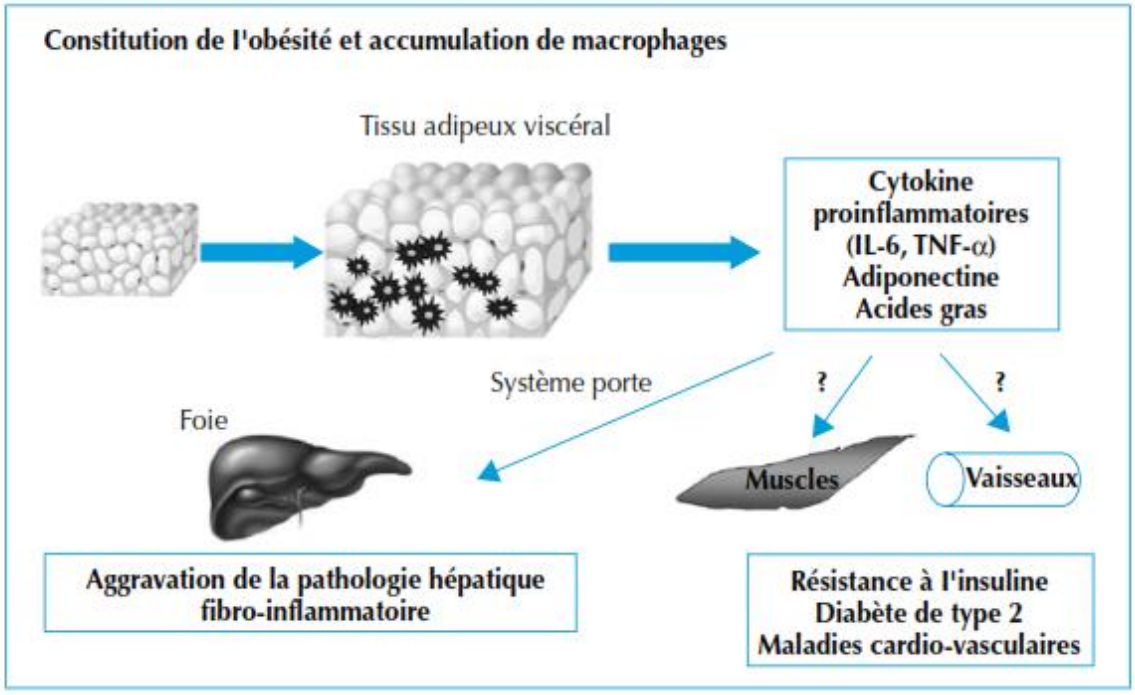


Figure 6 : conséquence de l'infiltration des macrophages dans le TA dans les complications de l'obésité humaines (Michèle Guerre-Millo, 2008)

I.6.1.1 Rôles du tissu adipeux

a) Transport des triglycérides

Un rôle majeur du TA est de stoker les acides gras pour fournir l'énergie nécessaire à la demande par les adipocytes et les lipoprotéines qui assurent cette fonction. Les adipocytes stockent les acides gras sous forme de triglycérides.

La majeure partie des triglycérides stockée dans le tissu adipeux provient de régime alimentaire. Par leur liaison à des protéines de l'intestin grêle, les triglycérides sont convertis en lipoprotéines, les chylomicrons. Ils rejoignent ainsi la circulation sanguine et échangent des apoprotéines avec les lipoprotéines de haute densité (HDL, high densitylipoproteins) pour devenir des chylomicrons matures. Ils rejoignent ensuite les lits capillaires du tissu adipeux ou du muscle cardiaque ou squelettique où s'effectue leur dégradation en acides gras libres par la lipoprotéine lipase (LPL).

Les VLDL (Very Low Density Lipoprotein), formées dans le foie, contiennent les triglycérides endogènes, elles transportent les triglycérides au tissu adipeux pour être stockée

dans les adipocytes. Les VLDL dépourvues de triglycérides sont redirigées au foie pour leur dégradation ou transformées en lipoprotéines de faible densité (LDL, low density lipoproteins) par la lipase hépatique (Harold E Bays, 2009).

Les LDL transportent les triglycérides et le cholestérol, endogène ou exogène, de leur lieu de sécrétion vers les tissus périphériques.

Les HDL synthétisées par le foie, transportent le cholestérol et les acides gras des tissus périphériques au foie pour leur dégradation. Le métabolisme des HDL contribue à diminuer la formation de l'athérosclérose en retirant les particules de cholestérol de l'espace sous-endothélial. Cette fonction de transport inverse du cholestérol, confère aux HDL des caractéristiques anti-athérosclérotiques telle qu'une régulation négative des molécules d'adhésion cellulaire et des cytokines inflammatoires (Barter et al., 2004; Brewer, 2004).

Par contre, la présence de certaines conditions d'inflammation systémique, telles que le syndrome métabolique ou les maladies coronariennes, peut rendre les HDL dysfonctionnelles et de nature pro-inflammatoire (Ansell et al., 2003; Hansel et al., 2004).

b) **Homéostasie glucidique**

Le TA joue un rôle très important dans l'homéostasie du glucose. L'homéostasie glucidique est extrêmement bien régulée par plusieurs organes. En situation d'hyperglycémie, les cellules-ß des îlots de Langerhans du pancréas réagissent en sécrétant de l'insuline. L'insuline se lie alors à son récepteur présent au niveau des cellules musculaires et adipeuses afin d'augmenter l'entrée de glucose dans la cellule via la translocation de GLUT4 à la membrane plasmique. L'insuline agit également sur les hépatocytes afin de diminuer la synthèse et la sécrétion de glucose endogène et d'augmenter l'incorporation du glucose dans le foie, qui conduit à la diminution du glucose sanguin. En période de jeûne, les bas niveaux de glucose sanguin stimulent la sécrétion de glucagon et inhibe celle de l'insuline, provoquant ainsi la production de glucose endogène par le foie. Des niveaux élevés d'adrénaline et de corticostéroïdes assurent également la production de glucose (Rosen & Spiegelman, 2006).

Les acides gras sécrétés par le tissu adipeux jouent un rôle important au niveau de l'homéostasie glucidique. En effet, ils ont le même rôle que le glucagon, c'est-à-dire qu'ils stimulent la production et la sécrétion du glucose par le foie (H. Bays, Mandarino, & Defronzo, 2004). Cependant, il a été démontré que l'inhibition de la lipolyse au niveau des adipocytes, diminuant ainsi le taux d'acides gras libres sanguins, supprime la production de glucose hépatique (Mittelman & Bergman, 2000).

Il est maintenant bien connu que la graisse abdominale est un risque majeur pour les maladies liées à l'obésité. Cependant, l'accumulation de la graisse viscérale contribue aux états pro-oxydants et pro-inflammatoires, ainsi que des modifications dans le métabolisme glucidique et lipidique (Savini et al., 2013).

I.6.1.2 Obésité et altération du métabolisme lipidique

Le tissu adipeux est un organe endocrinien actif et immunitaire(H E Bays et al., 2008; Harold E Bays et al., 2008). Parmi les hormones adipocytaires les plus cliniquement pertinentes au métabolisme lipidique, on trouve celles responsables du stockage des triglycérides (TG) et de la libération d'acides gras libres (Harold E Bays, 2012; Harold E Bays et al., 2008).Lorsque l'hypertrophie des adipocytes, l'excès d'adiposité et le tissu adipeux deviennent trop expansifs, cela peut entraîner un dysfonctionnement endocrinien et immunitaire des tissus adipeux qui favorise une maladie métabolique, comme l'obésité, diabète sucré de type 2, hypertension, et la dyslipidémie (Ford, Giles, & Mokdad, 2004 ; WHO, 2012).La dyslipidémie est au cœur des conséquences cliniques indésirables des dysfonctionnements des adipocytes et des tissus adipeux (Yu & Ginsberg, 2005).Dans l'obésité la dyslipidémie est caractérisée par la modification des concentrations lipidiques dans le sang et l'augmentation des TG à jeun (H. Sun et al., 2012). Dans ce cas, ce processus est appelé hypercholestérolémie, qui est l'accumulation de LDL dans le plasma par des altérations dans les gènes du récepteur LDL (LDLR), ou l'apolipoprotéine B-100, qui est considérée comme l'une des composants les plus importants des lipoprotéines athérogènes (H. Sun et al., 2012). L'hypertriglycéridémie peut être la principale cause des autres anomalies lipidiques puisqu'elle est le résultat de la condensation chylomicronique de VLDLdans le plasma, avec une diminution de HDL (Jørgensen, Frikke-Schmidt, Nordestgaard, & Tybjærg-Hansen, 2014) et elle conduira à une clairance retardée des lipoprotéines riches en TG (Meyer et al., 1996; Sakata et al., 1998)et la formation de petites LDL denses (Capell, Zambon, Austin, Brunzell, & Hokanson, 1996). La lipolyse des lipoprotéines riches en TG est altérée dans l'obésité par une diminution des niveaux d'expression de l'ARNm des LPL dans le tissu adipeux (Clemente-Postigo et al., 2011).

I.6.1.3 Obésité et altération du métabolisme glucidique

Le concept de l'existence d'une relation entre l'inflammation du tissu adipeux et les complications métaboliques de l'obésité et la résistance à l'insuline, a été démontré pour la première fois par l'équipe de Gokan Hotamisligilà Boston en 1993.

En effet, l'insulino-résistance associée à l'obésité est étroitement liée à la dyslipidémie, partiellement causée par une sécrétion accrue d'acides gras libres par les adipocyte, comme montrer les études cliniques comparant sur les femmes obèses et les femmes minces (Horowitz & Klein, 2000)(Greenberg & Obin, 2006). En outre, la production excessive d'adipokines pro-inflammatoires par le TA provoque également l'insulino-résistance (IR) directement en inhibant la voie de signalisation de l'insuline ou indirectement par l'activation des voies d'inflammation (Makki et al., 2013).Le TNF-α sécrété par les macrophages du TA est impliqué dans l'IR. En effet, le TNF-αagit de façon autocrine et paracrine sur la voie de signalisation de l'insuline en inhibant notamment sa liaison avec son récepteur, en diminuant la phosphorylation de la sérine, des substrats du récepteur à l'insuline (IRS) -1 ainsi que la synthèse et la translocation de GLUT4 à la membrane (Kanety, Feinstein, Papa, Hemi, & Karasik, 1995). Le TNF-α modifie également la différenciation des adipocytes et le métabolisme des lipides et diminuent le métabolisme du glucose, contribuant ainsi indirectement à l'IR (Makki et al., 2013). De plus, Weyer et al. 2001 et Arita et al. 1999 ont montré que les taux d'adiponectine plasmatique sont diminués chez les sujets obèses et inversement corrélés au degré d'IR et d'hyperinsulinémie (Arita et al., 1999; Weyer et al., 2001). Ces études suggèrent que le syndrome métabolique et l'inflammation chronique de bas grade sont liés à la pathogenèse de l'obésité.

I.6.2. Hormones liés au bilan énergétique

Plusieurs hormones liés à l'équilibre énergétique, comme la leptine, l'adiponectine, les hormones stéroïdiennes, l'insuline, le facteur de croissance analogue à l'insuline-1 et les sirtuines (Hursting & Berger, 2010; Rondini, Harvey, Steibel, Hursting, & Fenton, 2011).

I.6.2.1 Leptine

La leptine est une hormone peptidique codée par le gène ob, qui est produit principalement par les adipocytes proportionnellement à la masse adipeuse, mais il peut également être sécrété par les cellules des ovaires, de l'épithélium mammaire, du tissu adipeux brun, des muscles squelettiques et de l'estomac (Margetic, Gazzola, Pegg, & Hill, 2002). La leptine est transmise par le récepteur de la leptine (LEPR), codée par le gène db (J. Park & Scherer, 2011). La leptine est impliquée dans la régulation hypothalamique du poids corporel car elle a un rôle clé dans l'homéostasie énergétique en informant le cerveau des changements dans l'équilibre énergétique et la quantité de carburant stockée sous forme de graisse (Morton, Cummings, Baskin, Barsh, & Schwartz, 2006) en favorisant une sensation de satiété (Hursting

& Dunlap, 2012).La diminution de la signalisation de la leptine favorise l'augmentation de l'apport alimentaire, l'équilibre énergétique positif et l'accumulation de graisse (Hursting & Dunlap, 2012; Y. Zhang et al., 1994) La perte de fonction de la leptine par les mutants génétiques ou son récepteur dans des modèles murins (souris ob / ob ou db / db) développent des anomalies métaboliques systémiques tels que l'obésité, le diabète et les défauts immunitaires (Friedman, 2009). Dans l'état obèse, la leptine est surproduite qui favorise le développement de la résistance à la leptine (Hursting & Dunlap, 2012; Maffei et al., 1995). Des concentrations élevées de la leptine chez les obèses sont associées à de plus grandes masse de TA(Benoit, Clegg, Seeley, & Woods, 2004; Garofalo & Surmacz, 2006)ce hyperlipidémie affecte plusieurs fonction dont la fonction immunitaire, la production de cytokines, l'angiogenèse et la carcinogenèse (Gautron & Elmquist, 2011).

I.6.2.2 Adiponectine

Une hormone peptidique, sécrétée exclusivement par les adipocytes de tissu adipeux viscéral, est impliquée principalement dans l'homéostasie énergétique, les hydrates de carbone et le métabolisme des lipides (Scherer, Williams, Fogliano, Baldini, & Lodish, 1995; Yamauchi et al., 2002). Cette hormone est présente dans le plasma sous sous diverses formes moléculaires: une forme monomérique de 30kDa (LMW, low molecular weight) et une forme multimérique (monomères d'adiponectine organisés en une structure grâce à des ponts disulfures) masse moléculaire élevée (HMW, high molecular weight) (Barb, Williams, Neuwirth, & Mantzoros, 2007; Kelesidis, Kelesidis, & Mantzoros, 2006). L'adiponectine à HMW prédominent dans le sérum des individus en bonne santé et sont normalement diminuées dans l'obésité(Braun, Bitton-Worms, & LeRoith, 2011; Koerner, Kratzsch, & Kiess, 2005). Cependant, des niveaux élevés d'adiponectine ont été associés à une faible masse grasse (Coppola et al., 2009). L'adiponectine améliore le catabolisme des acides gras (Yamauchi et al., 2001) et l'athérosclérose (Kadowaki & Yamauchi, 2005); augmente la sensibilité à l'insuline, possiblement en raison de son rôle dans la peroxydation des lipides, l'amélioration de la signalisation de l'insuline et l'inhibition du TNFα (Bełtowski, 2003); et présente des caractéristiques anti-inflammatoires, virtuellement en supprimant la migration des médiateurs anti-inflammatoires comme les monocytes et les macrophages (Bełtowski J. 2003) et en inhibentle facteur nucléaire kappa-light-chain-enhancer des cellules B activées (NF-κB) (Dalamaga, Diakopoulos, & Mantzoros, 2012). Plusieurs études ont suggéré que des niveaux plus élevés d'adiponectine sont associés à des taux plus élevés de lipoprotéines

HDLet à des niveaux plus faibles de lipoprotéines LDL, de triglycérides (TG) et de cholestérol total (Izadi, Farabad, & Azadbakht, 2012).

I.6.2.3 Hormones stéroïdiennes

Les hormones stéroïdes, tel que les stéroïdes surrénaliens, l'androgène, la progestérone et les œstrogènes, sont associées à l'équilibre énergétique et à l'obésité (Hursting et al., 2008). Le tissu adipeux peut produire des œstrogènes chez les hommes, chez les femmes ménopausées c'est l'aromatase dépendante du cytochrome P-450 qui assure, dans le tissu adipeux, la conversion des androgènes en œstrogènes (Vucenik & Stains, 2012). L'obésité augmente également la biodisponibilité de l'estradiol en réduisant la production de globuline liant les hormones sexuelles (SHBG) (Kaaks, Lukanova, & Kurzer, 2002).

I.6.2.4 Insuline et facteur de croissance de l'insuline-1

L'insuline est une hormone peptidique produite par la cellule bêta du pancréas et secrétée en réponse à une glycémie élevée. Dans l'état obèse, les niveaux de glucose dans le sang augmentent et déclenchent le pancréas pour augmenter la production d'insuline, entraînant une hyperinsulinémie, une hyperglycémie et une résistance à l'insuline (Loh, North, Johnston, & Godsland, 2010; Pisani, 2008). Le développement de la résistance à l'insuline est lié à l'inflammation chronique et à la production d'adiponectine et facteur de croissance de l'insuline-1(IGF-1, insulin growth factor-1) (Kahn, Hull, & Utzschneider, 2006; Shoelson, Lee, & Goldfine, 2006). L'IGF-1 est un facteur de croissance peptidique qui partage environ 50% d'homologie de séquence avec l'insuline et est produit principalement par le foie suite à une stimulation principalement par l'hormone de croissance, ainsi que l'hyperinsulinémie et l'hyperglycémie (Hursting & Dunlap, 2012).

I.7 Prévention de l'obésité

Tout le monde sait qu'il vaut mieux prévenir que guérir. Toutes les mesures visant à prévenir l'obésité devraient contenir des recommandations concernant un changement de comportement individuel, une collaboration avec un médecin, un nutritionniste ou un psychologue, afin de contrôler la nutrition, de modifier les habitudes alimentaires et d'augmenter l'activité physique (Wareham, van Sluijs, & Ekelund, 2005). Bien que le manque d'effort physique ne soit pas une cause immédiate de l'obésité, il est certainement un facteur favorisant une telle condition. La forte motivation et la participation active de la personne qui tente de perdre du poids sont également très importantes et ont un effet positif sur le

changement du mode de vie et l'élimination des mauvaises habitudes alimentaires (Seo & Li, 2010; Szymocha, Bryła, & Maniecka-Bryła, 2009).

Ainsi, la prévention de l'obésité commence dès l'alimentation infantile. Il faut également bien dormir (Patel & Hu, 2008), gérer son stress (Moore & Cunningham, 2012), éviter les régimes à répétitions (Montani, Viecelli, Prévot, & Dulloo, 2006), et bien sûr avoir une activité physique régulière (Irving et al., 2008). Finalement avoir un mode de vie sain (Lichtenstein et al., 2006).

L'effort physique facilite le maintien de l'équilibre énergétique. Lors d'une activité physique modérée, le corps brûle 1,5-3 kcal / min et, pendant un exercice intensif, 7-12 kcal / min. Dans le cadre du traitement de l'obésité, il est recommandé de faire de l'exercice pendant 20 à 60 min par jour de 3-5 fois par semaine (Tatoń, 1995). Les avantages supplémentaires liés à l'activité physique accrue incluent la réduction de la graisse corporelle, l'augmentation de la masse musculaire et osseuse, l'amélioration de la forme physique, la réduction de la concentration d'insuline et l'amélioration du profil lipidique. L'activité physique facilite le maintien d'un régime alimentaire à long terme, améliore l'humeur et la santé mentale, ainsi que l'état émotionnel(I.-M. Lee, Djoussé, Sesso, Wang, & Buring, 2010; Plewa & Markiewicz, 2006).

I.8 L'obésité induit l'inflammation

L'obésité chez l'homme est associée à une inflammation de bas niveau (Clément & Langin, 2007; Ferrante, 2007).À cet égard, l'obésité considérée comme une forme d'inflammation chronique à bas bruit (Das, 2001).

La réponse inflammatoire déclenchée par l'obésité implique un certain nombre de composants bien connus dans la réponse inflammatoire classique aux pathogènes. Ces composants comprennent des augmentations systémiques des cytokines inflammatoires circulantes, des adipokines et des protéines de phase aiguë, le recrutement de leucocytes dans les tissus enflammés, l'activation des leucocytes tissulaires et la génération de réponses tissulaires réparatrices. Cependant, la nature de l'inflammation induite par l'obésité est unique par rapport à d'autres réponses inflammatoires d'infections ou maladies auto-immunes. Dans l'obésité, il se produit une activation de bas niveau du système immunitaire inné qui, au fil du temps, affecte l'homéostasie métabolique (Gökhan S Hotamisligil, 2006).

Il y a 24 adipokines différentes qui ont été rapportées en ce qui concerne la graisse corporelle et l'obésité (Fain, 2010), les concentrations de ces adipokines circulantes

augmentent avec le degré d'obésité chez les humains obèses. Sauf pour IL-1, la majorité sont sécrétées par les adipocytes eux-mêmes (Tilg & Moschen, 2006). Le sérum amyloïde-A est une adipokine sécrétée par les adipocytes, qui peut agir directement sur les macrophages pour augmenter leurs production de cytokines inflammatoires comme le TNF-α, l'IL-1 et l'IL-6(Tilg & Moschen, 2006; R.-Z. Yang et al., 2006). La plupart de ces cytokines et adipokines sont des protéines inflammatoires telles que l'IL-8, PAI-1, MCP-1, IL-6, IL-1Ra et TNFα. La résistine peut induire la production des cytokines dans les macrophages, et sa production est également régulée par les cytokines inflammatoires TNF-α, IL-1 et IL-6, créant une boucle de rétroaction positive potentielle (Silswal et al., 2005). La leptine a la capacité d'exercer un effet endocrinien pour augmenter la production de cytokines dans les monocytes sanguins (Sanchez-Margalet et al., 2003). Par conséquent, un cycle continu de diaphonie entre les adipocytes et les monocytes peut stimuler et perpétuer le statut pro-inflammatoire associé à l'obésité (Suganami, Nishida, & Ogawa, 2005).

De nombreuses troubles métaboliques sont causées par l'obésité. Cette inflammation chronique provoque un complexe de pathologies appelé « syndrome métabolique » incluant, la résistance à l'insuline qui s'est révélée être la plus importante, la dyslipidémie, le diabète de type 2 (DT2), l'hypertension artérielle (Nikonorov, Skalnaya, Tinkov, & Skalny, 2015), ainsi que les comorbidités, y compris les maladies cardiovasculaires et le cancer (Pichon et al., 2013; Schenk, Saberi, & Olefsky, 2008). Cette inflammation est caractérisée par une augmentation des concentrations sériques de protéine C-réactive (CRP) (Shoelson et al., 2006),IL-6, d'IL-8, de protéine (MCP-1) et TNFα (Kahn, Zinman, et al., 2006; C. S. Kim et al., 2006)chez les patients et différents modèles animaux d'obésité (Kahn, Zinman, et al., 2006; C. S. Kim et al., 2006).

les macrophages tissulaires résidents présentent une polarisation prédominante de type M2, libèrent principalement des cytokines anti-inflammatoires (M Zeyda et al., 2007) comme l'IL-10, l'IL-1Rα et l'enzyme arginase, impliquées dans l'inhibition de l'oxyde nitrique synthase (iNOS) (Maximilian Zeyda & Stulnig, 2007) (Gordon, 2007). Dans l'obésité, le TA blanc devient une source inflammatoire et la modification du profil de cytokine induit les macrophages résidents à un type M1 activé (CD11 c +) (Balistreri et al., 2010) (Lumeng et al., 2008). Les macrophages M1 libèrent iNOS et les cytokines pro-inflammatoires (Lumeng et al., 2008). Cependant, les sous-ensembles de macrophages dans TA ne montrent aucun sous-type M1 ou M2 strict (Bourlier et al., 2008). À côté des macrophages résidents, un afflux accru de macrophages se produit dans la TA pendant l'obésité, ce qui exacerbe l'état

inflammatoire (Subramanian & Ferrante Jr, 2009). Les cytokines inflammatoires induites lors de l'obésité semblent être responsables de l'activation des molécules d'adhésion dans les cellules endothéliales et du recrutement des monocytes et des macrophages (Sengenès, Miranville, Lolmède, Curat, & Bouloumié, 2007). En plus des macrophages, d'autres cellules immunitaires se retrouvent dans le tissu adipeux des obèses comprennent les neutrophiles, les mastocytes, les cellules T tueuses naturelles (NK) et les lymphocytes. On ne sait pas si l'infiltration de ces autres cellules immunitaires est causale ou résulte de l'environnement pro-inflammatoire observé dans l'obésité (Hummasti & Hotamisligil, 2010). Les adipocytes provenant des dépôts corporels viscéraux montrent un profil pro-inflammatoire que ceux des graisses sous-cutanées (Max Lafontan & Berlan, 2003). À mesure que la demande de stockage des graisses augmente, l'obésité entraîne une hyperplasie ainsi qu'une hypertrophie du tissu adipeux (Spalding et al., 2008). L'hypertrophie des adipocytes est induite par deux facteurs: l'augmentation du stockage des graisses dans les adipocytes différenciés et l'augmentation de l'expression des médiateurs pro-inflammatoires (Skurk, Alberti-Huber, Herder, & Hauner, 2007). Le mécanisme de protection est en partie attribuable à une signalisation et un profil inflammatoires réduits (Belkina & Denis, 2010; F. Wang et al., 2010).

I.8.1 TNF-α

TNF-α est une cytokine impliquée dans l'inflammation systémique et fait partie d'un groupe de cytokines qui stimulent la réaction en phase aiguë et il est connu comme une cytokine pro-inflammatoire. Les sources cellulaires de TNF-α les plus abondantes sont les macrophages et les monocytes (Olszewski, Groot, Dastych, & Knol, 2007),mais elles sont également secrétées par d'autres cellules, tel que les lymphocytes, les cellules lymphoïdes, les mastocytes, les cellules endothéliales, les fibroblastes et le tissu adipeux (Fain, Madan, Hiler, Cheema, & Bahouth, 2004; Wajant, Pfizenmaier, & Scheurich, 2003).

Au début des années 1990 une étude a montré que la première indication de l'augmentation de la sécrétion des cytokines dans l'obésité a été fournie par l'identification de l'expression accrue de TNF-α dans le tissu adipeux des souris obèses (Tzanavari, Giannogonas, & Karalis, 2010).Le taux de TNF-a est fortement corrélé avec l'obésité et avec le degré d'adiposité (Tzanavari et al., 2010). une augmentation de TNF-a est mesurée dans le tissu adipeux de modèles murins obèses et résistant à l'insuline (Gokhan S Hotamisligil, Shargill, & Spiegelman, 1993).

En outre, le TNF-α est également capable d'induire la prolifération cellulaire et la différenciation dans de nombreux types de cellules dans certaines circonstances (Tao et al., 2009). L'expression accrue de TNF-α dans le tissu adipeux a été considérée comme responsable du développement de l'obésité ou du diabète en raison de l'induction de l'insulinorésistance (Zinman, Hanley, Harris, Kwan, & Fantus, 1999) par la régulation négative des récepteurs de l'insuline et des transporteurs du glucose (Harvey et al., 2011) et il pourrait également contribuer à la résistance à l'insuline (Braun et al., 2011).

De plus, le TNF-a inhibe l'adipogénèse en prévenant l'induction du facteur de transcription PPARγ ainsi qu'en inhibant la diminution de médiateurs anti-adipogéniques tels que GATA2 et GATA3 (Cawthorn, Heyd, Hegyi, & Sethi, 2007) et la voie de signalisation du TGF-ß (Jin et al., 2006).

I.8.2 L'interleukine-6

L'IL-6 est une cytokine produite par de nombreux tissus de l'organisme, mais principalement le tissu adipeux contribue jusqu'à 35% des taux circulants d'IL-6 (J. Kim, Bachmann, & Chen, 2009). IL-6est une cytokine pro-inflammatoire impliquée dans l'inflammation associée à l'obésité. Elle est sécrétée par les hépatocytes, les adipocytes et les macrophages, agit au niveau de l'inflammation et régule la fonction des cellules lymphocytaires T et B. Les taux d'IL-6 sont en corrélation avec le poids, l'IMC, le rapport taille / hanche et la concentration de CRP (H. S. Park, Park, & Yu, 2005). De plus, la sécrétion d'IL-6 est corrélée à l'augmentation de l'indice de masse corporelle et au développement du diabète de type 2 (M Lafontan & Girard, 2008; Pradhan, Manson, Rifai, Buring, & Ridker, 2001).

Récemment IL-6 a été montré qu'elle est impliquée à la résistance à l'insuline systémique (T. H. Kim et al., 2013). Une autre étude a montré que l'IL-6 peut inhiber la signalisation de l'insuline dans les hépatocytes (Senn, Klover, Nowak, & Mooney, 2002).

L'IL-6 sécrétée au niveau du tissu adipeux aurait des effets paracrines sur les cellules de type précurseur des adipocytes. En effet, la stimulation à l'IL-6 de tissus adipeux *ex vivo* diminue l'expression de certains marqueurs de l'adipogénèse tels que PPARγ2 et l'adiponectine, suggérant ainsi un rôle inhibiteur de l'IL-6 sur la différenciation adipocytaire des préadipocytes (Sopasakis et al., 2004).

I.8.3 PAI-1 et MCP-1

L'inhibiteur de l'activateur du plasminogène-1 (PAI-1, plasminogen activator-1) sécrété par les hépatocytes, les adipocytes et les macrophages, est un inhibiteur de la cascade

fibrinolytique, PAI-1 module également l'activité des adipocytes au niveau du tissu adipeux. L'absence de PAI-1 stimule la différenciation des préadipocytes en adipocytes et augmente le stockage de glucose via l'augmentation de récepteur GLUT4 (Liang et al., 2006).De plus, la présence de PAI-1 module l'inflammation du tissu adipeux en augmentant le recrutement des macrophages dans le tissu (H. Bays et al., 2004).
Un taux élevé de PAI-I est positivement corrélé avec la masse du tissu adipeux et serait un facteur de prédiction du développement du diabète de type 2 et des risques cardiovasculaires (Festa, D'Agostino, Tracy, & Haffner, 2002).

La chimio-attractante des monocytes-1 (MCP-1, monocyte chemotactic protein-1) est une protéine de phase aiguë sécrétée principalement par le foie, et est une chimiokine qui recrute les monocytes au site d'inflammation et elle est exprimée et sécrétée dans le tissu adipeux. Il a été montré que 35% des hommes obèses et 60% des femmes obèses avec un IMC> 30 kg / m2 ont augmenté les niveaux de CRP (Visser, Bouter, McQuillan, Wener, & Harris, 1999).L'expression de MCP-1 est augmentée dans les modèles d'obésité et inhibe la différenciation enadipocytes en diminuant l'expression de gènes adipogéniques (Sartipy & Loskutoff, 2003). La MCP-1, en attirant les macrophages, contribue à l'inflammation du tissu adipeux associée à l'obésité (Rosen & Spiegelman, 2006).

II. L'inflammation intestinale

L'inflammation aiguë, un processus physiologique généré par le corps en réponse à une blessure, une infection ou une irritation, est essentielle à la guérison; cependant, lorsque ce processus devient chronique, il peut contribuer à une variété de maladie.
Le processus inflammatoire implique l'activation et la migration dirigée des leucocytes (neutrophiles, monocytes et éosinophiles) du système vasculaire au site de la lésion. Au cours de cette étape (a), des molécules d'adhésion activées facilitent le roulage le long de l'endothélium vasculaire; (b) les intégrines dans les leucocytes sont activées et régulées à la hausse facilitant l'adhésion des neutrophiles sur la surface de l'endothélium ; et (c) la transmigration à travers l'endothélium vers les sites de lésion est facilitée par des protéases extracellulaires, telles que les métalloprotéinases (MMP) (Coussens & Werb, 2002). La migration des leucocytes vers le site de la lésion est orchestrée par une famille de cytokines chimiotactiques, appelées chimiokines. Les neutrophiles (ou éosinophiles) sont les premiers à être recrutés sur le site de la lésion, suivis par les monocytes, qui se différencient en macrophages. Une fois activés, les macrophages sont la principale source de facteurs de

croissance et de cytokines qui affectent le microenvironnement local. Les mastocytes contribuent également aux médiateurs inflammatoires, tels que l'histamine, les cytokines et les protéases, ainsi que les médiateurs lipidiques (Coussens & Werb, 2002).

II.1 Le tube digestif et son rôle

Le tube digestif est divisé en plusieurs sections qui s'étend de la bouche à l'anus en passant, par l'œsophage, l'estomac, l'intestin grêle (duodénum, jéjunum et iléon) et le gros intestin ou côlon (caecum, côlon ascendant, côlon transverse, côlon descendant, côlon sigmoïde, rectum, anus).

Le rôle principal de tube digestif est l'absorption des nutriments simples qui se fait au niveau de l'iléon tandis que la digestion de molécules complexes et l'absorption d'eau et de minéraux se fait au niveau du colon (P.R Wheater, 2000). Ces différents rôles du tube digestif sont associés à une morphologie tissulaire particulière et à une spécialisation cellulaire propre à la fonction digestive ou immunitaire de chacune des parties du tube digestif (Guyton, Hall, Zocchi, & Aicardi, 2006). Le tube digestif sécrète différentes hormones qui ont des rôles dans le contrôle de l'appétit. La ghreline est produite et sécrétée principalement par les cellules P/D1 du fundus de l'estomac humain (Date et al., 2000). Le taux plasmatiques de la ghreline augmentent avant le repas et diminuent dans l'heure suivant l'ingestion d'aliments (Cummings et Al., 2001), elle influence la sécrétion d'insuline (Volante et al., 2002). Le Glucagonlike peptide-1 (GLP1), secrété dans iléon distal et dans le colon (Farilla et Al., 2003), l'oxyntomoduline, sécrétée dans le colon distal (Dakin et al., 2004) et le peptide YY, sécrété dans l'iléon terminal et dans le colon (Batterham & Bloom, 2003) sont des hormones gastro-intestinales relâchées en réponse à l'ingestion d'aliments et diminuent l'appétit et l'apport en nourriture.

Le système nerveux du tube digestif (système nerveux entérique) contrôle des fonctions gastro-intestinales, comme la croissance de la muqueuse et certains aspects du système immunitaire local tels la production de cytokines (Furness, 2008). La présence de réactions inflammatoires peut provoquer des dommages au système nerveux entérique. Une dérégulation de la motilité et de la fonction du colon, et une hypersensibilité seront les conséquences de cette atteinte du système nerveux entérique (Dunlop, Jenkins, & Spiller, 2003). Ces changements induits par l'inflammation persistent au-delà du rétablissement tissulaire et jouent un rôle dans la genèse des symptômes associés aux maladies inflammatoire de l'intestin (MII) (Beyak & Vanner, 2005; Geboes & Collins, 1998).

II.2 L'épithélium intestinal et son rôle

La paroi intestinale est composée de plusieurs couches: la couche la plus externe est la muqueuse et se compose de cellules épithéliales, La sous-muqueuse supporte et attache la muqueuse aux couches musculaires sous-jacentes. La membrane séreuse recouvre la couche musculaire externe (figure 7 A, B).

L'épithélium de l'intestin est composé d'une seule couche de cellules qui affecte le repliement extensif, formant ainsi plusieurs unités crypto-villositaires (Clevers, 2013) et ce repose sur la lamina propria. Les villosités sont des invaginations de type doigt qui se projettent dans la lumière intestinale pour maximiser la surface absorbante de l'intestin grêle (Peterson & Artis, 2014), tandis que les cryptes sont des invaginations épithéliales trouvées à la base de ces villosités (Clevers, 2013) (figure 7 A). Au bas des cryptes, les cellules souches intestinales se divisent continuellement, conduisant à des progéniteurs qui se différencient en cellules épithéliales spécialisées (CE) lorsqu'elles migrent vers le haut de l'unité crypto-villositaire (Bloemendaal, Buchs, George, & Guy, 2016; Peterson & Artis, 2014).Ces CE intestinaux comprennent les entérocytes, les plus nombreux, principalement impliqués dans l'absorption des nutriments, des électrolytes et de l'eau (Bloemendaal et al., 2016; Peterson & Artis, 2014) des cellules caliciformes, qui sécrètent des glycoprotéines de mucine et des peptides dans la lumière intestinale (Bloemendaal et al., 2016; Peterson & Artis, 2014)les cellules de Paneth, qui restent au fond des cryptes et sont impliquées dans la sécrétion des peptides antimicrobiens (Bloemendaal et al., 2016; Peterson & Artis, 2014) et dans l'entretien des cellules souches adjacentes (T. Sato et al., 2011)et les cellules entéro-endocrines qui sécrètent des hormones régulant les fonctions digestives (Peterson & Artis, 2014).L'intestin possède aussi des îlots lymphoïdes, les plaques de Peyer, qui abritent plusieurs types de cellules immunitaires à la barrière cellulaire comme les lymphocytes T et B et les cellules dendritiques (Jang et al., 2004). La couche épithéliale du colon consiste en une couche simple de cellules épithéliales formant des invaginations en forme de doigts entourées par la lamina propria appelés cryptes de Lieberkühn (figure 7 B)(Potten, Booth, & Hargreaves, 2003). Il n'y a pas de cellules de Paneth dans le côlon (van der Flier et Clevers, 2009). Les colonocytes, contrairement aux entérocytes, ne possèdent pas d'enzymes digestives. Leur fonction est plutôt d'absorber l'eau et les sels. Les cellules à mucus sont présentes en grande quantité dans le côlon et sont responsables, de la sécrétion de mucus. Pour leur part, les cellules entéroendocrines du côlon vont sécréter des hormones, principalement la sérotonine et le peptide YY (PYY) (Rindi, Leiter, Kopin, Bordi, & Solcia, 2004).

L'adhésion et la communication entre les CE intestinales adjacentes sont assurées par des protéines à jonction serrée (comme l'occludine, les claudines et les molécules d'adhésion jonctionnelles) et des protéines complexes jonctionnelles (telles que zonulaoccludens (ZO)). En conséquence, ces protéines jouent un rôle essentiel dans le maintien de l'intégrité et de la perméabilité de l'épithélium intestinal (Matter, Aijaz, Tsapara, & Balda, 2005; Peterson & Artis, 2014). La couche de mucus luminal est la première barrière physique et biochimique qui empêche le contact des microbes avec l'épithélium intestinal (Bloemendaal et al., 2016; K. Zhang, Hornef, & Dupont, 2015). Les lymphocytes B et T, les cellules M (microfoldcells)et les macrophages résidant à proximité de la surface de la muqueuse coordonnent, avec la couche de mucus et la réponse immunitaire intestinale (Pott & Hornef, 2012). Toutes ces cellules spécialisées permettent de créer à la fois, une barrière physique, une barrière chimique et une barrière cellulaire afin de protéger l'intestin contre une invasion microbienne.

Le développement d'une réponse immunitaire appropriée - qui se traduit par une tolérance contre les microbes bénéfiques ou l'élimination des microbes pathogènes - dépend aussi de la capacité des CE intestinales à exprimer une variété de récepteurs de reconnaissance de motifs moléculaires (PRR, Pattern recognition receptor) tels que les récepteurs membranaires(Peterson & Artis, 2014). Ces PRR reconnaissent les composants associés aux microbes (par exemple TLR4 reconnaissent les lipopolysaccharides bactériens (LPS) (Cani et al., 2007; Tremaroli & Bäckhed, 2012) activant ainsi les voies inflammatoires qui alertent l'hôte de l'infection (Thomas T MacDonald & Monteleone, 2005). Cependant, on ne comprend pas complètement comment les CE intestinales discriminent les composants microbiens bénéfiques et pathogènes afin d'orchestrer une réponse appropriée, c.-à-d. L'activation de réponses inflammatoires physiologiques qui tolère les microbes bénéfiques tout en déclenchant une réponses inflammatoires vis-à-vis des microbes pathogènes (aboutissant à l'activation du NF-κB) conduisant à leurs élimination(Peterson & Artis, 2014).

Les cellules épithéliales intestinales régulent la réponse immunitaire en sécrétant plusieurs types de chimiokines servant au recrutement des cellules immunitaires comme les neutrophiles (CXCL1, CXCL5, CXCL8), les monocytes (CCL2, CXCL9, CX3CL1), les éosinophiles (CCL5, CCL11, CCL28), les cellules dendritiques (CCL20) et les lymphocytes (CCL5, CCL22, CCL25). Aussi, les cellules épithéliales intestinales peuvent sécréter plusieurs cytokines incluant l'IL-1, -6, -10,-15, -18 et le TGF-α (Stadnyk, 2002).

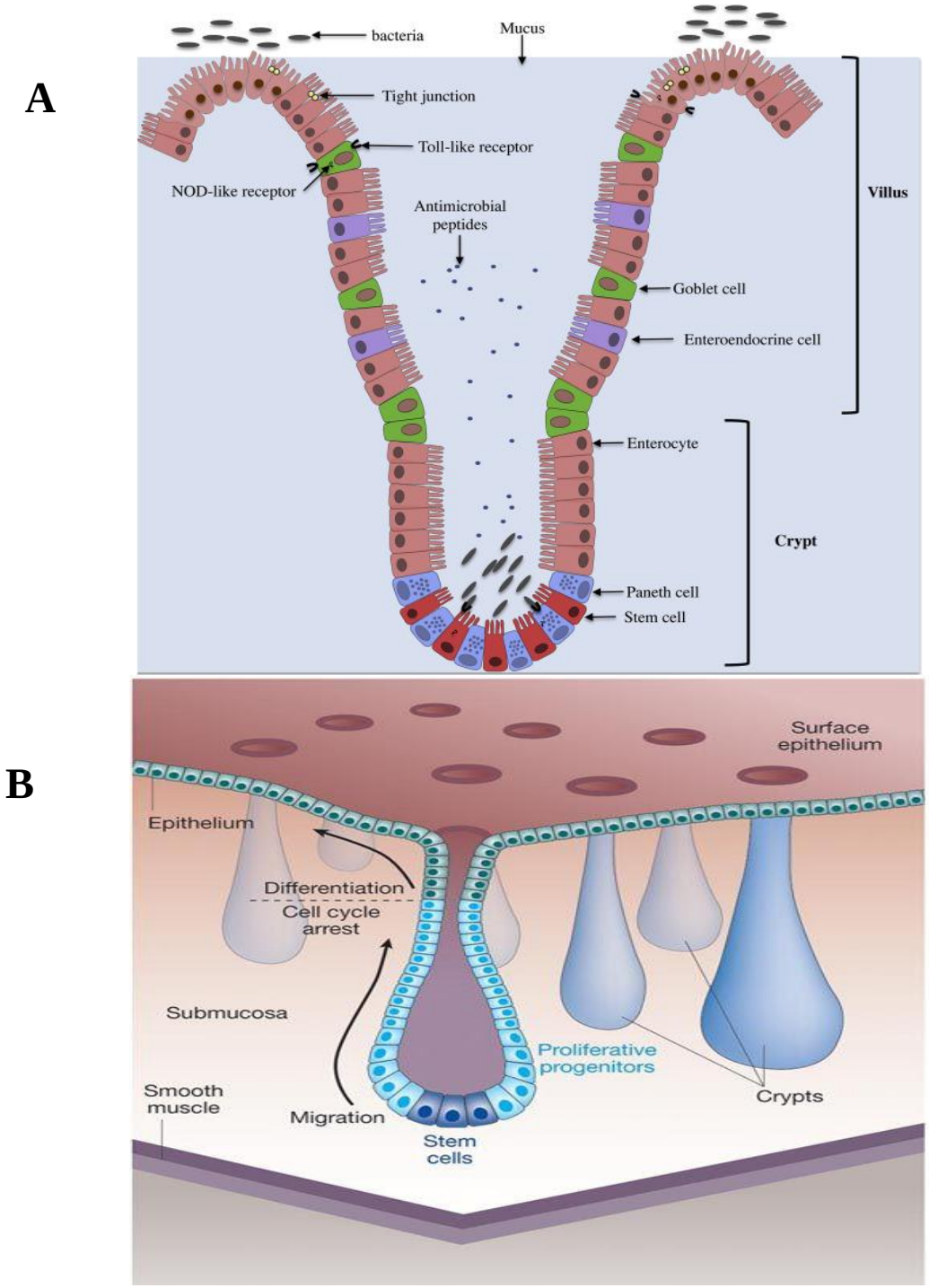


Figure 7 : Anatomie tissulaire de l'épithélium de l'intestin grêle (A) (Araújo, Tomas, Brenner, & Sansonetti, 2017) **et de l'épithélium colique (B)** (Reya & Clevers, 2005)

Le microbiote intestinal est une communauté microbienne complexe qui habite le tractus gastro-intestinal et qui comprend 100 trillions de bactéries et d'archées réparties sur plus de 1000 espèces (Tremaroli & Bäckhed, 2012). La densité microbienne dans le colon est estimée à 10^9-10^{12}cellules par millilitre (Artis, 2008). La majorité de ces bactéries sont non pathogènes et co-habitent avec les CE intestinales d'une manière symbiotique commensale (Jandhyala et al., 2015). En effet, il a été démontré que le microbiote intestinal a un grand impact positif sur la physiologie intestinale de l'hôte en stimulant la réponse immunitaire innée (Belkaid & Hand, 2014), induire la prolifération et le renouvellement des CE intestinaux (Tomas et al., 2015), prévenir la prolifération de micro-organismes pathogènes (Kamada, Chen, Inohara, & Núñez, 2013), la métabolisation d'hydrates de carbone non digestibles conduisant à la production d'acides gras à chaîne courte (Canfora, Jocken, & Blaak, 2015) et synthétiser des vitamines (Arumugam et al., 2011). Le microbiote intestinal humain est dominé par deux phylums bactériens: Firmicutes (60-80%) et Bacteroidetes (20-40%) (Ley et al., 2005). De petites proportions (≤ 1%) d'autres phylums bactériens sont également présents, y compris Proteobacteria et un phylum Archaea (Euryarchaeota) (Lynch & Pedersen, 2016; Sommer & Bäckhed, 2016). Bien qu'il y ait une similarité considérable entre le microbiote intestinal humain et le microbiote intestinal des rongeurs au niveau de l'embranchement, à des niveaux taxonomiques inférieurs, il existe des différences significatives, par ex. de nombreux genres bactériens et espèces trouvées chez la souris ne sont pas observés chez l'homme (Ley et al., 2005).

Toutefois, une réponse inflammatoire inappropriée et persistante envers le microbiome pourrait avoir un rôle dans la pathogénèse des maladies inflammatoires de l'intestin (MII) chez certains individus génétiquement susceptibles. La colonisation bactérienne du tractus gastro-intestinal est essentielle dans le développement de l'inflammation intestinale chez le modèle animal. Ceci a mené à la notion que le microbiome jouerait un rôle essentiel dans le développement des MII (Sartor, 2006).

II.2.1 L'épithélium intestinal et régime HFD

La consommation de HFD, en particulier lorsqu'il est fortement enrichi en acides gras saturés, est l'un des principaux facteurs contribuant au développement de l'obésité (Maffeis, 2000; Moreno et al., 2010). Des études chez l'homme et chez l'animal ont montré que le HFD et l'obésité sont associés à des modifications du microbiote intestinal (dysbiose associée à l'obésité) (Lynch & Pedersen, 2016; Sommer & Bäckhed, 2016)et que cette communauté a un

impact majeur sur les fonctions immunologiques et métaboliques de l'hôte (Cani et al., 2008; Martinez-Medina et al., 2014; Morales et al., 2016), en particulier la résistance à l'insuline (Bäckhed, Manchester, Semenkovich, & Gordon, 2007). HFD ont été signalés pour réduire les niveaux de bactéries gram-positives et gram-négatives et pour augmenter les concentrations de LPS dans les épithéliums du côlon. Ce dernier événement s'est révélé être associé à des altérations de l'intégrité épithéliale du côlon et de la fonction de barrière, par ex. une augmentation de la perméabilité, une diminution de l'épaisseur de la couche de mucus et une augmentation de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires, suivie d'un développement d'inflammation systémique, d'obésité, de résistance à l'insuline et de diabète de type 2 (Cani et al., 2007; Martinez-Medina et al., 2014; Morales et al., 2016).

Cani et Al.,ont observé que des souris ayant reçu un HFD (72% de kcal provenant de la graisse) pendant 4 semaines, ont développé une obésité, une résistance à l'insuline et une inflammation du tissu adipeux. Ces changements étaient associés à une réduction de l'abondance colique de Lactobacillus, Bifidobacterium et Bacteroides, une réduction de l'expression du gène de la ZO-1 et de l'occludine intestinales et une augmentation des taux plasmatiques de LPS (endotoxémie métabolique), comparativement aux souris nourries avec un régime standard (Cani et al., 2008).

II.4 barrière et perméabilité intestinale

La « barrière intestinale » est une entité fonctionnelle complexe, tant en ce qui concerne les cellules qui la composent que les éléments mécaniques et chimiques qui y sont associés (Odenwald & Turner, 2013) (figure 8). La fonction première de cette barrière est de limiter l'accès du contenu de la lumière intestinale, qui inclut en particulier les composants bactériens du microbiote, au milieu intérieur et à la circulation. Cette fonction de barrière physique est assurée par une monocouche de cellules épithéliales, étroitement reliées entre elles par des jonctions intercellulaires (jonctions serrées, adhérentes et desmosomes) (Rescigno et al., 2001), Les jonctions serrées sont composées de différentes protéines comme les occludines (Furuse et al., 1993) et les claudines (Tsukita, Furuse, & Itoh, 2001), ainsi que par le mucus qui recouvre la surface apicale des cellules. Un défaut de ces jonctions serrées augmente la perméabilité de l'épithélium au microbiome ce qui augmente la susceptibilité aux colites (Vetrano et al., 2008). Le terme de barrière intestinale est également utilisé dans un sens plus large incluant un rôle protecteur contre l'invasion des pathogènes environnementaux, tout en permettant une tolérance vis-à-vis de la flore commensale et des aliments. Cette fonction met

en jeu des molécules sécrétées par les cellules épithéliales, molécules antimicrobiennes qui sont synthétisées par les cellules de Paneth; elle fait également intervenir des cellules de l'immunité innée et adaptative (cellules dendritiques, macrophages, lymphocytes), présentes dans la lamina propria et des lymphocytes intra-épithéliaux et des follicules lymphoïdes associés à la muqueuse (plaques de Peyer) y participent également(Garrett, Gordon, & Glimcher, 2010).

La perméabilité est la propriété de l'intestin qui permet les échanges entre sa lumière et le milieu intérieur, elle s'opposerait donc à la barrière. La perméabilité paracellulaire (qui correspond au passage entre les cellules) est strictement régulée en conditions physiologiques. Elle diminue de l'intestin grêle au côlon. Le contrôle de la perméabilité paracellulaire passive est indispensable pour que les fonctions de transport actif transcellulaire de l'épithélium intestinal s'exercent correctement. Ce sont les jonctions serrées qui contrôlent le flux paracellulaire de l'eau, des ions et celui des molécules en fonction de leur taille (de 6 à 60 Å, du sommet des villosités à la base des cryptes, dans l'intestin grêle) (J. R. Turner, Buschmann, Romero-Calvo, Sailer, & Shen, 2014). Des voies de passage possible pour des molécules de plus grandes tailles sont générées par l'endocytose de l'occludine et par la contraction du cytosquelette d'actine qui régulent les jonctions serrées ou, à l'extrême, par la mort de cellules épithéliales (J. R. Turner et al., 2014).

Les entérocytes de la barrière épithéliale font la distinction entre les micro-organismes pathogènes, de ceux qui sont bénéfique, comme les bactéries commensales. Ceci est possible grâce à l'expression de récepteurs membranaires, comme les récepteur de type péage (TLR-4, toll-likereceptor)(J. Lee et al., 2006).Une augmentation de la perméabilité intestinale, permettant le passage à travers l'épithélium de macromolécules (antigènes alimentaires, fragments bactériens), est impliquée dans plusieurs pathologies intestinales (ulcères gastro-duodénaux, diarrhées infectieuses, maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, maladie cœliaque, cancers digestifs) et potentiellement extra-intestinales (allergies, infections respiratoires, arthrite). On notera qu'il reste difficile d'évaluer la contribution du passage transcellulaire (versus paracellulaire) dans l'augmentation de la perméabilité intestinale vis-à-vis des macromolécules biologiquement actives(Menard, Cerf-Bensussan, & Heyman, 2010).

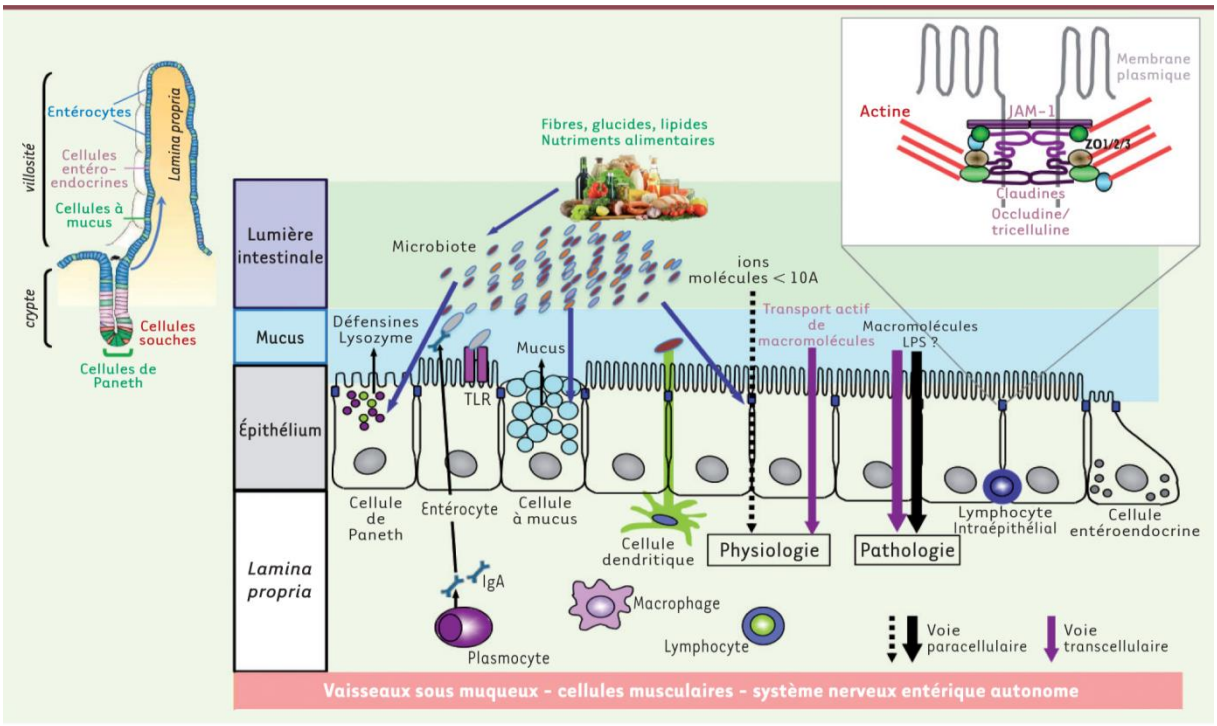


Figure 8 :Effecteurs physiques et chimiques de la barrière intestinale (Genser et al., 2016)

JAM-1 : junctional adhesion molecule 1 ; LPS : lipopolysacharides ; TLR : toll like receptord'après (Bischoff et al., 2014; Garrett et al., 2010; J. R. Turner et al., 2014).

II.4.1 Perméabilité intestinale et obésité

Le concept d'une hyperperméabilité intestinale dans l'obésité repose sur une série de travaux réalisés chez les rongeurs génétiquement obèses ou rendus obèses par un régime hyperlipidique (Bischoff et al., 2014; Moreira, Texeira, Ferreira, Peluzio, & Alfenas, 2012). Dans ces modèles animaux, une augmentation du passage des ions et des traceurs de grande taille (4 kDa) et une altération des protéines des jonctions serrées ont été observées (Cani et al., 2008). Si les données sont concordantes chez les rongeurs soumis à un régime hyperlipidique, plusieurs études montrent cependant que tous les paramètres de la perméabilité ne sont pas modifiés chez les rongeurs génétiquement obèses (A. M. F. Johnson et al., 2015; Suzuki & Hara, 2010).

II.4.1.1 Les régulateurs potentiels de la perméabilité intestinale qui peuvent être affectés au cours de l'obésité

Les liens établis entre perméabilité intestinale et obésité chez l'homme et dans les modèles murins sont présentés dans la figure 9 (Genser et al., 2016).

1. Perméabilité intestinale et microbiote

Les écosystèmes bactériens varient également en fonction de leur positionnement, dans la lumière ou dans les couches de mucus (Desseyn, Gouyer, & Gottrand, 2015). Le microbiote contribue à la maturation du système immunitaire intestinal et à la défense de l'hôte contre les agents pathogènes (Cerf-Bensussan & Gaboriau-Routhiau, 2010). Il permet également le renforcement de la barrière en induisant la production de mucus, la sécrétion d'immunoglobulines A sécrétoires (IgAs) et la synthèse des protéines de jonction serrée par les entérocytes (Bischoff et al., 2014; Cerf-Bensussan & Gaboriau-Routhiau, 2010). Le microbiote a fait l'objet de nombreux travaux dans le contexte de l'obésité et des maladies cardiométaboliques (Burcelin, Chabo, Blasco-Baque, Sérino, & Amar, 2013).

Une conséquence majeure de la modification de la composition microbienne dans l'obésité est l'augmentation de la perméabilité intestinale, qui augmente les fuites de bactéries ou de composants bactériens tels que les LPS à travers la barrière intestinale (Amar et al., 2008). Les composants bactériens déclenchent une activation du système immunitaire inné, entraînant une inflammation chronique et une maladie métabolique. Quatre semaines de perfusion continue de LPS engendrent de nombreuses anomalies métaboliques qui surviennent durant la consommation d'HFD, telles qu'une augmentation du glucose et de l'insuline à jeun, des tissus adipeux et du poids corporel et une inflammation des tissus adipeux (Cani et al., 2007).

Ainsi la prise de poids, induite par un régime gras, est moindre chez des souris axéniques (nées et élevées en milieu stérile donc exemptes de microbiote) par rapport à des souris conventionnelles (Ding et al., 2010) et la transplantation d'un microbiote fécal chez ces souris induit une augmentation de la masse grasse plus importante lorsque la flore provient d'une souris obèse que lorsqu'elle provient d'une souris mince (Turnbaugh et al., 2006). L'ensemble de ces données suggère donc que, chez le rongeur, la composition du microbiote, qui dépend du profil alimentaire de l'animal, affecterait la composition corporelle et contribuerait à la prise de poids (Genser et al., 2016).

Chez les souris rendues obèses par un régime hyperlipidique, la dysbiose observée au cours de l'obésité est associée à une altération de la perméabilité intestinale (Cani et al., 2008)(Moreira et al., 2012). La dysbiose est définie comme un déséquilibre du microbiote intestinale (Turnbaugh et al., 2006). L'administration d'antibiotiques atténue les effets du régime hyperlipidique sur les paramètres de la perméabilité intestinale (Cani et al., 2008) et plusieurs travaux suggèrent qu'il est possible de modifier ces paramètres par traitement avec des

bactéries commensales ou des pré- et probiotiques, suggérant que la composition du microbiote peut moduler l'efficacité de la barrière intestinale (Bischoff et al., 2014; Moreira et al., 2012).

Chez les souris et les humains, l'analyse métagénomique a montré que la plupart des bactéries dans l'intestin distal et les fèces appartiennent à deux principaux phylums bactériens, Bacteroidetes et Firmicutes (Gill et al., 2006). Les souris maigres conservent un équilibre relatif entre ces deux phylums bactériens, mais, dans les modèles de souris obèses, un ratio accru de Firmicutes à Bacteroidetes est décrit le plus fréquemment (Turnbaugh et al., 2006).
Les données obtenues chez l'homme ont montré une dysbiose chez les sujets obèses par rapport à des sujets minces, qui est différente de celle rapportée chez les rongeurs (Ley, Turnbaugh, Klein, & Gordon, 2006; Turnbaugh et al., 2009), avec un impact rapide du régime hyperlipidique sur la composition du microbiote (Wu et al., 2011). La diversité bactérienne peut être améliorée, au moins partiellement, par un régime riche en fibres et en protéines (Cotillard et al., 2013).

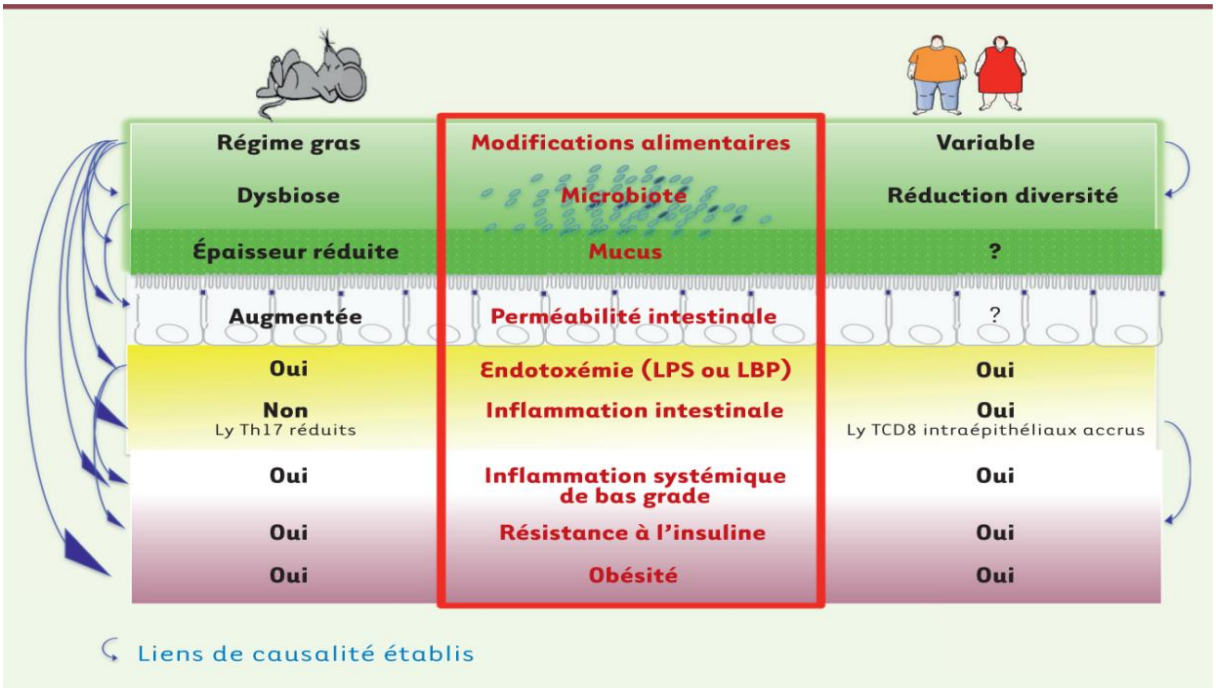


Figure 9 :Rôle de la barrière intestinale dans les maladies métaboliques chez les rongeurs et chez l'homme (Genser et al., 2016)**.**

LBP : LPS binding protein ; Ly : lymphocytes.

2. Perméabilité intestinale et modifications immuno-inflammatoires systémiques et tissulaires

1) Perméabilité intestinale et inflammation systémique

Parmi les facteurs susceptibles de déclencher et d'entretenir l'inflammation de bas grade que l'on rencontre dans l'obésité, l'augmentation de la perméabilité intestinale est un paramètre à prendre en compte car elle permettrait le passage au travers de la barrière de produits bactériens comme les LPS présents dans la lumière (Amar et al., 2011; Cani et al., 2007) (figure 10). Les LPS (endotoxines) entrent dans la composition de la paroi des bactéries à Gram négatif. Leur reconnaissance par les récepteurs transmembranaires de la famille des TLR (toll-likereceptors), principalement le TLR4, déclenche des cascades de signalisation à l'origine de la réponse inflammatoire(Genser et al., 2016). Chez la souris, une perfusion de LPS pendant 4 semaines, permettant de doubler son niveau sérique, mime les effets métaboliques qui sont induits par un régime riche en graisse(Cani et al., 2007). L'élévation des taux sériques de LPS est considérée comme un signe de perméabilité intestinale détériorée, bien que les modalités du passage de LPS par les voies paracellulaires et/ou transcellulaires soient peu documentées et restent débattues (Genser et al., 2016).

Chez l'homme, Des taux plus élevés de LBP (LPS-bindingprotein) plasmatique, une protéine qui interagit avec le complexe récepteur aux lipopolysaccharides (Bischoff et al., 2014) ont été rapportés chez des sujets en surpoids et obèses (Gonzalez-Quintela et Al., 2013; L. Sun et Al., 2010). Ils pourraient être liés à l'inflammation systémique de bas grade que l'on observe chez ces sujets. Chez des volontaires sains minces, une association a été établie entre la consommation d'un repas riche en graisses et les concentrations sériques de LPS (Erridge, Attina, Spickett, & Webb, 2007). Une étude récente montre que cette endotoxémie postprandiale est plus élevée chez les sujets obèses que chez les sujets minces (Vors et al., 2015).

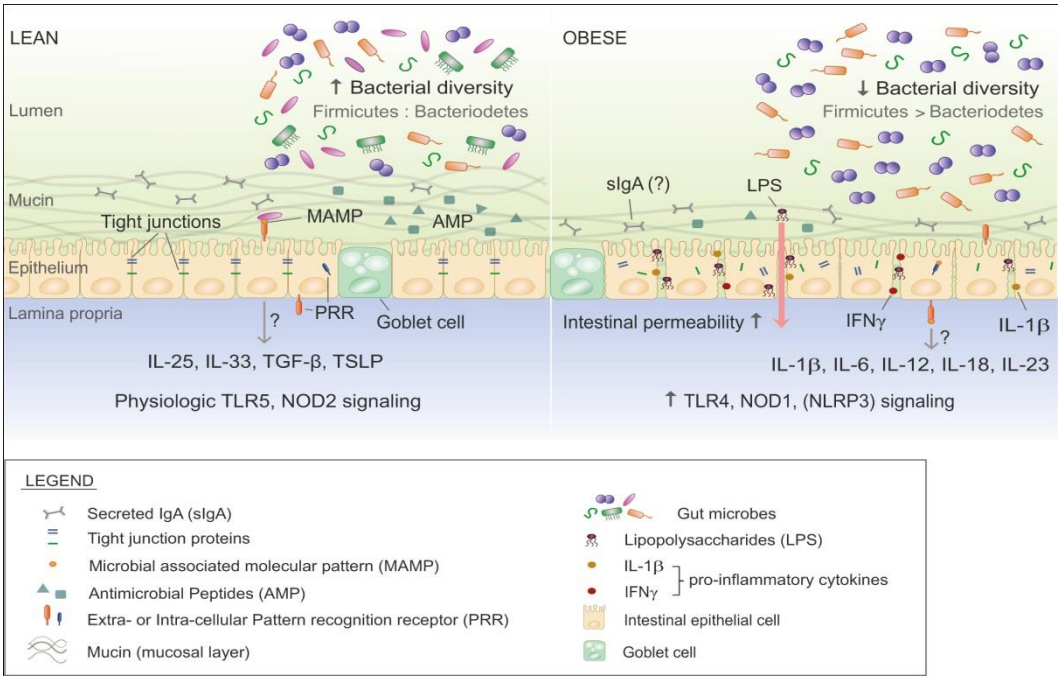


Figure 10 : Changements au microbiote intestinal et à la fonction de barrière intestinale pendant l'obésité(Winer, Luck, Tsai, & Winer, 2016).

2) Perméabilité intestinale et inflammation intestinale

L'inflammation intestinale est caractérisée par une infiltration de la muqueuse par des cellules immunitaires (lymphocytes intra-épithéliaux, macrophages, etc.) et par la production de cytokines, pro- ou anti-inflammatoires, par de nombreux types cellulaires y compris les entérocytes (Genser et al., 2016). La fonction barrière est également dépendante du système immunitaire intestinal pendant l'alimentation HFD et la maladie inflammatoire, comme montré dans la figure 10 décrit les changements microbiens et les obstacles qui se produisent dans l'obésité (Winer et al., 2016). Les cellules immunitaires sécrétant l'interféron γ (IFNγ) sont au moins partiellement responsables de la perméabilité de la barrière induite par HFD car les souris déficientes en IFNγ nourries avec HFD présentent une perméabilité barrière réduite, et IFNγ réduit directement l'expression de ZO-1 dans les lignées cellulaires épithéliales intestinales (Luck et al., 2015). L'IL-1β peut également augmenter la perméabilité de la jonction épithéliale intestinale (Al-Sadi & Ma, 2007). D'autres cellules immunitaires peuvent exercer des effets protecteurs sur la fonction de barrière intestinale, comme les cellules lymphoïdes innées produisant de l'IL-22 et les Tregs, qui atténuent l'immunité médiée par IFNγ et favorisent la production de mucine et l'immunoglobuline A (IgA) antimicrobienne (X. Wang et al., 2014). Les éosinophiles peuvent exercer un effet protecteur sur la barrière par un mécanisme inconnu (A. M. F. Johnson et al., 2015).

Dans les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, l'augmentation de la perméabilité intestinale conduit à une réponse exacerbée de l'immunité locale et de la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires (TNF-α, IFN-γ, etc.) qui altèrent les jonctions serrées, augmentant ainsi la translocation de macromolécules à l'origine d'un cercle vicieux (J. R. Turner et al., 2014). Dans les modèles de maladies métaboliques, comme chez la souris rendue obèse par un régime hyperlipidique, l'augmentation de la perméabilité intestinale ne semble pas s'accompagner immédiatement d'une inflammation intestinale (A. M. F. Johnson et al., 2015).

Ils a été récemment démontré que l'obésité chez l'homme était en revanche associée à une inflammation de l'intestin grêle caractérisée, entre autres, par une augmentation du nombre de lymphocytes T intra-épithéliaux (CD8 αβ) qui participent à une altération de la fonction épithéliale (Monteiro-Sepulveda et al., 2015).
D'un autre côté, chez les rats « Sprague-Dawley » à tendance obésité, De La Serre et al. ont trouvé que l'ingestion de HFD (45% de kcal provenant des graisses) pendant 8 ou 12 semaines augmentait l'abondance colique des Enterobacteriales et active le TLR4 au niveau de l'intestin grêle, qui induit les effets pro-inflammatoires du LPS (de La Serre et al., 2010). Ces changements étaient associés à une augmentation de la perméabilité intestinale - probablement due à une diminution des niveaux d'expression de claudine-1 et -3, occludine et molécule d'adhésion jonctionnelle-1 dans les CE iléales (de La Serre et al., 2010). Des résultats similaires ont été obtenus par Shen et al. (Shen et al., 2014) chez des souris consommant un régimeobésogène pendant 20 semaines. Ces auteurs ont observé que ces souris avaient une augmentation de l'infiltration macrophagique et de l'expression des TLR4, une perméabilité accrue due à une diminution de l'expression et une altération de la localisation des protéines de jonction, et une inflammation systémique due à l'infiltration macrophagique et à l'expression des cytokines pro-inflammatoires comparativement aux souris consommant un régime standard (Shen et al., 2014). cependant, la prolifération des protéobactéries a été associée à une perméabilité intestinale accrue (Köhler et al., 2007), une inflammation, une translocation bactérienne (Minicis et al., 2014) et, par conséquent, un risque élevé de développer des maladies inflammatoires intestinales tel que la colite ulcéreuse (Frank et al., 2007) et maladie de Crohn (Craven et al., 2012), et maladie du foie (Minicis et Al., 2014).

En plus du système immunitaire inné, HFD modifie la composition des cellules immunitaires adaptatives dans la lamina propria du petit intestin (iléon et jéjunum) et du gros

intestin (côlon entier) (figure 11)(Winer et Al., 2016). Après 3 semaines d'alimentation HFD chez la souris, le pourcentage de Tregs dans le côlon, mais pas dans l'intestin grêle, a été réduit (Luck et al., 2015). Bien que les changements dans les proportions de lymphocytes T CD4 + ou CD8 + pro-inflammatoires ne soient pas encore significatifs après 3 semaines, 12 semaines après l'administration de HFD, la proportion de cellules Th1 productrices d'IFNγ et de lymphocytes T CD8 + augmente dans l'intestin grêle et le colon. Une diminution correspondante des Tregs dans l'intestin grêle et le côlon était également présente après 12 semaines d'alimentation en HFD (Luck et al., 2015).

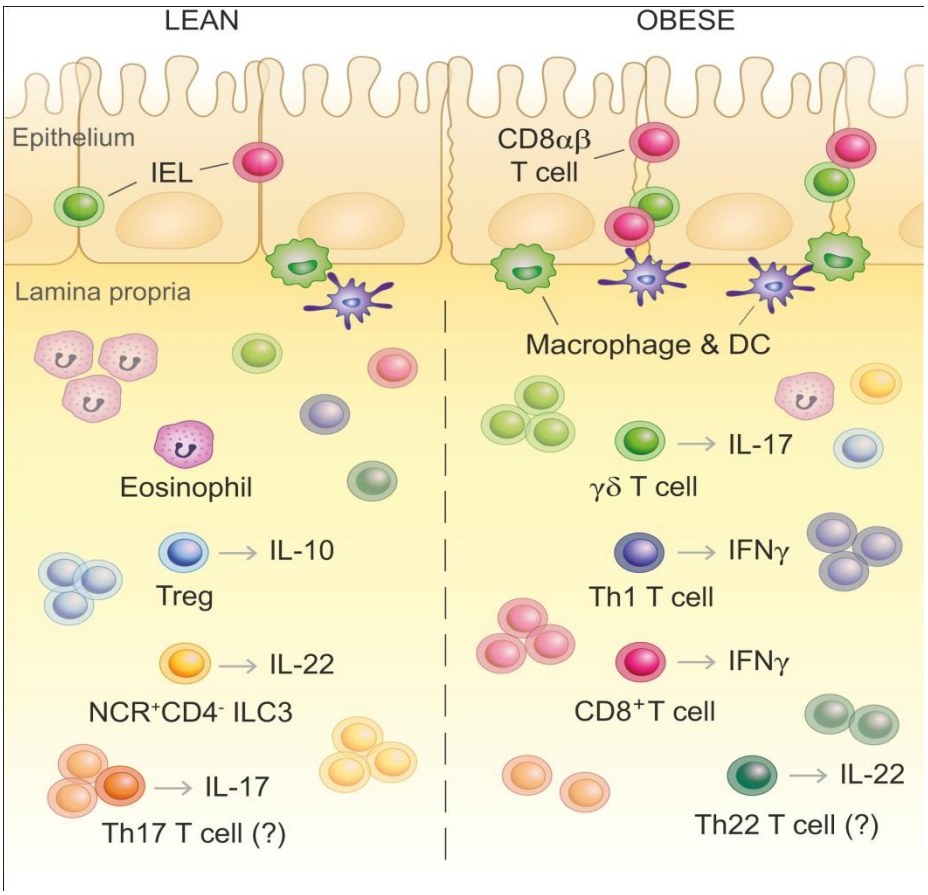


Figure 11 : Les altérations des populations de cellules immunitaires innées et adaptatives contribuent à l'inflammation chronique de bas grade au cours d'une alimentation HFD (Winer et al., 2016)

II.5 Les maladies inflammatoires de l'intestin (MII)

Le terme « maladies inflammatoires de l'intestin » (MII) regroupe deux pathologies inflammatoire intestinales : la colite ulcéreuse (CU) (rectocolite hémorragique) et la maladie de Crohn (MC). Les MII sont des maladies gastro-intestinales chroniques d'étiologie incertaine, avec atteinte intestinale primaire (Baumgart & Sandborn, 2012; Lourenço, Hussein, Bologna, Sipahi, & Nico, 2010) associées à une inflammation incontrôlée du tractus gastro-intestinal (Hanauer, 2006). Bien que la pathogenèse sous-jacente exacte de MII n'ait pas été clairement élucidée, il est postulé que la dérégulation de l'immunité joue un rôle déclencheur (Geremia, Biancheri, Allan, Corazza, & Di Sabatino, 2014; Harikishan, Reddy, Prasad, & Anitha, 2012; Trikudanathan, Venkatesh, & Navaneethan, 2012).

