

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université A. MIRA – Bejaïa

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie Physico-Chimique

Filière : Sciences Biologiques

Option : Génétique fondamentale et appliquée



Réf :.....

Mémoire de Fin de Cycle
En vue de l'obtention du diplôme

MASTER

Thème

**Effet gastro-protecteur des alcaloïdes d'une
plante médicinale sur un modèle murin**

Présenté par :

ALOUI Kenza et CHAKRI Lydia

Soutenu le : 24 Juin 2018

Devant le jury composé de :

M^{me} Bakdi.

M^{me} Ouahmed-boudaoud H.

M^{me} Farhi B.

MAA

MCB

MAA

Présidente

Promotrice

Examinatrice

Année universitaire : 2017 / 2018

Dédicace

A ma mère

Toujours présente, toujours souriante, toujours de bonne humeur, disponible et attentive. Tu Incarne toutes les qualités d'une bonne mère, l'honnêteté et le travail. Ce travail est le fruit de tes efforts et de tes Sacrifices. Merci d'avoir fait de moi ce que je suis.

Que Dieu t'accorde longue vie et santé pour que tu Sois heureuse et très fière de moi.

A mon Père

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'amour, le respect que j'ai toujours eu Pour vous. Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et Nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de tes sacrifices que tu as consentis pour mon éducation et ma formation

A mes chères sœurs

Malgré la distance, vous êtes toujours dans mon Cœur. Je vous remercie pour votre soutien et Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de Bonheur, de santé et de réussite.

A mon très cher mari

Tes prières m'ont toujours accompagné, ce travail qui, sans ton aide, tes encouragements n'aurait vu le jour. Nulle dédicace ne pourrait exprimer mes sentiments et mon profond attachement.

A mes chers frères

*Autant de phrases et d'expression ne sauraient exprimer mes
Sentiments, Vous avez toujours été pour moi Un exemple
d'honnêteté, de sérieux, Ce sont ces valeurs que vous m'avez
enseigné qui m'ont soutenues et
Guidées tout le long de ces
Années, vers le chemin de la connaissance et l'amour de la science.*

A mes chers petits neveux et nièces

*Aucune dédicace ne saurait exprimer tout l'amour que j'ai pour
Vous, Votre joie et votre gaieté me comblent de bonheur.
Puisse Dieu vous garder, éclairer votre route et vous aider à
réaliser
Votre tour vos vœux les plus chers.*

À mes chères amies

*Aucune dédicace ne saurait exprimer, mon amour
Éternel et ma considération pour l'amitié entre nous
Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me
portez. Que ce modeste
Travail soit l'exaucement de vos vœux,*

Kanza

A l'aide de dieu tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie,

J'ai pu réaliser ce travail que je dédie :

A Mes très chers Parents

Ma gratitude éternelle pour leur appui durant toutes ces années d'études.

Pour tous les sacrifices, la tendresse et l'amour qu'ils me portent.

*Aucune dédicace ne saurait exprimer ni la profondeur de mes sentiments ni l'amplitude de
ma reconnaissance*

*Puisse dieu le tout puissant vous combler de bonne santé et vous accorder long vie pleine
de bonheur et prospérité.*

A la mémoire de mes grands-pères et ma grande mère

J'aurais tant aimé que vous soyez présents.

*Que Dieu ait vos âmes dans sa sainte miséricorde, vous resterez toujours dans mon
cœur.*

A ma très chère grand-mère maternelle

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

A mon très cher frère kousseila, son épouse Lydia Et leur petit fils adorable Axel

*Mon cher frère qui m'est le père et la mère, les mots
Ne suffisent guère pour exprimer l'attachement, l'amour
Et l'affection que je porte pour vous.*

*Mon ange gardien et mon fidèle compagnon dans
Les moments les délicats de cette vie mystérieuse.*

*Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de
Bonheur, de santé et de réussite.*

Lydia

A mon très cher petit frère Ferhat

Je te souhaite un avenir plein de joie, de bonheur, de réussite et de sérénité. Je t'exprime à travers ce travail mes sentiments de fraternité et d'amour.

A Mes chères sœurs

Meriem et Fadhila que j'aime énormément, ces quelques lignes ne sauraient suffire pour vous exprimer mon profond amour et l'immense reconnaissance pour tout le courage et le sacrifice dont vous avez fait preuve durant toutes mes études.

En témoignage de mon affection fraternelle, de ma profonde tendresse et reconnaissance, je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de succès et que Dieu, le tout puissant, vous protège et vous garde.

A mon très cher oncle Samir, sa très chère femme et sa petite famille

Vous avez toujours été présents pour les bons conseils.

Votre affection et votre soutien m'ont été d'un grand secours au long de ma vie professionnelle et personnelle.

Veillez trouver dans ce travail ma reconnaissance pour tous vos efforts.

Veillez trouver dans ce modeste travail l'expression de mon affection

la plus sincère. Et je ne te remercierai jamais assez pour ton amabilité, ta générosité, ton aide précieuse.

A ma très chères tante Sacia et toute sa famille

Qui a été toujours présente pour nous dans la joie et le malheur.

A ma chère copine et binôme Zenza

Avec elle on a peut surmonter tous les obstacles

Tous mes enseignants et À toute la promotion génétique

A tous ceux ou celles qui me sont chers, et qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail et que j'ai omis involontairement de les citer

Lydia

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction

1

Chapitre I : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

Rappel anatomo-histologique de tube digestif

I.1

Anatomie et physiologie du système digestif

2

I.1.1

Anatomie de l'estomac

2

I.1.2

Anatomie de gros intestin (côlon)

3

I.2

Histologie de système digestif

3

I.2.1

Histologie gastrique

3

I.2.2

Histologie colique

5

I.3

Physiologie de la sécrétion gastrique

6

I.3.1

Le mécanisme de la sécrétion acide

8

I.3.2

Régulation de la sécrétion gastrique

9

I.4

Les mécanismes de défense et d'agression de la muqueuse gastrique

11

I.5

Pathologie du tube digestive

12

I.5.1	Les traitements d'ulcère gastrique	13	
PARTIE II : PARTIE PRATIQUE			
Chapitre II : Matérielles et méthodes			
II.1	Matériels	15	
II.1.1	Réactifs et appareillages	15	
II.1.2	Matériel biologique	15	
II.2	Méthodes	17	
II.2.1	Préparation des extraits	17	
II. 2.2	Évaluation de l'activité gastro-protectrice des alcaloïdes de <i>Fumaria capreolata</i>	19	
II.2.3	Evaluation de l'activité anti ulcère	21	
II.2.4	Etude histologique	22	
Chapitre III : Résultats et discussion			
III.1	Evaluation de l'activité anti ulcéreuse des extraits de la plante et les deux médicaments	26	
Conclusion			37
Reference bibliographiques			
Glossaire			
Annexe			
Résumé			

Liste des abréviations

- **AA** : Acide acétique.
- **AFC** : Alcaloïdes de *Fumaria capreolata*.
- **AINS** : anti-inflammatoire non stéroïdiens.
- **AMPc** : Adénosine mono phosphate cyclique.
- **APG**: Angiosperm Phylogeny Group.
- **ARNm** : Acide Ribo Nucléique messenger.
- **ATP** : adénosine triphosphate.
- **CAT** : catalase.
- **Cellules D** : Cellule à somatostatine.
- **Cellules G** : Cellules neuroendocrines à gastrine.
- **COX** : cyclooxygénase.
- **CYP2C19** : Cytochrome 2C19.
- **CYP450** : Cytochrome 450.
- **ECL**: Entero-chromaffines-like cells.
- **ERO** : Espèces réactives de l'oxygène.
- **Gi** : protéines G inhibitrice.
- **H⁺ K⁺ ATPase** : Hydrogène potassium adénosine triphosphatase.
- **H₂CO₃**: Acide carbonique.
- **HCl** : Acide chlorhydrique.
- **HCO₃** : Bicarbonate.
- **iNOS** : L'oxyde nitrique synthase inductible.
- **IPP** : inhibiteurs de la pompe à protons.
- **NO** : oxyde nitrique.
- **PGE** : Prostaglandine.
- **SEM**: Standard error of the mean.
- **SNC** : système nerveux centrale.
- **SOD** : Super-oxyde dismutase.
- **TNF α** : Facteur de nécrose tumorale alpha.

Liste des figures

❖ Figure (1) : Anatomie de système digestive.....	2
❖ Figure (2) : Anatomie et histologie de l'estomac.....	4
❖ Figure (3) : Anatomie et histologie de gros intestin.....	5
❖ Figure(4) : Les cellules de la muqueuse gastrique.....	7
❖ Figure (5) : Le mécanisme de la sécrétion acide.....	8
❖ Figure (6) : Le mécanisme de la régulation de la sécrétion de l'acide chlorhydrique par la cellule pariétale.....	10
❖ Figure (7) : les phases de régulation de la sécrétion gastrique.....	11
❖ Figure (8) : Les différentes parties ariennes de l'espèce <i>Fumaria capreolata</i>	15
❖ Figure (9) : protocole d'extraction des alcaloïdes totaux de <i>Fumaria capreolata</i>	18
❖ Figure (10) : Photographie originale des étapes de dissection des souris.....	19
❖ Figure(11) : Les différentes étapes de récupération de colon.....	20
❖ Figure (12) : Photographie originale de l'automate de déshydratation.....	23
❖ Figure (13) : étapes de la réalisation des blocs en paraffine.....	24
❖ Figure (14) : déférentes étapes de la coloration standard H.E.....	25
❖ Figure (15) : Analyse des coupes en microscope.....	25
❖ Figure (16) : Photographie originale des estomacs des souris : A : traités avec l'eau physiologique ; B : prétraité avec l'éthanol à 96% ; C : estomac prétraités avec l'Oméprazole ; D : estomac prétraité avec le Misoprostole	27
❖ Figure(17) : Photographie originale des estomacs des souris : A) estomac traité par l'éthanol (contrôle+) ; B) estomac traité par l'extraits de <i>F.capreolata</i> à une dose de 25 mg/kg ; C) estomac traité par l'extraits de <i>F.capreolata</i> à une dose de 50 mg/kg D) ; estomac traité par l'extraits de <i>F.capreolata</i> à une dose de 100 mg/kg.....	30

- ❖ **Figure (18)** : Photographie originale des colons témoin avant et après ouverture ; colon traité par l'éthanol à 96% avant et après son ouverture.....32
- ❖ **Figure (19)** : effet de l'administration orale de différents traitements sur l'ulcère induit par l'éthanol à 96% chez les souris. Le pourcentage d'ulcération est exprimé en moyenne \pm SEM pour n=6. ****p< 0.001 significativement différent du groupe ulcéré. ##### p<0.001 difference significative par rapport au groupe témoin.....32
- ❖ **Figure (20)** : Photographie originale des coupes histologiques des estomacs du groupe témoin observées sous microscope.....33
- ❖ **Figure (21)** : photographie originale des coupes histologiques des estomacs du groupe traité par l'éthanol 96% observées sous microscope.....34
- ❖ **Figure (22)** : photographie originale des coupes histologiques des estomacs du groupe traitées par l'Oméprazole à 20mg /kg observées sous microscope.....34
- ❖ **Figure (23)** : photographie originale des coupes histologiques des estomacs du groupe traitées par Misoprostole à 20mg /kg observées sous microscope.....35
- ❖ **Figure (24)** : Estomac traité avec l'extrait 25 mg/kg ; Estomac traité avec l'extrait 50 mg/kg...35
- ❖ **Figure (25)** : photographie originale des coupes histologiques des estomacs du groupe traitées par l'extrait à 100 mg /kg observées sous microscope.....36
- ❖ **Figure (26)** : photographie originale des coupes histologiques des colons traitées par l'éthanol observées sous microscope.....36

Liste des tableaux

- ❖ **Tableau N°I** : Les mécanismes de défense et d'agression de la muqueuse gastrique.....12
- ❖ **Tableau N°II** : La taxonomie de *Fumaria capreolata*.....14



Introduction

L'estomac est continuellement exposé à une large gamme de substances qui ont la capacité de provoquer des dommages épithéliaux. Ces substances peuvent être endogènes tels que l'acide chlorhydrique, la pepsine et les espèces réactifs de l'oxygène, ou exogènes, qui incluent l'infection à *Helicobacter Pylori*, la mauvaise alimentation, le tabac, la consommation excessive d'alcool, le stress et l'ingestion excessive des médicaments comme les anti-inflammatoires non-stéroïdiens. Ces ulcérogènes entraînent une perte de substance plus ou moins étendue de la paroi digestive qui atteint la couche musculaire d'où l'apparition d'un ulcère gastrique.

L'ulcère gastrique est la maladie la plus fréquente des affections du tractus gastro-intestinal. Il résulte d'un déséquilibre entre les facteurs de défense et les facteurs d'agression. Il se traduit par l'interruption de la muqueuse et de la musculature associée à des lésions vasculaires ; nécrose ; une infiltration de neutrophiles, la réduction du débit sanguin, l'induction de stress oxydatif, et la sécrétion de médiateurs inflammatoires (Ying Wang et al., 2017).

Plusieurs médicaments sont utilisés pour le traitement de l'ulcère gastrique tel que les inhibiteurs de la pompe à protons (Oméprazole), les antagonistes des récepteurs histaminiques, les antiacides, les analogues des prostaglandines (Misoprostole). Les thérapies existantes sont très coûteuses et toutes certaines de ces molécules favorisent non seulement une large gamme d'effets secondaires indésirables (hypersensibilité, arythmie, impotence, changement hématopoïétiques) mais aussi une faible efficacité dans le traitement de cette pathologie (Batista et al., 2015).

Au cours de la dernière décennie, une réelle prise de conscience s'est portée sur l'importance d'utilisation des plantes médicinales pour le traitement de diverses maladies. Parmi ces plantes nous trouvons *Fumaria Capreolata*.

Fumaria Capreolata a révélé des pouvoirs antioxydants, anti tumoraux et antimicrobien, liés à sa richesse en métabolites secondaires tel que les alcaloïdes et les composés phénoliques (Bribi et al., 2015).

« Peut-on considérer l'extrait alcaloïdique de *Fumaria Capreolata* comme étant un composant gastro-protecteur ? À quelle dose il présente un effet gastro-protecteur maximal ? ».

La présente étude vise à évaluer *In vivo* le pouvoir gastro-protecteur et anti inflammatoire de l'extrait alcaloïdique de *Fumaria Capreolata*, contre l'ulcère gastrique induit par l'éthanol à 96% et l'acide acétique à 5% sur des souris albinos.

Synthèse

bibliographique

I.1. Anatomie et physiologie du système digestif

Nous mangeons pour apporter de la matière et de l'énergie à notre corps. Les aliments que nous ingérons contiennent en effet des nutriments dont les organes ont besoin pour fonctionner. Mais ceci ne sont pas disponibles immédiatement : ils doivent être transformés pour pouvoir être utilisés par le corps. Ceci est accompli par un groupe d'organes travaillant ensemble pour assimiler, transformer et absorber les aliments destinés à apporter les molécules nécessaires au fonctionnement des cellules : le système digestif. L'appareil digestif est aussi impliqué dans la défense de l'organisme et possède un rôle endocrinien (Amoureux, 2010).

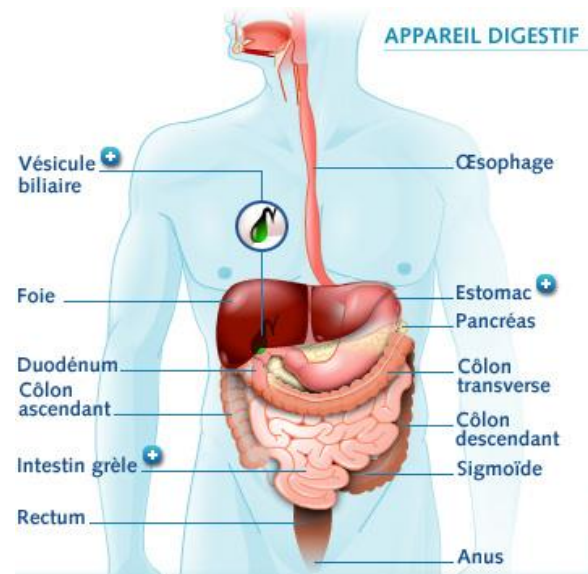


Figure (1) : Anatomie de système digestif (Anonyme 1, 2018).

L'appareil digestif peut être divisé en trois unités fonctionnelles auxquelles sont associées des glandes annexes (les glandes salivaires, le foie, la vésicule biliaire, le pancréas). Les trois unités fonctionnelles sont la cavité buccale, l'œsophage et le tube digestif proprement dit. Ce dernier est constitué de : l'estomac, intestin grêle, le gros intestin le rectum et l'anus (Figure 1) (Amoureux, 2010).

La connaissance de l'anatomie et l'histo-physiologie de l'estomac et colon est un élément capital à la compréhension de la genèse de diverses lésions inflammatoires. Pour cela nous avons tenu à faire un rappel anatomique, histologique et cytologique du tractus gastro-intestinal.

I.1.1. Anatomie de l'estomac

L'estomac est la portion du tube digestif en forme de poche, situé entre l'œsophage et le duodénum, se caractérise de face par sa forme en « J ».

Du point de vue morphologique, l'estomac peut être subdivisé en quatre régions : le cardia, le fundus, le corps et la partie pylorique.

1. **La partie cardiale** : Zone de transition entre l'œsophage et l'estomac, il présente des glandes cardiales qui sécrètent du mucus qui permettent de lubrifier le bol alimentaire.
2. **Le fundus gastrique** : (grosse tubérosité) La portion supérieure de l'organe, peut être dilatée par du gaz, du liquide, des aliments ou par un mélange de ces éléments.

- 3. Le corps de l'estomac :** est une zone qui représente les deux tiers proximaux de l'estomac, qui se prolonge vers le bas par le pylore en forme d'entonnoir et qui s'étend jusqu'à la petite courbure.
- 4. La partie pylorique :** elle se situe en aval de la grande courbure, fait suite au corps de l'estomac, la partie proximale est appelée antrum pylorique, tandis que la partie distale est le canal pylorique qui se termine par l'orifice pylorique ou pylore.

La face latérale convexe de l'estomac est nommée grande courbure et sa face médiane concave, petite courbure (Mahadevan, 2017).

I.1.2. Anatomie de gros intestin (côlon)

La dernière partie du tube digestif est composée du côlon, du rectum et de l'anus. Une petite poche appelée « caecum » relie l'intestin grêle au colon. Le caecum, le colon et le rectum forment le gros intestin. Mesurant près de 2 m de long. Le colon décrit un trajet en « cadre », constitué par le côlon ascendant, le transverse, et le descendant, suivi du sigmoïde qui se prolonge par le rectum et ce dernier s'achève avec l'anus. La principale fonction du gros intestin est le stockage et la concentration des matières fécales avant la défécation (Mahadevan, 2017).

