

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 : Biochimie Appliquée

Thème

## Contribution à l'étude de l'activité anti-ulcéreuse de l'extrait de *Clematis flammula* (superoxyde dismutase)

Présenté par : KERNOU CHAHINEZ & KHABACHE SONIA

### Composition du jury

M<sup>me</sup> H. KADJI

M<sup>me</sup> N.BEHLOUL

M<sup>r</sup> M. TACHERFIOUT

MCB

MAA

MAA

Présidente

Promotrice

Examineur

Année universitaire: 2015/2016

# Remerciements

**Tout d'abord, nous remercions le bon Dieu le tout puissant de nous avoir donné la force nécessaire et la patience qui nous a permis de mener ce travail à terme.**

**Nous tenons à remercier tout particulièrement M<sup>r</sup> ATMANI et M<sup>me</sup> ATMANI de nous avoir permis de travailler au sein de leur laboratoire, et pour leurs gentillesse et leurs soutiens tout au long de la réalisation de ce travail.**

**Nos remerciements les plus chaleureux s'adressent aussi à notre promotrice M<sup>me</sup> Behloul Cherift N d'avoir accepté d'être promotrice de ce mémoire, de son aide et ses précieux conseils pendant toute cette période.**

**Nous tenons à remercier également :**

- + M<sup>me</sup> Kaji H. de nous avoir fait l'honneur de présider le jury qui va juger ce travail ;**
- + M<sup>r</sup> Tacherfiout M. d'avoir accepté d'examiner notre travail. On vous transmet notre profonde gratitude pour le temps que vous avez consacré à la lecture de ce travail ainsi que vos remarques ;**
- + M<sup>me</sup> Yous F., qui sans elle rien n'aurait été pareil, votre aide si précieuse, votre dévouement, votre bonne humeur, un bonheur d'avoir travaillé avec une personne aussi gentille que vous ;**
- + M<sup>me</sup> Debbache N., M<sup>elle</sup> Ayouni K. et M<sup>me</sup> Rahmani M. pour vos conseils si précieux et vos encouragements ;**
- + Naima pour son dévouement, son aide et sa bonne humeur ;**
  
- + Sans oublier tous les membres du labo de génétique qui nous ont accueilli avec sympathie et joie nous avons passé de très bons moments avec vous merci.**

**Chahinez et Sonia**

## *Dédicaces*

### *À mes chers parents*

*Aucune dédicace ne saurait exprimer mon respect, mon amour éternel et ma considération pour les sacrifices que vous avez consenti pour mon instruction et mon bien être. Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction m'accompagne toujours. Puisse Dieu, le Très Haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie et faire en sorte que jamais je ne vous déçoive.*

### *À ma grande mère adorée*

*Qui m'a accompagné par ses prières, sa douceur, puisse Dieu lui prêter longue vie et beaucoup de santé et de bonheur dans sa vie.*

### *À mon très cher mari mustapha*

*Tes sacrifices, ton soutien moral et matériel, malgré la distance m'ont permis de réussir. Ce travail soit témoignage de ma reconnaissance et de mon amour sincère et fidèle.*

### *À mes chères et adorables sœurs*

*Karima et son mari Djamel qui mon tant soutenu durant mes études ainsi que ses deux adorables filles Dihane et Nessrine , je vous aime.*

*Kahina et sa fille Dina qui représente tout pour moi. Puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à réaliser à votre tour vos vœux les plus cher.*

### *À mes chers frères*

*Idir, Farhat, Massinissa et mon petit frère Khaled; je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.*

### *À ma chère binôme Chahinez*

*J'ai de la chance de t'avoir comme binôme. Je t'aime beaucoup ma chère.*

*À ma meilleure copine Ryma et sa famille.*

*À toute mes amies : Drifa, mima, Nadira, Celia et Nadjet .*

*A tous les membres de ma promotion.*

*A tous mes enseignants depuis mes premières années d'études.*

**SONIA**

## *Dédicaces*

*Je dédie ce travail tout d'abord :*

*À mes chères parents qui représentent tout à mes yeux. Ma maman bien aimée celle qui me comble de bonheur et celle qui ma soutenu pendant toutes mes année d'étude avec pleins d'amour et de patient ,je tire ma force de toi tu es un exemple pour nous tous. Mon papa bien aimé le plus doux et gentil des papas tu m'as accompagné tout au long de ce travail sans relâche j'ai de la chance de vous avoir comme parents je vous aime.*

*Le fruit de ce travail je le dois également :*

*À mes sœurs adorées assia, hanna et ryma qui ont étaient présentes avec moi aux bons comme aux mauvais moments de ma vie avec qui je partage tout, mes complices je vous aime.*

*À mon frère adoré mimo que j'aime plus que tout je te remercie pour tout le bonheur que tu nous apportes pour ta gentillesse et ta joie de vivre qui nous comble au quotidien et encore merci d'avoir été présent quand j'avais vraiment besoin.*

*À mon neveu adoré neilou et mes chères nièces chiraz, neila, jade et lyna qui me comblent de bonheur je vous aime mes chéries.*

*À ma grand-mère et ma tante sadrina je vous aime.*

*À ma famille, cousins cousines et à mes amis je vous aime.*

*Et enfin je termine par toi ma chère binôme et copine j'ai partagé avec toi de très bons moments tout au long de ces quatre années passées à Bejaia et plus particulièrement cette année, ma complice je t'adore.*

*chahinez*

## *Liste des abréviations*

- ❖ **AINS** : anti-inflammatoire non stéroïdiens.
- ❖ **CE** : Cellules endothéliales.
- ❖ **CMC**: carboxymethyl cellulose.
- ❖ **CMH** : complexe majeur d'histocompatibilité.
- ❖ **CoQ10** : Co-enzyme Q10.
- ❖ **COX**: cyclo-oxygénase.
- ❖ **COX-1** : cyclo-oxygénase 1.
- ❖ **COX-2** : cyclo-oxygénase 2
- ❖ **ECL**: enterochromaffin-like cells.
- ❖ **EROs** : espèces réactives de l'oxygène.
- ❖ **H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**: le peroxyde d'hydrogène.
- ❖ **HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>** : ions de bicarbonates.
- ❖ **H. Pylori** : Helicobacter pylori.
- ❖ **IFN-  $\gamma$** : interféron gamma.
- ❖ **IL-1, IL-6 et IL-10** : Interleukines 1, 6 et 10.
- ❖ **IPP** : inhibiteurs de la pompe à proton.
- ❖ **MDA** : malondialdéhydes.
- ❖ **MPO** : myeloperoxidase.
- ❖ **NK** : Natural killer.
- ❖ **O<sub>2</sub>•<sup>-</sup>**: Anion superoxyde.
- ❖ **OH•**: radical hydroxyle.
- ❖ **PAF** : platelet activating factor.
- ❖ **PGs** : prostaglandines.
- ❖ **PGE1**: la Prostaglandine E1.

- ❖ **PGE2**: la Prostaglandine E2.
- ❖ **SEM**: standard error of the mean.
- ❖ **SOD** : le superoxide dismutases.
- ❖ **TGF- $\beta$**  : transforming growth factor.
- ❖ **TNF** : facteur de nécrose tumorale.
- ❖ **Zn, Fe, Se et Mn** : Zinc, Fer, Sélénium et Magnésium.

## Liste des figures

Figure	Titre	Page
01	Anatomie interne et externe de l'estomac.	02
02	Mécanisme de la sécrétion acide par la cellule pariétale et le fonctionnement de l'ATPase.	05
03	Mécanisme intracellulaire de stimulation de la sécrétion acide.	06
04	Mécanisme de défense de la muqueuse gastrique.	08
05	Mécanisme d'action et effets des anti-inflammatoire non stéroïdiens.	13
06	Structure chimique de l'indométacine.	14
07	Mode d'action des principaux systèmes enzymatiques antioxydants.	15
08	Structure de l'enzyme superoxyde dismutase.	16
09	(A) feuilles de <i>clématis flammula</i> (B) fleurs de <i>clématis flammula</i> .	23
10	Souris Albinos.	26
11	Élevage des souris au sein de l'animalerie.	26
12	(A) détermination des poids des souris (B) Gavage des souris avec différents traitements.	29
13	Les différentes étapes du sacrifice des souris.	29
14	Etapes de broyage des estomacs	30
15	Auto-oxydation du pyrogallol.	31
16	Photographies originales des estomacs ; estomac sain (témoin) A, estomac ulcéré par l'indométacine B et d'autres estomacs traités par l'extrait éthanolique de <i>C. flammula</i> à 25 mg/kg C, 50 mg/kg D, 100 mg/kg E, 200 mg/kg F et par le misoprostol 200 µg/kg G.	34
17	Représentation en histogramme de l'effet de l'extrait éthanolique des feuilles de <i>Clematis flammula</i> sur l'activité enzymatique de la superoxyde dismutase (SOD). Les données sont représentées en moyenne ± SEM pour n=7 ; * P<0,05 différence significative, **P<0,01 différence hautement significative, *** P<0,0001 différence très hautement significative par rapport au groupe indométacine, # P<0,05 différence significative par rapport au groupe témoins.	37

## Liste de tableaux

<b>Tableau</b>	<b>Titre</b>	<b>Page</b>
I	Les différents médiateurs impliqués dans la réaction inflammatoire.	11
II	Les différents types de la superoxyde dismutase ;	17
III	Activités gastroprotectrices de quelques plantes médicinales.	21
VI	le pourcentage d'ulcération (calculé par le logiciel Image J) et d'inhibition de l'ulcère pour les différents groupes.	35

**Liste des abréviations**

**Liste des figures**

**Liste des tableaux**

**Introduction** ..... 1

## **Chapitre I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE**

**I.1-Estomac** ..... 2

I.1.1-Anatomie de l'estomac ..... 2

I.1.2-Histologie de l'estomac ..... 3

I.1.3-Physiologie de la sécrétion gastrique..... 3

I.1.3.1-Mécanisme de la sécrétion acide ..... 4

I.1.3.2-Mécanisme de régulation de la sécrétion acide ..... 5

I.1.4-Mécanisme de défense de la muqueuse ..... 7

**I.2-Ulcère gastroduodéal**..... 8

I.2.1-Définition de l'ulcère gastrique ..... 8

I.2.1.1-Les mécanismes de l'inflammation... ..... 9

I.2.2-Étiologie..... 12

I.2.2.1-Mécanisme d'agression endogène ..... 12

I.2.2.2-Mécanisme d'agression exogène ..... 12

I.2.3-Thérapeutique de l'ulcère gastroduodéal..... 14

I.2.3.1-Agent réduisant la physiologie de l'ulcère ..... 14

<b>I.3-Phytothérapie de l'ulcère</b> .....	18
I.3.1-Définition des polyphénols... ..	18
I.3.2- Structure chimique et classification des polyphénols... ..	18
I.3.4-Activités biologique des composés.....	19

## **Chapitre II : MATÉRIELS ET MÉTHODES**

<b>II.-Matériels et Méthodes</b> .....	23
<b>II.1.-Matériels</b> .....	23
II.1.1.-Matériel végétal « <i>Clematis flammula</i> ».....	23
II.1.1.1.-Description botanique.....	23
II.1.1.2.-Utilisations traditionnelles et effets thérapeutiques.....	25
II.1.2-Matériel animal.....	26
II.1.3-Matériel de laboratoire .....	27
<b>II.2 Méthode</b> .....	27
II.2.1-Préparation des extraits... ..	27
II.2.2-Etude de l'activité anti-ulcère.....	28
II.2.2.1-Induction de l'ulcère gastrique par l'indométacine .....	28
II.2.2.2-Evaluation de l'activité anti-ulcère.....	30

## **CHAPITRE III : RÉSULTATS ET DISCUSSION**

<b>III-Résultats et Discussion</b> .....	33
<b>III.1- Résultats</b> .....	33
III.1.1-Observation macroscopique des lésions.....	33
III.1.2-Evaluation du degré d'ulcération et d'inhibition par le calcul des surfaces.....	35

III.1.3- Estimation de l'activité de la superoxyde dismutase .....	36
<b>III.2-Discussion</b> .....	39
<b>Conclusion et perspective</b> .....	45
<b>Références Bibliographiques</b> .....	46
<b>Glossaire</b>	

# *Introduction*

L'ulcère est l'un des principaux troubles gastro-intestinaux qui touche de nombreuses personnes à travers le monde (**Boligon et al., 2014**). L'incidence de l'ulcère gastro-duodéal est augmentée en raison de divers facteurs notamment le stress, le tabagisme, l'alcool, l'infection par *Helicobacter pylori*, et l'ingestion de médicament anti-inflammatoire non stéroïdiens (**Ignatius et al., 2012**).

Cette maladie est caractérisée par des lésions de la muqueuse gastrique qui résultent d'un déséquilibre entre les facteurs agressifs tels que l'acide et la pepsine, et les mécanismes de défenses de l'intégrité de la muqueuse gastrique (**Vinod et al., 2010**).

Par ailleurs, les espèces réactives de l'oxygène ont été décrites comme étant des espèces nuisibles connues également pour déclencher le développement de cette maladie. Néanmoins, pour piéger ces espèces, les cellules gastriques disposent de plusieurs antioxydants enzymatiques y compris la catalase, la glutathion peroxydase et la superoxyde dismutase (**Yildirim et al., 2007**).

Plusieurs médicaments ont été utilisés pour le traitement de l'ulcère gastrique tels que les inhibiteurs de la pompe à protons, les antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub>, les anti-acides, l'éradication de *H. pylori* et les analogues des prostaglandines. Toutefois, certaines de ces molécules favorisent non seulement une large gamme d'effets secondaires, mais aussi une faible efficacité dans le traitement de ces maladies (**Viana et al., 2013**). C'est pour cette raison que les plantes médicinales ont rapidement émergées comme un traitement alternatif aux médicaments synthétiques pour le traitement des ulcères pour leur faible coût et qu'ils présentent moins d'effets secondaires (**Jothi et al., 2012**).

L'objectif de notre étude consistera à évaluer l'effet thérapeutique de l'extrait éthanolique des feuilles d'une plante médicinale largement utilisée par les populations rurales en Algérie appelée *Clematis flammula*, sur l'ulcère gastrique induits par l'indométacine sur des souris albinos mâles, en mesurant l'activité de la superoxyde dismutase.

*Chapitre I : REVUE  
BIBLIOGRAPHIQUE*

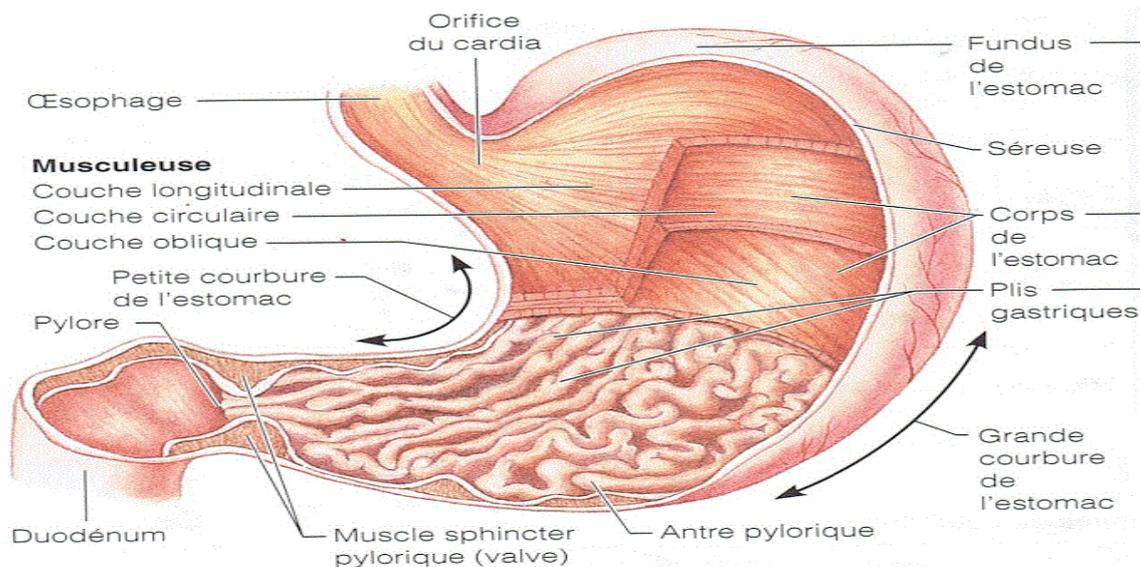
## I.1-ESTOMAC

### I.1.1-ANATOMIE DE L'ESTOMAC

L'estomac est un organe extensible dont la forme ressemble à celle d'une lettre J, se situant dans la zone supérieure gauche de l'abdomen juste sous le diaphragme. Il est relié à l'œsophage de manière proximale et de manière distale au duodénum (Garnier *et al.*, 2009). Il est subdivisé en quatre régions :

- **Le cardia** : est la zone de transition entre l'œsophage et l'estomac (Stevens et Low, 2006).
- **Le fundus** : est la portion supérieure dilatée de l'estomac, situé au dessus de l'orifice du cardia (Frank et Netter, 2007).
- **Le corps** : est la plus grande partie de l'estomac comprise entre le fundus et l'antrum pylorique.
- **La partie pylorique** : conformée en entonnoir, elle se compose d'une portion élargie; l'antrum pylorique qui débouche dans une portion rétrécie et le canal pylorique. Le pylore correspond à la région sphinctérienne, distale de la partie pylorique (Moore *et al.*, 2011).

L'estomac présente également deux courbures : La petite courbure, qui forme le bord concave le plus court de l'estomac marquant la jonction entre le corps et la partie pylorique de l'estomac et la grande courbure, qui elle forme le long bord convexe de l'estomac (Figure 1) (Frank et Netter, 2007).



**Figure 1** : Anatomie interne et externe de l'estomac (Frank et Netter, 2007).

**I.1.2-HISTOLOGIE DE L'ESTOMAC**

La paroi interne de l'estomac est constituée de quatre tuniques (de l'intérieur vers l'extérieur): la muqueuse, la sous muqueuse, la musculuse et la séreuse (**Oberdiac et Mineur, 2010**).

- **La muqueuse** : correspond à la couche la plus profonde tapissant la lumière de l'organe ;
- **La sous muqueuse** : elle est constituée d'une couche de tissu conjonctif lâche, contenant des vaisseaux sanguins, des neurofibres et de nombreuses cellules libres (lymphocytes, plasmocytes...);
- **La musculuse** : la musculuse gastrique est répartie en trois couches : Externe longitudinale, Intermédiaire circulaire et Interne oblique ;
- **La séreuse** : correspond à la partie externe de la paroi (**Oberdiac et Mineur, 2010**).

