



Disponible en ligne

<https://ajhs.atrss.dz>


Article de Synthèse

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin : quelle place pour la phyto-aromathérapie ?

Chronic inflammatory bowel diseases: is there a room for phytomedicine and aromatherapy ?

Boukhatem Mohamed Nadjib^{1,2*}, Belkadi Asma³

¹ Département de Biologie et Physiologie Cellulaire, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université Blida 1, BP 270, Blida 09000, Algérie

² Laboratoire Ethnobotanique et Substances Naturelles, Ecole Normale Supérieure de Kouba, Alger, Algérie

³ Laboratoire Pharmaco-Toxicologie, Centre de Recherche et Développement (CRD) SAIDAL, Gué de Constantine, Alger, Algérie

RESUME

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) regroupent la rectocolite hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn qui sont considérées comme des pathologies multifactorielles, résultant de l'inflammation chronique le long de la muqueuse digestive ou sur des zones précises. Ces maladies s'imposent aujourd'hui comme un véritable problème de santé publique. Les symptômes digestifs de la RCH sont principalement constitués d'une diarrhée sanglante, douloureuse et fréquemment accompagnée de glaires mélangées ou non aux selles. Et si de nombreuses recherches scientifiques s'intéressent à ces maladies, aucune thérapeutique n'offre, actuellement, des possibilités de guérison aux patients. Pourtant, de nombreuses pistes naturelles se dessinent pour apporter des réponses en complément ou en lieu et place des traitements pharmacologiques. Les patients atteints de MICI sont classés parmi les plus grands consommateurs de thérapies complémentaires et alternatives. Ces dernières deviennent actuellement très populaires y compris dans les pays développés. C'est pourquoi, afin d'améliorer la qualité de vie, patients et médecins sont de plus en plus nombreux à se pencher sur des approches complémentaires aux traitements classiques. De nombreuses études ont montré, sur des modèles animaux d'inflammation intestinale, les effets protecteurs des fines herbes et certaines plantes aromatiques et médicinales. Notre travail se veut une revue de synthèse avec comme objectif de faire le point sur les données de la littérature concernant l'apport préventif de la phyto-aromathérapie sur terrain des MICI, et de les discuter par rapport aux tests *in vivo* et aux études cliniques réalisées, et ce pour leur éventuelle intégration dans l'arsenal préventif-thérapeutique des pathologies inflammatoires digestives.

MOTS CLES : Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin, Maladie de Crohn, Rectocolite hémorragique, Phyto-aromathérapie, Propriétés anti-inflammatoires, Molécules terpéniques.

ABSTRACT

Chronic inflammatory bowel disease (IBD) includes ulcerative colitis (UC) and Crohn's disease which are considered to be multifactorial pathologies, resulting from chronic inflammation along the digestive mucosa or in specific areas. These diseases are emerging as a real public health problem. The digestive symptoms of UC are mainly bloody, painful diarrhea that is frequently accompanied by mucus. While several studies are interested in these diseases, no potent therapy



currently offers a cure for patients. However, many natural products are emerging to provide answers instead of pharmacological drugs. Patients with IBD are classified among the highest consumers of complementary and alternative medicines. These are currently becoming very popular, including in Western countries. In order to improve the quality of life, patients and doctors are trying to test complementary and alternative medicines. Different reports and investigations have shown the protective effects of aromatic herbs and medicinal plants, *in vivo*, using animal models of intestinal inflammation. Our article is intended to be a comprehensive review with the objective of taking stock of the data in the literature concerning the preventive-therapeutic effects of phytomedicine and aromatherapy against IBD, and to discuss them in relation to *in vivo* assays and clinical studies.

Keywords: Chronic inflammatory bowel disease, Crohn's disease, Ulcerative colitis, Phytomedicine and Aromatherapy, Anti-inflammatory properties, Terpenes.

* Auteur correspondant. Tel.: +213.664983174.
Adresse E-mail: mn.boukhatem@yahoo.fr

Date de soumission : 17-11-2020
Date de révision : 01-01-2021
Date d'acceptation : 17-03-2021

DOI : 10.5281/zenodo.4781237

Introduction

Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin (MICI) regroupent la rectocolite hémorragique (RCH) et la maladie de Crohn, résultant de l'inflammation chronique le long de la muqueuse digestive ou sur des zones précises, avec des risques de complications plus ou moins graves. Ni rares, ni orphelines, mais néanmoins répandues, les MICI laissent la médecine conventionnelle, et surtout les patients désemparés. Diarrhées, sang dans les selles, perte de poids et un déclenchement le plus souvent entre 15 et 35 ans, la symptomatologie de la RCH ressemblent beaucoup à celle de la maladie de Crohn. Cependant, l'inflammation à l'origine de la RCH ne s'attaque qu'aux muqueuses du rectum et au côlon. La maladie de Crohn ou la RCH sont autant de maladies à la symptomatologie et au diagnostic complexes [1,2].

La RCH est caractérisée par une hyperactivité du système immunitaire de l'appareil digestif. Au cours de la RCH, l'atteinte du rectum est pratiquement constante et les lésions remontent par contiguïté le long du côlon jusqu'au cæcum. Ce qui est important, c'est que dans les segments touchés, l'atteinte est uniforme, continue, sans intervalle de muqueuses saines contrairement aux lésions de la maladie de Crohn. Il existe une réaction inflammatoire et oedématisée de la muqueuse colique. La paroi est congestionnée, rouge, très fragile, saignant facilement. Des fissures et des ulcérations sont le plus souvent fréquentes mais moins profondes que dans la maladie de Crohn, et il n'y a pas autant de tendance à la fistulisation. L'incidence familiale est élevée (5-20%) [3,4,7,1].

S'il existe des thérapeutiques pour soulager les MICI ou encore des traitements permettant de diminuer l'intensité et la durée des poussées et de prévenir les

récidives, ils ne suffisent pas à traiter ou soulager tous les malades [5,6]. Et lorsqu'il n'y a plus d'autres options pour une prise en charge, c'est l'ablation pure et simple du côlon qui est envisagée pour la RCH. Mais cette opération chirurgicale, qui n'est pas sans conséquences sur la qualité de vie du patient, ne résout le problème que dans la certains cas. Pour les autres, le processus inflammatoire se répand à nouveau depuis le rectum vers le petit intestin qui lui a été directement attaché. En conséquence, médecins comme patients espèrent l'arrivée de nouvelles molécules thérapeutiques efficaces [7, 8].

Pourtant, de nombreuses pistes et options naturelles se dessinent pour apporter des réponses immédiates en complément ou en lieu et place des traitements pharmacologiques conventionnels. Les patients atteints de MICI sont classés parmi les plus grands consommateurs de thérapies complémentaires et alternatives comme en témoignent de nombreuses études [9,10,13]. Les MICI impactent fortement la qualité de vie des malades du fait de leur caractère chronique et de la limite des traitements, ou encore de la réticence des patients pour les médicaments actuellement disponibles. Actuellement, les thérapies alternatives et complémentaires, à l'instar de la phyto-aromathérapie, deviennent très populaires y compris dans les pays développés [10,11].

C'est pourquoi, afin d'améliorer la qualité de vie, médecins et patients sont de plus en plus nombreux à se pencher sur des approches complémentaires et alternatives aux thérapies classiques. Parmi ces approches, la prise de mixtures et d'extraits des herbes aromatiques et médicinales semble être une stratégie prometteuse [12,13]. De nombreuses études ont montré, *in vivo* sur des modèles animaux d'inflammation intestinale, les effets protecteurs et bénéfiques de certaines fines herbes et plantes

aromatiques et médicinales. En effet, ces plantes à parfum permettraient de pallier aux fonctions que le microbiote intestinal n'exerce plus correctement et d'agir sur trois points importants : la réduction de l'inflammation, la diminution de la sensibilité à la douleur et celle de la perméabilité intestinale [14,15].

Notre travail se veut une revue de synthèse avec comme objectif de faire le point sur les données de la littérature concernant l'apport préventif de la phyto-aromathérapie sur un terrain de MICI, ainsi que l'Evidence-Based-Medicine disponibles pour différentes molécules naturelles d'origine végétale. A cet effet, nous avons utilisé différents moteurs de recherche et bases de données (généralistes ou spécialisés) ainsi que d'autres outils de recherches scientifiques, à l'instar de Google Scholar, PubMed Central, Directory of Open Access Journals (DOAJ), Google Patents, Semantic scholar et TEL (Thèses en Ligne).