I.2. Histologie de système digestive

I.2.1. Histologie gastrique

L'organisation de base de la paroi gastrique, forme quatre tuniques caractéristiques du tube digestif (de l'intérieur vers l'extérieur): la muqueuse, la sous muqueuse, la musculuse et la séreuse (Figure 2).

- **La muqueuse :** correspond à la couche la plus profonde tapissant la lumière de l'organe ; d'épaisseur variable (400 à 1500 micros) ; elle est recouverte d'une couche protectrice continue de mucus alcalin visqueux (Zine-Charaf, 2005).

Toute la muqueuse gastrique est bordée par un épithélium simple uni-stratifié qui représente 25% de l'épaisseur de la muqueuse, reposant sur un chorion (ou lamina propria) de tissu réticulé ou conjonctif lâche (Mahadevan, 2017). Elle est scindée en trois parties comme suit :

- 1. La muqueuse cardiale :** La muqueuse est relativement mince ; les cryptes gastriques sont des invaginations, en forme de fossettes. Elle comporte une couche superficielle et une couche profonde d'épaisseurs à peu près égales. L'épithélium de la surface est celui des cryptes sont constituées de cellules de la muqueuse. Tandis que la couche profonde

est faite de glandes tubulaires et ramifiées tapissées de cellules muqueuses avec quelques rares cellules endocrines et pariétales.

2. **La muqueuse fundique** : dont les glandes sont tubuleuses simples, rectilignes profondes, constituent entre 70% à 80% du total des glandes présentes dans l'estomac, qui sont les principales productrices de suc gastrique, bordées par quatre types de cellules : les cellules principales ; pariétales ; endocrines et cellule du mucus.
- **La muqueuse pylorique** : elle présente des cryptes étroites et profondes avec des glandes tubulaires contournées, qui sont essentiellement constituées par les cellules à mucus qui vont former un revêtement continu de mucus et les cellules endocrines.
 - **La sous muqueuse** : constituée d'une couche de tissu conjonctif fibreux et vascularisé assurant l'irrigation des cellules gastriques.
 - **La musculieuse** : la musculieuse gastrique est très développée de par son activité motrice importante dans la digestion des aliments. Elle comporte trois couches superposées de fibres musculaires lisses, la plus interne est oblique ; la moyenne est plus importante circulaire et s'épaissit au niveau de pylore ; la couche externe est longitudinale (**Zine-Charaf, 2005**).
 - **La séreuse** : encore appelée adventice, est la tunique externe de la paroi, elle est formée de tissu conjonctif lâche, recouvrant d'une seule couche de cellules aplaties et composant le péritoine viscéral (**Marieb, 2014**).

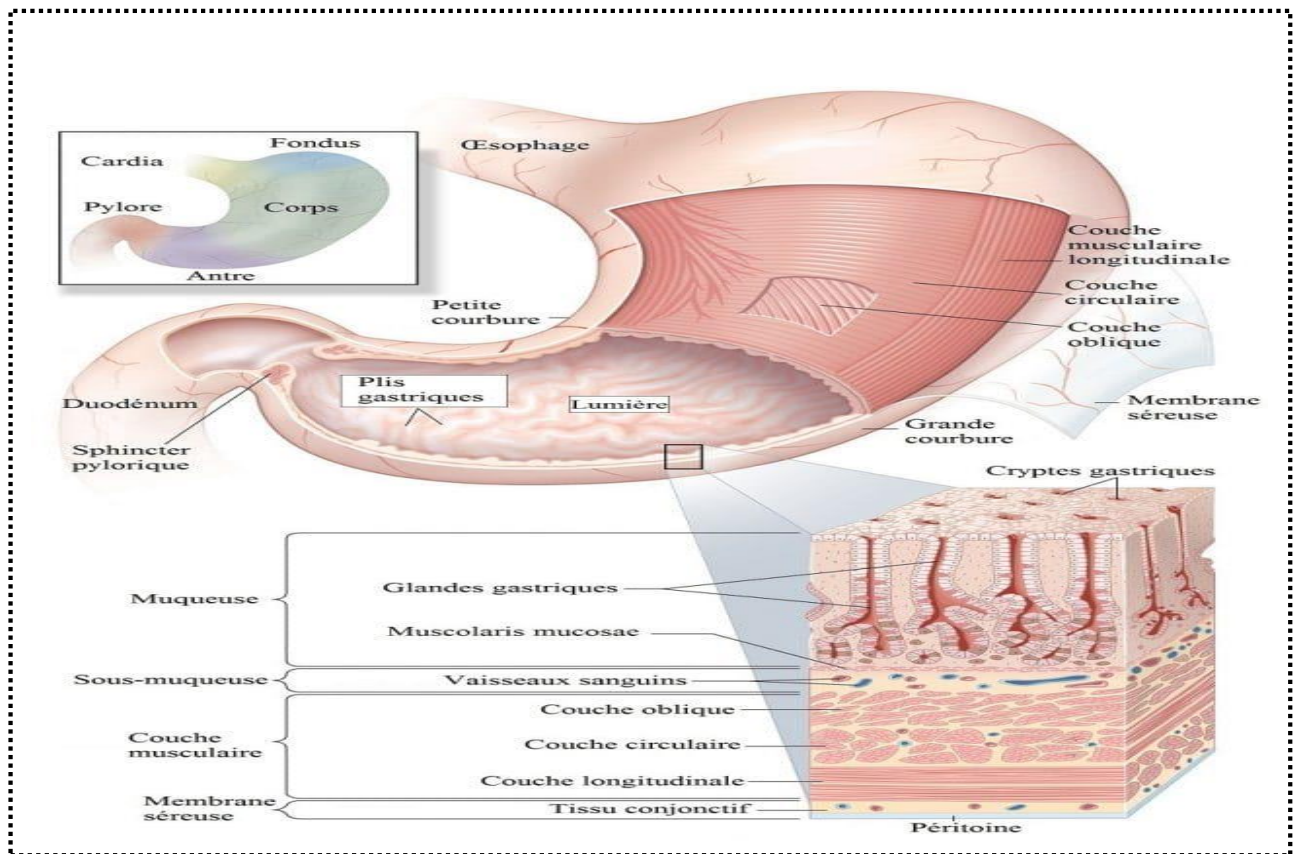


Figure (2) : Anatomie et histologie de l'estomac (modifiée d'après Encyclopedia Britannica, 2010).

I.2.2. Histologie colique

Selon Amoureux (2010) le colon est constitué de quatre tuniques : la muqueuse, sous muqueuse, musculuse et séreuse.

- **La muqueuse** : Elle ne présente pas de villosités. Sa surface est parsemée d'orifices des cryptes intestinales.
- **La sous muqueuse** : Elle est constituée de tissu conjonctif lâche, contenant des vaisseaux sanguins et lymphatiques, des cellules adipeuses.
- **La musculuse** : formée de deux couches interne et externe, constituées de myofibrilles lisses, l'une est circulaire et l'autre longitudinale.
- **La séreuse** : Elle comprend un mésothélium et une couche sous séreuse de tissu conjonctif lâche.

La muqueuse du côlon sécrète un mucus qui lubrifie l'intérieur du gros intestin pour faciliter le passage des fèces. Ce mucus est un liquide contenant des ions bicarbonate et potassium et des anticorps, qui protègent l'intestin contre les agressions bactériennes et chimiques. (Mahadevan, 2017).

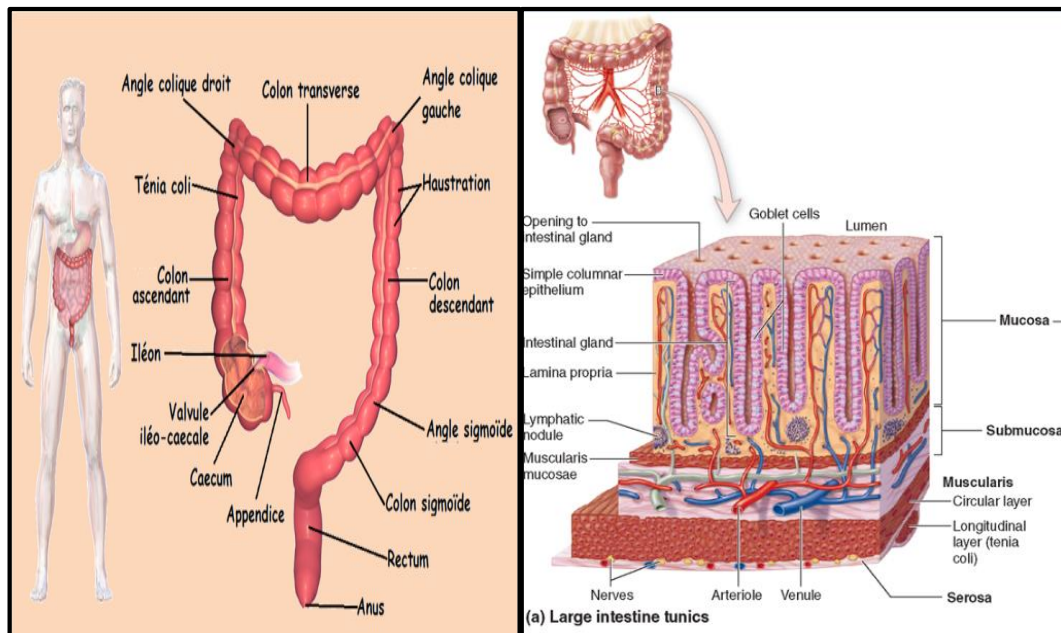


Figure (3) : Anatomie et histologie de gros intestin (Anonyme 2, 2018).

I.3. Physiologie de la sécrétion gastrique

Parmi les multiples et différentes fonctions, motrices, d'excrétion, d'absorption, sensorielle, endocrine et hormonale, assurée par l'estomac, la fonction sécrétoire représente la seconde de la sécrétion exocrine intervenant dans la digestion des aliments (Lewin, 1995). L'estomac comprend deux parties « physiologique » distinctes ; l'estomac proximal qui a un rôle de réservoir et l'estomac distal qui a un rôle dans la décomposition du bol alimentaire. Les fonctions gastriques ont pour but de permettre à l'organe de recevoir le bol alimentaire et de lui faire subir une transformation physique et chimique le rendant apte à l'absorption. Le bol alimentaire est décomposé chimiquement par le suc gastrique, il en résulte la formation de chyme. Dans cette sécrétion gastrique, interviennent tous les éléments cellulaires de la muqueuse gastrique en sécrétant leur production dans la lumière gastrique contribuant ainsi à la constitution du contenu gastrique.

Elles sont représentées par quatre types cellulaires (Figure 3) (Zine-Charaf, 2005).

- **Des cellules principales (Zymogénique) :** les plus représentées dans les glandes fundiques de forme prismatique tronquée (Oberdiac et mineur, 2010), se trouve surtout dans les régions basales des glandes gastriques, qui produisent le pepsinogène, qui est la forme inactive de la pepsine, une enzyme protéolytique (Zine-Charaf, 2005).

- **Des cellules bordantes ou pariétales (oxyntiques) :** situé dans les replis glandulaires de l'épithélium fundique qui sécrètent l'acide chlorhydrique et le facteur intrinsèque (**Lewin., 1995**).
- **Des cellules endocrines :** composantes du système endocrinien diffus : les cellules entérochromaffines like (ECL) qui sécrètent de l'histamine ; les cellules D a somatostatine ; les cellules A sécrétant du glucagon ; les cellules neuroendocrines gastrique (cellule G) sécrètent, sous la stimulation du système parasympathique et des peptides gastrique la gastrine (**Zine-Charaf, 2005**).
- **Les cellules à mucus (cellule de collet) :** situé essentiellement au niveau de collet des glandes, elles forment le mucus gastrique à base de mucine qui protège la muqueuse (**Marieb, 2014**).

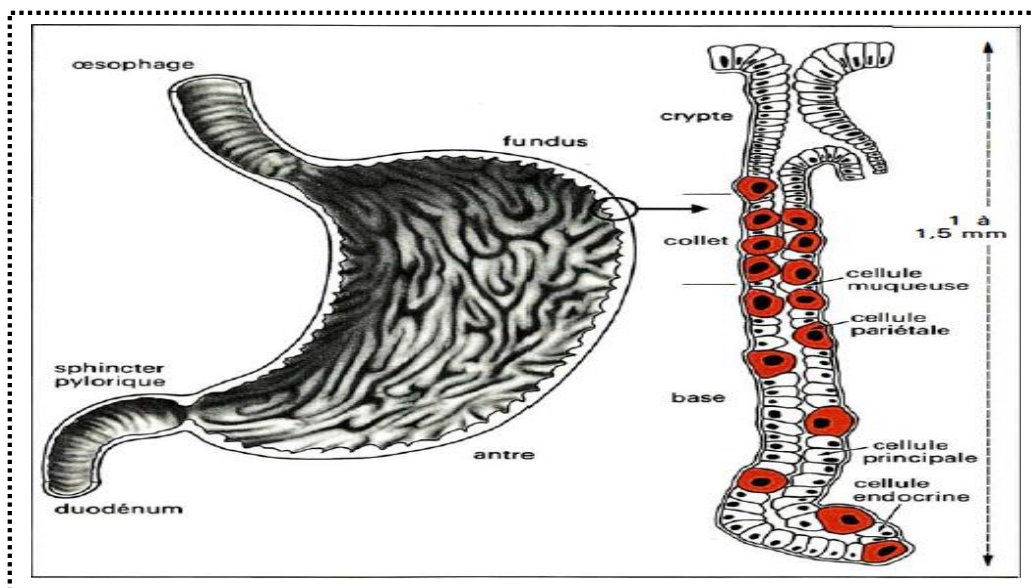


Figure (4) : Les cellules de la muqueuse gastrique (**Lewin, 1985**).

Le suc gastrique qui est produit par les glandes du fundus et du corps gastrique sous la dépendance de prise d'aliments est constitué principalement de substances minérales et organiques.

-Les substances minérales

1. L'acide chlorhydrique : sécrété dans la lumière des glandes par les cellules pariétales ou bordantes (**Lacour et belon, 2015**).
2. Les bicarbonates : sécrétés par les cellules à mucus, sous la stimulation des prostaglandines, participant à la défense de la muqueuse gastrique contre l'acidité (**Lacour et belon, 2015**).

-Les substances organiques

1. Le mucus : glycoprotéine très hydrophile, sécrété par les cellules accessoires sous-jacentes ou cellules à mucus, forme à la surface de l'épithélium un film continu qui assure une protection physique et chimique contre l'acidité et les enzymes de suc gastrique.
2. Les pepsinogènes : sécrété par les cellules principales, est un précurseur enzymatique inactive transformée par l'acidité gastrique en pepsine.
3. Les facteurs intrinsèques : glycoprotéines captant la vitamine B12 dans la lumière gastrique, pour être absorbée en niveau de l'iléon, sécrétée par les cellules bordantes.
4. La lipase gastrique : sécrétée par les cellules principales. Elle est active en milieu acide, et hydrolyse les triglycérides en diglycérides et acides gras (**Lacour et belon, 2015**).

I.3.1. Le mécanisme de la sécrétion acide

La sécrétion acide gastrique est caractérisée essentiellement par sa concentration élevée en acide chlorhydrique. Cette acidité permet de stériliser le bol alimentaire, initier la digestion, activer le pepsinogène en pepsine et autre. Elle est assurée par une population de cellules épithéliales spécialisées, les cellules pariétales (Figure 5a), dont la distribution est restreinte à la muqueuse fundique, qui tapisse le corps gastrique et la grosse tubérosité. Ces cellules pariétales communiquent avec la lumière glandulaire par des invaginations de sa membrane apicale, le canalicule sécrétoire, bordé de microvillosités qui pénètre dans le cytoplasme en formant un réseau. La cellule pariétale se caractérise en plus d'un grand nombre de mitochondrie et par un réticulum lisse sous forme de tubulovésicules. La sécrétion acide est liée au fonctionnement d'une ATPase (H^+ , K^+) ou pompe a proton, qui utilise l'ATP comme source d'énergie nécessaire à sa phosphorylation. Elle est constituée de deux sous unités distinctes alpha et bêta associées sous forme dimérique ou tétramérique (Figure 5b). La sous unité alpha est la structure qui confère son activité enzymatique à l'ATPase (H^+ , K^+).

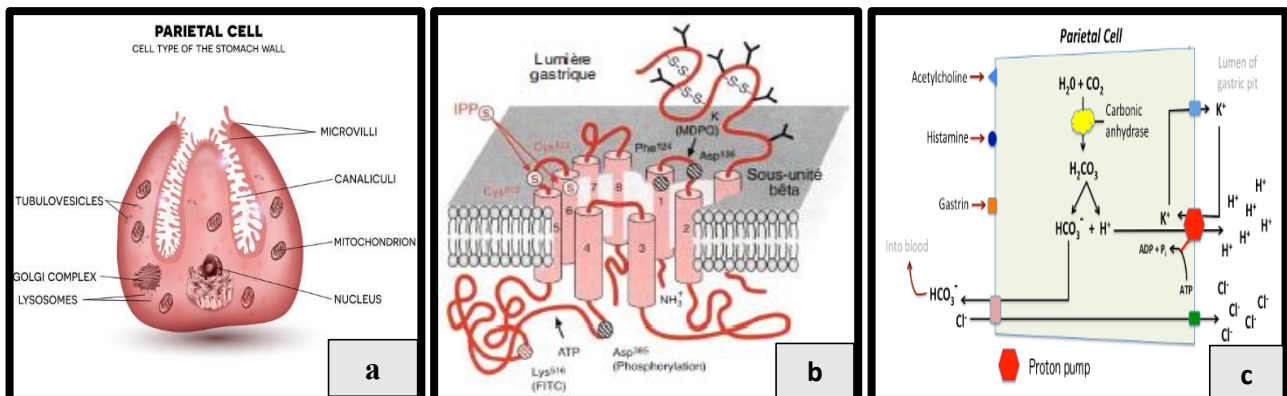


Figure (5) : Le mécanisme de la sécrétion acide : a) la cellule pariétale (Anonyme 3, 2018) ; b) structure de la pompe à proton (Lewin, 1995) ; c) la sécrétion acide gastrique (Anonyme 4, 2018).

En phase de repos elle est située sur la membrane apicale des cellules pariétales ou au niveau des tubulovésicules et le canalicule sécrétoire est de taille réduite, et le cytoplasme contient de nombreuses tubulovésicules. Après stimulation, ces dernières migrent et fusionnent avec la membrane apicale, augmentant de ce fait le nombre de microvillosités à la surface du microcanal (**Lewin, 1995**).

