

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

Université A. MIRA - Bejaia

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie physico-chimique

Spécialité Biochimie Fondamentale



Réf :

Mémoire de Fin de Cycle

En vue de l'obtention du diplôme

MASTER

Thème

**EFFET GASTROPROTECTEUR DES EXTRAITS
ÉTHANOLIQUES DES FEUILLES ET DES FRUITS
DE *PISTACIA LENTISCUS***

Présenté par :

ZAIDI Lina & ZIDANE Nour El Houda

Soutenu le : 22 Juin 2023

Devant le jury composé de :

Mme. BOUDJOUAN .A	MAB	Président
Mme. BENLOUKIL .M	MAA	Encadreur
Mme. MOULAOUI .K	MCB	Examinateur
Mme. SAIDENE .N	Doctorante	Invitée
Mme. KADI .R	Doctorante	Invitée

Année universitaire : 2022 / 2023

Remerciements

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

*Notre profonde gratitude va à notre promotrice **Mme Benloukil**, pour son encadrement de qualité, ses précieux conseils, ses orientations, ses encouragements et sa gentillesse.*

*Nos remerciements les plus chaleureux vont à **Mme Boudjouan** et **Mme Moulaoui** de nous avoir consacré du temps afin de juger ce modeste travail.*

*Nous tenons à remercier **Mme Kadi** pour son aide si précieuse, sa bonne humeur, ses conseils et ses précieux encouragements.*

*Nous tenons à remercier également **Mme Saidene** l'ingénieure du laboratoire de génétique, pour son dévouement, son aide, sa bonne humeur et ses précieux conseils.*

Nos remerciements à tous les membres du laboratoire génétique pour leur convivialité durant toute la période de réalisation de notre travail.

Merci à tous les membres du laboratoire de médecine pour leurs aides si précieux et leurs dévouements, un bonheur d'avoir travaillé avec des personnes aussi gentilles que vous.

Nous adressons nos vifs remerciements à nos collègues étudiants de notre promotion.

Enfin, que ceux et celles qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail, soient assurés de nos profondes sympathies.

Dédicaces

Je dédie cet humble et modeste travail :

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 longue vie pleine de bonheur et prospérité.

A mon très cher frère Yanis et son épouse Nouha, 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 adorable sœur Dyna, qui n'as pas cessé de m'encourager et de me soutenir, que dieu te protège et t'offre la chance et le bonheur.

A mon grand-père, mes oncles, mes tantes et tous mes cousins (es) que dieu leurs donnent longue vie.

A ma meilleure amie Assia, qui m'a toujours accordé son affection et son soutien dans les instants les plus difficiles.

A mon très cher binôme Lina, pour son soutien morale, son écoute, sa patience et sa compréhension tout au long de ce travail, qui sans elle rien n'aurait été pareil.

A tous mes amis(es) et camarades de promotion.

A tous ceux ou celles que j'aime, que je n'ai pas mentionné mais que je n'ai pas oublié.

Houda

Dédicaces

A l'aide de dieu tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie, j'ai pu réaliser ce modeste travail que je dédie :

Aux joyaux de ma vie mes très chers parents qui sont la source de ma réussite, je souhaite qu'ils trouvent à ce mémoire le faible témoignage de leurs efforts et sacrifices.

A ma chère sœur Kahina et son mari Fayçal ; mon cher frère Amine, sa femme Sara et mes nièce Anya et Ilya-darine.

A mon grand-père et mes grandes mères, mes tantes, oncles, cousins et cousines ; ainsi que mes proches et toute la famille Zaidi.

A Celle avec qui j'ai partagé de merveilleuses années d'études, mon binôme Nour El Houda pour tous les souvenirs qui nous lient et toute la famille Zidane.

A Toute la promotion master 2 Biochimie fondamentale (Enseignants et étudiants).

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

Lina

SOMMAIRE

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction1

Chapitre I : Synthèse bibliographique

I.1. Généralités sur l'estomac.....2

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

I.1.1.1. Morphologie2

I.1.1.2. Histologie3

I.1.1.3. Physiologie4

I.1.2. Ulcère gastrique.....6

I.1.3.1. Facteurs de la maladie ulcéreuse.....6

I.1.3. Traitement de l'ulcère gastrique.....8

I.1.3.2. Traitements médicamenteux antiulcéreux8

I.1.3.3. Phytothérapie de l'ulcère gastrique.....9

I.2. *Pistacia Lentiscus L*11

I.2.1. Botanique et Taxonomie.....11

I.2.1.1. Description botanique.....11

I.2.1.2. Classification botanique.....12

I.2.2. Répartition géographique.....12

I.2.3. Compositions phytochimique de *P.lentiscus*.....13

I.2.4. Usage thérapeutique de *P.lentiscus*.....13

Chapitre II : Matériels et méthodes

II.1. Matériels.....	15
II.1.1. Matériels végétal	15
II.1.2. Animaux et conditions d'élevage.....	15
II.2. Méthodes	15
II.2.1. Préparation des extraits de feuilles et de fruits de <i>Pistacia Lentiscus</i>	15
II.2.2. Dosage des Polyphénols Totaux	16
II.2.3. Induction d'ulcère et traitement des animaux	17
II.2.4. Evaluation de l'activité anti-ulcéreuse des extraits de feuilles et fruits de <i>P.lentiscus</i>	19
II.2.4.1. Étude macroscopique	19
II.2.4.2. Évaluation des enzymes antioxydantes.....	19
II.2.4.3. Etude histologique des échantillons d'estomacs	21
II.2.5 Analyse statistique	23

Chapitre III : Résultats et discussion

III. Résultats et discussion	24
III.1. Teneur en polyphénols totaux	24
III.2. Mesure de l'activité anti-ulcéreuse des extraits de feuilles et fruits de <i>P.lentiscus</i>	24
III.2.1. Observations macroscopiques des lésions	24
III.2.2. Evaluation du pourcentage d'ulcération par le calcul des surfaces (ImageJ)	26
III.2.3. Évaluation des enzymes antioxydantes.....	28
III.2.4. Evaluation microscopique des lésions gastriques	34
Conclusion	37

Références bibliographiques

Résumé

LISTE DES ABREVIATIONS

AINS	Anti-Inflammatoires non stéroïdiens
Anti-H2	Récepteurs à l'histamine de type 2
CAT	Catalase
CMC	Carboxyméthylcellulose
COX	Enzymes cyclooxygénase
ECL	Cellules de types enterochromaffines
EDTA	Ethylène diamine tétra-acétique
IPP	Inhibiteurs de la pompe à proton
PB	Phosphate de potassium
PF	Fruits <i>Pistacia lentiscus</i>
PG	Prostaglandine
PGHS	Prostaglandine H synthase
PL	Feuilles de <i>Pistacia lentiscus</i>
RNS	Espèces réactives de l'azote
ERO	Espèces réactives de l'oxygène
SOD	Superoxyde dismutase
Tris HCL	Tris-(hydroxyméthyl)-aminométhane chlorhydrate

LISTE DES FIGURES

Figure	Titre	page
Figure 1	Anatomie de l'estomac.	2
Figure 2	Couches tissulaires de l'estomac.	4
Figure 3	Inhibition de la pompe à protons.	9
Figure 4	Feuilles et le fruit de <i>P.lentiscus</i> .	11
Figure 5	Photographies originales des souris au sein de l'animalerie.	15
Figure 6	Photographie originale de l'administration intra-gastrique de l'éthanol.	17
Figure 7	Photographies originales de la dislocation cervicale.	17
Figure 8	Photographies originales de la dissection ventro-mediane d'une souris.	18
Figure 9	Photographies originales de la fixation, enrobage et découpage des blocs de paraffine.	22
Figure 10	Photographies originales de la déshydratation, coloration et montage des coupes histologiques.	23
Figure 11	Photographies originales d'estomacs de souris prise par un microscope binoculaire : (A) et (B)	25
Figure 12	Photographies originales d'estomacs de souris prise par un microscope binoculaire : (C), (D) et (E)	25
Figure 13	Photographies originales d'estomacs de souris prise par un microscope binoculaire : (F), (G) et (H)	26
Figure 14	Photographies originales d'estomacs de souris prise par un microscope binoculaire : (I)	26
Figure 15	Représentation en histogramme de l'effet des feuilles de <i>P.lentiscus</i> sur l'activité de la Superoxyde Dismutase.	29
Figure 16	Représentation en histogramme de l'effet des fruits de <i>P.lentiscus</i> sur l'activité de la Superoxyde dismutase.	29
Figure 17	Représentation en histogramme de l'effet des feuilles de <i>P.lentiscus</i> sur l'activité de la catalase.	31

Figure 18	Représentation en histogramme de l'effet des fruits de <i>P.lentiscus</i> sur l'activité de la catalase.	31
Figure 19	Coupes histologiques d'estomacs des différents groupes.	35

LISTE DES TABLEAUX

Tableau	Titre	Page
Tableau I	Muqueuses et glande de l'estomac.	7
Tableau II	Mécanismes d'action gastroprotecteur des flavonoïdes.	10
Tableau III	Classification taxonomique de <i>P.lentiscus</i> .	12
Tableau IV	Usages traditionnelle et ethnopharmacologiques de <i>P.lentiscus</i> .	14
Tableau V	Répartition des différents lots selon le type de traitement administré.	18
Tableau VI	Taux des polyphénols totaux des feuilles et des fruits de <i>P. Lentiscus</i> .	24
Tableau VII	Pourcentage d'ulcération pour les différents groupes.	27

Introduction

L'ulcère est l'un des désordres gastro-intestinaux les plus répandus, il touche approximativement 10% de la population mondiale, particulièrement les populations des pays non industrialisés (Borrelli et *al.*, 2000).

Les ulcères gastriques se produisent lorsqu'un facteur provoque un déséquilibre entre les facteurs agressifs gastriques (acide et pepsine) et les facteurs défensifs muqueux (mucus, bicarbonate, barrière muqueuse, régénération cellulaire et prostaglandines). Ces facteurs peuvent aller de causes naturelles (cancer gastrique), d'infections (*H. pylori*) et de style de vie (médicaments - anti-inflammatoires non stéroïdiens, alcool, stress et tabagisme) (Ouahmed et *al.*, 2015), Ces ulcérogène entraînent une perte de substance plus ou moins étendue de la paroi digestive de l'estomac, d'où l'apparition de cette maladie (Hengfang et *al.*, 2021).

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

Les traitements de cette pathologie par des antiacides, des inhibiteurs des récepteurs H2 tel que la Ranitidine, ou les inhibiteurs de la pompe à protons comme l'Oméprazole ; font face aujourd'hui à un inconvénient majeur car la plupart de ces médicaments montrent une efficacité limitée contre les maladies gastriques et sont souvent associés à des effets secondaires graves (Mota et *al.*, 2009).

Dans ce contexte, L'utilisation des plantes médicinales comme thérapie médicamenteuse pour traiter des affections majeures s'est avérée cliniquement efficace et relativement moins toxique que les médicaments existants. En effet, Divers composés chimiques ont été isolés à partir de ces plantes à activité antiulcéreuse (Pradip et *al.*, 2012).

L'objectif de notre étude consistera à évaluer l'effet thérapeutique de l'extrait éthanolique des feuilles et des fruits d'une plante médicinale largement utilisée par les populations rurales en Algérie appelée *Pistacia Lentiscus L*, sur l'ulcère gastrique induits par l'éthanol absolu sur des souris de type BALB/C.

I.1. Généralités sur l'estomac

I.1.1. Anatomie de l'estomac

I.1.1.1. Morphologie

L'estomac est la portion du tube digestif en forme de poche, situé entre l'œsophage et le duodénum. Chez l'être humain, l'organe est en forme de « J » majuscule. A l'âge adulte, il fait environ 15 cm de haut, contient 0,5 litre à vide et peut contenir jusqu'à 4 litres (Lacour et Belon, 2016).

L'estomac commence au cardia et se termine dans l'intestin par le pylore, qui est muni d'un sphincter puissant (Lacour et Belon, 2016). Cet organe est subdivisé majoritairement en cinq régions (Marieb et *al.*, 1999) (Figure 1) :

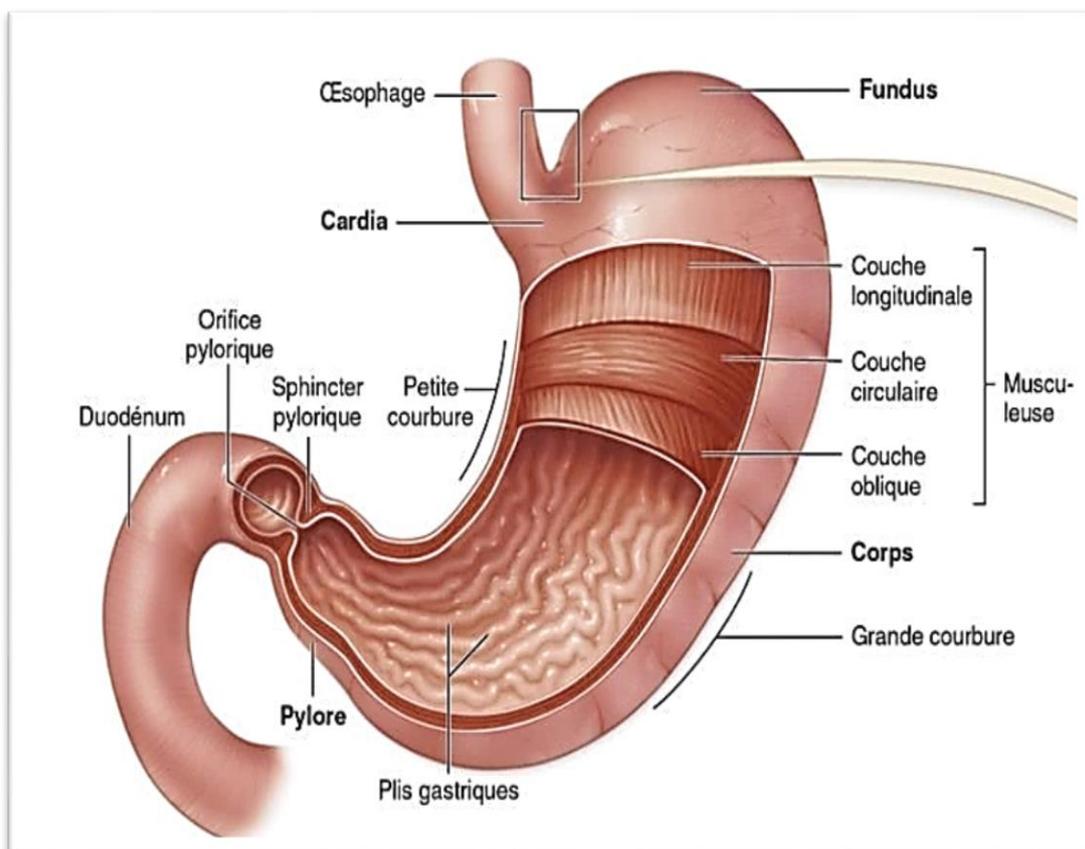


Figure 1 : Anatomie de l'estomac (Derrickson et Gerard, 2010).

- (1) **Le cardia** : (ainsi nommé à cause de sa proximité avec le cœur), est la région entourant l'orifice du cardia par lequel la nourriture provenant de l'œsophage pénètre dans l'estomac ;

- (2) **Le fundus** : ou grosse tubérosité de l'estomac, est la région en forme de dôme qui se niche sous le diaphragme et fait saillie au-dessus et à côté du cardia ;
- (3) **Le corpus** : ou le corps de l'estomac est la portion moyenne qui se prolonge vers le bas par la partie pylorique en forme d'entonnoir ;
- (4) **L'antrum (caverne)** : sa partie supérieure large se rétrécit pour donner le canal pylorique, ce dernier se termine par le pylore ;
- (5) **Le pylore** : cette partie communique avec le duodénum (portion initiale de l'intestin grêle) et est fermé par le muscle sphincter pylorique qui régit l'évacuation gastrique.