Les mots de recherche utilisés sont : « Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin et phytothérapie », « Rectocolite hémorragique et phytothérapie », « Chronic inflammatory bowel diseases and medicinal plants », « Herbal treatment and clinical studies chronic inflammatory bowel diseases ». Les articles ont été sélectionnés selon différents critères : études *in vitro*, *in vivo* ou essais cliniques.

Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin

La maladie de Crohn et la RCH : Elles ont en commun une inflammation de la paroi d'une partie du système digestif avec des risques de complications plus ou moins graves. Elles évoluent par poussées d'intensité variable entrecoupées de périodes de rémission. Dans les deux cas, les symptômes digestifs sont au premier plan, représentés par des diarrhées et des douleurs abdominales, parfois accompagnées de glaires et de sang, associées à une fatigue avec perte de poids menant vers une altération de l'état général [16,17]. Les études d'intervention impliquant des animaux ou des êtres humains, et d'autres études nécessitant une approbation éthique, doivent répertorier l'autorité qui a fourni l'approbation et le code d'approbation éthique correspondant.

Apport des thérapies complémentaires : la phyto-aromathérapie

Dans un contexte où la médecine conventionnelle dite allopathique, à la base du système sanitaire, n'a pas encore toutes les réponses et où les patients atteints de MICI sont en souffrance, la phyto-aromathérapie peut être un soutien solide dans le vécu de la maladie. Bien

que ces pathologies chroniques digestives semblent encore incurables aujourd'hui, les patients qui en souffrent peuvent se tourner vers la phyto-aromathérapie pour y puiser un soulagement efficace et durable des symptômes. De nombreuses études scientifiques (Tableau 1) cliniques ou encore sur des modèles animaux d'inflammation intestinale, ont montré les effets protecteurs et bénéfiques d'une consommation régulière de certaines fines herbes et plantes aromatiques et médicinales [23-25].

Les origines des MICI demeurent, à l'heure actuelle, incompréhensibles et sont sans doute un subtil complexe de facteurs environnementaux et émotionnels. En revanche, il a été bien établi que l'inflammation est au cœur des MICI, ce qui permet de penser que des huiles essentielles (HE) aux propriétés immuno-modulantes pourront soulager les symptômes de Crohn et de la RCH. Une revue de synthèse publiée en août 2015 dans la revue « Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine » a révélé que les essences végétales distillées des herbes aromatiques peuvent réduire efficacement l'inflammation, soulager les symptômes d'indigestion et traiter les infections cutanées, entre autres avantages [38].

Tableau 1. Nombre des études cliniques réalisées avec nombre des patients inclus [73].

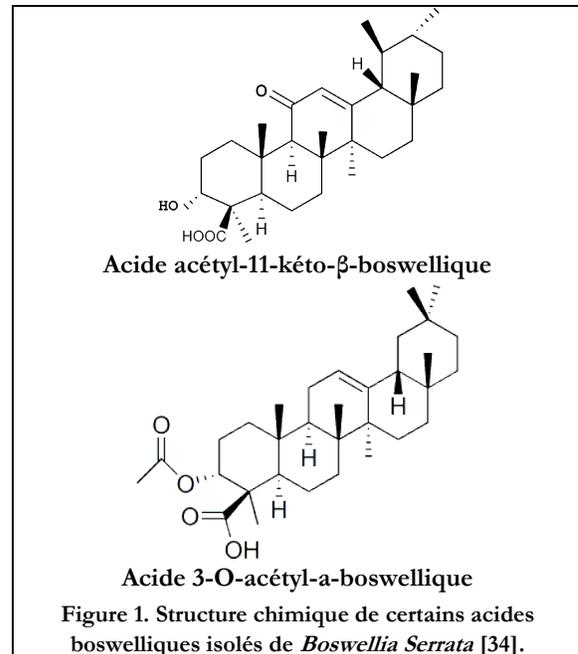
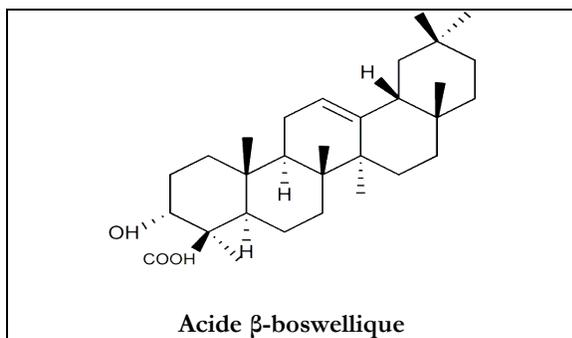
Pathologies	Nombre des études	Nombre des patients
RCH (maladie active)	11	1008
RCH (traitement d'entretien)	6	413
Maladie de Crohn (maladie active)	6	222
Maladie de Crohn (traitement d'entretien post-opératoire)	4	231
Total	27	1874

Pour lutter contre et rééquilibrer le terrain, les chercheurs et scientifiques se sont tournés vers un des secrets de la médecine traditionnelle, *Boswellia serrata*, plus connue sous le nom d'encens (résine obtenue par incision du tronc d'arbres d'espèces de *Boswellia*). Originaire des régions montagneuses d'Inde, la résine de cet arbre est utilisée depuis des millénaires, en Afrique et au Moyen-Orient, lors de cérémonies religieuses, mais aussi en médecine traditionnelle contre les inflammations des systèmes digestif, articulaire et respiratoire. Ses principaux atouts reposent sur ses propriétés anti-inflammatoires au niveau de la sphère intestinale, sans les effets secondaires fréquents des

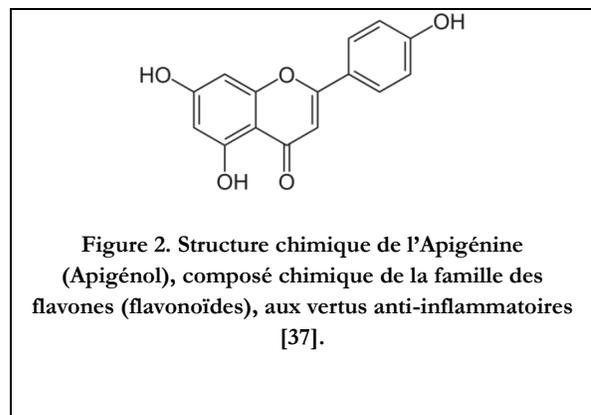
médicaments tels que les dérivés aminosalicylés (Mésalazine) [26,27].

Une préparation traditionnelle à base d'extrait d'encens aurait donné des résultats similaires à ceux de la mésalazine (acide 5-aminosalicylique) [28] dans le cas de la RCH. Les symptômes caractéristiques, tels que les diarrhées et les douleurs articulaires ainsi que les crampes abdominales, ont pu être améliorés chez 2/3 des patients. Des essais cliniques comparables ont été aussi réalisés dans le cas de la RCH (Tableau 3 et 4). L'encens, tout comme la myrrhe, contient des acides triterpéniques doués de propriétés anti-inflammatoires avérées.

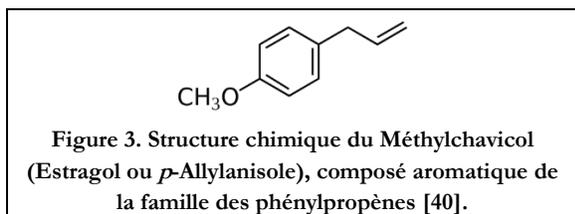
Par ailleurs, la myrrhe, une gomme-résine aromatique produite par l'arbre à myrrhe (*Commiphora myrrha* ou *Commiphora molmol*), a aussi une action antispasmodique, puisqu'elle réduit l'intensité des spasmes abdominaux et détend les muscles de l'intestin. Plus que tout, il a été rapporté qu'une préparation associant la myrrhe, l'encens, et du charbon de café a de réelles vertus anti-inflammatoires. Une étude scientifique a montré que cette préparation a donné lieu à une période de rémission sans symptôme. Ceci confère à l'encens une balance bénéfice-risque favorable, démontrée par une étude allemande publiée en 2001 sur des patients souffrant d'une maladie de Crohn ou de RCH [29] (Tableau 5). Son pouvoir anti-inflammatoire repose sur la présence de certains métabolites secondaires (terpénoïdes) dont les acides boswelliques [30], qui agissent sur la 5-lipoxygénase (5-LOX) et inhibent la formation de leucotriènes inflammatoires. Les acides boswelliques (Figure 1) inhibent l'activation du NF- κ B (Nuclear Factor-kappa B) et la production de médiateurs de l'inflammation avec diminution des interleukines et de l'IFN γ (interféron-gamma) [31]. A titre d'exemple, l'acide acétyl-11-kéto- β boswellique inhibe la 5-LOX impliquée dans la biosynthèse des leucotriènes en agissant directement sur un site enzymatique par l'intermédiaire de la structure triterpène pentacyclique [32,33].