La sécrétion de HCl est effectuée par des échanges entre ions H^+ cytoplasmique contre K^+ issus de la lumière gastrique, l'ATPase H^+ / K^+ est associée à une pompe Cl^- / K^+ qui permet le transport de l'ion Cl^- vers la lumière gastrique sous le contrôle de l'AMPc, formant l'acide chlorhydrique (HCl) qui sera déversé dans la lumière gastrique. Les ions H^+ sécrétés par les cellules pariétales proviennent de la dissociation d'acide carbonique (H_2CO_3), produit formé à partir de dioxyde de carbone (CO_2) et d'eau (H_2O) produisant H^+ et HCO_3^- par une anhydrase carbonique, les HCO_3^- ainsi formés sont éjectés dans le sang en échange d'ions Cl^- au pôle basolatérale de la cellule, tandis que l'ion H^+ est excrété grâce à l'énergie provenant du clivage de l'ATP par une H^+ / K^+ ATPase, il est alors échangé contre un ion K^+ venant de la lumière gastrique (Figure 5c) (**Marieb et Hoehn, 2010**).

L'arrêt de la sécrétion acide est lié au repli dans la cellule des canalicules sécrétoires (**Lacour et Bellon, 2015**).

I.3.2. Régulation de la sécrétion gastrique

La régulation des cellules pariétales sécrétrices de HCl présente de nombreuses facettes. La sécrétion de HCl est stimulée par trois substances chimiques qui agissent toutes par l'intermédiaire de systèmes de seconds messagers. L'acétylcholine libérée par les neurofibres parasympathiques et la gastrine sécrétée par les cellules G agissent toutes les deux en faisant augmenter le taux intracellulaire de Ca^{2+} . L'histamine sécrétée par les cellules ECL en réponse à la stimulation par la gastrine et l'activation parasympathique, elle agit sur la cellule pariétale par l'intermédiaire de l'AMPc. Quand une seule des trois substances chimiques se lie à la membrane plasmique des cellules pariétales, la sécrétion de HCl est peu abondante, mais lorsque les trois se fixent simultanément aux récepteurs correspondants, la quantité de HCl déversée augmente (**Marieb et Hoehn, 2010**).

En plus de ces facteurs stimulants, la somatostatine, qui est libérée par les cellules D du tractus gastro-intestinal, inhibe la sécrétion de H^+ de trois manières : soit, la somatostatine inhibe directement la sécrétion de H^+ par les cellules pariétales via une protéine G_i ; soit elle inhibe la libération de gastrine à partir de cellules G, ce qui diminue l'effet stimulant de la gastrine ; ou bien elle inhibe la libération d'histamine à partir de cellules de type entero-chromaffines, diminuant ainsi l'effet stimulant de l'histamine. Les prostaglandines inhibent également la sécrétion de H^+ par une protéine G_i (**Do et al., 2018**).

D'autres substances inhibent également la sécrétion acide, le glucagon, le VIP (Vaso Intestinal Peptide), le GIP (Gastric Inhibitory Peptide), le CGRP (Calcitonin Gene Related Peptide), la CCK (Cholecystokinine), et le peptide YY (**Lewin, 1985**).

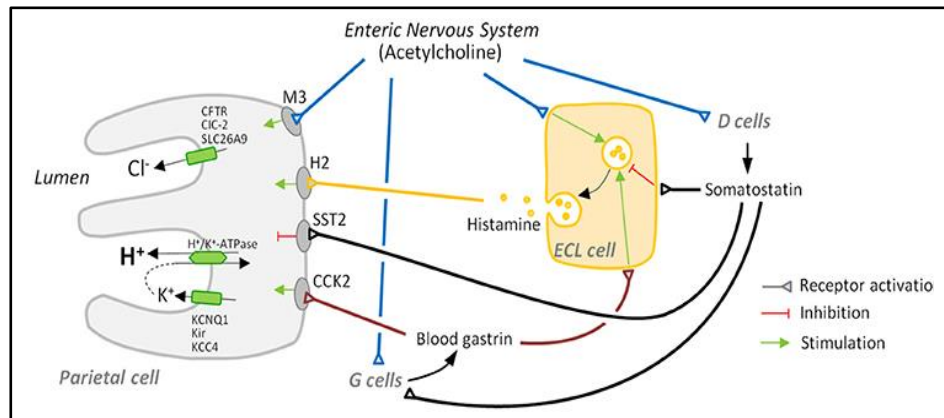


Figure (6) : Le mécanisme de la régulation de la sécrétion de l'acide chlorhydrique par la cellule pariétale (**Anonyme 5, 2018**).

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

Phase céphalique : La phase céphalique correspond à la régulation nerveuse et paracrine. Elle est déclenchée par la pensée, la vue, l'odeur, le goût des aliments. Elle fait intervenir le SNC, l'hypothalamus et le nerf vague, puis le SNC intrinsèque de l'estomac.

Le nerf vague va activer :

- × La cellule pariétale, via la synthèse d'ACh.
- × La cellule à gastrine, qui elle-même va activer la cellule pariétale (**Labbé et al., 2016**).

Phase gastrique : Le bol alimentaire franchit le sphincter inférieur de l'œsophage et arrive dans l'estomac. Les couches musculaires de l'estomac vont se distendre pour accueillir le bol alimentaire, ce qui active le SNC intrinsèque de l'estomac, qui lui-même va communiquer avec le cerveau, via le nerf vague. Ces reflex locaux à médiation vagale vont alors stimuler la sécrétion d'acide. Par un mécanisme paracrine, il y a un rétrocontrôle négatif des H^+ sur les cellules à somatostatine. Ces ions H^+ vont activer les cellules à somatostatine. L'avantage est que ces cellules à somatostatine agissent sur les deux contingents cellulaires les plus puissants : les cellules pariétales qui fabriquent l'HCl et les cellules G qui fabriquent la gastrine. Il y aura alors inhibition des sécrétions d'acide.

Phase intestinale : La phase 3 correspond globalement à la freination de la sécrétion d'acide gastrique. Le duodénum à un pH plutôt basique, alors lorsqu'il reçoit l'acide chlorhydrique venu de l'estomac, un système de régulation de ces sécrétions acides se met en place (**Labbé et al., 2016**).

Des sécrétines, activées par les H^+ , vont exercer un rétrocontrôle négatif sur les cellules pariétales, diminuant la sécrétion d' HCl (Labbé et al., 2016).

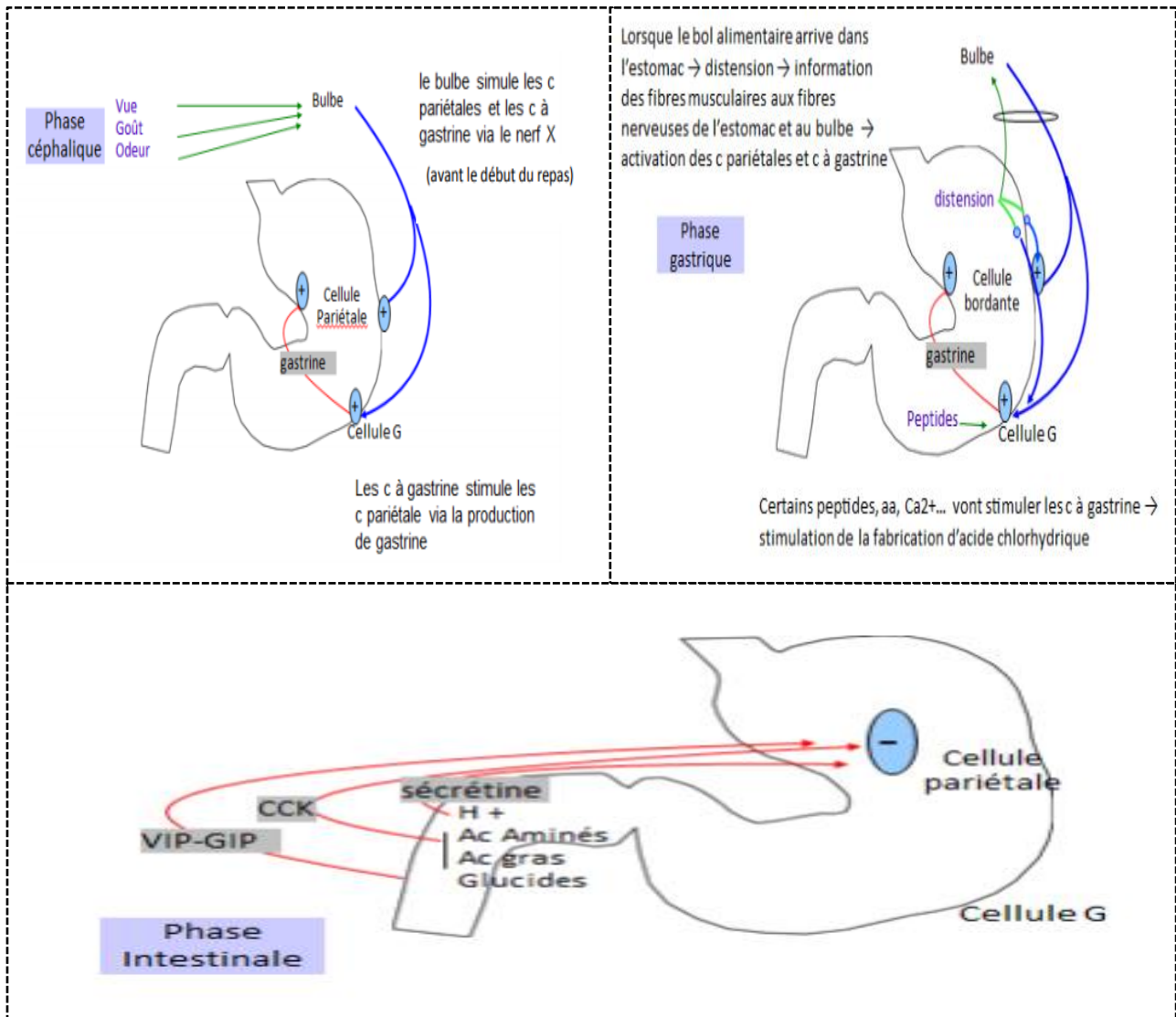


Figure (7) : Les phases de régulation de la sécrétion gastrique (Labbé et al., 2016).

I.4. Les mécanismes de défense et d'agression de la muqueuse gastrique

La muqueuse gastrique crée une barrière pour se protéger de l'érosion de suc gastrique, qui est un acide corrosif, malgré son rôle important dans le bon fonctionnement de l'estomac. Cette dernière dispose des mécanismes intrinsèques de protection contre les facteurs d'agressions endogènes.

Tableau (I) : Les mécanismes de défense et d'agression de la muqueuse gastrique (Li. et al., 2017).

Facteur de protection	Rôle
<ul style="list-style-type: none"> -<u>La couche de mucus</u> -<u>Prostaglandine</u> -<u>le bicarbonate</u> -<u>Le flux sanguin</u> 	<ul style="list-style-type: none"> -Première ligne de défense contre l'acidité et les enzymes protéolytiques de suc gastrique. -Facteur critique de l'homéostasie gastrique, stimule la sécrétion de mucus et le bicarbonate et inhibe la sécrétion d'acide. -Secrété par les cellules à mucus, permet le maintien d'un pH proche de la neutralité. -Permet l'évacuation des ions H⁺ résiduelle et de fournir les nutriments et l'oxygène en cellule de la muqueuse.
Facteur d'agression	Rôle
<ul style="list-style-type: none"> -<u>Acide chlorhydrique</u> -<u>La pepsine</u> -<u>Les espèces réactives de l'oxygène (ERO)</u> -<u>Le reflux de la bile</u> -<u>les leucotriènes</u> 	<ul style="list-style-type: none"> -Agent nécrotique, induit des dommages gastrique lorsque il est sécrété de manière exogène et en quantité excessive. Il dénature les protéines, catalyse le groupement polysaccharidique dans la couche de la muqueuse protectrice de l'estomac. Induisant ainsi sa fragilité. -Assure une décomposition incomplète des protéines alimentaires. -Sont des composés électroniques d'déséquilibré, qui ont une grande réactivité sur les structures cellulaires.

I.5. Pathologie du tube digestive

I.5.1. Physiopathologie gastrique

➤ Ulcère gastrique

L'ulcère gastrique, est une plaie ouverte, Qui se traduit par une perte macroscopique de substance d'un épithélium cutané ou d'une muqueuse, atteignant en profondeur la musculature d'une part, et d'autre part par une réaction inflammatoire profonde et qui a pour particularité de ne pas avoir tendance à cicatriser spontanément. Se conçoit comme une rupture de l'équilibre entre les moyens de défense de la muqueuse gastrique et les facteurs d'agression. Il existe des facteurs favorisant ce déséquilibre tel que : stress, tabac, alcool, infection à *Helicobacter pylori* et la prise excessive des anti-inflammatoires non stéroïdien (AINS). Ou comme la caféine, aliments gras, acides et épicés (Ben Barka et al., 2017).

I.5.2. Pathologie colique

- **La maladie de Crohn** : La maladie de Crohn est une maladie inflammatoire de l'intestin, qui est chronique et qui peut toucher n'importe quelle partie du tube digestif. L'inflammation peut toucher la muqueuse interne et même traverser l'épaisseur entière de la paroi intestinale; elle se manifeste par l'œdème, une dilatation des vaisseaux sanguins, et une perte de fluide dans les tissus.
- **La colite** : est une inflammation du gros intestin. Lorsque des ulcères se forment, on parle alors de colite ulcéreuse. Seule la couche superficielle de la paroi intestinale est touchée. L'inflammation s'étend du côlon descendant occupe souvent plus de 50% de tout le côlon.
- **Le cancer du côlon** : Le cancer de colon représente un problème de santé publique en raison de sa fréquence et sa gravité, malgré une amélioration récente de son pronostic liée à une meilleure prise en charge globale. Il est multi factorielles : génétique, familiale, ou environnementale.

I.6. Les traitements d'ulcère gastrique

- Les traitements médicamenteux

Le concept de gestion de la maladie ulcéreuse est en évolution rapide et un grand nombre de drogues synthétiques ont été utilisés pour le traitement des ulcères gastriques, tels que les antiacides, les inhibiteurs de la pompe proton (IPP) tels que l'Oméprazole, les anticholinergiques, les antihistaminiques, analogues de prostaglandine (Misoprostole) et les pansements gastriques (**Batista et al., 2015**).

- Les traitements préventifs

Les traitements préventives constituent un élément clé dans l'ensemble exhaustif de mesures dédiées à la prévention et à la lutte contre l'ulcère. Arrêter de fumer, éviter le stress, réduire sa consommation de café, d'alcool, ne pas dépasser les doses recommandées lors de la prise de médicaments qui peuvent être en cause (aspirine) et avoir une alimentation équilibrée.

- Les traitements non médicamenteux

Le traitement actuel d'ulcère gastrique repose sur l'utilisation de plusieurs médicaments, ces derniers montrent une efficacité limitée, et sont souvent associés à des effets secondaires néfastes, qui limitent leurs utilisations à long terme. C'est pour cela, que nous observons ces dernières décennies un regain d'intérêt pour la phytothérapie. Ces dernières constituent une source majeure de médicaments grâce à leurs richesses en métabolites secondaires (**Boligon et al., 2014**).

Notre choix s'est porté sur *Fumaria capreolata*, une plante qui appartient à la famille des fumariacées.

❖ Les Fumariacées

La fumeterre vient du mot latin « fumus » qui signifie fumée de terre qui fait référence à la fumée irritante pour les yeux qui se dégage lorsqu'on brûle la plante. Les Fumariacées sont des plantes herbacées, elles ont une large distribution dans la région méditerranéenne. Les fumariacées sont des plantes dicotylédones qui comprennent environ 15 genres incluant le genre de *Fumaria*, et environ 46 espèces dans le monde, dont l'espèce *Fumaria capreolata*. Les fumariacées sont connues dans la région de Bejaia sous le nom vernaculaire de « Zalamit » (allumette) en référence avec la forme et à la couleur de la plante, appelées aussi en Fumatory en anglais, Chick al kanoune en arabe (Suau et al., 2005 in Bribi, 2015).

Tableau II : La taxonomie de *Fumaria capreolata* (APG III, 2009).

Règne	Plante
Embranchement	Spermatophyta
Sous embranchement	Angiospermae
Classe	Dicotyledones
Ordre	Rhoeadales
Famille	Fumariacées
Genre	Fumaria
Espèce	<i>Fumaria capreolata</i>

▪ Description botanique de *Fumaria capreolata*

Fumaria capreolata est une plante annuelle ou bisannuelle, avec une tige couchée, grimpante ou dressé, simple ou rameuse dont la hauteur peut atteindre 30 à 80cm. Ses feuilles de couleur vert clair, alternés, pétiolées et composées. Ses fleurs, blanches rose et pourpre au bout. Le fruit est une capsule lisse, sphérique, à une graine avec un creux au sommet (Figure 08) (Suau et al., 2005 in Maiza-Benabdesselam et al., 2007).



Figure (8) : Les différentes parties aériennes de l'espèce *Fumaria capreolata*.

- **Les effets pharmacologiques de *Fumaria capreolata***

Ses multiples propriétés pharmacologiques sont dues à la richesse de la plante en alcaloïdes, citant les propriétés anti microbiennes (**Maiza-Benabdesselam et al., 2007**), un potentiel anti oxydant, une activité anti tumorale, anti inflammatoire, anti hypertensive et analgésique (**Bribi et al., 2017**).

- **La composition chimique de *Fumaria capreolata***

D'après l'étude de Sousěk et ces collaborateurs (1999), *Fumaria capreolata* comporte les acides organiques (acide caféique) ; les composés phénoliques (flavonoïdes et tanins) ; les polysaccharides hétérogènes ; les acides aminées et les alcaloïdes (Isoquinoléique) (**Bribi, 2016**).

- **Les alcaloïdes**

D'après les études de Bribi (2016), l'espèce de *Fumaria capreolata* comporte principalement les alcaloïdes isoquinoléique, ces derniers sont subdivisées en quatre types : les protoberberines, les protopines, les spirobenzylisoquinolines et les indenobezazepines, qui sont dotés de divers activités biologiques.



*Matériels et
méthodes*

II. Matériels et Méthodes

II.1. Matériels

II.1.1. Réactifs et appareillages

Le gros matériel et les différents réactifs utilisés pour l'extraction et l'étude de l'activité gastro-protecteur de *Fumaria* sont reportés dans l'annexe.

II.1.2 Matériel biologique

➤ Matériel végétal « *Fumaria Capreolata* »

Sur la base de son utilisation traditionnelle, notre travail s'est porté sur une espèce de fumeterres *Fumaria capreolata*, les études ont été réalisées sur toute la partie aérienne (fleurs, feuilles, tige) de la plante, qui a été récoltée au mois d'Avril, 2018 dans la région d'Imakhlef d'EL-kseur (wilaya de Bejaia), dans un endroit propre pas de déchets visibles pour écarter toute modification dans la composition chimique de la plante. L'identification de la plante a été effectuée, au niveau du laboratoire de biotechnologie végétale et d'ethnobotanique, de l'université A-Mira de Bejaia.

➤ Matériel animal

Dans le but d'évaluer l'activité gastroprotectrice *in vivo* des alcaloïdes de *Fumaria capreolata*. Des souris albinos de souche NMRI (naval medical research Institute) mâles et femelles ont été sélectionnées. Âgées de 6 à 8 semaines, et d'un poids corporel qui varie entre (25-32g), Ces animaux proviennent de l'animalerie de l'université A. Mira de Bejaia, où la pratique y a été effectuée. Les souris ont été logées dans des cages spéciale en polypropylène, où ils ont eu libre accès à l'alimentation de type bouchon et à l'eau de robinet. Pour respecter leurs cycles biologiques Les souris ont été mises sous des conditions favorables à leur croissance et leur développement : température ambiante variant entre 25-27°C, un cycle de lumière et d'obscurité de 12h et d'humidité variant entre (60-70%). La litière a été renouvelée deux fois par semaine.

II.2 Méthodes

II.2.1 Préparation des extraits

Les étapes d'extraction des alcaloïdes sont fondées, en règle générale, sur le fait qu'ils existent habituellement dans la plante à l'état de sels et sur leurs basicités, c'est-à-dire sur la solubilité différentielle des bases et des sels dans l'eau d'une part, dans les solvants organique d'autre part.

➤ **Séchage**

La partie aérienne de la plante (fleurs, feuille et tiges), après la récolte a été d'abord soigneusement lavée à l'eau courante pour se débarrasser de la poussière, sable et d'autres particules. Puis séchées à l'étuve à **40°C** pendant **10 jours**, pour enlever toute trace d'humidité et permettre un bon broyage et une meilleure extraction.

➤ **Broyage**

Les échantillons séchés sont réduite en poudre grâce à un broyeur électrique.

➤ **Extraction des alcaloïdes totaux de *Fumaria capreolata***

Afin d'extraire une bonne quantité d'alcaloïdes, la méthode d'extraction par Soxhlet a été utilisée, selon le protocole de (Soušek et al., 1999). Les différentes étapes ont été schématisées dans la figure (12).



Figure : (09) : protocole d'extraction des alcaloïdes totaux de *Fumaria capreolata*.

II. 3. Évaluation de l'activité gastroprotectrice des alcaloïdes de *Fumaria capreolata*

Dans le cadre de l'évaluation des propriétés gastroprotectrices de l'estomac et du colon des alcaloïdes de la plante, deux modèles d'ulcérations ont été réalisés chez les souris : le modèle d'induction d'ulcère par éthanol et celui d'induction par l'acide acétique (AA).

II.3.1. Protocole d'induction de l'ulcère par l'éthanol

L'ulcère gastrique a été induit expérimentalement chez des souris par l'administration intragastrique de l'éthanol à **96 %** (10ml/kg) pour chaque souris, suivant le protocole décrit par (**Robert et al., 1979**). Ce modèle repose sur l'évaluation du degré de protection de la muqueuse gastrique par un prétraitement avec des extraits de plantes ou des molécules de références suite à l'induction de lésions ulcéreuses par l'administration de l'éthanol chez la souris. Pour cela, **07** lots de 06 souris à proportion égale de mâles et femelles ont été préparés. Avant de procéder au gavage, les souris ont été pesées et marquées puis privées de nourriture et d'eau pendant 18h et 1h respectivement.

Les différents traitements ont été administrés par voie orale (10ml /kg) une heure précédant l'induction de l'ulcère par l'éthanol. Le groupe contrôle (G-) a reçu une solution saline de 0,9% (solution véhicule), les groupes contrôles positifs (G1+) et (G2+) ont reçu de l'Oméprazole (20 mg/kg) et du Misoprostole (200µg/kg) et les groupes traités (G1), (G2) et (G3) ont reçu l'extrait de *Fumaria capreolata* à différentes concentrations (1ml) (25, 50 et 100 mg / kg). Au bout de 1 heure les souris ont été sacrifiées par dislocation cervicale après anesthésie au d'éthyle éther. Après une dissection ventro-médiane, l'estomac a été gonflé en injectant 2 ml d'eau physiologique glacée, ensuite il a été excisé, ouvert le long de la grande courbure puis étalé sur un papier, puis les lésions ont été observées à l'œil nu. Les photographies ont été prises à l'aide d'un appareil Téléphonique (Samsung). Les estomacs ont été ensuite fixés et conservés dans le formol (10%) jusqu'à utilisation ultérieure.



Figure (10) : Photographie originale des étapes de dissection des souris.

Les colons quant a eu ont été récupérés et libérés du tissu adipeux adhérent, rincés doucement avec une solution saline, pesés, mesurés et coupés longitudinalement afin de récupérer la partie distale. 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, le rapport P/L (poids / longueur) a été calculé pour chaque souris en comparant la réduction de l'inflammation chez les souris traitées par rapport aux témoins non traités par l'AA.

Des sections de 1 cm ont été pris du colon au niveau de la partie distale afin de réaliser l'étude histologique, les colons ont été nettoyés et coupés longitudinalement et conservés dans une solution de formol à 10%.

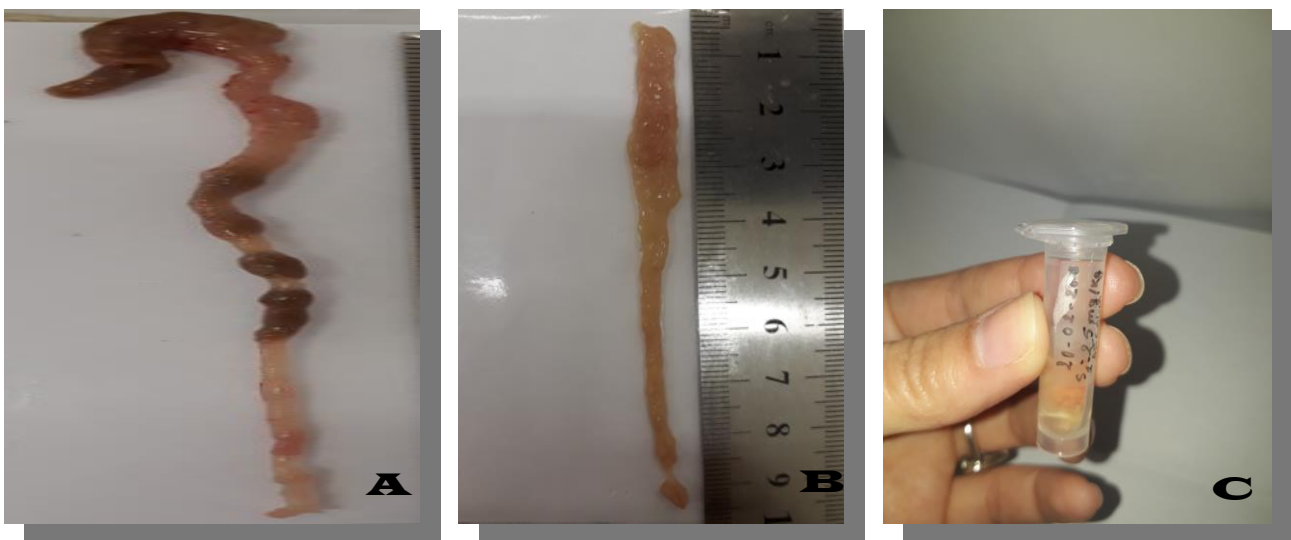


Figure (11) : Les différentes étapes de récupération de colon : **A** : Mesure de la longueur de colon avant son ouverture ; **B** : Etagement des colons ; **C** : Conservation de la partie distale de colon dans le formol à 10%.

II.3.2. protocole d'induction de l'ulcère par l'acide acétique

Au cours de cette expérience 5 lots de **06** souris ont été préparés et distribués comme suite :

- Le groupe témoin reçoit de l'eau physiologique.
- Le groupe malade reçoit d'AA par voie rectale.
- Les groupes traités reçoivent la solution test de l'extrait brut d'alcaloïde de la plante à différentes concentration : 6.25, 12.5 et 25 mg/kg

Les souris avec un poids variant entre **26-32g**, ont été marquées et les différents paramètres, poids, nourriture et eau consommés ont été suivis quotidiennement pour une période de **12 jours**. Durant cette période les souris reçoivent **1ml** de l'extrait d'alcaloïde de Fumaria dissous dans **8ml** d'eau distillée. Le 10^{ème} jour les souris ont été privées de nourriture **12h** avant l'administration de **1ml** d'AA à 5% par voie rectale afin de provoquer une inflammation gastrique et cela après les avoir anesthésiés, Les souris ont été ensuite maintenues dans une position verticale pendant 20s pour limiter l'expulsion de la solution d'AA. Après 2h de l'injection de ce dernier les souris reçoivent les extraits par voie orale, en vue de tester l'effet anti inflammatoire de cette fraction alcaloïdique.

Après traitement pendant ces 12 jours, les souris ont été sacrifiées par dislocation cervicale après anesthésie, et les estomacs ont été récupérés.

II.4. Evaluation de l'activité anti ulcère

Les photos des échantillons d'estomacs ont été enregistrées sur ordinateur pour être Analysées par le logiciel Image J. Ce dernier permet d'évaluer l'action protectrice de L'Oméprazole et le Misoprostole, et l'action inhibitrice des extraits sur l'ulcère induit par l'éthanol, chez les souris en mesurant les surfaces des zones lésées et la surface totale de chaque estomac. Les résultats obtenus nous ont permis de calculer deux paramètres différents :

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

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

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

$$\% \text{ inhibition d'ulcération} = ((\text{USc} - \text{USt}) / \text{USc}) \times 100$$

USc : surface ulcérée du contrôle.

USt : surface ulcérée du test.

II.4.1. Analyse statistique

Les résultats sont exprimés en (moyenne (M) \pm l'écart-type (SEM)) pour chaque groupe. Les données ont été statistiquement évaluées par le logiciel GRAPH PAD, en effectuant le test one way Anova, suivi par le test Dunnett pour une comparaison entre les valeurs des groupes traités par les extraits et les deux médicaments de référence et celles du groupe contrôle. Avec des significations statistique de * $p < 0.05$; ** $p < 0.01$; *** $p < 0.001$; ns (non significatif), utilisant un effectif de $n = 6$.

II.4.2. La méthode des scores :

L'index d'ulcération a été exprimé comme la moyenne des scores d'ulcération de chaque souris. Les scores pour les ulcères ont été attribués 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.

II.5. Etude histologique

II.5.1. Examen histologique

Dans le but d'étudier les lésions touchant les estomacs prélevés, une étude histologique a été réalisée selon le protocole suivi au niveau du service d'histopathologie, au sein de laboratoire de médecine (laboratoire de génie biologique des cancers) de l'université Abderrahmane Mira-Aboudaou-Bejaia où la pratique y a été effectuée. Les étapes du protocole suivi ont été résumées comme suit :

1. Etape macroscopique

Les échantillons préalablement prélevés et conservés, ont été mis dans des histocassettes d'inclusion référencées selon les lots. Cette étape a été effectuée sous la hotte.

2. Etape de Circulation

Cette étape a été réalisée de façon automatique à l'aide d'un appareil de traitement de tissus appelé « automate de déshydratation », programmé sur un cycle de 11 heures, réalisée en trois étapes successives : **déshydratation, éclaircissement et inclusion.**

La première étape de la circulation consiste à extraire l'eau de tissu dans milieu intra et extracellulaire par le phénomène d'osmose, qui est remplacée par la paraffine. Pour cela, les cassettes contenant les échantillons sont d'abord passées dans huit bacs d'éthanol a concentration croissantes de **70 à 100 %** pendant une période de **45 min** pour chaque cycle afin de chasser l'eau, et pour une déshydratation en douceur et non brutale qui risque de rétracter les cellules, suivi par deux bacs de xylène pure dans la but d'éliminer toute trace d'éthanol (désalcoolisation) et de préparer pour la pénétration de paraffine, c'est l'étapes d'éclaircissement qui dure **30min**.

Pour achever ce cycle de traitement, les échantillons passent dans deux bacs de paraffine liquide qui est une substance homogène, solidifiable et chimiquement inactive qui pénètre à l'échelle cellulaire dans le tissu à étudier, et remplace l'eau qui est dans le tissu pour durcir les échantillons, pendant **1h 30 min** c'est l'étape d'inclusion.



Figure : (12) : Photographie originale de l'automate de déshydratation.

3. Etape d'enrobage

Après inclusion en paraffine, des coupes transversales et longitudinales ont été réalisées sur les échantillons, puis on a réorienter convenablement le fragment tissulaire dans le sens de la coupe dans un moule d'enrobage contenant de la paraffine fondue, le moule est mis sur une plaque réfrigérante de la station d'enrobage pendant quelque seconde dans le but de fixer l'échantillon dans le moule.

Les histocassettes correspondants ont été placées sur ces moules, enrobés et laisser durcir formant des blocs de paraffine. Pour éviter les chocs thermiques et la formation des fissures dans les blocs il faut les laisser refroidir sur la paillasse puis les placer sur une plaque réfrigérante pendant quelque heure pour faciliter la réalisation des coupes histologique. On obtient enfin des

blocs de paraffine contenant les prélèvements qui sont ainsi protégés contre les agressions traumatique, l'humidité et le dessèchement.



Figure (13) : Les étapes de la réalisation des blocs en paraffine.

4. confection des coupes

Cette étape a été réalisée à l'aide d'un appareil « Microtome ». Le bloc de paraffine contenant le tissu a subi un dégrossissement à **10 μm** , afin d'atteindre les tissus, puis coupé en fins rubans de **3 μm** . Plusieurs motifs de coupe tissulaire sont posés sur des lames dans un bain marie à température de **69°C** pour une meilleure adhésion à la lame. Après l'étalement, les lames portant les coupes ont été séchées dans une étuve à **80°C** pendant **24h**.

5. Etapes de coloration histologique

Les lames obtenues sont colorées, afin d'augmenter le contraste des différentes structures cellulaires et tissulaires. Comme la plupart des colorants sont des solutions aqueuses, pour qu'ils puissent pénétrer le tissu et le colorer il faut en retirer la paraffine et le réimprégner d'eau. On commence donc par passer les lames dans un agent éclaircissant qui élimine la paraffine ; le xylène chauffé, cette étape de déparaffinage dure **30min** ; une autre étape assure la fixation de l'échantillon en utilisant un autre solvant (éthanol) pendant **10min** ; enfin elles sont imprégnées d'eau en hébergeant le porte lame dans un bac contenant de l'eau pendant **10min**.

La coloration de routine typique (standard) est hématoxyline-éosine (H.E). L'hématoxyline colore, en bleu violet, les noyaux et les parties cytoplasmiques riches en réticulum endoplasmique rugueux ; l'éosine colore les autres parties de cytoplasme ainsi que de nombreux constituants extracellulaire fibrillaire.

Les coupes sont protégées en utilisant une résine synthétique « EuKitt ». Cette dernière permet de diminuer la diffraction.



Figure (14) : Les différentes étapes de la coloration standard H.E.

6. Lecture microscopique des lames

L'observation des lames a été réalisée en utilisant un microscope optique à fond clair, relié à un ordinateur. Chaque lésion est repérée sur l'écran de l'ordinateur et photographiée et enregistrée directement sur l'ordinateur à l'aide d'un appareil photo intégré. Dans le but de faire des observations de l'histopathologie de la microstructure de la muqueuse gastrique.

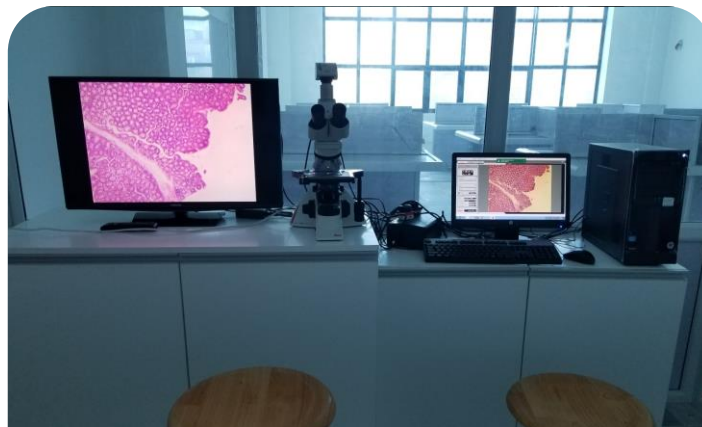


Figure (15) : Analyse des coupes en microscope.

*Résultats et
discussion*

III. Résultats et discussion

III.1. Evaluation de l'activité anti ulcéreuse des extraits de la plante et les deux médicaments chez les groupes de souris

A. Protocole d'induction d'ulcère par l'éthanol

L'effet gastro-protecteur des deux médicaments de référence et les extraits d'alcaloïde de la plante a été étudié sur des souris albinos mâles et femelles de type NMRI, présentant un ulcère gastrique induit expérimentalement par l'éthanol à 96% par gavage intra gastrique. Deux analyses ont été réalisées dans le but d'évaluer cet effet gastro protecteur, en premier une analyse macroscopique des lésions externe des estomacs visibles à l'œil ce qui nous a permis de calculer le pourcentage des régions de l'estomac ayant subi des lésions. En seconde partie une étude histopathologique a été entreprise pour confirmer les résultats précédents, qui permettront d'observer l'effet au niveau tissulaire et cellulaire.

➤ Observation macroscopique des lésions gastriques

Les observations macroscopiques ont révélés une production massive des lésions gastriques caractéristique dans la portion glandulaire de l'estomac chez certaines souris plus particulièrement celle de contrôle positif, la plupart de ces lésions étaient des pétéchies, muqueuse rouge, stries hémorragiques.

- Le groupe de souris ayant reçu l'eau physiologique (contrôle-), n'a présenté aucune ulcération, et l'observation de la muqueuse montre un aspect normal (figure 16A).
- L'éthanol à 96% administré par voie intra-gastrique a engendré de fortes lésions gastriques au niveau de la partie mucosale de l'estomac des souris, en comparaison avec les estomacs sain (Figure 16B).
- Le groupes de souris traité par l'Oméprazole à une concentration de 20 mg /kg a montré une réduction des lésions gastriques induites par l'agent ulcérogène comparé au groupe traité par éthanol seul (Figure 16C), cette réduction est significative avec un indice d'ulcère $2,25 \pm 0,42$.
- Le groupe de souris traitées par le Misoprostole quant à lui a montré une protection complète de l'estomac contre les lésions provoquées par l'éthanol, qui ont présenté un aspect normal comparable à celui des estomacs sains, contrairement au groupe traité par l'Oméprazole ou nous avons observé une protection partielle (figure 16D), avec un indice d'ulcère très hautement significative de $0,25 \pm 0,17$.

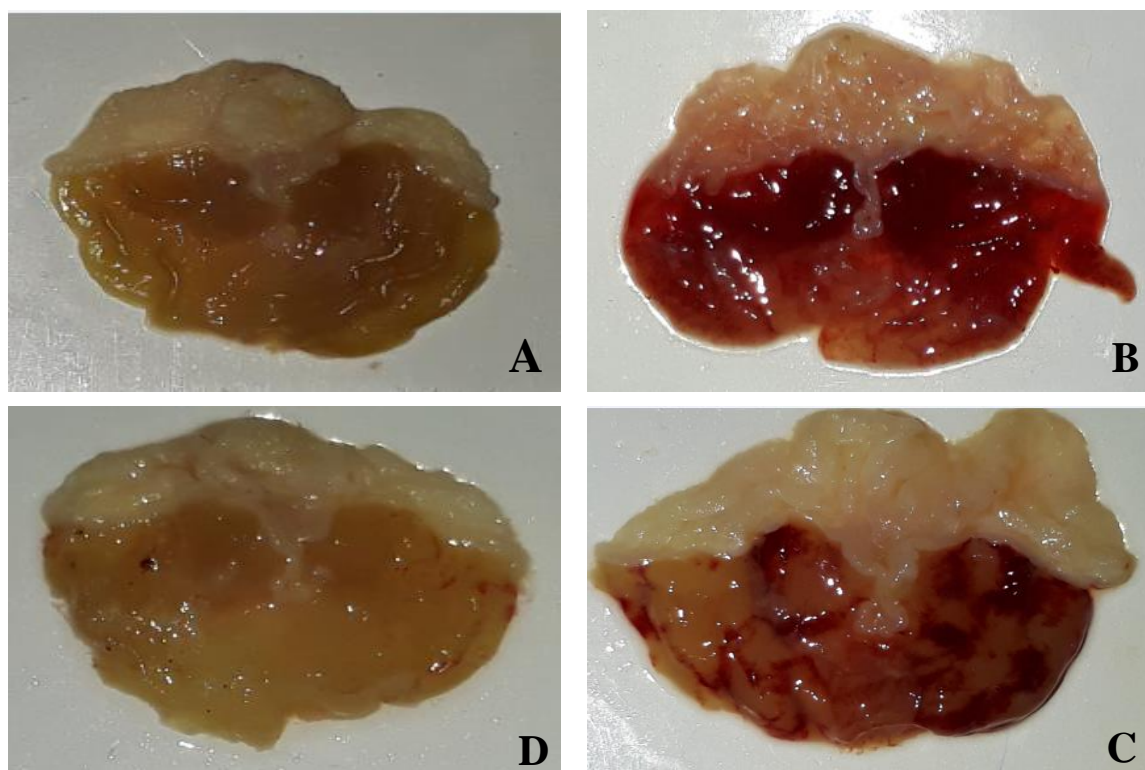


Figure (16) : Photographie originale des estomacs des souris : **A :** traité par l'eau physiologique ; **B :** estomac traité par éthanol 96% ; **C :** estomac prétraité par l'Oméprazole ; **D :** estomac prétraité par le Misoprostole (GX3).

• L'administration intra-gastrique d'une dose de 10 ml/kg d'éthanol à 96% à des souris du groupe contrôle positif, a induit au bout d'une demi-heure l'apparition des lésions de l'ulcère gastriques caractéristiques : œdèmes, érosion, stries hémorragiques, pétéchies et une muqueuse rouge (Figure 16B). Ces lésions décrites précédemment ont été rapportées par Li et ses collaborateurs (2016), avec un indice d'ulcère de $2,70 \pm 0,24$.

En effet, la consommation excessive d'alcool est à l'origine d'ulcère gastrique celui-ci pénètre facilement la muqueuse gastrique. Il a été rapporté que l'alcool affaiblit généralement la défense gastrique et induit des lésions de la muqueuse, en augmentant la perméabilité gastrique et vasculaire, le relargage des médiateurs vasoactif comme les leucotriènes et l'histamine, la diminution du flux sanguin gastrique et l'épuisement du mucus et des bicarbonates au niveau de la muqueuse gastrique. De plus, l'éthanol est à l'origine d'une surproduction d'espèces réactives de l'oxygène, ces derniers agissent en se liant à un grand nombre de macromolécules tels que l'ADN et les lipides, et favorisent ainsi la peroxydation lipidique et les dommages cellulaires. La conséquence des dommages tissulaires contribuent à la formation d'ulcère (Liang *et al.*, 2018).

En outre, l'étude réalisée par Golbabapour *et al.*, (2013) a montré que la génération des espèces réactives de l'oxygène par l'éthanol a un rôle significatif dans la formation de l'ulcère. Les ROS ont des rôles physiologiques très importants en agissant, à faibles concentrations, sur la régulation des réponses biologiques, la transduction du signal et autres voies de signalisation (**Favier, 2003**). Il a été aussi démontré par Zhao *et al.* (2009) que l'éthanol induit la réduction de la sécrétion de bicarbonate, la production de mucus et le contenu du PGE2 muqueux qui est la plus abondante au niveau gastro-intestinale et joue un rôle important dans la protection de l'estomac. La production de radicaux libres par l'éthanol induit la réduction du taux de l'oxyde nitrique (NO), qui est l'un des agents de défense les plus importants au niveau de la muqueuse gastrique, car il régule le taux du flux sanguin, qui lui a un rôle dans le maintien de la sécrétion gastrique et dans la cytoprotection (**Do *et al.*, 2017**).

Ils induisent aussi l'inhibition de l'activité de la SOD et de la CAT, qui contribuent au maintien de la balance oxydant / anti oxydant au niveau de la muqueuse gastrique. La superoxyde dismutase (SOD) est une enzyme capable d'éliminer et de diminuer la durée de vie de l'anion superoxyde $O_2^{\bullet-}$ qui résulte de la réduction univalente de l'oxygène, tandis que la catalase (CAT) est une enzyme qui transforme le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) en une simple molécule d'eau (**Boligon *et al.*, 2014; Ben Barka *et al.*, 2017**).

- L'Oméprazole appartient à la famille des binimidazoles substituées, de la classe des IPP. L'Oméprazole, administré par voie orale, Il n'agit pas directement par contact avec la muqueuse gastrique, il est d'abord absorbé sous forme inactive au niveau de l'intestin grêle proximal et gagne la cellule pariétale, possédant un site de fixation privilégié pour les bases faibles. Au milieu acide il est transformé en composé active, un Sulfenamides et forme des liaisons covalentes avec les groupements sulfhydryles de la pompe H^+/K^+ ATPase et cela provoque une inactivation irréversible de l'enzyme. Cette inhibition conduit à la diminution de la sécrétion de l'acide. Les IPP ont comme particularité d'augmenter la durée pendant laquelle le pH est supérieur à 3 (**Lewin, 1995**). Ils sont en grande partie métabolisés par les enzymes du foie principalement CYP450 et CYP2C19 (**Morin *et al.*, 2010**).

Les observations macroscopiques notées au niveau des estomacs de souris prétraitées avec l'Oméprazole (20mg/kg), une heure avant l'induction d'ulcère par l'éthanol, ont réduit d'une manière peu significative les lésions observées au niveau des estomacs de souris du groupe éthanol. Ces résultats concordent avec ceux d'Ando et ses collaborateurs (2008), qui relie cette inefficacité au polymorphisme de CYP2C19.

D'autres études ont été réalisées par Baak et ces collaborateurs (1991), où ils ont utilisés deux concentrations d'Oméprazole (20 et 40 mg/kg). Une relation dose/effet a été observée. A la dose de 40mg/kg, l'Oméprazole a complètement protégé l'estomac des lésions provoquées par l'éthanol, les estomacs présentent un aspect sain, contrairement en groupe traité par la dose 20mg/kg d'Oméprazole qui montre une protection partielle des estomacs ulcérés. Ce qui pourrait aussi expliquer les résultats obtenus.

Certaines études, comme celle de Majeed et ces collaborateurs (2015), ont obtenu une très bonne cytoprotection en utilisant l'Oméprazole à 20mg/kg. Ceci pourrait être expliqué aussi par la forme galénique du médicament (gélule ou comprimé), dans l'étude de Majeed et al. (2015). La forme comprimé a été utilisée, à l'inverse de notre étude où l'on a utilisé la forme gélules. Il existe une autre raison peut être la mauvaise stabilité des médicaments dans l'acide gastrique ou d'une mauvaise perméabilité de la drogue à travers la couche de mucus (**Fontana et al., 2011**).

L'Oméprazole inhibe le développement des lésions gastriques induites par l'éthanol, en réduisant la sécrétion de l'acide gastrique, en augmentant l'activité des enzymes endogènes la SOD et la CAT et empêcher la perte de perméabilité à la membrane et le dysfonctionnement des protéines cellulaires, assurant ainsi la survie. En effet, l'Oméprazole, est connu pour son rôle non seulement comme un inhibiteur de la pompe à protons, mais aussi comme un agent anti-inflammatoire, un antioxydant ou un stimulateur de la sécrétion de mucus gastrique (**Xu et al., 2015**).

- Le Misoprostole (Cytotec) est une prostaglandine synthétique. Il protège la paroi de l'estomac et de l'intestin en exerçant une action qui diminue la production d'acide et augmente la sécrétion de mucus et le débit sanguin vers l'estomac et donc la cytoprotection (**Dine et al., 2008**). Le Misoprostole se lie au même récepteur membranaire que les prostaglandines E1 et active plusieurs protéines G pour moduler le taux du calcium (canaux calciques) et inhiber la sécrétion de l'histamine, empêchant ainsi l'activation de la pompe à protons dont son action inhibitrice de la sécrétion acide. L'effet cytoprotecteur des prostaglandines E1, et donc du Misoprostole, vient du fait qu'elle stimule la sécrétion de bicarbonates et de mucus, favorisent l'épithélialisation de la muqueuse, et accélèrent le débit sanguin au niveau de la muqueuse gastrique. Le Misoprostol stabilise également les cellules détruites par les agents ulcéreux (**Edouard et Ricordel, 1988**).

Du fait de son fort pouvoir cytoprotecteur, le Misoprostole apparaît être la molécule de choix dans le traitement et la prévention des ulcères causés par une diminution des défenses de la muqueuse. Ce qui expliquerait le pouvoir gastro-protecteur démontré chez le groupe de souris prétraité par le Misoprostole (200µg/kg).

- L'administration intra-gastrique de l'extrait alcaloïdique de la plante à différentes concentrations (25, 50 et 100 mg/kg) une heure avant l'administration de l'agent ulcérogène a réduit significativement la sévérité des lésions et des ulcérations induites par l'éthanol en comparaison au groupe contrôle+ (**Figure 17 (A, B, C)**). Ceci est confirmé par leur indice d'ulcère qui a été significativement réduit pour les doses (25 et 50 mg/kg) avec des indices d'ulcère de $2 \pm 0,49$ et $1,67 \pm 0,60$ respectivement, et même très significativement réduit avec la dose de 100mg/kg avec un indice d'ulcère de $0,67 \pm 0,24$.

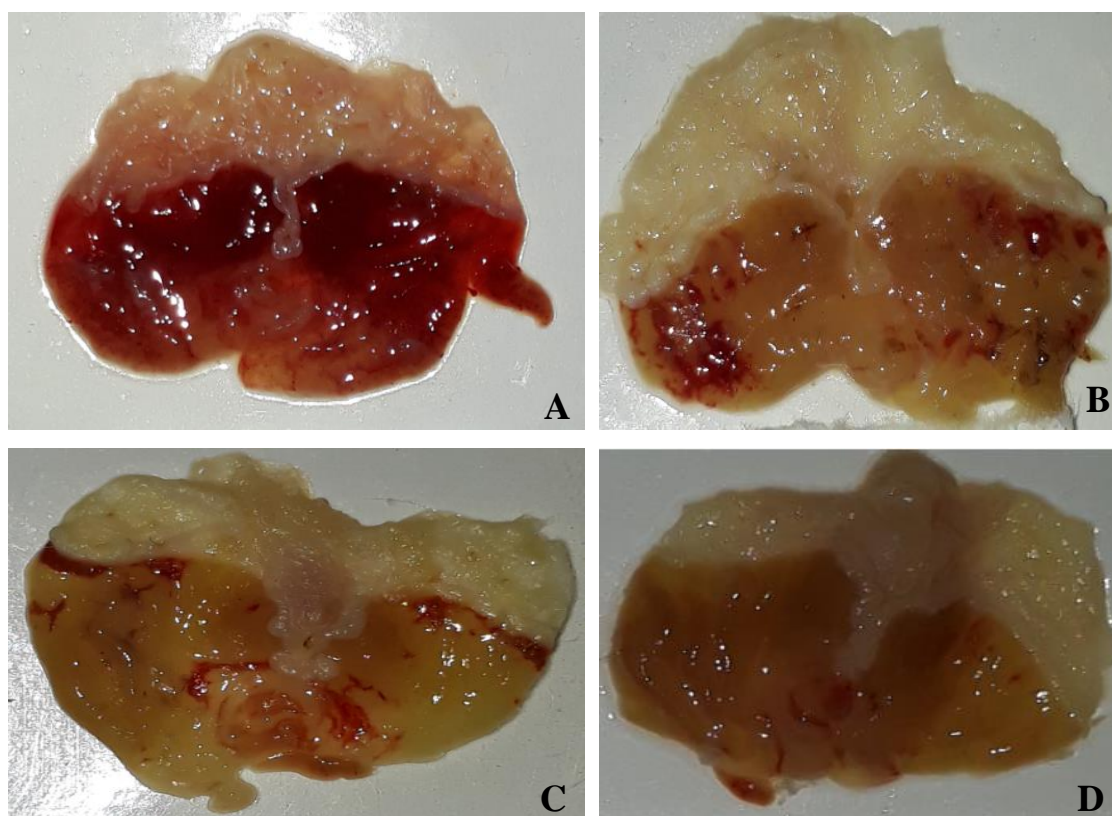


Figure (17) : Photographie originale des estomacs des souris :**A)** Estomac traité par l'éthanol (contrôle+) ; **B)** Estomac traité par l'extrait de *F.capreolata* à une dose de 25 mg/kg ; **C)** Estomac traité par l'extrait de *F.capreolata* à une dose de 50 mg/kg **D)** ; Estomac traité par l'extrait de

Les résultats de l'étude ont montré que l'administration intra gastrique de l'extrait alcaloïdique de *Fumaria capreolata* exerce un effet gastro-protecteur contre le pouvoir ulcérogène de l'éthanol, d'une manière significative comparable même à celle du Misoprostole laissant présager un mécanisme cytoprotecteur similaire.

Il a été observé que l'extrait de la plante, a montré un effet optimal à une concentration de 100mg/kg : en effet une réduction significative du pourcentage d'ulcération (7.15%) par rapport au groupe traité par l'éthanol a été observé (Figure 17), notant que cet effet gastro-protecteur est dose- dépendante. Ces résultats sont en accord avec ceux rapportés par des études antérieures citant celle de Yang et ses collaborateurs 2017, qui ont étudiés l'effet gastro-protecteur des alcaloïdes de deux plantes médicinales : *Mature silkworm, Bombyx mori*, en utilisant l'éthanol comme un agent ulcérogène, leurs résultats révèlent que les alcaloïdes ont un effet gastro-protecteur puissant. L'équipe de recherche de Wang (2016) ont démontré que les alcaloïdes étaient pourvus d'un effet gastro-protecteur par l'augmentation de la synthèse de l'EGF, un facteur de croissance très important dans la stimulation de la régénérescence de la muqueuse et donc la réparation tissulaire et la croissance cellulaire tout ceci permet de résister aux ulcères gastriques et de maintenir l'homéostasie gastrique. En effet, Souto et collaborateurs (2011) ; ont démontré que la majorité des alcaloïdes possédaient de très bonnes activités anti-inflammatoires dont les plus puissants étaient ceux de la famille des isoquinolines. Cette famille a été identifiée chez *F.capreolata* (Bribi et al., 2016), dont la protoberberine ; qui selon Kuo et al (2015), réduirait l'expression de la COX2. D'autres études ont prouvé que les protoberberines agissaient comme anti-inflammatoire en diminuant la production de TNF- α et l'IL-1 β , IL-6 et en inhibant la libération du NO (Lemos et al. 2017). La protoberberine a aussi était reconnue pour son activité antioxydante élevée (Okechukwu et al., 2013).

Des études menés par Do et ses collaborateurs (2015), révèlent quant à elles que le pouvoir gastro-protecteur des alcaloïdes est attribué à leur capacité d'inhiber la pompe à proton et d'abaisser le taux de Ca²⁺ dans les cellules pariétales et sont des antagonistes de l'acétylcholine.

De plus les alcaloïdes sont dotés d'un pouvoir stimulateur de la production du mucus et de bicarbonate et ont la capacité de diminuer la sécrétion d'acide et de pepsine, de plus il accroît la production de facteur gastro protecteur tel que PGE2 dans la muqueuse gastrique et d'inhiber l'expression de l'ARNm de l'iNOS avec une valeur significative ($P < 0,05$) (Wang et al., 2015).

Plusieurs mécanismes sont impliqués donc dans la défense du tractus gastro-intestinale par les alcaloïdes, ces derniers révèlent des particularités comme l'immunodilatation, augmentation du débit sanguin gastrique et la participation dans le système antioxydant endogène (Nicolau et al., 2017).

➤ Observation macroscopique des lésions coliques

Cette étude a été réalisée pour évaluer l'effet anti-inflammatoire des alcaloïdes d'une plante médicinale du genre *Fumaria* contre la colite induite chez des souris albinos. L'administration d'éthanol à 96% par voie intra gastrique n'a engendré aucune inflammation colique.

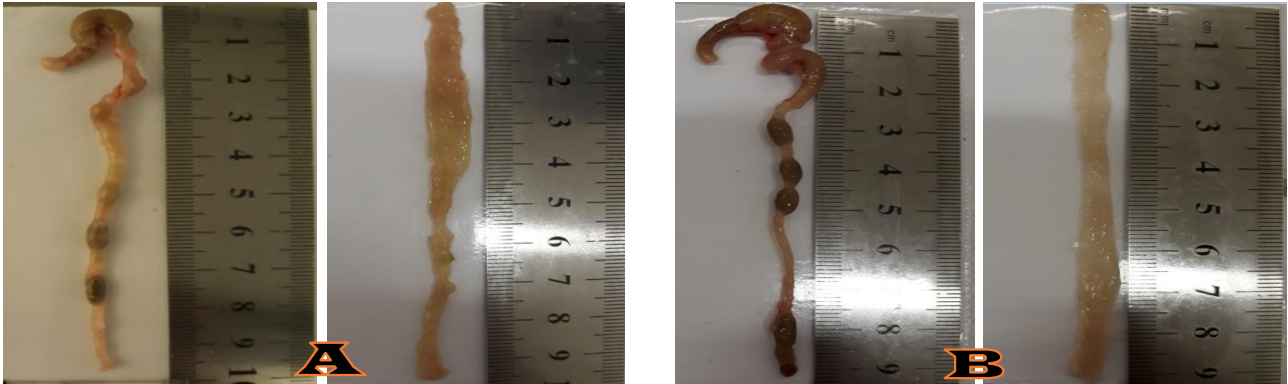


Figure (18) : Photographie originale des colons récupérés : A : colon témoin avant et après ouverture ; B : colon traité par l'éthanol à 96% avant et après son ouverture.

➤ Evaluation des lésions par le calcul de surface

L'effet gastro-protecteur des différents traitements contre les lésions induites par l'éthanol à 96% a été évalué après estimation de la surface des lésions présentes au niveau de la muqueuse gastrique en utilisant le logiciel Image J, dont les résultats sont représentés dans les figures suivante :

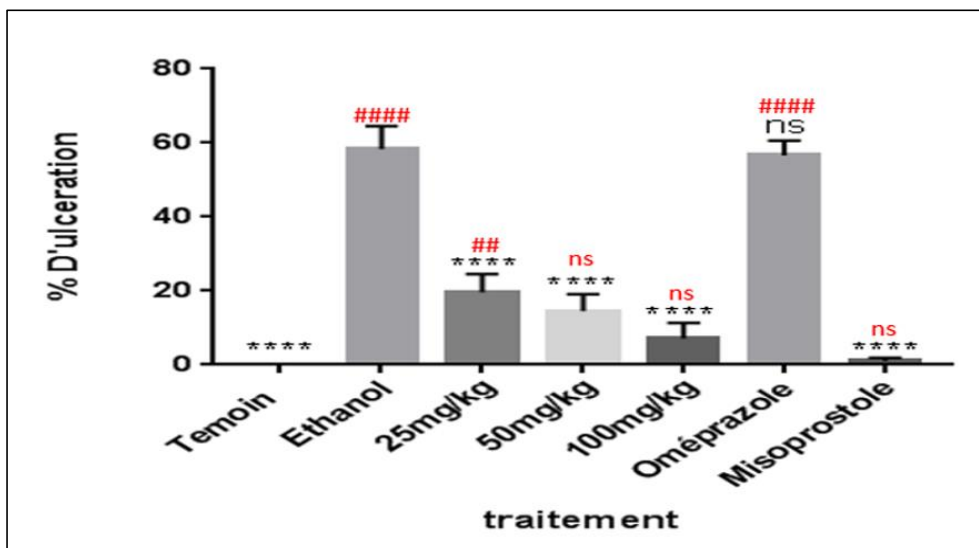


Figure (19) : Effet de l'administration orale de différents traitements sur l'ulcère induit par l'éthanol à 96% chez les souris. Le pourcentage d'ulcération est exprimé en moyenne ± SEM pour n=6. ****p < 0.001 significativement différent du groupe ulcéré. ##### p < 0.001 différence significative par rapport au groupe témoin.

Les pourcentages d'ulcérations et celles d'inhibitions pour les différents traitements sont rapportés dans l'annexe 3.

➤ **Observation microscopique des lésions gastriques**

Dans le but de confirmer les résultats obtenus au cours de l'observation macroscopique des lésions gastriques, une étude histologique a été réalisée sur les estomacs prélevés, qui a permis de mieux évaluer l'activité gastro protectrice de l'Oméprazole, Misoprostole et les extraits de la plante.

- Le groupe témoin représente une organisation architecturale des couches histologiques normale : la muqueuse, sous muqueuse, musculuse et la séreuse, qui représente un aspect sain.

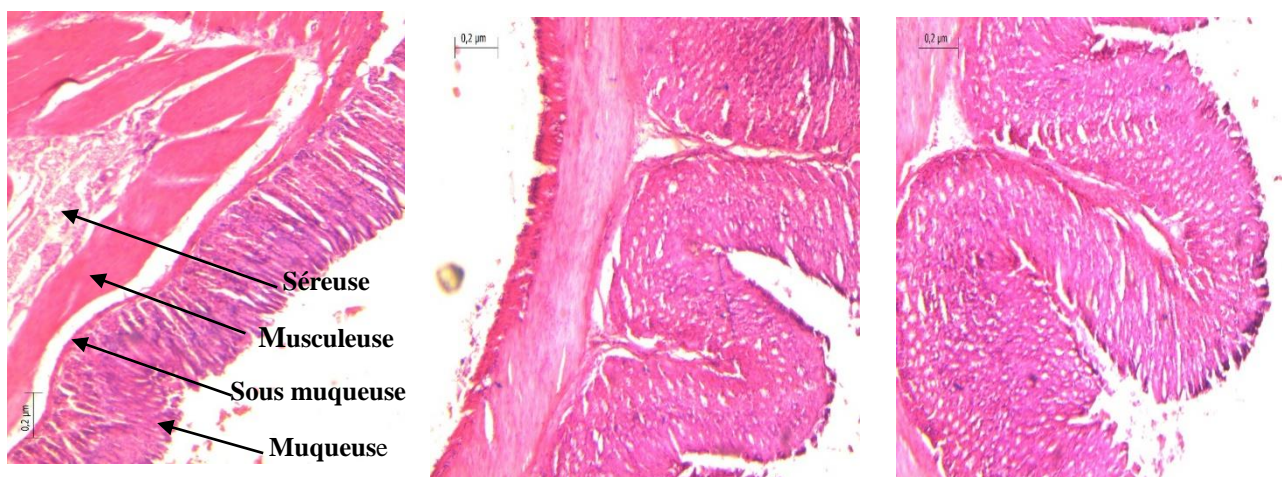


Figure (20) : Photographie originale des coupes histologiques des estomacs du groupe témoin observées sous microscope (G x 4), réalisée à 0,2µm.

- Chez le groupe traité par éthanol à 96%, les coupes histologiques révèlent une désorganisation de l'architecture de l'estomac désigné principalement par : la présence des signes majeurs de l'inflammation tels que l'œdème et les foyers hémorragique. et destruction de la muqueuse et ceci en comparaison avec l'estomac normal (Figure 21).

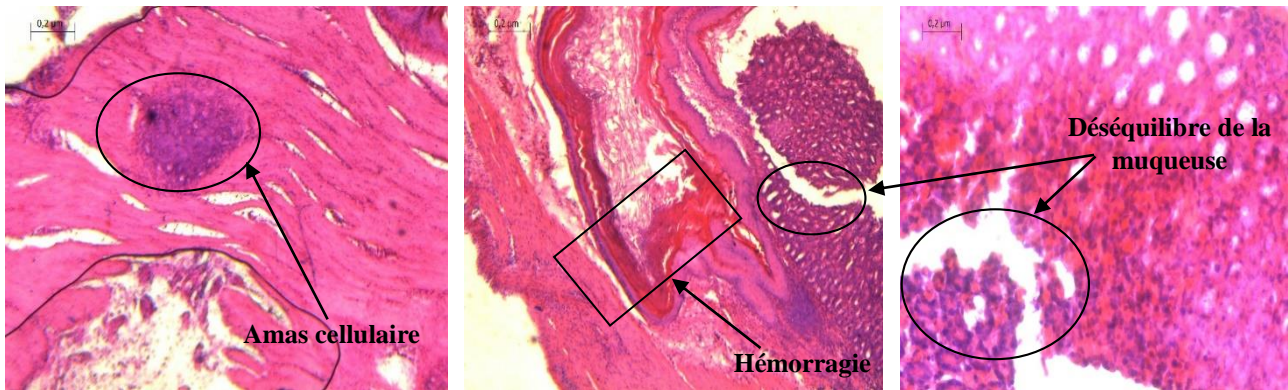


Figure (21) : Photographie originale des coupes histologiques des estomacs du groupe traité par l'éthanol 96% observées sous microscope ($G \times 4$), réalisée à $0,2\mu\text{m}$.

Ces derniers, ont montré que l'éthanol a considérablement endommagé la muqueuse gastrique, entraînant une augmentation de l'infiltration de neutrophiles dans la muqueuse gastrique, signes d'affection inflammatoire.

- Le groupe traité par l'Oméprazole quant à lui, a montré un aspect anormal de la muqueuse gastrique avec la présence d'infiltration des polynucléaires ; des zones endommagées, non protégées, avec une présence d'hémorragies, d'infiltration, d'œdèmes, et d'altérations de la muqueuse gastrique.



Figure (22) : Photographie originale des coupes histologiques des estomacs du groupe traitées par l'Oméprazole à $20\text{mg}/\text{kg}$ observées sous microscope ($G \times 4$), réalisée à $0,2\mu\text{m}$.

- le groupe traité par le Misoprostole à $20\text{mg}/\text{kg}$, a révélé une diminution remarquable des lésions. Il a été observé une organisation architecturale normale des estomacs semblable à ce d'un estomac sain, et aucune altération n'a été signalée au chez ce groupe.

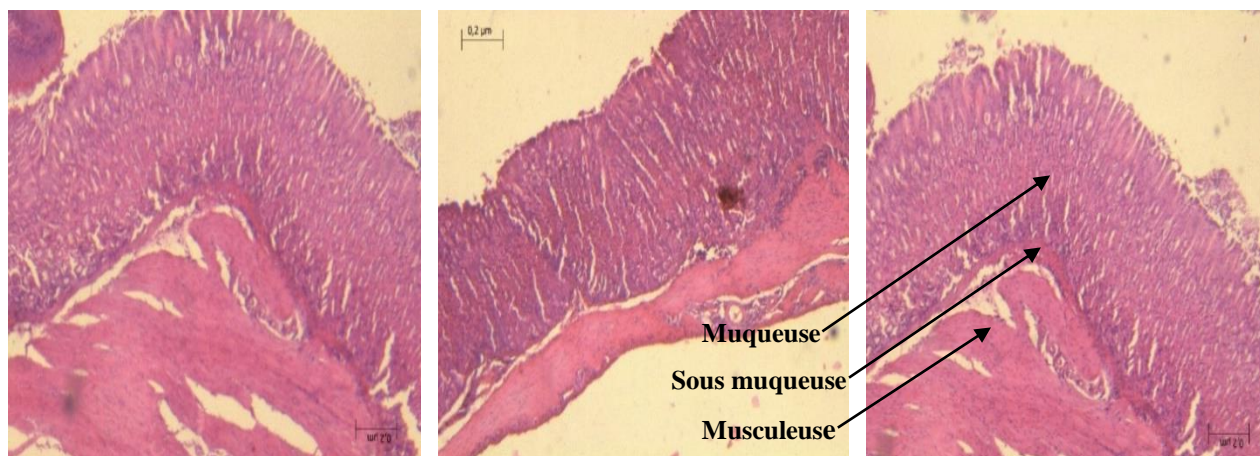


Figure (23) : photographie originale des coupes histologiques des estomacs du groupe traitées par le Misoprostole à 200 μ g /kg observées sous microscope (G x 4), réalisée à 0,2 μ m.

- L'administration de l'extrait à une dose de 25 et 50 mg/kg a induit une réduction très significative des zones lésées, et donc ont montrés une cytoprotection, comparable à celle conférée par le témoin positif avec quelques lésions.

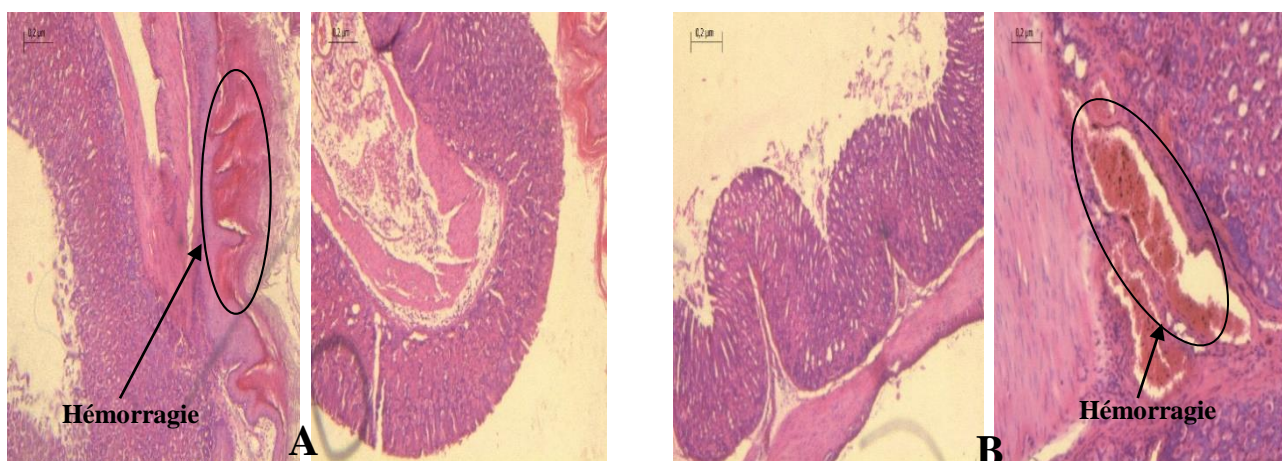


Figure (24) : **A** : Estomac traité avec l'extrait 25 mg/kg ; **B** : Estomac traité avec l'extrait 50 mg/kg observées sous microscope (G x 4), réalisée à 0,2 μ m.

- Les observations macroscopiques montre que les souris traités par l'extrait à 100 mg/kg, présente une organisation architecturale de leurs muqueuse, ce qui confirme que c'est la dose la plus puissante.

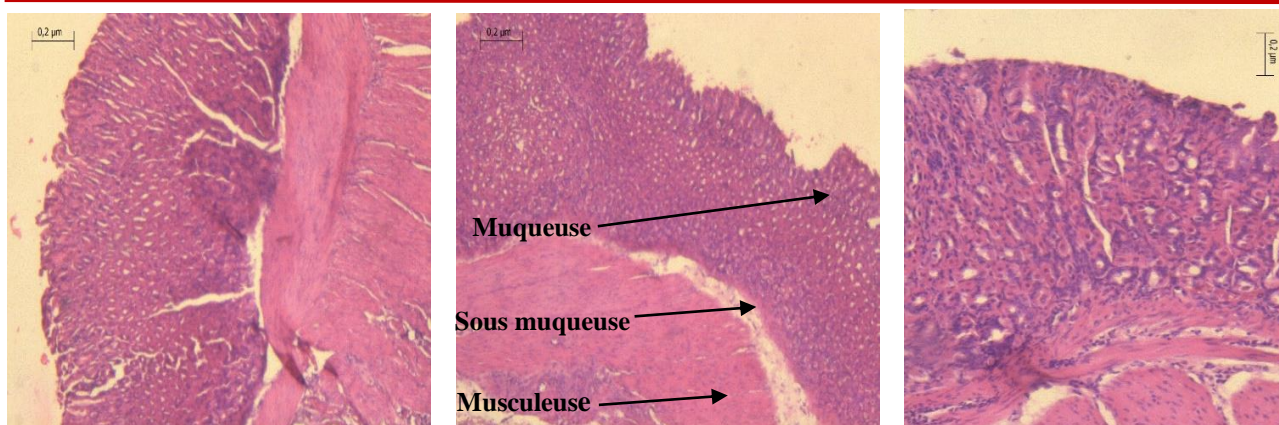


Figure (25) : Photographie originale des coupes histologiques des estomacs du groupe traitées par l'extrait à 100 mg /kg observées sous microscope (G x 4), réalisée à 0,2 μ m.

Les alcaloïdes de *F.capreolata* ont donc confirmé leur effet gastro-protecteur et antiinflammatoire par la diminution de l'érosion de la muqueuse, des hémorragies, des œdèmes et de l'infiltration leucocytaire. Des études montrent que les alcaloïdes tel que les protoberberines et les isoquinolines peuvent prévenir le stress oxydatif et produire des effets anti-inflammatoires en inhibant l'infiltration leucocytaire associés aux lésions gastro-intestinales (Nicolau et al., 2017; Majeed et al., 2015 ; Aslam et al., 2013).

➤ Observation microscopique des lésions coliques

Cette étude nous a permis de confirmer que l'administration d'éthanol à 96% chez les souris albinos par voie intra gastrique, n'induisait pas des lésions coliques.

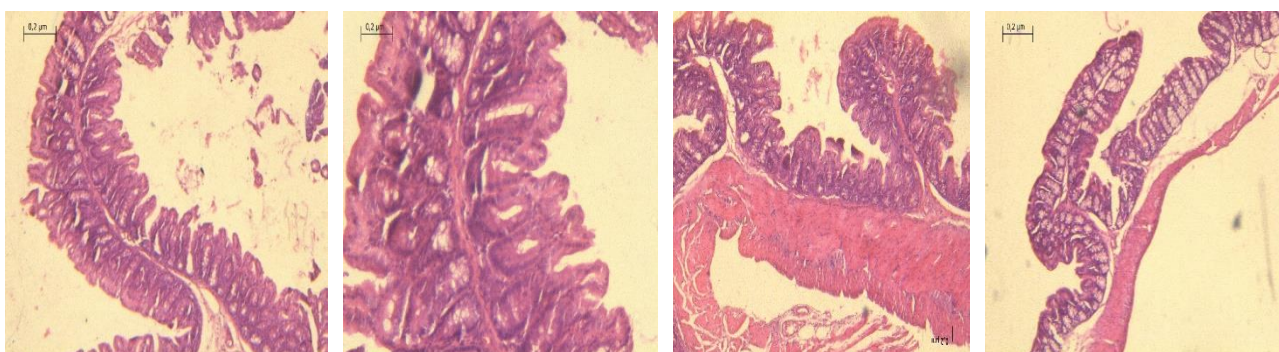


Figure (26) : Photographie originale des coupes histologiques des colons traitées par l'éthanol observées sous microscope (G x 4), réalisée à 0,2 μ m.

Ces résultats démontrent bien que le choix de la voie d'administration et donc le choix du protocole est primordial pour l'induction d'un ulcère ou d'une colite.



Conclusion

Afin de minimiser les effets secondaires des médicaments, les plantes médicinales restent toujours une source fiable de principes actifs connus pour leurs propriétés pharmaceutiques.

