

Réf :.....

## Mémoire de MASTER

### *Thème*

**Effet gastroprotecteur d'huile  
d'une plante médicinale sur un  
modèle murin.**

Présenté par :

**MEZHOUD Lina & TINOUCHE Kamilia**

Soutenu le : **21 Juin 2018**

Devant le jury composé de :

Mr BELKACEM N

Mme OUAHMED H

Mme RAHMANI M

Mr BRIBI N

MAA

MCB

MAA

MCA

Président

Encadreur

Examineur

Invité

**Année universitaire : 2017 / 2018**

## **Remerciement**

*Au terme de ce travail, nous tenons tout d'abords à exprimer nos remerciements les plus sincères à dieu le tout puissant qui nous a donné la force et la patience tout au long de ce travail.*

*Notre profonde gratitude va à notre promotrice, **Mme OUAHMED H**, pour ses précieux conseils, ses orientations, ses encouragements et sa gentillesse.*

*Nous tenons aussi à remercier **Mr BELKACEM N** et **Mme RAHMANI M** de nous avoir consacré du temps afin de juger ce modeste travail.*

*Nos sincères remerciements vont également aux enseignants et enseignantes du département BPC, pour leur conseils et leur critiques constructives, qui nous ont permis d'évaluer tout au long de notre cursus.*

*Nous remercions également l'équipe du laboratoire de biologie moléculaire (**Samia**) pour son aide et sa gentillesse.*

*Un grand merci à **Mr BRIBI N** pour sa disponibilité tout au long de notre travaille, son aide précieux et sa sagesse.*

*Enfin, nos sentiments de reconnaissance et nos remerciements les plus vifs vont également à tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.*

# *Dédicaces*

*Du profond de mon cœur, je dédie ce travail à tous ceux qui me sont chers,*

## *A ma chère mère*

*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.*

*Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices. Puisse Dieu, le très haut, vous accorder santé, bonheur et longue vie.*

## *A mon cher père*

*Ce travail est dédié à mon père, qui m'a toujours poussé et motivé dans mes études et tout le temps disponible pour nous, et prêt à nous aider, je lui confirme mon attachement et mon profond respect.*

*A mes chères frères : Belkacem et Rafik qui m'ont vraiment aidé.*

*A tous mes amis de ma promotion et A ma cher binôme KAMILIA et à toute sa famille.*

*LINA*



## *Dédicaces*

*Je dédie ce modeste travail ;*

*A mes parents, qui me sont très chers et aux quels je dois le mérite d'en arriver là, j'aimerais les remercier pour l'amour et l'affection qu'ils m'ont toujours Apporté, ainsi que pour leurs sacrifices et leur encouragements ;*

*A ma soeur Zineb, et mon frère Yanis, pour leur soutien et leurs encouragements, pour les efforts qu'ils ont entrepris afin de me voir réussir, pour Leur amour, leur tendresse et leur affection ;*

*A ma meilleure cousine, Kaïssa*

*Pour son soutien, ses conseils et son aide*

*A tous mes amis surtout : Amina, Noria, Houda, Sarah, Karima et sofiane à qui je tiens beaucoup, qui m'ont accompagné et encourager durant ces années*

*A toute la promo de Génétique Appliquée, surtout à mon adorable Binôme Lina*

*A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

*Kamília*

## *Sommaire*

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

**Introduction.....1**

### **CHAPITRE I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE**

**I-Appareil digestif .....2**

I.1- Généralités sur l'estomac.....2

I.2- Généralités sur le gros intestin (colon) .....2

I.1.1- Physiologie de la sécrétion gastrique .....5

I.1.2-Régulation de la sécrétion gastrique .....6

I.1.3-La composition de la barrière de la muqueuse gastrique .....8

I.1.4-Définition de l'ulcère gastrique .....9

I.2.2-Maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI) .....10

I.1.5 Thérapeutique de l'ulcère gastrique :.....11

### **CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES**

II.1 Matériel biologique.....13

II.2 Méthodes expérimentales.....15

II.3 Etude histopathologique.....19

II.4 Analyse statistique .....22

### **CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION**

Conclusion et perspectives

Références bibliographiques

Annexe

Glossaire

## *Sommaire*

## Liste des abréviations

**AA** : acide Arachidonique.

**AC**: Adényl cyclase.

**Ach**: acétylcholine.

**ADH** : alcool déshydrogénase.

**AGPI** : acide gras polyinsaturés.

**AGMI** : acide gras monoinsaturés.

**ALDH** : aldéhyde déshydrogénase.

**AMPC** : adénosyl mono-phosphate cyclique.

**5- ASA** : 5- aminosalicylates.

**ATP** : adénosine tri-phosphate.

**AINS** : anti-inflammatoire non stéroïdiens.

**AZA**: Azathéoprine.

**CCK**: cholécystokinine.

**CCR** : cancer coloréctal.

**COX1/ COX2** : cyclooxygénase de type 1/ 2.

**CYP 2E1 / 2C19**: cytochrome 2E1/ 2C 19.

**DAG**: diacylglycérol.

**DHA**: docosahexaéonoïque.

**ECL**: entérochromaffin- like cells.

**EPA** : eicosapentaéoiïque.

**FI** : facteur intrinsèque.

**GR** : glutathion réductase.

**GRP** : Gastrin Releasing peptid.

**HP** : Helicobacter pylori.

**HF** : huile fixe

**IL-2, 4, 5,6, 9,10** : interleukine 2, 4, 5, 6, 9,10.

**INF $\gamma$**  : interféron- gamma.

**IP $_3$**  : inositol tri-phosphate.

**IPP** : inhibiteurs de la pompe à proton.

**AL** : acide linoléique.

**LDL** : low density lipoprotein.

**LT**: leucotriènes.

**MC** : maladie de crohn.

**MDA** : malondialdéhyde.

**MICI** : maladie inflammatoire chronique intestinale.

**MPO** : myéloperoxidases.

**MTA** : médicaments traditionnels améliorés.

**MTX** : Méthotrexate.

**NMRI**: **Naval** Medical Research Institu.

**NOs** : NO synthase.

**NPD $_1$** : neuroprotectines D $_1$ .

**PGi** : prostacyclines.

**PGs / PGE $_2$**  : prostaglandines.

**PPN** : les polynucléaires neutrophiles.

**P450** : protein 450.

**RCH:** réctocolite hémorragique.

**RVE<sub>1</sub>:** résolvines de série E.

**RVD<sub>1</sub>:** résolvines D.

**SH:** groupement Thiol.

**SOD:** super-oxyde dismutase

**Th<sub>1</sub>:** lymphocytes helper.

**Th<sub>2</sub>:** lymphocyte helper.

**TNF- $\alpha$ :** tumor necrosis factor  $\alpha$ .

**TRH:** Thyrotropin releasing hormone.

**TX:** Thromnoxanes.

## Liste des figures

<b>Figure 1 :</b> a)Anatomie de l'estomac b) anatomie de l'intestin grêle.....	2
<b>Figure 2 :</b> Structure histologique de la paroi gastrique .....	3
<b>Figure 3:</b> Histologie de l'estomac.....	4
<b>Figure 4 :</b> Histologie du côlon.....	4
<b>Figure 5 :</b> Mécanisme de la sécrétion d'acide chlorhydrique par la cellule pariétale.....	6
<b>Figure 6 :</b> Contrôle de la sécrétion acide gastrique au niveau des cellules pariétales.....	7
<b>Figure 7:</b> Mécanisme de la défense de la muqueuse gastrique .....	8
<b>Figure 8 :</b> Altération de la muqueuse par effet d'un ulcère.....	9
<b>Figure 9 :</b> ulcère gastrique a) aigu, b) chronique.....	10
<b>Figure 10 :</b> Photographie de la plante et graine de <i>linum usitatissimum</i> .....	13
<b>Figure 11 :</b> Elevage des souris au sein de l'animalerie .....	15
<b>Figure 12 :</b> Protocole d'extraction des huiles du lin.....	16
<b>Figure 13 :</b> Dissection et prélèvement des estomacs.....	18
<b>Figure 14 :</b> Préparation des cassettes.....	19
<b>Figure 15 :</b> Automate de déshydratation .....	20
<b>Figure 16 :</b> Les étapes d'enrobage.....	20
<b>Figure 17 :</b> Microtome, plaque de platine et étuve.....	21
<b>Figure 18 :</b> Montage des lames .....	22
<b>Figure 19 :</b> Photographie originale du microscope leica .....	22
<b>Figure 20 :</b> a) estomac traité par eau distillée, b) estomac traité par éthanol,c) estomac prétraité par le misoprostol,d) estomac prétraité par l'oméprazole (200mg/kg).....	23
<b>Figure 21 :</b> Observations macroscopiques des estomacs de différents échantillons traités à l'éthanol. A) estomac traité à une dose de 50mg/ kg d'huile fixe ; B) à une dose de 100 mg/	

kg de H.F ; C) estomac traité à une dose de 200mg /kg de H.F ; D) estomac traité avec l'éthanol.....24

**Figure 22 :** Représentation en histogramme du pourcentage d'ulcération de l'Oméprazole, Misoprostol et des extraits d'huile fixe du lin (50, 100,200 mg/kg) sur l'ulcère induit par l'éthanol chez les souris.....25

**Figure 23:** Effet de l'alcool sur le métabolisme de l'homocystéine/méthionine et la méthylation de l'ADN et des histones.....26

**Figure 24 :** Longueur des différents colons des lots (A). différents aspect de l'inflammation intestinale des colons chez des souris expérimentales (B).....29

**Figure 25 :** Effet des huiles fixe (H.F) (200,100 et 50 mg/kg) sur l'évolution du rapport, longueur en mg/cm dans un modèle de souris induit par éthanol.....30

**Figure 26 :** Rôle des résolvines dans l'inflammation .....31

**Figure 27 :** Photographie Originale des coupes histologiques des estomacs du groupe témoin observées sous microscope. (G: x 4 /x 10), réalisée à 3µm.....32

**Figure 28 :** Photographie originale des coupes histologiques des estomacs du groupe traité par l'éthanol 96% observées sous microscope. (G : x 4/x 20), réalisée à 3µm.....32

**Figure 29:** Photographie originale des coupes histologiques des estomacs du groupe traitées par Le misoprostol à 200µg /kg observées sous microscope. (G: x4/x 10), réalisée à 3µm....33

**Figure 30:** Photographie originale des coupes histologiques des estomacs du groupe traités par l'oméprazole à 20mg/kg observée sous le microscope.(G : x 4/x 10),réalisée à 3µm...33

**Figure 31 :** Photographie originale des coupes histologiques des estomacs traités par huile de *linum usitatissimum* à 200mg/kg (G : x 4) réalisé à 3µm.....34

<b>Figure 32 :</b> Photographie originale des coupes histologiques des estomacs traités par huile de <i>linum usitatissimum</i> à 100mg/kg (G : x 4) réalisé à 3µm.....	34
<b>Figure 33 :</b> photographie originale des coupes histologiques des estomacs traités par huile de <i>linum usitatissimum</i> à 50mg/kg (G : x 4) réalisé à 3µm.....	35
<b>Figure 34 :</b> Effets des huiles de <i>linum usitatissimum</i> dans un modèle de souris colitique induite par l'éthanol. Section histologique de la muqueuse colique colorées avec hématoxyline et de l'éosine. (A) témoin, (B) groupe traité par l'éthanol, (C) 200 mg/kg de HF, (D) 100 mg/kg de HF, (E) 50 mg/kg de HF (G : x 4).....	36
<b>Figure 35 :</b> Effet des huiles de <i>linum usitatissimum</i> dans un modèle de souris induite par l'éthanol. Section histologique de la muqueuse colique colorées avec de l'hématoxyline et de l'éosine : (A) témoin, (B) éthanol, (C) 200 mg/kg de HF, (D) 100 mg/kg de HF, (E) 50 mg/kg de HF (G: x10).....	37

## **Liste des tableaux**

<b>Tableau I :</b> Classification des principaux médicaments antiulcéreux utilisés selon leur mode d'action.....	11
<b>Tableau II :</b> Effet gastroprotecteur de certaines plantes médicinales.....	12
<b>Tableau III :</b> Répartition des lots selon le traitement.....	17

# ***Introduction***

## **Introduction**

Notre système digestif est une machine complexe composée de plusieurs organes intervenant les uns après les autres. Les maladies du tractus gastro-intestinal (GI) sont aussi diverses que ses composantes sont multiples. Les troubles les plus fréquentes sont néanmoins les brûleurs d'estomac et les inflammations de la muqueuse gastro-intestinale. Plusieurs facteurs peuvent contribuer à l'irritation de la muqueuse gastrique en provoquant des ulcérations tels que : certains médicaments comme les anti-inflammatoires, une consommation prolongée d'agents irritants : tabac, alcool et l'ingestion de substances corrosives (**Berger, 2007**).

Les affections inflammatoires chronique du tube digestif comportent classiquement la maladie de crohn (MC) et la rectocolite hémorragique (RCH) d'étiologie probablement multifactorielle (composante génétique, facteurs environnementaux et immunitaires) (**Ducarme et al., 2010**).

Les traitements actuels de l'ulcère gastrique comprennent les antiacides, les analogues des prostaglandines, les inhibiteurs de la pompe à proton et les antagonistes des récepteurs histaminiques (**Boulin, 2014**). Par contre les traitements pharmacologique des maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) sont les anti-TNF, les Acide 5-aminosalicylique (5ASA), ainsi que d'autres immunomodulateurs [Azathioprine (AZA), Méthotrexate (MTX)] (**Frei et al., 2011**).

Depuis la nuit des temps, les hommes se sont soignés avec les plantes qu'ils avaient à leur disposition. Qu'est-ce qui les a guidé à employer une plante plutôt qu'une autre ? Le hasard ? La religion ? La superstition ? L'expérience certainement.

La phytothérapie, qui propose sur des remèdes naturels apportant des éléments nutritifs qui sont plus vite et plus facilement assimilés par l'organisme.

Notre choix s'est porté sur *Linum usitatissimum*, il constitue une source principale de polyphénols et d'huiles qui sont largement utilisés en thérapeutique comme des anti-inflammatoires, antioxydants, anti radicalaires, cytoprotecteur, notamment comme gastroprotecteur dans les traitements des maladies gastro-intestinales (**Debguine et al., 2009**).

C'est dans ce contexte que notre travail va s'inscrire dans un axe de recherche consacré principalement à l'étude, *in vivo*, des activités gastro-protectrice et anti-inflammatoire de l'extrait d'huile de *Linum usitatissimum*.

*Revue*  
*bibliographique*

## I-Appareil digestif :

L'appareil digestif est constitué du tube digestif et des glandes digestives (glandes salivaires, foie et pancréas). Il a pour fonction d'emprunter au monde extérieur des substances alimentaires, de les rendre assimilables, d'en absorber la plus grande partie et d'expulser la portion inutilisée. Le tube digestif comprend (bouche, pharynx, œsophage, estomac, intestin grêle, côlon, rectum), mais nous nous intéresserons dans notre étude qu'à l'estomac et au côlon (Drake *et al.*, 2007).

### I.1- Généralités sur l'estomac :

L'estomac est la partie la plus large du tube digestif, il a une contenance d'une capacité de 1 à 1.5 litre. Anatomiquement, l'estomac est divisé en cinq régions : cardia, fundus, corpus (corps), antrum et pylore [figure 1 (a)]. Il peut être subdivisé en deux régions distinctes : la région proximale (cardia, fundus et près d'un tiers distale du corpus, antrum et pylore) qui agit comme un réservoir et la région distale (deux tiers distal du corpus, antrum et pylore) riche en tissus musculaires dont la fonction est la digestion et l'acheminement des aliments vers le duodénum (Mahadevan, 2017).

### I.2- Généralités sur le gros intestin (côlon) :

Le côlon forme un cadre qui entoure le jéjunum et l'iléon [figure 1(b)] et qui est composé de six segments et deux angles (angle colique droit et angle colique gauche).

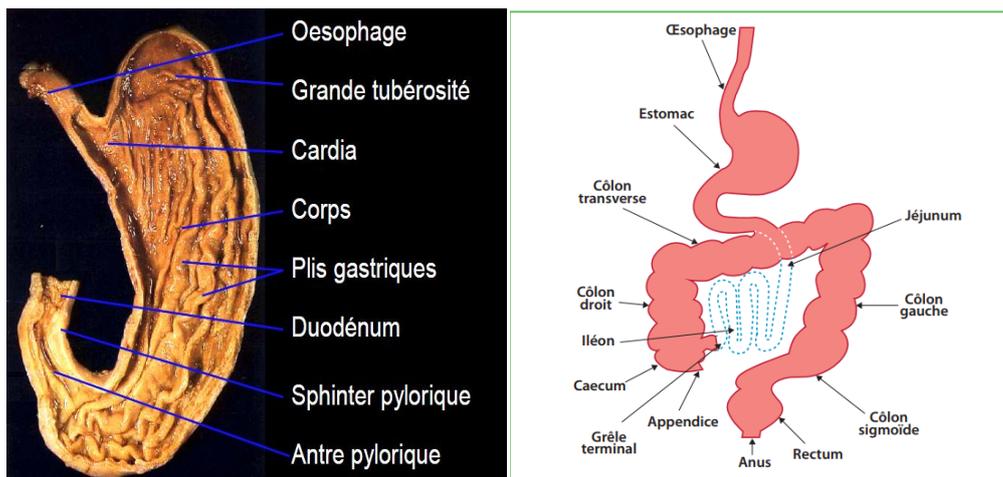


Figure 1 : a) Anatomie de l'estomac (Kerfouf, 2014) b) Anatomie du gros intestin (Dalibon, 2015).

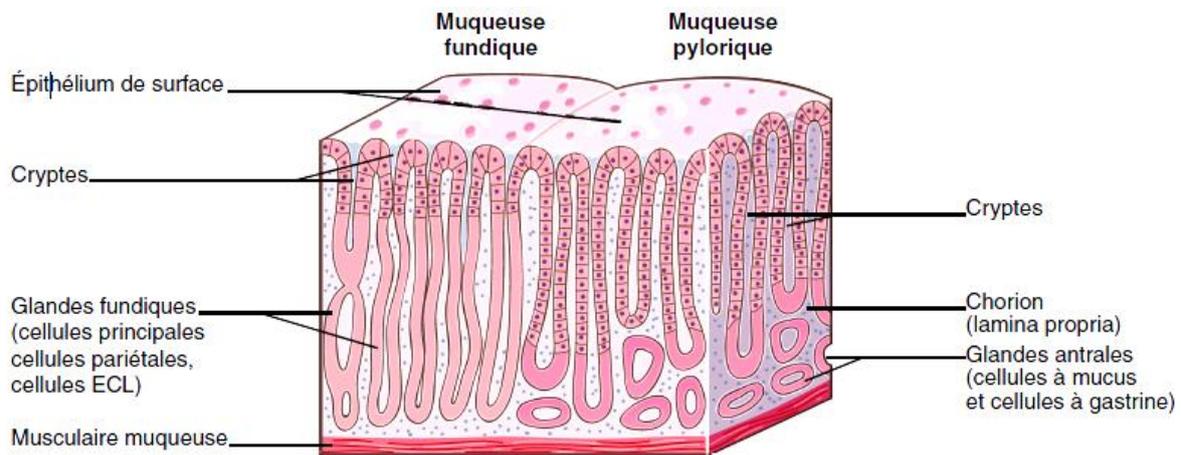
La longueur totale du gros intestin est de 1.25 m; ses fonctions principales sont l'absorption de l'eau, la formation des selles et l'élimination des déchets. Le côlon ne secrète pas

d'enzymes et n'est pas muni de villosité, il contient plusieurs variétés de bonnes bactéries et de levures qui aident à la digestion et qui préviennent la prolifération de bactéries et de levures néfastes. Le côlon se termine par le rectum, qui entrepose les déchets pour qu'ils soient évacués par l'anus (Drake *et al.*,2011).