Les patients atteints de ces maladies souffrent de façon fréquente et chronique de diarrhée, de douleurs abdominales, de saignements rectaux et de malnutrition (Cho & Brant, 2011; Cho, 2008),allant de la perte de poids à l'ulcération, à la perforation et à l'obstruction de tractus gastro-intestinal (Hendrickson, Gokhale, & Cho, 2002; Shanahan, 2002).

En général, on suppose que la MII est une maladie multifactorielle dans laquelle le système immunitaire, la génétique et les facteurs environnementaux jouent tous un rôle (Frolkis et al., 2013; K Ko & K Auyeung, 2014; Ponder & Long, 2013). Outre les symptômes attendus de l'atteinte gastro-intestinale, les patients atteints de MII peuvent présenter une vaste gamme de signes et de symptômes non intestinaux connus sous le nom de manifestations extra-intestinales (MIE), avec des taux de prévalence allant de 6% à 47% (Patil & Cross, 2013; Williams, Walker, & Orchard, 2008). Environ un tiers des patients atteints de MII développent des MIE au cours de leur maladie (Armond, Carlos, Pazzini, Pereira, & Marques, 2011; Zbar, Ben-Horin, Beer-Gabel, & Eliakim, 2012). Les articulations, la peau, les yeux et les voies biliaires sont parmi les organes les plus communs impliqués dans les MIE (B. L. Huang, Chandra, & Shih, 2012; J. S. Levine & Burakoff, 2011).

Il n'existe actuellement aucun remède connu, mais les symptômes peuvent être contrôlés par des anti-inflammatoires ou des immunosuppresseurs pour réduire l'inflammation, des changements alimentaires pour essayer d'éliminer les déclencheurs environnementaux (de Lange & Barrett, 2015).

La MII a été un problème de santé mondial avec une incidence croissante soutenue (Xavier & Podolsky, 2007).

La prévalence des MII est actuellement la plus élevée en Europe (UC, 505 pour 100 000 personnes, CD, 322 pour 100 000 personnes) et en Amérique du Nord (UC, 249 pour 100 000 personnes, CD, 319 pour 100 000 personnes) (Molodecky et al., 2012). Environ 1,5 million de personnes en Amérique du Nord souffrent d'une maladie inflammatoire de l'intestin (T. A. Malik, 2015). Il est plus fréquent chez les Juifs, qui sont cinq à huit fois plus susceptibles de développer une MII par rapport aux populations non juives (Sands & Stacey Grabert PharmD, 2009). Plus généralement, la prévalence mondiale augmente, avec une augmentation rapide des taux d'incidence, alors que de plus en plus de pays adoptent un style de vie «occidentalisé» (Loftus, 2004). Les taux d'incidence augmentent également chez les personnes plus jeunes, ce qui exerce une pression accrue sur les ressources en soins de santé (particulièrement parce que les MII précoce ont été associées à un risque plus élevé de développer un cancer colorectal) (Itzkowitz & Harpaz, 2004; M'koma, 2013). Dans l'ensemble, les MII représentent un fardeau important pour la santé mondiale qui est de plus en plus préoccupant (de Lange & Barrett, 2015).

II.5.1 La maladie de Crohn et la colite ulcéreuse

CU et MC sont deux formes d'inflammation intestinale avec des causes et des mécanismes pathogéniques différents mais dans les deux cas il s'agit d'une réponse immunitaire inappropriée chez des individus ayant une prédisposition génétique, résultant d'une interaction complexe entre facteurs environnementaux, facteurs microbiens et système immunitaire intestinal (Danese & Fiocchi, 2006).

Bien que MC et UC partagent un certain nombre de caractéristiques cliniques, il existe des différences importantes dans les profils d'incidence, la localisation des maladies (figure 12), l'histopathologie et les caractéristiques endoscopiques (Tableau1) qui suggèrent des différences dans les voies sous-jacentes de chaque maladie (Baumgart & Sandborn, 2007; Bernstein et al., 2010).MC et UC sont des affections immunitaires à vie, classées par inflammation chronique et atteinte progressive du tractus gastro-intestinal (Lankarani, Sivandzadeh, & Hassanpour, 2013).

La MC peut causer une inflammation, l'emplacement le plus commun est la région iléo-caecale, suivie par l'iléon terminal seul, l'intestin grêle diffus (Hendrickson et al., 2002). Sur des coupes histologiques, des agrégations de macrophages formant des granulomes sont fréquemment observées (Xavier & Podolsky, 2007). et comprennent aussi de petites

ulcérations superficielles sur une plaque de Peyer (ulcère aphtoïde) et une inflammation chronique focale s'étendant à la sous-muqueuse (Hendrickson et al., 2002).

La colite ulcéreuse est une forme chronique de la maladie intestinale inflammatoire d'étiologie inconnue qui affecte environ 700 000 individus par an aux États-Unis.La colite ulcéreuse affecte plutôt une région localisée du tube digestif soit le côlon, l'anus et le rectum (Budarf, Labbé, David, & Rioux, 2009).la CU présente une diarrhée sanglante, des douleurs abdominales, une perte de poids, de la fatigue et même des vomissements lorsque les symptômes deviennent graves (D. Turner et al., 2012).

Les signes distinctifs de la maladie comprennent des poussées d'inflammation répétées et une infiltration cellulaire inflammatoire dans le colorectum qui perturbent gravement l'architecture de la muqueuse colique et favorisent la transformation cellulaire (Loftus, 2004). Le rectum est impliqué dans 95% des patients, avec des degrés variables d'extension proximale. L'inflammation se limite principalement à la muqueuse et consiste en une atteinte continue de gravité variable avec ulcération, œdème et hémorragie sur toute la longueur du côlon (Hendrickson et al., 2002).

Les signes histologiques caractéristiques sont une inflammation aiguë et chronique de la muqueuse par des leucocytes polymorphonucléaires et des cellules mononucléaires, des abcès cryptiques, une distorsion des glandes muqueuses et une déplétion des cellules caliciformes(Hendrickson et al., 2002), et par une forte infiltration de neutrophiles dans la lamina propria et les cryptes où ils forment des abcès de cryptes (Xavier & Podolsky, 2007).

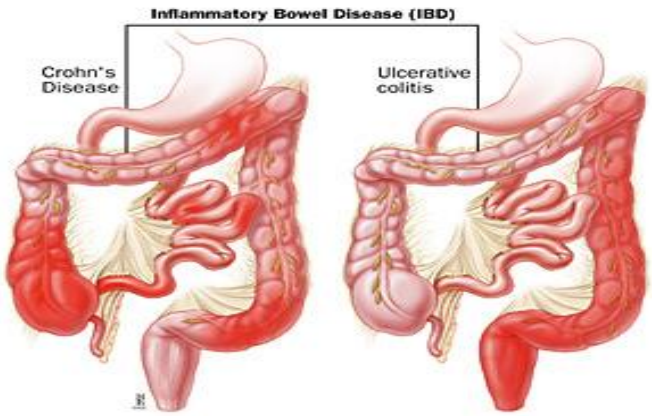


Figure 12: Distribution anatomique de la maladie de Crohn et de la colite ulcéreuse.(https://www.jhmicall.org/GDL_Disease.aspx?CurrentUDV=31&GDL_Cat_ID=024CC2E1-2AEB-4D50-9E02-C79825C9F9BF&GDL_Disease_ID=291F2209-F8A9-4011-8094-11EC9BF3100E)

Tableau 1 : Caractéristiques cliniques et épidémiologiques de la maladie de Crohn et la colite ulcéreuse(Baumgart & Sandborn, 2007; Bernstein et al., 2010).

	la maladie de Crohn	La Colite ulcéreuse
Les schémas d'incidence		
Sexe	Plus fréquent chez les femmes que chez les hommes	Égalité des taux chez les hommes et les femmes
Taux de prévalence	La MC est plus répandue que la CU dans les pays développés	La CU est apparu avant la MC dans les pays développés et est plus répandue dans les pays en voie de développement
Localisation de la maladie		
Zones affectées	Tractus gastro-intestinal entier (de la bouche à l'anus)	Colon, plus une iléite potentielle de rétro-lavage
Modèle d'inflammation	Peut apparaître comme une inflammation discontinue et discontinue	Inflammation continue dans la zone affectée (bien que parfois un patch cæcal séparé)
Histopathologie		
Pénétration	Inflammation transmurale de l'ensemble de la paroi intestinale	Inflammation limitée aux couches muqueuses et sous-muqueuses (autres que dans la colite fulminante)
Apparence	Paroi du côlon épaissie avec des granulomes, des fissures profondes et un aspect pavé	Architecture de crypte déformée, avec des érosions et des ulcères peu profonds; granulomes, si présents, seulement autour des cryptes
Marqueurs sérologiques	Anticorps anti-Saccaromyces cerevisiae	Anticorps cytoplasmiques anti-neutrophiles
Complications	Fistules, masse abdominale (généralement quadrant inférieur droit), obstructions du côlon et de l'intestin grêle, stomatite	Haematochezia, passage de mucus ou de pus, colite fulminante et mégacôlon toxique

II.5.2 Les Facteurs de la pathogénèse des MII

Bien que l'étiologie des MII reste largement inconnue, des recherches récentes ont indiqué que la sensibilité génétique de l'individu, son environnement externe, la flore microbienne intestinale et les réponses immunitaires sont tous impliqués et fonctionnellement intégrés dans la pathogenèse des MII (Danese & Fiocchi, 2006; Kugathasan & Fiocchi, 2007).

II.5.2.1 Facteurs environnementaux

Un grand nombre de facteurs environnementaux sont considérés comme des facteurs de risque de MII, y compris le tabagisme, l'alimentation, les drogues, la géographie, le stress social et l'élément psychologique (Loftus, 2004). Parmi ceux-ci, le tabagisme demeure le facteur environnemental le plus largement étudié et reproduit pour les MII. Des études ultérieures ont confirmé l'effet protecteur du tabagisme lourd sur le développement de la CU avec un taux de rechute plus faible (Cosnes, 2008; Lakatos, Szamosi, & Lakatos, 2007). Contrairement à son effet sur la CU, le tabagisme augmente le risque de MC et est associé à un taux plus élevé de maladie postopératoire (Birrenbach & Böcker, 2004).

De nos jours, on reconnaît de plus en plus le rôle immunologique de la vitamine D (Garg, Lubel, Sparrow, Holt, & Gibson, 2012). La littérature récente suggère que le rôle de la vitamine D est multiple et associé à diverses maladies, y compris les MII. Leslie et coll. ont découvert que la carence en vitamine D était fréquente chez les patients atteints de MII et ont souligné qu'une faible teneur en vitamine D avait contribué au risque accru de MII (Leslie, Miller, Rogala, & Bernstein, 2008). Chez les souris, la carence en vitamine D est associée à une augmentation de la sensibilité à la colite induite par le dextran de sulfate de sodium (DSS) et la supplémentassions en 1,25 (OH) 2D3 améliore la gravité de l'inflammation intestinale (Cantorna, Munsick, Bemiss, & Mahon, 2000).

Une étude récente a montré que l'utilisation d'antibiotiques est un facteur environnemental important, influençant le risque de MII par son effet sur le microbiome (Shaw, Blanchard, & Bernstein, 2010). Le stress a longtemps été proposé pour jouer un rôle dans la pathogenèse des CD et des UC (Mawdsley & Rampton, 2006). Bitton et coll. (Bitton et al., 2008) ont suggéré que les personnes ayant des niveaux de stress plus faibles avaient un risque réduit d'apparition de la maladie.

Des données écologiques et épidémiologiques récentes suggèrent que la pollution de l'air peut contribuer au risque de MC et de CU. L'incidence croissante de la MC et de la CU dans les pays en développement suit le développement de l'industrialisation (Thia, Loftus Jr, Sandborn, & Yang, 2008). Une pollution atmosphérique élevée est associée à une augmentation des leucocytes polynucléaires circulants et des cytokines plasmatiques (TAN et al., 2000; van EEDEN et al., 2001).

II.5.2.2 Obésité et MII

L'excès de poids a émergé comme un problème majeur affectant les êtres humains dans le monde entier, et l'obésité a été associée à un état pro-inflammatoire et le développement de maladies inflammatoires (Chan et al., 2013). La MII était autrefois associée à une perte de poids (Both, Torp-Pedersen, Kreiner, Hendriksen, & Binder, 1983) et à un faible poids corporel (Ferguson & Sedgwick, 1994), et les patients atteints de MII étaient auparavant considérés comme souffrant de malnutrition, mais des études récentes ont identifié une prévalence croissante de l'obésité chez les patients atteints de MII (Flores, Burstein, Cipher, & Feagins, 2015; Suibhne et al., 2013). En outre, certaines études ont exploré l'impact clinique de l'obésité sur les MII. L'une des premières études a montré que 3,6% des 2 065 patients français atteints de MC souffraient d'obésité (Blain et al., 2002). Des études plus récentes ont révélé des taux relativement élevés d'obésité chez les patients atteints d'une MII chez l'adulte et chez l'enfant (Long et al., 2011; Steed, Walsh, & Reynolds, 2009; Suibhne et al., 2013).
De même, Mendall et al. ont décrit un lien positif entre l'obésité et le développement de la maladie de Crohn (Mendall, Gunasekera, John, & Kumar, 2011). Cependant, Flores et Al. ont trouvé que l'obésité (telle que définie par l'IMC) était un marqueur d'une évolution moins sévère de la maladie chez les patients atteints de MII (Flores et al., 2015).

II.5.2.3 Facteurs microbiens

L'ensemble du microbiome intestinal humain se compose d'environ 1150 espèces bactériennes, chaque hôte ayant environ 160 espèces (Qin et al., 2010). Bien qu'il soit seulement possible de cultiver 20% à 30% du microbiome intestinal, l'association entre les changements dans le microbiome et les MII a été établie (Eckburg et al., 2005). De nombreuses études ont examiné la flore intestinale des MC et des CU dans les segments enflammés et non enflammés et ont constaté une diminution significative de la biodiversité dans le microbiome fécal chez les patients atteints de MII par rapport à celle des témoins sains (Joossens et al., 2011). D'autres recherches ont également montré que le microbiote chez les patients atteints de MII est instable par rapport à celui d'un individu sain (Andoh et al., 2011).

Le microbiote est caractérisé par un manque relatif de Firmicutes et Bacteroidetes, et une sur-représentation des entérobactéries dans MC; pendant ce temps, une réduction de Clostridium spp. et une augmentation d'Escherichia coli a été rapportée dans la CU (Martinez et al., 2008).

II.5.2.4 Facteur génétiques

L'ère de la recherche génétique moderne sur les MII a débuté en 2001 avec la découverte de NOD2 (domaine d'oligomérisation liant les nucléotides contenant 2), premier gène de susceptibilité à la MC (Ogura et al., 2001).

Par ailleurs, il a été montré que la MC est génétiquement associée à des mutations du gène NOD2/CARD15 qui code pour une protéine cytoplasmique de reconnaissance des bactéries. Il semblerait que ces mutations constituent une partie du lien entre flore intestinale et réponse immunitaire altérée (Girardin et al. 2003). D'autre part une association significative entre MII et le gène IL23R a été récemment décrite (Duerr et al., 2006). Le gène IL23R code pour une sous-unité du récepteur de la cytokine pro-inflammatoire (IL -23), un peptide impliqué dans la génération de cellules Th17. La voie Th17 et IL-23 est bien établie dans la pathogenèse des MII, les locus de gènes de susceptibilité IL23R, IL12B, JAK2 et STAT3 ayant été identifiés à la fois dans CU et MC (Anderson et al., 2011; Brand, 2009). Des défauts dans la fonction de IL-10 ont également été associés à MC et CU (Tremelling et al., 2007).

II.5.2.5 Facteur immunitaire

L'étude de la pathogenèse de MII a longtemps été dominée par les études sur l'immunité muqueuse, en particulier sur la réponse des lymphocytes T. Les données disponibles suggèrent que les dysfonctionnements des voies immunitaires innées et adaptatives contribuent à la réponse inflammatoire intestinale aberrante chez les patients atteints de MII(Y.-Z. Zhang & Li, 2014). L'accent mis sur la réponse immunitaire adaptative a finalement conduit à la notion que les deux principaux types de MII représentent des formes nettement distinctes d'inflammation intestinale: on a longtemps considéré que la MC était influencée par une réponse Th1 et que la CU était associée à une réponse non conventionnelle, réponse Th2 (Cobrin & Abreu, 2005; Targan & Karp, 2005). Les cellules Th17 nouvellement décrites sont également impliquées dans la réponse inflammatoire intestinale dans les MII (Geremia & Jewell, 2012).

1. L'immunité innée

La réponse immunitaire innée représente notre première ligne de défense contre les pathogènes, et il est non spécifique. Le système immunitaire intestinal inné consiste en une barrière épithéliale de la muqueuse intestinale, et est médiée par une grande variété de types

cellulaires différents, y compris les cellules épithéliales intestinales, les neutrophiles, les cellules dendritiques, les monocytes, les macrophages et les cellules tueuses naturelles (Medzhitov & Janeway Jr, 2000). Cette forme d'immunité est initiée par la reconnaissance d'antigènes microbiens, qui sont médiés par des récepteurs de reconnaissance de formes comprenant des récepteurs de type toll (TLR) sur la surface cellulaire et des récepteurs de type NOD dans le cytoplasme (Abreu, Fukata, & Arditi, 2005). En effet, elle est impliquée dans l'immunité adaptative, et présente des antigènes pour les cellules T d'origine. Il est également impliqué dans la maturité, la différenciation et la localisation des cellules immunitaires dans l'immunité adaptative, régulant ainsi les fonctions immunitaires (Xavier & Podolsky, 2007).

Une étude britannique montre que l'accumulation de neutrophiles dans la muqueuse et la production d'IL-1β et d'IL-8 en réponse à un traumatisme sont sélectivement réduites chez les patients MC mais pas chez les patients atteints de CU (Marks et al., 2006). D'autres études suggèrent que la perte de fonction de NOD2 peut entraîner l'absence d'inhibition de la stimulation de TLR2, conduisant à l'activation de voies inflammatoires et à des réponses Th-1 excessives (Watanabe, Kitani, Murray, & Strober, 2004). En outre, NOD2 contribue également à la tolérance immunitaire (Noguchi, Homma, Kang, Netea, & Ma, 2009).

L'IL-23 est une cytokine clé à la fois dans l'immunité innée et adaptative et possède un rôle central dans la conduite des réponses précoces contre les microbes. Les polymorphismes de l'IL23R ont été associés à la fois à la MC et à la CU, ce qui suggère que l'IL-23 pourrait représenter une molécule inflammatoire partagée dans l'inflammation intestinale chronique. Des études récentes ont montré que, outre son activité sur les cellules Th17, l'IL-23 peut également agir sur les cellules du système immunitaire inné, IL-23 a été montré pour induire la production de cytokines Th17 par des cellules lymphoïdes innées qui partagent le phénotype des cellules induites par le tissu lymphoïde (Takatori et al., 2009).

De plus, une barrière épithéliale déficiente et une augmentation de la perméabilité intestinale ont longtemps été observées chez les patients atteints de MII (Salim & Söderholm, 2010). L'importance du mucus dans la prévention de la percée bactérienne et de l'inflammation intestinale a été prouvée par de nombreuses études (Van der Sluis et al., 2006). En plus de former une barrière physique contre les bactéries, les cellules épithéliales peuvent sécréter un certain nombre de peptides antimicrobiens. Une expression déficiente des peptides antimicrobiens a été observée chez des patients atteints de MC (Wehkamp et al., 2003).

2. L'immunité adaptative

Contrairement à la réponse immunitaire innée, l'immunité adaptative est hautement spécifique, prend souvent plusieurs jours pour répondre et dépend du type et du nombre de cellules T. Les cellules épithéliales intestinales peuvent réguler les fonctions des cellules dendritiques par la sécrétion de molécules immunorégulatrices comme le TGF-ß (Artis, 2008).

Les cellules T naïves se différencient en différents sous-ensembles tels que Th1, Th2, Th17 et les cellules Treg après stimulation par des antigènes et selon l'environnement cytokinique.Les cellules Th1, induites par l'IL-12, produisent une quantité élevée d'IFN-γ, IL-1, IL-6 et IL-8, tandis que les cellules Th2 libèrent l'IL-4, l'IL-5 et l'IL-13 (Korn, Bettelli, Oukka, & Kuchroo, 2009).

La population de lymphocytes T qui semble induire l'inflammation intestinale dans la plupart des modèles animaux est représenté par les cellule Th1 productrice d'IFN-γ et de TNF-α (Blumberg, Saubermann, & Strober, 1999; T T MacDonald et al., 2000). Notamment, les cellules Th2 peuvent également jouer un rôle dans l'inflammation intestinale dans certains modèles animaux de MII (Mizoguchi, Mizoguchi, & Bhan, 1999).

On pense qu'une réponse immunitaire Th1 anormale provoque une inflammation intestinale chez les MC, et il a été observé que les lymphocytes T mucosaux des patients MC produisent des quantités plus élevées d'IL-2 et d'IFN-γ que les cellules T des patients CU ou des contrôles (Breese, Braegger, Corrigan, Walker-Smith, & MacDonald, 1993).

Un taux élevé de cytokines Thl, telles que le TNF, l'IL-12 et l'IL-18, a été observé dans la muqueuse intestinale des patients CD. L'IL-18 favorise la différenciation des cellules Thl via les voies AP-1 et NF-κB (Allez et al., 2004).

Les deux biopsies CU et MC cultivées in vitro libèrent des quantités élevées et comparables d'IFN-γ (Rovedatti et al., 2009). Des études récentes sur la colite expérimentale ont suggéré un effet anti-inflammatoire de l'IL-13 dans l'intestin (Kadivar et al., 2004). Des observations ont été rapportées par Bernardo et al qui ont décrit la présence d'un profil de cytokine mixte avec prédominance d'IL-6 et l'absence d'IL-13 dans les surnageant de biopsies CU cultivées in vitro(Bernardo et al., 2012). L'expression de IL-5 et IL-13 augmente dans la région inflammatoire chez les patients CU (Strober & Fuss, 2011). Certains chercheurs suggèrent que la CU est le résultat des effets combinés des cellules Thl et Th2. Collectivement, ces données devraient nous amener à reconsidérer le paradigme Th1 / Th2 dans MC et CU(Di Sabatino, Biancheri, Rovedatti, MacDonald, & Corazza, 2011).

Les cellules Thl et Th2 sont en équilibre dynamique dans des conditions normales et sont régulées et inhibées par les cytokines sécrétées les unes par les autres. L'ajustement immunitaire du déséquilibre des sous-ensembles Th1 / Th2 est impliqué dans la pathogenèse d'une variété de maladies auto-immunes et de maladies inflammatoires, et joue également un rôle important dans le développement de la MII (Kanai et al., 2006).

Les cellules Th17 sont un sous-ensemble de cellules T caractérisé par la production de grandes quantités d'IL-17A, d'IL-17F, d'IL-21 et d'IL-22. Ils sont induits par une combinaison d'IL-6 et de TGF-β, et leur expansion est favorisée par l'IL-23 (L. Zhou et al., 2007). Des taux élevés de transcrits d'IL-17A ont été détectés dans les muqueuses MC et CU par rapport à l'intestin normal (Kobayashi et al., 2008; Sugihara et al., 2010). De plus, la muqueuse inflammatoire de la MII cultivée in vitro produit des taux plus élevés d'IL-17A que le témoin (Breese et al., 1993). IL-17 sérique est également significativement plus élevé chez les patients CD et UC (Kobayashi et al., 2008). L'expression de l'ARNm de IL-17A et IL-17F augmente significativement chez les patients atteints de MII (Seiderer et al., 2007), ce qui démontre que les cellules Th17 jouent un rôle important dans la pathogenèse des MII.

Les cellules Treg inhibent d'autres cellules Th telles que Th1, Th2 et Th17 via des contacts directs avec les cellules et des libérations de cytokines telles que l'IL-10 et le TGF-ß pour maintenir les tolérances immunitaires. Le Facteur de transcription Foxp3 est un marqueur spécifique des cellules Treg. Selon différentes sources, les cellules Treg sont principalement divisées en deux catégories: les cellules T régulatrices naturelles (nTreg) et les cellules T régulatrices d'adaptabilité (iTreg). Les cellules nTreg réduisent les réponses immunitaires, induisent des tolérances immunitaires et suppriment l'apparition de maladies auto-immunes(Y. Huang & Chen, 2016). Les réductions des cellules Treg sont également retrouvées dans le sang périphérique et la muqueuse colique des patients atteints de MII (Boden & Snapper, 2008), suggérant que les réductions des cellules Treg sont associées à la pathogenèse des MII (Geremia et al., 2014).

Les cellules Th17 et les cellules Treg sont en équilibre dynamique dans des circonstances normales. L'équilibre est rompu avec des sur-augmentations de cellules Th17, des sur-augmentations de l'immunogénicité et des diminutions ou des fonctions anormales des cellules Treg, provoquant des lésions de la muqueuse intestinale(Y. Huang & Chen, 2016). Les productions de cellules Th17 sont inhibées par de forte concentration de TGF-β, ce qui favorise, la génération de cellules Treg (Korn et al., 2009). Bien que les cellules Treg réparent efficacement la muqueuse intestinale inflammatoire des patients atteints de MII, elles peuvent

se transforment en cellules Th17 pathogènes en présence d'IL-6 et / ou d'IL-23 (Kitani & Xu, 2008). Les cellules Th17 augmentent tandis que les cellules Treg diminuent dans le sang périphérique des patients atteints de MII. Ce qui suggère que le déséquilibre de transformation de Th17 / Treg joue un rôle important sur la pathogenèse des MII (Elson et al., 2007).

II.5.3 Marqueurs de l'inflammation intestinale

II.5.3.1 les cytokines

Les cytokines les plus couramment recherchées lors de l'inflammation sont (TNF-α,TGF-ß, IFN-γ, IL-1, IL-6, IL-4 et IL-10). Elles assurent la communication entre les différentes cellules immunitaires. Par ailleurs, elles régulent la production de nombreux autres médiateurs de l'inflammation comme le monoxyde d'azote et les prostaglandines. Elles activent des voies de signalisation telles que NF-κB et inhibent l'apoptose (Sanchez-Muñoz, Dominguez-Lopez,&Yamamoto-Furusho,2008).Au cours de l'inflammation intestinale, la production de cytokines pro-inflammatoires (TNF-α IL-1β,IL-6,) est augmentée.

Le TNF-α est produit par les lymphocytes, il exerce ses effets pro-inflammatoires en induisant la production d'IL-1ß et d'IL-6 ainsi en déclenchant la production des protéines de la phase aiguë et en inhibant l'apoptose (Sanchez-Muñoz et al., 2008). L'implication du TNF-α dans l'inflammation intestinale a été montrée chez l'homme et des anticorps anti-TNF sont utilisés dans les traitements de MII (Kaser, Zeissig, & Blumberg, 2009). Cette augmentation du TNF-α est également mesurée comme marqueur de l'inflammation dans les modèles expérimentaux d'inflammation intestinale (Gratz et al., 2002; Okayama et al., 2007).

L'IL-1 joue également un rôle important dans l'inflammation par son activité de stimulation immunologique et son activité pro-inflammatoire (Neuman 2007; Sanchez Munoz et al., 2008). IL-1α et l'IL-1ß sont impliquées dans l'induction de la cyclo-oxygénase 2, de la phospholipase et de l'iNOS (Dinarello, 2002).L'augmentation de l'IL-1 dans la muqueuse intestinale est décrite depuis longtemps chez des patients atteints de MII (Mahida, Wu, & Jewell, 1989). Elle est également retrouvée dans les modèles animaux d'inflammation intestinale (dos Reis et al., 2009; Rojas-Cartagena, Flores, & Appleyard, 2005). Lors de l'inflammation intestinale, les macrophages produisent également de l'IL-6 en grande quantité.

L'IL-10 est une cytokine anti-inflammatoire qui inhibe la présentation de l'antigène aux lymphocytes. Elle joue un rôle central dans la régulation de l'inflammation et son efficacité

thérapeutique a été mesurée dans plusieurs modèles animaux d'inflammation intestinale (Wirtz & Neurath, 2007). De plus, il a été montré dans des biopsies de patients atteints de MC que les taux d'IL-10 étaient diminués (Schreiber, Heinig, Thiele, & Raedler, 1995). Cette diminution de l'IL-10 est également observé dans les modèles expérimentaux d'inflammation intestinale (Sánchez-Fidalgo, Cárdeno, Villegas, Talero, & de la Lastra, 2010; Zhou et al., 2010).

L'IL-4, cytokine à activité régulatrice, produite par les lymphocytes activés. Elle a une activité immuno-régulatrice et anti-inflammatoire et joue un rôle central dans l'immunité intestinale (Niessner & Volk, 1995). Au cours de l'inflammation intestinale, ces effets anti-inflammatoires sont atténués par la diminution des taux d'IL-4 dans les muqueuses (Xu, Yang, Li, & Zhou, 2009).

Le TGF-ß est une cytokine à activité immunosuppressive qui amorti la réponse inflammatoire. Une réduction du taux de TGF-ß est considérée comme responsable du développement de nombreux troubles auto-immuns et dans des pathologies comme les MII (Marek, Brodzicki, Liberek, & Korzon, 2002). De la même manière, des modèles expérimentaux d'inflammation ont été développés à partir de souris déficientes en TGF-ß (Kulkarni et al., 1993).

II.5.3.2 Le facteur de transcription NF-κB

En situation physiologique, les sous-unités du facteur de transcription NF-κB sont séquestrées dans le cytoplasme par la famille des inhibiteurs I-κB. Lors de la réaction inflammatoire, les cytokines pro-inflammatoires (TNF-α, IL-1ß) par leur fixation sur leurs récepteurs ont la capacité d'activer les voies de signalisation résultant en l'activation de l'I-κB kinase (IKK) qui va ainsi phosphoryler I-κB ce qui permettra sa dégradation par le système du protéasome. Les sous-unités de NF-κB ainsi libérées peuvent gagner le noyau et assurer leur fonction de facteur de transcription (Atreya, Atreya, & Neurath, 2008). Une augmentation de l'activation de ce facteur de transcription dans les macrophages et les cellules épithéliales associée à une augmentation de l'IL-1ß, du TNF-a et de l'IL-6 a été rapportée chez des patients atteints de MC et de RCH et corrélée à la sévérité de l'inflammation (Atreya et al., 2008; Kaser et al., 2009). Cette activation de NF-κB va induire la production d'autres cytokines qui vont ensuite activer les cellules immunitaires présentes dans la muqueuse et en particulier les lymphocytes Th1 (Atreya et Al., 2008). L'augmentation de ce facteur de

transcription a également été décrite dans les modèles animaux d'inflammation intestinale (Deguchi et al., 2007; Ukil, Maity, & Das, 2006). Par ailleurs NF-κB est également impliqué dans l'expression des cyclo-oxygénases (COX) et des nitric oxyde synthases (NOS) (S. Wang, Liu, Wang, & Zhang, 2009).

II.5.3.3 La nitric oxyde synthase inductible

L'activation de NF-κB induit également l'expression de l'iNOS induisant une augmentation de la production du monoxyde d'azote qui participe au phénomène du stress oxydant et a des effets anti-apoptotiques. L'activation de l'iNOS au cours de l'inflammation intestinale a été clairement établie au cours d'études menées chez l'homme (Dijkstra et al., 1998) ou dans des modèles animaux(Camuesco et al., 2004; Krieglstein et al., 2001).

II.5.3.4 La cyclo-oxygénase-2

La cyclo-oxygénase-2 (COX-2) est exprimée à la surface des cellules épithéliales ainsi que dans les cellules immunitaires de la lamina propria de patients atteints de MII au cours des périodes actives d'inflammation (Singer et al., 1998). Elle est également induite dans les modèles expérimentaux d'inflammation colique (D. Wang & DuBois, 2008). Cette augmentation de COX-2 lors de l'inflammation se traduit par une augmentation du taux de PGE2, médiateur de l'inflammation aiguë (Okayama et al., 2007).

II.5.4 La colite ulcéreuse induite par administration de sulfate de dextran sodique

Le modèle d'inflammation intestinale induite par l'administration de sulfate de dextran sodique (DSS) dans l'eau de boisson a été décrit en 1990 (Okayasu et al., 1990). Le DSS est un polysaccharide sulfaté composé de dextran et d'unités d'anhydro glucose sulfatées (Ishioka, Kuwabara, Oohashi, Wakabayashi, & Hirono, 1987). Il contient 17% de soufre avec plus de 3 molécules de sulfate par molécule de glucose (Ricketts, 1952). Largement utilisé chez les rongeurs comme le rat et la souris, et il est administré dans la boisson des animaux à des concentrations et pour des durées variables selon le type d'inflammation colique souhaité (aigue ou chronique).

L'inflammation induite par le DSS se caractérise par une atteinte initiale aiguë de la muqueuse colique avec érosion, abcès cryptiques, œdème.

Le mécanisme d'action précis du DSS permettant l'induction de l'inflammation colique n'a pas encore été entièrement décrit. Cependant, il semblerait que cet agent induise une

destruction des structures épithéliales de la muqueuse par son action toxique sur les entérocytes (Wirtz & Neurath, 2007) comme cela a pu être montré *in vitro* sur la lignée Caco-2 (Araki, Sugihara, & Hattori, 2006). Rapidement après l'altération de la muqueuse, les macrophages développent l'inflammation en colonisant le tissu et en interagissant avec les lymphocytes T (Hall et al., 2011). Par ailleurs, l'action du DSS n'est pas due à sa dégradation par la flore commensale puisqu'il a été montré que celle-ci n'avait aucun effet dégradant sur l'agent chimique (Kitajima, Morimoto, & Sagara, 2002).

Les réponses à l'administration de DSS varient selon divers paramètres tels que le poids moléculaire du DSS utilisé, la concentration à laquelle l'agent chimique est dilué dans la boisson des animaux, la durée de l'administration, l'espèce et la souche animale utilisées (Vowinkel, Kalogeris, Mori, Krieglstein, & Granger, 2004).

Les analyses histologiques menées sur des côlons de souris Balb/c ayant reçu des solutions de DSS de poids moléculaires différents (5 kDa, 40 kDa et 500 kDa) à 5% pendant 7 jours ont montré des différences dans l'inflammation développée (Kitajima, Takuma, & Morimoto, 2000). Le DSS de 500 kDa n'a pas d'effet toxique sur la muqueuse colique tandis que les deux autres formes induisent des inflammations intestinales caractérisées par la perte des cryptes, l'infiltration de la muqueuse et de la sous-muqueuse par les cellules inflammatoires et l'ulcération de l'épithélium. Chez les animaux recevant le DSS de 5 kDa, l'inflammation se situe principalement dans le cæcum et la partie supérieure du côlon tandis que la forme de 40 kDa induit une inflammation plus sévère nettement plus marquée dans la partie inférieure du côlon (Kitajima *et al.* 2000). les études qui travaillant sur la colite ulcéreuse avec le modèle DSS montre que la plupart utilise un DSS de poids moléculaire d'environ 40 kDa (Sánchez-Fidalgo et al., 2010; Vowinkel et al., 2004).

La concentration en DSS dans l'eau de boisson joue également un rôle important sur l'action du DSS.

Cooper *et al*. ont montré sur des souris Webster l'apparition de signes d'inflammation au cinquième jour d'administration à la dose de 5% (Cooper, Murthy, Shah, & Sedergran, 1993). Par ailleurs, une étude sur des souris Balb/c avec des concentrations de DSS de 2,5%, 5% et 7,5% a montré que la sévérité de la colite n'était pas corrélée à la quantité de DSS consommée mais à la concentration de celui-ci dans la boisson des souris (Egger et al., 2000). Enfin, Vowinkel et Al.ont montré chez des souris C57BL6/J recevant du DSS à 3 et 5% que l'intensité de l'inflammation était directement liée à la charge de DSS à laquelle est

confrontée la muqueuse colique (Vowinkel et Al., 2004). La progression de l'inflammation dépend du temps d'exposition de la muqueuse colique au DSS (Cooper et al., 1993).

Des variations dans la réponse inflammatoire induite par le DSS existent également en fonction de l'espèce animale utilisée et de la souche choisie. Cependant, au cours d'une même étude menée sur 9 souches de souris différentes recevant du DSS à 3,5% pendant cinq jours (Mähler et al., 1998). Les résultats montrent que les souris C3H/HeJBr sont les plus sensibles au DSS avec une colite bien développée dans le cæcum et le côlon médian. Les souris C57BL/6J, couramment utilisées par ailleurs, sont également particulièrement sensibles et développent une inflammation préférentiellement située dans le côlon médian et distal (Mähler et al., 1998).

III. Polyphénols

Les composés phénoliques sont des métabolites secondaires des plantes, qui sont des déterminants importants de la qualité sensorielle et nutritionnelle des fruits, des légumes et d'autres plantes (Lapornik, Prošek, & Wondra, 2005; Tomás-Barberán, Ferreres, & Gil, 2000) . Ces composés possèdent un cycle aromatique portant un ou plusieurs groupes hydroxyle et leurs structures peuvent aller de celle d'une simple molécule phénolique à celle d'un polymère complexe de masse moléculaire élevée (Balasundram, Sundram, & Samman, 2006).

Les polyphénols constituent un groupe important et hétérogène de composés phytochimiques contenant des cycles phénoliques (Hanhineva et al., 2010). Plusieurs centaines de polyphénols différents sont présents dans les aliments végétaux, notamment les légumes (brocoli, oignon et chou), les fruits (raisins, poires, pommes, cerises et diverses baies contiennent jusqu'à 200-300 mg de polyphénols pour 100 g de poids frais), légumineuses (soja), céréales, boissons d'origine végétale et chocolat (Xiao & Hogger, 2015 ; Scalbert, Manach, Morand, Rémésy, & Jiménez, 2005) Environ 100 mg de polyphénols sont identifiés dans une tasse de café ou de thé ou un verre de vin rouge (Pandey & Rizvi, 2009; Scalbert et al., 2005).

III.1. Classification des composés phénoliques

Les phénoliques alimentaires ou polyphénols constituent l'un des groupes de produits naturels les plus nombreux et les plus largement distribués dans le règne végétal. Plus de 8000 structures phénoliques sont actuellement connues, parmi lesquelles plus de 4000 flavonoïdes ont été identifiés (Bravo, 1998; Cheynier, 2005; Harborne & Williams, 2000). Bien que les poly-phénols soient chimiquement caractérisés en tant que composés ayant des caractéristiques structurales phénoliques, ce groupe de produits naturels est très diversifié et contient plusieurs sous-groupes de composés phénoliques. Les fruits, les légumes, les grains entiers et d'autres types d'aliments et de boissons comme le thé et le chocolat sont de riches sources de poly-phénols. La diversité et la large distribution des poly-phénols dans les plantes ont conduit à différentes manières de catégoriser ces composés naturels. Les poly-phénols ont été classés selon leur origine, leur fonction biologique et leur structure chimique. En outre, la majorité des poly-phénols dans les plantes existent en tant que glycosides avec différentes unités de sucre et sucres acylés à différentes positions des squelettes de poly-phénols (Tsao, 2010).

Les poly-phénols sont divisés en flavonoïdes, acides phénoliques, stilbènes et lignanes (Pandey & Rizvi, 2009). Les flavonoïdes comprennent les flavones, les flavonols, les flavanols, les flavanones, les isoflavones et les anthocyanes (Scalbert et Al., 2005; Williamson, 2013). Les acides phénoliques les plus courants sont l'acide caféique (présent dans de nombreux fruits et légumes), le plus souvent estérifié avec l'acide quinique comme dans l'acide chlorogénique et l'acide férulique. Le stilbène le mieux étudié est le resvératrol dans les raisins, les produits de raisin et le vin rouge (Manach et al., 2004). La source de lignanes la plus riche est principalement le secoisolariciresinol (jusqu'à 3,7 g / kg de poids sec) avec de faibles quantités de matésinol, tandis que les céréales, les lentilles, les fruits (poires, pruneaux) et les légumes (ail, asperges, carottes) (Claudine Manach et al., 2004). Les structures chimiques de différents groupes de polyphénols sont montrées dans la figure 13 et les sources alimentaires montrées dans le tableau 2.

Les composés phénoliques comprennent une grande variété de molécules qui ont une structure de poly-phénol (c'est-à-dire plusieurs groupes hydroxyle sur des cycles aromatiques), mais également des molécules avec un cycle phénol, telles que des acides phénoliques et des alcools phénoliques (Ignat, Volf, & Popa, 2011). Les poly-phénols sont divisés en plusieurs classes en fonction du nombre de cycles phénoliques qu'ils contiennent et des éléments structurels qui les lient les uns aux autres (D Archivio et al., 2007).

III.1.1 les acides phénoliques

Les acides phénoliques constituent environ le tiers des phénols alimentaires, qui peuvent être présents dans les plantes sous forme libre et liée (Robbins, 2003). Les composés phénoliques liés peuvent être liés à divers composants végétaux par des liaisons ester, éther ou acétal (Zadernowski, Czaplicki, & Naczk, 2009).

Les acides phénoliques sont des composés polyphénoliques non flavonoïdes qui peuvent être divisés en deux types principaux, l'acide benzoïque et les dérivés de l'acide cinnamique à base de squelettes C1-C6 et C3-C6 (Figure 1). Alors que les fruits et légumes contiennent beaucoup d'acides phénoliques libres, dans les grains et les graines - en particulier dans le son ou la coque - les acides phénoliques sont souvent sous forme liée (Chandrase kara & Shahidi, 2010; K.-H. Kim, Tsao, Yang, & Cui, 2006). Ces acides phénoliques ne peuvent être libérés ou hydrolysés que par hydrolyse acide ou alcaline, ou par des enzymes.

Les acides hydroxybenzoïques comprennent l'acide gallique, p-hydroxybenzoïque, protocatéchique, vanillique et syringique, ayant une structure C6-C1.

La teneur en acide hydroxybenzoïque des plantes comestibles est généralement très faible, à l'exception de certains fruits rouges, radis noir et oignons, qui peuvent avoir des concentrations de plusieurs dizaines de milligrammes par kilogramme de poids frais (Shahidi&Naczk, 1995). Le thé est une source importante d'acide gallique: les feuilles de thé peuvent contenir jusqu'à 4,5 g / kg de poids frais (Tomás-Barberán & Clifford, 2000). En outre, les acides hydroxybenzoïques sont des composants de structures complexes telles que les tanins hydrolysables (gallotannins dans les mangues et les ellagitanins dans les fruits rouges) (Clifford & Scalbert, 2000).

D'autre part, les acides hydroxycinnamiques sont des composés aromatiques avec une chaîne latérale à trois atomes de carbone (C6-C3). Les acides hydroxycinnamiques sont plus courants que les acides hydroxybenzoïques et consistent principalement en s acides caféique, férulique, p-coumarique et sinapique (Balasundram et al., 2006). Ces acides sont rarement présents sous forme libre, sauf dans les aliments transformés. Les formes liées sont des dérivés glycosylés ou des esters d'acide quinique et d'acide tartrique (Claudine Manach et al., 2004). L'acide caféique et l'acide quinique se combinent pour former de l'acide chlorogénique, que l'on trouve dans de nombreux types de fruits et à forte concentration dans le café: une seule tasse peut contenir de 70 à 350 mg d'acide chlorogénique (Clifford, 1999). Les types de fruits ayant la teneur la plus élevée (kiwis, prunes, cerises et pommes) contiennent 0,5-2 g d'acides hydroxycinnamiques / kg de poids frais (Claudine Manach et al., 2004).

L'acide caféique, libre et estérifié, est généralement l'acide phénolique le plus abondant et représente entre 75% et 100% de la teneur totale en acide hydroxycinnamique de la plupart des fruits (Claudine Manach et al., 2004).
L'acide férulique est l'acide phénolique le plus abondant dans les céréales, qui constituent sa principale source alimentaire. La teneur en acide férulique du grain de blé est de 0,8 à 2 g / kg de poids sec, ce qui peut représenter jusqu'à 90% du total des polyphénols (Lempereur, Rouau, & Abecassis, 1997).

III.1.2 Les flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des composés de bas poids moléculaire, comprenant quinze atomes de carbone, ont le squelette structural général C6-C3-C6. Essentiellement, la structure est constituée de deux cycles aromatiques, reliés par un pont à 3 carbones, habituellement sous la forme d'un noyau hétérocyclique. plus de 4 000 flavonoïdes ont été identifiés, et leur nombre

ne cesse de croître (Harborne & Williams, 2000). Les flavonoïdes peuvent être classéspar six sous-classes différentes, à savoir les flavonols, les flavones, les flavanones, les flavanols, les isoflavones et les anthocyanidines(Balasundram et al., 2006; Williamson, 2013). Les différences individuelles au sein de chaque groupe proviennent de la variation du nombre et de la disposition des groupes hydroxyle et de leur degré d'alkylation et / ou de glycosylation (Pandey & Rizvi, 2009; Spencer, El Mohsen, Minihane, & Mathers, 2008). Les principaux flavonols comprennent la quercétine et la myricétine, qui sont abondamment présents dans les oignons, le chou frisé, les poireaux, le brocoli et les myrtilles. Les sources importantes des flavonessont le persil et le céleri. Les principales flavanones aglycones sont la naringénine dans le pamplemousse, l'hespérétine dans les oranges et l'ériodictyol dans les citrons. Les flavanols existent à la fois sous forme de monomères (catéchines) et de polymères (proanthocyanidines). La catéchine et l'épicatéchine sont les principaux flavanols dans les fruits, le chocolat, le vin rouge et le thé. Le soja et ses produits transformés sont les principales sources alimentaires d'isoflavones. Les anthocyanidines les plus répandues sont la cyanidine, la delphinidine, la malvidine et la pélargonidine, que l'on trouve abondamment dans la mûre, la myrtille, la fraise et la cerise (Claudine Manach et al., 2004).
les activités biologiques de ces composés, y compris l'activité antioxydante, dépendent à la fois de la différence structurelle et des schémas de glycosylation (Tsao, 2010).
Les flavonoïdes sont des antioxydants particulièrement importants en raison de leur potentiel redox élevé, ce qui leur permet d'agir comme agents réducteurs, donneurs d'hydrogène et désactiveurs d'oxygène singulet. En outre, ils ont un potentiel de chélation des métaux (Tsao & Yang, 2003).

Lorsqu'ils sont consommés régulièrement par les humains, les flavonoïdes ont été associés à une réduction de l'incidence de maladies comme le cancer et les maladies cardiaques (Beecher, 2003; Liu, Cai, & Shao, 2008) . Il existe actuellement un grand intérêt pour la recherche sur les flavonoïdes en raison de la possibilité d'améliorer la santé publique grâce à l'alimentation, où les soins de santé préventifs peuvent être encouragés par la consommation de fruits et de légumes. Les flavonoïdes sont une classe de flavonoïdes que l'on retrouve couramment dans de nombreux fruits et légumes, leur contenu variant considérablement selon les facteurs environnementaux, tels que les conditions de croissance, le climat, le stockage et les conditions de cuisson (Caridi et al., 2007).

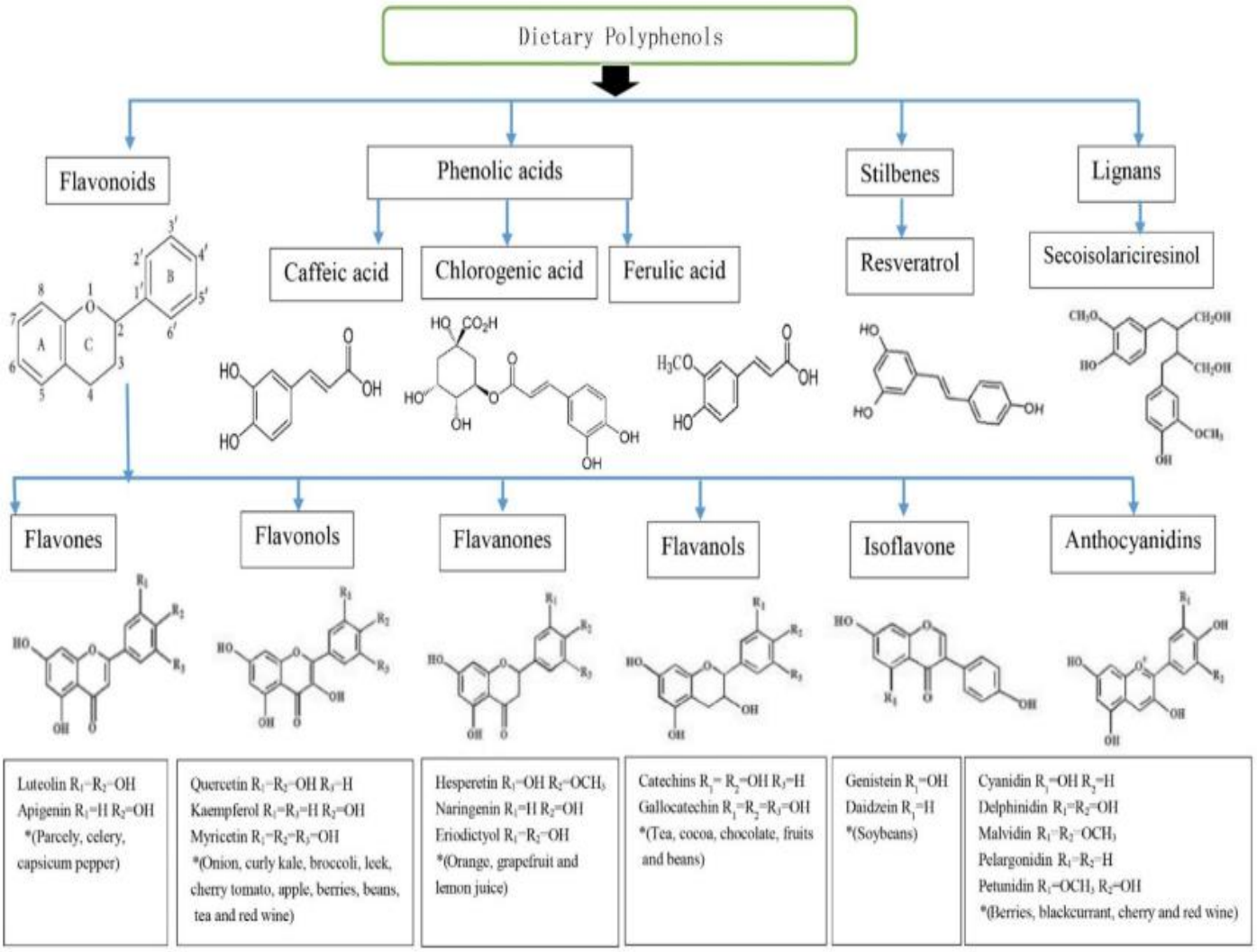


Figure 13 : Structures chimiques et sources alimentaires de différents groupes de polyphénols(Y. Kim, Keogh, & Clifton, 2016).

III.1.3 Autres polyphénols

Selon leur structure chimique on peut trouver d'autres polyphénols (figure 14).

III.1.3.1 Les stilbènes

Les stilbènes contiennent deux groupements phényle reliés par un pont méthylène à deux atomes de carbone (Pandey & Rizvi, 2009). Le principal représentant des stilbènes est le resvératrol, qui existe dans plus de 70 espèces végétales, y compris les raisins, les baies et les arachides (Ignat et al., 2011).

III.1.3.2 Les lignanes

Les lignanes sont produits par dimérisation oxydative de deux unités de phénylpropane. L'intérêt pour les lignanes et leurs dérivés synthétiques augmente en raison des applications

potentielles dans la chimiothérapie anticancéreuse et de divers autres effets pharmacologiques (Saleem, Kim, Ali, & Lee, 2005) .

III.1.3.3 Les tanins

Les tanins, composés moléculaires relativement élevés qui constituent le troisième groupe important de composés phénoliques, peuvent être subdivisés en tanins hydrolysables et condensés (Porter, 1989). Les proanthocyanidines (tanins condensés) sont des flavonoïdes polymériques. Bien que les voies de biosynthèse pour la synthèse des flavonoïdes soient bien comprises, les étapes menant à la condensation et à la polymérisation n'ont pas été élucidées. Les tannins condensés les plus étudiés sont à base de flavan-3-ols (-) - épicatéchine et de (+) - catéchine. Les tanins hydrolysables sont des dérivés de l'acide gallique (acide trihydroxyl-3,4,5 benzoïque) (Hagerman, 2002).

Les tanins ont divers effets sur les systèmes biologiques, car ils sont des chélateurs d'ions métalliques potentiels, des agents de précipitation des protéines et des antioxydants biologiques. Un objectif important du travail futur sur les activités biologiques des tanins est le développement de relations structure / activité afin que les activités biologiques puissent être prédites (Hagerman, 2002).

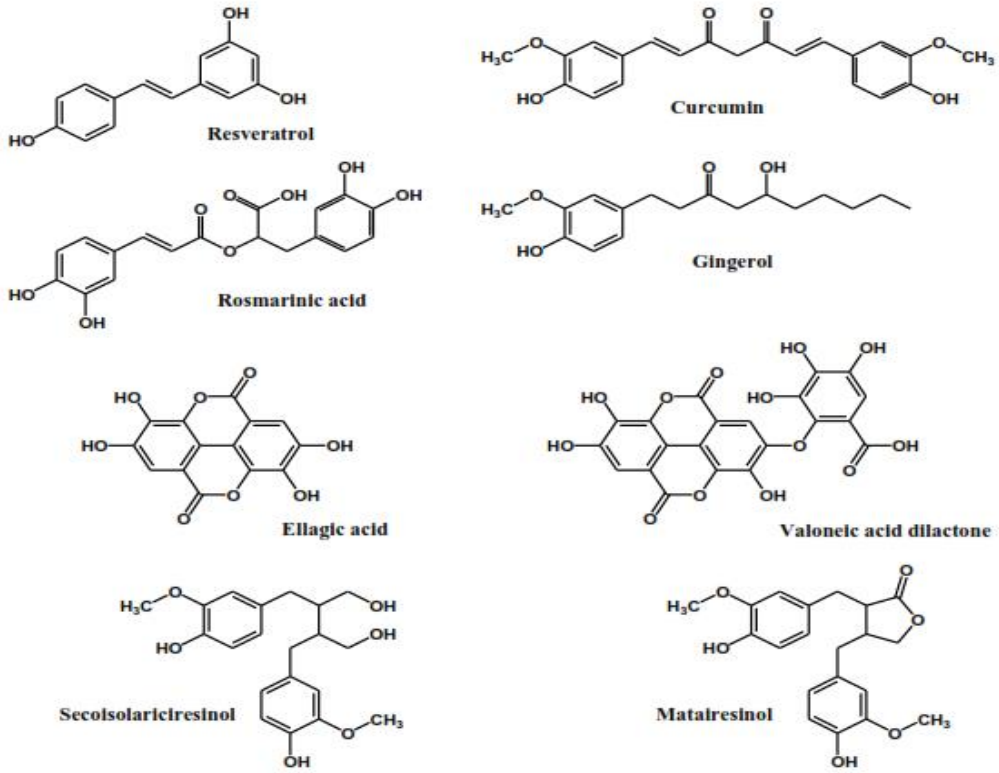


Figure 14 : Autres polyphénols importants (Tsao, 2010)

Tableau 2 :sources alimentaires de composés phénoliques végétaux (Naczk & Shahidi, 2006)**.**

composés phénoliques	sources alimentaires
Acides phenolique	
Acides hydroxycinnamiques	Abricots, carottes, céréales, poires,les agrumes, tomates,prunes, oléagineux, épinards
Acides hydroxybenzoiques	Myrtilles, oléagineux, céréales
flavonoides	
anthocyanines	Myrtilles, groseilles noire et rouge, raisins, cerises
chalcones	pommes
flavanols	Pommes, raisins, myrtilles, oignon, salades
flavanonols	Raisins
flavanones	les agrumes
flavonols	Pommes, myrtilles, salades, oignon, olives, tomates,
flavones	les agrumes, épinard, rutin, persil
isoflavones	sojas
xanthones	Mangues
tanins	
condensés	Pommes, raisin, pêche, prunes, des poires
hydrolysables	Grenade

III.2. Biodisponibilité des polyphénols communs

Le terme «biodisponibilité» est défini comme la fraction d'un nutriment ingéré ou composé qui atteint la circulation systémique et les sites spécifiques où il peut exercer son action biologique (D'Archivio, Filesi, Varì, Scazzocchio, & Masella, 2010).

Les anthocyanines

Les anthocyanines sont l'un des polyphénols les plus répandus et existent en grande quantité dans certains régimes (Claudine Manach, Williamson, Morand, Scalbert, & Rémésy, 2005). Dans une étude réalisée en Finlande, enquête FINDIET 2002, l'absorption alimentaire moyenne d'anthocyanes a été estimée à 47 mg / jour / personne (Ovaskainen et al., 2008). Un autre rapport en France a estimé l'apport alimentaire moyen en anthocyanes à 57 mg / jour / personne (Pérez-Jiménez et al., 2011). Une estimation de la sous-cohorte espagnole EPICN (European Prospective Investigation into Cancer and Nutrition) rapporte une consommation beaucoup plus faible d'environ 18,88 mg / jour / personne (Zamora-Ros et al., 2010).

Des preuves antérieures ont montré que les anthocyanines sont absorbées sous forme de glycosides intacts ou de conjugués métabolisés dans l'estomac ou l'intestin (Fernandes, Faria, Calhau, de Freitas, & Mateus, 2014; Mazza & Kay, 2008); aucun aglycone n'a pu être récupéré dans le plasma ou dans l'urine (McGhie & Walton, 2007). Des études animales et humaines ont également démontré que les anthocyanines pouvaient être rapidement absorbées

(McGhie & Walton, 2007); la concentration plasmatique atteint sa concentration maximale en 0,5-4 heures dans les études humaines et animales (Mazza & Kay, 2008). Cependant, la biodisponibilité des anthocyanes est très faible, avec une majorité d'études rapportant une récupération urinaire inférieure à 1% (Ferrars et al., 2014; McGhie & Walton, 2007). Certaines études récentes ont fait valoir que la biodisponibilité des anthocyanines pourrait ne pas être aussi faible qu'on le croit, car divers métabolites des anthocyanines peuvent être absorbés dans le tractus gastro-intestinal (Mazza & Kay, 2008).

Flavonols / quercétine

La quercétine est l'un des flavonols les plus couramment disponibles dans l'alimentation, que l'on retrouve dans les oignons et le thé. Cependant, l'apport quotidien de quercétine pourrait être faible en raison d'un contenu alimentaire relativement faible (Claudine Manach et al., 2005). L'apport alimentaire moyen de quercétine dans une étude études européennes ont montré que les doses quotidiennes de flavonols étaient de 5,4 mg / jour / personne en Finlande (Ovaskainen et al., 2008), 51 mg / jour / personne en France (Pérez-Jiménez et al., 2011).

Bien que les chercheurs précédents croyaient que la quercétine ne peut pas être absorbée par les humains (Claudine Manach et al., 2005), Hollman et al. ont d'abord montré que la quercétine pouvait en effet être absorbée dans l'intestin grêle principalement sous forme de glucosides (52% de quercétine absorbée) et de quercétine aglycone (24%) ou de quercétine-3-rutinoside (17%) (Hollman, de Vries, van Leeuwen, Mengelers, & Katan, 1995). D’autre études(Day et al., 2001; Moon, Nakata, Oshima, Inakuma, & Terao, 2000) ont confirmé cette conclusion,. Graefe et Al. ont montré que la fraction glucidique différente des glycosides de quercétine influait sur leur biodisponibilité (Graefe et al., 2001). La récupération urinaire de la quercétine est faible: 48 heures après la prise orale, environ 6,4% de la quercétine était récupérée en cas de prise de glucosides, mais moins de 1% pouvait être récupérée en cas de prise de rutine (Graefe et al., 2001).

Les flavanones

Les flavanones existent presque exclusivement dans les agrumes et dans certaines herbes aromatiques comme la menthe (Claudine Manach et al., 2005). Bien que les sources alimentaires de flavanones soient limitées, leurs apports journaliers peuvent être élevés car les agrumes sont couramment consommés sous différentes formes (Manachet al., 2003). Dans une étude européennes ont rapporté que la consommation quotidienne de flavanones totaux

(incluant l'eriodictyol, l'hespérétine et la naringénine) était de 50 mg / jour / personne en Espagne (Zamora-Ros et al., 2010) et de 26 mg / jour / personne en France (Pérez-Jiménez et al., 2011).

Les isoflavones ne sont présentes que dans les produits dérivés du soja (Claudine Manach et al., 2005). Le récent rapport parmi les adultes américains a estimé que l'apport quotidien d'isoflavones était le plus faible parmi tous les flavonoïdes, seulement environ 1,2 mg / jour (Chun, Chung, & Song, 2007). Des résultats similaires ont été obtenus d'une étude finlandaise (0,9 mg / jour) (Ovaskainen et al., 2008), alors qu'en Asie, une étude au Japon (Wakai et al., 1999) parmi 1232 participants en bonne santé a rapporté que la daidzéine était de 9,5 à 12,1 mg / jour et l'ingestion de génistéine était de 14,9 à 19,6 mg / jour, plus de dix fois par rapport aux pays occidentaux. Une étude précoce (Izumi et al., 2000) a recruté huit volontaires et mesuré les concentrations plasmatiques d'isoflavones après deux doses (haute et basse) d'isoflavone aglycone ou de glycosides. Cette étude a révélé que les isoflavones plasmatiques atteignaient des concentrations maximales de 2 à 4 heures après l'ingestion d'aglycone, qui était plus rapide que les glycosides correspondants (environ 4 à 8 heures après l'ingestion). Sur la base de ces résultats, il a été conclu que les aglycones d'isoflavones étaient plus efficacement absorbées que les glycosides.

Les catéchines, l'un des principaux groupes de flavanols ou de flavan-3-ols, sont les principaux composants du thé, de la pomme, du chocolat et du raisin (Claudine Manach et al., 2005). Depuis sa découverte il y a plus de 5000 ans, le thé est devenu la boisson la plus consommée au monde (C. S. Yang et al., 1998). Le thé vert est le plus abondant pour les catéchines de thé (O. J. Park & Surh, 2004) qui incluent (-) - épicatéchine (EC), (-) - épigallocatéchine (EGC), (-) - gallate d'épicatéchine (EG), et (-) - gallate d'épigallocatéchine (EGCG) (C. S. Yang et al., 1998). Le récent rapporta estimé que la consommation quotidienne de flavan-3-ols était la plus élevée parmi tous les flavonoïdes, atteignant 156,5 mg / jour chez les adultes américains(Chun et al., 2007). Les études européennes ont montré que l'apport moyen de flavan-3-ols était de 15,67-22,06 mg / jour en Espagne (Zamora-Ros et al., 2010) et de 99 mg / jour en France (Pérez-Jiménez et al., 2011).

Acides hydroxycinnamiques

La consommation d'acide chlorogénique varie considérablement mais peut être très élevée, jusqu'à 800 mg / j chez les buveurs de café (Clifford, 2000). Néanmoins, très peu

d'études ont abordé la biodisponibilité de cet acide hydroxycinnamique, en comparaison avec d'autres polyphénols.

Olthof et al. ont montré que l'estérification de l'acide caféique, comme dans l'acide chlorogénique, réduisait nettement son absorption (Olthof, Hollman, & Katan, 2001). Cela a également été observé chez les rats (Gonthier, Verny, Besson, Rémésy, & Scalbert, 2003). En effet, l'absorption de l'acide chlorogénique se produit principalement dans le côlon, après hydrolyse par les estérases microbiennes. Il n'est pas clair si l'acide chlorogénique est présent, tel quel ou sous une forme conjuguée, dans le plasma humain (Claudine Manach et al., 2005). Des métabolites autres que l'acide caféique ont été identifiés après ingestion d'acide chlorogénique ou caféique, à savoir l'acide férulique, l'acide isoférulique, l'acide dihydroférulique, l'acide vanillique et l'acide hippurique (Olthof, Hollman, Buijsman, Van Amelsvoort, & Katan, 2003; Rechner, Spencer, Kuhnle, Hahn, & Rice-Evans, 2001).

Acides hydroxybenzoiques

En sait très peu sur l'absorption et le métabolisme des acides hydroxybenzoïques (Tomás-Barberán & Clifford, 2000). Leur distribution limitée dans les aliments a entraîné un intérêt limité de la part des nutritionnistes (Claudine Manach et al., 2005). Cependant, les quelques études portant sur la biodisponibilité de l'acide gallique chez l'homme ont révélé que ce composé est extrêmement bien absorbé, comparativement à d'autres polyphénols (Claudine Manach et al., 2005). Cependant, l'acide gallique existe sous différentes formes dans les fruits, les noix et le thé, c'est-à-dire la forme libre, estérifiée en glucose (comme dans les tanins hydrolysables) ou estérifiée en catéchines ou proanthocyanidines (Gu et al., 2003).

III.2.1. Facteurs influant sur la biodisponibilité des polyphénols

La disponibilité potentielle de polyphénols après digestion est importante, car des études antérieures ont indiqué que si la biodisponibilité d'un certain polyphénol est faible, cela aurait un effet limité sur la santé (Ryan & Prescott, 2010).

La biodisponibilité est généralement mesurée en utilisant des dosages in vivo, de sorte que des facteurs tels que la variabilité inter et intra-individuelle, l'état physiologique, la dose et la présence d'autres composants alimentaires jouent un rôle important (Parada & Aguilera, 2007). Dans une évaluation critique, les principaux facteurs reconnus comme affectant la biodisponibilité chez l'homme ont été discutés et regroupés en quatre catégories principales: facteurs liés au composé (structure chimique, liaison moléculaire, etc.), facteurs liés à la

nourriture / préparation (caractéristiques de la matrice, traitement, etc.), les facteurs liés à l'hôte (activité enzymatique, génétique, etc.) et les facteurs externes (disponibilité alimentaire, différents facteurs environnementaux tels que le climat) .

Les polyphénols sont des composés très divers avec une biodisponibilité variable. Par exemple, les isoflavones de soja sont bien absorbées par la barrière intestinale, les proanthocyanidines du vin et du cacao sont difficilement absorbées. De même, les glucosides de quercétine des oignons sont plus efficacement absorbés que les glycosides de quercétine tels que la rutine présente dans le thé ou la pomme (Claudine Manach et al., 2005).

III.2.2. Absorption des polyphénols et biotransformation

L'estimation est que seulement 5 à 10% de l'apport total en poly-phénols alimentaires, principalement ceux avec des structures monomères et dimères, peuvent être directement absorbés dans l'intestin grêle, généralement après des réactions de déconjugaison comme la déglycosylation (Claudine Manach et al., 2005). Les 90% -95% restants atteignent le côlon où ils sont métabolisés en composés avec une signification physiologique différente par l'action enzymatique des bactéries du côlon (Bowey, Adlercreutz, & Rowland, 2003). En plus des changements métaboliques dans la lumière intestinale, les polyphénols ingérés subissent également des transformations de phase I et de phase II dans le corps humain. Les transformations de phase I comprennent l'oxydation, la réduction et l'hydrolyse, mais ces transformations sont moins fréquentes. Les biotransformations de phase II se déroulant dans le foie et l'intestin se produisent plus intensément. Ces transformations de phase II sont constituées de réactions de conjugaison où se forment différents métabolites hydrosolubles (dérivés méthylés, glucuroniques et sulfatés) (Cardona, Andrés-Lacueva, Tulipani, Tinahones, & Queipo-Ortuño, 2013). Forbes-Hernandez et al. s'interrogent sur la pertinence du mécanisme antioxydant des polyphénols et donnent un aperçu des facteurs liés au microbiote impliqués dans les effets bénéfiques des polyphénols et de leurs produits de dégradation (Chiva-Blanch & Visioli, 2012), et des mécanismes moléculaires et cellulaires liés aux maladies chroniques courantes (Forbes-Hernandez et al., 2016).

III.3. Bioactivités des polyphénols naturels

Les polyphénols naturels ont montré de nombreuses activités biologiques et des avantages pour la santé pour la prévention et le traitement des maladies liées à l'âge, les cancers, les maladies cardiaques. (Vaher, Ehala, & Kaljurand, 2005). De nombreux polyphénols présentent des activités antioxydantes, anticancérigènes, antimicrobiennes, antiallergiques,

antimutagènes et anti-inflammatoires (Lenucci, Cadinu, Taurino, Piro, & Dalessandro, 2006). En outre, la capacité des polyphénols à prévenir les maladies métaboliques complexes telles que l'obésité et le diabète a été récemment examinée (Carpene, Gomez-Zorita, Deleruyelle, & Carpene, 2015).

III.3.1 Activité antioxydante

Parmi les bioactivités notables des composés phénoliques, les activités antioxydantes, y compris le piégeage des radicaux libres, l'inhibition de l'oxydation des lipides, la réduction de la formation d'hydroperoxyde (M. Sato et al., 1996).

Les polyphénols se sont révélés être de puissants antioxydants capables de neutraliser les radicaux libres en faisant don d'un atome d'électron ou d'hydrogène. Les polyphénols suppriment la génération de radicaux libres, réduisant ainsi la vitesse d'oxydation en inhibant la formation ou la désactivation des espèces actives et des précurseurs des radicaux libres. Plus fréquemment, ils agissent comme des capteurs de radicaux directs des réactions en chaîne de la peroxydation des lipides (Guo, Hsieh, & Hu, 2009; Pietta, 2000). En plus du piégeage radicalaire, les polyphénols sont également connus en tant que chélateurs de métaux. La chélation de métaux de transition tels que Fe2 + peut directement réduire la vitesse de réaction de Fenton, empêchant ainsi l'oxydation provoquée par les radicaux hydroxyles hautement réactifs (Perron & Brumaghim, 2009; Pietta, 2000).

De nombreuses expériences in vitro ont montré que les composés phénoliques étaient généralement les principaux contributeurs des capacités antioxydantes des plantes. L'acide rosmarinique, férulique, caféique, chlorogénique, vanillique, l'acide p-hydroxybenzoïque et l'acide p-coumarique, ont été identifiés comme contribuant au potentiel antioxydant de Lycopuslucidus et du thé en utilisant la DPPH et les dosages de NO (Roy et al., 2010; Ślusarczyk, Hajnos, Skalicka-Woźniak, & Matkowski, 2009).

Les polyphénols peuvent également fonctionner comme antioxydants par leurs effets sur le plasma, les membranes, les facteurs de transcription et les activités enzymatiques in vivo. Dans une étude à court terme, ont montré que les polyphénols de l'extrait sont biodisponibles et capables de se lier à la fraction lipidique du sérum, réduisant ainsi la peroxydation lipidique (García-Alonso, Ros, Vidal-Guevara, & Periago, 2006).

La consommation d'un repas riche en polyphénols, qui fournissait des noix ou des amandes, augmentait les concentrations plasmatiques de polyphénols, augmentait la capacité

antioxydante totale et réduisait la peroxydation lipidique plasmatique (Torabian, Haddad, Rajaram, Banta, & Sabate, 2009). En outre, les anthocyanines sont considérées comme des composants fonctionnels majeurs du riz pigmenté pour fournir les activités bioactives, y compris les activités antioxydantes, anti-radicalaires, antitumorales, anti-athéroscléreuses, hypoglycémiques et antiallergiques (Deng et al., 2013) Tableau 3.

Tableau 3 : Activités antioxydantes de certains extraits / composés de plantes**.**

polyphénoles	Activité antioxydante
extrait de raisin riche en phénol	stress oxydatif réduit dans le sérum(García-Alonso et al., 2006)
extrait de pépins de raisin	diminué le LDL oxydé dans le plasma(Sano et al., 2007)
(-) - épicatéchine et procyanidine	conservateurs alimentaires pour fruits(J. Sun et al., 2010)
hydroxytyrosol et ses dérivés	diminué le LDL oxydé dans le plasma et affecté plusieurs biomarqueurs de dommages oxydatifs(Raederstorff, 2009)
catéchine, épicatéchine et gallate	induit un effet dose-réponse sur l'activité antioxydante plasmatique(Pecorari, Villaño, Francesca Testa, Schmid, & Serafini, 2010)
anthocyanes	radicaux libres piégés(Deng et al., 2013)
extraits de noix et d'amandes	Peroxydation lipidique plasmatique réduite(Torabian et al., 2009)

III.3.2 Activité anti-inflammatoire

L'inflammation excessive est considérée comme un facteur critique dans de nombreuses maladies humaines, y compris l'obésité, le diabète de type II, les maladies cardiovasculaires, les maladies neurodégénératives et le vieillissement. Les polyphénols ont montré des effets anti-inflammatoires significatifs in vivo et in vitro (Santangelo et al., 2007).