**I.1.3-PHYSIOLOGIE DE LA SECRETION GASTRIQUE**

La sécrétion gastrique représente la seconde des sécrétions exocrines intervenant dans la digestion des aliments (**Bado et Sobhani, 2011**).

L'estomac est spécialisé dans l'accumulation des aliments ingérés qui y sont préparés chimiquement et mécaniquement à la digestion et au passage dans le duodénum. Le suc gastrique converti graduellement une masse de nourriture en une mixture semi-liquide ; le chyme. Ce dernier est produit uniquement au niveau du fundus et du corps de l'estomac (**Moore et al., 2011**).

Les glandes fundiques et le corps gastrique comportent quatre types cellulaires :

- **Les cellules principales (zymogénique)** : de forme prismatique tronquée, elles sont situées à proximité des cellules pariétales et sécrètent le pepsinogène (**Oberdiac et Mineur, 2010**).
- **Les cellules bordantes (cellules pariétales)** : elles sont volumineuses à noyau central, responsables de la sécrétion de l'acide chlorhydrique (**Lacour et Belon, 2015**).
- **Les cellules à mucus (cellule de collet)** : sont présentes essentiellement au milieu et surtout au sommet des glandes (**Oberdiac et Mineur, 2010**).
- **Cellules neuroendocrines gastriques (cellules G)** : Elles siègent essentiellement dans l'antra. Sécrètent, sous la stimulation du système parasympathique et des peptides gastriques la gastrine (**Oberdiac et Mineur, 2010**).

Il existe également d'autres types de cellules endocrines situées au niveau de l'antrum et du pylore, qui déversent leurs produits de sécrétion directement dans le sang à travers la membrane basale qui sont : les cellules à somatostatine (cellules D) caractérisées par la présence de longs prolongements cellulaires leur conférant une double fonction : paracrine essentielle mais aussi endocrine, qui aboutit à un effet inhibiteur sur la sécrétion acide et la libération de gastrine. Les Cellules sécrétant la sérotonine possèdent des grains de sécrétion contenant la sérotonine et enfin les cellules sécrétant l'histamine (ou cellules ECL) sont situées le long du tube glandulaire (**Bado et Sobhani, 2011**).

Le suc gastrique qui est produit par les glandes du fundus et du corps gastrique sous la dépendance de prise d'aliment est constitué principalement de substances minérales et organiques telles que (**Bado et Sobhani, 2011**) :

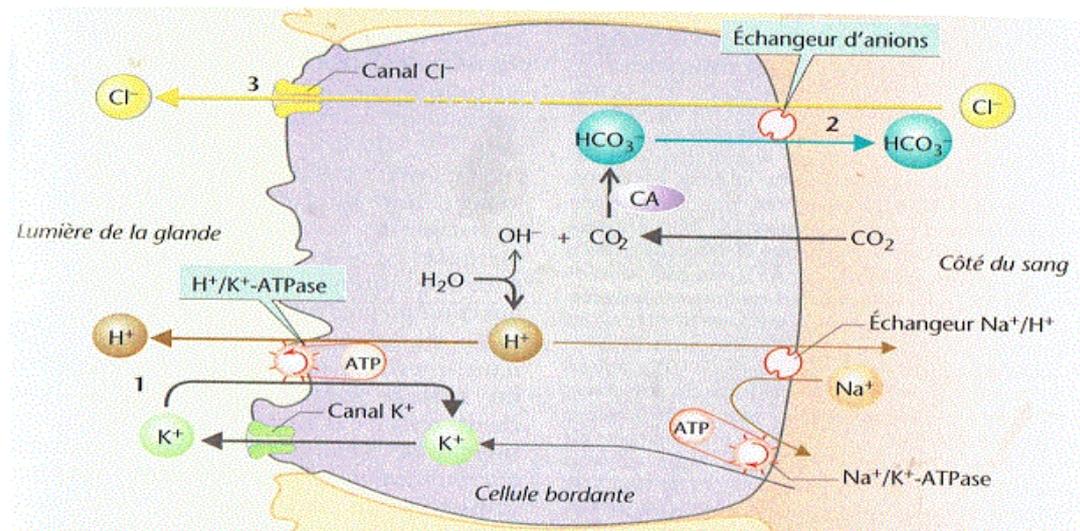
- **L'acide chlorhydrique** : qui est sécrété dans la lumière des glandes par les cellules pariétales (**Lacour et Belon, 2015**).
- **Les pepsinogènes** : sont des précurseurs enzymatiques inactifs des pepsines. Après leurs sécrétions, elles sont converties en pepsines sous l'action de l'HCL (**Stevens et Low, 2006**).
- **Les bicarbonates** : sont sécrétés par les cellules à mucus et restent confinés en majorité dans la couche de mucus sous la stimulation des prostaglandines (**Lacour et Belon, 2015**).
- **Le mucus** : sécrété sous l'effet de la stimulation des prostaglandines, par les cellules à mucus et forme à la surface de l'épithélium un film continu qui assure une protection physique, chimique contre l'acidité et les enzymes du suc gastrique (**Lacour et Belon, 2015**).

### I.1.3.1-MECANISME DE LA SECRETION ACIDE

Les cellules pariétales sont responsables de la sécrétion d'acide chlorhydrique, par une enzyme spécifique appelée pompe à protons ou  $H^+/K^+$  ATPase, exprimée sur la face luminale des canalicules (**Ader et al., 2003 ; De Korwin et al., 2004**). La sécrétion acide commence par l'insertion des canalicules dans la membrane luminale des cellules pariétales, l'ouverture des canaux  $Cl^-$ ,  $K^+$  (pompe  $Cl^-/K^+$ ) et le transport d'un  $H^+$  provenant de l'eau qui traverse passivement l'épithélium en réponse aux gradients osmotiques créés par les transports actifs de  $H^+$  et  $Cl^-$  (**Bado et Sobhani, 2011**).

L'augmentation de la concentration de  $K^+$  active la pompe qui permet de sécréter les protons. Ces derniers proviennent de la dissociation de  $HCO_3^-$  formé à partir du  $CO_2$  et de  $H_2O$  sous l'action de l'anhydrase carbonique (Dive, 1990).

Au fur et à mesure que les ions d'hydrogènes sont pompés vers l'extérieure (la lumière stomacale), les ions bicarbonates  $HCO_3^-$  sont éliminés dans le sang en échange d'ions  $Cl^-$  au pole basolatérale de la cellule (Figure 2) (Silbernagl et Despopoulos, 2008).



**Figure 2:** Mécanisme de la sécrétion acide par la cellule pariétale et le fonctionnement de l'ATPase (Silbernagl et Despopoulos, 2008).

### I.1.3.2-MÉCANISME DE RÉGULATION DE LA SÉCRÉTION ACIDE

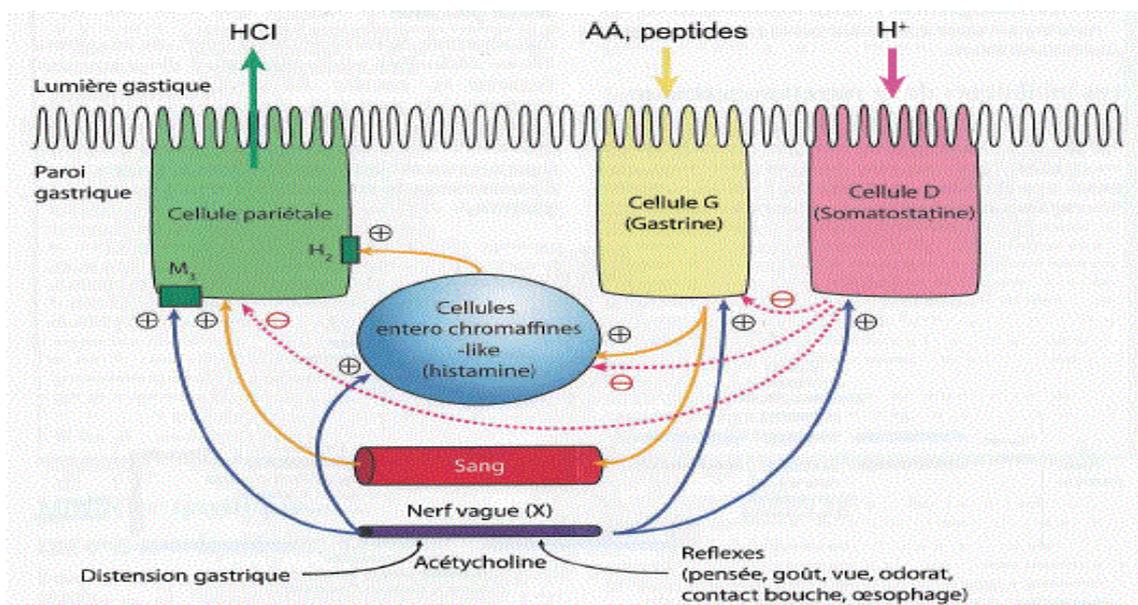
Les cellules pariétales sécrètent les protons dans la lumière gastrique sous le contrôle de nombreuses voies neurocrines (Acétylcholine), paracrine (Histamine, Somatostatine) et endocrine (Gastrine, Sécrétine) (Ader et al., 2003). Tous ces mécanismes de régulation interagissent pour stimuler ou inhiber la production d'ions  $H^+$  (De Korwin et al., 2004).

#### ➤ Stimulation de la sécrétion acide

Les trois stimulants de la sécrétion acide des cellules pariétales sont l'histamine, la gastrine et l'acétylcholine (Figure 3).

- **Histamine :** L'histamine agit sur la cellule pariétale par voie paracrine, en se fixant sur des récepteurs histaminique de type  $H_2$ , ce qui provoque une augmentation d'AMPc intracellulaire et une sécrétion de HCL (Ader et al., 2003).

- **La gastrine** : est une hormone sécrétée par les cellules G. Elle agit par voie endocrine sur les cellules pariétales elle-même en provoquant la sécrétion gastrique de pepsine, et sur les histaminocytes en stimulant la libération de l'histamine. Les récepteurs à gastrine sont couplés à une protéine G qui active la phospholipase C et aboutit à une augmentation de  $\text{Ca}^{2+}$  (Lacour et Belon, 2015).
- **L'acétylcholine** : est libérée par la stimulation du nerf vague. Elle agit directement sur les cellules pariétales (récepteur M3) et indirectement en stimulant les histaminocytes et les cellules à gastrine (Lacour et Belon, 2015).



**Figure 3** : Mécanisme intracellulaire de stimulation de la sécrétion acide (Lacour et Belon, 2015)

#### ➤ Inhibition de la sécrétion acide

Les principaux inhibiteurs de la sécrétion acide sont la somatostatine, la sécrétine et les prostaglandines.

- **La somatostatine** : La somatostatine est le principal agent freinateur de la sécrétion acide gastrique, sa sécrétion par les cellules D est stimulée par l'augmentation de la concentration en ions  $\text{H}^+$  dans la cavité gastrique (Ader et al., 2003).
- **La sécrétine** : Est une hormone digestive libérée par la muqueuse duodénale. Elle agit par voie endocrine en réponse à l'arrivée des nutriments dans le duodénum (Ader et al., 2003).

- **Les prostaglandines PG** : sont retrouvées dans la muqueuse gastrique. Ils ont un rôle cytoprotecteur en stimulant la sécrétion du mucus gastrique et de bicarbonate, et en inhibant la sécrétion acide par le biais de récepteurs spécifiques (Dine et al., 2008).

La régulation de la sécrétion gastrique acide se résume en trois phases :

- **Phase céphalique** : Contrôlée par le nerf vague de manière réflexe par la pensée, la vue, l'odeur, le goût et le contact des aliments dans la bouche et l'œsophage aboutissant à la libération d'acétylcholine augmentant ainsi la production d'acide et de gastrine (Ader et al., 2003).
- **Phase gastrique** : est déclenchée par la présence de nourriture dans l'estomac. Durant cette phase il y aura une forte stimulation de la sécrétion acide. Dès lors l'augmentation des ions  $H^+$  engendra une stimulation de la sécrétion de somatostatine qui inhibera la sécrétion de gastrine et celle d'histamine aboutissant à une diminution de la sécrétion du débit acide des cellules pariétales (Lacour et Belon, 2015).
- **Phase intestinale** : lors de cette phase l'inhibition de la sécrétion acide effectuée auparavant par la somatostatine sera complétée. En effet, l'arrivée des aliments dans le duodénum, entrainera une sécrétion de sécrétine et de somatostatine qui inhiberont par voie endocrine la sécrétion d'acide gastrique (Ader et al., 2003 ; Menche, 2013 ; Lacour et Belon, 2015).

#### I.1.4-MÉCANISME DE DÉFENSE DE LA MUQUEUSE

L'intégrité de la muqueuse gastrique est le résultat d'un équilibre entre des facteurs d'agressions représentés essentiellement par les sécrétions chlorhydropeptiques (HCl, pepsine, gastrine), et des facteurs de défense de la muqueuse (mucus, bicarbonates, flux sanguin, la barrière épithéliale, les prostaglandines) (figure 4) (Loren et al., 2008).

- **Le mucus** : est un gel visco-élastique synthétisé par les cellules de surface de la muqueuse gastrique, qui forme un film interrompu recouvrant la totalité de la surface de l'estomac. Son rôle est de protéger la muqueuse contre l'agression de l'acide chlorhydrique, comme il possède également un pouvoir anti-infectieux face aux micro-organismes (Menche, 2013).
- **L'épithélium** : situé au niveau de la membrane apicale, il possède des propriétés de barrière en empêchant efficacement la pénétration des ions  $H^+$  à l'intérieure de la muqueuse (Silbernagl et Lang, 2012).

- **Les bicarbonates ( $\text{HCO}_3^-$ )** : Ils s'accumulent dans la couche de liquide en contact direct avec l'épithélium et ils diffusent dans le film du mucus (**Silbernagl et Lang, 2012**).
- **Le flux sanguin** : il est essentiel dans la fourniture de l'épithélium en bicarbonate, nutriment et en oxygène ; pour l'élimination des ions hydrogènes et agents nocifs imprégnants la muqueuse (**Loren et al., 2008**).
- **Les prostaglandines (PGs)**: sont abondantes dans la muqueuse gastrique, elles diminuent les lésions dues aux agents agressifs (**Konturek et al., 2005**).

Les PGs ( $E_1$  et  $E_2$ ) exercent un rôle cytoprotecteur par plusieurs mécanismes en stimulant la sécrétion du mucus gastrique et de bicarbonate; en freinant la sécrétion d'ions  $\text{H}^+$  par le biais de récepteurs spécifiques situés sur la cellule pariétale gastrique ; en 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 (**Konturek et al., 2005**).

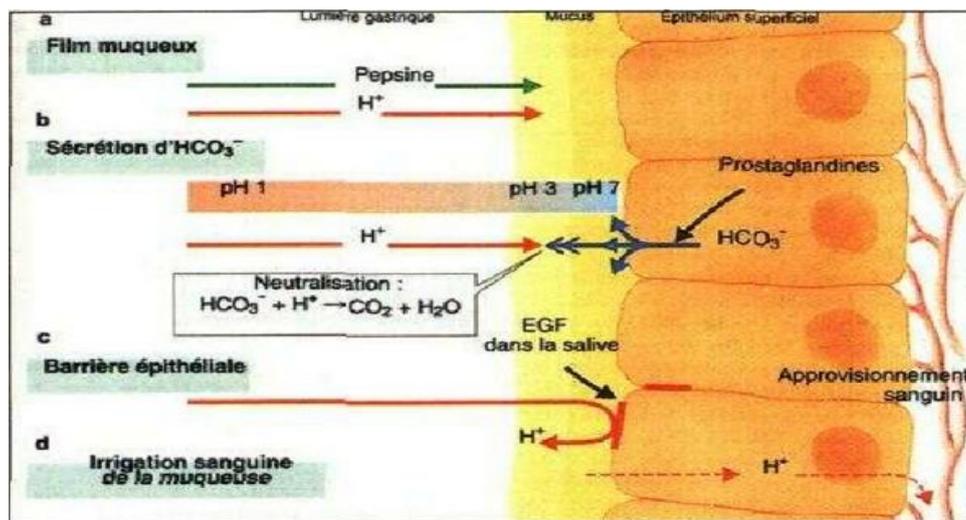


Figure 4 : Mécanisme de défense de la muqueuse gastrique (**Silbernagl et Lang, 2012**).

## I.2-ULCÈRE GASTRO-DUODENAL

### I.2.1-DÉFINITION DE L'ULCÈRE GASTRODUODÉNAL

L'ulcère gastroduodénal se définit comme une perte de substance de la paroi gastrique ou duodénale atteignant en profondeur la muqueuse, en raison d'une inflammation active (**Dive, 1990**).

**I.2.1.1- LES MÉCANISMES DE L'INFLAMMATION****➤ DÉFINITION**

L'inflammation est une réponse physiologique de défense de l'organisme à une agression d'origine exogène (bactérienne, virale, brûlure et irradiation) ou endogène. Elle est associée à des symptômes pénibles, locaux (rougeur, chaleur, tumeur, douleur), généraux (fièvre, asthénie...), et parfois dangereux (occlusion ou rupture d'une artère au cours d'une vascularité) (**Pasquier, 1995**).

Il existe deux types d'inflammation : aiguë connue pour être non spécifique, immédiate, qui dure quelques jours, et chronique dure plus longtemps dotée d'une spécificité (**Weil et Batteux, 2003**).

**➤ LES PHASES DE LA RÉACTION INFLAMMATOIRE**

Sous l'influence d'un agent phlogogène, le mécanisme inflammatoire se développe en trois phases (**Muster, 2005**) :

**• La phase vasculaire**

La phase vasculaire est une vasodilatation artériolaire qui entraîne un érythème, un dégagement de chaleur locale et une hyperesthésie. Cette phase s'accompagne de la libération de substances synthétisées par les macrophages et les polynucléaires (**Weil et Batteux, 2003**).

**• Phase cellulaire**

Cette phase est caractérisée par la formation d'un tissu de granulation, un recrutement cellulaire, avec un afflux de leucocytes polymorphonucléaires, et une libération de nombreux médiateurs pro-inflammatoires (**Weil et Batteux, 2003**).

**• Phase de résolution**

La phase de résolution ou de réparation, dépend de degré des lésions tissulaires. Lors de cette phase les agents agresseurs sont éliminés par les polynucléaires neutrophiles. Dès lors les macrophages sécréteront des cytokines et des médiateurs qui vont induire la phase de cicatrisation et régénération tissulaire (**Weil et Batteux, 2003**).