Les autres éléments de l'estomac sont : La grande courbure, qui est le lieu d'insertion du ligament gastrosplénique et du grand omentum ; la petite courbure, qui est le lieu d'insertion du petit omentum ; l'incisure cardiaque, qui est l'angle supérieur créé par la pénétration de l'œsophage dans l'estomac ; et l'incisure angulaire, qui est une inflexion dans la petite courbure (Lacour et Belon, 2016).

I.1.1.2. Histologie

La surface interne de l'estomac comporte des plis profonds longitudinaux permettant une distension importante de l'organe. Elle est tapissée de cellules épithéliales prismatiques à pôle muqueux fermé qui sécrètent du mucus et des bicarbonates afin de protéger la paroi de l'estomac de l'acidité gastrique (Bessaguet et *al.*, 2021).

Cette paroi est formée de quatre couches (Figure 2) : une muqueuse interne, une sous muqueuse, une musculuse, et une séreuse externe (Lacour et Belon, 2016).

- **La muqueuse interne** est formée de trois couches : un épithélium en contact direct avec le contenu digestif ; une couche sous-jacente de tissu conjonctif aréolaire, appelée chorion ; et une couche mince de tissu musculaire lisse, la *muscularis mucosae*. Les contractions de cette dernière créent des replis dans la muqueuse, ce qui augmente la surface de digestion et d'absorption (Derrickson et Gerard, 2010).

Ce revêtement est parsemé d'invaginations appelées « cryptes de l'estomac », ces dernières s'étendent sur le quart de l'épaisseur de la muqueuse et se prolongent jusqu'aux « glande gastrique » qui sécrètent le suc gastrique (Marieb et *al.*, 1999).

- **La sous muqueuse** est composée d'un tissu conjonctif aréolaire qui fixe la muqueuse à la musculuse. Elle comporte de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques qui reçoivent des molécules d'aliments absorbées (Derrickson et Gerard, 2010).

- **La musculuse** est une épaisse couche de muscle qui possède trois couches de tissu musculaire lisse : une couche longitudinale externe, une couche circulaire moyenne et une couche oblique interne (Derrickson et Gerard, 2010), elles jouent un rôle important dans le brassage des aliments (Lacour et Belon, 2016).
- **La séreuse externe** qui tapisse l'estomac se compose d'épithélium simple pavimenteux et de tissu conjonctif aréolaire, elle fait partie du péritoine viscéral (Derrickson et Gerard, 2010).

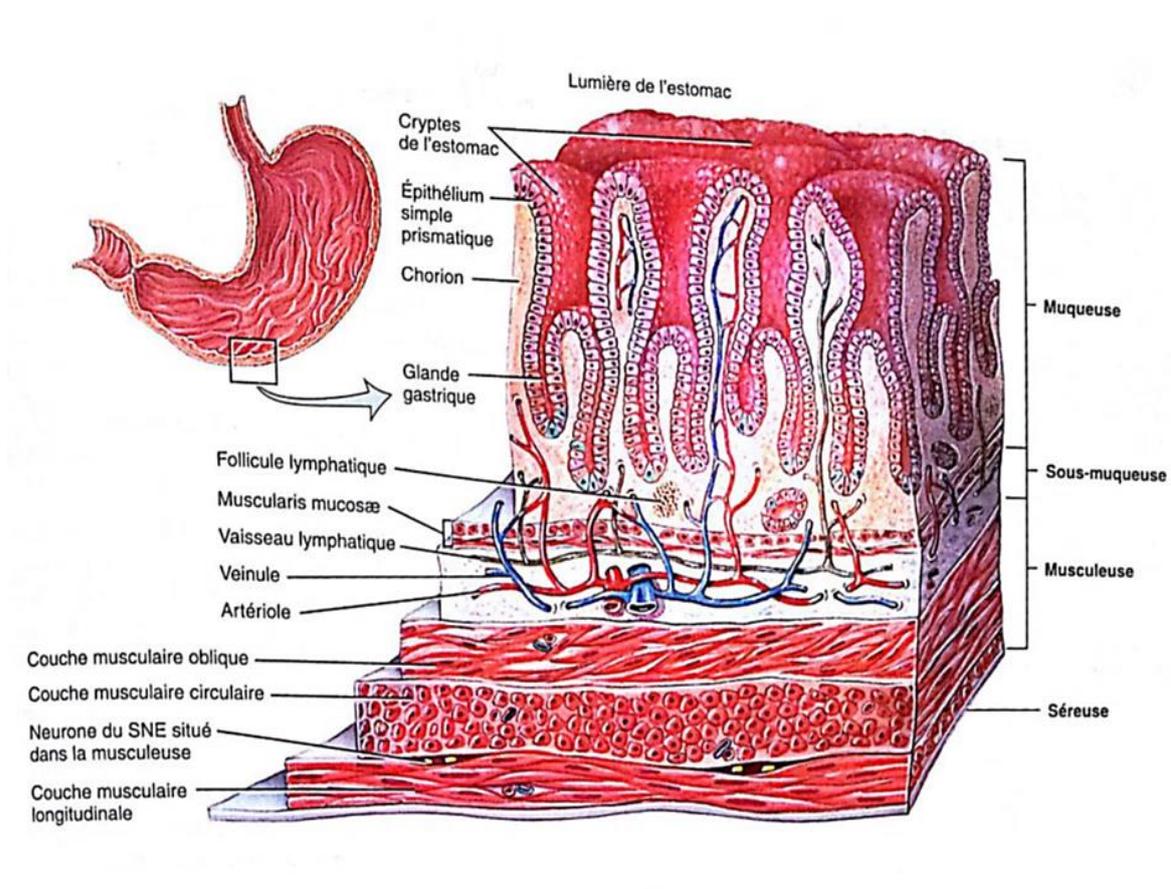


Figure 2 : Couches tissulaires de l'estomac (Derrickson et Gerard, 2010).

I.1.1.3. Physiologie

L'estomac participe à la digestion de la plupart des aliments par des moyens physiques et chimiques afin de permettre leur absorption dans l'intestin grêle (Bessaguet et *al.*, 2021).

Cet organe peut non seulement propulser la nourriture dans le tube digestif, mais également la malaxer, la mélanger et la pétrir afin de la réduire physiquement en fragments. Cependant seule la dégradation chimique des protéines s'initie dans l'estomac (Marieb et *al.*, 1999).

➤ Sécrétions gastriques

La principale fonction de l'épithélium gastrique est la sécrétion d'acide et d'enzymes. Il secrète aussi du mucus pour lubrifier les aliments et s'autoprotéger contre les effets corrosifs de l'acide et des enzymes. Sa surface est accrue par l'existence de cryptes qui forment des glandes (Stevens et Lowe, 1997). Ces dernières prolongent les cryptes qui sont des invaginations de la muqueuse de surface qui tapisse le fundus et le corps, elles comportent différents types de cellules (Lauralee et *al.*, 2006).

Les sécrétions sont le fait de trois types cellulaires principaux. De plus il existe une population de cellules endocrines et de cellules souches dont dérivent les autres types cellulaires (Stevens et Lowe, 1997). Ces différents types de cellules sont (Stevens et Lowe, 1997) :

- Des cellules muqueuses ;
- Des cellules productrices d'acide (cellules pariétales ou oxyntiques) ;
- Des cellules produisant des enzymes (cellules principales ou cellules à pepsinogène) ;
- Des cellules souches ;
- Des cellules entero-endocrines.

a. Sécrétion d'acide chlorhydrique

La sécrétion d'acide chlorhydrique est une caractéristique des cellules pariétales. La production d'ions H^+ est assurée par la dégradation de l'acide carbonique, H_2CO_3 , formé à partir du CO_2 intracellulaire et de l'eau grâce à une enzyme, l'anhydrase carbonique (Dadoune et *al.*, 2000).

Les ions H^+ sont libérés dans la lumière gastrique et se combinent, pour former de l' HCl , à l'eau et aux ions Cl^- qui ont été puisés dans la circulation sanguine. Cette sécrétion est stimulée par la gastrine, synthétisée par les cellules G, et par l'acétylcholine libérée par les neurones intrinsèques de la paroi (Dadoune et *al.*, 2000).

b. Sécrétion de pepsinogène

Les cellules produisant des enzymes sont aussi appelées cellules principales ou cellules à pepsinogène (Stevens et Lowe, 1997).

La pepsine est une protéine qui se transforme en une enzyme protéolytique active, à condition que le milieu soit acide ($pH < 6$) (Dadoune, 2000). L' HCl active la pepsinogène en pepsine

active et amène le milieu au pH acide optimale pour l'activité de celle-ci ; contribue à fragmenter les tissus conjonctifs et musculaires et à dénaturer les protéines (Lauralee, 2006).

Comme tout autre organe, l'estomac est sujet à plusieurs pathologies, telle que les gastrites, Maladie du reflux gastro-œsophagien et ulcère gastrique (Ibara et *al.*, 1993).

Notre présente étude s'intéresse à l'ulcère gastrique.

I.1.2. Ulcère gastrique

L'ulcère gastrique est défini comme une brèche dans la muqueuse d'au moins 5 mm de diamètre et survient lorsqu'il existe un déséquilibre entre le défi luminal exercé par les propriétés hautement acides et protéolytiques du suc gastrique et la capacité de la muqueuse à y résister (Hunt et *al.*, 2015).

Des lésions muqueuses peuvent survenir lorsque des facteurs nocifs « submergent » une défense muqueuse intacte ou lorsque la défense muqueuse est altérée d'une manière ou d'une autre (De-Faria et *al.*, 2012).

Souvent, les ulcères sont présents soit dans la muqueuse de l'estomac soit dans la muqueuse duodénale (Hsu et *al.*, 2022).

I.1.2.1. Facteurs de la maladie ulcéreuse

En outre des facteurs endogènes de la maladie ulcéreuse (l'acide gastrique, la sécrétion de pepsine et les espèces réactives de l'oxygène) ; l'ulcère gastrique peut être aussi déclenché par *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), le stress ou des agents chimiques tel que la consommation excessive d'alcool et la prise des anti-inflammatoires non stéroïdiens (Boeing et *al.*, 2016).

a. Stress oxydant

L'oxygène est vital pour les processus aérobie ; cependant, environ 5% de l'oxygène inhalé est converti en espèces réactives de l'oxygène (ERO) telles que l'anion superoxyde (O_2^-), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et l'ion hydroxyle (OH^-) par réduction univalente de l'oxygène (Mezdour et *al.*, 2017).

Lorsque l'équilibre entre la production des ERO et la défense antioxydante est perdue, un stress oxydant résulte et cause la détérioration oxydante des protéines, des lipides et de l'ADN ce qui engendre des lésions ulcéreuses qui peuvent être la cause du développement de troubles organiques gastriques tels que les ulcères gastriques et le cancer gastrique (Mezdour et *al.*, 2017).

b. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les actions analgésiques et anti-inflammatoires des AINS peuvent être bénéfiques ; cependant, ils sont associés à des effets secondaires graves, notamment des lésions gastro-intestinales et des ulcères gastriques (Sinha et *al.*, 2013).

Ces derniers sont dus à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines qui augmente ensuite les perturbations microvasculaires et diminue le flux sanguin muqueux et les lésions vasculaires. En effet, la prostaglandine est produite à partir de l'acide arachidonique via des enzymes cyclooxygénases (COX) (Mabrok et *al.*, 2019).

Il existe deux iso-enzymes COX1 et COX2 ; les deux formes ont une structure similaire mais diffèrent dans la fonction (Mabrok et *al.*, 2019).

La COX1 constitutive produit de la prostaglandine, qui est responsable de l'intégrité de la muqueuse gastro-intestinale et du flux sanguin muqueux, tandis que la COX2 est une enzyme inductible qui agit en réponse à l'inflammation et après une blessure. L'inhibition de la COX1 par les AINS et la carence en prostaglandine peuvent déclencher la régulation à la hausse de la COX2 dans l'estomac ulcéré (Mabrok et *al.*, 2019).

Il existe principalement trois mécanismes différents de complications gastro-intestinales induites par les AINS (Sinha et *al.*, 2013) :

- **L'inhibition de l'enzyme COX-1 et de la PG gastro protectrice**

COX-1 est exprimée de manière constitutive et est responsable de la protection physiologique normale de la muqueuse gastrique, ainsi si la COX-1 est inhibée, la concentration des PG serait diminuée (Sinha et *al.*, 2013).

- **La perméabilité membranaire**

Les AINS ont également un effet cytotoxique direct sur les cellules de la muqueuse gastrique provoquant des lésions et des blessures, Il a été suggéré que les AINS provoquent une perméabilité membranaire entraînant une perturbation de la barrière épithéliale (Sinha et *al.*, 2013).

- **La production de médiateurs pro-inflammatoires supplémentaires**

L'inhibition de la synthèse de PG par les AINS entraîne l'activation simultanée de la voie de la lipoxigénase et une augmentation de la synthèse des leucotriènes. Ces dernières provoquent une inflammation et une ischémie tissulaire entraînant des lésions de la muqueuse gastrique (Sinha *et al.*, 2013).

I.1.3. Traitement de l'ulcère gastrique

I.1.3.1. Traitements médicamenteux antiulcéreux

Les traitements disponibles de la maladie ulcéreuse comprennent les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), les antibiotiques et antagonistes des récepteurs à l'histamine de type 2 (anti-H2) (Minozzo *et al.*, 2016).

a. Les antagonistes des récepteurs de l'histamine de type 2

Les antagonistes récepteurs H2 agissent en se liant aux récepteurs de l'histamine de type 2 sur la surface basolatérale (antiluminale) des cellules pariétales gastriques, interférant avec les voies de production et de sécrétion d'acide gastrique. Ils sont moins puissants pour inhiber la production d'acide que les inhibiteurs de la pompe à protons (Bethesda, 2012).

Le premier anti-H2 approuvé pour une utilisation aux États-Unis était la cimétidine (1977), qui a été suivie par la ranitidine, la famotidine et la nizatidine. Ces quatre agents sont disponibles sur ordonnance et sous forme de formulations orales en vente libre (Bethesda, 2012).

b. Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)

Les inhibiteurs de la pompe à protons fonctionnent pour diminuer la sécrétion d'acide dans l'estomac. L'intestin grêle proximal absorbe ces médicaments et, une fois en circulation, affecte les cellules pariétales de l'estomac. Les cellules pariétales contiennent l'enzyme H⁺/K⁺ ATPase, la pompe à protons, que les IPP bloquent (Figure 3). Cette enzyme sert d'étape finale de la sécrétion d'acide dans l'estomac (Clarke *et al.*, 2022).

L'Omeprazol fait partie des IPP les plus utilisés, il est le premier d'une nouvelle classe de médicaments (Maton *et al.*, 1991). Cet anti-sécrétoire est utilisé pour gérer et traiter plusieurs affections, notamment les brûlures d'estomac non compliquées, les ulcères gastriques ainsi que l'infection à *Helicobacter pylori* (Shah *et al.*, 2023).

L'Oméprazole entraîne une inhibition efficace de la sécrétion acide basale et de la sécrétion d'acide stimulée. En effet, cette inhibition est totale et irréversible due à une liaison covalente avec la sous-unité α de l'ATPase (H⁺, K⁺), qui paralyse cette dernière en configuration E2 (Lewin *et al.*, 1995).

c. Traitement de l'ulcère induit par les AINS

L'ulcère induit par les AINS peut être traité en arrêtant l'utilisation des AINS ou en passant à une dose plus faible. Les corticostéroïdes, les bisphosphonates et les anticoagulants doivent également être interrompus si possible. Les analogues de la prostaglandine (Misoprostole) sont parfois utilisés comme prophylaxie des ulcères peptiques induits par les AINS (Talia *et al.*, 2022).