Martinez-Dominguez et al. Ont démontré que l'huile d'olive vierge à teneur plus élevée en polyphénols présentait des effets protecteurs dans l'inflammation (Martinínez-Domínguez, De la Puerta, & Ruiz-Gutierrez, 2001).

La consommation de polyphénols de thé vert a entraîné une réduction des niveaux de marqueurs de l'inflammation et des cytokines pro-inflammatoires dans la peau exposée aux UVB de manière chronique et dans les tumeurs cutanées de souris de type sauvage (Meeran, Akhtar, & Katiyar, 2009). Les actions des catéchines d'atténuation de la réponse inflammatoire peuvent expliquer leurs capacités neuroprotectrices confirmées suite à une ischémie cérébrale (Sutherland, Rahman, & Appleton, 2006).

L'extrait de polyphénols de pelure de coing pourrait inhiber les macrophages humains sécrétant la cytokine pro-inflammatoire TNF-α et la chimiokine IL-8 d'une manière dépendante de la dose(Essafi-Benkhadir et al., 2012). L'analyse biochimique a montré que l'extrait de polyphénols de coing inhibait l'activation médiée par les lipopolysaccharides de trois effecteurs pro-inflammatoires cellulaires majeurs, NF-κB, p38MAPK et AKT. Cette étude a indiqué que l'extrait de polyphénols de pelures de coings induit un puissant effet anti-inflammatoire (Essafi-Benkhadir et al., 2012). Le zeste de coing contient beaucoup de flavonoïdes végétaux. Il y a eu de nombreuses applications topiques d'extraits de plantes ayant des flavonoïdes connus sous le nom de composés anti-inflammatoires (H. P. Kim, Mani, Iversen, & Ziboh, 1998).

La quercétine, une sorte de flavonoïdes, pourrait jouer un rôle essentiel dans la réduction du risque d'athérosclérose par l'activation de la signalisation inflammatoire (Kostyuk, Potapovich, Suhan, de Luca, & Korkina, 2011). La consommation d'aliments riches en polyphénols comme les raisins ou leurs sous-produits, qui ont des propriétés anti-inflammatoires, pourrait réduire l'inflammation. Le resvératrol pourrait bloquer les cytokines pro-inflammatoires, supprimer l'expression des gènes inflammatoires et activer les facteurs de transcription qui inhibent l'inflammation chronique. Ainsi, les produits de raisin riches en polyphénols réduisent l'inflammation chronique causée par l'obésité (Chuang & McIntosh, 2011; Fu et al., 2011)

III.3.3 Activité de cardioprotection

L'hyperlipémie postprandiale et le stress oxydatif, un facteur de risque bien défini pour l'athérosclérose, pourraient être réduits par les polyphénols. L'athérosclérose peut être présente ou cliniquement silencieuse pendant des décennies avant de devenir active et de produire des conditions pathologiques telles que l'infarctus aigu du myocarde, l'angor instable et la mort cardiaque subite (Vita, 2005). De nombreuses études ont montré que les polyphénols alimentaires pouvaient réduire le risque de thrombose, qui est l'une des principales causes d'infarctus du myocarde et de cardiopathie ischémique (Santhakumar et al., 2015; Santhakumar, Bulmer, & Singh, 2014). En outre, des études épidémiologiques ont fourni des preuves solides que l'incidence des maladies cardiovasculaires était faible dans la région méditerranéenne. La consommation de régime méditerranéen enrichi en légumes verts, en fruits, en poisson et en vin de raisin, en particulier le vin rouge, conférait un plus grand

bénéfice à la prévention des maladies coronariennes que la consommation d'autres aliments (Khurana, Venkataraman, Hollingsworth, Piche, & Tai, 2013).

III.3.4 Activité anticancéreuse

Les polyphénols pourraient jouer un rôle important dans l'anticancéreux. Les effets anticancéreux des polyphénols ont été observés au niveau de la bouche, de l'estomac, du duodénum, du côlon, du foie, du poumon, de la glande mammaire ou de la peau. De nombreux polyphénols, tels que les proanthocyanidines, les flavonoïdes, le resvératrol, les tanins, l'épigallocatéchine-3-gallate, l'acide gallique et l'anthocyanine, ont été testés; tous ont montré des effets protecteurs dans certains modèles, bien que leurs mécanismes d'action aient été différents (I. T. Johnson, Williamson, & Musk, 1994).

Les polyphénols naturels pourraient avoir un meilleur effet protecteur sur le cancer du sein métastatique (Mantena, Baliga, & Katiyar, 2006). À l'exception de l'acide gallique, le flavone pourrait également prévenir la carcinogenèse du côlon. Wenzel et al. étudié comment la 2-phényl-4H-1-benzopyran-4-one, la structure de base des flavones, affecte les cellules cancéreuses humaines du colon HT-29 pour comprendre les bases moléculaires de l'activité anticancéreuse putative des flavonoïdes (Wenzel, Kuntz, Brendel, & Daniel, 2000). Flavone a été trouvé pour réduire la prolifération cellulaire dans les cellules HT-29, induit efficacement la mort cellulaire programmée, la différenciation ainsi que l'apoptose (Wenzel et al., 2000).

III.3.5 Effet antimicrobien

Les polyphénols ont démontré des activités antibactériennes, antifongiques et antivirales potentielles (Baydar, Sagdic, Ozkan, & Cetin, 2006; Chávez et al., 2006).Les polyphénols étaient capables de supprimer un certain nombre de facteurs de virulence microbienne, tels que la réduction de l'adhésion des ligands hôtes, l'inhibition de la formation de biofilm, la neutralisation des toxines bactériennes, et montrent une synergie avec les antibiotiques (Daglia, 2012).

III.3.6 Effet anti-âge

En raison de l'activité antioxydante notable des polyphénols, ils pourraient être bénéfiques pour inverser le cours du vieillissement neuronal et comportemental. Les chercheurs ont évalué le rôle de l'extrait de pépins de raisin sur le statut antioxydant dans des régions discrètes du système nerveux central de rats jeunes et âgés (Balu, Sangeetha, Haripriya, & Panneerselvam, 2005).

ETUDES EXPERIMENTALES

IN-VITRO

I.Présentation des plantes étudiées

Les plantes médicinales constituent une importante composante de la médecine traditionnelle largement utilisées depuis des milliers d'années à travers le monde.

Les plantes médicinales ont toujours eu un rôle de grande importance sur la santé (Carillon, 2000). Plusieurs pays d'Afrique y compris l'Algérie mènent des Investigations visant à développer des médicaments issus de plantes de médecine traditionnelle.

Le choix des plante de ma thèse de recherche a été fait sur deux plantes de la flore algérienne utilisées largement en médecine traditionnelle : *Opuntia ficus-indica et Ceratonia siliqua.*

I.1. *Ceratonia siliqua :*

Communément connu sous le nom de caroubier, appartient à la famille des légumineuses qui pousse dans de nombreuses parties de la région méditerranéenne (Owen et al., 2003) et dans certaines régions des États-Unis, d'Amérique latine et d'Australie (Custódio et al., 2011).

En raison de sa composition chimiqueCaroube est cultivé depuis des millénaires, non seulement en tant que fourrage ou comme aliments pour la consommation humaine, mais aussi pour guérir diverses maladies (Sidina et al., 2009)

En ce qui concerne les usages médicinaux, le caroube a révélé intéressant hypolipémiant, néphroprotecteur (Ahmed, 2010), anti-cardio-vasculaire, anti-proliférative (Corsi et al., 2002; Roseiro, Duarte, et al., 2013) , *in vitro* et *in vivo* des propriétés antioxydantes, apparemment due à ses composés phénoliques (Sebai et al., 2013; Vekiari, Ouzounidou, Gork, Ozturk, & Asfi, 2012). Les composés bioactifs tels que les composés phénoliques présents dans le caroube sont capables d'agir comme des antioxydants chimiques et possèdent donc la capacité de réduire les dommages oxydatifs (Roseiro, Tavares, Roseiro, & Rauter, 2013; Roseiro, Duarte, et al., 2013).

L'écorce et les feuilles ont été utilisées dans la médecine traditionnelle tunisienne, laxatif, diurétique, anti-diarrhéique et pour le traitement de la gastro-entérite de bébés qui allaitent (KIVÇAK, MERT, & ÖZTÜRK, 2002). Cependant, les feuilles sont traditionnellement utilisées en Turquie comme antidiarrhéique et diurétique. Il a été rapporté que les feuilles présentaient des activités antioxydants (El Hajaji et al., 2010) et antimicrobiennes (Aissani et al., 2012).

Figure 15: Arbre et feuilles du caroubier (*Ceratonia siliqua)* (prise de vue)

I.2. *Opuntia ficus indica* :

O. ficus indica (L.)(OFI), (figuier de berbari) est un cactus originaire du Mexique introduit en Afrique duNord au 17ème siècle par les espagnols (Pottier Alapetite1979),un membre de la famille des cactacées, est une plante tropicale ou subtropicale indigènes de Amérique du Sud (Avila-Nava et al., 2014), et est cultivé dans les régions sèches comme un élément nutritif important et source de nourriture (El Kossori, Villaume, El Boustani, Sauvaire, & Méjean, 1998) Lee et al., 2002). Plusieurs cultivars se trouvent dans le bassin méditerranéen. Ils cultivent aussi dans toute l'Algérie où ils sont principalement utilisés pour l'alimentation humaine, exclusivement comme des fruits frais, mais aussi pour le fourrage pour le bétail et planté comme arbre d'ornement ou pour l'escrime (Chougui et al., 2013).

Les cladodes d'Opuntia ficus indica (nopal) sont comestibles (Santos-Zea et al., 2011).les Enquêtes sur les composants chimiques et la valeur nutritionnelle des Opuntia spp. Ont attiré l'attention à la fois dans les aliments, la nutrition, et même la science pharmacologique (Feugang, Konarski, Zou, Stintzing, & Zou, 2006).

Cette plante est considérée comme un aliment de promotion de la santé pertinent avec un grand nombre de nutriments potentiellement actifs. L'importance nutritionnelle du cactus poire est principalement due à son acide ascorbique, la vitamine E, les caroténoïdes, les fibres, les acides aminés (Stintzing, Schieber, & Carle, 2001), et la forte teneur en glucose (35%) et

du fructose (29%)(El Kossori et al., 1998). Les figues de Barbarie sont également riches en composés antioxydants comme les composés phénoliques, les flavonoïdes, le betaxanthin et le bétacyanine (Tesoriere, Butera, Pintaudi, Allegra, & Livrea, 2004).

En médecine traditionnelle, l'extrait d'Opuntia ficus indica cladodes est utilisé pour leurs activités de cicatrisation et d'anti-ulcère (E M Galati, Tripodo, Trovato, Miceli, & Monforte, 2002; E.-H. Park & Chun, 2001).Au cours des dernières années, les cladodes Opuntia ficus indica ont reçu une attention considérable dans la communauté scientifique pour leurs composés phytochimiques, phénols et flavonoïdes, qui présentent des propriétés antioxydantes (Santos-Zea et al., 2011), anti-inflammatoires (Enza Maria Galati et al., 2003). (Schepetkin et al., 2008), neuroprotecteur (Dok-Go et al., 2003), antiviral (Ahmad et al., 1996), antiulcéreux(E M Galati et al., 2007), antigénotoxique (Zorgui et al., 2009) et hypotensive (R. Saleem et al., 2005).Les cladodes sont traditionnellement utilisés comme médicaments populaires en raison de leurs activités antioxydantes, apoptotiques, antibactériennes et antifongiques (Antunes-Ricardo et al., 2014; Avila-Nava et al., 2014; López-Romero et al., 2014).

Figure 16 : figue de Barbarie « *Opuntia ficus indica* » et cladode (prise de vue)

1.3. Origine géographique et période de récolte des plantes

Ceratonia siliqua et O. ficus indica (L.), provient de la wilaya de Tlemcen (Zarifète) située àL'ouest Algérien, et ont été collectés dans la région du nord-ouest de Tlemcen durant la saison d'été (juin 2014/2015).

I.4. Identification botanique

L'identification de la plante a été faite par le professeur **BENABADJI N** du laboratoire d'écologie et gestion des écosystèmes naturels de l'université Abou-bekrBelkaid Tlemcen, Algérie.

II. Préparation des échantillons

Le séchage du matériel végétal récolté a été réalisé dans le laboratoire à l'abri de l'humidité et de la lumière du soleil. Les échantillons ont été broyés à l'aide d'un broyeur à lame, puis conservé dans des bocaux en verre hermétiquement fermés à 4°C pour des analyses ultérieures.

Poudre des feuilles de caroube

Poudre des cladodes

II.1. Extractions des polyphénols totaux

L'extraction de polyphénols des feuilles de caroube et du cladode a été faite selon la méthode de Zeriouh et al., 2017 . 2g de poudre ont été extraits deux fois (2 h pour chaque extraction) avec 40 ml du mélange méthanol-acétone-eau (7: 7: 6, v / v / v) à température ambiante 25 ± 2 ° C) sous agitation constante. Les mélanges ont été centrifugés (20 min à 4000 g) et les surnageant ont été recueillis et soumis à une extraction avec un volume égal d'hexane pour éliminer les lipides. Après évaporation a sec les extraits ont était récupérés dans l'éthanol.

II.2. Dosage des polyphénols totaux

La réaction est basée sur la réduction de l'acide phoshomolybdique du réactif Folin-ciocalteu (un acide de couleur jaune, constitué de polyhétérocycles acides contenant du molybdène et tungstène) par les polyphénols en milieu alcalin (Catalano, Franco, Nobili, & Leita, 1999).Elle se traduit par le développement d'une coloration bleu foncée due à la formation d'un complexe molybdène tungstène mesuré au spectrophotomètre.

Les teneurs totales en polyphénols dans les extraits de plantes ont été déterminées par la méthode de Folin-Ciocalteu(Folin & Ciocalteu, 1927) telle que décrite par (Zeriouh et al., 2017).

La teneur en composés phénoliques a été déterminée par rapport à la courbe standard déterminée avec de l'acide gallique. La teneur en composés phénoliques est exprimée en mg d'équivalents d'acide gallique (GAE) / g de matière sèche (mg GAE / g).

III. Effet anti-inflammatoire des extraits phénoliques de *Ceratoniasiliqua* et *Opuntia ficus indica*

L'effet anti-inflammatoire est évalué sur des cellules RAW 264.7, c'est la lignée cellulaire des monocytes de la souris. Les cellules RAW 264.7 ont été cultivées dans du milieu de culture

(RPMI) additionné de 10% de sérum bovin fœtal inactivé par la chaleur (FBS), et 1% d'antibiotique (pénicilline G 100 U / mL) et maintenu à 37 ° C Dans une atmosphère de 5% de C02. Les cellules RAW 264.7 ont été ensemencées à une densité de 5×10^5 cellule/ml dans des plaque de 24 puits, ensuite après 24h d'incubation, on ajoute des concentrations croissantes des extraits phénoliques des feuilles de caroube et de cladode (10µg /ml, 20µg /ml and 30µg /ml) pendant 24h. Les cellules sont stimulées par LPS (1 µg/ml).

III.1. Test de viabilité cellulaire

La viabilité cellulaire a été évaluée par kit de prolifération cellulaire MTT. Brièvement, les cellules RAW 264.7 ont été ensemencées dans des plaques à 96 puits à 6 x 103 cellules / puits et incubées à 37 ° C dans une atmosphère humidifiée avec 5% de C02. Après 24 h, les cellules ont été incubées dans 100 µL de milieu frais et traitées avec des concentrations croissantes d'extraits de feuilles de caroube et de cladodes OFI (de 0 à 100 µg / mL) pendant 24 h. Ensuite, 10 µL de solution de MTT [3- (4,5-diméthylthiazol-2-yl) -2,5-diphényltétrazolium bromide] (concentration finale de 0,5 mg / mL) ont été ajoutés à chaque puits et dans les 2 h, la réaction a été arrêtée par addition de 100 ul de réactif de solubilisation (10% de SDS dans du HCl 0,01 M). Après 24 h, l'absorbance a été mesurée à 690 nm en utilisant un spectrophotomètre à puits multiples (Bio-rad). Les résultats ont été exprimés en% d'absorbance des cellules traitées par rapport aux cellules non traitées.

III.2. Dosage de NO(Ahn et al., 2005)

Le monoxyde d'azote (NO) est un produit de l'inflammation, il est synthétisé par l'oxyde nitrique synthases (NOS).

NO est un radical libre hautement réactif impliqué dans un certain nombre de processus physiologiques et pathologiques (Moncada, Palmer, & Higgs, 1991).

Le rôle du NO est bien établi dans la relaxation du muscle lisse vasculaire (Hassid, Arabshahi, Bourcier, Dhaunsi, & Matthews, 1994), dans l'inhibition de la mitogenèse et de la croissance des cellules mésangiales glomérulaires (Rupprecht, Akagi, Keil, & Hofer, 2000), et dans la toxicité des macrophages (Lakics & Vogel, 1998). Le NO agit immunologiquement comme agent cytotoxique sur les microorganismes envahissants dans les macrophages ou sur les cellules tumorales (Stuehr & Nathan, 1989).

Il s'agit d'une réaction de diazotation en deux étapes : les nitrites forment un sel de diazonium avec l'acide sulfanilique qui est ensuite couplé avec une amine (N-naphtyléthylènediamine) pour donner un colorant azoïque qui absorbe à 540 nm. L'échantillon déprotéiniséest incubé à 37 °C pendant 10 min avec l'acide sulfanilique (25 mM) dissous dans HCl (1,3mM) et avec la N-naphtyléthylène diamine (1,8 mM).

III.3. Dosage des cytokines pro-inflammatoires

La teneur des cytokines pro-inflammatoires TNF-α et IL-6 est dosée dans le surnageant qui était récupéré après 24h du traitement des cellules RAW 264.7par les extraits phénoliques des feuilles de caroube et de cladode. Le dosage se fait selon le protocole du Kit d'Elisa (Biolegend).

III.4. immunofluorescence

L'immunofluorescence a été réalisée comme décrit précédemment (El-Yassimi, Hichami, Besnard, & Khan, 2008). Brièvement, les cellules RAW 264.7 ont été cultivées sur des lames de microscope propres et stériles, et traitées avec des extraits de cladodes d'OFI et de feuille de caroube, puis stimulées avec du LPS comme décrit précédemment. Les cellules ont été traitées avec 1 µM d'inhibiteur pharmacologique de NF-kB, ACHP (2-amino-6- [2-(cyclopropylméthoxy) -6-hydroxyphényl] -4- (4-pipéridinyl) -3-pyridinecarbonitrile de TocrisBioscience), au lieu d'extraits de plantes avant la stimulation avec LPS comme contrôle positif. A la fin de l'incubation, les cellules ont été lavées avec du PBS et les lames ont été fixées dans de l'éthanol à 95% et réhydratées dans du PBS 0,1 M (pH 7,4). Les lames ont été bloquées dans du PBS contenant 5% de sérum de veau fœtal et 0,2% de Triton X 100 pendant 30 minutes à température ambiante avant incubation pendant une nuit à 4 ° C avec l'anticorps NF-KB p65 (cellule de signalisation, D14E12) (dilution 1/100). Après lavage, les lames ont été incubées pendant 2 h à température ambiante avec des anticorps secondaires conjugués à la rhodamine. La spécificité de coloration a été évaluée en traitant les lames en l'absence d'anticorps primaires. Après trois lavages avec du PBS, une goutte de réactifs ProLongAntifade contenant du DAPI (Life technologies) a été ajoutée sur la lame pour l'analyse au microscope à fluorescence (Zeiss Axioskop).

In-vivo

I.Choix des animaux

Les souris sont de souche Swiss, de sexe mâle adultes, âgées entre cinq et six semaines ayant un poids de 40 à 50 g provenant de la société Charles river laboratoire France (CRLF), qui ont été utilisées dans ce travail.

Les souris sont élevées et maintenues selon les consignes de la FELASA (Federation of Laboratory Animal Science Associations) et du comité d'éthique pour l'expérimentation animale de l'Université de Bourgogne.

Les souris ont été maintenues à une température ambiante (23 à 24°C), taux d'humidité entre (32 et 33) et un cycle de lumière de 12/12h tout au long de l'expérience selon les conditions

expérimentales d'animalerie du laboratoire « INSERM, UMR 1231Lipides, Nutrition, Cancers ».

II. Traitement

II.1. Préparation d'infusion des feuilles de caroube et du cladode

Les infusions ont été préparées chaque jour. 1g de plante a été infusées dans de l'eau bouillante (100ml) sous agitation pendant 15 min (Ghanemi et al., 2017). L'infusé a ensuite été centrifugé à 20 000 × g pendant 10 min et le surnageant a été récupéré.

II.2. Préparation de la solution de DSS

Après ce prétraitement, nous avons induit l'inflammation colique chez les souris par l'ajout dans le biberon à 2% de solution DSS pendant 7 jours comme décrite auparavant (Okayasu et al., 1990), le DSS est dissous dans l'eau potable.

Les souris sont traitées par le DSS durant les 7 derniers jours de l'expérience ad libitum.

II.3. Préparation des régimes

Les souris sont nourries pendant 10 semaines d'expérimentation par le régime commercial standard SAFE (SCIENTIFIC ANIMAL FOOD et ENGINEERING), c'est un aliment complet d'élevage pour souris, rat et hamsters.

Ces souris sont ensuite répartient en 10 groupes homogènes en âge et en poids (N=5) (figure 17).

Dans un premier temps, les animaux ont été séparés en deux groupes: (1) souris ayant reçus un régime alimentaire normal (normale diet) (n = 20) et (2) souris ayant reçus un régime riche en matières grasses à base d'huile de palme (high fat diet) (Tableau 4).

Ensuite, après 4 semaines les animaux du groupe ND ont été répartis aléatoirement en 4 groupes (n = 5) ; et les animaux du groupe HFD ont été répartis aléatoirement en 6 groupes (n = 5) :

Groupe 1 : souris contrôle consomment le régime normale diet (ND)

Groupe 2 : souris consomment le régime ND et recevoir la solution du DSS

Groupe 3 : souris consomment le régime ND et recevoir la solution du DSS + l'infusion des feuilles de caroube

Groupe 4 : souris consomment le régime ND et recevoir la solution du DSS + l'infusion des cladode

Groupe 5 : souris contrôle consomment le régime high fat diet (HFD)

Groupe 6 : les souris consomment le régime HFD + l'infusion des feuilles de caroube

Groupe 7 : les souris consomment le régime HFD + l'infusion des cladodes

Groupe 8 : les souris consomment le régime HFD + la solution du DSS

Groupe 9 : les souris consomment le régime HFD + la solution du DSS + l'infusion des feuilles de caroube

Groupe 10 : les souris consomment le régime HFD + la solution du DSS + l'infusion des cladode

Le poids corporel des rates est mesuré quotidiennement tout au long de l'expérimentation.

Après 10 semaines d'expérimentation, et 12 heures de jeûne les souris sont anesthésiées.

Ensuite, le sang est prélevé par ponction veineuse avec une seringue montée d'une aiguille qui contient de l'héparine sodique. Puis centrifugé à 8000 rpm pendant 10 min à 4°C pour récolter le plasma et congelé à -80 ° C jusqu'à analyse.

Les organes (colon, tissu adipeux, foie, rate) sont prélevés et pesés, la longueur du colon a été mesurée et une partie de tissus du colon a été échantillonnée pour l'examen histologique. Les organes sont congelés rapidement dans l'azote liquide et stockés à -80 °C jusqu'à leur utilisation.

Tableau 4 : composition du régime ND et du régime HFD

Composition du régime g/100g A03 SAFE	Normal diet		High-fat diet (60%)	
	g	Kcal	g	Kcal
Glucides	52,00	208	35,43	141,73
Proteines	21,40	85,6	14,58	58,33
Lipides	5,10	45,9	35,34	318,02
Fibres	4	8	2,73	5,45
Minéraux	5,40	0	3,68	0
eau	12,10	0	8,24	0
Totales	100	347,5	100	523,52

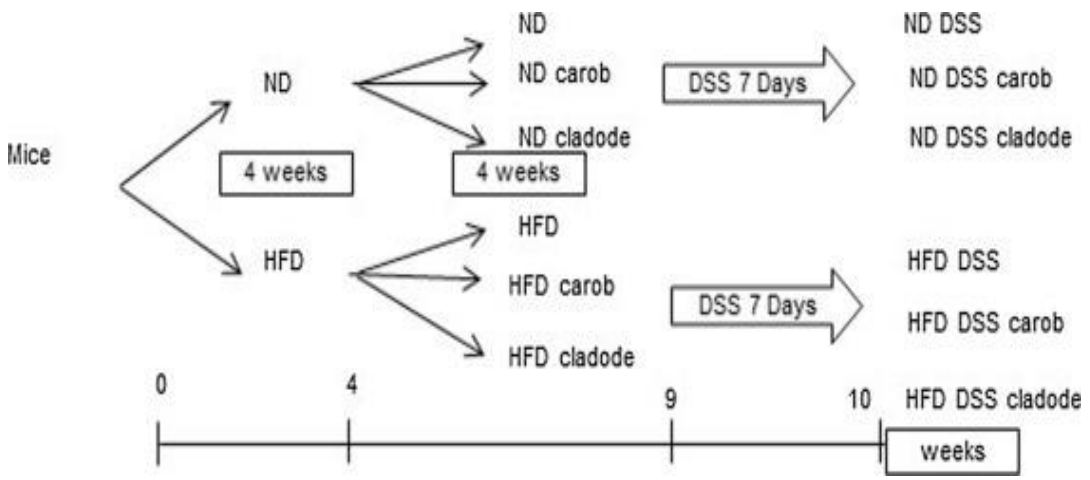


Figure 17 : Un diagramme de conception d'expérience in vivo

III. Dosage des paramètres biochimique

III.1. Dosage des triglycérides plasmatique

Il s'agit d'une méthode colorimétrique enzymatique Kit de diagnostic commercial (Diasys,Holzheim Allemagne).

La détermination des triglycérides plasmatiques par hydrolyse enzymatique à l'aide de la lipoprotéine lipase. La réaction utilise comme indicateur la quinone imine, issue de l'action catalytique de la peroxydase sur un mélange de peroxyde d'hydrogène, de 4-aminoantipyrine et de 4-chlorophénol. La concentration est déterminée à une longueur d'onde de 500 nm après une incubation à 37°C pendant 10 min et est exprimée en g/l.

Facteur de conversion : Triglycérides g/l * 1.126 = Triglycérides en mmol/l

III.2. Dosage du cholestérol plasmatique

Le cholestérol du plasma est dosé par une méthode colorimétrique enzymatique Kit de diagnostic commercial (Diasys,Holzheim Allemagne).

Détermination du cholestérol après hydrolyse enzymatique et oxydation (Artiss & Zak, 2000; Deeg & Ziegenhorn, 1983). Les esters de cholestérol sont hydrolysés par le cholestérol ester hydrolase en cholestérol libre et acides gras. L'indicateur colométrique est la quinone imine résultant de l'action de la peroxydase sur la 4-aminoantipyrine, en présence de phénol et de peroxyde d'hydrogène (réaction de Trinder) (Artiss & Zak, 2000).

La concentration quinoneimine colorée mesurée à 500 nm après une incubation à 37°C pendant 10 min est directement proportionnelle à la quantité de cholestérol obtenu dans le plasma et est exprimée en g/L.

Facteur de conversion : Cholestérol g/l * 2.586 = Cholestérol en mmol/l.

III.3. Dosage du glucose plasmatique

Le glucose du plasma est dosé par une méthode enzymatique colorimétrique Kit (Thermo scientific, Vantaa Fianland).

La concentration du glucose est déterminée en utilisant la séquence glucose oxydase-peroxydase-chromogène. L'intensité de la coloration, mesurée à 500 nm est proportionnelle à la quantité de glucose du plasma et est exprimée en g/L.

Facteur de conversion : Glucose g/l * 5.56 = Glucose en mmol/l.

III.4 Dosage de l'insuline plasmatique

Les concentrations d'insuline plasmatique ont été déterminées selon les directives du fabricant en utilisant un kit ELISA disponible dans le commerce (EMD Millipore, USA).

IV. Dosage plasmatique des cytokines pro inflammatoire

Le dosage de l'interleukine 6 (IL-6) et le dosage des cytokines pro inflammatoire tel que le facteur de nécrose tumorale (TNF-alpha)se font selon le protocole du kit ELIZA (Biolegend). Pour IL-6 et TNF-α qui repose sur la mise en évidence des complexes antigènes-anticorps par un marqueur enzymatique lui-même relevable par la transformation d'un substrat en produit coloré. Le principe est basé sur l'utilisation de deux anticorps : un anticorps monoclonal anti-IL-6 ou anti-TNF-α et un anticorps polyclonal conjugué à la biotine. Un revêtement d'anticorps monoclonal anti- IL-6 ou anti-TNF-α est appliqué dans les micropuits de la plaque ELISA afin que l'IL-6 ou TNF-α présente dans l'échantillon ou le standard, se lie aux anticorps adsorbés dans les micropuits. L'anticorps anti- IL-6 ou anti-TNF-αpolyclonal conjugué à la biotine est ajouté et se lie à IL-6 ou TNF-αà capturé par le premier anticorps.L'anti- IL-6 ou anti-TNF-α conjugué à la biotine non lié est éliminé durant l'étape de lavage. L'avidine-HRP est ajoutée et se lie à l'anti- IL-6 ou anti-TNF-α conjugué à la biotine. Pour l'incubation suivante, l'avidine-HRP non lié est supprimée pendant le lavage, et la solution de substrat réagissant avec le HRP est ajoutée aux puits. Proportionnellement à la quantité des IL-6 ou des TNF-α présents dans l'échantillon, un produit coloré est formé. La réaction est terminée par l'addition du stop solution et l'absorbance est mesurée à 450 nm. La courbe d'étalonnage est préparée à partir du standard IL-6 ou du standard TNF-α fourni par le Kit de dosage.

V. Coupe histologique

Les échantillons de tissus du côlon ont été rincés dans du PBS, fixés dans du formaldéhyde

à 10% pendant 48 h et incorporés dans de la paraffine en utilisant des techniques standard. Les coupes tissulaires ont été colorées avec de l'hématoxyline et de l'éosine (H & E) pour la morphologie générale. Un microscope Zeiss Axioskop 2 Plus (Carl Zeiss Microimaging, Thornwood, NY, USA) a été utilisé pour l'acquisition d'images. L'épaisseur totale de la muqueuse, du haut de la villosité à la bordure de la muqueuse musculaire, a été mesurée.

VI. Extraction d'ARN

VI.1. extraction à partir de tissu du colon et de tissu adipeux

L'extraction d'ARN est faite selon la méthode de Trizol, en utilisant TRI Reagent LS (life technologie) :

-Pesé entre 70 à 100 mg du colon et 50 mg de tissu adipeux

-broyer l'échantillon dans un mortier sous l'azote liquide et mettre la poudre dans un tube eppendorf stérile

- Ajouter 500µl de TRI Reagent LS dans le tissu broyé sous la glace (4°C).
- Lyser le tissu avec une seringue 21G puis a 26G pour faire éclater les cellules
- Incuber les échantillons pendant 10 min à température ambiante
-Ajouter 200 µl de chloroforme pour les échantillons du colon et 300 µl pour les échantillons de tissu adipeux et vortexer pendant 15 secondes puis incuber 2 à 3 min à température ambiante.
- Centrifuge 15 minutes à 4°C et à 12.000g
- Transférer la phase aqueuse transparente (supérieure) qui corresponde à l'ARN dans un tube eppendorf stérile.
-Ajouter 250 µl d'isopropanol, mélangez délicatement et incuber à température ambiante pendant 10 minutes, puis incubé à -80°C pondant toute la nuit.
-Centrifuge 30 minutes à 4°C et à 14.000g. Le précipité d'ARN forme un culot au fond du tube
-Retirer avec précaution le surnageant
-Laver le culot trois fois avec 1 ml d'éthanol à 75% et centrifuger a 5 minutes à 4°C et à 8000g entre chaque lavage, puis retirer le surnageant.
-Sécher le culot par séchage à l'air
-Dissoudre l'ARN dans 30µl de RNAase-free water ou H_2O milliQ
-Les ARNs sont conservés à -80°C

VI.2. Dosage des ARNs par spectrophotométrie UV

Le dosage des ARN totaux est fait par spectrophotométrie.La mesure de l'absorbance est effectuée à la longueur d'onde 260 nm. Une seconde mesure à 280 nm permet de contrôler la pureté de la préparation, à savoir la présence de protéines résiduelles dans la solution d'ARN. Une unité d'absorbance à 260nm correspond à 40µg d'ARN/ml.

VI.3. Obtention des ADNc par réaction de transcription inverse

Les ARN totaux ont été ajustés à une concentration de 200 ng/µl pour réaliser la synthèse du brin d'ADN complémentaire (ADNc) avec le kit M-MLV reverse transcriptase (Invitrogen). Brièvement, pour faire l'hybridation 200 ng d'ARN totaux ont été incubés pendant 5 min à 65°C en présence de 100ng de RandomPrimers (RP), 0.5mM de désoxyribonucléotides triphosphate (dNTPs), dans un volume final de 15µl ajusté avec de l'eau stérile. Ensuite les ARN ont été rétro-transcrits en ADNc, en présence de 2µl de First-Stand Buffer 5X, 200UI de M-MLV, 5µM de DTT et 40UI de RNase OUT par incubation (45 min à 42°C) puis 15 min à 70°C. Les ADNc synthétisés ont été stockés à -20°C.

VI.5.Réaction de qPCR

La réaction de PCR quantitative ou qPCR permet à chaque cycle l'amplification, grâce à un marqueur fluorescent (agent intercalant), de mesurer l'intensité de fluorescence émise à chaque cycle. Cette fluorescence est directement proportionnelle à la quantité d'amplicons produites. Ceci permet de suivre la cinétique de la réaction et donc la quantification de l'ADN amplifié, reflet du taux d'expression de l'ARN messager.

La polymérisation en chaine quantitative en temps réel (RT-qPCR) a été effectuée par le kit power SYBER® Green PCR Master Mix, 2X (Appliedbiosystems) contenant l'enzyme de réplication (Taq polymérase). Brièvement, dans une plaque à PCR a été réparti le mélange réactionnel suivant : 10µl de power SYBER Green PCR Master Mix 2X, 0,75µl d'amorces sens, 0,75µl d'amorces anti-sens du gène d'intérêt, 2,5µl d'eau stérile et 6µl d'ADNc à 5ng/µl. L'ADNc a été amplifié de façon exponentielle en fonction des amorces utilisé. Les séquences des amorces sont indiquées dans le tableau 5.

Le gène de référence utilisé, pour normaliser les résultats de la qPCR, est celui codant la β-actine. Nous avons utilisé l'appareil StepOnePlus real-time PCR system(AppleidBiosystems) et des plaques 96puits (AppleidBiosystems).

La qPCR se déroule en 3étapes (figure 18):

La 1ère étape : Augmentation de température à 95°C pendant 10min pour dénaturer l'ADN

La 2éme étape :45 cycles d'amplification d'ADN, chaque cycle constitué par deux étapes :

95°C pendant 15 secondes pour dénaturer l'ADN. Ensuite, 60°C pendant 1minute pour hybridation et élongation

Un seuil de fluorescence est programmé. Quand la fluorescence correspond à la quantité de l'ADN amplifiée dépasse significativement le seuil programmé on obtient le numéro de cycle PCR seuil "Ct" (Cycle Threshold ou cycle seuil). C'est cette valeur qui est à la base des calculs des ΔΔCt de gêne cible entre deux traitements différents, avec :

$$\Delta\Delta Ct : {}^{2-\Delta Ct\ essai}/_{2-\Delta CT\ contrôle} \quad avec \quad \Delta Ct_x = Ct_{ARN\ gène\ d'intérêt} - Ct_{\beta\text{-}actine}$$

La 3éméétape : A la fin de la phase d'amplification, après le dernier cycle, la température augmente rapidement à 95°C pour dénaturer l'ADN double brin. Puis redescend à 60°C ce qui permet la renaturation de l'ADN et par conséquence une augmentation du signal de la fluorescence.

L'augmentation de la température, par palier de 0,3°C toute les 10 secondes jusqu'à 95°C, diminue progressivement la fluorescence et cela permet d'obtenir une courbe de fusion qui indique la température de fusion (Tm) qui correspond à la température pour laquelle 50 % de

l’ADN est dénaturé. Pour l’amplification spécifique d’un gène donné, un pic d’intensité variable doit être observé sur la courbe de fusion.

L’analyse des données est faite par un logiciel « Relative Expression Software Tool » (REST), qui compare deux ou plusieurs groupes de traitements ou de conditions, avec jusqu'à 100 points de données dans le groupe échantillon ou contrôle, pour des gènes de référence multiples et jusqu'à 15 gènes cibles. Le modèle mathématique utilisé est basé sur la correction par l'efficacité de PCR et l'écart types des points du groupe de l'échantillon (s) et le groupe témoin (s) (Pfaffl, Horgan, & Dempfle, 2002).

Tableau 5 : Liste des amorces de qPCR

	Sens	Anti-sens
Mouse TNF-α	5’-GGCAGGTCTACTTTGGAGTCATTGC-3’	5’- ACATTCGAGGCTCCAGTGAATTCGG-3’
Mouse IL-6	5’-GACAACCACGGCCTTCCCTA -3’	5’-GCCTCCGACTTGTGAAGTGGT-3’
Mouse IL-1β	5’-GGGCCTCAAAGGAAAGAATC-3’	5’- TACCAGTTGGGGAACTCTGC.
Mouse IL-10	5’-GGTTGCCAAGCCTTATCGGA-3’	5’-ACCTGCTCCACTGCCTTGCT-3’
Mouse F4/80	5’-TCCAGCCACATCCAGCCAAAGC-3’	5’-CCTCCACTAGCATCCAGAAGAAGC-3’
Mouse ZO-1	5’-GACCTTGAGCAGCCGTCATA-3’	5’-CCGTAGGCGATGGTCATAGTT-3’
Mouse Claudin-4	5’-CGTCATCCGCGACCTCTACA-3’	5’-GCCCCCATTTCCCTCTTCT-3’
Mouse Claudin-7	5’-CGAAGAAGGCCCGAATAGCT-3’	5’-GCAAGACCTGCCACAATGAA-3’
Mouse IL-17 F	5′-CTGGAGGATAACACTGTGAGAGT-3′	5′-TGCTGAATGGCGACGGAGTTC-3′
Mouse RORc	5'-GGAAGTCAATGTGGAAGATG-3′	5'- TAGGACGACTTCCATTGCTC-3
Mouse IFN-γ	5’-TCAAGTGGCATAGATGTGGAAGAA-3′	5’-TGGCTCTGCAGGACTTTCATG-3′
Mouse T-bet	5′-GCCAGGGAACCGCTTATATG-3′	5′-GACGATCATCTGGGTCACATTGT-3’
Mouse FOXP3	5′-CCTATGGCTCCTCCTTGGC-3′	5′-ATGAAGTGTGGTCTGTCCTGG-3’
Mouse TGF-β	5’-TCTCCCTCAACCTCAAATTATTC-3′	5’-GAGCAGAAGCGGCAGTAG-3′
Mouse GATA-3	5’-TCGGCCATTCGTACATGGAA-3’	5’-GTCGGAGGATACCTGCA3’
Mouse leptine	5’-CCAGGAGGTGGCAATCTCTT-3’	5’-ATGATCTCCTAGGCCGAGT-3’
Mouse adiponectine	5’-GCCGCTTATGTGTATCGCTCAG -3’	5’-GCCGTGCTGCCGTCATAATG-3’
Mouse β-actine	5’-ATGATA TCGCCGCGCTCGTCGTC-3’	5’- CTTCTTGGGCATGTAAAACT -3’

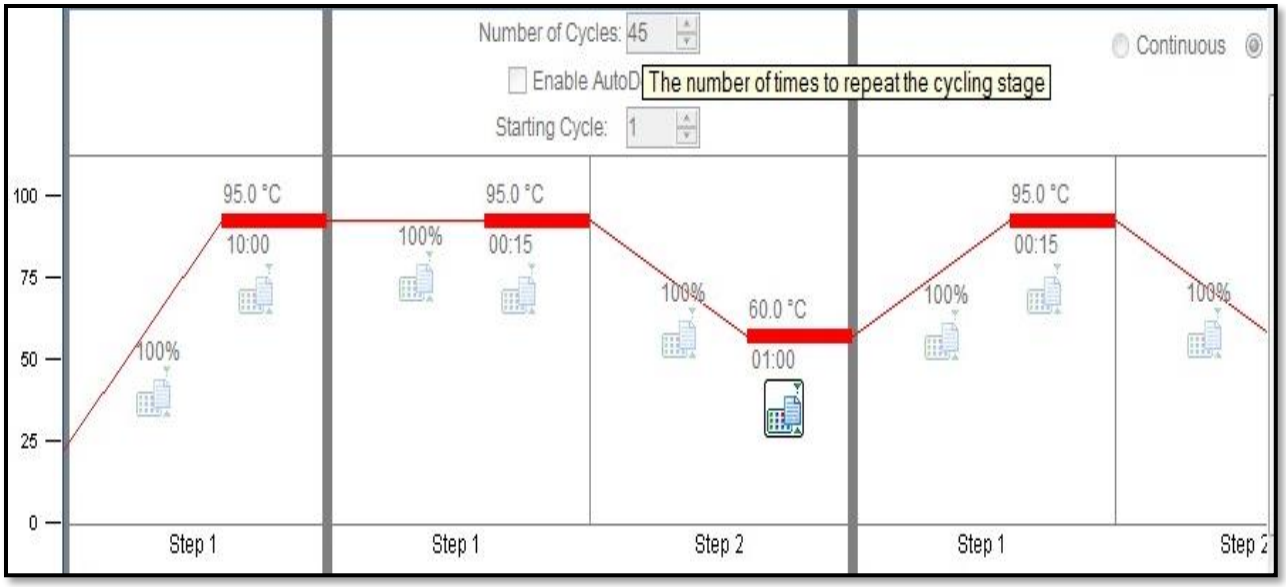


Figure 18 : les cycles de la q-PCR

VII. Analyse statistique

Les résultats sont présentés en moyenne ± écart-type (écart-type) pour nombre donné d'expériences (n). Les données ont été analysées en utilisant Statistica (versions 4.1, Stat soft, Paris, France). L'importance des différences entre les valeurs moyennes a été déterminée par ANOVA à un facteur, suivie par le test de la différence la moins significative (LSD) de Fisher. * représente $p < 0.05$ comparer a ND group, # représente $p < 0.05$ comparer a HFD group,+ représente $p < 0.05$ comparer a NDDSS group. ┼ Représente $p < 0.05$ comparer a HFD-DSS group. Les différences avec $p <0,05$ ont été considérées comme significatives.

La signification de la différence entre deux coefficients de corrélation a été réalisée en utilisant la transformation r-z de Fisher. FISHERINV (z). z a été utilisé pour évaluer la signification de la différence entre deux coefficients de corrélation en la comparant à la valeur critique 1.96. Z supérieur à 1,96 étaient considéré comme statistiquement significatifs.

RESULTATS & DISCUSSIONS

PARTIE I

Effet anti-inflammatoire des extraits phénoliques de Ceratoniasiliqua et Opuntia ficus indica in-vitro

I. Effet anti-inflammatoire des extraits phénoliques de *Ceratonia siliqua* et *Opuntia ficus indica in-vitro*

I.1. Détermination de la teneur en polyphénols totaux

La concentration en polyphénols de chaque extrait a été déterminée grâce à l'équation de régression linéaire de la courbe d'étalonnage (figure 19) : y = 8,4179x + 0,3071

Après le calcul, nous avons trouvé que le contenu polyphénolique de l'infusion de feuilles de caroube et l'infusion de cladode OFI ont été respectivement de 8,93 et 6,99 mg EAG / g de matière sèche .En effet, le contenu polyphénolique des extraits des feuilles de caroube et de cladode OFI ont été respectivement de 10,42 et 8,71 mg EAG / g de matière sèche.

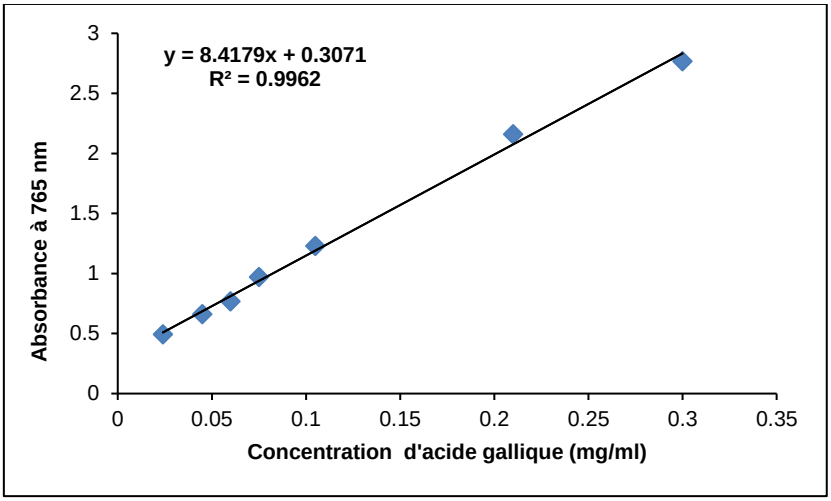


Figure 19 : courbe d'étalonnage des polyphénols totaux

I.2. Viabilité cellulaire

Le MTT a été utilisé afin d'évaluer l'effet cytotoxiquede l'extrait de feuille de caroube et de cladode envers la lignée cellulaire RAW 264,7 (monocytes de souris). Après 24 heures de traitement le test MTT a montré que les deux extraits étaient non toxiques jusqu'à la concentration de 40 µg / mL (figure 20).

De ce fait, nous avons choisi d'étudier l'effet antiinflammatoire de notre deux extraits polyphénolique a des concentrations de 10, 20 et 30 µg / mL.

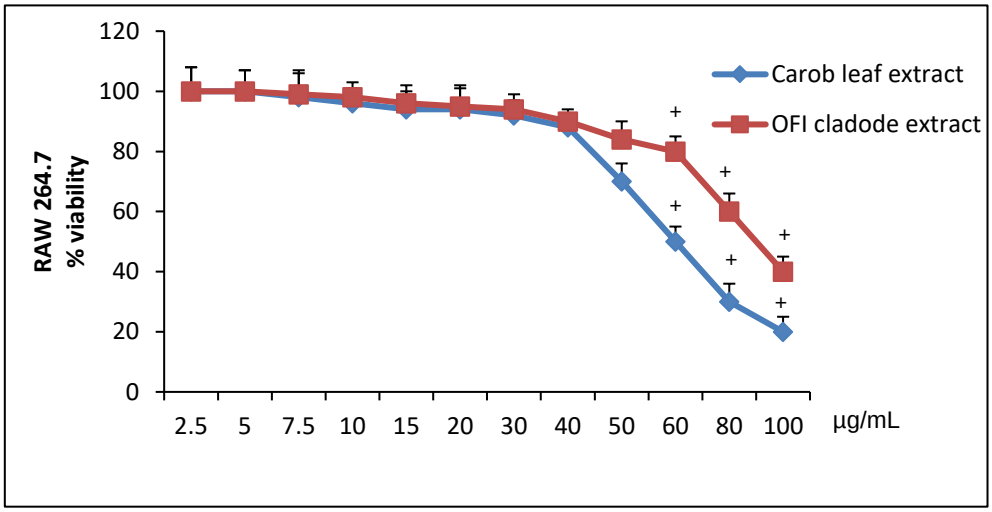


Figure 20: effets des extraits phénoliques de feuilles de caroube et de cladode sur la viabilité des cellules RAW 264,7

I.3. Effet des extraits de caroube et de cladode sur la sécrétion de nitrite

NO représente un marqueur de l'activation des macrophages et du médiateur toxique. La stimulation avec le LPS a augmenté les niveaux de NO dans les cellules RAW 264.7, alors que les extraits de feuilles de caroube et de cladodes OFI ont diminué sa production de manière dose-dépendante (figure 23 A).

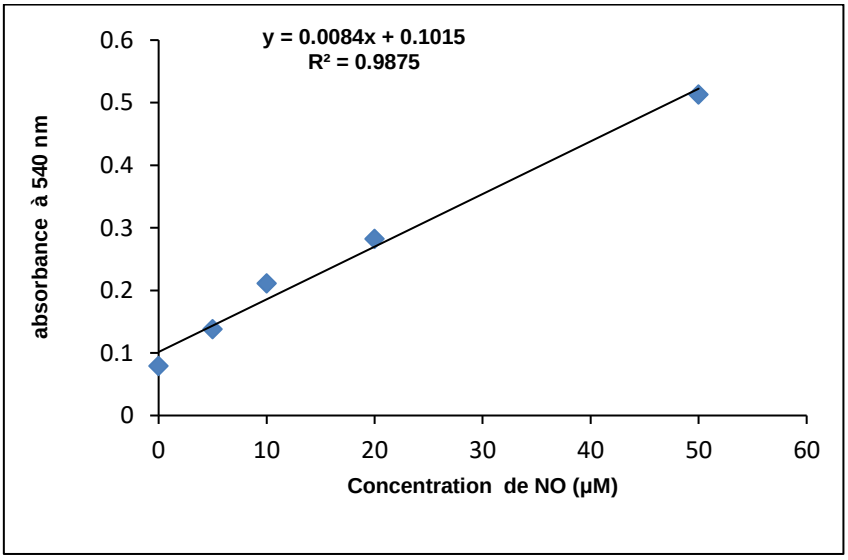
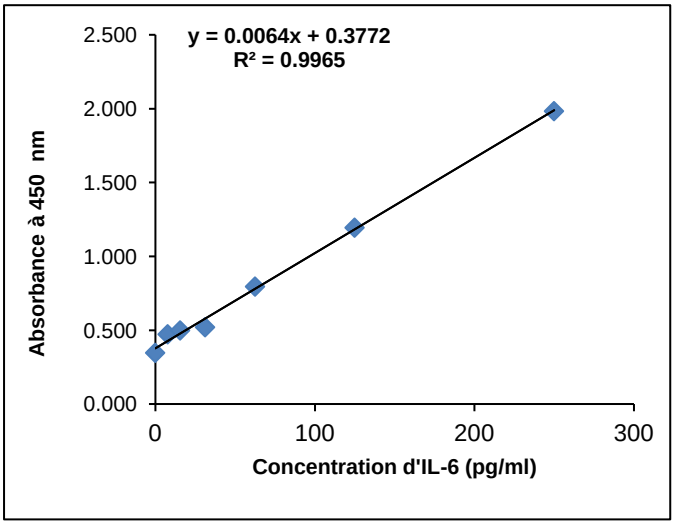


Figure 21 : courbe d'étalonnage de NO

II.4. Effet des extraits de feuilles de caroube et d'OFI-cladode sur la sécrétion des cytokines

Pour étudier l'action des extraits d'OFI cladodes et des feuilles de caroube sur l'état inflammatoire, nous avons évalué leurs effets sur la sécrétion de deux cytokines pro-inflammatoires, l'IL-6 et le TNF-α, dans des cellules RAW 264.7 stimulées par le LPS.
La concentration des cytokines (TNF-α et IL-6) de chaque échantillon de chaque extrait a été déterminée grâce à l'équation de régression linéaire de la courbe d'étalonnage (figure 22).

Nous avons observé que le LPS induisait des augmentations significatives de la sécrétion d'IL-6 et de TNF-α par rapport aux cellules témoins. Inversement, la sécrétion de ces cytokines était significativement diminuée dans les cellules RAW 264.7 traitées avec des extraits de feuilles de caroube et de cladode OFI (figures 23 B et D).



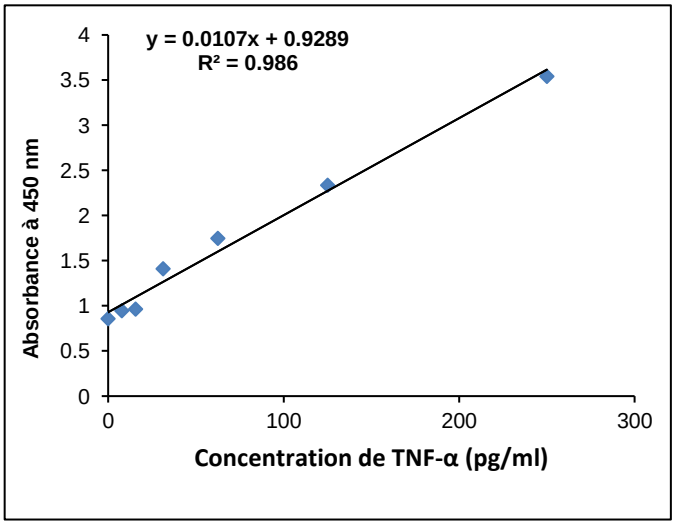


Figure 22 : gamme d'étalonnage d'IL-6 et de TNF-α

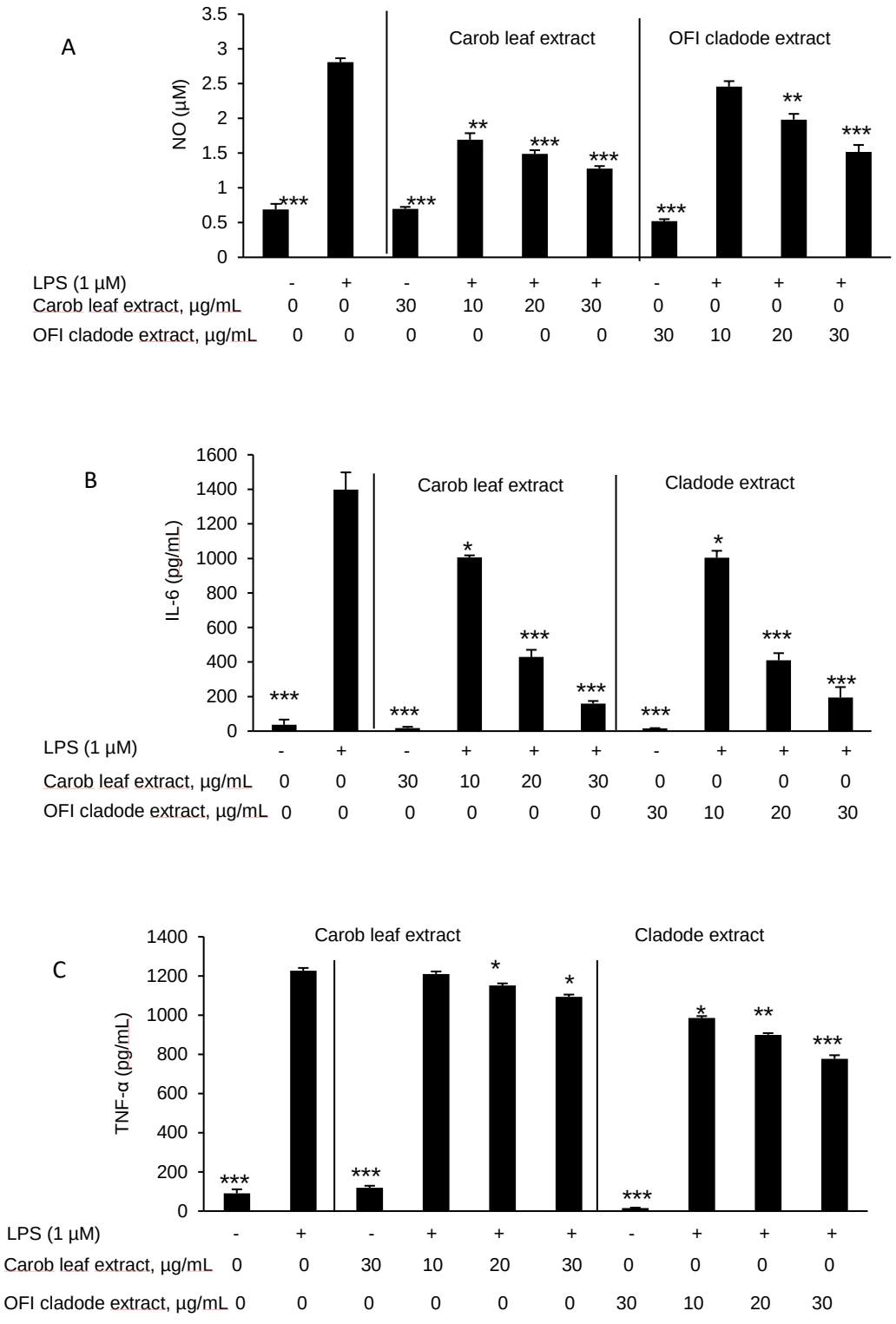


Figure 23: Effet anti-inflammatoire des extraits des feuilles de caroube et de cladodes OFI sur les RAW 264.7

II.5. Immunofluorescence :

Le NF-κB est connu pour induire l'expression de synthèses d'oxyde nitrique inductibles (iNOS) et de plusieurs cytokines pro-inflammatoires comprenant l'IL-6 et le TNF-a. Comme prévu, nous avons observé que LPS induit une translocation nucléaire de p65 NF-κB, tandis que p65 NF-κB a été maintenu dans le cytosol de cellules traitées avec des extraits de feuilles de caroube et OFI cladode, similaire au traitement ACHP (figure 24).

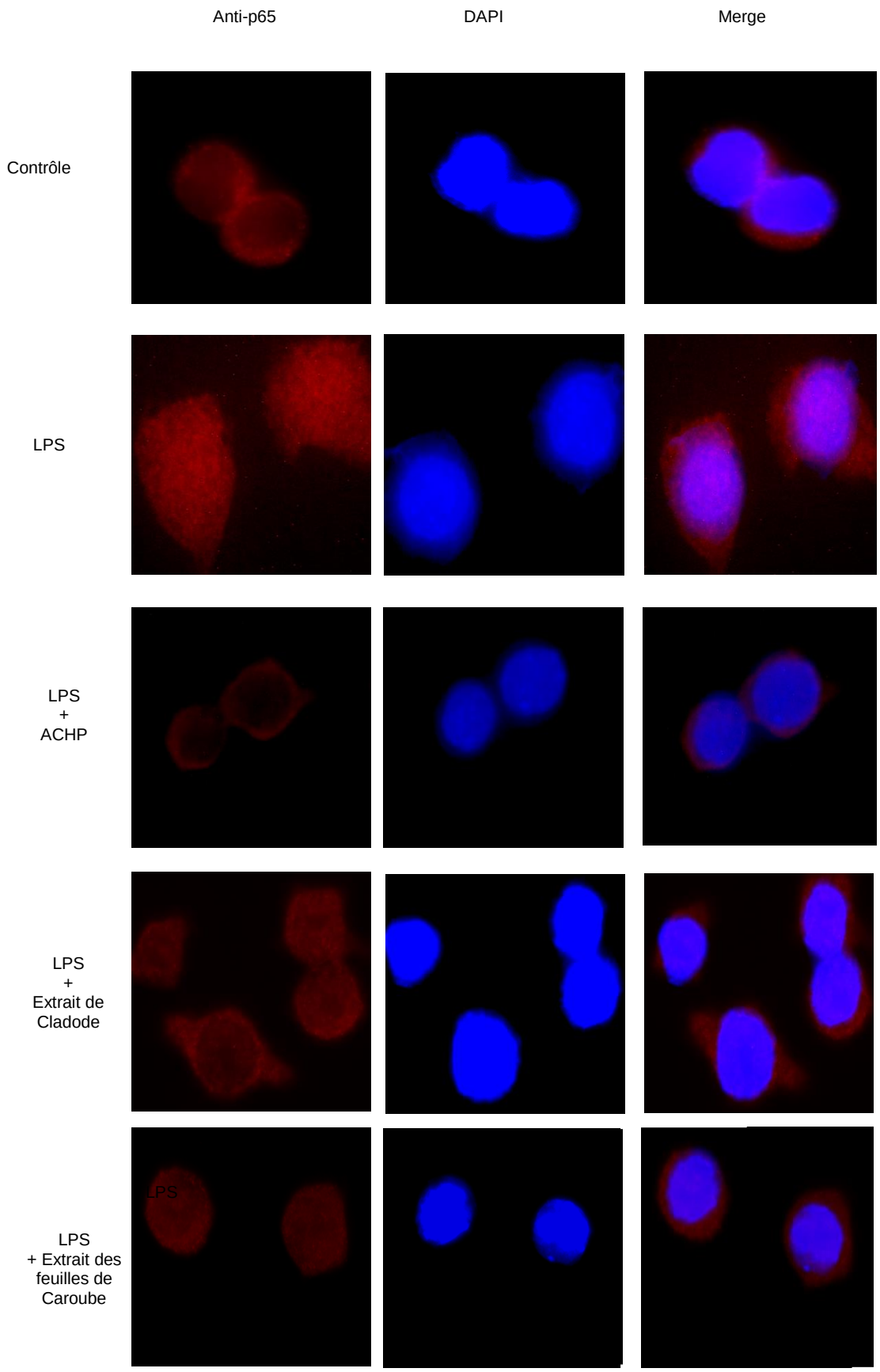


Figure 24: Effet des extraits des feuilles de caroube et de cladodes OFI sur la translocation nucléaire de NF-κβ

PARTIE II

Effets de l'infusion des feuilles de caroube et de cladode sur l'inflammation associée à l'obésité et à la colite ulcéreuse induite par le DSS

II.1. Evolution de la prise du poids corporel et la prise alimentaire chez les souris :

Au début de l'expérimentation, les souris Swiss ayant un poids homogènes (40 à 50 g). Une différence significative dans le poids corporel entre les souris nourries avec HFD et les souris nourries avec ND ($p < 0,05$) a été observée deux semaines après le début de l'expérience. Après quatre semaine d'expérience nous avons commencé à donner au souris les infusions des plantes, et nous avons remarqué que les infusions de feuilles de caroube et de cladodes OFI ont significativement diminué le poids corporel chez les souris nourries au HFD (figures 25 A et B), mais cet effet était moins prononcé dans le groupe ND.
Alors que lorsque nous avons ajouté le DSS (2%) pendant les 7 derniers jours de l'expérience dans les biberons ad libitum pour les souris, nous remarquant une diminution du poids des souris nourries au ND et nourries au HFD en cinquième jours. Cependant, la réduction du poids corporel des souris nourries au ND et nourries au HFD qui reçoivent des infusions de feuilles de caroube et de l'infusion de cladode est moins importante(figure25Cet D).

Concernant la prise alimentaire, nous avons observé que l'infusion des feuilles de caroube et de cladode OFI ne modifiaient pas la prise alimentaire chez les souris nourries avec le régime ND traitées ou non avec du DSS. Cependant, le régime HFD et la présence de DSS dans les mangeoires des souries ont significativement diminué l'apport alimentaire. Inversement, l'infusion de feuilles de caroube améliore la prise alimentaire altérée par le traitement HFD et DSS.

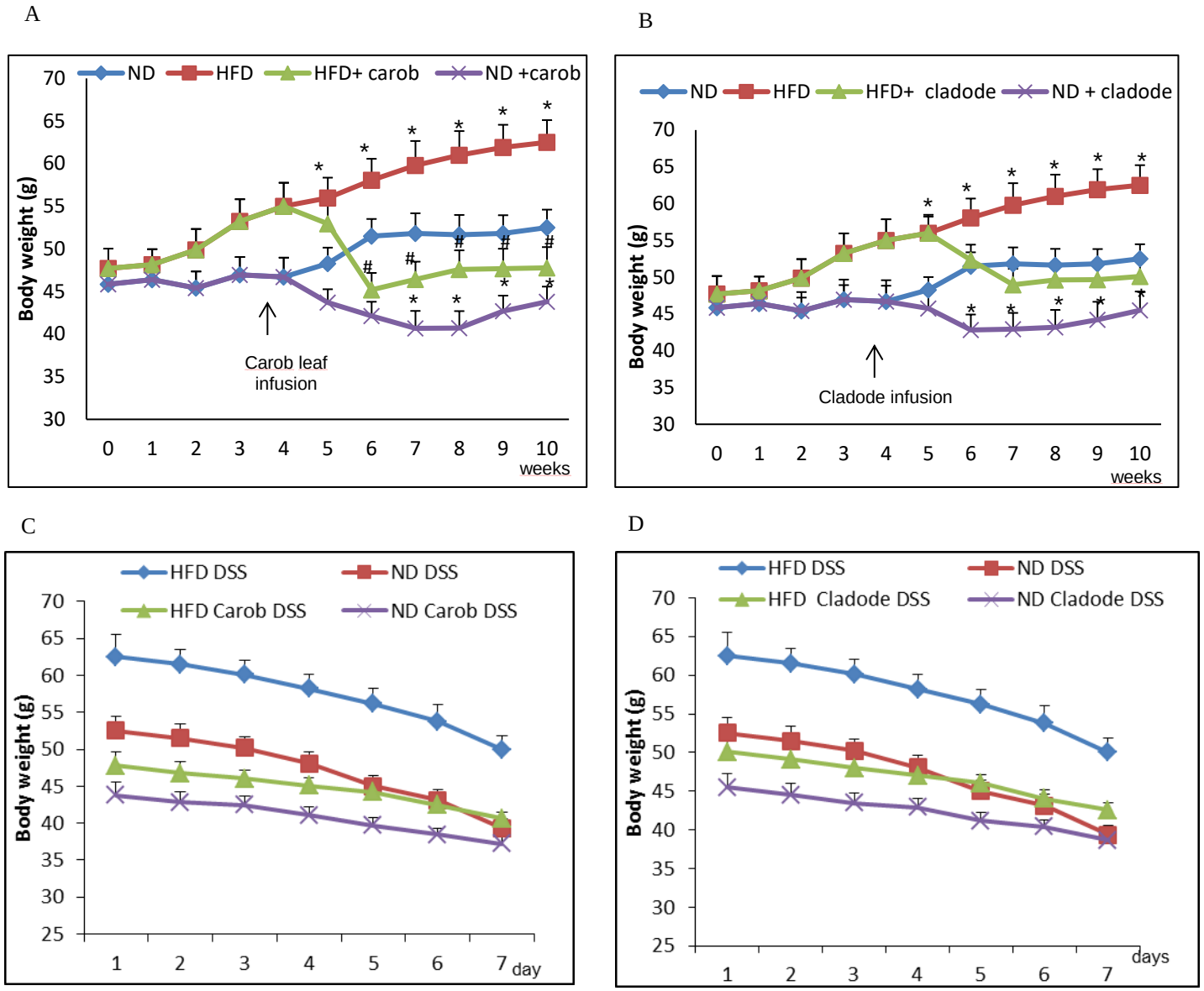


Figure 25: Effet de l'infusion des feuilles de caroube et de cladodes OFI sur le poids corporel des souris nourries au ND et de souris nourries au HFD (A,B), traitée avec le DSS (2%) (C,D).

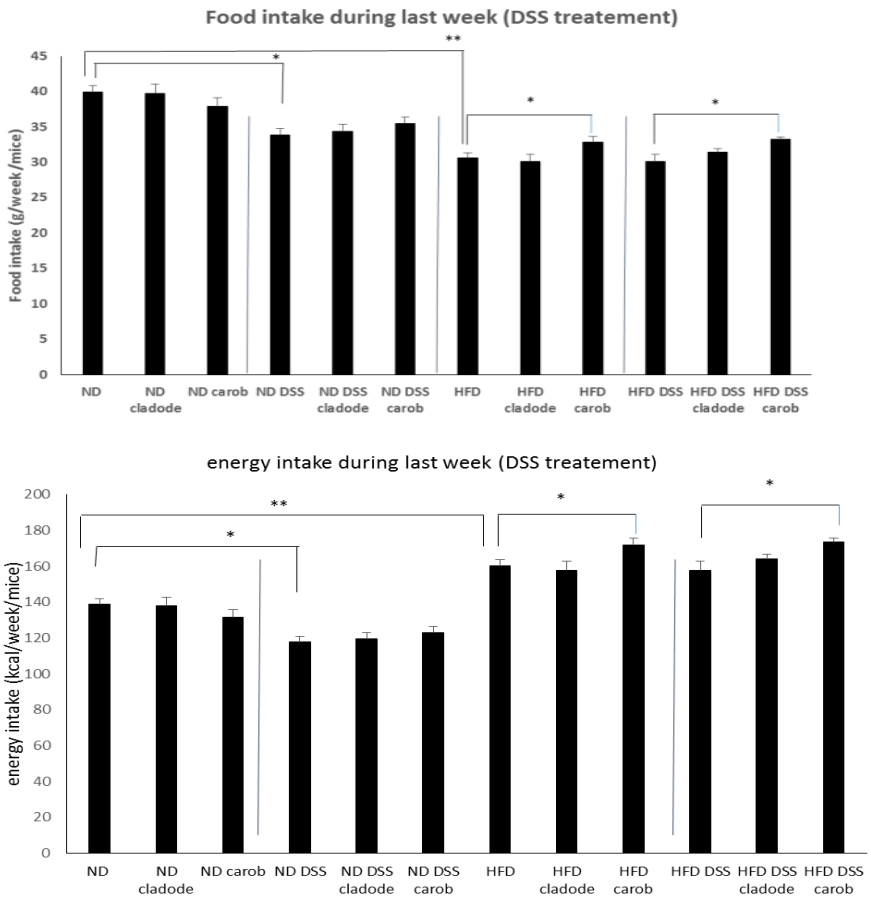


Figure 26 : Evolution de la prise alimentaire et de la consommation d'énergie des souris

II.2. Détermination du poids de tissu adipeux blanc et de la rate

A la fin de l'expérimentation le jour de sacrifice nous avons pesé le poids de tissu adipeux blanc épididymaire (TABE) et de la rate.

Les résultats ont indiqué que les souris nourries au HFD possédaient un TABE plus élevé que les souris nourries au ND. Fait intéressant, la perfusion de feuille de caroube et la perfusion de cladode OFI ont entraîné une réduction significative ($p < 0,05$) du poids du tissu adipeux blanc (figure 27 A). De plus, le poids moyen de la rate chez les souris nourries au HFD était significativement plus élevé que chez les souris nourries au ND. De plus, les souris traitées au DSS ont significativement augmenté le poids de la rate chez les souris nourries au ND et nourries au HFD. L'infusion de feuille de caroube et l'infusion de cladode OFI ont été efficaces pour diminuer les augmentations induites par le DSS du poids de la rate (figure 27 B).

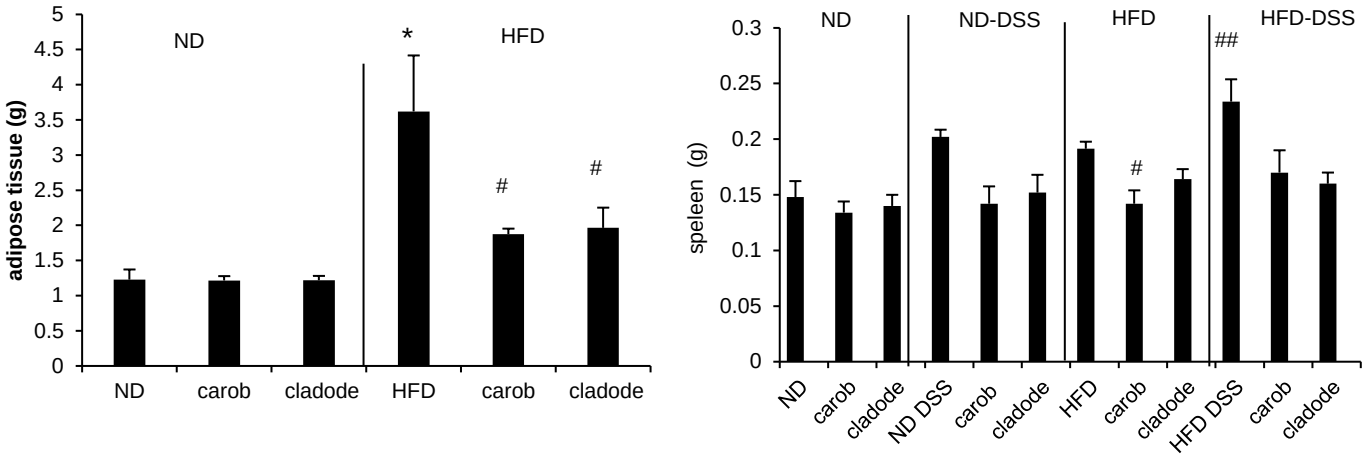


Figure 27 : Effet de l'infusion des feuille de caroube et de cladodes OFI sur le poids des organes de souris nourries au ND et de souris nourries au HFD traitée ou non avec le DSS (2%).

II.3. Etude biochimique

II.3.1. Teneur plasmatique en cholestérol totale et en triglycérides

Nos résultats montrent une augmentation très significative du cholestérol totale et du triglycéride chez les souris recevant le régime HFD comparé aux souris nourries au ND P<0,001), et une augmentation chez les souris nourries au ND ou HFD et traitée avec du DSS. Cependant, l'infusion de feuille de caroube et l'infusion de cladode OFI ont diminué ces paramètres (P<0,05, tableau 6).

II.3.2. Teneur plasmatique en glucose et insuline :

La quantité en insuline de chaque échantillon a été déterminée selon l'équation de régression linéaire suivante: Abs = 0,0975x - 0,0473. Après le calcul, la quantité d'insuline trouvée est exprimée en nano gramme/millilitre (ng/ml) (Tableau 6).

Nous avons trouvé une augmentation très significative de la teneur plasmatique en glucose chez les souris nourries au HFD et chez les souris nourries au ND qui sont traité avec du DSS par apport au souris nourries au ND (P<0,001). En outre, des concentrations d'insuline significativement plus élevées (p <0,001) ont été trouvés dans des échantillons de sang de souris nourries avec des souris HFD et HFD traitées avec du DSS par rapport à des souris nourries au ND. Cependant, l'ajout d'une infusion de caroube ou d'OFI-cladode a entraîné une réduction significative (p <0,05) des concentrations du glucose et d'insuline et chez les souris HFD et chez les animaux ND ou HFD traités au DSS (Tableau 6).