➤ **MÉDIATEURS INFLAMMATOIRES**

Les différents médiateurs intervenants dans le processus inflammatoire sont résumés dans le tableau I suivant (**Henrotin et al., 2001 ; Defranco et al., 2009**) :

**Tableau I :** Les différents médiateurs impliqués dans la réaction inflammatoire.

Médiateurs	Origines	Fonctions
<b>Les cytokines pro-inflammatoires</b>		
TNF- $\alpha$	-Macrophage	-Stimule l'expression de molécules d'adhésions, et la production des chimiokines.
IL-1	mastocyte	
	-Macrophage	-Induction de la fièvre.
IL-6	Cellules endothéliales	-Activation des phagocytes, et favorise le recrutement des monocytes.
INF- $\gamma$	-NK	-Phagocytose et activité microbicide des phagocytes.
<b>Médiateurs lipidiques</b>		
Prostaglandines	Macrophage et mastocyte	-Augmentation de la perméabilité vasculaire.
Leucotriène		
PAF		-Stimule l'agrégation des plaquettes, et augmente l'adhérence des cellules endothéliales.
<b>Amines vasoactives</b>		
Histamines	Mastocyte	Vasoactives, Augmentent la perméabilité vasculaire.
<b>Médiateurs dérivés du complément</b>		
C3a	Complément	Augmentation de la perméabilité vasculaire, vasodilatation et chimioattractisme.
C5a		
<b>Cytokines anti-inflammatoires</b>		
IL-10	Macrophage	Diminue la production de TNF, CMH et l'expression de B7 sur les macrophages.
TGF- $\beta$	cellule T	Effet anti-inflammatoire sur les CE et les lymphocytes.

**I.2.2-ÉTIOLOGIE**

Il est admis que les ulcères surviennent en raison d'un déséquilibre net des facteurs offensifs (agression chlorhydropeptique) et défensifs (barrière muqueuse) en un point précis de la muqueuse. De multiples facteurs exogènes (comportementaux et environnementaux) ont également été impliqués dans l'étiologie de la maladie ulcéreuse (**Laloo et al., 2013**).

Il a également été suggéré que les espèces réactives de l'oxygène (ERO) principalement l'anion super-oxyde, le radical hydroxyle et le peroxyde lipidique, constituent des espèces nuisibles connues pour provoquer le développement d'ulcère gastrique (**Bozkurt et al., 1997**).

**I.2.2.1-MÉCANISME D'AGRESSION ENDOGÈNE****➤ AUGMENTATION DES FACTEURS D'AGRESSIONS**

L'acide chlorhydrique et les pepsines sont deux éléments bien connus de l'environnement hostile du tractus gastro duodéal. Ces derniers, possèdent la capacité de provoquer des ulcères (**Sherwood, 2006**).

**➤ DIMINUTION DES FACTEURS DE DEFENSE**

Elle concerne les mécanismes de cytoprotection à savoir : le système mucus, bicarbonates, l'épithélium de surface et le flux sanguin muqueux. Cette diminution est liée à un déficit en prostaglandines (synthétisées par toutes les cellules de l'organisme à l'exception des hématies) qui ont un rôle important dans l'inhibition de la sécrétion acide gastrique et dans la stimulation des mécanismes de défense (**Coşkun et al., 2004**).

**I.2.2.2-MÉCANISME D'AGRESSION EXOGÈNE**

Plusieurs facteurs exogènes contribuent à l'augmentation de l'incidence de l'ulcère gastrique à savoir :

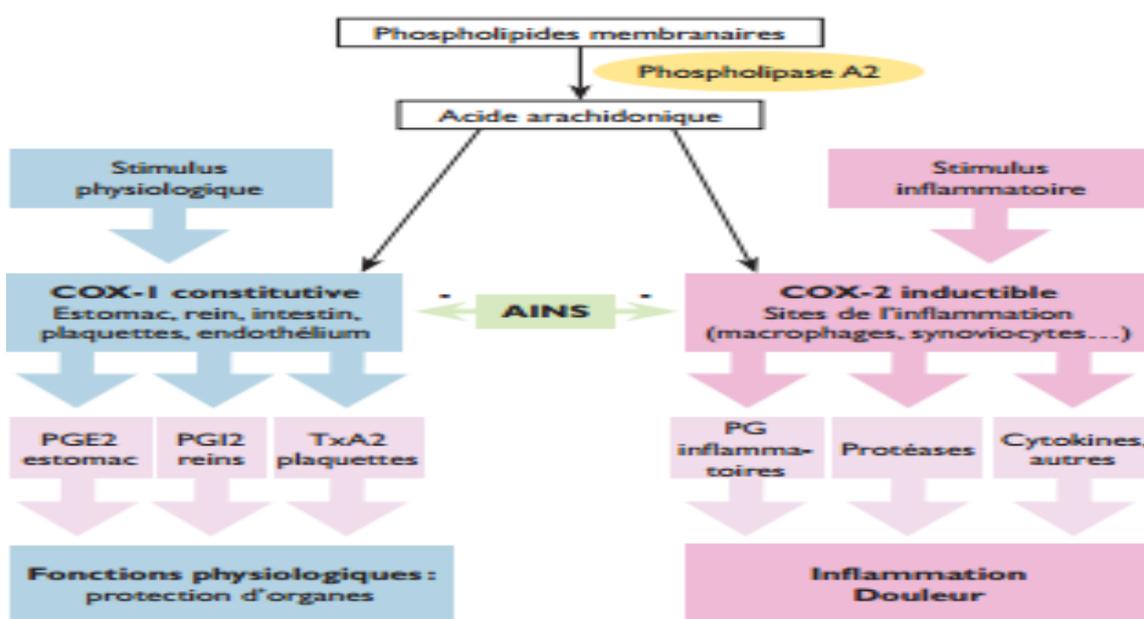
**➤ LES ANTI-INFLAMMATOIRE NON STEROIDIENS (AINS)**

Les médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont largement utilisés pour leurs propriétés analgésiques, antipyrétiques et anti-inflammatoires. Mais ils sont connus pour leur effet délétère de la muqueuse gastrique comme effet secondaire. En effet, lorsqu'ils sont administrés de manière chronique, les AINS induisent cliniquement des dommages

significatifs de la muqueuse gastrique par deux mécanismes: l'irritation des muqueuses directe et l'inhibition des prostaglandines (Wallace, 2008).

L'action anti-inflammatoire des AINS résulte principalement d'une inhibition des COX. Ces enzymes, également appelées prostaglandines synthases, catalysent la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandines, thromboxanes et prostacycline (Figure 5) (Halter et al., 2001).

La COX-1 a un effet protecteur au niveau de l'estomac, son inactivation lors de l'ingestion d'AINS induira l'inhibition de la synthèse de prostaglandines au niveau de l'épithélium de l'estomac et du duodénum qui provoquera d'un côté la diminution locale de la sécrétion de HCO<sup>3-</sup> (affaiblissement de la défense de la muqueuse), et de l'autre côté l'inhibition de la sécrétion d'acide (Konturek et al., 2005).



**Figure 5:** Mécanisme d'action et effets des anti-inflammatoires non stéroïdiens (Etienne-Selloum et Faure, 2015)

### ✚ INDOMÉTACINE

L'indométacine appartient à la famille des AINS à structure indolique ; le groupement acétique est fixé en position 3 (Figure 6). L'azote hétérocyclique est amidifié par un reste para-chlorobenzoylé. Les autres substituants présents ont un groupement méthyle (en position 2) et un motif éther oxyde (méthoxy), en position 5 (Kirkiacharian, 2010).



**Figure 6** : Structure chimique de l'indométacine (Kirkiacharian, 2010).

C'est un puissant inhibiteur des deux isofomes de la COX et possède des effets anti-inflammatoires, antalgiques et antipyrétiques. Cependant, l'utilisation de l'indométacine en thérapeutique demeure limitée en raison de la sévérité de ses effets indésirables (Gehan *et al.*, 2009). Tels que des ulcères gastriques, qui se manifestent par divers procédés, y compris la production d'espèces réactives de l'oxygène, l'initiation de la peroxydation des lipides, l'infiltration des leucocytes, l'induction de l'apoptose et l'inhibition de la synthèse des prostaglandines (Sudhir *et al.*, 2012) .

#### ➤ ESPECES REACTIVES DE L'OXYGENES (EROS)

Les espèces réactives de l'oxygène (EROs) comme l'anion superoxyde  $O_2^-$  ; l'hydrogène peroxyde  $H_2O_2$  et le radical hydroxyl  $OH$  ont été signalés comme responsables de nombreuses affections, y compris des ulcères gastroduodéal. En effet, ils sont connus pour jouer un rôle dans l'induction et la pathogenèse des lésions gastro-duodénale ainsi que la sécrétion alcaline (Bozkurt *et al.*, 1997).

#### ➤ AUTRES FACTEURS

Plusieurs autres facteurs exogènes contribuent à accroître l'incidence de l'ulcère gastrique à savoir : l'infection par *Helicobacter pylori*, le tabagisme, la consommation excessive d'alcool et le stress (De Jesus *et al.*, 2012).

### I.2.3-THÉRAPEUTIQUE DE L'ULCÈRE GASTRODUODÉNAL

#### I.2.3.1-AGENT RÉDUISANT LA PHYSIOLOGIE DE L'ULCÈRE

##### ❖ ANTIOXYDANTS

L'organisme possède des systèmes de défense très efficaces, les antioxydants enzymatiques et les antioxydants non enzymatiques (Figure 7) (Favier, 2003). Un antioxydant peut être

défini comme toute substance qui est capable, à concentration relativement faible, d'entrer en compétition avec d'autres substrats oxydables et ainsi retarder ou empêcher l'oxydation des ces substrats (Ladoh et al., 2014).

#### ✓ Antioxydants enzymatiques :

Les enzymes anti-oxydantes sont synthétisées par l'organisme tels que la catalase (CAT), glutathion peroxydases (GPx) et la superoxyde dismutase (SOD). Ces trois enzymes présentent une première ligne de défense contre les radicaux libres (Denis, 2006).

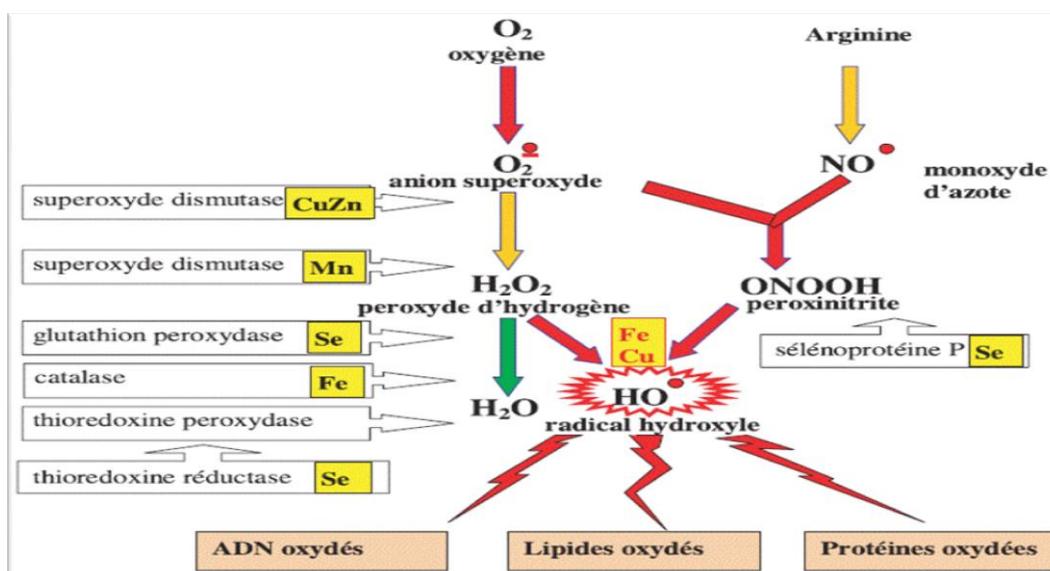


Figure 7 : Mode d'action des principaux systèmes enzymatiques antioxydants (Favier, 2003).

#### ➤ La superoxyde dismutase

La SOD a été découverte en 1968 par Joe McCord et Irwin Fridovich (McCord et Fridovich, 1969). C'est une enzyme ubiquitaire, qui représente une des premières lignes de défense contre le stress oxydant (Hattem et al., 2010).

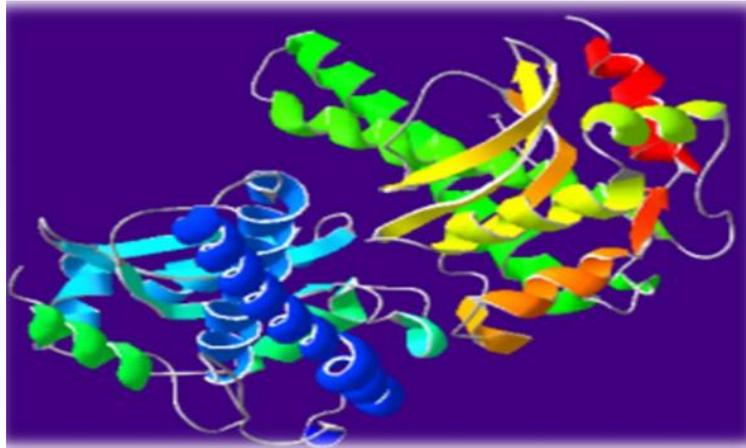
Elle assure l'élimination de l'anion super-oxyde ( $O_2^-$ ) par une réaction de dismutation, en le transformant en peroxyde d'hydrogène et en oxygène (Figure 8) (Afonso et al., 2007). Ces derniers sont ensuite rapidement catabolisés par la catalase et la glutathion peroxydase en dioxygène ( $O_2$ ) et en molécule d'eau ( $H_2O$ ) (Kwiecien et al., 2002).



Figure 8 : Mécanisme d'action du superoxyde dismutase (Gao et al., 1998).

- **La structure**

La superoxyde dismutase (SOD : EC 1.15.1.1) est une métallo-enzyme de nature protéique dont la fonction dépend essentiellement de leur localisation (Jochen *et al.*, 2004) (figure 9). Sa structure quaternaire forme un puit hydrophobe à l'intérieur duquel glisse l'anion superoxyde (Afonso *et al.*, 2007).



**Figure 9** : Structure de l'enzyme superoxyde dismutase (Jochen *et al.*, 2004).

- **Les différents types de la SOD :**

Chez l'homme, il existe trois isoformes de l'enzyme SOD caractérisés de façon biochimique et moléculaire : la Cu/Zn-SOD1 cytosolique, la Mn-SOD2 mitochondriale et la Cu/Zn-SOD3 extracellulaire. Ces isomères diffèrent par leurs localisations cellulaires et chromosomiques du gène, leurs contenus métalliques, et leurs structures quaternaires (Tableau II) (Kwiecien *et al.*, 2002).

**Tableau II** : Les différents types de la superoxyde dismutase (Zelko et al., 2002, Muscoli et al., 2003, Afonso et al., 2007).

Types	Localisation choromosomalique et cellulaire	Structure
<b>SOD1</b> (Cu/ZnSOD1)	- Sur le chromosome 21.  -Présente dans le cytoplasme, le compartiment nucléaire, et l'espace intermembranaire mitochondrial des cellules mammifères	-Protéine dimérique, chaque sous-unité contient un site actif.  -Masse moléculaire d'environ 32 Kda.
<b>SOD2</b> (MnSOD2)	- Sur le Chromosome 6.  -Les mitochondries humaines.	-Protéine homotétramère possédant du manganèse (Mn) dans son centre réactif avec un poids moléculaire de 96 kda.
<b>SOD3</b> (Cu/ZnSOD3)	-chromosome 4  -Déteçtée au niveau de plusieurs compartiments extracellulaires tels que le plasma, lymphe et le fluide cérebrospinal du poumon céphalorachidien.	- Structure inconnue

#### ✓ ANTIOXYDANTS NON ENZYMATIQUES

Contrairement aux enzymes antioxydants, la plupart de ces composants ne sont pas synthétisés par l'organisme et doivent être apportés par l'alimentation pour limiter l'effet nocif des espèces réactives de l'oxygène dans la cellule. Cette classe d'antioxydant est représentée par les vitamines (E, C, A), l'acide  $\alpha$ -lipoïque, l'ubiquinone et les oligoéléments (sélénium, cuivre, zinc, manganèse) ainsi que les métabolites secondaires (polyphénols, alcaloïdes... etc) (Hattem et al., 2010).

### ❖ TRAITEMENT CHIMIQUE (MÉDICAMENT)

Une large gamme de médicaments est disponible pour le traitement de l'ulcère gastrique qui comprend les antagonistes des prostaglandines, inhibiteurs de la pompe à protons, antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> à l'histamine, antiacides, pansement gastrique et éradication d'*H pylori* (Ignatius et al 2012), Le tableau (voir annexe 1) résume le mécanisme d'action de ses différentes catégories de médicaments. Cependant, d'innombrables effets indésirables sont causés par ces derniers (par exemple, hypersensibilité, gynécomastie, impuissance, arythmie et les changements hématopoïétiques) (Santin et al., 2010).

Ainsi, la recherche de nouveaux médicaments qui permettent le développement de thérapies alternatives pour le traitement des ulcères gastriques est d'une importance primordiale, et dans ce contexte, les extraits de plantes sont parmi les sources les plus prometteuses de nouveaux traitements pour cette maladie (Dashputre et Naikwade, 2011).

### I.3-PHYTOTHÉRAPIE DE L'ULCÈRE

Les plantes médicinales possèdent des vertus thérapeutiques grâce à leur richesse en métabolites secondaires à savoir les composés phénoliques.

#### I.3.1-DÉFINITION DES POLYPHÉNOLS

Les composés phénoliques ou les polyphénols(PP) sont des produits du métabolisme secondaire des plantes, largement distribués dans le règne végétal. Leur biosynthèse se fait par deux voies principales qui sont : la voie de l'acide shikimique et La voie polyacétate (Martin et Andriantsitohaina, 2002).

#### I.3.2- STRUCTURE CHIMIQUE ET CLASSIFICATION DES POLYPHÉNOLS

La structure chimique est commune pour tous les polyphénols par l'existence d'au moins un noyau phénolique à 6 carbones, auquel est directement lié au moins un groupe hydroxyle (OH) libre ou engagé dans une autre fonction : éther, ester ou hétéroside. Les polyphénols sont classés en différents groupes, en fonctions du nombre de noyaux aromatiques et les éléments qui les relie, à savoir, les acides phénoliques, les flavonoides et les tanins (Martin et Andriantsitohaina, 2002).