La camomille allemande (*Matricaria recutita*) est une autre plante aromatique intéressante douée de propriétés anti-inflammatoires et pouvant intégrer l'arsenal thérapeutique des MICI. L'ESCOP (European Scientific Cooperative On Phytotherapy) reconnaît l'usage des extraits de cette plante à parfum dans les pathologies inflammatoires digestives. Elle contient plusieurs molécules de la famille des terpénoïdes et des flavonoïdes, dont l'apigénine (Figure 2) aux vertus analgésiques, anti-inflammatoires et sédatives. La partie florale de la camomille allemande contient aussi des mucilages, principalement des polysaccharides aux vertus émoullientes qui soulagent et apaisent les muqueuses intestinales irritées [35]. Elle peut également être administrée sous une forme galénique de gélules (extraits secs) [36].



En outre, l'HE de la camomille allemande est douée d'intéressantes propriétés anti-inflammatoires et analgésiques ; elle soulage efficacement les douleurs et les spasmes abdominaux en application locale (5 % dans une huile végétale) [39]. Certaines études recommandent de la mélanger avec d'autres HE anti-inflammatoires, antalgiques et antispasmodiques, pour renforcer son action mécanique, comme l'eucalyptus citronné (*Eucalyptus citriodora*) qui participe à moduler la réponse immunitaire face à l'inflammation digestive, ou encore l'HE de basilic (*Ocimum basilicum*) reconnue pour son efficacité dans la réduction des spasmes intestinaux. Le méthylchavicol (Figure 3), composé organique aromatique, contenu dans l'HE de basilic à une action directe sur les muscles entourant l'intestin à travers l'inhibition de la transmission nociceptive. Les spasmes douloureux sont ainsi réduits. En outre, cette fine herbe facilite également le transit intestinal, très pratique dans le cas des pathologies inflammatoires digestives [44,72].

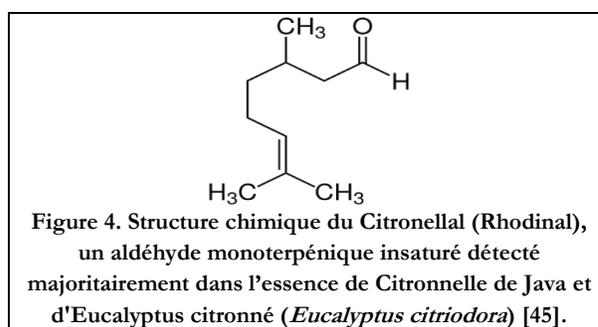


Certains travaux scientifiques ont mis en exergue les propriétés thérapeutiques des essences végétales de verveine odorante citronnée (*Aloysia triphylla*), de menthe poivrée (*Mentha piperita*) ou encore de nigelle (*Nigella sativa*), principalement leurs vertus antispasmodiques, anti-inflammatoires et apaisantes, capables de favoriser une bonne flore intestinale [41,42]. Elles contribuent à apaiser les douleurs abdominales, lutter contre le stress et réguler le transit intestinal. Généralement, ces plantes sont utilisées en solution buvable, parfois en application locale pour un effet immédiat.

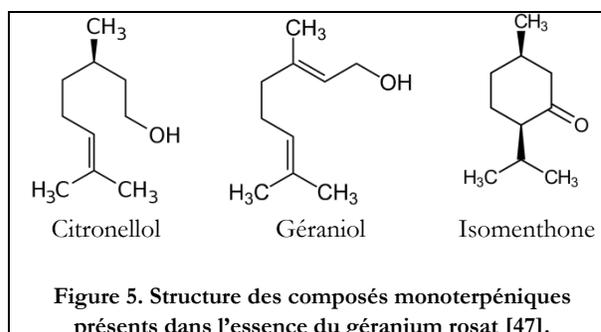
L'huile de patchouli (*Pogostemon cablin*), une plante médicinale utilisée dans les cultures orientales depuis des siècles, peut être utile pour les patients souffrant de RCH. Une étude récente, publiée en juillet 2017 dans la revue « Pharmacological Research », a révélé que les souris atteintes de colite induite et ayant reçu l'extrait alcoolique du patchouli avaient une meilleure réparation de leurs intestins, en comparaison avec celles traitées par un médicament anti-inflammatoire [43]. En résumé, l'étude a démontré avec succès que le patchouli a amélioré la colite aiguë des souris induite par le sulfate de dextrane sodique (DSS) en diminuant l'inflammation, en préservant l'intégrité de la barrière épithéliale intestinale, et en inhibant la signalisation de

la mort cellulaire. Les résultats ont fourni des informations et des conseils précieux pour l'utilisation des extraits du patchouli dans le traitement de la RCH.

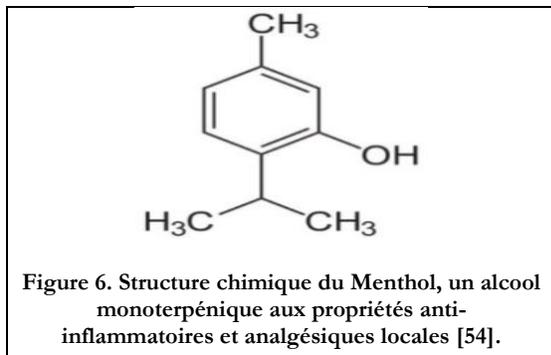
L'HE d'Eucalyptus citronné (*Eucalyptus citriodora*) est douée de propriétés anti-inflammatoires. En effet, c'est le Citronellal (Figure 4), un aldéhyde monoterpénique oxygéné majoritaire détecté dans cette essence, qui intervient en modulant la réponse immunitaire de l'organisme face à l'inflammation intestinale [44]. Également calmant et sédatif, le Citronellal viendra renforcer les propriétés apaisantes du système nerveux procurées, entre autres, par l'HE de Lavandin super (*Lavandula hybrida*), résultant du croisement entre *Lavandula angustifolia* et *Lavandula latifolia*, autrement dit entre une lavande vraie et une lavande aspic.



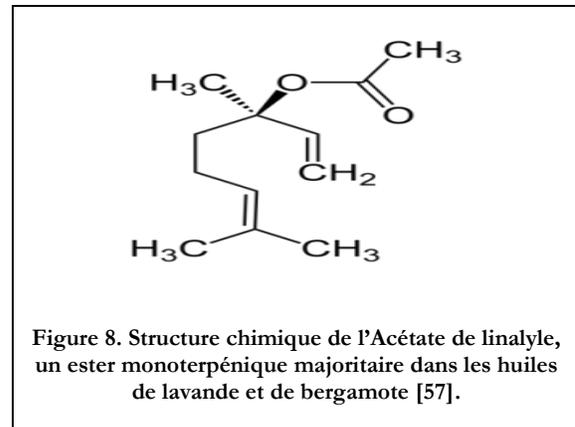
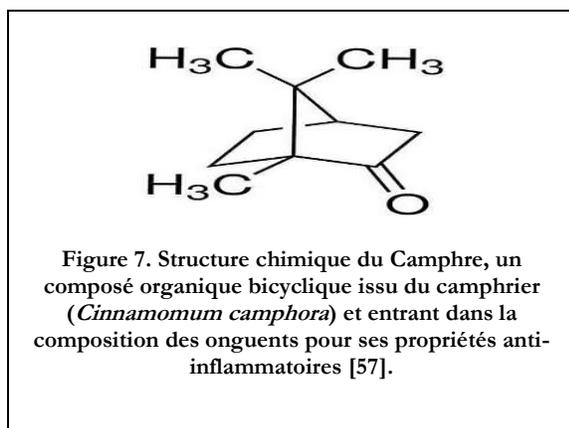
L'essence aromatique du géranium rosat (*Pelargonium graveolens*) est majoritairement composée d'alcools monoterpéniques, à l'instar du Citronellol et du Géraniol (Figure 5), ayant une forte activité antimicrobienne. En effet, le géranol exerce une action inhibitrice des échanges d'électrons au niveau des membranes cellulaires bactériennes, ce qui diminue l'activité énergétique de ces organismes, et, par conséquent, un effet bactéricide. L'HE du géranium odorant sera donc efficace pour éliminer les germes pouvant être responsables de l'inflammation digestive qui peut laisser apparaître des saignements extériorisés par l'anus. Un autre composé cétonique, l'Isomenthone, présent aussi dans l'huile de géranium, exerce une remarquable activité hémostatique et évitera donc ces saignements digestifs [46].



Parmi ses nombreuses indications en aromathérapie, l'HE distillée de la menthe poivrée (*Mentha piperita*) est très recommandée pour lutter contre les problèmes de l'appareil digestif [48-51]. Tonique du système digestif, elle favorise la sécrétion de bile par le foie puis facilite son évacuation vers l'intestin. Elle permet ainsi une meilleure digestion des lipides et neutralisation des toxines ce qui limite l'obstruction du tube digestif. Cet effet positif sur la digestion diminue les cas de diarrhées et aide à remettre en ordre l'appareil digestif "endommagé" [52]. L'activité anti-inflammatoire de cette HE provient du Menthol (alcool monoterpénique) (Figure 6) qui agit par suppression des médiateurs de l'inflammation. Cette action anti-inflammatoire est principalement mise à profit dans les processus inflammations chroniques du colon [53].



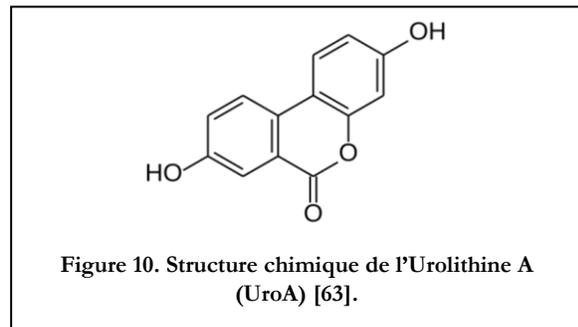
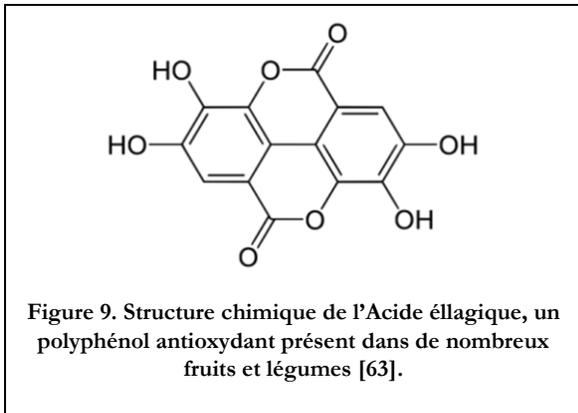
Certaines études ont révélé que les douleurs abdominales créées par ces troubles digestifs pourront être calmées par l'HE de lavande [55] qui contient du Camphre (Figure 7) aux propriétés spasmolytiques. Antalgique et anesthésiante locale, cette huile est efficace dans l'inhibition nociceptive. D'autre part, l'acétate de linalyle (Figure 8) ainsi que les alcools monoterpéniques de cette essence sont doués de propriétés apaisantes et sédatives. Ils aident à la gestion du stress et de l'anxiété qui sont sources de problèmes intestinaux [56].



La poudre d'absinthe (*Artemisia absinthium*) est également un traitement très prometteur contre les MICI. Un essai clinique en double-aveugle contre placebo, réalisé en 2007, a montré une très nette amélioration des patients traités, en complément des traitements médicaux conventionnels [58]. Un total de 40 patients atteints de la maladie de Crohn a participé à cette essai contrôlé avec un placebo. Deux groupes de 20 personnes ont pris, durant une période de 10 semaines, soit la préparation brevetée à base d'absinthe (SedaCrohn®), soit un placebo, à raison de 3 capsules 2 fois/jour. Ces traitements étaient pris en association avec un anti-inflammatoire stéroïdien (cortisone) et d'autres traitements usuels. Après 8 semaines de traitement au SedaCrohn®, 65% des patients ont rapporté une rémission quasi-totale de leurs symptômes, et aucune dans le groupe placebo. En outre, dans le groupe placebo, 80% des personnes ont vu leurs symptômes s'exacerber lorsque leur dose de cortisone a été réduite, contre seulement 10% dans le groupe SedaCrohn®. Bien qu'il s'agisse d'un nombre limité de patients et que ces données doivent être confirmées par d'autres essais sur un large échantillonnage, cela suggère que l'extrait d'absinthe améliorerait l'efficacité de la cortisone dans la prise en charge de la maladie de Crohn. Toujours dans le même contexte et selon les résultats d'une autre étude réalisée en 2010 par la même équipe, cette efficacité tient au fait que la poudre d'absinthe diminue les facteurs d'inflammation TNF- α (Tumor Necrosis Factor-alpha) [59].

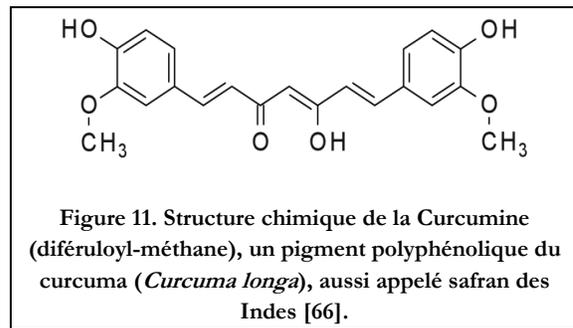
L'essence de ciste ladanifère (*Cistus ladanifer*), chémotype pinène, pourra faire partie intégrante dans l'arsenal thérapeutique des MICI du fait de son fort pouvoir hémostatique d'une part, mais aussi pour son action modulante sur le système immunitaire et ses propriétés antibactériennes à large spectre [60,61]. Un nouvel espoir pour les patients atteints de MICI a été mis en lumière récemment dans une étude américaine publiée en 2019 dans la prestigieuse revue « Nature

Communications ». Des scientifiques de l'université de Louisville (Etats-Unis) ont démontré tous les bienfaits de la grenade, un fruit aux multiples vertus, sur le système digestif, en particulier dans un terrain de MICI [62]. Les baies de ce fruit contiendraient un métabolite secondaire ayant la capacité de diminuer le risque de MICI chez les sujets sains et de limiter la symptomatologie chez les personnes souffrant déjà de ces pathologies inflammatoires digestives. La consommation du fruit du grenadier permettrait à l'acide éllagique (polyphénol) (Figure 9) présent d'interagir avec la flore du microbiote intestinal, ce qui va induire la synthèse d'Urolithine A (UroA) (Figure 10), une molécule connue pour ses vertus antioxydantes et anti-inflammatoires. Elle permet aussi de réguler certaines protéines de la muqueuse digestive.



Dans le même sillage, des scientifiques américains ont exploré le pouvoir anti-inflammatoire du safran des Indes ou curcuma (*Curcuma longa*). Lors de cette étude, des capsules contenant de l'extrait de curcuma ont été administrées à des enfants souffrant de MICI (RCH ou maladie de Crohn) [64]. La consommation de cet extrait (dose de 4 g) a permis d'améliorer les symptômes des MICI. L'ingrédient actif de cette épice alimentaire est la curcumine (Figure 11), dont il a été démontré qu'elle réduit significativement l'inflammation, un facteur clé dans la genèse des RCH. Un article de recherche, publié en septembre 2011 dans la revue « Indian Journal of Pharmacology », a révélé

que l'HE de curcuma offre des propriétés anti-inflammatoires importantes [65].



Les aminosalicylés (5-ASA), administrés par voie orale ou locale, constituent le traitement de première intention pour l'induction et le maintien de la rémission chez les patients atteints de MICI [67]. Cette classe de médicament est efficace chez la moitié des individus atteints, et présente l'avantage d'être très bien tolérée. Néanmoins, chez les patients non-répondeurs, le recours à des drogues immuno-suppressives plus puissantes mais comportant des effets indésirables plus prononcés, voire dangereux, est alors inévitable [5,16].