### - Histologie de l'estomac :

La paroi de l'estomac est constituée de 4 couches tissulaires (figure 3) :

**a. la muqueuse :** formée d'un épithélium de revêtement qui est composée de macrocytes, leur fonction est la sécrétion du mucus en continue et la protection de la muqueuse. Le chorion est le tissu conjonctif de la muqueuse, où se trouve les différentes glandes **Axelle M. et Morgane P. (2014)**. La muqueuse est composée aussi de glandes gastriques telles que les glandes fundiques composées de 4 types de cellules : cellules à mucus, les cellules principales, les cellules pariétales, les cellules endocrines (figure 2) **Lacour B. et Belon J-P. (2015)**.



**Figure 2 :** Structure histologique de la paroi gastrique (Drake *et al.*,2014).

**b. La sous muqueuse :** Est composée des fibres nerveuses du plexus de Meissner, de vaisseaux sanguins et lymphatiques (Kohler,2010).

**C.La musculuse :** Comporte 3 couches, une externe longitudinale, une moyenne circulaire et interne oblique. Certains éléments nerveux sont observés entre les faisceaux musculaires (Moumouni,1993).

**d. La séreuse :** autrement appelée péritoine viscéral. C'est une membrane qui recouvre l'extérieur de l'estomac **Jordan P. et Grasland W. (2012)**.

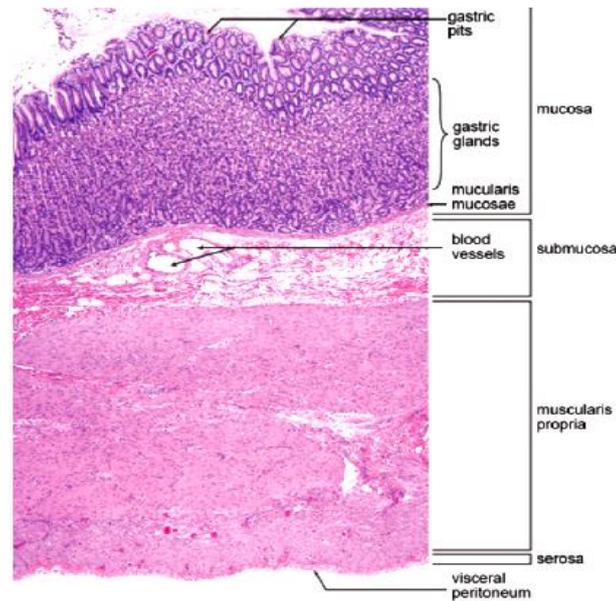


Figure 3: Histologie de l'estomac (Kang *et al.*,2013).

**-Histologie de colon :** La paroi colique est constituée de cinq couches (figure 4) :

**a. La muqueuse colique :** ressemble à la muqueuse intestinale (épithélium, chorion), mais ne possède pas de villosités. Elle à uniquement des cryptes ou glandes de Lieberkühn.

**b. La musculaire muqueuse :** elle sépare la muqueuse de la sous muqueuse.

**c. La sous muqueuse :** est un tissu conjonctif lâche avec de gros vaisseaux, des nerfs avec quelque adipocytes.

**d. La musculuse :** est composée de 2 couches, une couche circulaire interne épaisse et une musculuse longitudinale externe qui est discontinue.

**e. La séreuse ou adventice :** nous retrouvons de petites évaginations contenant du tissu adipeux que l'on appelle les appendices épiploïques (Catala *et al.*, 2007).

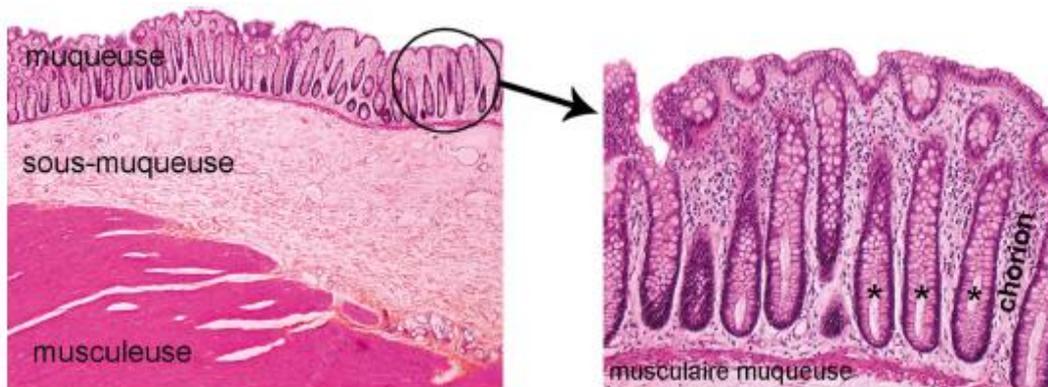


Figure 4 : Histologie du côlon (Drake *et al.*,2014).

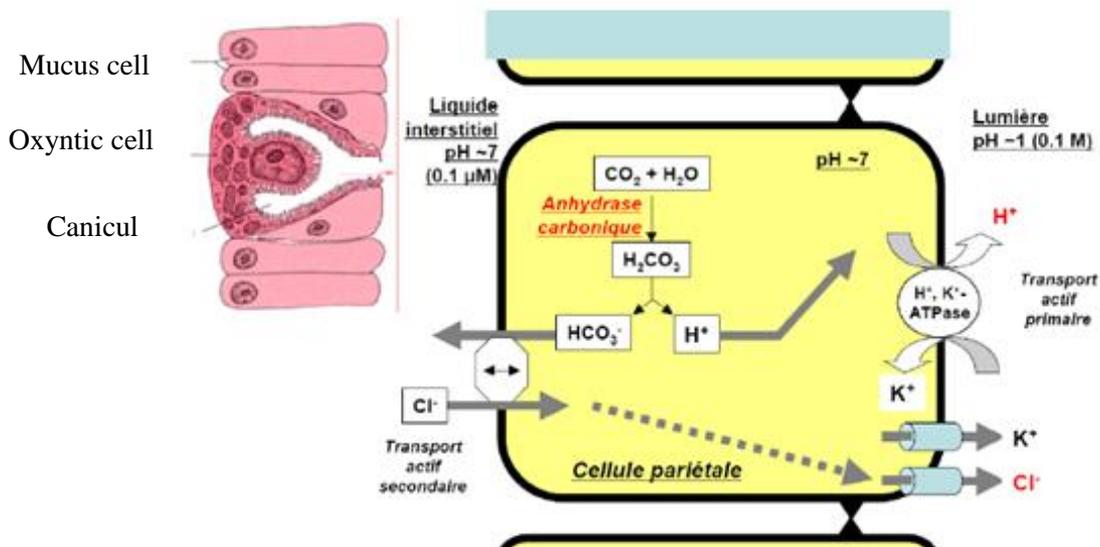
### I.1.1- Physiologie de la sécrétion gastrique :

L'estomac est impliqué dans la digestion des aliments, l'absorption des nutriments et médicaments, et dans la défense **Whitman Z. et O'Neil D. (2017)**. Ainsi que dans la régulation hormonale de l'homéostasie métabolique. Les sécrétions de l'estomac facilitent le processus de digestion, bien que divers médiateurs hormonaux et neuronaux contribuent à la fonction de production de l'acide gastrique **Ramsay P. et Carr A. (2011)**. L'estomac secrète 1 à 3 litres de suc gastrique par jour. Sa sécrétion s'effectue dans les glandes tubulaires de la muqueuse gastrique **McDonald S. et MacFarlane N. (2018)** par :

- **L'acide chlorhydrique (HCL) :** l'acide chlorhydrique est sécrété par les cellules pariétales grâce à l'anhydrase carbonique, il y a production d'ions de bicarbonates et de protons à partir d'eau et dioxyde de carbone (**Lewin,1985**). Il est impliqué dans l'activation du pepsinogène, dans la dénaturation des protéines, dans la défense anti-bactérienne, dans la dissociation de la vitamine B12 de sa protéine vectrice et dans l'ionisation des cations divalents ( $Fe^{2+}$ ,  $Zn^{2+}$  ...) ce qui favorise leur absorption (**Fry,2009**).
- **Le mucus :** est sécrété par les cellules muqueuses de l'épithélium gastrique. Il est constitué majoritairement de glycoprotéines hydrophiles non digestibles (insensibles à l'action de la pepsine présente dans le suc gastrique). La sécrétion de mucus est stimulée par les prostaglandines **Bado A. et Sobhani I. (2011)**. Tout déficit en mucus peut induire à la formation d'ulcères.
- **Le pepsinogène :** est synthétisé et sécrété par les cellules principales des glandes fundiques. C'est une pro-enzyme inactive qui, une fois dans la lumière gastrique, va être clivée sous l'effet du PH acide par hydrolyse pour donner la pepsine. Cette dernière est une endopeptidase qui hydrolyse les chaînes polypeptidiques au niveau des acides aminés aromatiques. Une fois activée, la pepsine va elle-même activer le pepsinogène. (le pH acide ne fait qu'initier l'étape d'activation de la pepsine) **Stevens A. et Lowe J. (2006)**.
- **La lipase gastrique :** est une enzyme libérée par les cellules principales des glandes fundiques. Elle hydrolyse les triacylglycérols à chaîne courte des phases gastriques de la digestion (**Laugier,2014**).
- **Le facteur intrinsèque castle (FI) :** le FI est une glycoprotéine libérée par les cellules pariétales des glandes fundiques. Il prend en charge dans la lumière gastrique, la vitamine B12 (cobalamine) qui a été libérée de sa protéine vectrice sous l'effet de l'acidité gastrique et le transporte jusqu'à l'iléon où se trouvent des récepteurs spécifiques qui permettront son absorption par les entérocytes **Alpers D.H. et Russell-jones G. (2013)**.

### - Mécanisme de la sécrétion de l'acide :

L'acide chlorhydrique est sécrété par des digitations dans les canalicules sécrétoires. On trouve des pompes à protons dans ces canalicules. La pompe à protons consomme de l'énergie, elle est dite ATPase. C'est une pompe  $H^+/K^+$ . Une deuxième pompe  $Cl^-/K^+$ , qui ne consomme pas d'adénosine triphosphate (ATP), fonctionne avec la pompe à protons. C'est une pompe de transport. La première étape de synthèse d'acide chlorhydrique correspond à l'ouverture d'un canal  $Cl^-$  et d'un canal  $K^+$  entraînant la sécrétion de  $Cl^-$  et de  $K^+$  dans la lumière de l'estomac. La pompe  $K^+/H^+$  ATPase s'active ensuite, et le  $K^+$  est refoulé à l'intérieur de la cellule et échangé avec des ions  $H^+$ . Comme  $Cl^-$  est sécrété en même temps que  $H^+$ , le produit de la sécrétion des cellules pariétales est le HCL (figure 5) **Bado A. et Sobhani I. (2011).**



**Figure 5:** Mécanisme de la sécrétion de l'acide chlorhydrique par la cellule pariétale (**Tulkens et al., 2013**).

### I.1.2-Régulation de la sécrétion gastrique :

La sécrétion d'acide gastrique est modulée en permanence par voie endocrine (gastrine), paracrine (histamine, somatostatine) et nerveuse (Ach : acétylcholine) (figure 6) (**Babkin et al., 1934**).

#### -Facteur favorisant la sécrétion d'acide:

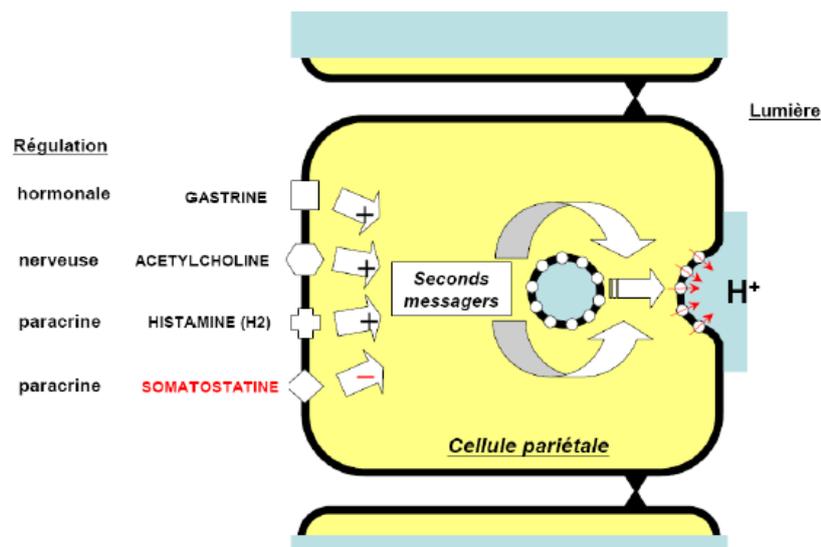
La production et la sécrétion de gastrine par les cellules G des glandes pyloriques de l'antre,

est stimulé par la présence d'oligopeptides (peptides partiellement digérés) dans la lumière gastrique et par le GRP (Gastrin Releasing Peptid) provenant des afférences vagales.

La gastrine relâchée dans la circulation est amenée, à proximité des cellules pariétales et des cellules sécrétant l'histamine en stimulant ces deux types de cellules (**Fukumoto *et al.*, 2008**). La gastrine contribue directement à cette sécrétion (action sur les cellules pariétales) via ces récepteurs qui vont induire un rétrocontrôle positif,  $\text{Ca}^{2+}$  dépendant, activant ainsi la pompe proton et à fortiori la synthèse d'HCl (**Smith *et al.*, 2017**).

#### -Facteurs inhibant la sécrétion d'acide :

Pour éviter les dommages au niveau de la muqueuse gastrique, l'estomac possède deux mécanismes pour diminuer la production et la sécrétion d'acide : la somatostatine et la prostaglandine. La somatostatine est un agent freinateur de la sécrétion de HCl, qui est sécrétée par les cellules D de l'antra gastrique (**Zhao *et al.*, 2014**). Elle inhibe indirectement la production de HCl en inhibant la sécrétion de la gastrine, stimulée par l'augmentation de la concentration en ions  $\text{H}^+$  dans la cavité gastrique (**Piqueras *et al.*, 2004**). Les prostaglandines sont continuellement synthétisées dans l'estomac, elles agissent directement sur les cellules pariétales pour diminuer la sécrétion d'acide gastrique. De plus, elles favorisent la production de mucus (**Saperas *et al.*, 1991**). L'utilisation d'anti-inflammatoire non stéroïdiens (AINS) inhibe la production de prostaglandines, lui conférant ainsi le rôle de facteur ulcérogène (**Poonam *et al.*, 2005**).



**Figure 6 :** Contrôle de la sécrétion de l'acide gastrique au niveau des cellules pariétales (**Tulkens *et al.*, 2013**).

### I.1.3-La composition de la barrière de la muqueuse gastrique :

L'intégrité fonctionnelle de la muqueuse gastrique dépend d'un équilibre entre les facteurs ulcérigènes et les facteurs protecteurs (Moraes *et al.*,2009).

Les agents de protection de la muqueuse gastrique sont représentés dans la figure 7 :

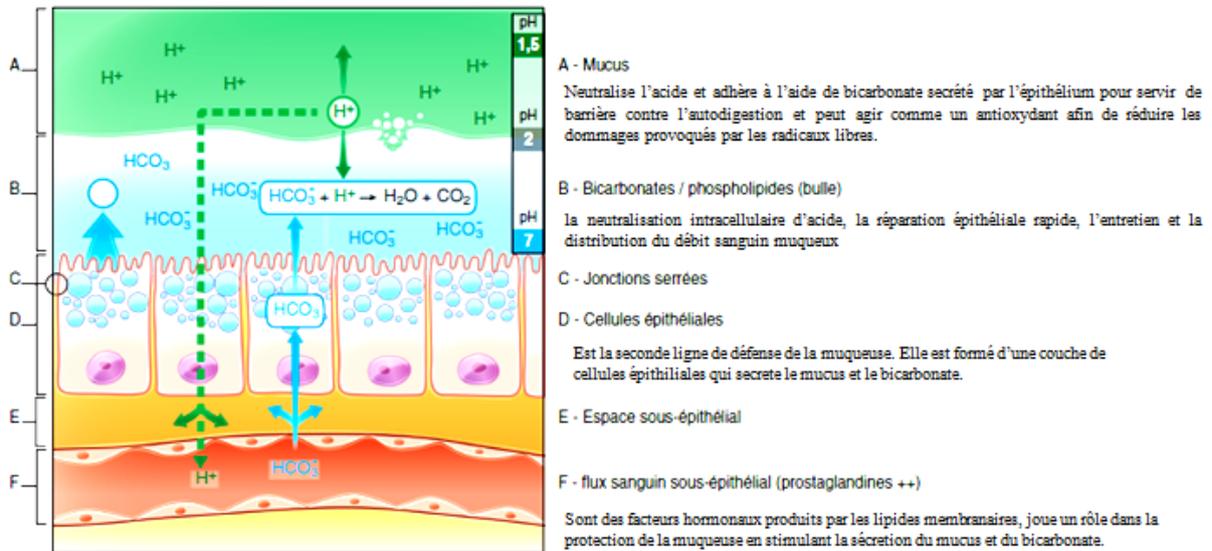


Figure 7 : Mécanisme de défense de la muqueuse gastrique (Drake *et al.*,2014).

### - Les facteurs agresseurs de la muqueuse gastrique :

➤ **Helicobacter pylori (HP)**: il s'agit d'une bactérie intestinale (Gram<sup>-</sup>) dont la structure externe est hélicoïde, munie de flagelles. Elle infecte la muqueuse gastrique et survit à l'acidité de l'estomac, tout en perturbant les mécanismes qui protègent normalement l'estomac contre cette acidité. c'est une infection bénigne et sans manifestations cliniques (Korwin, 2016).

➤ **Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** : sont des médicaments parmi les plus utilisés au monde dans les pathologies inflammatoires et c'est le deuxième facteur étiologique dans l'ulcère gastrique. Les mécanismes par lesquels les AINS provoquent une ulcération impliquent à la fois une agression locale directe et des effets systémiques dépendants des prostaglandines endogènes. L'inhibition de COX2 est responsable des effets anti-inflammatoires des AINS. Mais l'inhibition de COX1 diminue la capacité de réparation de la muqueuse endommagée, l'inhibition de ce dernier est considérée comme responsable en grande partie de la toxicité des AINS sur la muqueuse gastrique (Lamarque, 2004).