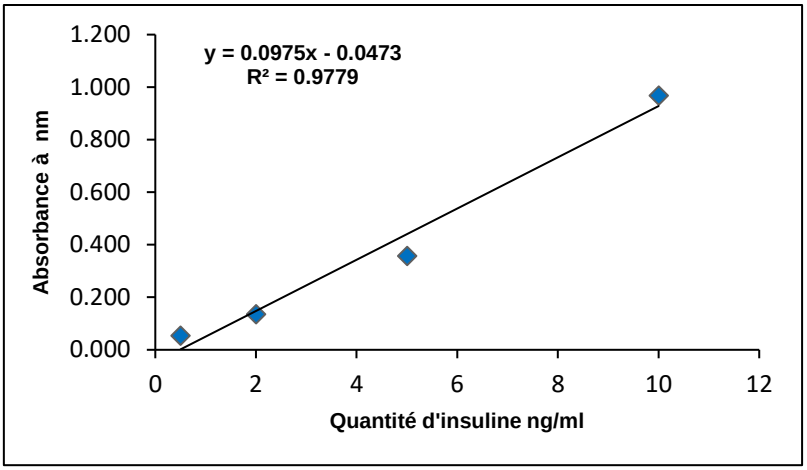


Figure 28 : courbe d'étalonnage de l'insuline

II.4. Teneur plasmatique en cytokines pro-inflammatoires

Grâce à l'équation de régression linéaire de la courbe d'étalonnage montré dans la figure 22, nous avons pu calculer la concentration plasmatique des cytokines (TNF-α et IL-6) de chaque échantillon. La teneur de TNF-α et d'IL-6 est exprimée en pictogramme par millilitre (pg/ml).

Les résultats ont montré que le régime HFD augmente les taux plasmatiques de TNF-α et d'IL-6 par apport aux souris nourries au régime ND. L'administration de DSS aux animaux a entraîné une augmentation des taux plasmatiques de TNF-α et d'IL-6. Par contre des augmentations des concentrations plasmatiques de TNF-α et d'IL-6 chez des souris nourries au ND traitées au DSS ont été significativement réduites par l'administration de l'infusions des feuilles de caroube et de cladodes OFI ($0,05 \leq p \leq 0,01$), mais moins prononcée chez les souris nourries au HFD et traitées avec du DSS (Tableau 6).

Tableau 6 : Effet de l'infusion des feuilles de caroube et des OFI-cladode sur les paramètres sanguins (TG, T-CHO, glucose (mM) et insuline (ng/ml)) et sur la concentration plasmatique de cytokines inflammatoires TNF-α (pg/mL) et IL-6 (pg/mL)

Plasma Marker	ND	ND caroube	ND cladode	ND DSS	ND caroube DSS	ND cladode DSS	HFD	HFD caroube	HFD cladode	HFD DSS	HFD carob DSS	HFD cladode DSS
TG ,mM	0.99 ± 0.01	0.95 ± 0.04	0.97 ± 0.03	1.12 ± 0.03	1.00 ± 0.04	0.99 ± 0.02	1.27 ± 0.01***	1.05 ± 0.02##	1.04± 0.05#	1.19 ± 0.11	1.00 ± 0.02	1.02 ± 0.04
T-CHO ,mM	3.07 ± 0.18	2.82± 0.20	2.89± 0.06	3.27± 0.09	3.25 ± 0.07+	3.26 ± 0.02	4.74 ± 0.16***	3.33 ± 0.18##	3.62 ± 0.11##	4,22 ± 0.08	3.56 ± 0.23##	3.77 ± 0.15##
Glucose, mM	6.05 ± 0.20	5,62± 0,20	5.74 ± 0.26	9.28 ± 0.08**	7.28 ± 0,42**	7.59 ± 0.59*	11.34 ± 1.27*	7.59 ± 0.57#	7.75 ± 0.47#	10.68 ± 0.95	8.77 ± 0.67	9.15 ± 0.46
Insuline (ng/ml)	0,94 ± 0.01	0.93 ± 0.01	0.97 ± 0.02	1.07 ± 0 .13*	0.81 ± 0.02	0.81 ± 0.07	2 .02± 0.24***	1.2 ± 0.15#	1.54± 0.04**#	2.1 ± 0.003***	1.6 ± 0.21	1.7 ± 0.25
IL-6 pg/ml	11.14 ± 3.53	9.85± 1.08	10.14± 2.63	30.45± 2.41**	17.37± 1.92++	21.59± 3.17+	27.92± 3.67**	16.82± 2.42#	18.73 ± 1.07#	38.18± 1.85#	29.46± 1.71++	30.82 ± 2.13++
TNF-α pg/ml	19.69± 1.55	19,47± 1,50	19,71± 1,90	39.37± 1.97***	27.08± 1.42+++	28.17± 1.27++	29.33± 1.84**	23.19± 2.26#	23.54± 2.06#	41.14± 2.65##	29.61± 2.01++	32.89± 1.68++

II.5. Effet de l'infusion de feuilles de caroube et de l'infusion de cladodes sur la longueur du côlon, l'épaisseur de la muqueuse intestinale et sur les changements histologiques

Après avoir sacrifié des souris, la longueur totale du côlon a été mesurée. DSS a diminué significativement la longueur du côlon chez les souris nourries à la fois ND et HFD (27,81 et 26. 62% respectivement) par rapport au groupe ND (P <0,01). Nous avons remarqué que la diminution de la longueur du côlon étaient moins évidentes chez les souris nourries au ND traitées avec du DSS (P <0,05) recevant des infusions de feuilles de caroube et de cladodes OFI (11,37 et 7,52% respectivement). De plus, les perfusions de feuille de caroube et de cladode OFI administrées à des souris nourries au HFD n'ont pas eu d'effet négatif sur la longueur du côlon, mais cette dernière était significativement améliorée (P <0,05) chez les groupes HFD-DSS-carob et HFD-DSS-cladode (8.84 et 6,67% respectivement) (tableau 7).

Comme le montre le tableau 7, le DSS a émoussé de façon frappante l'épaisseur de la muqueuse colique chez les souris nourries au ND (p <0,001). Les infusions de feuilles de caroube et de cladodes OFI n'ont pas provoqué de lésions muqueuses chez les souris nourries avec HFD. De plus, les infusions de feuilles de caroube et de cladodes OFI ont empêché l'atteinte muqueuse totale causée par le DSS chez les souris nourries au ND et nourries au HFD (Tableau 7, p <0,05).

Tableau 7 : L'effet de l'infusion des feuilles de caroube et de l'infusion de cladodes sur la longueur du côlon et l'épaisseur de la muqueuse

	Longueur (cm)	**l'épaisseur de la muqueuse (µm)**
ND	7,55± 0,03	252,80±1,07
ND DSS	5,45±0,03***	152,57±12,27*
ND DSS carob	6,07±0,07++	216,72±1,89+
ND DSS cladode	5,86±0,1+	212,48±,94+
HFD	6,73±0,08**	205,45±3,84**
HFD carob	6,9±0,21	221,07±0,92#
HFD cladode	6,7±0,32	218,99±1,76#
HFD DSS	5,54±0,02##	181,58±4,7#
HFD DSS carob	6.03±0,1 ┼	209,76±8,48 ┼
HFD DSS cladode	5.91± 0,1┼	198,98±1,86 ┼

Des changements histologiques de la muqueuse colique chez les souris expérimentales sous un microscope optique après coloration H & E ont également été observés. Comme la montre la figure 29 A, les souris nourries avec ND et HFD ont présenté une histologie colique normale. Les villosités étaient grandes, bien formées et d'égale épaisseur. Les cryptes étaient garnies de lamina propria mince et les cellules caliciformes étaient en nombre normal. Par contre, le traitement par DSS a détruit la villosité et diminué le nombre de cellules caliciformes et de cryptes dans les groupes ND / SS et HFD / DSS.

Nous avons également observé une infiltration cellulaire dans le traitement par DSS qui était moins prononcée chez les souris HFD, suggérant le recrutement de leucocytes dans la muqueuse du côlon (figure 29 A).

Cependant, les infusions de feuille de caroube et de cladode OFI n'ont pas provoqué de lésions muqueuses chez les souris nourries au HFD. De plus, les infusions de feuilles de

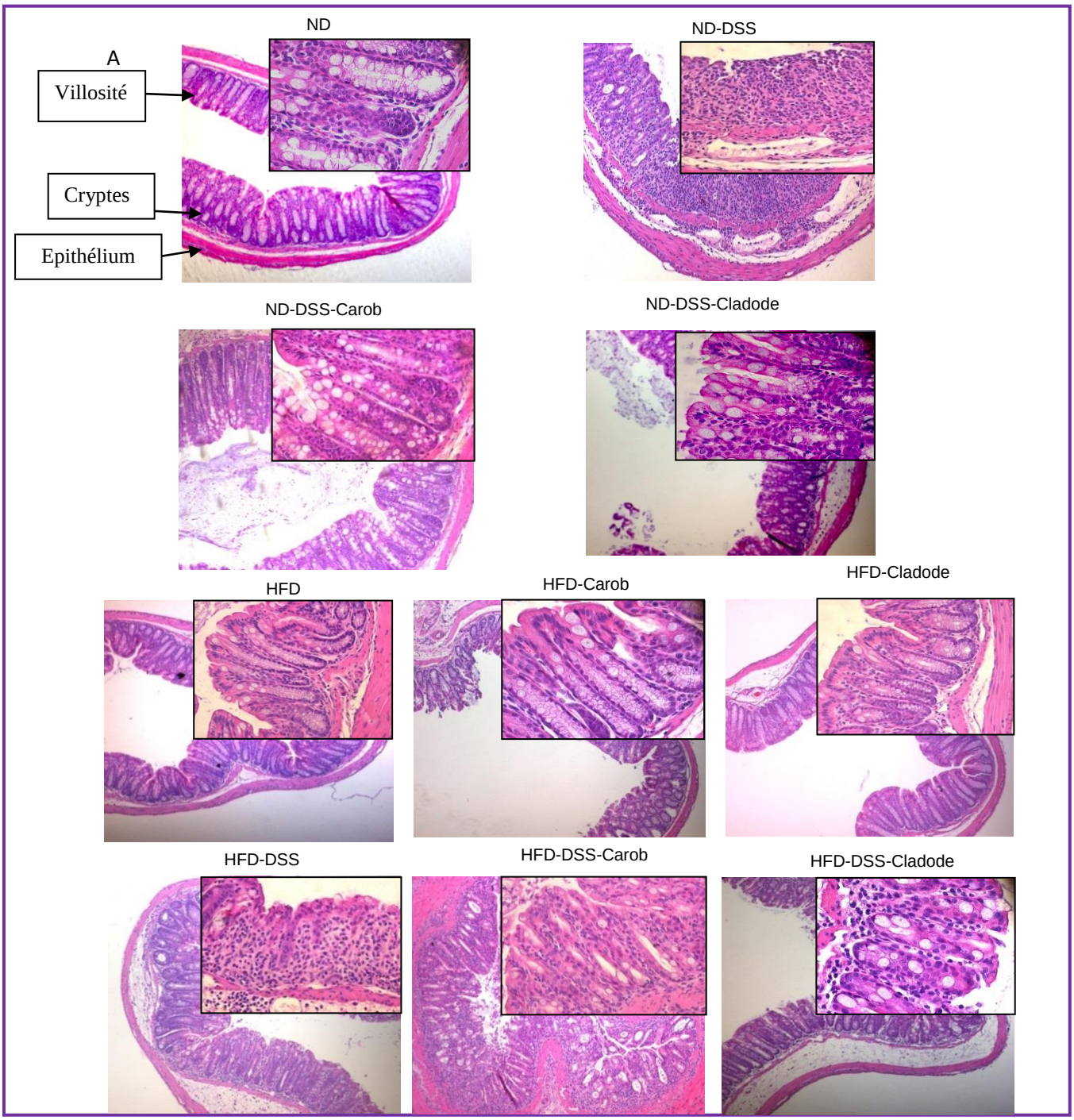
caroube et de cladodes OFI ont empêché les dommages de la muqueuse causée par le DSS chez les souris nourries au ND et nourries au HFD.

La figure 29 B, montres l'effet non toxique des infusions des feuilles de caroube et d'OFI-cladode comme démontré par les reins intacts des animaux soumis à ces infusions.

II.6. Effets de l'infusion des feuilles de caroube et de l'infusion de cladode sur l'infiltration de marqueur de macrophage dans le colon

L'étude de l'expression de l'ARNm F4 / 80 en tant que marqueur clé de l'infiltration des macrophages dans le côlon a démontré que l'expression de F4 / 80 dans le groupe HFD était significativement augmentée par rapport à celle du groupe ND. De plus, le traitement au DSS induit une augmentation plus prononcée de l'expression de l'ARNm F4 / 80 chez les souris nourries au ND et chez les souris nourries au HFD ($p < 0,05$, figure 30). Cependant, on peut dire que l'infiltration des macrophages est due probablement par l'augmentation de la perméabilité intestinale.

En outre, l'infusions des feuilles de caroube et de cladode diminuer l'expression de l'ARNm F4 / 80 chez les souris nourries au ND et chez les souris nourries au HFD. On constate, que l'infusion des feuilles de caroube et de cladode on peut être diminué la perméabilité intestinale.



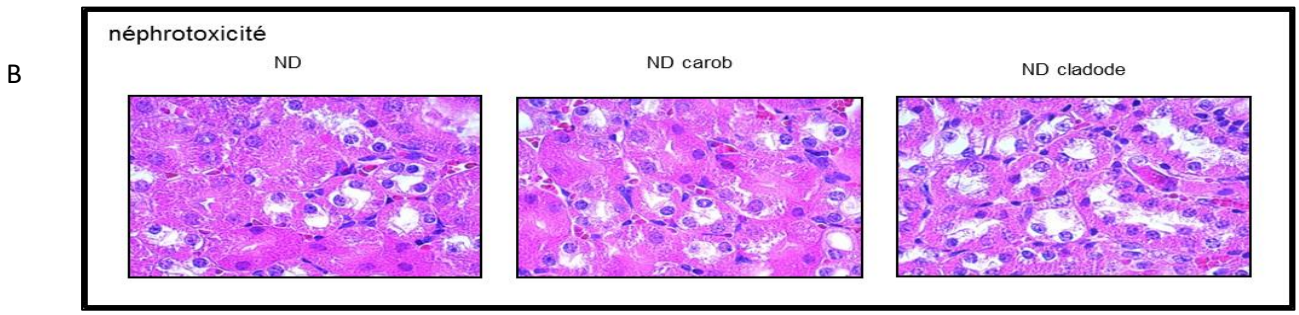


Figure 29 : Effet de l'infusion des feuilles de caroube et de cladodes OFI sur les tissus intestinaux (A) et rénaux (B) de la souris, évalués par coloration à l'hématoxyline et à l'éosine (H & E) (grossissement 20, 40).

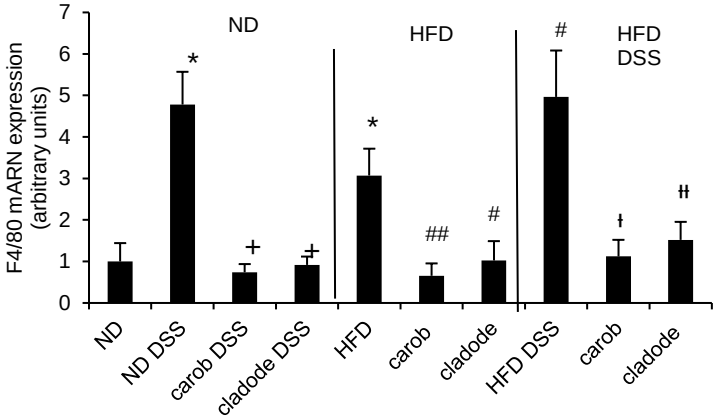


Figure 30 : Effets de l'infusion des feuilles de caroube et de cladode OFI sur l'expression du gène F4 / 80 dans le côlon.

II.7. Effets de l'infusion des feuilles de caroube et de l'infusion de cladode sur l'expression des protéines de jonction serrée du colon

La perméabilité intestinale est assurée par une monocouche de cellules épithéliales, étroitement reliées entre elles par des jonctions serrées (Rescigno et al., 2001). En effets, un défaut de ces jonctions serrées augmente la perméabilité de l'épithélium (Vetrano et al., 2008).

La quantification de l'ARNm des molécules de jonction serré a montré que l'expression l'ARNm de ZO-1 diminuait significativement chez les souris nourries au HFD et après traitement au DSS par rapport aux souris nourries au ND. En revanche, l'infusion de feuilles de caroube et l'infusion de cladode OFI augmentent l'expression de ZO-1 (figure 31 A).

Étant donné que les claudines pouvaient être exprimées dans le côlon (Rahner, Mitic, & Anderson, 2001), nous avons déterminé l'expression de l'ARNm de claudin-4 et claudin-7 dans le tissu du côlon. Nous avons observé que le DSS induisait des diminutions significatives de l'expression de l'ARNm de claudin-4 et de claudin-7 dans les groupes ND-DSS et HFD-DSS. À l'inverse, les infusions de feuille de caroube et de cladode OFI ont amélioré ces expressions altérées ($p < 0,05$, Figure 31 B et C).

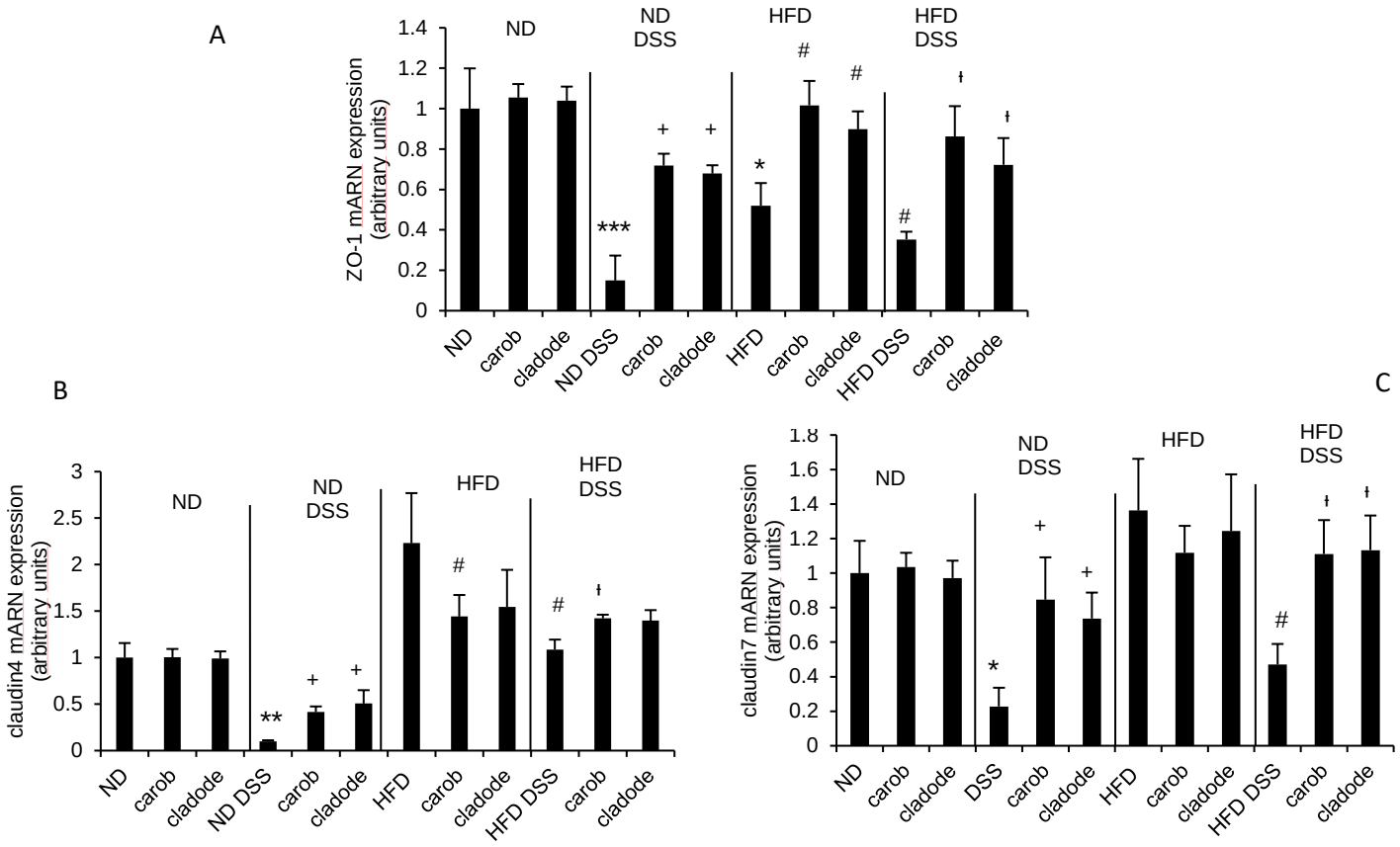


Figure 31 : Effet de l'infusion de feuilles de caroube et de cladodes OFI sur l'expression de ZO-1 et claudin4, claudin7 dans le côlon.

II.8. Effet de l'infusion des feuilles de caroube et de cladode OFI sur les hormones sécrété par les adipocytes

La quantification par q-PCR de l'ARNm de la leptine et de l'adiponectine secrété par les adipocytes de TA blanc épididymaire (TABE) a montré que l'expression l'ARNm de la leptine à augmenter significativement, par contre, l'expression de l'ARNm de l'adiponectine a diminuer significativement chez les souris nourrie au régime HFD traitais ou non par le DSS par apports au souris nourris au régimes ND.

En revanche, Nous avons observé que l'infusion de feuilles de caroube et l'infusion de cladode OFI améliore l'expression de ces hormones (figure 32 A B).

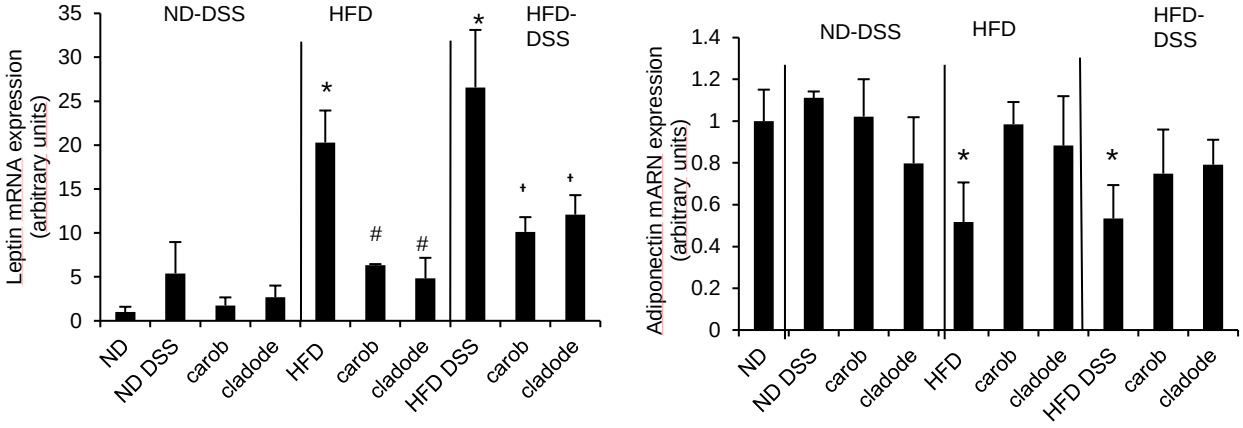


Figure 32 : Effet de l'infusion des feuilles de caroube et de cladodes OFI sur l'expression de la leptine et l'adiponectine dans le TABE

II.9. Effet de l'infusion des feuilles de caroube et de cladode OFI sur l'expression des cytokines antiinflammatoire et pro inflammatoire dans différents organes

L'analyse par Q-PCR a révélé une augmentation significative de l'expression des cytokines pro-inflammatoires (TNF-α, IL-6 et IL-1β) dans le colon, le TA et la rate des groupes ND-DSS, HFD et HFD-DSS groupe ($p < 0,05$ figure 33A, B et C). Nous avons remarqué une augmentation marquée de l'IL-10, une cytokine anti-inflammatoire, a été observée dans le colon et la rate des groupes ND-DSS et HFD-DSS et seulement dans le tissu adipeux du groupe HFD-DSS par rapport au groupe ND.

Dans le groupe ND-DSS, l'infusion de feuilles de caroube et l'infusion de cladodes OFI ont normalisé l'expression de l'ARNm du TNF-α et de l'IL-6 dans le côlon et la rate ($p < 0,05$). L'infusion de feuilles de caroube a amélioré l'expression de l'ARNm de l'IL-1β dans le côlon et la rate ($p < 0,05$, figure 33 A et C) du groupe ND-DSS. De plus, l'infusion de caroube et l'infusion de cladodes OFI ont normalisé l'expression de l'ARNm du TNF-α, de l'IL-6 et de l'IL-1β dans tous les organes de souris nourries au HFD traitées avec du DSS.

Les souris nourries au HFD traitées avec une infusion de feuilles de caroube ont montré une diminution significative de l'expression du TNF-α, IL-6 et IL1-β dans le côlon, le TA et la rate ($p < 0,05$ figure 33 A, B et C). Alors que sa tendance à diminuer l'IL-1 et l'IL-6, mais pas de façon significative dans la rate, l'infusion de cladode a exercé un effet inhibiteur similaire à celui de la caroube chez les souris nourries au HFD. De plus, l'infusion de feuilles de caroube et l'infusion de cladode ont normalisé l'expression de l'IL-10 dans tous les organes analysés.

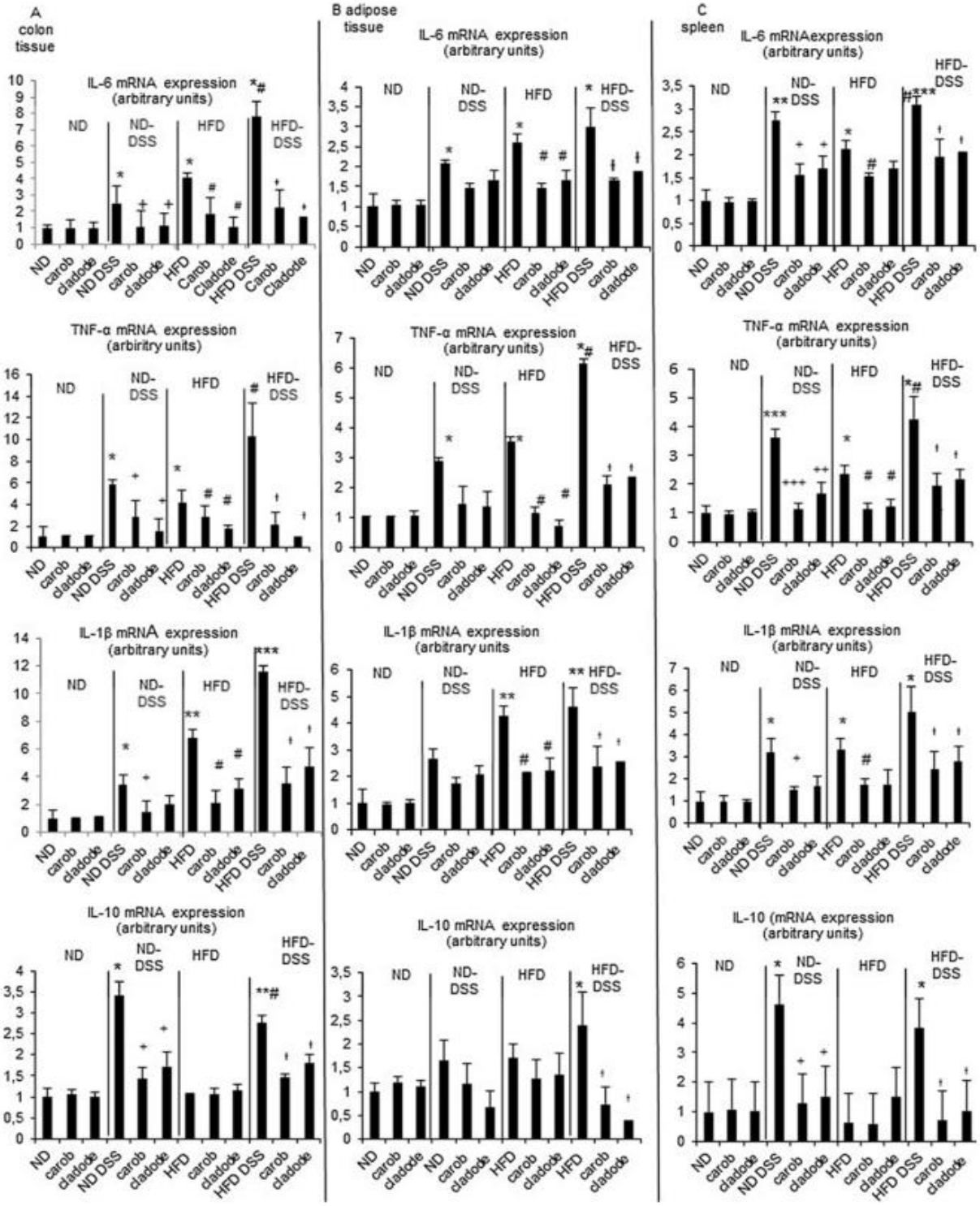


Figure 33 : Effet de l'infusion de feuilles de caroube et de cladode OFI sur l'expression des cytokines (TNF-α, IL-6, IL-1β et IL-10) dans le colon, le TABE et la rate.

II.10. Effet de l'infusion de feuille de caroube et de cladode OFI sur l'expression de l'ARNm des marqueurs de Th1, Th17 et Th2 de T-reg dans les tissus du côlon

Comme illustré sur la figure 34, la quantification de l'ARNm des marqueurs du sous-type Th dans le tissu du côlon a montré une augmentation significative de l'expression du marqueur de Th1 (T-bet, IFN-ϒ) dans HFD, ND-DSS et HFD-DSS. Alors que les marqueurs de Th17 (RORc et IL17) et les marqueurs de Th2 (GATA-3 et IL-4) ont également été augmentés dans les groupes ND-DSS et HFD-DSS. Par contre nous avons également remarqué que HFD n'a pas affecté l'expression de RORc, IL-17, IL-4 et GATA-3.

La feuille de caroube et l'infusion de cladode ont diminué la polarisation des cellules T vers le phénotype Th17 et Th1 dans HFD, ND-DSS et HFD-DSS, comme illustré par la diminution de l'expression de RORc, Th17, T-bet et IFN-γ, même que la diminution de l'expression de T-bet par la perfusion de cladode OFI dans ND-DSS n'était pas significative. L'induction de la polarisation Th2 comme reflétée par l'augmentation de l'expression de l'ARNm GATA-3 et IL-4 a été observée seulement dans ND-DSS et HFD-DSS, et inversement les perfusions de feuilles de caroube et OFI-cladode normalisaient leur expression. En revanche, l'expression des marqueurs Treg (FOXP3 et TGF-β) n'a été diminuée que dans le groupe ND-DSS qui a été régulé positivement par l'infusion des feuilles de caroube et de cladode-OFI.

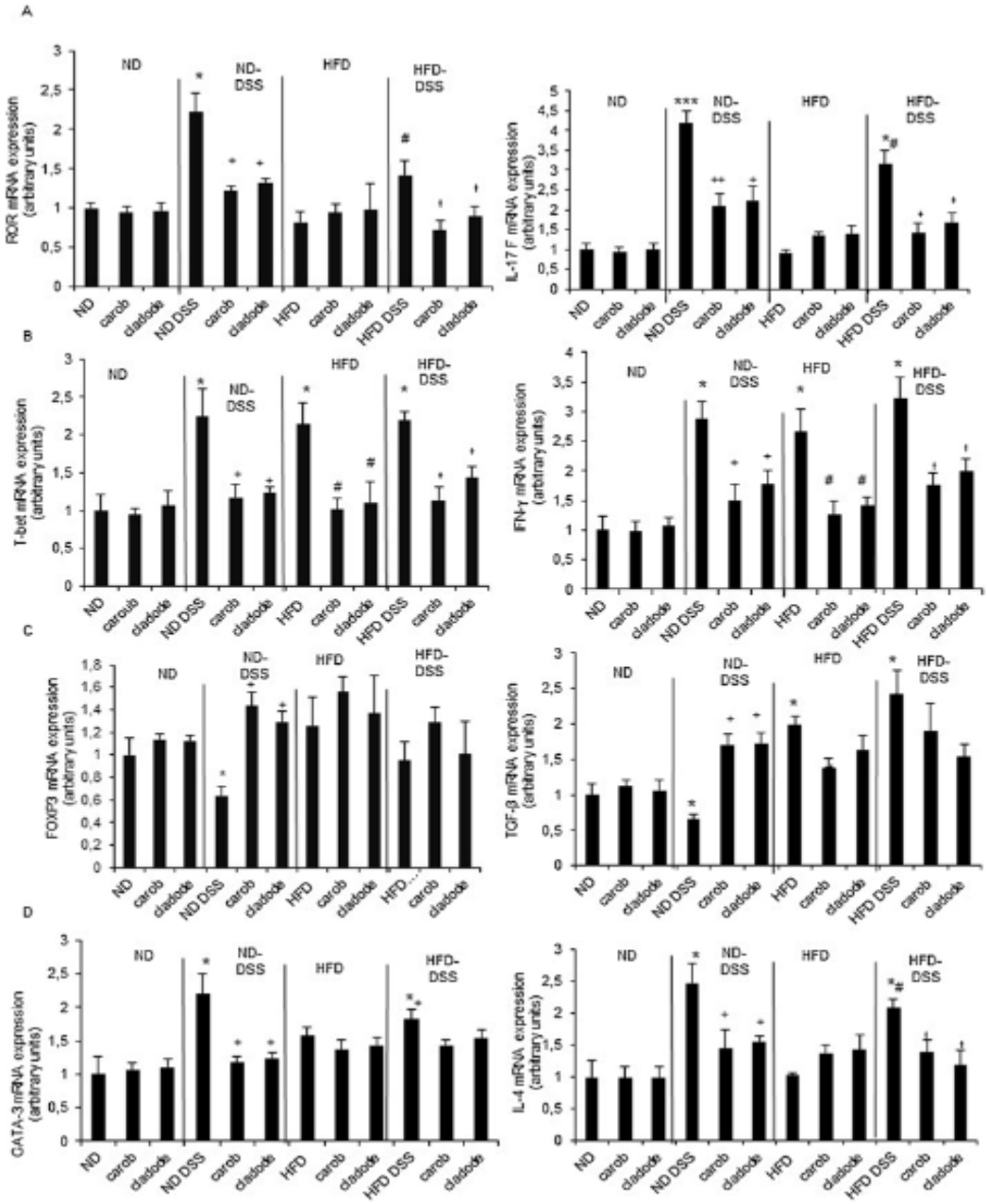


Figure 34 : Effet de l'infusion des feuilles de caroube et de cladodes OFI sur l'expression des marqueurs des sous-types de cellules T dans les tissus du côlon

II.11. la corrélation entre l'infusion des feuilles de caroube et du cladode OFI

Pour pouvoir comparer l'effet de l'infusion des deux plantes sur l'obésité et sur la colite ulcéreuse induite par le DSS, nous avons réalisé un test statistique de corrélation.

Nos résultats obtenus sont montré dans le tableau 8. La corrélation de Pearson a montré que globalement les infusions de caroube et de cladode OFI présentaient des propriétés anti-obésité et anti-inflammatoires similaires.

Tableau 8 : Coefficients de corrélation de Pearson de l'activité biologique de l'infusion de caroube et de cladode (*, ** significatifs à p <0,05 et 0,01, respectivement) et comparaison entre ces coefficients de corrélation (Z).

	corrélation Pearson de caroube	corrélation Pearson de cladode	Z
Poids corporal	-.0516**	-.0395*	-0.88
mARN leptine	-.0479**	-.0509**	0.24
mARN ZO-1	.0529**	.0551**	-0.21
mARN F4/80	-0.529*	-0.579*	0.51
mARN IL-6 colon	-.0459**	-.0485**	0.2
mARN IL-6 TA	-.0456**	-.0432**	-0.17
mARN IL-6 rate	-.0492**	-.0437**	-0.44
mARN TNF colon	-.0465**	-.0448**	-0.12
mARN TNF TA	-.0526**	-.0504**	0
mARN TNF rate	-.0523**	-.0453**	-0.56
mARN IL-1β colon	-.0483**	-.0367*	-0.77
mARN IL-1β TA	-.0471**	-.0359*	-0.73
mARN IL-1β rate	-.0471**	-.0433**	-0.27
mARN IL-10 colon	-.0490**	-.0470**	-0.15
mARN IL-10 TA	-.0588**	-.0638**	0.71
mARN IL-10 rate	-.0338*	-.0353*	0.08
mARNror colon	-.0410*	-.0353*	-0.34
mARN IL-17 colon	-.0361*	-.327	-0.19
mARNTbetcoln	-.0654**	-.0562**	-1.29
mARN IFN colon	-.0631**	-.0598**	-0.47
mARN FoxP3 colon	.0437**	.0407*	0.2
mARN Gata3 colon	-.0445**	-.0450**	0.04

Discussion

L'obésité est une inflammation de bas grade caractérisée par la production de cytokines pro-inflammatoires, y compris IL-6, IL-1 et TNF-α. Il a été rapporté que ces adipokines sécrétées par le tissu adipeux sont des facteurs de risque pour les MII telles que la CU (Teixeira et al., 2011). Les MII sont des maladies gastro-intestinales chroniques d'étiologie incertaine, avec atteinte intestinale primaire (Baumgart & Sandborn, 2012; Lourenço, Hussein, Bologna, Sipahi, & Nico, 2010) associées à une inflammation incontrôlée du tractus gastro-intestinal (Hanauer, 2006). Bien que la pathogenèse sous-jacente exacte de MII n'ait pas été clairement élucidée, il est postulé que l'immunité dérégulée est sa base (Geremia, Biancheri, Allan, Corazza, & Di Sabatino, 2014; Harikishan, Reddy, Prasad, & Anitha, 2012). Bien que plusieurs médicaments aient été utilisés dans le traitement des MII, aucun n'a jusqu'ici montré de modification de l'histoire des maladies ou de maintenir une atténuation stable au fil du temps (Hanauer & Sandborn, 2001). Récemment, il a été observé qu'une approche alternative et complémentaire pour gérer les symptômes inflammatoires tels que l'utilisation de produits naturels peut améliorer la qualité de vie en empêchant la cascade inflammatoire (Clarke & Mullin, 2008).

Le système immunitaire est un système de structures et de processus biologiques au sein d'un organisme qui protège contre les maladies et peut être modifié par l'alimentation, les agents pharmacologiques, les polluants environnementaux et les substances alimentaires naturelles telles que les polyphénols (Khanduja et al., 2006).

Les polyphénols sont des composants bioactifs largement présents dans les herbes thérapeutiques (Oz, Chen, & de Villiers, 2013). Les polyphénols sont connus pour exercer des propriétés anti-oxydantes, anti-inflammatoires et anti-tumorales (Ćetković et al., 2008). Les gousses de caroube, riches en polyphénols, ont montré une activité anti-inflammatoire dans le modèle de la colite induite par le DSS (Rtibi et Al., 2016). Les feuilles de caroube sont également riches en polyphénols (Corsi et al., 2002; Ghanemi et al., 2017; Whiteley & Klurfeld, 2000), mais à notre connaissance, aucune étude à ce jour n'a mis l'accent sur l'effet anti-inflammatoire des feuilles de caroube. Les cladodes de figue de barbarie OFI sont aussi riche en polyphénols (Avila-Nava et al., 2014). Selon la médecine traditionnelle mexicaine, certaines maladies telles que l'obésité et les troubles gastro-intestinaux peuvent être atténuées par la consommation de cladodes OFI (Corrales-Garcıa, Peña-Valdivia, Razo-Martínez, & Sánchez-Hernández, 2004). Les OFI-cladodes ont été étudiés comme traitement possible de la

gastrite (Frati, Jiménez, & Ariza, 1990; Hegwood, 1990) et ont montré des activités anti-inflammatoires (Siddiqui et al., 2016; Tesoriere, Butera, Pintaudi, Allegra, & Livrea, 2004).

Dans ce contexte, le but de cette étude était de caractériser et de comparer l'effet anti-inflammatoire des extraits aqueux de feuilles de caroube et d'OFI-cladode in vitro et in vivo.

Dans mon travail une étude in vitro a clairement démontré que les extraits de feuilles de caroube et de cladodes OFI exerçaient des activités anti-inflammatoires en diminuant la production d'IL-6, TNF-α et NO associée à l'inhibition de NF-κβ dans les cellules murines RAW 264.7 stimulées par le LPS.

L'oxyde nitrique (NO) est un composant essentiel au maintien de la santé vasculaire et est un facteur anti-thrombotique intravasculaire clé, alors qu'une augmentation significative de NO synthétisée par iNOS provoque une réponse inflammatoire s'il est converti en peroxynitrite, en présence de radicaux libres(Nathan, 1992). Des expériences ont suggéré que les polyphénols inhibaient la libération de NO en supprimant l'expression des enzymes NOS et l'activité NOS (Stangl, Dreger, Stangl, & Lorenz, 2007). En particulier, une variété de flavonoïdes, comprenant l'apigénine, la lutéoline, le kaempférol, la myricétine et la génistéine, régulent négativement la production de NO et / ou l'activité et l'expression de l'enzyme iNOS, dans les cellules macrophages RAW 264.7 (H. K. Kim, Cheon, Kim, Kim, & Kim, 1999; Liang et al., 1999).Les cytokines, principaux médiateurs des communications locales et intercellulaires dans les processus immunitaires et inflammatoires, ont été modulées par les polyphénols (Miles, Zoubouli, & Calder, 2005).

Les polyphénols pourraient affecter l'inflammation et les lésions vasculaires non seulement comme antioxydants, mais aussi comme modulateurs des voies de signalisation redox inflammatoires (Kostyuk, Potapovich, Suhan, de Luca, & Korkina, 2011; Vauzour, Rodriguez-Mateos, Corona, Oruna-Concha, & Spencer, 2010).

Le NF-κB joue un rôle central dans les réponses immunitaires, inflammatoires, de stress, prolifératives et apoptotiques (Karin & Ben-Neriah, 2000). L'inhibition de NF-κB est généralement considérée comme une stratégie utile pour le traitement des troubles inflammatoires (Karin, Yamamoto, & Wang, 2004). Rahman et al. ont suggéré que les polyphénols alimentaires exercentdes effets bénéfiques en modulant plusieurs voies de transduction du signal (Rahman, Biswas, & Kirkham, 2006). Ces études ont fortement prouvé

que les polyphénols avaient la capacité de moduler la réponse immunitaire et avaient une activité anti-inflammatoire potentielle (Larrosa et al., 2009).

Pour étudier la pertinence physiologique d'un tel effet anti-inflammatoire, nous avons évalué l'effet de l'infusion de feuilles de caroube et de l'infusion de cladode OFI contre l'inflammation associée à l'obésité induite par régime HFD et la colite induite par le DSS.

Le DSS est un polysaccharide ressemblant à l'héparine qui induit initialement des destructions des structures épithéliales de la muqueuse par un effet toxique direct sur les cellules épithéliales intestinales (entérocytes) (Wirtz & Neurath, 2007),ce qui augmente l'interaction du microbiote avec le système immunitaire intestinal, et conduit au recrutement et à l'activation des cellules inflammatoires. Tous ces évènements contribuent à une inflammation intestinale aiguë impliquant principalement des cellules immunitaires innées (Johansson et al., 2010) et qui conduit au développement de la colite sévère (DIELEMAN et al., 1998). L'avantage du modèle de colite induite par le DSS est que l'expression des cytokines et les résultats histologiques dans la colite aiguë induite par le DSS sont très similaires à ceux observés dans la maladie intestinale inflammatoire humaine (Egger et Al., 2000; Okayasu et al., 1990).

Dans cette étude, nous avons utilisé des souris Swiss qui ont nourries au régime riche en graisses (HFD) comme un modèle pour induire l'obésité. En effet, les régimes hyperlipidiques sont considérés comme les régimes de référence pour générer des modèles de l'obésité chez les rongeurs et engendrer des pathologies similaires à celles rencontrées chez l'homme (Buettner, Schölmerich, & Bollheimer, 2007; Hill, Peters, & Wyatt, 2009).

L'obésité, la dyslipidémie, l'insulinorésistance peuvent être induites chez les rongeurs par la consommation d'aliments riches en matières grasses (Kesh et al 2016).
L'obésité est un gain de poids corporel, conditionné par l'accumulation de graisse corporelle excédentaire, ou de tissus adipeux qui peut nuire à la santé (Pichon, Thureau, Delpon, Barillot, & Mahé, 2013; Savini, Catani, Evangelista, Gasperi, & Avigliano, 2013).

Notre étude montre que les souris sous régime HFD présentent une augmentation significative du poids corporel à partir de la semaine 5 par rapport au groupe de souris nourries au régime ND, une étude précédente de Fabienne Laugerette et al. a montré que les souris nourries avec un régime riche en huile de palme induisaient l'obésité (Laugerette et al., 2012). Cette augmentation du poids corporel est associée à une augmentation significative du

poids du tissu adipeux blanc épididymaire (TABE) chez les souris obèses, en accord avec une autre étude (Naznin et al., 2015) et Atek-Mebarki et al. ont montrés une augmentation de TABE (Atek-Mebarki et al., 2015). Cette inflation pondérale est expliquée par l'augmentation de l'apport calorique (Bouanane et al., 2009). Régimes contenant plus de 30% d'énergie sous forme de lipides entraînant en fait le développement d'une obésité chez la souris (West BD, York B., 1998).La consommation de HFD, en particulier lorsqu'il est fortement enrichi en acides gras saturés, est l'un des principaux facteurs contribuant au développement de l'obésité (Maffeis, 2000; Moreno et al., 2010).

En revanche, un traitement au DSS pendant 7 jours a entraîné une diminution du poids corporel chez les souris nourris au régime ND et au régime HFD, ce résultat étant corrélé avec (Shin et al., 2015; Vowinkel, Kalogeris, Mori, Krieglstein, & Granger, 2004). La CU présente une diarrhée sanglante, des douleurs abdominales, une perte de poids (Turner et al., 2012) et de malnutrition (Cho & Brant, 2011; Cho, 2008).

En outre, l'infusion des feuilles de caroube et l'infusion de cladode OFI ont diminués le gain de poids corporel chez les souris HFD ainsi que le poids du tissu adipeux, et réduit la perte de poids causée par le traitement au DSS.

Le contrôle de la prise alimentaire dans le cerveau est régulé par l'intégration des signaux neuronaux et humoraux de la périphérie. Une variété d'informations sensorielles dérivées du tractus gastro-intestinal est transmise au noyau des tractus solitaires (NTS) impliqués dans le contrôle de l'alimentation (Rinaman, 2010). Il y a beaucoup d'hormones qui sont libérées quand la nourriture est consommée, et certaines d'entre elles sont importantes pour réguler l'appétit, y compris la leptine qui influencent les systèmes cérébraux peptidiques de l'hypothalamus qui sont importants dans le contrôle de la prise alimentaire (Cummings & Schwartz, 2003; Horvath, 2005). Cependant, les cas d'obésité qui peuvent être liés à des changements dans le système de sédentarité hormonale de la leptine sont très rares (Farooqi et al., 2001; O'Rahilly & Farooqi, 2006). En outre, les personnes obèses ont généralement des niveaux élevés de leptine, donc la production de leptine n'est pas le problème. Au lieu de cela, la résistance à la leptine (insensibilité) peut être liée à l'obésité, la résistance étant peut-être en partie liée à des effets plus faibles de la leptine sur les neurones NPY / AGRP du noyau arqué hypothalamique (Münzberg & Myers Jr, 2005). Les lipides alimentaires possèdent la plus forte densité énergétique 9 Cal pour 1 gramme. il est bien établi qu'une alimentation à haute densité énergétique, riche en lipides stimule la consommation excessive d'énergie, diminue la

satiété et la sensation de faim et augmente le poids corporel (Lalanza et al., 2014; Michalik, Desvergne, & Wahli, 2000).

Nos résultats montrent également que le régime HFD a diminué l'apport alimentaire et il a augmenté la consommation d'énergie. En effet, l'élévation de l'apport énergétique peut expliquer l'augmentation du poids corporel chez les souris obèses (Armitage, Taylor, & Poston, 2005).

L'inflammation colique se caractérise, également par une diminution de la consommation alimentaire des animaux associée à une diminution de la prise de poids, voire à une perte de poids (Kullmann et al. 2001). Comme on le voit communément (Solomon et al., 2010), nos résultats montrent que le DSS abaissait significativement la prise alimentaire, diminuant ainsi le gain de poids corporel. Inversement, nous avons observé que l'infusion de feuilles de caroube améliore la prise alimentaire altérée par le traitement HFD et DSS. Rtibi et al. ont montrés que la consommation d'extrait aqueux de gousses de caroube chez les rats traités au DSS à améliorer la prise alimentaire et le gain du poids (Rtibi et al., 2016).

L'obésité se caractérise par une inflation de la masse du tissu adipeux et une augmentation de la capacité du stockage du cholestérol et des triglycérides (Benkalfat et al., 2011). De nombreux travaux rapportent que l'obésité s'accompagne de troubles de l'homéostasie glucidique (F. B. Hu, Li, Colditz, Willett, & Manson, 2003; Leonetti et al., 2012). Dans l'état obèse, les niveaux de glucose dans le sang augmentent et déclenchent le pancréas pour augmenter la production d'insuline, entraînant une hyperinsulinémie, qui conduit à une résistance à l'insuline (Loh, North, Johnston, & Godsland, 2010; Pisani, 2008) cette insulinoresistance représente le lien pathologique entre l'obésité et de nombreux troubles métaboliques appelés syndrome métabolique. Un apport alimentaire élevé en acides gras saturés est un facteur important impliqué dans la pathogenèse de la résistance à l'insuline (Sampey et al., 2011).

En ce qui concerne les paramètres biochimiques, comme attendu, nous avons montré que l'obésité induite par HFD a augmenté les taux plasmatiques de glycémie à jeun, d'insuline, de TG et de T-CHO, ces résultats sont en accord avec d'autres études (Shin et al., 2015). Dans les groupes HFD, nous avons observé une hyperglycémie associée à une hyperinsulinémie, suggérant une résistance à l'insuline (Shulman, 2000), tandis que le DSS induit une modeste augmentation de l'insuline. Il a été rapporté que le DSS induit une résistance à l'insuline par l'augmentation des cytokines inflammatoires, en particulier le TNF-α et l'IL-6 (Liu et al.,

2015). Inversement, l'infusion des feuilles de caroube et de cladode OFI a réduit le niveau de ces paramètres dans les groupes HFD et HFD / DSS. Conformément à nos résultats, il a été démontré que les cladodes OFI atténuent le gain de poids corporel et normalisent les altérations des paramètres biochimiques chez les rats nourris avec un régime riche en graisses et en sucrose (Sánchez-Tapia et al., 2017). Galati et al. ont constatés que les taux de cholestérol, de LDL et de triglycérides plasmatiques chez les rats étaient considérablement réduits après 30 jours d'administration quotidienne (1 g / kg) de cladodes OFI lyophilisés(Galati et al., 2003). En plus de leur activité anti-hyperglycémique (Ammar, Ennouri, Khemakhem, Yangui, & Attia, 2012), des preuves expérimentales suggèrent que les cladodes OFI réduisent le taux de cholestérol dans le sang humain et altèrent la composition des lipoprotéines de basse densité (LDL) (Stintzing & Carle, 2005; Stintzing, Schieber, & Carle, 2001). La caroube diminue l'hyperlipidémie (Ruiz-Roso, Quintela, de la Fuente, Haya, & Pérez-Olleros, 2010) et exerce une activité hypoglycémiante (Gruendel et al., 2007).

La colite induite par le DSS est l'un des modèles les plus largement utilisés pour les MII. Le DSS cause principalement des lésions dans le côlon distal (Gaudio et al., 1999), il induit une destruction de la barrière muqueuse et une réaction inflammatoire (Solomon et al., 2010). La longueur du côlon est un indice utile pour l'évaluation de l'état inflammatoire dans un modèle de colite (Vowinkel et al., 2004).

Nos résultats montrent que les altérations histologiques induites par le DSS étaient accompagnées d'un raccourcissement du côlon. Une tendance similaire a été observée lorsque les souris ont été soumises au HFD, car ce dernier a également induit un raccourcissement du côlon chez ces animaux. Ces observations sont en accord avec des études antérieures dans lesquelles les traitements DSS et HFD ont entraîné un raccourcissement significatif du côlon dans les modèles animaux (K.-A. Kim, Gu, Lee, Joh, & Kim, 2012; Vowinkel et al., 2004).

Fait important, nous avons observé que l'administration prophylactique d'infusion de feuilles de caroube ou d'infusion de cladode OFI atténuait significativement le raccourcissement du côlon induit par le DSS. De plus, ils protégeaient le côlon des dommages muqueux causés par l'exposition au HFD et / ou au DSS. Les effets protecteurs des extraits riches en polyphénols sur la longueur du côlon ont déjà été observés dans les modèles de colites (Rtibi et al., 2016). Conformément à nos résultats, l'extrait aqueux de gousses de caroube (CPAE) a été montré pour restaurer le gain de poids corporel, prévenir le

raccourcissement du côlon, et réduire la gravité des lésions tissulaires du côlon et tends à normaliser les altérations biochimiques (Rtibi et al., 2016).

DSS ainsi que HFD altéré l'intégrité de l'épithélium intestinal. En effet, le traitement par DSS entraîne une lésion de la couche muqueuse fermement adhérente qui protège la couche épithéliale concomitante à la perte de cellules caliciformes, à la destruction des villosités, aux lésions cryptiques et à l'ulcération des muqueuses (Vowinkel et al., 2004). La sévérité de la colite induite par DSS est beaucoup plus prononcée que celle induite par régime HFD. Cela pourrait expliquer les différences entre l'inflammation chronique induite par le HFD et l'inflammation aigue générée par le DSS (te Velde et al., 2015). Cependant, nous avons trouvé que les souris nourries au HFD traitées avec du DSS induisaient moins de colites inflammatoires et moins de lésions de la muqueuse. Paul DS et al., ont constaté que les animaux fournis avec HFD consommaient moins de liquide que ceux nourris avec le régime standard(Paul, Walton, Saunders, & Stýblo, 2011). On pourrait supposer qu'en plus de l'adiponectine l'ingestion de DSS était également réduite chez les souris nourries au HFD.
Nous avons observé que les extraits de feuille de caroube et de cladode OFI étaient protégeait contre la desquamation de l'épithélium induite par le DSS.

Dans la colite ulcéreuse, la perméabilité intestinale augmente (Baumgart & Sandborn, 2007; Shih & Targan, 2008). Bien que le mécanisme d'action du DSS ne soit pas complètement compris. Il a été rapporté que le DSS induisait une augmentation progressive de la perméabilité colique associée à la réduction de l'expression de ZO-1 chez la souris (Poritz et al., 2007). Le concept d'une hyperperméabilité intestinale dans l'obésité repose sur une série de travaux réalisés chez les rongeurs génétiquement obèses ou rendus obèses par un régime hyperlipidique (Bischoff et al., 2014; Moreira, Texeira, Ferreira, Peluzio, & Alfenas, 2012). En outre, HFD conduit à une augmentation de la perméabilité intestinale en réduisant l'expression des protéines de jonction serrées, y compris les occludines, ZO1 (Zonulaoccludens-1) et les claudines (de La Serre et al., 2010; Suzuki & Hara, 2010).

D'après les résultats de Christoph Rahner et al., l'expression de la protéine claudins-4 était clairement détectable dans le duodénum, l'iléon et le côlon (Rahner et al., 2001). Et d'après les résultats de Jennifer L. Holmes et al., l'expression des niveaux d'ARNm et de protéines de claudins-7 était détectable dans le jéjunum, l'iléon et le côlon distal (Holmes, Van Itallie, Rasmussen, & Anderson, 2006).

Conformément à la littérature, dans notre étude, DSS et HFD ont diminué l'expression de claudin 4, claudin 7 et ZO1(Lam et al., 2012; Weber, Nalle, Tretiakova, Rubin, & Turner, 2008). Alors que l'infusion de feuilles de caroube et l'infusion de cladode OFI améliorent l'expression de ces protéines de jonctions serrées.

Une augmentation de la perméabilité intestinale entraîne l'apparition d'une inflammation induite par le DSS. En outre, l'inflammation systémique et intestinale associée à l'obésité induite par HFD est moins grave que l'inflammation induite par le DSS. En effet, l'inflammation intestinale joue un rôle en tant qu'inducteur ou contributeur dans l'obésité induite par HFD. Ainsi, l'association entre l'obésité induite par HFD et la colite ulcéreuse favorise le transport des pathogènes ou de leurs dérivés (tels que le LPS), vers la circulation systémique entraînant l'activation des voies inflammatoires dans le tissu adipeux périphérique (Shih & Targan, 2008; Wang et al., 2010).

L'accès des antigènes luminaux à la lamina propria déclenche la différenciation naïve des cellules T, l'activation et la production de cytokines inflammatoires. Les macrophages dans la lamina propria sont stimulés par ces cytokines et sécrètent du TNF-α et de l'IL-6, ce qui augmente l'inflammation locale (Lee, 2015). Les cytokines pro-inflammatoires critiques impliquées dans l'immunopathogenèse des MII sont le TNF-α et l'IFN-γ, car elles contribuent à l'altération tissulaire dans la colite induite par le DSS (Kojouharoff et al., 1997; Obermeier et al., 1999). En outre, le blocage sélectif du TNF-α, IL-1 diminue la migration des neutrophiles / macrophages et limite ainsi la progression de la colite (Bento et al., 2008; McGuckin, Eri, Simms, Florin, & Radford-Smith, 2009).

Notre étude soutient cette séquence d'événements, comme nous l'avons observé, une augmentation des cytokines inflammatoires comme le TNF-α, l'IL-6 et IL-1β chez les souris traité avec DSS (Bitzer, Elias, Vijay-Kumar, & Lambert, 2016; Shin et al., 2015), ainsi qu'une augmentation de l'expression de l'ARNm de F4 / 80, un marqueur de macrophage, dans les tissus du côlon de souris traitées avec DSS ou HFD, sous-tendant une inflammation du côlon (Teixeira et al., 2011). Ainsi, l'analyse histologique après coloration d'hématoxyline-éosine a montré une infiltration leucocytaire dans les cellules épithéliales du côlon dans les groupes DSS et HFD-DSS. De manière intéressante, l'expression de F4 / 80 a été significativement diminuée dans le modèle de colite de souris traité avec l'infusion de feuille de caroube ou de cladode OFI. Il a été rapporté que l'extrait de cladode OFI présentait un potentiel anti-inflammatoire significatif dans l'inflammation de la poche d'air induite par la carragénine, en

partie par la suppression de l'infiltration cellulaire, l'inhibition de la production de NO et de l'activité COX-2 et une diminution de la sécrétion de cytokines inflammatoires (Antunes-Ricardo, Gutiérrez-Uribe, López-Pacheco, Alvarez, & Serna-Saldivar, 2015). Faheema Siddiqui et al., ont trouvé que le cladode (Opuntia dillenii) diminue les niveaux de cytokine des cytokines pro-inflammatoires telles que TNF-α, IL-1, IL-6 (Siddiqui et al., 2016). Une étude récente a montré que la consommation de cladodes OFI modifiait le microbiote intestinal en améliorant l'intégrité de l'épithélium intestinal en réduisant l'endotoxémie métabolique chez les rats obèses nourris avec un régime riche en graisses / sucrose (Sánchez-Tapia et al., 2017).

Des dysfonctions immunitaires ont été décrites à la fois dans l'obésité et la colite ulcéreuse (Baumgart & Carding, 2007; Chen & Sundrud, 2016; de La Serre et al., 2010). Le déséquilibre de la tolérance immunitaire et de la réponse immunitaire pourrait être un facteur prédictif d'apparition précoce d'une MII (Baumgart & Carding, 2007). La différenciation des cellules T naïves en sous-ensemble Thl, Th2, Treg ou Th17 est médiée par les facteurs de transcription T-bet, GATA3, FOXP3 et RORc respectivement. La dérégulation de la réponse des cellules T, au cours des réponses immunologiques physiopathologiques aux antigènes bactériens commensaux, joue un rôle clé dans la pathogenèse de la colite ulcéreuse (Chen & Sundrud, 2016). On pensait auparavant que le déséquilibre Th1 / Th2 joue un rôle important dans la CU jusqu'à la découverte des cellules Th17 (Stephani, Radulovic, & Niess, 2011). En effet, la colite ulcéreuse implique égalementun déséquilibre des cellules Th17 et des cellules Treg (De Souza & Fiocchi, 2016; Maloy & Powrie, 2011). Des cellules Treg insuffisantes et un excès de cellules Th17 entraînent un dysfonctionnement immunitaire important et une inflammation intestinale (Geremia et al., 2014; Neurath, 2014). La colite aiguë induite par le DSS est médiée par la prédominance de Th1 et Th17 avec une libération accrue de TNF-α, IL6, IL-17 (Alex et al., 2009). D'autre part, les Tregs inhibent la réponse immunitaire en sécrétant des cytokines, empêchant ainsi l'apparition et le développement de maladies auto-immunes, y compris les MII (Mayne & Williams, 2013). Par conséquent, la restauration de l'équilibre cellulaire Th17 / Treg serait une stratégie thérapeutique efficace pour traiter la CU(X. Xu et al., 2017).

Il a été rapporté que les cellules T régulatrices inductibles FOXP3 + "iTregs" et les lymphocytes T régulateurs de type 1 "Tr1" secrètent la cytokine anti-inflammatoire IL-10 et possèdent la capacité de supprimer les réponses inflammatoires des lymphocytes T dans l'intestin (Gagliani & Huber, 2012). Le TGF-β peut favoriser la différenciation naïve des

lymphocytes T en iTregs grâce à la régulation positive de FOXP3. En revanche, la différenciation des lymphocytes T naïfs induite par le TGF-β en Tr1 n'implique pas l'activation de FOXP3 (Gagliani & Huber, 2012). De plus, il a été rapporté que l'expression de FOXP3 induite par TGFβ inhibe l'expression de l'IL-23R et de RORc par Th17, ce qui entraîne la restauration de l'équilibre des cellules Th17 / Treg (Gálvez, 2014).

Dans la présente étude, nous avons observé une expression accrue des marqueurs Th17 (RORc, IL-17), Th1 (T-bet, IFN-γ) et Th2 (GATA3 et IL-4) dans le groupe ND-DSS accompagné d'une diminution significative de l'expression des marqueurs de Treg (FOXP3 et TGF-β) dans le tissu du côlon, ses résultats sont en accord avec (X. Xu et al., 2017; Yao et al., 2015). HFD a également augmenté les marqueursTh1 (T-bet, IFN-γ) et la cytokine immunosuppressive TGF-β sans affecter l'expression du facteur de transcription caractéristique des T-reg (FOXP3).
De plus, nous avons observé une augmentation significative de l'expression de l'ARNm du TGF-β dans le groupe HFD-DSS par rapport au groupe DSS.
Nous avons démontré que, l'infusion de feuille de caroube et de cladode OFI ont été efficaces pour prévenir les dommages induits par le DSS et / ou le HFD. De plus, l'infusion de feuilles de caroube et du cladode OFI ont régulé à la baisse l'expression des marqueurs Th17 et Th1 concomitamment avec une régulation positive des marqueurs immunosuppresseurs des lymphocytes T. En effet, les infusions ont augmenté l'expression des ARNm TGF-β, IL-10 et FOXP3 dans le groupe ND / DSS, mais n'a eu aucun effet dans le groupe HFD, dans le tissu du côlon. Ceci suggère que ces infusions ont induit une différenciation cellulaire naïve dans le sous-type des iTreg connu pour leur capacité à restaurer l'équilibre des cellules Th17 / Treg vis-à-vis des cellules Treg.

La corrélation de Pearson a montré que globalement les infusions de caroube et de cladode OFI présentaient des propriétés anti-obésité et anti-inflammatoires similaires et avec une corrélation inverse entre la teneur en polyphénols et l'obésité plus les paramètres pro-inflammatoires.

L'activité anti-inflammatoire des feuilles de caroube et des OFI-cladodes pourrait être en partie attribuée à leur teneur en polyphénols en tant qu'acide gallique (AG). Nous avons précédemment rapporté que les feuilles de caroube sont riches en AG (Ghanemi et al., 2017). Une autre étude récente a montré que OFI-cladode contient aussi AG (Boutakiout et al., 2016). AG possède un effet anti-inflammatoire (Hsiang et al., 2013). Pandurangan et al. ont

rapporté que l'AG réduit l'inflammation du côlon dans le modèle DSS(Pandurangan, Mohebali, Norhaizan, & Looi, 2015). Les mêmes auteurs ont montré que l'AG diminue les altérations histologiques causées par le traitement par DSS. En outre, AG inhibe l'expressiond'IL-21 dans le colon, il a été montré que les feuilles de caroube et les cladodes OFI contenaient de l'acide coumarique et de l'acide chlorogénique (Boutakiout et al., 2016; Ghanemi et al., 2017; Guevara-Figueroa et al., 2010) dont on a rapporté qu'ils présentaient une activité anti-inflammatoire (Luceri et al., 2004; Luchini et al., 2008; Pragasam, Murunikkara, Sabina, & Rasool, 2013; Zatorski et al., 2015). Siddiqui et al. ont montré que les cladodes OFI diminuent les taux de cytokines pro-inflammatoires telles que TNF-α, IL-1, IL-6 (Siddiqui et al., 2016).

Quelque études ont signalé que certains polyphénols avaient une forte dose pourraient induire une néphrotoxicité (Inoue et al., 2011). Cependant, la coloration H & E a été réalisée pour observer les changements morphologiques, l'examen histologique du rein dans les groupes ND traitées avec l'infusion des feuilles de caroube et l'infusion de cladode, les résultats montre que les tissus du cortex rénaux était normaux, en particulier les tubules étaient réguliers et intacts dans la morphologie, et les noyaux étaient clairement colorées et presque au centre des cellules comme chez les souris non traitées.

Il a été rapporté que l'obésité et la CU augmentaient les marqueurs inflammatoires systémiques et extra-coloniques (K.-A. Kim et al., 2012). La rate est un organe important pour l'immunité et joue un rôle central dans les maladies liées à l'inflammation. Dans cette étude, la colite induite par le DSS a augmenté de manière significative le poids de la rate, ce résultat est corrélé avec l'étude de Liu et al. Par contre, nous avons observé que l'infusion de feuilles de caroube et l'infusion de cladode OFI ont contrecarré le gain de poids de la rate induit par le DSS chez les souris nourries au ND. De plus, nos infusions susmentionnées ont diminué la surexpression des cytokines pro-inflammatoires du TNF-α, de l'IL-6 et de l'IL-l ß dans la rate des souris traitées avec DSS et des sous régime HFD traitées ou non avec DSS.

L'obésité est associée à une inflammation chronique (H. Xu et al., 2003) et à l'infiltration macrophagique du tissu adipeux blanc (Ghanim et al., 2004). L'accumulation de lipides et la différenciation des monocytes en macrophages contribuent à l'augmentation de la taille des tissus adipeux et au maintien de l'inflammation locale (Schäffler & Schölmerich, 2010).

Cani et al., ont observés que des souris ayant reçu un HFD (72% de kcal provenant de la graisse) pendant 4 semaines, ont développés une obésité, une résistance à l'insuline et une inflammation du tissu adipeux (Cani et al., 2008).

Le TA est impliqué dans l'homéostasie alimentaire, la réponse immunitaire, le contrôle de la pression sanguine, ainsi que dans les fonctions thyroïdienne (Siriwardhana et al., 2013). Tous ces processus sont régulés par la synthèse et la libération d'un large éventail de cytokines (Galic, Oakhill, & Steinberg, 2010; Waki & Tontonoz, 2007) et d'hormones nommées « adipokines » (Fantuzzi, 2005; Ronti, Lupattelli, & Mannarino, 2006). Le tissu adipeux est composé de cellules vasculaires, de lymphocytes et de monocytes, responsables de l'équilibre immunologique (Sell & Eckel, 2010). Le gonflement des tissus adipeux déclenche un déséquilibre immunologique (Kaminski & Randall, 2010). Ainsi, le TA est un organe majeur de l'inflammation chronique associée à l'obésité (Kershaw & Flier, 2004; Trayhurn & Wood, 2004). Des études récentes ont montré que la production de certaine adipokines en particulier, la leptine, l'adiponectine et la résistine ainsi que TNF-α, IL-6, était affectée en cas d'obésité, de diabète ou de syndrome métabolique (German, Ryan, German, Wood, & Trayhurn, 2010).

Le tissu adipeux des individus obèses est infiltré par un grand nombre de macrophages M1 pro-inflammatoires (Tilg & Moschen, 2008), et sécrète des cytokines telles que TNF-α, IL-6, leptine, MCP-1(Ouchi, Parker, Lugus, & Walsh, 2011), IL-1 et l'interféron ϒ(Bouloumie et al., 2005). L'inflammation de bas grade dans le TA, qui est une caractéristique de la physiopathologie de l'obésité, est fortement associée à des altérations significatives du profil des adipokines sécrétées (Makki, Froguel, & Wolowczuk, 2013).Cependant il a été montré que le TABE augmente en taille dans l'obésité et est impliqué dans la libération de divers médiateurs inflammatoires, tels que les cytokines et les hormones incluant l'adiponectine (Trayhurn & Beattie, 2001).

La leptine, une cytokine endocrine, qui joue un rôle central dans le maintien du poids corporel et de l'équilibre énergétique (Gaetke, Oz, De Villiers, Varilek, & Frederich, 2002). La concentration de leptine sérique est linéairement liée à la masse grasse chez les souris (Schwartz et al., 1997) et chez les humains (Tuzun et al., 2004). La déficience en leptine affecte à la fois le système immunitaire inné et le système immunitaire acquis (Mackey Lawrence et Petri, 2012). Le niveau sérique de la leptine est dérégulé dans l'obésité(Schwartz et al., 1997) et lors de la MII (Tuzun et al., 2004).

Dans l'état obèse, la leptine est surproduite qui favorise le développement habituel à la résistance à la leptine (Hursting & Dunlap, 2012). Les concentrations élever de la leptine chez les obèses (Garofalo & Surmacz, 2006) affectent la fonction immunitaire, la production de cytokines, l'angiogenèse et la carcinogenèse (Gautron & Elmquist, 2011).

Nos résultats montrent une augmentation de l'expression de l'ARNm de la leptine dans le TABE des souris nourris au régime HFD et chez les souris ayant la colite ulcéreuse induite par le DSS. Tuzun et al. ont observé une augmentation significative des taux sériques de leptine chez les patients atteints de la CU aiguë par rapport aux témoins (Tuzun et al., 2004).

Le taux d'adiponectine plasmatique est normalement élevé chez les individus en bonne santé et est diminuée dans l'obésité (Braun, Bitton-Worms, & LeRoith, 2011). En effet, des niveaux élevés d'adiponectine ont été associés à une faible masse grasse (Coppola et al., 2009). L'adiponectine est connue pour améliorer la sensibilité à l'insuline (Maeda et al., 2002). Cependant, l'adiponectine, qui est positivement corrélée à la sensibilité à l'insuline et négativement associée à l'obésité (Nawrocki & Scherer, 2004; Ruan & Lodish, 2004)et présente des caractéristiques anti-inflammatoires en inhibent le TNFα (Bełtowski, 2003) et le facteur nucléaire (NF-κB) (Dalamaga, Diakopoulos, & Mantzoros, 2012).

Nos résultats montrent une diminution de l'expression de l'ARNm de l'adiponectine dans le TABE chez les souris nourris au régime HFD. Todoric et al. 2006ont trouvé que le régime alimentaire riche en graisses (HFD) diminuer la concentration sériques d'adiponectine et l'expression de leur ARNm dans le TA (Todoric et al., 2006).
En revanche, Nous avons observé que l'infusion des feuilles de caroube et l'infusion de cladode OFI améliore l'expression de la leptine et de l'adiponectine.

En effet, les macrophages de phénotype M1 secrètent diverses cytokines pro-inflammatoires parmi lesquelles le TNFα, l'IL-1 et l'IL-6 sont associés à l'activation des lymphocytes T dans le tissu adipeux des animaux obèses (Nishimura et al.,2009; Wu et al., 2010).
Des travaux réalisés chez le rongeur rendu obèse par un régime gras montre que les macrophages présents dans le tissu adipeux de souris contrôle présentent un phénotype de type M2, caractérisé par la production de facteurs anti-inflammatoires, tels que l'IL-10 et l'IL-1RA (Lumeng, DeYoung, Bodzin, & Saltiel, 2007). En réponse à un régime « obésitogène», les macrophages infiltrés dans le tissu adipeux présentent un phénotype pro-inflammatoire

(M1) caractérisé par la production de TNF-**α**, d'IL-1 et d'IL-6 (Lumeng, DelProposto, Westcott, & Saltiel, 2008).

