

République Algérienne Démocratique Et Populaire
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique
Université A. Mira - Bejaia

Faculté des Science de la Nature et Vie
Département de Biologie Physico-chimique
Filière: Sciences biologiques
Option: Pharmacologie Moléculaire



Réf :.....

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

MASTER

Thème

**Effet du Misoprostol sur la
quantité de mucus après
induction de l'ulcère gastrique**

Présenté par :

BAAZIZ Zohra & KHAROUNE Yasmina.

Soutenu le : **22 juin 2017**

Devant le jury composé de :

M ^{me} Boudaoud-Ouahmed H.	MCB	Président
M ^{me} Kheyar-Kraouche N.	MAA	Examineur
M ^{me} Sebaihi-Harzoun S.	MAA	Encadreur

Année Universitaire : **2016/2017**

Remerciements

Avant tous, nous remercions Dieu tout puissant pour nous avoir donné la force, le courage et la volonté de mener à bien et à terme notre travail.

Ce travail a été réalisé au sein du laboratoire de génétique de la faculté SNV du département BPC sous l'encadrement de M^{me} Sebaihi S. a laquelle nous tenons à exprimer non plus sincères remerciement pour avoir accepter de nous encadrer mais aussi pour ses précieux conseils, son aide et ses remarques.

Nous tenons également à remercier M^{me} Atmani D. ainsi que tous les membres de l'équipe du laboratoire de génétique qui ne se sont pas empêchés de nous conseiller au cours de notre travail.

Un grand merci a M^{me} Youss Farah pour sa disponibilité tout le long de notre travail, son aide précieuse, sa sagesse et sa gentillesse.

Nous remercions les membres du jury qui nous font l'honneur d'évaluer et d'examiner notre travail.

Nous remercions l'ensemble des enseignants de la faculté SNV et du département BPC pour leur dévouement à nous transmettre le savoir et la connaissance.

Nous exprimons notre gratitude et toute notre affection à nos membres de la famille pour leurs encouragements et leur soutien.

Un merci à tous nos amis et camarades et tous ceux qui ont contribués de près ou de loin a l'achèvement de ce travail.

Merci a tous de la part de Baaziz Z. et Kharoune Y.

SOMMAIRE

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction..... 1

PARTIE 1 : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : GÉNÉRALITÉS SUR L'ESTOMAC

I.1. Définition de l'estomac..... 2

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

I.3. Physiologie et histologie de l'estomac..... 3

I.3.1. La paroi gastrique..... 3

I.3.2. Les structures sécrétoires..... 4

I.4. La protection de la muqueuse gastrique..... 6

I.4.1. Les prostaglandines..... 7

I.5. Contrôle de la sécrétion gastrique..... 7

I.6. Régulation de la sécrétion gastrique..... 7

CHAPITRE II : PATHOLOGIE GASTRIQUE

II.1. Définition de l'ulcère gastrique..... 9

II.2. Physiopathologie de l'ulcère gastrique..... 9

II.3. Les principaux facteurs provoquant l'apparition d'un ulcère gastrique..... 10

CHAPITRE III : THERAPEUTIQUE DE L'ULCERE GASTRIQUE

III.1. Les différents traitements contre l'ulcère gastrique.....	13
III.1.1. Eradication de l' <i>Helicobacter pylori</i>	13
III.1.2. Traitements antiulcéreux.....	14

PARTIE 2 : PARTIE EXPERIMENTALE

CHAPITRE I : MATERIEL ET METHODES

I.1. Matériel.....	16
I.1.1. Réactifs et appareillages.....	16
I.1.2. Animaux.....	16
I.2. Méthodes d'étude de l'activité anti-ulcère.....	17
I.2.1. Modèle d'ulcération.....	17
I.2.2. Induction de l'ulcération.....	17
I.2.3. Evaluation de l'activité anti-ulcère.....	19
I.2.4. Evaluation du taux de mucus sécrété.....	19
I.3. Analyse statistique.....	21

CHAPITRE II : DISCUSSION DES RESULTATS

II.1. Analyse macroscopiques des lésions.....	24
II.2. Pourcentages d'ulcération et d'inhibition.....	27
II.3. Evaluation du taux de mucus sécrété.....	29
Conclusion et perspectives.....	31

Liste bibliographique

Liste des figures

Figure 1 : Division anatomique de l'estomac	2
Figure 2 : Tuniques de la paroi gastrique	3
Figure 3 : Les différentes cellules sécrétrices des glandes composant la muqueuse...	4
Figure 4 : Mécanisme de la formation d'HCl par les cellules pariétales.....	4
Figure 5 : Schémas représentant les deux types de mucus (Visible et non visible).....	5
Figure 6 : Régulation de la sécrétion gastrique.....	8
Figure 7 : Classification anatomo-pathologique des pertes de substance gastrique.....	9
Figure 8 : Mécanisme d'action simplifié des AINS.....	11
Figure 9 : Présentation de la boîte de médicament CYTOTEC® 200µg.....	14
Figure 10 : Photographie originale de l'élevage des souris au sein de l'animalerie de l'université de Bejaia.....	17
Figure 11 : Photographie originale des différentes étapes de l'étude anti-ulcère.....	18
Figure 12 : Photographie originale des solutions à mesurer par le spectrophotomètre contenant la quantité de bleu d'Alcian proportionnelle a celle du mucus sécrété.....	20
Figure 13 : Analogie de structure entre la prostaglandine (A) et le Misoprostol (B)....	22
Figure 14 : Effet du Misoprostol sur le récepteur des PGE1.....	23
Figure 15 : Structure chimique du Diclofenac de sodium.....	24
Figure 16 : Photographies des estomacs de souris ulcérées par le Diclofenac de sodium observés à la loupe binoculaire.....	25
Figure 17 : Photographies des estomacs de souris témoins n'ayant pris aucune solution observés a la loupe binoculaire.....	26

Figure 18 : Photographies des estomacs de souris prétraitées par le Misoprostol observées à la loupe binoculaire.....	26
Figure 19 : Représentation graphique de l'effet de l'administration orale du Misoprostol [Cytotec®] sur l'ulcère gastrique induit par le Diclofenac de sodium chez les souris, le pourcentage d'ulcération est exprimé en moyenne \pm SEM (***, $P < 0.001$; ns).....	27
Figure 20 : Représentation graphique du taux de mucus sécrété exprimé en moyenne de μg de bleu d'Alcian/g de tissus \pm SEM, (***, $P < 0.001$; **, $P < 0.01$).....	29

Liste des tableaux

Tableau I : Traitements utilisés dans la triple thérapie de l'éradication de l' <i>H. pylori</i> avec posologie.....	13
Tableau II : Classification des principaux médicaments antiulcéreux utilisés selon leur mode d'action.....	15
Tableau III : Pourcentages d'ulcération et d'inhibition/protection d'ulcère des trois groupes.....	28

INTRODUCTION

L'estomac est un organe qui fait parti du tube digestif jouant le rôle de réservoir d'aliments et de digestion (**Moore et Dalley, 2011**). Il subit quotidiennement des agressions que se soit exogène ou endogène pouvant conduire a l'altération de la paroi gastrique a tout moment si les barrières de protections sont franchis.

La principale pathologie qui touche l'estomac est l'ulcère gastrique (**Aziz et Bonnet, 2008**). C'est une érosion qui atteint initialement la muqueuse de l'estomac et qui peut gagner les couches les plus profondes de la paroi gastrique (**Sherwood, 2006**). L'ulcère gastrique intervient lors d'un déséquilibre entre les facteurs de protection et les facteurs d'agressions, c'est dernier sont très variés pouvant être d'origine infectieuse (*Helicobacter pylori*) ou pas (Anti-inflammatoires non stéroïdiens, alcool...etc) (**Souza Almeida et al., 2011**). Cependant il existe plusieurs traitements qui permettent de traiter cette pathologie et de remettre l'équilibre en place, que ce soit des inhibiteurs de la sécrétion ou des protecteur de la paroi gastrique (**Francoeur et al., 2010**).

Le Misoprostol [Cytotec® 200µg] est un médicament qui appartient à la classe des analogues de la prostaglandine faisant parti non seulement des traitements inhibiteurs de la sécrétion mais aussi, des protecteurs de la paroi gastrique (**Bourin et al., 1993**).

Les prostaglandines favorisent la synthèse et la sécrétion du mucus qui est un des facteurs protecteurs de la muqueuse gastrique, formant une sorte de barrière qui empêche les facteurs d'agression exogène de franchir ou d'abimer la paroi (**Neutra et Forstner, 1987**). De ce fait, l'action cytoprotectrice du Misoprostol est ciblée, dans le but de déterminer le lien existant entre l'effet protecteur du Misoprostol sur la muqueuse gastrique et la sécrétion du mucus lors d'un ulcère gastrique. Pour cela, nous nous somme fixé l'objectif d'évaluer l'effet du Misoprostol sur des souris ulcérées par un anti-inflammatoire non stéroïdien : le Diclofenac de sodium [Votrex®] sur la quantité de mucus sécrétée.

I. GENERALITES SUR L'ESTOMAC

I.1. Définition de l'estomac

L'estomac est un organe musculaire qui se situe entre l'œsophage et le duodénum qui se trouve dans la partie supérieure de l'abdomen, il fait partie de l'appareil digestif (Moore et Dalley, 2011).

I.2. Anatomie de l'estomac

L'estomac est une sorte de poche ayant la forme J, il joue un rôle de réservoir qui se distend à l'ajout d'aliments (Nguyen et Bourouina, 2010). L'estomac est composé de trois parties (Figure1) (Chevallier, 1998),

- **La grosse tubérosité ou Fundus :** c'est une poche à air située dans la partie supérieure de l'organe,
- **Le corps :** il occupe la partie moyenne de l'organe et il est situé en amont de la petite courbure,
- **L'antré et le pylore :** ils se situent en aval de la grande courbure dans la partie terminale de l'estomac.

La face latérale de l'estomac est nommée grande courbure et la face médiane est la petite courbure.

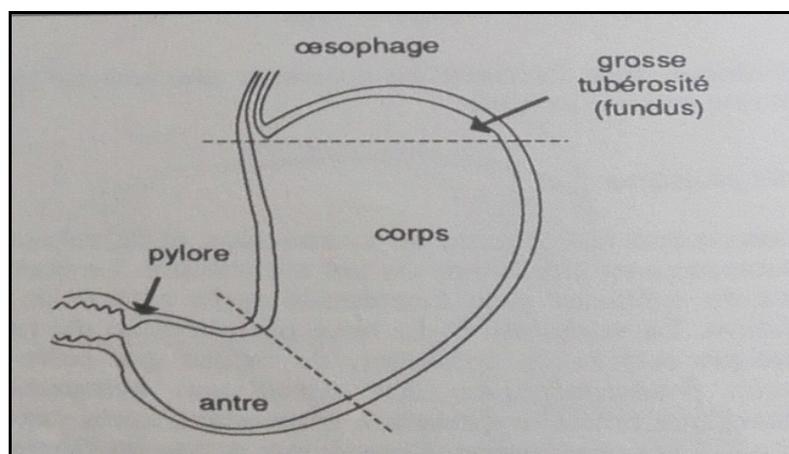


Figure 1 : Division anatomique de l'estomac (Guenard et al., 2009).

I.3. Physiologie et histologie de l'estomac

I.3.1. La paroi gastrique

La paroi de l'estomac est formée de trois tuniques (Figure 2) (Chevallier, 1998):

- **La séreuse** : est une membrane fibreuse qui recouvre l'extérieur de l'estomac (Schmidt, 1999).
- **La musculuse** : composée de trois couches de fibres musculaires, l'une «externe» à fibres longitudinales, l'autre «interne» à fibres circulaires (formant un sphincter), et aussi une couche moyenne à fibres obliques (Putz et Pabst 2006).

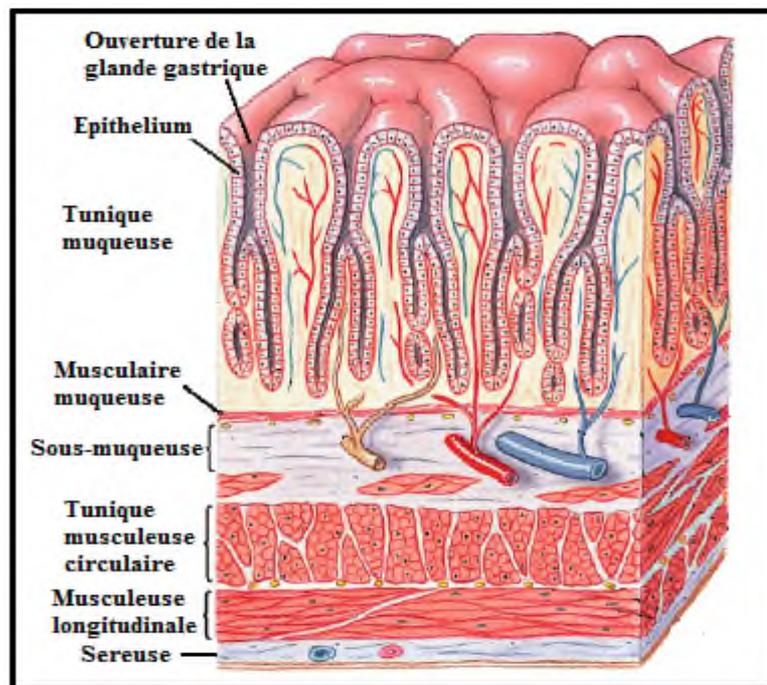


Figure 2 : Tuniques de la paroi gastrique (Chevallier, 1998).