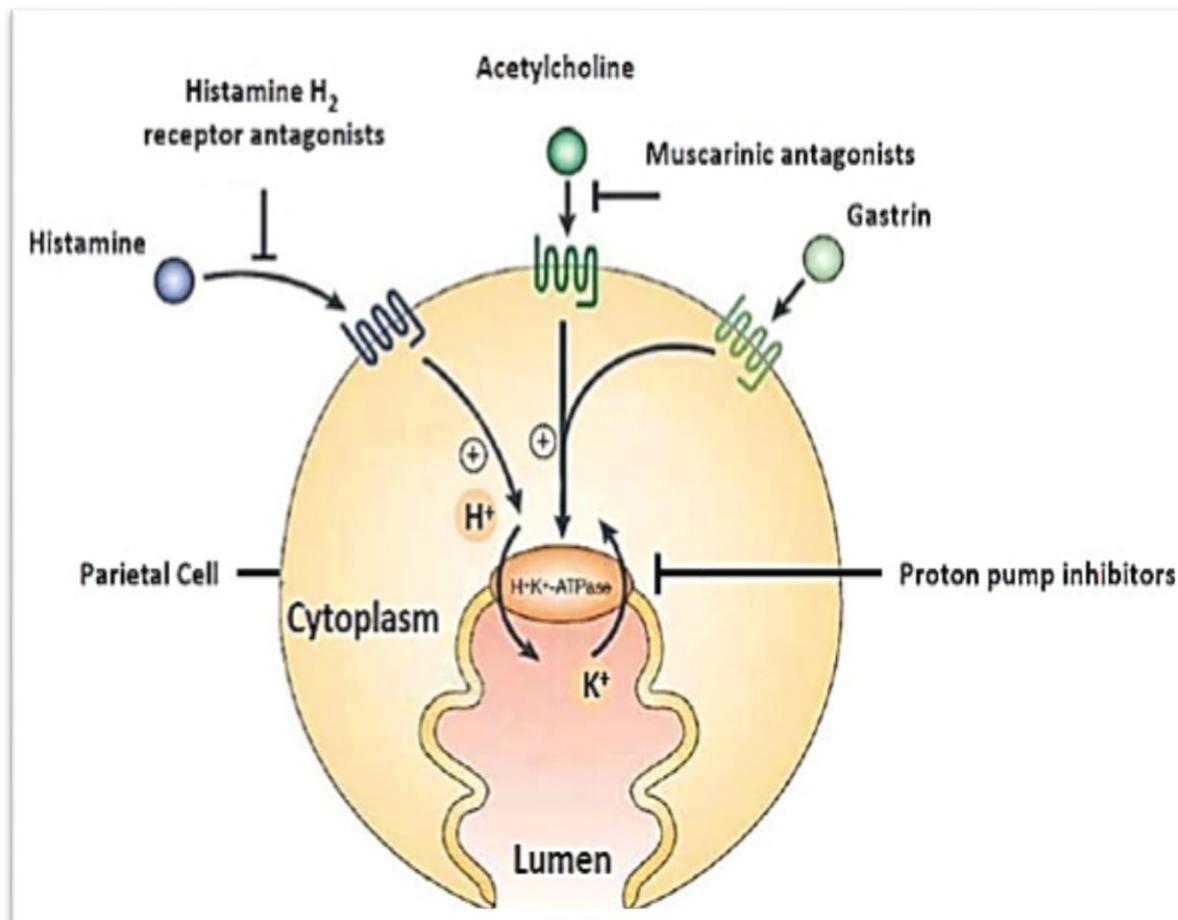


Figure 3 : Inhibition de la pompe à protons (Olbe *et al.*, 2003).

I.1.3.2. Phytothérapie de l'ulcère gastrique

Les plantes sont une source inépuisable de médicaments, Les propriétés médicinales de ces dernières sont attribuées principalement à la présence de flavonoïdes, mais elles peuvent également être influencées par d'autres composés inorganiques et organiques tels que les coumarines, les alcaloïdes, les terpénoïdes, les tanins, les acides phénoliques et les micronutriments antioxydants (Mota, 2009 et Barbouchi, 2020).

Il a été rapporté que les flavonoïdes agissent dans le tractus gastro-intestinal, ayant des effets antispasmodiques, des propriétés anti sécrétoires, anti diarrhéiques et antiulcéreuses. En effets, Plusieurs mécanismes d'action peuvent être impliqués dans l'effet gastroprotecteur des flavonoïdes (Tableau I) (Mota et *al.*, 2009).

Tableau I : Mécanismes d'action gastro-protectrices des flavonoïdes (Mota et *al.*, 2009).

Mécanisme d'action	La substance	Le rôle de la substance
Action anti-sécrétoire	La quercétine	Ce flavonol a des propriétés antihistaminiques, diminue ainsi les niveaux d'histamine, empêche la libération d'histamine par les mastocytes gastriques et inhibe la pompe à protons gastrique H ⁺ /K ⁺ , diminuant la sécrétion gastrique acide.
Effets cytoprotecteurs	Les chalcones (celles qui ont plus d'un groupe isoprényloxy)	Augmentent le flux sanguin muqueux, stimulent la synthèse des mucosubstances dans la muqueuse gastrique et augmentent les niveaux de PG
Propriétés antioxydants	Le garcinol, la rutine et la quercétine	Responsable du piégeage des radicaux libres, la chélation des ions de métaux de transition, l'inhibition des enzymes oxydantes, l'augmentation des protéines et antioxydants non protéiques et la réduction de la peroxydation lipidique.

Le pistachier lentisque constitue un remède précieux depuis l'antiquité et dont la science moderne continue a démontrée son efficacité vis à vis des maladies ulcéreuses.

Dans cette présente étude, nous nous sommes intéressés à l'étude de l'efficacité de l'extrait éthanoliques des feuilles et des fruits de *Pistacia Lentiscus L* dans l'activité antiulcéreuse.

1.2. Pistacia lentiscus L

Le Pistachier lentisque (Le lentisque), ou *Pistacia lentiscus* est un arbre à mastic. Le nom Pistachier vient du grec pistakê, Le nom lentisque vient du latin lentus (visqueux) (Charef, 2011).

I.2.1. Botanique et Taxonomie

I.2.1.1. Description botanique

Le lentisque (*P.lentiscus*), communément appelé "Draw" en arabe local, est un arbuste ramifié de trois mètres de haut, à l'odeur de résine fortement âcre. C'est une espèce de la famille des Anacardiaceae, dioïque thermophile, à feuilles persistantes (Zitouni et *al.*, 2022).

- Ses feuilles composées (Figure 4), paripennées et persistantes le distinguent des deux autres espèces spontanées *P.atlantica* et *P.terebinthus* L (Bammou et *al.*, 2014).
- Son fruit fleurit entre mars et avril, puis commence la formation d'un fruit charnu qui ne mûrira qu'en automne, avec la maturation la pulpe change de couleur du blanc initial au noir final en passant par un rouge intermédiaire (Figure 4) (Benhammou et *al.*, 2009).



Figure 4 : Feuilles et fruits de *P.lentiscus* (Bammou et *al.*, 2014).

I.2.1.2. Classification botanique

Différentes classifications ont été proposées concernant le genre *Pistacia*. L'un des plus connus est celui de Zohary qui a classé le genre en quatre groupes principaux selon les caractéristiques de la morphologie des feuilles et des noix (Egle et *al.*, 2021), nommées *lenticella*, *lentiscus*, *butmela* et *terebintus* (Pekacar et *al.*, 2022).

Tableau II: Classification taxonomique de *P.lentiscus* (Pekacar et *al.*, 2022).

Règne	Plante
Sous-règne	Trachéobionte
Division	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopside
Sous classe	Rosidés
Ordre	Sapindales
Famille	Anacardiacees
Genre	<i>Pistacia</i>
Espèce	<i>Pistacia lentiscus</i> L

I.2.2. Répartitions géographique du Pistachier lentisque

Pistacia lentiscus présente une distribution disjointe en Eurasie méditerranéenne et en Afrique du Nord adjacente, en Asie orientale et du nord à l'Amérique centrale (Xie et *al.*, 2014).

En Algérie *P.lentiscus* est une espèce médicinale. C'est un arbuste des maquis de toute la région méditerranéenne. On le retrouve sur tout type de sol, dans l'Algérie subhumide et semi-aride (Saadoun et *al.*, 2005).

I.2.3. Composition phytochimique de *P.lentiscus*

Récemment, les composés naturels isolés des plantes aromatique et médicinales sont d'un grand intérêt pharmaceutique en raison de leurs propriétés biologiques puissantes (Zitouni et *al.*, 2022).

En effet, Les différentes parties de *P.lentiscus* ont fait l'objet de plusieurs études phytochimiques dans le but d'identifier leurs principes actifs. Il s'est avéré que *P.lentiscus* est riche à la fois en acides phénoliques et en flavonoïdes dans les trois parties de la plante (feuille, fruit et tige) (Yemmen et *al.*, 2017).

a. Feuilles

Onze composés phénoliques ont été identifiés dans l'extrait de feuilles de *P.lentiscus*. Les composés identifiés sont issus de deux groupes phénoliques : les acides phénoliques (Glucogalline, Acide gallique, Acide galloylquinique, Acide digalloyl quinique, Acide trigalloylquinique) et les flavonols (Myricétine-rutinoside, Myricétine-glucoside, Quercétine-rutinoside, Myricétine-rhamnoside, Quercétine-glucoside, Quercétine-rhamnoside) (Remila et *al.*, 2015).

b. Fruits

Les fruits de *P.lentiscus* ont une très forte teneur en anthocyanes, leucoanthocyanes, tannins totaux, tannins galliques, flavonoïdes, glucosides et amidon (Arab et *al.*, 2014).

De plus Six composés phénoliques pour l'acide gallique, la catéchine, l'acide 3,4-dihydroxyhydro-cinnamique, l'acide benzoïque, l'acide salicylique et la lutéoléine ont été identifiés dans les fruits (Zitouni et *al.*, 2022).

I.2.4. Usage thérapeutique de *P.lentiscus*

Le lentisque est bien connu pour ses effets bénéfiques sur la santé attribuée à sa composition comprenant de l'huile essentielle, des acides gras et des polyphénols (Zitouni et *al.*, 2022).

Une enquête ethno-pharmacologique sur l'usage médical de *P.lentiscus* est rapportée dans le tableau suivant (Egle et *al.*, 2021) :

Tableau III : Usages traditionnelle et ethno-pharmacologiques de *P.lentiscus* (Egle et al., 2021).

Zone géographique	Affection/Utilisations
Tunisie	Antipyrétique, astringent, eczéma, antimicrobien, infections de la gorge, asthme, hypertension, maladies cardiaques, paralysie, jaunisse, maladies antihépatotoxiques et gastro-intestinales.
Algérie	Maux d'estomac, ulcère peptique, diarrhée et rhumatismes.
Maroc et Afrique du nord	Hypertension, maladies cardiaques et diabète.
Turquie	Infections de la gorge, asthme, eczéma, maux d'estomac, calculs rénaux, paralysie, diarrhée, jaunisse, anti-inflammatoire, antimicrobien, antipyrétique et astringent.

MATERIEL ET METHODES

II.1. Matériels

II.1.1. Matériels végétal

Notre étude porte sur des extraits éthanolique de feuilles (PL) et de fruits (PF) d'une plante médicinale locale, *Pistacia lentiscus*.

II.1.2. Animaux et conditions d'élevage

Des souris femelles albinos de type BALB/C, fournies par l'institut pasteur d'Alger (Algérie) dont le poids varie entre 25-30g ont été maintenues dans des conditions standard de laboratoire (cycle 12 heures de lumière/obscurité à température de 22°C) avec un accès libre à la nourriture (aliment bouchon) et à l'eau de robinet et l'aération par ventilation (Figure 5).

Les animaux ont été manipulés conformément aux recommandations du comité international d'éthique (Directive 2010/63/UE qui a mis à jour et remplacé la Directive du conseil européen 86/609/CE).



Figure 5 : Photographies originales des souris au sein de l'animalerie.

II.2. Méthodes

II.2.1. Préparation des extraits de feuilles et de fruits de *Pistacia lentiscus*

- Récolte et séchage

Les feuilles et les fruits de *Pistacia lentiscus* ont été récoltés en juillet 2021 et décembre 2022 respectivement dans la forêt de la province de Tizi Neftah à Amizour, Bejaia (Algérie).

Les feuilles et les fruits ont été séchés à l'air libre dans l'obscurité à température ambiante.

- **Broyage et tamisage**

Ces derniers ont été broyées à l'aide d'un broyeur (IKA Labortechnik, Staufen, Allemagne) et tamisé jusqu'à l'obtention d'une poudre fine de 63 μ m pour les feuilles et une pâte pour les fruits.

- **Extraction des molécules bioactives**

La délipidation des feuilles et graines de *Pistacia lentiscus* a été réalisé en utilisant l'appareil de Soxhlet.

Une quantité de 20 g de la poudre délipidée a été macérée avec un volume de 200 ml d'éthanol 80%. La macération est répétée jusqu'à l'épuisement. Une fois l'extraction terminée, les extraits ont été séchés dans un évaporateur rotatif puis lyophilisés et conservés à -20°C jusqu'à utilisation.

II.2.2. Dosage des Polyphénols Totaux

Le dosage des polyphénols totaux et la détermination de leur teneur est effectué par la méthode de réactif de Folin-Ciocalteu, en utilisant une méthode de dosage sur microplaque adaptée et décrite par Muller et *al* (2010).

- **Principe**

La présence des polyphénols se caractérise par la formation d'une couleur bleue due à l'oxydation des ions phénolates par le réactif de folin-Ciocalteu dont l'absorbance reflète la quantité de polyphénols présente dans l'échantillon (Catalano et *al.*, 1999).

La couleur produite, dont l'absorption est comprise entre (725-750 nm), est proportionnelle à la quantité de polyphénols.

- **Protocole :**

Un volume de 20 μ l de blanc, de l'extrait ou de standard est mis dans des puits d'une microplaque, puis 100 μ l de Folin-ciocalteu dilué 10 fois a été ajouté. La microplaque de 96 puits a été mise en incubation pendant 10min à 37°C. Avant de lire les absorbances à 735nm, on ajoute 80 μ l de Na₂CO₃ (75g/L) à la solution.

La teneur en polyphénols a été exprimée en μ g d'équivalent acide gallique par mg d'extrait (μ g GAE/mg), en utilisant une courbe d'étalonnage avec acide gallique comme étalon.

II.2.3. Induction d'ulcère et traitement des animaux

Dans le but d'étudier l'activité gastro-protectrice des extraits de *P.lentiscus*, un modèle d'ulcération a été appliqué chez les souris, celui des lésions induites par l'éthanol absolu.

L'ulcère gastrique a été induit expérimentalement chez les souris par l'administration intra-gastrique de l'éthanol (0,2 ml) pour chaque souris (Figure 6).



Figure 6 : Photographie originale de l'administration intra-gastrique de l'éthanol.

Les souris ont été réparties en 8 lots de 6 souris et traités selon le tableau IV. Les souris ont été privées de nourriture 16 h avant le traitement. Ces dernières ont été pesées et marquées avant toute administration.

Les différents traitements ont été gavés une heure précédant l'induction d'ulcère. Deux heures après le traitement des différents groupes, les souris ont été sacrifiées par dislocation cervicale (Figure 7).

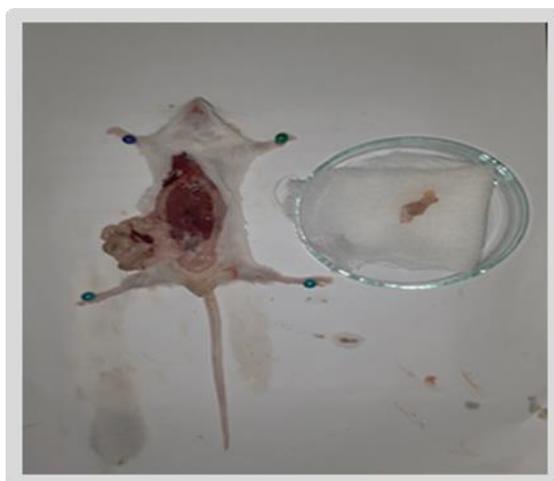


Figure 7 : Photographie originale de la dislocation cervicale d'une souris.

Tableau IV : Répartition des différents lots selon le type de traitement administré.

Lots	Traitement
Test PF 50	Extrait à 50mg/kg 0.2ml/animal de l'éthanol
Test PF 100	Extrait à 100 mg/kg 0.2ml/animal de l'éthanol
Test PF 200	Extrait à 200 mg/kg 0.2ml/animal de l'éthanol
Test PL 50	Extrait à 50mg/kg 0.2ml/animal de l'éthanol
Test PL 100	Extrait à 100 mg/kg 0.2ml/animal de l'éthanol
Test PL 200	Extrait à 200mg/kg 0.2ml/animal de l'éthanol
Control positif	20 mg/kg de l'oméprazole 0.2ml/animal de l'éthanol
Control négatif	CMC 0.8% (véhicule) 0.2 ml/animal de l'éthanol

Les estomacs ont été prélevés par dissection ventro-médiane, puis ouverts selon la grande courbure (Figure 8) et lavés dans une solution de chlorure de potassium (KCl) à 0.9%.

**Figure 8** : Photographie originale de la dissection ventro-médiane d'une souris.

II.2.4. Evaluation de l'activité anti-ulcéreuse des extraits de feuilles et fruits de *P.lentiscus*

Les estomacs ont été photographiés à l'aide d'un stéréomicroscope binoculaire et les images ont été sauvegardées pour être utilisées dans une étude macroscopique.

Par la suite, chaque échantillon d'estomac de chaque lot a été couper en deux fragments ;

- Les premiers fragments de chaque lot ont été homogénéisés et conservés à -20°C afin de réaliser une évaluation des paramètres biochimiques.
- Les deuxièmes fragments de chaque lot ont été fixés et conservés dans du formol 10% afin de réaliser une étude histologique.

II.2.4.1. Etude macroscopique

Les images sauvegardées préalablement sur ordinateur, ont été analysées et la surface de l'ulcère a été mesurée à l'aide du logiciel Image J (programme de traitement d'image basé sur Java, National Institutes of Health (NIH), États-Unis) afin d'évaluer l'action inhibitrice des extraits sur l'ulcère provoqué par l'éthanol chez les souris en mesurant les surfaces des zones lésées.

Les résultats obtenus nous ont permis de calculer le pourcentage d'ulcération.

Ce dernier a été calculé par la formule suivante :

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

II.2.4.2. Evaluation des enzymes antioxydantes

Les échantillons d'estomacs ont été homogénéisés dans un tampon phosphate 0.1M à pH 7.4 à l'aide d'un homogénéisateur (Heidolph : SilentCrusher S) et centrifugés à 8000 rpm pendant 10 min à 4°C.

Les surnageants ont été prélevés et utilisés pour une évaluation de l'activité de la Superoxyde Dismutase, de la catalase ainsi que pour un dosage de la teneur totale en protéines.

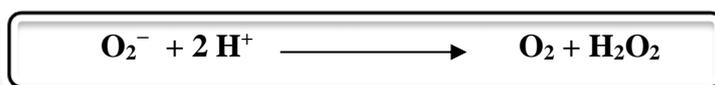
La concentration des protéines a été déterminée par la méthode Bradford (Bradford, 1976) en utilisant la BSA comme standard.

a. Détermination de l'activité de la Superoxyde Dismutase (SOD)**• Principe**

La superoxyde dismutase (SOD) est la première enzyme de détoxification et l'antioxydant le plus puissant de la cellule. Il s'agit d'une importante enzyme anti-oxydante endogène qui agit comme un composant du système de défense de première ligne contre les espèces réactives de l'oxygène (ERO). Elle catalyse la dismutation de deux molécules d'anion superoxyde ($O_2^{\bullet -}$) en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et en oxygène moléculaire (O_2). Rendant ainsi l'anion superoxyde potentiellement nocif moins dangereux. La SOD est une métalloenzyme et a donc besoin d'un cofacteur métallique pour son activité (Ighodaro et *al.*, 2018).

Les ions métalliques qui sont normalement liés par la SOD sont le fer (Fe), le zinc (Zn), le cuivre (Cu) et le manganèse (Mn). En fonction du type d'ion métallique requis comme cofacteur, les SOD sont classées en trois formes, à savoir (I) la Fe-SOD, que l'on trouve généralement chez les procaryotes et dans les chloroplastes de certaines plantes, (II) la Mn-SOD, présente chez les procaryotes et dans les mitochondries des eucaryotes, et (III) la Cu/Zn-SOD, prédominante chez les eucaryotes et plus répandue, localisée essentiellement dans le cytosol, mais également présente dans les chloroplastes et les peroxysomes (Ighodaro et *al.*, 2018).

La réaction de dismutation catalysé par la SOD (Jochen et *al.*, 2004) :

**• Protocole**

Le mélange réactionnel consistait en 100 μ L de solution de pyrogallol (15 mM/10 mM HCl), une aliquote de 20 μ L du surnageant et 1440 μ L de tampon Tris-HCl (50 mM/L mM EDTA, pH 8,2). L'Auto-oxydation de pyrogallol a été mesurée par spectrophotométrie à 420 nm pendant 3 min.

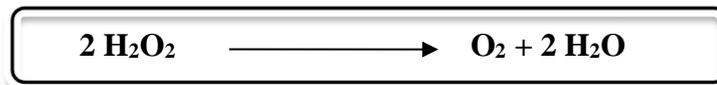
L'activité enzymatique est exprimée en U/min/mg de protéine (Bradford, 1976).

b. Détermination de l'activité de la catalase (CAT)**• Principe**

La catalase est une protéine avec quatre sous-unités similaires. C'est une enzyme antioxydante commune présente dans presque tous les tissus vivants qui utilisent l'oxygène. Elle utilise soit le fer soit le manganèse comme cofacteur et catalyse la dégradation ou la réduction du peroxyde

d'hydrogène H_2O_2 en eau et en oxygène moléculaire, complétant ainsi le processus de détoxification imité par la SOD (Ighodaro et *al.*, 2018).

La réaction globale catalysée par les catalases (Chelikani et *al.*, 2004) :



- **Protocole :**

Le mélange réactionnel est composé de 380 μL de tampon phosphate de potassium (PB) (0,1 M, pH 6,8), 1600 μL H_2O_2 (36 mM) et 20 de l'homogénat. La dégradation de H_2O_2 a été mesurée par spectrophotométrie à 240 nm pendant 3 min. Les résultats sont exprimés en unités (U), où une unité représente 1 μmol H_2O_2 consommé/mg prot/min (Bradford, 1976).

II.2.4.3. Etude histologique des échantillons d'estomacs

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. Le protocole a été réalisé comme suite :

Les échantillons d'estomacs préfixés et conservés dans du formol ont été positionnés dans des histo-cassettes d'inclusion référenciées selon les lots que l'on ferme pour les introduire dans les différents bains de l'automate de déshydratation.

a. Fixation des échantillons d'estomacs

La fixation a pour but la conservation des structures et le durcissement des pièces, par immersion des cassettes dans un automate de déshydratation (TP1020/Leica) (Figure 9) qui permet la déshydratation progressive des échantillons fixés grâce à des bains croissants d'éthanol puis de xylène.

b. Enrobage des échantillons d'estomacs

Les fragments d'estomacs ont été mis dans des moules métalliques, par la suite ; grâce à la station d'enrobage de paraffine à chaud (HistoCoreArcadia/ Leica), on rajoute de la paraffine.

Cette dernière est le milieu d'inclusion le plus utilisé. Enfin on place l'inclusion sur une plaque réfrigérante (EG 1150 C/ Leica) pour faciliter le démoulage.

Après refroidissement, on se trouve en présence d'un bloc de paraffine, dur, à l'intérieur duquel l'estomac prélevée est incluse (Figure 9).

c. Dégrossissement et découpage des blocs de paraffine

Le dégrossissement des blocs de paraffine est réalisé à fin d'ôter l'excès de paraffine grâce au microtome (RM2125 RTS/ Leica) (Figure 9), ensuite des coupes du bloc de paraffine sont réalisées avec la même machine permettant d'obtenir des sections (coupes histologiques) de 2 μm d'épaisseur. Les coupes sont recueillies sur des lames de verre et mises à sécher.

d. Réhydratation des lames

Cette étape a pour but de préparer les échantillons à recevoir une coloration. La réhydratation (Figure 10) est réalisée en immergant les lames dans 3 bains successifs de xylène puis d'éthanol suivis d'un bain d'eau distillés (30 min chacun).

e. Coloration histologique des lames à l'Hématoxyline Eosine (H.E.)

Les colorations réalisées sur lames, accentuent les contrastes pour mieux reconnaître les différents éléments de la préparation. L'Hématoxyline Eosine est une coloration bichromatique qui se compose d'un colorant nucléaire, l'hématoxyline, et d'un colorant cytoplasmique, l'éosine.

Les lames sont immergées dans un bain d'hématoxyline pendant 3min suivis d'un lavage à l'eau distillé, ensuite un bain d'éosine est effectué pendant 2min (Figure 10).

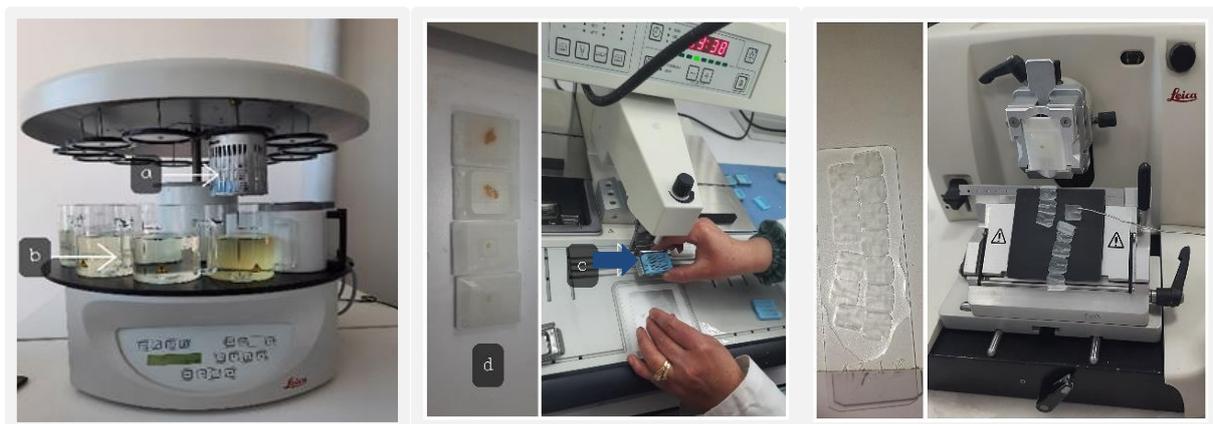


Figure 9 : Photographies originales de la fixation, enrobage et découpage des blocs de paraffine : Histo-cassettes (a); différents bains de l'automate (b); paraffine (c); bloc de paraffine (d).

f. Montage

On place une goutte du liquide de montage (Eukitt) sur la lame, puis on dépose la lamelle que l'on fixe soigneusement avec une pince. Cette dernière étape est réalisée afin de conserver les coupes histologiques (Figure 10).

g. Observation 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 puis enregistrée directement à l'aide d'un appareil photo intégrée, dans le but de faire des observations histologiques de la microstructure de la muqueuse gastrique.



Figure 10 : Photographies originales de la déshydratation, coloration et montage des coupes histologiques.

II.2.5. Analyse statistique

Les résultats de l'ensemble des tests réalisés ont été exprimés en moyenne ($M \pm SEM$) ou « Standard error of the mean » pour chaque groupe. Les analyses ont été réalisées en utilisant le logiciel Graph Pad Prism (9.0).

L'analyse de variance (ANOVA) a été utilisée suivis du test de Dunnett. Les différences sont considérées : $P > 0,05$ différence non significative, $0,05 \geq P > 0,01$ différence significative, $0,01 \geq P > 0,001$ différence hautement significative, $P \leq 0,001$ différence très hautement significative, $P \leq 0,0001$ différence très hautement significative.

RESULTATS ET DISCUSSION

III. Résultats et discussion

III.1. Teneur en polyphénols totaux

Les résultats du taux des polyphénols totaux obtenus sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau V : Taux des polyphénols totaux des feuilles et des fruits de *P.lentiscus*.

Le taux des polyphénols totaux ($\mu\text{g}/\text{mg}$)	
Feuilles de <i>P.lentiscus</i> (PL)	422.16 \pm 8.25
Fruits de <i>P.lentiscus</i> (PF)	370.66 \pm 5.05

Eq AG : Equivalent acide gallique.

Les résultats obtenus ont montré que les feuilles et fruits de *P.lentiscus* sont une source riche en polyphénols (tableau V). En effet, l'extrait de feuilles contenait un niveau plus élevé de polyphénols totaux par rapport à l'extrait de fruits.

Les rendements de cette étude sont plus élevés que ceux rapportés par (Atmani et al., 2009) sur les feuilles de *P.lentiscus* (136.25 \pm 18.9 $\mu\text{g}/\text{mg}$). Cela pourrait s'expliquer par les variations saisonnières, la diversité des espèces et la méthode d'extraction, et la polarité du solvant qui peuvent jouer un rôle clé dans le taux des polyphénols des extraits de plantes (Yous et al., 2018).

III.2. Mesure de l'activité anti-ulcéreuse des extraits de feuilles et fruits de *P.lentiscus*

III.2.1. Observations macroscopiques des lésions

L'administration intragastrique de l'éthanol absolu (0,2ml/kg) à des souris de type BALB/C a engendré des lésions gastriques au niveau de l'estomac, correspondant à des ulcérations et en se manifestant par des rougeurs de la muqueuse indiquant des d'hémorragies. D'autres signes visibles incluent des œdèmes et des inflammations en réponse aux ulcérations (Figure 11 A). En revanche, l'estomac de la souris non ulcérée ne présente aucune des lésions décrites précédemment (Figure 11 B).

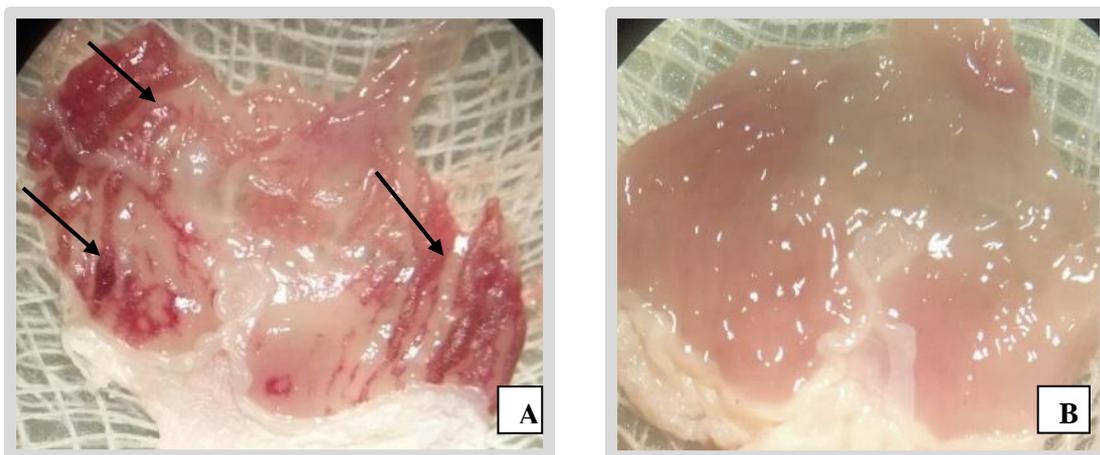


Figure 11 : Photographies originales d'estomacs de souris prise par un microscope binoculaire: ulcéré par l'éthanol absolu (A) ; non ulcéré (saine) (B).

En outre, les observations macroscopiques des estomacs des souris des groupes tests, prétraités par l'extrait éthanolique de feuilles et de fruits de *P.lentiscus* à différentes concentrations de 50, 100 et 200 mg/kg (Figures 12 et 13) ont montré une nette réduction des lésions gastriques produites par l'agent ulcérogène, par rapport au groupe de souris traités par l'éthanol absolue. En effet, cette amélioration est dose-dépendante (de 50 à 200mg/kg) pour l'extrait des feuilles et des fruits de *P.lentiscus*.

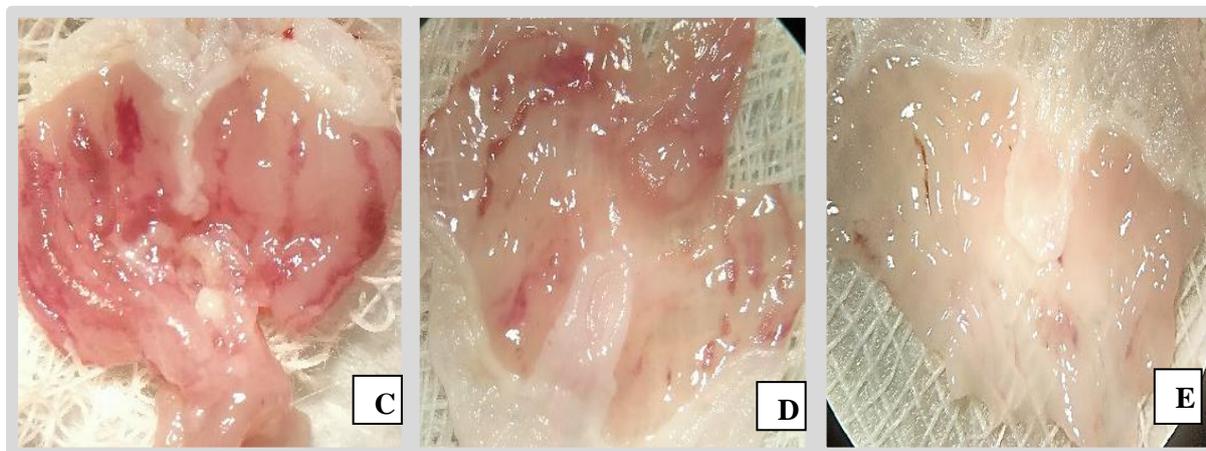


Figure 12 : Photographies originales d'estomacs de souris prise par un microscope binoculaire: C) estomac traité par les feuilles de *P.lentiscus* à 50mg/kg ; D) estomac traité par les feuilles de *P.lentiscus* à 100mg/kg ; E) estomac traité par les feuilles de *P.lentiscus* à 200mg/kg.



Figure 13 : Photographies originales d'estomacs de souris prise par un microscope binoculaire: F) estomac traité par l'extrait de fruits de *P.lentiscus* à 50mg/kg ; G) estomac traité par l'extrait de fruits de *P.lentiscus* à 100mg/kg ; H) estomac traité par l'extrait de fruits de *P.lentiscus* à 200mg/kg.

Aussi, le prétraitement des souris avec le médicament standard connu pour son effet gastroprotecteur, l'Oméprazole, à une dose de 20mg/kg, a réduit, comme prévu significativement l'ulcération (Figure 14).



Figure 14 : Photographies originales d'estomacs de souris prise par un microscope binoculaire: I) estomac traité par l'Omeprazole a à une dose de 20mg/kg

III.2.2. Evaluation du pourcentage d'ulcération par le calcul des surfaces d'estomac

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

Tableau VI : pourcentages d'ulcération pour les différents groupes.

Groupes		Dose (mg/kg)	Ulcération %
Extrait éthanolique des feuilles de <i>P.lentiscus</i>	PL 50	50 mg/kg	6.27 ±2.70****
	PL 100	100 mg/kg	4.02 ±0.81****
	PL 200	200 mg/kg	2.63 ±0.63****
Extrait éthanolique des fruits de <i>P.lentiscus</i>	PF 50	50 mg/kg	4.94 ±1.37****
	PF 100	100 mg/kg	2.53 ±0.54****
	PF 200	200 mg/kg	2.68 ±0.37****
Véhicule (C-)	CMC	10 ml/kg	26.68 ±1.44
L'Oméprazole (C+)		20 mg/kg	1.62 ±0.64****

Les valeurs du tableau pour chaque groupe (n=6) correspondent à la moyenne ± SEM; **** P≤0,0001 différence très hautement significative par rapport au groupe traité avec l'Oméprazole.

L'éthanol est connu pour être un agent nécrosant qui détruit la barrière muqueuse et augmente la perméabilité vasculaire (Mayer et al., 2009). L'administration orale de cet agent provoque des lésions hémorragiques linéaires, un œdème, et une perte de cellules, qui sont les caractéristiques typiques des lésions alcooliques, ce qui correspond aux résultats de Golbabapour et ses collaborateurs (2013) qui ont étudiés l'activité gastroprotectrice de l'extrait de feuilles de *Mucuna pruriens* dans un modèle de lésions gastriques induites par l'éthanol.

L'analyse statistique des résultats du pourcentage d'ulcération illustré dans le tableau VI indique l'existence d'une différence hautement significative ($p \leq 0,0001$) entre les groupes de souris traités par l'extrait éthanolique des feuilles et des fruits de *P.lentiscus*, à des différentes concentrations et celui traité par l'Oméprazole par rapport au groupe véhicule, qui n'a reçu aucun traitement.

En effet, le groupe véhicule (C-) a exhibé un pourcentage d'ulcération maximal correspondant à une valeur de 26.68 ±1.44%, alors que les pourcentages d'ulcérations notés par les groupes traités avec l'extrait éthanolique des feuilles de *P.lentiscus* à 50, 100 et 200 mg/kg sont de 6.27 ±2.70% ; 4.02 ±0.81% et 2.63 ±0.63%, respectivement et ceux des groupes traités avec l'extrait éthanolique des fruits de *P.lentiscus* à des doses de 50, 100 et 200 mg/kg sont de 4.94 ±1.37% ; 2.53 ±0.54% et 2.68 ±0.37%, respectivement. Tandis que le pourcentage d'ulcération observée du groupe traité par l'Oméprazole est de 1.62 ± 0.64%.

Le traitement des souris par l'extrait éthanolique des feuilles et des fruits *P.lentiscus* aux différentes doses ont présenté une réduction de la zone des lésions de manière dose dépendante

par rapport au groupe de souris ulcérés. Ces résultats sont en parfait accord avec les études menées par Agbaje et *al* (2019) sur l'effet antiulcéreux d'une plante médicinale de la même famille « Anacardiaceae » que *P.lentiscus*, *Spondias mombin L* ; démontrant que l'extrait de cette plante aux dose 50, 100 et 200 mg/kg exerce un effet gastroprotecteur sur la muqueuse gastrique, avec des valeurs d'ulcération 2.750% ; 2.50% ; 1.875%, respectivement. Cela confirme ainsi l'activité cytoprotectrice de *P.lentiscus*.

Le groupe de souris prétraitées à 20 mg/kg d'Oméprazole présentait une réduction très hautement significative ($P \leq 0,0001$) des zones ulcères avec un pourcentage d'ulcération de $1.62 \pm 0.64\%$ par rapport au groupe de souris traitées par l'éthanol absolu ($26.68 \pm 1.44\%$), ce qui est en accord avec les résultats menés par Noraziah et *al* (2014), qui a constaté que le médicament standard Oméprazole présentait une protection contre les lésions de la muqueuse gastriques.

En effet, outre l'effet anti sécrétoire de l'oméprazole et son efficacité dans les modèles acido-dépendant, il est également efficace dans le modèle éthanol-ulcère. Il est largement utilisé comme agent inhibiteur de l'acide pour le traitement des troubles liés à la sécrétion d'acide gastrique car il inhibe la sécrétion de ce dernier (Golbabapour et *al.*, 2013).

III.2.3. Évaluation des enzymes antioxydantes

Un dosage de deux enzymes antioxydantes, la Superoxyde dismutase (SOD) et la catalase (CAT) a été effectué dans le but d'évaluer l'effet gastroprotecteur des extraits éthanoliques des feuilles et fruits de *P.lentiscus* sur des souris ulcérées avec l'éthanol absolu.

a. Mesure de l'activité de la Superoxyde Dismutase (SOD)

Les résultats des figures 15 et 16 représentent l'évaluation de l'activité de la SOD des feuilles et des fruits de *P.lentiscus*, respectivement :

Le prétraitement des souris avec le médicament standard Oméprazole à une dose de 20mg/kg une heure avant l'induction d'ulcère a induit une augmentation très hautement significative ($P \leq 0,001$) de l'activité de la SOD avec une valeur de $1480,82 \pm 137,64$ U/mg de protéines, comparativement à la valeur notée par le groupe de souris ulcérées par l'éthanol absolu qui est de $382,45 \pm 27,86$ U/mg de protéines.

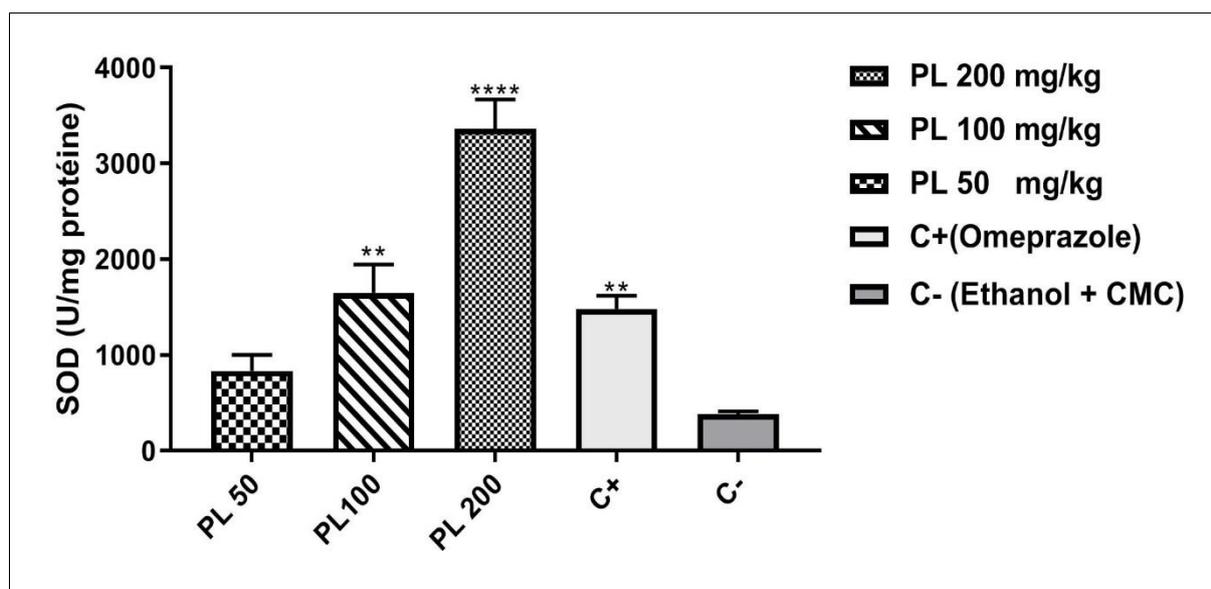


Figure 15 : Représentation en histogramme de l'effet de l'extrait éthanologique des feuilles de *P.lentiscus* sur l'activité enzymatique de la Superoxyde dismutase (SOD) : extrait éthanologique des feuilles de *P.lentiscus* a la dose 200 mg/kg : **PL 200** ; extrait éthanologique des feuilles de *P.lentiscus* a la dose 100 mg/kg : **PL 100**; extrait éthanologique des feuilles de *P.lentiscus* a la dose 50 mg/kg : **PL 50** ; Traité par 20mg/kg d'Oméprazole : **C+** ; traité par l'éthanol 0.2 ml/kg : **C-** . Les données sont représentées en moyenne $SEM \pm$ pour $n=6$; $P>0,05$ différence non significative, $*0.05 \geq P > 0,01$ différence significative, $**0.01 \geq P > 0,001$ différence hautement significative, $***P \leq 0,001$ différence très hautement significative, $****P \leq 0.0001$ différence très hautement significative par rapport au groupe éthanol C- .

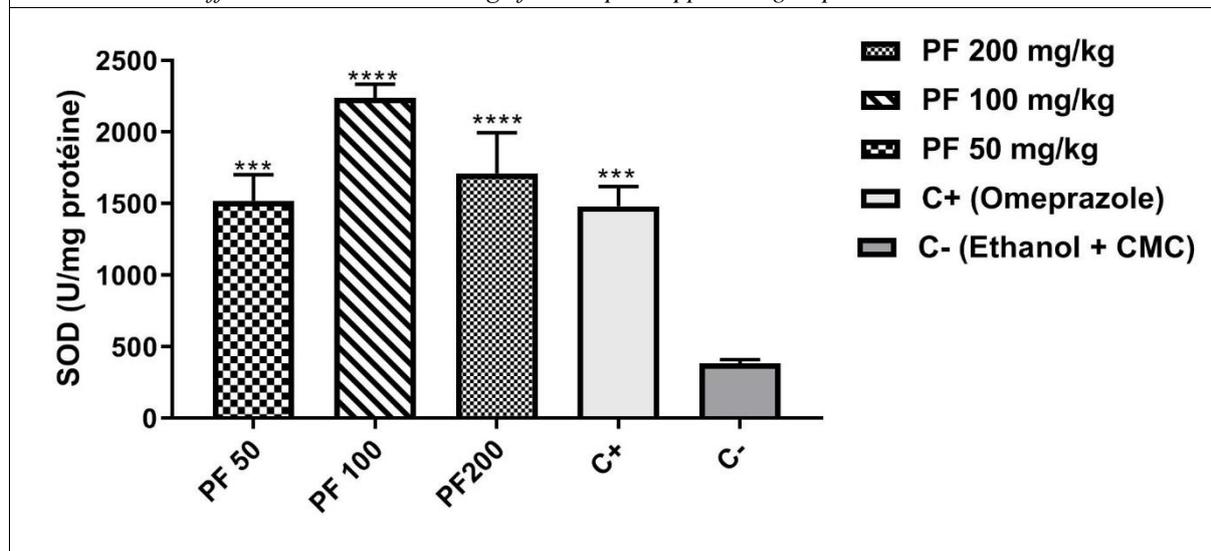


Figure 16 : Représentation en histogramme de l'effet de l'extrait éthanologique des fruits de *P.lentiscus* sur l'activité enzymatique de la Superoxyde dismutase (SOD) : extrait éthanologique des fruits de *P.lentiscus* a la dose 200 mg/kg : **PF 200** ; extrait éthanologique des fruits de *P.lentiscus* a la dose 100 mg/kg : **PF 100**; extrait éthanologique des fruits de *P.lentiscus* a la dose 50 mg/kg : **PF 50** ; Traité par 20mg/kg d'Oméprazole : **C+** ; traité par l'éthanol absolu à 0.2 ml/kg : **C-** . Les données sont représentées en moyenne $SEM \pm$ pour $n=6$; $P>0,05$ différence non significative, $*0.05 \geq P > 0,01$ différence significative, $**0.01 \geq P > 0,001$ différence hautement significative, $***P \leq 0,001$ différence très hautement significative, $****P \leq 0.0001$ différence très hautement significative par rapport au groupe éthanol C- .

D'une part, une augmentation non significative $P>0,05$ de l'activité de la SOD a été observée chez le groupe de souris traitée par la dose 50mg/kg de l'extrait éthanologique des feuilles de

P.lentiscus, dont de la valeur est 835.62 ± 166.44 U/mg protéine. Les groupes de souris traités avec les doses de 100 et 200 mg/kg de ce même extrait, ont marqués une amélioration hautement significative ($0.01 \geq P > 0,001$) et très hautement significative ($P \leq 0.0001$) de l'activité de la SOD avec des valeurs de $1648,732 \pm 97.86$ et $3360,44 \pm 307,23$ U/mg de protéines, respectivement. En effet, cette amélioration est dose-dépendante (Figure 15).

L'administration de l'extrait éthanolique des fruits de *P.lentiscus* une heure avant l'induction d'ulcère a induit une augmentation très hautement significative de l'activité de la SOD aux doses de 50 mg/kg ($P \leq 0,001$), 100 et 200 mg/kg ($P \leq 0.0001$) par rapport au groupe ulcéré par l'éthanol absolu (Figure 16).

Par ailleurs, Cette amélioration n'est pas dose-dépendante, au vue d'une valeur de $1520,27 \pm 182,11$ U/mg de protéines pour la dose 50mg/kg et une valeur nette à la dose 100mg/kg $2239,10 \pm 95,70$ U/mg de protéines et moindre à 200 mg/kg $1710,132 \pm 84,59$ U/mg de protéines.

L'étude de Golbabapour et al (2013) sur l'effet gastroprotecteur de *Mucuna pruriens* à différentes doses (62,5 ; 125 ; 250 et 500 mg/kg), sur un ulcère induit par l'éthanol à présenter une valeur optimale de $387,37 \pm 3,34$ U/g protéines, cette dernière est inférieure à celle de cette présente étude dont les valeurs optimales sont $3360,44 \pm 307,23$ U/mg de protéines et $1710,132 \pm 84,59$ U/mg de protéines pour l'extrait éthanolique des feuilles et des fruits de *P.lentiscus*, respectivement .

b. Mesure de l'activité de la Catalase (CAT)

Les résultats des figures 17 et 18 représentent l'évaluation de l'activité de la CAT des feuilles et des fruits de *P.lentiscus*, respectivement :

Les résultats obtenus montrent que l'éthanol absolu a induit une inhibition de l'activité de la catalase, avec une valeur de $1,62 \pm 0,58$ U/mg de protéines/min dans la muqueuse gastrique des souris traitées.

Cependant, l'administration du médicament standard Oméprazole a prévenu l'inhibition de l'activité enzymatique avec une valeur de 15.01 ± 3.86 U/mg de protéines/min par rapport à l'activité observée au niveau des estomacs des souris présentant des ulcères.

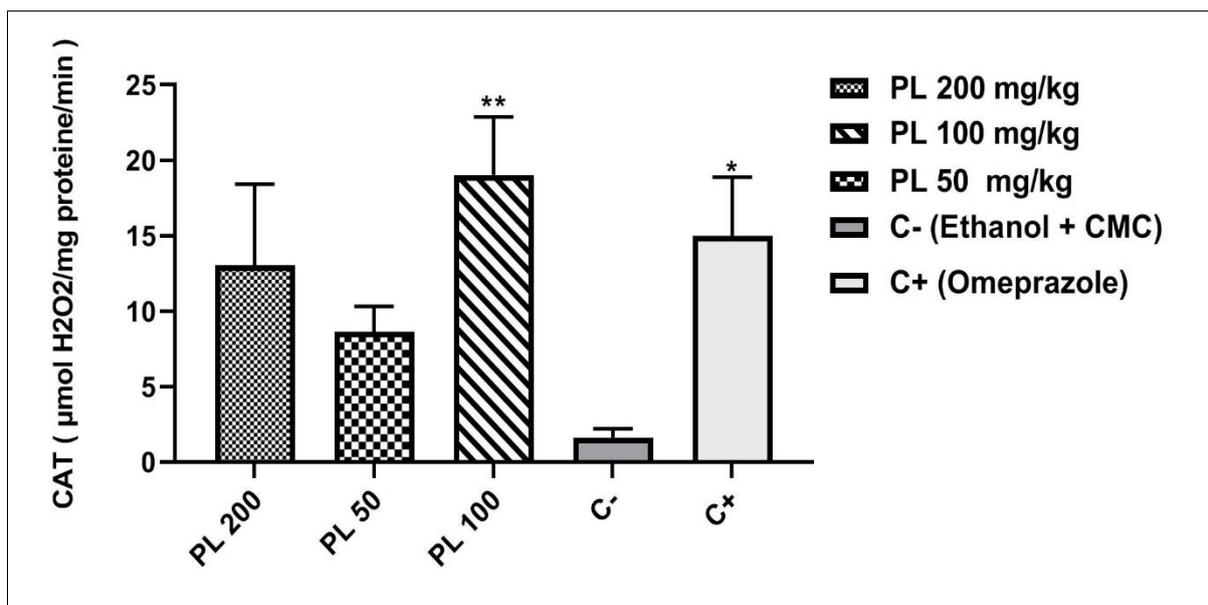


Figure 17 : Représentation en histogramme de l'effet de l'extrait éthanolique des feuilles de *P.lentiscus* sur l'activité enzymatique de la Catalase (CAT) : extrait éthanolique des feuilles de *P.lentiscus* a la dose 200 mg/kg : **PL 200** ; extrait éthanolique des feuilles de *P.lentiscus* a la dose 100 mg/kg : **PL 100**; extrait éthanolique des feuilles de *P.lentiscus* a la dose 50 mg/kg : **PL 50** ; Traité par 20mg/kg d'Oméprazole : **C+** ; traité par l'éthanol 0.2 ml/kg : **C-** . Les données sont représentées en moyenne SEM \pm pour n=6 ; $P > 0,05$ différence non significative, $*0.05 \geq P > 0,01$ différence significative, $**0.01 \geq P > 0,001$ différence hautement significative, $***P \leq 0,001$ différence très hautement significative, $****P \leq 0.0001$ différence très hautement significative par rapport au groupe éthanol C- .

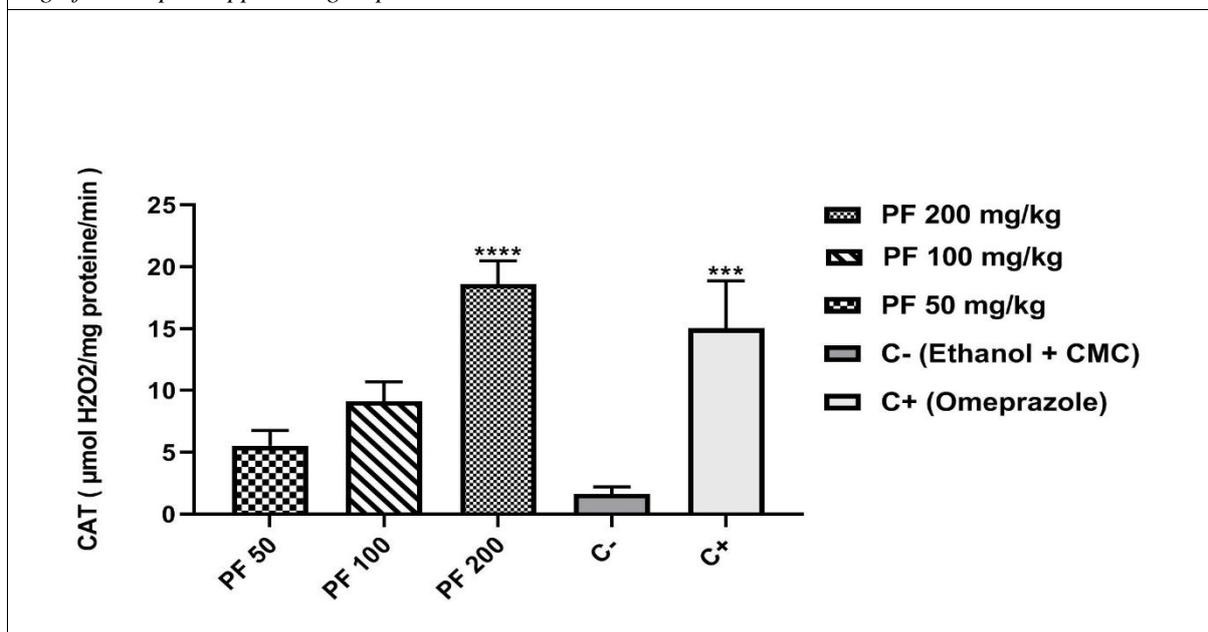


Figure 18 : Représentation en histogramme de l'effet de l'extrait éthanolique des fruits de *P.lentiscus* sur l'activité enzymatique de la Catalase (CAT) : extrait éthanolique des feuilles de *P.lentiscus* a la dose 200 mg/kg : **PL 200** ; extrait éthanolique des feuilles de *P.lentiscus* a la dose 100 mg/kg : **PL 100**; extrait éthanolique des feuilles de *P.lentiscus* a la dose 50 mg/kg : **PL 50** ; Traité par 20mg/kg d'Oméprazole : **C+** ; traité par l'éthanol 0.2 ml/kg : **C-** . Les données sont représentées en moyenne SEM \pm pour n=6 ; $P > 0,05$ différence non significative, $*0.05 \geq P > 0,01$ différence significative, $**0.01 \geq P > 0,001$ différence hautement significative, $***P \leq 0,001$ différence très hautement significative, $****P \leq 0.0001$ différence très hautement significative par rapport au groupe éthanol C- .

De même, l'administration de l'extrait éthanolique des feuilles de *P.lentiscus* à différentes doses (50mg/kg, 100mg/kg et 200 mg/kg), a induit une augmentation non significative ($P>0,05$) des doses 50mg/kg et 200mg/kg (8.63 ± 1.67 et 13.04 ± 5.36 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{mg protéine}/\text{min}$, respectivement). Une valeur de 19.031 ± 3.847 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{mg protéine}/\text{min}$ a été représenté par la dose 100mg/kg (Figure 17), cette dernière est une différence hautement significative ($0.01\geq P>0,001$) par rapport au groupe ulcéré.

Ce qui est en cohérence avec l'étude menée par Yous et *al* (2018) sur l'effet gastroprotecteur de *Clematis flammula L* aux différentes doses (25 ; 50 ; 100 et 200 mg/kg), où la dose 100 mg/kg à aussi révéler une valeur optimale de $28,99 \pm 3,26$ $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{mg protéine}/\text{min}$.

Par contre, l'administration de l'extrait éthanolique des fruits de *P.lentiscus* à différentes doses (50mg/kg, 100mg/kg et 200 mg/kg), a prévenu l'inhibition de manière non significative ($P>0,05$) de l'activité de la CAT pour la dose 50 et 100 mg/kg avec une activité de 5.51 ± 1.25 et 9.12 ± 1.57 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{mg protéine}/\text{min}$, respectivement et d'une manière très hautement significative pour la dose 200 avec une activité de 18.60 ± 1.877 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{mg protéine}/\text{min}$ ($P\leq 0.0001$) et ceci par rapport au groupe ulcéré (Figure 18).

Ces résultats sont similaires avec ceux de Boligon et *al* (2014) sur l'activité antiulcéreuse de *Scutia buxifolia* aux différentes doses (100, 200, 400 mg/kg), sur un ulcère gastrique induit par l'éthanol. Le prétraitement avec l'extrait de cette plante à augmenter de manière significative l'activité de la CAT avec des valeurs 4.36 ; 5.83 ; 6.24 $\mu\text{mol H}_2\text{O}_2/\text{mg protéine}/\text{min}$ pour les doses 100, 200, 400 mg/kg, respectivement.

L'intégrité de la muqueuse gastrique est liée à de multiples facteurs tels que la sécrétion de mucus alcalin, les effets antioxydants, la Superoxyde Dismutase (SOD) et la Catalase (CAT), qui sont tous liés à la protection gastrique contre les irritants gastriques. Des études antérieures ont montré qu'une altération de la perfusion sanguine de la muqueuse gastrique peut entraîner la formation d'ulcères et d'érosions (Xin et *al.*, 2019).

La SOD et la CAT sont deux enzymes appartenant aux systèmes antioxydants. Elles jouent un rôle protecteur important contre les dommages oxydatifs induits par les espèces réactives de l'oxygène (ERO). En effet, La SOD catalyse la dismutation de l'anion radical superoxyde (O_2^-) en H_2O_2 moins nocif qui est à son tour dégradé en eau par la CAT. Ces deux enzymes constituent la première ligne de défense contre les ERO (Sathiavelu et *al.*, 2009).

Dans la présente étude, une réduction de l'activité de la CAT et de l'activité de la SOD a été observée lors du traitement des souris par l'éthanol. Cette diminution entraîne l'accumulation de l'anion superoxyde et H_2O_2 , qui produisent des effets délétères tels que la peroxydation lipidique accrue et la diminution des activités des enzymes antioxydantes et la perte des cellules responsables du bon fonctionnement de la membrane (Pushpakiran et al., 2004). Ce résultat est similaire aux travaux réalisés par Chen et al (2016).

En revanche, l'administration des extraits éthanolique des feuilles et des fruits de *P.lentiscus* à différentes doses ainsi que l'oméprazole ont prévenu l'inhibition de l'activité enzymatique de la SOD et de la CAT. Toutefois, L'extrait éthanolique des feuilles et des fruits de *P.lentiscus* ont inhibés la diminution de cette activité d'une manière plus importante que l'Oméprazole, ce qui démontre à son tour que l'extrait de la plante est plus efficace dans la réduction des dommages oxydatifs et, par conséquent, a un plus grand potentiel pour une cicatrisation gastrique que le médicament habituel utilisé pour traiter l'ulcère gastrique (Boeing et al., 2016).

Ces données suggèrent que, face au stress oxydant créé par l'éthanol, l'extrait de plante prévient les dommages tissulaires gastriques par l'activation du mécanisme de défense antioxydant en augmentant l'activité des enzymes antioxydantes.

Cependant, on remarque que l'activité enzymatique de la SOD est optimale a la dose de 100mg/kg d'extrait éthanolique de fruit de *P.lentiscus* ($2239,10 \pm 95,70$ U/mg de protéines) et que l'activité de la CAT a pour sa part est optimale à la dose de 100mg/kg de l'extrait éthanolique de feuilles de *P.lentiscus* (19.031 ± 3.847 U/min/mg de protéine).

Cela peut être expliqué par deux raisons : la première est liée à un encombrement stérique, qui crée un espace géographique limité pour l'absorption de l'estomac de tous les constituants bioactifs de l'extrait à la concentration de 200mg/kg.

La seconde repose sur le fait que les polyphénols jouent un double rôle dans la protection de l'estomac. À faible concentration, ils agissent en formant une couche protectrice, mais à forte concentration, ils inhibent la prostaglandines H synthase (PGHS), empêchant ainsi la synthèse des prostaglandines qui sont des substances vasodilatatrices et cytoprotectrices (Alanko et al., 1999).

D'après Minozzo et al (2016), les composés phénoliques pourraient être responsable de l'activité gastroprotectrice de certaines plantes, ce qui nous mène à supposer que *P.lentiscus* detient cette activité grace a ca richesse en ces molecules.

En effet, les composés phénoliques sont des antioxydants efficaces, qui piègent les espèces radicalaires telles que les espèces réactives de l'oxygène/de l'azote (ERO/RNS), suppriment la formation de ERO en inhibant certaines enzymes ou en chélatant les métaux impliqués dans la production de radicaux libres, et protègent le système de défense antioxydant. Les extraits de *P.lentiscus* se sont donc révélés être de puissants piègeurs d'espèces réactives, soutenant ainsi l'utilisation ethno-pharmacologique de cette plante dans les pathologies impliquant des ERO (Remila et al., 2015).

L'étude de Alvarez-Suarez et al (2011) montre que les extraits de fraises présentent un effet gastroprotecteur important contre les dommages gastriques induits par l'éthanol, probablement liés à leur teneur en anthocyanines et à leur capacité à maintenir l'intégrité de la membrane cellulaire, à réduire la peroxydation des lipides et à conserver et/ou à activer les enzymes antioxydantes (SOD et CAT).

III.2.4. Evaluation microscopique des lésions gastriques

Dans le but de confirmer les résultats obtenus au cours de l'observation macroscopique des lésions gastriques, une étude histologique réalisée sur les estomacs prélevés, a permis de mieux évaluer l'activité gastro-protectrice des extraits des feuilles et des fruits : de *P.lentiscus*.

En effet, cette étude a révélé une organisation architecturale de l'estomac du groupe sain où la muqueuse, la sous muqueuse, et la musculuse sont d'un aspect normal, au niveau des estomacs des souris du groupe témoin (Figure 19 Sain).

Contrairement, chez le groupe traité par l'éthanol absolu, les coupes histologiques révèlent une désorganisation de l'architecture de l'estomac désigné principalement par : Un effilochage de la muqueuse et son infiltration vers le suc gastrique ; dont quelques régions sont complètement séparé de leurs muqueuses, on retrouve également la présence des signes majeurs de l'inflammation tels que les amas cellulaires, et une forte présence d'infiltrations des neutrophiles (Figure 19 C-).

L'étude histologique des estomacs des souris traitées par l'Oméprazole à 20mg/kg, a démontré une légère diminution de l'effilochage et l'infiltration de la muqueuse par contre les infiltrations des neutrophiles et les amas cellulaires ont largement diminuées (Figure 19 C+), Ces observations sont en accord par celles déjà rapportées par Yous en 2019.

Les observations ont révélé chez le groupe traité par l'extrait des feuilles et des fruits de *P.lentiscus* à 50 mg/Kg, la présence des lésions au niveau de la muqueuse gastrique, avec une présence des infiltrations des neutrophiles (Figure 19 PL et PF 50).

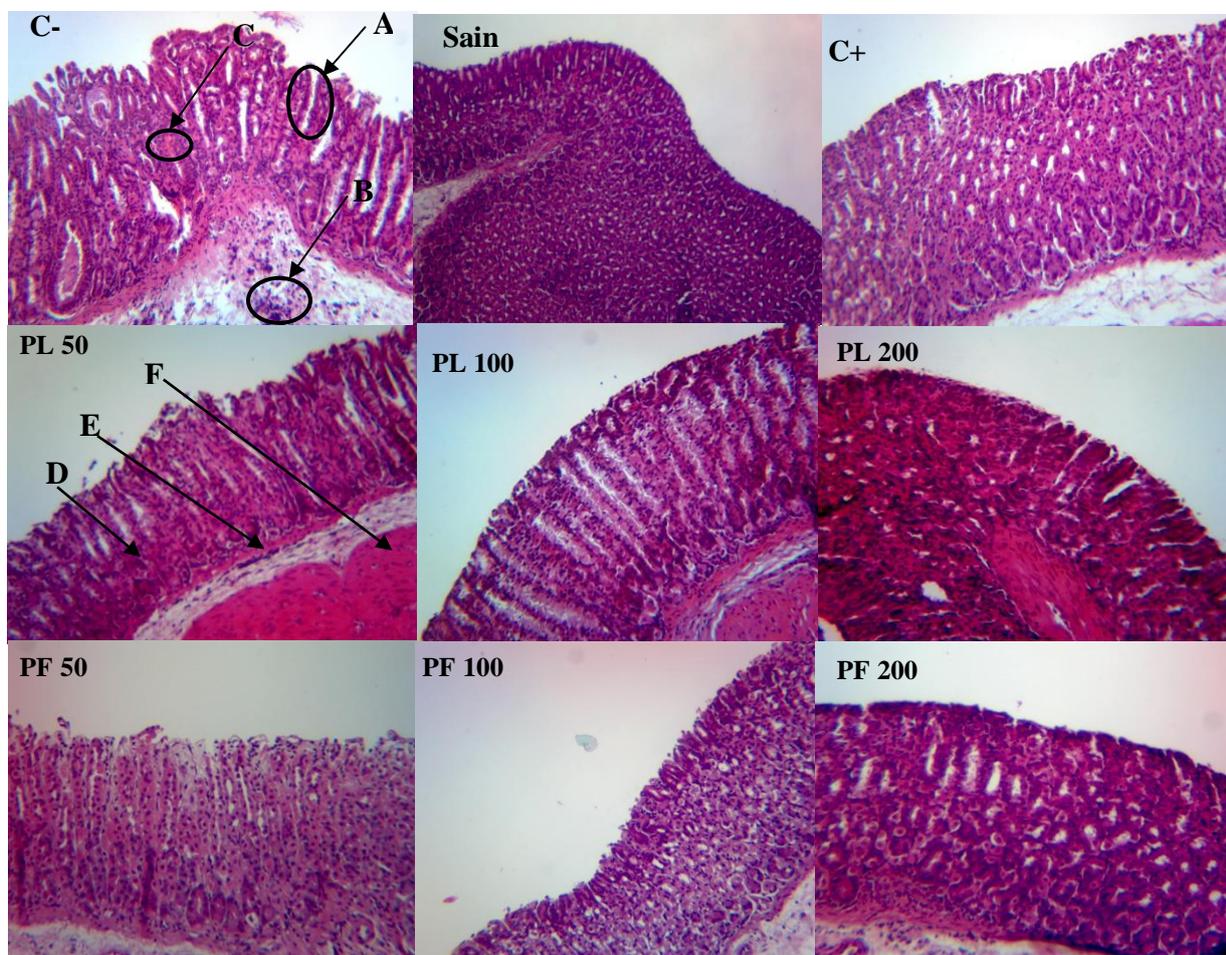


Figure 19 : Coupes histologiques d'estomacs des groupes : témoin (sain), traité par l'éthanol à 0.2 ml (C-), traité par l'oméprazole 20mg/kg (C+); traité par les extraits de feuille et de fruit de *P.lentiscus* à différentes doses 50 mg/kg : (PL 50) et (PF 50); 100mg/kg : (PL 100) et (PF 100); 200mg/kg : (PL 200) et (PF 200); observées sous microscope optique ($G \times 10$), réalisée à $0,2\mu\text{m}$; le suc gastrique (A); amas cellulaires (B); infiltrations des neutrophiles (C); la muqueuse (D); la sous muqueuse (E) et la musculature (F)

Par contre chez le groupe traité par les extraits de PL et PF de *P.lentiscus* à 100mg/Kg, l'étude a révélé une petite perte de structure au niveau de la muqueuse gastrique avec une légère présence d'infiltrations (Figure 19 PL et PF 100).

Les coupes histologiques du groupe traité par les extraits de feuille et de fruit de *P.lentiscus* à une concentration de 200mg/Kg, a révélé moins de lésions par rapport au groupe contrôle. En effet l'architecture gastrique est plutôt normale et la muqueuse ne présente pas d'effilochage ni d'infiltrations ni d'amas cellulaires démontrant son activité gastro-protectrice (Figure 19 PL et PF 200).

Nos résultats ont montré que l'éthanol absolu endommage considérablement la muqueuse gastrique en révélant une désorganisation de l'architecture de l'estomac comme le montre la figure 19 (C-). Ces résultats concordent avec les résultats rapportés par Yous et ses collaborateurs (2018) ; où les observations microscopiques ont mis en évidence une infiltration et une activation des neutrophiles chez des souris intoxiquées par l'éthanol.

En effets, les lésions induites par l'éthanol sont multifactorielles, l'un des principaux facteurs est la pénétration rapide de cet agent dans la muqueuse gastrique, ce qui entraîne la diminution du mucus gastrique, l'infiltration des cellules inflammatoires, une perte de cellules épithéliales et une friabilité muqueuse dans l'estomac (Noraziah et *al.*, 2014). La production élevée de radicaux libres est un autre facteur associé aux lésions gastriques et est due à une peroxydation lipidique accrue et des dommages à la surface gastrique (Sumitra et *al.*, 2011).

En revanche, le prétraitement des souris par PL et PF à présenter un effet protecteur sur la muqueuse gastrique, en inhibant l'infiltration des leucocytes dans la paroi gastrique et en provoquant une réduction de l'infiltration des neutrophiles dans les tissus ulcérés en particulier à la dose de 200mg/kg de PF et PL. Par ailleurs, plusieurs études ont montré que la réduction de l'infiltration des neutrophiles dans les tissus gastriques ulcérés favorisait la prévention des ulcères gastriques (Golbabapour et *al.*, 2013).

Le genre *Pistacia* est une source inestimable de substance active, dont l'action réside dans le pouvoir antioxydant et anti-inflammatoire, ce qui nous laisse suggérer que le potentiel gastroprotecteur de l'extrait éthanolique des feuilles et des fruits de *P.lentiscus* révélé par la présente étude est lié à sa composition riche en composées phénoliques.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La phytothérapie est l'une des médecines les plus anciennes au monde, Elle offre une alternative intéressante pour traiter et guérir diverses affections du tractus gastro-intestinal, dont les ulcères gastriques, sans provoquer de nouvelles complications.

L'objectif primordial de cette étude était d'évaluer l'effet gastroprotecteur des extraits éthanoliques des feuilles et des fruits de *P.lentiscus* à différentes doses sur l'ulcère induit par l'éthanol absolu. L'effet gastroprotecteur a été évalué en mesurant les surfaces des lésions, en évaluant le taux de deux enzymes antioxydantes (CAT et SOD), et en effectuant une étude histologique. En effet, les différentes doses de feuilles et de fruits de *P.lentiscus* ont présenté des résultats très significatifs ($P \leq 0.0001$ et $P \leq 0.001$) vis-à-vis des lésions provoqués par l'éthanol absolu, de telle sorte que l'étude effectuée permet de conclure que les doses de 50, 100 et 200 mg/kg de l'extrait éthanolique de *P.lentiscus* préviennent les lésions gastriques provoquées par l'éthanol absolu.

De plus les extraits de feuilles et fruits ont inhibé la diminution des deux enzymes CAT et SOD et finalement l'étude histologique à montrer que les deux extraits éthanoliques ont parfaitement restaurées l'architecture de l'estomac des souris, Cela s'expliquerait en grande partie par l'activité anti-oxydante et anti- inflammatoire apportée par les composés phénoliques dont *P.lentiscus* en est riche.

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

- Confirmation de l'activité des extraits sur des ulcères provoqués par d'autres agents ulcérogènes et ceci d'une manière curative et chronique.
- Approfondir cette étude par la mesure d'autres paramètres antioxydants tel que les niveaux de malondialdéhyde (MDA) et du glutathion transféras.

- Fractionnement des extraits et identification des molécules bioactives pour déterminer d'une part les composés actifs de *P.lentiscus*, et d'autre part le mécanisme moléculaire par lequel ces composés accomplissent leur rôle.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

A

- **Agbaje E .O. et Ogunsanya W.D.** Study of aqueous leaf extracts of *Spondiasmombin Linn. (Anacardiaceae)* in gastric ulcer models and the possible mechanisms of action. *Phytopharmacology* 2019; 8(5): 238-247.
- **Alanko J., Riutta A., Holm P., Mucha I ., Vapaatalo H. et Metsä-Ketelä T.** Modulation of arachidonic acid metabolism by phenols: relation to their structure and antioxidant/prooxidant properties. *Free Radical Biology and Medicine* 1999; (1-2):193-201.
- **Alvarez-Suarez J.M., Dekanski D., Ristić S., Radonjić N.V., Petronijević N.D., Giampieri F., Astolfi P., González-Paramás A.M., Santos-Buelga C., Tulipani S., Quiles J.L., Mezzetti B. et Battino M.** Strawberry polyphenols attenuate ethanol-induced gastric lesions in rats by activation of antioxidant enzymes and attenuation of MDA increase. *PLoS One* 2011; 6 (10).
- **Arab k., Bouchenak O. et Yahiaoui K.** Phytochemical study and evaluation of the antimicrobial and antioxidant activity of essential oils and phenolic compounds of *pistacialentiscus L.* *Fundamental and applied sciences* 2014; 6(1): 77-91.
- **Atmani D., Chaher N., Berboucha M., Ayouni K., Lounis H., Boudaoud H., Debbache N. et Atmani D.** Antioxidant capacity and phenol content of selected Algerian medicinal plants. *Food Chemistry* 2009; 112 (2): 303–309.

B

- **Bammou M., Daoudi A., Slimani I., Najem M., Bouiamrine H., Ibijbijen J. Et Nassiri L.** Valorisation du lentisque «*Pistacialentiscus L.*»: Étude ethnobotanique, Screening phytochimique et pouvoir antibactérien. *Applied Biosciences* 2014; 86: 7966– 7975.
- **Barouki R.** Stress oxydant et vieillissement [Ageing free radicals and cellular stress]. *Med Sci (Paris). médecine/sciences* 2006; 22(3): 266-272.
- **Benhammou N. et Atik Bekkara F.** Activité antibactérienne de l’huile essentielle de *Pistacialentiscus L* de deux stations de la région de Tlemcen (Algérie). 2009; 281- 285.
- **Bessaguet F., Bandt J.P. et Desmoulière A.L**’estomac. *Actualités Pharmaceutiques* 2021; 60(611) 53-56.

- **Bethesda M.D.** Antagonistes des récepteurs de l'histamine de type 2 (bloquants H2). Liver Tox : informations cliniques et de recherche sur les lésions hépatiques induites par les médicaments. Récupérés sur National Institute of Diabetes and Digestive and Kidney Diseases 2012.
- **Boeing T., da Silva L.M., Somensi L.B., Cury B.J., Michels Costa A.P., Petreanu M., Niero R. et de Andrade S.F.** Antiulcer mechanisms of *Vernonia condensata* Baker: A medicinal plant used in the treatment of gastritis and gastric ulcer. *J Ethnopharmacol* 2016; 26(184): 196-207.
- **Borrelli F. et Izzo A.A.** The plant kingdom as a source of anti-ulcer remedies. *Phytotherapy researches* 2000; (8): 581-591.
- **Bradford M.M.** A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Analytical Biochemistry* 1976; 72: 248-54.

C

- **Charef M.** Contribution à l'étude de la composition chimique et étude des propriétés phytochimiques et nutritionnelles des lipides des fruits de *Pistacia lentiscus* et du *Quercus*. Université de KasdiMerbah Ouargla. Thèse de doctorat 2011.
- **Chelikani P., Fita I. et Loewen P.C.** Diversity of structures and properties among catalases. *Cellular and molecular life sciences* 2004; 61(2):192-208.
- **Chen P., Shen Y., Shi H., Ma X., Lin B., Xiao T., Wu F., Zhu J., Li Z., Xiao J., Li X., Zhang H. et Geng F.** Gastroprotective effects of Kangfuxin against ethanol-induced gastric ulcer via attenuating oxidative stress and ER stress in mice. *Chem Biol Interact* 2016; 260: 75-83.
- **Chtourou L., Ksouda K., Gargouri L., Kharrat D., Moalla M., Affes H., Boudabbous M., Gdoura H., Amour I.A., Zghal K.H., Mahfoudh A., MNIF L. et Tahri N.** DIAGNOSTIC ET TRAITEMENT DE L'INFECTION A HELICOBACTER PYLORI. *j M. Sfax* 2019; 32: 12-21.
- **Clarke J.O. et Ahmad A.** Proton Pump Inhibitors (PPI). *StatPearls [Internet]* 2023.

D

- **Dadoune J.P., Hadjiisky P., Siffroi J.P. et Vendrely E.** Histologie 2eme edition. Médecine Sciences Publications 2003; 49-350.
- **David I. et Soybel M.** Anatomy and Physiology of the Stomach. Surg Clin North Am 2005; 85(5): 875-894.
- **de-Faria F.M., Almeida A.C., Luiz-Ferreira A., Dunder R.J., Takayama C., da Silva M.S., da Silva M.A., Vilegas W., Rozza A.L., Pellizzon C.H., Toma W. et Souza-Brito A.R.** Mechanisms of action underlying the gastric antiulcer activity of the *Rhizophora mangle* L. J Ethnopharmacol 2012 ;139(1):234-243.
- **Derrickson B. et Gerard J.T.** Manuel d'anatomie et de physiologie humaine. de boeck 2010 ; 472-480.

E

- **Egel M., Bullitta S.M., Mastandrea G., Szotáková B., Schoubben A., Langhansová L., Quartu M., Bortone A. et Eick S.** Leaves and Fruits Preparations of *Pistacia lentiscus* L.: A Review on the Ethnopharmacological Uses and Implications in Inflammation and Infection. Antibiotics 2021; 10(4): 425.

G

- **Golbabapour S., Hajrezaie M., Hassandarvish P., Abdul Majid N., Hadi A.H., Nordin N. et Abdulla M.A.** Acute toxicity and gastroprotective role of *M. pruriens* in ethanol-induced gastric mucosal injuries in rats. BioMedResearch International 2013:1-13.
- **Grant et Wilson** .Anatomie et physiologie normales et pathologiques. Paris: Elsevier Masson 2011.

H

- **Hsu M., Safadi A.O. et Lui F.** Physiology, Stomach. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls Publishing 2022.
- **Hunt R.H., Camilleri M., Crowe S.E., El-Omar E.M., Fox J.G., Kuipers E.J., Malfertheiner P., McColl K.E., Pritchard D.M., Rugge M., Sonnenberg A., Sugano K. et Tack J.** The stomach in health and disease. Gut 2015; 64(10): 1650-1668.