Dans la présente étude, HFD a augmenté l'expression de l'ARNm de TNF-α, IL-6 et IL-1β dans le tissu adipeux. Fait important, l'infusion de feuilles de caroube et l'infusion de cladode OFI ont diminué l'expression de ces cytokines dans le tissu adipeux. En accord avec cette observation chez des sujets humains, il a été montré que des extraits riches en polyphénols, en tant qu'extraits de pépins de raisin riches en polyphénols, atténuaient la réponse inflammatoire des adipocytes et des macrophages humains en bloquant l'expression des gènes inflammatoires induite par le LPS (Overman et al., 2010).
En accord avec la surexpression des cytokines pro-inflammatoires, il a été montré que le HFD augmentait significativement l'expression de l'ARNm du TNF-α et de l'IL-6 dans le tissu adipeux et leurs taux plasmatiques. De plus, la colite expérimentale a exacerbé les taux plasmatiques de ces cytokines (Mazur-Bialy et al., 2017; Teixeira et al., 2011)**.**Une altération de la production de cytokines par le tissu adipeux mésentérique (MAT) a également été observée dans des modèles animaux de colite spontanée (Li et al., 2015). Étant donné que l'IL-6 et le TNF-α sont les deux cytokines les plus étudiées dans l'obésité et ont été systématiquement augmentées dans le sérum, les tissus adipeux ou les deux chez les obèses (Cottam et al., 2004), nos résultats ont montré que les taux plasmatiques de TNF -α et IL-6 ont été augmentés en réponse au traitement HFD et / ou DSS. Alors que l'effet de l'obésité sur la pathogenèse des MII est encore controversé (Q. Hu, Ren, Li, Wu, & Li, 2017), nous avons confirmé que le HFD exacerbe la réponse inflammatoire induite par le DSS. Il est intéressant de noter que l'infusion de feuilles de caroube et l'infusion de cladodes OFI étaient efficaces pour moduler la sévérité de l'inflammation, probablement par inhibition de la voie NF-κβ, car les extraits de caroube et d'OFI-cladode inhibaient la translocation du NF-κβ dans les cellules macrophages RAW 264.7.

Conformément à nos résultats, le polyphénol de Lemon Verbena ont montré des effets protecteurs contre la colite induite par le DSS (Lenoir et al., 2011). Récemment, il a été démontré qu'un extrait de pépins de raisin riche en procyanidine diminuait la gravité de la colite induite par le DSS, mais les mécanismes impliqués n'ont pas été étudiés (Cheah et al., 2013). Les polyphénols sont présents à des concentrations élevées tout au long du tractus gastro-intestinal et peuvent ainsi exercer leur action à ce niveau (Landete, 2012). De même, il a été rapporté que les polyphénols du thé vert diminuent les taux sériques de cytokines pro-inflammatoires parmi lesquelles le TNF-α et l'IL-6 (Oz et al., 2013). Comme l'infusion de

feuilles de caroube 1% ou l'infusion OFI-cladode 1% et / ou DSS ont été administrées dans la même bouteille, nous ne pouvons pas exclure la possibilité d'une interaction entre elles. Cependant, cette interaction, le cas échéant, n'a pas influencé la prise alimentaire.

Les extraits phénoliques cladode OFI et de feuilles de caroube pouvaient atténuer la sévérité de l'inflammation associée à l'obésité et à la colite, par la modulation de l'expression du gène de la cytokine pro-inflammatoire. Le NF-κβ semble être la cible principale de ces extraits de plantes.

CONCLUSION

Les thérapies médicinales traditionnelles ont été pratiquées pendant des siècles.Au cours des dernières décennies, de nombreux efforts ont donc été consacrés à l'utilisation de différentes espèces végétales en raison de leurs activités pharmacologiques puissantes. Une grande partie de l'effet thérapeutique des plantes médicinales a été attribuée aux métabolites secondaires des plantes tels que les polyphénols, les polyphénols ont démontré des actions anti-inflammatoires, immunomodulatrices et chimio-préventives.

Ce travail s'était porté sur l'évaluation de l'effet anti-obésité et anti-inflammatoire des extraits polyphénoliques des feuilles de caroube « *Ceratonia siliqua* » et de cladode « *Opuntia ficus indica* ».

Le traitement avec une infusion de feuilles de caroube et une infusion de cladode OFI ont empêché le gain de poids corporel induit par HFD. L'infusion de feuilles de caroube et l'infusion de cladodes OFI ont montré des effets anti-obésité en modulant les profils lipidiques sériques (TG, T-CHO) et en diminuant le taux de glucose plasmatique chez les souris traitées au HFD et au DSS. L'infusion de cladode a empêché le raccourcissement du côlon chez les souris traitées par HFD et / ou DSS.

En outre, il réduit l'infiltration des cellules macrophages et supprime les lésions muqueuses dans les tissus du côlon des souris traitées par HFD et / ou DSS en augmentant l'expression des protéines de jonction serrées telles que ZO-1, claudin-4 et claudin-7 et en modulant niveaux de cytokines pro-inflammatoires (TNF-α, IL-1β, IL-6) dans les tissus du côlon, les tissus adipeux et la rate. Par conséquent, réduit la perméabilité intestinale.

L'effet thérapeutique de l'infusion de caroube et de la infusion de cladode OFI est obtenu en réduisant les cytokines pro-inflammatoires et en augmentant les cytokines anti-inflammatoires, en maintenant l'équilibre de Treg / TH17.

Ces résultats suggèrent que les feuilles de caroube et les cladodes OFI pourraient avoir un effet protecteur contre l'obésité induite par le régime HFD et un effet anti-inflammatoire dans la colite ulcéreuse induite par le DSS associée ou non à l'obésité.

Perspectives

La poursuite de ces axes de recherche laisse présager de nombreuses perspectives. Ens'intéressant sur le microbiote intestinal et sur la modification de perception gustative chez les obéses.

Le microbiote intestinal est une communauté microbienne complexe qui habite le tractus gastro-intestinal. En effet, il a été démontré que le microbiote intestinal contribuent à la maturation du système immunitaire intestinal,stimulent la réponse immunitaire innée et prévenir la prolifération de micro-organismes pathogènes. Le microbiote a fait l'objet de nombreux travaux dans le contexte de l'obésité. Des études chez l'homme et chez l'animal ont montré que le HFD et l'obésité sont associés à des modifications du microbiote intestinal.
Les polyphénols influencent notre santé grâce à leur action sur la flore intestinale.Les polyphénols auraient des effets prébiotiques, ils favorisent la croissance de bactéries bénéfiques et inhibent des bactéries pathogènes.

Cependant, il serait intéressantde voir si les extraits phénoliques du cladode OFI et de feuilles de caroube pouvaient rétablir le microbiote chez les obèses.

En souhaitons aussi faire l'identification des différents composants de l'extrait brut des feuilles de caroube et de cladode OFI, et déterminer le rôle des tri-terpènes de ces plantes dans la modulation du gout du gras particulièrement leurs action sur les lipido-recepteurs.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

Abdullah, A., Peeters, A., de Courten, M., & Stoelwinder, J. (2010). The magnitude of association between overweight and obesity and the risk of diabetes: a meta-analysis of prospective cohort studies. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *89*(3), 309–319.

Abreu, M. T., Fukata, M., & Arditi, M. (2005). TLR signaling in the gut in health and disease. *The Journal of Immunology*, *174*(8), 4453–4460.

Ahima, R. S., & Flier, J. S. (2000). Adipose tissue as an endocrine organ. *Trends in Endocrinology & Metabolism*, *11*(8), 327–332.

Ahmad, A., Davies, J., Randall, S., & Skinner, G. R. B. (1996). Antiviral properties of extract of Opuntia streptacantha. *Antiviral Research*, *30*(2-3), 75–85.

Ahmed, M. M. (2010). Biochemical studies on nephroprotective effect of carob (Ceratonia siliqua L.) growing in Egypt. *Nature and Science*, *8*(3), 41–47.

Ahn, K. S., Noh, E. J., Zhao, H. L., Jung, S. H., Kang, S. S., & Kim, Y. S. (2005). Inhibition of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase II by Platycodon grandiflorum saponins via suppression of nuclear factor-κB activation in RAW 264.7 cells. *Life Sciences*, *76*(20), 2315–2328.

Aissani, N., Coroneo, V., Fattouch, S., & Caboni, P. (2012). Inhibitory effect of carob (Ceratonia siliqua) leaves methanolic extract on Listeria monocytogenes. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *60*(40), 9954–9958.

Aitsi-Selmi, A., Bell, R., Shipley, M. J., & Marmot, M. G. (2014). Education modifies the association of wealth with obesity in women in middle-income but not low-income countries: an interaction study using seven national datasets, 2005-2010. *PloS One*, *9*(3), e90403.

Alberti, K., Eckel, R. H., Grundy, S. M., Zimmet, P. Z., Cleeman, J. I., Donato, K. A., … Smith, S. C. (2009). Harmonizing the metabolic syndrome: a joint interim statement of the international diabetes federation task force on epidemiology and prevention; national heart, lung, and blood institute; American heart association; world heart federation; international atherosclerosis society; and international association for the study of obesity. *Circulation*, *120*(16), 1640–1645.

Alex, P., Zachos, N. C., Nguyen, T., Gonzales, L., Chen, T., Conklin, L. S., … Li, X. (2009). Distinct cytokine patterns identified from multiplex profiles of murine DSS and TNBS- induced colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, *15*(3), 341–352.

Allez, M., Brimnes, J., Shao, L., Dotan, I., Nakazawa, A., & Mayer, L. (2004). Activation of a unique population of CD8+ T cells by intestinal epithelial cells. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1029*(1), 22–35.

Al-Sadi, R. M., & Ma, T. Y. (2007). IL-1β causes an increase in intestinal epithelial tight junction permeability. *The Journal of Immunology*, *178*(7), 4641–4649.

Amar, J., Burcelin, R., Ruidavets, J. B., Cani, P. D., Fauvel, J., Alessi, M. C., … Ferriéres, J. (2008). Energy intake is associated with endotoxemia in apparently healthy men–. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *87*(5), 1219–1223.

Amar, J., Chabo, C., Waget, A., Klopp, P., Vachoux, C., Bermúdez-Humarán, L. G., … Lahtinen, S. (2011). Intestinal mucosal adherence and translocation of commensal bacteria at the early onset of type 2 diabetes: molecular mechanisms and probiotic treatment. *EMBO Molecular Medicine*, *3*(9), 559–572.

Ammar, I., Ennouri, M., Khemakhem, B., Yangui, T., & Attia, H. (2012). Variation in chemical composition and biological activities of two species of Opuntia flowers at four stages of flowering. *Industrial Crops and Products*, *37*(1), 34–40.

Anderson, C. A., Boucher, G., Lees, C. W., Franke, A., D'Amato, M., Taylor, K. D., … Latiano, A. (2011). Meta-analysis identifies 29 additional ulcerative colitis risk loci, increasing the number of confirmed associations to 47. *Nature Genetics*, *43*(3), 246.

Andoh, A., Imaeda, H., Aomatsu, T., Inatomi, O., Bamba, S., Sasaki, M., … Fujiyama, Y. (2011). Comparison of the fecal microbiota profiles between ulcerative colitis and Crohn's disease using terminal restriction fragment length polymorphism analysis. *Journal of Gastroenterology*, *46*(4), 479–486.

Ansell, B. J., Navab, M., Hama, S., Kamranpour, N., Fonarow, G., Hough, G., … Reddy, S. T. (2003). Inflammatory/antiinflammatory properties of high-density lipoprotein distinguish patients from control subjects better than high-density lipoprotein cholesterol levels and are favorably affected by simvastatin treatment. *Circulation*, *108*(22), 2751–2756.

Antunes-Ricardo, M., Gutiérrez-Uribe, J. A., López-Pacheco, F., Alvarez, M. M., & Serna-Saldivar, S. O. (2015). In vivo anti-inflammatory effects of isorhamnetin glycosides isolated from Opuntia ficus-indica (L.) Mill cladodes. *Industrial Crops and Products*, *76*, 803–808.

Antunes-Ricardo, M., Moreno-García, B. E., Gutiérrez-Uribe, J. A., Aráiz-Hernández, D., Alvarez, M. M., & Serna-Saldivar, S. O. (2014). Induction of apoptosis in colon cancer cells treated with isorhamnetin glycosides from Opuntia ficus-indica pads. *Plant Foods for Human Nutrition*, *69*(4), 331–336.

Araki, Y., Sugihara, H., & Hattori, T. (2006). In vitro effects of dextran sulfate sodium on a Caco-2 cell line and plausible mechanisms for dextran sulfate sodium-induced colitis. *Oncology Reports*, *16*(6), 1357–1362.

Araújo, J. R., Tomas, J., Brenner, C., & Sansonetti, P. J. (2017). Impact of high-fat diet on the intestinal microbiota and small intestinal physiology before and after the onset of obesity. *Biochimie*, *141*, 97–106.

Arita, Y., Kihara, S., Ouchi, N., Takahashi, M., Maeda, K., Miyagawa, J., … Miyaoka, K.

(1999). Paradoxical decrease of an adipose-specific protein, adiponectin, in obesity. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *257*(1), 79–83.

Armitage, J. A., Taylor, P. D., & Poston, L. (2005). Experimental models of developmental programming: consequences of exposure to an energy rich diet during development. *The Journal of Physiology*, *565*(1), 3–8.

Armond, M. C., Carlos, R. G., Pazzini, C. A., Pereira, L. J., & Marques, L. S. (2011). Crohn's disease: clinical manifestations of orthodontic interest. *American Journal of Orthodontics and Dentofacial Orthopedics*, *139*(5), 704–707.

Artis, D. (2008). Epithelial-cell recognition of commensal bacteria and maintenance of immune homeostasis in the gut. *Nature Reviews Immunology*, *8*(6), 411.

Artiss, J. D., & Zak, B. (2000). Measurement of cholesterol concentration. *Handbook of Lipoprotein Testing. AACC Press, New York*, 189–205.

Arumugam, M., Raes, J., Pelletier, E., Le Paslier, D., Yamada, T., Mende, D. R., … Batto, J.-M. (2011). Enterotypes of the human gut microbiome. *Nature*, *473*(7346), 174.

Atek-Mebarki, F., Hichami, A., Abdoul-Azize, S., Bitam, A., Koceïr, E. A., & Khan, N. A. (2015). Eicosapentaenoic acid modulates fatty acid metabolism and inflammation in Psammomys obesus. *Biochimie*, *109*, 60–66.

Atreya, I., Atreya, R., & Neurath, M. F. (2008). NF-κB in inflammatory bowel disease. *Journal of Internal Medicine*, *263*(6), 591–596.

Avallone, R., Plessi, M., Baraldi, M., & Monzani, A. (1997). Determination of chemical composition of carob (Ceratonia siliqua): protein, fat, carbohydrates, and tannins. *Journal of Food Composition and Analysis*, *10*(2), 166–172.

Avila-Nava, A., Calderón-Oliver, M., Medina-Campos, O. N., Zou, T., Gu, L., Torres, N., … Pedraza-Chaverri, J. (2014). Extract of cactus (Opuntia ficus indica) cladodes scavenges reactive oxygen species in vitro and enhances plasma antioxidant capacity in humans. *Journal of Functional Foods*, *10*, 13–24.

Bäckhed, F., Manchester, J. K., Semenkovich, C. F., & Gordon, J. I. (2007). Mechanisms underlying the resistance to diet-induced obesity in germ-free mice. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *104*(3), 979–984.

Badman, M. K., & Flier, J. S. (2005). The gut and energy balance: visceral allies in the obesity wars. *Science*, *307*(5717), 1909–1914.

Balasundram, N., Sundram, K., & Samman, S. (2006). Phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products: Antioxidant activity, occurrence, and potential uses. *Food Chemistry*, *99*(1), 191–203.

Balistreri, C. R., Caruso, C., & Candore, G. (2010). The role of adipose tissue and adipokines in obesity-related inflammatory diseases. *Mediators of Inflammation*, *2010*.

Balu, M., Sangeetha, P., Haripriya, D., & Panneerselvam, C. (2005). Rejuvenation of antioxidant system in central nervous system of aged rats by grape seed extract. *Neuroscience Letters*, *383*(3), 295–300.

Bammann, K., Peplies, J., De Henauw, S., Hunsberger, M., Molnar, D., Moreno, L. A., … Siani, A. (2014). Early life course risk factors for childhood obesity: the IDEFICS case-control study. *PloS One*, *9*(2), e86914.

Bantle, J. P., Swanson, J. E., Thomas, W., & Laine, D. C. (1993). Metabolic effects of dietary sucrose in type II diabetic subjects. *Diabetes Care*, *16*(9), 1301–1305.

Barb, D., Williams, C. J., Neuwirth, A. K., & Mantzoros, C. S. (2007). Adiponectin in relation to malignancies: a review of existing basic research and clinical evidence–. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *86*(3), 858S–866S.

Barinaga, M. (1995). “ Obese” protein slims mice. *Science*, *269*(5223), 475–477.

Barter, P. J., Nicholls, S., Rye, K.-A., Anantharamaiah, G. M., Navab, M., & Fogelman, A. M. (2004). Antiinflammatory properties of HDL. *Circulation Research*, *95*(8), 764–772.

Basdevant, A. (2006). L’obésité: origines et conséquences d'une épidémie. *Comptes Rendus Biologies*, *329*(8), 562–569.

Batterham, R. L., & Bloom, S. R. (2003). The gut hormone peptide YY regulates appetite. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *994*(1), 162–168.

Baumgart, D. C., & Carding, S. R. (2007). Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology. *The Lancet*, *369*(9573), 1627–1640.

Baumgart, D. C., & Dignass, A. U. (2002). Intestinal barrier function. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, *5*(6), 685–694.

Baumgart, D. C., & Sandborn, W. J. (2007). Inflammatory bowel disease: clinical aspects and established and evolving therapies. *The Lancet*, *369*(9573), 1641–1657.

Baumgart, D. C., & Sandborn, W. J. (2012). Crohn’s disease. *The Lancet*, *380*(9853), 1590–1605.

Baydar, N. G., Sagdic, O., Ozkan, G., & Cetin, S. (2006). Determination of antibacterial effects and total phenolic contents of grape (Vitis vinifera L.) seed extracts. *International Journal of Food Science & Technology*, *41*(7), 799–804.

Bays, H. E. (2009). “Sick fat,” metabolic disease, and atherosclerosis. *The American Journal of Medicine*, *122*(1), S26–S37.

Bays, H. E. (2012). Adiposopathy, diabetes mellitus, and primary prevention of atherosclerotic coronary artery disease: treating “sick fat” through improving fat function with antidiabetes therapies. *American Journal of Cardiology*, *110*(9), 4B–12B.

Bays, H. E., González-Campoy, J. M., Bray, G. A., Kitabchi, A. E., Bergman, D. A., Schorr, A. B., … Henry, R. R. (2008). Pathogenic potential of adipose tissue and metabolic consequences of adipocyte hypertrophy and increased visceral adiposity. *Expert Review of Cardiovascular Therapy*, *6*(3), 343–368.

Bays, H. E., Gonzalez-Campoy, J. M., Henry, R. R., Bergman, D. A., Kitabchi, A. E., Schorr, A. B., & Rodbard, H. W. (2008). Is adiposopathy (sick fat) an endocrine disease? *International Journal of Clinical Practice*, *62*(10), 1474–1483.

Bays, H., Mandarino, L., & Defronzo, R. A. (2004). Role of the adipocyte, free fatty acids, and ectopic fat in pathogenesis of type 2 diabetes mellitus: peroxisomal proliferator-activated receptor agonists provide a rational therapeutic approach. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *89*(2), 463–478.

Becker, C., Orozco, M., Solomons, N. W., & Schümann, K. (2015). Iron metabolism in obesity: how interaction between homoeostatic mechanisms can interfere with their original purpose. Part I: underlying homoeostatic mechanisms of energy storage and iron metabolisms and their interaction. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, *30*, 195–201.

Beecher, G. R. (2003). Overview of dietary flavonoids: nomenclature, occurrence and intake. *The Journal of Nutrition*, *133*(10), 3248S–3254S.

Belkaid, Y., & Hand, T. W. (2014). Role of the microbiota in immunity and inflammation. *Cell*, *157*(1), 121–141.

Belkina, A. C., & Denis, G. V. (2010). Obesity genes and insulin resistance. *Current Opinion in Endocrinology, Diabetes, and Obesity*, *17*(5), 472.

Bełtowski, J. (2003). Adiponectin and resistin--new hormones of white adipose tissue. *Medical Science Monitor*, *9*(2), RA55–RA61.

Benkalfat, N. B., Merzouk, H., Bouanane, S., Merzouk, S.-A., Bellenger, J., Gresti, J., … Narce, M. (2011). Altered adipose tissue metabolism in offspring of dietary obese rat dams. *Clinical Science*, *121*(1), 19–28.

Benoit, S. C., Clegg, D. J., Seeley, R. J., & Woods, S. C. (2004). Insulin and leptin as adiposity signals. *Recent Progress in Hormone Research*, *59*, 267–286.

Bento, A. F., Leite, D. F. P., Claudino, R. F., Hara, D. B., Leal, P. C., & Calixto, J. B. (2008). The selective nonpeptide CXCR2 antagonist SB225002 ameliorates acute experimental colitis in mice. *Journal of Leukocyte Biology*, *84*(4), 1213–1221.

Bermeo, S., Gunaratnam, K., & Duque, G. (2014). Fat and bone interactions. *Current Osteoporosis Reports*, *12*(2), 235–242.

Bernardo, D., Vallejo-Díez, S., Mann, E. R., Al-Hassi, H. O., Martínez-Abad, B., Montalvillo, E., … Peake, S. T. C. (2012). IL-6 promotes immune responses in human ulcerative

colitis and induces a skin-homing phenotype in the dendritic cells and Tcells they stimulate. *European Journal of Immunology*, *42*(5), 1337–1353.

Bernstein, C. N., Fried, M., Krabshuis, J. H., Cohen, H., Eliakim, R., Fedail, S., … Khan, A. G. (2010). World Gastroenterology Organization Practice Guidelines for the diagnosis and management of IBD in 2010. *Inflammatory Bowel Diseases*, *16*(1), 112–124.

Besnard, P., Passilly-Degrace, P., & Khan, N. A. (2015). Taste of fat: a sixth taste modality? *Physiological Reviews*, *96*(1), 151–176.

Beyak, M. J., & Vanner, S. (2005). Inflammation-induced hyperexcitability of nociceptive gastrointestinal DRG neurones: the role of voltage-gated ion channels. *Neurogastroenterology & Motility*, *17*(2), 175–186.

Birrenbach, T., & Böcker, U. (2004). Inflammatory bowel disease and smoking: a review of epidemiology, pathophysiology, and therapeutic implications. *Inflammatory Bowel Diseases*, *10*(6), 848–859.

Bischoff, S. C., Barbara, G., Buurman, W., Ockhuizen, T., Schulzke, J.-D., Serino, M., … Wells, J. M. (2014). Intestinal permeability–a new target for disease prevention and therapy. *BMC Gastroenterology*, *14*(1), 189.

Bitton, A., Dobkin, P. L., Edwardes, M. D., Sewitch, M. J., Meddings, J. B., Rawal, S., … Franchimont, D. (2008). Predicting relapse in Crohn's disease: a biopsychosocial model. *Gut*, *57*(10), 1386–1392.

Bitzer, Z. T., Elias, R. J., Vijay-Kumar, M., & Lambert, J. D. (2016). (-)-Epigallocatechin-3-gallate decreases colonic inflammation and permeability in a mouse model of colitis, but reduces macronutrient digestion and exacerbates weight loss. *Molecular Nutrition & Food Research*, *60*(10), 2267–2274.

Blain, A., Cattan, S., Beaugerie, L., Carbonnel, F., Gendre, J. P., & Cosnes, J. (2002). Crohn's disease clinical course and severity in obese patients. *Clinical Nutrition*, *21*(1), 51–57.

Bloemendaal, A. L. A., Buchs, N. C., George, B. D., & Guy, R. J. (2016). Intestinal stem cells and intestinal homeostasis in health and in inflammation: a review. *Surgery*, *159*(5), 1237–1248.

Blumberg, R. S., Saubermann, L. J., & Strober, W. (1999). Animal models of mucosal inflammation and their relation to human inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Immunology*, *11*(6), 648–656.

Boden, E. K., & Snapper, S. B. (2008). Regulatory T cells in inflammatory bowel disease. *Current Opinion in Gastroenterology*, *24*(6), 733–741.

Bondke Persson, A. (2013). Obesity: The BIG issue. *Acta Physiologica*, *207*(1), 1–4.

Both, H., Torp-Pedersen, K., Kreiner, S., Hendriksen, C., & Binder, V. (1983). Clinical

appearance at diagnosis of ulcerative colitis and Crohn's disease in a regional patient group. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, *18*(7), 987–991.

Bouanane, S., Benkalfat, N. B., Ahmed, F.-Z. B., Merzouk, H., Mokhtari, N. S., Merzouk, S.-A., … Narce, M. (2009). Time course of changes in serum oxidant/antioxidant status in overfed obese rats and their offspring. *Clinical Science*, *116*(8), 669–680.

Bouloumie, A., Curat, C. A., Sengenès, C., Lolmede, K., Miranville, A., & Busse, R. (2005). Role of macrophage tissue infiltration in metabolic diseases. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, *8*(4), 347–354.

Bourlier, V., Zakaroff-Girard, A., Miranville, A., De Barros, S., Maumus, M., Sengenès, C., … Frayn, K. N. (2008). Remodeling phenotype of human subcutaneous adipose tissue macrophages. *Circulation*, *117*(6), 806–815.

Boutakiout, A., Elothmani, D., Hanine, H., Mahrouz, M., Le Meurlay, D., Hmid, I., & Ennahli, S. (2016). Effects of different harvesting seasons on antioxidant activity and phenolic content of prickly pear cladode juice. *Journal of the Saudi Society of Agricultural Sciences*.

Bowey, E., Adlercreutz, H., & Rowland, I. (2003). Metabolism of isoflavones and lignans by the gut microflora: a study in germ-free and human flora associated rats. *Food and Chemical Toxicology*, *41*(5), 631–636.

Bowman, S. A., & Vinyard, B. T. (2004). Fast food consumption of US adults: impact on energy and nutrient intakes and overweight status. *Journal of the American College of Nutrition*, *23*(2), 163–168.

Brand, S. (2009). Crohn's disease: Th1, Th17 or both? The change of a paradigm: new immunological and genetic insights implicate Th17 cells in the pathogenesis of Crohn's disease. *Gut*, *58*(8), 1152–1167.

Braun, S., Bitton-Worms, K., & LeRoith, D. (2011). The link between the metabolic syndrome and cancer. *International Journal of Biological Sciences*, *7*(7), 1003.

Bravo, L. (1998). Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutrition Reviews*, *56*(11), 317–333.

Bray, G. A. (2004). Medical consequences of obesity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *89*(6), 2583–2589.

Breese, E., Braegger, C. P., Corrigan, C. J., Walker-Smith, J. A., & MacDonald, T. T. (1993). Interleukin-2-and interferon-gamma-secreting T cells in normal and diseased human intestinal mucosa. *Immunology*, *78*(1), 127.

Brewer, H. B. (2004). High-density lipoproteins: a new potential therapeutic target for the prevention of cardiovascular disease. Am Heart Assoc.

Briggs, D. I., Enriori, P. J., Lemus, M. B., Cowley, M. A., & Andrews, Z. B. (2010). Diet-

induced obesity causes ghrelin resistance in arcuate NPY/AgRP neurons. *Endocrinology*, *151*(10), 4745–4755.

Budarf, M. L., Labbé, C., David, G., & Rioux, J. D. (2009). GWA studies: rewriting the story of IBD. *Trends in Genetics*, *25*(3), 137–146.

Buettner, R., Schölmerich, J., & Bollheimer, L. C. (2007). High-fat diets: modeling the metabolic disorders of human obesity in rodents. *Obesity*, *15*(4), 798–808.

Burcelin, R., Chabo, C., Blasco-Baque, V., Sérino, M., & Amar, J. (2013). Le microbiote intestinal à l'origine de nouvelles perspectives thérapeutiques pour les maladies métaboliques? *Médecine/sciences*, *29*(8-9), 800–806.

Camuesco, D., Comalada, M., Rodríguez-Cabezas, M. E., Nieto, A., Lorente, M. D., Concha, A., … Gálvez, J. (2004). The intestinal anti-inflammatory effect of quercitrin is associated with an inhibition in iNOS expression. *British Journal of Pharmacology*, *143*(7), 908–918.

Canfora, E. E., Jocken, J. W., & Blaak, E. E. (2015). Short-chain fatty acids in control of body weight and insulin sensitivity. *Nature Reviews Endocrinology*, *11*(10), 577.

Cani, P. D., Amar, J., Iglesias, M. A., Poggi, M., Knauf, C., Bastelica, D., … Chabo, C. (2007). Metabolic endotoxemia initiates obesity and insulin resistance. *Diabetes*, *56*(7), 1761–1772.

Cani, P. D., Bibiloni, R., Knauf, C., Waget, A., Neyrinck, A. M., Delzenne, N. M., & Burcelin, R. (2008). Changes in gut microbiota control metabolic endotoxemia-induced inflammation in high-fat diet–induced obesity and diabetes in mice. *Diabetes*, *57*(6), 1470–1481.

Cantorna, M. T., Munsick, C., Bemiss, C., & Mahon, B. D. (2000). 1, 25-Dihydroxycholecalciferol prevents and ameliorates symptoms of experimental murine inflammatory bowel disease. *The Journal of Nutrition*, *130*(11), 2648–2652.

Capell, W. H., Zambon, A., Austin, M. A., Brunzell, J. D., & Hokanson, J. E. (1996). Compositional differences of LDL particles in normal subjects with LDL subclass phenotype A and LDL subclass phenotype B. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *16*(8), 1040–1046.

Cardona, F., Andrés-Lacueva, C., Tulipani, S., Tinahones, F. J., & Queipo-Ortuño, M. I. (2013). Benefits of polyphenols on gut microbiota and implications in human health. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, *24*(8), 1415–1422.

Caridi, D., Trenerry, V. C., Rochfort, S., Duong, S., Laugher, D., & Jones, R. (2007). Profiling and quantifying quercetin glucosides in onion (Allium cepa L.) varieties using capillary zone electrophoresis and high performance liquid chromatography. *Food Chemistry*, *105*(2), 691–699.

Carpene, C., Gomez-Zorita, S., Deleruyelle, S., & Carpene, M. A. (2015). Novel strategies for preventing diabetes and obesity complications with natural polyphenols. *Current Medicinal Chemistry*, *22*(1), 150–164.

Catalano, L., Franco, I., Nobili, M. de, & Leita, L. (1999). Polyphenols in olive mill waste waters and their depuration plant effluents. A comparison of the Folin-Ciocalteau and HPLC methods. *Agrochimica (Italy)*.

Cawthorn, W. P., Heyd, F., Hegyi, K., & Sethi, J. K. (2007). Tumour necrosis factor-α inhibits adipogenesis via a β-catenin/TCF4 (TCF7L2)-dependent pathway. *Cell Death and Differentiation*, *14*(7), 1361.

Cerf-Bensussan, N., & Gaboriau-Routhiau, V. (2010). The immune system and the gut microbiota: friends or foes? *Nature Reviews Immunology*, *10*(10), 735.

Ćetković, G., Čanadanović-Brunet, J., Djilas, S., Savatović, S., Mandić, A., & Tumbas, V. (2008). Assessment of polyphenolic content and in vitro antiradical characteristics of apple pomace. *Food Chemistry*, *109*(2), 340–347.

Chan, S. S. M., Luben, R., Olsen, A., Tjonneland, A., Kaaks, R., Teucher, B., … Crowe, F. L. (2013). Body mass index and the risk for Crohn's disease and ulcerative colitis: data from a European Prospective Cohort Study (The IBD in EPIC Study). *The American Journal of Gastroenterology*, *108*(4), 575.

Chandrasekara, A., & Shahidi, F. (2010). Content of insoluble bound phenolics in millets and their contribution to antioxidant capacity. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *58*(11), 6706–6714.

Chávez, J. H., Leal, P. C., Yunes, R. A., Nunes, R. J., Barardi, C. R. M., Pinto, A. R., … Zanetti, C. R. (2006). Evaluation of antiviral activity of phenolic compounds and derivatives against rabies virus. *Veterinary Microbiology*, *116*(1-3), 53–59.

Cheah, K. Y., Bastian, S. E. P., Acott, T. M. V, Abimosleh, S. M., Lymn, K. A., & Howarth, G. S. (2013). Grape seed extract reduces the severity of selected disease markers in the proximal colon of dextran sulphate sodium-induced colitis in rats. *Digestive Diseases and Sciences*, *58*(4), 970–977.

Chen, M. L., & Sundrud, M. S. (2016). Cytokine networks and T-cell subsets in inflammatory bowel diseases. *Inflammatory Bowel Diseases*, *22*(5), 1157–1167.

Chen, Y., Copeland, W. K., Vedanthan, R., Grant, E., Lee, J. E., Gu, D., … Tsugane, S. (2013). Association between body mass index and cardiovascular disease mortality in east Asians and south Asians: pooled analysis of prospective data from the Asia Cohort Consortium. *Bmj*, *347*, f5446.

Cheynier, V. (2005). Polyphenols in foods are more complex than often thought–. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *81*(1), 223S–229S.

Chiva-Blanch, G., & Visioli, F. (2012). Polyphenols and health: moving beyond antioxidants. *Journal of Berry Research*, *2*(2), 63–71.

Cho, J. H. (2008). The genetics and immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Immunology*, *8*(6), 458.

Cho, J. H., & Brant, S. R. (2011). Recent insights into the genetics of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, *140*(6), 1704–1712.

Chougui, N., Tamendjari, A., Hamidj, W., Hallal, S., Barras, A., Richard, T., & Larbat, R. (2013). Oil composition and characterisation of phenolic compounds of Opuntia ficus-indica seeds. *Food Chemistry*, *139*(1-4), 796–803.

Chuang, C.-C., & McIntosh, M. K. (2011). Potential mechanisms by which polyphenol-rich grapes prevent obesity-mediated inflammation and metabolic diseases. *Annual Review of Nutrition*, *31*, 155–176.

Chun, O. K., Chung, S. J., & Song, W. O. (2007). Estimated dietary flavonoid intake and major food sources of US adults. *The Journal of Nutrition*, *137*(5), 1244–1252.

Clarke, J. O., & Mullin, G. E. (2008). A review of complementary and alternative approaches to immunomodulation. *Nutrition in Clinical Practice*, *23*(1), 49–62.

Clément, K., & Langin, D. (2007). Regulation of inflammation-related genes in human adipose tissue. *Journal of Internal Medicine*, *262*(4), 422–430.

Clemente-Postigo, M., Queipo-Ortuno, M. I., Fernandez-Garcia, D., Gomez-Huelgas, R., Tinahones, F. J., & Cardona, F. (2011). Adipose tissue gene expression of factors related to lipid processing in obesity. *PLoS One*, *6*(9), e24783.

Clere, N. (2013). Surpoids, obésité et conseil officinal. *Actualités Pharmaceutiques*, *52*(527), 39–41.

Clevers, H. (2013). The intestinal crypt, a prototype stem cell compartment. *Cell*, *154*(2), 274–284.

Clifford, M. N. (1999). Chlorogenic acids and other cinnamates–nature, occurrence and dietary burden. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, *79*(3), 362–372.

Clifford, M. N. (2000). Chlorogenic acids and other cinnamates–nature, occurrence, dietary burden, absorption and metabolism. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, *80*(7), 1033–1043.

Clifford, M. N., & Scalbert, A. (2000). Ellagitannins–nature, occurrence and dietary burden. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, *80*(7), 1118–1125.

Cobrin, G. M., & Abreu, M. T. (2005). Defects in mucosal immunity leading to Crohn's disease. *Immunological Reviews*, *206*(1), 277–295.

Cockrill B.A., Mandel J., Weinberger S.E. (2011). Lungs Diseases. *Elsevier and Partner; Wrocław, Poland*.

Cohen, M. A., Ellis, S. M., Le Roux, C. W., Batterham, R. L., Park, A., Patterson, M., … Bloom, S. R. (2003). Oxyntomodulin suppresses appetite and reduces food intake in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *88*(10), 4696–4701.

Cole, T. J., Bellizzi, M. C., Flegal, K. M., & Dietz, W. H. (2000). Establishing a standard definition for child overweight and obesity worldwide: international survey. *Bmj*, *320*(7244), 1240.

Cone, R. D. (2005). Anatomy and regulation of the central melanocortin system. *Nature Neuroscience*, *8*(5), 571.

Cooper, H. S., Murthy, S. N., Shah, R. S., & Sedergran, D. J. (1993). Clinicopathologic study of dextran sulfate sodium experimental murine colitis. *Laboratory Investigation; a Journal of Technical Methods and Pathology*, *69*(2), 238–249.

Coppola, A., Marfella, R., Coppola, L., Tagliamonte, E., Fontana, D., Liguori, E., … Astarita, C. (2009). Effect of weight loss on coronary circulation and adiponectin levels in obese women. *International Journal of Cardiology*, *134*(3), 414–416.

Corrales-Garcıa, J., Peña-Valdivia, C. B., Razo-Martínez, Y., & Sánchez-Hernández, M. (2004). Acidity changes and pH-buffering capacity of nopalitos (Opuntia spp.). *Postharvest Biology and Technology*, *32*(2), 169–174.

Corsi, L., Avallone, R., Cosenza, F., Farina, F., Baraldi, C., & Baraldi, M. (2002). Antiproliferative effects of Ceratonia siliqua L. on mouse hepatocellular carcinoma cell line. *Fitoterapia*, *73*(7), 674–684.

Cosnes, J. (2008). What is the link between the use of tobacco and IBD? *Inflammatory Bowel Diseases*, *14*(suppl_2), S14–S15.

Cotillard, A., Kennedy, S. P., Kong, L. C., Prifti, E., Pons, N., Le Chatelier, E., … Galleron, N. (2013). Dietary intervention impact on gut microbial gene richness. *Nature*, *500*(7464), 585.

Cottam, D. R., Mattar, S. G., Barinas-Mitchell, E., Eid, G., Kuller, L., Kelley, D. E., & Schauer, P. R. (2004). The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effects of weight loss. *Obesity Surgery*, *14*(5), 589–600.

Coussens, L. M., & Werb, Z. (2002). Inflammation and cancer. *Nature*, *420*(6917), 860.

Craven, M., Egan, C. E., Dowd, S. E., McDonough, S. P., Dogan, B., Denkers, E. Y., … Simpson, K. W. (2012). Inflammation drives dysbiosis and bacterial invasion in murine models of ileal Crohn's disease. *PLoS One*, *7*(7), e41594.

Cummings, D. E., & Overduin, J. (2007). Gastrointestinal regulation of food intake. *The*

Journal of Clinical Investigation, *117*(1), 13–23.

Cummings, D. E., Purnell, J. Q., Frayo, R. S., Schmidova, K., Wisse, B. E., & Weigle, D. S. (2001). A preprandial rise in plasma ghrelin levels suggests a role in meal initiation in humans. *Diabetes*, *50*(8), 1714–1719.

Cummings, D. E., & Schwartz, M. W. (2003). Genetics and pathophysiology of human obesity. *Annual Review of Medicine*, *54*(1), 453–471.

Custódio, L., Fernandes, E., Escapa, A. L., Fajardo, A., Aligué, R., Alberício, F., … Romano, A. (2011). Antioxidant and cytotoxic activities of carob tree fruit pulps are strongly influenced by gender and cultivar. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *59*(13), 7005–7012.

Czech, A., Bernas, M., & Tatoń, J. (2007). Sercowo-naczyniowe objawy otyłości. *Endokrynologia, Otyłość I Zaburzenia Przemiany Materii*, *2*(4), 85–94.

D Archivio, M., Filesi, C., Di Benedetto, R., Gargiulo, R., Giovannini, C., & Masella, R. (2007). Polyphenols, dietary sources and bioavailability. *Annali-Istituto Superiore Di Sanita*, *43*(4), 348.

D'Archivio, M., Filesi, C., Varì, R., Scazzocchio, B., & Masella, R. (2010). Bioavailability of the polyphenols: status and controversies. *International Journal of Molecular Sciences*, *11*(4), 1321–1342.

Dabelea, D., & Harrod, C. S. (2013). Role of developmental overnutrition in pediatric obesity and type 2 diabetes. *Nutrition Reviews*, *71*(suppl_1), S62–S67.

Daglia, M. (2012). Polyphenols as antimicrobial agents. *Current Opinion in Biotechnology*, *23*(2), 174–181.

Dakin, C. L., Small, C. J., Batterham, R. L., Neary, N. M., Cohen, M. A., Patterson, M., … Bloom, S. R. (2004). Peripheral oxyntomodulin reduces food intake and body weight gain in rats. *Endocrinology*, *145*(6), 2687–2695.

Dalamaga, M., Diakopoulos, K. N., & Mantzoros, C. S. (2012). The role of adiponectin in cancer: a review of current evidence. *Endocrine Reviews*, *33*(4), 547–594.

Danese, S., & Fiocchi, C. (2006). Etiopathogenesis of inflammatory bowel diseases. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, *12*(30), 4807.

Das, U. N. (2001). Is obesity an inflammatory condition? *Nutrition*, *17*(11), 953–966.

Date, Y., Kojima, M., Hosoda, H., Sawaguchi, A., Mondal, M. S., Suganuma, T., … Nakazato, M. (2000). Ghrelin, a novel growth hormone-releasing acylated peptide, is synthesized in a distinct endocrine cell type in the gastrointestinal tracts of rats and humans. *Endocrinology*, *141*(11), 4255–4261.

Date, Y., Murakami, N., Toshinai, K., Matsukura, S., Niijima, A., Matsuo, H., … Nakazato,

M. (2002). The role of the gastric afferent vagal nerve in ghrelin-induced feeding and growth hormone secretion in rats. *Gastroenterology*, *123*(4), 1120–1128.

Date, Y., Shimbara, T., Koda, S., Toshinai, K., Ida, T., Murakami, N., … Ishida, Y. (2006). Peripheral ghrelin transmits orexigenic signals through the noradrenergic pathway from the hindbrain to the hypothalamus. *Cell Metabolism*, *4*(4), 323–331.

Daviaud, D., Boucher, J., Gesta, S., Dray, C., Guigne, C., Quilliot, D., … Saulnier-Blache, J.-S. (2006). TNFα up-regulates apelin expression in human and mouse adipose tissue. *The FASEB Journal*, *20*(9), 1528–1530.

Day, A. J., Mellon, F., Barron, D., Sarrazin, G., Morgan, M. R. A., & Williamson, G. (2001). Human metabolism of dietary flavonoids: identification of plasma metabolites of quercetin. *Free Radical Research*, *35*(6), 941–952.

De Cock, M., & van de Bor, M. (2014). Obesogenic effects of endocrine disruptors, what do we know from animal and human studies? *Environment International*, *70*, 15–24.

De Graaf, C., Blom, W. A. M., Smeets, P. A. M., Stafleu, A., & Hendriks, H. F. J. (2004). Biomarkers of satiation and satiety. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *79*(6), 946–961.

de Jong, J. M. A., Larsson, O., Cannon, B., & Nedergaard, J. (2015). A stringent validation of mouse adipose tissue identity markers. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, *308*(12), E1085–E1105.

de La Serre, C. B., Ellis, C. L., Lee, J., Hartman, A. L., Rutledge, J. C., & Raybould, H. E. (2010). Propensity to high-fat diet-induced obesity in rats is associated with changes in the gut microbiota and gut inflammation. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, *299*(2), G440–G448.

de Lange, K. M., & Barrett, J. C. (2015). Understanding inflammatory bowel disease via immunogenetics. *Journal of Autoimmunity*, *64*, 91–100.

De Souza, H. S. P., & Fiocchi, C. (2016). Immunopathogenesis of IBD: current state of the art. *Nature Reviews Gastroenterology & Hepatology*, *13*(1), 13–27.

Deeg, R., & Ziegenhorn, J. (1983). Kinetic enzymic method for automated determination of total cholesterol in serum. *Clinical Chemistry*, *29*(10), 1798–1802.

Deguchi, Y., Andoh, A., Inatomi, O., Yagi, Y., Bamba, S., Araki, Y., … Fujiyama, Y. (2007). Curcumin prevents the development of dextran sulfate Sodium (DSS)-induced experimental colitis. *Digestive Diseases and Sciences*, *52*(11), 2993–2998.

Deng, G.-F., Xu, X.-R., Zhang, Y., Li, D., Gan, R.-Y., & Li, H.-B. (2013). Phenolic compounds and bioactivities of pigmented rice. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, *53*(3), 296–306.

Desseyn, J.-L., Gouyer, V., & Gottrand, F. (2015). Modification à façon des propriétés

physiques du mucus-Preuve de concept et applications potentielles. *Médecine/sciences*, *31*(12), 1063–1066.

Di Sabatino, A., Biancheri, P., Rovedatti, L., MacDonald, T. T., & Corazza, G. R. (2011). New pathogenic paradigms in inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, *18*(2), 368–371.

DIELEMAN, L. A., PALMEN, M. J. H. J., AKOL, H., BLOEMENA, E., PEÑA, A. S., MEUWISSEN, S. G. M., & VAN REES, E. P. (1998). Chronic experimental colitis induced by dextran sulphate sodium (DSS) is characterized by Th1 and Th2 cytokines. *Clinical and Experimental Immunology*, *114*(3), 385–391. https://doi.org/10.1046/j.1365-2249.1998.00728.x

Dietz, W. H., & Bellizzi, M. C. (1999). Introduction: the use of body mass index to assess obesity in children. Oxford University Press.

Dijkstra, G., Moshage, H., Van Dullemen, H. M., de Jager-Krikken, A., Tiebosch, A., Kleibeuker, J. H., … Van Goor, H. (1998). Expression of nitric oxide synthases and formation of nitrotyrosine and reactive oxygen species in inflammatory bowel disease. *The Journal of Pathology*, *186*(4), 416–421.

Dinarello, C. A. (2002). The IL-1 family and inflammatory diseases. *Clinical and Experimental Rheumatology*, *20*(5; SUPP/27), S1–S13.

Ding, S., Chi, M. M., Scull, B. P., Rigby, R., Schwerbrock, N. M. J., Magness, S., … Lund, P. K. (2010). High-fat diet: bacteria interactions promote intestinal inflammation which precedes and correlates with obesity and insulin resistance in mouse. *PloS One*, *5*(8), e12191.

Discacciati, A., Orsini, N., & Wolk, A. (2012). Body mass index and incidence of localized and advanced prostate cancer—a dose–response meta-analysis of prospective studies. *Annals of Oncology*, *23*(7), 1665–1671.

Dok-Go, H., Lee, K. H., Kim, H. J., Lee, E. H., Lee, J., Song, Y. S., … Cho, J. (2003). Neuroprotective effects of antioxidative flavonoids, quercetin,(+)-dihydroquercetin and quercetin 3-methyl ether, isolated from Opuntia ficus-indica var. saboten. *Brain Research*, *965*(1), 130–136.

Donnelly, J. E., Blair, S. N., Jakicic, J. M., Manore, M. M., Rankin, J. W., & Smith, B. K. (2009). American College of Sports Medicine Position Stand. Appropriate physical activity intervention strategies for weight loss and prevention of weight regain for adults. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *41*(2), 459–471.

dos Reis, S. B., de Oliveira, C. C., Acedo, S. C., da Conceição Miranda, D. D., Ribeiro, M. L., Pedrazzoli, J., & Gambero, A. (2009). Attenuation of colitis injury in rats using Garcinia cambogia extract. *Phytotherapy Research*, *23*(3), 324–329.

Drake, A. J., & Reynolds, R. M. (2010). Impact of maternal obesity on offspring obesity and

cardiometabolic disease risk. *Reproduction*, *140*(3), 387–398.

Druce, M. R., Wren, A. M., Park, A. J., Milton, J. E., Patterson, M., Frost, G., … Bloom, S. R. (2005). Ghrelin increases food intake in obese as well as lean subjects. *International Journal of Obesity*, *29*(9), 1130.

Duerr, R. H., Taylor, K. D., Brant, S. R., Rioux, J. D., Silverberg, M. S., Daly, M. J., … Griffiths, A. (2006). A genome-wide association study identifies IL23R as an inflammatory bowel disease gene. *Science*, *314*(5804), 1461–1463.

Duffey, K. J., & Popkin, B. M. (2007). Shifts in patterns and consumption of beverages between 1965 and 2002. *Obesity*, *15*(11), 2739–2747.

Duffey, K. J., & Popkin, B. M. (2011). Energy density, portion size, and eating occasions: contributions to increased energy intake in the United States, 1977–2006. *PLoS Medicine*, *8*(6), e1001050.

Dunlop, S. P., Jenkins, D., & Spiller, R. C. (2003). Distinctive clinical, psychological, and histological features of postinfective irritable bowel syndrome. *The American Journal of Gastroenterology*, *98*(7), 1578.

Eckburg, P. B., Bik, E. M., Bernstein, C. N., Purdom, E., Dethlefsen, L., Sargent, M., … Relman, D. A. (2005). Diversity of the human intestinal microbial flora. *Science*, *308*(5728), 1635–1638.

Egger, B., Bajaj-Elliott, M., MacDonald, T. T., Inglin, R., Eysselein, V. E., & Büchler, M. W. (2000). Characterisation of acute murine dextran sodium sulphate colitis: cytokine profile and dose dependency. *Digestion*, *62*(4), 240–248.

El Hajaji, H., Lachkar, N., Alaoui, K., Cherrah, Y., Farah, A., Ennabili, A., … Lachkar, M. (2010). Antioxidant properties and total phenolic content of three varieties of Carob tree leaves from Morocco. *Records of Natural Products*, *4*(4), 193.

El Kossori, R. L., Villaume, C., El Boustani, E., Sauvaire, Y., & Méjean, L. (1998). Composition of pulp, skin and seeds of prickly pears fruit (Opuntia ficus indica sp.). *Plant Foods for Human Nutrition*, *52*(3), 263–270.

Elson, C. O., Cong, Y., Weaver, C. T., Schoeb, T. R., McClanahan, T. K., Fick, R. B., & Kastelein, R. A. (2007). Monoclonal anti–interleukin 23 reverses active colitis in a T Cell–mediated model in mice. *Gastroenterology*, *132*(7), 2359–2370.

El-Yassimi, A., Hichami, A., Besnard, P., & Khan, N. A. (2008). Linoleic acid induces calcium signaling, Src kinase phosphorylation, and neurotransmitter release in mouse CD36-positive gustatory cells. *Journal of Biological Chemistry*, *283*(19), 12949–12959.

Erridge, C., Attina, T., Spickett, C. M., & Webb, D. J. (2007). A high-fat meal induces low-grade endotoxemia: evidence of a novel mechanism of postprandial inflammation–. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *86*(5), 1286–1292.

Essafi-Benkhadir, K., Refai, A., Riahi, I., Fattouch, S., Karoui, H., & Essafi, M. (2012). Quince (Cydonia oblonga Miller) peel polyphenols modulate LPS-induced inflammation in human THP-1-derived macrophages through NF-κB, p38MAPK and Akt inhibition. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *418*(1), 180–185.

Fain, J. N. (2010). Release of inflammatory mediators by human adipose tissue is enhanced in obesity and primarily by the nonfat cells: a review. *Mediators of Inflammation*, *2010*.

Fain, J. N., Madan, A. K., Hiler, M. L., Cheema, P., & Bahouth, S. W. (2004). Comparison of the release of adipokines by adipose tissue, adipose tissue matrix, and adipocytes from visceral and subcutaneous abdominal adipose tissues of obese humans. *Endocrinology*, *145*(5), 2273–2282.

Fantuzzi, G. (2005). Adipose tissue, adipokines, and inflammation. *Journal of Allergy and Clinical Immunology*, *115*(5), 911–919.

Farilla, L., Bulotta, A., Hirshberg, B., Li Calzi, S., Khoury, N., Noushmehr, H., … Perfetti, R. (2003). Glucagon-like peptide 1 inhibits cell apoptosis and improves glucose responsiveness of freshly isolated human islets. *Endocrinology*, *144*(12), 5149–5158.

Farooqi, I. S., Keogh, J. M., Kamath, S., Jones, S., Gibson, W. T., Trussell, R., … O'rahilly, S. (2001). Metabolism: partial leptin deficiency and human adiposity. *Nature*, *414*(6859), 34.

Faucher, P., & Poitou, C. (2016). Physiopathologie de l'obésité. *Revue Du Rhumatisme Monographies*, *83*(1), 6–12.

Ferguson, A., & Sedgwick, D. M. (1994). Juvenile onset inflammatory bowel disease: height and body mass index in adult life. *Bmj*, *308*(6939), 1259–1263.

Fernandes, I., Faria, A., Calhau, C., de Freitas, V., & Mateus, N. (2014). Bioavailability of anthocyanins and derivatives. *Journal of Functional Foods*, *7*, 54–66.

Fernandez, M. L., Lin, E. C. K., Trejo, A., & McNamara, D. J. (1992). Prickly pear (Opuntia sp.) pectin reverses low density lipoprotein receptor suppression induced by a hypercholesterolemic diet in guinea pigs. *JOURNAL OF NUTRITION-BALTIMORE AND SPRINGFIELD THEN BETHESDA-*, *122*, 2330.

Ferrante, A. W. (2007). Obesity-induced inflammation: a metabolic dialogue in the language of inflammation. *Journal of Internal Medicine*, *262*(4), 408–414.

Ferrars, R. M., Czank, C., Zhang, Q., Botting, N. P., Kroon, P. A., Cassidy, A., & Kay, C. D. (2014). The pharmacokinetics of anthocyanins and their metabolites in humans. *British Journal of Pharmacology*, *171*(13), 3268–3282.

Festa, A., D'Agostino, R., Tracy, R. P., & Haffner, S. M. (2002). Elevated levels of acute-phase proteins and plasminogen activator inhibitor-1 predict the development of type 2 diabetes: the insulin resistance atherosclerosis study. *Diabetes*, *51*(4), 1131–1137.

Feugang, J. M., Konarski, P., Zou, D., Stintzing, F. C., & Zou, C. (2006). Nutritional and medicinal use of Cactus pear (Opuntia spp.) cladodes and fruits. *Front Biosci*, *11*(1), 2574–2589.

Flegal, K. M., Carroll, M. D., Ogden, C. L., & Curtin, L. R. (2010). Prevalence and trends in obesity among US adults, 1999-2008. *Jama*, *303*(3), 235–241.

Flegal, K. M., Kruszon-Moran, D., Carroll, M. D., Fryar, C. D., & Ogden, C. L. (2016). Trends in obesity among adults in the United States, 2005 to 2014. *Jama*, *315*(21), 2284–2291.

Flores, A., Burstein, E., Cipher, D. J., & Feagins, L. A. (2015). Obesity in inflammatory bowel disease: a marker of less severe disease. *Digestive Diseases and Sciences*, *60*(8), 2436–2445.

Folin, O., & Ciocalteu, V. (1927). On tyrosine and tryptophane determinations in proteins. *Journal of Biological Chemistry*, *73*(2), 627–650.

Forbes-Hernandez, T. Y., Gasparrini, M., Afrin, S., Bompadre, S., Mezzetti, B., Quiles, J. L., … Battino, M. (2016). The healthy effects of strawberry polyphenols: which strategy behind antioxidant capacity? *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, *56*(sup1), S46–S59.

Ford, E. S., Giles, W. H., & Mokdad, A. H. (2004). Increasing prevalence of the metabolic syndrome among US adults. *Diabetes Care*, *27*(10), 2444–2449.

Fox, M. K., & Condon, E. (2012). *School Nutrition Dietary Assessment Study IV summary of findings*. Mathematica Policy Research.

Frank, D. N., Amand, A. L. S., Feldman, R. A., Boedeker, E. C., Harpaz, N., & Pace, N. R. (2007). Molecular-phylogenetic characterization of microbial community imbalances in human inflammatory bowel diseases. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *104*(34), 13780–13785.

Frati, A. C., Jiménez, E., & Ariza, C. R. (1990). Hypoglycemic effect of Opuntia ficus indica in non insulin-dependent diabetes mellitus patients. *Phytotherapy Research*, *4*(5), 195–197.

Friedman, J. M. (2009). Leptin at 14 y of age: an ongoing story–. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *89*(3), 973S–979S.

Frolkis, A., Dieleman, L. A., Barkema, H. W., Panaccione, R., Ghosh, S., Fedorak, R. N., … Consortium, A. I. B. D. (2013). Environment and the inflammatory bowel diseases. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, *27*(3), e18–e24.

Fu, L., Xu, B.-T., Xu, X.-R., Gan, R.-Y., Zhang, Y., Xia, E.-Q., & Li, H.-B. (2011). Antioxidant capacities and total phenolic contents of 62 fruits. *Food Chemistry*, *129*(2), 345–350.

Furness, J. B. (2008). The enteric nervous system: normal functions and enteric neuropathies. *Neurogastroenterology & Motility*, *20*(s1), 32–38.

Furuse, M., Hirase, T., Itoh, M., Nagafuchi, A., Yonemura, S., & Tsukita, S. (1993). Occludin: a novel integral membrane protein localizing at tight junctions. *The Journal of Cell Biology*, *123*(6), 1777–1788.

Gaetke, L. M., Oz, H. S., De Villiers, W. J. S., Varilek, G. W., & Frederich, R. C. (2002). The Leptin Defense against Wasting Is Abolished in the IL-2–Deficient Mouse Model of Inflammatory Bowel Disease. *The Journal of Nutrition*, *132*(5), 893–896.

Gagliani, N., & Huber, S. (2012). Balancing pro-and anti-inflammatory CD4+ T helper cells in the intestine. In *Autoimmune Diseases-Contributing Factors, Specific Cases of Autoimmune Diseases, and Stem Cell and Other Therapies*. InTech.

Gaillard, R., Steegers, E. A. P., Duijts, L., Felix, J. F., Hofman, A., Franco, O. H., & Jaddoe, V. W. V. (2013). Childhood cardiometabolic outcomes of maternal obesity during pregnancy: the Generation R Study. *Hypertension*, HYPERTENSIONAHA–113.

Galati, E. M., Mondello, M. R., Monforte, M. T., Galluzzo, M., Miceli, N., & Tripodo, M. M. (2003). Effect of Opuntia ficus-indica (L.) Mill. cladodes in the wound-healing process. *Journal of the Professional Association for Cactus Development*, *5*, 1–16.

Galati, E. M., Monforte, M. T., Miceli, N., Mondello, M. R., Taviano, M. F., Galluzzo, M., & Tripodo, M. M. (2007). Opuntia ficus indica (L.) Mill. mucilages show cytoprotective effect on gastric mucosa in rat. *Phytotherapy Research*, *21*(4), 344–346.

Galati, E. M., Monforte, M. T., Tripodo, M. M., d'Aquino, A., & Mondello, M. R. (2001). Antiulcer activity of Opuntia ficus indica (L.) Mill.(Cactaceae): ultrastructural study. *Journal of Ethnopharmacology*, *76*(1), 1–9.

Galati, E. M., Tripodo, M. M., Trovato, A., Miceli, N., & Monforte, M. T. (2002). Biological effect of Opuntia ficus indica (L.) Mill.(Cactaceae) waste matter: Note I: diuretic activity. *Journal of Ethnopharmacology*, *79*(1), 17–21.

Galic, S., Oakhill, J. S., & Steinberg, G. R. (2010). Adipose tissue as an endocrine organ. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *316*(2), 129–139.

Gálvez, J. (2014). Role of Th17 Cells in the Pathogenesis of Human IBD. *ISRN Inflammation*, *2014*.

García-Alonso, J., Ros, G., Vidal-Guevara, M. L., & Periago, M. J. (2006). Acute intake of phenolic-rich juice improves antioxidant status in healthy subjects. *Nutrition Research*, *26*(7), 330–339.

Garg, M., Lubel, J. S., Sparrow, M. P., Holt, S. G., & Gibson, P. R. (2012). vitamin D and inflammatory bowel disease–established concepts and future directions. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *36*(4), 324–344.

Garofalo, C., & Surmacz, E. (2006). Leptin and cancer. *Journal of Cellular Physiology*, *207*(1), 12–22.

Garrett, W. S., Gordon, J. I., & Glimcher, L. H. (2010). Homeostasis and inflammation in the intestine. *Cell*, *140*(6), 859–870.

Gaudio, E., Taddei, G., Vetuschi, A., Sferra, R., Frieri, G., Ricciardi, G., & Caprilli, R. (1999). Dextran sulfate sodium (DSS) colitis in rats (Clinical, Structural, and Ultrastructural Aspects). *Digestive Diseases and Sciences*, *44*(7), 1458–1475.

Gautron, L., & Elmquist, J. K. (2011). Sixteen years and counting: an update on leptin in energy balance. *The Journal of Clinical Investigation*, *121*(6), 2087–2093.

Gawęcki J., Gerting H. (2001). Nutritional Definitions Dictionary. *PWN; Warsawa, Poland.*

Geboes, K., & Collins, S. (1998). Structural abnormalities of the nervous system in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Neurogastroenterology & Motility*, *10*(3), 189–202.

Genser, L., Poitou, C., Brot-Laroche, É., Rousset, M., Vaillant, J.-C., Clement, K., … Leturque, A. (2016). Alteration of intestinal permeability: the missing link between gut microbiota modifications and inflammation in obesity? *Medecine Sciences: M/S*, *32*(5), 461–469.

Geremia, A., Biancheri, P., Allan, P., Corazza, G. R., & Di Sabatino, A. (2014). Innate and adaptive immunity in inflammatory bowel disease. *Autoimmunity Reviews*, *13*(1), 3–10.

Geremia, A., & Jewell, D. P. (2012). The IL-23/IL-17 pathway in inflammatory bowel disease. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, *6*(2), 223–237.

German, A. J., Ryan, V. H., German, A. C., Wood, I. S., & Trayhurn, P. (2010). Obesity, its associated disorders and the role of inflammatory adipokines in companion animals. *The Veterinary Journal*, *185*(1), 4–9.

Ghanemi, F. Z., Belarbi, M., Fluckiger, A., Nani, A., Dumont, A., De Rosny, C., … Benammar, C. (2017). Carob leaf polyphenols trigger intrinsic apoptotic pathway and induce cell cycle arrest in colon cancer cells. *Journal of Functional Foods*, *33*, 112–121.

Ghanim, H., Aljada, A., Hofmeyer, D., Syed, T., Mohanty, P., & Dandona, P. (2004). Circulating mononuclear cells in the obese are in a proinflammatory state. *Circulation*, *110*(12), 1564–1571.

Gidding, S. S., Dennison, B. A., Birch, L. L., Daniels, S. R., Gilman, M. W., Lichtenstein, A. H., … Van Horn, L. (2006). Dietary recommendations for children and adolescents: a guide for practitioners. *Pediatrics*, *117*(2), 544–559.

Gill, S. R., Pop, M., DeBoy, R. T., Eckburg, P. B., Turnbaugh, P. J., Samuel, B. S., … Nelson, K. E. (2006). Metagenomic analysis of the human distal gut microbiome. *Science*, *312*(5778), 1355–1359.

Glance, L. G., Li, Y., Osler, T. M., Mukamel, D. B., & Dick, A. W. (2014). Impact of obesity on mortality and complications in trauma patients. *Annals of Surgery*, *259*(3), 576–581.

Goldstone, A. P. (2006). The hypothalamus, hormones, and hunger: alterations in human obesity and illness. *Progress in Brain Research*, *153*, 57–73.

Goldstone, A. P., Patterson, M., Kalingag, N., Ghatei, M. A., Brynes, A. E., Bloom, S. R., … Korbonits, M. (2005). Fasting and postprandial hyperghrelinemia in Prader-Willi syndrome is partially explained by hypoinsulinemia, and is not due to peptide YY3–36 deficiency or seen in hypothalamic obesity due to craniopharyngioma. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *90*(5), 2681–2690.

Gonthier, M.-P., Verny, M.-A., Besson, C., Rémésy, C., & Scalbert, A. (2003). Chlorogenic acid bioavailability largely depends on its metabolism by the gut microflora in rats. *The Journal of Nutrition*, *133*(6), 1853–1859.

Gonzalez, R., Ballester, I., López-Posadas, R., Suárez, M. D., Zarzuelo, A., Martinez-Augustin, O., & Medina, F. S. De. (2011). Effects of flavonoids and other polyphenols on inflammation. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, *51*(4), 331–362.

Gonzalez-Quintela, A., Alonso, M., Campos, J., Vizcaino, L., Loidi, L., & Gude, F. (2013). Determinants of serum concentrations of lipopolysaccharide-binding protein (LBP) in the adult population: the role of obesity. *PloS One*, *8*(1), e54600.

Gonzalez–Rey, E., Chorny, A., & Delgado, M. (2006). Therapeutic action of ghrelin in a mouse model of colitis. *Gastroenterology*, *130*(6), 1707–1720.

Gordon, M. H. (1996). Dietary antioxidants in disease prevention. *Natural Product Reports*, *13*(4), 265–273.

Gordon, S. (2007). Macrophage heterogeneity and tissue lipids. *The Journal of Clinical Investigation*, *117*(1), 89–93.

Graefe, E. U., Wittig, J., Mueller, S., Riethling, A., Uehleke, B., Drewelow, B., … Veit, M. (2001). Pharmacokinetics and bioavailability of quercetin glycosides in humans. *The Journal of Clinical Pharmacology*, *41*(5), 492–499.

Granado, M., Martin, A. I., Lopez-Menduina, M., López-Calderón, A., & Villanúa, M. A. (2008). GH-releasing peptide-2 administration prevents liver inflammatory response in endotoxemia. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, *294*(1), E131–E141.

Granado, M., Priego, T., Martín, A. I., Villanua, M. A., & López-Calderón, A. (2005). Anti-inflammatory effect of the ghrelin agonist growth hormone-releasing peptide-2 (GHRP-2) in arthritic rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, *288*(3), E486–E492.

Gratz, R., Becker, S., Sokolowski, N., Schumann, M., Bass, D., & Malnick, S. D. H. (2002).

Murine monoclonal anti-TNF antibody administration has a beneficial effect on inflammatory bowel disease that develops in IL-10 knockout mice. *Digestive Diseases and Sciences*, *47*(8), 1723–1727.

Greenberg, A. S., & Obin, M. S. (2006). Obesity and the role of adipose tissue in inflammation and metabolism–. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *83*(2), 461S–465S.

Gruendel, S., Otto, B., Garcia, A. L., Wagner, K., Mueller, C., Weickert, M. O., … Koebnick, C. (2007). Carob pulp preparation rich in insoluble dietary fibre and polyphenols increases plasma glucose and serum insulin responses in combination with a glucose load in humans. *British Journal of Nutrition*, *98*(01), 101–105.

Gu, L., Kelm, M. A., Hammerstone, J. F., Beecher, G., Holden, J., Haytowitz, D., & Prior, R. L. (2003). Screening of foods containing proanthocyanidins and their structural characterization using LC-MS/MS and thiolytic degradation. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *51*(25), 7513–7521.

Guevara-Figueroa, T., Jiménez-Islas, H., Reyes-Escogido, M. L., Mortensen, A. G., Laursen, B. B., Lin, L.-W., … de la Rosa, A. P. B. (2010). Proximate composition, phenolic acids, and flavonoids characterization of commercial and wild nopal (Opuntia spp.). *Journal of Food Composition and Analysis*, *23*(6), 525–532.

Guo, J.-J., Hsieh, H.-Y., & Hu, C.-H. (2009). Chain-breaking activity of carotenes in lipid peroxidation: A theoretical study. *The Journal of Physical Chemistry B*, *113*(47), 15699–15708.

Guyton, A. C., Hall, J. E., Zocchi, L., & Aicardi, G. (2006). *Fisiología médica* (Vol. 11). Elsevier.

Hagerman, A. E. (2002). Hydrolyzable tannin structural chemistry. *Tannin Handbook*, 1–8.

Hall, L. J., Faivre, E., Quinlan, A., Shanahan, F., Nally, K., & Melgar, S. (2011). Induction and activation of adaptive immune populations during acute and chronic phases of a murine model of experimental colitis. *Digestive Diseases and Sciences*, *56*(1), 79–89.

Halsted, C. H. (1999). Obesity: effects on the liver and gastrointestinal system. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, *2*(5), 425–429.

Hanauer, S. B. (2006). Inflammatory bowel disease: epidemiology, pathogenesis, and therapeutic opportunities. *Inflammatory Bowel Diseases*, *12*(suppl_1), S3–S9.

Hanauer, S. B., & Sandborn, W. (2001). Management of Crohn's disease in adults. *The American Journal of Gastroenterology*, *96*(3), 635.

Hanhineva, K., Törrönen, R., Bondia-Pons, I., Pekkinen, J., Kolehmainen, M., Mykkänen, H., & Poutanen, K. (2010). Impact of dietary polyphenols on carbohydrate metabolism. *International Journal of Molecular Sciences*, *11*(4), 1365–1402.

Hansel, B., Giral, P., Nobecourt, E., Chantepie, S., Bruckert, E., Chapman, M. J., & Kontush, A. (2004). Metabolic syndrome is associated with elevated oxidative stress and dysfunctional dense high-density lipoprotein particles displaying impaired antioxidative activity. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *89*(10), 4963–4971.

Harborne, J. B., & Williams, C. A. (2000). Advances in flavonoid research since 1992. *Phytochemistry*, *55*(6), 481–504.

Hardouin, P., Pansini, V., & Cortet, B. (2014). Bone marrow fat. *Joint Bone Spine*, *81*(4), 313–319.

Harikishan, G., Reddy, N. R., Prasad, H., & Anitha, S. (2012). Oral Crohn's disease without intestinal manifestations. *Journal of Pharmacy & Bioallied Sciences*, *4*(Suppl 2), S431.

Harvey, A. E., Lashinger, L. M., & Hursting, S. D. (2011). The growing challenge of obesity and cancer: an inflammatory issue. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1229*(1), 45–52.

Hassid, A., Arabshahi, H., Bourcier, T., Dhaunsi, G. S., & Matthews, C. (1994). Nitric oxide selectively amplifies FGF-2-induced mitogenesis in primary rat aortic smooth muscle cells. *American Journal of Physiology-Heart and Circulatory Physiology*, *267*(3), H1040–H1048.

Hegwood, D. A. (1990). Human health discoveries with Opuntia sp.(prickly pear). *HortScience*, *25*(12), 1515–1516.

Heller, F., Fuss, I. J., Nieuwenhuis, E. E., Blumberg, R. S., & Strober, W. (2002). Oxazolone colitis, a Th2 colitis model resembling ulcerative colitis, is mediated by IL-13-producing NK-T cells. *Immunity*, *17*(5), 629–638.

Hendrickson, B. A., Gokhale, R., & Cho, J. H. (2002). Clinical aspects and pathophysiology of inflammatory bowel disease. *Clinical Microbiology Reviews*, *15*(1), 79–94.

Hill, J. O., Peters, J. C., & Wyatt, H. R. (2009). Using the energy gap to address obesity: a commentary. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, *109*(11), 1848–1853.

Hill, J. O., Wyatt, H. R., & Peters, J. C. (2012). Energy balance and obesity. *Circulation*, *126*(1), 126–132.

Hindorff, L. A., Sethupathy, P., Junkins, H. A., Ramos, E. M., Mehta, J. P., Collins, F. S., & Manolio, T. A. (2009). Potential etiologic and functional implications of genome-wide association loci for human diseases and traits. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *106*(23), 9362–9367.

Hollman, P. C., de Vries, J. H., van Leeuwen, S. D., Mengelers, M. J., & Katan, M. B. (1995). Absorption of dietary quercetin glycosides and quercetin in healthy ileostomy volunteers. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *62*(6), 1276–1282.

Holmes, J. L., Van Itallie, C. M., Rasmussen, J. E., & Anderson, J. M. (2006). Claudin

profiling in the mouse during postnatal intestinal development and along the gastrointestinal tract reveals complex expression patterns. *Gene Expression Patterns*, *6*(6), 581–588.

Horowitz, J. F., & Klein, S. (2000). Whole body and abdominal lipolytic sensitivity to epinephrine is suppressed in upper body obese women. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, *278*(6), E1144–E1152.

Horvath, T. L. (2005). The hardship of obesity: a soft-wired hypothalamus. *Nature Neuroscience*, *8*(5), 561.

Hotamisligil, G. S. (2006). Inflammation and metabolic disorders. *Nature*, *444*(7121), 860.

Hotamisligil, G. S., & Erbay, E. (2008). Nutrient sensing and inflammation in metabolic diseases. *Nature Reviews Immunology*, *8*(12), 923.

Hotamisligil, G. S., Shargill, N. S., & Spiegelman, B. M. (1993). Adipose expression of tumor necrosis factor-alpha: direct role in obesity-linked insulin resistance. *Science*, *259*(5091), 87–91.

Hoving, J. C., Kirstein, F., Nieuwenhuizen, N. E., Fick, L. C. E., Hobeika, E., Reth, M., & Brombacher, F. (2012). B cells that produce immunoglobulin E mediate colitis in BALB/c mice. *Gastroenterology*, *142*(1), 96–108.

Hruby, A., & Hu, F. B. (2015). The epidemiology of obesity: a big picture. *Pharmacoeconomics*, *33*(7), 673–689.

Hsiang, C.-Y., Hseu, Y.-C., Chang, Y.-C., Kumar, K. J. S., Ho, T.-Y., & Yang, H.-L. (2013). Toona sinensis and its major bioactive compound gallic acid inhibit LPS-induced inflammation in nuclear factor-κB transgenic mice as evaluated by in vivo bioluminescence imaging. *Food Chemistry*, *136*(2), 426–434.

Hu, F. B. (2007). Obesity and mortality: watch your waist, not just your weight. *Archives of Internal Medicine*, *167*(9), 875–876.

Hu, F. B., Li, T. Y., Colditz, G. A., Willett, W. C., & Manson, J. E. (2003). Television watching and other sedentary behaviors in relation to risk of obesity and type 2 diabetes mellitus in women. *Jama*, *289*(14), 1785–1791.

Hu, Q., Ren, J., Li, G., Wu, X., & Li, J. (2017). The Impact of Obesity on the Clinical Course of Inflammatory Bowel Disease: A Meta-Analysis. *Medical Science Monitor: International Medical Journal of Experimental and Clinical Research*, *23*, 2599.

Huang, B. L., Chandra, S., & Shih, D. Q. (2012). Skin manifestations of inflammatory bowel disease. *Frontiers in Physiology*, *3*, 13.

Huang, Y., & Chen, Z. (2016). Inflammatory bowel disease related innate immunity and adaptive immunity. *American Journal of Translational Research*, *8*(6), 2490.