- **La muqueuse** : est le revêtement interne de l'estomac, elle contient de nombreuses glandes formées de profond replis longitudinaux le long de la petite courbure, drainés par de courts canaux excréteurs, on peut trouver près de 1000 orifices par millimètre carré (mm²) où chaque orifice correspond à l'abouchement des canaux excréteurs des différentes glandes (Welsch, 1993).

I.3.2. Les structures sécrétoires

Il existe différents types de cellules sécrétrices appelées glandes fundiques (Figure 3),

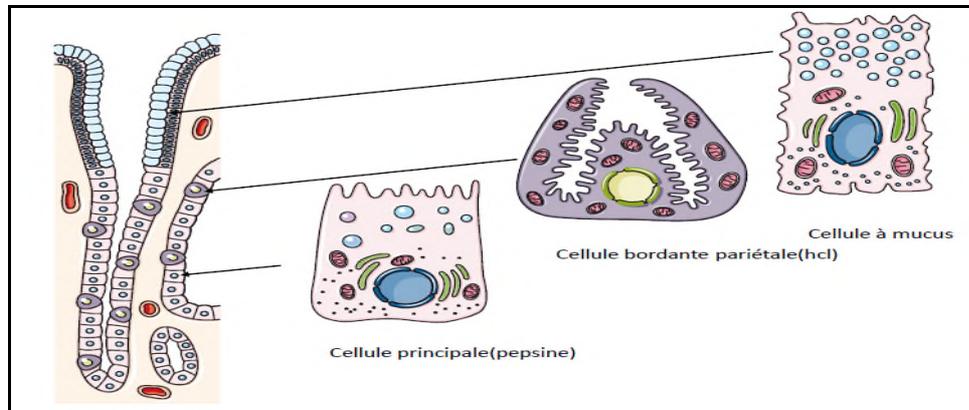


Figure 3 : Les différentes cellules sécrétrices des glandes composant la muqueuse (Derrickson, 2007).

- **Les cellules bordantes ou pariétales :** situées aussi au niveau du corps et du fundus, c'est les plus grandes (Derrickson, 2007); Ces cellules sont riches en anhydride carbonique qui joue un rôle dans la genèse de l'ion H^+ , pour la production de l' HCl (figure 4) (Faller et al., 1982). Elles sont aussi responsables de la formation du facteur intrinsèque (Bonaz, 2011); une mucoprotéine responsable de l'absorption de la vitamine B12 (Stevens et Lowe, 2006).

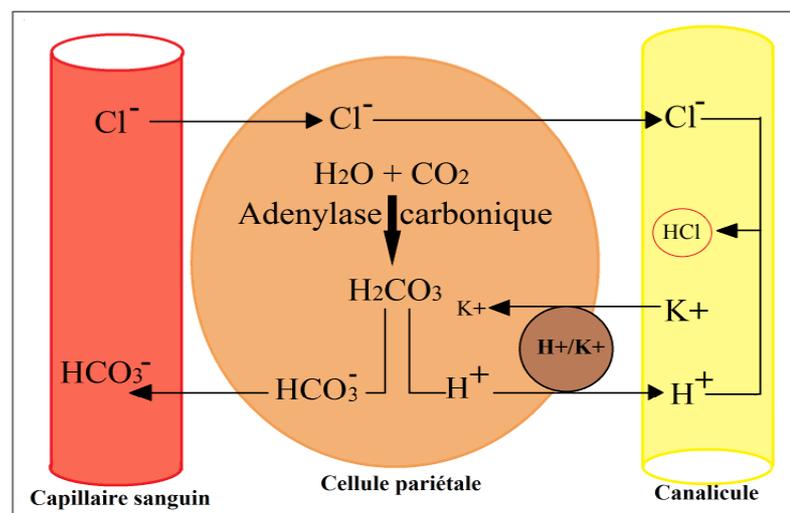


Figure 4 : Mécanisme de la formation de l' HCl par les cellules pariétales (Marieb et Hoehen, 2010).

- **Les cellules principales** : située au niveau du corps et du fundus, elles ont un gros noyau et renferment des granules qui contiennent du pepsinogène inactif (**Pocock et Richard, 2004**) qui sera activé grâce à l'HCl secrété par les cellules pariétales en pepsine, cette dernière est la seule enzyme gastrique existante chez l'Homme, elle n'agit qu'à pH inférieur à 3 (**Lambling et Bernier, 1958**).
- **Les cellules à mucus** : situées au niveau du collet qui se trouve du côté antropylorique, responsable de la sécrétion du mucus (**Kuipers et Blaser, 2013**). Le Mucus est un liquide clair et visqueux composé de protéines particulières dites mucoprotéines dont beaucoup sont des mucopolysaccharides, phospholipides et autres composés antimicrobiens (**Wallace et al., 1999**). Synthétisé et sécrété par la muqueuse gastrique, le mucus forme une barrière épaisse à la surface de cette dernière la protégeant des différentes agressions mécaniques et chimiques (**Neutra et Frostner, 1987**).

Il existe deux types de mucus (Figure 5) : on appelle le mucus visible la couche extracellulaire qui tapisse l'ensemble de la muqueuse gastrique formant la barrière de protection qui évite le contact direct entre les cellules de l'estomac et le suc gastrique l'empêchant de dissoudre les parois de l'estomac, le mucus invisible est contenu à l'intérieur des cellules à mucus (**Fontaine et Meslin, 1994**).

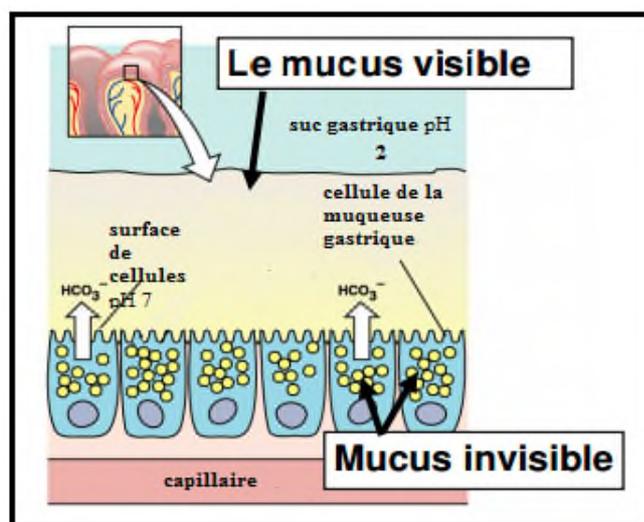


Figure 5 : Schémas représentant les deux types de mucus (Visible et non visible) (**Fontaine et Meslin, 1994**).

Les cellules de la muqueuse gastrique sécrètent également les ions HCO_3^- , ces ions neutralisent localement les ions H^+ et rendent leur diffusion lente ce qui permet le maintien du pH neutre de la muqueuse gastrique, la sécrétion des ions HCO_3^- et du mucus est stimulée par les prostaglandines, ces dernières ont également un effet cytoprotecteur et augmentent le flux sanguin au niveau de la muqueuse, les AINS inhibent la synthèse des prostaglandines diminuant ainsi la sécrétion du mucus et des ions HCO_3^- ce qui favorise l'apparition d'ulcères (Neal, 2013).

La muqueuse possède aussi d'autres cellules.

- **Les cellules souches** : sont les précurseurs de toutes les cellules épithéliales de la muqueuse gastrique, elles n'ont aucune spécialisation cytoplasmique néanmoins elles peuvent se différencier en cellules endocrines, pariétales, principales ou a mucus, elles sont présentes chez l'Homme en petite quantité mais leurs nombre peut augmenter lors d'une agression continue de l'épithélium gastrique se qui va permettre la ré-épithélisation rapide de la zone ulcérée, une telle régénération constitue l'étape finale de la cicatrisation d'un ulcère gastrique (El Homci, 2007).
- **Les cellules endocrines** : sont responsable de la sécrétion hormonale tel que la gastrine et histamine qui rentre dans la régulation de la sécrétion gastrique (Pocock et Richard, 2004).

Toutes ces sécrétions forment le suc gastrique qui est un liquide fluide incolore très acide à pH égal a 1, produit de 3.5 a 4 litres par jour chez l'Homme (Ito, 1981).

I.4. La protection de la muqueuse gastrique

L'estomac doit se défendre contre les facteurs d'agressions aux quelles il fait fasse, dont la sécrétion gastrique, les AINS, les micro-organismes qui passent à travers la barrière du mucus ...etc, cette protection est assurée par (Guenard et al., 2009):

- Les aliments,
- Le mucus,
- Le bicarbonate,
- Les prostaglandines.

I.4.1. Les prostaglandines

Les prostaglandines sont des dérivés de l'acide arachidonique (**Lefebvre, 1975**), la transformation de l'acide arachidonique en prostaglandines se fait par les cyclo-oxygénases 1 et 2 (COX1 et COX2) (**Perlemuter et al., 2011**),

- COX1 : constitutives, sont présentes dans presque tous les types cellulaires, sont exprimées de façon basale. Dans l'estomac, elles permettent la sécrétion de prostaglandines responsables de la protection gastrique.
- COX2 : Elles sont produites quand il y a une agression (entorse, infection) et elles participent à des réactions inflammatoires (phénomène douloureux).

Les prostaglandines interviennent dans de nombreux mécanismes physiopathologiques (inflammation et douleurs) d'autres sont pourvues de plusieurs effets biologiques, les plus importants sont la Diminution de la sécrétion acide et l'augmentation de la sécrétion du mucus (**El Homci, 2007**).

I.5. Contrôle de la sécrétion gastrique

La sécrétion de l'HCl s'arrête si le pH du liquide gastrique tombe au dessous de 1.5, résultant de l'inhibition de la sécrétion de la gastrine, l'agent responsable de cette inhibition est la somatostatine (**Epelbaum, 1957**). Cette dernière est une hormone sécrétée dans la muqueuse fundique et antrale par des cellules spécifiques appelées: Cellules D, la somatostatine a un rôle régulateur par inhibition de la sécrétion acide (**El homci, 2007**). Les somatostatines exercent un effet inhibiteur permanent sur la sécrétion de la Gastrine (**Marieb, 2008**).

I.6. Régulation de la sécrétion gastrique

Le débit de la sécrétion gastrique est sous contrôle nerveux et hormonale (figure 6) (**Marieb, 2008**).

I.6.1. La commande nerveuse

La commande nerveuse est considérée comme un mécanisme réflex dont la voie afférente est le nerf pneumogastrique, le stimulus essentiel est sensoriel, mais aussi la prise d'aliment peut provoqué cette sécrétion (**Haughton et al., 1988**). En effet le nerf vague stimule les cellules G qui secrètent de la gastrine, il stimule aussi les cellules ECL (cellules entérochromaffines-like), qui forment l'histamine, et les cellules pariétales; l'histamine formée stimule à son tour la formation de l'HCl par les cellules pariétales, l'HCl va inciter les cellules D à sécréter des somatostatines qui sont des hormones inhibitrices des cellules G et pariétales et par conséquent inhibitrice de la sécrétion acide (**Epelbaum, 1957**).

I.6.2. La commande Hormonale

Contrairement à la commande nerveuse, la prise d'aliments est le seul moyen pour déclencher une sécrétion acide (**Guenard et al., 2009**). Cela par deux hormones essentielles qui sont la gastrine et l'histamine, en effet la prise alimentaire va stimuler les cellules G qui vont sécréter de la gastrine (**Lewin et Mignon, 1985**); Cette hormone va stimuler à son tour les cellules ECL et les cellules pariétales. Une fois les ECL stimulées et l'histamine sécrétée, cette dernière va provoquer la formation de l'HCl par les cellules pariétales qui va inciter les cellules D à former de la somatostatine qui viens réguler cette sécrétion acide en inhibant les cellules G et pariétales (**Cheret et al., 1982**).

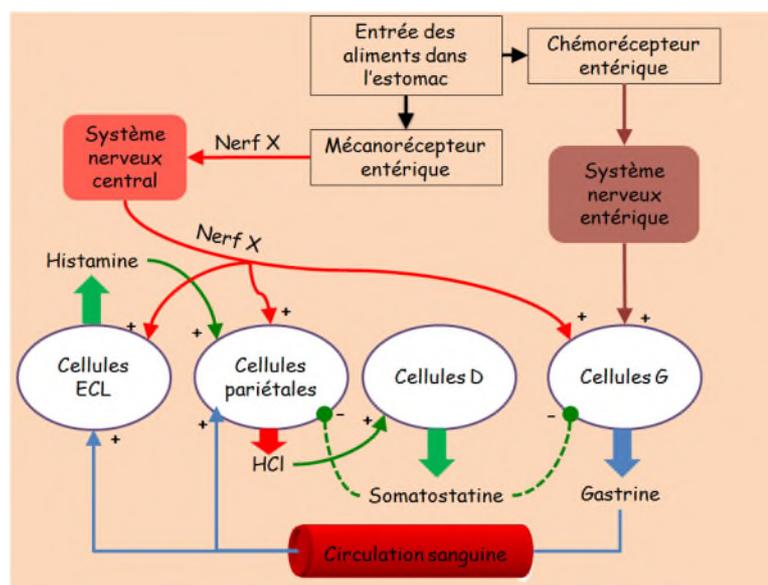


Figure 6 : Régulation de la sécrétion gastrique (**Marieb, 2008**).

II. PATHOLOGIE GASTRIQUE

II.1. Définition de l'ulcère gastrique

L'ulcère gastrique siège au niveau de l'estomac, il est considéré comme une perte de substance qui se traduit par l'interruption de la muqueuse atteignant la musculaire d'une part et une réaction scléro-inflammatoire de l'autre, associé à des lésions vasculaires et à une hypertrophie nerveuse, ce qui le différencie des petites lésions superficielles tel que l'érosion et l'abrasion qui atteignent la muqueuse seulement et l'ulcération qui s'étend jusqu'à la sous-muqueuse (Figure 7), cette affection peut devenir chronique (Aziz et al., 2012) où le maintien de ses lésions est assuré par la sécrétion d'HCl (Baqtiyar et al., 2012).

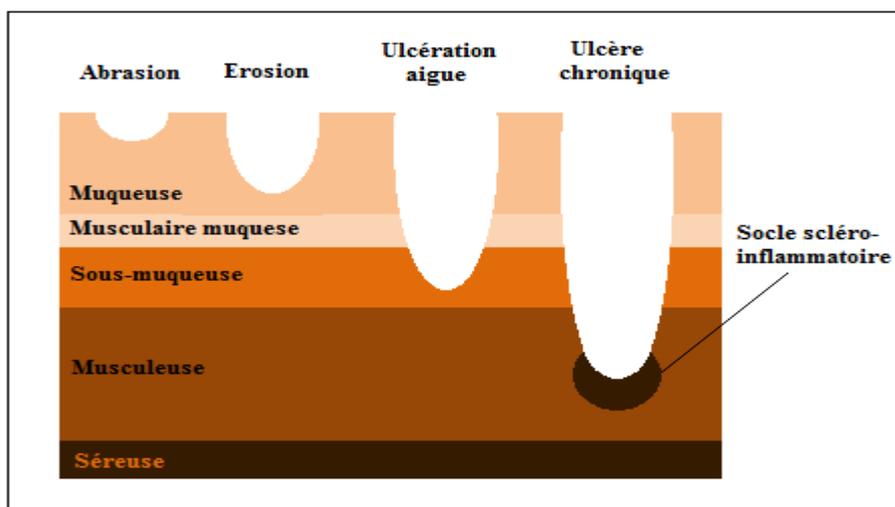


Figure 7 : Classification anatomo-pathologique des pertes de substance gastrique (Aziz et al., 2012).

L'ulcère gastrique est préférentiellement localisé au niveau de la petite courbure gastrique, plus spécifiquement au niveau de la zone de transition entre la muqueuse de l'antre et du fundus (Kuipers et Blaser, 2013).

II.2. Physiopathologie de l'ulcère gastrique

Dans les conditions non pathologiques, il existe une balance (Equilibre) entre les facteurs protecteurs de la muqueuse gastrique et les facteurs d'agression (Fariaa et al., 2012).

La maladie ulcéreuse est le résultat d'un déséquilibre de cette balance soit par diminution de la résistance ou l'augmentation de l'agression de la muqueuse gastrique essentiellement par l'attaque de celle-ci par la sécrétion acide de l'estomac, à ce déséquilibre agression-défense au niveau de la muqueuse gastrique, le facteur environnemental d'origine infectieuse est également tenu en compte où l'*Helicobacter pylori* joue un rôle fondamental dans la survenue de la plus part des ulcères gastriques ou duodénaux (Gimenez, 2000).

II.3. Les principaux facteurs provoquant l'apparition d'un ulcère gastrique

Plusieurs facteurs sont à l'origine du déséquilibre entre les mécanismes de défense de la muqueuse gastrique et les mécanismes d'agression provoquant l'apparition d'un ulcère gastrique. Les facteurs les plus fréquents sont les suivants,

II.3.1. Infection à l'*Helicobacter pylori*

L'infection par l'*Helicobacter pylori* est considérée comme principale cause de la pluparts des maladies ulcéreuses gastroduodénales (Francoeur et al., 2010). Elle représente un facteur important dans la formation d'ulcère (Neal, 2013). Elle touche plus de 50% de la population dans le monde (Balian, 2011).

L'*Helicobacter pylori* est une bactérie micro-aérophile à gram négatif de forme hélicoïdale et dotée de flagelles qui lui permettent de se glisser a travers la muqueuse de l'estomac et de s y attacher a l'aide d'adésines, ce bacille a un tropisme pour la muqueuse gastrique (Sid ahmed et al., 2013). Dans la majorité des cas, les bactéries sont sensibles à l'acidité de l'estomac, cependant, l'*H. pylori* a la capacité de survivre au suc gastrique en neutralisant son acidité, l'*H. pylori* sécrète des uréases transformant l'urée gastrique en ammoniac, ce dernier neutralise partiellement l'ion H^+ créant ainsi un microenvironnement favorable à la bactérie, de plus l'ammoniac est cytotoxique, en association avec d'autres substances sécrétées par la bactérie, il endommage la surface de l'épithélium induisant le lancement du processus d'ulcération (Francoeur et al., 2010).

II.3.2. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Les AINS sont des médicaments symptomatiques prescrit pour leur effets anti-inflammatoire mais aussi antalgique et antipyrétique, c'est la classe de médicaments la plus consommée par la population car elle ne nécessite pas de prescription médicale, de ce fait, elle est la cause la plus fréquente d'ulcération (Perlemuter et al., 2011).

Il existe deux types d'AINS selon leur mode d'action: les AINS non sélectifs inhibiteurs de la cyclo-oxygénase 1 (COX1) et de la cyclo-oxygénase 2 (COX2), et les AINS sélectifs ou Coxibs inhibiteurs de cyclo-oxygénase 2 (COX2) seulement, La plupart des AINS sont non sélectifs inhibant les deux enzymes qui interviennent dans la production de la prostaglandine qui rentre dans la protection de la muqueuse gastrique (Figure 8) (Moulin et Coquerel, 2002). L'action des AINS non sélectifs sur les prostaglandines est considérée comme un effet indésirable car il entraîne le plus souvent des lésions de la muqueuse gastrique avec risque d'ulcération (Lullmann et Mohr, 2003).

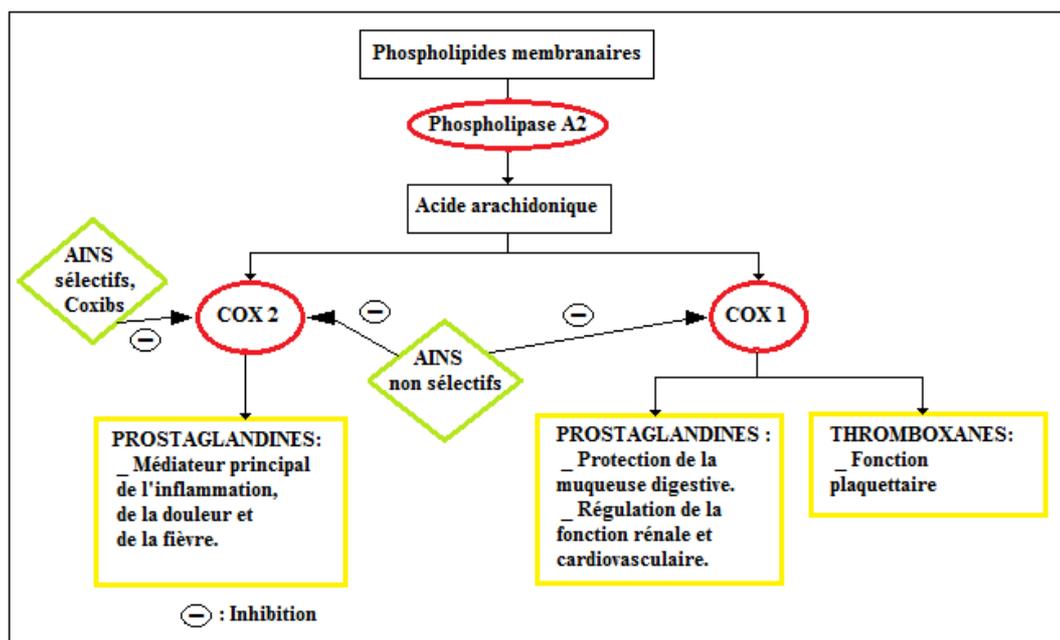


Figure 8 : Mécanisme d'action simplifié des AINS (Moulin et Coquerel, 2002; Perlemuet et al., 2011).

II.3.3. La consommation d'alcool

La consommation excessive d'alcool peut conduire à la formation de l'ulcère gastrique chez un individu sain et augmente le risque d'hémorragies chez les patients présentant déjà un ulcère gastroduodéal (**Kuipers et Blaser, 2013**).

Plusieurs complications peuvent survenir lors d'un ulcère gastrique tel que (**Balian, 2011**),

- Hémorragie digestive : qui est favorisée par la prise d'AINS et d'alcool,
- Perforation : qui diminue la capacité et la vitesse de cicatrisation,
- Sténose : qui se traduit par un rétrécissement anormal de la muqueuse,
- Dégénérescence néoplasique : qui se présente par une association de la structure ulcéreuse avec une prolifération cancéreuse.

III. THERAPEUTIQUE DE L'ULCERE GASTIQUE

III.1. Les différents traitements contre l'ulcère gastrique

L'ulcère gastrique est une maladie très répandue, pouvant être liée à une infection par l'*Helicobacter pylori* ou pas (Kuipers et Blaser, 2013). Le diagnostic de l'ulcère doit toujours être établi avant d'entreprendre tout traitement; la fibroscopie est indispensable pour confirmer le diagnostic, préciser le siège de l'ulcère et affirmer sa bénignité grâce aux biopsies, le test de confirmation de l'infection par l'*H. pylori* doit également être établi (Balian, 2011). Plusieurs traitements sont utilisés dans la thérapeutique de l'ulcère gastrique dont les anti-sécrétoires et les protecteurs de la muqueuse, une antibiothérapie est aussi utilisée lorsqu'il y a infection à l'*H. pylori* (Neal, 2013).

III.1.1 Eradication de l'*Helicobacter pylori*

L'ulcère associé à *H.pylori* doit d'abord être confirmé par le test de respiration à l'urée au carbone 13 (Balian, 2011). Une fois le test confirmé, l'éradication du germe se fait par une triple thérapie (Tableau I) : l'association de deux antibiotiques à un inhibiteur de la pompe à protons (IPP).

Tableau I : Traitements utilisés dans la triple thérapie de l'éradication de l'*H. pylori* avec posologie (Francoeur et al., 2010).

	Thérapie	Médicaments	Posologie
Eradication de l' <i>H. pylori</i>	Triple thérapie : 2 antibiotiques + IPP	Clarithromycine + Amoxicilline + Omeprazol	500 mg bid, 1g bid, 20mg bid, Pendant 7 à 10 jour

IPP: inhibiteur de la pompe à protons, bid : deux fois par jour, mg : milligramme.

III.1.2 Traitements antiulcéreux

Les traitements antiulcéreux ont quatre objectifs :

- Soulager la douleur,
- Accélérer la cicatrisation,
- Prévenir les complications et,
- diminuer la fréquence de récives.

Les traitements antiulcéreux peuvent être classés en différentes catégories selon leur action au niveau de l'estomac ou la muqueuse gastrique, les principaux médicaments utilisés dans le traitement antiulcéreux sont représentés dans le tableau II.

Misoprostol [Cytotec® 200µg]:

Le Misoprostol est un médicament qui se présente sous forme de comprimés sécables de 200µg, prescrit pour le traitement et la prévention de l'ulcère gastrique sous le nom commercial de [Cytotec® 200µg] (Figure 9) (Vidal, 1996). Il appartient à la famille des analogues de la prostaglandine, c'est un analogue de la prostaglandine E1 ayant une action anti-sécrétoire et gastro-protectrice à la fois (Bourin et al., 1993).

