

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Physico- chimique
Filière :Sciences Biologique
Option :Biochimie Appliquée



Réf:.....

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

MASTER

Thème

**Evaluation de l'activité anti-ulcère de
l'extrait brut de *Ulmus campestris* induit par
HCl/Ethanol sur un modèle animal**

Présenté par :

Benyahia Celia & Klioua Khira

Soutenu le : **16 Juin 2015**

Devant le jury composé de :

M ^{elle} AYOUNI. K	MAA	Présidente
M ^{me} OUAHMED. H	MAA	Promotrice
M ^{me} HAMMOUCHE. S	MAA	Examinatrice

Année universitaire : 2014 / 2015

Remerciements

Tout d'abord, louange à « ALLAH » : le tout puissant, le très miséricordieux qui nous a donné la santé, la force, le courage et l'opportunité de mener ce travail à terme.

*Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à **M^{me} OUAHMED** d'avoir accepté d'être promotrice de ce mémoire. Nous la remercions pour son encadrement de qualité, sa disponibilité, et pour la confiance qu'elle nous a accordée tout en nous laissant libre dans notre choix. Nous la remercions ainsi pour ses pertinents conseils, ses orientations et pour les efforts qu'elle avait consentis avec beaucoup de sympathie et de patience, ce qui nous a permis de mener à terme ce projet.*

*Nos Remerciements vont également à **M^{elle} AYOUNI** pour l'honneur qu'elle nous fait en acceptant de présider le jury qui va juger ce travail.*

*Nous adressons nos remerciements à **M^{me} HAMMOUCHE**, pour avoir accepté d'examiner ce travail.*

Nous ne sauront remercier ici les personnes dont la collaboration a été essentielle pour la réalisation de certaines étapes de ce travail, qu'ils trouvent ici notre profonde gratitude.

Nous citons spécialement,

***M^{me} RAHMANI**, pour son aide et précieux conseils dans le laboratoire durant la période expérimentale.*

***M^{me} DEBACHE**, qui n'a laissé aucun effort pour venir à nous aider, et qui a été toujours présente et serviable. Ainsi que son mari, qui nous a accueilli au sein de son bureau, et nous a facilité la tâche pour la réalisation des observations microscopiques.*

***M^{me} CHEBOUTE**, qui nous a si bien accueillis et facilité le travail au sein de son service au niveau de l'hôpital Franz Fanon. Ainsi nous remercions tout le personnel de ce service, de nous avoir si gentiment aidés, particulièrement **MERIEM ET SOUAD**.*

*Merci aux doctorantes de laboratoire de génétique particulièrement **FAREH**, que nous remercions infiniment pour son aide, ainsi que **LILA**.*

Nous ne pouvons oublier de remercier l'ensemble des enseignants, et des dirigeants de département de Biologie Physico-Chimique.

Et à tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de ce travail et dont les noms ne sont pas cités.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail,

A mes chers parents

Ce travail est le résultat des efforts et des sacrifices que vous avez fournis pour mon éducation et durant toute une formation. Quoique je fasse, je ne pourrais vous récompenser.

Aucune dédicace ne saurait exprimer l'estime, le dévouement, le respect et l'amour que je porte pour vous. Je vous dédie ce travail en priant Dieu le tout puissant de vous procurer santé, miséricorde et longue vie.

A mes chers frères, LOUNIS ET MOUKRANE

Nulle dédicace ne saurait exprimer mon estime et mon profond amour. Merci pour vos encouragements.

A ma chère sœur, DEHIA

Je ne saurais à exprimer mon profond amour et l'immense reconnaissance pour tout le courage et le sacrifice dont vous avez fait preuve durant toutes mes études. J'exprime mon estime à ton mari, SOFIANE.

Je vous dédie ce travail, mes chers, en vous souhaitant beaucoup de bonheur et de succès.

A mon grand père

Je vous dédie ce travail en priant Dieu le tout puissant de vous procurer santé, miséricorde et longue vie.

A tous mes oncles et tantes

Avec toute mon affection.

A tous mes cousins et cousines

RAHIM, BADIS, YAHYA, KAHINA, LILA, KENZA, NESRINE, Que dieu vous porte un bel avenir

A tous mes amis et collègues de promotion

ZAHRA, KHOUKHA, NAWEL, SIHEM, LYDIA, SLILOUENE, WASSILA, SONIA, RADIA, ZAINA, OUNISSA ET SARAH, je cite particulièrement mon ami IKHLEF et ma chère SIHAM que j'admire énormément, et qui n'ont jamais cessé de m'encourager

A mon cher binôme KHIRA et à toute sa famille

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

Celia

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail,

A mes chers parents

Mon Père, Klioua Malek. *Aujourd'hui plus que jamais, j'apprécie la valeur de tes efforts, la justesse de ton éducation et le caractère précieux de tes conseils. Papa tu resteras pour moi un exemple ; mieux je dirai que tout enfant souhaitera t'avoir comme père. Recevez ici Papa toute ma reconnaissance et tout mon respect.*

Ma Mère Mendi Razika. *J'ai du mal à avoir les mots nécessaires pour parler de toi. Ce travail est le fruit de tes nombreux sacrifices, de tes multiples souffrances pour mon éducation mais aussi un fruit de tes bénédictions. Maman je te dois tout dans cette vie, trouve ici tout l'amour et l'admiration que j'ai pour.*

A mon frère Rida

Nulle dédicace ne saurait exprimer mon estime et mon profond amour. Vos sacrifices inoubliables, votre encouragement tout au long de mes études m'ont permis de concrétiser mes objectifs. Les phrases me manquent en ce moment pour vous exprimer ma grande reconnaissance et mon admiration profonde.