Actuellement, il existe donc un manque manifeste d'alternative thérapeutique lors de l'échec des traitements conventionnels (anti-inflammatoires, immunosuppresseurs et biothérapies) et la découverte de nouvelles molécules naturelles et moins agressives, n'inhibant pas complètement le système immunitaire, constitue donc une priorité pour l'industrie pharmaceutique. C'est dans la pharmacopée traditionnelle que réside peut-être une solution à cette problématique. C'est en tout cas ce que tend à prouver un essai clinique mené en double aveugle contre placebo qui a comparé, chez des patients atteints de RCH, l'efficacité thérapeutique du 5-ASA à celle obtenue avec un extrait de plante de la famille des acanthacées, *Andrographis paniculata*. Cette espèce botanique n'est pas totalement délaissée car elle est habituellement utilisée comme remède contre les syndromes grippaux en Scandinavie. Elle appartient également à la médecine traditionnelle Asiatique pour le traitement de la fièvre et de certaines infections. Ses propriétés antipyrétiques et anti-inflammatoires ont déjà été l'objet de précédentes études [68,69]. De manière tout à fait remarquable, les essais cliniques réalisés chez les patients souffrants de RCH modérément active ont démontré qu'un extrait alcoolique d'*Andrographis paniculata* (appelé EAAP), administré oralement, est aussi efficace que le 5-ASA [70]. Après huit semaines de traitement, les patients sous 5-ASA ou ayant reçu le EAAP présentaient un

taux similaire d'amélioration des symptômes (56% pour EAAP vs 59% pour 5-ASA), de rémission clinique (disparition totale des symptômes ; 21% pour EAAP vs 16% pour 5-ASA) ainsi que la même proportion d'amélioration des lésions intestinale après évaluation endoscopique (74% pour EAAP vs 71% pour 5-ASA). Au cours de cet essai, la fréquence des effets secondaires rencontrés était la même chez les patients

traités par 5-ASA ou EAAP et est restée faible. Les résultats de cette étude montrent donc clairement qu'une thérapeutique issue de la médecine traditionnelle possède la même efficacité que le traitement de première intention pour la RCH et pourrait fournir une alternative intéressante à l'utilisation du 5-ASA.

Tableau 2. Effets cellulaires, moléculaires et systémiques des préparations végétales [73].

Plantes	Modes d'action
<i>Boswellia serrata</i> (acide boswellique)	Inhibition sélective de la 5-Lipoxygénase Effets anti-inflammatoires Inhibition de la motilité intestinale Réduction de l'œdème inflammatoire induit chimiquement dans l'intestin chez les rongeurs
Extraits de Tormentille (<i>Potentilla erecta</i>)	- Diminution de l'activité de : Interféron- γ ; Protéine kinase activée par un mitogène ; IL-1, IL-4, IL-5, IL-6, IL-12 ; TNF- α ; Myéloperoxydase ; Activité lipidique peroxydase ; Oxyde nitrique synthase inductible ; Cyclooxygénase-2 ; NF-Kb. - Augmentation de l'activité de : IL-10, IL-4 E2.
<i>Plantago ovata</i>	Anti-inflammatoire et anti-oxydantes Inhibition de la protéine kinase C Régulation à la baisse l'expression de la molécule d'adhésion intercellulaire-1
<i>Aloe vera</i>	Inhibition <i>in vitro</i> de la sécrétion de prostaglandine E2 et d'IL-8
<i>Triticum aestivum</i>	Propriétés antioxydantes
Lentisque	Activité anti-inflammatoire et antioxydante
<i>Corydalis dubia</i> <i>Ajania nubigena</i> <i>Pleurospermum amabile</i> [73]	Amélioration des symptômes cliniques (perte de poids corporel, mobilité et consistance fécale) Pathologie du côlon réduite (adhérence, œdème, ulcération et longueur du côlon) Profils de cytokines inflammatoires modifiés Niveaux réduits de p-I κ B- α et p-NF- κ B p65. Réduction de l'inflammation histologique dans le côlon par rapport au groupe témoin.
<i>Amorphophallus rivieri</i> <i>Aloe vera</i> <i>Dendrobium officinale</i> [74]	Amélioration de l'état de santé des souris atteintes de colite (récupération du poids corporel et augmentation de l'indice des organes immunitaires, de la profondeur de la crypte, de l'épaisseur de la paroi intestinale et du nombre total de cellules immunitaires). Maintien de l'intégrité de la muqueuse intestinale par l'augmentation du nombre de cellules caliciformes et la production de protéines mucine. Maintien de l'équilibre entre les cytokines pro et anti-inflammatoires.
<i>Passiflora subpeltata</i> [75]	Réduction de l'infiltration des neutrophiles suivie de l'inhibition des niveaux d'enzyme MPO Contrôle des antioxydants enzymatiques (SOD, CAT, GSH et LPO). Inhibition de la production de NO et de TNF- α dans les cellules RAW267.4.
<i>Withania somnifera</i> [76]	Amélioration des paramètres histopathologiques, la peroxydation lipidique, les activités de piégeage H ₂ O ₂ et NO.
<i>Avicennia marina</i> [77]	Diminution du niveau des peroxydes lipidiques coliques et du NO sérique. Augmentation des niveaux de SOD et de glutathion.
<i>Patrinia scabiosaefolia</i> [78]	Réduction de la perte de poids, de la diarrhée, des saignements macroscopiques, des infiltrations de cellules immunitaires. Diminution du taux des TNF- α , IL-1 β et IL-6.
<i>Cordyceps militaris</i> [79]	Prévention du raccourcissement de la longueur du côlon et de la crypte et des dommages épithéliaux.

Suite du tableau

<i>Garcinia kola</i> [80]	Réduction des altérations coliques Activité antioxydante
<i>Camellia sinensis</i> [81]	Inhibition de la perturbation de l'architecture colique Réduction de l'infiltration de neutrophiles Diminution de la peroxydation lipidique Réduction des diarrhées Diminution du taux de NO, iNOS et NF- κ B.
<i>Zingiber zerumbet</i> [82]	Suppression de la colite Diminution du taux des IL- β et TNF- α .
<i>Zingiber officinalis</i> <i>Terminalia chebula</i> <i>Aucklandia lappa</i> [83]	Diminution de la gravité des symptômes de colite (perte de poids, diarrhée et saignements rectaux, dans la colite induite par le TNBS). Réduction des taux des médiateurs inflammatoires (myéloperoxydase, TNF- α et IL-6) dans le lysat des tissus du côlon traités.
Pollen du <i>Pinus massoniana</i> [84]	Régulation de la composition du microbiote intestinal. Régulation de l'immunité systémique en agissant sur les plaques de peyer intestinaux. Réduction des lésions du côlon et soulagement des symptômes de colite chez les souris souffrant de colite induite par le sulfate de dextran sodique (DSS).

Toxicité et effets indésirables

La phyto-aromathérapie ne rime pas toujours avec innocuité. Elle est susceptible de comporter de nombreux risques et effets secondaires plus ou moins graves. En effet, la toxicité liée à l'usage de certaines herbes médicinales inclut une insuffisance hépatique et rénale mortelles [85,86]. Hélas, les données scientifiques sur l'incidence même des effets secondaires aigus graves, et les connaissances sur d'éventuelles séquelles chroniques telles que la mutagénicité et la cancérogénicité sont encore peu prolifiques. De même, des effets toxiques ont également été associés à l'inclusion délibérée de médicaments dans certaines préparations à base de plantes : il s'agit notamment des corticostéroïdes, de la fenfluramine et du glibenclamide.

D'autres produits toxiques ont été aussi détectés dans certaines préparations phytothérapeutiques (métaux lourds tels que le mercure, l'arsenic et le plomb, excréments des animaux) [87].

Les interactions de la phyto-aromathérapie avec les médicaments conventionnels ne sont pas toujours clarifiées dans le contexte des MICI. Dans une revue systématique, plusieurs études ont rapporté une diminution de la biodisponibilité systémique des médicaments de synthèse lorsqu'ils sont utilisés en association avec le millepertuis [88].

Plus important que la toxicité directe ou les interactions médicamenteuses, le recours aux thérapies complémentaires et alternatives, à l'instar de la phyto-aromathérapie, est générateur d'effets indésirables indirects. A titre d'exemple, les patients atteints de MICI peuvent renoncer aux traitements conventionnels appropriés au profit de solutions non conventionnelles qui peuvent se révéler inefficaces ; cela peut conduire ces mêmes patients à consulter tardivement les gastro-entérologues, après aggravation de leur état de santé.