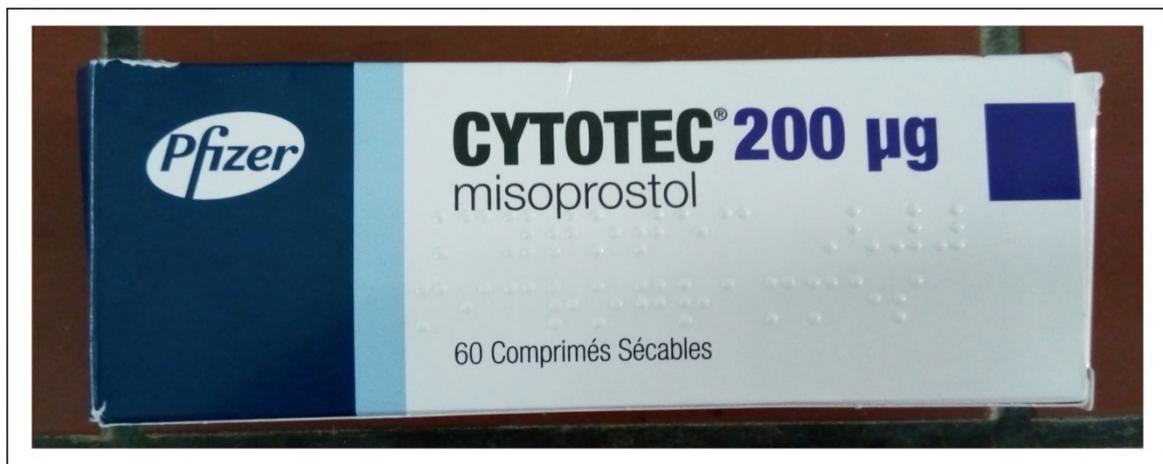


Figure 9 : Présentation de la boîte du médicament CYTOTEC® 200µg.

Tableau II : Classification des principaux médicaments antiulcéreux utilisés selon leur mode d'action (**Bourin et al., 1993; Francoeur et al., 2010; Sogni, 2010**).

Catégorie		Mécanisme d'action	Exemple de principe actif	Posologie
Les anti-sécrétoires	Les antagonistes du récepteur H ₂ de l'histamine	Occupent les récepteurs H ₂ bloquant l'action de la molécule régulatrice diminuant ainsi la sécrétion acide.	Cimetidine [Tagamet®]	800mg par jour
	Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP)	Les IPP bloquent l'action de la pompe H ⁺ /K ⁺ ATPase (élément principal de la sécrétion des ions H ⁺) qui se trouve au niveau des cellules pariétale.	Oméprazol [Mopral®]	20-40mg par jour
	Les analogues de la prostaglandine	Se fixent aux récepteur membranaires et bloquent les canaux calciques ce qui diminue la sécrétion acide et augmente celle du mucus, ils peuvent également agir comme cytoprotecteur.	Misoprostol [Cytotec® 200µg]	200µg 4 fois par jour
Les protecteurs de la muqueuse	Les antiulcéreux topiques (polymères)	Une fois polymérisés, ils se fixent sur la muqueuse ulcérée formant un bouclier de protection contre l'acidité gastrique et autres agressions empêchant la diffusion de l'acide dans la muqueuse.	Sucralfate [Sulcrate®, Ulcar®, Kéal®]	/
	Les antiacides et pansements (neutralisants)	Utilisés pour la prévention ou le traitement de la douleur, ils neutralisent l'ion H ⁺ par la réaction inverse de sa production. $\text{HCO}_3^- + \text{H}^+ \rightarrow \text{H}_2\text{O} + \text{CO}_2$	Hydroxyde d'aluminium [Phosphalugel®] et de magnésium [Maalox®]	/

I. MATERIEL ET METHODES

I.1. Matériel

I.1.1. Réactifs et appareillages

- **Réactifs**

Eau distillées; Eau physiologique; Chloroforme; HCl pure; Acétate de sodium; Sucrose; Chlorure de magnésium; Bleu d'Alcian; Diclofenac de sodium [Votrex®] comprimé de 50mg; Misoprostol [Cytotec® 200µg] comprimé de 200µg; CMC.

- **Appareillages**

Plaque chauffante et agitatrice (VELP); Balance de précision (RADWAG); Vortex (VELP) ; Homogénéisateur (VELP); Centrifugeuse (SIGMA 2-16 PK); Spectrophotomètre (SHIMADZU UV-1800); Loupe binoculaire; Appareil photos (SONY X16 Pixels) et une sonde de gavage.

I.1.2. Animaux

Des souris males de type *albinos* de poids varié entre (25-35g) ont été utilisées pour l'étude de l'effet du Misoprostol sur la quantité de mucus sécrétée lors d'un ulcère gastrique. Ces dernières proviennent des centres d'élevage de l'institut Pasteur d'Alger. L'expérimentation a été réalisée au niveau de l'animalerie de l'université de Bejaia.

Les souris ont été élevées dans des conditions favorables à leur croissance et développement au niveau de l'animalerie de l'université (Figure 10) avec un cycle de lumière de 12 heures par jours et un accès libre à la nourriture (Aliment en bouchon) et à l'eau (Eau du robinet).



Figure 10 : Photographie originale de l'élevage des souris au sein de l'animalerie de l'université de Bejaia.

I.2. Méthodes d'étude de l'activité anti-ulcère

I.2.1. Modèle d'ulcération

Afin d'évaluer l'effet du Misoprostol sur le taux de mucus sécrété lors d'un ulcère gastrique, un modèle d'ulcération a été appliqué chez des souris males *albinos*, celui de l'induction d'ulcère par l'anti-inflammatoire non stéroïdien : Diclofenac de Sodium.

I.2.2. Induction de l'ulcération

I.2.2.1. Préparation des solutions

- **Solution de CMC (Véhicule)** : Introduire 0.8g de CMC dans 100ml d'eau distillée suivis d'une agitation à l'aide d'un agitateur.
- **Solution de Misoprostol (Médicament)** : Broyer un comprimé de 200 μ g de Misoprostol [Cytotec® 200 μ g] puis l'introduire dans 10ml de CMC en suite l'agiter à l'aide d'un vortex.
- **Solution de Diclofenac (Inducteur d'ulcère)** : Broyer deux comprimés de 50mg de Diclofenac [Votrex®] puis l'introduire dans 10ml de CMC en suite le vortexer a l'aide d'un vortex.

I.2.2.2 Répartition des souris

Les souris sont réparties de manière aléatoire en 3 lots de 6 souris pour chaque un, privées de nourriture pendant 18 heures avant chaque manipulation et privées d'eau 1h avant l'expérimentation.

I.2.2.3 Protocole d'induction d'ulcère par le Diclofenac de sodium

L'ulcère est provoqué par l'administration de l'anti-inflammatoire non stéroïdien : le Diclofenac de sodium, selon le protocole de **Kulkami et Goel (1996)** avec quelques modifications.

L'administration de différents échantillons est réalisée par gavage de souris comme suite :

Les témoins ne reçoivent aucune solution pendant que les souris ulcérées et les traitées reçoivent une solution de CMC et une solution de Misoprostol (10ml/kg) respectivement une heure avant l'administration du Diclofenac de sodium (10ml/kg). Au bout de 4 heures les souris sont sacrifiées et les estomacs sont prélevés, ouvert le long de la grande courbure, lavés avec de l'eau physiologique puis observés sous loupe pour enfin être pris en photo à l'aide d'un appareil photo numérique puis pesés (Figure 11).



Figure 11 : Photographie originale des différentes étapes de l'étude anti-ulcère.

I.2.3 Evaluation de l'activité anti-ulcère

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

Des photos de différents estomacs obtenus ont été analysées sur ordinateur à l'aide du programme Image J; Ce programme permet de mesurer la surface totale de chaque estomac ainsi que celle des lésions gastriques (Salga et al., 2011). Une fois que les surfaces sont calculées, deux paramètres peuvent en ressortir:

- **Le pourcentage d'ulcération** : Calculé par la formule suivante :

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

- **Le pourcentage de protection/inhibition de l'ulcère** : Calculé pour chaque groupe traité par la formule :

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

USc: Surface ulcérée du contrôle

USt: Surface ulcérée du test.

I.2.4. Evaluation du taux de mucus sécrété

L'évaluation du taux de mucus sécrété par l'estomac des souris expérimentées s'effectue selon le protocole de Corne et al., (1974).

- **Préparation des estomacs**

Les estomacs sont prélevés directement après la pesée puis immergés dans des tubes contenant 2ml de solution colorante de bleu d'Alcian.

- **Principe**

Préparation d'une solution de bleu d'Alcian en mélangeant 2.05g de sodium acétate, 27.38g de sucrose et 0.5g de bleu d'Alcian dans 500ml d'eau. Ajuster le pH avec l'HCl a pH = 5,8.

Le bleu d'Alcian est un colorant signalétique couramment utilisé en histologie et en morphologie. Il permet de mettre en évidence, avec la couleur bleue, le mucus en se fixant aux groupements acides de ses mucopolysaccharides carboxylés, par liaison électrostatique.

- **Mode opératoire**

Au bout de 2h le colorant a été versé et les estomacs ont été délicatement lavés avec la solution de sucrose. Les estomacs ont ensuite été introduits dans des tubes contenant 2ml de solution $MgCl_2$ et vortexés à plusieurs reprises jusqu'à détachement du colorant de la paroi interne de l'estomac puis retirés de chaque tube à leur blanchiment total. La solution obtenue a été homogénéisée à l'aide d'un homogénéisateur puis centrifugée à 1500 tours par minutes (tpm) pendant 10min. Le surnageant a été retiré et 2ml d'eau distillée ont été ajoutés au culot, l'ensemble a été agité afin de bien homogénéiser le tout. Au final, les absorbances ont été mesurées par spectrophotomètre à une longueur d'onde de 580nm (Figure 12).

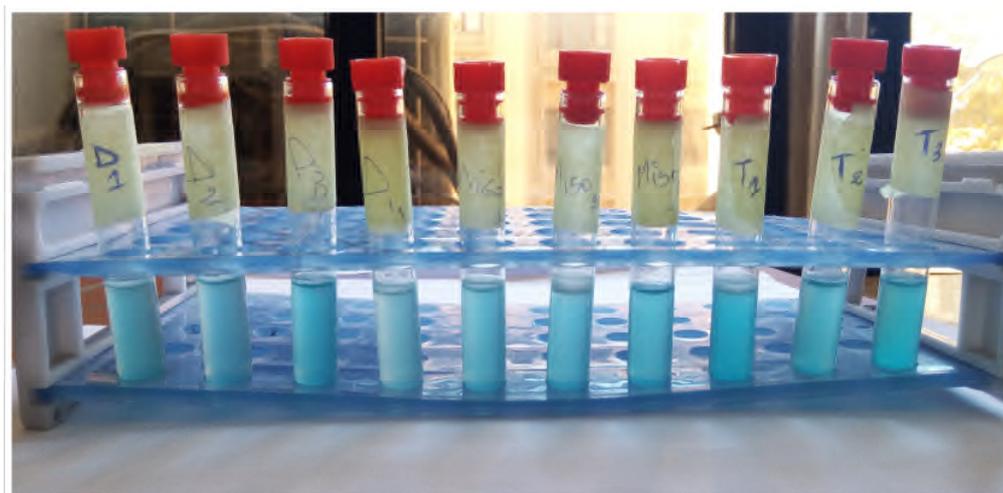


Figure 12 : Photographie originale des solutions à mesurer par le spectrophotomètre contenant la quantité de bleu d'Alcian proportionnelle à celle du mucus sécrété.

- **Calcul de la concentration de mucus**

La densité optique obtenue est rapportée sur une courbe d'étalonnage préalablement tracée.

La concentration de mucus est déterminée par comparaison à une gamme étalon de bleu d'Alcian réalisée dans les mêmes conditions.

La concentration du mucus a été calculée selon la formule suivante :

$$Y = 1.311x + 0.041$$

IV.3. Analyse statistique

Les résultats sont exprimés en (moyenne (M) \pm l'écart-type (SEM)) pour chaque groupe. Les données ont été statistiquement évaluées par le logiciel GRAPH PAD prisme version 5, en effectuant le test one way Anova, suivi par le test Dunnett pour une comparaison entre les valeurs des groupes traités et celles du groupe contrôle. Avec des significations statistique de * $p < 0.05$, ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$, ns.

II. DISCUSSION DES RESULTATS

Les prostaglandines sont des acides gras non saturés contenant un noyau cyclopentane (Figure 13, A), synthétisés à partir de différents tissus du corps (Lefebvre, 1975). Il existe plusieurs types de prostaglandines, parmi eux les prostaglandines E1 ou PGE1, ces derniers ont une action inhibitrice de la sécrétion acide et un effet protecteur de la muqueuse gastrique (Chillar, 2010).