A ma sœur Lynda

*Ne vois pas en moi un exemple à suivre mais à dépasser
Puissons-nous rester toujours aussi unis dans la tendresse, solidaires dans la vie et
fidèles à l'éducation que nos chers parents ont su nous inculquer.
Tous mes vœux de réussite et de bonheur!*

A mes grands-parents

*Je vous dédie ce travail en priant Dieu le tout puissant de vous procurer santé,
miséricorde et longue vie.*

A toute la famille Klioua

*Cette occasion précieuse me permet en ce jour, de vous témoigner ma profonde affection
et mes sincères remerciements.*

A tous mes amies et camarades de promotion

A Zaina, Ninis et Sara

*En souvenir des bons moments passés ensemble dans une atmosphère de fraternité et
d'entente sympathique.*

Je cite particulièrement mon cher binôme **Benyahia Celia**

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

Khira

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 1

CHAPITRE I : REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

I.1- Estomac 3

I.1.1-Anatomie de l'estomac 3

I.1.2-L'histologie de l'estomac 4

I.1.3-Physiologie de la sécrétion gastrique..... 5

I.1.3.1-Mécanisme de la sécrétion acide 6

I.1.3.2-Régulation de la sécrétion gastrique 7

I.1.4- Mécanisme de la protection de la muqueuse gastrique 9

I.2- L'ulcère gastrique..... 11

I.2.1- Définition de l'ulcère gastrique 11

I.2.1.1- La réaction inflammatoire 11

I.2.2- L'étiologie et la physiopathologie de l'ulcère 14

I.2.2.1- Défaillance des mécanismes de défense de la muqueuse..... 14

I.2.2.2- L'alcool..... 14

I.2.2.3. L'acide gastrique..... 15

I.2.2.4- Les espèces réactives de l'oxygène 15

I.2.2.5- D'autres facteurs..... 15

I.2.3- Thérapeutiques de l'ulcère gastrique 17

I.2.3.1- Le mécanisme physiologique anti-ulcère..... 17

I.2.3.2- Les traitements médicamenteux antiulcéreux..... 18

I.3- Phytothérapie de l'ulcère 19

I.3.1- Définition des polyphénols 20

I.3.2- Biosynthèse des polyphénols 20

I.3.3- Classification des polyphénols 20

I.3.4-Les activités biologiques des composés phénoliques 21

I.3.4.1-L'activité anti-oxydante	21
I.3.4.2-L'activité anti-inflammatoire	22
I.3.4.3-L'Activité gastroprotectrice.....	22

CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES

II.1-Le protocole d'ulcération	24
II.1.1-Matériel	24
II.1.1.1-Matériel végétal.....	24
II.1.1.2- Matériel animal	25
II.1.1.3-Matériel de laboratoire	26
II.1.2- Méthodes	27
II.1.2.1-Préparation des extraits	27
II.1.2.2-Etude de la cytotoxicité aiguë	27
II.1.2.3- Etude de l'activité anti-ulcère	28
II.2- Etude histopathologique.....	30
II.2.1- Matériel	30
II.2.1.1-Matériel du laboratoire	30
II.2.1.2- Produits chimiques	31
II.2.2- Méthodes	31
II.2.2.1-Examen histopathologique	31

CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION

III.1-Résultats	34
III.1.1-Cytotoxicité aiguë	34
III.1.2-L'activité anti-ulcère	34
III.1.2.1-Effet de l'extrait éthanolique de l'écorce de <i>Ulmus campestris</i> sur l'ulcère induit par le mélange HCl /Ethanol	34
III.2- Discussion.....	43
Conclusion et Perspectives.....	49
Références bibliographiques	51
Glossaire	

Liste des abréviations

AINS : anti-inflammatoire non stéroïdiens

AMPc : adénosine mono-phosphate cyclique

CagA: cytotoxin- associated gene A

CAT: catalase

COX-1 : cyclo-oxygénase 1

COX-2 : cyclo-oxygénase 2

DAG: diacylglycérol

ECL: enterochromaffin-like cells

EGF: endothelial growth factor

EROs : espèces réactives de l'oxygène.

ET-1 : endotheline-1

Et OH : ethanol .

EUC : Extrait de *Ulmus campestris*

HCO₃⁻ : ions de bicarbonates.

H₂O₂ : le peroxyde d'hydrogène

HP: *Helicobacter pylori*

HSP 70: heat shock protein 70

IL1, IL-1 β , IL-2, IL-8 et IL-6 : Interleukines 1, 1 β , 2, 8, 6.

IFN- γ : interféron gamma.

IP3: Inositol 1, 4, 5-triphosphate

IPP : inhibiteurs de la pompe à proton

GPx : le glutathion peroxydases

GR : le glutathion réductase

GSH: glutathion

GSH-PX: enzyme glutathion dependante

L-NAME: N^ω-Nitro-L-arginine methyl ester hydrochloride

LOO•: radical peroxyde

LTC 4 : leucotrienes C4

MDA : malondialdéhydes

NF-KB : facteur nucléaire KB

NK : Natural killer

NP-SH : Les composants non-protéiques endogènes sulfhydryles

NO : l'oxyde nitrique

NOS: NO synthase.

iNOS: inductible NO synthase

O₂⁻ : Le radical Superoxyde

OH•: radical hydroxyl

PAF: platelet activating factor

PGE2: la Prostaglandine E2

PGs : prostaglandines

PNN: les polynucléaires neutrophiles

SEM: standard error of the mean

SH: groupement thiol

SODs: le superoxide dismutases

TNF- α : Tumor Necrosis Factor α

UC: *Ulmus campestris*

Vac A: vacuolating cytotoxin A

Zn, Fe, