

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université A. MIRA - Bejaia
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie Physico- chimique



Mémoire de Master

Filière : Sciences Biologiques

Option : Pharmacologie moléculaire

Thème

Evaluation de l'activité anti- ulcère des extraits de *Clematis flammula* dans un modèle animal

Présenté par : Bousekkine Sonia & Laddi Ouissam

Composition du jury

M ^{me} H. AMIR	Maître Assistant A, A-Mira, Bejaia	Présidente
M ^{me} D. ATMANI	Maître de Conférences A, A-Mira, Bejaia	Promotrice
M ^{elle} S. ADRAR	Maître Assistant A, A-Mira, Bejaia	Examinatrice

Année universitaire: 2015/2016

Remerciements

Tout d'abord, louange à « ALLAH » : le tout puissant, le très miséricordieux qui nous a donné la santé, la force, le courage et l'opportunité de mener ce travail à terme.

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à M^{me} Atmani d'avoir accepté d'être promotrice de ce mémoire. Nous la remercions pour son encadrement de qualité, sa disponibilité, et pour la confiance qu'elle nous a accordée tout en nous laissant libre dans notre choix. Nous la remercions ainsi pour ses pertinents conseils, ses orientations et pour les efforts qu'elle avait consentis avec beaucoup de sympathie et de patience, ce qui nous a permis de mener à terme ce projet.

Nos Remerciements vont également à M^{me} Amir pour l'honneur qu'elle nous fait en acceptant de présider le jury qui va juger ce travail.

Nous adressons nos remerciements à M^{elle} Adrar, pour avoir accepté d'examiner ce travail. Nous ne sauront remercier ici les personnes dont la collaboration a été essentielle pour la réalisation de certaines étapes de ce travail, qu'ils trouvent ici notre profonde gratitude. Nous citons spécialement,

M^{me} Yous, pour son aide et précieux conseils dans le laboratoire durant la période expérimentale.

Naima l'ingénieure du laboratoire de génétique, que nous remercions infiniment pour son aide.

Nous ne pouvons oublier de remercier l'ensemble des enseignants et doctorants du laboratoire de génétique.

Ainsi que tous les enseignants, et les dirigeants du département de Biologie Physico-Chimique.

Et à tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail et dont les noms ne sont pas cités.

Dédicaces

À mes chers parents (papa Larbi et maman Halima), pour leur amour, leur soutien et tous leurs sacrifices.

À ma chère et unique sœur (Soraya).

À mes chers frères (Kaci, Mohand, Nabil, Lamine et Samir).

À ma grand-mère (yemma-zaza).

À mes tantes et mon oncle (Nadir).

À tous mes amis et collègues de promotion.

À mon cher binôme Ouissam et tout sa famille LADDI.

À tous ceux que j'aurais oublié de citer mais qui existent au fond de mon cœur et de ma pensée.

SONIA

Dédicaces

A la meilleure mère du monde, ma confidente, ma chère maman Meriama

Au plus respectueux des pères, mon cher papa Laddi Abdelmadjid

Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Aucune dédicace ne pourrait exprimer mon respect, ma considération et mes profonds sentiments envers vous. Maman, ma prune, J'ai du mal à avoir les mots nécessaires pour parler de toi. Ce travail est le fruit de tes nombreux sacrifices, de tes multiples souffrances pour mon éducation mais aussi un fruit de tes bénédictions. Je prie le bon Dieu de vous bénir, de veiller sur vous, en espérant que vous seriez toujours fiers de moi.

A mon très cher mari Ladjouzi Rachid

Ma vie à tes côtés est remplie de belles surprises. Tes sacrifices, ton soutien moral et matériel, ta gentillesse, ton profond attachement m'ont permis de réussir mes études. Qu'Allah te garde pour toujours et a jamais l'homme de ma vie

A mes très chers frères, Samir, Kamel et sa fiancée imen, Nabil, Meziane et mon adorable yassine

A mon unique et chère sœur Siham et son mari

Nullé dédicace ne saurait exprimer mon estime et mon profond amour Vos sacrifices inoubliables, vos encouragements tout au long de mes études m'ont permis de concrétiser mes objectifs. Qu'Allah vous gardera toujours à moi.

A ma belle famille Ladjouzi

Puissions-nous rester toujours aussi unis dans la tendresse, solidaires dans la vie.

A mon cher binôme Sonia et à toute sa famille Bousekkine

A tous mes amies et collègues de promotion

Ouissam

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 1

CHAPITRE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

I.1-Estomac.....3

I.1.1-Anatomie3

I.1.2-Histologie et physiologie gastrique.....4

I.1.2.1-Physiologie des sécrétions gastriques.....5

I.1.2.2-Mécanisme de la sécrétion acide.....7

I.1.2.3-Régulation de la sécrétion gastrique.....8

I.1.2.4-Mécanisme de défense de la barrière muqueuse.....10

I.1.3-Pathologies gastriques.....10

I.2-Ulcère gastrique.....11

I.2.1-Définition.....11

I.2.2-Physiopathologie12

I.2.2.1-Facteurs d'agression de la muqueuse gastrique12

I.2.3-Thérapeutiques de l'ulcère gastrique.....15

I.2.3.1-Mécanismes physiologiques de défense contre l'ulcère gastrique15

I.2.4-Traitement de l'ulcère.....19

I.2.4.1-Traitement médicamenteux.....19

I.3- Phytothérapie de l'ulcère gastrique.....	20
I.3.1-Définition des polyphénols.....	20
I.3.2-Biosynthèse	21
I.3.3-Classification.....	21
I.3.4- Activités biologiques	22
I.3.4.1-Activité anti-oxydante	23
I.3.4.2-Activité anti-inflammatoire	23
I.3.4.3-Activité anti-ulcéreuse	24

CHAPITRE II : MATERIEL & METHODES

II-Protocole d'ulcération.....	25
---------------------------------------	-----------

II.1-Matériel

II.1.1-Matériel végétal	25
II.1.2-Classification taxonomique de <i>Clematis flammula</i>	25
II.1.3-Description botanique.....	26
II.1.4-Usage et propriétés.....	26
II.1.5-Principes actifs.....	27
II.1.6-Matériel animal et conditions d'élevage.....	27

II.2-Méthodes

II.2.1-Préparation des extraits.....	27
II.2.2-Etude de l'activité anti-ulcère	27
II.2.2.1-Modèles d'ulcération.....	27

II.2.2.2-Evaluation de l'activité anti-ulcère	30
II.2.2.3-Dosage du Glutathion.....	30
II.2.2.4-Analyse statistique	31

CHAPITRE III : RESULTATS & DISCUSSION

III.1-Résultats	32
III.1.1-L'activité anti-ulcère	32
III.1.1.1-Effet de l'extrait éthanolique des feuilles de <i>Clematis flammula</i> sur l'ulcère induit par le mélange HCl/ Ethanol	32
III.1.1.2-Effet de l'extrait éthanolique des feuilles de <i>Clematis flammula</i> sur l'ulcère induit par le stress.....	36
III.1.1.3-Effet de l'extrait éthanolique des feuilles de <i>Clematis flammula</i> sur l'ulcère induit par l'indométacine.....	39
III.2-Discussion.....	42
Conclusion et Perspectives	47
Références bibliographiques	49
Glossaire	

Liste des abréviations

- AINS :** Anti-inflammatoire non stéroïdiens
- ATPase :** Adénosine triphosphate synthase
- CAT:** Catalase
- COX-1, COX-2:** Cyclo-oxygénase 1 et 2
- CRH:** Corticotropine releasing hormone
- DCI :**Dénomination commune international
- DTNB :**5-5' dithionitrobenzoic Acid
- ECL:**Enterochromaffine-like cells
- EOA :** Espècesoxygénées activées
- EROs :** Espèces réactives de l'oxygène.
- H2O2 :** Peroxyde d'hydrogène
- HOCl:** Acide hydro-chlorite
- HP:***Helicobacter pylori*
- HSP 70:** Heat shock protein 70
- IPP :** Inhibiteurs de la pompe à proton
- INOS :**Oxyde nitrique synthase inductible
- GPx :** Glutathion peroxydase
- GR :** Glutathion réductase
- GS[•] :** Radical thyl
- GSH:**Glutathion
- GSSG :**Glutathion oxydé
- LOO[•]:**Radical peroxyde
- MDA :**Malondialdéhydes
- NF-KB:** Facteur nucléaire Kappa B
- NP-SH:** Composants non-protéiques endogènes sulfhydriles
- NOS:**Oxyde Nitrique synthase.
- O[•] :**Oxygène singulet

O₂^{·-}: Radical Superoxyde

OH[·]: Radical hydroxyle

ONOO^{·-}: Peroxynitrite

PGHS : Prostaglandines synthétase

RO[·]: Radical alkoxyde

ROO[·]: Radical peroxyde

SEM: Standard error of the mean

SOD: Speroxide dismutases

TNF α : Tumor Necrosis Factor α

TNB: Thionitrobenzoïque

TRH: Thyrotropine releasing hormone

Vac A: Vacuolating cytotoxin A

Liste des figures

Figure	Titre	Page
01	Anatomie interne et externe de l'estomac	4
02	Histologie de l'estomac. (a) coupe longitudinale de la tunique de la paroi de l'estomac. (b) schéma agrandi des types de cellules qui la compose	5
03	Sécrétion de la pepsine par les cellules principales	6
04	Mécanismes de la sécrétion du HCl par les cellules pariétales	8
05	Mécanismes intercellulaire de la stimulation de la sécrétion de l'acide gastrique	9
06	Représentation de l'ulcère gastroduodéal	11
07	Mode d'action des AINS	13
08	Principales étapes des réactions radicalaires et place des systèmes antioxydants	16
09	Mécanismes catalytique des glutathion peroxydases à sélénium	16
10	Structure du glutathion	17
11	Rôle du glutathion dans la préservation des formes actives des antioxydants de faible taille (vitamines C et E)	18
12	Structure chimique de base des polyphénols	21
13	Mécanismes d'action des anti-oxydants; a) activité scavenger des flavonoïdes; b) chélation du fer par les flavonoïdes	23

14	Photographie originale de la plante <i>Clematisflammula</i> .	25
15	Les étapes du protocole d'ulcération (photographie originale).	28
16	Photographie originale du stress induit par la nage forcée	30
17	A) Groupe I (témoin) estomac sain ; B) Groupe II estomac ulcéré (HCl/Ethanol)àC) Groupe III estomac traité par <i>C. flammula</i> à 25mg/kg ; D) Groupe IV estomac traité par <i>C. flammula</i> à 50mg/kg ; E) Groupe V estomac traité par <i>C. flammula</i> à 100mg/kg ; F) Groupe VI estomac traité par <i>C. flammula</i> à 200mg/kg ; G) Groupe VII estomac traité par l'Omeprazol.	33
18	Pourcentages d'ulcération induit par le mélange HCl/Ethanol (surface totale des lésions) exprimé en moyenne \pm SEM.	34
19	Taux du glutathion dans l'ulcère induit par le mélange HCl/Ethanol, exprimés en moyenne \pm SEM.	35
20	A) Groupe I (témoin) estomac sain ; B) Groupe II estomac ulcéré (Stress) ; C) Groupe III estomac traité par <i>C. flammula</i> à 25mg/kg ; D) Groupe IV estomac traité par <i>C. flammula</i> à 50mg/kg ; E) Groupe V estomac traité par <i>C. flammula</i> à 100mg/kg ; F) Groupe VI estomac traité par <i>C. flammula</i> à 200mg/kg ; G) GroupeVII estomac traité par bromazépam..	36
21	Pourcentages d'ulcération induit par le stress (surface totale des lésions) exprimé en moyenne \pm SEM.	37
22	Taux de glutathion dans les ulcères induits par le stress exprimé en moyenne \pm SEM.	38
23	A) Groupe I (témoin) estomac sain ; B) Groupe II estomac ulcéré (indométacine) C) Groupe III estomac traité par <i>C. flammula</i> à 25mg/kg ; D) Groupe IV estomac traité par <i>C. flammula</i> à 50mg/kg ; E) Groupe V estomac traité par <i>C. flammula</i> à 100mg/kg ; F) Groupe VI estomac traité par <i>C. flammula</i> à 200mg/kg ; G) Groupe VII estomac traité par le Misoprostol.	39

24	Pourcentage d'ulcération induit par l'indométacine (surface totale des lésions) exprimé en moyenne \pm SEM.	40
25	Taux du glutathion dans l'ulcère induit par l'indométacine (surface totale des lésions) exprimé en moyenne \pm SEM.	41

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
I	Les classes d'antiulcéreux, leurs différentes spécialités et quelques exemples de principes actifs (DCI)	20
II	Les différentes classes de polyphénols et leurs formules et structures chimiques	21

INTRODUCTION

L'ulcère gastrique est l'un des désordres gastro-intestinaux les plus répandus, il touche approximativement 10% de la population mondiale, particulièrement les populations des pays non industrialisés (**Borelli et Izzo., 2000**). C'est une affection chronique, d'une étiologie multifactorielle qui se produit en raison d'un déséquilibre entre les facteurs agresseurs et les facteurs de défense (**Lakshmi Srinivas et al., 2013**).

L'ulcère gastrique est une lésion de la muqueuse gastrique, caractérisée par une nécrose, une infiltration de neutrophiles, une réduction du débit sanguin, induction de stress oxydatif, et la sécrétion de médiateurs inflammatoires (**Amirshahrokhi et Khalili, 2015**). Ce déséquilibre est souvent dû soit à des facteurs exogènes qui incluent l'infection par *Helicobacter pylori*, le stress, l'alcool, l'ingestion des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), et le tabagisme, soit à des facteurs endogènes tels que l'acide chlorhydrique, la pepsine, et les espèces réactives de l'oxygène (ERO) (**Roza et al., 2012**).

Pour éliminer les EROs, la cellule gastrique a recours à plusieurs antioxydants enzymatiques tels que la catalase (CAT), la superoxyde dismutase (SOD), la glutathion peroxydase (GPx) et non enzymatiques tels que le glutathion endogène (GSH) et les groupements sulfhydryliques non protéiniques (SHNP), mais la génération excessive de EROs pendant l'ulcère augmente la peroxydation lipidique et épuise ces systèmes antioxydants (**Boligon et al., 2014**).

Les médicaments synthétiques tels que les inhibiteurs de la pompe à proton, les antihistaminiques H₂, les agents cytoprotecteurs, les anticholinergiques, les antiacides et les analogues des prostaglandines sont employés pour le traitement de l'ulcération mais ces médicaments produisent plusieurs effets secondaires. En raison de l'occurrence de ces derniers, les plantes médicinales sont considérées comme substituts présentant moins d'effets secondaires, et comme source principale de nouveaux médicaments (**Lakshmi Srinivas et al., 2013**).

Les métabolites secondaires, constituants majeurs de plantes médicinales, apparaissent comme une ressource thérapeutique prometteuse, qui fait l'objet de nombreuses recherches pour le développement de nouveaux médicaments, dénués d'effets secondaires. Parmi ces produits, les polyphénols, qui sont largement utilisés en thérapeutique comme vasculo-protecteurs, anti-inflammatoires, inhibiteurs enzymatiques, antioxydants, cytoprotecteurs, notamment comme gastro-protecteurs et dans le traitement des maladies gastro-intestinales (**Amirshahrokhi et Khalili, 2015**).

Notre choix s'est porté sur *Clematis flammula*, une plante qui appartient à la famille des Renonculacées, elle est dénombrée en Algérie parmi les plantes médicinales représentant un

INTRODUCTION

large arsenal thérapeutique, en raison de sa richesse en composants phénoliques. Elle est utilisée traditionnellement comme anti-inflammatoire, analgésique et diurétique (**Chawla et al., 2012**). Son activité anti-inflammatoire peut être à l'origine d'une activité gastroprotectrice intéressante. Dans cette perspective, la présente étude vise à évaluer *in vivo* le pouvoir gastroprotecteur de l'extrait éthanolique des feuilles de *Clematis flammula*, contre l'ulcère gastrique induit par le mélange HCl / Ethanol, le stress et l'indométacine.

I.1-Estomac

I.1.1-Anatomie :

L'estomac (Figure 1) est un segment dilaté du tractus gastro-intestinal (**Delmas et al., 2008**), en forme de j majuscule, de 25 cm de long (haut) sur 12 cm de large, présentant une grande courbure à gauche et une petite courbure à droite, du côté du foie (**Lacour et Belon, 2015**). Placé entre l'œsophage abdominal et l'intestin grêle, il commence au cardia et se termine dans l'intestin par le pylore (**Drake et al., 2006**).

L'estomac est subdivisé en quatre régions internes:

- Le **Cardia**, qui entoure l'abouchement de l'œsophage dans l'estomac (**Delmas et al., 2008**).
- Le **fundus gastrique**, qui est la région située au-dessus de l'orifice du cardia (**Lacour et Belon, 2015**).
- Le **corps de l'estomac**, qui est la plus grande région et recouvre le reste de l'estomac (**Lacour et Belon, 2015**).
- La **portion pylorique**, constitue la portion distale de l'estomac et divisé en **antrum** et **canal pylorique** (**Marieb et Hoehn, 2010**).

Les éléments externes de l'estomac sont :

- La **grande courbure**, qui est le lieu d'insertion du ligament gastrosplénique et du grand omentum (**Marieb et Hoehn, 2010**)
- L'**incisure cardiale**, qui est l'angle supérieur créé par la pénétration de l'œsophage dans l'estomac ;
- L'**incisure angulaire**, qui est inflexion dans la petite courbure (**Drake et al., 2006**).
- La **petite courbure** qui est le lieu d'insertion du petit omentum

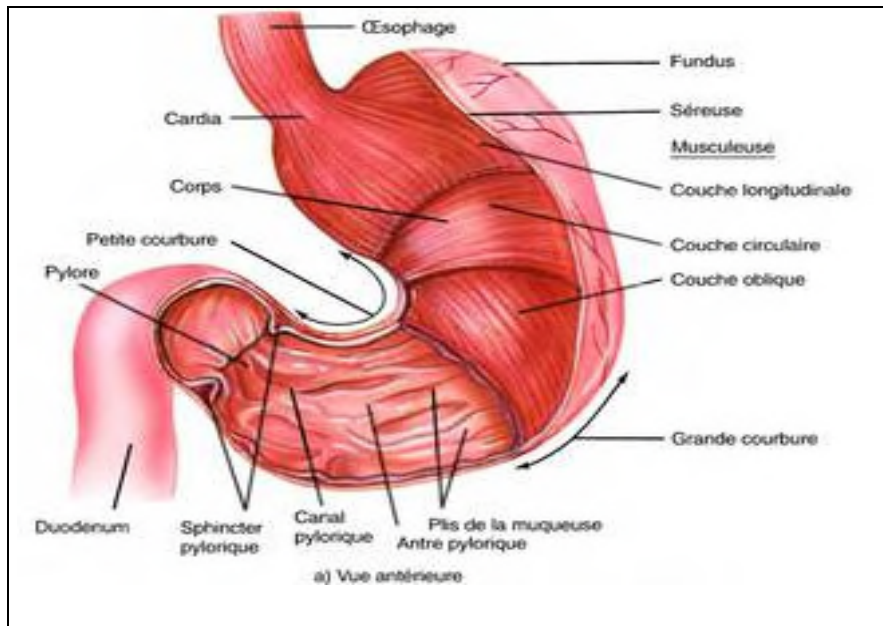


Figure 1: Anatomie interne et externe de l'estomac (Adapté d'après Rouvière, 2002)

I.1.2-Histologie et physiologie gastrique :

La paroi gastrique présente quatre couches fonctionnelles distinctes, représentées, de l'intérieur vers l'extérieur, par: la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculeuse et la séreuse (péritoine viscéral) (Figure2a).

- **La muqueuse** : Une couche profonde, épaisse de 0,3 à 1mm, elle comporte un revêtement épithélial soutenu par un tissu conjonctif appelé chorion (Marieb et Hoehn, 2010).

Cette couche possède quatre types cellulaires différents :

- Les cellules principales qui produisent le pepsinogène et la lipase gastrique (Stevens et Lowe, 2006).
- Les cellules pariétales (cellules bordantes) qui sécrètent de l'acide chlorhydrique et le facteur intrinsèque (Tortora et Derrickson, 2010).
- Les cellules à mucus (cellules du collet), qui ont le rôle de protection de la surface de l'estomac contre l'agressivité de l'acide chlorhydrique (Lacour et Belon, 2015).
- Les cellules neuroendocrines gastriques (cellules «G»), qui sécrètent la gastrine sous la stimulation du système parasympathique et des peptides gastriques (Heath et al., 2008).

- **La sous-muqueuse :** est constituée d'un tissu conjonctif assez dense, riche en plasmocytes, mastocytes, lymphocytes isolés et polynucléaires éosinophiles. Elle contient des vaisseaux sanguins, des neurofibres et follicules lymphatiques (**Marieb et Hoehn, 2010**).
- **La musculuse:** Elle contribue au processus de brassage et de progression du bol alimentaire. Elle comporte trois types de fibres musculaires lisses, longitudinales externes, circulaires moyennes et obliques internes (**Lacour et Belon, 2015**)
- **La séreuse :** Enfin, la tunique externe ou la séreuse, est formée de tissu conjonctif lâche recouvrant d'une seule couche de cellules aplaties et composant le péritoine viscéral (**Marieb et Hoehn, 2010**).