➤ **Le stress** : il engendre la diminution du flux sanguin par l'intermédiaire de la stimulation de certains facteurs tels que la TRH (Thyrotropin- Releasing Hormone) et induisant une baisse de la production des prostaglandines vasodilatatrices. L'hypoxie engendrée, provoque une acidification du milieu intracellulaire et des lésions de cellules épithéliales de surface.

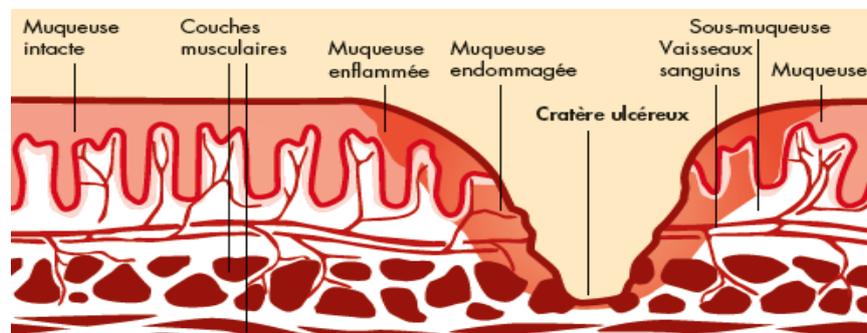
Les lésions de la muqueuse sont accentuées par l'adhérence des polynucléaires (PNN) circulant dans l'endothélium altéré, ces dernières s'activent et migrent dans la muqueuse où ils libèrent des radicaux libres et les enzymes protéolytiques provoquant l'agrégation plaquettaire, et l'apparition des lésions ulcérées (**Lamarque, 2001**).

➤ **La consommation d'alcool** :

L'alcool provoque la dégénérescence des cellules de la muqueuse de l'intestin ou de l'œsophage, comme il modifie une série de processus métaboliques. Il engendre des lésions gastriques en augmentant les niveaux de malondialdéhyde (MDA), l'activité de myéloperoxydase (MPO), l'expression de la COX2, ainsi qu'en diminuant la synthèse de la PGE2 (**cerqueira et al., 2012**).

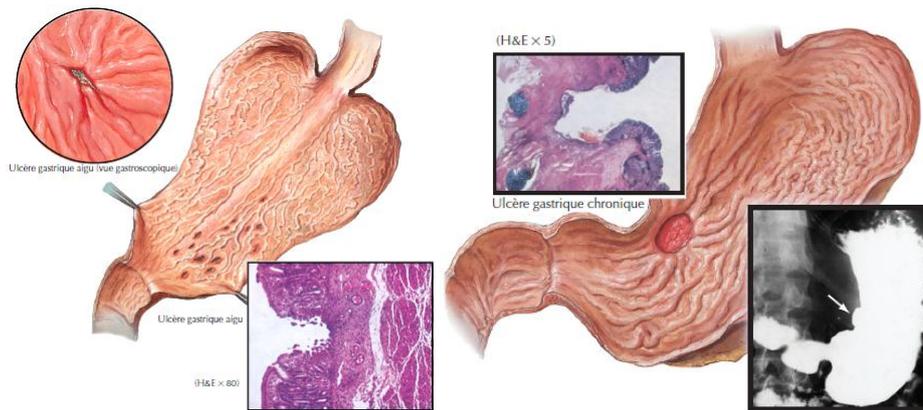
#### I.1.4-Définition de l'ulcère gastrique :

Est l'un des principaux troubles gastro-intestinaux qui résulte d'un déséquilibre entre les facteurs d'agressions (HP, AINS, substances ulcérogènes, le stress) et de défenses (mucus, bicarbonate, prostaglandine, NO) (**Yu et al., 2015**). La localisation préférentielle de l'ulcère se situe au niveau de la petite courbure sur la face postérieure du corps gastrique (figure 8). Ce trouble se manifeste par l'inflammation de la muqueuse de l'estomac ce qui induit la baisse de la protection, la paroi de l'estomac ainsi plus sensible, serait vite attaquée par ces acides ou par d'autres substances irritantes qui provoqueraient des ulcères (**Crozier et al., 2004**).



**Figure 8** : Altération de la muqueuse par l'effet d'un ulcère (**Anonyme1**).

L'inflammation peut être aiguë ou chronique (figure 9) :



**Figure 9** : Ulcère gastrique aigu (a) et chronique (b) **Morgane D.R. et Chaheen N.J (2006).**

### I.2.2-Maladie inflammatoire chronique intestinale (MICI)

Les maladies inflammatoires chroniques intestinales (MICI) sont des affections cryptogéniques regroupant un certain nombre de pathologies ayant en commun une inflammation chronique de l'intestin. Leur étiologie est inconnue mais il existe des arguments pour une étiologie mixte, à la fois génétique (mutations de certains gènes), microbiote intestinal (bactéries) et environnementale (prise éventuelle des antibiotiques, tabac, virus, la prise des anti-inflammatoires non stéroïdiens, alimentation) entraînant une perte d'efficacité de la fonction barrière de l'épithélium intestinal (**Duclos,2017**).

La muqueuse intestinale connaît une sollicitation antigénique permanente en rapport avec une flore bactérienne endoluminale. Un système de régulation immunitaire puissant limite la réponse immunitaire et crée un état de tolérance immunitaire à l'égard de ces antigènes, l'intégrité tissulaire est préservée. La diminution de cette tolérance immunitaire pourrait participer à la survenue de MICI avec expression élevée des cytokines de type Th1 ou Th2, l'interféron gamma (INF $\gamma$ ), interleukine-10 (IL-10) (**Boubaker et al.,2005**).

#### - Les facteurs intervenant dans la réaction inflammatoire :

L'inflammation fait intervenir des cellules telles que (PNN, monocyte, mastocyte,...), des vaisseaux, des modifications de la matrice extracellulaire et de nombreux médiateurs chimiques qui peuvent être pro ou anti-inflammatoires, qui peuvent modifier ou entretenir la réponse inflammatoire. Certains médiateurs sont produits par différents types cellulaires : radicaux libres, les cytokines et la formation des prostaglandines générées par la cyclo-oxygénase (COX1 et COX2) (**Rousselet et al.,2005**). La COX1 est dite constitutive, elle

fonctionne en permanence et assure des fonctions physiologiques comme la protection gastroduodénale, la régulation du flux sanguin rénal. La COX2, quant à elle, est dite inductible. Elle n'est activée que lorsque les phagocytes sont exposés à un processus inflammatoire **Bennwarth B. et Berenbaum F. (1999)**.

### I.1. Thérapeutique de l'ulcère gastrique :

Il existe deux types de traitements (médicamenteux et non médicamenteux) (tableau 1 et 2).

**A/Traitement médicamenteux :** les traitements anti-ulcéreux peuvent être classés en différentes catégories selon leur action au niveau de la muqueuse gastrique. Les principaux médicaments utilisés dans le traitement des ulcères sont résumés dans le tableau suivant :

**Tableau I :** Classification des principaux médicaments antiulcéreux utilisés selon leur mode d'action :

Traitements médicamenteux	Mécanisme d'action	Exemple de principe Actif	Référence
<b>Eradication de H.pylori</b>	-la cicatrisation des ulcères gastrique - supprime les récurrences hémorragiques.	Trithérapie : 2 antibiotique + IPP. ( Amoxicilline + tétracycline + Oméprazol)	<b>(korwin,1999)</b>
<b>Les anti-histaminiques H<sub>2</sub></b>	-permettent le blocage des récepteurs H <sub>2</sub> de la cellule pariétale gastrique. - favorisent la réduction de Hcl par la réduction d'histamine.	Cimetidine	<b>Claudia J. et Ambroise J. (2016)</b>
<b>Les antiulcéreux topiques ( polymères )</b>	-effet protecteur et topique qui agissent localement sur les ulcérations. -stimulent la synthèse des prostaglandines endogène, de mucus, et de bicarbonates.	Sucralfate	<b>Zavoshti F.R et Andews F.M.(2017)</b>
<b>Les antiacides et pansements digestifs</b>	-neutralisent la sécrétion de Hcl dans l'estomac . - anti agrégants plaquettaire.	Hydroxyde d' aluminium	
<b>Les inhibiteurs de la pompe à proton</b>	-inhibiteurs de la pompe H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> ATPase . -efficacité sur les pathologies gastro-intestinales . -réduction de l'acidité gastrique.	Oméprazol	<b>(Bergman et al.;2012)</b>
<b>Analogues de PG</b>	-se fixent aux récepteur membranaires et bloquent les canaux calciques ce qui diminue la sécrétion acide et augmente celle du mucus. -inhibent les médiateurs de l'inflammation.	Misoprostol	<b>(Aubert et al.;2014)</b>

**B/Traitement non médicamenteux :**

la médecine traditionnelle reste une option à grande potentialité thérapeutique des troubles gastro-intestinaux de façon générale. De nombreuses plantes et recettes traditionnelles possèdent une propriété curative sur les ulcères gastrique et duodéal (tableau II) . Des études expérimentales et cliniques ont été réalisées et ont permis la mise au point des phytomédicaments contre les inflammations gastro-intestinales appelés des médicaments traditionnels améliorés (MTA) ( **Togola et al.,2004**).

**Tableau II** : L'effet gastroprotecteur de certaines plantes médicinales :

<b>La plante</b>	<b>La composition ( extrait)</b>	<b>L'effet gastroprotecteur</b>	<b>Référence</b>
<b><i>Juglans regia</i></b>	-Extrait éthanolique des feuilles. (flavonoïdes)	- une protection significative contre les lésions gastriques induites par l'éthanol. -protection de la muqueuse par l'inhibition de l'acidité gastrique. -effets antiulcéreux et gastroprotecteurs.	<b>(Dabburu et al.;2012)</b>
<b><i>Chamomilla recutita</i></b>	-Extrait aqueux - Tanins . - Flavonoïdes -polyphénols .	- un effet protecteur dans l'ulcère induit par éthanol. -les polyphénols ont un effet antioxydants inhibant la peroxydation lipidique et dans la réduction de glutathion (GSH).	<b>(Al-Hasbem, 2010)</b>
<b><i>Tephrosia purpurea</i></b>	-Extrait méthanolique. (polyphénols, flavonoïdes, tanins...)	-activité antioxydante -inhibe la sécrétion et neutralise l'acide gastrique. - activité antiulcéreuse	<b>(Selvan et al.;2013)</b>
<b><i>Alhagi maurorum</i></b>	-Extrait aqueux – (flavonoïdes tanin, triterpènes, stérols...)	- réduction de Hcl. -Activité antioxydantes inhibe la peroxydation lipidiques.	<b>Naseri M.K.G .et Ali Mard S ( 2007)</b>

*Matériel*  
*Et*  
*méthodes*

## II.1 matériel biologique

### II.1.1 Matériel végétal

Dans cette présente étude, l'huile fixe des graines de *Linum usitatissimum* (graine de lin) (figure 10) a été testée pour évaluer son activité anti-ulcère ; gastroprotecteur et anti inflammatoire sur l'appareil digestif (estomac et côlon) de la souris.



Figure 10: Photographie de la plante et graine de *Linum usitatissimum* (Lainé et al.,2007).

- **La systématique de *linum usitatissimum***

---

**Domaine** : biota

**Règne** : plantae

**Sous-règne** : viridiaeplantae

**Classe** : equisetopsida

**Ordre** : malpighiales

**Famille** : linaceae

**Genre** : linum L.

**Espèce** : *Linum usitatissimum* L.

---

- **Description botanique :**

Le lin est une plante cultivée, annuelle, pouvant atteindre 1.20 m de haut, à tiges fines et feuilles linéaires vertes. L'extrémité des tiges porte de belles fleurs bleues à cœur jaune aplaties, qui laissent la place à des graines brunes encapsulées riches en huile. Ses tiges donnent le fameux tissu de lin **Weill P. et Mairesse G. (2010)**.

- **Nom vernaculaire, origine et répartition géographique :**

*Linum usitatissimum*, appelé communément lin et surnommé Kattan localement, est historiquement l'une des premières espèces cultivées. Cette dernière a été découverte dans les sites archéologiques à Tell Abu Hureyra en Syrie (**Chatain et al.,2016**).

- **Utilisations traditionnelles et propriétés thérapeutiques :**

En usage externe, elle est efficace sur la peau pour les furoncles et autres troubles cutanés. Elle apaise la toux en application locale sur le thorax, dans les bronchites. Surtout employée par voie interne, elle a beaucoup de propriétés : artériosclérose, constipation et troubles hépatiques. En usage industriel, elle est utilisée dans la fabrication de peinture, papier, moquette et bandage (**Iserin et al.,2001**).

Depuis l'antiquité, la graine de lin est utilisée en médecine pour ses propriétés laxatives et diurétiques et sous forme de cataplasmes pour ses propriétés anti-inflammatoires contre les irritations des muqueuses et les inflammations cutanées (**Chatain et al.,2016**).

Les graines présentent une importante teneur en huile de 30 à 60% : elle est une des plus hautement insaturées de toutes les huiles, elle représente la plus riche source végétale d'acide alphalinoléique (AAL), le précurseur des AGPI-n3 (**Claudine,2013**).

### **II.1.2 Matériel animal et conditions d'élevage :**

Des souris males et femelles albinos de souche NMRI (figure 11) dont le poids corporel varie de 26 à 32 g, ont été utilisées lors de l'étude, *in vivo*, afin d'évaluer de l'activité anti- ulcère, gastroprotecteur et anti-inflammatoire de l'huile essentielle de *linum usitatissimum*. Les souris proviennent de la faculté de pharmacie de Constantine et de l'élevage de l'animalerie de l'université de Bejaia.



**Figure 11:** Élevage des souris au sein de l'animalerie Souris (photo originale).

Les animaux ont été élevés au niveau de l'animalerie de l'université de Bejaia, Abderrahmane Mira, sous des conditions de température ambiante de 25 à 30°C et un cycle de lumière de 12 heures par jour avec un accès libre à l'eau du robinet et à l'alimentation de type bouchon (granules ONAB)

Les souris ont été acclimatées pendant 10 jours avant de les utiliser pour les expériences et ont été réparties en sept lots de six souris, à proportion égale entre males et femelles.

### II.1.3 Matériel de laboratoire

**Produit chimique :** éthanol (96%), eau distillée, l'eau physiologique (NaCl 0.9%), formol 10%, chloroforme, tween 20, méthanol à HPLC, oméprazole et misoprostol.

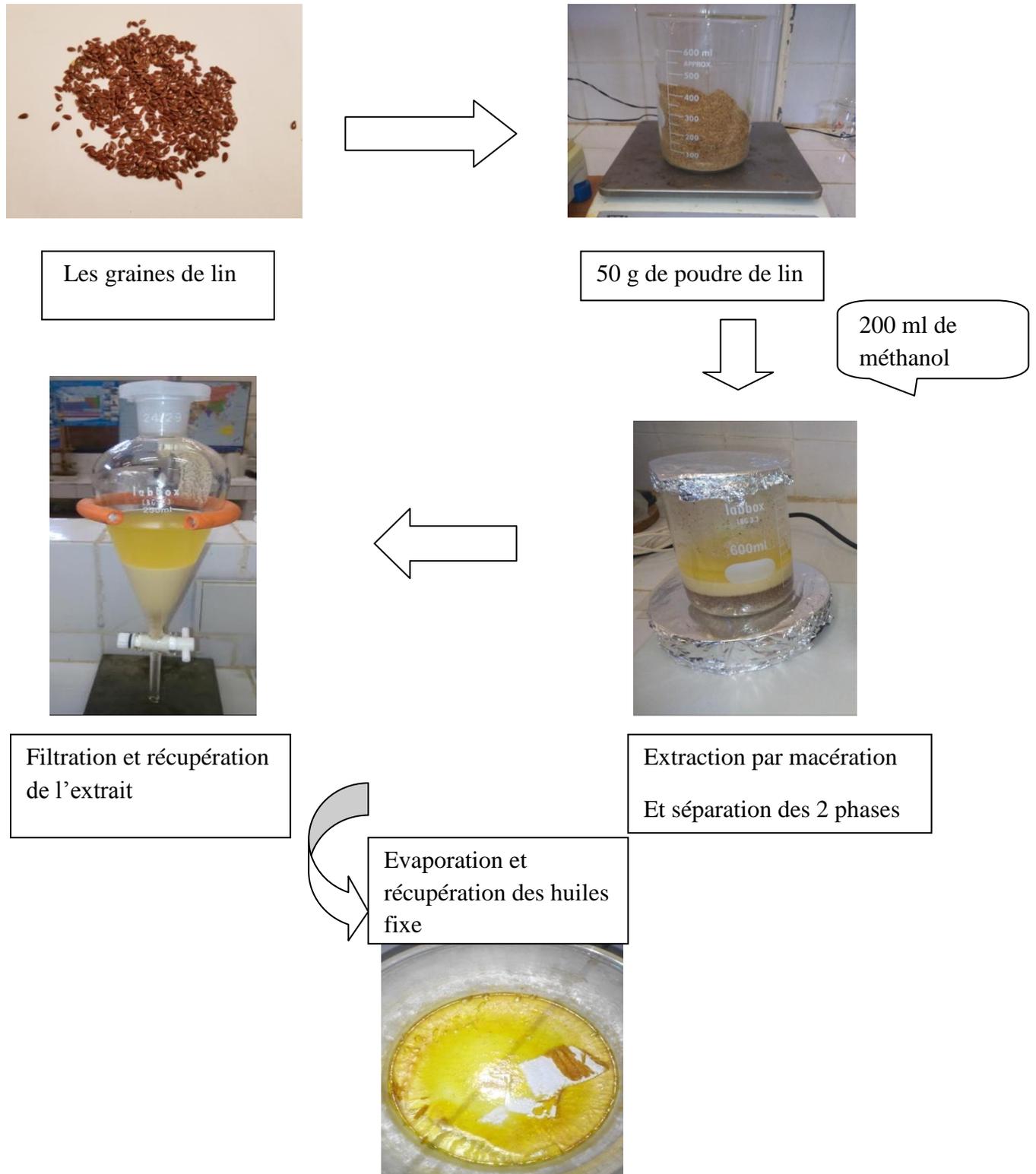
**Autre matériel :** plaque agitatrice VELP, vortex VLEP, balance de précision RADWAG (min 10 mg-max 220 g), appareil photo Samsung, verreries, kit de dissection et sonde de gavage.

## II.2 Méthodes expérimentales

### II.2.1 Préparation des extraits :

Le lin est une plante annuelle, ses graines sont récoltées quand-elles sont mures à la fin de l'été ou au début de l'automne (**Choudhary et al.,2017**). Nous les avons achetées chez un herboriste, afin de tester leur efficacité dans la protection contre les ulcères et les inflammations.

L'extraction des huiles fixe a été réalisée selon le protocole de **Irshad *et al.*,(2012)**, le récapitulatif des étapes a été schématisé dans la figure suivante :



**Figure12 :** Protocole d'extraction des huiles du lin (originale).

## II.2.2 Méthodes d'études de l'activité anti-ulcère gastrique et anti-inflammatoire intestinale :

- **Modèles d'ulcération et d'inflammation :**

Afin d'étudier l'effet gastroprotecteur et anti-inflammatoire sur l'appareil digestif de l'huile de *L.usitatissimum*, un modèle d'ulcération et d'inflammation a été testé chez les souris, ce dernier est induit par l'éthanol.