Mécanisme d'action :

Lors de la prise d'un repas, la sécrétion de la gastrine augmente, cette dernière se fixe sur ses récepteurs CCK2 qui se retrouvent sur les cellules ECL activant ainsi les canaux calciques ; la concentration en Ca^{2+} augmente ce qui stimule la sécrétion de l'histamine qui se fixe par la suite sur son récepteur H2 ce qui conduit à l'activation de la pompe H^+ / K^+ par médiation de la protéine G de ce fait, stimulation de la sécrétion acide; Lorsque les prostaglandines E1 se fixent aux récepteurs IP3 ils bloquent l'action de la gastrine empêchant ainsi l'activation des canaux calciques et la sécrétion de l'histamine ce qui provoque une diminution de la sécrétion acide (Le Coz, 2009). L'effet cytoprotecteur des prostaglandines est assuré par la stimulation de la sécrétion du mucus et du bicarbonate (Lefebvre, 1975).

Le Misoprostol [Cytotec® 200µg] est un analogue synthétique de la PGE1 (Figure 13, B) (Le Coz, 2009). C'est un médicament appartenant aux anti-sécrétoires mais exerce aussi une action cytoprotectrice sur la paroi gastrique (Monk et Clissold, 1987).

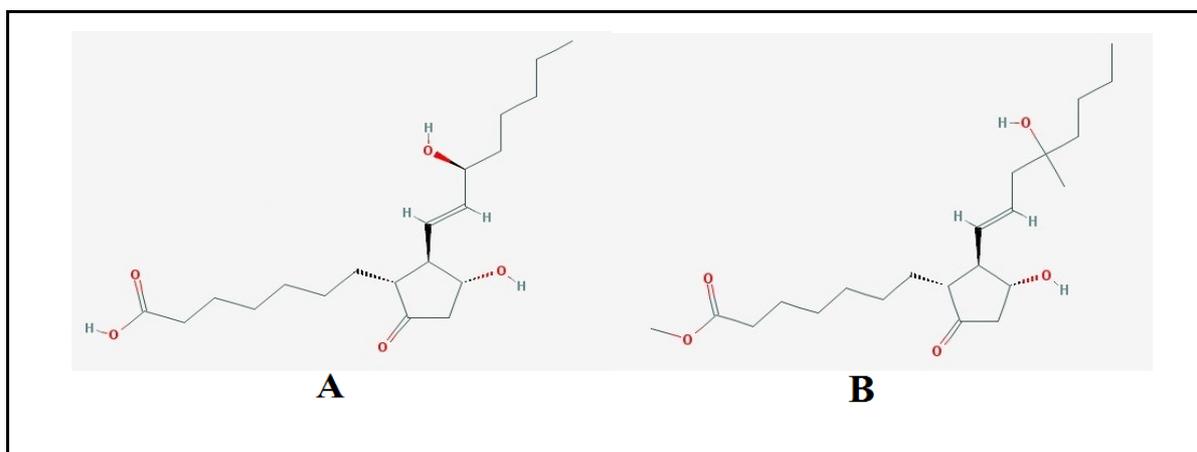


Figure 13 : Analogie de structure entre la prostaglandine (A) et le Misoprostol (B) (Lefebvre, 1975; Aubert et al., 2014).

Une fois administré, le Misoprostol se métabolise par bêta et oméga oxydation en Misoprostol acide responsable de l'effet thérapeutique (métabolite active de la molécule) (Schoenhard *et al.*, 1985). Ayant une faible durée d'action (demi-vie de 20 à 40 minutes), il est nécessaire de l'administrer en quatre prises par jour soit 800 µg par jour (Aubert *et al.*, 2014). Ce médicament peut ne pas être toléré à des doses de 800µg par jour, provoquant des effets secondaires à savoir des diarrhées et des douleurs abdominales qui peuvent être évités en diminuant la dose (Mc Evoy, 1996).

Le Misoprostol imite l'action des prostaglandines réduites par les AINS et exerce leur action inhibitrice de la sécrétion acide (Chillar, 2010).

Mécanisme d'action :

Le Misoprostol se lie aux mêmes récepteurs membranaires des prostaglandines E1 et active plusieurs protéines G pour moduler le taux du calcium (canaux calciques) et inhiber la sécrétion de l'histamine empêchant ainsi l'activation de la pompe à protons dont son action inhibitrice de la sécrétion acide (Figure 14) (Tamiji et Crawford, 2010). L'action cytoprotectrice du Misoprostol devrait être similaire à celle des prostaglandines, c'est-à-dire, favorisation de la sécrétion du mucus.

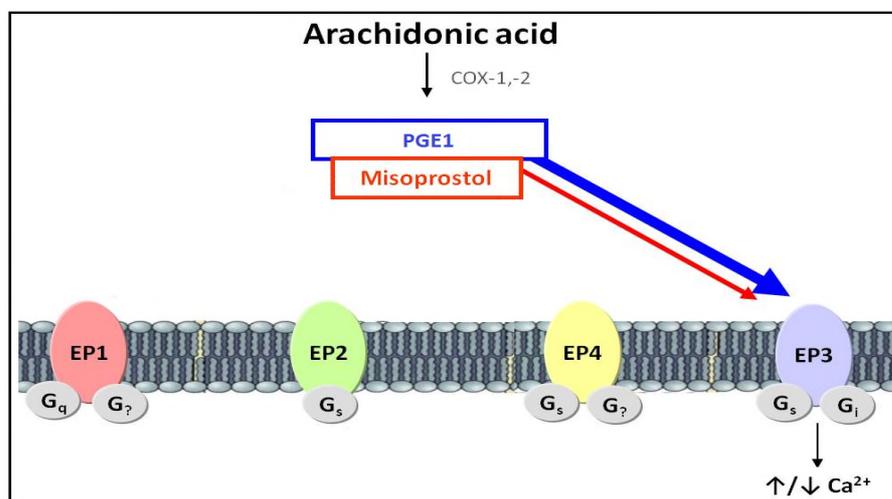


Figure 14 : Effets du Misoprostol sur le récepteur des PGE1 (Tamiji et Crawford, 2010).

En se basant sur ces données on s'est intéressé sur l'effet cytoprotecteur du Misoprostol plus précisément, sur la quantité de mucus sécrétée lors d'un ulcère gastrique induit par un AINS: le Diclofenac de sodium [Votrex®].

Afin d'évaluer l'effet du Misoprostol, deux méthodes ont été utilisées; La première méthode est de mesurer l'effet du Misoprostol sur les lésions induites par le Diclofenac de sodium par le calcul de surface d'ulcérations avec le logiciel Image J suivi de l'estimation du pourcentage d'ulcération et d'inhibition/protection; La deuxième méthode représente l'évaluation de l'effet du Misoprostol sur la production de mucus par la mesure de la quantité de mucus en utilisant le logiciel Graphe Pad.

II.1. Analyse Macroscopiques des Lésions

Le Diclofenac de sodium est un anti-inflammatoire non stéroïdien non sélectif (Figure 15), il inhibe l'enzyme cyclo oxygénase 1 et 2 (Perlemuter *et al.*, 2011). Dérivé de l'acide anthranilique (Moulin et Coquerel, 2002); Il appartient à la famille des Arylcarboxyliques (Gungormez, 2015).

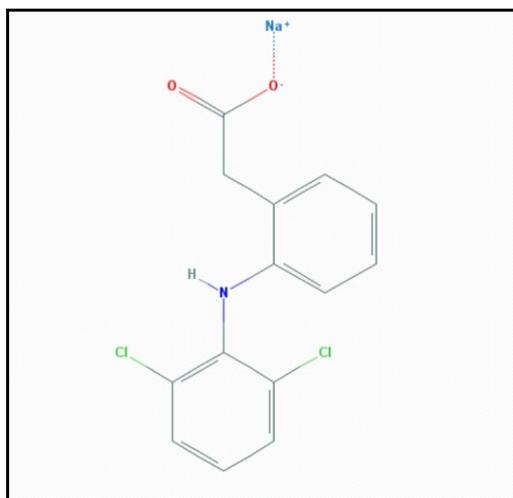


Figure 15 : Structure chimique du Diclofenac de sodium (Moulin et Coquerel, 2002).

L'inhibition de la COX par le Diclofenac de sodium provoque l'inhibition de la synthèse des prostaglandines responsables de la protection de la paroi gastrique favorisant de ce fait l'apparition de l'ulcère gastrique (Gungormez, 2015).

L'effet gastroprotecteur du Misoprostol est évalué par l'induction de l'ulcère gastrique chez des souris par le Diclofenac de sodium selon le protocole de Kulkami et Goel, (1996).

L'examen macroscopique des sections d'estomacs prélevés des souris utilisées dans l'expérimentation montre une différence entre les différents groupes (Figure 16, 17 et 18).

Les observations macroscopiques des estomacs des souris ulcérées ont révélées une muqueuse abimée avec une production de lésions gastriques massive, importante et profonde de couleur rouge foncé avec une longueur importante tout le long de l'estomac et des œdèmes au niveau de la partie glandulaire de l'estomac (Figure 16).

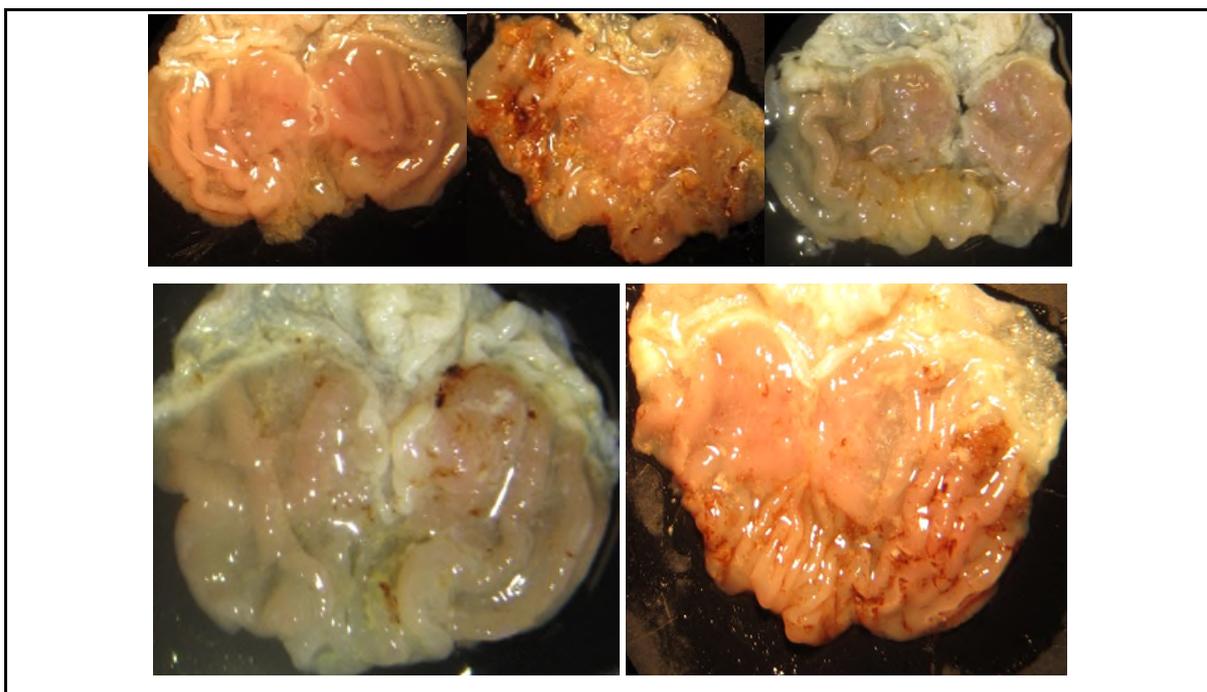


Figure 16 : Photographies des estomacs de souris ulcérées par le Diclofenac de sodium observés à la loupe binoculaire.

Les estomacs des souris témoins (n'ayant pris aucune solution) ne présentent aucune anomalie et aucune lésion au niveau de la muqueuse gastrique (Figure 17).

Les estomacs sont sains et nettes, dépourvus de lésions ou de dommages ce qui est presque similaire aux estomacs traités par le Misoprostol. Ces derniers sont légèrement abimés mais moins accentués comparé aux estomacs ulcérés par le Diclofenac de sodium; Elles contiennent de petites lésions superficielles de couleur rouge ou blanc, et la longueur de ces lésions est réduite par rapport aux lésions des souris ulcérées (Figure 18).