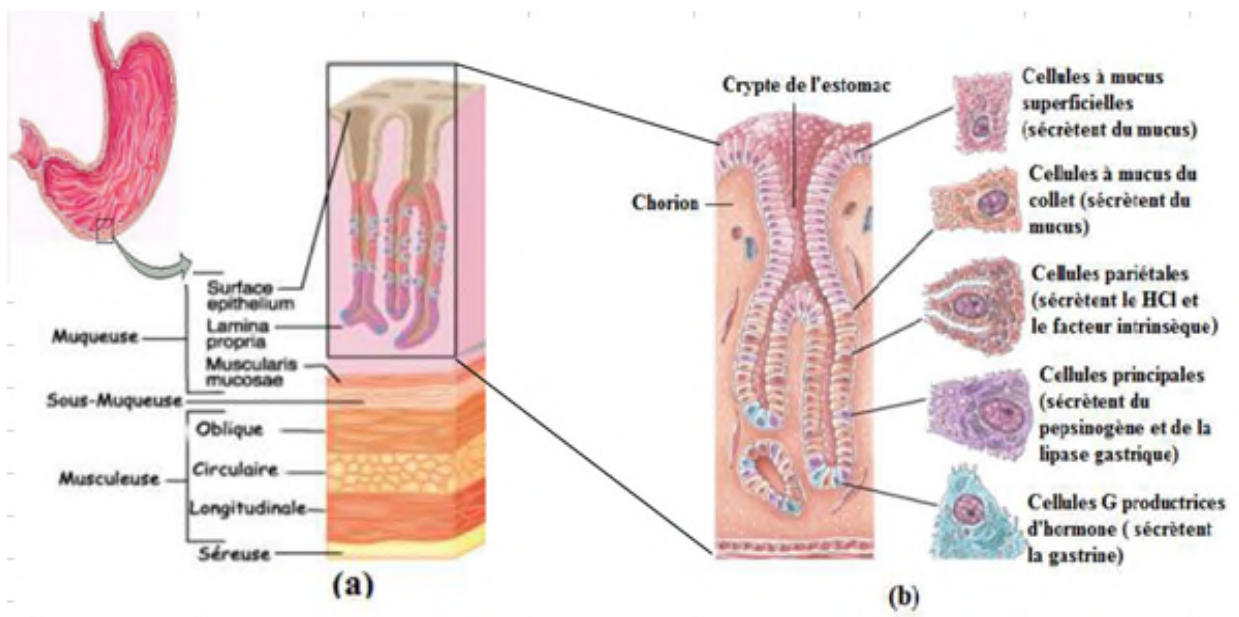


Figure 2: Histologie de l'estomac. (a) coupe longitudinale de la tunique de la paroi de l'estomac. (b) schéma agrandi des types de cellules qui la compose (**Marieb et Hoehn, 2010 ; Lacour et Belon, 2015**).

I.1.2.1-Physiologie des sécrétions gastriques

Le principal rôle de l'estomac est de transformer les aliments à l'état de chyme semi-liquide afin de les rendre acceptables pour l'intestin.

Parmi les multiples et différentes fonctions, motrice, d'extrusion, d'absorption, sensorielle, endocrine et humorale, assurées par l'estomac, la fonction sécrétoire est un élément capital de la digestion (modification mécanique et chimique de la nourriture) (**Lacour et Belon, 2015**).

L'estomac sécrète en moyenne 2 à 2,5 litres de suc gastrique par vingt-quatre heures chez les jeunes sujets, avec 400 ml sécrétés pendant les 12 heures de repos nocturne. Le suc gastrique est un liquide incolore, limpide et acide (pH compris entre 1,5 et 2,5) (**Lacour et Belon, 2015**) il est principalement constitué de substances minérales et organiques.

Les substances minérales

- **L'acide chlorhydrique (HCl):** est sécrété par les cellules bourdantes. La production d'ions H^+ est assurée par la dégradation de l'acide carbonique H_2CO_3 , formé à partir du CO_2 intracellulaire et de l'eau grâce à une enzyme l'anhydrase carbonique (**Dadoune et al., 2000**). Il agit comme désinfectant contre les bactéries et les virus qui sont absorbés avec la nourriture (**Menche, 2006**).
- **Les bicarbonates :** sont sécrétés par les cellules à mucus et restent confinés en majorité dans la couche de mucus participant à la défense de la muqueuse gastrique contre l'acidité. Elle est stimulée par les prostaglandines qui ont un rôle cytoprotecteur (**Lacour et Belon, 2015**).

-Substances organiques

- **Le Pepsinogène:** est la forme inactive de la pepsine qui est activé par l'acidité gastrique (**Lacour et Belon, 2015**). Il est produit par les cellules principales (Figure 3) et sa libération dans des conditions acides par exocytose provoque son clivage en pepsine, une enzyme protéolytique (**Pearson et Hutton, 1998**).

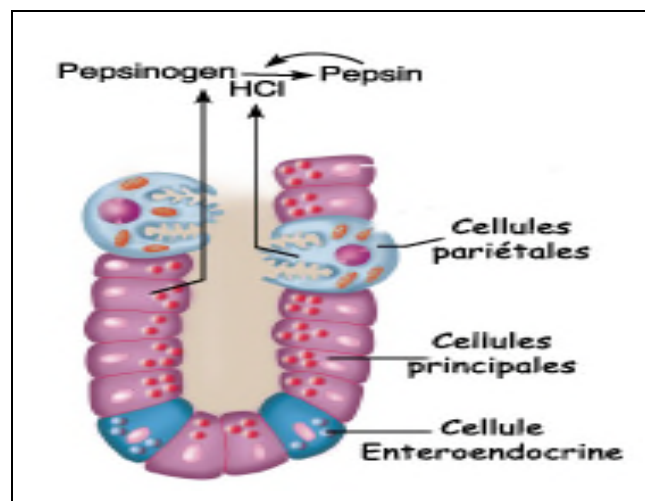


Figure 3: Sécrétion de la pepsine par les cellules principales (**Pearson et Hutton, 1998**)

- **Le mucus :** le mucus est synthétisé par les cellules de surface de la muqueuse gastrique ainsi que par les cellules annexes glandulaires. Son principal rôle est la protection de la muqueuse contre l'agression de l'acide chlorhydrique et de la pepsine

(Menche, 2006). La sécrétion de mucus est stimulée, comme celle des bicarbonates, par les prostaglandines (Lacour et Belon, 2015).

- **Le facteur intrinsèque**, glycoprotéine captant la vitamine B12 dans la lumière gastrique pour être ensuite absorbée au niveau de l'intestin grêle (Drouet et al., 1991).
- **La lipase gastrique** : est sécrétée par les cellules principales. Elle est active en milieu acide, et hydrolyse les triglycérides en diglycérides et acides gras par coupure de liaisons ester externe (Lacour et Belon, 2015).

I.1.2.2-Mécanisme de la sécrétion acide

La sécrétion de l'acide chlorhydrique (HCl) est assurée via L'ATPase H^+/K^+ ou pompe à protons. Cette dernière, constituée de deux sous unités α et β sous forme dimérique ou tétramérique, est située au niveau de la membrane apicale des cellules pariétales (Silbernagl et Despopoulos, 2001).

Le phénomène de sécrétion débute par l'insertion des canalicules dans la membrane luminale des cellules pariétales et l'ouverture des canaux Cl^- et K^+ , l'augmentation de la concentration locale de K^+ active la H^+/K^+ ATPase qui permet la libération des protons.

Cette sécrétion est effectuée par des échanges entre ions (H^+ cytoplasmiques contre K^+ issus de la lumière gastrique). Cet échange s'accompagne de la libération d'un ion Cl^- formant l'acide chlorhydrique (HCl) qui sera déversé dans la lumière gastrique (Kirkiacharion, 2010).

Les ions H^+ sécrétés par les cellules pariétales proviennent de la dissociation du H_2CO_3 formé à partir du CO_2 et H_2O sous l'action de l'anhydrase carbonique. Les ions bicarbonates (HCO_3^-) sont éliminés dans le sang en échange d'ions Cl^- au pôle basolatérale de la cellule (Figure 4) (Marieb et Hoehn, 2010).

Au fur et à mesure que les ions H^+ sont pompés vers le milieu extracellulaire, les ions HCO_3^- s'accumulent à l'intérieur des cellules pariétales, puis seront éjectés dans le sang à travers la membrane plasmique du pôle basal des cellules sanguines capillaires (Marieb et Hoehn, 2010).

Il existe ainsi une importante variation du pH plasmatique en cours de digestion. L'arrêt de la sécrétion acide est lié au repli dans la cellule des canalicules sécrétoires (Silbernagl et Despopoulos, 2001; Lacour et Belon, 2015)

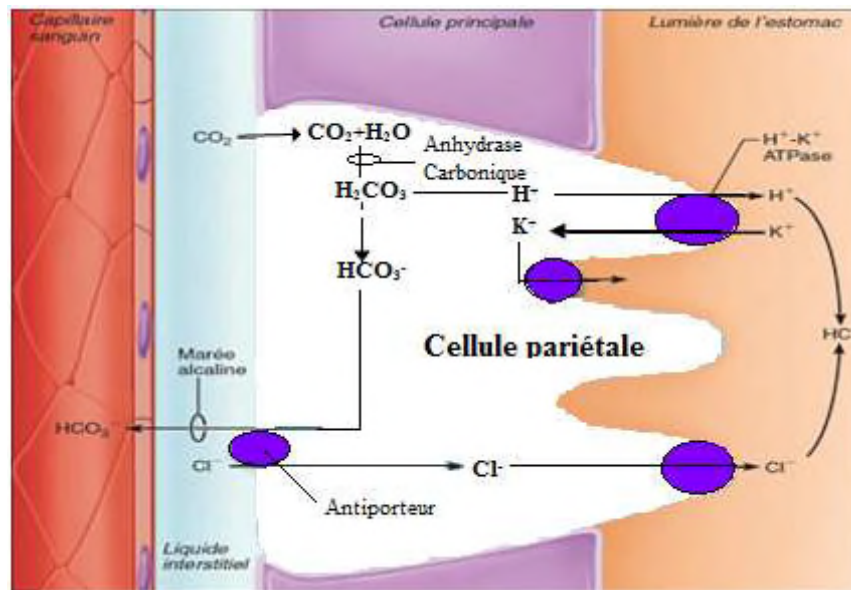


Figure 4 : Mécanisme de la sécrétion du HCl par les cellules pariétales (Marieb et Hoehn, 2010).

I.1.2.3-Régulation de la sécrétion gastrique

La sécrétion du suc gastrique est régie par des facteurs nerveux et hormonaux. La vue, l'odeur, et le goût des aliments déclenchent des réflexes de la partie parasympathique du système nerveux autonome, qui induisent l'inhibition ou la stimulation de la sécrétion gastrique (Chevallier, 2005; Marieb et Hoehn, 2010).

❖ Les stimulants de la sécrétion gastrique

Les trois stimulants de la sécrétion acide des cellules pariétales sont:

- **L'histamine :** produit par les histaminocytes ou cellules entéro chromaffines-like (ECL) (Figure 5) (Lacour et Belon, 2015). Elle stimule les cellules pariétales voisines par voie paracrine via des récepteurs H_2 couplés à l'adényl cyclase, qui transforme l'ATP en AMP cyclase, ce qui augmente la sécrétion du HCl (Vallot et al., 1996).
- **La gastrine :** provient des cellules G de l'antre pylorique (Vander, 2001), sa sécrétion est stimulée par la présence d'aliments dans la cavité gastrique et elle est inhibée par l'augmentation de la concentration des ions H^+ via la somatostatine (Beaugerie et al., 2014). Elle agit par voie endocrine sur les cellules pariétales et les histaminocytes en stimulant la libération d'histamine (Lacour et Belon, 2015).

- **L'acétylcholine** : libéré par les neurones post-ganglionnaires du système para-sympathique, il joue un rôle prépondérant dans la stimulation de la sécrétion d'acide, de gastrine et d'histamine. L'acétylcholine stimule également la sécrétion de pepsinogène par les cellules principales via l'augmentation de la concentration en Ca^{2+} (Figure 5) (Ader *et al.*, 2006; Lacour et Belon, 2015).

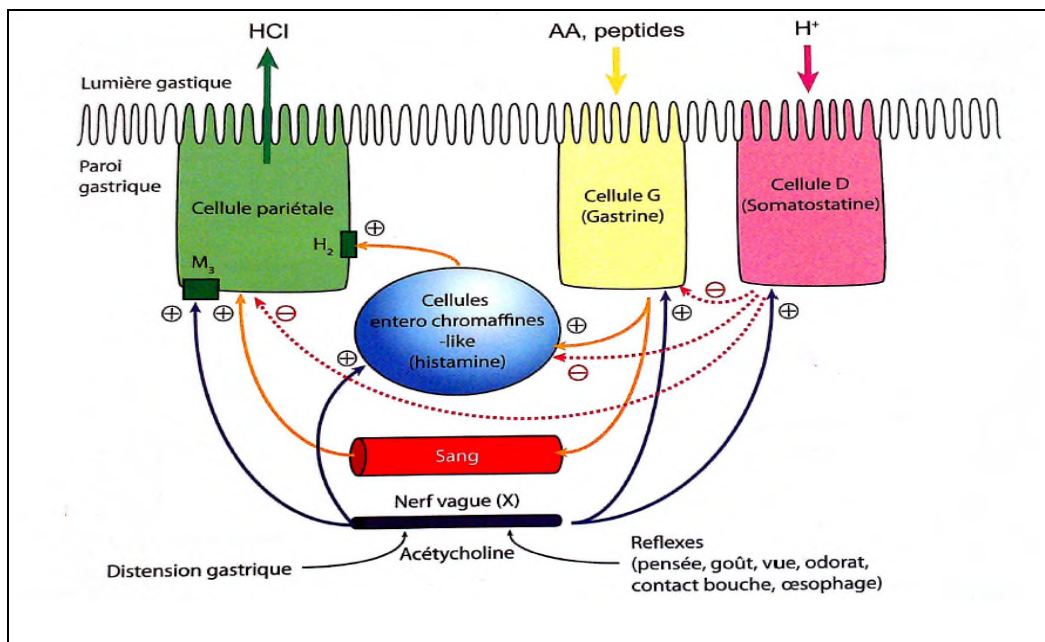


Figure 5: Mécanisme intercellulaire de la stimulation de la sécrétion de l'acide gastrique (Lacour et Belon, 2015).

❖ Les inhibiteurs de la sécrétion gastrique

Les principaux inhibiteurs de la sécrétion acide sont :

- **La somatostatine** : un puissant inhibiteur de la pepsine et de la gastrine. Il est principalement sécrété par les cellules D de l'antrum à la suite de l'augmentation de la concentration des ions H^+ dans la cavité gastrique (Pearson et Hutton, 1998; Rhoades et Tanner, 2005).
- **La sécrétine** : est une hormone digestive duodénale qui participe également à l'inhibition de la sécrétion pariétale acide. Elle est libérée dans la circulation sanguine en réponse à l'arrivée de nutriments dans le duodénum (Kierszenbaum, 2006).
- **Les prostaglandines** : produites par les cyclo-oxygénases, essentiellement les PGE_2 , elles demeurent un facteur critique de l'homéostasie gastrique. La prostaglandine E_2 inhibe la sécrétion acide, et la fluctuation de son taux au cours d'un traitement par

AINS est une préoccupation majeure en ce qui concerne le maintien de l'intégrité de la muqueuse gastrique (Salena et Hunt, 2005).

I.1.2.4-Mécanisme de défense de la barrière muqueuse

La barrière muqueuse est constituée de l'association du film de mucus et de la sécrétion de bicarbonates.

Le mucus qui est un gel insoluble et adhérent à l'épithélium superficiel, il intervient en empêchant le passage des enzymes protéolytiques et la diffusion des ions H⁺ de la lumière dans la muqueuse gastrique, ainsi que dans la sécrétion des bicarbonates, il permet de maintenir la quasi-neutralité à la superficie des cellules.

Les cellules épithéliales superficielles maintiennent l'intégralité du revêtement en se renouvelant continuellement chaque 3 à 4 jours, autant que les prostaglandines exercent un rôle cytoprotecteur en stimulant la sécrétion de mucus gastrique et de bicarbonates par le biais de récepteurs spécifiques, participant au maintien du flux sanguin muqueux et en conservant l'intégrité de la barrière muqueuse gastrique et l'adaptation des cellules épithéliales en réponse aux agents agressifs (Keita, 2004; Dine et al., 2008).

I.1.3-Pathologies gastriques

Comme tout autre organe, l'estomac est sujet à plusieurs pathologies, telles que les gastrites, reflux bilieux duodéno-gastrique sans retentissement muqueux évident et ulcère gastrique (Ibara et al., 1993).

Notre étude s'intéresse à la maladie ulcéreuse gastroduodénale.

I.2.-Ulcère gastrique

I.2.1.-Définition

La maladie ulcéreuse gastroduodénale est une affection cosmopolite, d'évolution chronique récidivante dont l'incidence lui confère le statut de maladie de santé publique (Kadjo et al., 1999). Un ulcère gastroduodénal est une plaie qui apparaît sur la muqueuse de l'estomac ou sur l'intestin grêle (Figure 6). Elle est caractérisée par une perte de substance profonde amputant la musculature et pouvant atteindre la séreuse (perforation) (Salducci et

al., 2005). Les lésions provoquées vont produire une réaction inflammatoire caractérisée par l'apparition d'un socle scléro-inflammatoire contenant des névromes (croissance des fibres nerveuses) et des lésions d'endartérite (inflammation de la tunique artérielle) (Gimenez et *al.*, 2000; Lacour et Belon, 2015).

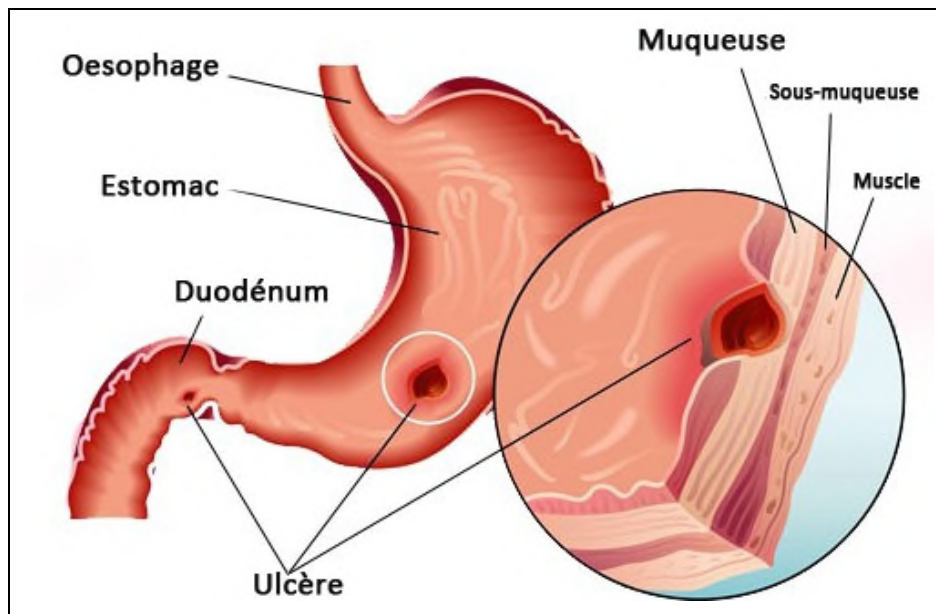


Figure 6 : Représentation de l'ulcère gastroduodénal (Inspirée par Lacour et Belon, 2015)

L'inflammation provoque l'accumulation locale de protéines plasmatiques (leucocytes, anticorps et système du complément) afin de permettre la phagocytose et la destruction des cellules infectées dans le tissu lésé (Male et *al.*, 2007) par des monocytes patrouilleurs qui s'extravasent très rapidement pour rejoindre le site inflammatoire et les macrophages tissulaires (Laydyarts et *al.*, 2000).

I.2.2-Physiopathologie

Dans l'estomac, il existe un équilibre entre les facteurs d'agression et de défense de la muqueuse gastrique, la maladie ulcéreuse gastroduodénale résulte lors d'un déséquilibre de cette balance, c'est-à-dire l'augmentation de l'agression ou diminution de la résistance de la muqueuse gastrique. De multiples facteurs endogènes et exogènes modulent cet équilibre agression/défense. Ces facteurs étiologiques déterminent des entités pathologiques différentes par leur pathogénie, leur histoire naturelle et leur traitement (Borrelli et Izzo, 2000). Ainsi,

l'ulcère se produit quand les facteurs agressifs dominent les facteurs protecteurs (**Gimenez et al., 2000**).

I.2.2.1-les facteurs d'agression de la muqueuse gastrique

On trouve les facteurs endogènes représentés essentiellement par l'acide chlorhydrique, la pepsine, le reflux de la bile, les leucotriènes, et les espèces réactives de l'oxygène (EROs). Les facteurs exogènes sont le tabac, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'alcool, le stress, les aliments gras, le café, et les infections à *Helicobacter pylori* (**Martins et al., 2014**).

Les facteurs ulcérogènes les plus importants sont :

➤ **les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**

Ils sont subdivisés en deux groupes, le premier groupe inclut les acides carbonyliques, l'ibuprofène, le naproxène, et l'indométacine; ces agents présentent un caractère acide et sont des inhibiteurs non sélectifs des COX. L'autre groupe comporte les acides enol comme l'azapropazone et le phénylbutazone (**Sinha et al., 2013**).

La physiopathologie des lésions gastroduodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens passent d'abord par une diminution du flux sanguin muqueux, conséquence de l'inhibition de la cyclooxygénase qui produit des prostaglandines vasodilatatrices. Les lésions endothéliales accentuent la baisse du débit sanguin muqueux et favorisent le processus inflammatoire dans la muqueuse digestive (**Lamarque, 2004**). Les AINS non sélectifs inhibent les deux iso-enzymes de la COX (COX-1 et COX-2). L'expression de COX-1 intervient au niveau du tube digestif dans la synthèse de mucus et l'accroissement du débit sanguin muqueux qui permettent le maintien de l'intégrité de la muqueuse gastroduodénale face à des agents érosifs (**Takeuchi et al., 2002**). Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ont le but d'inhiber sélectivement la production de prostaglandines au niveau du site inflammatoire (Figure7) (**Ferraz et al., 1997**).