- **Ulcère et inflammation induit par l'éthanol :**

Dans le but d'analyser l'effet gastro-protecteur de l'huile fixe de *linum usitatissimum* sur des souris albinos, l'ulcération et l'inflammation a été induite par l'éthanol à 96% (10 ml/kg) par voie intra-gastrique suivant le modèle décrit par **robert et al.; (1979)**. Les souris ont été divisées en 8 groupes (n=6), et ont été privées de nourriture et d'eau pendant 16h et 1h respectivement, avant chaque test.

Les étapes suivies dans le protocole d'ulcération ont été mentionnées dans le tableau suivant :

**Tableau III** : Répartition des lots selon le traitement

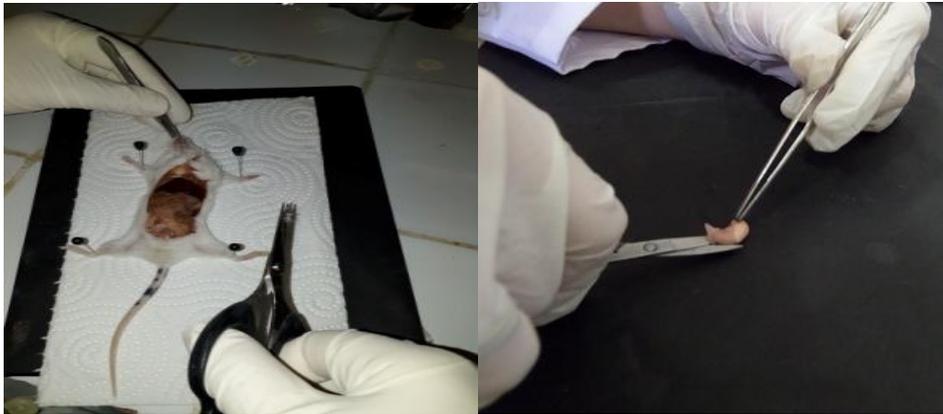
Lots	Traitement
G1 : témoin	Traité avec l'eau distillée
G2 : contrôle	Traité par éthanol (96%).
G3 : oméprazole	Prétraité avec l'oméprazole, après 1 heure, administration de l'éthanol.
G4 : misoprostol	Prétraité avec le misoprostol, après 1 heure, administration de l'éthanol.
G5 :tween20+ED	Prétraité avec le mélange.
G6 :200mg	Prétraité avec l'huile de <i>linum usitatissimum</i> , après une 1 heure, avec de l'éthanol.
G7 :100mg	Prétraité avec l'huile de <i>linum usitatissimum</i> , après une 1 heure, avec de l'éthanol.
G8 :50mg	Prétraité avec l'huile de <i>linum usitatissimum</i> , après une 1 heure, avec de l'éthanol.

Au bout d'une heure les souris ont été sacrifiées par dislocation cervicale sous anesthésie aux vapeurs de chloroforme.

✓ **Evaluation de l'activité anti-ulcère :**

Après une dissection ventro-médiane, les estomacs ont été récupérés et ouverts tout au long de la grande courbure, rincés soigneusement avec de l'eau physiologique froide puis étalés sur un support (figure 13).

Les photographies de l'aspect macroscopique ont été prises avec un appareil photo et les estomacs ont été conservés dans le formol à 10 %, afin d'être utilisés ultérieurement pour l'étude histologique.



**Figure13 :** Dissection et prélèvement des estomacs (**photo originale**).

✓ **Evaluation de l'activité anti-ulcère et gastroprotecteur :**

**1. Méthode des scores :**

A l'aide des observations macroscopiques, le degré des lésions gastriques a été estimé en scores (**Panda et Khambat, 2014**). Ces derniers ont été distribués comme suit :

0 : coloration normale de l'estomac ; 0.5 : muqueuse rouge ; 1 : présence de taches ulcéreuses, pétéchies ; 1.5: présence de stries hémorragiques ; 2: présence d'ulcère vrai ; 3: présence de perforations.

**L'utilisation du programme UTHSCA :**

Le logiciel image J a été utilisé afin de calculer la surface de l'estomac et celle des lésions gastriques à partir des photographies prises.

Le pourcentage d'ulcération a été déterminé en utilisant la formule suivante :

$$\% \text{ d'ulcération} = \text{surface totales des lésions} / \text{surface totale de l'estomac} \times 100$$

L'activité anti-ulcère a été définie comme le pourcentage d'inhibition des lésions gastriques mesurée selon la formule décrite par **Hano et al.,(1976)** :

$$\% \text{d'inhibition} = (\text{surface ulcérée du contrôle} - \text{surface ulcérée du test} / \text{surface ulcérée du contrôle}) \times 100$$

#### ✓ Etude de l'activité anti-inflammatoire sur le colon :

Les colons (partie distale) ont été récupérés, rincés avec de l'eau physiologique (NaCl 0.9%) puis ont été pesés, mesurés et utilisés pour des observations macroscopique et histologique.

La longueur du côlon a été mesurée en cm entre la jonction iléo-caecale et le rectum proximal et son poids a été mesuré en mg.

### II.3 Etude histopathologique :

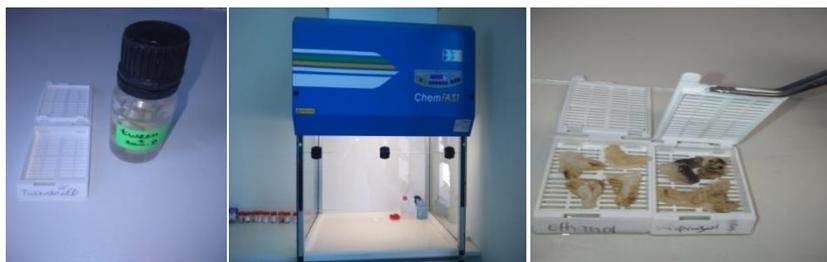
Afin de confirmer et d'évaluer les effets de la plante au niveau microscopique, une étude histopathologique a été effectuée comme suit :

#### ✓ Préparation des lames

L'étude histopathologique a été réalisée au sein du laboratoire de génie biologique des cancers d'Aboudaou de Bejaia, selon la technique décrite par (**Hould,1984**), qui consiste en plusieurs étapes :

#### 1- Macroscopie :

Mettre les estomacs et les colons qui ont été préalablement conservés dans le formol à 10% dans les cassettes qui sont déjà été marquée sous une hôte (figure 14).



**Figure 14 :** Préparation des cassettes (photo originale).

**2- Circulation :** inclus 3 étapes successives :

**A-Déshydratation :** consiste à chasser l'eau du milieu intracellulaire vers le milieu extracellulaire par le phénomène d'osmose. Cette étape a été faite automatiquement par un appareil de déshydratation (automate de déshydratation ou circulateur), programmé sur un cycle de 11 heures. En premier lieu, les cassettes contenant les prélèvements ont été passées dans les huit bacs d'alcool pur à 100% (figure 15).

**B-Eclaircissement (classification) :** par la suite les échantillons passent par deux bacs de xylène pur dans le but d'éliminer toute trace d'éthanol et de préparer la pénétration de la paraffine.

**C-Imprégnation :** l'étape d'inclusion a été réalisée dans deux bacs de paraffine liquide qui est une substance homogène, solidifiable et chimiquement neutre qui pénètre à l'échelle cellulaire dans les tissus à étudier.



**Figure15 :** Automate de déshydratation (photo originale).

**3- Station d'enrobage :**

Les échantillons ont été coupés longitudinalement et déposés perpendiculairement dans des moules enrobés par la paraffine fondue, et laissés gélifiés. Des cassettes spécifiques ont été placées sur ces moules et enrobées pour une deuxième fois et laissées solidifier, pour obtenir des blocs de paraffine contenant les prélèvements qui sont ainsi protégés contre les agressions traumatiques, l'humidité et le dessèchement (figure 16).

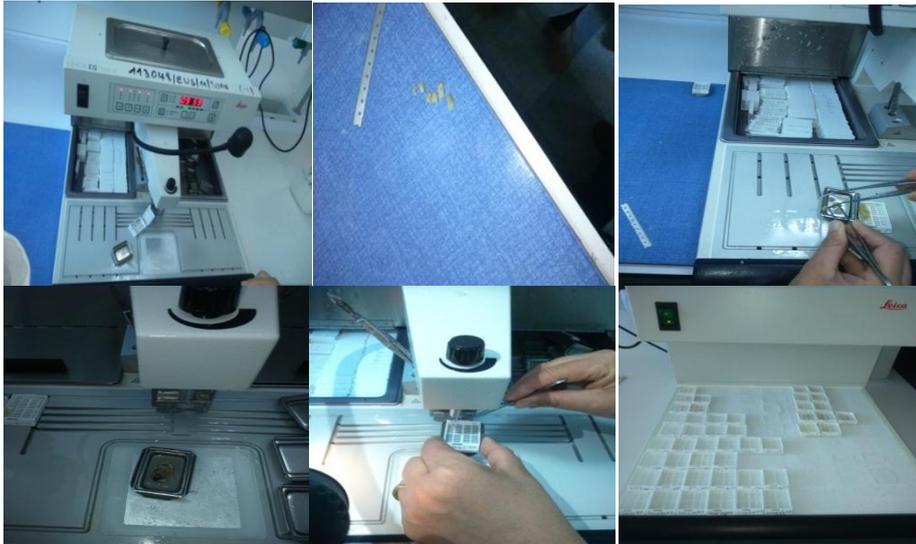


Figure16 : Les étapes d'enrobage (photo originale).

#### 4-La confection des coupes :

Ces blocs ont été montés sur le «microtome », doté d'une lame qui fait ressortir de très fin rubans de  $3\mu\text{m}$  d'épaisseur. Ces derniers ont été étalés sur des lames numérotées et émergées dans l'eau chauffée à  $69^\circ\text{C}$  sur une platine pour défroisser le ruban puis égouttés et séchés dans une étuve à  $80^\circ\text{C}$  pendant 24h (déparaffinage) (figure 17).



Figure17 : Microtome, plaque de platine et étuve (photo originale).

**5-Coloration :** Coloration hématoxyline et éosine dite topographique qui permet une vue d'ensemble de la morphologie et de la structure cellulaire d'un tissu.

Les coupes ont été d'abord déparaffinées par le xylène (30 min) puis fixées par l'éthanol (10 min). Après rinçage, les lames ont été immergées durant 3 min dans un bac d'hématoxyline de HARRIS qui colore le noyau en bleu violet foncé.

Après un deuxième rinçage, les lames ont été trempées durant 3 min dans un bac d'éosine pour une coloration de fond ciblant le cytoplasme. Les lames ont été rincées avec de l'eau afin

d'éliminer l'excès du colorant puis ont été éclaircies par submersion successive dans les bacs suivants : un bac d'éthanol pur (1 min), un bac d'éthanol et xylène (1 min) et deux bacs de xylène (2min chacun), respectivement.

### **6-Montage :**

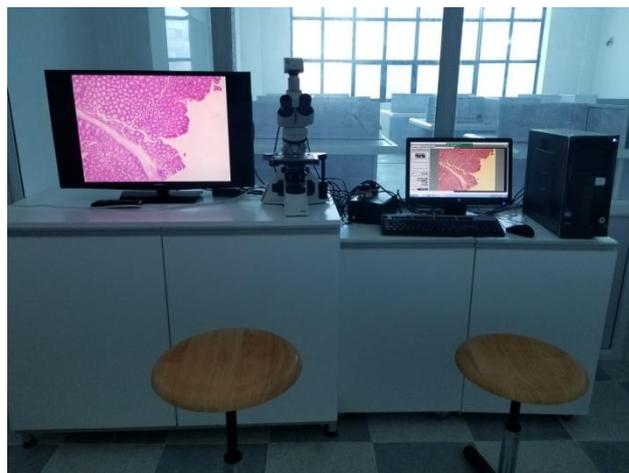
C'est la dernière étape avant l'observation microscopique, il s'agit de recouvrir l'étalement avec une lamelle en utilisant le «EUKITT» qui est une résine synthétique ayant un indice de réfraction très élevé du point de vue optique et qui conserve assez longtemps l'éclat des colorations et de les laisser se sécher (figure 18).



**Figure18 :** Montage des lames (**photo originale**).

### **7- Lecture microscopique des lames :**

Pour l'observation microscopique, un microscope à fond clair qui permet d'observer les lames ayant des structures colorées. Ces dernières ont été photographiées et enregistrées directement à l'aide d'un appareil photo intégré relié à un ordinateur (figure 19).



**Figure 19:** Photographie originale du microscope leica (**photo originale**).

**II.4 Analyse statistique :**

Les données ont été exprimées en moyenne  $\pm$  SEM et réalisées en utilisant le logiciel GRAPHPAD Prism (version), suivant le test d'ANOVA univarié, suivi du test de TUKEY pour comparer les valeurs entre elles, avec des significations statistique de \*P<0.05, \*\*P<0.01, \*\*\*P<0.001 ns (non significatif), utilisant un effectif de n=6.

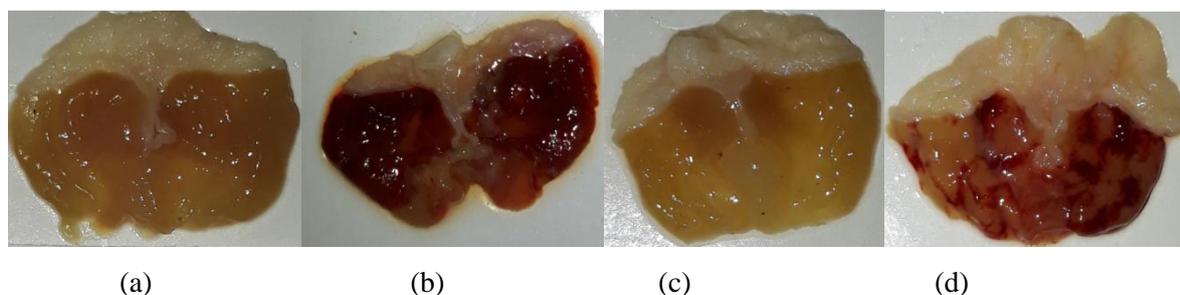
*Résultats*  
*et*  
*discussion*

Plusieurs études ont été réalisées aussi bien, *in vivo*, qu'*in vitro*, sur les différents effets thérapeutiques des différents composés de la graine de *linum usitatissimum* (Shim *et al.*, 2014). Dans cette présente étude, nous nous sommes intéressées pour la première fois à l'étude de l'effet gastro-protecteur et anti-ulcères de l'estomac ainsi que l'effet anti-inflammatoire sur le colon de l'huile essentielle de *linum usitatissimum*. Pour cela une étude *in vivo* a été réalisée sur des souris en utilisant un modèle d'inflammation et d'ulcération à l'éthanol.

### III-Effet de l'huile fixe de graine de *Linum usitatissimum* sur l'ulcère induit par l'éthanol :

#### III.1-Évaluation macroscopique des lésions et leurs indices d'ulcération :

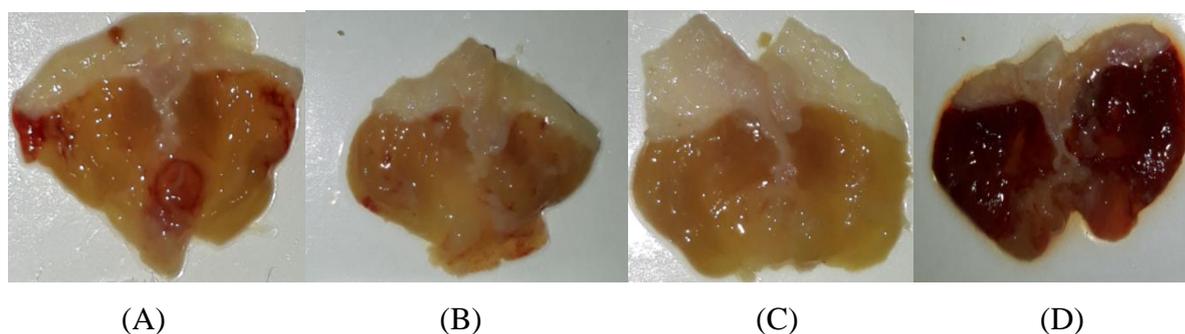
L'administration intra gastrique de l'éthanol à 96% (10 ml/kg) sans traitement, a engendré de fortes lésions gastriques au niveau de la partie mucoale de l'estomac des souris, ces dernières ont développés des ulcérations, des rougeurs de la muqueuse et des stries hémorragiques (figure 20 b) exhibant un indice d'ulcère de l'ordre de  $2,66 \pm 0,16$ . Des observations en accord avec celles de Qian *et al.*,(2018). Tous ces aspects sont inexistantes lorsque nous observons les estomacs sains (figure 20 a) prouvant bien la validité du protocole sélectionné. Ces lésions ont été réduites d'une manière très significative ( $p < 0,001$ ) avec un indice de  $0,5 \pm 0,22$  chez les souris prétraitées avec le médicament de référence ; le « misoprostol » à une dose de 200  $\mu\text{g}/\text{kg}$ . La figure 20(c) montre bien l'absence de la majorité des foyers hémorragiques.



**Figure 20 :** a) estomac traité par l'eau distillée, b) estomac traité par éthanol, c) estomac prétraité avec le misoprostol (200 $\mu\text{g}/\text{kg}$ ), d) estomac prétraité par l'oméprazole (20m/kg).

Par ailleurs, l'administration de l'oméprazole chez le groupe (3) sous forme de gélule à une concentration de 20 mg/kg a induit une réduction significative des lésions gastrique ( $p < 0,05$ ) comme le montre l'annexe I avec un indice de  $2 \pm 0,25$  mais qui reste très inférieure aux résultats obtenus avec le misoprostol. Les résultats obtenus s'expliqueraient peut être par la forme galénique et la concentration du médicament.

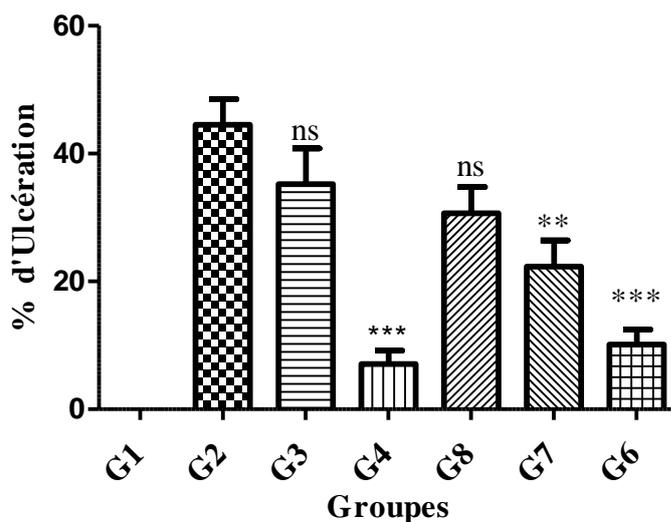
Les souris prétraitées par les différentes concentrations (200, 100 et 50 mg/kg) de l'huile de la graine de lin, ont démontré une réduction des lésions gastriques avec présence de petites lésions superficielles de couleur rouge-rose et une surface lésée significativement réduite (Figure 21 (A, B, C), ( $p < 0,01$  et  $p < 0,001$ ) correspondant à des indices d'ulcères de l'ordre de  $0,83 \pm 1,16$  ;  $1,58 \pm 0,30$  et  $1,75 \pm 0,33$  respectivement (Annexe I). Ces résultats montrent un effet proche de celui exercé par le misoprostol démontrant l'effet gastro-protecteur de l'huile d'une manière dose dépendante. Ces résultats corroborent ceux de **Kaithwas G. et Majumdar D-K.(2010)**.