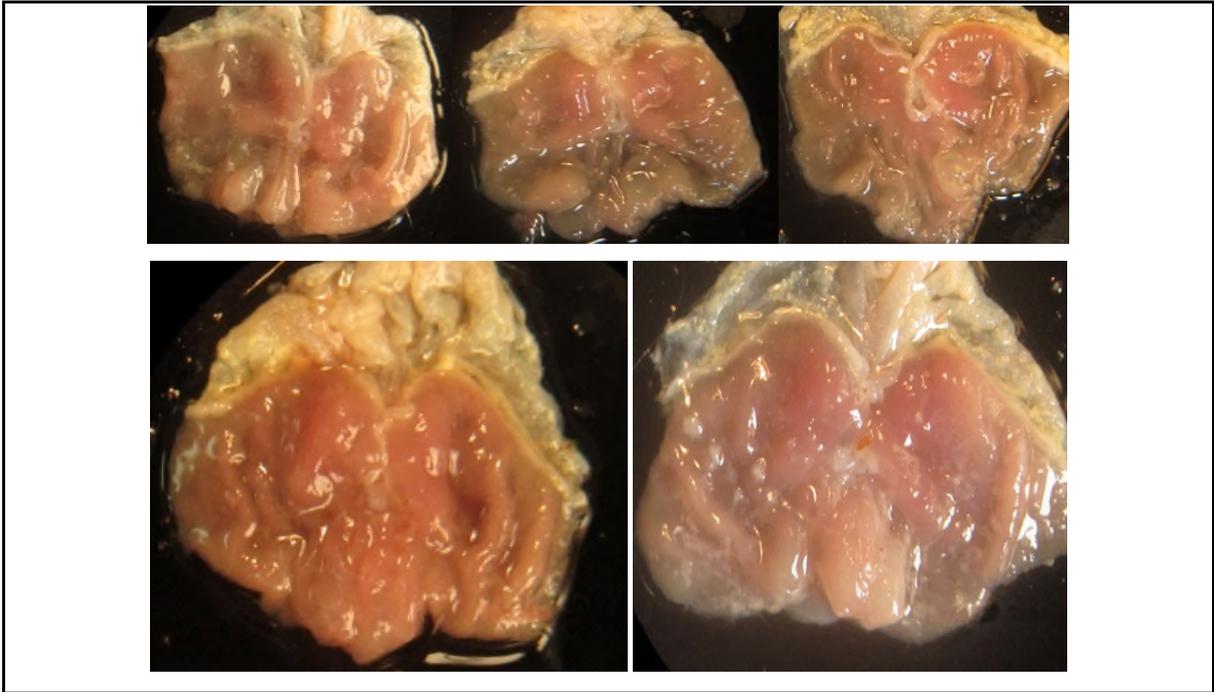


Figure 17 : Photographies des estomacs de souris témoins n'ayant pris aucune solution observés a la loupe binoculaire.

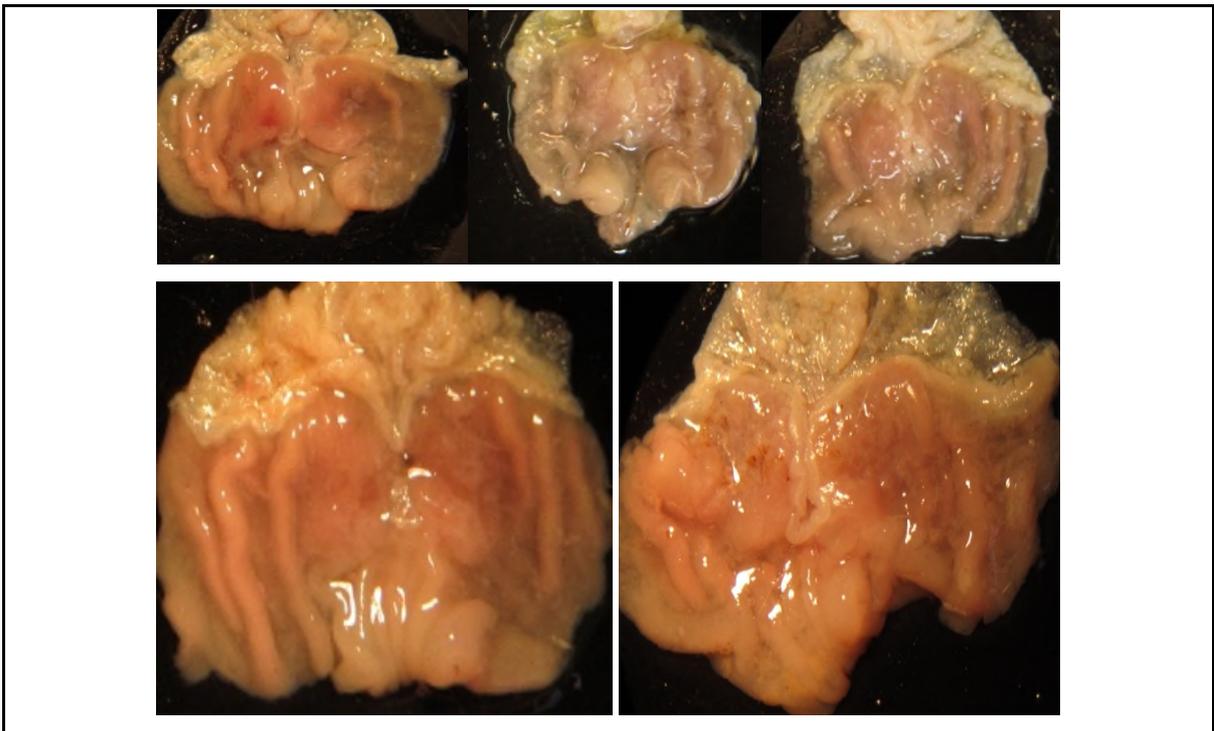


Figure 18 : Photographies des estomacs de souris prétraitées par le Misoprostol observées à la loupe binoculaire.

Au regard de ces résultats nous pouvons suggérer que le traitement des souris par le Misoprostol à la dose de 200µg/kg confère un effet cytoprotecteur sur la muqueuse gastrique.

II.2. Pourcentages d'ulcération et d'inhibition

Afin d'appuyer les résultats obtenu par les observations macroscopiques des estomacs sur l'effet cytoprotecteur du médicament, des pourcentages d'ulcération et d'inhibition ont été calculés et les résultats sont montrés dans la figures 19 et le tableau III.

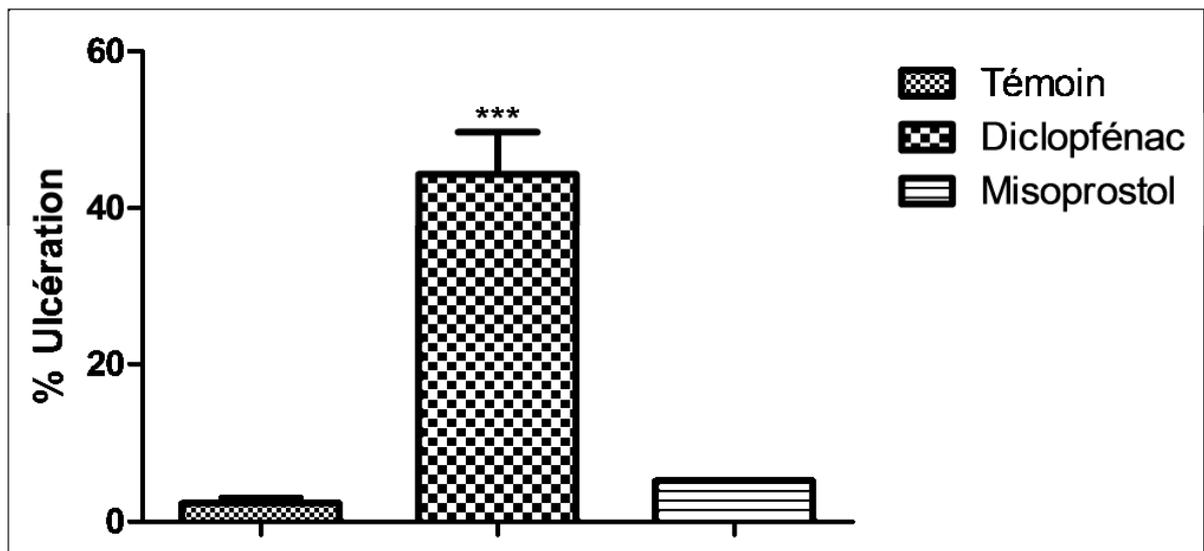


Figure 19 : Représentation graphique de l'effet de l'administration orale du Misoprostol [Cytotec® 200µg] sur l'ulcère gastrique induit par le Diclofenac de sodium chez les souris, le pourcentage d'ulcération est exprimé en moyenne ± SEM (***, $P < 0.001$; ns).

ns : non significatif

Selon les résultats obtenus dans la figure 19, on remarque que le pourcentage d'ulcération du Diclofenac de sodium est largement supérieur au pourcentage d'ulcération du témoin. Cette différence est très hautement significative ($p < 0.001$) pour des valeurs de 44,32% pour le Diclofenac de sodium contre 2,33% pour le témoin; Cela signifie qu'il y'a eu ulcération au niveau des estomacs des souris ulcérées par le Diclofenac et que ce dernier est un puissant inducteur d'ulcère.

D'autre part, une différence remarquable est observée entre le pourcentage d'ulcération des souris traitées par le Misoprostol (200µg/kg) et celui des souris ulcérées par le Diclofenac de sodium.

Le pourcentage d'ulcération du Misoprostol qui est de 5.17% est inférieure au pourcentage d'ulcération du Diclofenac de sodium étant de 44.32%. Cela signifie que le prétraitement des souris par le Misoprostol a réduit la fréquence d'ulcération et a inhibé l'action du Diclofenac, c'est-à-dire, inhibition de l'ulcération en imitant l'action des prostaglandines réduites par l'AINS (Analogie de structure) de ce fait, une cytoprotection de la muqueuse gastrique.

En parallèle, on remarque que le pourcentage d'ulcération du Misoprostol se rapproche de celui du témoin, les valeurs étant de 5.17% pour le Misoprostol et 2.33% pour le témoin. Effectivement la différence entre les deux pourcentages est non significative (ns) cela veut dire qu'il n'y a pas de différence entre le pourcentage d'ulcération du Misoprostol et celui du témoin, en d'autres termes, le Misoprostol réduit efficacement l'apparition d'ulcère.

Par ailleurs, l'activité inhibitrice/protectrice du Misoprostol (200µg/kg) est assez élevée et se rapproche de l'activité inhibitrice/protectrice obtenue chez le témoin pour des valeurs de pourcentage d'inhibition de 87.29% pour Misoprostol et 94.08% pour le témoin (Tableau III); Cette information appuie les résultats précédents, sur l'effet inhibiteur d'ulcère du Misoprostol, et suggère que cette activité inhibitrice peut être due à un effet cytoprotecteur du Misoprostol sur la muqueuse gastrique.

En effet, il est rapporté selon **Robert et ses collaborateurs (1983)** que toute substance pouvant offrir une action inhibitrice/protectrice de la muqueuse gastrique, contre des facteurs d'agressions divers, a un potentiel cytoprotecteur.

Tableau III : Pourcentages d'ulcération et d'inhibition/protection d'ulcère des trois groupes.

	Doses	% d'ulcération	% d'inhibition
Témoin	/	2,33%	94,08%
Diclofenac	100 mg/kg	44,32%	/
Misoprostol	0,2 mg/kg	5,17%	87,29%

II.3. Evaluation du taux de mucus sécrété

Les prostaglandines jouent un rôle important dans la synthèse et la sécrétion du mucus, ce dernier est un ensemble de glycoprotéines tapissant la paroi externe de l'estomac lui conférant ainsi une protection contre l'acidité gastrique et les facteurs d'agressions exogènes (Frizzell, 2001).

Le Diclofenac inhibe la synthèse des prostaglandines, de ce fait inhibe la synthèse du mucus et diminue sa sécrétion (Bourin et al., 1993).

Le Misoprostol étant un analogue des prostaglandines est sensé combler le manque de prostaglandines provoqué par le Diclofenac. La figure 18 révèle l'effet du Misoprostol et du Diclofenac de sodium sur la quantité de mucus sécrétée.