Conclusion

Les MICI s'imposent aujourd'hui comme un véritable problème de santé publique. Les patients atteints sont parmi les plus grands consommateurs de thérapies complémentaires et alternatives. C'est dans la pharmacopée traditionnelle, principalement la phyto-aromathérapie, que réside peut-être une solution à cette problématique. De nombreuses pistes naturelles se dessinent pour une meilleure prise en charge de ces pathologies inflammatoires digestives. Plusieurs travaux scientifiques et essais cliniques ont montré les effets protecteurs des fines herbes et certaines plantes aromatiques et médicinales, ainsi que le bien-fondé de leur utilisation, en complément des traitements conventionnels.

Financement

Cette recherche n'a reçu aucun financement externe

Conflits d'intérêts

Les auteurs ne déclarent aucun conflit d'intérêts

Références

1. Marteau, P., Seksik, P., Beaugerie, L., Bouhnik, Y., Reimund, J. M., Gambiez, L., & Godeberge, P. (2004). Recommandations pour la pratique clinique dans le traitement de la rectocolite ulcéro-hémorragique. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 28(10), 955-960.
2. Dalibon, P. (2015). Maladie de Crohn et rectocolite ulcéro-hémorragique, de grandes similitudes. *Actualités Pharmaceutiques*, 54(545), 20-24.
3. Cosnes, J. (2005). Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin: Quel pronostic?. *La Revue du praticien. Médecine Générale*, (698-99), 818-820.
4. Rivière, P. (2020). Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin de l'adulte et microbiote. *Côlon & Rectum*.
5. Simon, M. (2013). Rectocolite hémorragique: traitement médical. *Côlon & Rectum*, 7(1), 11-17.
6. Mille, F. (2018). Traitement de la rectocolite hémorragique et de la maladie de Crohn. In *Pharmacie Clinique et Thérapeutique* (pp. 203-232). Elsevier Masson.
7. Rawsthorne, P., Shanahan, F., Cronin, N. C., Anton, P. A., Löfberg, R., Bohman, L., & Bernstein, C. N. (1999). An international survey of the use and attitudes regarding alternative medicine by patients with inflammatory bowel disease. *The American journal of gastroenterology*, 94(5), 1298-1303.
8. Peyrin-Biroulet, L., Bouhnik, Y., Roblin, X., Bonnaud, G., Hagège, H., & Hébuterne, X. (2016). Algorithmes de prise en charge de la rectocolite hémorragique en 2015: Consensus National Français. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*, 23(1), 32-42.
9. Joos, S., Rosemann, T., Szecsenyi, J., Hahn, E. G., Willich, S. N., & Brinkhaus, B. (2006). Use of complementary and alternative medicine in Germany—a survey of patients with inflammatory bowel disease. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 6(1), 19.
10. Hilsden, R. J., Verhoef, M. J., Rasmussen, H., Porcino, A., & DeBruyn, J. C. (2011). Use of complementary and alternative medicine by patients with inflammatory bowel disease. *Inflammatory Bowel Diseases*, 17(2), 655-662.
11. Gröchenig, H. P., Waldhör, T., Haas, T., Wenzl, H., Steiner, P., Koch, R., & Ludwiczek, O. (2019). Prevalence and indicators of use of complementary and alternative medicine in Austrian patients with inflammatory bowel disease. *European Journal of Gastroenterology & Hepatology*, 31(10), 1211-1219.
12. Triantafyllidis, J. K., Triantafyllidi, A., Vagianos, C., & Papalois, A. (2016). Favorable results from the use of herbal and plant products in inflammatory bowel disease: evidence from experimental animal studies. *Annals of gastroenterology*, 29(3), 268.
13. Ganji-Arjenaki, M., & Rafieian-Kopaei, M. (2019). Phytotherapies in inflammatory bowel disease. *Journal of Research in Medical Sciences: The Official Journal of Isfahan University of Medical Sciences*, 24.
14. Farzaei, M. H., Bahramsoltani, R., Abdolghaffari, A., H. Sodagari, H. R. Esfahani, S. A. & Rezaei, N. (2016). A mechanistic review on plant-derived natural compounds as dietary supplements for prevention of inflammatory bowel disease. *Expert Review of Gastroenterology & Hepatology*, 10(6), 745-758.
15. Nyamwamu, N. C., Okari, O. J., & Gisesa, W. N. O. (2020). A survey of medicinal plants used by the gusii community in the treatment of digestive disorders and other inflammatory conditions. *Journal of Medicinal Plants*, 8(3), 21-33.
16. Dray, X., Marteau, P. (2007). Maladie de Crohn et rectocolite hémorragique. *La Revue du Praticien*, 57, 2305.
17. Bernstein, C. N., Fried, M., & Krabshuis, J. H. (2009). Maladies inflammatoires chroniques intestinales: une approche globale. *World Gastroenterology Organisation Global Guidelines*, 7-8.
18. Boisvert, C. (2019). Les Maladies Inflammatoires Chroniques de l'Intestin (MICI). <https://slideplayer.fr/slide/4997655/>
19. Reenaers, C., & Louis, É. (2015). Complications de la rectocolite hémorragique et impact des traitements actuels sur l'histoire naturelle de ces complications. *Hépatogastro & Oncologie Digestive*, 22(2), 38-44.
20. Lee, H. S., Park, S. K., & Park, D. I. (2018). Novel treatments for inflammatory bowel disease. *The Korean Journal of Internal Medicine*, 33(1), 20.
21. Hammada, T., Lemdaoui, M. C., Boutra, F., Zoughailech, D., & Asselah, H. (2011). Aspects épidémiologiques des maladies inflammatoires