**Figure 21** : Observations macroscopiques des estomacs de différents échantillons traités à l'éthanol. A) estomac traité à une dose de 50mg/ kg d'huile fixe ; B) à une dose de 100 mg/ kg de H.F ; C) estomac traité à une dose de 200mg /kg de H.F ; D) estomac traité avec l'éthanol.

Au regard de ces résultats, nous pouvons déduire que l'extrait de la plante (huile de lin) s'est avéré puissant à ces concentrations notamment celle à 200 mg/kg qui a montré une meilleure protection contre l'ulcère.

Afin d'exprimer ces observations macroscopiques des estomacs sur l'effet gastroprotecteur de l'extrait de la graine en résultats, nous les avons exprimés en utilisant le logiciel Image J, en pourcentages d'ulcérations et d'inhibitions. Les résultats ont été représentés dans les histogrammes de la figure 22.

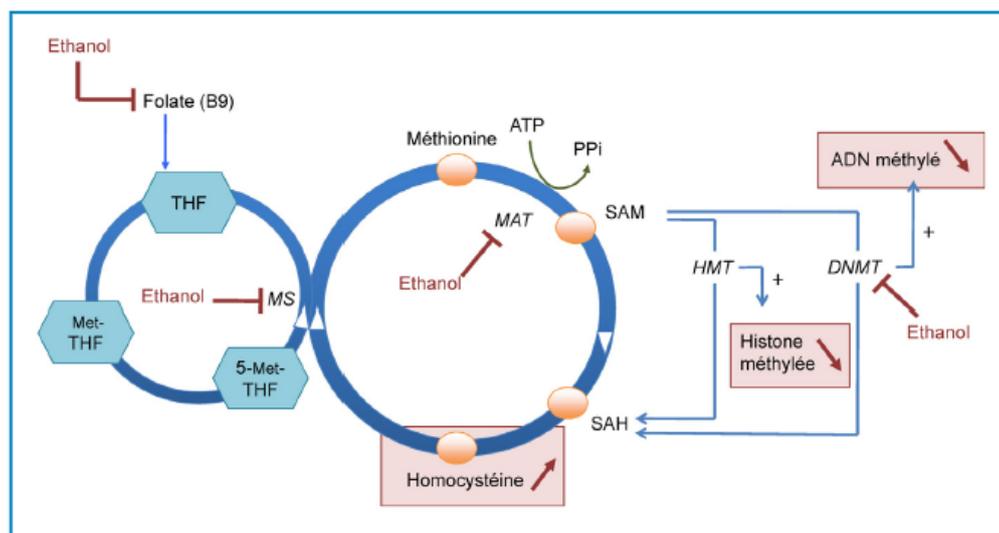


**Figure 22 :** Représentation en histogramme du pourcentage d'ulcération de l'Oméprazole, Misoprostol et des extraits d'huile fixe du lin (50, 100,200 mg/kg) sur l'ulcère induit par l'éthanol chez les souris. Le pourcentage est exprimé en moyenne  $\pm$  SEM pour  $n = 6$ , suivant le test one-way ANOVA suivi du test de Tukey.(\*\*\*  $p < 0,001$  très hautement significative différent du groupe négatif, \*\*  $p < 0,01$  hautement significative, ns : non significative).

Le pourcentage d'ulcération maximal correspond au groupe contrôle avec 44,53% (Annexe II). Il a été établi que l'éthanol peut causer des dommages de la muqueuse gastrique de l'estomac en réduisant les facteurs de défenses, telles que la production du mucus, bicarbonate et la circulation sanguine dans la muqueuse. En effet, le développement de l'ulcère gastrique induit par l'éthanol est accompagné par la surproduction d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), comme l'anion superoxyde  $O_2^-$ , le peroxyde d'hydrogène  $H_2O_2$  et le radical hydroxyle  $OH^\cdot$ . Ces derniers agissent en se liant à un grand nombre de macromolécules tels que l'ADN et les lipides, favorisant ainsi la peroxydation lipidique et les dommages cellulaires (**Zhang et al.;2016**). Ils sont ainsi à l'origine de l'oxydation des acides gras polyinsaturés contenus dans les membranes cellulaires par une réaction en chaîne qui mène à la formation de lipoperoxydes. Ils modifient alors les caractéristiques de la membrane et perturbent ses fonctions. Cette genèse de ROS est aussi due à l'effet inhibiteur de l'éthanol sur les systèmes antioxydants endogènes comme la SOD (super oxyde dismutase) ou la CAT (catalase) deux enzymes impliquées dans la gastroprotection (**Mayer et al., 2009**). Il a été démontré par **Baqtayar** et ses collaborateurs (**2012**) que la production de radicaux libres par l'éthanol induit la réduction du taux de NO, un élément principal de la protection de la muqueuse gastrique par son implication dans la régulation du taux du flux sanguin, qui a un rôle dans le maintien

de la sécrétion gastrique et dans la cytoprotection.

Les métabolites générés au cours du métabolisme de l'éthanol ou l'éthanol lui-même peuvent aussi jouer un rôle dans l'apparition et le développement des maladies en se liant à des facteurs de transcription et/ou en modifiant la structure de la chromatine, perturbant ainsi les profils d'expression génique. Les activités des enzymes impliquées dans les modifications épigénétiques (méthylation, acétylation.), sont influencées par les niveaux de métabolites tels que le  $\text{NAD}^+$ , l'ATP (adénosine triphosphate) ou la SAM (S-adénosyl-méthionine). La consommation chronique d'alcool entraîne une réduction significative des niveaux de SAM, contribuant ainsi à l'hypométhylation de l'ADN (figure 23). De même, le métabolisme de l'éthanol modifie le rapport de  $\text{NADH}$ ,  $\text{H}^+/\text{NAD}^+$  et favorise la formation de l'acétate et d'espèces réactives de l'oxygène, qui impactent les mécanismes de régulation épigénétiques. L'éthanol modifie la quantité de SAM disponible en agissant à différents niveaux : l'inhibition de la méthionine synthétase et de la méthionine adénosyl-transférase (**Attignon et al. ; 2015**).



**Figure 23:** Effet de l'alcool sur le métabolisme de l'homocystéine/méthionine et la méthylation de l'ADN et des histones (**Attignon et al., 2015**).

Chez les souris du groupe traité par l'oméprazole, nous remarquons une réduction non significative (ns) des surfaces lésées par rapport à celles des souris du groupe traitée par éthanol qui passe de 44,53% à 35,22%, ce qui correspond à une inhibition de l'ulcère de 25,54% (Annexe II).

L'oméprazole est considéré comme le premier inhibiteur de la pompe à protons (IPP). Ces derniers, après absorption, sont délivrés au niveau des cellules pariétales gastrique. Ils sont

alors transformés dans ce milieu acide ( $\text{pH}>4$ ) en composé actif : les sulfénamides tétra cyclique (**Desbuissons et al .; 2018**). Ces composés actifs provoquent l'inhibition de la pompe  $\text{H}^+/\text{K}^+\text{ATPase}$ , en se fixant de façon covalente avec le groupe SH de la cystéine de la sous unités  $\alpha$  de la pompe en réduisant ainsi l'acidité gastrique (**Faure, 2012**). Comme il a été démontré que l'acidité gastrique n'était pas impliquée dans la formation des lésions obtenues avec l'éthanol **Vinothapooshan et Sundar (2010)**. Ceci expliquerait que le choix de la réduction de la sécrétion de l'acide gastrique par des inhibiteurs de la pompe n'est pas judicieux.

Le deuxième médicament sélectionné est le misoprostol. Une réduction très hautement significative ( $p<0.001$ ) des surfaces lésées a été observée chez ce groupe (Annexe I) avec un pourcentage d'ulcération de 7,08%, qui correspond à un pourcentage d'inhibition de 74,34% (Annexe II).

Dans cette étude le misoprostol a montré plus d'efficacité par rapport à l'oméprazole cela est du probablement à ses deux actions cytoprotectrice et anti-sécrétoire. Il est connu que le misoprostol a un effet cytoprotecteur sur les cellules de la muqueuse gastroduodénale. C'est un analogue synthétique de la prostaglandine E1(PGE1). Sa structure chimique diffère de la PGE1 par la présence d'un méthylester en C1 et le transfert du groupement hydroxyle du C15 au C16 avec l'ajout d'un méthyle (**Aubert et al .; 2014**) (Annexe III). Le misoprostol améliore également la protection des muqueuses en stimulant la production de mucus et de bicarbonate, comme il inhibe de façon significative les médiateurs inflammatoire ( $\text{IL}_6$  et superoxyde) (**Camacho-luna et al .; 2017**).

Les résultats obtenus montrent l'effet protecteur du misoprostol sur la muqueuse gastrique contre l'agent exogène ; l'éthanol. **Aubert** et ses collaborateurs (2014) ont rapporté des résultats similaires à ceux obtenus dans cette présente étude.

Le traitement des souris par l'huile de *L.usitatissimum* induit une réduction très hautement significative ( $p<0.001$ ) au niveau des surfaces lésées par rapport aux souris du groupe contrôle (Annexe I). Les résultats montrent que les extraits à 200mg et 100mg ont exhibé d'une manière dose-dépendante un effet gastro-protecteur très significatif avec un pourcentage d'ulcération de 10,14% et 22,34% correspondant à un pourcentage d'inhibition de 68,20% et 43,51% respectivement (Annexe II). L'extrait à 200mg/kg a donc démontré un effet comparable à celui du misoprostol.

Comparativement à la valeur obtenue par le groupe prétraité avec une dose de 50mg/kg,

aucune différence significative avec le groupe éthanol n'a été enregistrée avec un pourcentage d'ulcération de 30,65% (Annexe II).

Les groupes prétraités à l'extrait à 50, 100 et 200mg/kg, ont montré une muqueuse normale avec présence de légères congestion et infiltration (Figure 31, 32, 33), comparables aux observations faites sur le group prétraité à l'Oméprazole (Figure 30).

L'huile de lin serait donc dotée d'une activité cytoprotectrice au même titre que le misoprostol.

La composition de l'huile de lin en oméga 3 (ALA 18 : 3n-3) et oméga 6 ( LA 18 : 2n-6) qui sont dits « acides gras indispensables » car il ne peuvent pas être synthétisés par l'homme et doivent être apportés par l'alimentation, les AGPI n-3 sont des composants majeurs des phospholipides membranaires, ils jouent un rôle non négligeable sur la fluidité membranaire et le transport ionique, où ils sont indispensables pour le bon fonctionnement de ces tissus. Il est donc peu surprenant que les AGPI n-3 soient impliqués dans la prévention ou la guérison de nombreuses pathologies chroniques (**Calder, 2006**). Ces derniers possèdent un effet inhibiteur sur la sécrétion gastrique, effet anti-inflammatoire, inhibiteur de la lipoxigénase, de l'histamine et antagonistes des anti-sécrétoires (effets anti cholinergique) qui expliqueraient son activité gastro-protectrice **Kaithwas G. et Majumdar D.K.( 2010)**.

### III.2-Étude de l'activité anti-inflammatoire intestinale :

Dans cette étude nous sommes intéressées à évaluer l'effet anti-inflammatoire intestinal des huiles de *linum usitatissimum* contre les inflammations induites par l'éthanol chez les souris de souche NMRI.

Les résultats ont révélé que l'éthanol a provoqué une irritation du côlon, et une augmentation significative du rapport P/L, aussi des dégâts macroscopiques ont été observés, par rapport au lot témoin mais aucune mortalité n'a été rapportée (figure 24 (A)).

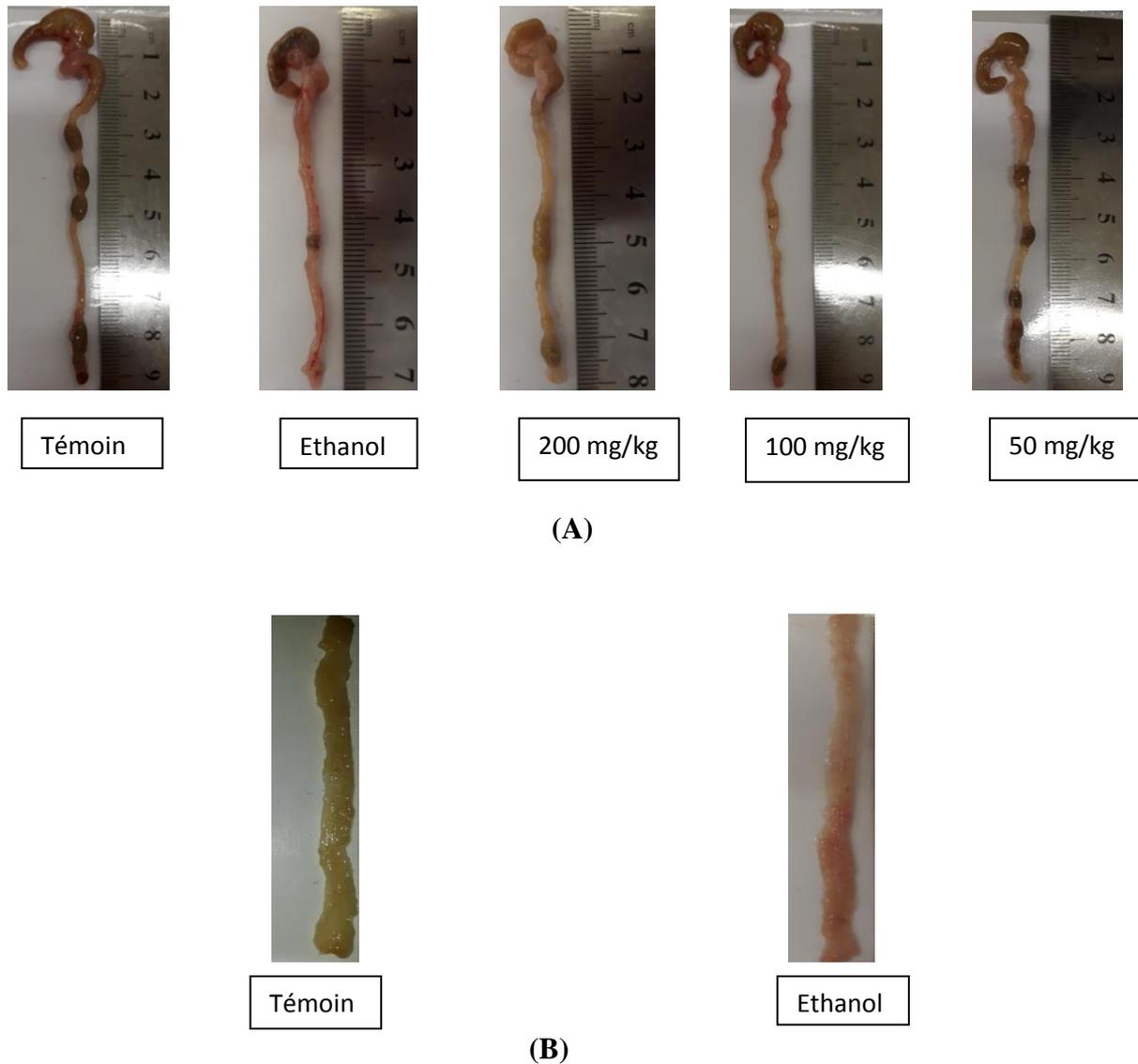
L'éthanol possède une faible toxicité par exposition répétée par voie orale et respiratoire en comparaison aux études qui sont faites par voie rectale comme il a été confirmé par **Bonnard et al, (2007)** .

Le traitement avec les trois doses de H.F (200,100 et 50mg/kg) a montré une réduction significative d'inflammation, une amélioration générale de l'état clinique des souris traitées (figure 24 (A)).

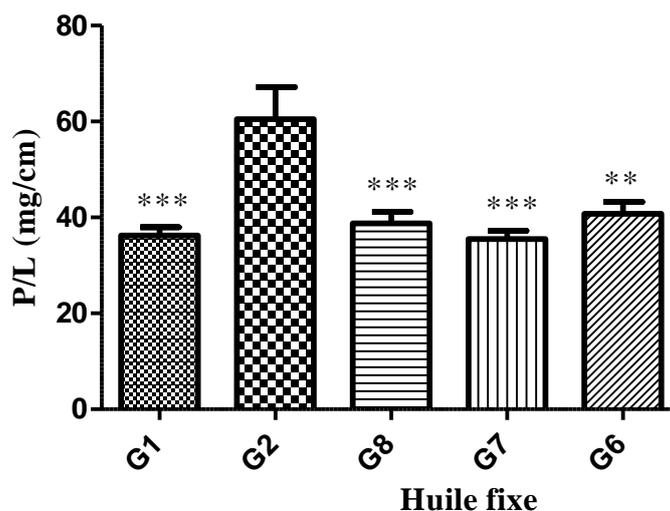
Le rapport P/L du côlon est considéré comme un indicateur direct de la gravité et l'étendue

de l'inflammation intestinale (Sotnikova *et al.*; 2013). Comme le montre la figure 25, l'administration de H.F a réduit d'une manière très hautement significative ( $p < 0,001$ ) les valeurs de ce dernier, à des niveaux plus au moins similaires à ceux des souris dans le groupe normal, une réduction de 41,33% et 35,97% respectivement à 100 et 50 mg/kg de H.F. Par contre la dose de 200 mg/kg a également eu un impact positif sur l'inflammation colique, avec une réduction hautement significative ( $P < 0,01$ ) avec un pourcentage d'inhibition (20,12%).

Cela révèle les propriétés anti-inflammatoires intestinales de H.F



**Figure 24 :** Longueur des différents colons des lots (A). différents aspect de l'inflammation intestinale des colons chez des souris expérimentales (B).



**Figure 25** : Effet des huiles fixes (HF) (50,100 et 200 mg/kg) sur l'évolution du rapport, longueur en mg/cm dans un modèle de souris induit par éthanol, les données sont exprimées en moyenne  $\pm$  SEM (n=6), statistiquement (\*p<0,005. \*\*p<0,01. \*\*\*p<0,001).

Dans leur étude faite en 2000, **Belluzzi** et ses collaborateurs ont également démontré que les acides gras (AL/ALA) qui sont présent dans cette huile sont suggérés comme étant un bon traitement des maladies inflammatoires chroniques (maladie de Crohn et la rectocolite hémorragique). Par une succession d'élongation et de désaturation, ces acides gras sont transformés en dérivés supérieurs présentent plus de carbones et /ou de double liaison (figure 26).