Hummasti, S., & Hotamisligil, G. S. (2010). Endoplasmic reticulum stress and inflammation in obesity and diabetes. *Circulation Research*, *107*(5), 579–591.

Hursting, S. D., & Berger, N. A. (2010). Energy balance, host-related factors, and cancer progression. *Journal of Clinical Oncology*, *28*(26), 4058.

Hursting, S. D., & Dunlap, S. M. (2012). Obesity, metabolic dysregulation, and cancer: a growing concern and an inflammatory (and microenvironmental) issue. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1271*(1), 82–87.

Hursting, S. D., Lashinger, L. M., Wheatley, K. W., Rogers, C. J., Colbert, L. H., Nunez, N. P., & Perkins, S. N. (2008). Reducing the weight of cancer: mechanistic targets for breaking the obesity–carcinogenesis link. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, *22*(4), 659–669.

Ignat, I., Volf, I., & Popa, V. I. (2011). A critical review of methods for characterisation of polyphenolic compounds in fruits and vegetables. *Food Chemistry*, *126*(4), 1821–1835.

Inoue, H., Akiyama, S., Maeda-Yamamoto, M., Nesumi, A., Tanaka, T., & Murakami, A. (2011). High-dose green tea polyphenols induce nephrotoxicity in dextran sulfate sodium-induced colitis mice by down-regulation of antioxidant enzymes and heat-shock protein expressions. *Cell Stress and Chaperones*, *16*(6), 653.

Irving, B. A., Davis, C. K., Brock, D. W., Weltman, J. Y., Swift, D., Barrett, E. J., … Weltman, A. (2008). Effect of exercise training intensity on abdominal visceral fat and body composition. *Medicine and Science in Sports and Exercise*, *40*(11), 1863.

Ishioka, T., Kuwabara, N., Oohashi, Y., Wakabayashi, K., & Hirono, I. (1987). Induction of colorectal tumors in rats by sulfated polysaccharides. *CRC Critical Reviews in Toxicology*, *17*(3), 215–244.

Itzkowitz, S. H., & Harpaz, N. (2004). Diagnosis and management of dysplasia in patients with inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, *126*(6), 1634–1648.

Izadi, V., Farabad, E., & Azadbakht, L. (2012). Serum adiponectin level and different kinds of cancer: a review of recent evidence. *ISRN Oncology*, *2012*.

Izumi, T., Piskula, M. K., Osawa, S., Obata, A., Tobe, K., Saito, M., … Kikuchi, M. (2000). Soy isoflavone aglycones are absorbed faster and in higher amounts than their glucosides in humans. *The Journal of Nutrition*, *130*(7), 1695–1699.

Jafri, R. Z., Ali, A., Messonnier, N. E., Tevi-Benissan, C., Durrheim, D., Eskola, J., … Sow, S. (2013). Global epidemiology of invasive meningococcal disease. *Population Health Metrics*, *11*(1), 17.

Jahns, L., Siega-Riz, A. M., & Popkin, B. M. (2001). The increasing prevalence of snacking among US children from 1977 to 1996. *The Journal of Pediatrics*, *138*(4), 493–498.

Jandhyala, S. M., Talukdar, R., Subramanyam, C., Vuyyuru, H., Sasikala, M., & Reddy, D. N.

(2015). Role of the normal gut microbiota. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, *21*(29), 8787.

Janesick, A. S., Shioda, T., & Blumberg, B. (2014). Transgenerational inheritance of prenatal obesogen exposure. *Molecular and Cellular Endocrinology*, *398*(1-2), 31–35.

Jang, M. H., Kweon, M.-N., Iwatani, K., Yamamoto, M., Terahara, K., Sasakawa, C., … Rennert, P. D. (2004). Intestinal villous M cells: an antigen entry site in the mucosal epithelium. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *101*(16), 6110–6115.

Jin, W., Takagi, T., Kanesashi, S., Kurahashi, T., Nomura, T., Harada, J., & Ishii, S. (2006). Schnurri-2 controls BMP-dependent adipogenesis via interaction with Smad proteins. *Developmental Cell*, *10*(4), 461–471.

Johansson, M. E. V, Gustafsson, J. K., Sjöberg, K. E., Petersson, J., Holm, L., Sjövall, H., & Hansson, G. C. (2010). Bacteria penetrate the inner mucus layer before inflammation in the dextran sulfate colitis model. *PloS One*, *5*(8), e12238.

John, B. J., Irukulla, S., Abulafi, A. M., Kumar, D., & Mendall, M. A. (2006). Systematic review: adipose tissue, obesity and gastrointestinal diseases. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, *23*(11), 1511–1523.

Johnson, A. M. F., Costanzo, A., Gareau, M. G., Armando, A. M., Quehenberger, O., Jameson, J. M., & Olefsky, J. M. (2015). High fat diet causes depletion of intestinal eosinophils associated with intestinal permeability. *PloS One*, *10*(4), e0122195.

Johnson, I. T., Williamson, G., & Musk, S. R. R. (1994). Anticarcinogenic factors in plant foods: a new class of nutrients? *Nutrition Research Reviews*, *7*(1), 175–204.

Joossens, M., Huys, G., Cnockaert, M., De Preter, V., Verbeke, K., Rutgeerts, P., … Vermeire, S. (2011). Dysbiosis of the faecal microbiota in patients with Crohn's disease and their unaffected relatives. *Gut*, gut–2010.

Jørgensen, A. B., Frikke-Schmidt, R., Nordestgaard, B. G., & Tybjærg-Hansen, A. (2014). Loss-of-function mutations in APOC3 and risk of ischemic vascular disease. *New England Journal of Medicine*, *371*(1), 32–41.

K Ko, J., & K Auyeung, K. (2014). Inflammatory bowel disease: etiology, pathogenesis and current therapy. *Current Pharmaceutical Design*, *20*(7), 1082–1096.

Kaaks, R., Lukanova, A., & Kurzer, M. S. (2002). Obesity, endogenous hormones, and endometrial cancer risk: a synthetic review. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, *11*(12), 1531–1543.

Kadivar, K., Ruchelli, E. D., Markowitz, J. E., DeFelice, M. L., Strogatz, M. L., Kanzaria, M. M., … Brown, K. A. (2004). Intestinal interleukin-13 in pediatric inflammatory bowel disease patients. *Inflammatory Bowel Diseases*, *10*(5), 593–598.

Kadowaki, T., & Yamauchi, T. (2005). Adiponectin and adiponectin receptors. *Endocrine Reviews*, *26*(3), 439–451.

Kahn, S. E., Hull, R. L., & Utzschneider, K. M. (2006). Mechanisms linking obesity to insulin resistance and type 2 diabetes. *Nature*, *444*(7121), 840.

Kahn, S. E., Zinman, B., Haffner, S. M., O'Neill, M. C., Kravitz, B. G., Yu, D., … Jones, N. P. (2006). Obesity is a major determinant of the association of C-reactive protein levels and the metabolic syndrome in type 2 diabetes. *Diabetes*, *55*(8), 2357–2364.

Kalupahana, N. S., Claycombe, K. J., & Moustaid-Moussa, N. (2011). (n-3) Fatty acids alleviate adipose tissue inflammation and insulin resistance: mechanistic insights. *Advances in Nutrition*, *2*(4), 304–316.

Kalupahana, N. S., Claycombe, K., Newman, S. J., Stewart, T., Siriwardhana, N., Matthan, N., … Moustaid-Moussa, N. (2010). Eicosapentaenoic Acid Prevents and Reverses Insulin Resistance in High-Fat Diet-Induced Obese Mice via Modulation of Adipose Tissue Inflammation–3. *The Journal of Nutrition*, *140*(11), 1915–1922.

Kamada, N., Chen, G. Y., Inohara, N., & Núñez, G. (2013). Control of pathogens and pathobionts by the gut microbiota. *Nature Immunology*, *14*(7), 685.

Kaminski, D. A., & Randall, T. D. (2010). Adaptive immunity and adipose tissue biology. *Trends in Immunology*, *31*(10), 384–390.

Kanai, T., Kawamura, T., Dohi, T., Makita, S., Nemoto, Y., Totsuka, T., & Watanabe, M. (2006). TH1/TH2-mediated colitis induced by adoptive transfer of CD4+ CD45RBhigh T lymphocytes into nude mice. *Inflammatory Bowel Diseases*, *12*(2), 89–99.

Kanety, H., Feinstein, R., Papa, M. Z., Hemi, R., & Karasik, A. (1995). Tumor necrosis factor α-induced phosphorylation of insulin receptor substrate-1 (IRS-1) Possible mechanism for suppression of insulin-stimulated tyrosine phosphorylation of IRS-1. *Journal of Biological Chemistry*, *270*(40), 23780–23784.

Kant, A. K., & Graubard, B. I. (2006). Secular trends in patterns of self-reported food consumption of adult Americans: NHANES 1971-1975 to NHANES 1999–2002–. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *84*(5), 1215–1223.

Karin, M., & Ben-Neriah, Y. (2000). Phosphorylation meets ubiquitination: the control of NF-κB activity. *Annual Review of Immunology*, *18*(1), 621–663.

Karin, M., Yamamoto, Y., & Wang, Q. M. (2004). The IKK NF-κB system: a treasure trove for drug development. *Nature Reviews Drug Discovery*, *3*(1), 17.

Karlinger, K., Györke, T., Makö, E., Mester, Á., & Tarján, Z. (2000). The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *European Journal of Radiology*, *35*(3), 154–167.

Kaser, A., Zeissig, S., & Blumberg, R. S. (2009). Inflammatory bowel disease. *Annual Review*

of Immunology, *28*, 573–621.

Kavey, R.-E. W., Daniels, S. R., Lauer, R. M., Atkins, D. L., Hayman, L. L., & Taubert, K. (2003). American Heart Association guidelines for primary prevention of atherosclerotic cardiovascular disease beginning in childhood. *The Journal of Pediatrics*, *142*(4), 368–372.

kesh, SB., Sarkar, D., Manna, k. (2016). high-fat diet-induced oxidative stress and its impact on metabolic syndrome: a review. *Asian J Pharm Clin Res. 9*, 47-52.

Kelesidis, I., Kelesidis, T., & Mantzoros, C. S. (2006). Adiponectin and cancer: a systematic review. *British Journal of Cancer*, *94*(9), 1221.

Kershaw, E. E., & Flier, J. S. (2004). Adipose tissue as an endocrine organ. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *89*(6), 2548–2556.

Khanduja, K. L., Avti, P. K., Kumar, S., Mittal, N., Sohi, K. K., & Pathak, C. M. (2006). Anti-apoptotic activity of caffeic acid, ellagic acid and ferulic acid in normal human peripheral blood mononuclear cells: a Bcl-2 independent mechanism. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, *1760*(2), 283–289.

Khurana, S., Venkataraman, K., Hollingsworth, A., Piche, M., & Tai, T. C. (2013). Polyphenols: benefits to the cardiovascular system in health and in aging. *Nutrients*, *5*(10), 3779–3827.

Kim, C. S., Park, H. S., Kawada, T., Kim, J. H., Lim, D., Hubbard, N. E., … Yu, R. (2006). Circulating levels of MCP-1 and IL-8 are elevated in human obese subjects and associated with obesity-related parameters. *International Journal of Obesity*, *30*(9), 1347.

Kim, H. K., Cheon, B. S., Kim, Y. H., Kim, S. Y., & Kim, H. P. (1999). Effects of naturally occurring flavonoids on nitric oxide production in the macrophage cell line RAW 264.7 and their structure–activity relationships. *Biochemical Pharmacology*, *58*(5), 759–765.

Kim, H. P., Mani, I., Iversen, L., & Ziboh, V. A. (1998). Effects of naturally-occurring flavonoids and biflavonoids on epidermal cyclooxygenase and lipoxygenase from guinea-pigs. *Prostaglandins, Leukotrienes and Essential Fatty Acids*, *58*(1), 17–24.

Kim, J., Bachmann, R. A., & Chen, J. (2009). Interleukin-6 and insulin resistance. *Vitamins & Hormones*, *80*, 613–633.

Kim, K.-A., Gu, W., Lee, I.-A., Joh, E.-H., & Kim, D.-H. (2012). High fat diet-induced gut microbiota exacerbates inflammation and obesity in mice via the TLR4 signaling pathway. *PloS One*, *7*(10), e47713.

Kim, K.-H., Tsao, R., Yang, R., & Cui, S. W. (2006). Phenolic acid profiles and antioxidant activities of wheat bran extracts and the effect of hydrolysis conditions. *Food Chemistry*, *95*(3), 466–473.

Kim, T. H., Choi, S. E., Ha, E. S., Jung, J. G., Han, S. J., Kim, H. J., … Lee, K. W. (2013). IL-6 induction of TLR-4 gene expression via STAT3 has an effect on insulin resistance in human skeletal muscle. *Acta Diabetologica*, *50*(2), 189–200.

Kim, Y., Keogh, J. B., & Clifton, P. M. (2016). Polyphenols and glycemic control. *Nutrients*, *8*(1), 17.

Kitajima, S., Morimoto, M., & Sagara, E. (2002). A model for dextran sodium sulfate (DSS)-induced mouse colitis: bacterial degradation of DSS does not occur after incubation with mouse cecal contents. *Experimental Animals*, *51*(2), 203–206.

Kitajima, S., Takuma, S., & Morimoto, M. (2000). Histological analysis of murine colitis induced by dextran sulfate sodium of different molecular weights. *Experimental Animals*, *49*(1), 9–15.

Kitani, A., & Xu, L. (2008). Regulatory T cells and the induction of IL-17. *Mucosal Immunology*, *1*(1s), S43.

KIVÇAK, B., MERT, T., & ÖZTÜRK, H. T. (2002). Antimicrobial and cytotoxic activities of Ceratonia siliqua L. extracts. *Turkish Journal of Biology*, *26*(4), 197–200.

Kobayashi, T., Okamoto, S., Hisamatsu, T., Kamada, N., Chinen, H., Saito, R., … Koganei, K. (2008). IL23 differentially regulates the Th1/Th17 balance in ulcerative colitis and Crohn's disease. *Gut*, *57*(12), 1682–1689.

Koerner, A., Kratzsch, J., & Kiess, W. (2005). Adipocytokines: leptin—the classical, resistin—the controversical, adiponectin—the promising, and more to come. *Best Practice & Research Clinical Endocrinology & Metabolism*, *19*(4), 525–546.

Köhler, H., Sakaguchi, T., Hurley, B. P., Kase, B. J., Reinecker, H.-C., & McCormick, B. A. (2007). Salmonella enterica serovar Typhimurium regulates intercellular junction proteins and facilitates transepithelial neutrophil and bacterial passage. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, *293*(1), G178–G187.

Kojima, M., & Kangawa, K. (2005). Ghrelin: structure and function. *Physiological Reviews*, *85*(2), 495–522.

Kojouharoff, G., Hans, W., Obermeier, F., Andus, T., Gross, V., & Falk, W. (1997). Neutralization of tumour necrosis factor (TNF) but not of IL-1 reduces inflammation in chronic dextran sulphate sodium-induced colitis in mice. *Clinical & Experimental Immunology*, *107*(2), 353–358.

Kong, J.-M., Goh, N.-K., Chia, L.-S., & Chia, T.-F. (2003). Recent advances in traditional plant drugs and orchids. *Acta Pharmacologica Sinica*, *24*(1), 7–21.

König, J., Wells, J., Cani, P. D., García-Ródenas, C. L., MacDonald, T., Mercenier, A., … Brummer, R.-J. (2016). Human Intestinal Barrier Function in Health and Disease. *Clinical and Translational Gastroenterology*, *7*(10), e196.

https://doi.org/10.1038/ctg.2016.54

Konturek, S. J., Konturek, P. C., Pawlik, T., & Brzozowski, T. (2004). Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *Journal of Physiology and Pharmacology*, *55*(2), 137–154.

Korn, T., Bettelli, E., Oukka, M., & Kuchroo, V. K. (2009). IL-17 and Th17 Cells. *Annual Review of Immunology*, *27*, 485–517.

Kornbluth, A., & Sachar, D. B. (1997). Ulcerative colitis practice guidelines in adults. *American Journal of Gastroenterology*, *92*(2).

Kostyuk, V. A., Potapovich, A. I., Suhan, T. O., de Luca, C., & Korkina, L. G. (2011). Antioxidant and signal modulation properties of plant polyphenols in controlling vascular inflammation. *European Journal of Pharmacology*, *658*(2-3), 248–256.

Kowalski M.L., Kubsik B. (2010). Asthma and obesity.*Allergy Asthma Allergology*.nr 15/1.

Krieglstein, C. F., Cerwinka, W. H., Laroux, F. S., Salter, J. W., Russell, J. M., Schuermann, G., … Granger, D. N. (2001). Regulation of murine intestinal inflammation by reactive metabolites of oxygen and nitrogen: divergent roles of superoxide and nitric oxide. *Journal of Experimental Medicine*, *194*(9), 1207–1218.

Kugathasan, S., & Fiocchi, C. (2007). Progress in basic inflammatory bowel disease research. In *Seminars in pediatric surgery* (Vol. 16, pp. 146–153). Elsevier.

Kulkarni, A. B., Huh, C.-G., Becker, D., Geiser, A., Lyght, M., Flanders, K. C., … Karlsson, S. (1993). Transforming growth factor beta 1 null mutation in mice causes excessive inflammatory response and early death. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *90*(2), 770–774.

Lafontan, M., & Berlan, M. (2003). Do regional differences in adipocyte biology provide new pathophysiological insights? *Trends in Pharmacological Sciences*, *24*(6), 276–283.

Lafontan, M., & Girard, J. (2008). Impact of visceral adipose tissue on liver metabolism: Part I: Heterogeneity of adipose tissue and functional properties of visceral adipose tissue. *Diabetes & Metabolism*, *34*(4), 317–327.

Lakatos, P. L., Szamosi, T., & Lakatos, L. (2007). Smoking in inflammatory bowel diseases: good, bad or ugly? *World Journal of Gastroenterology: WJG*, *13*(46), 6134.

Lakics, V., & Vogel, S. N. (1998). Lipopolysaccharide and ceramide use divergent signaling pathways to induce cell death in murine macrophages. *The Journal of Immunology*, *161*(5), 2490–2500.

Lalanza, J. F., Caimari, A., del Bas, J. M., Torregrosa, D., Cigarroa, I., Pallàs, M., … Escorihuela, R. M. (2014). Effects of a post-weaning cafeteria diet in young rats: metabolic syndrome, reduced activity and low anxiety-like behaviour. *PloS One*, *9*(1), e85049.

Lam, Y. Y., Ha, C. W. Y., Campbell, C. R., Mitchell, A. J., Dinudom, A., Oscarsson, J., … Holmes, A. J. (2012). Increased gut permeability and microbiota change associate with mesenteric fat inflammation and metabolic dysfunction in diet-induced obese mice. *PloS One*, *7*(3), e34233.

Landete, J. M. (2012). Updated knowledge about polyphenols: functions, bioavailability, metabolism, and health. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, *52*(10), 936–948.

Lankarani, K. B., Sivandzadeh, G. R., & Hassanpour, S. (2013). Oral manifestation in inflammatory bowel disease: a review. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, *19*(46), 8571.

Lapornik, B., Prošek, M., & Wondra, A. G. (2005). Comparison of extracts prepared from plant by-products using different solvents and extraction time. *Journal of Food Engineering*, *71*(2), 214–222.

Larrosa, M., Luceri, C., Vivoli, E., Pagliuca, C., Lodovici, M., Moneti, G., & Dolara, P. (2009). Polyphenol metabolites from colonic microbiota exert anti-inflammatory activity on different inflammation models. *Molecular Nutrition & Food Research*, *53*(8), 1044–1054.

Larsson, S. C., & Wolk, A. (2007a). Obesity and the risk of gallbladder cancer: a meta-analysis. *British Journal of Cancer*, *96*(9), 1457.

Larsson, S. C., & Wolk, A. (2007b). Overweight, obesity and risk of liver cancer: a meta-analysis of cohort studies. *British Journal of Cancer*, *97*(7), 1005.

Larsson, S. C., & Wolk, A. (2008). Overweight and obesity and incidence of leukemia: A meta-analysis of cohort studies. *International Journal of Cancer*, *122*(6), 1418–1421.

Laugerette, F., Furet, J.-P., Debard, C., Daira, P., Loizon, E., Géloën, A., … Bernoud-Hubac, N. (2012). Oil composition of high-fat diet affects metabolic inflammation differently in connection with endotoxin receptors in mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, *302*(3), E374–E386.

Le Roux, C. W., Batterham, R. L., Aylwin, S. J. B., Patterson, M., Borg, C. M., Wynne, K. J., … Ghatei, M. A. (2006). Attenuated peptide YY release in obese subjects is associated with reduced satiety. *Endocrinology*, *147*(1), 3–8.

Lecerf, J.-M. (2008). L'obesite, une maladie nutritionnelle? *Obésité*, *3*(3), 97.

Lee, I.-M., Djoussé, L., Sesso, H. D., Wang, L., & Buring, J. E. (2010). Physical activity and weight gain prevention. *Jama*, *303*(12), 1173–1179.

Lee, J., Mo, J.-H., Katakura, K., Alkalay, I., Rucker, A. N., Liu, Y.-T., … Shenouda, S. (2006). Maintenance of colonic homeostasis by distinctive apical TLR9 signalling in intestinal epithelial cells. *Nature Cell Biology*, *8*(12), 1327.

Lee, S. H. (2015). Intestinal permeability regulation by tight junction: implication on inflammatory bowel diseases. *Intestinal Research*, *13*(1), 11–18.

LeMieux, M. J., Kalupahana, N. S., Scoggin, S., & Moustaid-Moussa, N. (2014). Eicosapentaenoic Acid Reduces Adipocyte Hypertrophy and Inflammation in Diet-Induced Obese Mice in an Adiposity-Independent Manner1. *The Journal of Nutrition*, *145*(3), 411–417.

Lempereur, I., Rouau, X., & Abecassis, J. (1997). Genetic and agronomic variation in arabinoxylan and ferulic acid contents of durum wheat (Triticum durumL.) grain and its milling fractions. *Journal of Cereal Science*, *25*(2), 103–110.

Lenoir, L., Rossary, A., Joubert-Zakeyh, J., Vergnaud-Gauduchon, J., Farges, M.-C., Fraisse, D., … Felgines, C. (2011). Lemon verbena infusion consumption attenuates oxidative stress in dextran sulfate sodium-induced colitis in the rat. *Digestive Diseases and Sciences*, *56*(12), 3534–3545.

Lenucci, M. S., Cadinu, D., Taurino, M., Piro, G., & Dalessandro, G. (2006). Antioxidant composition in cherry and high-pigment tomato cultivars. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *54*(7), 2606–2613.

Leonetti, F., Capoccia, D., Coccia, F., Casella, G., Baglio, G., Paradiso, F., … Basso, N. (2012). Obesity, type 2 diabetes mellitus, and other comorbidities: a prospective cohort study of laparoscopic sleeve gastrectomy vs medical treatment. *Archives of Surgery*, *147*(8), 694–700.

Leslie, W. D., Miller, N., Rogala, L., & Bernstein, C. N. (2008). Vitamin D status and bone density in recently diagnosed inflammatory bowel disease: the Manitoba IBD Cohort Study. *The American Journal of Gastroenterology*, *103*(6), 1451.

Levine, J. A. (2011). Poverty and obesity in the US. Am Diabetes Assoc.

Levine, J. S., & Burakoff, R. (2011). Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Gastroenterology & Hepatology*, *7*(4), 235.

Levo, Y., Shalit, M., Wollner, S., & Fich, A. (1986). Serum IgE levels in patients with inflammatory bowel disease. *Annals of Allergy*, *56*(1), 85–87.

Ley, R. E., Bäckhed, F., Turnbaugh, P., Lozupone, C. A., Knight, R. D., & Gordon, J. I. (2005). Obesity alters gut microbial ecology. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *102*(31), 11070–11075.

Ley, R. E., Turnbaugh, P. J., Klein, S., & Gordon, J. I. (2006). Microbial ecology: human gut microbes associated with obesity. *Nature*, *444*(7122), 1022.

Li, Y., Zuo, L., Zhu, W., Gong, J., Zhang, W., Guo, Z., … Li, J. (2015). Telmisartan attenuates the inflamed mesenteric adipose tissue in spontaneous colitis by mechanisms involving regulation of neurotensin/microRNA-155 pathway. *Biochemical*

Pharmacology, *93*(4), 461–469.

Liang, X., Kanjanabuch, T., Mao, S.-L., Hao, C.-M., Tang, Y.-W., Declerck, P. J., … Ma, L.-J. (2006). Plasminogen activator inhibitor-1 modulates adipocyte differentiation. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, *290*(1), E103–E113.

Liang, Y.-C., Huang, Y.-T., Tsai, S.-H., Lin-Shiau, S.-Y., Chen, C.-F., & Lin, J.-K. (1999). Suppression of inducible cyclooxygenase and inducible nitric oxide synthase by apigenin and related flavonoids in mouse macrophages. *Carcinogenesis*, *20*(10), 1945–1952.

Lichtenstein, A. H., Appel, L. J., Brands, M., Carnethon, M., Daniels, S., Franch, H. A., … Howard, B. (2006). Diet and lifestyle recommendations revision 2006: a scientific statement from the American Heart Association Nutrition Committee. *Circulation*, *114*(1), 82–96.

Liu, B., Lin, Q., Yang, T., Zeng, L., Shi, L., Chen, Y., & Luo, F. (2015). Oat β-glucan ameliorates dextran sulfate sodium (DSS)-induced ulcerative colitis in mice. *Food & Function*, *6*(11), 3454–3463.

Liu, Q., Cai, W., & Shao, X. (2008). Determination of seven polyphenols in water by high performance liquid chromatography combined with preconcentration. *Talanta*, *77*(2), 679–683.

Loftus, E. V. (2004). Clinical epidemiology of inflammatory bowel disease: incidence, prevalence, and environmental influences. *Gastroenterology*, *126*(6), 1504–1517.

Loh, W. J., North, B. V, Johnston, D. G., & Godsland, I. F. (2010). Insulin resistance-related biomarker clustering and subclinical inflammation as predictors of cancer mortality during 21.5 years of follow-up. *Cancer Causes & Control*, *21*(5), 709–718.

Long, M. D., Crandall, W. V, Leibowitz, I. H., Duffy, L., Del Rosario, F., Kim, S. C., … Colletti, R. B. (2011). Prevalence and epidemiology of overweight and obesity in children with inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, *17*(10), 2162–2168.

López-Romero, P., Pichardo-Ontiveros, E., Avila-Nava, A., Vázquez-Manjarrez, N., Tovar, A. R., Pedraza-Chaverri, J., & Torres, N. (2014). The effect of nopal (Opuntia ficus indica) on postprandial blood glucose, incretins, and antioxidant activity in Mexican patients with type 2 diabetes after consumption of two different composition breakfasts. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, *114*(11), 1811–1818.

Lourenço, S. V, Hussein, T. P., Bologna, S. B., Sipahi, A. M., & Nico, M. M. S. (2010). Oral manifestations of inflammatory bowel disease: a review based on the observation of six cases. *Journal of the European Academy of Dermatology and Venereology*, *24*(2), 204–207.

Luceri, C., Guglielmi, F., Lodovici, M., Giannini, L., Messerini, L., & Dolara, P. (2004). Plant phenolic 4-coumaric acid protects against intestinal inflammation in rats.

Scandinavian Journal of Gastroenterology, *39*(11), 1128–1133.

Luchini, A. C., Rodrigues-Orsi, P., Cestari, S. H., Seito, L. N., Witaicenis, A., Pellizzon, C. H., & Di Stasi, L. C. (2008). Intestinal anti-inflammatory activity of coumarin and 4-hydroxycoumarin in the trinitrobenzenesulphonic acid model of rat colitis. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, *31*(7), 1343–1350.

Luck, H., Tsai, S., Chung, J., Clemente-Casares, X., Ghazarian, M., Revelo, X. S., … Surendra, A. (2015). Regulation of obesity-related insulin resistance with gut anti-inflammatory agents. *Cell Metabolism*, *21*(4), 527–542.

Lumeng, C. N., DelProposto, J. B., Westcott, D. J., & Saltiel, A. R. (2008). Phenotypic switching of adipose tissue macrophages with obesity is generated by spatiotemporal differences in macrophage subtypes. *Diabetes*, *57*(12), 3239–3246.

Lumeng, C. N., DeYoung, S. M., Bodzin, J. L., & Saltiel, A. R. (2007). Increased inflammatory properties of adipose tissue macrophages recruited during diet-induced obesity. *Diabetes*, *56*(1), 16–23.

Lynch, S. V, & Pedersen, O. (2016). The human intestinal microbiome in health and disease. *New England Journal of Medicine*, *375*(24), 2369–2379.

Lyytikäinen, P., Rahkonen, O., Lahelma, E., & Lallukka, T. (2011). Association of sleep duration with weight and weight gain: a prospective follow-up study. *Journal of Sleep Research*, *20*(2), 298–302.

M'koma, A. E. (2013). Inflammatory bowel disease: an expanding global health problem. *Clinical Medicine Insights: Gastroenterology*, *6*, CGast–S12731.

MacDonald, T. T., & Monteleone, G. (2005). Immunity, inflammation, and allergy in the gut. *Science*, *307*(5717), 1920–1925.

MacDonald, T. T., Monteleone, G., Pender, S. L. F., MacDonald, T. T., Monteleone, G., & Pender, S. L. F. (2000). Recent Developments in the Immunology of Inflammatory Bowel. *Scand. J. Immunol*, *51*, 2–9.

Maeda, N., Shimomura, I., Kishida, K., Nishizawa, H., Matsuda, M., Nagaretani, H., … Arita, Y. (2002). Diet-induced insulin resistance in mice lacking adiponectin/ACRP30. *Nature Medicine*, *8*(7), 731.

Maffei, M., Fei, H., Lee, G.-H., Dani, C., Leroy, P., Zhang, Y., … Friedman, J. M. (1995). Increased expression in adipocytes of ob RNA in mice with lesions of the hypothalamus and with mutations at the db locus. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *92*(15), 6957–6960.

Maffeis, C. (2000). Aetiology of overweight and obesity in children and adolescents. *European Journal of Pediatrics*, *159*(1), S35–S44.

Mahida, Y. R., Wu, K., & Jewell, D. P. (1989). Enhanced production of interleukin 1-beta by

mononuclear cells isolated from mucosa with active ulcerative colitis of Crohn's disease. *Gut*, *30*(6), 835–838.

Mähler, M., Bristol, I. J., Leiter, E. H., Workman, A. E., Birkenmeier, E. H., Elson, C. O., & Sundberg, J. P. (1998). Differential susceptibility of inbred mouse strains to dextran sulfate sodium-induced colitis. *American Journal of Physiology-Gastrointestinal and Liver Physiology*, *274*(3), G544–G551.

Makki, K., Froguel, P., & Wolowczuk, I. (2013). Adipose tissue in obesity-related inflammation and insulin resistance: cells, cytokines, and chemokines. *ISRN Inflammation*, *2013*.

Malik, T. A. (2015). Inflammatory bowel disease: historical perspective, epidemiology, and risk factors. *Surgical Clinics*, *95*(6), 1105–1122.

Malik, V. S., Pan, A., Willett, W. C., & Hu, F. B. (2013). Sugar-sweetened beverages and weight gain in children and adults: a systematic review and meta-analysis–. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *98*(4), 1084–1102.

Malik, V. S., Popkin, B. M., Bray, G. A., Després, J.-P., & Hu, F. B. (2010). Sugar-sweetened beverages, obesity, type 2 diabetes mellitus, and cardiovascular disease risk. *Circulation*, *121*(11), 1356–1364.

Malik, V. S., Schulze, M. B., & Hu, F. B. (2006). Intake of sugar-sweetened beverages and weight gain: a systematic review–. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *84*(2), 274–288.

Maloy, K. J., & Powrie, F. (2011). Intestinal homeostasis and its breakdown in inflammatory bowel disease. *Nature*, *474*(7351), 298–306.

Mamun, A. A., O'Callaghan, M. J., Williams, G., & Najman, J. M. (2013). Television watching from adolescence to adulthood and its association with BMI, waist circumference, waist-to-hip ratio and obesity: a longitudinal study. *Public Health Nutrition*, *16*(1), 54–64.

Manach, C. 1, Morand, C., Gil-Izquierdo, A., Bouteloup-Demange, C., & Remesy, C. (2003). Bioavailability in humans of the flavanones hesperidin and narirutin after the ingestion of two doses of orange juice. *European Journal of Clinical Nutrition*, *57*(2), 235.

Manach, C., Scalbert, A., Morand, C., Rémésy, C., & Jiménez, L. (2004). Polyphenols: food sources and bioavailability. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *79*(5), 727–747.

Manach, C., Williamson, G., Morand, C., Scalbert, A., & Rémésy, C. (2005). Bioavailability and bioefficacy of polyphenols in humans. I. Review of 97 bioavailability studies–. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *81*(1), 230S–242S.

Mantena, S. K., Baliga, M. S., & Katiyar, S. K. (2006). Grape seed proanthocyanidins induce apoptosis and inhibit metastasis of highly metastatic breast carcinoma cells.

Carcinogenesis, *27*(8), 1682–1691.

Marek, A., Brodzicki, J., Liberek, A., & Korzon, M. (2002). TGF-beta (transforming growth factor-beta) in chronic inflammatory conditions—a new diagnostic and prognostic marker. *Med Sci Monit*, *8*(7), 145–151.

Margetic, S., Gazzola, C., Pegg, G. G., & Hill, R. A. (2002). Leptin: a review of its peripheral actions and interactions. *International Journal of Obesity*, *26*(11), 1407.

Marks, D. J. B., Harbord, M. W. N., MacAllister, R., Rahman, F. Z., Young, J., Al-Lazikani, B., … Segal, A. W. (2006). Defective acute inflammation in Crohn's disease: a clinical investigation. *The Lancet*, *367*(9511), 668–678.

Martinez, C., Antolin, M., Santos, J., Torrejon, A., Casellas, F., Borruel, N., … Malagelada, J.-R. (2008). Unstable composition of the fecal microbiota in ulcerative colitis during clinical remission. *The American Journal of Gastroenterology*, *103*(3), 643.

Martinez-Medina, M., Denizot, J., Dreux, N., Robin, F., Billard, E., Bonnet, R., … Barnich, N. (2014). Western diet induces dysbiosis with increased E coli in CEABAC10 mice, alters host barrier function favouring AIEC colonisation. *Gut*, *63*(1), 116–124.

Martinínez-Domínguez, E., De la Puerta, R., & Ruiz-Gutierrez, V. (2001). Protective effects upon experimental inflammation models of a polyphenol-supplemented virgin olive oil diet. *Inflammation Research*, *50*(2), 102–106.

Matter, K., Aijaz, S., Tsapara, A., & Balda, M. S. (2005). Mammalian tight junctions in the regulation of epithelial differentiation and proliferation. *Current Opinion in Cell Biology*, *17*(5), 453–458.

Matusiewicz, M., Kosieradzka, I., Zuk, M., & Szopa, J. (2014). Genetically Modified Flax Expressing NAP-SsGT1 Transgene: Examination of Anti-Inflammatory Action. *International Journal of Molecular Sciences*, *15*(9), 16741–16759.

Mawdsley, J. E., & Rampton, D. S. (2006). The role of psychological stress in inflammatory bowel disease. *Neuroimmunomodulation*, *13*(5-6), 327–336.

Mayne, C. G., & Williams, C. B. (2013). Induced and natural regulatory T cells in the development of inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, *19*(8), 1772.

Mazur-Bialy, A. I., Bilski, J., Wojcik, D., Brzozowski, B., Surmiak, M., Hubalewska-Mazgaj, M., … Mach, T. (2017). Beneficial effect of voluntary exercise on experimental colitis in mice fed a high-fat diet: the role of irisin, adiponectin and proinflammatory biomarkers. *Nutrients*, *9*(4), 410.

Mazza, G., & Kay, C. D. (2008). Bioactivity, absorption, and metabolism of anthocyanins. *Recent Advances in Polyphenols Research*, *1*, 228–262.

McAllister, E. J., Dhurandhar, N. V, Keith, S. W., Aronne, L. J., Barger, J., Baskin, M., … Eisenmann, J. C. (2009). Ten putative contributors to the obesity epidemic. *Critical*

Reviews in Food Science and Nutrition, *49*(10), 868–913.

McGhie, T. K., & Walton, M. C. (2007). The bioavailability and absorption of anthocyanins: towards a better understanding. *Molecular Nutrition & Food Research*, *51*(6), 702–713.

McGuckin, M. A., Eri, R., Simms, L. A., Florin, T. H. J., & Radford-Smith, G. (2009). Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases. *Inflammatory Bowel Diseases*, *15*(1), 100–113.

Medzhitov, R., & Janeway Jr, C. (2000). Innate immunity. *New England Journal of Medicine*, *343*(5), 338–344.

Meeran, S. M., Akhtar, S., & Katiyar, S. K. (2009). Inhibition of UVB-induced skin tumor development by drinking green tea polyphenols is mediated through DNA repair and subsequent inhibition of inflammation. *Journal of Investigative Dermatology*, *129*(5), 1258–1270.

Menard, S., Cerf-Bensussan, N., & Heyman, M. (2010). Multiple facets of intestinal permeability and epithelial handling of dietary antigens. *Mucosal Immunology*, *3*(3), 247.

Mendall, M. A., Gunasekera, A. V., John, B. J., & Kumar, D. (2011). Is obesity a risk factor for Crohn's disease? *Digestive Diseases and Sciences*, *56*(3), 837–844.

Meyer, E., Westerveld, H. T., de Ruyter-Meijstek, F. C., van Greevenbroek, M. M. J., Rienks, R., van Rijn, H. J. M., … de Bruin, T. W. A. (1996). Abnormal postprandial apolipoprotein B-48 and triglyceride responses in normolipidemic women with greater than 70% stenotic coronary artery disease: a case-control study. *Atherosclerosis*, *124*(2), 221–235.

Michalik, L., Desvergne, B., & Wahli, W. (2000). Les bases moléculaires de l'obésité: vers de nouvelles cibles thérapeutiques?. *http://www.ipubli.inserm.fr/handle/10608/1521*.

Michèle Guerre-Millo. (2008). The adipose tissue in human obesity : causes and consequences of macrophage infiltration. *Revue mtMédecine de la Reproduction, GynécologieEndocrinologie ; 10* (3) : 162-7.

Miles, E. A., Zoubouli, P., & Calder, P. C. (2005). Differential anti-inflammatory effects of phenolic compounds from extra virgin olive oil identified in human whole blood cultures. *Nutrition*, *21*(3), 389–394.

Minicis, S., Rychlicki, C., Agostinelli, L., Saccomanno, S., Candelaresi, C., Trozzi, L., … Palmieri, C. (2014). Dysbiosis contributes to fibrogenesis in the course of chronic liver injury in mice. *Hepatology*, *59*(5), 1738–1749.

Mittelman, S. D., & Bergman, R. N. (2000). Inhibition of lipolysis causes suppression of endogenous glucose production independent of changes in insulin. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, *279*(3), E630–E637.

Mizoguchi, A., Mizoguchi, E., & Bhan, A. K. (1999). The critical role of interleukin 4 but not interferon gamma in the pathogenesis of colitis in T-cell receptor α mutant mice. *Gastroenterology*, *116*(2), 320–326.

Mokdad, A. H., Marks, J. S., Stroup, D. F., & Gerberding, J. L. (2004). Actual causes of death in the United States, 2000. *Jama*, *291*(10), 1238–1245.

Molodecky, N. A., Soon, S., Rabi, D. M., Ghali, W. A., Ferris, M., Chernoff, G., … Barkema, H. W. (2012). Increasing incidence and prevalence of the inflammatory bowel diseases with time, based on systematic review. *Gastroenterology*, *142*(1), 46–54.

Moncada, S., Palmer, R. M. L., & Higgs, E. (1991). Nitric oxide: physiology, pathophysiology, and pharmacology. *Pharmacological Reviews*, *43*(2), 109–142.

Montani, J.-P., Viecelli, A. K., Prévot, A., & Dulloo, A. G. (2006). Weight cycling during growth and beyond as a risk factor for later cardiovascular diseases: the "repeated overshoot"theory. *International Journal of Obesity*, *30*(S4), S58.

Monteiro-Sepulveda, M., Touch, S., Mendes-Sá, C., André, S., Poitou, C., Allatif, O., … Remark, R. (2015). Jejunal T cell inflammation in human obesity correlates with decreased enterocyte insulin signaling. *Cell Metabolism*, *22*(1), 113–124.

Moon, J.-H., Nakata, R., Oshima, S., Inakuma, T., & Terao, J. (2000). Accumulation of quercetin conjugates in blood plasma after the short-term ingestion of onion by women. *American Journal of Physiology-Regulatory, Integrative and Comparative Physiology*, *279*(2), R461–R467.

Moore, C. J., & Cunningham, S. A. (2012). Social position, psychological stress, and obesity: a systematic review. *Journal of the Academy of Nutrition and Dietetics*, *112*(4), 518–526.

Morales, P., Fujio, S., Navarrete, P., Ugalde, J. A., Magne, F., Carrasco-Pozo, C., … Covarrubias, N. (2016). Impact of dietary lipids on colonic function and microbiota: an experimental approach involving orlistat-induced fat malabsorption in human volunteers. *Clinical and Translational Gastroenterology*, *7*(4), e161.

Moreira, A. P. B., Texeira, T. F. S., Ferreira, A. B., Peluzio, M. do C. G., & Alfenas, R. de C. G. (2012). Influence of a high-fat diet on gut microbiota, intestinal permeability and metabolic endotoxaemia. *British Journal of Nutrition*, *108*(5), 801–809.

Moreno, L. A., Rodriguez, G., Fleta, J., Bueno-Lozano, M., Lazaro, A., & Bueno, G. (2010). Trends of dietary habits in adolescents. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, *50*(2), 106–112.

Morton, G. J., Cummings, D. E., Baskin, D. G., Barsh, G. S., & Schwartz, M. W. (2006). Central nervous system control of food intake and body weight. *Nature*, *443*(7109), 289.

Mozaffarian, D., Hao, T., Rimm, E. B., Willett, W. C., & Hu, F. B. (2011). Changes in diet

and lifestyle and long-term weight gain in women and men. *New England Journal of Medicine*, *364*(25), 2392–2404.

Münzberg, H., & Myers Jr, M. G. (2005). Molecular and anatomical determinants of central leptin resistance. *Nature Neuroscience*, *8*(5), 566.

Murray, C. D. R., Martin, N. M., Patterson, M., Taylor, S. A., Ghatei, M. A., Kamm, M. A., … Emmanuel, A. V. (2005). Ghrelin enhances gastric emptying in diabetic gastroparesis: a double blind, placebo controlled, crossover study. *Gut*, *54*(12), 1693–1698.

Naczk, M., & Shahidi, F. (2006). Phenolics in cereals, fruits and vegetables: Occurrence, extraction and analysis. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, *41*(5), 1523–1542.

Nadira, F., Djamila, M., Aicha, B., Saida, F., & Lamia, K. (2016). Prevalence of obesity in an Algerian adult population.

Nakazato, M., Murakami, N., Date, Y., Kojima, M., Matsuo, H., Kangawa, K., & Matsukura, S. (2001). A role for ghrelin in the central regulation of feeding. *Nature*, *409*(6817), 194.

Nani, A., Belarbi, M., Ksouri-Megdiche, W., Abdoul-Azize, S., Benammar, C., Ghiringhelli, F., … Khan, N. A. (2015). Effects of polyphenols and lipids from Pennisetum glaucum grains on T-cell activation: modulation of Ca2+ and ERK1/ERK2 signaling. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, *15*(1), 426. https://doi.org/10.1186/s12906-015-0946-3

Nathan, C. (1992). Nitric oxide as a secretory product of mammalian cells. *The FASEB Journal*, *6*(12), 3051–3064.

Nawrocki, A. R., & Scherer, P. E. (2004). The delicate balance between fat and muscle: adipokines in metabolic disease and musculoskeletal inflammation. *Current Opinion in Pharmacology*, *4*(3), 281–289.

Naznin, F., Toshinai, K., Waise, T. M. Z., NamKoong, C., Moin, A. S. M., Sakoda, H., & Nakazato, M. (2015). Diet-induced obesity causes peripheral and central ghrelin resistance by promoting inflammation. *Journal of Endocrinology*, *226*(1), 81–92.

Ndiaye, M. F. (2007). Obésité en Afrique: définitions et épidémiologie. *Journal Africain d'Hépato-Gastroentérologie*, *1*(1), 71–75.

Neary, N. M., Small, C. J., Druce, M. R., Park, A. J., Ellis, S. M., Semjonous, N. M., … Kent, A. S. (2005). Peptide YY3–36 and glucagon-like peptide-17–36 inhibit food intake additively. *Endocrinology*, *146*(12), 5120–5127.

Neurath, M. F. (2014). Cytokines in inflammatory bowel disease. *Nature Reviews Immunology*, *14*(5), 329–342.

Ng, M., Fleming, T., Robinson, M., Thomson, B., Graetz, N., Margono, C., … Abera, S. F. (2014). Global, regional, and national prevalence of overweight and obesity in children

and adults during 1980–2013: a systematic analysis for the Global Burden of Disease Study 2013. *The Lancet*, *384*(9945), 766–781.

Niessner, M., & Volk, B. A. (1995). Phenotypic and immunoregulatory analysis of intestinal T-cells in patients with inflammatory bowel disease: evaluation of an in vitro model. *European Journal of Clinical Investigation*, *25*(3), 155–164.

Nikonorov, A. A., Skalnaya, M. G., Tinkov, A. A., & Skalny, A. V. (2015). Mutual interaction between iron homeostasis and obesity pathogenesis. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, *30*, 207–214.

Nishimura, S., Manabe, I., Nagasaki, M., Eto, K., Yamashita, H., Ohsugi, M., … Sugiura, S. (2009). CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity. *Nature Medicine*, *15*(8), 914–920.

Noguchi, E., Homma, Y., Kang, X., Netea, M. G., & Ma, X. (2009). A Crohn's disease–associated NOD2 mutation suppresses transcription of human IL10 by inhibiting activity of the nuclear ribonucleoprotein hnRNP-A1. *Nature Immunology*, *10*(5), 471.

Northstone, K., Golding, J., Smith, G. D., Miller, L. L., & Pembrey, M. (2014). Prepubertal start of father's smoking and increased body fat in his sons: further characterisation of paternal transgenerational responses. *European Journal of Human Genetics*, *22*(12), 1382.

O'Rahilly, S., & Farooqi, I. S. (2006). Genetics of obesity. *Philosophical Transactions of the Royal Society B: Biological Sciences*, *361*(1471), 1095–1105.

Obermeier, F., Kojouharoff, G., Hans, W., Schölmerich, J., Gross, V., & Falk, W. (1999). Interferon-gamma (IFN-)-and tumour necrosis factor (TNF)-induced nitric oxide as toxic effector molecule in chronic dextran sulphate sodium (DSS)-induced colitis in mice. *Clinical and Experimental Immunology*, *116*(2), 238–245.

Odenwald, M. A., & Turner, J. R. (2013). Intestinal permeability defects: is it time to treat? *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, *11*(9), 1075–1083.

Office of the Surgeon General 2001. (n.d.).

Ogden, C. L., Carroll, M. D., Kit, B. K., & Flegal, K. M. (2014). Prevalence of childhood and adult obesity in the United States, 2011-2012. *Jama*, *311*(8), 806–814.

Ogden, C. L., Carroll, M. D., Lawman, H. G., Fryar, C. D., Kruszon-Moran, D., Kit, B. K., & Flegal, K. M. (2016). Trends in obesity prevalence among children and adolescents in the United States, 1988-1994 through 2013-2014. *Jama*, *315*(21), 2292–2299.

Ogura, Y., Bonen, D. K., Inohara, N., Nicolae, D. L., Chen, F. F., Ramos, R., … Duerr, R. H. (2001). A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature*, *411*(6837), 603.

Okayama, M., Hayashi, S., Aoi, Y., Nishio, H., Kato, S., & Takeuchi, K. (2007). Aggravation

by selective COX-1 and COX-2 inhibitors of dextran sulfate sodium (DSS)-induced colon lesions in rats. *Digestive Diseases and Sciences*, *52*(9), 2095–2103.

Okayasu, I., Hatakeyama, S., Yamada, M., Ohkusa, T., Inagaki, Y., & Nakaya, R. (1990). A novel method in the induction of reliable experimental acute and chronic ulcerative colitis in mice. *Gastroenterology*, *98*(3), 694–702.

Olszewski, M. B., Groot, A. J., Dastych, J., & Knol, E. F. (2007). TNF trafficking to human mast cell granules: mature chain-dependent endocytosis. *The Journal of Immunology*, *178*(9), 5701–5709.

Olthof, M. R., Hollman, P. C. H., Buijsman, M. N. C. P., Van Amelsvoort, J. M. M., & Katan, M. B. (2003). Chlorogenic acid, quercetin-3-rutinoside and black tea phenols are extensively metabolized in humans. *The Journal of Nutrition*, *133*(6), 1806–1814.

Olthof, M. R., Hollman, P. C. H., & Katan, M. B. (2001). Chlorogenic acid and caffeic acid are absorbed in humans. *The Journal of Nutrition*, *131*(1), 66–71.

Onis, M. de, Onyango, A. W., Borghi, E., Siyam, A., Nishida, C., & Siekmann, J. (2007). Development of a WHO growth reference for school-aged children and adolescents. *Bulletin of the World Health Organization*, *85*, 660–667.

Oppert, J. M. (2015). Management of obesity: the issue of follow-up after bariatric surgery. *La Revue de Medecine Interne*, *36*(10), 643.

Organization Mondiale de la Santé (2015).Fact Sheet: Obesity and overweight.*Available at: http://www.who.int/hpr/NPH/docs/gs_obesity.pdf.[Collected*2015.01.20].

Osawa, H., Nakazato, M., Date, Y., Kita, H., Ohnishi, H., Ueno, H., … Sugano, K. (2005). Impaired production of gastric ghrelin in chronic gastritis associated with Helicobacter pylori. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *90*(1), 10–16.

Ouchi, N., Parker, J. L., Lugus, J. J., & Walsh, K. (2011). Adipokines in inflammation and metabolic disease. *Nature Reviews Immunology*, *11*(2), 85.

Ovaskainen, M.-L., Törrönen, R., Koponen, J. M., Sinkko, H., Hellström, J., Reinivuo, H., & Mattila, P. (2008). Dietary intake and major food sources of polyphenols in Finnish adults. *The Journal of Nutrition*, *138*(3), 562–566.

Overman, A., Bumrungpert, A., Kennedy, A., Martinez, K., Chuang, C. C., West, T., … McIntosh, M. (2010). Polyphenol-rich grape powder extract (GPE) attenuates inflammation in human macrophages and in human adipocytes exposed to macrophage-conditioned media. *International Journal of Obesity*, *34*(5), 800–808.

Owen, R. W., Haubner, R., Hull, W. E., Erben, G., Spiegelhalder, B., Bartsch, H., & Haber, B. (2003). Isolation and structure elucidation of the major individual polyphenols in carob fibre. *Food and Chemical Toxicology*, *41*(12), 1727–1738.

Oz, H. S., Chen, T., & de Villiers, W. J. S. (2013). Green tea polyphenols and sulfasalazine

have parallel anti-inflammatory properties in colitis models. *Frontiers in Immunology*, *4*, 132.

Pandey, K. B., & Rizvi, S. I. (2009). Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, *2*(5), 270–278.

Pandurangan, A. K., Mohebali, N., Norhaizan, M. E., & Looi, C. Y. (2015). Gallic acid attenuates dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in BALB/c mice. *Drug Design, Development and Therapy*, *9*, 3923.

Parada, J., & Aguilera, J. M. (2007). Food microstructure affects the bioavailability of several nutrients. *Journal of Food Science*, *72*(2).

Park, E.-H., & Chun, M.-J. (2001). Wound healing activity of Opuntia ficus-indica. *Fitoterapia*, *72*(2), 165–167.

Park, H. S., Park, J. Y., & Yu, R. (2005). Relationship of obesity and visceral adiposity with serum concentrations of CRP, TNF-α and IL-6. *Diabetes Research and Clinical Practice*, *69*(1), 29–35.

Park, J., & Scherer, P. E. (2011). Leptin and cancer: from cancer stem cells to metastasis. *Endocrine-Related Cancer*, *18*(4), C25–C29.

Park, O. J., & Surh, Y.-J. (2004). Chemopreventive potential of epigallocatechin gallate and genistein: evidence from epidemiological and laboratory studies. *Toxicology Letters*, *150*(1), 43–56.

Park, Y., Wang, S., Kitahara, C. M., Moore, S. C., Berrington de Gonzalez, A., Bernstein, L., … Gaziano, J. M. (2014). Body mass index and risk of death in Asian Americans. *American Journal of Public Health*, *104*(3), 520–525.

Parra-Rojas, I., Moral-Hernández, D., Salgado-Bernabé, A. B., Guzmán-Guzmán, I. P., Salgado-Goytia, L., & Muñoz-Valle, J. F. (2013). Adenovirus-36 seropositivity and its relation with obesity and metabolic profile in children. *International Journal of Endocrinology*, *2013*.

Patel, S. R., & Hu, F. B. (2008). Short sleep duration and weight gain: a systematic review. *Obesity*, *16*(3), 643–653.

Patil, S. A., & Cross, R. K. (2013). Update in the management of extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Current Gastroenterology Reports*, *15*(3), 314.

Paul, D. S., Walton, F. S., Saunders, R. J., & Stýblo, M. (2011). Characterization of the impaired glucose homeostasis produced in C57BL/6 mice by chronic exposure to arsenic and high-fat diet. *Environmental Health Perspectives*, *119*(8), 1104.

Pecorari, M., Villaño, D., Francesca Testa, M., Schmid, M., & Serafini, M. (2010). Biomarkers of antioxidant status following ingestion of green teas at different

polyphenol concentrations and antioxidant capacity in human volunteers. *Molecular Nutrition & Food Research*, *54*(S2).

Peeters, A., Barendregt, J. J., Willekens, F., Mackenbach, J. P., Al Mamun, A., & Bonneux, L. (2003). Obesity in adulthood and its consequences for life expectancy: a life-table analysis. *Annals of Internal Medicine*, *138*(1), 24–32.

Pérez-Jiménez, J., Fezeu, L., Touvier, M., Arnault, N., Manach, C., Hercberg, S., … Scalbert, A. (2011). Dietary intake of 337 polyphenols in French adults–. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *93*(6), 1220–1228.

Perron, N. R., & Brumaghim, J. L. (2009). A review of the antioxidant mechanisms of polyphenol compounds related to iron binding. *Cell Biochemistry and Biophysics*, *53*(2), 75–100.

Peterson, L. W., & Artis, D. (2014). Intestinal epithelial cells: regulators of barrier function and immune homeostasis. *Nature Reviews Immunology*, *14*(3), 141.

Pfaffl, M. W., Horgan, G. W., & Dempfle, L. (2002). Relative expression software tool (REST©) for group-wise comparison and statistical analysis of relative expression results in real-time PCR. *Nucleic Acids Research*, *30*(9), e36–e36.

Pichon, B., Thureau, S., Delpon, G., Barillot, I., & Mahé, M. A. (2013). Obésité et irradiation: difficultés techniques, toxicité et efficacité. *Cancer/Radiothérapie*, *17*(5-6), 543–548.

Piecha G., Więcek A. (2012). Disorder of reins at corpulent persons-Pathogenesis and medication. *Medical Guide*.no 1.

Piernas, C., & Popkin, B. M. (2009). Snacking Increased among US Adults between 1977 and 2006–3. *The Journal of Nutrition*, *140*(2), 325–332.

Piernas, C., & Popkin, B. M. (2011). Food Portion Patterns and Trends among US Children and the Relationship to Total Eating Occasion Size, 1977–2006–3. *The Journal of Nutrition*, *141*(6), 1159–1164.

Pietta, P.-G. (2000). Flavonoids as antioxidants. *Journal of Natural Products*, *63*(7), 1035–1042.

Pisani, P. (2008). Hyper-insulinaemia and cancer, meta-analyses of epidemiological studies. *Archives of Physiology and Biochemistry*, *114*(1), 63–70.

Plewa, M., & Markiewicz, A. (2006). Aktywność fizyczna w profilaktyce i leczeniu otyłości. *Endokrynologia, Otyłość I Zaburzenia Przemiany Materii*, *2*(1), 30–37.

Polednak, A. P. (2008). Estimating the number of US incident cancers attributable to obesity and the impact on temporal trends in incidence rates for obesity-related cancers. *Cancer Detection and Prevention*, *32*(3), 190–199.

Ponder, A., & Long, M. D. (2013). A clinical review of recent findings in the epidemiology of

inflammatory bowel disease. *Clinical Epidemiology*, *5*, 237.

Poritz, L. S., Garver, K. I., Green, C., Fitzpatrick, L., Ruggiero, F., & Koltun, W. A. (2007). Loss of the tight junction protein ZO-1 in dextran sulfate sodium induced colitis. *Journal of Surgical Research*, *140*(1), 12–19.

Porter, L. J. (1989). Condensed tannins. In *Natural products of woody plants* (pp. 651–690). Springer.

Pottier Alapetite G. (1979). Flore de la Tunisie Angiospermes Dicotyledones.*Imprimerie Officielle de la République Tunisienne,Tunis* p 543.

Pott, J., & Hornef, M. (2012). Innate immune signalling at the intestinal epithelium in homeostasis and disease. *EMBO Reports*, *13*(8), 684–698.

Potten, C. S., Booth, C., & Hargreaves, D. (2003). The small intestine as a model for evaluating adult tissue stem cell drug targets. *Cell Proliferation*, *36*(3), 115–129.

Pradhan, A. D., Manson, J. E., Rifai, N., Buring, J. E., & Ridker, P. M. (2001). C-reactive protein, interleukin 6, and risk of developing type 2 diabetes mellitus. *Jama*, *286*(3), 327–334.

Pragasam, S. J., Murunikkara, V., Sabina, E. P., & Rasool, M. (2013). Ameliorative effect of p-coumaric acid, a common dietary phenol, on adjuvant-induced arthritis in rats. *Rheumatology International*, *33*(2), 325–334.

Qin, J., Li, R., Raes, J., Arumugam, M., Burgdorf, K. S., Manichanh, C., … Yamada, T. (2010). A human gut microbial gene catalogue established by metagenomic sequencing. *Nature*, *464*(7285), 59.

Raederstorff, D. (2009). Antioxidant activity of olive polyphenols in humans: a review. *International Journal for Vitamin and Nutrition Research*, *79*(3), 152–165.

Rahman, I., Biswas, S. K., & Kirkham, P. A. (2006). Regulation of inflammation and redox signaling by dietary polyphenols. *Biochemical Pharmacology*, *72*(11), 1439–1452.

Rahner, C., Mitic, L. L., & Anderson, J. M. (2001). Heterogeneity in expression and subcellular localization of claudins 2, 3, 4, and 5 in the rat liver, pancreas, and gut. *Gastroenterology*, *120*(2), 411–422.

Rechner, A. R., Spencer, J. P. E., Kuhnle, G., Hahn, U., & Rice-Evans, C. A. (2001). Novel biomarkers of the metabolism of caffeic acid derivatives in vivo. *Free Radical Biology and Medicine*, *30*(11), 1213–1222.

Reilly, J. J., & Kelly, J. (2011). Long-term impact of overweight and obesity in childhood and adolescence on morbidity and premature mortality in adulthood: systematic review. *International Journal of Obesity*, *35*(7), 891.

Rescigno, M., Urbano, M., Valzasina, B., Francolini, M., Rotta, G., Bonasio, R., … Ricciardi-

Castagnoli, P. (2001). Dendritic cells express tight junction proteins and penetrate gut epithelial monolayers to sample bacteria. *Nature Immunology*, *2*(4), 361.

Reya, T., & Clevers, H. (2005). Wnt signalling in stem cells and cancer. *Nature*, *434*(7035), 843.

Ricketts, C. R. (1952). Dextran sulphate—a synthetic analogue of heparin. *Biochemical Journal*, *51*(1), 129.

Ridaura, V. K., Faith, J. J., Rey, F. E., Cheng, J., Duncan, A. E., Kau, A. L., … Bain, J. R. (2013). Gut microbiota from twins discordant for obesity modulate metabolism in mice. *Science*, *341*(6150), 1241214.

Rinaman, L. (2010). Ascending projections from the caudal visceral nucleus of the solitary tract to brain regions involved in food intake and energy expenditure. *Brain Research*, *1350*, 18–34.

Rindi, G., Leiter, A. B., Kopin, A. S., Bordi, C., & Solcia, E. (2004). The "normal" endocrine cell of the gut: changing concepts and new evidences. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1014*(1), 1–12.

Robbins, R. J. (2003). Phenolic acids in foods: an overview of analytical methodology. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *51*(10), 2866–2887.

Rojas-Cartagena, C., Flores, I., & Appleyard, C. B. (2005). Role of tumor necrosis factor receptors in an animal model of acute colitis. *Cytokine*, *32*(2), 85–93.

Rolls, B. J. (2010). Plenary Lecture 1 Dietary strategies for the prevention and treatment of obesity: Conference on "Over-and undernutrition: challenges and approaches." *Proceedings of the Nutrition Society*, *69*(1), 70–79.

Rondini, E. A., Harvey, A. E., Steibel, J. P., Hursting, S. D., & Fenton, J. I. (2011). Energy balance modulates colon tumor growth: interactive roles of insulin and estrogen. *Molecular Carcinogenesis*, *50*(5), 370–382.

Ronti, T., Lupattelli, G., & Mannarino, E. (2006). The endocrine function of adipose tissue: an update. *Clinical Endocrinology*, *64*(4), 355–365.

Roseiro, L. B., Duarte, L. C., Oliveira, D. L., Roque, R., Bernardo-Gil, M. G., Martins, A. I., … Gírio, F. M. (2013). Supercritical, ultrasound and conventional extracts from carob (Ceratonia siliqua L.) biomass: Effect on the phenolic profile and antiproliferative activity. *Industrial Crops and Products*, *47*, 132–138.

Roseiro, L. B., Tavares, C. S., Roseiro, J. C., & Rauter, A. P. (2013). Antioxidants from aqueous decoction of carob pods biomass (Ceretonia siliqua L.): Optimisation using response surface methodology and phenolic profile by capillary electrophoresis. *Industrial Crops and Products*, *44*, 119–126.

Rosen, E. D., & Spiegelman, B. M. (2006). Adipocytes as regulators of energy balance and

glucose homeostasis. *Nature*, *444*(7121), 847.

Rosen, M. J., Dhawan, A., & Saeed, S. A. (2015). Inflammatory bowel disease in children and adolescents. *JAMA Pediatrics*, *169*(11), 1053–1060.

Rosiek, A., Maciejewska, N. F., Leksowski, K., Rosiek-Kryszewska, A., & Leksowski, Ł. (2015). Effect of television on obesity and excess of weight and consequences of health. *International Journal of Environmental Research and Public Health*, *12*(8), 9408–9426.

Rovedatti, L., Kudo, T., Biancheri, P., Sarra, M., Knowles, C. H., Rampton, D. S., … MacDonald, T. T. (2009). Differential regulation of interleukin 17 and interferon γ production in inflammatory bowel disease. *Gut*, *58*(12), 1629–1636.

Roy, M. K., Koide, M., Rao, T. P., Okubo, T., Ogasawara, Y., & Juneja, L. R. (2010). ORAC and DPPH assay comparison to assess antioxidant capacity of tea infusions: relationship between total polyphenol and individual catechin content. *International Journal of Food Sciences and Nutrition*, *61*(2), 109–124.

Rtibi, K., Jabri, M.-A., Selmi, S., Sebai, H., Marie, J.-C., Amri, M., … El-Benna, J. (2016). Preventive effect of carob (Ceratonia siliqua L.) in dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in rat. *RSC Advances*, *6*(24), 19992–20000.

Ruan, H., & Lodish, H. F. (2004). Regulation of insulin sensitivity by adipose tissue-derived hormones and inflammatory cytokines. *Current Opinion in Lipidology*, *15*(3), 297–302.

Ruiz-Roso, B., Quintela, J. C., de la Fuente, E., Haya, J., & Pérez-Olleros, L. (2010). Insoluble carob fiber rich in polyphenols lowers total and LDL cholesterol in hypercholesterolemic sujects. *Plant Foods for Human Nutrition*, *65*(1), 50–56.

Rupprecht, H. D., Akagi, Y., Keil, A., & Hofer, G. (2000). Nitric oxide inhibits growth of glomerular mesangial cells: role of the transcription factor EGR-1. *Kidney International*, *57*(1), 70–82.

Ryan, L., & Prescott, S. L. (2010). Stability of the antioxidant capacity of twenty-five commercially available fruit juices subjected to an in vitro digestion. *International Journal of Food Science & Technology*, *45*(6), 1191–1197.

Sakata, K., Miho, N., Shirotani, M., Yoshida, H., Takada, Y., & Takada, A. (1998). Remnant-like particle cholesterol is a major risk factor for myocardial infarction in vasospastic angina with nearly normal coronary artery. *Atherosclerosis*, *136*(2), 225–231.

Saleem, M., Kim, H. J., Ali, M. S., & Lee, Y. S. (2005). An update on bioactive plant lignans. *Natural Product Reports*, *22*(6), 696–716.

Saleem, R., Ahmad, M., Azmat, A., Ahmad, S. I., Faizi, Z., Abidi, L., & Faizi, S. (2005). Hypotensive activity, toxicology and histopathology of opuntioside-I and methanolic extract of Opuntia dillenii. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, *28*(10), 1844–1851.

Salim, S. Y., & Söderholm, J. D. (2010). Importance of disrupted intestinal barrier in

inflammatory bowel diseases. *Inflammatory Bowel Diseases*, *17*(1), 362–381.

Sampey, B. P., Vanhoose, A. M., Winfield, H. M., Freemerman, A. J., Muehlbauer, M. J., Fueger, P. T., … Makowski, L. (2011). Cafeteria diet is a robust model of human metabolic syndrome with liver and adipose inflammation: comparison to high-fat diet. *Obesity*, *19*(6), 1109–1117.

Sánchez-Fidalgo, S., Cárdeno, A., Villegas, I., Talero, E., & de la Lastra, C. A. (2010). Dietary supplementation of resveratrol attenuates chronic colonic inflammation in mice. *European Journal of Pharmacology*, *633*(1-3), 78–84.

Sanchez-Margalet, V., Martin-Romero, C., Santos-Alvarez, J., Goberna, R., Najib, S., & Gonzalez-Yanes, C. (2003). Role of leptin as an immunomodulator of blood mononuclear cells: mechanisms of action. *Clinical & Experimental Immunology*, *133*(1), 11–19.

Sanchez-Muñoz, F., Dominguez-Lopez, A., & Yamamoto-Furusho, J. K. (2008). Role of cytokines in inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, *14*(27), 4280.

Sánchez-Tapia, M., Aguilar-López, M., Pérez-Cruz, C., Pichardo-Ontiveros, E., Wang, M., Donovan, S. M., … Torres, N. (2017). Nopal (Opuntia ficus indica) protects from metabolic endotoxemia by modifying gut microbiota in obese rats fed high fat/sucrose diet. *Scientific Reports*, *7*(1), 4716.

Sands, B. E., & Stacey Grabert PharmD, M. S. (2009). Epidemiology of inflammatory bowel disease and overview of pathogenesis. *Medicine and Health Rhode Island*, *92*(3), 73.

Sano, A., Uchida, R., Saito, M., Shioya, N., Komori, Y., Tho, Y., & Hashizume, N. (2007). Beneficial effects of grape seed extract on malondialdehyde-modified LDL. *Journal of Nutritional Science and Vitaminology*, *53*(2), 174–182.

Santangelo, C., Varì, R., Scazzocchio, B., Di Benedetto, R., Filesi, C., & Masella, R. (2007). Polyphenols, intracellular signalling and inflammation. *Annali-Istituto Superiore Di Sanita*, *43*(4), 394.

Santhakumar, A. B., Bulmer, A. C., & Singh, I. (2014). A review of the mechanisms and effectiveness of dietary polyphenols in reducing oxidative stress and thrombotic risk. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, *27*(1), 1–21.

Santhakumar, A. B., Kundur, A. R., Fanning, K., Netzel, M., Stanley, R., & Singh, I. (2015). Consumption of anthocyanin-rich Queen Garnet plum juice reduces platelet activation related thrombogenesis in healthy volunteers. *Journal of Functional Foods*, *12*, 11–22.

Santos-Zea, L., Gutiérrez-Uribe, J. A., & Serna-Saldivar, S. O. (2011). Comparative analyses of total phenols, antioxidant activity, and flavonol glycoside profile of cladode flours from different varieties of Opuntia spp. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *59*(13), 7054–7061.

Sartipy, P., & Loskutoff, D. J. (2003). Monocyte chemoattractant protein 1 in obesity and insulin resistance. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, *100*(12), 7265–7270.

Sartor, R. B. (2006). Mechanisms of disease: pathogenesis of Crohn's disease and ulcerative colitis. *Nature Reviews Gastroenterology and Hepatology*, *3*(7), 390.

Sato, M., Ramarathnam, N., Suzuki, Y., Ohkubo, T., Takeuchi, M., & Ochi, H. (1996). Varietal differences in the phenolic content and superoxide radical scavenging potential of wines from different sources. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, *44*(1), 37–41.

Sato, T., Van Es, J. H., Snippert, H. J., Stange, D. E., Vries, R. G., Van Den Born, M., … Clevers, H. (2011). Paneth cells constitute the niche for Lgr5 stem cells in intestinal crypts. *Nature*, *469*(7330), 415.

Savini, I., Catani, M. V., Evangelista, D., Gasperi, V., & Avigliano, L. (2013). Obesity-associated oxidative stress: strategies finalized to improve redox state. *International Journal of Molecular Sciences*, *14*(5), 10497–10538.

Scalbert, A., Johnson, I. T., & Saltmarsh, M. (2005). Polyphenols: antioxidants and beyond–. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *81*(1), 215S–217S.

Scalbert, A., Manach, C., Morand, C., Rémésy, C., & Jiménez, L. (2005). Dietary polyphenols and the prevention of diseases. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, *45*(4), 287–306.

Schäffler, A., & Schölmerich, J. (2010). Innate immunity and adipose tissue biology. *Trends in Immunology*, *31*(6), 228–235.

Schenk, S., Saberi, M., & Olefsky, J. M. (2008). Insulin sensitivity: modulation by nutrients and inflammation. *The Journal of Clinical Investigation*, *118*(9), 2992–3002.

Schepetkin, I. A., Xie, G., Kirpotina, L. N., Klein, R. A., Jutila, M. A., & Quinn, M. T. (2008). Macrophage immunomodulatory activity of polysaccharides isolated from Opuntia polyacantha. *International Immunopharmacology*, *8*(10), 1455–1466.

Scherer, P. E., Williams, S., Fogliano, M., Baldini, G., & Lodish, H. F. (1995). A novel serum protein similar to C1q, produced exclusively in adipocytes. *Journal of Biological Chemistry*, *270*(45), 26746–26749.

Schlienger, J.-L. (2010). Conséquences pathologiques de l'obésité. *La Presse Médicale*, *39*(9), 913–920.

Schreiber, S., Heinig, T., Thiele, H.-G., & Raedler, A. (1995). Immunoregulatory role of interleukin 10 in patients with inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, *108*(5), 1434–1444.

Schwartz, M. W., Prigeon, R. L., Kahn, S. E., Nicolson, M., Moore, J., Morawiecki, A., …

Porte, D. (1997). Evidence that plasma leptin and insulin levels are associated with body adiposity via different mechanisms. *Diabetes Care*, *20*(9), 1476–1481.

Sebai, H., Souli, A., Chehimi, L., Rtibi, K., & Amri, M. (2013). In vitro and in vivo antioxidant properties of Tunisian carob (Ceratonia siliqua L .), *7*(2), 85–90. https://doi.org/10.5897/JMPR12.915

Şehirli, Ö., Şener, E., Şener, G., Çetinel, Ş., Erzik, C., & Yeğen, B. Ç. (2008). Ghrelin improves burn-induced multiple organ injury by depressing neutrophil infiltration and the release of pro-inflammatory cytokines. *Peptides*, *29*(7), 1231–1240.

Seiderer, J., Elben, I., Diegelmann, J., Glas, J., Stallhofer, J., Tillack, C., … Konrad, A. (2007). Role of the novel Th17 cytokine IL-17F in inflammatory bowel disease (IBD): upregulated colonic IL-17F expression in active Crohn's disease and analysis of the IL17F p. His161Arg polymorphism in IBD. *Inflammatory Bowel Diseases*, *14*(4), 437–445.

Sell, H., & Eckel, J. (2010). Adipose tissue inflammation: novel insight into the role of macrophages and lymphocytes. *Current Opinion in Clinical Nutrition & Metabolic Care*, *13*(4), 366–370.

Sengenès, C., Miranville, A., Lolmède, K., Curat, C. A., & Bouloumié, A. (2007). The role of endothelial cells in inflamed adipose tissue. *Journal of Internal Medicine*, *262*(4), 415–421.

Senn, J. J., Klover, P. J., Nowak, I. A., & Mooney, R. A. (2002). Interleukin-6 induces cellular insulin resistance in hepatocytes. *Diabetes*, *51*(12), 3391–3399.

Seo, D.-C., & Li, K. (2010). Leisure-time physical activity dose‐response effects on obesity among US adults: results from the 1999–2006 National Health and Nutrition Examination Survey. *Journal of Epidemiology & Community Health*, *64*(5), 426–431.

Sethi, G., Shanmugam, M. K., Ramachandran, L., Kumar, A. P., & Tergaonkar, V. (2012). Multifaceted link between cancer and inflammation. *Bioscience Reports*, *32*(1), 1–15.

Shahidi F, Naczk M. (1995). Antioxidant properties of food phenolics.*Food phenolics: Sources, chemistry, effects and applications*.:235-77.