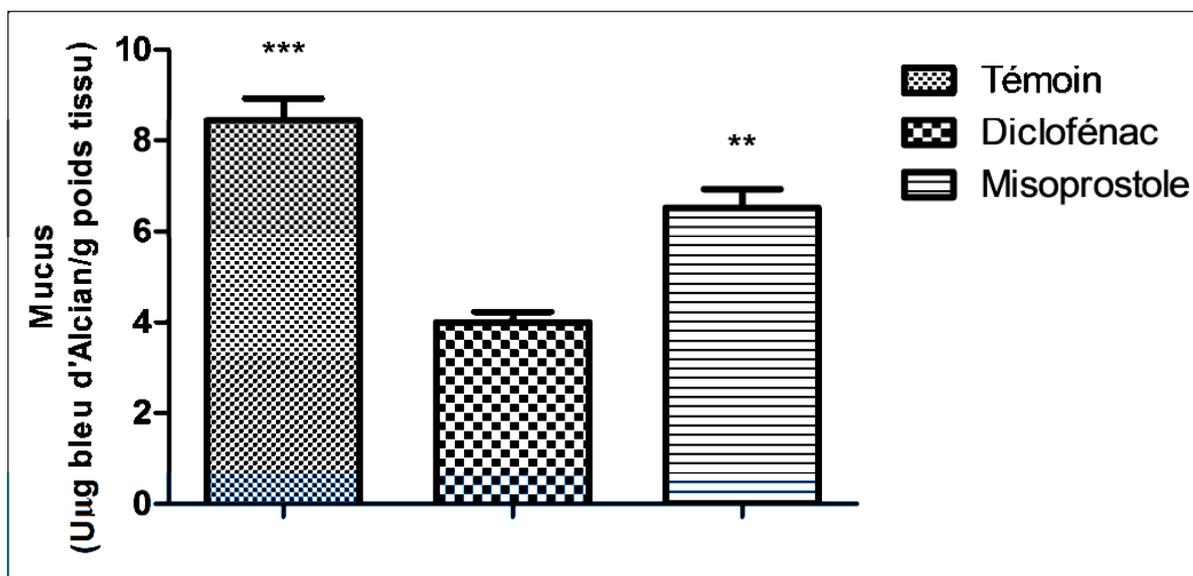


Figure 20 : Représentation graphique du taux de mucus sécrété, exprimé en moyenne de μg de bleu d'Alcian /g de tissus \pm SEM, (***) $P < 0.001$, (**) $P < 0.01$).

La quantité de mucus sécrétée par les estomacs de souris est exprimée en μg de bleu d'Alcian/g de tissus selon le protocole de **Corne et ses collaborateurs (1974)**.

Les résultats indiquent que la quantité de mucus sécrétée chez le groupe ulcéré par le Diclofenac de sodium est inférieure à celle du groupe témoin n'ayant pris aucune solution pour des quantités de $4 \mu\text{g/g}$ et $8.63 \mu\text{g/g}$ respectivement; Cette différence est due à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines chez les souris ulcérées par le Diclofenac de sodium de ce fait, réduction de la quantité de mucus sécrétée.

Le Diclofenac de sodium induit l'ulcération par réduction de la sécrétion du mucus, voir même l'inhibition de sa synthèse. On peut donc déduire que la diminution de la sécrétion du mucus peut provoquer l'apparition d'un ulcère gastrique par une diminution de la protection de la paroi gastrique.

De plus, on remarque qu'il y a une différence très significative ($p < 0.01$) entre la quantité de mucus sécrétée chez les souris traitées par le Misoprostol et la quantité de mucus sécrétée chez les souris ulcérées par le Diclofenac de sodium. La quantité de mucus sécrétée chez les souris traitées par le Misoprostol qui est de $6.87 \mu\text{g/g}$ est supérieure à celle sécrétée par les souris ulcérées par le Diclofenac de sodium étant de $4 \mu\text{g/g}$. Cela signifie que l'action cytoprotectrice du Misoprostol est assurée par l'augmentation de la sécrétion du mucus voir même favoriser sa synthèse, en d'autres termes, le Misoprostol rétablit la barrière protectrice de la muqueuse gastrique.

Aussi, la quantité de mucus sécrétée par les souris traitées par le Misoprostol se rapproche légèrement de celle des souris témoins, les valeurs étant de $6.87 \mu\text{g/g}$ pour les souris traitées par le Misoprostol et $8.63 \mu\text{g/g}$ pour les témoins. Cela indique encore une fois que l'effet anti-ulcère du Misoprostol est assuré par cytoprotection de la muqueuse gastrique en augmentant la sécrétion du mucus.

Pour finir, le Diclofenac est un puissant anti-inflammatoire inducteur d'ulcère dont il est nécessaire de réduire la prise. Le Misoprostol a un effet inhibiteur d'ulcère et cytoprotecteur, il agit par augmentation de la sécrétion du mucus gastrique. Cependant, il faut prendre en compte que le Misoprostol est un traitement médicamenteux possédant des effets thérapeutiques comme des effets secondaires (**Mc Evoy, 1996**). Pour cela, il est toujours préférable de se tourner vers l'utilisation de produits naturels tel que les plantes médicinales, ayant la même activité anti-ulcère ou même meilleure grâce à leurs compositions phytochimiques, mais aussi ayant moins d'effets secondaires que les médicaments d'origine chimique et synthétique.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibent la synthèse des prostaglandines qui jouent un rôle important dans la synthèse et la sécrétion du mucus diminuant la protection de la muqueuse gastrique et favorisant l'apparition de l'ulcère gastrique (**Gungormez, 2015**).

Le Misoprostol est un analogues de la prostaglandine (**Bourin et al., 1993**). De ce fait, il est intéressant de voir son effet sur la quantité de mucus sécrétée après avoir induit un ulcère gastrique sur des souris *albinos* par le Diclofenac de sodium et établir un lien entre son action cytoprotectrice et son effet sur la sécrétion du mucus.

Les résultats ont révélés une bonne activité anti-ulcère du Misoprostol suite à une réduction de l'apparition de l'ulcère gastrique. Son pouvoir inhibiteur d'ulcère est satisfaisant avec un pourcentage d'ulcération réduit pour une valeur de 5.17% par rapport à celui du Diclofenac de sodium qui est de 44.32%, ajouté au pourcentage d'inhibition/protection du Misoprostol qui est assez élevé pour une valeur de 87.29%. D'autre part, la quantité de mucus semble être augmentée suite au traitement par le Misoprostol avec une valeur de 6.87 μ g/g de tissu comparable à celle du témoin 8.63 μ g/g de tissu. Le Misoprostol agit en comblant le manque de prostaglandines provoqué par les AINS, jouant ainsi leur rôle sur la sécrétion de mucus en l'augmentant et réduit de ce fait l'apparition d'ulcère offrant un effet cytoprotecteur de la muqueuse gastrique.

Le Misoprostol est un bon traitement antiulcéreux d'ailleurs il est le plus utilisé de sa classe. Cependant, il faut prendre en compte que, comme tout traitement médicamenteux, il possède des effets indésirables. Pour cela il serraient donc préférable de se tourner vers d'autres voies de traitement et de guérison d'ulcère gastrique dont les plantes médicinales qui reste une source de principes actifs connu pour leurs propriétés pharmacologiques donnant ainsi un pouvoir thérapeutique ayant moins d'effets secondaires.

A

- **Aubert, J., Bejan-Angoulvant, T., et Jonville-Bera, A.P. (2014).** Pharmacologie du Misoprostol (données pharmacocinétiques, tolérance et effets tératogènes). *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 43(2): 114-122.
- **Aziz, K. et Bonnet, D. (2008).** Hépto-gastro-entérologie. Paris : Edition Masson. p. 322-323.
- **Aziz, K., Bonnet, D. et Foppa, B. (2012).** *Hépto-gastro-entérologie : chirurgie digestive*. 2^{ème} édition. Elsevier-Masson. p. 441-467.

B

- **Balian, A. (2011).** Ulcère gastrique et duodéal. In : *Hépto-gastro entérologie*. 2^{ème} édition. Paris : Elsevier Masson. p. 79-83.
- **Balogun, M.E., Nwachukwu, D.C., Salami, S.A., Besong, E.E., Obu, D.C. et Djobissie, S.F. (2016).** Assessment of Anti-ulcer Efficacy of Stem Bark Extract of *Nauclea latifolia* (African Peach) in Rats. *American Journal of Biomedical Research*, 1: 13-17.
- **Bonaz, B. (2011).** Motricité du tube digestif. In : *Physiologie digestif*. Faculté de médecine, Université Joseph Fourier de Grenoble.
- **Baqtiyar, Z., Anusha, J., Kamala, K. et Kumar, S.J. (2012).** Anti-ulcer activity of *Syzygium Alternifolium* against ethanol and NSAID ulcer in rats. *International Journal of Research in pharmacology and pharmacotherapeutics*, 1(1): 18-22.
- **Borrelli, F. et Izzo, A.A. (2000).** The plant kingdom as a source of anti-ulcer remedies. *Phytotherapy Research*, 14: 581-591.
- **Bourin, M., Lièvere, M. et Allain, H. (1993).** Médicaments de l'appareil digestif. In : *Cours de pharmacologie*. 3^{ème} édition. Paris : Ellipes. p. 225-229.

C

- **Cheret, A.M., Pignal, F. et Lewis, M.J.M. (1982).** Effects of H₂-receptor antagoniste cimetidine, Ranitidine and ICI 125 on histamine stimulated adenylate cyclase activity in gastric mucosa. *Molecular Pharmacology*, 20: 326-30.
- **Chevallier, J.M. (1998).** Tronc. In : *Anatomie*. Tome 1. Edition médecine sciences publications. p. 170-172.

LISTE BIBLIOGRAPHIQUE

- **Chillar, A. (2010).** Binding and Signaling Differences between Prostaglandin E1 and E2 Mediated by Prostaglandin E Subtype Receptors. Dissertation for the degree Doctor of Philosophy, *Pharmacological and Pharmaceutical Sciences*, University of Houston.
- **Corne, S.J., Monisey, S.M. and Wood, R.J. (1974).** Proceedings; A method for the quantitative estimation of gastric barrier mucus. *Physiology*, 242 (2): 116-117.

D

- **Derrickson, T. (2007).** Le système digestif. In : *Principes d'anatomie et de physiologie*. 4^{ème} édition. Paris : Boeck. p. 985-990.

E

- **El Homci, M. (2007).** *Etude de mécanisme de régulation de la sécrétion et de l'expression des mucines gastro-intestinal par la leptine*. Diplôme de doctorat, biochimie, Université Claude Bernard-Lyon 1, p. 22-27.
- **Epelbaum, J. (1957).** La somatostatine et ses analogues. In : *De la recherche fondamentale à la Clinique*. Paris : Edition Libbey. p.70.

F

- **Faller, L., Jackson, R. et Malinowska, D. (1982).** Mechanistic aspect of gastric (H⁺/K⁺) ATPase. *Annals of the New York academy of sciences*, 402: 156-163.
- **Faria, F.M., Almeida, A.C., Luiz-Ferreira, A., José Dunder, R., Vilegas, W., Toma, W., Da Silva, M.S. et Rozza, A.L. (2012).** Mechanisms of action underlying the gastric antiulcer activity of the *Rhizophora mangle L.* *Journal of Ethnopharmacology*, 139: 234-243.
- **Fontaine, N. et Meslin, J.C. (1994).** Mise au point d'un dosage sélectif des différents types de mucines gastro-intestinales : utilisation de réactifs histochimiques. *Reproduction Nutrition Development*, 34: 237-247.
- **Francoeur, C., Tremblay-Coutu, E., Desroches, J., Poitras, P., Beaulieu, P. et Lambert, C. (2010).** Pharmacologie en gastroentérologie. In : **Beaulieu, P., Lambert, C.** *Précis de pharmacologie du fondamental à la clinique*. Québec : Les Presses de l'Université de Montréal, p. 483-495.
- **Frizzell, J.P. (2001).** *Handbook of pathophysiology*. Springhouse. p. 222-225.

G

- **Gimenez, F., Brazier, M., Calop, J., Dine, T., Tchiakpé, L. et Claerbout, J. F. (2000).** *Traitement de l'ulcère gastro-duodéal dans Pharmacie Clinique et Thérapeutique*, Paris : Edition Masson, p. 1065.
- **Guenard, H., Drouet, L., Jammes, Y., Labadies, P., Loroy, M., Levy, B., Liot, F., Marthan, R., Martineaud, J.P. et al. (2009).** *Physiologie humaine*. 4^{ème} Edition. Paris: Pradel. p. 262-270.
- **Gungormez, E. (2015).** *Evaluation de la prescription des anti-inflammatoires non stéroïdiens chez le sujet âgé*. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en médecine, faculté de médecine, université Paris Diderot-Paris 7, p. 170-171.

H

- **Haughton, L.A., Read, N.W. et Heddle, R. (1988).** Motor activity of the gastric antrum, pylorus and duodenum under fasted and after a liquid meal. *Gastro enterology*, 94: 1276-84.

I

- **Inas, Z.A. Abdallah, A., Hala, A., Khattaba, H., et Heebab, H. (2011).** Gastroprotective Effect of *Cordia Myxa L.* Fruit Extract against Indomethacin-Induced Gastric Ulceration in Rats. *Life Science Journal*, 8(3): 433-441.
- **Ito, S. (1981).** Functional gastrique morphology. In: **Johnson, L.R.** *Physiology of the gastro intestinal tract*. New York: Raven Press. p. 517-550.

K

- **Kuipers, E.J. et Blaser, M.J. (2013).** Ulcères gastroduodénaux. In: **Goldman L. et Schafer A.I.** *Goldman's Cecil Medicine maladies gastro-intestinales*. 24^{ème} édition. Elsevier Masson. p. 97-110.
- **Kulkami, S.K. et Goel, R.K. (1996).** Gastrique antiulcer activity of UL-409 in rats. *Indian Journal of Experimental Biology*, 34: 683-688.