- chroniques de l'intestin dans une population algérienne. *Journal Africain d'Hépatogastroentérologie*, 5(4), 293-302.
22. Reynt, V. (2018). La maladie de Crohn. *Actualités Pharmaceutiques*, 57(580), 13-15.
 23. Triantafyllidi, A., Xanthos, T., Papalois, A., & Triantafyllidis, J. K. (2015). Herbal and plant therapy in patients with inflammatory bowel disease. *Annals of Gastroenterology*, 28(2), 210.
 24. Oubaha, S., Elhidaoui, I., Nguema, A. E., Samlani, Z., & Krati, K. (2017). Les remèdes à base de plantes médicinales dans le traitement du syndrome de l'intestin irritable (SII). *Phytothérapie*, 15(5), 290-296.
 25. Andrianjafy, C., & Peyrin-Biroulet, L. (2018). Thérapies complémentaires et alternatives: quelle place dans les maladies inflammatoires chroniques intestinales?. *HEGEL*.
 26. Gupta, I., Parihar, A., Malhotra, P., Gupta, S., Lüdtke, R., Safayhi, H., & Ammon, H. P. (2001). Effects of gum resin of *Boswellia serrata* in patients with chronic colitis. *Planta medica*, 67(05), 391-395.
 27. Gupta, I., Parihar, A., Malhotra, P., Singh, G. B., Lüdtke, R., Safayhi, H., & Ammon, H. P. (1997). Effects of *Boswellia serrata* gum resin in patients with ulcerative colitis. *European journal of medical research*, 2(1), 37-43.
 28. Holtmeier, W., Zeuzem, S., Preiß, J., Kruis, W., Böhm, S., Maaser, C., & Zeitz, M. (2011). Randomized, placebo-controlled, double-blind trial of *Boswellia serrata* in maintaining remission of Crohn's disease: good safety profile but lack of efficacy. *Inflammatory Bowel Diseases*, 17(2), 573-582.
 29. Gerhardt, H., Seifert, F., Buvari, P., Vogelsang, H., & Repges, R. (2001). Therapy of active Crohn disease with *Boswellia serrata* extract H 15. *Zeitschrift für Gastroenterologie*, 39(1), 11-17.
 30. Krieglstein, C. F., Anthoni, C., Rijcken, E. J., Laukötter, M., Spiegel, H. U., Boden, S. E., & Schürmann, G. (2001). Acetyl-11-keto- β -boswellic acid, a constituent of a herbal medicine from *Boswellia serrata* resin, attenuates experimental ileitis. *International Journal of Colorectal Disease*, 16(2), 88-95.
 31. Ammon, H. P. T. (2010). Modulation of the immune system by *Boswellia serrata* extracts and boswellic acids. *Phytomedicine*, 17(11), 862-867.
 32. Safayhi, H., Sailer, E. R., & Ammon, H. P. (1995). Mechanism of 5-lipoxygenase inhibition by acetyl-11-keto- β -boswellic acid. *Molecular Pharmacology*, 47(6), 1212-1216.
 33. Sailer, E. R., Subramanian, L. R., Rall, B., Hoernlein, R. F., Ammon, H. P., & Safayhi, H. (1996). Acetyl-11-keto- β -boswellic acid (AKBA): structure requirements for binding and 5-lipoxygenase inhibitory activity. *British Journal of Pharmacology*, 117(4), 615.
 34. Katragunta, K., Siva, B., Kondepudi, N., Vadaparthi, P. R., Rao, N. R., Tiwari, A. K., & Babu, K. S. (2019). Estimation of boswellic acids in herbal formulations containing *Boswellia serrata* extract and comprehensive characterization of secondary metabolites using UPLC-Q-Tof-MS. *Journal of Pharmaceutical Analysis*, 9(6), 414-422.
 35. Asadi-Shahmirzadi, A., Mozaffari, S., Sanei, Y., Baeeri, M., Hajiaghvae, R., Monsef-Esfahani, H. R., & Abdollahi, M. (2012). Benefit of Aloe vera and *Matricaria recutita* mixture in rat irritable bowel syndrome: Combination of antioxidant and spasmolytic effects. *Chinese Journal of Integrative Medicine*, 1-9.
 36. Nejad, S. A., Abbasnejad, M., Derakhshanfar, A., Mehani, S. E., & Kohpeyma, H. (2014). The Effect of Intracolonic *Matricaria recutita* L. aqueous extract on acetic acid-induced ulcerative colitis in adult male rats. *Govaresh*, 19(1), 31-38.
 37. Hinton, T., Hanrahan, J. R., & Johnston, G. A. (2017). Flavonoid Actions on Receptors for the Inhibitory Neurotransmitter GABA. *Flavonoids— From biosynthesis to human health*, 335-349.
 38. Ali, B., Al-Wabel, N. A., Shams, S., Ahamad, A., Khan, S. A., & Anwar, F. (2015). Essential oils used in aromatherapy: A systemic review. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 5(8), 601-611.
 39. Vissiennon, C., Goos, K. H., Arnhold, J., & Nieber, K. (2017). Mechanisms on spasmolytic and anti-inflammatory effects of a herbal medicinal product consisting of myrrh, chamomile flower, and coffee charcoal. *Wiener medizinische wochenschrift*, 167(7-8), 169-176.
 40. Tadtong, S., Wannakhot, P., Poolsawat, W., Athikomkulchai, S., & Ruangrunsi, N. (2009). Antimicrobial activities of essential oil from *Etingera punicea* rhizome. *Journal of Health Research*, 23(2), 77-79.
 41. Awaad, A. S., El-Meligy, R. M., & Soliman, G. A. (2013). Natural products in treatment of ulcerative

- colitis and peptic ulcer. *Journal of Saudi Chemical Society*, 17(1), 101-124.
42. Kunnumakkara, A. B. Sailo, B. L. Banik, K. Harsha, C. Prasad, S. Gupta, S. C. & Aggarwal, B. B. (2018). Chronic diseases, inflammation, and spices: how are they linked?. *Journal of Translational Medicine*, 16(1), 14.
 43. Qu, C. Yuan, Z. W. Yu, X. T. Huang, Y. F. Yang, G. H. Chen, J. N. & Zhang, X. J. (2017). Patchouli alcohol ameliorates dextran sodium sulfate-induced experimental colitis and suppresses tryptophan catabolism. *Pharmacological Research*, 121, 70-82.
 44. Silva, J. Abebe, W. Sousa, S. M. Duarte, V. G. Machado, M. I. L. & Matos, F. J. A. (2003). Analgesic and anti-inflammatory effects of essential oils of Eucalyptus. *Journal of Ethnopharmacology*, 89(2-3), 277-283.
 45. Lins, L. Dal Maso, S. Foncoux, B. Kamili, A. Laurin, Y. Genva, M. & Deleu, M. (2019). Insights into the relationships between herbicide activities, molecular structure and membrane interaction of cinnamon and citronella essential oils components. *International Journal of Molecular Sciences*, 20(16), 4007.
 46. Bastani, M. Mousavi, Z. Asgarpanah, J. & Assar, N. (2019). Biochemical and histopathological evidence for beneficial effects of Pelargonium graveolens essential oil on the rat model of inflammatory bowel disease. *Research Journal of Pharmacognosy*, 6(2), 77-84.
 47. Niculau, E. D. S. Alves, P. B. Nogueira, P. C. D. L. Romão, L. P. C. Cunha, G. D. C. Blank, A. F. & Silva, A. D. C. (2020). Chemical profile and use of the peat as an adsorbent for extraction of volatile compounds from leaves of geranium (*Pelargonium graveolens* L'Herit). *Molecules*, 25(21), 4923.
 48. Grigoleit, H. G. & Grigoleit, P. (2005). Peppermint oil in irritable bowel syndrome. *Phytomedicine*, 12(8), 601-606.
 49. Cappello, G. Spezzaferro, M., Grossi, L., Manzoli, L. & Marzio, L. (2007). Peppermint oil (Mintoil®) in the treatment of irritable bowel syndrome: A prospective double blind placebo-controlled randomized trial. *Digestive and Liver Disease*, 39(6), 530-536.
 50. Cash, B. D. Epstein, M. S. & Shah, S. M. (2016). A novel delivery system of peppermint oil is an effective therapy for irritable bowel syndrome symptoms. *Digestive Diseases and Sciences*, 61(2), 560-571.
 51. Alammari, N., Wang, L., Saberi, B., Nanavati, J., Holtmann, G., Shinohara, R. T., & Mullin, G. E. (2019). The impact of peppermint oil on the irritable bowel syndrome: a meta-analysis of the pooled clinical data. *BMC complementary and Alternative Medicine*, 19(1), 21.
 52. Merat, S. Khalili, S. Mostajabi, P. Ghorbani, A. Ansari, R. & Malekzadeh, R. (2010). The effect of enteric-coated, delayed-release peppermint oil on irritable bowel syndrome. *Digestive Diseases and Sciences*, 55(5), 1385-1390.
 53. Bastaki, S. M. Adeghate, E. Amir, N. Ojha, S. & Oz, M. (2018). Menthol inhibits oxidative stress and inflammation in acetic acid-induced colitis in rat colonic mucosa. *American Journal of Translational Research*, 10(12), 4210.
 54. Freires, I. A. Denny, C. Benso, B. De Alencar, S. M. & Rosalen, P. L. (2015). Antibacterial activity of essential oils and their isolated constituents against cariogenic bacteria: a systematic review. *Molecules*, 20(4), 7329-7358.
 55. Silva, G. L. Luft, C. Lunardelli, A. Amaral, R. H. Melo, D. A. Donadio, M. V. & Mello, R. O. (2015). Antioxidant, analgesic and anti-inflammatory effects of lavender essential oil. *Anais da Academia Brasileira de Ciências*, 87(2), 1397-1408.
 56. Kwon, S. Hsieh, Y. S. Shin, Y. K., Kang, P. & Seol, G. H. (2018). Linalyl acetate prevents olmesartan-induced intestinal hypermotility mediated by interference of the sympathetic inhibitory pathway in hypertensive rat. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 102, 362-368.
 57. Boukhatem, M. N. Ferhat, M. A. Benassel, N. & Kameli, A. (2019). Lavande papillon (*Lavandula stoechas* L.): une plante à parfum aux multiples vertus. *Phytothérapie*.
 58. Omer, B. Krebs, S. Omer, L. M. & Noor, T. O. (2007). Immune modulation by Wormwood (*Artemisia absinthium*)—results of a double blind, placebo controlled trial on Crohn's disease patients. *Planta Medica*, 73(09), P_007.
 59. Krebs, S. Omer, T. N. & Omer, B. (2010). Wormwood (*Artemisia absinthium*) suppresses tumour necrosis factor alpha and accelerates healing in patients with Crohn's disease—a controlled clinical trial. *Phytomedicine*, 17(5), 305-309.
 60. El Youbi, A. E. H. El Mansouri, L. Boukhira, S. Daoudi, A. & Bousta, D. (2016). In vivo anti-