Shanahan, F. (2002). Crohn's disease. *The Lancet*, *359*(9300), 62–69.

Shaw, S. Y., Blanchard, J. F., & Bernstein, C. N. (2010). Association between the use of antibiotics in the first year of life and pediatric inflammatory bowel disease. *The American Journal of Gastroenterology*, *105*(12), 2687.

Shen, W., Wolf, P. G., Carbonero, F., Zhong, W., Reid, T., Gaskins, H. R., & McIntosh, M. K. (2014). Intestinal and Systemic Inflammatory Responses Are Positively Associated with Sulfidogenic Bacteria Abundance in High-Fat–Fed Male C57BL/6J Mice1, 2. *The Journal of Nutrition*, *144*(8), 1181–1187.

Shih, D. Q., & Targan, S. R. (2008). Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease. *World Journal of Gastroenterology : WJG*, *14*(3), 390–400. https://doi.org/10.3748/wjg.14.390

Shin, S.-H., Song, J.-L., Park, M.-G., Park, M.-H., Hwang, S.-J., & Park, K.-Y. (2015). Effects of natural raw meal (NRM) on high-fat diet and dextran sulfate sodium (DSS)-induced ulcerative colitis in C57BL/6J mice. *Nutrition Research and Practice*, *9*(6), 619–627.

Shoelson, S. E., Lee, J., & Goldfine, A. B. (2006). Inflammation and insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*, *116*(7), 1793–1801.

Shulman, G. I. (2000). Cellular mechanisms of insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*, *106*(2), 171–176.

Siddiqui, F., Naqvi, S., Abidi, L., Faizi, S., Avesi, L., Mirza, T., & Farooq, A. D. (2016). Opuntia dillenii cladode: Opuntiol and opuntioside attenuated cytokines and eicosanoids mediated inflammation. *Journal of Ethnopharmacology*, *182*, 221–234.

Sidina, M. M., El Hansali, M., Wahid, N., Ouatmane, A., Boulli, A., & Haddioui, A. (2009). Fruit and seed diversity of domesticated carob (Ceratonia siliqua L.) in Morocco. *Scientia Horticulturae*, *123*(1), 110–116.

Silswal, N., Singh, A. K., Aruna, B., Mukhopadhyay, S., Ghosh, S., & Ehtesham, N. Z. (2005). Human resistin stimulates the pro-inflammatory cytokines TNF-α and IL-12 in macrophages by NF-κB-dependent pathway. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, *334*(4), 1092–1101.

Singer, I. I., Kawka, D. W., Schloemann, S., Tessner, T., Riehl, T., & Stenson, W. F. (1998). Cyclooxygenase 2 is induced in colonic epithelial cells in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, *115*(2), 297–306.

Siriwardhana, N., Kalupahana, N. S., Cekanova, M., LeMieux, M., Greer, B., & Moustaid-Moussa, N. (2013). Modulation of adipose tissue inflammation by bioactive food compounds. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, *24*(4), 613–623.

Skurk, T., Alberti-Huber, C., Herder, C., & Hauner, H. (2007). Relationship between adipocyte size and adipokine expression and secretion. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *92*(3), 1023–1033.

Ślusarczyk, S., Hajnos, M., Skalicka-Woźniak, K., & Matkowski, A. (2009). Antioxidant activity of polyphenols from Lycopus lucidus Turcz. *Food Chemistry*, *113*(1), 134–138.

Solomon, L., Mansor, S., Mallon, P., Donnelly, E., Hoper, M., Loughrey, M., … Gardiner, K. (2010). The dextran sulphate sodium (DSS) model of colitis: an overview. *Comparative Clinical Pathology*, *19*(3), 235–239.

Sommer, F., & Bäckhed, F. (2016). Know your neighbor: Microbiota and host epithelial cells

interact locally to control intestinal function and physiology. *Bioessays*, *38*(5), 455–464.

Sopasakis, V. R., Sandqvist, M., Gustafson, B., Hammarstedt, A., Schmelz, M., Yang, X., … Smith, U. (2004). High Local Concentrations and Effects on Differentiation Implicate Interleukin-6 as a Paracrine Regulator. *Obesity*, *12*(3), 454–460.

Spalding, K. L., Arner, E., Westermark, P. O., Bernard, S., Buchholz, B. A., Bergmann, O., … Britton, T. (2008). Dynamics of fat cell turnover in humans. *Nature*, *453*(7196), 783.

Speliotes, E. K., Willer, C. J., Berndt, S. I., Monda, K. L., Thorleifsson, G., Jackson, A. U., … Mägi, R. (2010). Association analyses of 249,796 individuals reveal 18 new loci associated with body mass index. *Nature Genetics*, *42*(11), 937.

Spencer, J. P. E., El Mohsen, M. M. A., Minihane, A.-M., & Mathers, J. C. (2008). Biomarkers of the intake of dietary polyphenols: strengths, limitations and application in nutrition research. *British Journal of Nutrition*, *99*(1), 12–22.

Stadnyk, A. W. (2002). Intestinal epithelial cells as a source of inflammatory cytokines and chemokines. *Canadian Journal of Gastroenterology and Hepatology*, *16*(4), 241–246.

Stangl, V., Dreger, H., Stangl, K., & Lorenz, M. (2007). Molecular targets of tea polyphenols in the cardiovascular system. *Cardiovascular Research*, *73*(2), 348–358.

Stankiewicz, M., Pieszko, M., Sliwinska, A., Malgorzewicz, S., Wierucki, L., Zdrojewski, T., … Lysiak-Szydlowska, W. (2014). Obesity and diet awareness among Polish children and adolescents in small towns and villages. *Central European Journal of Public Health*, *22*(1), 12.

Steed, H., Walsh, S., & Reynolds, N. (2009). A brief report of the epidemiology of obesity in the inflammatory bowel disease population of Tayside, Scotland. *Obesity Facts*, *2*(6), 370–372.

Stephani, J., Radulovic, K., & Niess, J. H. (2011). Gut microbiota, probiotics and inflammatory bowel disease. *Archivum Immunologiae et Therapiae Experimentalis*, *59*(3), 161–177.

Stevens, G. A., Singh, G. M., Lu, Y., Danaei, G., Lin, J. K., Finucane, M. M., … Cowan, M. (2012). National, regional, and global trends in adult overweight and obesity prevalences. *Population Health Metrics*, *10*(1), 22.

Stintzing, F. C., & Carle, R. (2005). Cactus stems (Opuntia spp.): A review on their chemistry, technology, and uses. *Molecular Nutrition & Food Research*, *49*(2), 175–194.

Stintzing, F. C., Schieber, A., & Carle, R. (2001). Phytochemical and nutritional significance of cactus pear. *European Food Research and Technology*, *212*(4), 396–407.

Strober, W., & Fuss, I. J. (2011). Proinflammatory cytokines in the pathogenesis of inflammatory bowel diseases. *Gastroenterology*, *140*(6), 1756–1767.

Stuehr, D. J., & Nathan, C. F. (1989). Nitric oxide. A macrophage product responsible for cytostasis and respiratory inhibition in tumor target cells. *Journal of Experimental Medicine*, *169*(5), 1543–1555.

Subramanian, V., & Ferrante Jr, A. W. (2009). Obesity, inflammation, and macrophages. In *Emerging Societies-Coexistence of Childhood Malnutrition and Obesity* (Vol. 63, pp. 151–162). Karger Publishers.

Suchocka Z. (2003). Obesity—Grounds and medication.*E-newletter of Faculty Pharmaceutical, AMW.*no 1.

Suganami, T., Nishida, J., & Ogawa, Y. (2005). A paracrine loop between adipocytes and macrophages aggravates inflammatory changes: role of free fatty acids and tumor necrosis factor α. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *25*(10), 2062–2068.

Sugihara, T., Kobori, A., Imaeda, H., Tsujikawa, T., Amagase, K., Takeuchi, K., … Andoh, A. (2010). The increased mucosal mRNA expressions of complement C3 and interleukin-17 in inflammatory bowel disease. *Clinical & Experimental Immunology*, *160*(3), 386–393.

Suibhne, T. N., Raftery, T. C., McMahon, O., Walsh, C., O'morain, C., & O'sullivan, M. (2013). High prevalence of overweight and obesity in adults with Crohn's disease: associations with disease and lifestyle factors. *Journal of Crohn's and Colitis*, *7*(7), e241–e248.

Sun, H., Samarghandi, A., Zhang, N., Yao, Z., Xiong, M., & Teng, B.-B. (2012). Proprotein convertase subtilisin/kexin type 9 interacts with apolipoprotein B and prevents its intracellular degradation, irrespective of the low-density lipoprotein receptor. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *32*(7), 1585–1595.

Sun, J., Jiang, Y., Shi, J., Wei, X., Xue, S. J., Shi, J., & Yi, C. (2010). Antioxidant activities and contents of polyphenol oxidase substrates from pericarp tissues of litchi fruit. *Food Chemistry*, *119*(2), 753–757.

Sun, L., Yu, Z., Ye, X., Zou, S., Li, H., Yu, D., … Clément, K. (2010). A marker of endotoxemia is associated with obesity and related metabolic disorders in apparently healthy Chinese. *Diabetes Care*, *33*(9), 1925–1932.

Sutherland, B. A., Rahman, R. M. A., & Appleton, I. (2006). Mechanisms of action of green tea catechins, with a focus on ischemia-induced neurodegeneration. *The Journal of Nutritional Biochemistry*, *17*(5), 291–306.

Suzuki, T., & Hara, H. (2010). Dietary fat and bile juice, but not obesity, are responsible for the increase in small intestinal permeability induced through the suppression of tight junction protein expression in LETO and OLETF rats. *Nutrition & Metabolism*, *7*(1), 19.

Swinburn, B., Sacks, G., & Ravussin, E. (2009). Increased food energy supply is more than

sufficient to explain the US epidemic of obesity. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *90*(6), 1453–1456.

Szymocha, M., Bryła, M., & Maniecka-Bryła, I. (2009). Epidemia otyłości w XXI wieku. *Zdr. Publ*, *119*(2), 207–212.

Takatori, H., Kanno, Y., Watford, W. T., Tato, C. M., Weiss, G., Ivanov, I. I., … O'Shea, J. J. (2009). Lymphoid tissue inducer–like cells are an innate source of IL-17 and IL-22. *Journal of Experimental Medicine*, *206*(1), 35–41.

Taleb, S., & Agli, A. N. (2009). Obésité de l'enfant: rôle des facteurs socioéconomiques, obésité parentale, comportement alimentaire et activité physique, chez des enfants scolarisés dans une ville de l'Est Algérien. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, *44*(4), 198–206.

TAN, W. A. N. C., Qiu, D., LIAM, B. L., NG, T. Z. E. P., LEE, S. Z. U. H., van EEDEN, S. F., … HOGG, J. C. (2000). The human bone marrow response to acute air pollution caused by forest fires. *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *161*(4), 1213–1217.

Tao, T., Ji, Y., Cheng, C., Yang, H., Liu, H., Sun, L., … Shen, A. (2009). Tumor necrosis factor-alpha inhibits Schwann cell proliferation by up-regulating Src-suppressed protein kinase C substrate expression. *Journal of Neurochemistry*, *111*(3), 647–655.

Targan, S. R., & Karp, L. C. (2005). Defects in mucosal immunity leading to ulcerative colitis. *Immunological Reviews*, *206*(1), 296–305.

Tatoń J. (1995). Relatedness between obesity and type 2 diabetes.*Polish Weekly Medical*. nr 1:43–47.

te Velde, A. A., Brüll, F., Heinsbroek, S. E. M., Meijer, S. L., Lütjohann, D., Vreugdenhil, A., & Plat, J. (2015). Effects of Dietary Plant Sterols and Stanol Esters with Low-and High-Fat Diets in Chronic and Acute Models for Experimental Colitis. *Nutrients*, *7*(10), 8518–8531.

Teixeira, L. G., Leonel, A. J., Aguilar, E. C., Batista, N. V, Alves, A. C., Coimbra, C. C., … Leite, J. I. A. (2011). The combination of high-fat diet-induced obesity and chronic ulcerative colitis reciprocally exacerbates adipose tissue and colon inflammation. *Lipids in Health and Disease*, *10*(1), 204.

Tesoriere, L., Butera, D., Pintaudi, A. M., Allegra, M., & Livrea, M. A. (2004). Supplementation with cactus pear (Opuntia ficus-indica) fruit decreases oxidative stress in healthy humans: a comparative study with vitamin C. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *80*(2), 391–395.

Thia, K. T., Loftus Jr, E. V, Sandborn, W. J., & Yang, S.-K. (2008). An update on the epidemiology of inflammatory bowel disease in Asia. *The American Journal of Gastroenterology*, *103*(12), 3167.

Tilg, H., & Moschen, A. R. (2006). Adipocytokines: mediators linking adipose tissue, inflammation and immunity. *Nature Reviews Immunology*, *6*(10), 772.

Tilg, H., & Moschen, A. R. (2008). Inflammatory mechanisms in the regulation of insulin resistance. *Molecular Medicine*, *14*(3-4), 222.

Todoric, J., Löffler, M., Huber, J., Bilban, M., Reimers, M., Kadl, A., … Stulnig, T. M. (2006). Adipose tissue inflammation induced by high-fat diet in obese diabetic mice is prevented by n− 3 polyunsaturated fatty acids. *Diabetologia*, *49*(9), 2109–2119.

Tomas, J., Reygner, J., Mayeur, C., Ducroc, R., Bouet, S., Bridonneau, C., … Cherbuy, C. (2015). Early colonizing Escherichia coli elicits remodeling of rat colonic epithelium shifting toward a new homeostatic state. *The ISME Journal*, *9*(1), 46.

Tomás-Barberán, F. A., & Clifford, M. N. (2000). Dietary hydroxybenzoic acid derivatives–nature, occurrence and dietary burden. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, *80*(7), 1024–1032.

Tomás-Barberán, F. A., Ferreres, F., & Gil, M. I. (2000). Antioxidant phenolic metabolites from fruit and vegetables and changes during postharvest storage and processing. In *Studies in natural products chemistry* (Vol. 23, pp. 739–795). Elsevier.

Torabian, S., Haddad, E., Rajaram, S., Banta, J., & Sabate, J. (2009). Acute effect of nut consumption on plasma total polyphenols, antioxidant capacity and lipid peroxidation. *Journal of Human Nutrition and Dietetics*, *22*(1), 64–71.

Torres, M. I., & Rios, A. (2008). Current view of the immunopathogenesis in inflammatory bowel disease and its implications for therapy. *World Journal of Gastroenterology*, *14*(13), 1972.

Torres-Leal, F. L., Fonseca-Alaniz, M. H., Rogero, M. M., & Tirapegui, J. (2010). The role of inflamed adipose tissue in the insulin resistance. *Cell Biochemistry and Function*, *28*(8), 623–631.

Trayhurn, P., & Beattie, J. H. (2001). Physiological role of adipose tissue: white adipose tissue as an endocrine and secretory organ. *Proceedings of the Nutrition Society*, *60*(3), 329–339.

Trayhurn, P., & Wood, I. S. (2004). Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue. *British Journal of Nutrition*, *92*(03), 347–355.

Tremaroli, V., & Bäckhed, F. (2012). Functional interactions between the gut microbiota and host metabolism. *Nature*, *489*(7415), 242.

Tremelling, M., Cummings, F., Fisher, S. A., Mansfield, J., Gwilliam, R., Keniry, A., … Prescott, N. J. (2007). IL23R variation determines susceptibility but not disease phenotype in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, *132*(5), 1657–1664.

Trikudanathan, G., Venkatesh, P. G. K., & Navaneethan, U. (2012). Diagnosis and therapeutic

management of extra-intestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Drugs*, *72*(18), 2333–2349.

Tsao, R. (2010). Chemistry and biochemistry of dietary polyphenols. *Nutrients*, *2*(12), 1231–1246.

Tsao, R., & Yang, R. (2003). Optimization of a new mobile phase to know the complex and real polyphenolic composition: towards a total phenolic index using high-performance liquid chromatography. *Journal of Chromatography A*, *1018*(1), 29–40.

Tsukita, S., Furuse, M., & Itoh, M. (2001). Multifunctional strands in tight junctions. *Nature Reviews Molecular Cell Biology*, *2*(4), 285.

Turnbaugh, P. J., Hamady, M., Yatsunenko, T., Cantarel, B. L., Duncan, A., Ley, R. E., … Affourtit, J. P. (2009). A core gut microbiome in obese and lean twins. *Nature*, *457*(7228), 480.

Turnbaugh, P. J., Ley, R. E., Mahowald, M. A., Magrini, V., Mardis, E. R., & Gordon, J. I. (2006). An obesity-associated gut microbiome with increased capacity for energy harvest. *Nature*, *444*(7122), 1027.

Turner, D., Levine, A., Escher, J. C., Griffiths, A. M., Russell, R. K., Dignass, A., … Cucchiara, S. (2012). Management of pediatric ulcerative colitis: joint ECCO and ESPGHAN evidence-based consensus guidelines. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, *55*(3), 340–361.

Turner, J. R., Buschmann, M. M., Romero-Calvo, I., Sailer, A., & Shen, L. (2014). The role of molecular remodeling in differential regulation of tight junction permeability. In *Seminars in cell & developmental biology* (Vol. 36, pp. 204–212). Elsevier.

Tuzun, A., Uygun, A., Yesilova, Z., Ozel, A. M., Erdil, A., Yaman, H., … Dagalp, K. (2004). Leptin levels in the acute stage of ulcerative colitis. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, *19*(4), 429–432.

Tzanavari, T., Giannogonas, P., & Karalis, K. P. (2010). TNF-α and obesity. In *TNF Pathophysiology* (Vol. 11, pp. 145–156). Karger Publishers.

Ukil, A., Maity, S., & Das, P. K. (2006). Protection from experimental colitis by theaflavin-3, 3′-digallate correlates with inhibition of IKK and NF-κB activation. *British Journal of Pharmacology*, *149*(1), 121–131.

Vaher, M., Ehala, S., & Kaljurand, M. (2005). On-column capillary electrophoretic monitoring of rapid reaction kinetics for determination of the antioxidative potential of various bioactive phenols. *Electrophoresis*, *26*(4-5), 990–1000.

Vainio, H., & Bianchini, F. (2002). *Weight control and physical activity*. Iarc.

Van der Sluis, M., De Koning, B. A. E., De Bruijn, A. C. J. M., Velcich, A., Meijerink, J. P.

P., Van Goudoever, J. B., … Renes, I. B. (2006). Muc2-deficient mice spontaneously develop colitis, indicating that MUC2 is critical for colonic protection. *Gastroenterology*, *131*(1), 117–129.

van EEDEN, S. F., Tan, W. C., Suwa, T., Mukae, H., Terashima, T., Fujii, T., … Hogg, J. C. (2001). Cytokines involved in the systemic inflammatory response induced by exposure to particulate matter air pollutants (PM10). *American Journal of Respiratory and Critical Care Medicine*, *164*(5), 826–830.

Vauzour, D., Rodriguez-Mateos, A., Corona, G., Oruna-Concha, M. J., & Spencer, J. P. E. (2010). Polyphenols and human health: prevention of disease and mechanisms of action. *Nutrients*, *2*(11), 1106–1131.

Vekiari, A. S., Ouzounidou, G., Gork, G., Ozturk, M., & Asfi, M. (2012). Compositional changes of major chemical compounds in Greek carob pods during development. *Bulletin of the Chemical Society of Ethiopia*, *26*(3), 343–351.

Verdich, C., Flint, A., Gutzwiller, J.-P., Naslund, E., Beglinger, C., Hellstrom, P. M., … Astrup, A. (2001). A meta-analysis of the effect of glucagon-like peptide-1 (7–36) amide on ad libitum energy intake in humans. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *86*(9), 4382–4389.

Vetrano, S., Rescigno, M., Cera, M. R., Correale, C., Rumio, C., Doni, A., … Repici, A. (2008). Unique role of junctional adhesion molecule-a in maintaining mucosal homeostasis in inflammatory bowel disease. *Gastroenterology*, *135*(1), 173–184.

Visser, M., Bouter, L. M., McQuillan, G. M., Wener, M. H., & Harris, T. B. (1999). Elevated C-reactive protein levels in overweight and obese adults. *Jama*, *282*(22), 2131–2135.

Vita, J. A. (2005). Polyphenols and cardiovascular disease: effects on endothelial and platelet function–. *The American Journal of Clinical Nutrition*, *81*(1), 292S–297S.

Volante, M., AllÌa, E., Gugliotta, P., Funaro, A., Broglio, F., Deghenghi, R., … Papotti, M. (2002). Expression of ghrelin and of the GH secretagogue receptor by pancreatic islet cells and related endocrine tumors. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *87*(3), 1300–1308.

Vors, C., Pineau, G., Drai, J., Meugnier, E., Pesenti, S., Laville, M., … Michalski, M.-C. (2015). Postprandial endotoxemia linked with chylomicrons and lipopolysaccharides handling in obese versus lean men: a lipid dose-effect trial. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *100*(9), 3427–3435.

Vowinkel, T., Kalogeris, T. J., Mori, M., Krieglstein, C. F., & Granger, D. N. (2004). Impact of dextran sulfate sodium load on the severity of inflammation in experimental colitis. *Digestive Diseases and Sciences*, *49*(4), 556–564.

Vucenik, I., & Stains, J. P. (2012). Obesity and cancer risk: evidence, mechanisms, and recommendations. *Annals of the New York Academy of Sciences*, *1271*(1), 37–43.

Wadden, T. A., Webb, V. L., Moran, C. H., & Bailer, B. A. (2012). Lifestyle modification for obesity: new developments in diet, physical activity, and behavior therapy. *Circulation*, *125*(9), 1157–1170.

Wajant, H., Pfizenmaier, K., & Scheurich, P. (2003). Tumor necrosis factor signaling. *Cell Death and Differentiation*, *10*(1), 45.

Wakai, K., Egami, I., Kato, K., Kawamura, T., Tamakoshi, A., Lin, Y., … Ohno, Y. (1999). Dietary intake and sources of isoflavones among Japanese. *Nutrition and Cancer*, *33*(2), 139–145.

Waki, H., & Tontonoz, P. (2007). Endocrine functions of adipose tissue. *Annu. Rev. Pathol. Mech. Dis.*, *2*, 31–56.

Wang, D., & DuBois, R. N. (2008). Pro-inflammatory prostaglandins and progression of colorectal cancer. *Cancer Letters*, *267*(2), 197–203.

Wang, F., Liu, H., Blanton, W. P., Belkina, A., Lebrasseur, N. K., & Denis, G. V. (2010). Brd2 disruption in mice causes severe obesity without Type 2 diabetes. *Biochemical Journal*, *425*(1), 71–85.

Wang, S., Liu, Z., Wang, L., & Zhang, X. (2009). NF-κB signaling pathway, inflammation and colorectal cancer. *Cellular & Molecular Immunology*, *6*(5), 327.

Wang, X., Ota, N., Manzanillo, P., Kates, L., Zavala-Solorio, J., Eidenschenk, C., … Ross, J. (2014). Interleukin-22 alleviates metabolic disorders and restores mucosal immunity in diabetes. *Nature*, *514*(7521), 237.

Wang, Y., Li, J., Tang, L., Wang, Y., Charnigo, R., De Villiers, W., & Eckhardt, E. (2010). T-lymphocyte responses to intestinally absorbed antigens can contribute to adipose tissue inflammation and glucose intolerance during high fat feeding. *PLoS One*, *5*(11), e13951.

Wareham, N. J., van Sluijs, E. M. F., & Ekelund, U. (2005). Physical activity and obesity prevention: a review of the current evidence. *Proceedings of the Nutrition Society*, *64*(2), 229–247.

Watanabe, T., Kitani, A., Murray, P. J., & Strober, W. (2004). NOD2 is a negative regulator of Toll-like receptor 2–mediated T helper type 1 responses. *Nature Immunology*, *5*(8), 800.

Weber, C. R., Nalle, S. C., Tretiakova, M., Rubin, D. T., & Turner, J. R. (2008). Claudin-1 and claudin-2 expression is elevated in inflammatory bowel disease and may contribute to early neoplastic transformation. *Laboratory Investigation*, *88*(10), 1110–1120.

Wehkamp, J., Harder, J., Weichenthal, M., Mueller, O., Herrlinger, K. R., Fellermann, K., … Stange, E. F. (2003). Inducible and constitutive β-defensins are differentially expressed in Crohn's disease and ulcerative colitis. *Inflammatory Bowel Diseases*, *9*(4), 215–223.

Wen, X., Gillman, M. W., Rifas-Shiman, S. L., Sherry, B., Kleinman, K., & Taveras, E. M.

(2012). Decreasing prevalence of obesity among young children in Massachusetts from 2004 to 2008. *Pediatrics*, *129*(5), 823–831.

Wenk, C. (2004). Implications of dietary fat for nutrition and energy balance. *Physiology &Behavior*, *83*(4), 565–571.

Wenzel, U., Kuntz, S., Brendel, M. D., & Daniel, H. (2000). Dietary flavone is a potent apoptosis inducer in human colon carcinoma cells. *Cancer Research*, *60*(14), 3823–3831.

Weyer, C., Funahashi, T., Tanaka, S., Hotta, K., Matsuzawa, Y., Pratley, R. E., & Tataranni, P. A. (2001). Hypoadiponectinemia in obesity and type 2 diabetes: close association with insulin resistance and hyperinsulinemia. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *86*(5), 1930–1935.

Wheater, P.R.(2000).Wheater's Functional Histology. *A Text and colour Atlas*: DeBoeckUniversité.

Whiteley, L. O., & Klurfeld, D. M. (2000). Are dietary fiber-induced alterations in colonic epithelial cell proliferation predictive of fiber's effect on colon cancer? *Nutrition and Cancer*, *36*(2), 131–149.

Wiedmer, P., Nogueiras, R., Broglio, F., D'alessio, D., & Tschöp, M. H. (2007). Ghrelin, obesity and diabetes. *Nature Reviews Endocrinology*, *3*(10), 705.

Williams, H., Walker, D., & Orchard, T. R. (2008). Extraintestinal manifestations of inflammatory bowel disease. *Current Gastroenterology Reports*, *10*(6), 597–605.

Williamson, G. (2013). Possible effects of dietary polyphenols on sugar absorption and digestion. *Molecular Nutrition & Food Research*, *57*(1), 48–57.

Winer, D. A., Luck, H., Tsai, S., & Winer, S. (2016). The intestinal immune system in obesity and insulin resistance. *Cell Metabolism*, *23*(3), 413–426.

Wirtz, S., & Neurath, M. F. (2007). Mouse models of inflammatory bowel disease. *Advanced Drug Delivery Reviews*, *59*(11), 1073–1083.

Woods, R. K., & Thien, F. (2002). Polyunsaturated fats and asthma. *Thorax*, *57*(1), 94.

World Health Organization (2012).Diabetes Fact Sheet Number 312.*http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs312/en/*Accessed July 9.

Wortley, K. E., Anderson, K. D., Garcia, K., Murray, J. D., Malinova, L., Liu, R., … Yancopoulos, G. D. (2004). Genetic deletion of ghrelin does not decrease food intake but influences metabolic fuel preference. *Proceedings of the National Academy of Sciences of the United States of America*, *101*(21), 8227–8232.

Wu, G. D., Chen, J., Hoffmann, C., Bittinger, K., Chen, Y.-Y., Keilbaugh, S. A., … Knight, R. (2011). Linking long-term dietary patterns with gut microbial enterotypes. *Science*, *334*(6052), 105–108.

Wu, H., Dai Perrard, X., Wang, Q., Perrard, J. L., Polsani, V. R., Jones, P. H., … Ballantyne, C. M. (2010). CD11c expression in adipose tissue and blood and its role in diet-induced obesity. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, *30*(2), 186–192.

Wynne, K., Giannitsopoulou, K., Small, C. J., Patterson, M., Frost, G., Ghatei, M. A., … Choi, P. (2005). Subcutaneous ghrelin enhances acute food intake in malnourished patients who receive maintenance peritoneal dialysis: a randomized, placebo-controlled trial. *Journal of the American Society of Nephrology*, *16*(7), 2111–2118.

Xavier, R. J., & Podolsky, D. K. (2007). Unravelling the pathogenesis of inflammatory bowel disease. *Nature*, *448*(7152), 427.

Xiao, J. B., & Hogger, P. (2015). Dietary polyphenols and type 2 diabetes: current insights and future perspectives. *Current Medicinal Chemistry*, *22*(1), 23–38.

Xu, H., Barnes, G. T., Yang, Q., Tan, G., Yang, D., Chou, C. J., … Tartaglia, L. A. (2003). Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance. *The Journal of Clinical Investigation*, *112*(12), 1821–1830.

Xu, L., Yang, Z., Li, P., & Zhou, Y. (2009). Modulating effect of Hesperidin on experimental murine colitis induced by dextran sulfate sodium. *Phytomedicine*, *16*(10), 989–995.

Xu, X., Wang, Y., Wei, Z., Wei, W., Zhao, P., Tong, B., … Dai, Y. (2017). Madecassic acid, the contributor to the anti-colitis effect of madecassoside, enhances the shift of Th17 toward Treg cells via the PPARγ/AMPK/ACC1 pathway. *Cell Death & Disease*, *8*(3), e2723.

Yamauchi, T., Kamon, J., Minokoshi, Y. al, Ito, Y., Waki, H., Uchida, S., … Ueki, K. (2002). Adiponectin stimulates glucose utilization and fatty-acid oxidation by activating AMP-activated protein kinase. *Nature Medicine*, *8*(11), 1288.

Yamauchi, T., Kamon, J., Waki, H., Terauchi, Y., Kubota, N., Hara, K., … Tsuboyama-Kasaoka, N. (2001). The fat-derived hormone adiponectin reverses insulin resistance associated with both lipoatrophy and obesity. *Nature Medicine*, *7*(8), 941.

Yang, C. S., Chen, L., Lee, M.-J., Balentine, D., Kuo, M. C., & Schantz, S. P. (1998). Blood and urine levels of tea catechins after ingestion of different amounts of green tea by human volunteers. *Cancer Epidemiology and Prevention Biomarkers*, *7*(4), 351–354.

Yang, R.-Z., Lee, M.-J., Hu, H., Pollin, T. I., Ryan, A. S., Nicklas, B. J., … Goldberg, N. H. (2006). Acute-phase serum amyloid A: an inflammatory adipokine and potential link between obesity and its metabolic complications. *PLoS Medicine*, *3*(6), e287.

Yao, J., Wei, C., Wang, J.-Y., Zhang, R., Li, Y.-X., & Wang, L.-S. (2015). Effect of resveratrol on Treg/Th17 signaling and ulcerative colitis treatment in mice. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, *21*(21), 6572.

Young, A. A. (2006). Obesity: a peptide YY-deficient, but not peptide YY-resistant, state.

Endocrinology, *147*(1), 1–2.

Young, L. R., & Nestle, M. (2003). Expanding portion sizes in the US marketplace: implications for nutrition counseling. *Journal of the American Dietetic Association*, *103*(2), 231–240.

Yu, Y.-H., & Ginsberg, H. N. (2005). Adipocyte signaling and lipid homeostasis: sequelae of insulin-resistant adipose tissue. *Circulation Research*, *96*(10), 1042–1052.

Zadernowski, R., Czaplicki, S., & Naczk, M. (2009). Phenolic acid profiles of mangosteen fruits (Garcinia mangostana). *Food Chemistry*, *112*(3), 685–689.

Zamora-Ros, R., Andres-Lacueva, C., Lamuela-Raventós, R. M., Berenguer, T., Jakszyn, P., Barricarte, A., … Larrañaga, N. (2010). Estimation of dietary sources and flavonoid intake in a Spanish adult population (EPIC-Spain). *Journal of the American Dietetic Association*, *110*(3), 390–398.

Zatorski, H., Sałaga, M., Zielińska, M., Piechota-Polańczyk, A., Owczarek, K., Kordek, R., … Fichna, J. (2015). Experimental colitis in mice is attenuated by topical administration of chlorogenic acid. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, *388*(6), 643–651.

Zawistowska Z. (1996). Dietetic Nutrition in Different Kind of Diseases. *PZWL; Warsawa, Poland.*

Zbar, A. P., Ben-Horin, S., Beer-Gabel, M., & Eliakim, R. (2012). Oral Crohn's disease: Is it a separable disease from orofacial granulomatosis? A review. *Journal of Crohn's and Colitis*, *6*(2), 135–142.

Zekanowska, E., Boinska, J., Giemza-Kucharska, P., & Kwapisz, J. (2011). Obesity and iron metabolism. *BioTechnologia. Journal of Biotechnology Computational Biology and Bionanotechnology*, *92*(2).

Zeriouh, W., Nani, A., Belarbi, M., Dumont, A., de Rosny, C., Aboura, I., … Thomas, C. (2017). Correction: Phenolic extract from oleaster (Olea europaea var. Sylvestris) leaves reduces colon cancer growth and induces caspase-dependent apoptosis in colon cancer cells via the mitochondrial apoptotic pathway. *PloS One*, *12*(4), e0176574.

Zeyda, M., Farmer, D., Todoric, J., Aszmann, O., Speiser, M., Györi, G., … Stulnig, T. M. (2007). Human adipose tissue macrophages are of an anti-inflammatory phenotype but capable of excessive pro-inflammatory mediator production. *International Journal of Obesity*, *31*(9), 1420.

Zeyda, M., & Stulnig, T. M. (2007). Adipose tissue macrophages. *Immunology Letters*, *112*(2), 61–67.

Zhang, K., Hornef, M. W., & Dupont, A. (2015). The intestinal epithelium as guardian of gut barrier integrity. *Cellular Microbiology*, *17*(11), 1561–1569.

Zhang, Y., Proenca, R., Maffei, M., Barone, M., Leopold, L., & Friedman, J. M. (1994). Positional cloning of the mouse obese gene and its human homologue. *Nature*, *372*(6505), 425.

Zhang, Y.-Z., & Li, Y.-Y. (2014). Inflammatory bowel disease: pathogenesis. *World Journal of Gastroenterology: WJG*, *20*(1), 91.

Zhou, L., Ivanov, I. I., Spolski, R., Min, R., Shenderov, K., Egawa, T., … Littman, D. R. (2007). IL-6 programs T H-17 cell differentiation by promoting sequential engagement of the IL-21 and IL-23 pathways. *Nature Immunology*, *8*(9), 967.

Zhou, Y., Wang, H., Liang, L., Zhao, W.-C., Chen, Y., & Deng, H.-Z. (2010). Total alkaloids of Sophora alopecuroides increases the expression of CD4+ CD25+ Tregs and IL-10 in rats with experimental colitis. *The American Journal of Chinese Medicine*, *38*(02), 265–277.

Zinman, B., Hanley, A. J. G., Harris, S. B., Kwan, J., & Fantus, I. G. (1999). Circulating tumor necrosis factor-α concentrations in a native Canadian population with high rates of type 2 diabetes mellitus. *The Journal of Clinical Endocrinology & Metabolism*, *84*(1), 272–278.

Zorgui, L., Ayed-Boussema, I., Ayed, Y., Bacha, H., & Hassen, W. (2009). The antigenotoxic activities of cactus (Opuntia ficus-indica) cladodes against the mycotoxin zearalenone in Balb/c mice: prevention of micronuclei, chromosome aberrations and DNA fragmentation. *Food and Chemical Toxicology*, *47*(3), 662–667.

Biomedicine & Pharmacotherapy 96 (2017) 1022–1035

Contents lists available at ScienceDirect

Biomedicine & Pharmacotherapy

journal homepage: www.elsevier.com/locate/biopha

Protective effects of polyphenol-rich infusions from carob (*Ceratonia siliqua*) leaves and cladodes of *Opuntia ficus-indica* against inflammation associated with diet-induced obesity and DSS-induced colitis in Swiss mice

Ikram Aboura[a,b], Abdelhafid Nani[a,b,c,**], Meriem Belarbi[b], Babar Murtaza[a], Aurélie Fluckiger[a], Adélie Dumont[a], Chahid Benammar[b], Moufida Saidani Tounsi[d], François Ghiringhelli[a], Mickaël Rialland[a], Naim Akhtar Khan[a], Aziz Hichami[a,*]

[a] INSERM U1231, Université de Bourgogne Franche-Comté, 21000 Dijon, France
[b] Laboratory of Natural Products, University of Abou-Bekr Belkaid, Tlemcen 13000, Algeria
[c] Department of Natural and Life Sciences, African University Ahmed Draia, Adrar, Algeria
[d] Laboratoire des Plantes Aromatiques et Médicinales, Centre de Biotechnologie de Borj-Cédria, Hammam-Lif, Tunisia

ARTICLE INFO

Keywords:
Carob leaves
OFI-Cladodes
Aqueous extract
Swiss mice
HFD obesity
DSS colitis
Inflammation

ABSTRACT

In the present study, we have investigated the effects of polyphenol-rich infusions from carob leaves and OFI-cladodes on inflammation associated with obesity and dextran sulfate sodium (DSS)-induced ulcerative colitis in Swiss mice. *In vitro* studies revealed that aqueous extracts of carob leaves and OFI-cladodes exhibited anti-inflammatory properties marked by the inhibition of IL-6, TNF-α and nitric oxide (NO) production in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated RAW 264.7 cells concomitant with NF-κβ nucleus translocation inhibition. For *in vivo* investigations, Swiss male mice were subjected to control or high fat diet (HFD). At the 8th week after the start of study, animals received or not 1% infusion of either carob leaves or OFI-cladode for 4 weeks and were subjected to 2% DSS administration in drinking water over last 7 days. After sacrifice, pro-inflammatory cytokines levels in plasma and their mRNA expression in different organs were determined. Results showed that carob leaf and OFI-cladode infusions reduced inflammation severity associated with HFD-induced obesity and DSS-induced acute colitis indicated by decrease in pro-inflammatory cytokines expression (as such TNF-α, IL1b and IL-6) in colon, adipose tissue and spleen. In addition, plasma levels of IL-6 and TNF-α were also curtailed in response to infusions treatment. Thus, carob leaf and OFI-cladode infusions prevented intestinal permeability through the restoration of tight junction proteins (Zo1, occludins) and immune homeostasis. Hence, the anti-inflammatory effect of carob leaves and OFI-cladodes could be attributed to their polyphenols which might alleviate inflammation severity associated with obesity and colitis.

1. Introduction

Obesity is a multifactorial disease that can be characterized as a state of low-grade chronic inflammation [1]. Obesity, particularly the central, is also known to be closely associated with "insulin resistance" [2]. Thus, It has been reported that adipokines (TNFα, IL-1, IL-6, leptin and resistin) secreted by adipose tissue might enhance inflammatory response and exacerbate inflammatory bowel diseases (IBDs) including Crohn's disease (CD) and ulcerative colitis (UC) [3]. Moreover, the development of colonic inflammation after administration of a high fat diet has been shown to be associated with the appearance of hyperphagia and an obese phenotype in rats [4]. UC is a relapsing non-transmural inflammatory disease with superficial ulcerations limited to colon mucosa [5]. Obesity is a known risk factor for a number of benign and malignant gastrointestinal conditions such as colorectal carcinoma [6,7].

In the human body, the gut houses a large part of the mucosa-associated lymphoid tissue (MALT) [8]. Physiologically, immune system in intestine is reactive against pathogenic organisms and concomitantly

Abbreviation: ACHP, 2-amino-6-[2-(cyclopropylmethoxy-6-hydroxyphenyl]-4-(4-piperidinyl)-3-pyridinecarbonitrile; CA, coumaric acid; CD, Crohn disease; DC, dendritic cell; DSS, dextran sulfate sodium; GA, gallic acid; GAE, gallic acid equivalents; HFD, high-fat diet; IBDs, inflammatory bowel diseases; iNOS, nitric oxide synthases; LPS, lipopolysaccharide; MALT, mucosa-associated lymphoid tissue; ND, normal diet; NO, nitric oxide; OFI, *Opuntia ficus indica*; PBS, phosphate-buffered saline, pH 7.4; T-CHO, total cholesterol; TG, triglyceride; UC, ulcerative colitis; EWAT, epididymal white adipose tissue; ZO-1, xonula occludens-1

* Corresponding author at: INSERM U1231, Université de Bourgogne Franche-Comté, 21000 Dijon, France.
** Corresponding author at: Laboratory of Natural Products, University of Abou-Bekr Belkaid, Tlemcen 13000, Algeria.
E-mail addresses: nani.abdelhafid@univ-adrar.dz (A. Nani), aziz.hichami@u-bourgogne.fr (A. Hichami).

https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.11.125
Received 27 July 2017; Received in revised form 20 November 2017; Accepted 27 November 2017
0753-3322/ © 2017 Elsevier Masson SAS. All rights reserved.

exhibits tolerance for abundant commensal gut flora and the alimentation. This controlled response to luminal antigens is called oral tolerance and a breakdown of this oral tolerance defines the onset of IBD [9]. Among the immune cells involved in intestinal homeostasis, we can distinguish regulatory T cells (Tregs) required to dampen intestinal immune response, and Th1/Th17 effectors. Th1/Th17 coordinate responses against invading microbes. Interestingly, Th1/Th17 are also involved in the pathogenesis of ulcerative colitis. In the latter case, mucosal dendritic cells (DCs) orchestrate this immune responses depending on their response to Toll-like receptor (TLR) ligands and cytokine. In inflammatory bowel disease, the stimulation of dendritic cells (DC), through the TLR activation, mediates the differentiation of naive T-cells into effector T-cells [10]. Thus, the balance between regulatory and effector T cells is affected [11,12]. Accordingly, accelerated Th2 responses profoundly contribute to pathogenesis of UC [13]. IL-5 and IL-13 produced by Th2 stimulate macrophages to secrete large amounts of IL-1, IL-6, and tumour necrosis factor α (TNF-α) [8].

The epidemiology of IBD suggests that environmental factors such as personal hygiene, smoking and diet contribute to disease onset [14]. Traditional medicinal therapies have been practiced for centuries until synthetic drugs were developed in the nineteenth century [15]. In recent decades, a great deal of effort has therefore been focused on the use of different plant species because of their potent pharmacological activities, less side effects and relatively low cost [15]. Much of the therapeutic effect of medicinal plants has been attributed to the secondary metabolites of the plants such as carotenoids, curcuminoids, alkaloids, and polyphenols [16]. In addition to their antioxidant properties [17], polyphenols have been shown to exhibit anti-inflammatory, immunomodulatory, and chemopreventive actions [18–20]. Moreover, polyphenols can prevent obesity and its associated cardio-metabolic disease [21].

Opuntia ficus indica is a plant native to of the American continent [22]. Immature cladodes of *Opuntia ficus indica* (nopal) are edible and used in a variety of traditional Mexican dishes [23]. In folk medicine, the extract of *Opuntia ficus indica* (OFI) cladodes has been used for its wound healing and antiulcer activities [24,25]. In recent years, OFI-cladodes have received considerable attention for their phytochemicals which exhibit antioxidant, anti-inflammatory, immunomodulatory, neuroprotective, antiviral, antiulcer, antigenotoxic, and hypotensive activities [23–28].

Carob is the beanlike fruit of *Ceratonia siliqua*, which grows in many parts of the Mediterranean region [29] and in some regions of USA, Latin America and Australia [30]. Due to a high level of tannins that can cause astringency, the use of the whole fruit in human consumption is rather limited [31]. However, the leaves have traditionally been used in Turkey as an antidiarrheal and diuretic. Furthermore, we and others have previouslydemonstrated the antioxidant, antimicrobial, and anticancer activities of carob leaves [32–34].

Hence, this study was undertaken to assess the effects of aqueous extracts of OFI-cladodes and carob leaves on the severity of colonic inflammation associated with high-fat diet and dextran sulfate sodium (DSS)-induced colitis in Swiss mice.

2. Materials and methods

2.1. Extracts preparation

Fresh carob leaves and OFI-cladodes were collected from the North West of Tlemcen region, Algeria. This study was conducted on government owned property and no permission was required as per Algerian Law. The field study did not involve endangered or protected species and no permission was required from Algerian government. The plants were recognized by a botanist (Prof. Benabadji Nouri, Université Aboubekr Belkaïd, Tlemcen) of the Herbarium Center of the Faculty of Pharmacy (Tlemcen) which contained the voucher specimen (CS 1724) and (OF 5631) for carob and cladodes respectively.

Carob leaves and OFI-cladodes were dried and ground to powder. Powders were infused 1% in boiling water for 15 min with constant stirring. The infusions were then centrifuged at 20 000 × *g* for 10 min and the supernatants were collected [35]. The infusions were lyophilized and resuspended in Phosphate-buffered saline (PBS) for *in vitro* analysis.

Total phenolic contents of plant extracts were determined by Folin-Ciocalteu method as described by Zeriouh et al. [20]. Briefly, 0.5 mL extract was reacted with 2.5 mL Folin-Ciocalteu reagent (0.2 mol/L) for 4 min, then 2 mL saturated sodium carbonate solution (75 g/L) was added into the reaction mixture. After 2 h incubation at room temperature, the absorbance at 760 nm was determined. The content of phenolic compounds was determined with reference to standard curve determined with gallic acid. The content of phenolic compounds was expressed as mg gallic acid equivalents (GAE)/ 100 mL infusion (mg GAE /100 mL).

2.2. In vitro assay

2.2.1. Cell culture

RAW 264.7 murine macrophage (American Type Culture Collection) were cultured in Dulbecco's modified Eagle medium (DMEM) supplemented with 10% heat-inactivated fetal bovine serum (FBS), penicillin G (100 U/mL), and streptomycin (100 μg/mL) and maintained at 37 °C in an atmosphere of 5% CO_2.

2.2.2. Cell viability assay

Cell viability was evaluated by MTT [3-(4, 5-dimethylthiazol-2-yl)-2, 5-diphenyltetrazolium bromide] cell proliferation Kit (Invitrogen). Briefly, RAW 264.7 cells were seeded in 96-well plates at 6×10^3 cells/well and incubated at 37 °C in a humidified atmosphere with 5% CO_2. After 24 h, the cells were incubated in 100 μL fresh medium and treated with increasing concentrations of carob leaf and OFI-cladodes extracts (from 0–100 μg/mL) for 24 h. Then 10 μL of MTT solution (0.5 mg/mL final concentration) was added to each well and within 2 h the reaction was stopped by addition of 100 μL solubilisation reagent (10% SDS in 0.01 M HCl). After 24 h, the absorbance was measured at 690 nm using multiwell spectrophotometer (Bio-rad). Results were expressed as % of absorbance of treated cells relative to untreated cells.

2.2.3. Measurement of TNF, IL-6 and nitrite

RAW 264.7 cells were plated at a density of 5×10^4 cells/mL in 24-well. After 1 h, preincubation with various concentrations of carob leaf and cladode extracts, cells were stimulated with lipopolysaccharide (LPS, 1 μg/mL) for 24 h and supernatant was recovered and used immediately.

The concentrations of IL-6 and TNF-α in supernatants of RAW 264.7 cells and plasma were determined using commercially available chemiluminescence ELISA kits (Biolegend). Quantification of nitrite, a stable end-product of nitric oxide (NO), in the supernatant was determined by the Griess reaction [36]. Briefly 100 μL of supernatant was transferred into 96-well plates and mixed with Griess reagent (0.8% sulfanilamide, 0.75% N (naphthyethylene) diamine in 0.5 N HCl). After 15 min incubation at room temperature, the absorbance was measured at 540 nm. The content of nitrite was determined with reference to standard curve determined with sodium nitrate solution.

2.2.4. Immunofluorescence

Immunofluorescence was performed as previously described [37]. Briefly, RAW 264.7 cells were grown on clean and sterile microscope slides, and treated with carob leaf and OFI-cladode extracts, and then stimulated with LPS as described before. Cells were treated with 1 μM of pharmacological inhibitor of NF-kB, ACHP (2-Amino-6-[2-(cyclopropylmethoxy)-6-hydroxyphenyl]-4-(4-piperidinyl)-3-pyridinecarbonitrile from Tocris Bioscience), instead of plant extracts before stimulation with LPS as positive control. At the end of incubation, cells were washed with PBS and slides were fixed in 95% ethanol and rehydrated in 0.1 M PBS (pH 7.4). Slides were blocked in PBS containing 5% fetal calf serum and 0.2% triton X100 for 30 min at room temperature before overnight incubation at 4 °C with NF-κB p65 antibody (cell Signalling, D14E12) (1/100 dilution). After washing, slides were incubated for 2 h

at room temperature with rhodamine-conjugated secondary antibodies. Staining specificity was assessed by treating slides in the absence of primary antibodies. After three washings with PBS, a drop of ProLong Antifade reagents containing DAPI (Life technologies) was added on the slide for the analysis under fluorescent microscope (Zeiss Axioskop).

2.3. In vivo assay

2.3.1. Animals and diet

Swiss male mice weighing 40–50 g were obtained from the Charles River, France (CRLF). They were acclimatized in our animal facility under standard conditions (temperature 23–24 °C, humidity 32–33%, ligh/dark cycle of 12 h/12 h) and were fed pellet diets and water ad libitum.

The study protocol was approved by the Animal Experimental Ethics Committee of the University of Burgundy (Permit Number: 2212), and followed the guidelines on accommodation and care of animals formulated by the European Convention for the Protection of Vertebrate Animals Used for Experimental and Other Scientific Purposes.

Initially, mice were randomized into two dietary groups (Table S1): one group (20 animals) was fed with normal diet (ND), other group (30 animals) was fed with high-fat diet (HFD) enriched with palm oil [38]. A comparison of fatty acid composition of ND and HFD has been given in supplementary data (Table S2) showing that HFD is rich in 16:0 fatty acid (40% of 16:0 in HFD *versus* 14% in ND) and 18:1 fatty acid (39.75% of 18:1 in HFD *versus* 26.13% in ND). Afterwards, animals receiving normal diet were divided into 4 groups (n = 5) as follow: group 1 (control) mice were maintained on a normal diet (ND); group 2 mice were given a normal diet supplemented with DSS 2% ((MW around 40,000 g/mol) during the last 7 days of the experiment ad libitum (ND-DSS); group 3 and 4 mice were given a ND supplemented either with carob leaf infusion 1% or OFI-cladode infusion 1% (administered daily in the drinking water) during 6 weeks and supplemented with DSS 2% during the last 7 days of the experiment ad libitum (ND-DSS-carob and ND-DSS-cladode). HFD group was divided into further 6 groups; group 5 mice were maintained on a high-fat diet (HFD); group 6 mice were given a HFD supplemented with carob leaf infusion 1% (HFD carob); group 7 mice were given a HFD supplemented with OFI-cladodes infusion 1% (HFD carob); group 8 mice were given a HFD supplemented with DSS 2% during the last 7 days of the experiment (HFD DSS); group 9 and 10 mice were given a HFD supplemented with either carob leaf infusion 1% (HFD DSS carob) or OFI-cladode infusion 1% (HFD DSS cladode) during 6 weeks and supplemented with DSS 2% in drinking water during the last 7 days of the experiment (Fig. S1) [39]. The body weight of each mouse was measured once a week. At the end of this period, animals were starved for 12 h, and sacrificed. Blood was taken by venous puncture under light anesthesia, and the plasma was prepared and frozen at −80 °C until analysis. The liver, spleen, adipose tissues and colon were dissected and weighed, then snap-frozen in liquid nitrogen and stored at −80 °C until analysis. The colon length was measured and a portion of tissues was sampled for histological examination.

2.3.2. Determination of cholesterol, triglycerides, insulin and blood glucose levels

For biochemical analysis, the plasma was obtained from blood by centrifugation at 8000 rpm for 10 min at 4 °C. Plasma total cholesterol (T-CHO) and triglycerides (TG) were measured using commercial diagnostic kits (Diasys, Holzheim Germany), and the plasma glucose level was determined using commercially available kits from Thermo scientific (Vantaa Fianland). Plasma insulin concentrations were determined according to manufacturer's guidelines using commercially available ELISA kit (EMD Millipore, USA).

2.3.3. RT-qPCR analysis

Total RNA was isolated using TRIzol reagent (Life Technologie) and underwent DNase treatment using the RNase-free DNase Set (Life Technologies), reverse transcribed using M-MLV Reverse Transcriptase (Invitrogen), and examined by RT-qPCR using predesigned primers and probes, and amplification was undertaken by using SYBR® Green PCR Master Mix (Life Technologies) as described elsewhere [40]. Oligonucleotide primer sequences were as follow: Beta-actin forward: 5′-ATG ATA TCGCCGCGCTCGTCGTC-3′, Beta-actin reverse 5′- CTTCTTGGGC ATGTAAAACT -3′; IL-6 forward 5′-GACAACCACGGCCTTCCCTA -3′, IL-6 reverse 5′-GCCTCCGACTTGTGAAGTGGT-3′, TNFα forward 5′-GGCA GGTCTACTTTGGAGTCATTGC-3′, TNFα reverse 5′- ACATTCGAGGCTC CAGTGAATTCGG-3′;

IL-1 beta forward 5′-GGGCCTCAAAGGAAAGAATC-3′ IL-1 beta reverse 5′- TACCAGTTGGGGAACTCTGC. IL-10 forward 5′-GGTTGCCAA GCCTTATCGGA-3′ reverse 5′-ACCTGCTCCACTGCCTTGCT-3′ ; F4/80 forward 5′-TCCAGCCACATCCAGCCAAAGC-3′, F4/80 reverse 5′-CCTC CACTAGCATCCAGAAGAAGC-3′; GATA-3 forward 5′-TCGGCCATTCGT ACATGGAA-3′, GATA-3 reverse 5′-GTCGGAGGATACCTGCA3′; IL-17 forward 5′-CTGGAGGATAACACTGTGAGAGT-3′, IL-17reverse 5′-TGCT GAATGGCGACGGAGTTC-3′;

RORc forward 5′-GGAAGTCAATGTGGAAGATG, RORc reverse 5′-TAGGACGACTTCCATTGCTC-3′; T-bet forward 5′-GCCAGGGAACCGCTT ATATG-3′ T-bet reverse 5′-GACGATCATCTGGGTCACATTGT-3′;FOXP3 forward 5′-CCTATGGCTCCTCCTTGGC-3′ FOXP3 reverse 5′-ATGAAGTG TGGTCTGTCCTGG-3′;

TGF-β forward 5′-TCTCCCTCAACCTCAAATTATTC-3′ TGF-β reverse 5′-GAGCAGAAGCGGCAGTAG-3′ ;IFN-γ forward 5′-TCAAGTGGCATAG ATGTGGAAGAA-3′ IFN-γ reverse 5′-TGGCTCTGCAGGACTTTCATG-3′ ; IL-4 forward 5′-

ZO-1 forward 5′-GACCTTGAGCAGCCGTCATA-3′, ZO-1 reverse 5′-CCGTAGGCGATGGTCATAGTT-3′; Claudin-4 forward 5′-CGTCATCCG CGACCTCTACA-3′, claudin-4 reverse 5′-GCCCCCATTTCCCTCTTCT-3′. Claudin-7 forward 5′-CGAAGAAGGCCCGAATAGCT-3′, Claudin-7 reverse 5′-GCAAGACCTGCCACAATGAA-3′.

The relative gene expression was determined using ΔΔCt method. The normalized delta cycle threshold (ΔCt) was calculated by subtracting the genes of interest cycle threshold value from the β-actin cycle threshold value (ΔCt = Ctβ-actin − Ct gene). Comparative gene expression between two independent samples, or ΔΔCt, was obtained by subtracting the vehicle delta cycle threshold from the sample delta cycle threshold (ΔΔCt = ΔCt sample − ΔCt control). Fold change expression was defined with $2^{-(\Delta\Delta Ct)}$.

2.3.4. Hematoxylin and eosin (H&E) staining

Colon tissue samples and kidneys were rinsed with PBS, fixed in 10% Formalin for 48 h and embedded in paraffin using standard techniques. Tissue sections were stained with hematoxylin and eosin (H&E) for general morphology. Zeiss Axioskop 2 Plus microscope (Carl Zeiss Microimaging, Thornwood, NY, USA) equipped with an AxioCam MRc5 CCD camera (Carl Zeiss) was used for acquisition of images. Total mucosal thickness, from the top of the villus to the border over the muscular is mucosae, was measured by using AxioVision software.

2.4. Statistical analysis

Results are shown as mean ± SEM (standard error deviation) for a given number of experiments (n). Data were analyzed by using Statistica (4.1 versions, Stat soft, Paris, France). The significance of differences between mean values was determined by one-way ANOVA, followed by Fisher's least-significant-difference (LSD) test. Differences with $p < 0.05$ were considered to be significant.

Significance of the difference between two correlation coefficients was performed using the Fisher r-to-z transformation. FISHERINV(z). z was used to assess the significance of the difference between two correlation coefficients by its comparison to critical value 1.96 . Z greater than 1.96 was considered as statistically significant.

3. Results

3.1. In vitro

3.1.1. Polyphenol content

Polyphenolic contents of carob leaf infusion and OFI-cladode infusion were 8.93 and 6.99 mg GAE/ 100 mL infusion, respectively.

3.1.2. Effect of carob and cladode extracts on nitrite secretion

MTT assay showed that both the extracts were nontoxic until the concentration 40 µg/mL (Fig. 1A). Hence, extract concentrations at 10, 20 and 30 µg/mL were used for subsequent experiments.

NO represents a marker of macrophages activation and toxic mediator. Stimulation with LPS increased NO levels in RAW 264.7 cells, whereas carob leaf and OFI-cladode extracts diminished its production

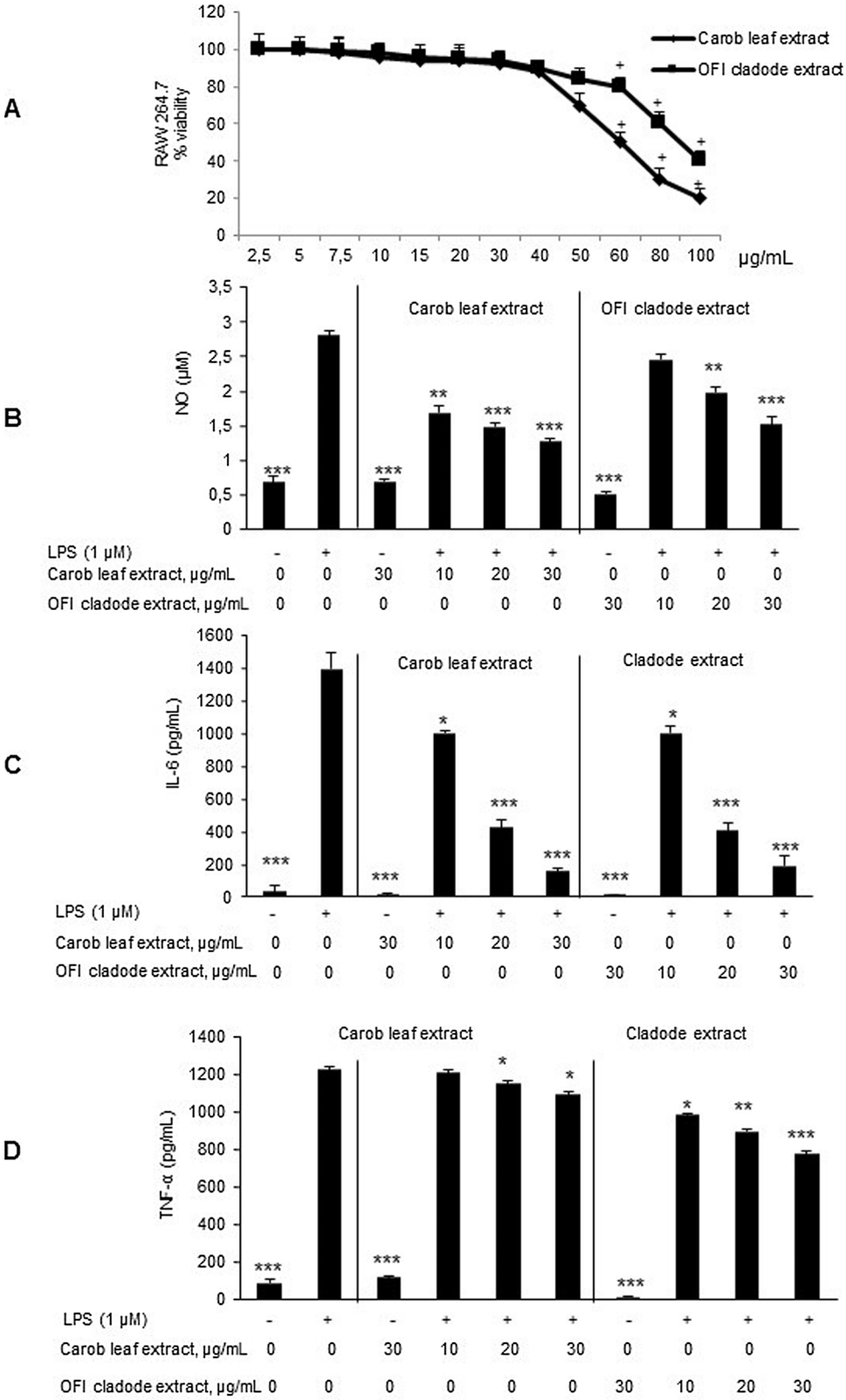


Fig. 1. Anti-inflammatory effect of carob leaf and OFI-cladode extracts on RAW 264.7 cells.
Effect of carob leaf and OFI-cladode extracts on cell viability as assessed by MTT assay (A). Effect of carob leaf and OFI-cladode extracts on NO (B), IL-6 (C) and TNF-α (D) secretion by LPS-stimulated RAW 264.7 cells. Data represent means ± SEM (n = 3). + represents $p < 0.05$ as compared to untreated cells. *, ** and *** represent $p < 0.05$, $p < 0.01$ and $p < 0.001$ respectively as compared to LPS-treated cells. p values were obtained by one-way ANOVA, followed by Fisher's LSD test.

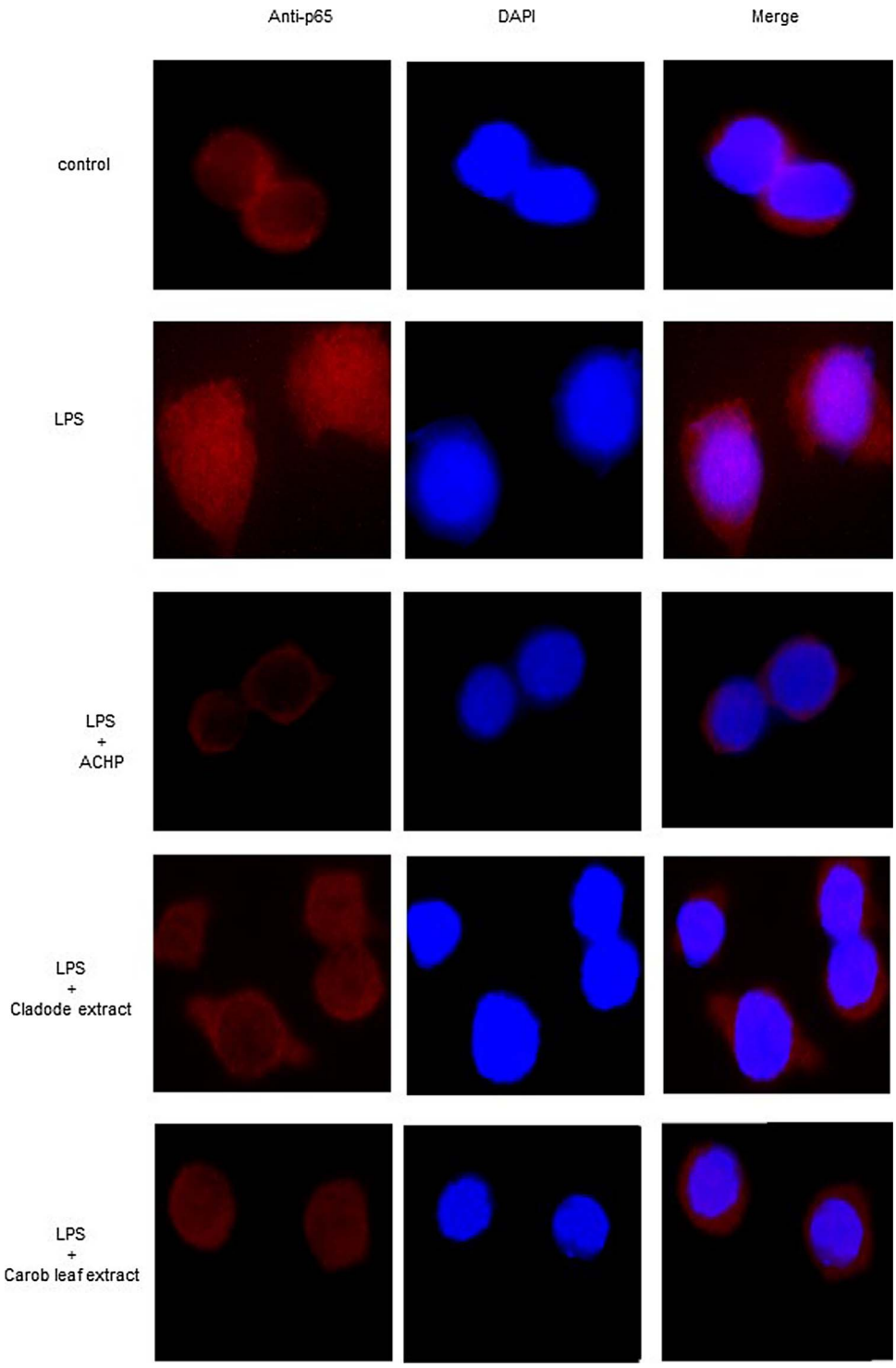


Fig. 2. Effect of carob leaf and OFI-cladode extracts on NF-κβ nuclear translocation.
RAW 264.7 cells were stimulated with LPS and then exposed to ACHP (NF-κβ inhibitor) or treated whether with carob leaf or OFI extract. Cells were then treated with an anti-p65 antibody for localization of endogenous p65. Nuclei were counterstained with DAPI and slides were visualized using immunofluorescence microscopy. Merged images of the red and blue fluorescence are shown. The images (×63) are representative of three independent preparations.

in a dose-dependent manner (Fig. 1B).

3.1.3. Effect of carob leaf and OFI-cladode extracts on cytokines secretion

To investigate the action of carob leaf and OFI-cladode extracts on inflammatory status, we assessed their effects on the secretion of two pro-inflammatory cytokines, IL-6 and TNF-α, in LPS-stimulated RAW 264.7 cells.

We observed that LPS induced significant increases in the secretion of IL-6 and TNF-α as compared to control cells. Conversely, the secretion of these cytokines was significantly decreased in RAW 264.7 cells treated with carob leaf and OFI-cladode extracts (Fig. 1C and D).

NF-κB is known to induce the expression of inducible nitric oxide synthases (iNOS) and several pro-inflammatory cytokines including IL-6 and TNF-α. As expected, we observed that LPS induced nuclear translocation of p65 NF-κB, whereas p65 NF-κB was maintained in the cytosol of cells treated with carob leaf and OFI-cladode extracts, similar to ACHP treatment (Fig. 2).

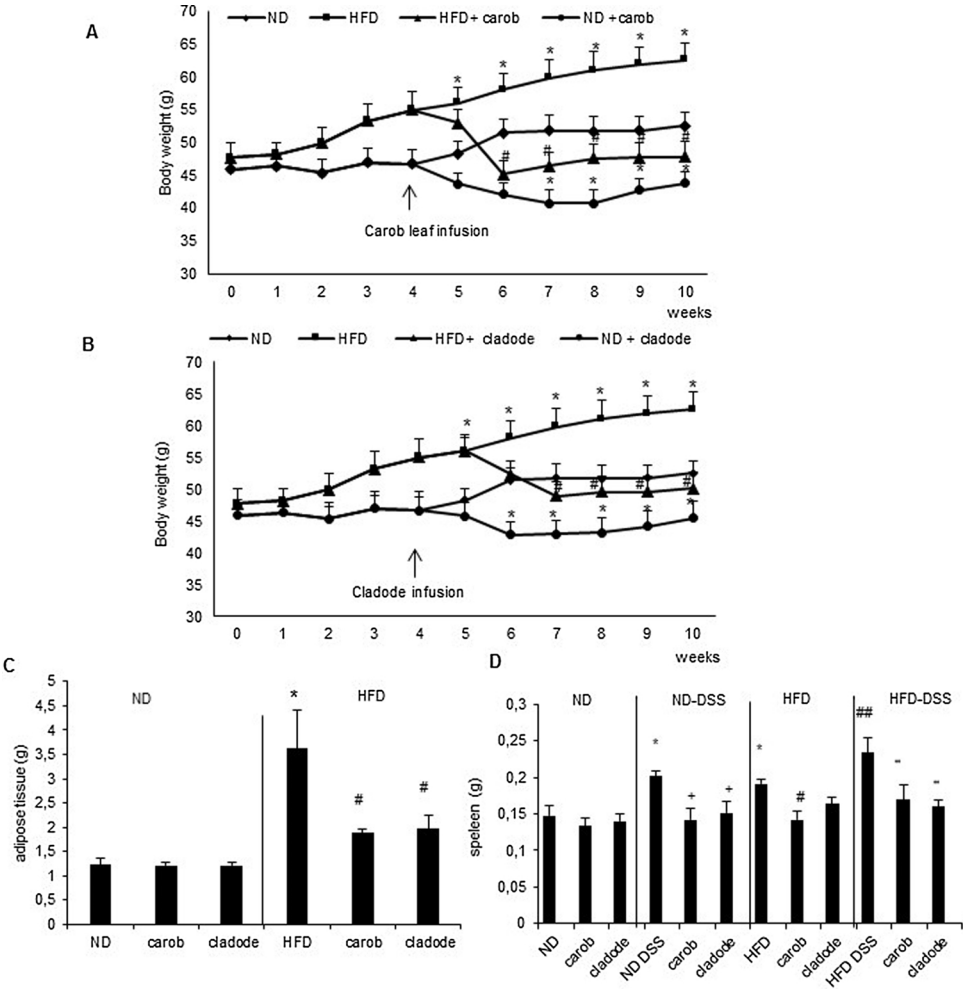


Fig. 3. Effect of carob leaf and OFI-cladode infusions on body weight gain and organs weight of ND-fed mice and HFD-fed mice treated, or not, with DSS (2%).
Effect of carob leaf and OFI-cladode infusions on body weight gain (A and B), adipose tissue (C) and spleen (D) weight. Data represent means ± SEM (n = 5). * represents $p < 0.05$ compared to ND group, # represents $p < 0.05$ as compared to HFD group, + represents $p < 0.05$ as compared to ND-DSS group. ┼ represents $p < 0.05$ as compared to HFD-DSS group. p values were obtained by one-way ANOVA, followed by Fisher's LSD test.

3.2. In vivo assay

3.2.1. Body weight gain

A significant difference in the body weight between HFD-fed mice and ND-fed mice ($p < 0.05$ was observed at two weeks after the beginning of the experiment. The infusions of carob leaves and OFI-cladodes significantly decreased the body weights in HFD-fed mice (Fig. 3A and B). However, this effect was less pronounced in ND group.

3.2.2. Epididymal white adipose tissue and spleen weight

Results have indicated that HFD-fed mice possessed higher epididymal white adipose tissue (EWAT) as compared with ND-fed mice. Interestingly, carob leaf infusion and OFI-cladode infusion caused a significant reduction ($p < 0.05$) in EWAT weight (Fig. 3C). Additionally, the average spleen weight in the HFD-fed mice was significantly higher than that in the ND-fed mice. Furthermore DSS-treated mice significantly increased the weight of the spleen in ND-fed and HFD-fed mice. Carob leaf infusion and OFI-cladode infusion were effective in decreasing the DSS-induced increases in spleen weight (Fig. 3D).

3.2.3. Blood parameters

Plasma concentrations of glucose, TG and T-CHO increased significantly in HFD-fed mice compared with ND-fed mice, and in ND-fed mice treated with DSS ($p < 0.001$). Carob leaf infusion and OFI-cladode infusion were effective in decreasing ($p < 0.05$) these parameters (Table 1). Furthermore, significantly higher ($p < 0.001$) insulin concentrations were found in blood samples of mice fed a HFD and HFD mice treated with DSS compared with ND-fed mice. However, addition of either carob or OFI-cladode infusion resulted in significant reduced ($p < 0.05$) concentrations of insulin in HFD mice and DSS-treated HFD animals (Table 1).

3.2.4. Circulating inflammatory markers

DSS administration to animals resulted in an increase in plasma TNF-α and IL-6 levels. Increases in plasma levels of TNF-α and IL-6 in ND-fed mice treated with DSS were significantly reduced by the administration of carob leaf and OFI-cladode infusions ($0.05 \leq p \leq 0.01$), though it was less pronounced in HFD-fed mice treated with DSS (Table 1).

3.2.5. Effect of carob leaf infusion and cladode infusion on colonic length and histological changes

After sacrificing mice, total length of the colon was determined. DSS decreased significantly colon length in both ND and HFD-fed mice (27.81 and 26. 62% respectively) as compared to ND group ($P < 0.01$). Such decreases in the colonic length were less evident in ND-fed mice treated with DSS ($P < 0.05$) receiving carob leaf and OFI-cladode infusions (11.37 and 7.52% respectively). Moreover, carob leaf and cladode OFI infusions administered to HFD-fed mice had no negative effect on the colonic length, however, this latter was significantly improved ($P < 0.05$) in HFD-DSS-carob and HFD-DSS-cladode groups (8.84 and 6.67% respectively) (Table 2).

Histological changes of the colonic mucosa in the experimental mice under a light microscope after H&E staining were also observed. As shown in Fig. 4A, ND and HFD-fed mice displayed normal colonic

Table 1
Effect of carob leaf and OFI-cladode infusions on blood parameters (TG, T-CHO and glucose (mM) and on plasma concentration of inflammatory cytokine TNF-α (pg/mL) and IL-6 (pg/mL) detected with ELISA in DSS-induced colitis obese mice. Data represent means ± SEM (n = 5). *,**,*** represent $p < 0.05$, $p < 0.01$ and $p < 0.001$ respectively as compared to ND group. # and ## represent $p < 0.05$ and $p < 0.01$ respectively as compared to HFD group. +, + + and + + + represent $p < 0.05$, $p < 0.01$ and $p < 0.001$ respectively as compared to ND-DSS group. ┼ and ┼┼ represent $p < 0.05$ and $p < 0.01$ respectively as compared to HFD-DSS group. *p* values were obtained by one-way ANOVA, followed by Fisher's LSD test.