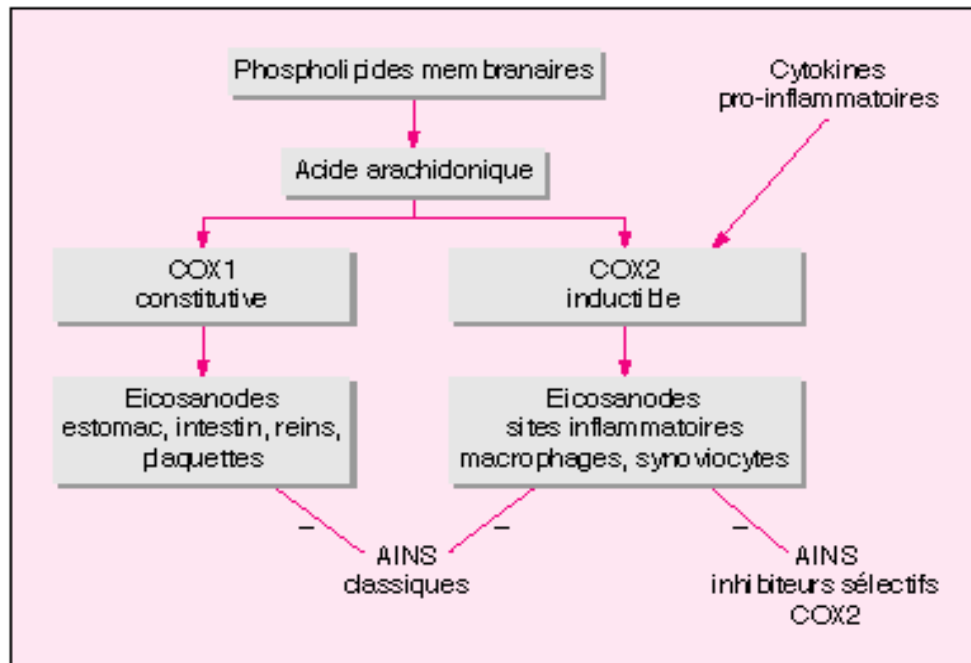


Figure 7 : Mode d'action des AINS (Lamarque, 2001).

❖ L'indométacine

Un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien, fréquemment prescrit pour réduire la fièvre, la douleur, et l'inflammation et considéré comme étant l'AINS le plus agressif. En effet, l'indométacine a la propriété d'inhiber la cyclooxygénase (COX-2) empêchant ainsi la biosynthèse des prostaglandines et par conséquent la sécrétion du mucus (Arun Ray et al., 2002) ce qui induit des érosions au niveau gastrique. L'inflammation causée par ces érosions contribue à aggraver l'ulcère en activant les phagocytes et les leucotriènes qui produisent des radicaux libres par l'action de la 5-lipooxygénase sur l'acide arachidonique (Katzung, 2004). De ce fait, la peroxydation lipidique produite par ces radicaux libres joue un rôle important dans l'aggravation de l'ulcère induit par l'indométacine (Naito et al., 1995). L'indométacine peut aussi atténuer directement la surface de la barrière hydrophobique de la muqueuse gastrique due à sa capacité de se lier à des phospholipides membranaires (Lamarque, 2004).

➤ L'acide gastrique (HCl)

L'HCl est considéré comme un agent nécrotique important dans l'estomac, il est connu pour son induction de graves dommages gastriques, par une action nécrosante directe sur la muqueuse lorsqu'il est introduit, de manière exogène et en quantité excessive dans l'estomac normal. L'HCl endogène dénature les protéines dans la membrane plasmique, et catalyse les groupements polysaccharidiques des protéoglycanes dans la couche de la muqueuse

protectrice, recouvrant la surface luminale de l'estomac, induisant ainsi la fragilité de la muqueuse (**Havsteen, 2002**).

➤ **L'alcool**

La consommation excessive d'alcool peut être à l'origine de l'ulcère gastrique (**Kadjo et al., 1999**). En effet, il a été rapporté que l'alcool induit un stress oxydatif par augmentation de la synthèse des EROs qui provoquent la peroxydation lipidique (**Boligon et al., 2014**).

L'alcool est caractérisé par une pénétration rapide dans la muqueuse gastrique en induisant l'épuisement des défenses non enzymatiques (les composants sulfhydriles non protéiques (NP-SH) et l'inhibition des enzymes antioxydantes (CAT et SOD) ainsi qu'en réduisant le taux du glutathion (**Boligon et al., 2014**).

➤ **L'infection par l'*Helicobacter pylori* (HP)**

Helicobacter pylori est une bactérie pathogène ayant pour niche écologique la muqueuse gastrique humaine (**Chaput et Boneca, 2006**). C'est un bacille gram négatif de forme hélicoïdale qui résiste à l'acidité gastrique grâce à son activité uréasique puissante. Cette dernière hydrolyse l'urée présente dans l'estomac en ammoniac qui tamponne l'acidité du milieu suffisamment longtemps pour lui permettre de gagner les cellules muqueuses gastriques, là où le pH est voisin de la neutralité.

En effet, elle provoque une cytotoxicité en induisant une vacuolisation des cellules épithéliales par la production de la protéine Vac A, une cytotoxine vacuolisante active, ce qui va entraîner une cascade de phénomènes inflammatoires avec libération de cytokines pro-inflammatoire et cela va entraîner une ulcération gastrique (**Delchier , 2008; Drissi Touzani Walali, 2009**)

➤ **Le stress**

Le stress a été reconnu comme étant un facteur qui provoque l'ulcère gastrique. Les personnes qui en souffrent voient souvent les douleurs augmentées lorsqu'elles vivent une période particulièrement stressante (**Lou, 2006**).

La réponse de l'organisme au stress met en jeu le système nerveux central (SNC), le système nerveux périphérique (SNP) et le système neuroendocrinien (SNE) qui interviennent selon 3 phases; la réception des signaux du stress par les organes sensoriels, puis la programmation de la réaction au stress qui se fait au niveau du cortex et du système limbique. Enfin, l'amygdale

déclanche la réponse de l'organisme en activant le système nerveux neuro-végétatif (**Dube et al., 2015**). La stimulation du nerf vague entraîne une sécrétion d'acétylcholine qui induit un ralentissement du rythme cardiaque. Le nerf vague est plus généralement une voie importante de la viscéromotricité des appareils cardio-vasculaire, trachéo-broncho-pulmonaire et digestif ainsi que de la régulation des sécrétions des glandes surrénales, du pancréas, de la thyroïde, des glandes endocriniennes et du système digestif (**Caso et al., 2008**).

➤ **Substances ulcérogènes**

De nombreux auteurs dont **Kadjo et al., (1999)** incriminent l'intoxication alcoolotabagique, dans la survenue d'ulcère gastrique, et mettent en évidence le rôle de la caféine et les aliments gras et épicés dans l'apparition de l'ulcère qui est la conséquence de l'accroissement de la sécrétion acide gastrique.

I.2.3-Thérapeutiques de l'ulcère gastrique

I.2.3.1-Mécanismes physiologiques de défense contre l'ulcère gastrique

L'organisme a développé une batterie de défenses antioxydantes afin de contrôler ou de limiter les effets délétères des espèces oxygénées activées EOA (radicaux libres*, anion superoxyde O_2^- , peroxyde d'hydrogène H_2O_2 , oxygène singulet O^* , acide hypochloreux) hautement réactionnelles. Ces dernières, une fois formées, peuvent en effet induire des cassures de l'ADN, inactiver des protéines ou induire des phénomènes de peroxydation lipidique (attaque d'acides gras polyinsaturés), conduisant à une perte de la perméabilité membranaire des cellules, ce qui va induire des dégâts cellulaires irréversibles (stress oxydatif) (**Pincemail et al., 2002**).

❖ **Les antioxydants endogènes**

Les antioxydants biologiques sont des molécules naturelles qui peuvent empêcher la formation incontrôlée des radicaux libres et les espèces oxygénées activées (EOA) ou inhibent leurs réactions avec les structures biologiques (**Chaudière et Ferrari-Iliou, 1999**).

Le glutathion et les enzymes antioxydantes telles que la superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT) et la glutathion peroxydase (GPx) protègent la muqueuse gastrique contre l'inflammation en inhibant la production des métabolites réactives d'oxygène par la détoxification de l'anion superoxyde (O_2^-) et du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) (Figure 8) (**Pincemail et al., 2002 ; Derin et al., 2004**).

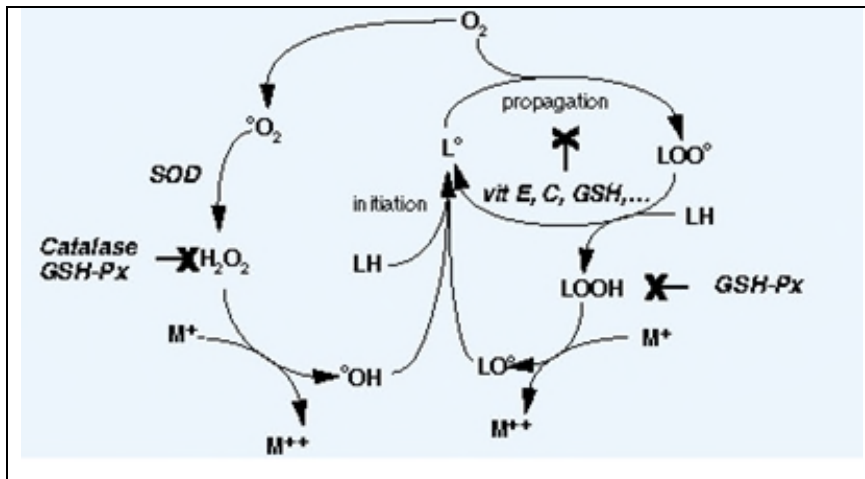


Figure 8 : Principales étapes des réactions radicalaires et place des systèmes antioxydants (Richard *et al.*, 1997).

➤ **Le glutathion**

Le glutathion est un tripeptide (Figure 09) (glutamine-cystéine-glycine) impliqué dans la prévention de l'oxydation des groupements thiols grâce à son pouvoir réducteur. Il joue un rôle majeur dans la protection des lipides, des protéines et des acides nucléiques contre l'oxydation (Favier *et al.* 1997).

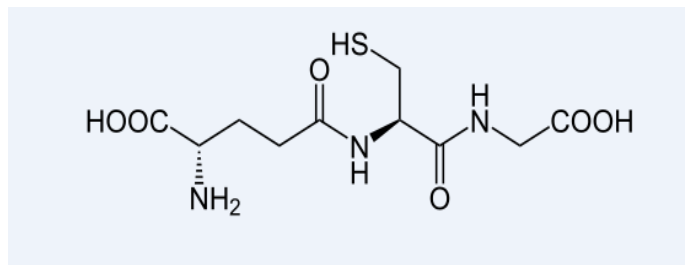
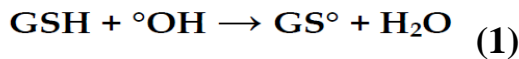


Figure 09: Structure du glutathion (Favier *et al.* 1997).

En tant qu'antioxydant, le glutathion peut intervenir dans deux types de mécanismes :

- **La capture d'espèces radicalaires**

Le glutathion est capable de réagir avec les radicaux hydroxyles ($^{\circ}\text{OH}$) (Réaction4), alkoxy (RO°), peroxy (ROO°), les radicaux centrés sur le carbone (R°), mais aussi l'acide hypochlorite (HOCl), le peroxyne (ONOO^-), et l'oxygène singulet ($^1\text{O}_2$) (Defraigne et Pincemail, 2008).



• **Participation à l’activité d’enzymes antioxydantes**

Le GSH constitue l’antioxydant principal de l’organisme d’autant qu’il est aussi le co-facteur de toute une série d’enzymes antioxydantes (glutathion peroxydases, glutathion réductase, thiorédoxines et peroxyrédoxines) (Defraigne et Pincemail, 2008).

Le glutathion recycle également un certain nombre d’antioxydants tels que les vitamines C et E dont il restaure le pouvoir antioxydant, par interaction avec un radical lipidique R•, la vitamine E (Vit E) se transforme en un radical tocophéryl (Vit E•). Ce dernier est régénéré en Vit E sous l’action de la vitamine C (Vit C) qui, à son tour, prend une forme radicalaire (Vit C•). Le glutathion réduit (GSH) permet de régénérer la vitamine C en se transformant en un radical thyl (GS•) qui, par réaction avec lui-même, donne du glutathion oxydé (GSSG) (Figure10) (Pincemail et al., 1998).

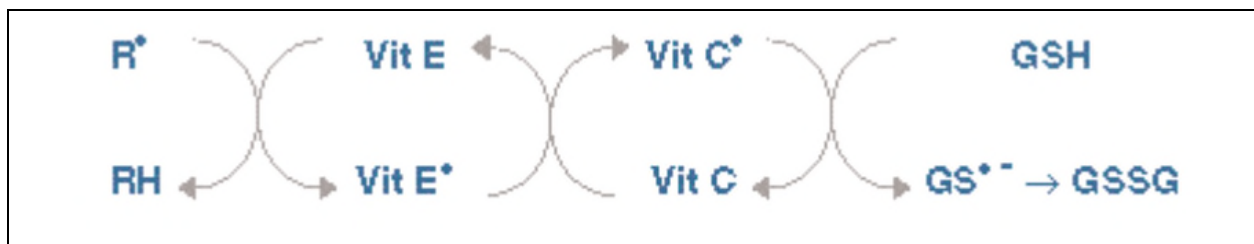
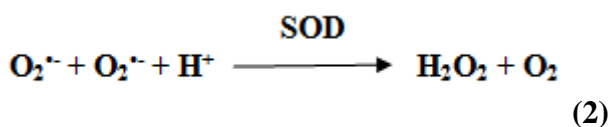


Figure 10 : Rôle du glutathion dans la préservation des formes actives des antioxydants de faible taille (vitamines C et E) (Pincemail et al., 2002).

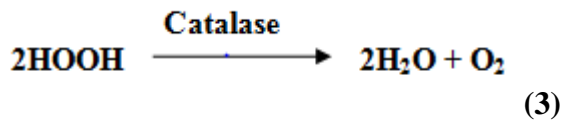
➤ **La superoxyde dismutase (SOD)**

La superoxyde dismutase est une enzyme capable d’éliminer et de diminuer la durée de vie de l’anion superoxyde O₂^{•-} qui résulte de la réduction univalente de l’oxygène (Pincemail et al., 2002 ; Defraigne et Pincemail, 2007).



➤ **La catalase (CAT)**

La catalase est une enzyme qui transforme le peroxyde d’hydrogène (H₂O₂) en une simple molécule d’eau (Réaction 2). Elle est principalement présente dans les peroxysomes de diverses cellules, dans les plaquettes et le stroma des érythrocytes (Pincemail et al., 2002).



➤ Les glutathions peroxydases (GPx)

Les glutathion peroxydases sont des enzymes à sélénium de structures très proches, ayant la propriété de catalyser la réduction des hydroperoxydes par le glutathion.

Les GSH-Px sont impliquées dans la défense de l'organisme contre les espèces réactives de l'oxygène, en outre, elles constituent la voie majeure de dégradation des hydroperoxydes (peroxyde d'hydrogène H₂O₂, hydroperoxydes organiques ROOH) dans la plupart des cellules et des compartiments subcellulaires, elles inhibent donc la production de radicaux libres très oxydants.

En effet, leur fonction est si importante qu'elles peuvent être considérées comme des partenaires essentiels des superoxyde dismutases et de la vitamine E dont le fonctionnement normal aboutit à la production d'hydro- peroxydes (Richard et al., 1997; Pincemail et al., 2002).

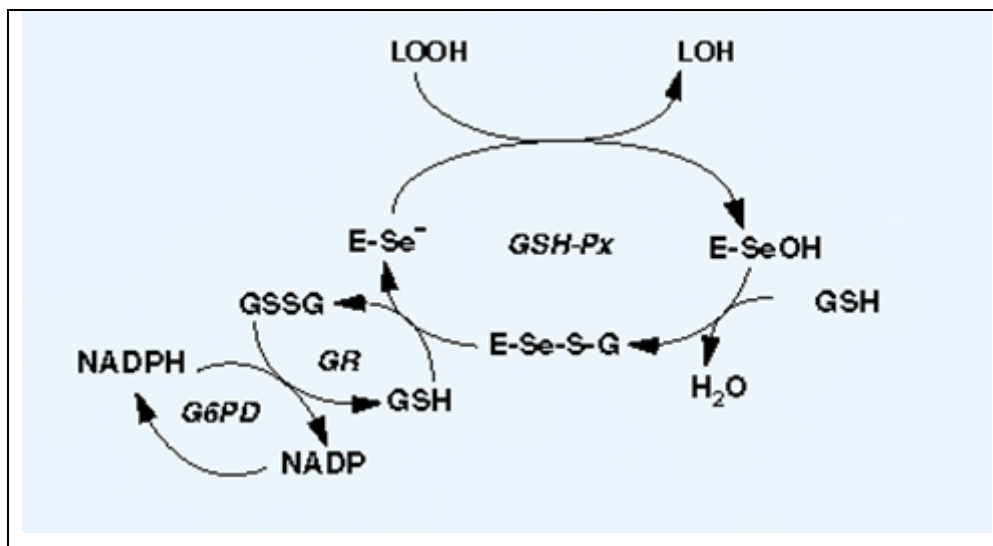
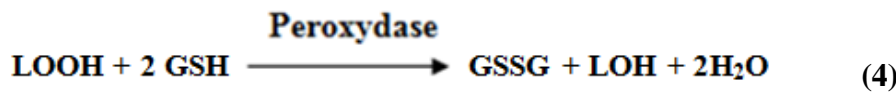


Figure 11 : Mécanisme catalytique des glutathion peroxydases à sélénium. E-Se=site catalytique; GR=glutathion réductase; G6PD=glucose 6 phosphate déshydrogénase (Richard et al., 1997).

❖ Les antioxydants naturels

Notre organisme dispose d'un vaste réseau d'antioxydants ou de défenses qui ne se limite pas qu'aux seules vitamines C et E. D'une part, une multitude d'antioxydants synthétisés par l'organisme ou le plus souvent apportés par notre alimentation, d'autre part, des systèmes enzymatiques extrêmement complexes qui assurent la réparation des éventuels dommages oxydatifs au niveau des protéines ou de l'ADN. S'y ajoutent quelques oligo-éléments tels que sélénium, cuivre et zinc qui sont les co-facteurs de diverses enzymes à activité antioxydante (Defraigne et Pincemail, 2008).

❖ Les protéines du choc thermique (HSP)

Les HSPs ou protéines chaperons sont impliquées dans le rétablissement de l'homéostasie protéique au sein de la cellule après un stress (Wirth et al., 2003). Lors de ce dernier, les chaperons sont massivement synthétisés. La surexpression de HSP70 présente un effet anti-inflammatoire, et un effet protecteur des dommages gastriques, en inhibant l'activation de la voie NF-KB et l'expression de la COX-2 (Asai et al., 2011).

❖ Les composants sulfhydrils non protéiques (NP-SH)

Les composants sulfhydriles (NP-SH) ont un effet gastroprotecteur. Leur groupement SH forme une sorte de bridge avec le mucus et le rend plus épais ce qui fait que la baisse de leurs concentration rend le mucus plus soluble. Ce type de molécules joue un rôle important dans le maintien de l'intégrité de la muqueuse gastrique en se liant aux radicaux libres générés par les agents ulcérogènes, fonctionnant ainsi comme antioxydants, en contrôlant la production et la nature du mucus (Rozza et al, 2012 ; Boligon et al., 2014).

I.2.4-Traitement de l'ulcère**I.2.4.1-Traitement médicamenteux**

La thérapie antiulcéreuse inclut l'utilisation des inhibiteurs de la pompe à protons (Omeprazole, Lansoprazole) contre *Helicobacter pylori*, les inhibiteurs des récepteurs histaminiques, les anti-acides ainsi que les protecteurs gastriques et les analogues des prostaglandines (tableau I) (Bouyssou, 2014; Folliot, 2003).

Tableau I : Les classes d'antiulcéreux, leurs différentes spécialités et quelques exemples de principes actifs (DCI) (Cité par Keita, 2004).

Classes d'antiulcéreux	Spécialités	Exemples de principes actifs
Antiulcéreux antisécrétoires	Antihistaminiques	Cimétidine
		Famotidine
		Ranitidine
	Inhibiteurs de la pompe H ⁺ / K ⁺	Oméprazole Lanzoprazole
Analogues des prostaglandines	PGA, PGB, PGC, PGD, PGE, PGF	Misoprostol
Antiulcéreux topiques	Polymères	Sucralfate
Anti-acides et pansements gastriques	Neutralisants	Hydroxyde d'Al et de Mg silicone

I.3- Phytothérapie de l'ulcère gastrique

Malgré l'efficacité des traitements médicamenteux, ces derniers présentent toujours un certain nombre d'effets indésirables d'où l'intérêt de la phytothérapie, la source alternative à base de plantes qui est de plus en plus utilisée pour traiter une grande variété de maladies dont l'ulcère gastrique. Parmi les plantes utilisées pour traiter l'ulcère gastrique on cite quelques exemples : (*Allophylus serratus* Kurz, *Aloe vera* (L.) Burm.f, *Butea frondosa* Roxb, *Cissus quadrangularis* L, *Carica papaya* Linn et *Capsicum annuum* L) (**Lakshmi Srinivas et al., 2013**). Une grande partie des recherches actuelles porte sur l'étude de molécules anti-oxydantes et anti-microbiennes comme les vitamines, les caroténoïdes et les polyphénols en raison de leur diversité d'effets thérapeutiques.