- inflammatory and analgesic effects of aqueous extract of *Cistus ladanifer* L. from Morocco. *American Journal of Therapeutics*, 23(6), e1554-e1559.
61. Gürbüz, P. Doğan, Ş. D. Çelik, G. N. Bekci, H., Cumaoglu, A. Gündüz, M. G. & Paksoy, M. Y. (2019). Bioactivity-guided isolation of anti-inflammatory principles from *Cistus parviflorus* Lam. *Records of Natural Products*, 13(3), 226-235.
 62. Singh, R. Chandrashekhara, S., Bodduluri, S. R. Baby, B. V. Hegde, B. Kotla, N. G. & Langille, M. G. (2019). Enhancement of the gut barrier integrity by a microbial metabolite through the Nrf2 pathway. *Nature Communications*, 10(1), 1-18.
 63. Kang, I., Buckner, T. Shay, N. F. Gu, L. & Chung, S. (2016). Improvements in metabolic health with consumption of ellagic acid and subsequent conversion into urolithins: evidence and mechanisms. *Advances in Nutrition*, 7(5), 961-972.
 64. Suskind, D. L. Wahbeh, G. Burpee, T. Cohen, M. Christie, D. & Weber, W. (2013). Tolerability of Curcumin in Pediatric Inflammatory Bowel Disease: A forced dose titration study. *Journal of Pediatric Gastroenterology and Nutrition*, 56(3), 277.
 65. Liju, V. B. Jeena, K. & Kuttan, R. (2011). An evaluation of antioxidant, anti-inflammatory, and antinociceptive activities of essential oil from *Curcuma longa*. *Indian Journal of Pharmacology*, 43(5), 526.
 66. Baskaran, R. Madheswaran, T., Sundaramoorthy, P. Kim, H. M. & Yoo, B. K. (2014). Entrapment of curcumin into monoolein-based liquid crystalline nanoparticle dispersion for enhancement of stability and anticancer activity. *International Journal of Nanomedicine*, 9, 3119.
 67. Caron, B. Diop, M. M. Nguimpi-Tambou, M. Bolliet, M. Berdugo, Y. Duclos, B. & Reimund, J. M. (2017). Comment je traite... une première poussée de rectocolite hémorragique. *Médecine Thérapeutique*, 23(5), 300-310.
 68. Suebsasana, S. Pongnaratorn, P. Sattayasai, J. Arkaravichien, T. Tiamkao, S. & Aromdee, C. (2009). Analgesic, antipyretic, anti-inflammatory and toxic effects of andrographolide derivatives in experimental animals. *Archives of Pharmacal Research*, 32(9), 1191-1200.
 69. Low, M. Khoo, C. S. Münch, G. Govindaraghavan, S. & Sucher, N. J. (2015). An in vitro study of anti-inflammatory activity of standardised *Andrographis paniculata* extracts and pure andrographolide. *BMC complementary and Alternative Medicine*, 15(1), 18.
 70. Tang, T. Targan, S. R., Li, Z. S. Xu, C. Byers, V. S. & Sandborn, W. J. (2011). Randomised clinical trial: herbal extract HMPL-004 in active ulcerative colitis—a double-blind comparison with sustained release mesalazine. *Alimentary Pharmacology & Therapeutics*, 33(2), 194-202.
 71. Marty, M. (2017). Les Maladies inflammatoires chroniques de l'intestin: enquête auprès des patients sur l'utilisation des thérapies complémentaires. Thèse de Doctorat en Pharmacie, Université Toulouse III-Paul Sabatier, Toulouse, France.
 72. Marwat, S. K. Khan, M. S. Ghulam, S. Anwar, N. Mustafa, G. & Usman, K. (2011). Phytochemical constituents and pharmacological activities of sweet Basil-*Ocimum basilicum* L. *Asian Journal of Chemistry*, 23(9), 3773.
 73. Shepherd, C. Giacomini, P. Navarro, S. Miller, C., Loukas, A. & Wangchuk, P. (2018). A medicinal plant compound, capnoidine, prevents the onset of inflammation in a mouse model of colitis. *Journal of Ethnopharmacology*, 211, 17-28.
 74. Zhang, L. J. Huang, X. J. Shi, X. D. Chen, H. H. Cui, S. W. & Nie, S. P. (2019). Protective effect of three glucomannans from different plants against DSS induced colitis in female BALB/c mice. *Food & Function*, 10(4), 1928-1939.
 75. Shanmugam, S. Thangaraj, P. dos Santos Lima, B., Trindade, G. G. Narain, N. e Silva, A. M. D. O. & de Souza Araújo, A. A. (2020). Protective effects of flavonoid composition rich *Passiflora subpeltata* Ortega. on indomethacin induced experimental ulcerative colitis in rat models of inflammatory bowel diseases. *Journal of Ethnopharmacology*, 248, 112350.
 76. Pawar, P. Gilda, S. Sharma, S. Jagtap, S. Paradkar, A. Mahadik, K., & Harsulkar, A. (2011). Rectal gel application of *Withania somnifera* root extract expounds anti-inflammatory and muco-restorative activity in TNBS-induced Inflammatory Bowel Disease. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 11(1), 1-9.
 77. Rise, C. V. Prabhu, V. V. & Guruvayoorappan, C. (2012). Effect of Marine Mangrove *Avicennia marina* (Forssk.) Vierh Against Acetic Acid- Induced Ulcerative Colitis in Experimental Mice. *Journal of Environmental Pathology, Toxicology and Oncology*, 31(2).
 78. Cho, E. J., Shin, J. S. Noh, Y. S. Cho, Y. W., Hong, S. J. Park, J. H. ... & Lee, K. T. (2011). Anti-inflammatory

- effects of methanol extract of *Patrinia scabiosaefolia* in mice with ulcerative colitis. *Journal of Ethnopharmacology*, 136(3), 428-435.
79. Han, E. S. Oh, J. Y. & Park, H. J. (2011). Cordyceps *militaris* extract suppresses dextran sodium sulfate-induced acute colitis in mice and production of inflammatory mediators from macrophages and mast cells. *Journal of Ethnopharmacology*, 134(3), 703-710.
80. Dost, T. Ozkayran, H. Gokalp, F., Yenisey, C., & Birincioglu, M. (2009). The effect of *Hypericum perforatum* (St. John's Wort) on experimental colitis in rat. *Digestive Diseases and Sciences*, 54(6), 1214-1221.
81. Maity, S. Ukil, A. Karmakar, S. Datta, N. Chaudhuri, T. Vedasiromoni, J. R. & Das, P. K. (2003). Thearubigin, the major polyphenol of black tea, ameliorates mucosal injury in trinitrobenzene sulfonic acid-induced colitis. *European Journal of Pharmacology*, 470(1-2), 103-112.
82. Murakami, A. Hayashi, R. Takana, T. Kwon, K. H., Ohigashi, H. & Safitri, R. (2003). Suppression of dextran sodium sulfate-induced colitis in mice by zerumbone, a subtropical ginger sesquiterpene, and nimesulide: separately and in combination. *Biochemical Pharmacology*, 66(7), 1253-1261.
83. Lee, J. Choi, H. S. Lee, J. Park, J. Kim, S. B. Shin, M. S. & Kang, K. S. (2019). Preparation of herbal formulation for inflammatory bowel disease based on in vitro screening and in vivo evaluation in a mouse model of experimental colitis. *Molecules*, 24(3), 464.
84. Niu, X. Shang, H. Chen, S. Chen, R. Huang, J. Miao, Y. & Zhu, R. (2021). Effects of *Pinus massoniana* pollen polysaccharides on intestinal microenvironment and colitis in mice. *Food & Function*, 12(1), 252-266.
85. Ernst, E. (2004). Risks of herbal medicinal products. *Pharmacoepidemiology and Drug Safety*, 13(11), 767-771.
86. Koretz, R. L. & Rotblatt, M. (2004). Complementary and alternative medicine in gastroenterology: the good, the bad, and the ugly. *Clinical Gastroenterology and Hepatology*, 2(11), 957-967.
87. Koretz, R. L. & Rotblatt, M. (2004). Safety of traditional Chinese medicines and herbal remedies. *Current Problems in Pharmacovigilance*, 30, 10-11.
88. Mills, E. Montori, V. M. Wu, P. Gallicano, K. Clarke, M. & Guyatt, G. (2004). Interaction of St John's wort with conventional drugs: systematic review of clinical trials. *BMJ*, 329(7456), 27-30.