➤ **Acide phénolique**

Les acides phénoliques sont des composés organiques possédant au moins une fonction carboxylique et un hydroxyle phénolique. Ils sont représentés par deux sous-classes : les dérivés de l'acide hydroxybenzoïque (C6-C1) et les dérivés de l'acide hydroxycinnamique (C6-C3) (Pandey *et al.*, 2009).

➤ **Flavonoïdes**

Les flavonoïdes sont les composés les plus abondants des composés phénoliques. Ils possèdent un squelette de base à quinze atomes de carbone, constitué de deux noyaux aromatiques et d'un hétérocycle central (De Lira *et al.*, 2009). Il existe plusieurs classes de flavonoïdes, dont les principales sont les flavones, les flavonols, les flavan-3-ols, les isoflavones, les flavanones et les anthocyanidines (Pandey *et al.*, 2009).

➤ **Les tanins**

Les tanins sont des substances polyphénoliques de structure variée, de saveur astringente et ayant en commun la propriété de tanner la peau, cette aptitude est liée à leurs capacités à se combiner aux protéines. Ils sont présents dans divers organes: l'écorce, les feuilles, les fruits, les racines et les graines. Il existe deux groupes de tanins qui se différencient par leurs structures ainsi que par leurs origines biogénétiques: Les tanins hydrolysables et les tanins condensés (Sereme *et al.*, 2010).

### **I.3.4- ACTIVITÉ BIOLOGIQUE DES COMPOSÉS PHÉNOLIQUES**

Les composés phénoliques ont de multiples activités biologiques qui leur permettent de protéger l'organisme du stress oxydatif et diverses pathologies (Boros *et al.*, 2010). Les polyphénols sont connus pour leurs effets anti-oxydants, par leurs capacités de piéger les radicaux libres et d'activer les antioxydants présents dans le corps, ainsi que leurs effets anti-inflammatoires et anti-ulcères (Santangelo *et al.*, 2007).

➤ **Activité gastro-protectrice**

Des études menées sur des plantes médicinales ont prouvé l'implication de composés phénoliques dans la thérapie de multiples maladies. En effet, des propriétés gastro-protectrices et antiulcéreuses ont été attribuées aux composés phénoliques de ces plantes. Ces derniers se

sont avérés de puissants protecteurs de la muqueuse gastrique, des lésions produites par divers agents ulcérogènes expérimentaux. En outre, ceux-ci peuvent être utilisés comme une alternative ou un agent additif à la thérapie actuelle. Par conséquent, ces composés peuvent avoir un potentiel thérapeutique plus efficace et moins toxique pour le traitement des ulcères gastro-duodénaux (Tableau III) (**Sumbul et al., 2011**).

**Tableau III** : Activités gastro-protectives de quelques plantes médicinales.

Plante (famille)	Extrait	Composition	Agentulcérogène	Activités	Références
<i>Ficus religiosa</i> (Moraceae)	Extrait éthanolique des feuilles	Flavonoïds Tanins	stress	Anti-ulcère Gastro-protectrice	(Marlin et al., 2013)
<i>Wilbrandia ebracteata</i> (Cucurbitaceae)	Extrait méthanolique des feuilles	Flavonoïds	Ethanol Indométacine	Anti-ulcère	(Coelho et al., 2009)
<i>Cansjera rheedii</i> (Opiliaceae)	Extrait méthanolique des feuilles	Flavonoïds Composés phénoliques tanins	Ethanol	Anti-ulcère Gastro-protectrice	(Latha et al., 2014)
<i>Trigonella foenum-graecum</i> Linn (Fabaceae)	Extrait méthanolique des feuilles	Flavonoïds	stress	Anti-ulcère	(Anand et al., 2012)
<i>Byrsonima sericea</i> (Malpighiaceae)	Extrait éthanolique des feuilles	Flavonoïds	Ethanol	Gastro-protectrice	(Rodrigues et al., 2012)
<i>Merremia tridentata</i> (Convolvulaceae)	Extrait brut d'acétone et sous fractions des racines	Polyphénols	Ethanol	Antioxydant Gastro-protectrice	(Sowndhar-arajan et Ling-Chin, 2014)
<i>Anacardium occidentale</i> L (Anacardiaceae)	Extrait hydroéthanolique des feuilles	Flavonoïdes Tanins	Hcl/ethanol	Anti-ulcère	(Konan et Bacchi, 2007)

Notre étude vise à évaluer l'effet anti-ulcère de l'extrait éthanolique des feuilles de *Clematis flammula* in vivo, sur des souris mâles albinos en utilisant comme agent ulcerogène l'indométacine et cela en mesurant l'activité de la superoxyde dismutase.

*Chapitre II :*  
*MATÉRIELS ET*  
*MÉTHODES*

## II- MATÉRIELS ET MÉTHODES

### II.1- MATÉRIELS

#### II.1.1- MATÉRIEL VÉGÉTAL « *Clematis flammula* »

##### II.1.1.1-DESCRIPTION BOTANIQUE

*Clematis flammula* ; également appelée Clématite brûlante, est une plante grimpante à feuilles caduques avec une base ligneuse, allant de 3 à 5 m de hauteur. Ses feuilles sont composées de folioles étroitement liées d'un nombre allant de 9 à 15 et portés par de longs pétioles. Cette plante est dotée de très nombreuses fleurs blanches, disposées en panicules lâches. La fleur qui mesure 3 cm, est composée de 4 à 5 sépales pétaloïdes blancs et hérissés ainsi que de nombreuses étamines blanches. Ces dernières dégagent un puissant parfum suave, au coucher du soleil (Eichler et al., 2013) (Figure 10).



(A)

(B)

**Figure 10:** (A) Feuilles de *Clematis flammula* (Photographie originale)

(B) Fleurs de *Clematis flammula* ([www.taylorsclematis.co.uk](http://www.taylorsclematis.co.uk)).

### ➤ TAXONOMIE

La taxonomie rapportée ci-dessous a été décrite par (**Gaussen et al., 1982**)

▪ Règne	Végétal
▪ Embranchement	Angiosperme
▪ Classe	Eudicots
▪ Ordre	Ranunculales
▪ Famille	Ranunculacées
▪ Genre	Clematis
▪ Espèce	<i>Clematis flammula</i>

### ➤ NOMS VERNACULAIRES

- ❖ Nom scientifique : *Clematis flammula*.
- ❖ Nom arabe : Nar el-barda, Yasmine bari.
- ❖ Nom berbère : Azenzou, Zenzou.
- ❖ Nom français : Clématite brûlante, Clématite flamme, Clématite flammette, Clématite odorante, Clématite poivrée, Flammule.
- ❖ Nom anglais: Fragrant Virgin's-bower, Sweet-scented virgin's-bower, Virgin's-bower.

### ➤ COMPOSITION CHIMIQUE

Le genre “*Clematis*” est composé d’une large gamme de constituants chimiques tels que des triterpénoïdes, des flavonoïdes, des lignanes, des coumarines, des alcaloïdes, des huiles volatiles, des stéroïdes et bien d’autres composés (**Chawla et al., 2012**).

### ➤ TOXICITÉ DE LA PLANTE

En dépit de l’utilisation mondiale de la partie aérienne séchée du genre *Clematis* contre les troubles inflammatoires dans la médecine traditionnelle, la partie aérienne fraîche est connue pour posséder une action irritante sévère sur la peau (**Yesilada et Kupeli. 2007**).

### II.1.1.2. UTILISATIONS TRADITIONNELLES ET EFFETS THÉRAPEUTIQUES

Dans la médecine traditionnelle, les parties aériennes de diverses espèces du genre *Clematis* sont particulièrement utilisées en Europe et en Asie de l'Est, pour leurs propriétés diurétique, antipaludéen, anti-dysentérique, antirhumatismale, antidouleur et antipyrétique (**Chawla et al., 2012**).

Ces plantes sont également utilisées pour soigner les infections oculaires, les symptômes gonococciques, les maladies osseuses, les troubles chroniques de la peau, la goutte et varicosités, les cloques et sont aussi utilisées comme cataplasme pour soulager les plaies purulentes et les ulcères de peau. De plus, cette plante est préconisée comme antidote contre les morsures de serpents (**Chawla et al., 2012**). Le genre *Clematis* est traditionnellement utilisé pour le traitement des affections inflammatoires par les autochtones australiens (**Li et al., 2006**).

Dans les fermes agricoles chinoises, la partie aérienne de cette plante est souvent utilisée comme insectifuge pour prévenir la détérioration du blé et le maïs stocké (**Chawla et al., 2012**).

En Turquie, dans la région du nord d'Anatolie, la partie aérienne ou les feuilles de *Clematis flammula* sont utilisées pour soulager temporairement les douleurs articulaires. Cette action se fait en déposant une patte obtenue à partir de la partie fraîche aérienne sur les articulations inflammatoires pendant 15 à 30 minutes, de telle sorte, que l'irritation provoquée sur la peau ouvre une brèche et draine l'œdème (**Yesilada et al., (1997)**).

Cette propriété anti-inflammatoire a été démontrée scientifiquement par des travaux menés par **Yesilada et Kupeli, (2007)**, sur les parties aériennes de *Clematis flammula* en Turquie. Cette étude s'est intéressée à l'effet des extraits sur les cytokines : IL- $\alpha$ , IL- $\beta$  et TNF $\alpha$ , qui sont connus pour jouer un rôle dans les processus inflammatoire, ainsi, un fort effet inhibiteur sur la synthèse des cytokines de types TNF $\alpha$ , a été prouvé pour l'extrait brut et les fractions méthanoliques de cette plante.

En Algérie, les feuilles de *Clematis flammula* sont utilisées pour traiter l'arthrite et les brûlures superficielles (**Atmani et al., 2009**).

### II.1.2 MATÉRIEL ANIMAL

Pour mener notre étude, des souris Albinos mâles de souche NMRI, dont le poids corporel varie entre 25 et 30 grammes, avec une moyenne d'âge égale à  $(6 \pm 2)$  semaines ont été utilisées. Ces animaux ont pour provenance l'animalerie de l'université de A. Mira de Bejaia (figure 11). L'expérimentation a été réalisée au niveau du laboratoire de génétique de l'université de Bejaia (Figure 11).



**Figure 11:** Souris Albinos (photographie originale).

#### ➤ CONDITIONS D'ÉLEVAGES

Les souris ont été élevées dans des cages spéciales en polystyrène. Pour respecter leurs cycles biologiques, elles ont été mises sous des conditions ; de température ambiante variant entre  $(24-26^\circ)$ , avec un accès libre à la nourriture (aliment bouchon) et à l'eau du robinet, et un cycle de lumière et d'obscurité 12h /12 h par jours (Figure 12).



**Figure 12 :** Élevage des souris au sein de l'animalerie (Photographie originale)

### II.1.3 MATÉRIEL DE LABORATOIRE

#### ➤ REACTIFS CHIMIQUES

Indométacine ( $C_{19}H_{10}ClNO_4$ ), misoprostol (Cytotec 200 $\mu$ g), Tris-hcl (Tris (hydromethyl) amino-methane hydrochloride), EDTA (acide éthylène diamine tétraacétique), Pyrogallol (1, 2, 3, trihydroxybenzène), CMC (0,8%),  $KH_2PO_4$ (potassium phosphate monobasique),  $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$  (potassium phosphate Dibasic Trihydrate), Chlorophorme, acide chlorhydrique (hcl) 36%, solution Bradford, l'eau physiologique (Nacl 0,9%).

#### ➤ MATÉRIELS

Spectctrophotomètre UV-1800 SHIMADZU, Centrifugeuse SIGMA, homogénéisateur Heidolph, loupe binoculaire CARL ZEISS, Vortex VELP, Balance RADWAG (min 0,02g-max600g), balance de précision RADWA (min 10mg-max22g), Thermomètre MULTITHERMOMERTER IHM (entre -50°C et +300°C), appareil photo SONY X16 pixels, pH mètre HANNA, sonde de gavage, micropipettes, cuve en quartz et différents verrerie (becher, pilon, mortier...etc).

## II.2-MÉTHODE

Cette présente étude, est basée sur l'évaluation de l'activité gastro-protective de l'extrait brut des feuilles de *Clematis flammula* sur des souris albinos traitées avec un agent ulcerogène l'indométacine en suivant l'activité de la superoxyde dismutase gastrique.

### II.2.1-PRÉPARATION DES EXTRAITS

Les feuilles de *Clematis flammula* ont été récoltées durant le mois de mai 2015 au niveau de la forêt de Tizi Naftah, d'Amizour de la wilaya de Béjaia.

Les feuilles de *C. flammula* ont été séchées dans un endroit aéré, ensuite placées dans l'étuve afin d'éliminer toutes trace d'humidité. Les feuilles ont été broyées à l'aide d'un broyeur électrique (KIKA labortechniK M20), puis tamisées jusqu'à l'obtention d'une poudre très fine de diamètre < 63 $\mu$ m.

L'extraction des polyphénols à partir des feuilles de *C. flammula* a été effectuée selon le protocole d'extraction de **Atmani et al., (2011)**, en suivant ces étapes :

1. Macération (24h) : qui consiste à mélanger 100g de poudre de feuilles dans 400ml d'éthanol (96%) et laisser agiter le tout pendant 24 heures.
2. Décantation (24h) : une fois la macération achevée, on met le mélange dans une éprouvette et laisser décanter pendant 24 heures
3. Séparation des phases : on récupère le surnageant et on le dispose dans des ballons spécifiques des rotavapeurs à fin de récupérer l'extrait brut.
4. Evaporation : le rotavapeur permettra l'évaporation de l'éthanol obtenant ainsi l'extrait brute qu'on disposera dans des boîtes. une fois que tout l'éthanol s'évapore et que les boîtes atteindront un poids fixe, elles seront conservées à -20°C

## II.2.2-ÉTUDE DE L'ACTIVITÉ ANTI-ULCÈRE

### II.2.2.1- INDUCTION DE L'ULCÈRE GASTRIQUE PAR L'INDOMÉTACINE

L'activité anti-ulcère de *C. flammula* a été testée sur l'ulcère expérimental induit par l'indométacine, selon le protocole de **Djahanguiri, (1969)** avec quelques modifications.

Les souris ont été réparties de manière aléatoire en sept lots (n=8), et ont été privées de nourriture 18 heures précédant chaque expérimentation.

Ces dernières ont été privées d'eau, pesées puis marquées une heure avant que les différents traitements leurs soient administrés par voie intra-gastrique (Figure 13). Le Misoprostol (Analogue de prostaglandine synthétique) à 200µg/kg, ainsi que les différentes concentrations de la plante 25, 50, 100 et 200mg/kg ont été administrés une heure avant l'administration de l'indométacine.

Ainsi nous pouvons diviser les souris en 7 groupes différents selon le type de traitement qui leurs a été administré

- **Groupe1** : témoin n'ayant reçu que l'eau physiologique.
- **Groupe2** : indométacine ayant reçu le véhicule CMC (10ml/kg) + indométacine à 25mg/10ml/kg.
- **Groupe 3, 4, 5 et 6** : ayant reçu l'extrait brut éthanolique de *Clematis flammula* à des concentrations allant de 25, 50, 100 à 200mg/10ml/kg respectivement et l'indométacine à 25mg/10ml/kg.
- **Groupe7** : test standard ayant reçu le Misoprostol (200µg/5ml de CMC) et l'indométacine à 25mg/10ml/kg.



(A)

(B)

**Figure 13:**(A) Détermination des poids des souris (B) Gavage des souris avec différents traitements (photographie originale).

#### ➤ SACRIFICE ET RÉCUPÉRATION DES ESTOMACS

Les souris ont été sacrifiées 4 heures suivant l'administration de l'indométacine par dislocation cervicale sous anesthésie au chloroforme. Les estomacs ont été prélevés suite à une dissection ventro-médiane, ces derniers ont été incisés selon la grande courbure, lavés avec une solution saline puis étalés sur une lame en verre.

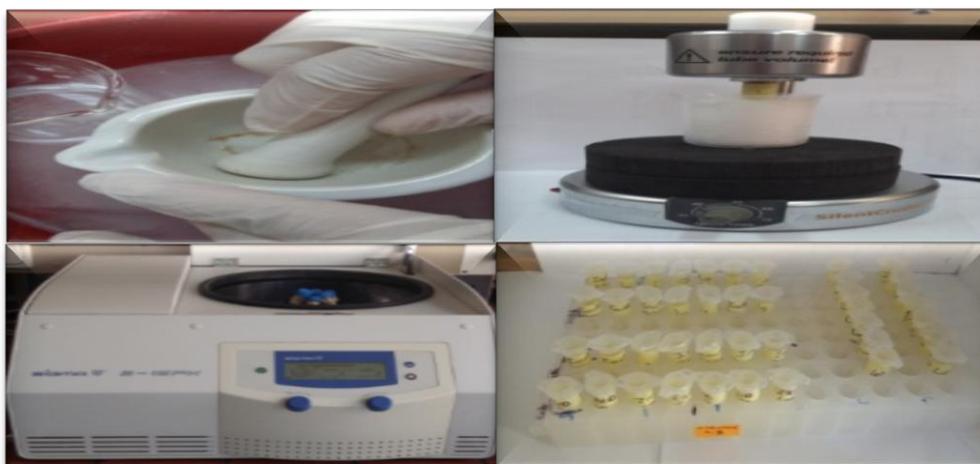
Des photographies ont été ainsi prises à l'aide d'un appareil numérique au grossissement de 16 méga pixel d'une loupe binoculaire (Figure 14).



**Figure 14 :** Les différentes étapes du sacrifice des souris (photographie originale).

### ➤ BROYAGE DES ESTOMACS

Les estomacs ont été broyés dans un tampon PBS à pH 7,4, à l'aide d'un mortier tout en les gardant au frais, puis ont été homogénéisés en utilisant un homogénéisateur électrique Heidolph. L'homogénat a été réparti dans des tubes, puis centrifugé à 4°C durant 10min à 10000g. Les surnageants obtenus à la fin de cette étape ont été récupérés dans des éppendorfs et conservés à -80°C pour d'ultérieures utilisations (Figure 15).



**Figure 15** : Etapes de broyage des estomacs (photographie originale).

### II.2.2.2. EVALUATION DE L'ACTIVITÉ ANTI-ULCÈRE

L'effet inhibiteur de l'ulcère des extraits de la plante étudiée a été évalué en utilisant deux méthodes.

#### ➤ UTILISATION DU PROGRAMME IMAGE J

Les photographies des estomacs ont été analysées par le programme Image J (<http://rsb.info.nih.gov/ij/>). les résultats obtenus lors de cette analyse, qui consiste en la mesure de la surface des lésions gastriques ainsi que la surface totale de chaque estomac, nous ont permis de calculer deux paramètres différents (**Szabo et Hollander, 1989**).