L

- **Lambing, A. et Bernier, J.J. (1958).** Physiologie de la sécrétion gastrique. *The Journal of Pathology and Bacteriology*, 21: 132-168.

LISTE BIBLIOGRAPHIQUE

- **Le Coz, C. (2009).** Transmissions Histaminergiques. In: **Landry, Y. et Gies, J.P.** *PHARMACOLOGIE des cibles vers l'indication thérapeutique*. 2eme édition. Paris: DUNOD. p. 420-421.
- **Lefebvre, Y. (1975).** Les prostaglandines. *Canadian Family Physician*, 21(8): 103-105.
- **Lewin, M.J.M. et Mignon, M. (1985).** *La muqueuse gastrique et ses sécrétions*. Paris: Smith Kline & Frensh. p. 17-33.
- **Lewis, D.A. et Hanson, P.J. (1991).** Anti-ulcer drugs of plant origin. In: **Ellis, G.P. et West, G.B.** *Progress medicinal chemistry*. London: Elsevier Science Publishers. p.2001-2031.
- **Lullman, H. et Mohr, K. (2003).** *Atlas de poche de pharmacologie*. 3^{ème} édition. Flammarion, p. 320-322.

M

- **Marieb, E.N. (2008).** Anatomie et la physiologie du système digestif. In : *Biologie humaine*. 2^{ème} édition. France : ERPI. p. 513.
- **Marieb, E.N. et Hoehen, K. (2010).** Le système digestif. In : *Anatomie et physiologie humaine*. 8^{ème} édition. Canada : Pearson. p. 1003-1009.
- **Mc Evoy, G.K. (1996).** American Hopital Formulary Service-Drug informations 96. *American society of Health-System Pharmacists*, p.2170.
- **Mederios, J.V., Gadelha, G.G. , Lima, S.J ., Garcia, J.A ., Soares, P.M.G., Santos, A.A., Brito, G.A.C., Ribeiro, R.A. et Souza, M.H.L.P. (2008).** Role of the NO/cGmp/K(ATP) pathwayin the protective effects of sildenafil against ethanol induced gastric damage in rats. *British Journal of Pharmacology*, 153:721–727.
- **Monk, J.P. et Clissold, S.P. (1987).** Misoprostol. A preliminary review of its pharmacodynamic and pharmacokinetic properties and therapeutic efficacy in the treatment of peptic ulcer disease. 33(1): 1-30.
- **Moody, J.O. (2007).** *Traditional Medicine*. Paper Delivered at the Mandatory Continuing Professional Development (MCPD) Programme, Faculty of Pharmacy, University of Ibadan, p. 1-6.
- **Moore, K. et Dalley, A. (2011).** Anatomie Médicale. In: *Aspects fondamentaux et application clinique*.4^{ème} édition. Paris : Boeck. p. 242.

LISTE BIBLIOGRAPHIQUE

- **Morikawa, T., Li, N., Nagatomo, A., Matsuda, H., Li, X. et Yoshikawa, M. (2006).** Triterpene saponins with gastroprotective effects from tea seed (the seeds of *Camellia sinensis*). *Journal of natural products*, 69(2):185-190.
- **Moulin, M. et Coquerel, A. (2002).** Médicaments anti-inflammatoires. In : *Pharmacologie*. 2^{ème} édition. Paris: Masson. p. 393-406.

N

- **Neal, M. (1991).** *Medical Pharmacology at a Glance*. Blackwell series. p. 62-67.
- **Neal, M. (2013).** Médicaments qui agissent sur le tractus gastro-intestinal. In : *Pharmacologie médicale*. 4^e édition. Holland : Boeck. p. 30-31.
- **Neutra, M.R. et Forstner, J.F. (1987).** Gastrointestinal Mucus : Synthesis, Secretion and Function. In : **Johnson, L.R.** *Physiology of the Gastrointestinal Tract*. 2^{ème} édition. New York: Raven press. p. 975-1009.
- **Nguyen, S.Y. et Bourouina, R. (2010).** Abdomen. In : *Manuel d'anatomie et de physiologie*. 5^{ème} édition. France : Lamarre. p. 44-46.

P

- **Parmar, N.S. et Parmar, S. (1998).** Anti-ulcer potential of flavonoids. *Indian Journal of Pharmacology*, 422: 343-351.
- **Perlemuter, G., Perlemuter, L., Pitard, L et Quevauvilliers J. (2011).** Anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. In : *Pharmacologie et thérapeutiques*. Italie : Edition Elsevier Masson. p. 133-134.
- **Pocock, G. et Richard, C.D. (2004).** Intestins et nutrition. In : *Physiologie humaine. Les fondements de la médecine*. Édition Masson. p. 410.
- **Putz, R., Pabst, R. (2006).** Viscères abdominaux. In : *Sobotta. Atlas d'anatomie humaine*. Tome 2. 5^{ème} édition médicales internationales. p. 130.

R

- **Rios, E.R., Rocha, N.F., Edith Venancio, T., Moura, B.A., Feitosa, M.L., Cerqueira, G.S., Soare, P.M., Woods, D.J., Florenc, F.C., Leal, L.K. et Maria de Franc, M.M. (2010).** Mechanisms involved in the gastroprotective activity of esculin on acute gastric lesions in mice. *Chemico-Biological Interactions*, 188: 246–254.
- **Robert, A., Nezamis, J.E., Lancaster, C., Davis, J.B., Field, S.O. et Hanchar, A.J. (1983).** Mild irritant prevent gastric necrosis through adaptative cytoprotection mediated by prostaglandins. *American Journal of Physiology*, 245: 113-121.

LISTE BIBLIOGRAPHIQUE

- **Rouhollahi, E., Moghadamtousi, S.Z., Hamdi, O.A., Fadaeinasab, M., Hajrezaie, M., Awang, K., Looi, C.Y., Abdulla, M.A. et Mohamed, Z. (2014).** Evaluation of acute toxicity and gastroprotective activity of curcuma purpurascens BI. Rhizome against ethanol-induced gastric mucosal injury in rats. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 14: 378.

S

- **Sairam, K., Rao, C.V. et Goel, R.K. (2001).** Effects of *Centella asiatica* linn. on physical and chemical factors induced gastric ulceration and secretion. *Indian Journal of Experimental Biology*, 39: 137-142.
- **Salga, M.S., Ali, H.M., Abdullah, M.A., Abdelwahab, S.I., Hussain, P.D. et Hadi, A.H.A. (2011).** Mechanistic Studies of the Anti-Ulcerogenic Activity and Acute Toxicity Evaluation of Dichlorido-Copper(II)-4-(2-5-Bromo benzylideneamino)ethyl) Piperazin-1-ium Phenolate Complex against Ethanol-Induced Gastric Injury in Rats. *Molecules*, 16(10): 8654-8669.
- **Schmidt, R. (1999).** *En bref, Physiologie*. 2^{ème} édition. Paris : Boeck. p. 250-254.
- **Schoenhard, G., Oppermann, J. et Kohn, F.E. (1985).** Metabolism and Pharmacokinetic Studies of Misoprostol. *Digestive Diseases and Sciences*, 30(11): 126-128.
- **Selhorst, A.M., Beserra, S., Calegari, P.I., Souza, M., Dos Santos, E.A., Lima, J.C., Silva, R.M., Balogun, S.O. et Martins, D.T. (2011).** Gastroprotective and Ulcer-Healing Mechanisms of Ellagic Acid in Experimental Rats. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59: 6957–6965.
- **Sherwood, L. (2006).** *Physiologie humaines*. 2^{ème} édition. Paris : Boeck. p. 452-462.
- **Sid Ahmed, H.M.A., Azizan, A.H., Mohan, S., Abdulla, M.A., Abdelwahab, S.I. et Elhassen Taha, M. (2013).** Gastroprotective effect of desmosdumotin C isolated from *Mitrella kentii* against ethanol-induced gastric mucosal hemorrhage in rats: possible involvement of glutathione, heat-shock protein-70, sulfhydryl compounds, nitric oxide, and anti-*Helicobacter pylori* activity. *BMC Complementary and Alternative Medicine*, 10: 13-18.
- **Sogni, P. (2010).** Gastro-entérologie hépatologie. In : **Perrot S. Thérapeutique pratique 2010**. 20^{ème} édition. MED-LINE Editions. p. 293-296.

LISTE BIBLIOGRAPHIQUE

- **Souza Almeida, E.S., Filhob, V.C., Nierob, R., Clasenb, B.K., Baloguna, S.O. et Oliveira Martines, D.T. (2011).** Pharmacological mechanisms underlying the anti-ulcer activity of methanol extract and canthin-6-one of *Simaba ferruginea* A. St-Hil. in animal models. *Journal of Ethnopharmacology*, 134: 630-636.
- **Stevens, A. et Lowe, J. (2006).** Tubes digestifs. In : *Histologie humaine*. 3^{ème} édition. Paris: Elsevier. p. 223-228.
- **Stone, D.K., Xie, X.S. et Racker, E. (1983).** ATP driven proton pump in clathrin coated vesicles. *Journal of Biological Chemistry*, 258(7): 4059-4062.

T

- **Tamiji, J. et Crawford, D.A. (2010).** Prostaglandin E2 and misoprostol induce neurite retraction in Neuro-2a cells. *Neurological Sign*, 398(3): 450-456.

V

- **Vidal (1996).** *Le dictionnaire des médicaments*. 96^{ème} édition. Editions du Vidal, p. 319.

W

- **Wallace, J.L., Keenan, C.M., Granger, D.N. (1999).** Gastric ulceration induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs is a neutrophil-dependent process. *American Journal of Physiology*, 259: 462-467.
- **Welsch, U. (1993).** Le tractus Gastro intestinal. In : *Sobotta. Atlas d'histologie*. Édition médicales internationales. p.143.

Résumé

Le Misoprostol est un analogue de la prostaglandine E1 utilisé dans le traitement de l'ulcère gastrique. L'objectif de ce travail est l'évaluation *in vivo* de l'effet du Misoprostol sur la quantité de mucus sécrétée lors d'un ulcère de l'estomac. Un ulcère a été induit chez des souris males *albinos* par gavage du Diclofenac de sodium. L'administration de 200µg/kg de Misoprostol a réduit significativement l'apparition d'ulcère avec un pourcentage d'ulcération de 5.17% comparé à celui du Diclofenac de sodium 44.32% et un pourcentage d'inhibition d'ulcère de 87.29% comparable à celui du témoin 94.08%. Aussi, cette dose administrée a augmenté la quantité de mucus sécrétée avec une valeur de 6.87µg/g de tissu. Les résultats finaux ont permis de constater que l'activité inhibitrice d'ulcère du Misoprostol est due à sa capacité d'augmenter la quantité de mucus sécrété donnant une action cytoprotectrice.

Mots clés

Misoprostol, Mucus, Ulcère, Cytoprotection, Estomac.

Abstract

Misoprostol is an analogue of prostaglandin E1 used in the gastric ulcer treatment. The objective of the study is the *in vivo* evaluation of the Misoprostol effect on the mucus amount secreted in a stomach ulcer. An ulcer was induced in albino male mice by sodium Diclofenac feeding. Administration of 200 µg/kg of Misoprostol significantly reduced the occurrence of ulcer with a percentage of ulceration of 5.17% compared to that of sodium Diclofenac 44.32% and a percentage of ulcer inhibition of 87.29% comparable to that of the witness 94.08%. Also, this administered dose increased the mucus secreted amount with a value of 6.87 µg/g of tissue. The results of this study revealed that the ulcer inhibitory activity of Misoprostol is due to its ability to increase the amount of secreted mucus giving cytoprotective action.

Key words

Misoprostol, Mucus, Ulcer, Cytoprotection, stomach.

ملخص

الميزوبروستول هو نظير البروستاغلندين E1 المستعمل في علاج القرحة المعدية. الهدف من هذه الدراسة هو تقييم فعالية الميزوبروستول على كمية إفرازات المخاط في حالة القرحة المعدية وذلك من خلال تجربته على فئران ألبينوس. إستهلاك الميزوبروستول بتركيز 200 غ/كغ يسبب بشكل فعال في نقص ظهور القرحة المعدية وذلك بنسبة 5.17% بالمقارنة مع الديكلوفيناك بنسبة 44.32%، مع نسبة تثبيط القرحة بـ 87.29% مقارنةً بالشاهد 94.08%. الميزوبروستول بتركيز 200 غ/كغ سمح كذلك برفع كمية إفرازات مخاط المعدة وذلك بقيمة 6.87µغ/غ. خلاصة هذه الدراسة هي أنّ الميزوبروستول أثبت فعالية ضد القرحة المعدية وذلك برفع كمية إفرازات المخاط مؤثراً تأثير وقائي لخلايا المعدة.

كلمات المفتاح

الميزوبروستول، المخاط، القرحة المعدية، تأثير وقائي، المعدة.