Plasma Marker	ND	ND carob	ND cladode	ND DSS	ND carob DSS	ND cladode DSS	HFD	HFD carob	HFD cladode	HFD DSS	HFD carob DSS	HFD cladode DSS
TG, mM	0.99 ± 0.01	0.95 ± 0.04	0.97 ± 0.03	1.12 ± 0.03	1.00 ± 0.04	0.99 ± 0.02	1.27 ± 0.01***	1.05 ± 0.02##	1.04 ± 0.05#	1.19 ± 0.11	1.00 ± 0.02	1.02 ± 0.04
T-CHO, mM	3.07 ± 0.18	2.82 ± 0.20	2.89 ± 0.06	3.27 ± 0.09	3.25 ± 0.07+	3.26 ± 0.02	4.74 ± 0.16***	3.33 ± 0.18##	3.62 ± 0.11##	4.22 ± 0.08	3.56 ± 0.23##	3.77 ± 0.15-##
Glucose, mM	6.05 ± 0.20	5.62 ± 0.20	5.74 ± 0.26	9.28 ± 0.08**	7.28 ± 0.42**	7.59 ± 0.59*	11.34 ± 1.27*	7.59 ± 0.57#	7.75 ± 0.47#	10.68 ± 0.95	8.77 ± 0.67	9.15 ± 0.46
Insulin ng/ml	0.947 ± 0.017	0.937 ± 0.015	0.9747 ± 0.02	1.077 ± 0.13*	0.812 ± 0.02	0.817 ± 0.07	2.025 ± 0.24***	1.2 ± 0.15#	1.541 ± 0.04**#	2.1 ± 0.03***	1.6 ± 0.21	1.7 ± 0.25
IL-6 pg/ml	11.14 ± 3.53	9.85 ± 1.08	10.14 ± 2.63	30.45 ± 2.41**	17.37 ± 1.92+	21.59 ± 3.17+	27.92 ± 3.67**	16.82 ± 2.42#	18.73 ± 1.07#	38.18 ± 1.85#	29.46 ± 1.71┼┼	30.82 ± 2.13┼
TNF-α pg/ml	19.69 ± 1.55	19.47 ± 1.50	19.71 ± 1.90	39.37 ± 1.97***	27.08 ± 1.42+ + +	28.17 ± 1.27+ +	29.33 ± 1.84**	23.19 ± 2.26#	23.54 ± 2.06#	41.14 ± 2.65##	29.61 ± 2.01┼	32.89 ± 1.68┼

histology. The villi were tall, well formed, and of equal thickness. The crypts were packed with thin lamina propria, and the goblet cells were normal in number. DSS treatment destroyed the villus and decreased the goblet cells and crypts number in both ND/SS and HFD/DSS groups.

As shown in Table 2, DSS strikingly blunted colonic mucosal thickness in ND-fed mice ($p < 0.001$). Carob leaf and OFI-cladode infusions did not result in any mucosal damage in HFD-fed mice. Furthermore, carob leaf and OFI-cladode infusions prevented the total mucosal damage caused by DSS in ND-fed and HFD-fed mice (Table 2, $p < 0.05$). We also observed cellular infiltration in DSS treatment which was less pronounced in HFD mice, suggesting the recruitment of leukocytes in colonic mucosa (Fig. 4A).

Investigation of F4/80 mRNA expression as key macrophage infiltration marker in colon demonstrated that F4/80 expression in HFD group was significantly increased than that in ND group. Moreover, DSS treatment induced a more pronounced increase in F4/80 mRNA expression in both ND-fed mice and HFD-fed mice ($p < 0.05$, Fig. 5D).

Drinking carob leaf or OFI-cladode infusions prevented the colon tissues shortening (Table 2) and loss of the villi (Fig. 4A). Furthermore, these infusions normalized the goblet cells and dampened the level of colonic infiltrated cells induced by DSS and HFD (Fig. 4A) which was correlated to a decrease of F4/80 mRNA expression in colonic tissues (Fig. 5D).

3.2.6. Effects of carob leaf and OFI- cladode infusions on tight junction proteins expression

mRNA quantification of thigh junction molecules showed that mRNA ZO-1 was significantly decrease in HFD-fed mice and after DSS treatment when compared to ND-fed mice. Whereas, carob leaf infusion and OFI-cladode infusion increasd ZO-1 expression (Fig. 5A).

Given that claudins could be expressed in the colon [41], we determined mRNA expression of claudin-4 and claudin-7 in the colon tissue. We observed that DSS induced significant decreases in claudin-4 and claudin-7 mRNA expression in both ND-DSS and HFD-DSS groups. Conversely, carob leaf and OFI-cladode infusions improved these altered expressions ($p < 0.05$, Fig. 5B and C).

3.2.7. Effect of carob leaf infusion and OFI-cladode infusion on cytokine expression in different organs

Q-PCR analysis revealed that pro-inflammatory cytokines (TNF-α, IL-6, and IL-1β) expression was significantly increased in colon, adipose tissue and spleen in ND-DSS, HFD and HFD-DSS groups when compared with ND group ($p < 0.05$ Fig. 6A–C). A marked increase in IL-10, an anti-inflammatory cytokine, expression was observed in colon and spleen of ND-DSS and HFD-DSS groups and only in adipose tissue of HFD-DSS group when compared with ND group.

In ND-DSS group, carob leaf infusion and OFI-cladode infusion normalized TNF-α and IL-6 mRNA expression in colon and spleen ($p < 0.05$). Carob leaf infusion improved IL-1β mRNA expression in colon and spleen ($p < 0.05$, Fig. 6A and C) of ND-DSS group. Moreover, carob infusion and OFI-cladode infusion normalized mRNA expression of TNF-α, IL-6 and IL-1β in all organs of HFD-fed mice treated with DSS.

HFD-fed mice treated with carob leaf infusion showed a significant decrease in TNF-α, IL-6 and IL1-β expression in colon, adipose tissue and spleen ($p < 0.05$ Fig. 6A–C). While its tendency to decrease IL-1 and IL-6 but not significantly in spleen, cladode infusion exerted similar inhibitory effect compared to carob in HFD-fed mice. Moreover, carob leaf infusion and cladode infusion normalized IL-10 expression in all analyzed organs.

3.2.8. Effect of carob leaf infusion and OFI- cladode infusion on mRNA expression of T-reg Th1, Th17 and Th2 markers in colon tissues

As illustrated in Fig. 7, mRNA quantification of Th subtype markers in colon tissue showed a significant increase in Th1 Marker (T-bet, IFN-γ) expression in HFD, ND-DSS and in HFD-DSS. Also Th17 markers

Table 2
Effects of the carob leaves infusion and cladode infusions on colon length and mucosal thickness in DSS-induced colitis mice. Data represent means ± SEM (n = 5). *,**,*** represent $p < 0.05$, $p < 0.01$ and $p < 0.001$ respectively as compared to ND group. # and ## represent $p < 0.05$ and $p < 0.01$ respectively as compared to HFD group. + and + + represent $p < 0.05$ and $p < 0.01$ respectively as compared to ND—DSS group. ┼ and ┼┼ represent $p < 0.05$ and $p < 0.01$ respectively as compared to HFD—DSS group. p values were obtained by one-way ANOVA, followed by Fisher's LSD test.

	Length (cm)	Mucosal thickness (μm)
ND	7.55 ± 0.03	252.80 ± 1.07
ND DSS	5.45 ± 0.03***	152.57 ± 12.27*
ND DSS carob	6.07 ± 0.07 + +	216.72 ± 1.89 +
ND DSS cladode	5.86 ± 0.1 +	212.48 ± 0.94 +
HFD	6.73 ± 0.08**	205.45 ± 3.84**
HFD carob	6.9 ± 0.21	221.07 ± 0.92#
HFD cladode	6.7 ± 0.32	218.99 ± 1.76#
HFD DSS	5.54 ± 0.02##	181.58 ± 4.7#
HFD DSS carob	6.03 ± 0.1 ┼	209.76 ± 8.48┼
HFD DSS cladode	5.91 ± 0.1┼	198.98 ± 1.86┼

(RORc and Th17) and Th2 markers (GATA-3 and IL-4) were increased in ND-DSS and in HFD-DSS groups. We also noticed that HFD did not affect the expression of RORc, IL-17, IL-4 and GATA-3.

Carob leaf and cladode infusion decreased the polarization of T cells towards Th17 and Th1 phenotype in HFD, ND-DSS and in HFD-DSS as illustrated by the decrease in the expression of RORc, Th17, T-bet and IFN-γ, even that the decrease of T-bet expression by OFI-cladode infusion in ND-DSS was not significant. Induction of Th2 polarization as reflected by increase of GATA-3 and IL-4 mRNA expression was observed only in ND-DSS and HFD-DSS, and conversely both carob leaf and OFI-cladode infusions normalized their expression. In contrast, Treg markers (FOXP3 and TGF-β) expression were decreased only in ND-DSS group which was upregulated by carob leaf and OFI-cladode infusion.

4. Discussion

Obesity is a low grade inflammation characterized by pro-inflammatory cytokines production including IL-6, IL-1, and TNF-α. It has been reported that these adipokines secreted by adipose tissue are risk factors for IBDs such as UC [42]. IBDs are chronic disorders of the digestive tract. Despite several drugs have been used in the treatment of IBDs, none has, so far, been shown to modify the history of the diseases or to maintain a stable mitigation over time [43]. Recently, it has been observed that alternative and complementary approach to manage inflammatory symptoms such as using natural products can improve quality of life by preventing the inflammatory cascade [44].

Polyphenols are bioactive components widely found in therapeutic herbs [45]. Polyphenols are known to exert anti-oxidant, anti-inflammatory and anti-tumor proprieties [46]. Carob pods, which are rich in polyphenols, have been shown to exhibit anti-inflammatory activity in DSS-induced colitis model [47]. Carob leaves are also rich in polyphenols [34,48], nevertheless, to our knowledge no study to date has focused on the anti-inflammatory effect of carob leaves. According to Mexican folk medicine, certain diseases such as obesity and gastrointestinal disorders can be mitigated by OFI-cladodes consumption [49]. OFI-cladodes have been investigated as a possible treatment for gastritis [50] and have been shown to exert anti-inflammatory activities [51].

In this context, the aim of this study was to characterize and compare the anti-inflammatory effect of aqueous carob leaf and OFI-cladode extracts *in vitro* and *in vivo*.

In vitro study clearly demonstrated that carob leaf and OFI-cladode extracts exerted anti-inflammatory activities by decreasing IL-6, TNF-α, and NO production associated with NF-κβ inhibition in LPS-stimulated murine RAW 264.7 cells. To investigate the physiological relevance of such anti-inflammatory effect, we assessed the effect of carob leaf infusion and OFI-cladode infusion against inflammation associated with HFD-induced obesity and DSS-induced colitis.

DSS is a heparin-like polysaccharide that is thought to induce mucosal damage and inflammation initially through a direct toxic effect on intestine epithelial cells increasing microbial density within the intestinal lumen, followed by the recruitment and activation of inflammatory cells and up-regulation of inflammatory mediators, leading to the development of severe colitis [52,53]. The advantage of the DSS-induced colitis model is that cytokine expression and histological findings in acute DSS-induced colitis are very similar to those observed in human inflammatory bowel disease [39,54].

Carob leaf infusion and OFI-cladode infusion were effective in preventing body weight gain in HFD mice. Regarding biochemical parameters, as expected, obesity induced by HFD increased plasma levels of fasting blood glucose, insulin, TG and T-CHO. Conversely, carob leaf and OFI-cladode infusion reduced the level of these parameters in HFD and HFD/DSS groups. In accordance with our results, it has been shown that OFI-cladodes attenuate body weight gain and normalize alterations of biochemical parameters in rats fed a high-fat high-sucrose diet [55]. Galati et al. [25] found that the levels of cholesterol, LDL and plasma triglycerides in rats were greatly reduced after 30 days of daily administration (1 g/kg) of lyophilized OFI-cladodes. In addition to their antihyperglycemic activity [56], experimental evidence suggests that OFI-cladodes reduce cholesterol level in human blood and alter the composition of low density lipoprotein (LDL) [57,58]. Carob, also, has been shown to exhibit hyperlipidemic [59] and a hypoglycemic activities [60].

DSS-induced histological alterations were accompanied with colon shortening. A similar trend was observed when mice were subjected to HFD, as the latter also induced a colon shortening in these animals. These observations are consistent with earlier studies in which DSS and HFD treatments resulted in a significant colon shortening in animal models [53,61,62].

Importantly, we observed that prophylactic dietary administration of carob leaf infusion or OFI-cladode infusion significantly attenuated DSS-induced colon shortening, moreover, they protected colon from mucosal damage caused by exposure to HFD and/or DSS. The protective effects of polyphenol-rich extracts on colon length have been previously observed in colitis models [47]. In line with our findings, carob pods aqueous extract (CPAE) has been shown to restore body weight gain, prevent colonic shortening, and curtail colonic lesions severity and biochemical alterations [47].

DSS as well as HFD altered intestinal epithelium integrity. Indeed DSS treatment, results in injury to the firmly adherent mucosal layer that protects the epithelial layer concomitant with loss of goblet cells, destruction of the villus, crypt damage, and mucosal ulceration [62]. We observed that both carob leaf and OFI-cladode extracts protected against DSS-induced epithelium desquamation. It has been reported that DSS induced a progressive increase in colonic permeability associated with the reduction in ZO-1 expression in mice [63]. Also, HFD leads to increased intestinal permeability by reducing the expression of tight junction proteins including occludins, ZO1 (Zonula occludens-1) and claudins [4,64].

In line with the literature, in our study DSS and HFD decreased claudin 4 and ZO1 expression. Whereas, carob leaf infusion and OFI-cladode infusion improved the expression of these tight-junction proteins.

An increase in intestinal permeability leads to the onset of DSS-induced inflammation. Also, systemic and intestinal inflammation associated with HFD-induced obesity is less severe than DSS-induced inflammation. Indeed, intestinal inflammation plays a role as an inductor or contributor in HFD-induced obesity. Thus, the association between HFD-induced obesity and ulcerative colitis enhances transport of pathogens or their derivatives (such as LPS), that are previously restricted by the intestinal barrier, to the systemic circulation resulting in

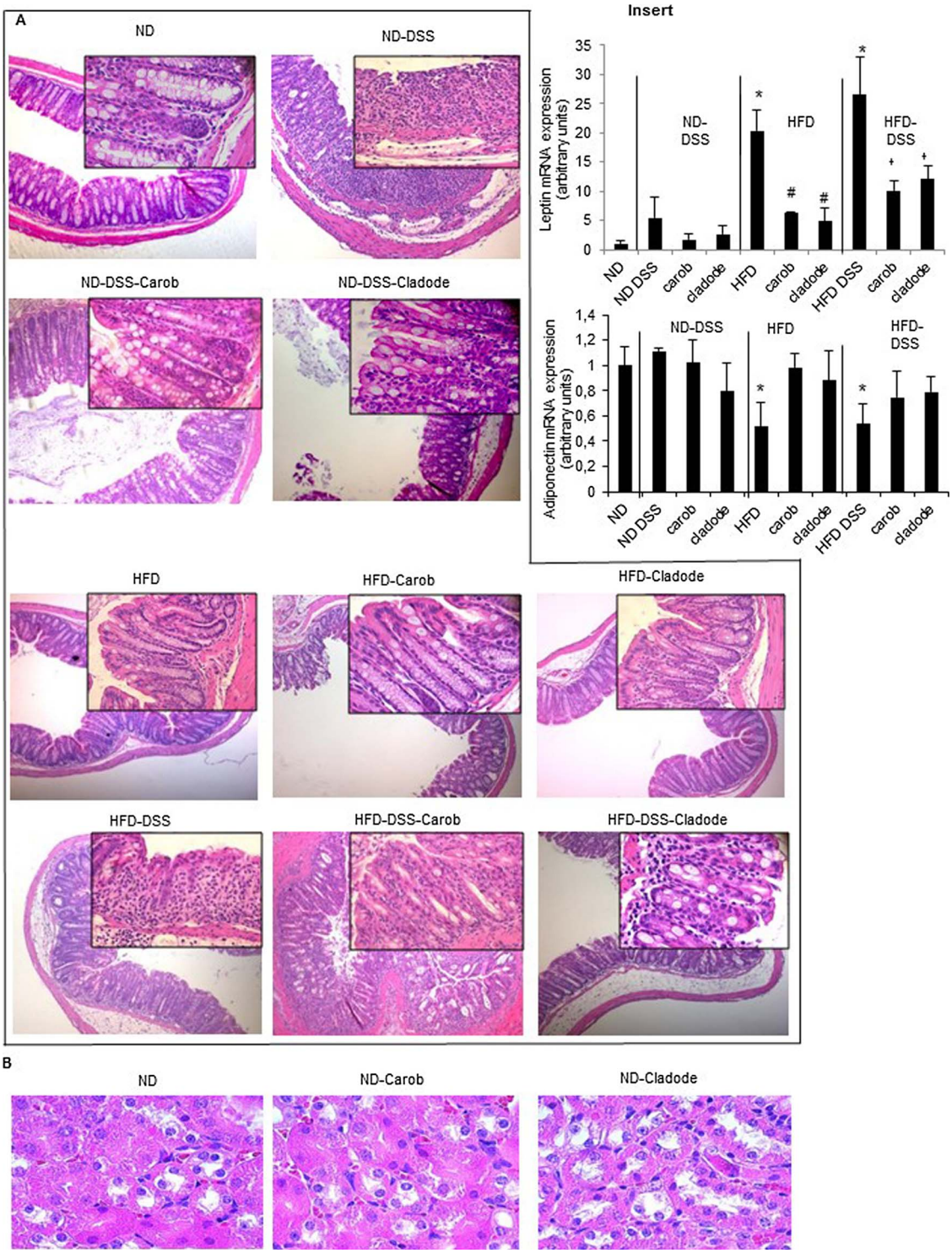


Fig. 4. Effect of carob leaf and OFI-cladode infusions on mouse intestinal and kidney tissues, as assessed with hematoxylin and eosin (H&E) staining.
(A) shows the protective effect of carob leaf and OFI-cladode infusions against colon histological alterations associated with HFD and DSS treatments. (B) shows the non-toxic effect of carob leaf and OFI-cladode infusions as demonstrated by intact kidneys of animals subjected to these infusions. Insert shows leptin and adiponectin expression in adipose tissue in response to infusions administration. Data represent means ± SEM (n = 5). * represents $p < 0.05$ as compared to ND group, and # represents $p < 0.05$ as compared to HFD group. p values were obtained by one-way ANOVA, followed by Fisher's LSD test.

inflammatory pathways activation in peripheral organ adipose tissue [10,65]. The access of luminal antigens to the lamina propria triggers naive T cell differentiation, activation and production of inflammatory cytokines. Macrophages in the lamina propria are stimulated by these cytokines and secrete TNF-α and IL-6, which increase local inflammation [66]. The critical pro-inflammatory cytokines involved in the immunopathogenesis of IBD are TNF-α and IFN-γ, as they contribute to tissue damage in DSS-induced colitis [67,68]. Also, selective blockade TNF-α, IL-1 of decreases neutrophil/macrophage migration, and thereby restricts colitis progression [69,70].

Our study supports this sequence of events, as we have observed, an increase in inflammatory cytokines such as TNF-α and IL-6 as well as an

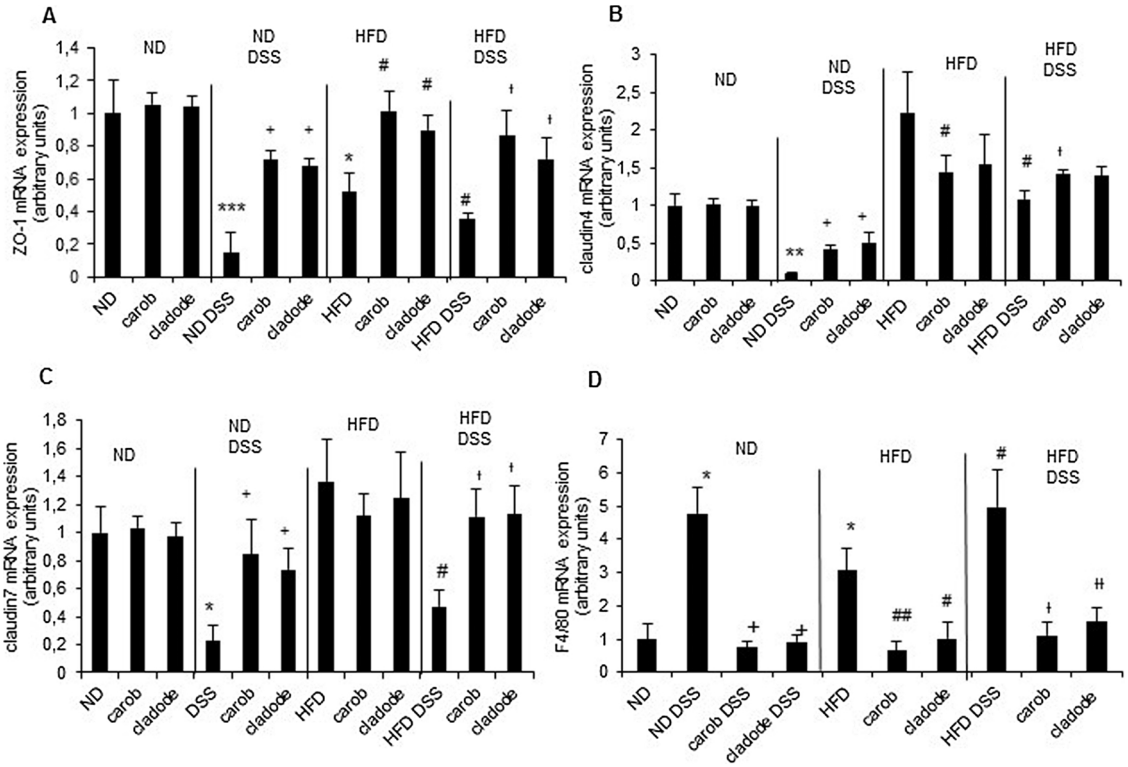


Fig. 5. Effect of carob leaf and OFI-cladode infusions on tight junctions and F4/80 gene expression in colon.
mRNA expression of ZO-1(A), claudin-4 and claudine 7(B and C), and mRNA expression of macrophage recruitment marker, F4/80, (D) was determined by q-PCR. Data represent means ± SEM (n = 5). *,**,*** represent $p < 0.05$, $p < 0.01$ and $p < 0.001$ respectively as compared to ND group. # and ## represent $p < 0.05$ and $p < 0.01$ respectively as compared to HFD group. + represents $p < 0.05$ as compared to ND-DSS group. ┼ and ╪ represent $p < 0.05$ and $p < 0.01$ respectively as compared to HFD-DSS group. p values were obtained by one-way ANOVA, followed by Fisher's LSD test.

increased F4/80 mRNA, a key macrophage marker, expression in colonic tissues of mice treated with DSS or HFD, underlying a colonic inflammation [42]. Thus, Hematoxylin-eosin based analysis showed leucocyte infiltration into colonic epithelial cells in DSS and HFD-DSS groups. Interestingly F4/80 expression was significantly decreased in mice colitis model treated with carob leaf infusion or OFI-cladode infusion. It has been reported that OFI-cladode extract exhibited a significant anti-inflammatory potential in carrageenan-induced air-pouch inflammation, in part, through the suppression of cellular infiltration, inhibition of both NO production and COX-2 activity, and decreasing pro-inflammatory cytokines secretion [71]. A recent study showed that OFI-cladode consumption modified the gut microbiota leading to intestinal epithelium integrity improvement by reducing metabolic endotoxemia in obese rats fed high fat/sucrose diet [55].

Immune dysfunctions have been described both in obesity and ulcerative colitis [8,4,72]. The imbalance of immune tolerance and immune response could be a predictor of early onset IBD [8]. Herein, naive T cell differentiation into Th1, Th2, Treg, or Th17 subset is mediated by the transcription factors T-bet, GATA3, FOXP3, and RORc respectively. Dysregulation of T cell response, during pathophysiologic immunologic responses to commensal bacterial antigens, plays a key role in the pathogenesis of ulcerative colitis [72]. It was previously believed that Th1/Th2 imbalance plays an important role in the UC until the discovery of the Th17 cells which explains the unusual phenomenon of Th1/Th2 imbalance in UC [73]. DSS-induced acute colitis is mediated by Th1 and Th17 predominance with an increased TNF-α, IL6, IL-17 release [74]. On the other hand, Tregs inhibit immune response by secreting cytokines, thereby preventing the occurrence and development of autoimmune diseases including IBD [75]. Therefore, practically the therapeutic strategy most effective to treat the UC is the restoration of Th17/Treg cell balance [76].

It has been reported that both inducible FOXP3^{+} regulatory T-cells "iTregs" and type 1 regulatory T cells "Tr1" secret IL-10 anti-inflammatory cytokine and possess the capacity to suppress inflammatory T cell responses in intestine [77]. TGF-β can promote naive T cell differentiation into iTregs through FOXP3 upregulation, In contrast, TGF-β-induced naive T cells differentiation into Tr1 do not involve FOXP3 activation [77]. Moreover, TGFβ-induced FOXP3 expression has been reported to inhibit IL-23R and RORc expression by Th17, resulting in restoration of the Th17/Treg cell balance [12].

In the present study we observed an increased expression of Th17 (RORc, IL-17), Th1 (T-bet, IFN-γ) and Th2 (GATA3 and IL-4) markers in ND-DSS group accompanied with significant decrease in Treg marker (FOXP3 and TGF-β) expression in the colon tissue. HFD also increased Th1 Markers (T-bet, IFN-γ) and the immunosuppressive cytokine TGF-β without affecting the expression of the master transcription factor for T-reg (FOXP3)

Moreover, we observed a significant increase in TGF-β mRNA expression in HFD-DSS group when compared to DSS group.

Importantly, carob leaf infusion and OFI-cladode infusion were effective in preventing DSS and/or HFD-induced damage. Furthermore, carob leaf infusion and OFI-cladode infusion downregulated both Th17 and Th1 Marker expression concomitant with an upregulation of immunosuppressive regulatory T cell markers as illustrated by an increase in TGF-β, IL-10 and FOXP3 mRNA expression in ND/DSS group, but had no effect on HFD group, in colonic tissue. This suggests that these infusions induced T naive cell differentiation into iTregs subtype known for their capacity to restore Th17/Treg cell balance towards Treg cells.

Pearson correlation showed that globally carob and OFI-cladode infusions exhibited similar anti-obesity and anti-inflammatory properties (Table S3) and with an inverse correlation between content of polyphenols and obesity plus pro-inflammatory parameters (Table S4). The anti-inflammatory activity of carob leaves and OFI-cladodes could be partly attributed to their content of polyphenols as such gallic acid

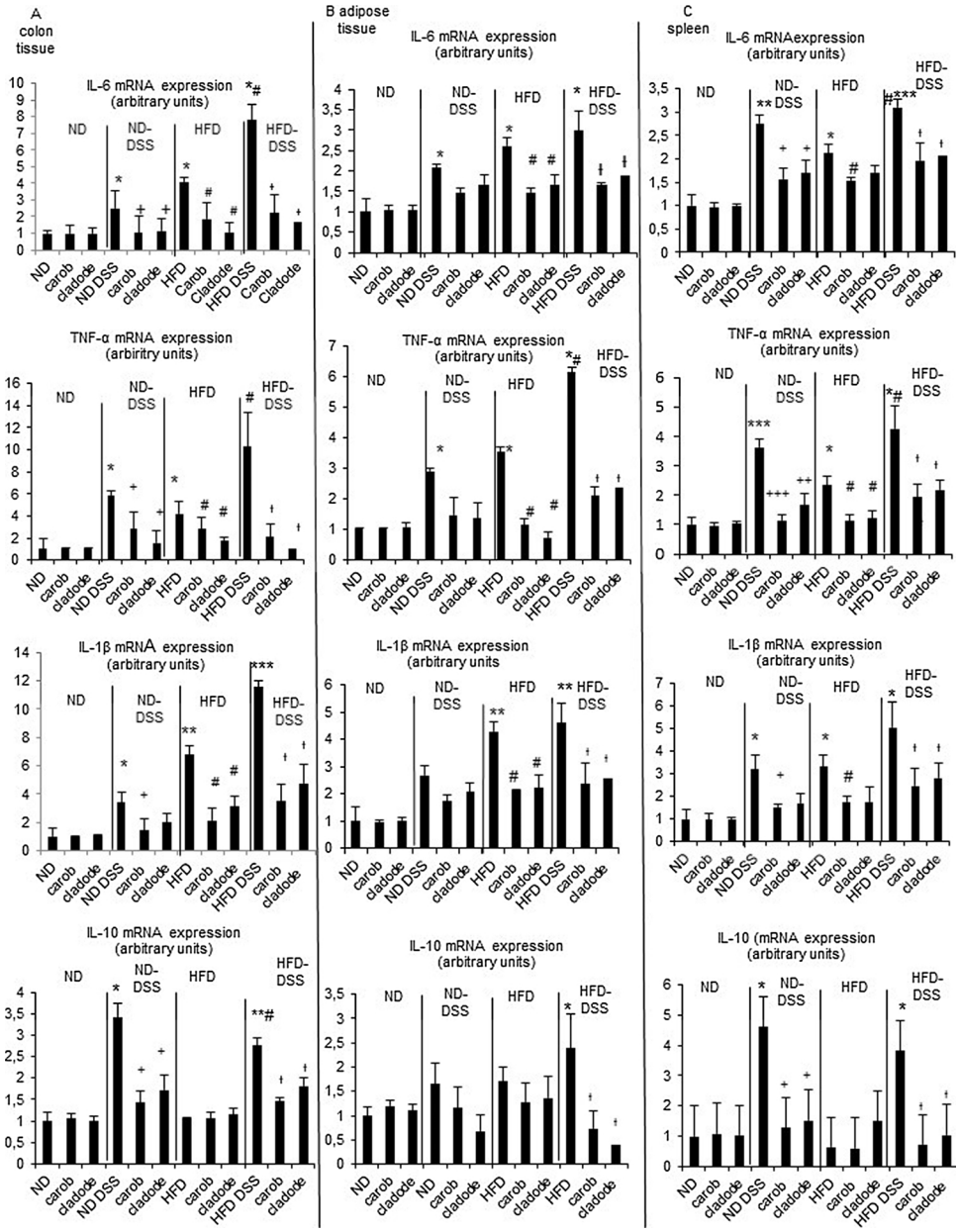


Fig. 6. Effect of carob leaf and OFI-cladode infusions on cytokines expression.
IL-6, TNF-α, IL-1β, and IL-10 mRNA expression were determined by q-PCR in colon tissue (A), adipose tissue (B), and spleen (C). Data represent means ± SEM (n = 5). *,**,*** represent $p < 0.05$, $p < 0.01$ and $p < 0.001$ respectively as compared to ND group. # represents $p < 0.05$ as compared to HFD group. +, + +, + + + represent $p < 0.05$, $p < 0.01$ and $p < 0.001$ respectively as compared to ND-DSS group. ┼ represents $p < 0.05$ as compared to HFD-DSS group. p values were obtained by one-way ANOVA, followed by Fisher's LSD test.

(GA). We have previously reported that carob leaves are rich in GA [34]. Another recent study has shown that OFI-cladode also contains GA [78]. Pandurangan et al. [79] have reported that GA reduces colonic inflammation in DSS model. The same authors have shown that GA decreases histological alterations caused by DSS treatment. Moreover, GA inhibited IL-21, one of the major products of activated Th17 cells, mRNA expression in colonic tissue. In addition, carob leaves and OFI-cladodes were shown to contain coumaric acid and chlorogenic acid [34,78,80] which have been reported to exhibit anti-inflammatory activity [81–84]. Siddiqui et al. [51] found that OFI-cladodes decreased the levels of pro-inflammatory cytokines such as TNF-α, IL-1, IL-6.

Both obesity and UC have been reported to increase systemic and extra-colonic inflammatory markers [61]. Spleen is an important organ for immunity and plays a central role in inflammation-related diseases. In this study, carob leaf infusion and OFI-cladode infusion counteracted DSS-induced spleen weight gain in ND-fed mice. Moreover, aforementioned infusions diminished TNF-α, IL-6 and IL-1β pro-inflammatory cytokines overexpression in spleen of mice treated with HFD or/and DSS.

Obesity is associated with a chronic inflammation of adipose tissue [85]. The accumulation of lipids, and monocytes differentiation into macrophages contribute to adipose tissues size increase and to maintain local inflammation [86]. Indeed, M1 phenotype macrophages secret various pro-inflammatory cytokines among which TNFα, IL-1, and IL-6 are associated with T lymphocytes activation in adipose tissue of obese animals [87,88].

In the present study, HFD increased TNF-α, IL-6 and IL-1β mRNA expression in adipose tissue. Importantly, carob leaf infusion and OFI-cladode infusion decreased expression of these cytokine in the adipose tissue. Consistent with this observation in human subjects, it has been shown that polyphenol-rich extracts, as such polyphenol-rich grape powder extract, attenuated inflammatory response in human adipocytes and macrophages through blocking LPS-mediated inflammatory gene expression [89].

Consistent with the overexpression of pro-inflammatory cytokines, it has been shown that HFD significantly increased TNF-α and IL-6 mRNA expression in adipose tissue and their plasma levels. Moreover, experimental colitis exacerbated plasma levels of these cytokines

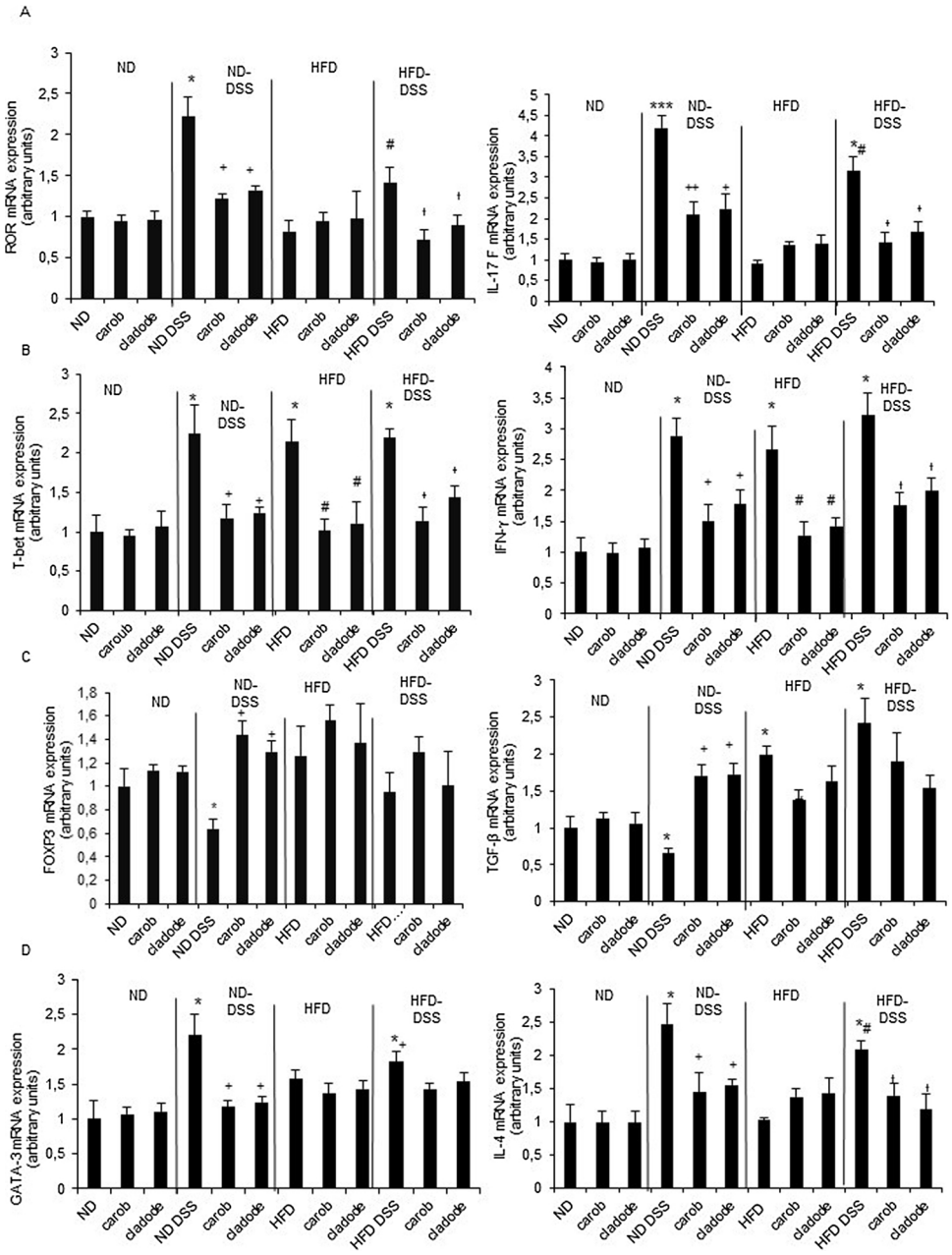


Fig. 7. Effect of carob leaf and OFI-cladode infusions on T cell subtypes markers expression in colon tissue. Th17 markers -RORc and IL-17- (A), Th1 Markers -T-bet and INF-γ- (B), Treg markers -FOXP3 and TGF-β- (C), and Th2 markers -GATA-3 and IL-4- (D) were measured by q-PCR. Data represent means ± SEM (n = 5). *,*** represent $p < 0.05$ and $p < 0.001$ respectively as compared to ND group. # represents $p < 0.05$ as compared to HFD group. + and + + represent $p < 0.05$ and $p < 0.01$ respectively as compared to ND-DSS group. ┼ represents $p < 0.05$ as compared to HFD-DSS group. p values were obtained by one-way ANOVA, followed by Fisher's LSD test.

[3,42]. Cytokine production alteration by mesenteric adipose tissue (MAT) was also observed in spontaneous colitis animal models [90]. Given that IL-6 and TNF-α are the two most-studied cytokines in obesity and have been consistently found to be increased in the serum, adipose tissues, or both in obese subjects [91], our results showed that plasma levels of TNF-α and IL-6 were increased in response to HFD and/or DSS treatment. While the effect of obesity on IBDs pathogenesis is still controversial [92], we have confirmed that HFD exacerbates DSS-induced inflammatory response. Interestingly, infusion of carob leaves and infusion of OFI-cladodes were effective in modulating inflammation severity probably through inhibition of NF-κβ pathway, as carob leaf and OFI-cladode extracts inhibited NF-κβ translocation into nucleus in RAW 264.7 macrophages cells. Consistent with our findings, polyphenol of Lemon Verbena Infusion exhibited protective effects against DSS-induced colitis [93]. Similarly, green tea polyphenols have been reported to decrease serum levels of pro-inflammatory cytokines among which TNF-α and IL-6 [45]. As carob leaf infusion 1% or OFI-cladode infusion 1% and/or DSS were given in the same bottle we can't exclude the possibility of an interaction between them. However this interaction, if any did not influence food intake (data not shown).

Altogether, our results showed that carob leaf and OFI-cladode phenolic compounds could alleviate inflammation severity associated with obesity and colitis, through the modulation of pro-inflammatory cytokine gene expression. NF-κβ seems to be the main target of these plant extracts.

5. Conclusion

Treatment with carob leaf infusion and OFI-cladode infusion prevented HFD-induced body weight gain. The infusion of carob leaves and infusion of OFI-cladodes showed anti-obesity effects by modulating serum lipid profiles (TG, T-CHO) and decreasing the plasma glucose level in HFD- and DSS-treated mice.The carob leaf infusion and OFI-cladode infusion prevented colon shortening in HFD- and/or DSS-treated mice.

Furthermore, it reduced the infiltration of macrophage cells and

suppressed mucosal injury in the colon tissues of HFD and/or DSS-treated mice by increasing the expressions of tight junction proteins such a ZO-1, claudin-4 and claudin-7 and by modulating pro-inflammatory cytokine (TNF-α, IL-1β, IL-6) levels in colon tissues, adipose tissue and spleen. Therefore, reduced the intestinal permeability.

The therapeutic effect of infusion of carob and infusion of OFI-cladode is achieved by reducing proinflammatory cytokines and increasing the anti-inflammatory cytokines, maintaining the balance of Treg/TH17.

These results suggest that carob leaves and OFI-cladodes might have a protective effect against HFD diet induced obesity and an anti-inflammatory effect in ulcerative colitis induced with DSS associated with/or not with obesity.

Declare of interest

None.

Acknowledgments

The study was supported, in part, by Labex LipSTIC INSERM U1231 University of Burgundy, France and a bilateral Franco-Algerian collaborative project "Tassili" (grant number 30850QG). The funders had no role in study design, data collection and analysis, decision to publish, or preparation of the manuscript.

Appendix A. Supplementary data

Supplementary material related to this article can be found, in the online version, at doi:https://doi.org/10.1016/j.biopha.2017.11.125

References

[1] P. Trayhurn, I.S. Wood, Adipokines: inflammation and the pleiotropic role of white adipose tissue, Br. J. Nutr. 92 (2004) 347–355.
[2] J.R. Greenfield, L.V. Campbell, Insulin resistance and obesity, Clin. Dermatol. 22 (2004) 289–295.
[3] A.I. Mazur-Bialy, J. Bilski, D. Wojcik, B. Brzozowski, M. Surmiak, M. Hubalewska-Mazgaj, A. Chmura, M. Magierowski, K. Magierowska, T. Mach, Beneficial effect of voluntary exercise on experimental colitis in mice fed a high-fat diet: the role of irisin, adiponectin and proinflammatory biomarkers, Nutrients 9 (2017) 410.
[4] C.B. de La Serre, C.L. Ellis, J. Lee, A.L. Hartman, J.C. Rutledge, H.E. Raybould, Propensity to high-fat diet-induced obesity in rats is associated with changes in the gut microbiota and gut inflammation, Am. J. Physiol. Liver Physiol. 299 (2010) G440–G448.
[5] A. Kornbluth, D.B. Sachar, Ulcerative colitis practice guidelines in adults, Am. J. Gastroenterol. (1997) 92.
[6] G.A. Bray, Medical consequences of obesity, J. Clin. Endocrinol. Metab. 89 (2004) 2583–2589.
[7] B.J. John, S. Irukulla, A.M. Abulafi, D. Kumar, M.A. Mendall, Systematic review: adipose tissue, obesity and gastrointestinal diseases, Aliment. Pharmacol. Ther. 23 (2006) 1511–1523.
[8] D.C. Baumgart, S.R. Carding, Inflammatory bowel disease: cause and immunobiology, Lancet 369 (2007) 1627–1640.
[9] D.C. Baumgart, A.U. Dignass, Intestinal barrier function, Curr. Opin. Clin. Nutr. Metab. Care 5 (2002) 685–694.
[10] D.Q. Shih, S.R. Targan, Immunopathogenesis of inflammatory bowel disease, World J. Gastroenterol. 14 (2008) 390–400, http://dx.doi.org/10.3748/wjg.14.390.
[11] M.I. Torres, A. Rios, Current view of the immunopathogenesis in inflammatory bowel disease and its implications for therapy, World J. Gastroenterol. 14 (2008) 1972.
[12] J. Gálvez, Role of Th17 cells in the pathogenesis of human IBD, ISRN Inflamm. 2014 (2014).
[13] F. Heller, I.J. Fuss, E.E. Nieuwenhuis, R.S. Blumberg, W. Strober, Oxazolone colitis, a Th2 colitis model resembling ulcerative colitis, is mediated by IL-13-producing NK-T cells, Immunity 17 (2002) 629–638.
[14] K. Karlinger, T. Györke, E. Makö, Á. Mester, Z. Tarján, The epidemiology and the pathogenesis of inflammatory bowel disease, Eur. J. Radiol. 35 (2000) 154–167.
[15] J.-M. Kong, N.-K. Goh, L.-S. Chia, T.-F. Chia, Recent advances in traditional plant drugs and orchids, Acta Pharmacol. Sin. 24 (2003) 7–21.
[16] L. Bravo, Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance, Nutr. Rev. 56 (1998) 317–333.
[17] H. Sebai, A. Souli, L. Chehimi, K. Rtibi, M. Amri, In vitro and in vivo antioxidant properties of Tunisian carob (Ceratonia siliqua L.), J. Med. Plant. Res. 7 (2013) 85–90, http://dx.doi.org/10.5897/JMPR12.915.
[18] A. Nani, M. Belarbi, W. Ksouri-Megdiche, S. Abdoul-Azize, C. Benammar, F. Ghiringhelli, A. Hichami, N.A. Khan, Effects of polyphenols and lipids from Pennisetum glaucum grains on T-cell activation: modulation of Ca2++ and ERK1/ERK2 signaling, BMC Complement. Altern. Med. 15 (2015) 426, http://dx.doi.org/10.1186/s12906-015-0946-3.
[19] R. Gonzalez, I. Ballester, R. López-Posadas, M.D. Suárez, A. Zarzuelo, O. Martinez-Augustin, F.S. De, Medina, Effects of flavonoids and other polyphenols on inflammation, Crit. Rev. Food Sci. Nutr. 51 (2011) 331–362.
[20] W. Zeriouh, A. Nani, M. Belarbi, A. Dumont, C. de Rosny, I. Aboura, F.Z. Ghanemi, B. Murtaza, D. Patoli, C. Thomas, Correction: phenolic extract from oleaster (Olea europaea var. Sylvestris) leaves reduces colon cancer growth and induces caspase-dependent apoptosis in colon cancer cells via the mitochondrial apoptotic pathway, PLoS One 12 (2017) e0176574.
[21] M. Matusiewicz, I. Kosieradzka, M. Zuk, J. Szopa, Genetically modified flax expressing NAP-SsGT1 transgene: examination of anti-inflammatory action, Int. J. Mol. Sci. 15 (2014) 16741–16759.
[22] A. Avila-Nava, M. Calderón-Oliver, O.N. Medina-Campos, T. Zou, L. Gu, N. Torres, A.R. Tovar, J. Pedraza-Chaverri, Extract of cactus (Opuntia ficus indica) cladodes scavenges reactive oxygen species in vitro and enhances plasma antioxidant capacity in humans, J. Funct. Foods 10 (2014) 13–24.
[23] L. Santos-Zea, J.A. Gutiérrez-Uribe, S.O. Serna-Saldivar, Comparative analyses of total phenols, antioxidant activity, and flavonol glycoside profile of cladode flours from different varieties of Opuntia spp, J. Agric. Food Chem. 59 (2011) 7054–7061.
[24] E.M. Galati, M.T. Monforte, M.M. Tripodo, A. d'Aquino, M.R. Mondello, Antiulcer activity of Opuntia ficus indica (L.) Mill.(Cactaceae): ultrastructural study, J. Ethnopharmacol. 76 (2001) 1–9.
[25] E.M. Galati, M.R. Mondello, M.T. Monforte, M. Galluzzo, N. Miceli, M.M. Tripodo, Effect of Opuntia ficus-indica (L.) Mill. cladodes in the wound-healing process, J. Prof. Assoc. Cactus Dev. 5 (2003) 1–16.
[26] I.A. Schepetkin, G. Xie, L.N. Kirpotina, R.A. Klein, M.A. Jutila, M.T. Quinn, Macrophage immunomodulatory activity of polysaccharides isolated from Opuntia polyacantha, Int. Immunopharmacol. 8 (2008) 1455–1466.
[27] L. Zorgui, I. Ayed-Boussema, Y. Ayed, H. Bacha, W. Hassen, The antigenotoxic activities of cactus (Opuntia ficus-indica) cladodes against the mycotoxin zearalenone in Balb/c mice: prevention of micronuclei, chromosome aberrations and DNA fragmentation, Food Chem. Toxicol. 47 (2009) 662–667.
[28] R. Saleem, M. Ahmad, A. Azmat, S.I. Ahmad, Z. Faizi, L. Abidi, S. Faizi, Hypotensive activity, toxicology and histopathology of opuntioside-I and methanolic extract of Opuntia dillenii, Biol. Pharm. Bull. 28 (2005) 1844–1851.
[29] R.W. Owen, R. Haubner, W.E. Hull, G. Erben, B. Spiegelhalder, H. Bartsch, B. Haber, Isolation and structure elucidation of the major individual polyphenols in carob fibre, Food Chem. Toxicol. 41 (2003) 1727–1738.
[30] L. Custódio, E. Fernandes, A.L. Escapa, A. Fajardo, R. Aligué, F. Alberício, N.R. Neng, J.M.F. Nogueira, A. Romano, Antioxidant and cytotoxic activities of carob tree fruit pulps are strongly influenced by gender and cultivar, J. Agric. Food Chem. 59 (2011) 7005–7012.
[31] R. Avallone, M. Plessi, M. Baraldi, A. Monzani, Determination of chemical composition of Carob (Ceratonia siliqua): protein, fat, carbohydrates, and tannins, J. Food Compos. Anal. 10 (1997) 166–172, http://dx.doi.org/10.1006/jfca.1997.0528.
[32] H. El Hajaji, N. Lachkar, K. Alaoui, Y. Cherrah, A. Farah, A. Ennabili, B. El Bali, M. Lachkar, Antioxidant properties and total phenolic content of three varieties of Carob tree leaves from Morocco, Rec. Nat. Prod. 4 (2010) 193.
[33] N. Aissani, V. Coroneo, S. Fattouch, P. Caboni, Inhibitory effect of carob (Ceratonia siliqua) leaves methanolic extract on Listeria monocytogenes, J. Agric. Food Chem. 60 (2012) 9954–9958, http://dx.doi.org/10.1021/jf3029623.
[34] F.Z. Ghanemi, M. Belarbi, A. Fluckiger, A. Nani, A. Dumont, C. De Rosny, I. Aboura, A.S. Khan, B. Murtaza, C. Benammar, Carob leaf polyphenols trigger intrinsic apoptotic pathway and induce cell cycle arrest in colon cancer cells, J. Funct. Foods 33 (2017) 112–121.
[35] L. Corsi, R. Avallone, F. Cosenza, F. Farina, C. Baraldi, M. Baraldi, Antiproliferative effects of Ceratonia siliqua L. on mouse hepatocellular carcinoma cell line, Fitoterapia 73 (2002) 674–684, http://dx.doi.org/10.1016/S0367-326X(02)00227-7.
[36] K.S. Ahn, E.J. Noh, H.L. Zhao, S.H. Jung, S.S. Kang, Y.S. Kim, Inhibition of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase II by Platycodon grandiflorum saponins via suppression of nuclear factor-κB activation in RAW 264.7 cells, Life Sci. 76 (2005) 2315–2328.
[37] A. El-Yassimi, A. Hichami, P. Besnard, N.A. Khan, Linoleic acid induces calcium signaling, Src kinase phosphorylation, and neurotransmitter release in mouse CD36-positive gustatory cells, J. Biol. Chem. 283 (2008) 12949–12959.
[38] M. Chevrot, A. Bernard, D. Ancel, M. Buttet, C. Martin, S. Abdoul-Azize, J.-F. Merlin, H. Poirier, I. Niot, N.A. Khan, Obesity alters the gustatory perception of lipids in the mouse: plausible involvement of lingual CD36, J. Lipid Res. 54 (2013) 2485–2494.
[39] I. Okayasu, S. Hatakeyama, M. Yamada, T. Ohkusa, Y. Inagaki, R. Nakaya, A novel method in the induction of reliable experimental acute and chronic ulcerative colitis in mice, Gastroenterology 98 (1990) 694–702.
[40] S. Abdoul-Azize, M. Bendahmane, A. Hichami, G. Dramane, A.M. Simonin, C. Benammar, H. Sadou, S. Akpona, E.S. El Boustani, N.A. Khan, Effects of Zizyphus lotus L. (Desf.) polyphenols on Jurkat cell signaling and proliferation, Int. Immunopharmacol. 15 (2013) 364–371, http://dx.doi.org/10.1016/j.intimp.2012.11.013.
[41] C. Rahner, L.L. Mitic, J.M. Anderson, Heterogeneity in expression and subcellular localization of claudins 2, 3, 4, and 5 in the rat liver, pancreas, and gut, Gastroenterology 120 (2001) 411–422.

[42] L.G. Teixeira, A.J. Leonel, E.C. Aguilar, N.V. Batista, A.C. Alves, C.C. Coimbra, A.V.M. Ferreira, A.M.C. de Faria, D.C. Cara, J.I.A. Leite, The combination of high-fat diet-induced obesity and chronic ulcerative colitis reciprocally exacerbates adipose tissue and colon inflammation, Lipids Health Dis. 10 (2011) 204.
[43] S.B. Hanauer, W. Sandborn, Management of Crohn's disease in adults, Am. J. Gastroenterol. 96 (2001) 635.
[44] J.O. Clarke, G.E. Mullin, A review of complementary and alternative approaches to immunomodulation, Nutr. Clin. Pract. 23 (2008) 49–62.
[45] H.S. Oz, T. Chen, W.J.S. de Villiers, Green tea polyphenols and sulfasalazine have parallel anti-inflammatory properties in colitis models, Front. Immunol. 4 (2013) 132.
[46] G. Ćetković, J. Čanadanović-Brunet, S. Djilas, S. Savatović, A. Mandić, V. Tumbas, Assessment of polyphenolic content and in vitro antiradical characteristics of apple pomace, Food Chem. 109 (2008) 340–347.
[47] K. Rtibi, M.-A. Jabri, S. Selmi, H. Sebai, J.-C. Marie, M. Amri, L. Marzouki, J. El-Benna, Preventive effect of carob (Ceratonia siliqua L.) in dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in rat, RSC Adv. 6 (2016) 19992–20000.
[48] L.O. Whiteley, D.M. Klurfeld, Are dietary fiber-induced alterations in colonic epithelial cell proliferation predictive of fiber's effect on colon cancer? Nutr. Cancer 36 (2000) 131–149.
[49] J. Corrales-Garcıa, C.B. Peña-Valdivia, Y. Razo-Martínez, M. Sánchez-Hernández, Acidity changes and pH-buffering capacity of nopalitos (Opuntia spp.), Postharvest Biol. Technol. 32 (2004) 169–174.
[50] D.A. Hegwood, Human health discoveries with Opuntia sp. (prickly pear), HortScience 25 (1990) 1515–1516.
[51] F. Siddiqui, S. Naqvi, L. Abidi, S. Faizi, L. Avesi, T. Mirza, A.D. Farooq, Opuntia dillenii cladode: Opuntiol and opuntioside attenuated cytokines and eicosanoids mediated inflammation, J. Ethnopharmacol. 182 (2016) 221–234.
[52] L.A. DIELEMAN, M.J.H.J. PALMEN, H. AKOL, E. BLOEMENA, A.S. PEÑA, S.G.M. MEUWISSEN, E.P. VAN REES, Chronic experimental colitis induced by dextran sulphate sodium (DSS) is characterized by Th1 and Th2 cytokines, Clin. Exp. Immunol. 114 (1998) 385–391, http://dx.doi.org/10.1046/j.1365-2249.1998.00728.x.
[53] S.R. Llewellyn, G.J. Britton, E.J. Contijoch, A. Mortha, J.-F. Colombel, A. Grinspan, J.C. Clemente, M. Merad, J.J. Faith, Deciphering the combinatorial influence of diet and the microbiota on experimental colitis, bioRxiv (2017) 117929.
[54] B. Egger, M. Bajaj-Elliott, T.T. MacDonald, R. Inglin, V.E. Eysselein, M.W. Büchler, Characterisation of acute murine dextran sodium sulphate colitis: cytokine profile and dose dependency, Digestion 62 (2000) 240–248.
[55] M. Sánchez-Tapia, M. Aguilar-López, C. Pérez-Cruz, E. Pichardo-Ontiveros, M. Wang, S.M. Donovan, A.R. Tovar, N. Torres, Nopal (Opuntia ficus indica) protects from metabolic endotoxemia by modifying gut microbiota in obese rats fed high fat/sucrose diet, Sci. Rep. 7 (2017).
[56] I. Ammar, M. Ennouri, B. Khemakhem, T. Yangui, H. Attia, Variation in chemical composition and biological activities of two species of Opuntia flowers at four stages of flowering, Ind. Crops Prod. 37 (2012) 34–40.
[57] F.C. Stintzing, R. Carle, Cactus stems (Opuntia spp.): a review on their chemistry, technology, and uses, Mol. Nutr. Food Res. 49 (2005) 175–194.
[58] M.L. Fernandez, E.C.K. Lin, A. Trejo, D.J. McNamara, Prickly pear (Opuntia sp.) pectin reverses low density lipoprotein receptor suppression induced by a hypercholesterolemic diet in guinea pigs, J. Nutr. Springf. THEN BETHESDA-. 122 (1992) 2330.
[59] B. Ruiz-Roso, J.C. Quintela, E. de la Fuente, J. Haya, L. Pérez-Olleros, Insoluble carob fiber rich in polyphenols lowers total and LDL cholesterol in hypercholesterolemic sujects, Plant. Foods Hum. Nutr. 65 (2010) 50–56.
[60] S. Gruendel, B. Otto, A.L. Garcia, K. Wagner, C. Mueller, M.O. Weickert, W. Heldwein, C. Koebnick, Carob pulp preparation rich in insoluble dietary fibre and polyphenols increases plasma glucose and serum insulin responses in combination with a glucose load in humans, Br. J. Nutr. 98 (2007) 101–105.
[61] K.-A. Kim, W. Gu, I.-A. Lee, E.-H. Joh, D.-H. Kim, High fat diet-induced gut microbiota exacerbates inflammation and obesity in mice via the TLR4 signaling pathway, PLoS One 7 (2012) e47713.
[62] T. Vowinkel, T.J. Kalogeris, M. Mori, C.F. Krieglstein, D.N. Granger, Impact of dextran sulfate sodium load on the severity of inflammation in experimental colitis, Dig. Dis. Sci. 49 (2004) 556–564.
[63] L.S. Poritz, K.I. Garver, C. Green, L. Fitzpatrick, F. Ruggiero, W.A. Koltun, Loss of the tight junction protein ZO-1 in dextran sulfate sodium induced colitis, J. Surg. Res. 140 (2007) 12–19.
[64] T. Suzuki, H. Hara, Dietary fat and bile juice, but not obesity, are responsible for the increase in small intestinal permeability induced through the suppression of tight junction protein expression in LETO and OLETF rats, Nutr. Metab. (Lond.). 7 (2010) 19.
[65] Y. Wang, J. Li, L. Tang, Y. Wang, R. Charnigo, W. De Villiers, E. Eckhardt, T-lymphocyte responses to intestinally absorbed antigens can contribute to adipose tissue inflammation and glucose intolerance during high fat feeding, PLoS One 5 (2010) e13951.
[66] S.H. Lee, Intestinal permeability regulation by tight junction: implication on inflammatory bowel diseases, Intest. Res. 13 (2015) 11–18.
[67] F. Obermeier, G. Kojouharoff, W. Hans, J. Schölmerich, V. Gross, W. Falk, Interferon-gamma (IFN-)-and tumour necrosis factor (TNF)-induced nitric oxide as toxic effector molecule in chronic dextran sulphate sodium (DSS)-induced colitis in mice, Clin. Exp. Immunol. 116 (1999) 238–245.
[68] G. Kojouharoff, W. Hans, F. Obermeier, T. Andus, V. Gross, W. Falk, Neutralization of tumour necrosis factor (TNF) but not of IL-1 reduces inflammation in chronic dextran sulphate sodium-induced colitis in mice, Clin. Exp. Immunol. 107 (1997) 353–358.
[69] M.A. McGuckin, R. Eri, L.A. Simms, T.H.J. Florin, G. Radford-Smith, Intestinal barrier dysfunction in inflammatory bowel diseases, Inflamm. Bowel Dis. 15 (2009) 100–113.
[70] A.F. Bento, D.F.P. Leite, R.F. Claudino, D.B. Hara, P.C. Leal, J.B. Calixto, The selective nonpeptide CXCR2 antagonist SB225002 ameliorates acute experimental colitis in mice, J. Leukoc. Biol. 84 (2008) 1213–1221.
[71] M. Antunes-Ricardo, J.A. Gutiérrez-Uribe, F. López-Pacheco, M.M. Alvarez, S.O. Serna-Saldivar, In vivo anti-inflammatory effects of isorhamnetin glycosides isolated from Opuntia ficus-indica (L.) Mill cladodes, Ind. Crops Prod. 76 (2015) 803–808.
[72] M.L. Chen, M.S. Sundrud, Cytokine networks and T-cell subsets in inflammatory bowel diseases, Inflamm. Bowel Dis. 22 (2016) 1157–1167.
[73] J. Stephani, K. Radulovic, J.H. Niess, Gut microbiota, probiotics and inflammatory bowel disease, Arch. Immunol. Ther. Exp. (Warsz.) 59 (2011) 161–177.
[74] P. Alex, N.C. Zachos, T. Nguyen, L. Gonzales, T. Chen, L.S. Conklin, M. Centola, X. Li, Distinct cytokine patterns identified from multiplex profiles of murine DSS and TNBS-induced colitis, Inflamm. Bowel Dis. 15 (2009) 341–352.
[75] C.G. Mayne, C.B. Williams, Induced and natural regulatory T cells in the development of inflammatory bowel disease, Inflamm. Bowel Dis. 19 (2013) 1772.
[76] X. Xu, Y. Wang, Z. Wei, W. Wei, P. Zhao, B. Tong, Y. Xia, Y. Dai, Madecassic acid, the contributor to the anti-colitis effect of madecassoside, enhances the shift of Th17 toward Treg cells via the PPARγ/AMPK/ACC1 pathway, Cell Death Dis. 8 (2017) e2723.
[77] N. Gagliani, S. Huber, Balancing pro-and anti-inflammatory CD4+ T helper cells in the intestine, Autoimmune Dis. Factors, Specif. Cases Autoimmune Dis. Stem Cell Other Ther. InTech, 2012.
[78] A. Boutakiout, D. Elothmani, H. Hanine, M. Mahrouz, D. Le Meurlay, I. Hmid, S. Ennahli, Effects of different harvesting seasons on antioxidant activity and phenolic content of prickly pear cladode juice, J. Saudi Soc. Agric. Sci. (2016), http://dx.doi.org/10.1016/j.jssas.2016.11.005 (in press).
[79] A.K. Pandurangan, N. Mohebali, M.E. Norhaizan, C.Y. Looi, Gallic acid attenuates dextran sulfate sodium-induced experimental colitis in BALB/c mice, Drug. Des. Dev. Ther. 9 (2015) 3923.
[80] T. Guevara-Figueroa, H. Jiménez-Islas, M.L. Reyes-Escogido, A.G. Mortensen, B.B. Laursen, L.-W. Lin, A. De León-Rodríguez, I.S. Fomsgaard, A.P.B. de la Rosa, Proximate composition, phenolic acids, and flavonoids characterization of commercial and wild nopal (Opuntia spp.), J. Food Compos. Anal. 23 (2010) 525–532.
[81] S.J. Pragasam, V. Murunikkara, E.P. Sabina, M. Rasool, Ameliorative effect of p-coumaric acid, a common dietary phenol, on adjuvant-induced arthritis in rats, Rheumatol. Int. 33 (2013) 325–334.
[82] C. Luceri, F. Guglielmi, M. Lodovici, L. Giannini, L. Messerini, P. Dolara, Plant phenolic 4-coumaric acid protects against intestinal inflammation in rats, Scand. J. Gastroenterol. 39 (2004) 1128–1133.
[83] A.C. Luchini, P. Rodrigues-Orsi, S.H. Cestari, L.N. Seito, A. Witaicenis, C.H. Pellizzon, L.C. Di, Stasi, Intestinal anti-inflammatory activity of coumarin and 4-hydroxycoumarin in the trinitrobenzenesulphonic acid model of rat colitis, Biol. Pharm. Bull. 31 (2008) 1343–1350.
[84] H. Zatorski, M. Sałaga, M. Zielińska, A. Piechota-Polańczyk, K. Owczarek, R. Kordek, U. Lewandowska, C. Chen, J. Fichna, Experimental colitis in mice is attenuated by topical administration of chlorogenic acid, Naunyn. Schmiedebergs. Arch. Pharmacol. 388 (2015) 643–651.
[85] H. Xu, G.T. Barnes, Q. Yang, G. Tan, D. Yang, C.J. Chou, J. Sole, A. Nichols, J.S. Ross, L.A. Tartaglia, Chronic inflammation in fat plays a crucial role in the development of obesity-related insulin resistance, J. Clin. Invest. 112 (2003) 1821–1830.
[86] A. Schäffler, J. Schölmerich, Innate immunity and adipose tissue biology, Trends Immunol. 31 (2010) 228–235.
[87] S. Nishimura, I. Manabe, M. Nagasaki, K. Eto, H. Yamashita, M. Ohsugi, M. Otsu, K. Hara, K. Ueki, S. Sugiura, CD8+ effector T cells contribute to macrophage recruitment and adipose tissue inflammation in obesity, Nat. Med. 15 (2009) 914–920.
[88] H. Wu, X. Dai Perrard, Q. Wang, J.L. Perrard, V.R. Polsani, P.H. Jones, C.W. Smith, C.M. Ballantyne, CD11c expression in adipose tissue and blood and its role in diet-induced obesity, Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol. 30 (2010) 186–192.
[89] A. Overman, A. Bumrungpert, A. Kennedy, K. Martinez, C.C. Chuang, T. West, B. Dawson, W. Jia, M. McIntosh, Polyphenol-rich grape powder extract (GPE) attenuates inflammation in human macrophages and in human adipocytes exposed to macrophage-conditioned media, Int. J. Obes. 34 (2010) 800–808.
[90] Y. Li, L. Zuo, W. Zhu, J. Gong, W. Zhang, Z. Guo, L. Gu, N. Li, J. Li, Telmisartan attenuates the inflamed mesenteric adipose tissue in spontaneous colitis by mechanisms involving regulation of neurotensin/microRNA-155 pathway, Biochem. Pharmacol. 93 (2015) 461–469.
[91] D.R. Cottam, S.G. Mattar, E. Barinas-Mitchell, G. Eid, L. Kuller, D.E. Kelley, P.R. Schauer, The chronic inflammatory hypothesis for the morbidity associated with morbid obesity: implications and effects of weight loss, Obes. Surg. 14 (2004) 589–600.
[92] Q. Hu, J. Ren, G. Li, X. Wu, J. Li, The impact of obesity on the clinical course of inflammatory bowel disease: a meta-analysis, Med. Sci. Monit. Int. Med. J. Exp. Clin. Res. 23 (2017) 2599.
[93] L. Lenoir, A. Rossary, J. Joubert-Zakeyh, J. Vergnaud-Gauduchon, M.-C. Farges, D. Fraisse, O. Texier, J.-L. Lamaison, M.-P. Vasson, C. Felgines, Lemon verbena infusion consumption attenuates oxidative stress in dextran sulfate sodium-induced colitis in the rat, Dig. Dis. Sci. 56 (2011) 3534–3545.

الملخص

ان هذه الدراسة التي قمنا بها و المتمثلة في عملية استخلاص البوليفينول لأوراق شجرة الخروب و نبتة cladode تهدف الى معرفة مدى تأثير هذا المستخلص البوليفينولي على الالتهاب المرتبط بالسمنة و التهاب القولون « la colite ulcéreuse » والناجم عن ديكستران كبريتات الصوديوم (DSS) في الفئران « SWISS ».حيث كشفت الدراسات المخبرية « *in-vitro* »*, أن المستخلصات المائية من أوراق* الخروب و نبتة cladode, لها خصائص مضادة للالتهاب حيث تتميز بتثبيط انتاج IL-6, TNF-α و انتاج أكسيد النتريك (NO) في الخلايا RAW 264,7 المحفزة Lipopolysaccharides (LPS) و تثبيط نقل نواة NF-kβ. بالنسبة للتحقيقات التي خضعت على الجسم الحي « *in-vivo* »,تعرضت ذكور الفئران SWISS لنظام غذائي شاهد (ND) أو نظام غذائي غني بالدهون (HFD). في الأسبوع الرابع بعد بدئ التجربة, لم تتحصل الفئران أو تحصلت على1% من المستخلص المائي من ورق الخروب أو من نبتة cladode لمدة 6 أسابيع, و في أواخر 7 أيام تعرضوا لشرب 2% من DSS محللة في الماء. بعد التضحية بالفئران, تم تحديد مستوى من السيتوكين المؤدي الى الالتهاب في البلازما و ARNm المعبرة عن هذه السيتوكينات في مختلف الأعضاء. أوضحت النتائج أن مستخلص أوراق الخروب و نبتة cladode , قللت من شدة الالتهاب المرتبطة بالسمنة و الناجمة من النظام الغذائي HFD, و التهاب الحاد للقلون الناجم عن DSS, و الذي يعبر عن انخفاض السيبوكين المؤدي للالتهاب مثل (TNF-α, IL-6, IL-1β) في الأنسجة الذهنية و الطحال. إضافة لذلك, تم تخفيض مستوى البلازمي من TNF-α, IL-6 حيث تم الاستجابة لهذا العلاج, أما الأمعاء بفضل المستخلص بقيت عازلة و لم تصبح نافذة وذلك عن طريق استعادة بروتينات التقاطعات الضيقة (ZO-1, occludines) و التوازن المناعي. و بالتالي فان أوراق الخروب و نبتة cladode لها أثر مضاد للالتهاب, يمكن أن يعود للبوليفينول و الذي يخفف من شدة الالتهاب.

الكلمات الرئيسية : المستخلص المائي, أوراق الخروب, نبتة cladode, التهاب القولون DSS, السمنة HFD, الالتهاب, فئران SWISS

Résumé

Dans la présente étude, nous avons étudié les effets des infusions de feuilles de caroube et de cladodes (OFI- cladode) qui sont riches en en polyphénols sur l'inflammation associée à l'obésité et la colite ulcéreuse induite par le dextran de sulfate de sodium (DSS) chez les souris SWISS.

Les résultats obtenus in vitro ont révélés que les extraits aqueux de feuilles de caroube et de OFI-cladode présentaient des propriétés anti-inflammatoires marquées par l'inhibition de la production d'IL-6, de TNF-a et d'oxyde nitrique (NO) dans les macrophages de souris (cellules RAW 264.7) stimulées par le lipopolysaccharide (LPS). Cet effet antiinflammatoire résulterait de l'inhibition de la translocation nucléaire du facteur de transcription NF-κß. Les investigations, in vivo, ont été menées chez des souris mâles SWISS qui ont été soumises à un régime contrôles (ND) ou à un régime riche en graisses (HFD). A la 4ème semaine après le début de l'étude, les animaux ont reçus ou non 1% d'infusion de feuilles de caroube ou d'OFI-cladode pendant 6 semaines et ont été soumis à une administration de DSS à 2% dans l'eau du robinet au cours des 7 derniers jours. Après sacrifice, les cytokines pro-inflammatoires dans le plasma et l'expression de leur ARNm dans différents organes ont été quantifiés. Nous avons démontré que les infusions de feuille de caroube et de OFI-cladode réduisaient la sévérité de l'inflammation associée à l'obésité induite par HFD (High Fat Diet) et à la colite aiguë induite par le DSS illustré par une diminution de l'expression des cytokines pro-inflammatoires (comme TNF-α, IL1-β et IL-6) dans le plasma, le tissu adipeux et la rate. Aussi, les infusions des feuilles de caroube et d'OFI-cladode ont rétabli la perméabilité intestinale par la restauration des protéines de jonctions serrées (Zo1, occludines) et ont normalisé la réponse et la répartition des lymphocytes T (Th1/Th2/Treg/Th17) intestinaux Ainsi, l'effet anti-inflammatoire des feuilles de caroube et des cladodes OFI pourrait être attribué à leurs teneurs en polyphénols qui pourraient atténuer la gravité de l'inflammation associée à l'obésité et à la colite.

Mots-clés: Extrait aqueux ; Feuilles de caroube ; Colite DSS ; L'obésité HFD ; Inflammation ;
OFI-Cladodes ; Souris SWISS.

Abstract

In the present study, we have investigated the effects of polyphenol-rich infusions from carob leaves and OFI-cladodes on inflammation associated with obesity and dextran sulfate sodium (DSS)-induced ulcerative colitis in Swiss mice. In vitro studiesrevealed that aqueous extracts of carob leaves and OFI-cladodes exhibited anti-inflammatory properties marked by the inhibition of , TNF-α and nitric oxide (NO) production in lipopolysaccharide (LPS)-stimulated RAW 264.7 cells concomitant with NF-κβ nucleus translocation inhibition. For in vivo investigations, Swiss male mice were subjected to control or high fat diet (HFD). At the 4th week after the start of study, animals received or not 1% infusion of either carob leaves or OFI-cladode for 6 weeks and were subjected to 2% DSS administration in drinking water over last 7 days. After sacrifice, pro-inflammatory cytokines levels in plasma and their mRNA expression in different organs were determined. Results showed that carob leaf and OFI-cladode infusions reduced inflammation severity associated with HFD-induced obesity and DSS-induced acute colitis indicated by decrease in pro-inflammatory cytokines expression (as such TNF-α, IL1b and IL-6) in colon, adipose tissue and spleen. In addition, plasma levels of IL-6 and TNF-α were also curtailed in response to infusions treatment. Thus, carob leaf and OFI-cladode infusions prevented intestinal permeability through the restoration of tight junction proteins (Zo1, occludins) and immune homeostasis. Hence, the anti-inflammatory effect of carob leaves and OFI-cladodes could be attributed to their polyphenols which might alleviate inflammation severity associated with obesity and colitis.

Keywords: Aqueous extract; Carob leaves; DSS colitis; HFD obesity; Inflammation; OFI-Cladodes; Swiss mice