I

- **Ibara J.R., Ikourou A. et Itoua-ngaporo A.** les ulcères gastriques et duodénaux à Brazzaville à propos de 728 cas. *Médecine d'Afrique noire* 1993; 40(7): 460-465.
- **Ighodaro O.M., O.M. et Akinloye O.A.** First line defence antioxidants - superoxide dismutase (SOD), catalase (CAT) and glutathione peroxidase (GPX): Their fundamental role in the entire antioxidant defence grid. *Alexandria journal of medicine* 2018; 54(4): 287-293.

J

- **Jochen W., Jin-Won L., Yang-In Y., Hyung-Soon Y., Sa-Ouk K et Kristina D.C.** Crystal structure of nickel-containing superoxide dismutase reveals another type of active site. *Biochemistry* 2004; 101(23): 8569-8574.

K

- **Kpossou A.R., Kouwakanou H.B., Ahouada C., Vignon R.K., Sokpon C.N.M., Zoundjiekpon V., Kodjoh N. et Séhonou J.** Infection par *Helicobacter pylori*: prévalence et facteurs associés dans une population tout venant d'après une recherche par test respiratoire à l'urée marquée au carbone 14 [*Helicobacter pylori* infection: prevalence and associated factors in a study population undergoing Carbon-14 urea breath test]. *The Pan African Medical Journal* 2021; 40:266.

L

- **Lacour B. et Belon J.P.** *Physiologie humaine*. Elsevier Masson 2016.
- **Lauralee S.** *Physiologie Humaine* 2e édition. DE BOECK SUPERIEUR 2006.
- **Lewin M. J.M.** Les inhibiteurs de la pompe à protons gastrique : mode d'action et intérêt thérapeutique. *médecine /sciences* 1995; 11: 62- 71.

M

- **Mabrok H.B. et Mohamed M.S.** Induction of COX-1, suppression of COX-2 and pro-inflammatory cytokines gene expression by moringa leaves and its aqueous extract in aspirin-induced gastric ulcer rats. *Molecular Biology Reports* 2019; 46(4): 4213-4224.
- **Marieb E.N., Lachaine R., Artigau J.P., Boudreault F. et Desbiens A.** *Anatomie et physiologie humaines* 4e éd. Paris: De Boeck université ; [Saint-Laurent (Québec)] : Éd. du Renouveau pédagogique 1999; 415-427.

- **Maton P.N.** Oméprazole. *New England Journal of Medicine* 1991; 324(14): 965-975.
- **Mayer B., Baggio C.H., Freitas C.S., dos Santos A.C., Twardowschy A., Horst H., Pizzolatti M.G., Micke G.A., Heller M., dos Santos E.P., Otuki M.F. et Marques M.C.** Gastroprotective constituents of *Salvia officinalis* L. *Fitoterapia* 2009; 80(7): 421-426.
- **Mezdour H., Hanfer M., Menad A. et Ameddah S.** Rôle du stress oxydant dans l'apparition des lésions muqueuses gastriques. *Batna J Med Sc* 2017; 4(2): 145-148.
- **Milia E., Bullitta S.M., Mastandrea G., Szotáková B., Schoubben A., Langhansová L., Quartu M., Bortone A. et Eick S.** Leaves and Fruits Preparations of *Pistacia lentiscus* L.: A Review on the Ethnopharmacological Uses and Implications in Inflammation and Infection. *Antibiotics* 2021; 10(4): 425.
- **Minozzo B.R., Lemes B.M., Justo A.D.S., Lara J.E., Petry V.E.K., Fernandes D., Belló C., Velloso J.C.R., Campagnoli E.B., Nunes O.C., Kitagawa R.R., Avula B., Khan I.A. et Beltrame F.L.** Anti-ulcer mechanisms of polyphenols extract of *Euphorbia umbellata* (Pax) Bruyns (Euphorbiaceae). *J Ethnopharmacol* 2016; 191: 29-40.
- **Mota K.S., Dias G.E., Pinto M.E., Luiz-Ferreira A., Souza-Brito A.R., Hiruma-Lima C.A., Barbosa-Filho J.M. et Batista L.M.** Flavonoids with gastroprotective activity. *Molecules*. 2009; 14(3):979-1012.
- **Mota K.S., Dias G.E., Pinto M.E., Luiz-Ferreira A., Souza-Brito A.R., Hiruma-Lima C.A., Barbosa-Filho J.M., Batista L.M.** Flavonoids with gastroprotective activity. *Molecules* 2009; 14(3): 979-1012.

N

- **Norazian N., Suzy M.S., Shahram G., Hajrezaie M., Pouya H., Benhnam K., Nazia A.M., Najihah M.H., Hanita O., Mehran F., Hamed K., Hairin T., Hapipah M.A. et Mahmood A.A.** Anti-ulcerogenic effect of methanolic extracts from *Encicosanthellum pulchrum* (King) Heusden against ethanol-induced acute gastric lesion in animal models. *Plos One* 2014; 9(11).

O

- **Olbe L., Carlsson E. et Lindberg P.** A proton-pump inhibitor expedition: the case histories of omeprazole and esomeprazole. *Nat Rev Drug Discov* 2003; 2(2): 132-9.

- **Ouahmed Boudaoud H., Yous F., Ouaret N., Schini Keirth V.B., djebli N. et Atmani D.** Evaluation of gastroprotective, hepatoprotective and hypotensive activities of *Ulmus campestris* bark extract. *Pharmacognosie* 2015; 229-240.

P

- **Pekacar S. et Didem D.O.** evaluation of botanical, ethnopharmacological, phytochemical and pharmacological activity of *pistacia lentiscus* l. species. *GaziUniversitesi, EczacilikFakultesi .Farmakognozi Ana Bilim Dali* 2022; 576-599.
- **Pradip K.M., Jain S.K., Alok S., Nand L.** a review on antiulcer activity. *International journal of pharmaceutical sciences and research* 2012; 2487-2493.
- **Pushpakiran G., Mahalakshmi K. et Anuradha C.V.** Taurine restores ethanol-induced depletion of antioxidants and attenuates oxidative stress in rat tissues. *Amino Acids* 2004; 27(1):91-6.

R

- **Remila S., Atmani-Kilani D., Delemasure S., Connat J.L., Azib L., Richard T. et Atmani D.** Antioxidant, cytoprotective, anti-inflammatory and anticancer activities of *Pistacialentiscus* (Anacardiaceae) leaf and fruit extracts. *European Journal of IntegrativeMedicine* 2015; 274-286.

S

- **Saadoun S.** Types stomatiques du genre *Pistacia* : *Pistaciaatlantica* Desf. *Atlantica* et *Pistacialentiscus* L. *Options Méditerranéennes* 2005; 63: 369-371.
- **Sathiavelu J., Senapathy G.J., Devaraj R. et Namasivayam N.** Hepatoprotective effect of chrysin on prooxidant-antioxidant status during ethanol-induced toxicity in female albino rats. *J Pharm Pharmacol.* 2009; 61(6): 809-17.
- **Shah N., et Gossman w.** Omeprazole. *statpearls* 2023.
- **Sinha M., Gautam L., Shukla P.K., Kaur P., Sharma S. et Singh T.P.** Current perspectives in NSAID-induced gastropathy. *Mediators Inflamm* 2013; 258209.
- **Stevens A, Lowe J.S.** *Histologie humaine. De Boeck* 1997.
- **Sumitra C., Baravalia Y. et Kaneria M.** Protective effect of *Polyalthia longifolia* var. *pendula* leaves on ethanol and ethanol/HCl induced ulcer in rats and its antimicrobial potency. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* 2011; 4(9):673-679.

T

- **Talia F.M., Karthik G. et Kevin S.** Ulcère peptique. StatPearls [Internet]. Treasure Island (FL): StatPearls 2022.
- **Timothy L. et Martin J. Blaser.** Helicobacter pylori in Health and Disease. GASTROENTEROLOGY 2009; 136: 1863–1873.

X

- **Xie L., Yang Z.Y., Wen J., Li D.Z. et Yi T.S.** Biogeographic history of Pistacia (Anacardiaceae), emphasizing the evolution of the Madrean-Tethyan and the eastern Asian-Tethyan disjunctions. Molecular Phylogenetics and Evolution 2014; 77: 136-46.
- **Xin J., Qiang L., Minyan D., Wenzhi Z. et Xia L.** Gastroprotective and ulcer healing properties of ethanol extract of Alpinia conchigera rhizome in experimentally induced gastric ulcer in rats. Tropical Journal of Pharmaceutical Research 2019; 18 (9): 1873-1879.

Y

- **Yemmen M., Landolsi A., Ben Hamida J., Mégraud F. et Trabelsi Ayadi M.** Antioxidant activities, anticancer activity and polyphenolics profile, of leaf, fruit and stem extracts of Pistacia lentiscus from Tunisia. Cellular and Molecular Biology. 2017; 63(9): 87-95.
- **Yildirim A., Sahin Y.N., Suleyman H., Yilmaz A. et Yildirim S.** The role of prednisolone and epinephrine on gastric tissue and erythrocyte antioxidant status in adrenalectomized rats. Physiology and Pharmacology 2007; 58(1): 105-16.
- **Yous F., Atmani-Kilani D., Debbache-Benaida N., Cherift N., Sebaihi S., Saidene N., Benloukil M. et Atmani D.** Activité anti-ulcérogène et inhibitrice de la pompe à protons (H⁺, K⁺ ATPase) de l'extrait de Clematis flammula L. Sud-africain de botanique, 2018; 119: 390–399.
- **Yous F.** Etude du potentiel anti-ulcerogene de l'extrait ethanolique de clematite, *Clematis flammula L.* Université A.Mira Bejaia departement de biologie physico-chimique thèse de doctorat 2019.

Z

- **Zhao H., Zhang X., Zhang B. et Qu X.** Gastro-protective effects of diosgenin against HCl/ethanol-induced gastric mucosal injury through suppression of NF- κ B and myeloperoxidase activities. Open life sciences 2021; 16(1): 719-727.

- **Zitouni A., Chekroun-Bechlag N., Gembaza N. et Belyagoubi-Benhamm N.** Lentisk fruits (*Pistacialentiscus* L.) as sources of phytochemicals with potential health benefits: A review. *Natural Product Research and Applications (JNPRA)* 2022; 3(1):27-44.

Résumé :

L'ulcère gastrique désigne une plaie qui se forme sur la paroi interne de l'estomac due à une perte de substance de cette dernière. Cette étude vise à démontrer l'activité antiulcéreuse de l'extrait éthanolique des feuilles (PL) et des fruits (PF) de *Pistacia lentiscus*. L'ulcère gastrique a été induit par l'éthanol absolu (0.2ml/kg) sur des souris. L'extrait éthanolique des feuilles et des fruits de *P.lentiscus* aux différentes doses (50, 100 et 200mg/kg) et le médicament standard Oméprazole (20 mg/kg) ont été administrés aux souris par voie intragastrique. Les observations macroscopiques, mesure du pourcentage d'ulcération et évaluation de l'activité de la SOD et de la CAT ont été réalisés afin d'estimer l'activité antiulcéreuse, ainsi qu'une étude histologique. Le prétraitement par PL et PF a réduit de manière très hautement significative ($P \leq 0.0001$) l'ulcère gastrique en augmentant l'activité de la SOD avec des valeurs optimales $3360,44 \pm 307,23$ U/mg de protéines et $2239,10 \pm 95,70$ U/mg de protéines aux doses PL200 et PF100 mg/kg respectivement, de même pour la CAT avec des valeurs optimales de 19.031 ± 3.847 U/mg de protéines/min ($0.01 \geq P > 0.001$) à la dose de PL100 mg/kg et de 18.60 ± 1.877 U/mg de protéine/min ($P \leq 0.0001$) à la dose de PF200 mg/kg, et ceci par rapport au groupe de souris prétraitées à l'éthanol absolu. L'observation macroscopique et l'étude histologique ont confirmé l'efficacité des extraits en réduisant considérablement les altérations de la muqueuse gastrique. Ces résultats confirment la présence d'une forte activité anti-oxydant et anti ulcérogène des feuilles et des fruits de *P.lentiscus* et peut ainsi devenir une nouvelle alternative thérapeutique pour les maladies ulcéreuses.

Mots clés : *Pistacia lentiscus*, Anti-ulcère, SOD, CAT, Gastroprotection, Polyphenols.

Abstract :

Gastric ulcer refers to a sore that forms on the inner wall of the stomach due to a loss of its substance. This study aims to demonstrate the antiulcer activity of the ethanolic extract of the leaves (PL) and fruits (PF) of *Pistacia lentiscus*. Gastric ulcer was induced by absolute ethanol (0.2ml/kg) in mice. The ethanolic extract of the leaves and fruits of *P.lentiscus* at different doses (50, 100 and 200mg/kg) and the standard drug Omeprazole (20 mg/kg) were administered orally to the mice. Macroscopic observations, the percentage of ulceration, the SOD and CAT activity were assessed as well as histological study in order to estimate the antiulcer activity. Pretreatment with PL and PF inhibited very highly significantly ($P \leq 0.0001$) gastric ulcer by increasing SOD activity with optimal values 3360.44 ± 307.23 U/mg protein and $2239, 10 \pm 95.70$ U/mg protein at doses PL200 and PF100 mg/kg respectively, similarly for CAT with optimal values of 19.031 ± 3.847 U/mg protein/min ($0.01 \geq P > 0.001$) at dose of PL100 mg/kg and of 18.60 ± 1.877 U/mg of protein/min ($P \leq 0.0001$) at the dose of PF200 mg/kg, this relative to the group of mice pretreated with absolute ethanol. The macroscopic observation and the histological study confirmed the effectiveness of the extracts by considerably reducing the alterations of the gastric mucosa. These results confirm the presence of a strong antioxidant and antiulcerogenic activity of the leaves and fruits of *P.lentiscus* and can thus become a new therapeutic alternative for ulcerative diseases.

Key words: *Pistacia lentiscus*, Anti-ulcer activity, SOD, CAT, Gastroprotection, Polyphenols.

قرحة المعدة تعني جروح تتشكل على الجدار الداخلي للمعدة بسبب فقدان مادة هذه الأخيرة. تهدف هذه الدراسة إلى معرفة التأثير المضاد للقرحة للمستخلص الايثانولي لأوراق وثمار الضرو. تم تحفيز القرحة المعدية عن طريق التغذية القسرية بالايثانول المطلق (0,2مغ/كل). تمت تغذية الفاران بالمستخلص الايثانولي لأوراق وثمار الضرو بجرعات مختلفة (100, 50, و200 مغ / كغ) والدواء القياسي اوميبرازول (20مغ/كغ) عن طريق الفم. خلال هذه الدراسة تم تقييم اربعة معايير لتقدير النشاط المضاد للقرحة: الملاحظات العيانية، تقييم نسبة النقرح، تقييم نشاط السوبر اوكسيد ديسموتاز والكتلاز بالإضافة الدراسة النسيجية. قامت المعالجة المسبقة بالمستخلص الايثانولي لأوراق و ثمار الضرو بتنشيط قرحة المعدة بشكل كبير (p) وذلك عن طريق زيادة نشاط السوبر اوكسيد ديسموتاز مع قيم مثلى $3360,44 \pm 307,23$ و $2239,10 \pm 95,70$ ميكرو/مغ من البروتين 200 مغ /كغ و 100 بجرعات على التوالي ، نفس الشيء بالنسبة للكتلاز مع قيم مثلى، $19,031 \pm 3,847$ ميكرو مغ من البروتين دقيقة عند جرعة 100 مغ /كغ من للمستخلص الايثانولي لأوراق الضرو و $18,60 \pm 1,877$ ميكرو مغ من البروتين دقيقة عند الجرعة 200 مغ /كغ من للمستخلص الايثانولي لثمار الضرو و هذا بالمقارنة مع مجموعة الفاران المعالجة بالايثانول المطلق . أكدت الملاحظة العيانية والدراسة النسيجية سمية الايثانول من خلال ظهور تغيرات شديدة في الانسجة المعدية مع نسبة نقرح 2628 ± 144 . تؤكد هذه النتائج وجود نشاط عالي ضد القرحة في اوراق و ثمار الضرو وبالتالي يمكن ان يصبح بديلا علاجيا حديدا ضد امراض القرحة المعدية.

الكلمات المفاتيح: الضرو، مضاد القرحة، الايثانول، حماية المعدة، البوليفينول