✓ Le pourcentage d'ulcération qui a été calculé selon la formule suivante :

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

- ✓ Le pourcentage d'inhibition de l'ulcère a été calculé pour chaque groupe traité selon la formule suivante :

$$\% \text{ Inhibition} = ((U_{sc} - U_{st}) / U_{sc}) * 100$$

$U_{sc}$  : surface ulcérée du contrôle.

$U_{st}$  : surface ulcérée du test.

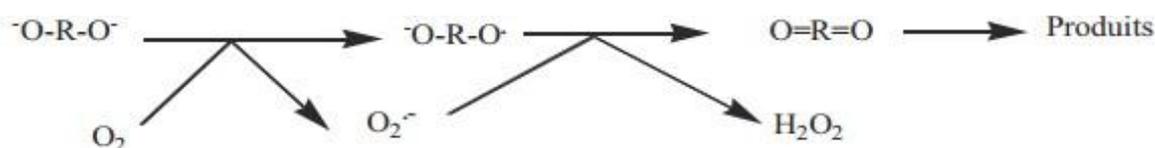
### ➤ DOSAGE DE L'ACTIVITÉ ENZYMATIQUE SPECIFIQUE DE LA SUPEROXYDEDISMUTASE DANS LES HOMOGÉNATS D'ESTOMACS

L'évaluation de l'activité de la supersoxyde dismutase a été réalisée en suivant la procédure décrite par **Marklund et Marklund, (1974)**, avec quelques modifications.

Le principe du dosage est basé sur la compétition entre la réaction d'oxydation du pyrogallol (benzène-1,2,3 triol) par l'anion supersoxyde ( $O_2^{\cdot -}$ ) et la dismutation de ce dernier par la SOD et cela en présence d'EDTA. Ainsi cette technique consiste à suivre la dismutation du radical anion supersoxyde ( $O_2^{\cdot -}$ ) en mesurant les variations des absorbances correspondants aux variations de la couleur de la solution durant trois minutes (**Marklund et Marklund, 1974**).

Le pyrogallol possède une forme anionique comme phénolate qui en milieu alcalin est oxydé en produits quinoniques accompagné par la consommation d'oxygène produisant une couleur marron claire (**Rahmani et al., 2014**). D'autre part, l'auto-oxydation du pyrogallol en présence d'EDTA est inhibée jusqu'à 90% par la SOD à pH allant de 7,9 à 9 (**Gao et al., 1998**).

La réaction d'autooxydation peut être représentée comme un transfert de deux électrons d'oxo-anions de l'oxygène moléculaire en deux étapes (Figure 16)



**Figure 16** : Auto-oxydation du pyrogallol (**Rahmani et al., 2014**).

Dans cette étude, le dosage a été réalisé à 25°C, dans un mélange constitué : d'un tampon (Tris-Hcl 50mM et EDTA 1mM) à pH 8,2 + une fraction d'homogénat + du pyrogallol

15mM, puis la lecture des absorbances a été effectuée à une longueur d'onde égale à 420nm pendant 3minutes (**Marklund et Marklund, 1974**).

Une unité de SOD est décrite comme étant la quantité d'enzyme requise pour provoquer 50% d'inhibition de l'autoxydation du pyrogallol par ml de mélange d'essai par 3 minutes (**Marklund et Marklund, 1974**) Les résultats ont été exprimés en unités de SOD par mg de protéine pour les tissus homogénats.

#### ➤ DOSAGE DES PROTÉINES

La concentration de protéine dans les homogénats d'estomacs a été déterminée selon la méthode de Bradford qui utilise le bleu de coomassie comme réactif. Il s'agit d'une réaction colorimétrique, en effet, le bleu de comassie (G250) réagit avec les groupements amines (NH<sub>2</sub>) des protéines pour former un complexe de couleur bleue. L'intensité de la couleur correspond à la concentration des protéines. La concentration des protéines a été déterminée par comparaison à une courbe d'étalonnage (voir annexe) établie avec l'albumine sérique bovine (BSA) est exprimée en µg/mg d'homogénat d'estomac (**Bradford, 1976**).

#### ➤ ANALYSE STATISTIQUE

Les résultats ont été exprimés en moyenne (M ± SEM) pour chaque groupe. Les données ont été statistiquement évaluées par le logiciel Graph Pad Prism5, en utilisant le test « ANOVA », P valeurs inférieures à 0,05 (p<0.05), les différences ont été considérées comme significatives ; P valeurs inférieures à 0,01(p<0.01), les différences ont été considérées comme hautement significatives et enfin P valeurs inférieures à 0,001(p<0.001), les différences ont été considérées comme étant très hautement significatives.

*CHAPITRE III :*  
*RÉSULTATS ET*  
*DISCUSSION*

### III-RESULTATS ET DISCUSSIONS

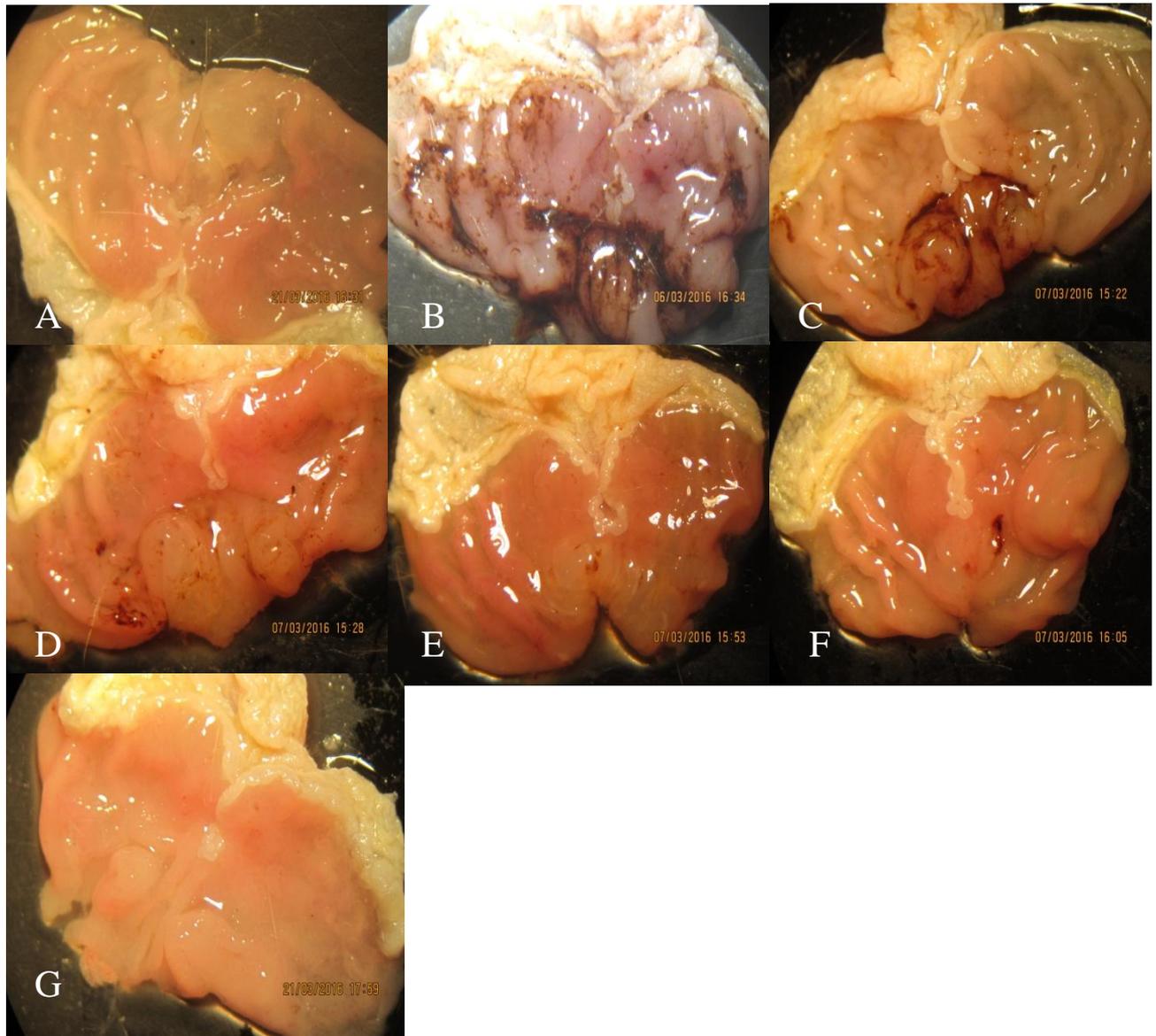
#### III.1- RESULTATS

##### III.1.1- OBSERVATIONS MACROSCOPIQUES DES LESIONS

L'administration intra-gastrique de l'indométacine (25mg/Kg) à des souris a engendré des lésions gastriques au niveau de la partie glandulaire de l'estomac correspondant à des ulcérations et se manifestant par des rougeurs de la muqueuse en signe d'hémorragies, d'autres signes visibles sont des œdèmes et inflammations en réponse aux ulcérations (Figure 17 B). D'autre part, les estomacs des souris du groupe témoin (figure 17 A) ne présentent aucune des lésions décrites précédemment.

En outre, les observations macroscopiques des estomacs des souris des groupes tests prétraités par l'extrait éthanolique de *C. flammula* à différentes concentrations de 25, 50, 100 et 200 mg/kg (Figures 17 C, D, E et F) ont montré une nette réduction des lésions gastriques produites par l'agent ulcérogène, par rapport au groupe de souris traités par l'indométacine. Cette amélioration apparaît dose-dépendante (de 25 à 50mg/kg) avec une amélioration nette par la dose de 100mg/kg (Figure 17 E) et moindre à 200mg/kg.

Aussi, le prétraitement des souris avec le médicament standard connu pour son effet gastro-protecteur, le misoprostol, à une dose 200µg/kg, a réduit efficacement les ulcérations (Figure 17 G) de façon à restaurer l'aspect normal et sain de l'estomac.



**Figure 17:** Photographies originales d'estomacs de souris : sain (témoin) (A), ulcéré par l'indométacine (B), traités par l'extrait éthanolique de *C. flammula* à 25 mg/kg (C), 50 mg/kg (D), 100 mg/kg (E), 200 mg/kg (F) et par le misoprostol à 200 µg/kg (G).

### III.1-2- EVALUATION DU DEGRE D'ULCERATION ET D'INHIBITION PAR LE CALCUL DES SURFACES

L'estimation des surfaces lésées par rapport aux surfaces totales au niveau de la muqueuse gastrique à l'aide du logiciel Image J nous a permis d'évaluer l'effet anti-ulcère de l'extrait éthanolique de *C. flammula* contre les lésions induites par l'indométacine. Les résultats sont montrés dans le tableau VI.

**Tableau VI :** Pourcentages d'ulcération (calculé par le logiciel Image J) et d'inhibition de l'ulcère pour les différents groupes.

Groupes	Doses (mg/kg)	% d'ulcération	% d'inhibition
<b>indométacine</b>	25	21,70±3,09%	–
<b>Extrait éthanolique de <i>C. flammula</i></b>	25	1,50±0,29%***	93,04±1,38%*
	50	0,49±0,17%***	97,70±0,79%
	100	0,39±0,08%***	98,18±0,38%
	200	0,62±0,10%***	97,14±0,47%
<b>Misoprostol</b>	200x10 <sup>-3</sup>	0,38±0,04%***	98,23±0,19%

Les valeurs du tableau pour chaque groupe (n=8) correspondent à la moyenne ± SEM;  
\*\*\* P<0,001 différence très hautement significative par rapport au groupe indométacine.

L'analyse statistique des résultats du pourcentage d'ulcération illustré dans le tableau VI indique l'existence d'une différence très hautement significative ( $p < 0,001$ ) entre les groupes de souris traités par l'extrait éthanolique de *C. flammula* à des concentrations différentes et le groupe traité par le misoprostol par rapport au groupe indométacine, qui n'a reçu aucun traitement.

En effet, le groupe indométacine a exhibé un pourcentage d'ulcération maximal correspondant à une valeur de 21,70±3,09%, alors que les pourcentages d'ulcérations notés par les groupes traités avec l'extrait brut des feuilles de *C. flammula* à 25, 50, 100 et 200 mg/kg sont de 1,50±0,29; 0,49±0,17; 0,39±0,08 et 0,62±0,10%, respectivement, et celui du groupe traité par le misoprostol est de 0,38±0,19%.

Selon les résultats obtenus pour les pourcentages d'inhibitions, l'extrait éthanolique de *C. flammula* à 100mg/kg a montré le plus grand pourcentage d'inhibition avec une valeur de  $98,18 \pm 0,38\%$  comparable à celui du misoprostol ( $98,23 \pm 0,19\%$ ).

Statistiquement lorsque nous avons comparé le pourcentage d'inhibition des quatre doses de l'extrait éthanolique de *C. flammula* par rapport au médicament standard misoprostol à l'aide du test ANOVA suivi par le test de « Dunnett », seul la dose de 25mg/kg a montré une différence significative ( $P < 0,05$ ), le reste des doses de l'extrait de la plante (50, 100 et 200 mg/kg) n'ont signalés aucune différence significative par rapport au médicament standard.

### III.1.3- ESTIMATION DE L'ACTIVITÉ DE LA SUPEROXYDE DISMUTASE

L'effet gastro-protecteur des feuilles de *Clematis flammula* a été évalué en mesurant l'activité enzymatique spécifique de la superoxyde dismutase (SOD) dans les estomacs des différents groupes, les résultats obtenus sont exprimés en U/mg de protéines.

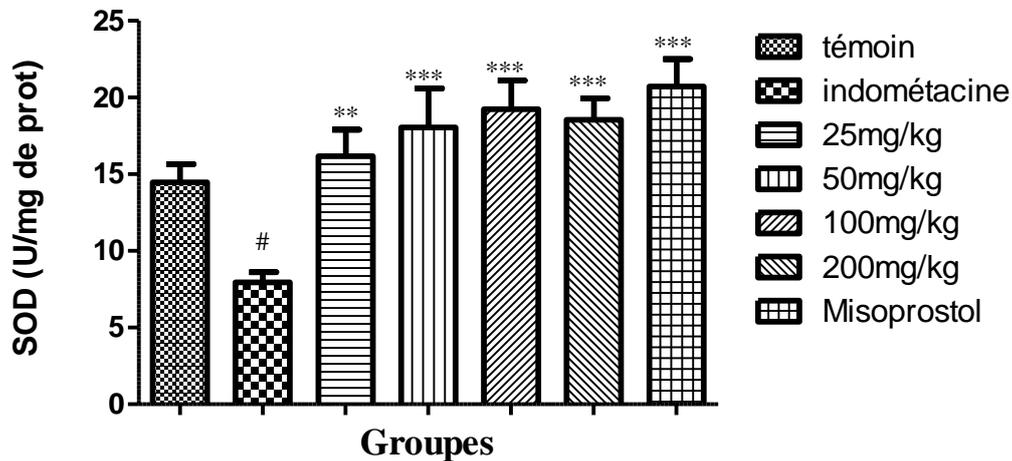
Les groupes de souris tests et standard ont été comparé à l'aide du test ANOVA suivi par le test de « Dunnett » d'une part par rapport au groupe traité par l'indométacine et d'autre part par rapport au groupe témoin.

L'analyse statistique a révélé une diminution significative ( $P < 0,05$ ) de l'activité de la superoxyde dismutase chez le groupe de souris gavé par l'indométacine par rapport au groupe témoin avec des activités enzymatiques spécifiques de  $7,95 \pm 0,65$  et  $14,47 \pm 1,17$  U/mg de protéines, respectivement.

Le prétraitement des souris avec le médicament standard misoprostol à une dose de  $200 \mu\text{g}/\text{kg}$  a induit une augmentation très hautement significative ( $P < 0,001$ ) de l'activité de la SOD avec une valeur de  $20,71 \pm 1,79$  U/mg de protéine, comparativement à la valeur notée par le groupe des souris du groupe indométacine qui n'ont pas reçu ce médicament ( $7,95 \pm 0,65$  U/mg de protéines).

Une augmentation très hautement significative ( $P < 0,001$ ) de l'activité de la SOD a également été signalée chez les groupes de souris traités avec les doses de 50, 100 et 200 mg/kg de l'extrait éthanolique des feuilles de *C. flammula* avec des valeurs de  $18,05 \pm 2,53$  ;  $19,24 \pm 1,87$  et  $18,55 \pm 1,38$  U/mg de protéines, respectivement. Cette augmentation n'est pas dose-dépendante, comme révélée par l'analyse macroscopique.

Cependant, l'extrait éthanolique de *C. flammula* à 25mg/kg n'a augmenté l'activité de la SOD que de manière hautement significative ( $P<0,01$ ) avec une valeur de  $16,17\pm 1,73$  U/mg de protéines par rapport à la valeur notée pour le groupe indométacine ( $7,95\pm 0,65$  U/mg de protéines).



**Figure 17 :** Représentation en histogramme de l'effet de l'extrait éthanolique des feuilles de *Clematis flammula* sur l'activité enzymatique de la superoxyde dismutase (SOD). Les données sont représentées en moyenne  $\pm$  SEM pour  $n=8$  ; \*  $P<0,05$  différence significative, \*\* $P<0,01$  différence hautement significative, \*\*\*  $P<0,001$  différence très hautement significative par rapport au groupe indométacine, #  $P<0,05$  différence significative par rapport au groupe témoin.

Les résultats obtenus révèlent que le médicament misoprostol a exhibé une meilleure protection de l'estomac en enregistrant la plus grande valeur de l'activité de la SOD par rapport aux quatre doses de l'extrait brut de *C. flammula* à 25, 50, 100 et 200mg/kg testées, qui induisent aussi une augmentation de l'activité de la SOD avec un effet prononcé pour la concentration de 100mg/kg. Par contre statistiquement en effectuant une analyse par le test « Tukey » aucune différence n'a été enregistrée entre le misoprostol et les quatre doses de l'extrait éthanolique de *C. flammula*.

L'analyse statistique ANOVA suivi par le test de « Dunnett » qui a également permis de comparer l'activité enzymatique spécifique de la SOD des groupes tests et standard avec celle du groupe témoin n'a révélé la présence d'aucune différence significative entre eux, laissant

penser que le misoprostol ainsi que l'extrait éthanolique des feuilles de *Clematis flammula* à 25, 50, 100 et 200mg/kg ont rétabli l'activité normale de la superoxyde dismutase.