En ce qui concerne la série des oméga 6 que possède l'huile de lin, ils sont parmi les principaux acides gras à longues chaînes. Nous pouvons citer l'acide arachidonique (AA 20 : 4n-6) tandis que dans la série de oméga 3, nous pouvant citer l'acide eicosapentaéioique ( EPA 20 : 5n-3) et l'acide docosahexaéioique ( DHA 22 : 5n-3) (**Calder , 2006**). L'AA et l'EPA sont transformés davantage par le métabolisme pour produire des substances hermonoïdes qu'on appelle eicosanoïdes. Les eicosanoïdes sont des médiateurs qui regroupent les prostaglandines (PG), les prostacyclines (PGI), les thromboxanes (TX), les leucotriènes (LT).

Les eicosanoïdes présentent des activités biologiques très diverses : rôle dans les réponses inflammatoires , immunitaires dans l'agrégation plaquettaire , tension artérielle, ainsi que dans la croissance et la différenciation cellulaire **Adolphe J. et Fitzpatrick K .( 2015)**.

Les eicosanoïdes dérivés de l'AA aboutissent à la formation de prostaglandines de type 2 et de leucotriènes de type 4 qui favorisent l'agrégation plaquettaire, qui présentent une activité

pro-inflammatoire, libérés dans le corps à la suite de blessures, d'infection, stress ou certaines maladies. Tandis que les eicosanoïdes dérivés de l'EPA conduisent à la formation de prostaglandines de type 3 et leucotriènes de type 5 ayant un effet anti-agrégant plaquettaire. Ces derniers, présentent des effets anti inflammatoires et réduisent les troubles inflammatoires (chronique et gastrique), ainsi qu'abaisse le cholestérol (LDL) (Calder,2002).

De nouveaux médiateurs protecteurs de nature lipidique dérivés des AGPI n-3 ont été identifiés. Se sont des résolvines E, issues de l'EPA et les résolvines D et protectines issus du DHA. Ces résolvines exercent une action réductrice de l'inflammation en bloquant l'infiltration leucocytaire, elles agissent en fin de processus inflammatoire (figure 26) (Calder, 2009).

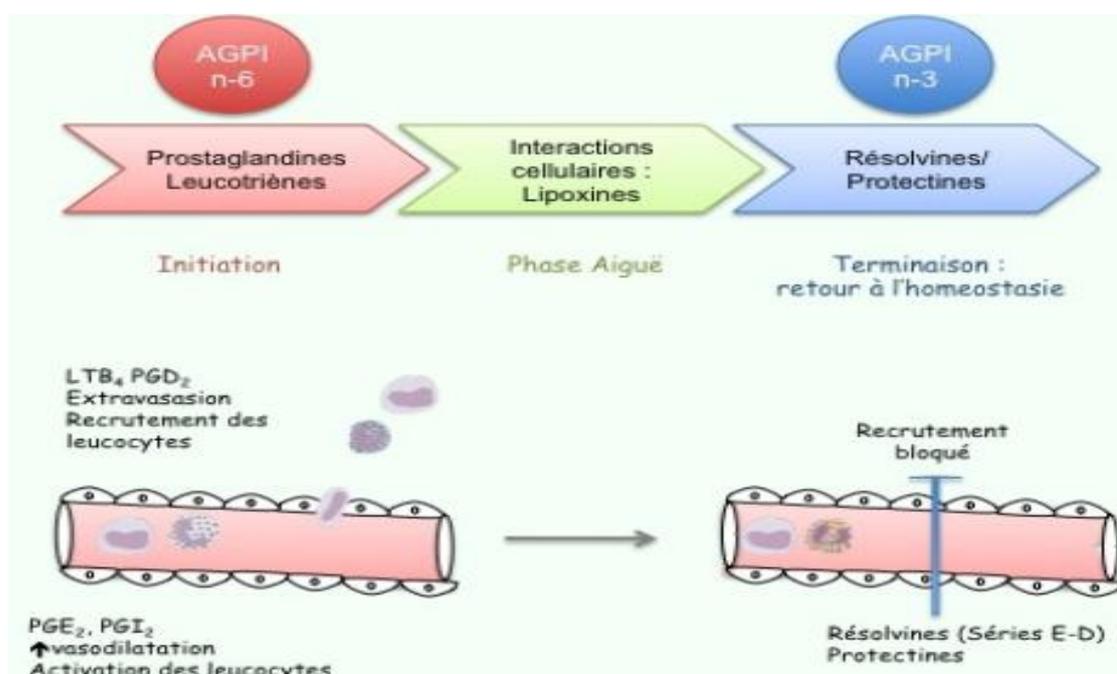


Figure 26 : Rôle des résolvines dans l'inflammation (Schwab,2006).

### III.3- Evaluation microscopique des lésions :

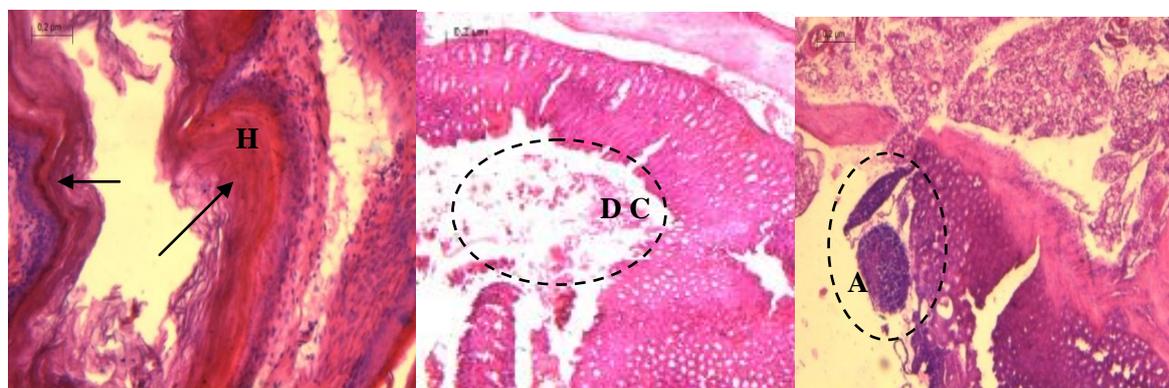
L'étude histo-pathologique a permis de confirmer les résultats des observations macroscopiques précédentes. Cette étude microscopique, réalisée sur les estomacs et colons prélevés, nous a permis de mieux évaluer l'activité protectrice de l'extrait de *Linum usitatissimum*.

En effet, cette étude a révélé de sévères lésions dans le groupe contrôle ayant reçu l'éthanol. Une désorganisation architecturale caractérisées par la destruction de la région superficielle et la présence de débris cellulaires à côté de la membrane avec présence d'effilochage de la

muqueuse, perte de cellules épithéliales, congestion, formation d'œdème important et présence de d'infiltration de cellules inflammatoires et de vasodilatation des vaisseaux et exprimant la genèse d'inflammation ont été observés , des résultats qui corroborent ceux de **Jainu et al .,(2006)** (figure 28) par rapport à l'organisation architecturale du groupe témoin sain où la muqueuse , la sous muqueuse et la séreuse sont d'un aspect normal (figure 27).



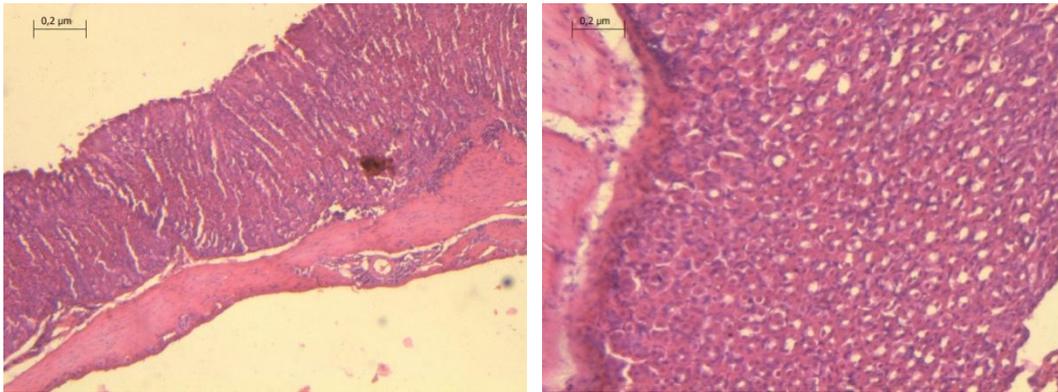
**Figure 27 :** Photographie Originale des coupes histologiques des estomacs du groupe témoin observées sous microscope. (G : x 4 /x 10), réalisée à 3µm (M : muqueuse, S/M : sous-muqueuse, Mu : musculuse, S : séreuse).



**Figure 28 :** Photographie originale des coupes histologiques des estomacs du groupe traité par l'éthanol 96% observées sous microscope. (G : x 4/x 20), réalisée à 3µm (H : hémorragie, DC: débris cellulaire, A : amas).

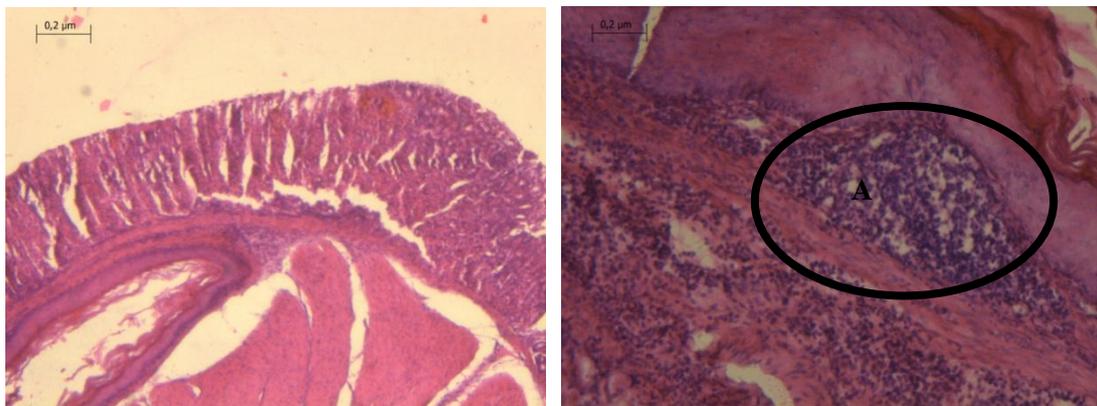
Chez le groupe traité par le misoprostol à 200µg/kg, l'étude histologique a révélé la diminution remarquable des lésions. Il a été observé une organisation architecturale normale des estomacs semblables à ce d'un estomac sain, et aucune altération n'a été signalée au

niveau de la muqueuse gastrique chez ce groupe (Figure 29).



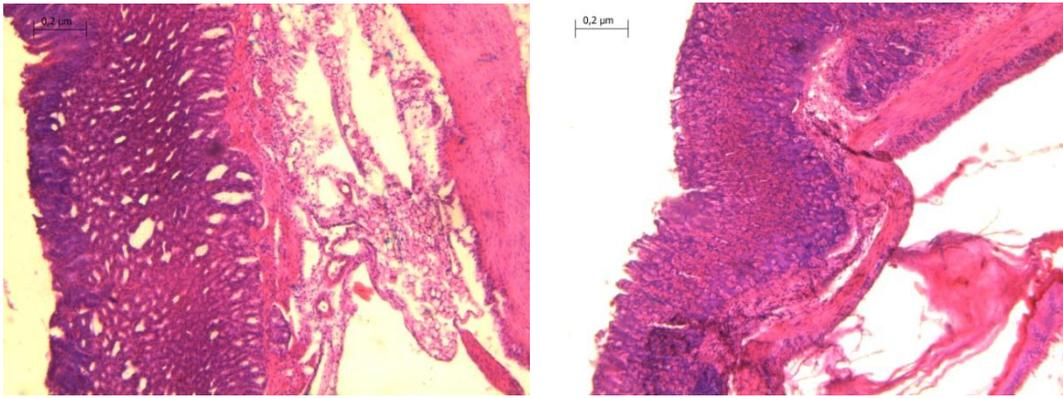
**Figure 29:** Photographie originale des coupes histologiques des estomacs du groupe traitées par Le misoprostol à 200µg /kg observées sous microscope (G: x4/x 10), réalisée à 3µm.

L'étude histologique des souris traitées par l'oméprazole à 20mg/kg, a démontré une légère diminution des lésions hémorragiques et architecturales par contre les foyers inflammatoires ont persisté (figure 30).



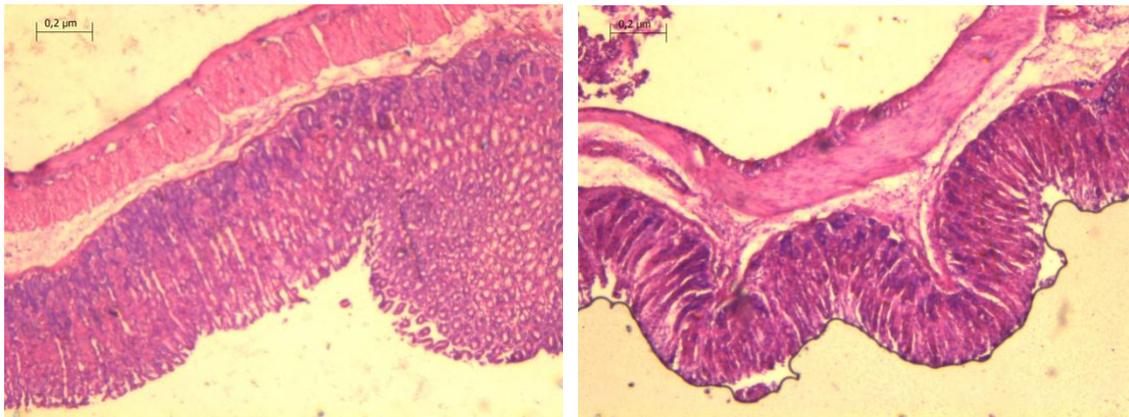
**Figure 30:** Photographie originale des coupes histologiques des estomacs du groupe traités par l'oméprazole à 20mg/kg observée sous le microscope.(G : x 4/x 10),réalisée à 3µm (A : amas).

Les coupes histologiques du groupe traité par l'extrait de *linum usitatissimum* à une concentration de 200mg/Kg, a révélé moins de lésions par rapport au groupe contrôle. En effet l'architecture gastrique est plutôt normale et la muqueuse ne présente pas d'effilochage ni d'hémorragies ni d'amas leucocytaires (Figure 31) démontrant son activité cytoprotectrice et anti-inflammatoire.



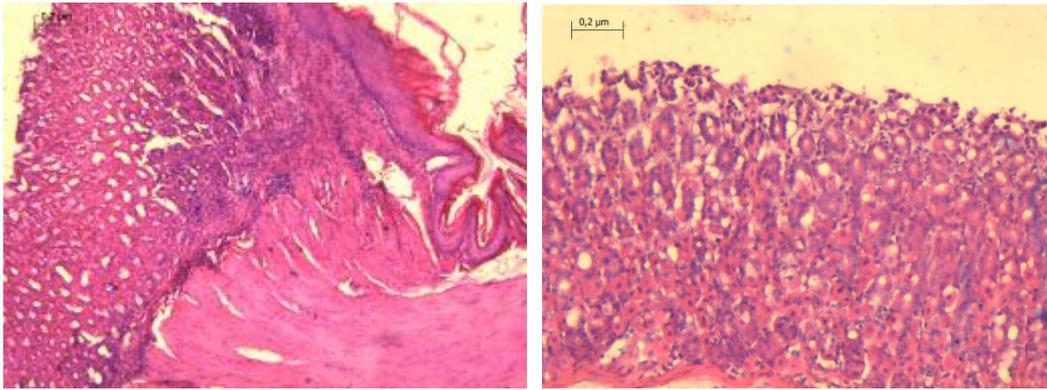
**Figure 31 :** Photographie originale des coupes histologiques des estomacs traités par huile de *linum usitatissimum* à 200mg/kg (G : x 4) réalisé à 3μm.

Chez le groupe traité par l'extrait à 100mg/Kg, l'étude a révélé une petite perte de structure au niveau de la muqueuse gastrique ; cependant, aucune hémorragie ou autre lésion prononcée n'a été observée (Figure 32).



**Figure 32 :** Photographie originale des coupes histologiques des estomacs traités par huile de *linum usitatissimum* à 100mg/kg (G : x 4) réalisé à 3μm.

Les observations ont révélé chez le groupe traité par *linum usitatissimum* à 50 mg/Kg, qu'il y avait des petites lésions au niveau de la muqueuse gastrique, avec présence de petits foyers hémorragiques, d'œdèmes et d'infiltration leucocytaires (figure 33).

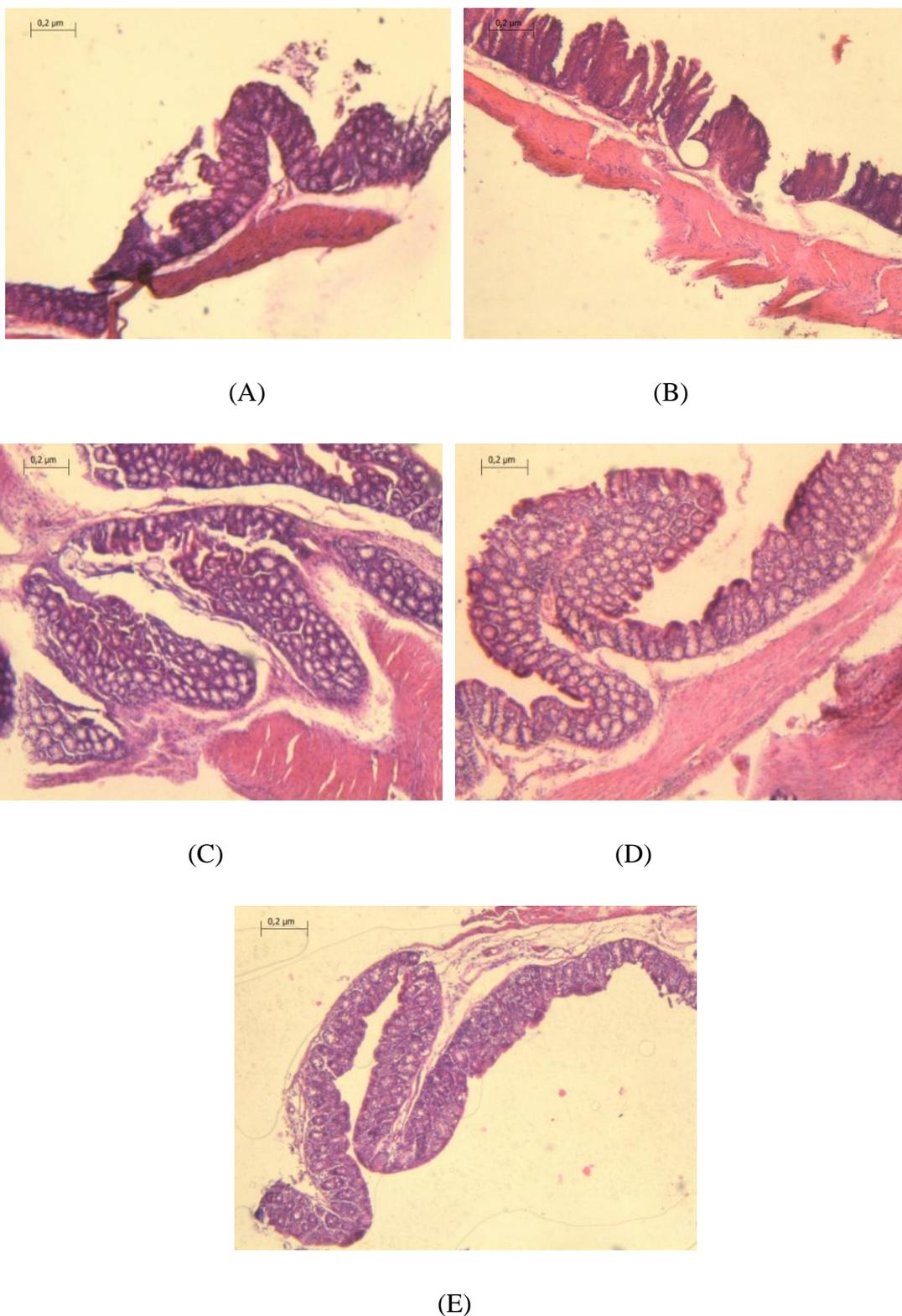


**Figure 33 :** photographie originale des coupes histologiques des estomacs traités par huile de *linum usitatissimum* à 50mg/kg (G : x 4) réalisé à 3µm.