Fumaria capreolata, une plante locale ; ayant révélé des pouvoirs antioxydants, anti-inflammatoires et antimicrobien liés à sa richesse en différents métabolites secondaires, notamment les alcaloïdes. Cependant, L'étude bibliographique préalable réalisée a montré que cette plante n'a jamais été testée pour son effet gastro-protecteur.

A l'issue de ce travail, visant à vérifier expérimentalement l'effet gastro-protecteur de cette plante, deux modèles d'ulcération ont été induits, par l'éthanol à 96% et l'acide acétique à 5%, ont été appliqués chez des souris albinos, afin de tester le pouvoir anti-ulcère de l'extrait alcaloïdique de *Fumaria capreolata* sur lequel s'est basé notre objectif.

Pour cela, l'extrait alcaloïdique de cette plante à des doses de 25, 50 et 100mg/kg, ont été testés et ont présenté un pouvoir cytoprotecteur très significatif face aux dommages induits par l'éthanol. Cet effet observé est comparable à celui de la molécule thérapeutique de référence le Misoprostole. Cette activité serait due aux propriétés anti-oxydantes, anti inflammatoires, inhibitrices de protéines des alcaloïdes présents dans l'extrait. Par contre aucune lésion n'a été déterminée chez les souris traitées par l'acide acétique à 5%.

L'étude macroscopique des estomacs à révéler, que la dose de 100 mg/kg, de l'extrait alcaloïdique de notre plante, prévient les lésions gastriques provoquées par l'éthanol avec des pourcentages d'inhibition des lésions de 87.72%, comparable au Misoprostole (97.80%) utilisé comme molécule de référence.

Il ressort de ces résultats un potentiel gastro-protecteur des parties aériennes de *Fumaria* contre l'ulcère induit par l'éthanol. Cette étude ne représente qu'une étude préliminaire qui est certes prometteuse mais qui nécessite des études complémentaires afin de pouvoir élucider le mécanisme exact de l'effet anti-ulcère de *F.capreolata*. En effet, l'extrait brut est doté d'une richesse en composés photochimiques qui rendent impossible toute conclusion mécanistique.

Il serait donc intéressant de mener des études complémentaires, pour confirmer le pouvoir cytoprotecteur de *F.capreolata*, et pour élucider les mécanismes moléculaires et cellulaires de ce pouvoir. Ces études doivent être orientées vers :

- L'induction des ulcères par d'autres agents ulcérogène en étudiant les différents types des traitements : curatifs et chroniques. Il serait aussi intéressant d'effectuer des tests d'activités antibactériennes contre *Helicobacter pylori*, et d'étudier la toxicité de l'extrait alcaloïdique.
- La nécessité d'isoler, de purifier et d'identifier les principes actifs impliqués dans le pouvoir gastro protecteur et déterminer l'effet gastro-protecteur de *F.capreolata*

Références

Bibliographiques

-A-

- ❖ Al Batran, R., Al-Bayaty, F., Ameen Abdulla, M., Al-Obaidi, J., Mazen, M., Hajrezaei, M., & Talaei, S. (2013). Gastroprotective effects of *Corchorus olitorius* leaf extract against ethanol-induced gastric mucosal hemorrhagic lesions in rats. *Journal of gastroenterology and hepatology*, 28(8), 1321-1329.
- ❖ Ando, T., Uchihashi, T., & Fukuma, T. (2008). High-speed atomic force microscopy for nano-visualization of dynamic biomolecular processes. *Progress in Surface Science*, 83(7-9), 337-437.
- ❖ Aslam, B., Majeed, W., Javed, I., Muhammad, F., Khaliq, T., Khan, J. A., ... & Sindhu, Z. (2013). Gastroprotective effect of *Berberis vulgaris* (zereshk) seeds against gastric ulcer induced by aspirin in male adult albino mice. *Indo Am J Pharm Res*, 3, 4518-27.

-B-

- ❖ Baak, L. C., Jansen, J. B., Biemond, I., & Lamers, C. B. (1991). Weekend treatment with 20 and 40 mg omeprazole: effect on intragastric pH, fasting and postprandial serum gastrin, and serum pepsinogens. *Gut*, 32(9), 977-982.
- ❖ Baqtiyar, Z., Anusha, J., Kamala, K. et Kumar, S.J. (2012). Anti-ulcer activity of *Syzygium Alternifolium* against ethanol and NSAID ulcer in rats. *International Journal of Research in pharmacology and pharmacotherapeutics*, 1(1): 18-22.
- ❖ Barka, Z. B., Tlili, M., Alimi, H., Miled, H. B., Rhouma, K. B., Sakly, M., & Tebourbi, O. (2017). Protective effects of edible.
- ❖ Batista, L.M., Lima, G.R.D.M., De Almeida, A.B.A., Magri, L.D.P., Calvo, T.R., Ferreira, A. L., Brito, A.R.M.S. (2015). Ulcer healing and mechanism (s) of action involved in the gastroprotective activity of fractions obtained from *Syngonanthus 36 arthrotrichus* and *Syngonanthus bisulcatus*. *BMC complementary and alternative medicine*, 15(1): 391.
- ❖ Belon, J. P., & Lacour, B. (2015). *Physiologie*. Elsevier Masson.
- ❖ Boligon, A. A., Kubiça, T. F., Mario, D. N., de Brum, T. F., Piana, M., Weiblen, R., ... & Athayde, M. L. (2013). Antimicrobial and antiviral activity-guided fractionation from *Scutia buxifolia* Reissek extracts. *Acta Physiologiae Plantarum*, 35(7), 2229-2239.

- ❖ Bribi, N., Algieri, F., Rodriguez-Nogales, A., Garrido-Mesa, J., Vezza, T., Maiza, F., ... & Galvez, J. (2015). Antinociceptive and anti-inflammatory effects of total alkaloid extract from *fumaria capreolata*. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 2015.
- ❖ Bribi, N., Algieri, F., Rodriguez-Nogales, A., Vezza, T., Garrido-Mesa, J., Utrilla, M. P., ... & Gálvez, J. (2016). Intestinal anti-inflammatory effects of total alkaloid extract from *Fumaria capreolata* in the DNBS model of mice colitis and intestinal epithelial CMT93 cells. *Phytomedicine*, 23(9), 901-913.
- ❖ Bribi, N., Belmouhoub, M., & Maiza, F. (2017). Anti-inflammatory and analgesic activities of ethanolic extract of *Fumaria capreolata*. *Phytothérapie*, 15(4), 211-216.
- ❖ Bruneton, J. (1999). *Pharmacognosy, phytochemistry, medicinal plants* (No. Ed. 2). Intercept Limited.

-C-

- ❖ Chittrakarn, S., Radenahmad, N., Kaewsara, S., Udomuksorn, W., Keawpradub, N., & Phukpattaranont, P. (2018). Gastroprotective effects of methanolic extract of kratom leaves on gastric ulcer and reflux esophagitis in rats. *Songklanakarin Journal of Science & Technology*, 40(2).
- ❖ Contreras, M. D. M., Bribi, N., Gómez-Caravaca, A. M., Gálvez, J., & Segura-Carretero, A. (2017). Alkaloids Profiling of *Fumaria capreolata* by Analytical Platforms Based on the Hyphenation of Gas Chromatography and Liquid Chromatography with Quadrupole-Time-of-Flight Mass Spectrometry. *International journal of analytical chemistry*, 2017.

-D-

- ❖ Dine, T., Claerbout, J.F. et Rave, M. (2008). *Traitement de l'ulcère gastro-Duodénale. Pharmacie clinique et thérapeutique*. 3ème édition Paris : Elsevier Masson. 215p.
- ❖ Do Nascimento, Raphaela Francelino Raphaela Francelino do Nascimento, Igor Rafael Praxedes de Sales, Rodrigo de Oliveira Formiga, José Maria Barbosa-Filho, Marianna Vieira Sobral, Josean Fechine Tavares, Margareth de Fátima Formiga Melo Diniz and Leônia Maria Batista. (2015). "Activity of alkaloids on peptic ulcer what's new ?" *Molecules* 20.1: 929-950.

-E-

- ❖ EDOUARD, B., & RICORDEL, I. (1988). MISOPROSTOL : Un nouveau concept. *Lyon Pharmaceutique*, 39(1), 23-25.

-F-

- ❖ Favier, A. (2003). Le stress oxydant. *L'actualité chimique*, 108.
- ❖ Fontana G, Licciardi M, Mansueto S, et al. (2001). Amoxicillin-loaded polyethylcyanoacrylate nanoparticles: influence of PEG coating on the particle size, drug release rate and phagocytic uptake. *Biomaterials*, 22 (21):2857–2865.

-G-

- ❖ Golbabapour, S., Hajrezaie, M., Hassandarvish, P., Abdul Majid, N., Hadi, A. H. A., Nordin, N., & Abdulla, M. A. (2013). Acute toxicity and gastroprotective role of *M. pruriens* in ethanol-induced gastric mucosal injuries in rats. *BioMed Research International*.

-J-

- ❖ Jacques amoureux. (2010). Grand atlas du corps humain: description, fonction, pathologies. pages : 152, 158,162-165.17rue du Montparnasse 75298 Paris cedex.

-L-

- ❖ Labbé, S. M., Caron, A., Chechi, K., Laplante, M., Lecomte, R., & Richard, D. (2016). Metabolic activity of brown, “beige,” and white adipose tissues in response to chronic adrenergic stimulation in male mice. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 311(1), E260-E268.
- ❖ Lacour, R et Belon, J.P. (2015).physiologie. Elsevier Masson .229-235p.
- ❖ Le Dantec, C., Chevaller, A., & Renaudineau, Y. (2015). Epigénétique et médecine prédictive. *Revue francophone des laboratoires*, (473), 71-75.
- ❖ Lewin, A., Blaufox, M. D., Castle, H., Entwisle, G., & Langford, H. (1985). Apparent prevalence of curable hypertension in the Hypertension Detection and Follow-up Program. *Archives of internal Medicine*, 145(3), 424-427.
- ❖ Lewin, M. J. M. (1995). Les inhibiteurs de la pompe à protons gastrique : mode d'action et intérêt thérapeutique.

- ❖ Li, J., Liang, X., Shen, S., Xu, T., Feng, J., & Yan, S. (2018). Scale-aware fast R-CNN for pedestrian detection. *IEEE Transactions on Multimedia*, 20(4), 985-996.
- ❖ Li, W., Wang, X., Zhi, W., Zhang, H., He, Z., Wang, Y., & Zhang, X. (2017). The gastroprotective effect of nobiletin against ethanol-induced acute gastric lesions in mice: impact on oxidative stress and inflammation. *Immunopharmacology and immunotoxicology*, 39(6), 354-363.
- ❖ Liang, J., Dou, Y., Wu, X., Li, H., Wu, J., Huang, Q & Chen, J. (2018). Protective effect of patchoulene epoxide against ethanol-induced gastric ulcer in rats: Influence on oxidative stress, inflammation and apoptosis. *Chemico-biological interactions*.

-M-

- ❖ Mahadevan, Vishy. (2017). "Anatomy of the caecum, appendix and colon." *Surgery-Oxford International Edition*, 35.3: 115-120.
- ❖ Mahadevan, Vishy. (2017). "Anatomy of the stomach." *Surgery-Oxford International Edition* 35.11: 608-611.
- ❖ Majeed, W., Aslam, B., Javed, I., Khaliq, T., Muhammad, F., Ali, A., & Raza, A. (2015). Histopathological evaluation of gastro protective effect of *Berberis vulgaris* (Zereshk) seeds against aspirin induced ulcer in albino mice. *Pakistan journal of pharmaceutical sciences*, 28(6).
- ❖ Marieb, E., & Hoehn, K. (2014). *Anatomie et physiologie humaines: Livre+ texte+ plateforme numérique MonLab-Licence étudiant 60 mois*. Pearson Education France.
- ❖ Mayes, M. D., Bossini-Castillo, L., Gorlova, O., Martin, J. E., Zhou, X., Chen, W. V., & Reveille, J. D. (2014). ImmunoChip analysis identifies multiple susceptibility loci for systemic sclerosis. *The American Journal of Human Genetics*, 94(1), 47-61.
- ❖ Maiza-Benabdesselam, F., Khentache, S., Bougoffa, K., Chibane, M., Adach, S., Chapeleur, Y., & Laurain-Mattar, D. (2007). Antioxidant activities of alkaloid extracts of two Algerian species of *Fumaria*: *Fumaria capreolata* and *Fumaria bastardii*. *Records of Natural Products*, 1(2-3), 28.
- ❖ Morin, R. D., Johnson, N. A., Severson, T. M., Mungall, A. J., An, J., Goya, R., & Yap, D. (2010). Somatic mutations altering EZH2 (Tyr641) in follicular and diffuse large B-cell lymphomas of germinal-center origin. *Nature genetics*, 42(2), 181.

-N-

- ❖ Nicolau, L. A., Carvalho, N. S., Pacífico, D. M., Lucetti, L. T., Aragão, K. S., Vêras, L. M., & Medeiros, J. V. R. (2017). Epiisopiloturine hydrochloride, an imidazole alkaloid isolated from *Pilocarpus microphyllus* leaves, protects against naproxen-induced gastrointestinal damage in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 87, 188-195.

-O-

- ❖ Oberdiac, P., & Mineur, L. (2010). Normal tissue tolerance to external beam radiation therapy: the stomach. *Cancer radiotherapie: journal de la Societe francaise de radiotherapie oncologique*, 14(4-5), 336-339.
- ❖ Ohlson, L. O., Larsson, B., Svärdsudd, K., Welin, L., Eriksson, H., Wilhelmsen, L., & Tibblin, G. (1985). The influence of body fat distribution on the incidence of diabetes mellitus: 13.5 years of follow-up of the participants in the study of men born in 1913. *Diabetes*, 34(10), 1055-1058.
- ❖ Okechukwu, Joan Marunga, Nyet Chiang chiam. (2013) Gastroprotective, ulcer healing and antioxidant activity of protoberberines alkaloid isolated from paratially purified fraction of crude dichloromethane stem extract of *coscinium fenestratum*, 27(1).

-R-

- ❖ Rathi, A., Srivastava, A. K., Shirwaikar, A., Rawat, A. K. S., & Mehrotra, S. (2008). Hepatoprotective potential of *Fumaria indica* Pugsley whole plant extracts, fractions and an isolated alkaloid protopine. *Phytomedicine*, 15(6-7), 470-477.
- ❖ Robert, A., Nezamis, J.E., Lancaster, C. et Hanchar, A. J. (1979). Cytoprotection by prostaglandins in rats, prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCL, NaOH, hypertonic NaCl and thermal injury. *Gastroenterology*, 77: 433-443.

-S-

- ❖ Soušek, J., Guedon, D., Adam, T., Bochořáková, H., Taborska, E., Valka, I., & Šimánek, V. (1999). Alkaloids and organic acids content of eight *Fumaria* species. *Phytochemical Analysis*, *10*(1), 6-11.
- ❖ Souto, A. L., Tavares, J. F., Da Silva, M. S., Diniz, M. D. F. F. M., de Athayde-Filho, P. F., & Barbosa Filho, J. M. (2011). Anti-inflammatory activity of alkaloids: an update from 2000 to 2010. *Molecules*, *16*(10), 8515-8534.
- ❖ Suau, R., Cabezudo, B., Rico, R., Najera, F., & López-Romero, J. M. (2002). Direct determination of alkaloid contents in *Fumaria* species by GC-MS. *Phytochemical Analysis*, *13*(6), 363-367.

-W-

- ❖ Wang, Q. S., Zhu, X. N., Jiang, H. L., Wang, G. F., & Cui, Y. L. (2015). Protective effects of alginate–chitosan microspheres loaded with alkaloids from *Coptis chinensis* Franch. and *Evodia rutaecarpa* (Juss.) Benth. (Zuojin Pill) against ethanol-induced acute gastric mucosal injury in rats. *Drug design, development and therapy*, *9*, 6151.

-X-

- ❖ Xu, P., Yang, L., Yuan, R. Y., Ye, Z. Y., Ye, H. R., & Ye, M. (2016). Structure and preventive effects against ethanol-induced gastric ulcer of an expolysaccharide from *Lachnum* sp. *International journal of biological macromolecules*, *86*, 10-17.

-Y-

- ❖ Yang, Y., Yin, B., Lv, L., Wang, Z., He, J., Chen, Z., & Zhao, Y. (2017). Gastroprotective effect of aucubin against ethanol-induced gastric mucosal injury in mice. *Life sciences*, *189*, 44-51.
- ❖ Yun, S. M., Cho, J. M., Hong, K. S., Lee, D. Y., Ji, S. D., Son, J. G., & Kim, E. H. (2017). Gastroprotective effect of mature silkworm, *Bombyx mori* against ethanol-induced gastric mucosal injuries in rats. *Journal of Functional Foods*, *39*, 279-286.