I.3.1-Définition des polyphénols

Les polyphénols sont les composés naturels les plus répandus du règne végétal et font partie intégrante de l'alimentation humaine et animale. Ils se trouvent dans les sécrétions de bourgeons et exsudats de divers organes des plantes. Ils possèdent certaines activités biologiques: germicide, anti-inflammatoire, anti-radicalaire et bactériostatique. La structure

(Figure 12) de ces métabolites va du simple noyau aromatique de faible poids moléculaire jusqu'aux tanins de très haut poids moléculaire (Amiot *et al.*, 1989 ; Chira *et al.*, 2008).

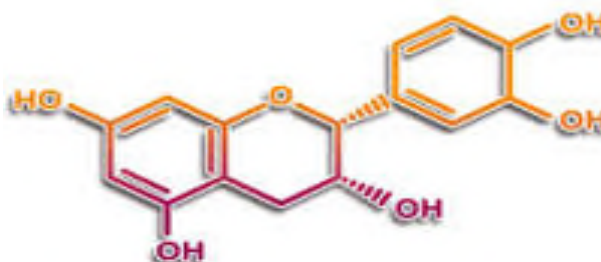


Figure12 : Structure chimique de base des polyphénols (cité par Dal-Ros, 2009).

I.3.2-Biosynthèse des polyphénols

Les polyphénols sont principalement synthétisés à partir des hydrates de carbone via deux voies (Chira *et al.*, 2008)

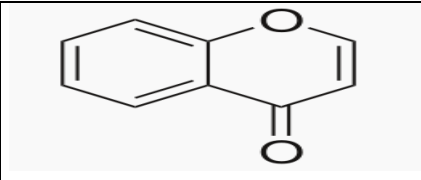
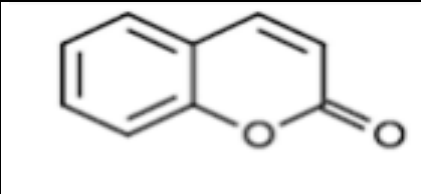
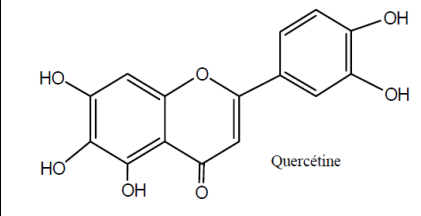
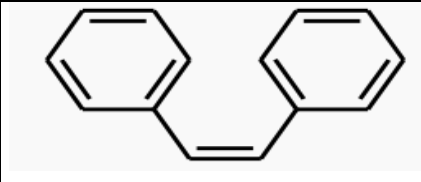
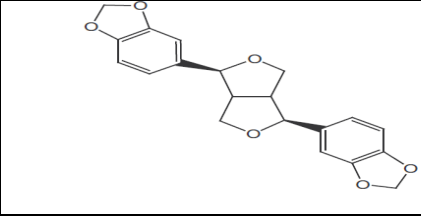
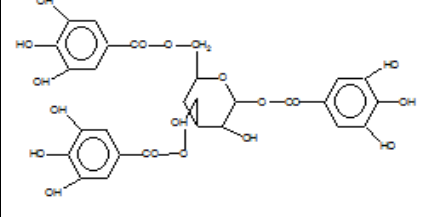
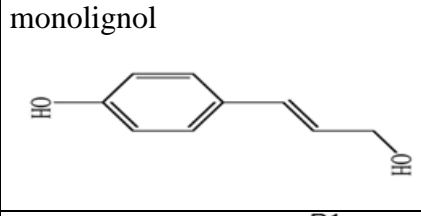
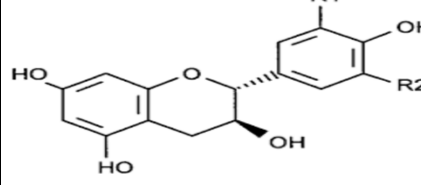
- Celle de l'acide Shikimique conduisant après trans-amination et désamination aux acides cinnamiques et à leurs dérivés tels que les acides benzoïques ou les phénols simples.
- Celle de l'acétate conduisant aux poly-cétoesters ou polyacétates (malonate) (Chira *et al.*, 2008).

I.3.3-Classification des polyphénols :

Les composés phénoliques présentent une grande diversité de structure et sont divisés en plusieurs classes (Tableau II).

Tableau II : Les différentes classes de polyphénols et leurs formules et structures chimiques

Polyphénols	Formule chimique	Structure chimique	Origines	Références
Acides phénoliques	C ₆ -C ₁ C ₆ -C ₃	<p>The structure shows a benzene ring with a carboxylic acid group (-COOH) at position 1. Substituents R1, R2, R3, and R4 are attached at positions 2, 3, 4, and 5 respectively.</p>	Epices, fraises	(Dal-Ros, 2009) (Sanchez-Moreno, 2002)

Chromones	C_6-C_3		Pomme de terre, pomme, citrus	(Nkhili, 2009)
Coumarines	C_6-C_3		Pomme de terre, pomme, citrus	(Sanchez-Moreno, 2002)
Flavonoïdes	$C_6-C_3-C_6$	 Quercétine	Fruit, légumes, fleurs, soja, pois	(Chira <i>et al.</i> , 2008) (Nkhili, 2009)
Stilbènes	$C_6-C_2-C_6$		Vigne	(Dal-Ros, 2009)
Lignanes	$(C_6-C_3)_2$		Pin	(Keita, 2004)
Tanins hydrosolubles	$(C_6-C_3-C_6)_2$		Pin	(Hannebelle <i>et al.</i> , 2004)
Lignines	$(C_6-C_3)_n$	monolignol 	Bois, fruits à noyaux, raisin, kaki	(Nkhili, 2009)
Tanins condensés	$(C_6-C_3-C_6)_n$		Bois, fruits à noyaux, raisin, kaki	(Keita, 2004) (Nkhili, 2009)

I.3.4-Les activités biologiques des polyphénols

Les polyphénols sont actuellement l'objet de nombreuses études car ils sont reconnus pour leurs activités biologiques nombreuses qui promouvoient des effets bénéfiques de santé (**Bougandoura et Bendimerad, 2013**). Ils présentent une large gamme d'effets biologiques en raison de leurs propriétés antioxydantes, anti-inflammatoire et anti-ulcère (**Sanchez-Moreno, 2002**).

I.3.4.1-Activité anti-oxydante

Selon leurs mécanismes d'action, les polyphénols peuvent être classifiés comme scavengers des radicaux libres et chélateurs des métaux de transition (Fe, Cu) (Figure13). Le mécanisme antioxydant des flavonoïdes est principalement dû à la présence dans leur structure d'un groupement ortho-diphénolique sur le noyau B (catécol), et une double liaison C₂-C₃ conjuguée avec la fonction cétone en C₄ (4-oxo-) ainsi que la présence de groupes hydroxyles en positions 3 et 5 qui permettent une activité anti-radicalaire maximale (**Sanchez-Moreno, 2002; Benguerba, 2008**).

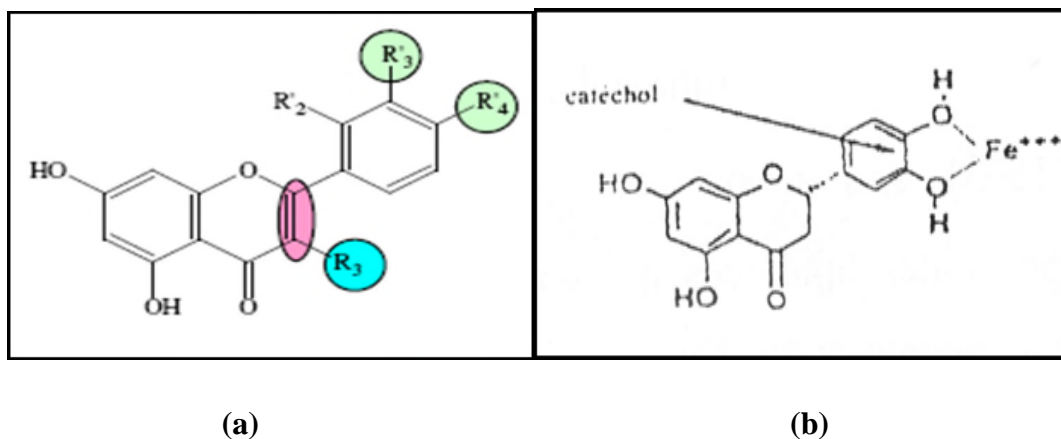


Figure13 : Mécanismes d'action des anti-oxydants; a) activité scavenger des flavonoïdes; b) chélation du fer par les flavonoïdes (**Marfak, 2003**).

I.3.4.2-Activité anti-inflammatoire

Certains flavonoïdes jouent un rôle très important dans les processus inflammatoires, et ont un fort pouvoir inhibiteur des éléments moléculaires impliqués dans l'inflammation tels que les prostaglandines, leucotriènes ou l'oxyde nitrique. Ces flavonoïdes sont capables de bloquer les deux voies de la cyclooxygénase, et surtout d'inhiber la Cox-1 qui est considérée comme l'enzyme principale du processus inflammatoire (**Yesilada et Kupeli, 2007**).

I.3.4.3-Activité anti-ulcéreuse

Les polyphénols agissent au niveau du tractus gastro-intestinal soit comme agent antiulcéreux, anti-sécrétoire ou agents anti-oxydants. Les flavonoïdes (la quercétine et la naringénine), les tanins et les coumarines jouent un rôle important dans la réduction de l'ulcère et la protection de la muqueuse gastrique des différentes lésions induites par plusieurs facteurs d'agression, tels que l'acide-éthanol, le stress et l'indométacine (**Borrelli et Izzo., 2000**) via plusieurs mécanismes impliquant :

- ❖ La chélation des ions métalliques (Fe^{2+} , Cu^{2+})
- ❖ L'inhibition de la peroxydation lipidique par scavenger des radicaux libres
- ❖ La stabilisation membranaire (**Czinner et al., 2001**).
- ❖ L'inhibition de la production de pepsinogène (**Alanko et al., 1999**).
- ❖ L'altération du métabolisme de glutathion qui est présent sous forme essentiellement réduite (GSH). Dans des conditions physiologiques, sa forme oxydée (GSSG) est en concentration très faible. Le rapport GSH/GSSG est considéré comme un excellent marqueur de la peroxydation lipidique et permet d'objectiver l'importance du stress oxydant. En effet, le GSH réagit très rapidement avec les EOA pour former le GSSG, plus la valeur de ce rapport est basse, plus le stress oxydant est élevé. (**Haleng et al., 2007**).
- ❖ L'inhibition de l'influx Ca^{2+} et inhibition de l'activité nucléase, puisque le Ca^{2+} dépend de l'oxyde nitrique synthase (Nos) en produisant le NO qui provoque les radicaux libres en augmentant le risque de formation des ONOO^- (**Hernandez Muñoz et al., 2000**).
- ❖ L'inhibition de la production des leucotriènes (**Nkhili, 2009**).
- ❖ L'augmentation de la production du mucus (**Nkhili, 2009**). Ce dernier est caractérisé par un film formé par la polymérisation des glycoprotéines qui permet d'emprisonner les bicarbonates, de retarder la pénétration des ions H^+ endolumineux et d'instaurer ainsi un gradient de pH allant de moins de 3 au niveau de la face luminale de cette couche, à plus de 7 sur la face muqueuse (**Kamguia et al., 2011**).

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

A

- ❖ **Ader, J.L., Carre, F., Xuan, A.T.D., Duclos, M., Kubis, N., Mercier, J., Mion ,F., Prefaut, C. et Roman, S. (2006).** *Physiologie*. 2ème édition .Paris : Masson. 247.
- ❖ **Alanko, J., Riutta, A., Holm, P., Mucha, I., Vapatalo, H. et Metsa-Ketela, T. (1999).** Modulation of arachidonic acid metabolism by phenols: relation to their structure and antioxidant /prooxidant properties. *Free Radical Biology and Medicine*,26: 193-201.
- ❖ **Alvarez-Suarez, J.M., Dekanski, D., Ristic, N., Giampieri, F., Astolfi, Battino, M. (2011).**Strawberry Polyphenols Attenuate Ethanol-Induced Gastric Lesions in Rats by Activation of Antioxidant Enzymes and Attenuation of MDA Increase. *Public Library of Science ONE*, 6 (10): 25-31.
- ❖ **Amiot, M. J., Aubert, S., Gonnet, M. et Tacchini, M. (1989).** Les composés phénoliques des miels : étude préliminaire sur l'identification et la quantification par familles. *Elsevier*, 20 : 115-125.
- ❖ **Amirshahrokhi, K. et Khalili, A.Z. (2015).** The effect of thalidomide on ethanol-induced gastric mucosal damage in mice: Involvement of inflammatory cytokines and nitric oxide.*Chemico-Biological Interactions*, 225: 63-69.
- ❖ **Araki, H., Ukawa, H., Sugawa, Y., Yagi, K., Takeuchi, K. (2000).** The roles of prostaglandin E receptor subtypes in the cytoprotective action of prostglandin E2 in rat stomach. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 14: 116-124.
- ❖ **Areej, A. (2007).** Phytochemical and Biological Studies of Some Clematis Species Growing in Saudi Arabia. Submitted in partial fulfillment of the requirement for the Doctor of Philosophy degree in the Department of Pharmacognosy at the College of Pharmacy. *King Saud University*, .7-20.
- ❖ **Arun, R., Susri, R., Chaudhuri, B.M. et Sandip, K. (2002),** Antioxdante activity of ethanol extract ofrhizome of picrorhizakurroa on indomethacin induced gastric ulcer during healing. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*,2: 44-51.
- ❖ **Asai, M., Kawashima, D., Katagiri, K., Takeuchi, R., Tohnai,G et Ohtsuka.K. (2011).** Protective effect of a molecular chaperone inducer, paeoniflorin, on the HCl- and Ethanoltriggered gastric mucosal injury.*Life Sciences*,88: 350-357.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ❖ **Atmani, D., Begoña, R-L, M., Ruiz-Sanz J.I., Lizcano, L., Bakkali, F. etAtmani, D. (2011).** Antioxidant potential, cytotoxic activity and phenolic content of Clematis flammula leaf extracts. *Journal of Medicinal Plants Research*,4: 589-598.
- ❖ **Atmani, D., Chaher, N., Berboucha, M., Ayouni, K., Lounis, H., Boudaoud, H., Debbache, N. etAtmani, D. (2009).**Antioxidantcapacity and phenol content of selected Algerian medicinal plants.*FoodChemistry*,112 : 303-309.

B

- ❖ **Beaugerie, L., Sokol, H., Goirand, f. et Roman, S. (2014).***Les fondamentaux de la pathologie digestive*. Paris: Masson. 288.
- ❖ **Benguerba, A. (2008).**etudephytochimique et de la phase butanolique de l'especeinulacrithmoides l. *Algerie*,18-20.
- ❖ **Bensal, V.etGoel, R. (2012).** Gastroprotective effect of Acacia nilotica young seedless pod extract: Role of polyphenolic constituents. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*,523-528.
- ❖ **Boligon, A.A., Freitas, R.B., Brum, T.F., Waczuk, E.P., Klimaczewski, C.V., de Ávila, D.S., Athayde, M.L. etBauermann, L.F. (2014).** Antiulcerogenic activity of Scutiabuxifolia on gastric ulcers induced by ethanol in rats.*ActaPharmaceuticaSinicaB*,4: 358-367.
- ❖ **Borrelli, F. etIzzo A. A, (2000).** The Plant Kingdom as a Source of Anti-ulcerRemedies.*Phytotherapy researches*,14: 581-591.
- ❖ **Bouyssou, C. (2014).** Actualités pharmaceutiques Évolution des stratégies thérapeutiques Helicobacter pylori.*Elsevier*, 536.

C

- ❖ **Caso, J., Leza, J. etMenchen, L. (2008).**The effects of physical and psychological stress on the gastro-intestinal tract: lessons from animal models. *Curent Molecular Medecin*, 8: 299-312.
- ❖ **Chaput, C. etBoneca. I. G. (2006).** Bases moléculaires de l'interaction de Helicobacter pylori avec les cellules épithéliales gastriques. *Hépto-Gastro*, 13: p5.
- ❖ **Chaudière, J. et Ferrari-Iliou, R. (1999).** Intracellular antioxidants. *Chemical to biochemical mechanisms Food and Chemical Toxicology*, 3: 949-962.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ❖ **Chawla, R., Kumar, S. et Sarma, A. (2012).** The genus *Clematis* (Ranunculaceae): Chemical and pharmacological perspectives. *Journal of Ethnopharmacology*, 143: 116-150.
- ❖ **Chevallier, J.M. (2005).** *Anatomie. Le Tronc*. Paris : Flammarion Médecine-Science. p170.
- ❖ **Chira, K., Suh, J.H., Saucier, C. et Teissèdre, P.L. (2008).** Les polyphénols du raisin. *Phytothérapie*, 6: 75-82.
- ❖ **Czinner, E., Hagymasi, K., Blazovics, A., Kery, A., Szoke, E. et Lemberkovics, E. (2001).** The in vitro effect of *Helichysiflos* on microsomal lipid peroxidation. *Journal of Ethnopharmacology*, 77: 31-35.

Ⓓ

- ❖ **Dadoune, J. P., hadjisky, P. et Siffroi, J-P. (2000).** *histologie*. 2^{em} edition: flammation, P.316.
- ❖ **Dal-Ros, S. (2009).** Thèse : *Dysfonction Endothéliale et pathologies Cardiovasculaires : Rôle du stress Oxydant et Effets Protecteurs des Polyphénols Végétaux*. France, p.89.
- ❖ **Defraigne, J.O. et Pincemail, J. (2008).** Stress oxydant et antioxydants : mythes et réalités. *Liege*, 4: 10-19.
- ❖ **Delchier, J.C. (2008).** La Presse Médicale Manifestations digestives de l'infection à *Helicobacter pylori* chez l'adulte. *de la gastrite au cancer gastrique*, 37: 519-524.
- ❖ **Delmas, V., Brémond-Gignac, D., Douard, R., Dupont, S., Latrémouille, C. et al. (2008).** *Anatomie générale*. Elsevier Masson. France. ISBN : 978-2-294-07235-2.
- ❖ **Derin, N., Izgut-uysal, V.N., Agac, A., Aliciguzel, Y. et Demir, N. (2004).** l-carnitine protects gastric mucosa by decreasing ischemia-reperfusion induced lipid peroxidation. *Journal of physiology and pharmacology*, 55 (3): 595-606.
- ❖ **Dine, T., Claerbout, J.F. et Rave, M. (2008).** Traitement de l'ulcère gastro-Duodénale. *Pharmacie clinique et thérapeutique*. 3ème édition Paris : Elsevier Masson. 215 p.
- ❖ **Djahanguiri, B. (1969).** The production of acute gastric ulceration by indomethacin in the rat. *Scand J Gastroenterol*, 4: 265-267.
- ❖ **Drake, R.L., Vogl, W. et Mitchel, M. (2006).** *Gray's Anatomie pour les étudiants*. Elsevier-Masson. P.281-283.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ❖ **Drissi, T. et Walali, H. (2009).** Thèse de doctora : *Rôle de l'infection chronique a helicobacterpylori dans la genèse du cancer de l'estomac.*
- ❖ **Drouet, L., Guenard, H., Jammes, Y., Labadie, P., Leroy, M. et al. (1991).** *Physiologie humaine.* 1^{ère} édition. Paris : Edition Pradel. 255 p.
- ❖ **Dube, C., Molet, J., Akanksha, S., Autumn, I., Maras, P., et Tallie, Z. (2015).**Hyper-excitability and epilepsy generated by chronic early-life stress. *Neurobiology of Stress*, 2: 10-19.

E

- ❖ **El-ashmawy, I., Bayad, A. et Omar, A. (2014).** Antidepressant activity of a polyherbal mixture in mice. *International Food Research Journal*, 21: 2273-2277.

F

- ❖ **Favier, A. et Goudable, J. (1997).** Radicaux libres oxygénés et antioxydants. *Nutritional and Clinical. Metabolism*, 11: 115-120.
- ❖ **Ferraz, J.G., Sharkey, K.A., Reuter, B.K., Asfaha, S., Tigley, A.W., Brown, M.L. et al. (1997).**Induction of cyclooxygenase-1 and -2 in the rat stomach during endotoxemia: role in resistance to damage. *Gastroenterology*, 113: 195-204.
- ❖ **Folliot, M. P. (2003).** Thèse de doctorat : *affections digestives necessitant l'emploi de medicaments humains chez les carnivores domestiques.* France. 24-46p.

G

- ❖ **Gege-Adebayo, G.I., Igbokwe, V.U., Shafe, M.O., Akintayo, C.O. et Mbaka, D.I. (2013).** Anti-ulcer effect of Ocimumgratissimum on indomethacininduced ulcer and percentage of superoxide dismutase on Wistarrats, *Journal of Medicin and Medical Sciencis*, 4: 8-12.
- ❖ **Gimenez, F., Brazier, M., Calop, J., Dine, T., Tchiakpé, L. et Claerbout, J. (2000).** *Traitement de l'ulcère gastro-duodéal dans la Pharmacie Clinique.* Paris. Masson. 106P.
- ❖ **Giordano, O., Guerreiro, E., Pestchanker, M., Guzmán, J., Pastor, D. et Guardia, T. (1990).** The gastric cytoprotective effect of several sesquiterpene lactones. *Journal of Natural Products*, 53: 803-809.