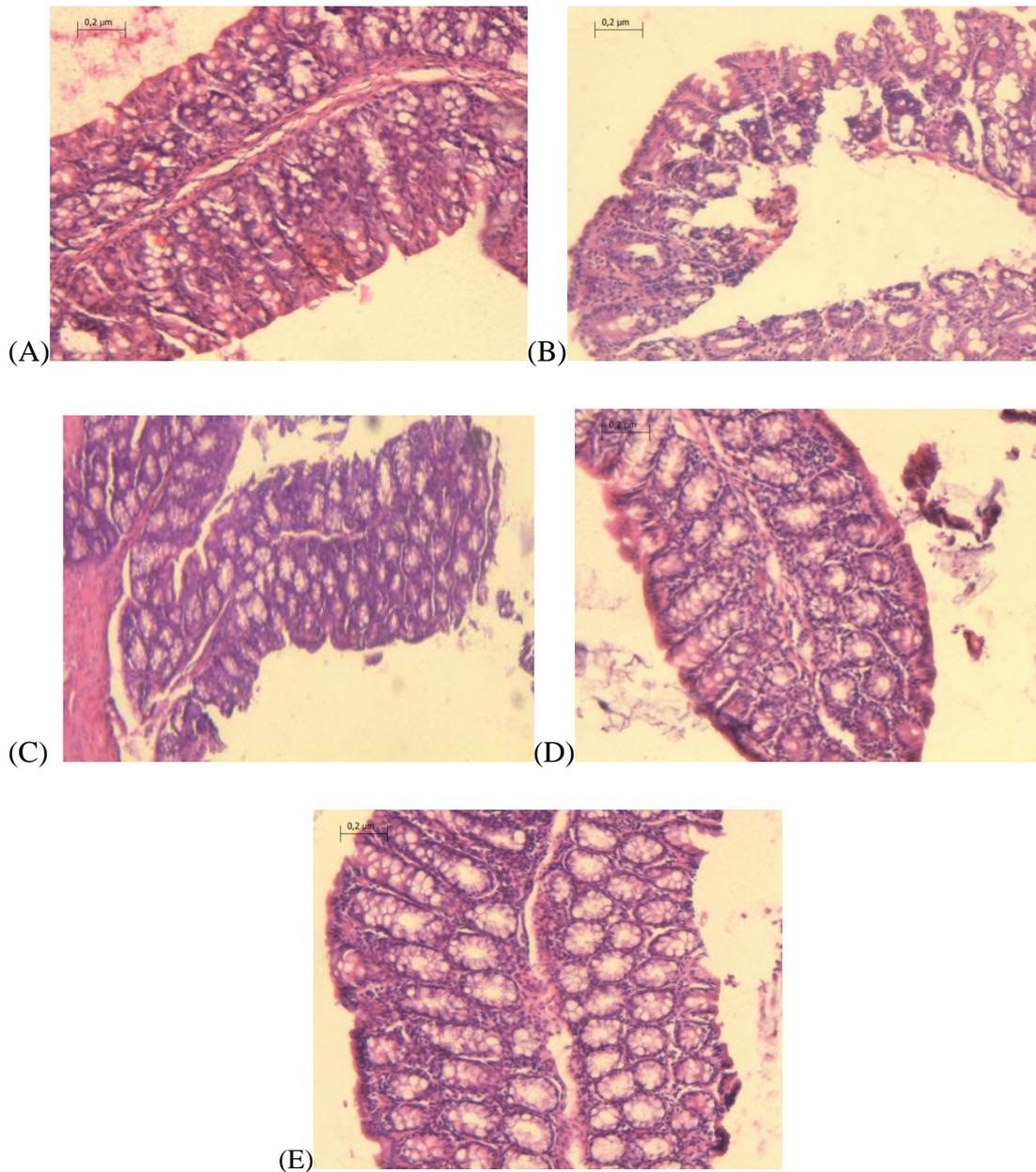
L'effet anti-inflammatoire intestinal de H.F a été confirmé après l'évaluation histologique des échantillons de la partie distale du côlon, car le traitement favorise la régénération des tissus de l'épithélium intestinale. Ceci a été mis en évidence par réduction significative des scores microscopiques par rapport au groupe éthanol non traité avec les trois doses d'huile.

Une destruction des cellules épithéliales, une dégénérescence des cryptes intestinales et une légère anarchie du tissu épithélial ont été observées chez les souris traitées à l'éthanol (figure 34,35 B) par rapport au lot témoin (figure 34,35 A).

L'administration de H.F a induit une régénérescence des tissus en restaurant l'architecture normale des cellules et en préservant l'intégrité d'épithélium intestinal (figure 34,35( C, D, E)) démontrant bien son activité anti-inflammatoire.



**Figure 34** : Effets des huiles de *Linum usitatissimum* dans un modèle de souris colitique induite par l'éthanol. Section histologique de la muqueuse colique colorées avec hématoxyline et de l'éosine. (A) témoin, (B) groupe traité par l'éthanol, (C) 200 mg/kg de HF, (D) 100 mg/kg de HF, (E) 50 mg/kg de HF (G : x 4).



**Figure 35** :Effet des huiles de *linum usitatissimum* dans un modele de souris induite par l'éthanol. Section histologique de la muqueuse colique colorées avec de l'hématoxyline et de l'éosine :(A) témoin, (B) éthanol, (C) 200 mg/kg de HF, (D) 100 mg/kg de HF, (E) 50 mg/kg de HF (G: x10).

Un test de toxicité a été réalisé pour l'extrait brut de *Linum usitatissimum*, les résultats ont montré que ce dernier ne présente aucune toxicité pour les souris à une concentration allant jusqu'à 4000 mg/Kg.

# *Conclusion*

Afin de minimiser les effets secondaires des médicaments, les plantes médicinales restent toujours la source fiable de principes actifs connus par leurs propriétés pharmaceutiques, en exhibant le pouvoir de traiter diverses pathologies, exemple celles touchant le tractus gastro-intestinal.

L'objectif de ce travail a été de tenter d'évaluer l'activité anti-ulcère, anti inflammatoire de la plante *L.usitatissimum* . Son choix a été dicté par son utilisation dans la pharmacopée traditionnelle algérienne, pour le traitement de plusieurs pathologies, notamment les pathologies inflammatoires. Ainsi la plante a révélé sa richesse en composants bioactifs ; acides phénoliques (lignanes), fibre, mucilage. Cependant, l'étude bibliographique préalable réalisée a montré que cette plante n'a jamais été testée pour son effet gastro-protecteur et anti-inflammatoire intestinal.

L'application des modèles d'ulcération par l'éthanol, répond aux critères de fiabilité, de faisabilité et de reproductibilité. De ce fait, ces agents nécrosants peuvent être utilisés pour tester le pouvoir pro- ou anti-ulcère et anti-inflammatoire des médicaments.

Par ailleurs, l'évaluation des pouvoirs gastro-protecteur et anti-inflammatoire intestinale des extraits de *linum usitatissimum* sur les ulcérations et inflammations induites par l'éthanol chez les souris , a montré qu'à des concentrations de 200 , 100 et 50 mg/kg, l'extrait de la graine de lin a le pouvoir de diminuer ou d'inhiber les lésions inflammatoires.

En effet, les différentes doses de *linum usitatissimum* ont exhibé des résultats très et hautement significatifs ( $P < 0,001$  et  $P < 0,01$ ) vis-à-vis des lésions provoqués par l'éthanol, de telle sorte que l'étude effectuée permet de conclure que les doses de 200, 100 et 50mg/kg de l'extrait de la graine de lin préviennent les lésions provoquées par les agents ulcérogènes avec des pourcentages d'inhibition respectivement égales à 68,20 % , 43,51% et 22.48 % au niveau de l'estomac et 20,12 %, 41,33 % et 35,87% respectivement au niveau du côlon . Cela s'expliquerait en grande partie par l'activité cyto-protectrice apportée par l'effet des mucilages, suivit de l'effet antioxydant et anti- inflammatoire des omégas.

*Linum usitatissimum* possède de remarquables propriétés biologiques parmi lesquelles les activités gastroprotecteur et anti-inflammatoire étudiées dans ce mémoire donnant des résultats préliminaires. Cependant, cela nécessite des études complémentaires et approfondies dont de nombreuses perspectives peuvent être envisagées :

- Confirmation de l'activité des extraits sur des ulcères provoqués par d'autres agents ulcérogènes avec des protocoles pour des traitements curatifs et chroniques. Il serait

aussi intéressant d'effectuer des tests d'activités antibactériennes contre *Helicobacter pylori*.

- Etudier l'effet de l'huile de la graine de lin sur des ulcères duodénaux, d'autant plus qu'il est 80 fois plus fréquent que les ulcères gastriques.
- La graine de lin est riche en plusieurs composants, il serait intéressant de les isoler, les identifier et de les tester afin de déterminer le (ou les) principe(s) actif(s) responsable(s) de cette activité.
- Ces résultats restent préliminaires, il serait intéressant de poursuivre les études sur l'échelle moléculaire afin de mieux comprendre le mécanisme d'action de ces molécules.

*Références  
bibliographiques*

- Adolphe J. et Fitzpatrick K. (2015). La graine de lin et les maladies cardiovasculaires. *Healthy flax.org*. P1-4.
- Al-hashem F.H. (2010). Gastroprotective effects of aqueous extract of *chamomilla recutita* against ethanol-induced gastric ulcers. *Saudi Med J*, 31(11): 1211-1216.
- Alpers D.H. et Russell-jones G. (2013). Gastric intrinsic factor: The gastric and small intestinal stages of cobalamin absorption. A personal journey. *Biochimie*, 95:989-994.
- Anonyme1:<https://www.sandoz-pharmaceuticals.ch/sites/www.sandoz-pharmaceuticals.ch/files/Ce-qu-il-faut-savoir-sur-les-maladies-gastro-intestinales.pdf>  
11/06/2018.
- Attignon E., Rouach H. et Blanca E.(2015). Bases moléculaires des effets toxiques de l'alcool. *Cahiers de nutrition et de diététique*,50 : 84-93.
- Aubert J., Angoulvant T.B., et Jonville-Bera A.P. (2014). Pharmacologie du misoprostol (données pharmacocinétiques, tolérance et effets tératogènes). *Journal of Gynécologie Obstétrique et biologie de la reproduction*, 43 :114-122.
- Axelle M. et Morgane P. (2014). Histologie de l'appareil digestif .In : *structure générale du tube digestif* .P 1-17.
- Babkin B.P. (1934). The "chemical"Phase of Gastric Secretion and Its Regulation. *Experimental physiology*. P 715-721.
- Bado A. et Sobhani I. (2011). Physiologie de la sécrétion gastrique. *Gastro-entérologie*. P 1-14.
- Bannwarth B. et Berenbaum F. (1999). Nouveau anti inflammatoires non stéroïdiens donneurs de NO et inhibiteurs sélectifs de COX-2. *Rev Méd interne*, 20(3) : 341-345.
- Baqtiyar Z., Anusha J ., Kamala K .et Kumar S.G . (2012). Anti ulcer activity of *Syzygium alternifolium* against ethanol and NSAID ulcer in rats . *Inter J Res Pharmacol pharmacotherap* , 1(1): 18-22.
- Belluzi A., Boschi S., Brignola C., Munarini A., Cariani G et Miglio F. (2000). Polyunsaturated fatty acids and inflammatory bowel disease. *Am J Clin Nutr* , 71 : 339-342.
- Berger F. (2007). Maladies inflammatoire intestinales.
- Bergmann M., Guignard B., et Ribl C. (2012). Hypersensibilité aux inhibiteurs de la pompe à protons. *Revue médicale suisse* ,8 :830-835.
- Bonnard N., Falcy M., Jargot D. et Pasquier E. (2007). Ethanol. *Fiche toxicologique*. P : 1-8.
- Boubaker L.K., Ben Ahmed H.L., Boubaker A.S. et Filali B.Z. (2005). Expression colique de l'interféron et le l'interleukine-10 au cours de la maladie de crohn et de la rectocolite ulcéro-hémorragique. *Presse Med*, 34 : 8-12.

- Boulin M. (2014). Module hépatogastro-entérologie.
- Calder P.C. (2002 a). Dietary modification of inflammation with lipids. *Proceeding of the Nutrition Society* , 61: 345-358.
- Calder P.C. (2006 b). n-3, inflammation, and inflammatory diseases. *The American journal of Clinical Nutrition*. P:1505-1519.
- Calder P.C. (2009 c). Polyunsaturated Fatty acids and inflammatory processes: New twists in an old tale. *Biochimie*, 91: 791-795.
- Camacho-Luna P., Buchanan B et Andrews F.M. (2018). Advances in diagnostics and treatments in horses and foals with gastric and duodenal ulcers. *Vet Clin Equine*, 34:97-111.
- Catala M ., Andri G.M ., Katsanis G ., et Poirier J .(2007).Histologie : organes , systèmes et appareils. *Service d'histologie-embryologie*. Université Pierre et Marie Curie. P 1-102.
- Cerqueira G.S ., Silva G.S ., Macedo D.S., Souto A.L ., Filho J-M ., Leal L.K ., Brito G.A., Souccar C . et Viana G.S. ( 2012) . Effects hecogenin and its possible mechanism of action on experimental models of gastric ulcer in mice. *European journal of pharmacology*, 683:260-269.
- Chatain C., Jacquier J.P., Pralong P. et Leccia M.T. (2016). Allergie à la graine de lin : revue générale à propos d'une observation. *Revue française d'allergologie*, 56 : 562-566.
- Choudhary S.B., Sharma H.K., Kumar A.A., Chowdhury I., Maruthi R.T., et Kak A. (2017). Genetic diversity spectrum and marker trait association for agronomic traits in global Claudia J. et Ambroise J. (2016). Antiulcéreux et pansements gastriques. *Appareil digestif*. P 1-12.
- Claudine L. (2013). *Les huiles de fleurs solarisées*. Escalquens :P
- Dabburu K., Kondaveeti S.B. et Babu S.K. (2012). Evaluation of gastro-protective effects of the hydro-alcoholic of *Juglans regia*. L leaves in experimental animals. *Journal of applied pharmaceutical Science*, 2(11): 79-83.
- Dalibon P. (2015). Maladie de crohn et rectocolite ulcéro-hémorragique de grandes similitudes. *Les maladies inflammatoires chroniques de l'intestin*, (545) : 20.
- Desbuissons G., Deray G. et Mercadal L. (2018). Inhibiteur de la pompe à protons et rein. *Néphrologie et thérapeutique*, 14 : 115-124.
- Drake R.L ., Vogl W., et Mitchell W.M . (2011 a). colon. In : *Gray's anatomie pour les étudiants* .p 1-21.
- Drake R.L., Vogl W. et Mitchell W.M. (2014 b). Estomac- Duodénum. In : *Gray's anatomie pour les étudiants* .P 1-22.

- Ducarme G., Amate P., Seirafi M., Bouhnik Y., et Luton D. (2010). Maladies inflammatoires chroniques intestinales et grossesse. *Extrait des mises à jour en Gynécologie et Obstétrique*, 39(8) :119-143.
- Duclos B. (2017). Physiopathologie des maladies inflammatoires chroniques intestinales. *Hépatogastro-entérologie*. P 91-92.
- Faure S. (2012). Inhibiteur de la pompe à protons. *Actualités pharmaceutiques*, 516 : 55-58.
- Frei P., Biedermann L. et Rogler G. (2011). Maladie de Crohn et colite ulcéreuse- l'essentiel pour les non- gastro-entérologues. *Curriculum*, 11(41) : 718-726.
- Fry C. (2009). Secretion of the salivary glands and stomach. *Basic science*, 27(12):503-506.
- Fukumoto K., Nakahara K., Katayama T., Miyazatao M., Kangawa K. et Murakami N. (2008). Synergistic action of gastrin and ghrelin on gastric acid secretion in rats. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 374: 60-63.
- Gastric ulcer in rats. *Res J Pharm, Biol Chem*, 1(4):606-613.
- Grozier F., Santelmo N., Beyrre CD., Hirschi S., Angelvin G., Naffa N., Arwidson I., et Roumieu G. (2004). Ulcère gastrique perforé révélé par un pneumothorax hypertensif. *J Radiol*, 85 : 777-778.
- Iserin P., Masson M., Restellini J.P., Moulard I., Zha E., Vican P., Ybert E., Delesalle T., Biaujeaud M *et al*. (2001). *La rousse encyclopédie des plantes médicinales*. Paris, 1(3) :1-335.
- Jordan P. et Grasland W. (2012). Histologie du tube digestif. P 1-17.
- Kaithwas G. et Majumdar D.K. (2010). Evaluation on antiulcer and antisecretory potentiel of *linum usitatissimum* fixed oil and possible mechanism of action. *Inflammopharmacology*, 18: 137-145.
- Kang H.C., Menias C.O., Gaballah A.H., Shroff S., Taggart M.W., Garg N. et Elsayes K.M. (2013). Beyond the GIST: Mesenchymal Tumors of the stomach. *Gastrointestinal neoplasms*, 33 (6): P 1673-1690.
- Kerfouf. (2014). Histologie de l'estomac.
- Kohler C. (2010). L'appareil digestif. Université médicale virtuelle francophone P 1-18. -
- Korwin J.D. (1999 a). Les maladies gastroduodénales et l'infection à *Helicobacter pylori*. *Revue Française des laboratoires*, (316) : 41-46.
- Korwin J.D. (2016 b). Nouvelles recommandations sur la prise en charge des patients infectés par *Helicobacter Pylori*. *Synthèse et recommandations*. P 19-29.
- Lainé E., Hano C. et Lamblin F.P. (2007). Les lignanes phytoestrogènes du lin sont-ils des bienfaiteurs méconnus ?. *Phytothérapie*, 5 : 121-128.