### III.2-DISCUSSION

L'ulcère gastroduodéal est une maladie multifactorielle qui implique des facteurs endogènes et exogènes, y compris un déséquilibre entre les facteurs offensifs (pepsine et l'acide chlorhydrique) et les facteurs défensifs (mucus et bicarbonate). Les principales causes des ulcères d'estomac sont le stress, l'infection par *Helicobacter pylori*, la consommation d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), le tabagisme, et la consommation excessive d'alcool. Les dommages gastroduodéaux liés aux AINS sont très fréquents, et sont considérés comme étant les plus dangereux (**Adhikary et al., 2010**). C'est pour cela que notre choix s'est porté sur l'induction de l'ulcère par l'indométacine qui est considéré comme étant le médicament de premier choix pour produire l'ulcère expérimental étant donné qu'il possède le potentiel ulcérigène le plus élevé par rapport aux autres AINS (**Suleyman et al., 2010**). L'étape qui suit a été d'évaluer l'effet cytoprotecteur de l'extrait éthanolique des feuilles de *Clematis flammula* en réalisant une étude macroscopique et enzymatique.

Les observations macroscopiques ont montré la présence au niveau des groupes traités par l'indométacine des hémorragies, des rougeurs, des pétéchies tous étant des signes d'ulcération (Figure 17B) que l'on ne retrouve pas au niveau des estomacs sains traités préalablement par les extraits de *C. flammula* à différentes concentrations ainsi que par le médicament de référence. Les ulcérations observées sont caractéristiques de lésions induites par l'indométacine et cela est en accord avec les observations apportés par différentes études (**Suzuki et al., 2000 ; Kim et al., 2011 ; Sherif et Enas, 2014**).

L'indométacine a la capacité de provoquer l'ulcère gastrique par la génération de radicaux libres, l'initiation de la peroxydation lipidique en diminuant les niveaux des antioxydants enzymatiques, l'inhibition de la synthèse des prostaglandines et enfin par l'infiltration des leucocytes qui a été confirmé par différentes études y compris celles de **Abdallah et al., (2011)** et **Sabiu et al., (2015)**.

L'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines endogènes par l'inhibition de la cyclooxygénase est le principal mécanisme d'induction de l'ulcère par l'indométacine. En effet le mécanisme par lequel l'indométacine provoque des ulcères gastriques comprend essentiellement l'inhibition non sélective de la cyclo-oxygénase 1 (COX-1) et la cyclo-oxygénase 2 (COX-2) qui sont des enzymes responsables de la formation des prostaglandines,

conduisant ainsi à des dommages de la muqueuse et laissant apparaître au final des ulcères gastriques (Gehan *et al.*, 2009; Belli *et al.*, 2010).

Hayder et Matloub, (2015) ont rapporté dans leur étude que le traitement des souris par l'indométacine a produit des blessures gastriques qui ont été associées à une diminution significative des taux des prostaglandines E<sub>2</sub> PGE<sub>2</sub>.

Les prostaglandines jouent un rôle cytoprotecteur important au niveau de la muqueuse gastrique en exerçant une influence positive sur la sécrétion du mucus et du bicarbonate sur les cellules de l'épithélium de surface et sur la circulation des muqueuses (Dey *et al.*, 2006 ; Wallace *et al.*, 2008 ).

De plus, il a été rapporté que l'indométacine est capable de générer des espèces réactives de l'oxygène (ERO) comme l'anion superoxyde (O<sub>2</sub><sup>-</sup>); le peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) et le radical hydroxyl (OH<sup>•</sup>), ce qui favorise la peroxydation lipidique (Dinu *et al.*, 2009).

En effet les EROs, particulièrement le radical hydroxyl, initie la peroxydation des membranes cellulaires et libère ainsi le radical 'peroxyl lipidique'. Ce dernier induit à son tour la peroxydation d'autres lipides, enlève un groupement hydrogène à partir des acides gras et commence une réaction en chaîne dans laquelle le produit final est le MDA (indicateur de peroxydation lipidique) (Sid Ahmed *et al.*, 2013). Cette série d'événements conduit éventuellement à une augmentation dans l'activité du MPO (myéloperoxydase), une enzyme clé dans la formation de l'acide HOCl à partir du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> lors de la présence des ions de chlorure (Almeida *et al.*, 2011). Cette enzyme est souvent sécrétée par les leucocytes activés. Sa surexpression est communément associée à des affections inflammatoires, elle est donc considérée comme un indicateur fiable de l'infiltration des neutrophiles leucocytes. De récentes études ont rapporté que l'infiltration des neutrophiles au niveau de la muqueuse gastrique est impliquée dans l'ulcère induit par l'indométacine (Devaraj et Gopala Krishna, 2013).

Dursun et ses collaborateurs, (2009) ont rapporté lors de leur étude que le traitement des souris avec une dose de 25 mg/kg d'indométacine a significativement augmenté les taux de MDA et MPO, ce qui prouve leurs implications dans la pathogénèse de l'indométacine.

Néanmoins, le corps possède plusieurs systèmes enzymatiques qui préviennent et empêchent l'action destructrice des ERO. L'enzyme antioxydante majeure est la superoxyde

dismutase. Cette dernière catalyse la conversion de l'anion superoxyde ( $O_2^{\cdot-}$ ) en peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) et radical hydroxyl ( $OH^{\cdot}$ ) (Jainu et Devi, 2006 ; Dinu et al., 2009).

L'anion superoxyde ( $O_2^{\cdot-}$ ) produit par les peroxydases dans les tissu pourrait endommager les membranes et les tissus de l'estomac en augmentant la peroxydation lipidique (Miura et al., 2002), prouvant l'importance de la SOD à éliminer ces anions.

Yoshikawa et al., (1993) lors de leur étude ont prouvé l'importance de la superoxyde dismutase dans l'augmentation du taux d' $\alpha$ -tocophérol dont la concentration a été auparavant diminué lors de l'administration de 20mg/kg d'indométacine.

Afin d'évaluer l'activité antiulcéreuse de *Clematis flammula* trois paramètres ont été suivi, le premier consiste à effectuer des observations macroscopiques, le deuxième à calculer le pourcentage d'ulcération ainsi que celui d'inhibition en utilisant le calcul des surfaces et le troisième à examiner l'activité enzymatique spécifique de la superoxyde dismutase.

L'analyse des résultats suivant le deuxième paramètre démontre que le traitement des souris par l'extrait éthanolique de *Clematis flammula* aux différentes doses (25, 50, 100 et 200 mg/kg) a réduit de manière significative les pourcentages d'ulcération (1,50% ; 0,49% ; 0,39% ; 0,62%, respectivement). Ces résultats qui sont en parfait accord avec l'étude menée par Boudaoud-Ouahmed, (2015) sur l'effet antiulcéreux d'une plante médicinale locale, *Ulmus campestris*, démontrent que l'extrait éthanolique de la plante étudiée exerce un effet gastro-protecteur au niveau de la muqueuse gastrique contre l'indométacine.

L'activité de la SOD lors du traitement des souris par l'extrait éthanolique de *C. flammula* aux doses de 25, 50, 100 et 200 mg/kg est dose-indépendante et statistiquement comparable à celle exercée par le standard Misoprostol qui a enregistré pour sa part un pourcentage d'inhibition de l'ulcération de 98,23%, suggérant que l'extrait pourrait exercer sa fonction gastro-protectrice en réduisant le volume de la sécrétion acide ainsi que la concentration en ions hydrogène, mécanisme par lequel agit le Misoprostol. En effet, il a été démontré lors d'études précédentes (Bauer, 1985) que le Misoprostol, qui est un analogue synthétique de la prostaglandine, inhibe la sécrétion d'acide au niveau des glandes gastriques stimulées par l'histamine indiquant un effet anti-sécrétoire direct sur les cellules pariétales.

Comme le mécanisme d'action de l'indométacine s'exerce également par la production d'espèces réactives de l'oxygène, le troisième paramètre suivi pour évaluer l'effet anti-ulcère

de cette plante s'est porté sur le dosage de l'activité enzymatique spécifique de la superoxyde dismutase.

Dans cette présente étude, nous avons constaté que l'administration de 25mg/kg d'indométacine aux souris par gavage intra-gastrique a provoqué une réduction significative de l'activité de la superoxyde dismutase (Figure 17 B), en comparaison au groupe témoin. En effet, les résultats ont montré une réduction significative de presque la moitié de l'activité de la SOD chez le groupe de souris ulcérées par l'indométacine ( $7,95 \pm 0,65$  U/mg de protéines) par rapport au groupe témoin avec une valeur de  $14,47 \pm 1,17$  U/mg de protéines. Ces résultats sont en accord avec ceux d'autres auteurs (**Dhiyaaldeen et al., 2014; Sabiu et al., 2015**) qui ont constaté une réduction semblable de l'activité de la SOD par l'indométacine.

En revanche, les résultats des différents tests effectués ont montré que l'administration de l'extrait éthanolique de *C. flammula* à des doses différentes (25, 50, 100 et 200 mg/kg) ainsi que le Misoprostol a significativement augmenté l'activité enzymatique de la superoxyde dismutase (SOD) avec des valeurs de  $16,17 \pm 1,73$  ;  $18,05 \pm 2,53$  ;  $19,24 \pm 1,87$  ;  $18,55 \pm 1,38$  et  $20,71 \pm 1,79$  U/mg de protéines, respectivement.

Ces données suggèrent que, face au stress oxydant créé par l'indométacine, l'extrait de plante prévient les dommages tissulaires gastriques par l'activation du mécanisme de défense antioxydant en augmentant l'activité des enzymes antioxydantes. Il pourrait aussi être suggéré que la stimulation de l'activité de la superoxyde dismutase soit due à une augmentation des niveaux de  $H_2O_2$  et  $OH^\cdot$  de la muqueuse produit par l'inhibition des myelopéroxydases, qui eux-mêmes sont responsables de la production de l'anion superoxyde ( $O_2^\cdot^-$ ) et de ses effets délétères sur la muqueuse gastrique augmentant ainsi l'activité de la SOD.

D'autre part, nos résultats expérimentaux qui sont similaires à ceux rapportés par **Odabasoglu et ses collaborateurs, (2006)** ont montré que les quatre doses de l'extrait éthanolique de *C. flammula* (25, 50, 100 et 200mg/kg) ont exhibé une diminution significative de l'ulcère de manière dose-indépendante. En effet, l'analyse statistique à l'aide du programme Tukey qui a permis de comparer les quatre doses d'une part entre elle et d'autre part avec le Misoprostol a montré l'absence d'une différence significative entre ces différents traitements prouvant que les quatre concentrations de l'extrait éthanolique de *C. flammula* sont aussi efficaces que le médicament standard.

L'activité antiulcéreuse observée de l'extrait éthanolique de *Clematis flammula* est attribuée à sa richesse en composés phénoliques bioactifs. Selon les études effectuées par **Atmani et al., (2009)** ainsi que **Chawla et al. (2012)**, *C. flammula* est une plante riche en flavonoïdes et tanins.

Les flavonoïdes sont des composés avec un large éventail d'effets biologiques y compris l'activité antiulcéreuse. Plusieurs mécanismes ont été proposés pour expliquer l'effet gastro-protecteur des flavonoïdes, ceux-ci comprennent l'augmentation de la sécrétion de prostaglandines au niveau de la muqueuse gastrique et la diminution de la sécrétion d'histamine par les mastocytes par l'inhibition de l'histidine décarboxylase (**Sumbul et al., 2011**). En outre, les flavonoïdes ont été révélés être de bons pièges de radicaux libres (**Borrelli et Izzo, 2000**).

Un certain nombre de flavonoïdes présents dans différentes plantes sont connus pour réduire la formation de l'ulcère gastrique (**Alam et al., 2009**). La quercétine (3,3', 4', 5,7-pentahydroxyflavone) est l'un de ces flavonoïdes possédant un puissant effet antioxydant. Elle protège la muqueuse gastro-intestinale des lésions aiguës induites par divers modèles expérimentaux et contre différents agents nécrotiques y compris le stress, l'éthanol et l'indométacine (**Kahraman et al., 2003 ; Rao et al., 2003**).

Selon l'étude menée par **khaleel et ses collaborateurs, (2015)**, le traitement des souris à la quercétine a prévenu les ulcères gastriques induits par l'administration de 40mg/kg d'indométacine par un certain nombre de mécanismes. Ces derniers incluent leur capacité à renforcer le système de défense de la muqueuse, en augmentant l'activité de certains antioxydants ainsi que leur aptitude à réduire et de manière significative différents modulateurs inflammatoires y compris l'IL6 et TNF-alpha. Il a également été signalé lors de cette étude que les prostaglandines pourraient être responsables de l'excellente action protectrice de la quercétine contre l'ulcère.

Certaines études ont démontré l'effet anti-ulcère de plantes riches en tanins; par exemple, **Gege-Adebayo et al., (2013)** ont associé l'effet anti-ulcère de la plante qu'ils ont étudiée à sa forte teneur en tanins. Ces derniers préviennent la formation de l'ulcère grâce à leur capacité à précipiter les protéines et leurs effets vasoconstricteurs ; leur action astringente permet de précipiter les microprotéines sur le site de l'ulcère qui, une fois sur place, forment une couche

imperméable sur la paroi empêchant ainsi la formation d'ulcère gastrique (**Agbaje et Okpara, 2013**).

D'autres mécanismes ont été proposés pour expliquer l'effet gastro-protecteur des tannins et des flavonoïdes, suggérant que ces derniers sont capables d'induire la surexpression de la COX-2 et maintenir ainsi le taux basal des PGE2 indépendamment de l'action des AINS dans la muqueuse gastrique (**Fariaa et al., 2012**).

Selon l'étude menée par **Alscher et al., (2002)**, les plantes contiennent de la superoxyde dismutase qui agit comme antioxydant en protégeant les composés cellulaires de l'oxydation par les ERO.

# *Conclusion et perspective*

La médecine par les plantes est l'une des plus vieilles médecines du monde. Elle représente une alternative intéressante pour traiter et soigner diverses pathologies touchant le tractus gastro-intestinal entre autres dont l'ulcère gastrique, sans pour autant créer de nouvelles maladies. Malgré le développement phénoménal de l'industrie pharmaceutique et chimique, l'intérêt populaire pour la médecine par les plantes n'a jamais cessé d'évaluer.

L'objectif de notre travail a été d'évaluer l'activité anti-ulcéreuse de l'extrait éthanolique des feuilles de *Clematis flammula* ; une plante médicinale largement utilisée dans la médecine traditionnelle en Algérie pour ses diverses vertus thérapeutiques en particulier anti-inflammatoire.

L'ensemble des résultats obtenus lors de cette étude sont satisfaisants et prometteurs, et ne constituent que le début d'une longue et fleurissante recherche. Ils ont permis de valoriser *C. flammula* en tant que plante anti-ulcéreuse qui a démontré son efficacité à faibles doses en tant que stimulatrice de la superoxyde dismutase pour prévenir les dommages sur l'estomac que peuvent causer les anti-inflammatoires non stéroïdiens tel que l'indométacine. Il serait ainsi souhaitable d'enrichir ce travail par :

- ❖ La mise en évidence et identification des molécules bioactives qui pourraient être à l'origine du pouvoir gastro-protecteur exercé par l'extrait des feuilles de *Clematis flammula*.
- ❖ Extraction des polyphénols contenus dans la plante étudiée.
- ❖ Il faut noter que notre protocole repose sur une action préventive et donc pour avoir une idée plus précise sur le mode d'action de l'extrait des feuilles de notre plante il faudra adopter un protocole qui reposera sur une action curative.
- ❖ Des études plus approfondies et pendant une plus longue période seraient nécessaires pour déterminer le degré de protection et le mécanisme d'action des composés bioactifs de l'extrait éthanolique des feuilles de *Clematis flammula*.

*Références*

*Bibliographiques*

« A »

- ❖ **Abdallah, I.Z.A., Khattab, H.A.H. et Gehan, H.H. (2011).** Gastroprotective effect of *Cordia Myxa L.* Fruit extract against indomethacin-induced gastric ulceration in rats. *Life Science Journal*, 8(3): 433-445.
- ❖ **Ader, J.L., Carré, F., Dinh-Xuan, A.T., Duclos, M., Kubis, N., Mercier, J., Mion, F., Préfaut, C. et Roman, S. (2003).** *Physiologie*. Paris : Masson. 251-254p.
- ❖ **Adhikary, B., Yadav, K.S., Bandyopadhyay, S.K.R. et Chattopadhyay, S. (2010).** Black tea and theaflavins Assist Healing of indomethacin-induced gastric ulceration in mice by antioxidative action. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2011: 1.
- ❖ **Afonso, V., Champy, R., Mitrovic, D., Collin, P. et Lomri, A. (2007).** Radicaux libres dérivés de l’oxygène et superoxydes dismutases : rôle dans les maladies rhumatismales. *Revue du Rhumatisme*, 74 : 636–643.
- ❖ **Agbaje, E.O. et Okpara, C.S. (2013).** Antiulcer activity of aqueous extract of fresh leaf of *Brassica oleraceae linn.var. acephala* (D.C) ALEF (Brassicaceae). *International Research Journal Of Pharmacy*, 4: 107-111.
- ❖ **Alam, S., Asad, M., Asdaq, S.M.B. et Prasad, V.S. (2009).** Antiulcer activity of methanolic extract of *Momordica charantiaL* in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 123: 464–469.
- ❖ **Almeida, E.S.D.S., Filho, V.C., Niero, R., Clasen, B.K., Balogun, S.O. et Martins, D.T.D.O. (2011).** Pharmacological mechanisms underlying the anti-ulcer activity of methanol extract and canthin-6-one of *Simaba ferruginea A. St-Hil.* in animal models. *Journal of Ethnopharmacology*, 134: 630–636.
- ❖ **Alscher, R.G., Erturk, N. et Heath, L.S. (2002).** Role of superoxide dismutases (SODs) in controlling oxidative stress in plants. *Journal of Experimental Medicine Botany*, 53(372): 41 -1331.
- ❖ **Anand, S.C., Nagaraju, B., Padmavathi, G.V., Selvam, A., Patan, F., Nazeer, A. et Patoliya, B.R. (2012).** Evaluation of antiulcer activity of *Trigonella foenum-graecum* leaves methanolic extract against water immersion restraint stress-induced ulcers in rats. *International Journal of Biological & Pharmaceutical Research*, 3(4): 652-658.