H

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ❖ Haleng, J., Pincemail, J., Defraigne, J.O., Charlier, C. et Chapelle, J.P. (2007). Le stress oxydant. *Revue Médicale de Liege*, 62: 628-638.
- ❖ Havsteen, H.B. (2002). The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacology and therapeutics*, 96: 67-202.
- ❖ Heath, P.J.W., Wheeler, P.R., Stevens, A. et Young, B. (2008). *Atlas d'histologie fonctionnelle de Wheeler*. Bruxelles: De Boeck. 263p.
- ❖ Hennebelle, T., Sahpaz, S. et Bailleul, F. (2004). Polyphénols végétaux, sources, utilisations et potentiel dans la lutte contre le stress oxydatif. *Springer Link*, 2: 3-6.
- ❖ Hernandez-Muñoz, R., Montiel-Ruiz, C. et Vazquez-Martinez, O. (2000). Gastric mucosal cell proliferation in ethanol-induced chronic mucosal injury is related to oxidative stress and lipid peroxidation in rats. *Laboratory Investigation*, 80: 1161-1169.

I

- ❖ Ibara, J.R., Ikourou, A. et Itoua-Ngaporo, A. (1993). Les ulcères gastriques et duodénaux à Brazzaville à propos de 728 cas. *Médecine d'Afrique Noire*, 40: 7.

K

- ❖ Kadjo, K., Ouattara, B., Sanogo, S., Diallo, A.D., Adom, A.H. et al. (1999). aspects épidémiologiques des ulcères gastro-duodénaux. *Médecine d'Afrique Noire*, 46: 2.
- ❖ Kamguia, H., Guifo, F., Fokunang, C., Ngameni, B., Njinkio-Nono, B. et Tembe-Fokunang, E. (2011). effet cytoprotecteur de l'extrait aqueux des racines de *Dorstenia pilsburyana* sur l'ulcère gastrique chez les rats mâles de la souche wistar. *Health Science. Diseases*, 12: 4.
- ❖ Katzung, B.G. (2004). *Pharmacologie fondamentale clinique*. 9^{ème} édition. Piccini. 441-448.
- ❖ Keita, A. (2004). Thèse de pharmacie : *Etude de trois plantes utilisées dans le traitement traditionnel de l'ulcère gastroduodénal dans le District de Bamako : Borassus aethiopicum Mart (Palmeae), Sclerocarya birrea (A. Rich.) Hochst. (Anacardiaceae) et Ximenia americana L. (Olacaceae)*. Mali. 26-27P.
- ❖ Kierszenbaum, A. (2006). Histologie et Biologie Cellulaire. in: *Une introduction à l'anatomie pathologique*. 1^{ère} édition. Paris. 416 p.
- ❖ Kirkiacharion, S. (2010). *Guide de chimie médicinale et médicaments*. Paris : Lavoisier. 83p.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ❖ **Konturek, P.C., Brzozowski, T., Duda, A., Kwiecien, S., Dembinski, A., Lober, S., Hahn, E.G. et Konturek, S.J. (2001).** Epidermal growth factor and prostaglandin E2 accelerate mucosal recovery from stress-induced gastric lesions via inhibition of apoptosis. *Journal of Physiology*, 95: 361-367.

L

- ❖ **Lacour, B. et Belon, J.P. (2015).** *Physiologie*. Edition Elsevier Masson, France ISBN : 978-2-294-74287-3.
- ❖ **Ladyarts, P.M., Whelan, A. et Fanger, M.W. (2000).** Essentiel en immunologie, 107: 139-145.
- ❖ **Lakshmi Srinivas, T., Mohana Lakshmi, S., Neelufar Shama, S., KoteswaraReddy, G. et Prasanna, K.R. (2013).** Medicinal Plants as Anti-Ulcer Agents. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 2: 91-97.
- ❖ **Lamarque, D. (2001).** John Libbey EUROTEXT. in: *Physiopathologie, risque et prévention des lésions ulcérées gastroduodénales en cas de prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens*, 8: 11-103.
- ❖ **Lamarque, D. (2004).** Physiopathologie des lésions gastroduodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens, *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 28: 18-26.
- ❖ **Lou, L., Fang, Y., Jing, Z., Chun Shui, P., Li, C., Yong Fen, Q., Ya, K., Xian, W. et al. (2006).** Endoplasmic reticulum stress response is involved in the pathogenesis of stress induced gastric lesions in rats. *Life Sciences*, 79: 1856-1864.

M

- ❖ **Male, D., Brostoff, J., Roth, D.B. et Roitt, I. (2007).** *Immunologie*. 7ème édition, Edition Elsevier Masson.
- ❖ **Marfak, A. (2003).** *Radiolyse gamma des flavonoïdes. Etude de leurs activités avec les radicaux issus des alcools: formation de depsides*. Thèse de doctorat, Université de Limoge, spécialité biophysique.
- ❖ **María, A., Franchi, A. et Wendel, G. (1998).** Gastric cytoprotective activity of dehydroleucodine in rats. Role of prostaglandins. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 21: 335-338.
- ❖ **Marieb, E.N. et Hoehn, K. (2010).** *Anatomie et physiologie humaines*. 8ème édition. Québec : Pearson. 985p.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ❖ **Martins, J.L.R., Rodrigues, O.R.L., Silva, D.M., Galdino, P.M., De Paula, J.R. et al. (2014).** Mechanisms involved in the gastroprotective activity of *Celtisiguanaea* (Jacq). Sargent on gastric lesions in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 155: 1616-1624.
- ❖ **Menche, N. (2006).** *Anatomie physiologie biologique*. 3ème édition. Paris : Maloine. 335p.
- ❖ **Morsy, M., Heeba, G., Abdelwahab, S. et Rofaeil, R. (2012).** Protective effects of nebivolol against cold restraint stress-induced gastric ulcer in rats: Role of NO, HO-1, and COX-1,2. *Nitric Oxide*, 27: 117-122.
- ❖ **Muhammed, A.V.K., Thamotharan, G., Sengottuvelu, S., Haja-Sherief, S. et Sivakumar, T. (2012).** Evaluation of antiulcer activity of *Ficus pumila* L. leaf extract in albino rats, *Global Journal of Research on Medicinal Plants and Indigenous Medicine*, 8: 340-351.

N

- ❖ **Naito, Y., Yoshikawa, T., Matsuyama, K., Nishimura, S., Yagi, N. et Kondo, M. (1995).** Effects of free radical scavengers on indomethacin-induced aggravation of gastric ulcer in rats. *Dig Dis Sci*, 9: 2019-2021.
- ❖ **Nkhili. (2009).** thèse en co-tutelle Polyphénols de l'Alimentation : *Extraction, Interactions avec les ions du Fer et du Cuivre, Oxydation et Pouvoir antioxydant*. Spécialité science alimentaire.

P

- ❖ **Pearson, J. et Hutton, D. (1998).** Structure and Function of the Stomach. *Encyclopedia of Human Nutrition*, 2: 929-938.
- ❖ **Pincemail, J., Bonjean, K., Cayeux, K. et Defraigne, J.O. (2002).** Mécanismes physiologiques de la défense antioxydante. *Physiological action of antioxidant defences*. *Nutrition clinique et métabolisme*, 16: 233-239.

R

- ❖ **Rhoades, R.A. et Tanner, G.A. (2005).** *Medical physiology*. Blackwell publishing, USA. P.483-488.
- ❖ **Richard, M.J., Belleville, F., Chalas, J., Ceballos-Picot, I., Vitoux, D. et al. (1997).** Les glutathion peroxydases: intérêt de leur dosage en biologie Clinique, 55: 195-208.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ❖ **Robert, A, J.E. Nezamis, C. Lancaster and A.J. Hauchar, (1979).** Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl and thermal injury. *Gastroenterology*, 77: 433-443.
- ❖ **Roseli, A.S., Ribeiro, A., Polyana, B.F., Diniz, A., Estevama, C.S., Malone, S. et al. (2013).** Gastroprotective activity of the ethanol extract from the inner bark of *Caesalpinia pyramidalis* in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 147: 383-388.
- ❖ **Rousset, P. (2014).** La val de dagne : *Les plantes de garrigue qui fleurissent en été*. P10.
- ❖ **Rouvière, H. (2002).** *Anatomie humaine descriptive, topographique et fonctionnelle*. Paris: Masson. P.725.
- ❖ **Rozza, A.L., Hiruma-lima, C.A., Tanimoto, C. et Pellizon, C.H. (2012).** Morphologic and Pharmacological Investigation in the Epicatechin Gastroprotective Effect. *Chemico-Biological interactions*, 10: 70-78.

S

- ❖ **Salducci, J., Desjeux, A. et Chamlian, A. (2005).** Ulcère gastrique et duodéal. In : *Hépatogastro-entérologie*. 290p.
- ❖ **Salena, B.J. et Hunt, R.H. (2005).** L'estomac et le duodénum. In: Thomson, A.B.R., Shaffer, E.A. *Principes fondamentaux de Gastro-entérologie : Etats pathologiques et démarches thérapeutiques*. 5ème édition. Canada: Janssen Ortho. 157p.
- ❖ **Sanchez-Moreno, C. (2002).** Compuestos polifenólicos: Efectos fisiológicos. Actividad antioxidante = Polyphenolic compounds : Physiological effects. Antioxidant activities. *Alimentaria*, 4 : 29-40.
- ❖ **Sathishsekar, D. et Subramanian, S. (2005).** Antioxidant properties of *Momordica Charantia* (bitter melon) seeds on Streptozotocin induced diabetic rats. *Asia Pacific Journal of Clinical Nutrition*. 14(2):153-8.
- ❖ **Sedlak, J. et Lindsay, R. (1968).** Estimation of Total Protein-Bound, and Nonprotein Sulfhydryl Groups in Tissue with Ellman's Reagent. *Analytical biochemistry*, 25: 192-205.
- ❖ **Silbernagl, S. et Despououlos, A. (2001).** Atlas de poche de physiologie. 3ème édition : Flammarion, Paris. P.233-237.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ❖ **Silva, J.S., Andreo, M.A., Tubaldini, F.R., Varanda, E.A., Rocha, L.R.M. et al. (2008).** Differences in Gastroprotective and Mutagenic actions between Polar and Apolar Extracts of Ananasananassoides. *Journal of Medicine Food*, 11: 160-168.
- ❖ **Sinha, M., Gautam, L., Shukla, P.K., Kaur, P., Sharma, S. et Singh, T.P. (2013).** Current Perspectives in NSAID-Induced Gastropathy. Mediators of inflammation, 10: 1155-1167.
- ❖ **Stevens, A. et Lowe, J. (2006).** *Histologie humaine*. 3ème édition. Paris : Elsevier. 222 p.

T

- ❖ **Takahashi, T., Suzuki, G., Nibuya, M., Tanaka, T., Nozawa, H., Hatano, B. et al. (2012).** Therapeutic effect of paroxetine on stress-induced gastric lesions in mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry*, 36: 39-43.
- ❖ **Takeuchi, K., Kagawa, S., Mimaki, H., Aoi, M. et Kawauchi, S. (2002).** COX and NOS isoforms involved in acid-induced duodenal bicarbonate secretion in rats. *Digestive Diseases and Sciences*, 47: 16-24.
- ❖ **Tortora. et Derrickson. (2010).** *Manuel d'anatomie et de physiologie humaine*. 2ème édition. Bruxelles : De boeck. 478 p.

V

- ❖ **Vallot, T., Mignon, M., Lewin, M.J.M. et Bonfils, S. (1996).** Endocrinologie digestive pratique. In : *bases cliniques et théoriques*. John Libbey Eurotext. P.30,95,126.
- ❖ **Vander, A. (2001).** Human physiology. in: *the mechanism of body*. The McGraw-Hill Companies, San Francisco. P.143-240.

W

- ❖ **Wirth, D., Christians, E.S., Drion, P.V., Dessy-Doize, C. et Gustin, P. (2003).** Les protéines de choc thermique (heat shock proteins-Hsps). II. Hsp70 : biomarqueur et acteur du stress cellulaire. *Annales de Médecine Vétérinaire*, 147: 127-144.

Y

- ❖ **Yesilada, E. et Küpeli, E. (2007).** *Clematis vitalba L* aerial part exhibits potent anti-inflammatory, antinociceptive and antipyretic effects. *Journal of Ethnopharmacology*, 110: 504-515.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ❖ Yesilada, E. Üstün, O. Sezik, E. Takaishi, Y. Ono, Y. Honda, G. (1997). Inhibitory effects of Turkish folk remedies on inflammatory cytokines: interleukin n-1 α , interleukin-1 β and tumor necrosis factor α . Journal of Ethnopharmacology, 58: 59-73.

II-Protocole d'ulcération

II.1-Matériel

II.1.1-Matériel végétal

Dans notre présent travail, on s'est intéressé à l'évaluation de l'activité gastro-protectrice de l'extrait éthanolique de la plante *Clematis flammula* communément appelée Clématite flammette ou brulante. (Rousset, 2014). Elle est appelée Azenzu en kabyle et yasmine berri en arabe.



Figure 14: Photographie originale de la plante *Clematis flammula*.

II.1.2-Classification taxonomique de *Clematis flammula*

Règne : plantes
Embranchement : spermatophytes
Sous embranchement : Angiospermes
Classe : Magnoliopsides (dicotylédones)
Sous classe : Magnolides (Polypetales)
Ordre : Ranales

Famille	: Ranunculaceae
Genre	: Clematis
Espèce	: <i>Clematis flammula</i> (Areej, 2007).

II.1.3-Description botanique :

La clématite flammette est une plante méditerranéenne qui croît en Espagne, en Italie et en Turquie mais beaucoup plus dans la région Kabyle en Algérie (Atmani et al., 2011). C'est une plante ligneuse grimpante, à tige caduque (tige aérienne annuelle) qui peut atteindre une taille de 4 à 5 m de hauteur. Cette plante est caractérisée par une floraison en période d'été (de juin à août), suivie par une fructification plumeuse à aigrettes, ce qui permet aux graines d'être transportées par le vent. Ses nombreuses fleurs blanches, à odeur suave, est derrière son appellation de Clématite odorante. Comme pour toutes les clématites grimpantes, les pétioles des folioles s'accrochent et s'enroulent autour d'un support (Rousset, 2014).

II.1.4-Usage et propriétés :

Dans le passé, les feuilles de *Clematis flammula* ont été entièrement utilisées en tant que révélsives d'insectes contre la détérioration du blé stocké (Atmani et al., 2011). Aussi, des extraits obtenus à partir des parties aériennes sèches d'espèces de Clematis ont été traditionnellement employés pour le traitement de beaucoup de maux tels que l'arthrite, les brûlures superficielles, la malaria, la goutte et le rhumatisme (Yesilada et Küpeli, 2007). Leurs principes actifs possèdent des propriétés analgésiques, anti-inflammatoires, diurétiques, anti-tumorales, antibactériennes, antiulcéreuses et anticancéreuses (Chawla et al., 2012).

II.1.5-Principes actifs :

Le genre *Clematis* est une source de saponines, ranunculine et ses dérivés, et flavonoïdes glycosylés (Chawla et al., 2012).

II.1.6-Matériel animal et conditions d'élevage:

Pour l'évaluation de l'activité anti-ulcère de l'extrait éthanolique de *Clematis flammula*, des souris albinos mâles de type NMRI provenant de l'animalerie de l'université de Bejaia, ayant un poids corporel variant entre 26 et 30g ont été utilisées. Les souris ont été placées dans des cages et réparties en groupes avec un accès libre à l'eau de robinet et à l'alimentation de type

bouchon. Les conditions de température stable (25-27°C) et un cycle de lumière de 12 heures par jour ont été respectés.

Les souris ont été mises à jeun 24 h avant le début de l'expérience alors que l'eau a été retirée 1h avant.

II.2-Méthodes :

II.2.1-Préparation de l'extrait :

Les feuilles de *Clematis flammula* ont été récoltées en 2015 dans un endroit naturel loin de tout impact de pollution dans la forêt d'Azru n'Bechar dans la commune d'Amizour, wilaya de Bejaia.

Les feuilles ont été séchées à l'air libre et à température ambiante. A l'aide d'un broyeur électrique, les feuilles ont été broyées jusqu'à l'obtention d'une poudre fine de 64µm afin d'optimiser l'extraction des polyphénols. Une extraction liquide/solide a été entreprise, en laissant macérer 1g de poudre dans 4 ml d'éthanol (96%) pendant 24h sous agitation puis décanté pendant 24h à l'abri de la lumière et à température ambiante afin de conserver au maximum les principes actifs. Le surnageant a été récupéré dans des cristallisoirs et laissé sécher à l'air libre jusqu'à obtention d'un résidu sec de poids stable. L'extrait brut obtenu a été conservé dans des boîtes de pétri à - 20°C.

II.2.2-Etude de l'activité anti-ulcère

II.2.2.1-Modèles d'ulcération

Trois modèles d'ulcération ont été adoptés afin de comparer leur impact sur le niveau de glutathion et les mécanismes anti-ulcère de la plante. Pour les trois modèles, les souris ont été réparties en 6 groupes (n=6), et les lésions gastriques ont été induites par l'administration intra-gastrique d'un agent ulcérogène, plus précisément, HCl/Ethanol, stress et indométacine. Les souris des différents groupes ont été pesées et marquées avant l'administration intra-gastrique des différents traitements (10ml/kg), une heure avant l'induction de l'ulcère (Figure 15a).

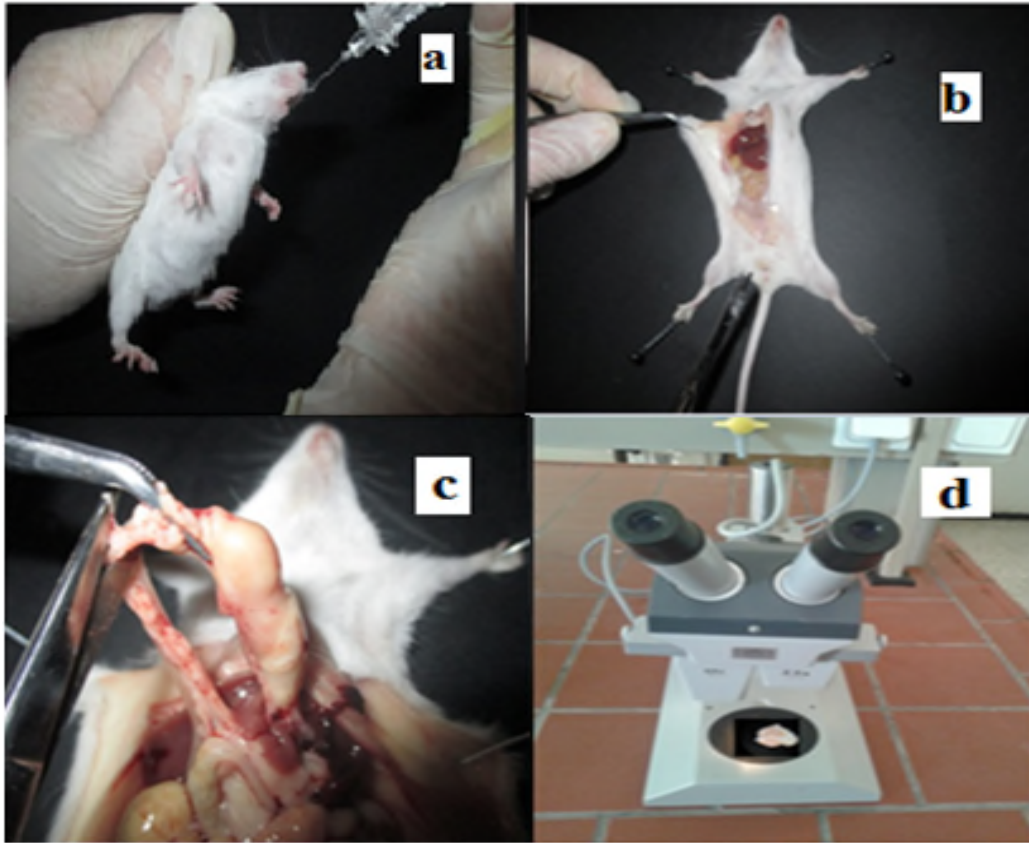


Figure15: Les étapes du protocole d'ulcération (photographie originale).

❖ Ulcère induit par le mélange HCl/Ethanol

L'agent ulcérogène (HCl/ethanol) est un mélange d'acide chlorhydrique ou HCl (3%) et d'éthanol (60%) (50:50/ v:v) suivant le modèle décrit par **Robert et al., (1979)**.

Le groupe I considéré comme contrôle négatif ou témoin n'a reçu que de l'eau physiologique (0,9% NaCl), le groupe II n'a reçu que l'agent ulcérogène, les groupes III, IV, V et VI ont reçu l'extrait de *Clematis flammula* aux concentrations respectives de 25, 50, 100, 200 mg/kg, une heure avant l'administration du HCl/ethanol, et le groupe VII ou contrôle positif a reçu un médicament connu l'Omeprazole considéré comme standard (20mg/kg). Les souris ont été sacrifiées par dislocation cervicale sous anesthésie au chloroforme une heure après avoir reçu la solution HCl/Ethanol (10ml/kg).

Les estomacs ont été prélevés suite à une dissection ventro-médiane (Figure 15b), puis ouverts selon la grande courbure (Figure 15c), ensuite lavés avec une solution saline et enfin étalés sur une lame pour mieux observer les lésions formées. Les observations

macroscopiques ont été réalisées à l'œil nu et à l'aide d'une loupe binoculaire à un agrandissement de 0,8x et 2,5x (Figure 15d).

❖ **Ulcère induit par le stress**

L'induction de l'ulcère a été réalisée selon le protocole de (Bensal et Goel, 2012), avec quelques modifications.