- Lamarque D. (2001 a). Les lésions aiguës gastroduodénales de stress. *La lettre de l'hépatogastroentérologue*, 4(1) : 36-38.
- Lamarque D. (2004 b). Physiopathologie des lésions gastroduodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Gastroenterol Clin Biol*, 28 : C18-C26.
- Laugier Pr. (2014). Physiologie de la sécrétion gastrique. *Digestif*. P 1-8.
- Lee J.Y. et Hwang D.H. (2008). Dietary fatty acids and eicosanoids. *In Chow Fatty acids in foods and their health implication* . P 713-739.
- Lewin J.M. (1985). La sécrétion acide de l'estomac: un mécanisme biologique peu commun. P 234-240.
- Mahadevan V. (2017). Anatomy of the stomach: P 1- 4.
- Mayer B ., Baggio C.H., Freitas C.S., Dos Santos A.C., Host H., Pizzolati M.G . et Haller M. (2009). Gastroprotective constituents of *Salvia officinalis*. *Fitoter*, 80: 421-426.
- McDonald S. et Macfarlane N. (2018). The mouth, stomach and intestines. *Physiology*. P 1-5.
- Moraes T.M ., Kushima H., Moleiro F.C ., Santos R.C ., Rocha L.R ., Marques M.O ., Vilegas W . et Hiruma- Lima C.A. (2009). Effects of limonene and essential oil from *citrus aurantium* on gastric mucosa: Role of prostaglandins and gastric mucus secretion. *Chemico-Biological Interaction*, 180: 499-505.
- Morgan D.R. et Shaheen N.J. (2006). Ulcère gastroduodéal. In : *Affections du tractus gastro-intestinal*. P 407-412.
- Moumouni H. (1993). Estomac. In : *module histo-embryologie en ligne*. P 1-5.
- Naseri M.K.G. et Ali Mard S. (2007). Gastroprotective effect of *alhagi maurorum* on experimental gastric ulcer in rats. *Pak J Med Sci*, 23(4): 570-573.
- Piqueras L., Taché Y. et Martinez V. (2004). Galanin inhibits gastric acid secretion through a somatostatin-independent mechanism in mice. *Peptides*, 25:1287-1295.
- Poonam D., Vinay C.S. et Gautam P .( 2005). Cyclo-oxygenase-2 expression and prostaglandin E<sub>2</sub> production in experimental chronic gastric ulcer healing. *European journal pharmacology*, 519: 277-284.
- Qian J., Yang H., Wu H., Ren J., Wu J. et Liu H. (2018). Glycyrrhiza polysaccharide protects GES-1 cells from ethyl alcohol induced injury through Akt-Mdm2-p53 signal pathway. *Int J Clin Exp Med*, 11(3) : 2193-2202.
- Ramsay P. et Carr A. (2011). Gastric Acid and Digestive Physiology. P 977-982.
- Rousselet MC., Vignaud J.M., Hofman P. et Chatelet F.P. (2005). Inflammation et pathologie inflammatoire. Copyright AFECAP. P 1-75.

- Saperas E., Kauffman G. et Taché Y. (1991). Role of central prostaglandin E<sub>2</sub> in the regulation of gastric acid secretion in the rat. *European journal of pharmacology*, 209:1-7.
- Selvan A.T., Rizwan S., Suthakaran R. et Kumar G.M. (2013). Gastroprotective activity of *TEPHROSIA PURPUREA*. *Int. J. Res.Ayurveda Pharm*, 4(5): 759-763.
- Shim Y.Y., Gui B., Arnison P.G., Wang Y. et Reaney M.J.T. Flaxseed (*Linum usitatissimum* L.) bioactive compounds and peptide nomenclature:A review. *Trends in food science et technology*, 38: 5-20.
- Smith J.P., Nadella S. et Osborne N. (2017). Gastrin and Gastric Cancer. *Cellular and molecular Gastroenterology and hepatothology*, 4(1):75-83.
- Stevens A. et Lowe J. (2006). *Histologie humaine*. 3<sup>ème</sup> édition. Paris : Elsevier .P 222.
- Togola A., Karabinta K., Dénou A., Haidara M., Sanogo R. et Diallo D. (2014). Effet protecteur des feuilles de *Opilia celtidifolia* contre l'ulcère induit par l'éthanol chez le rat. *Int. J.Biol. Chem. Sci*, 8(6) : 2416-2423.
- Tulkens P.M. et Bambeke F. (2013). Système gastro-intestinal. *Pharmacologie special : Digestif haut*. P 1-69.
- Vinothapooshan G. et Sundar K. (2010). Anti ulcer activity of *Mimosa pudica* leaves against Weill P. et Mairesse G. (2010). Le lin, son huile, sa graine...et notre santé. *Phytothérapie*, 8 : 1-5.
- Whitman Z. et O'Neil D. (2017) .Gastric disorders: modification of gastric content, antacids and drugs influencing gastric secretions and motility. *Pharmacology*. P 1-5.
- Yu Y., Jia T.Z., Cai Q., Jiang N., Ma M.Y., Min D.Y. et Yuan Y. (2015). Comparison of the anti- ulcer activity between the crude and bran- processed *Atractylodes lancea* in the rat model of gastic ulcer induced by acetic acid. *Journal of pharmacology*, 160: 211-218.
- Zavoshti F.R. et Andrews F.M. (2017). Therapeutics for Equine Gastric Ulcer Syndrome. *Vet Clin Equine*, 33:141-162.
- Zhang Y., Xiu M., Jiang J., He J., Li D., Ling S et Chen Q. (2016). Novokinin inhibits gastric acid secretion and protects against alcohol-induced gastric injury in rats. *Alcohol*, 56 : 1-8.
- Zhao C.M., Kodama Y., Flatberg A., Beisvag V., Kulseng B., Sandvik A.K., Rehfeld J.F. et Chen D. (2014). Gene expression profiling of gastric mucosa in mice lacking CCK and gastrin receptors. *Regulatory Peptides*, 192(193):35-44.

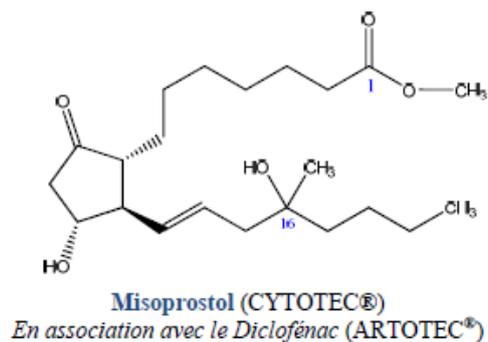
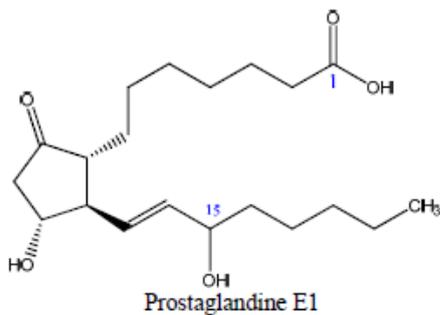
**Annexe I :** Évaluation de l'indice d'ulcère par la méthode des scores.

	souris	Muqueuse rouge	pétéchies	Stries hémorragiques	Ulcère Vrai	perforations	Indice D'ulcération
Contrôle-	E1	-	+	+	-	-	2.66±0.167
	E2	+	+	+	+	-	
	E3	+	+	+	-	-	
	E4	+	+	+	-	-	
	E5	+	-	+	-	-	
	E6	+	+	+	-	-	
Misoprostol	E1	-	+	-	-	-	0.5±0.224 ***
	E2	-	-	-	-	-	
	E3	-	-	-	-	-	
	E4	-	-	-	-	-	
	E5	-	+	-	-	-	
	E6	-	-	-	-	-	
Oméprazole	E1	+	-	+	-	-	2±0.2.59 *
	E2	-	+	-	-	-	
	E3	-	+	+	-	-	
	E4	-	-	+	-	-	
	E5	-	+	+	-	-	
	E6	-	+	+	-	-	
H.F 200 mg	E1	-	+	-	-	-	0.83±0.167 ***
	E2	-	+	-	-	-	
	E3	-	-	-	-	-	
	E4	-	+	-	-	-	
	E5	-	+	-	-	-	
	E6	-	+	-	-	-	
H.F 100 mg	E1	-	+	+	-	-	1.58±0.301 **
	E2	-	+	-	-	-	
	E3	-	+	+	-	-	
	E4	-	-	+	-	-	
	E5	-	+	-	-	-	
	E6	-	+	-	-	-	
H.F 50 mg	E1	-	+	-	-	-	1.75±0.33 **
	E2	-	+	+	-	-	
	E3	-	+	-	-	-	
	E4	-	+	-	-	-	
	E5	-	+	+	-	-	
	E6	-	+	-	-	-	

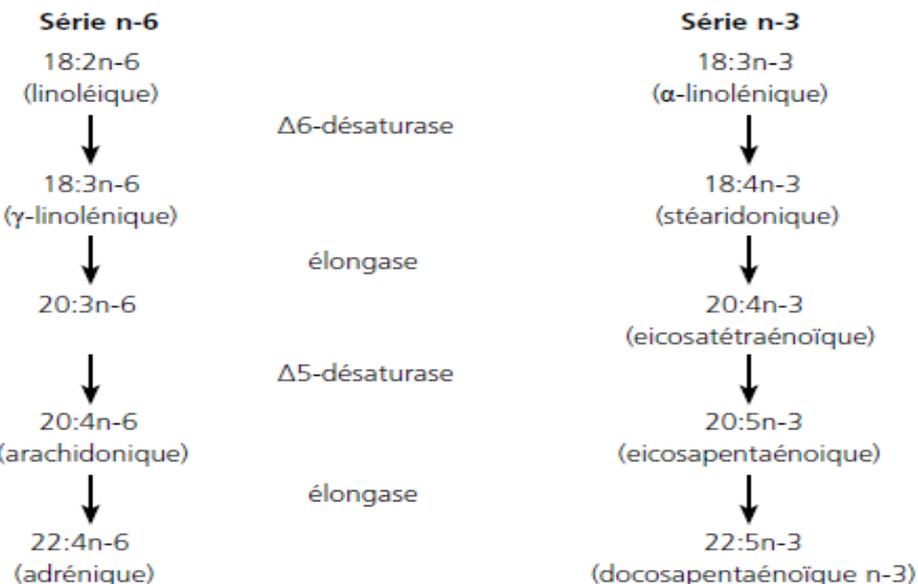
Les valeurs des indices d'ulcères sont représentées par la moyenne  $\pm$  SEM (erreur standard sur la moyenne) ; N= 6 pour chaque groupe. \*\*\*P < 0.001 ; \*\*P < 0.01 ; \*P < 0.05 significativement différent du groupe contrôle ; + : présence ; - : absence.

**Annexe II** : Le pourcentage d'ulcération et d'inhibition pour les différents groupes. L'histogramme suffit mettre les valeurs :

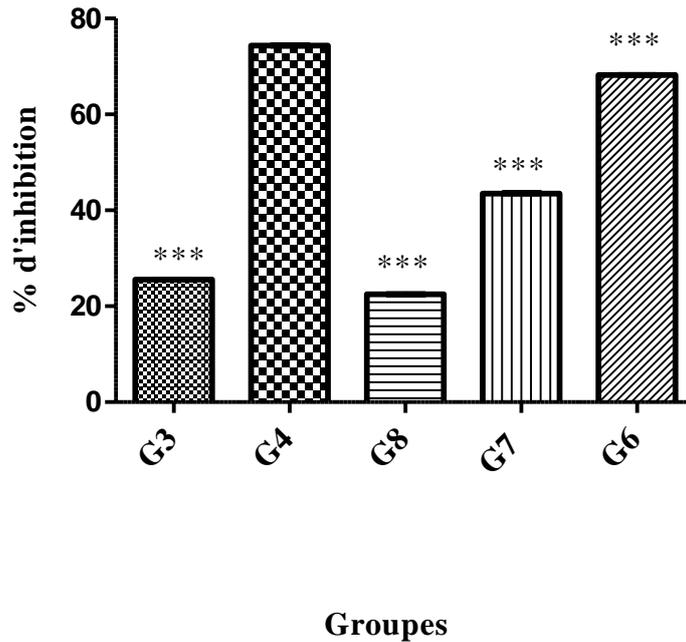
Traitement	Dose mg/kg	% d'ulcération	% d'inhibition
Contrôle (éthanol 96%)		44,53	-
Oméprazole	20	35,22	25,54
Misoprostol	200 $\mu$ g	7,08	74,34
Extrait de <i>L.usitatissimum</i>	50	30,65	22,48
	100	22,34	43,51
	200	10,14	68,20



**Annexe III** : la structure du misoprostol et son analogue (Tang *et al.*, 2007).



**Annexe IV** : voies métabolique de la conversion des ALA et LA alimentaire en leurs acides gras polyinsaturés à longue chaîne Lee J.Y.et Hwang D.H.(2008).



**Annexe V :** Représentation en histogramme du pourcentage d'inhibition de l'effet de l'Oméprazole, Misoprostol et les extraits (50, 100,200 mg/kg) sur l'ulcère induit par l'éthanol chez les souris. Le pourcentage d'inhibition est exprimé en moyenne  $\pm$  SEM pour  $n = 6$ , suivant le test one-way ANOVA suivi du test de Tukey. \*\*\*  $p < 0.001$  très hautement significative.

## Glossaire

- **Abrasion** : lésion de cause traumatique (chute, accident).
- **Antre** : Orifice inférieur de l'estomac, assurant la communication entre celui-ci et le Duodénum.
- **Cellule ECL** : c'est la 1<sup>ère</sup> cellule endocrine identifiée dans le système endocrinien, caractérisé par ces granules qui sécrètent la sérotonine et l'histamine.
- **Colite** : Inflammation aiguë ou chronique du côlon.
- **Érosion** : lésion élémentaire, correspond à une perte de substance de la couche superficielle de la muqueuse.
- **Gastrite** : inflammation de la muqueuse de l'estomac sans qu'il ait de véritable ulcération.
- **Hémorragie** : écoulement du sang en dehors de la circulation sanguine.
- **Infiltration de neutrophiles** : diffusion ou accumulation de neutrophile dans un tissu  
En réponse à une variété de cellule libérée au niveau du site inflammatoire.
- **Lésion** : Modification de la structure d'un tissu vivant sous l'influence d'une cause morbide.
- **Mucilage** : substance polysaccharidique, elle gonfle au contact de l'eau et forme une solution visqueuse.
- **Nécrose** : mort anormale et non programmée d'une cellule ou tissu.
- **Oedème** : infiltration du tissu conjonctif ou cavité séreuse, d'un liquide appelé exsudat prévenant du sang.
- **OEsophage** : partie du tube digestif qui s'étend jusqu'au cardia.
- **Pepsine** : enzyme naturellement présent dans l'organisme, plus particulièrement dans le suc gastrique, elle aide à la digestion des aliments.
- **Perforation** : formation d'un trou dans un organe creux.

## Résumé

*Linum usitatissimum* est une plante appartenant à la famille des Linacées, largement utilisée en médecine traditionnelle, pour ses effets antioxydants, anti inflammatoire et anti ulcère. Dans la présente étude l'objectif a été d'évaluer l'effet gastroprotecteur de l'extrait d'huile de lin sur les troubles digestifs (ulcère gastrique et inflammation du colon) induit par l'éthanol sur un modèle animal. 42 souris adultes (25-30g) ont été sélectionnées et réparties en groupes expérimentaux traitées respectivement aux doses de (50, 100, 200mg/kg) d'huile de lin. Ces dernières ont exhibé des résultats très significatifs ( $P < 0,001$ ) avec des pourcentages d'inhibition de (22,48%, 43,51%, 68,20%) au niveau de l'estomac et (35,87%, 41,33%, 20,12%) au niveau du côlon respectivement. L'examen histologique a révélé une architecture de la muqueuse protégée semblable à celle du groupe positif (misoprostol) avec absence d'effilochage, d'hémorragie, d'inflammation et d'œdème chez les groupes traités avec l'huile. Ces résultats suggèrent que huile de lin possède un effet gastroprotecteur et anti-inflammatoire, qui serait dû à sa capacité à prévenir la formation de lésions et d'induire les mécanismes de protection de la muqueuse gastro-intestinale.

**Mots clés :** *Linum usitatissimum*, anti ulcère, huile de lin, antioxydant, éthanol.

### Abstracts:

*Linum usitatissimum* is a plant of the linaceae family, widely used in traditional medicine, for its antioxidant, anti inflammatory, anti ulcere effects. The purpose of the present study is to investigate the gastro protective effect of linseed oil on digestive disorders (ulcer and inflammation) induced by ethanol mixture an animal model. 42 adults mices (25-30g) were selected and divided into experimental groups Treated respectively at doses of (50, 100, 200mg / kg) of linseed oil, exhibited significant results ( $p < 0.001$ ) with inhibition percentages of (22.48%, 43.51%, 68, 20%) in the stomach and (35, 87%, 41, 33%, 20, 12%) in the colon respectively. Histological examination revealed intact mucosal layers similar to the positive group (misoprostol) with no fraying, inflammation and edema in the groups treated with the oil. These results suggest that linseed oil has a gastroprotective and anti-inflammatory effect, which is due to its ability to prevent the formation of lesions and to induce the protective mechanisms of the gastrointestinal mucosa.

**Key words:** *Linum Linum usitatissimum*, anti ulcer, linseed oil, antioxidant, ethanol.

### ملخص:

**Linum usitatissimum** هو نبات من عائلة كتانية ، وتستخدم على نطاق واسع في الطب التقليدي ، لما لها من مضادات الأكسدة ، ومضادات الالتهابات ، ومكافحة آثار البثور. الغرض من هذه الدراسة هو التحقق من التأثير الوقائي الوقائي لزيت بذر الكتان على اضطرابات الجهاز الهضمي (القرحة والالتهاب) الناتج عن خليط الإيثانول وهو نموذج حيواني. تم اختيار 42 فئران بالغة (25-30 جم) وقسمت إلى مجموعات تجريبية تم علاجها على التوالي بجرعات (50 ، 100 ، 200 مغ / كغ) من زيت بذر الكتان ، أظهرت نتائج معنوية ( $P > 0.001$ ) مع نسب تثبيط (22.48%، 43.51%، 68.20%) على مستوى المعدة و (35.87%، 41.33%، 20.12%) على مستوى القولون على التوالي. كشف الفحص النسيجي عن وجود طبقات مخاطية سليمة شبيهة بالمجموعة الإيجابية (الميسوبروستول) بدون أي نخر ودم في المجموعات المعالجة بالزيت. هذه النتائج تشير إلى أن زيت بذر الكتان له تأثير في الوقاية المعوية ومضادات الالتهابات ، والذي يرجع إلى قدرته على منع تشكيل الآفات والحث على آليات الحماية من الغشاء المخاطي في الجهاز الهضمي.

الكلمات الرئيسية: *Linum usitatissimum* ، مضاد للقرحة ، زيت بذر الكتان ، مضاد للأكسدة ، إيثانول.