-Z-

- ❖ Zine-Cherif, A. (2005). Pathologie gastrique et infection à helicobacter pylori. 2^{ème} édition : office des publications universitaire.1, place central de Ben- Aknoun (Alger).
- ❖ (Anonyme 1, 2018): <https://parlonsdesante.wordpress.com/2013/02/10/digestion-les-maladies-du-systeme-digestif-suite/>.
- ❖ (Anonyme 2, 2018): <https://aidersonprochain.com/la-mort-commence-dans-le-colon/>
- ❖ (Anonyme 3, 2018): <https://www.shutterstock.com/zh/image-vector/parietal-cell-stomach-wall-located-gastric-565912804>. ; <https://seekingalpha.com/instablog/581897-psalerno/5105763-blood-test-threat-cologuard>
- ❖ (Anonyme 4, 2018): <http://www.vivo.colostate.edu/hbooks/pathphys/digestion/stomach/parietal.html>

Annexe

Annexe(1)

1. Appareillages utilisés



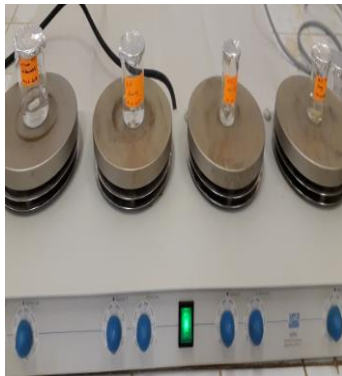
Broyeur



Soxhlet



Ampoule a décompté



Plaque agitatrice



Sonde de gavage



PH-mètre



Balance de précision



Seringue



Cristallisoir



Cages



Flacons de conservation



Hotte



Etuve



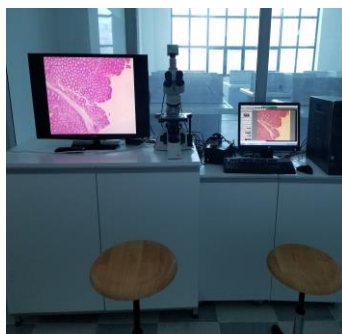
Circulaire



Station d'enrobage



Plaque réfrigérante



Microscope reliée au micro-ordinateur



Microtome



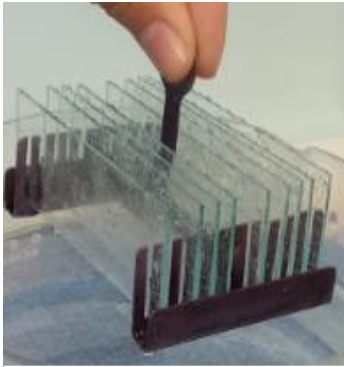
Plaque chauffante



Moule d'enrobage



Histocassette



Port lame



Pince et rasoir



Epandofe



Marquage des lames



Corbeille de déshydratation



Baque

- Pipettes, micropipette
- papier wattman, papier aluminium, papier absorbants
- Bécher, éprouvette graduée, erlenmeyer, entonnoir
- Trousse de dissection (ciseau, pince, épingles...)
- Machine à glace
- Boîtes de pétrés
- Cotton
- Pissette
- Spatule
- Gants chirurgicale
- Barreaux magnétique

2. Produits chimiques

- Ethanol (96%)
- Acide chlorhydrique (HCl)
- Ether de pétrole
- Ammoniaque
- Dichlorométhane
- D'éthyle éther
- Oméprazole
- Misoprostole
- Acide acétique
- Eau physiologie (Na Cl, 09%)
- Eau distillé
- Formole (10%)
- Xylène
- Paraffine
- Eosine
- Hématoxyline
- Eukitte (colle)

Annexe(2)

Tableau I : Evaluation de l'indice d'ulcère par la méthode des scores

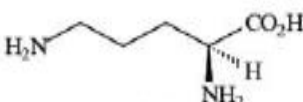
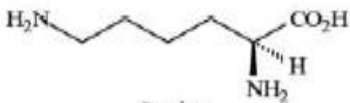
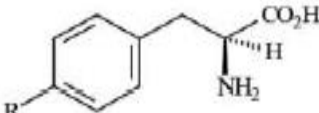
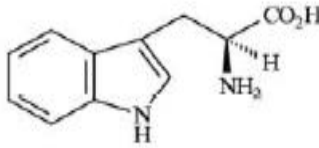
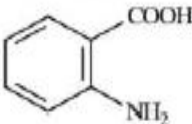
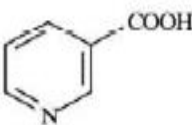
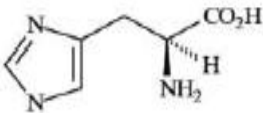
		Muqueuse rouge	Pétéchies	Stries hémorragique	Ulcère vrai	Perforations	Indice d'ulcération
Contrôle+	E1	-	+	+	-	-	2,70±0,24
	E2	+	+	+	-	-	
	E3	+	+	-	-	-	
	E4	+++	+	+	-	-	
	E5	+	-	+	-	-	
	E6	+++	+	-	-	-	
Oméprazole	E1	-	+	-	-	-	2,25±0,42
	E2	+	+	+	-	-	
	E3	++	+	+	-	-	
	E4	+	+	-	-	-	
	E5	++	+	-	-	-	
	E6	+	-	+	-	-	
Misoprostole	E1	-	+	-	-	-	0,25±0,17
	E2	-	-	-	-	-	
	E3	-	-	-	-	-	
	E4	-	-	-	-	-	
	E5	+	-	-	-	-	
	E6	-	-	-	-	-	
Témoin	E1	-	-	-	-	-	0
	E2	-	-	-	-	-	
	E3	-	-	-	-	-	
	E4	-	-	-	-	-	
	E5	-	-	-	-	-	
	E6	-	-	-	-	-	
AF- 100mg/kg	E1	-	-	+	-	-	0,67±0,24
	E2	+	-	-	-	-	
	E3	-	+	-	-	-	
	E4	-	-	-	-	-	
	E5	-	-	-	-	-	
	E6	-	+	-	-	-	
AF-50mg /kg	E1	+	-	-	-	-	1,67±0,60
	E2	-	-	-	-	-	
	E3	-	+	+	-	-	
	E4	+	+	+	-	-	
	E5	+	+	+	-	-	
	E6	-	+	-	-	-	
AF-25mg/kg	E1	+	+	+	-	-	2±0,49
	E2	++	+	-	-	-	
	E3	-	+	-	-	-	
	E4	++	-	+	+	-	
	E5	+	+	-	-	-	
	E6	-	+	-	-	-	

Annexe(3)**Tableau II** : Résultat des %d'ulcération et d'inhibition pour divers traitement.

Groupes	% d'ulcération	% d'inhibition
Témoin	-	-
Ethanol	58.31%	-
Oméprazole	56.62%	2.9%
Misoprostole	1,02%	97,80%
La dose 25 mg/kg	19.62%	66.34%
La dose 50 mg/kg	14.34%	75.16%
La dose 100 mg/kg	7.15%	87.72%

Annexe(4)

Tableau III : Présentation de quelques types d'alcaloïdes et leur précurseur.

Acide aminé	Type d'alcaloïde
 <p>Ornithine</p>	Pyrrolidines, pyrrolizidines, tropanes
 <p>Lysine</p>	Pipéridines, quinolizidines, indolizidines
 <p>R = H, Phénylalanine R = OH, Tyrosine</p>	Alcaloïdes du type éphédrine, isoquinoléines
 <p>Tryptophane</p>	Indoles
 <p>Acide anthranilique</p>	Quinoléines, quinazolines, acridines
 <p>Acide nicotinique</p>	Pyridines
 <p>Histidine</p>	Imidazoles
Via aminations	Alcaloïdes terpéniques et stéroïdiens

Annexe(5) : Tableau VI : du différent traitement d'ulcère gastrique.

Médicaments antiulcéreux		Mécanisme d'action (CEDIM, 2005)	Exemples (Aziz et al., 2012)
les anti- sécrétoires	Antagonistes des récepteurs H ₂ à l'histamine	Ils inhibent la sécrétion acide en bloquant de façon sélective les récepteurs H ₂ de l'histamine des cellules pariétales.	Cimétidine 800 mg/j [Tagamet®] ; Ranitidine 300 mg/j [Azantac®, Raniplex®] ; famotidine 40 mg/j Pepdine® ; nizatidine 300 mg/j Nizaxid®.
	Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	Bloquent l'activité de l'enzyme H ⁺ -K ⁺ -ATPase ultime maillon du processus sécrétoire de l'acide chlorhydrique.	Oméprazole 20 mg/j :[Mopral®, Zoltum®]. Lanzoprazole 30 mg/j [Ogast®, Lanzor®] ; Pantoprazole 40 mg/j [Inipomp®, Eupantol®].
Les protecteurs de la muqueuse	Prostaglandines	Il inhibe la sécrétion acide par un effet direct sur la cellule pariétale, il a à la fois des effets antisécrétoires et cyto-protecteurs contre les lésions provoquées par divers facteurs.	Aux doses utilisées en thérapeutique elles ont également un effet anti sécrétoire : misoprostol 800 mg/j Cytotec®.
	Sucralfate	Il inhibe la diffusion de l'acide dans la muqueuse et prévient les lésions déclenchées par les agents ulcérogènes.	4 g/j Ulcar®, Kéal®.
	Anti-acide	ne sont utilisés que comme traitement d'appoint car s'ils soulagent la douleur, ils n'accélèrent pas la cicatrisation	Sels d'aluminium (Phosphalugel®) et de magnésium (Maalox®).



Glossaire

- ❖ **Abdomen** : la partie du corps qui contient les organes digestifs. Chez l'homme, c'est entre le diaphragme et le bassin.
- ❖ **Acétylcholine** : médiateur chimique (ester acétique de la choline), transmettant l'influx nerveux au niveau des synapses neuromusculaires et synapses parasympathique du système végétatif.
- ❖ **Acide chlorhydrique** : joue un rôle antiseptique en détruisant les bactéries ingérées avec les aliments. Il maintient l'acidité à l'intérieur de l'estomac et permet l'action de la pepsine, ainsi il stimule la sécrétion du pancréas.
- ❖ **Analgesique** : variété de médicaments qui permettent d'atténuer, voire de supprimer la douleur.
- ❖ **Angiosperme** : classe des plantes à fleurs (phanérogames) dont les graines sont enfermées dans un fruit.
- ❖ **Anhydrase carbonique** : enzyme du groupe des phosphatases qui hydrolyse spécifiquement les liaisons anhydridophosphorique, catalyse la réaction de la formation de bicarbonate.
- ❖ **Antagoniste**: Substance se fixant sur les mêmes récepteurs cellulaires qu'une substance de référence, en empêchant celle-ci de produire tout ou partie de ses effets habituels.
- ❖ **Anti microbiens** : médicament utilisés pour traiter les maladies microbiennes.
- ❖ **Anti-inflammatoire** : il s'agit d'un groupe de médicaments destinés à traiter une réaction inflammatoire et les maladies qui en résultent telles que les manifestations rhumatismales.
- ❖ **Antioxydant** : Lutte contre le stress oxydatif, protège la cellule d'une oxydation par les radicaux libres et empêche l'altération des composés organiques.
- ❖ **Anus** : l'ouverture à la fin du système digestif à partir de laquelle les excréments (déchets) sort du corps.
- ❖ **Appendice** : un petit sac situé sur le caecum.
- ❖ **Bactéricide** : se dit d'une substance qui tue les bactéries, comme l'eau de javel, l'alcool, certains antibiotiques.
- ❖ **caecum** : la première partie du gros intestin; l'appendice est connecté au caecum.
- ❖ **Cancer** : maladie qui a pour mécanisme une prolifération cellulaire anarchique, incontrôlée et incessante.
- ❖ **Capsule** : fruit sec déhiscent, referme plusieurs graines, dérivant d'un ovaire à un ou plusieurs carpelles, et s'ouvrant spontanément à la faveur de fentes ou de pores.
- ❖ **Cellule D** : sont des cellules productrices de somatostatine. On les trouve dans l'estomac, l'intestin et les îlots pancréatiques.
- ❖ **Cellule ECL** : c'est la première cellule endocrine identifiée dans le système endocrinien.
- ❖ **Cellule endothéliale** : est la couche la plus interne des vaisseaux sanguins, elle est en contact avec le sang.

- ❖ **Cellule G** : un type de cellule dans l'estomac et le duodénum qui sécrète de la gastrine, située dans les glandes pyloriques.
- ❖ **Chyme** : nourriture dans l'estomac qui est partiellement digérée et mélangée avec des acides gastriques. Le chyme passe à l'intestin grêle pour une digestion plus poussée.
- ❖ **Côlon ascendant** : la partie du gros intestin qui monte ; il est situé après le caecum.
- ❖ **Cytokines** : correspondent à des glycoprotéines, comparable aux hormones, qui peuvent être membranaire, ou secrétées suite à une stimulation. Parmi elles ont trouvé le TNF α , les interleukines, les chimiokines et les interférons.
- ❖ **Gastrine** : hormone polypeptidique sécrétée essentiellement par les cellules G de l'antrum gastrique sous l'influence de la distension, des composés sécrétagogues alimentaires et des nerfs pneumogastrique. Elle stimule essentiellement la sécrétion de HCL, plus modérément celle de la pepsine et du facteur intrinsèque, ainsi que la motricité et le tonus gastro-intestinaux.
- ❖ **glandes salivaires** : glandes situées dans la bouche qui produisent de la salive. La salive contient des enzymes qui décomposent les glucides (amidon) en molécules plus petites.
- ❖ **Grande courbure**, qui est le lieu d'insertion du ligament gastrosplénique et du grand omentum.
- ❖ **Helicobacter pylori** : qui est une bactérie qui joue un rôle de premier plan dans la survenue de l'ulcère gastrique.
- ❖ **Hémorragie** : écoulement du sang en dehors de la circulation sanguine.
- ❖ **Histamine** : amine résultant de la décarboxylation de l'histidine par des bactéries ou par certaines cellules animales.
- ❖ **Iléon** : la dernière partie de l'intestin grêle avant le début du gros intestin.
- ❖ **Lamia propria** : est un tissu conjonctif lâche situé sous l'épithélium qui tapisse notamment la muqueuse digestive, respiratoire ou urogénitale.
- ❖ **Le suc gastrique** : est un liquide qui est le résultat de la fabrication des glandes de la paroi de l'estomac. Ce suc gastrique sert à la digestion. Il est composé de l'acide gastrique pour diminuer la taille des aliments, de la pepsine qui divise les protéines et produit les cellules principales à l'organisme et la lipase gastrique hydrolysant des liaisons des triglycérides. L'estomac produit environ deux litres de suc gastrique par jour selon ses besoins ainsi, les matières azotées sont correctement digérées.
- ❖ **Lésion** : modification de la structure d'un tissu vivant sous l'influence d'une cause morbide.
- ❖ **Lipase gastrique** : une enzyme qui commence la digestion des graisses.
- ❖ **Mucus** : substance filante et visqueuse fait de mucine, protège les cellules de la paroi gastrique contre les attaques acides, qui peuvent provoquer des ulcères de l'estomac.
- ❖ **Nerf vague** : le plus long des nerfs crâniens, qui s'étend de la tête jusqu'à thorax et abdomen.

- ❖ **Œdème** : infiltration de sérosités (de liquide) dans les tissus de l'organisme, et particulièrement les tissus conjonctifs.
- ❖ **Œsophage** : partie du tube digestif qui s'étend jusqu'au cardia.
- ❖ **Parasympathique** : système (nerveux) parasympathique, éléments du système nerveux végétatif dont les fibres sont motrices et sécrétoires.
- ❖ **Pepsine** : enzyme secrétée par les cellules de la muqueuse gastrique, qui décompose les protéines et les transforment en peptone.
- ❖ **Pepsinogène** : proenzyme de la pepsine sécrété par des cellules de la muqueuse gastrique.
- ❖ **Perforation** : formation d'un trou dans un organe creux.
- ❖ **Pétéchies** : est une petite tache de couleur rouge à violacée, due à l'infiltration de sang (hémorragie mineure).
- ❖ **Petite courbure** : qui est le lieu d'insertion du petit omentum.
- ❖ **Phytothérapie** : est une branche de la médecine qui repose essentiellement sur l'emploi thérapeutique de plantes dites « médicinales ». Consommées sous différentes formes, les plantes traitent ou soulagent différents troubles mineurs. Elles sont utilisées en complément d'une prise en charge médicale adaptée.
- ❖ **Reactive oxygen species** ((ROS ; espèce réactive d'oxygène)), sont des **espèces** chimiques oxygénées telles que des radicaux libres, des ions **oxygénés** et des peroxydes, rendus chimiquement très **réactifs** par la présence d'électrons de valence non appariés
- ❖ **Selles** : Matières fécales, fèces, Caca.
- ❖ **Sépales** : est l'un des éléments foliacés, généralement verts, dont la réunion compose le calice et supporte la corolle de la fleur.
- ❖ **Sigmoïde** : portion du colon située juste au-dessus du rectum.
- ❖ **Sphincter** : dispositif musculaire entourant un orifice ou un canal naturel et permettant son ouverture et sa fermeture.
- ❖ **Stress oxydant** : est un type d'agression des constituants de la cellule du aux espèces
- ❖ **système digestif** : (aussi appelé le tractus gastro-intestinal ou le tractus gastro-intestinal) le système du corps qui traite les aliments et se débarrasse des déchets.



Résumé

Résumé

Fumaria capreolata est une plante de la famille des Fumariacées, largement répandue en Algérie. Leurs multiples effets pharmacologiques sont dus à leur richesse en substances actives notamment en alcaloïdes. Le but de la présente étude est d'examiner l'effet gastro-protecteur de l'extrait alcaloïdique de *fumaria capreolata*. Nous nous sommes intéressés en premier lieu sur l'extraction des alcaloïdes totaux de la partie aérienne de *Fumaria capreolata*(AFC), par Soxhlet (extraction solide-liquide). L'extrait alcaloïdique de *fumaria capreolata* (AFC) à différentes doses (25, 50, 100 mg/kg), ont été administrés par voie orale à des souris albinos, une heure avant l'induction d'ulcère par l'éthanol à 96%. En second lieu, trois paramètres ont été examinés: une analyse macroscopique qui ne s'intéressera qu'aux lésions externes observables, une estimation du pourcentage d'ulcération et le pourcentage d'inhibition et une analyse microscopique. L'activité anti-ulcérogène des extraits a été comparé à des médicaments connus, utilisés comme molécules de référence l'Oméprazole, et le Misoprostole. Les différentes doses de *F. Capreolata* (25, 50 et 100 mg/kg), ont exhibé des résultats significatifs avec des pourcentages d'inhibition de 66.34%, 75.16%, 87.72%, respectivement comparable en médicament de référence (Misoprostole). Ces résultats suggèrent qu'AFC possède un effet gastro-protecteur, qui serait dû à sa capacité à prévenir la formation de lésions, et d'induire les mécanismes de protection de la muqueuse gastrique, en augmentant la production des facteurs gastro-protecteur et en inhibant l'expression des facteurs inflammatoire.

Mots clés : *Fumaria capreolata*, effet gastro-protecteur, éthanol, alcaloïdes, souris albinos.

Abstract

Fumaria capreolata is a plant of the family of Fumariacées, widespread in Algeria. Their multiple pharmacological effects are due to their wealth in active substances including alkaloids. The purpose of the present study is to examine the effect gastro-protector of the extract alcaloïdique of *Fumaria capreolata*. We are interested in the first place on the extraction of total alkaloids of the aerial part of *Fumaria capreolata* (AFC), Soxhlet by (solid-liquid extraction. The EXTRACT alcaloïdique of *Fumaria capreolata* (AFC) at different doses (25, 50, 100 mg/kg), have been administered by the oral route in albino mouse, one hour prior to the induction of an ulcer by ethanol to 96%. In the second place, three parameters were examined: A Macroscopic analysis which will only focus to external lesions observable, an estimate of the percentage of ulceration and the percentage of inhibition and a microscopic analysis. The activity anti-ulcérogène extracts has been compared to the known drug, used as the molecules of reference the omeprazole, and the Misoprostole. The different doses of *F. Capreolata* (25, 50, and 100 mg/kg), have exhibited significant results with percentages of inhibition of 66.34%, 75.16%, 87.72%, respectively comparable in reference medicinal product (Misoprostole). These results suggest that AFC has an effect gastro-protector, which would be due to its ability to prevent the formation of lesions, and to induce the protection mechanisms of the gastric mucosa, increasing the production of factors gastro-protector and by inhibiting the expression of inflammatory factors.

Key words: *Fumaria capreolata*, effect gastro-protector, ethanol, alkaloids, albino mouse.