Ce test consiste à soumettre les souris à une nage forcée dans une eau relativement froide $20 \pm 1^\circ\text{C}$ avec une profondeur d'environ 5 à 7 cm pendant un intervalle de temps allant de 45 à 50 minutes (Figure 16). Le groupe I (témoin) n'a reçu que de l'eau physiologique (0,9% NaCl), le groupe II n'a reçu rien à part le stress, les groupes III, IV, V et VI ont reçu l'extrait de *Clematis flammula* aux concentrations respectives de 25, 50, 100, 200 mg/kg, une heure avant la mise à la nage, et le groupe VII ou contrôle positif a reçu un médicament connu le Bromazépam considéré comme standard (2mg/kg). Les souris ont été sacrifiées par dislocation cervicale sous anesthésie au chloroforme une heure après avoir soumis à la nage (Figure 15).



Figure 16: photographie originale du stress induit par la nage forcée

❖ **Ulcère induit par l'indométacine :**

L'induction de l'ulcère a été réalisée selon le protocole de (Djahanguri, 1969) avec quelques modifications, par l'administration intra-gastrique de l'indométacine (20mg/kg). Cependant, le groupe I ou contrôle négatif n'a reçu qu'une solution saline de 0,9%, le groupe II n'a reçu que l'indométacine par contre les groupes III, IV, V et VI ont reçu une solution de l'extrait de *Clematis flammula* aux concentrations respectives de 25, 50, 100, 200 mg/kg une heure avant l'administration de l'indométacine. De la même manière, le groupe VII ou contrôle positif a

reçu un médicament connu considéré comme standard, le Misoprostol (200µg/kg) une heure avant l'administration de l'indométacine. Après 4 heures, les souris ont été sacrifiées suite à une dislocation cervicale et les estomacs ont été prélevés, ouverts, lavés puis observés sous loupe et photographiés (Figure 15).

II.2.2.2-Evaluation de l'activité anti-ulcère

- **Méthode de calcul des surfaces d'ulcération :**

Le programme Image J est utilisé selon le protocole de **Morsy et al., (2012)**. Les estomacs photographiés ont été analysés ultérieurement par ce programme, qui a permis de calculer la surface totale de chaque estomac, ainsi que celles des lésions.

-Le pourcentage d'ulcération a été calculé par la formule suivante :

$$\% \text{ d'ulcération} = (\text{surface totale des lésions} / \text{surface totale de l'estomac}) * 100$$

II.2.2.3-Dosage du Glutathion

Après avoir sacrifié les souris traitées, leurs estomacs ont été prélevés et homogénéisés à l'aide d'un homogénéisateur électrique. Les homogénats ont été centrifugés à 4°C et à une vitesse de 1000g pendant 10 minutes. Les surnageants ont été prélevés et conservés à -80 °C. Le dosage du glutathion a été réalisé par la méthode colorimétrique suivant le protocole de **(Sedlack et Lindsay, 1968)** qui repose sur les propriétés réductrices des groupements thiols (SH). En présence des groupements SH de l'échantillon, le pont disulfure (SS) contenu dans le réactif d'ELLMAN ou DTNB (5-5' dithionitrobenzoic acid) va être réduit et donner des dérivés thiols aromatiques colorés en jaune (TNB : thionitrobenzoïque). 25µl d'homogénat sont additionnés à 375µl du tampon phosphate (0.2 M, pH 8), auxquels 62,5µl du réactif d'Ellman (DTNB) sont ajoutés au mélange. La lecture a été réalisée au bout de 5 minutes à l'aide d'un lecteur de microplaques à une longueur d'onde de 405 nm. Le niveau du glutathion a été calculé suivant une courbe d'étalonnage d'une solution pure de glutathion réduit et exprimé en µmoles/mg de protéines.

Les protéines totales ont été quantifiées suivant la méthode de Bradford (1976).

II.2.2.4-Analyse statistique :

Les résultats de l'ensemble des tests réalisés ont été exprimés en moyenne (M) \pm SEM ou « standard error of the mean » pour chaque groupe. Les analyses ont été réalisées en utilisant le logiciel Graph Pad Prism (5.0). Les différences sont considérées significatives à * $p < 0,05$, et hautement significatives à ** $p < 0.01$, et très hautement significatives à *** $p < 0.001$.

III.1-Résultats :**III.1.1-L'activité anti-ulcère :**

Notre étude est basée sur la mise en évidence de l'activité gastro-protectrice de l'extrait éthanolique des feuilles d'une plante médicinale locale *Clematis flammula* et de déterminer la dose efficace qui protège la muqueuse gastrique contre les agents ulcérogènes.

Plusieurs tests *in vivo* ont été effectués en utilisant différents agents ulcérogènes, le HCl/Ethanol, le stress et l'indométacine. L'activité anti-ulcérogène des extraits a été comparé à des médicaments connus, utilisés comme molécules de référence le Bromazépam, le Misoprostol et l'Oméprazole. Dans le but d'évaluer l'effet gastro-protecteur de l'extrait brut dans les trois tests, trois paramètres ont été examinés: une analyse macroscopique qui ne s'intéressera qu'aux lésions externes observables, une estimation de pourcentages d'ulcération et la détermination des taux de glutathion.

III.1.1.1-Effet de l'extrait éthanolique des feuilles de *Clematis flammula* sur l'ulcère induit par le mélange HCl/ Ethanol:**-Evaluation macroscopique des lésions**

L'administration intra-gastrique de l'HCl/Ethanol à 90% (0.5 ml/kg) aux souris du groupe II a engendré des ulcérations, des lésions hémorragiques étendues, un aspect nécrotique et un œdème au niveau de la partie glandulaire de l'estomac (Figure 17B), contrairement aux estomacs sains du groupe I ou témoin, qui ne présentent aucune de ces caractéristiques (Figure 17A).

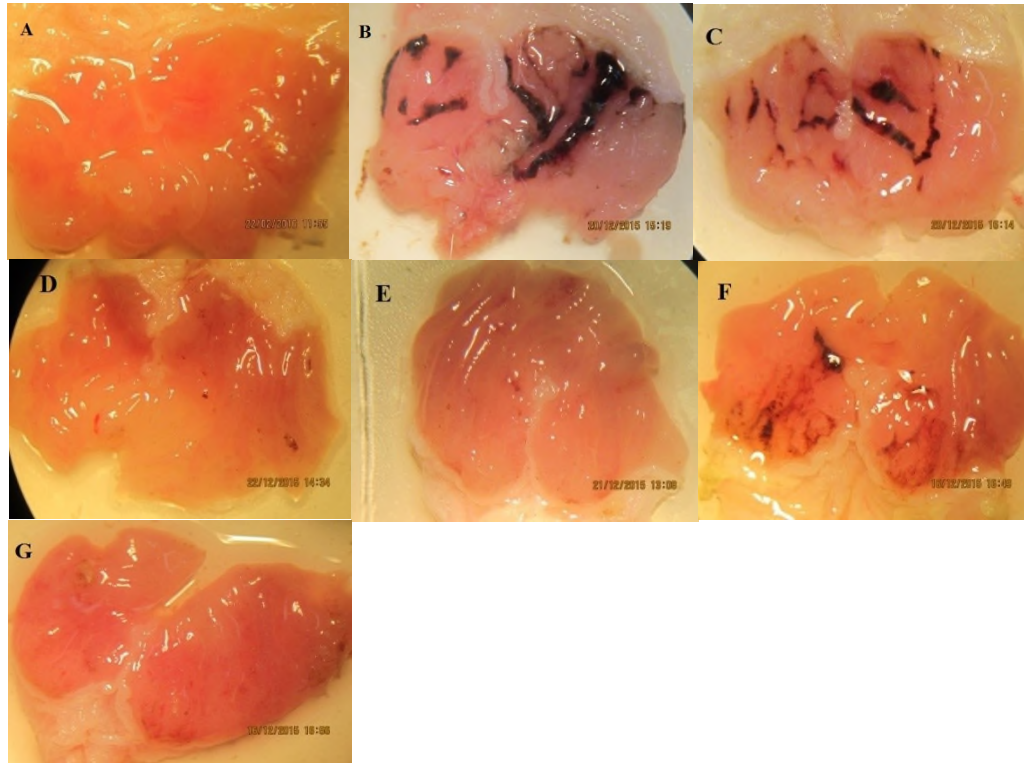


Figure 17 : A) Groupe I (témoin) : estomac sain ; B) Groupe II : estomac ulcéré (HCl/Ethanol) ; C) Groupe III : estomac traité par *C. flammula* à 25mg/kg ; D) Groupe IV : estomac traité par *C. flammula* à 50mg/kg ; E) Groupe V : estomac traité par *C. flammula* à 100mg/kg ; F) Groupe VI : estomac traité par *C. flammula* à 200mg/kg ; G) Groupe VII : estomac traité par l’Omeprazole.

D’autre part, les observations à l’œil nu des estomacs des souris prétraitées respectivement par l’extrait éthanolique de *C. flammula* à différentes concentrations (25, 50, 100 et 200 mg/kg) (Figures 17C, D, E et F), une heure avant l’administration de l’agent ulcérigène a réduit les lésions de façon dose-dépendante qui a été significative pour les doses de 50 et 100 mg/kg montrant un aspect presque normal similaire à celui du témoin. Par contre, un effet moindre pour les concentrations de 25 et 200 mg/kg (Figure 18F) a été observé montrant la persistance de foyers d’ulcération. L’Omeprazole a, comme prévu, pour sa part, réduit significativement l’ulcération (Figure 18G), de façon à restaurer l’aspect normal de l’estomac.

-Evaluation du degré d’ulcération par le calcul des surfaces (Image J)

L’approximation des surfaces lésées totales, en utilisant le logiciel Image J a permis d’évaluer l’effet gastro-protecteur de l’extrait brut contre les lésions induites par le mélange HCl/Ethanol.

La figure 18 illustre les pourcentages d'ulcération des différents groupes (témoin et tests) en comparaison avec le groupe II qui n'a reçu que le HCl/ethanol.

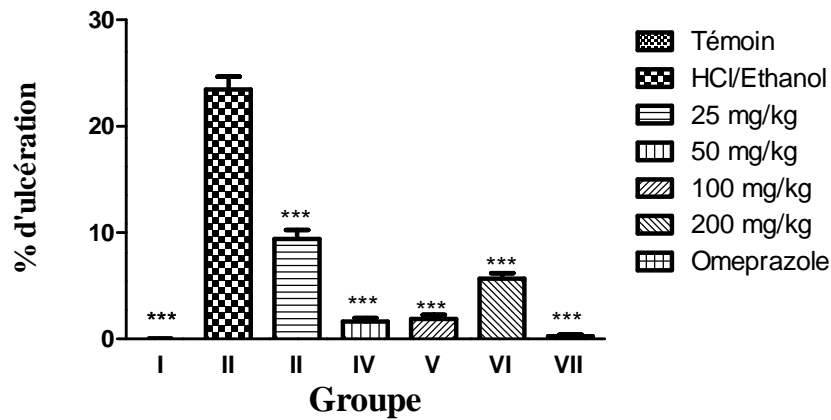


Figure 18 : Pourcentages d'ulcération induites par le mélange HCl/Ethanol (surface totale des lésions) calculées par le logiciel Image J et exprimées en moyenne \pm SEM pour $n=6$ chez les différents groupes ; *** $p<0,001$ très hautement significativement différent du groupe II (HCl/Ethanol).

Le pourcentage d'ulcération maximal correspond au groupe II (HCl/Ethanol) avec $23,45 \pm 1,19\%$. Par contre, une réduction très significative ($P<0,0001$) des surfaces lésées chez le groupe VII traité par l'Oméprazole a été constaté, en comparaison au groupe II (HCl/Ethanol) avec un pourcentage de $0,25 \pm 0,16\%$, alors que le témoin ne présente aucune lésion et son pourcentage d'ulcération est presque nul $0,02 \pm 0,13\%$.

De même, une différence très significative (***) entre le groupe II (HCl/Ethanol) et les groupes traités (25, 50, 100 et 200mg/kg) par les extraits de *C. flammula* a été statistiquement obtenue avec des pourcentages d'ulcération de $9,4 \pm 0,84$; $1,63 \pm 0,32$; $1,86 \pm 0,4$ et $5,66 \pm 0,52\%$, respectivement montrant qu'une protection égale et maximale a été assurée par les concentrations de 50 et 100mg/kg.

-Evaluation des lésions par la méthode du dosage de glutathion:

L'évaluation de la propriété gastro-protectrice de l'extrait éthanolique de *C. flammula* a également été réalisée en utilisant le dosage du glutathion (GSH) par la méthode d'Ellman. Les résultats du taux de GSH formés chez les groupes de souris ulcérées par le HCl/Ethanol (10ml/kg) et traitées par l'extrait à des doses de 25, 50, 100 et 200 mg/kg ou par l'Oméprazole (20 μ g/kg) sont représentés dans la figure 19.

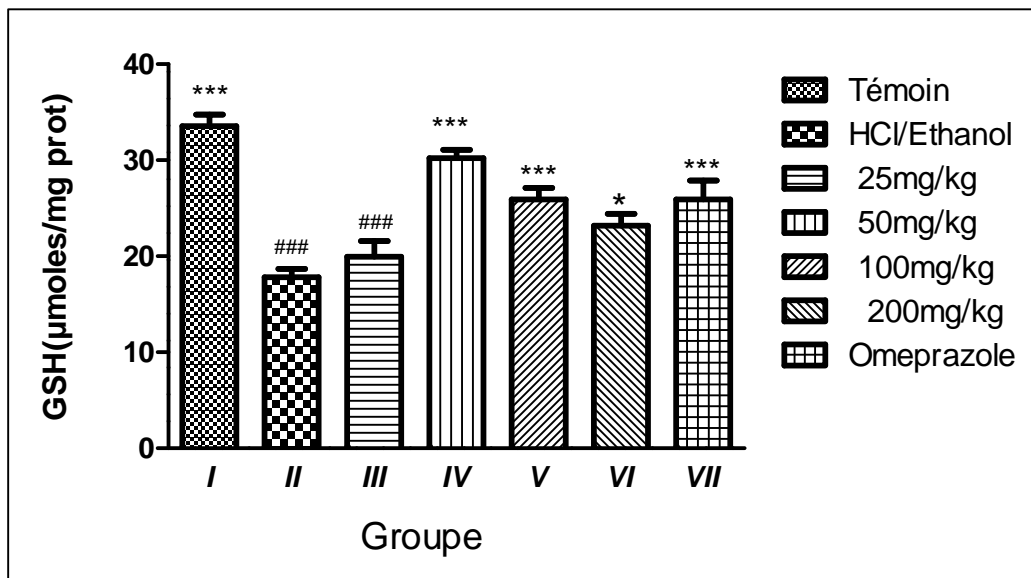


Figure 19 : Taux de glutathion dans l'ulcère induit par le mélange HCl/Ethanol, exprimés en moyenne \pm SEM pour $n = 6$ chez les différents groupes ; *** $p < 0,0001$ différence très hautement significative par rapport au groupe II. ### $p < 0,0001$: différence très significative par rapport au groupe I (témoin).

L'analyse statistique des différents résultats obtenus montre une baisse significative ($p < 0,05$) du taux de glutathion par rapport au groupe témoin. Par contre, une élévation significative ($p < 0,001$) du taux de GSH ($30,2 \pm 0,88$; $25,91 \pm 1,18$; $23,18 \pm 1,24$ et $25,93 \pm 1,96$ $\mu\text{moles/mg prot}$) a été notée chez les groupes IV, V, VI et VII respectivement, comparativement au groupe II ($17,81 \pm 0,87 \mu\text{moles/mg prot}$).

D'autre part, le taux de GSH du groupe traité avec l'extrait à une dose de 25mg/kg ($19,96 \pm 1,62 \mu\text{moles/mg prot}$) n'a pas exhibé une élévation importante comparativement au groupe II. Aussi, la dose de 200 mg/kg a exhibé le moins d'effet sur le taux de GSH ($23,18 \pm 1,24 \mu\text{moles/mg prot}$) par rapport aux souris des groupes IV et V ($30,2 \pm 0,88$ et $25,91 \pm 1,18 \mu\text{moles/mg prot}$) traitées à des doses de 50 et 100 mg/kg, respectivement.

De même, les taux de GSH du groupe traité avec l'extrait à des doses de 50, 100 mg/kg et par l'Oméprazole ($30,2 \pm 0,88$; $25,91 \pm 1,18$ et $25,93 \pm 1,96 \mu\text{moles/mg prot}$, respectivement) ont été rétablis à leur valeurs normales comparatives à celles du témoin ($33,53 \pm 1,22 \mu\text{moles/mg prot}$), confirmant les résultats des observations macroscopiques.

III.1.1.2-Effet de l'extrait éthanolique des feuilles de *Clematis flammula* sur l'ulcère induit par le stress.**-Evaluation macroscopique des lésions**

Le stress auquel les souris ont été soumises a engendré chez le groupe II des œdèmes, de fortes lésions hémorragiques ou ulcérations dans la partie glandulaire de l'estomac qui étaient visibles à l'œil nu (Figure 20B) contrairement à celui d'un estomac sain (Figure 20A) qui ne présente aucune ulcération.

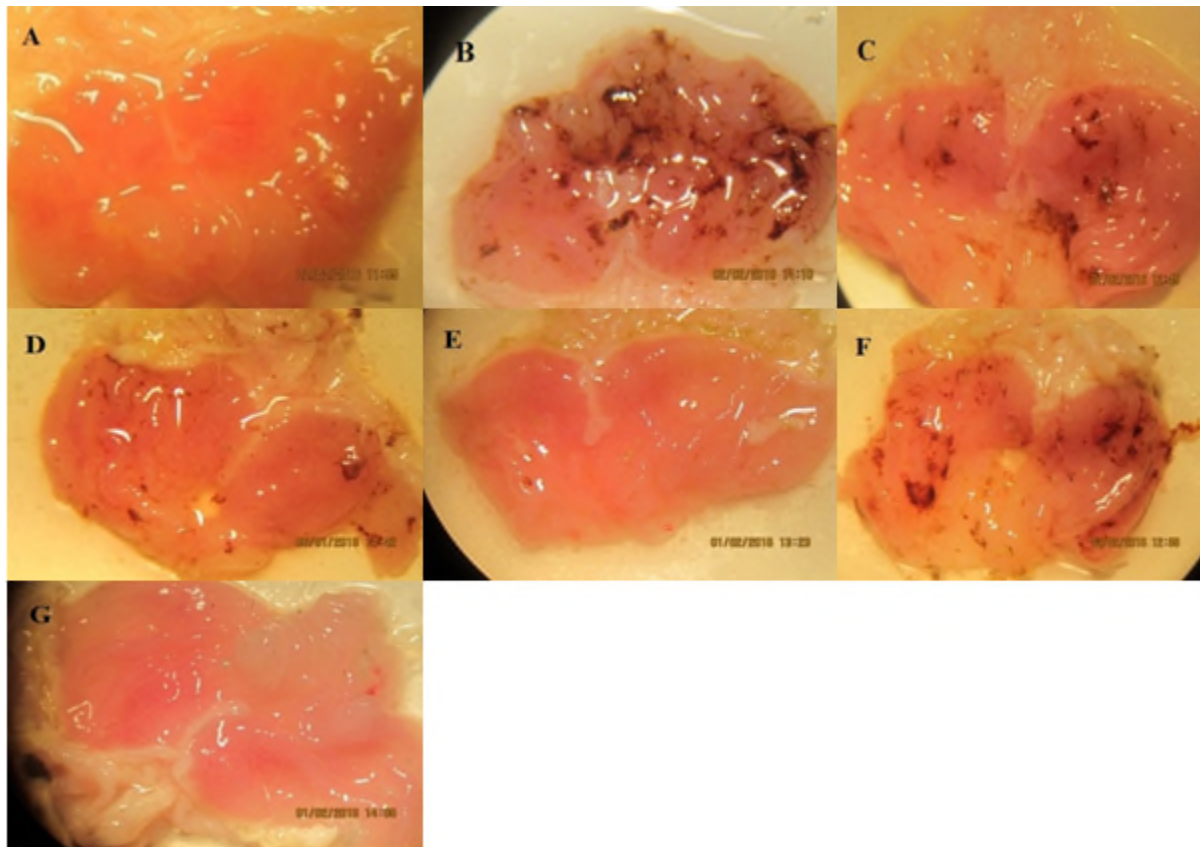


Figure 20: A) Groupe I (témoin) estomac sain ; B) Groupe II estomac ulcéré (Stress); C) Groupe III estomac traité par *C. flammula* à 25mg/kg ; D) Groupe IV estomac traité par *C. flammula* à 50mg/kg ; E) Groupe V estomac traité par *C. flammula* à 100mg/kg ; F) Groupe VI estomac traité par *C. flammula* à 200mg/kg ; G) Groupe VII estomac traité par le Bromazépam.

D'autre part, le prétraitement des souris par l'extrait éthanolique de *C. flammula* à différentes doses (25, 50, 100, et 200 mg/kg) une heure avant de les stresser par la nage forcée, a réduit significativement la sévérité des lésions et des ulcérations induites de manière qui apparaît dose-dépendante (Figures 20C, D, E et F, respectivement) par rapport au groupe II (stress). Une protection maximale a été observée à la concentration de 100 mg/kg (Figure 20E) où

l'estomac paraît sain. Cette protection a été moindre en augmentant la dose comme observée pour le groupe VI qui a reçu la concentration de 200 mg/kg (Figure 20F) et qui a montré des ulcérations hémorragiques, par conséquent une plus faible protection.

Aussi, les observations macroscopiques montrent que les estomacs des souris du groupe VII traitées par le Bromazépam (Figure 20G), un antidépresseur, présentent un aspect normal, similaire à celui d'un estomac sain, et la muqueuse ne présente presque aucune lésion.