- ❖ **Atmani, D., Chaher, N., Berboucha, M., Ayouni, K., Lounis, H., Boudaoud, H., Debbache, N. et Atmani, D. (2009).** Antioxidant capacity and phenol content of selected Algerian medicinal plants. *Food chemistry*, 112 (2) 303-309.
  - ❖ **Atmani, D., Begoña Ruiz-Larrea, M., Ruiz-San J.I., Lizcano, L.J. et Bakkali, F. (2011).** *Antioxidant potential, cytotoxic activity and phenolic content of Clematis flammula leaf extracts. Journal of Medicinal Plants Research*, 5 (4): 589-598.
- «B»
- ❖ **Bado, A. et Sobhani, I. (2011).** Physiologie de la sécrétion gastrique. *Gastro-entérologie*. 1-14.
  - ❖ **Bauer, R.F. (1985).** Misoprostol preclinical pharmacology. *Digestive Diseases and Sciences*, 30(11): 118-125.
  - ❖ **Belli, N., Mesbah, L., Chebab, S., Tekouk, M. et Leghouchi, E. (2010).** Stress oxydant induit par la coexposition au plomb et au cadmium : deux contaminants des eaux souterraines de Oued Nil (Jijel - Algérie). *Revue des sciences de l'eau / Journal of Water Science*, 23 (3): 289-301.
  - ❖ **Boligona, A.A.N., Borba de Freitas, R., Faccim de Bruma, T., Waczuk, E.P., Klimaczewskic, C.V., de Ávilac, D.S., Athaydea, M.L. et Bauermann, L.F. (2014).** Antiulcerogenic activity of *Scutia buxifolia* on gastric ulcers induced by ethanol in rats. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 4(5): 358–367.
  - ❖ **Boros, B., Jakabová, S., Dörnyei, A., Horváth, G., Pluhár, Z., Kilár, K. et Felinger, A. (2010).** Determination of polyphenolic compounds by liquid chromatography–mass spectrometry in *Thymus* species. *Journal of Chromatography A*, 1217(51): 7972–7980.
  - ❖ **Borrelli, F. et Izzo, I.A. (2000).** The plant kingdom as a source of anti-ulcer Remedies. *Phytotherapy Research*, 14: 581–591.
  - ❖ **Boudaoud-Ouahmed, H., Yous, F., Ouaret, N., Schini-Keirth, V.B., Djebbli, N. et Atmani, D. (2015).** Evaluation of gastroprotective, hepatoprotective and hypotensive activities of *Ulmus campestris* bark extract. *Phytothérapie*, in press: 1-12.
  - ❖ **Bozkurt, B.S., Gurer, M.D.A., Erosoy, E.M.D., Anadom, Z.M.D. et Oguz, M.M.D. (1997).** The role of free radicals in experimentally induced indomethacin ulcer. *Gazi Medical Journal*, 8: 165-167.

- ❖ **Bradford, M.M. (1976).** A rapid and sensitive for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analytical Biochemistry*, 72: 248-254.

«C»

- ❖ **Chawla, R., Kumar, S. et Sharma, A. (2012).** The genus Clematis (Ranunculaceae) Chemical and pharmacological perspectives. *International of Ethnopharmacology*, 143: 215-232.
- ❖ **Coelho, R.G., Gonzalez, F.G., Sannomiya, M., Di Stasi, L.C. et Vilegas, W. (2009).** Gastric anti-ulcer activity of leaf fractions obtained of polar extract from *Wilbrandia ebracteata* mice. *Natural Product Research*, 23(1): 51–59.
- ❖ **Coşkun, Ö., Kanter, M., Armutçu, F., Çetin, K., Kaybolmaz, B. et Yazgan, Ö. (2004).** Protective effects of quercetin, a flavonoid antioxidant, in absolute ethanol-induced acute gastric ulcer. *European Journal of General Medicine*, 1(3): 37-42.

«D»

- ❖ **Dashputre, N. L. et Naikwade, N. S. (2011).** Evaluation of Anti-Ulcer Activity of Methanolic Extract of *Abutilon indicum* Linn Leaves in Experimental Rats. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Drug Research*, 3(2): 97-100.
- ❖ **Defranco, D., Roberston, et Locksley. (2009).** *La réponse immunitaire dans les maladies infectieuses et inflammatoires*. Paris : de boeck. 80-81p.
- ❖ **De Jesus, N.Z.T., De Souza H.F., Gomes, I.F., De Almeida T.J.L., De Morai, G.R.L., Barbosa-Filho J., Tavares, J.F., Da Silva, S.M., De Athayde-Filho, P.F. et Batista, L.M. (2012).** Tannins, Peptic Ulcers and Related Mechanisms. *International Journal of Molecular Sciences*, 13: 3203-3228.
- ❖ **De Korwin, J.D., Ducrotté, P. et Vallot, T. (2004).** Les nouveaux inhibiteurs de la pompe à protons, un progrès dans la prise en charge des maladies acido-peptiques. *Gastroentérologie*, 33: 746-754.
- ❖ **De Lira, S.K.M., Dias, G.E.N., Pinto, M.E.F., Luiz-Ferreira, A., Souza-Brito, A.R.M., Hiruma-Lima, C.A., Barbosa-Filho J.M. et Batista, L.M. (2009).** Flavonoids with Gastroprotective Activity. *Molecules*, 14: 979-1012.

- ❖ **Denis, R. (2006).** Le sport constitue-t-il un stress oxydant ?. *National Association of Flower Arrangement Societies*, 4: 11-20.
- ❖ **Devaraj, V.C. et Gopala Krishna, B. (2013).** Antiulcer activity of a polyherbal formulation (PHF) from Indian medicinal plants. *Chinese Journal of Natural Medicines*, 11: 145-148.
- ❖ **Dey, I., Lejeune, M. et Chadee, K. (2006).** Prostaglandin E2 receptor distribution and function in the gastrointestinal tract. *British Journal of Pharmacology*, 149(6): 611-623.
- ❖ **Dhiyaaldeen, M.S., Amin, Z.A., Darvish, P.H., Mustafa, I.F., Jamil, M.M., Rouhollah, I.I. et Abdulla, M.A. (2014).** Protective effects of the chalcone 1-(4-hydroxy-phenyl)-3-m-tolyl-propenone against indomethacin-induced gastric erosive damage in rats. *BMC Veterinary Research*, 10 : 961.
- ❖ **Dhiyaaldeen, M.S., Amin, Z.A., Darvish, P.H., Mustafa, I.M., Jamil, M.M., Rouhollahi, E. et Abdulla, M.A. (2015).** Protective effects of (1-(4-hydroxy-phenyl)-3-m-tolyl-propenone chalcone in indomethacin-induced gastric erosive damage in rats. *BMC veterinary research*, 10: 961.
- ❖ **Dine, T., Claerbout, J.F. et Rave, M. (2008).** *Traitement de l'ulcère gastro-Duodénale. Pharmacie clinique et thérapeutique.* Paris : Masson. 215-221p.
- ❖ **Dinu, C., Diaconescu, C. et Avram, N. (2009).** Gastric mucosa injury associated with oxidative stress. *Lucrari Stiintifice Medicină Veterinară*, 42(2): 369-374.
- ❖ **Djahanguiri, B. (1969).** The production of acute gastric ulceration by indomethacin in the rat. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 4(3): 265-7.
- ❖ **Dive, Ch. (1990).** *La maladie ulcéreuse : Progrés en hépato-gastro-entérologie.* Paris : Doin éditeur. 25-43.

«E»

- ❖ **Eichler, H., Jeanes, J.A. et Walsh, N.G. (2013).** *Ranunculaceae. In: Flora of South Australia.* State Herbarium of South Australia: Adelaide. Jürgen Kellermann 21p.

«F»

- ❖ **Faria, F.M., Almeida, A.C., Luiz-Ferreira, A., José Dunder, R., Vilegas, W., Toma, W., Da Silva, M.S. et Rozza, A.L. (2012).** Mechanisms of action underlying the gastric antiulcer activity of the *Rhizophora mangle L.* *Journal of Ethnopharmacology*, 139: 234-243.

- ❖ **Favier, A. (2003).** Le stress oxydant : Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité Chimique*, 108-115.
- ❖ **Frank, H. et Netter, M.D. (2007).** *Atlas d'anatomie humaine*. Italie : Masson 276p.

### «G»

- ❖ **Gao, R., Yuan, Z., Zhao, Z. et Gao, X. (1998).** Mechanism of pyrogallol autoxidation and determination of superoxide dismutase enzyme activity. *Bioelectrochemistry and Bioenergetics*, 45: 41-45.
- ❖ **Gaussen, H. Leroy, J.F. et Ozend, A. (1982).** *Précis de botanique 2. Végétaux supérieurs*. 2ème Edition. Masson. 146-406p.
- ❖ **Garnier, M., Delamar, V., Delamar, J. et Delamar, T. (2009).** *Illustré des termes de médecine*. Paris : Maloine. 250p.
- ❖ **Gege-Adebayo, G.I., Igbokwe, V.U., Shafe, M.O., Akintayo, C.O. et Mbaka, D.I. (2013).** Anti-ulcer effect of *Ocimum gratissimum* on indomethacin induced ulcer and percentage of superoxide dismutase on wistar rats. *Journal of Medicine and Medical Sciences*, 4(1): 8-12.
- ❖ **Gehan, H.H., Magdy, K.A.H. et Rauuia, S.A. (2009).** Gastroprotective effect of *Simvastatin* against indomethacin-induced gastric ulcer in rats: Role of nitric oxide and prostaglandins. *European Journal of Pharmacology*, 607(1-3): 188-193.

### «H»

- ❖ **Halter, F., Tarnawski, A.S., Schmassmann, A. et Peskar, B.M. (2001).** Cyclooxygenase 2-implications on maintenance of gastric mucosal integrity and ulcer healing: controversial issues and perspectives. *Gut*, 49(3): 443-53.
- ❖ **Hatem, M.E.S., Saleh, A.B., Abdulaziz, A.A. et Ghanem, S. (2010).** Microbial superoxide dismutase enzyme as therapeutic agent and future gene therapy. *Formatex*, 10: 435- 445.
- ❖ **Hayder, B.A. et Matloub, S.Y.N. (2015).** The Gastroprotective effect of coenzyme Q10 in indomethacin-induced gastropathy: Role of MMP-9. *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, 5(3): 26-30.
- ❖ **Henrotin, Y., Deby-Dupont, G. et Renginster, J.Y. (2001).** Les médiateurs biochimiques de l'inflammation. *Revue Médicale de Liège*, 56: 433-442.

«I»

- ❖ **Ignatius, V., Narayanan, M., Subramanian, V. et Periyasamy, B.M. (2012).** Antiulcer Activity of Indigenous Plant *Operculina turpethum* Linn. *Evidence- based Complementary and Alternative Medicine*, 2013: 1-7.

«J»

- ❖ **Jainu, M. et Devi, C.S.S. (2006).** Gastroprotective action of *Cissus quadrangularis* extract against NSAID induced gastric ulcer: Role of proinflammatory cytokines and oxidative damage. *Chemico-Biological Interactions*, 161: 262–270.
- ❖ **Jochen, W., Jin-Won, L., Yang-In, Y., Yim, H.S., Sa-Ouk, K. et Kristina-Djinovic, C. (2004).** Crystal structure of nickel-containing superoxide dismutase reveals another type of active site. *Biochemistry*, 101(23): 8569-8574.
- ❖ **Jothi, O.T., Ravichandiran, V., Venkatesh, P. et Suba, V. (2012).** Anti-ulcer activity of different leaf extracts of *Tecomaria Capensis*. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 4(3): 709-713.

«K»

- ❖ **Kahraman, A., Erkasap, N., Koken, T., Serteser, M., Aktepe, F. et Erkasap, S. (2003).** The antioxidative and antihistaminic properties of quercetin in ethanol-induced gastric lesions. *Toxicology*, 183(1-3): 133-142.
- ❖ **Khaleel, E.F., Dalia, G., Mostafa, et Abdel-Aleem, G.A. (2015).** Gastroprotective effect of flavonoid quercetin and coenzyme Q10 in indomethacin-induced gastric ulcers in normal and diabetic rats. *IOSR Journal of Dental and Medical Sciences*, 14(12): 58-71.
- ❖ **Kim, J.H., Kim, B.W., Kwon, H.J. et Nam, S.W. (2011).** Curative effect of selenium against indomethacin-induced gastric ulcers in rats. *Journal of Microbiology and Biotechnology*, 21(4): 400-404.
- ❖ **Kirkiacharian, S. (2010).** *Guide de chimie médicinale et médicaments*. Paris : lavoisier. 498-513p.
- ❖ **Konan, N.A. et Bacchi, E.M. (2007).** Antiulcerogenic effect and acute toxicity of a hydroethanolic extract from the cashew (*Anacardium occidentale*L.) leaves. *Journal of Ethnopharmacology*, 112: 237–242.
- ❖ **Konturek, S.J., Konturek, P.C. et Brozowski, T. (2005).** Prostaglandins and ulcer healing. *Journal of physiology and pharmacology*. 56(5):5-31.

- ❖ **Kwiecien, S., Brzozowski, T. et Konturek, S.J. (2002).** Effects of reactive oxygen species action on gastric mucosa in various models of mucosal injury. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 53 (1): 39-50.

«L»

- ❖ **Lacour, B. et Belon, J.P. (2015).** *Physiologie*. Paris : Elsevier. 229-235p.
- ❖ **Ladoh, Y.C.F., Dibon, S.D., Nyegue, M.A., Djembissi, T.R.P., Lenta, N.B., Mpondo, M. E., Yinyang, J. et Wansi, J.D.(2014).** Activité antioxydante des extraits méthanoliques de *Phragmanthera capitata* (Loranthaceae) récoltée sur *Citrus sinensis*. *Journal of Applied Biosciences*, 84:7636-7643.
- ❖ **Laloo, D., Satyendra, K.P., Krishnamurthy, S. et Hemalatha, S. (2013).** Gastroprotective activity of ethanolic root extract of *Potentilla fulgens* Wall. . *Journal of Ethnopharmacology*, 146: 505–514.
- ❖ **Latha, P., Sumalatha, K. et Srinivasa Rao, A. (2014).** Study on photochemical profile and anti-ulcerogenic effect of *Cansjera rheedii* in albino wistar rats. *International Journal of Pharmacology Research*, 4 (4):194-197.
- ❖ **Li, R.W., Lin, G.D., Leach, D.N., Waterman, P.G. et Myers, S.P. (2006).** Inhibition of COXs and 5-LOX and activation of PPARs by Australian *Clematis* species (Ranunculaceae). *Journal of Ethnopharmacology*, 104: 138–143.
- ❖ **Loren, L., Takeuchi, K. et Tarnawski, A. (2008).** Gastric Mucosal Defense and Cytoprotection : Bench to Bedside. *Gastroenterology*, 135: 41-60.

«M»

- ❖ **Marklund, S. et Marklund, G. (1974).** Involvement of the superoxide anion radical in the autoxidation of pyrogallol and a convenient assay for superoxide dismutase. *European Journal of Biochemistry*, 47: 469-474.
- ❖ **Marslin, G., Divya, B., Ann Mary, R., Viji, M.M.H., Kalaichelvan, V.K. et Palanivel, V. (2013).** Anti-ulcer activity of *Ficus religiosa* leaf ethanolic extract. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 3(7): 554-556.
- ❖ **Martin, S. et Andriantsitohaina, R. (2002).** Mécanismes de la protection cardiaque et vasculaire des polyphénols au niveau de l'endothélium. *Annales de cardiologie et d'angéiologie*, 51(6) : 304–315.

- ❖ **McCord, J.M. et Fridovich, I. (1969).** Superoxide dismutase: an enzymic function for erythrocyte hemocuprein. *Journal of Biological Chemistry*, 244: 55-6049.
- ❖ **Menche, N. (2013).** *Anatomie phisologie biologie*. Paris : Maloine. 344-345p.
- ❖ **Mohamed, Zaki, S. et Ahmed-Mohamed, E. (2014).** Effect of glucocorticoids on indomethacin-induced gastric ulcer in the adult male albino rat, histological, morphometric and electron microscopy study. *Archives of Medical Science*, 10(2): 381–388.
- ❖ **Moore, K.L., Dalley, A. F. et Agur, A.M.R. (2011).** *Anatomie Médical, Aspects fondamentaux et applications cliniques*. Bruxelles : De boeck. 230-232p.
- ❖ **Muscoli, C., Salvatore, C., Dennis, P.R., Zweier, J.L., Thiemermann, C., Zhi-Qiang, W. et Daniela, S. (2003).** On the selectivity of superoxide dismutase mimetics and its importance in pharmacological studies. *British Journal of Pharmacology*, 140: 445–460.
- ❖ **Muster, D. (2005).** Médicaments de l'inflammation. *EMC-Stomatologie*, 1 : 21-29.

«O»

- ❖ **Oberdiac, P., et Mineur, L. (2010).** Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : l'estomac. *Cancer/Radiothérapie*, 14 :336–339.
- ❖ **Odabasoglu, F., Cakir, A., Suleyman, H., Aslan, A., Bayir, Y., Halici, M. et Kazaz, C. (2006).** Gastroprotective and antioxidant effects of usnic acid on indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 103: 59–65.

«P»

- ❖ **Pandey, K.B. et Rizvi, S.I. (2009).** Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxidative Medicine and Cellular longevity*, 2(5): 270–278.
- ❖ **Pasquier, C. (1995).** Stress oxydatif et inflammation. *Revue Française des laboratoires*, 276 : 87-92.

«R»

- ❖ **Rao, C.V., Govindarajan, S.K.O.R., Rawat, A.K.S., Mehrotra, S. et Pushpangadan, P. (2003).** Quercetin, a bioflavonoid, protects against oxidative stress-related gastric mucosal damage in rats. *Natural Product Sciences*, 9(2): 68-72.
- ❖ **Rahmani, Z., Saidi, M. et Derkmouche M. (2014).** Évaluation de l'activité antioxydante de quelques dérivés de 1,2-dithiole-3-thiones. *Annales des Sciences et Technologie*, 6(2) : 129-131.
- ❖ **Rodrigues, A.P., Morais, S.M., Carolina, M.S., Magalhaes, D.V., Ícaro, G.P.V., Andrade, G.M., Rao, V.S. et Santos, F.A.A. (2012).** Gastroprotective effect of *Byrsonima sericea* DC leaf extract against ethanol-induced gastric injury and its possible mechanisms of action. *Annals of the Brazilian Academy of Sciences*, 84(1): 113-122.