-Evaluation des lésions par le calcul des surfaces d'ulcération (Image J)

L'évaluation de la propriété gastro-protectrice de l'extrait éthanolique de *C. flammula* contre le stress a également été réalisée en utilisant le logiciel image J permettant de calculer les pourcentages d'ulcération représentés dans la figure 21. Le pourcentage d'ulcération maximal a été retrouvé chez le groupe II (stress) avec $21,51 \pm 2,75\%$ alors qu'une baisse très significative ($p < 0,0001$) a été notée pour les groupes tests dose-dépendante pour les groupes III, IV et V ($6,37 \pm 1,46$; $1,61 \pm 0,52$; $0,7 \pm 0,22$, respectivement). Cependant, le pourcentage d'ulcération du groupe VI ($3,43 \pm 1,27\%$) qui a reçu 200mg/kg de l'extrait a augmenté par rapport au groupe V qui a reçu une dose moindre de l'extrait (100mg/kg).

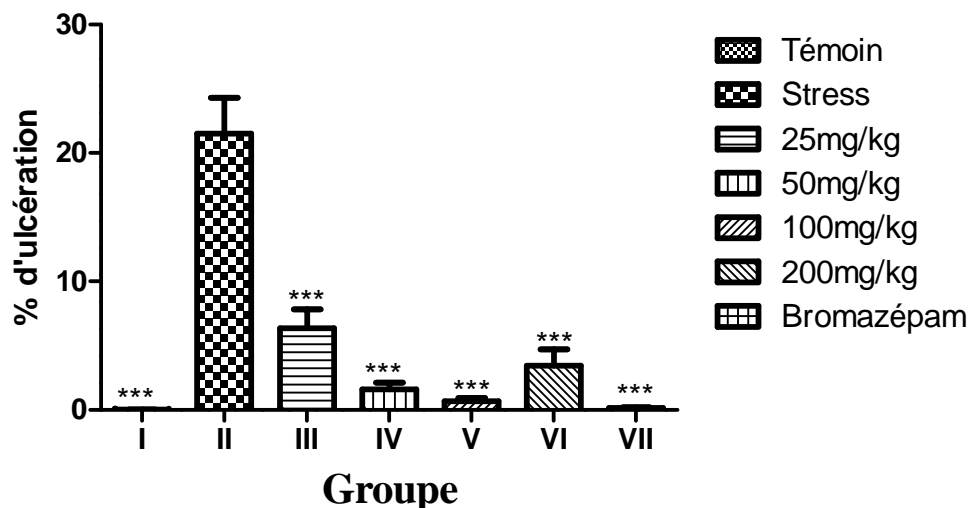


Figure 21: pourcentages d'ulcération induite par le stress (surface totale des lésions) calculé par le logiciel Image J et exprimé en moyenne \pm SEM pour $n=6$ chez les différents groupes, *** $p < 0,0001$ significativement différent du groupe contrôle

D'autre part, on a observé une réduction maximale du pourcentage d'ulcération chez le groupe VII ($0,16 \pm 0,04\%$) qui a reçu le Bromazépam, très proche de celui du groupe I

(témoin) qui ne présente aucune lésion avec un pourcentage d'ulcération presque nul $0,02 \pm 0,01\%$.

-Evaluation des lésions par la méthode de dosage du glutathion :

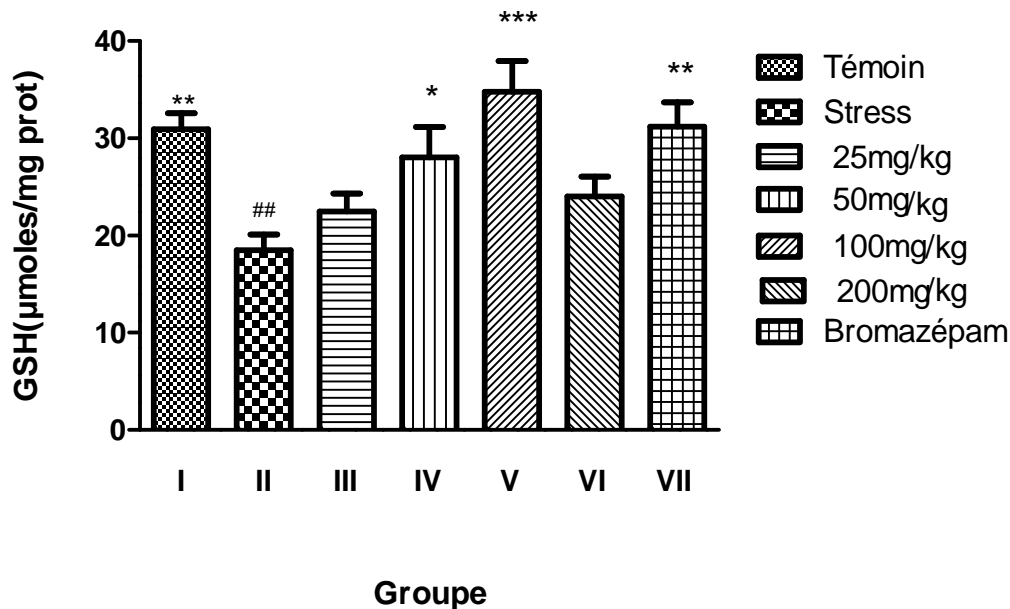


Figure 22: Taux de glutathion dans les ulcères induits par le stress exprimé en moyenne \pm SEM pour $n = 6$ chez les différents groupes, * $p < 0,05$, ** $p < 0,001$ et *** $p < 0,0001$ significativement différents du groupe II (stress). ## $p < 0,001$ différence significative par rapport au groupe I (témoin).

L'analyse statistique des différents résultats obtenus montre une élévation significative des taux de GSH ($28,04 \pm 3,12$; $34,78 \pm 3,16$; $31,22 \pm 2,5$ $\mu\text{mol/mg prot}$) chez les groupes IV, V, et VII, respectivement, comparativement au groupe II ($18,49 \pm 1,62$ $\mu\text{mol/mg prot}$), le meilleur taux étant celui obtenu par le groupe V.

D'autre part, les taux de GSH des groupes prétraités avec l'extrait de *C. flammula* à des doses de 25 et 200mg/kg ($22,49 \pm 1,81$ et $24,02 \pm 2,03$ $\mu\text{mole/mg prot}$, respectivement) n'ont pas été altérées significativement comparativement au groupe II.

En outre, le groupe VII, qui a reçu le Bromazépan, a montré un taux de glutathion ($31,22 \pm 2,5$ $\mu\text{mol/mg prot}$) statistiquement inférieur à celui du groupe V prétraité avec l'extrait à 100mg/kg, tous les deux étant significativement comparable à celui du groupe témoin.

III.1.1.3-Effet de l'extrait éthanolique des feuilles de *C. flammula* sur l'ulcère induit par l'indométacine

-Evaluation macroscopique des lésions

L'administration intra-gastrique de l'indométacine à 20mg (10 ml/kg) aux souris du groupe II a engendré des ulcérations, des pétéchies, des lésions hémorragiques punctiformes, une décoloration de la muqueuse au niveau de quelques estomacs montrant un aspect nécrotique accentué (figure 23B), contrairement aux estomacs sains du groupe I (Figure 23A), ou témoin qui ne présentent aucune de ces caractéristiques.

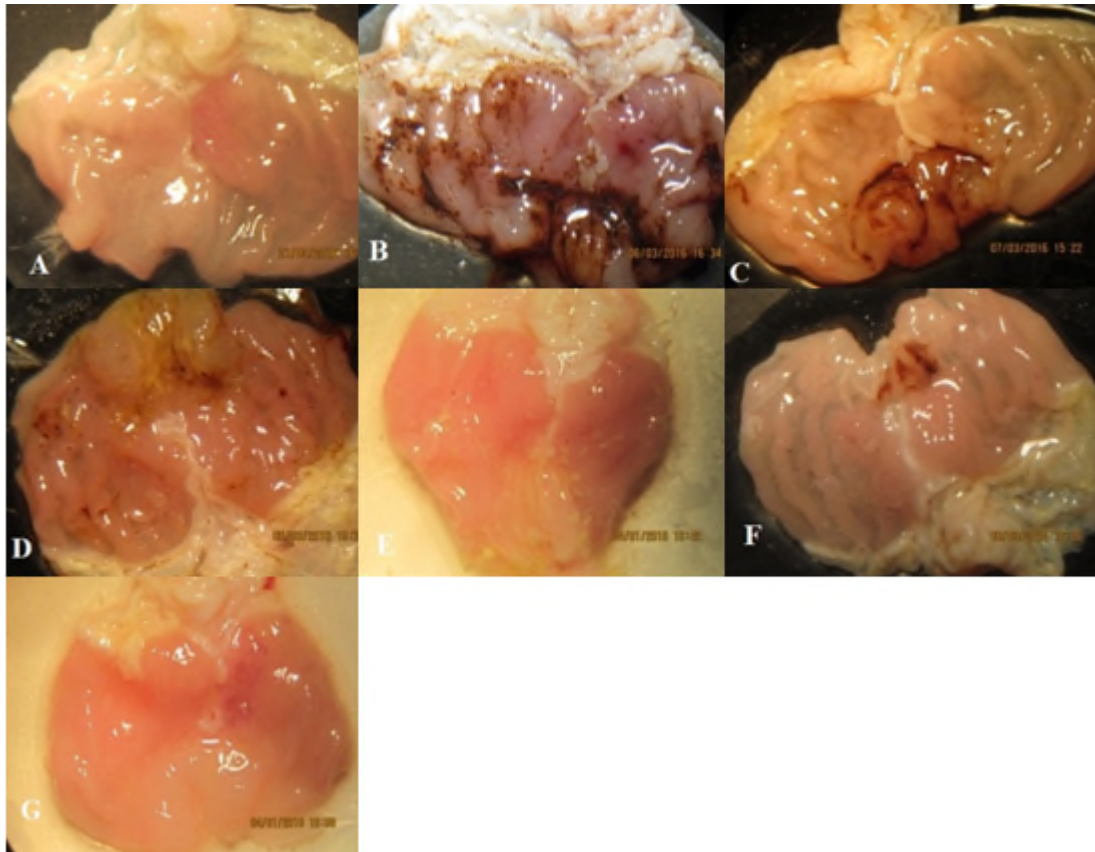


Figure 23: A) Groupe I (témoin) estomac sain ; B) Groupe II estomac ulcéré (indométacine) C) Groupe III estomac traité par *C. flammula* à 25mg/kg ; D) Groupe IV estomac traité par *C. flammula* à 50mg/kg ; E) Groupe V estomac traité par *C. flammula* à 100mg/kg ; F) Groupe VI estomac traité par *C. flammula* à 200mg/kg ; G) Groupe VII estomac traité par misoprostol.

Le prétraitement des souris par l'extrait éthanolique de *C. flammula* à différentes concentrations (25, 50, 100 et 200 mg/kg) une heure avant l'administration de l'agent ulcèreogène a produit un effet protecteur significatif vis-à-vis des lésions induites par l'indométacine en comparaison au groupe II (Figure 23C, D et E) et un effet moindre pour la concentration de 200mg/kg(Figure 23F).Le misoprostol a, comme prévu, pour sa part, réduit significativement l'ulcération (Figure 23G).

-Evaluation des lésions par le calcul des surfaces d'ulcération

L'effet anti-ulcère de l'extrait de *C. flammula* contre les lésions induites par l'indométacine a été évalué par la surface des lésions présentes au niveau de la muqueuse gastrique en utilisant le logiciel imageJ.

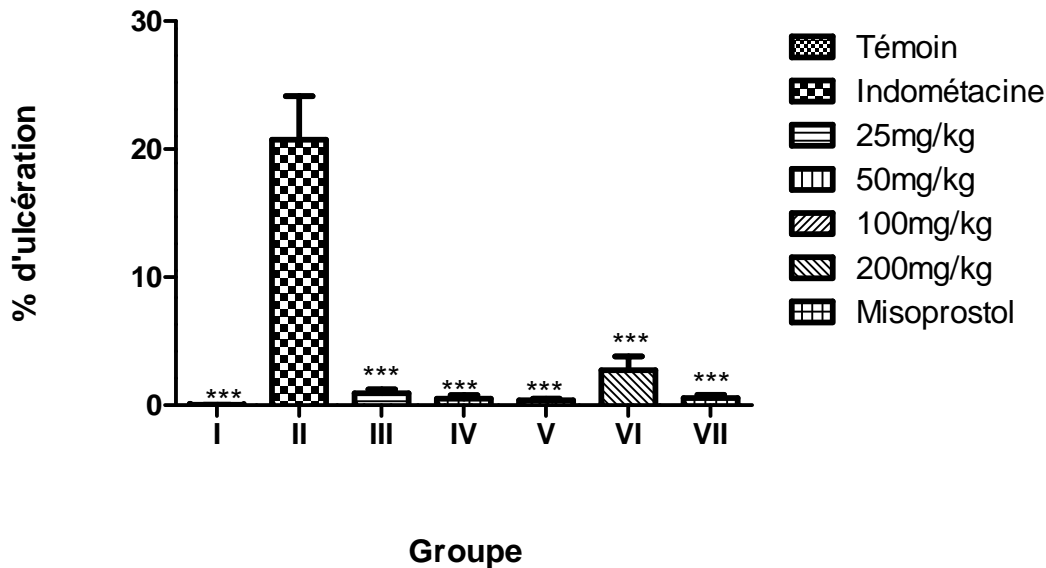


Figure 24: Pourcentages d'ulcération induite par l'indométacine (surface totale des lésions) exprimé en moyenne ± SEM pour n = 6 chez les différents groupes, *** p < 0.001 significativement différent du groupe II

Le pourcentage d'ulcération maximal correspond au groupe II (indométacine) avec $20,74 \pm 3,39\%$ (Figure 24), par contre une réduction significative ($0,94 \pm 0,3$; $0,5 \pm 0,27$; $0,38 \pm 0,14$; $0,56 \pm 0,25$ %) a été constaté chez les groupes (III, IV, V et VII) prétraités avec l'extrait de *C. flammula* (25, 50, 100mg/kg, respectivement) et du Misoprostol. Le groupe I (témoin) ne présente aucune lésion et son pourcentage d'ulcération est presque nul $0,03 \pm 0,01\%$. Cette baisse a été moins considérable $2,74 \pm 1,06$ % chez le groupe VI (200mg/kg).

-Evaluation des lésions par la méthode du dosage du glutathion

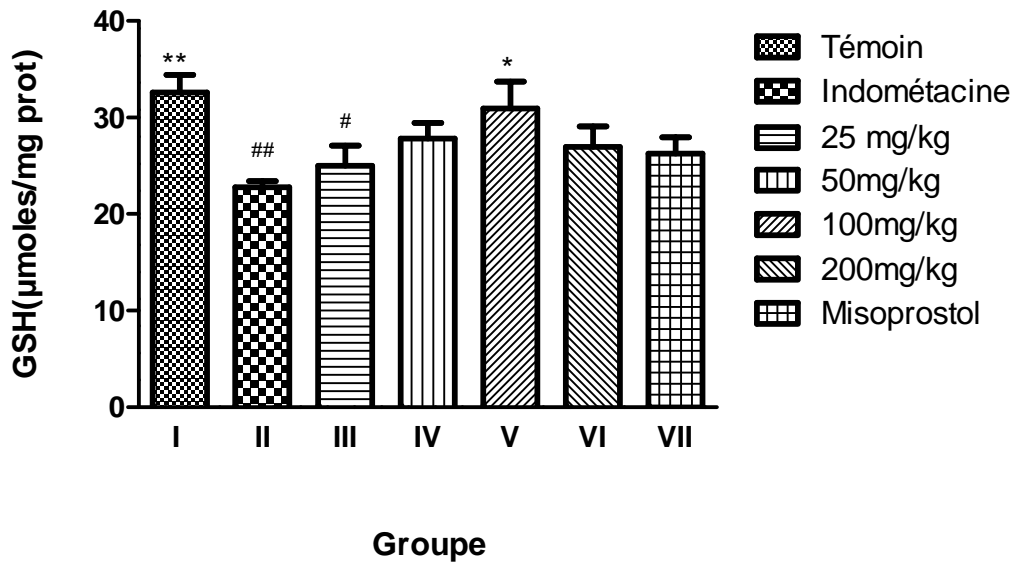


Figure 25 : taux du glutathion dans l'ulcère induit par l'indométacine (surface totale des lésions) exprimé en moyenne \pm SEM pour $n=6$ chez les différents groupes, * $p < 0,05$ différence significative et ** $p < 0,001$ hautement significative par rapport au groupe II. # $p < 0,05$ différence significative et ## $p < 0,001$ différence très significative par rapport au groupe I témoin.

L'analyse statistique des différents résultats obtenus montre une élévation significative ($p < 0,05$) du taux de GSH ($30,95 \pm 2,76$ $\mu\text{moles/mg prot}$) chez le groupe V traité par 100mg/kg de l'extrait, et très significative ($p < 0,001$) avec $32,57 \pm 1,84$ $\mu\text{moles/mg prot}$ chez le groupe I (témoin), comparativement au groupe II ($22,76 \pm 0,63$ $\mu\text{moles/mg prot}$).

D'autre part, le taux de GSH du groupe III, IV traités avec l'extrait à une dose de 25 et 50mg/kg et le groupe VII traité par le misoprostol ($25,01 \pm 2,05$; $27,82 \pm 1,63$; $26,25 \pm 1,7$ $\mu\text{moles/mg prot}$ respectivement) n'ont pas exhibé une élévation importante comparativement au groupe II. Aussi, la dose de 200 mg/kg a exhibé le moins d'effet ($26,93 \pm 2,14$ $\mu\text{moles/mg prot}$) par rapport au groupe V traité à une dose de 100 mg/kg qui a assuré la protection maximale contre les lésions induites par l'indométacine, rétablissant ainsi les taux de glutathion normaux observés chez le groupe I témoin.

III.2. Discussion :

La consommation d'alcool et des anti-inflammatoires non stéroïdiens ainsi que le stress sont les facteurs ulcérogènes les plus répandus, qui induisent une augmentation de l'acidité gastrique et une augmentation du stress oxydatif, générant dans la plupart des cas un ulcère gastrique (**Lamarque, 2004**). Cependant leurs mécanismes d'action sont différents. L'effet gastro-protecteur de l'extrait éthanolique des feuilles de *Clematis flammula* a été évalué par l'estimation de trois paramètres: une étude macroscopique, les pourcentages d'ulcération par le calcul des surfaces de lésions (Image J) et le dosage du taux de glutathion (GSH) endogène de l'estomac. Les résultats obtenus démontrent dans les trois modèles d'ulcération adoptés:

-une concordance entre les trois paramètres réalisés, les pourcentages d'ulcération et le taux de glutathion confirmant les observations macroscopiques.

- une déplétion des taux du GSH chez les souris ulcérées du groupe II par rapport aux souris témoins du groupe I; Le glutathion (GSH) joue un rôle multifactoriel dans le mécanisme de défense antioxydant étant un piègeur direct des radicaux libres, et un acteur qui joue un rôle clé dans l'activation de systèmes enzymatiques antioxydants ainsi que dans le recyclage d'antioxydants endogènes tels que la vitamine C et E (**Sathishsekar et Subramanian, 2005**) ce qui explique sa déplétion due à sa consommation au cours du stress oxydant.

- que les extraits de *C. flammula* ont assuré une activité gastro-protectrice, étant inefficaces à la faible concentration de 25 mg/kg dans les trois modèles mais assurant une protection maximale à 100mg/kg. Cette concentration est donc considérée optimale. Aussi, une baisse d'efficacité à une concentration de 200mg/kg a été observée dans les trois tests d'ulcération. Cela peut être expliqué par deux raisons: la première est liée à un encombrement stérique, qui crée un espace géographique limité pour l'absorption de l'estomac de tous les constituants bioactifs de l'extrait à la concentration de 200mg/kg. La deuxième se base sur le fait que les polyphénols ont un rôle double dans la gastro-protection de l'estomac. A des concentrations basses, ils agissent en formant une couche protectrice, mais à des concentrations élevées, ils inhibent la prostaglandine H synthase (PGHS), empêchant ainsi la synthèse des prostaglandines qui sont des substances vasodilatatrices et cytoprotectrices (**Alanko et al., 1999**).

Le but d'utiliser trois modèles d'ulcération a été de révéler le mode d'action des extraits de *C. flammula* à différentes doses qui régit leur potentiel de diminuer la sévérité des agents ulcérogènes en limitant la formation des radicaux libres et stimulant les molécules favorisant la synthèse de GSH pour protéger les membranes et les cellules gastriques.

L'analyse des résultats nous mène à constater que les extraits de *C. flammula* ont montré une efficacité maximale contre l'agent HCl/Ethanol, par rapport aux autres agents ulcérogènes. Cette efficacité s'est manifesté à la dose de 25mg/kg et a atteint son apogée à 50 mg/kg égale à celle de la dose de 100mg/kg. L'induction de l'ulcère par le HCl/Ethanol est un modèle classique, fréquemment utilisé dans le but d'évaluer l'activité anti-ulcère des différents extraits de plantes médicinales. Ce modèle d'ulcération est souvent associé à de sévères dommages au niveau de la muqueuse gastrique (**Araki et al., 2000**), qui est très apparent dans la figure 17A, en accord avec les observations de différentes études (**Silva et al., 2008; Martins et al., 2014**). L'éthanol est à l'origine d'une surproduction d'espèces réactives de l'oxygène, comme l'anion superoxyde O_2^- ; l'hydrogène peroxyde H_2O_2 et le radical hydroxyl OH^\cdot qui favorisent la peroxydation lipidique et la formation d'ulcérations hémorragiques. De même, le HCl induit des lésions gastriques en augmentant l'acidité de l'estomac et par l'activation de la voie NFkB (**Asai et al., 2011**) aboutissant au déclenchement de la réaction inflammatoire en libérant des médiateurs pro-inflammatoires (histamine), aggravant ainsi les lésions.