«S»

- ❖ **Sabiu, S., Garuba, T., Sunmonu, T., Ajani, E., Sulyman, A., Nurain, I. et Balogun, A. (2015).** Indomethacin-induced gastric ulceration in rats: Protective roles of *Spondias mombin* and *Ficus exasperate*. *Toxicology Reports*, 2: 261-267.
- ❖ **Santangelo, C., Vari, R., Scazzocchio, B., Di Benedetto, R., Filesi, C. et Masella, R. (2007).** Polyphenols, intracellular signaling and inflammation. *AnnIst Super Sanita*, 43(4): 394-405.
- ❖ **Santin, J.R., Lemos, M., Júnior, L.C.K., Niero, R. et De Andrade, S.F. (2010).** Antiulcer effects of *Achyrocline satureoides*(Lam.) DC (Asteraceae) (Marcela), a folk medicine plant, in different experimental models. *Journal of Ethnopharmacology*1, 30: 334–339.
- ❖ **Sereme, A., Millogo-Rasolodimby, J., Guinko, S. et Nacro, M. (2010).** Anatomie concentration des tanins des plants tanniferes du burkina faso. *Journal des Sciences*, 10(2) : 24-32.
- ❖ **Sherwood, L. (2006).** *Physiologie humaine*. Bruxelles : De boeck. 479-481p.
- ❖ **Shield, M.J. (1995).** Novel applications of misoprostol. *Pharmacology of Therapeutics*, 65: 125-147.
- ❖ **Silbernagl, S. et Despopoulos, A. (2008).** *Atlas de poche de physiologie*. Paris: Flammarion médecine science. 244-245p.
- ❖ **Silbernalg, S. et Lang, F. (2012).** *Atlas de poche de pysiopathologie*. Paris : Flammarion médecine science.156p.

- ❖ **Sowndhararajan, K. et Ling-Chin, N. (2014).** Antioxidant and Anti-Ulcer Effects of Ethyl Acetate Fraction of *Merremia tridentata* (L.) Hallier F. Root. *Agriculture and Agricultural Science Procedia*, 2: 406 – 414.
- ❖ **Stevens, A. et Lowe, J. (2006).** *Histologie humaine*. Paris : Elsevier. 222 p.
- ❖ **Sudhir, K., Yadav, A., Biplab A. A., Saswati, C., Biswanath, M.A., Sandip, K., Bandyopadhyay, A. et Chattopadhyay, B.S. (2012).** Molecular mechanism of indomethacin-induced gastropathy. *Free Radical Biology & Medicine*, 52(7): 1175-1187.
- ❖ **Suleyman, H., Albayrak, A., Bilici, M., Cadirci, E. et Halici, Z. (2010).** Different mechanisms in formation and prevention of indomethacin-induced gastric ulcers. *Inflammation*, 33(4): 224-234.
- ❖ **Sumbul, S., Aftab-Ahmad, M., Asif, M. et Akhtar, M. (2011).** Role of phenolic compounds in peptic ulcer: An overview. *Journal of pharmacy and bioallied sciences*, 3(3): 361-367.
- ❖ **Suzuki, K., Araki, H., Komoike, Y. et Takeuchi, K. (2000).** Permissive role of neutrophils in pathogenesis of indomethacin-induced gastric lesions in rats. *Medical Science Monitor*, 6(5): 908-14.
- ❖ **Szabo, S. et Hollander, D. (1989).** Pathways of gastrointestinal protection and repair: mechanisms of action of sucralfate. *American Journal of Medicine*, 86(6): 23-31.

«T»

- ❖ **Takeuchi, K., Takehara, K. et Ohuchi, T. (1996).** Diethyldithiocarbamate a superoxide dismutase inhibitor reduces indomethacin-induced gastric lesions in rats. *Digestion*, 57(3): 201-209.

«V»

- ❖ **Viana, .F.S.C., Fernandes, H.B., Silva, F.V., Oliveira, I.S., Freitas, F.F.B.P., Machado, F.D.F., Costa, C.L.S., Arcanjo, D.D.R., Chaves, M.H., Oliveira, F.A. et Oliveira, R.C.M. (2013).** Gastroprotective activity of *Cenostigma macrophyllum* Tul. var. *acuminata* Teles Freire leaves on experimental ulcer models. *Journal of Ethnopharmacology*, 150: 316–323.

- ❖ **Vinod, N., Albina, A., Gopalakrishna, H.N., Dorababu, P., Mirshad, P.V., Bhargavan, D. et Chatterji, D. (2010).** Evaluation of the anti-ulcer activity of NR-ANX-C (a polyherbal formulation) in aspirin & pyloric ligature induced gastric ulcers in albino rats. *Indian Journal of Medical Research*, 132: 218-223.

«W»

- ❖ **Wallace, L.J. (2008).** Prostaglandins, NSAIDs and gastric mucosal Protection: Why doesn't the stomach digest itself?. *Physiological Reviews Article*, 88(4): 1547-1565.
- ❖ **Weil, B. et Batteux, F. (2003).** *Immunopathologie et réactions inflammatoires*. Bruxelles : de boeck. 12-18p.

«Y»

- ❖ **Yeşilada, E., Ustün, O., Sezik, E., Takaishi, Y., Ono, Y. et Honda, G. (1997).** Inhibitory effects of Turkish folk remedies on inflammatory cytokines: interleukin-1alpha, interleukin-1beta and tumor necrosis factor alpha. *Journal of Ethnopharmacology*, 58(1):59-73.
- ❖ **Yesilada, E. et Kupeli, E. (2007).** *Clematis vitalba L.* aerial part exhibits potent anti-inflammatory antinociceptive and antipyretic effects. *Journal of Ethnopharmacology*, 110: 504–515.
- ❖ **Yildirim, A., Sahin, Y.N., Suleyman, H., Yilmaz, A. et Yildirim, S. (2007).** The role of prednisolone and epietherine on gastric tissue and erythrocyte antioxidant status in adrenalectomized rats. *Journal of physiology and Pharmacology*, 58(1): 105-116.
- ❖ **Yoshikawa, T., Naito, Y., Kishi, A., Tomii, T., Kaneko, T., Inuma, S., Ichikawa, H., Yasuda, M., Takahashi, S. et Kondo, M. (1993).** Role of active oxygen, lipid peroxidation, and antioxidants in the pathogenesis of gastric mucosal injury induced by indomethacin in rats. *Gut*, 34: 732-737.

«Z»

- ❖ **Zelko, I.N., Mariani, T.J. et Folz, R.J. (2002).** Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radical Biology and Medicine*, 33 (3): 337–349.
- ❖ **www.taylorsclematis.co.uk**

## *Glossaire*

- ❖ **Anatolie** : ou Asie Mineure est la péninsule située à l'extrémité occidentale de l'Asie.
- ❖ **Cataplasme** : Préparation pâteuse étalée entre deux linges et appliquée sur la peau pour soulager une inflammation (bronchite, douleur dorsale).
- ❖ **Cellule endothéliale** : est la couche la plus interne des vaisseaux sanguins, elle est en contact avec le sang.
- ❖ **Chimiotactisme** : se définit par l'effet d'attraction ou de répulsion qu'exerce une substance chimique sur une cellule vivante.
- ❖ **Cytokines** : correspondent à des glycoprotéines, comparables aux hormones, qui peuvent être membranaires, ou sécrétées suite à une stimulation. Parmi elles on trouve le TNF- $\alpha$ , les interleukines, les chimiokines et les interférons.
- ❖ **Erosion** : lésion élémentaire, correspond à une perte de substance de la couche superficielle de la muqueuse.
- ❖ **Feuilles caduques** : On parle des feuilles caduques lorsque celles-ci tombent durant la saison d'hiver et se renouvellent chaque année.
- ❖ **Folioles** : La foliole, du latin foliolum, « petite feuille », est une pièce foliaire constituant une des parties du limbe d'une feuille composée. La foliole a la même structure interne que le limbe.
- ❖ **Gonococcique** : Maladie sexuellement transmissible, touchant les deux sexes mais préférentiellement l'homme, s'accompagnant plus particulièrement d'un écoulement purulent par l'urètre.
- ❖ **Nerf vague** : le plus long des nerfs crâniens, qui s'étend de la tête jusqu'à le thorax et abdomen.
- ❖ **Œdème** : est le gonflement d'un tissu, sous l'effet d'une accumulation inhabituelle de liquide séreux, en général du sérum sanguin, à l'intérieur de divers tissus.
- ❖ **Panicules lâche** : est un ensemble de fleurs disposées selon un certain ordre sur un axe commun.
- ❖ **Suave** : qui est d'une douceur délicieuse.
- ❖ **Varicosité** : Les varicosités sont de petites veines superficielles anormalement dilatées qui sont visibles à travers la peau.
- ❖ **Paludisme** : ou la malaria est une maladie infectieuse due à un parasite du genre Plasmodium, propagée par la piqûre de certaines espèces de moustiques.

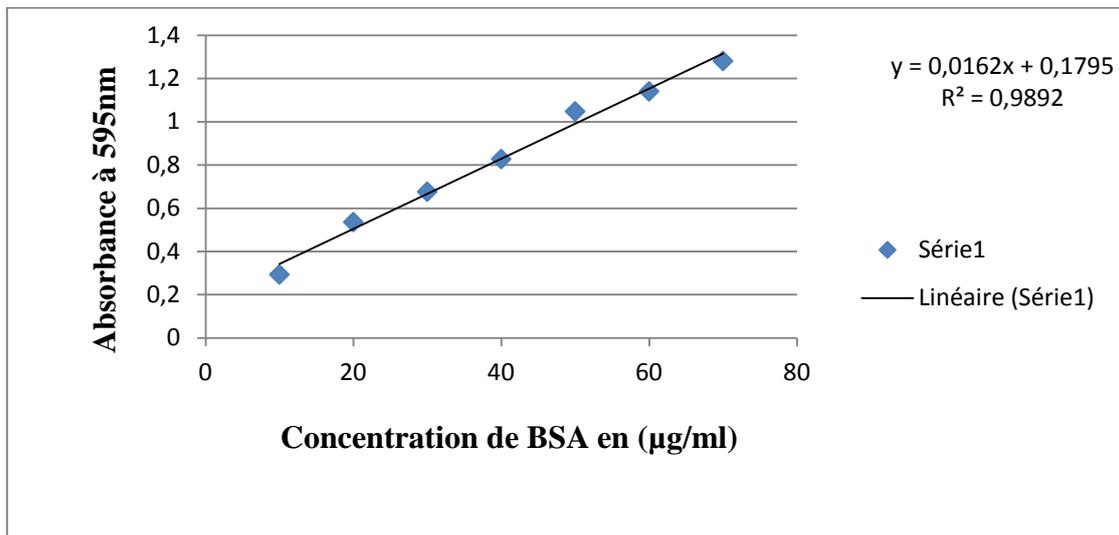
- ❖ **Pérméabilité vasculaire** : c'est la barrière des petits vaisseaux sanguins entre le sang circulant et les tissus. Elle est augmentée lors des phénomènes inflammatoires.
- ❖ **Pétéchie** : est une petite tache de couleur rouge à violacée, due à l'infiltration de sang (hémorragie mineure).

## Annexe1.

**Tableau :** les principaux médicaments utilisés dans le traitement des ulcères.

Catégorie de médicament	Action	Références
<b>Les anti-sécrétoires</b>		
Analogues des prostaglandines <b>(Misoprostol)</b>	Ils assurent une <ul style="list-style-type: none"> <li>↗ production de mucus,</li> <li>↘ production d'HCl,</li> <li>↗ libération de HCO<sub>3</sub>.</li> </ul> Se sont des muco-protecteurs en plus de posséder une action anti-sécrétoire accessoire.	<b>(Shield., 1995 ; Silverstein et al., 1986).</b>
Inhibiteurs de la pompe à protons (exemple : oméprazole)	Agit en inhibant de manière spécifique et prolongée l'enzyme H <sup>+</sup> K <sup>+</sup> ATPase ou pompe à protons, c'est-à-dire l'étape terminale et obligatoire de la sécrétion acide au niveau de la cellule pariétale	<b>(Korwin et al., 2004 ; Shin et al., 2008)</b>
Antagoniste des récepteurs H <sub>2</sub> à l'histamine (anti-H <sub>2</sub> ) (exemple : cimétidine)	En bloquant les récepteurs H <sub>2</sub> , ils inhibent la libération basale des ions H <sup>+</sup> par la cellule pariétale gastrique, entraînant une forte diminution du volume et de l'acidité des sécrétions gastriques	<b>(Dine et al., 2008)</b>
<b>Anti-acides</b>	Se sont des médicaments capables de neutraliser les ions H <sup>+</sup> sécrétés par l'estomac sans interférer avec les processus sécrétoires.	<b>(Dine et al., 2008)</b>
<b>Pansement gastrique</b>	Ils sont utilisés comme adjuvants des autres thérapeutiques antiulcéreuses.	<b>(Dine et al., 2008)</b>
<b>Eradication d'H pylori</b>	S'effectue en associant des anti-sécrétoire aux antibiotiques	<b>(Bommelaer et al., 2009)</b>

## Annexe2.



**Figure2** : la courbe d'étalonnage de dosage des protéines.

## Résumé

*Clematis flammula* (Ranunculaceae) est une plante médicinale largement utilisée par les populations rurales en Algérie pour traiter l'arthrite rhumatoïde, les brûlures et plaies superficielles. Le but de notre étude était d'évaluer l'activité gastro-protectrice de l'extrait éthanolique des feuilles de *Clematis flammula* sur l'ulcère gastrique induit par l'indométacine dans un modèle animal.

L'ulcère gastrique a été induit par l'indométacine (25mg/kg) sur des souris mâles. L'extrait éthanolique des feuilles de *C. flammula* aux différentes doses (25, 50, 100 et 200mg/kg) et le médicament standard misoprostol (200µg/kg) ont été administrés aux souris par voie intragastrique. Au cours de cette étude, trois paramètres ont été évalués afin d'estimer l'activité anti-ulcéreuse: les observations macroscopiques, le pourcentage d'ulcération et l'activité de la superoxyde dismutase.

L'extrait éthanolique des feuilles de *Clematis flammula* aux différentes doses (25, 50, 100 et 200mg/kg), ainsi que le misoprostol ont augmenté de manière significative l'activité de la SOD par rapport au groupe ulcéré par l'indométacine avec des valeurs de 16,17±1,73 ; 18,05±2,53 ; 19,24±1,87 ; 18,55±1,38 ; 20,71±1,79 et 7,95±0,65 U/mg de protéines, respectivement.

Le pré-traitement par l'extrait des feuilles de *C. flammula* a inhibé de manière significative et dose-indépendante l'ulcère gastrique en augmentant l'activité de la superoxyde dismutase avec des valeurs comparables à celles du misoprostol, suggérant que l'extrait de cette plante exercerait son effet gastro-protecteur d'une part, par le biais d'une activité anti-sécrétoire du H<sup>+</sup> et d'autre part, en stimulant l'activité des enzymes antioxydantes en l'occurrence celle de la SOD. Le potentiel gastro-protecteur de la plante est probablement dû à sa richesse en composés phénoliques.

**Mots clés :** *Clematis flammula*, indométacine, ulcère gastrique, activité gastro-protectrice, SOD, activité antioxydante.

## Abstract

*Clematis flammula* (Ranunculaceae) is a medicinal plant largely used by rural populations in Algeria to treat rheumatoid arthritis, burns and superficial injuries. The aim of our study was to evaluate the gastro-protective activity of the leaves ethanolic extract of *Clematis flammula* on gastric ulcer induced by indomethacin in an animal model.

Gastric ulcer was induced by indomethacin (25mg/kg) on male mice. Ethanolic extracts of *C. flammula* at different concentrations (25, 50, 100 et 200mg/kg) and the reference drug misoprostol (200µg/kg) were administered through intragastric route to the mice. During this study, three parameters were evaluated in order to estimate the anti-ulcer activity: macroscopic observations, the ulceration percentage and the activity of superoxide dismutase (SOD).

The ethanolic extract at different concentrations (25, 50, 100 and 200mg/kg) as well as misoprostol have increased significantly the SOD activity compared to the group ulcerated by indomethacin with 16.17±1.73 ; 18.05±2.53 ; 19.24±1.87; 18.55±1.38 ; 20.71±1.79 and 7.95±0.65 U/mg proteins, respectively.

The pre-treatment by *C. flammula* leaves extract inhibited significantly and without dose dependence gastric ulcer by increasing the activity of superoxide dismutase (SOD) with values comparable to those of misoprostol, suggesting that the extract of this plant exerts its gastro-protective effect by its H<sup>+</sup> anti-secretory activity, on one hand, and by stimulating the activity of antioxidant enzymes, mainly that of SOD, on the other hand. The gastroprotective potential of the plant is probably due to its high content in phenolic compounds.

**Keywords:** *Clematis flammula*, indomethacin, gastric ulcer, gastroprotective activity, SOD, antioxidant activity.

## ملخص

ياسمين البري (الحوذات) هو نبات طبي يستخدم على نطاق واسع من قبل سكان المناطق الريفية في الجزائر لعلاج التهاب المفاصل الروماتويدي، الحروق والجروح السطحية. الهدف من عملنا هو تقييم تأثير ضد القرحة بمستخلص الايثانول لاوراق ياسمين البر التي تسببها الاندوميثاسين. القرحة المعدية ناجمة غوص الفئران البيضاء بالاندوميثاسين (25 مغ/كغ). جرعات مختلفة من مستخلص الايثانول للاوراق ياسمين البري اخذت للفئران عن طريق الفم. تمت مقارنة تأثير مضاد القرحة من هذا النبات مع الميزوبروستول. في هذه الدراسة تم تقييم ثلاث معايير لتقدير النشاط المضاد للتقرح : الملاحظات العيانية، النسبة المئوية للتقرح و نشاط السوبر اوكسيدديسميوتاز.

جرعات مختلفة من مستخلص الايثانول للاوراق ياسمين البري (25, 50, 100 و 200 مغ/كغ) وكذلك الميزوبروستول اظهرت نتائج مهمة للغاية لنشاط السوبر اوكسيد ديسميوتاز مقارنة مع المجموعة التي تلقت الاندوميثاسين بنتائج 16.17±1.73, 18.05±2.53, 19.24±1.87, 18.55±1.38, 20.71±1.79 و 7.95±0.65 مع من البروتينات على التوالي.

العلاج بجرعات مختلفة من مستخلص ياسمين البري (25, 50, 100 و 200 مغ/كغ) خففت بشكل ملحوظ قرحة المعدة بزيادة نشاط السوبر اوكسيد ديسميوتاز مع نتائج متقارنة لتي سجلت مع ميزوبروستول. هذا يشير ان مستخلص النبات يعزز الحماية من القرحة المعدية من خلال النشاطات المضادة للافرزات هيدروجين و من جهة اخرى بزيادة الانزيمات المضادة للاكسدة عن طريق السوبر اوكسيد ديسميوتاز. **الكلمات المفتاحية:** ياسمين البري، اندوميثاسين، القرحة المعدية، حماية المعدية، السوبر اوكسيد ديسميوتاز، النشاط المضادة للاكسدة.