La perte de couleur normale du mucus avec la présence des pétéchies, un signe de nécrose, les hémorragies et les œdèmes sont le résultat de la pénétration rapide de l'éthanol dans la muqueuse gastrique (**Roseli et al., 2013**). Ces lésions sont très probablement liées à l'épuisement de mucus et à un effet constrictif sur des veines et des artères de la muqueuse gastrique, diminuant le flux sanguin et produisant ainsi la congestion et l'inflammation (**Boligon et al., 2014**).

Pour mieux approfondir dans l'évaluation de l'activité gastro-protectrice de l'extrait éthanolique de *Clematis flammula*, nous avons tenté d'évaluer l'effet anti-stress sur des souris afin de confirmer son profil gastro-protecteur. Cette activité a été étudiée en comparaison avec des souris traitées avec un antidépresseur : le Bromazépam.

Pour cela le test de la nage forcée a été sélectionné, dans lequel les souris sont forcées à nager dans une eau relativement froide pour laquelle elles ont une aversion et ceci dans un espace restreint duquel elles ne peuvent pas se sauver. Cette situation induit un comportement de désespoir chez l'animal et un stress intense (**El-Ashmawy et al., 2014**).

En effet, l'immersion des souris dans l'eau s'est manifestée par la genèse d'un stress se traduisant par des mouvements de survie, et de fuite alternés par des temps d'immobilité (qui représente l'état dépressif chez l'homme) chose qui n'a pas été observée chez les souris sous

Bromazépam (un anxiolytique, sédatif et myorelaxant) qui au contraire, n'avaient pas cédé au désespoir.

L'analyse macroscopique a montré des zones de lésions et d'hémorragies caractéristiques (figure 20B) qui concordent avec les observations de plusieurs études (**Konturek et al., 2001; Takahashi et al., 2012**).

La stimulation nerveuse vagale par le nerf pneumogastrique, à l'occasion d'un stress, peut diminuer le flux sanguin par l'intermédiaire de la stimulation d'un axe central reliant le lobe temporal, l'amygdale et des noyaux paraventriculaires. De ce fait, un ralentissement du renouvellement cellulaire, une diminution de la production de bicarbonates et de mucus protecteurs s'installe. Cette situation potentialise les effets néfastes de l'hyperacidité gastrique. De plus, des anomalies de régulation de la microcirculation muqueuse sous la dépendance du NO produit par la NO synthase inductible aggravent l'hypoxie tissulaire qui provoque une acidification du milieu intracellulaire et des lésions des cellules épithéliales de surface les plus sensibles à l'hypoxie. Les cellules endothéliales peuvent être altérées par deux mécanismes : – premièrement, l'hypoxie, secondaire à un bas débit de la muqueuse gastrique ; – deuxièmement, la libération de radicaux libres dans les cellules pariétales, provoquée par la réperfusion après ischémie (**Lamarque, 2001**).

Dans la présente étude, il a été constaté que l'extrait de plante (à 100mg/kg) peut réagir comme un antioxydant et un antidépresseur en même temps, puisqu'on a observé une augmentation significative du GSH (figure 22), cela peut s'expliquer par l'intervention des polyphénols sur la diminution du stress qui régule la sécrétion acide et le flux sanguin, de même qu'on a observé le taux de GSH monter chez le groupe VII de souris (figure 20G) traité par le Bromazépam qui est un agoniste complet des récepteurs GABA_A, et régulateur du système nerveux végétatif.

Afin de confirmer et d'estimer le pouvoir gastro-protecteur au niveau cellulaire et tissulaire de l'extrait éthanolique de *Clematis flammula*, l'étude en cours s'est intéressée à une autre méthode d'induction de l'ulcère gastrique par la toxicité des AINS précisément l'indométacine. Les AINS représentent une classe médicamenteuse très largement prescrite pour deux raisons principales, le vieillissement de la population qui augmente la prévalence de certaines indications cibles comme l'arthrose et surtout leur efficacité qui en fait une classe médicamenteuse indispensable. Leur utilisation est limitée par leur profil de tolérance, en particulier digestif, qui en fait une des principales causes d'hémorragie digestive du tractus

supérieur d'origine ulcéreuse qu'on a peut observer après 4 heures de l'administration de l'indométacine.

La physiopathologie des lésions gastroduodénales induites par les AINS, dont l'indométacine, passe d'abord par une diminution du flux sanguin muqueux, conséquence de l'inhibition de la cyclooxygénase qui produit des prostaglandines vasodilatatrices. Il survient ensuite une adhérence des polynucléaires à la paroi endothéliale qui pourrait être sous la dépendance de la cyclooxygénase-2. Les lésions endothéliales accentuent la baisse du débit sanguin muqueux et favorisent le processus inflammatoire dans la muqueuse digestive (**Lamarque., 2004**).

D'après Anthony et al., (1996), l'administration d'indométacine à des rats de laboratoire provoque d'abord une altération de l'épithélium et une thrombose vasculaire en faveur d'un processus ischémique qui altère la muqueuse avant son infiltration par les polynucléaires. Le changement de couleur de l'estomac ulcéré par l'indométacin confirme qu'un état ischémique s'est installé (Figure 23B).

L'indométacine induit aussi l'augmentation de l'activité de la pepsine couplée à diminution de la sécrétion du mucus provoque l'altération de la couche hydrophobe de la muqueuse, réduisant ainsi la capacité de protection de la muqueuse contre le stress oxydatif, causant l'érosion hémorragique (**Naito et al., 1995**).

Dans la présente étude, l'action antioxydante des polyphénols des extraits de *Clematis flammula* comprennent la capacité de piéger les radicaux libres, propriété de la stabilisation membranaire en prévenant la peroxydation lipidique. L'augmentation du taux de glutathion représente une meilleure capacité de protection qui a été bien mise en évidence par l'extrait à 100 mg/kg (figure 25). Son action a dépassé celle du Misoprostol, le médicament de référence utilisé, qui est une prostaglandine de synthèse, analogue aux PGE1 naturelles. Ceci indique le rôle important des polyphénols dans le processus de protection gastrique qui est en accord avec plusieurs études (**Muhammed et al., 2012 et Gege-Adebayo et al., 2013**). En effet, plusieurs activités anti-ulcères ont été accordées aux flavonoïdes et tanins, constituants principaux des plantes médicinales :

- leur activité antioxydante par le piégeage des radicaux libres et leur capacité à se complexer avec d'autres molécules comme les protéines et les polysaccharides (**Borelli et Izzo, 2000**). Les tannins sont capables de prévenir le développement de l'ulcère et ce via un effet vasoconstricteur ou bien par leur aptitude de précipiter des protéines au niveau du site de

lésion et former ainsi une couche imperméable recouvrant la couche extérieure de la muqueuse la rendant plus résistante aux agressions chimiques et dommages mécaniques ou irritations . Par contre, à des concentrations élevées, les tannins causent une coagulation des protéines de la couche la plus profonde de la muqueuse ayant pour résultat l'inflammation, la diarrhée et le vomissement à vrai dire une ulcération (**Borelli et Izzo, 2000**).

-Les flavonoïdes sont aussi capable d'inhiber la pompe à protons et d'augmenter la libération des PGs et du mucus. Ils ont également une activité anti-inflammatoire en inhibant le métabolisme de l'acide arachidonique et la sécrétion de l'histamine par les mastocytes (**Borelli et Izzo, 2000**).

-Les études réalisées par (**Alvarez-Suarez et al., 2011**), ont montré que les anthocyanines augmentent le taux de GSH et l'activité des enzymes antioxydants comme la SOD, la CAT et GPX au niveau gastrique, de plus les anthocyanines sont aussi capable de diminuer la sécrétion de l'histamine grâce à leur effet inhibiteur de l'histidine décarboxylase. Il a récemment été rapporté que les extraits d'écorce du riz, qui sont d'ailleurs très riches en anthocyanines, sont souvent utilisés comme traitement contre les ulcères gastriques (**Lakshmi-Srinivas et al., 2013**).

-Des études réalisées par **Giordano et al., (1990)** et **Maria et al., (1998)** ont rapporté que Les polyphénols sont des substances phytochimiques qui ont un effet antiulcéreux directe, ils pourraient empêcher le développement de l'ulcère soit par effet antioxydant et élimination des radicaux libres, soit par un effet vasodilatateur en augmentant la production des prostaglandines. **Atmani et al. (2009), (2011)** ont démontré que les extraits des feuilles de la plante *C. flammula* possèdent des propriétés antioxydantes empêchant la formation des radicaux libres, grâce à la présence des polyphénols dans l'extrait. Cette activité antioxydante est probablement responsable du potentiel antiulcéreux des trois agents ulcérogènes testés, en prévenant la formation de radicaux libres. Cependant, son effet a été moins prononcé dans le cas de l'indométacine, suggérant que l'extrait de cette plante n'a pas pu contrecarrer l'inhibition de la Cox-2 par l'indométacin, ni activer la synthèse de prostaglandines. Cependant, il a été plus efficace que le Misoprostol à 100mg/kg, ce qui nous mène à supposer que plus de temps est nécessaire pour empêcher l'effet de l'indométacin. Il a été aussi démontré que cette plante possède des activités anti-inflammatoires en agissant sur la NF-KB (**Yesilada et al., 1997**), atténuant ainsi l'inflammation causée par l'ulcère.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La connaissance et l'usage des plantes médicinales constituent un vrai patrimoine de l'être humain, surtout dans les pays en voie de développement où les populations comptent beaucoup sur la médecine traditionnelle, à cause de la cherté des médicaments conventionnels. La recherche scientifique dans ce domaine vise à valider la thérapeutique à base de plantes. Notre intérêt est porté sur l'ulcère gastrique, une maladie chronique et répandue qui peut aboutir à des cancers gastriques et même à la morbidité.

Clematis flammula a révélé des pouvoirs antioxydants et anti-inflammatoires liés à sa richesse en tanins, acides phénoliques et flavonoïdes. Cependant, son activité préventive sur la physiopathologie de l'ulcère de l'estomac n'a jamais encore été testée, ce qui nous a poussés à évaluer le pouvoir gastro-protecteur des extraits éthanoliques des feuilles de cette plante.

L'approche expérimentale qu'on a adoptée a permis de tester sur des modèles animaux d'ulcération induits par le mélange HCl/Ethanol, le stress et l'indométacine. Nos résultats ont révélé que l'extrait éthanolique de *C. flammula* a présenté un pouvoir gastro-protecteur significatif dans les trois modèles testés mais surtout face aux dommages induits par l'HCl/Ethanol. Cependant, cette activité protectrice a diminué à la concentration de 200mg/kg. L'activité gastro-protectrice observée est probablement liée au potentiel antioxydant de la plante vu que les radicaux libres jouent un rôle important dans la physiopathologie de l'ulcère.

Cet effet observé est comparable à ceux des molécules thérapeutiques de référence l'Oméprazole, le Bromazépam et le Misoprostol permettant ainsi de conclure qu'ils pourraient agir de façon similaire à ces médicaments connus mais sans produire des effets secondaires néfastes.

L'analyse des résultats obtenus montre que la richesse de *C. flammula* en polyphénols procure le pouvoir d'une importante activité gastro-protectrice permettant ainsi de valider son utilisation traditionnelle pour combattre les maladies à caractère inflammatoire comme l'ulcère.

Cependant, cela reste une étude préliminaire qui nécessite des études complémentaires et approfondies dont de nombreuses perspectives peuvent être envisagées :

- Afin de compléter les analyses faites sur les lésions de surface provoquées par l'éthanol, le stress ou l'indométacine, des évaluations sur des coupes histologiques préciseront davantage l'importance de la cytoprotection de *C. flammula*.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

-La purification et caractérisation des principes actifs sont nécessaires afin de déterminer leurs activités anti-inflammatoires et antidépressives séparément et combinées pour faire ressortir l'effet synergique entre ces molécules.

-Afin de vérifier l'efficacité des composés phénoliques présents dans les extraits de *C. flammula* et d'élucider leur mode d'action, l'utilisation d'autres modèles comme celui de *H. pylori*, réserpine, de l'aspirine sont nécessaires, et permettront de mieux préciser le mécanisme d'action de l'extrait de plante.

-Il est bien établi qu'un bon nombre de polyphénols est capable d'inhiber la pompe à protons. Cependant, il reste à préciser l'impact de cette action sur la sécrétion acide *in vivo* par les composés phénoliques de *C. flammula*.

-Etant donné le rôle important joué par le flux sanguin et les prostaglandines dans les mécanismes de cytoprotection, les études futures devraient s'intéresser à l'état de la microcirculation locale ainsi qu'aux variations du taux des prostaglandines induits par les constituents phénoliques de *C. flammula*, comme il serait intéressant d'estimer le taux de peroxydation lipidique au niveau de la paroi gastrique (dosage du MDA).

Glossaire

- ❖ **Antrum** : partie initiale de la pièce pylorique de l'estomac
- ❖ **Chyme** : c'est un liquide qui se trouve dans l'estomac avant le passage de la valve du pylore et l'entrée au duodénum.
- ❖ **Canal pylorique** : partie de la région pylorique qui connecte l'estomac au duodénum.
- ❖ **Dopamine** : La dopamine (DA) est un neurotransmetteur appartenant aux catécholamines, issu de l'acide aminé tyrosine
- ❖ **Enképhalines** : L'enképhaline (ou encéphaline) est une catégorie de neurotransmetteurs libérés par des neurones lors d'une sensation douloureuse trop intense
- ❖ **Gastrite** : inflammation de la muqueuse de l'estomac sans qu'il ait de véritable ulcération
- ❖ **Hémorragie** : écoulement du sang en dehors de la circulation sanguine
- ❖ **Nécrose** : mort anormale et non programmée d'une cellule ou tissu.
- ❖ **Nerf vague** : le plus long des nerfs crâniens, qui s'étend de la tête jusqu'à le thorax et abdomen.
- ❖ **Œdème** : infiltration du tissu conjonctif ou cavité séreuse, d'un liquide appelé exsudat prévenant du sang.
- ❖ **Omentum** : correspond à deux feuillets de péritoine et qui relie deux viscères.
- ❖ **Pepsine** : enzyme naturellement présente dans l'organisme, plus particulièrement suc gastrique. Elle aide à la digestion des aliments.
- ❖ **Péritoine viscéral** : membrane séreuse qui tapisse l'extérieur des organes.
- ❖ **Pétéchie** : est une petite tache de couleur rouge à violacée, due à l'infiltration de sang (hémorragie mineure).
- ❖ **Système parasympathique** : responsable des fonctions automatiques de l'organisme, il est associé à l'acétylcholine.
- ❖ **Uréase** : enzyme qui catalyse la réaction de transformation de l'urée en dioxyde de carbone plus l'ammoniac.
- ❖ **Noyaux paraventriculaires** : c'est le centre de commande de l'hypothalamus.
- ❖ **Nerf pneumogastrique** : c'est le deuxième nerf crânien qui convoie des informations motrices, sensibles, sensorielles et surtout végétatives parasympathiques.
- ❖ **Lobe temporal** : est une région du cerveau des vertébrés située derrière l'os temporal (l'os situé derrière les tempes), dans la partie latérale et inférieure du cerveau.

- ❖ **Neurotensine :** La neurotensine est un neuropeptide de 13 acides aminés exprimée dans le tube digestif et le système nerveux central.
- ❖ **Hypoxie :** désigne une inadéquation entre les besoins tissulaires en oxygène et les apports.
- ❖ **Système nerveux végétatif :** est la partie du système nerveux responsable des fonctions non soumises au contrôle volontaire.

Résumé :

Clematis flammula est une plante de la famille des Ranunculacées, largement utilisée en médecine traditionnelle Algérienne, pour ses activités antioxydantes et anti-inflammatoires. Le but de la présente étude est d'examiner l'effet gastro-protecteur de l'extrait éthanolique des feuilles de *C. flammula*, contre l'ulcère induit par le mélange HCl/Ethanol, le stress et l'indométacine sur un modèle animal. Dans le but d'évaluer l'effet gastro-protecteur de l'extrait éthanolique dans les trois tests, trois paramètres ont été examinés: une analyse macroscopique qui ne s'intéressera qu'aux lésions externes observables, une estimation du pourcentage d'ulcération et la détermination du taux de glutathion. L'activité anti-ulcérogène des extraits a été comparé à des médicaments connus, utilisés comme molécules de référence l'Oméprazole, le Bromazépam, et le Misoprostol. Les différentes doses de *C. flammula* (25, 50, 100 et 200 mg/kg) ont exhibées un effet gastro-protecteur très significatif à ($P < 0.001$) et optimal pour la dose de 100mg/kg pour les deux méthodes (le stress et l'indométacine) reflété par les taux respectifs de glutathion ($34,78 \pm 3,16$; $30,95 \pm 2,76$ $\mu\text{moles/mg prot}$). En outre, la dose de 50mg/kg s'est avéré la plus efficace pour la méthode d'HCl/Ethanol en termes de taux de glutathion ($30,2 \pm 0,88$ $\mu\text{moles/mg prot}$). Par contre, un effet moindre a été observé pour les concentrations de 25 et 200 mg/kg pour les trois méthodes. Le potentiel antiulcéreux de cette plante peut être dû à ses propriétés antioxydantes qui atténuent à priori le stress oxydatif causé par les agents ulcérogènes testés. Ces résultats confirment la validité de l'utilisation de cette plante dans la médecine traditionnelle et offrent un espoir pour le développement d'une thérapie anti-ulcéreuse efficace sans effets secondaires.

Mots clés : *Clematis flammula*, anti-ulcère, HCl / Ethanol, stress, indométacine, Polyphénols.

Abstract:

Clematis flammula, a member of the Ranunculaceae family is largely used in Algerian traditional medicine for its antioxidant and anti-inflammatory activities. The purpose of this study was to examine the gastroprotective effect of the leaves ethanolic extract of *C. flammula*, induced by HCl/Ethanol, stress and indomethacin in an animal model. In order to evaluate the gastroprotective effect of the ethanolic extract in the three tests, three parameters were examined: a macroscopic analysis which would be solely interested in the observable external lesions, an estimation of the ulceration percentage and the determination of glutathione level. The anti-ulcerogenic activity of the extracts was compared to known drugs, used as reference molecules like Omeprazole, Bromazepam, and Misoprostol. The various *C. flammula* concentrations (25, 50, 100 and 200 mg/kg) exhibited a very significant gastroprotector effect ($P < 0.001$) and optimal for the concentration of 100mg/kg for the two methods (stress and the indomethacin) reflected by the respective glutathione levels (34.78 ± 3.16 ; 30.95 ± 2.76 $\mu\text{moles/mg prot}$). Furthermore, the concentration of 50mg/kg turned out to be the most efficient for HCl/Ethanol method in terms of glutathione level (30.2 ± 0.88 $\mu\text{moles/mg prot}$). On the other hand, a lesser effect was observed for the concentrations of 25 and 200 mg/kg for the three methods. These results validate the use of the plant in traditional medicine and provide hope for the development of anti-ulcer therapy devoid of secondary effects.

Key words: *Clematis flammula*, anti-ulcer, HCl / Ethanol, stress, indomethacin, Polyphenols.

ملخص

الياسمين البري هو نبات من عائلة الحدان يستخدم على نطاق واسع في الطب التقليدي الجزائري، لأنشطته المضادة للأكسدة والمضادة للالتهابات. الغرض من هذه الدراسة هو دراسة التأثير الوقائي على المعدة للمستخرج الإيثانولي لأوراق الياسمين البري، الناجم عن مدمج حمض الهيدروكلوريك / الإيثانول، التوتر والاندوميثاسين في نموذج حيواني. من أجل تقييم التأثير الوقائي على المعدة للمستخرج الإيثانولي في الاختبارات الثلاثة، ثلاث معلمات اختبرت: تحاليل عينية مرتكزة على ملاحظة الإصابات الخارجية فقط، تقدير النسبة المئوية للتقرح وتحديد نسبة الجلوتاثيون. تمت مقارنة النشاط المضاد للقرحة المعدية مع مقتطفات للأدوية معروفة تستخدم كجزيئات مرجعية: أومبيرازول، وبرومازيپام و ميزوبروستول. جرعات مختلفة من الياسمين البري (25، 50، 100 و 200 ملغم / كغم) عرضت تأثير وقائي كبير جدا ($P > 0.001$) ومثالي لجرعة 100 ملغم / كغم لكلتا الطريقتين (التوتر والاندوميثاسين) وهذا يتجلى في مستويات الجلوتاثيون (34.78 ± 3.16 ؛ 30.95 ± 2.76 ميكرومول / بروت ملغم). وبالإضافة إلى ذلك فإن جرعة 50 ملغم / كغم هو الأسلوب الأكثر فعالية لحمض الهيدروكلوريك / الإيثانول من حيث مستويات الجلوتاثيون (30.2 ± 0.88 ميكرومول / ملغم) فبالعكس لوحظ وجود تأثير أقل لتركيزات 25 و 200 ملغم / كغم للطرق الثلاث. قد يكون التأثير الإيجابي للوقاية من القرحة المعدية لهذا النبات نظرا لخصائصها المضادة للأكسدة التي تقلل مسبقا من الإجهاد التأكسدي الناجم عن عوامل مسببة للقرحة المعدية. وتؤكد هذه النتائج صحة استخدام هذا النبات في الطب التقليدي، ويقدم الأمل لتطوير علاج فعال مضاد للقرحة من دون آثار جانبية.

الكلمات المفتاحية: ياسمين بري، مضاد للقرحة، حمض الهيدروكلوريك / الإيثانول، التوتر، الاندوميثاسين، بوليفينول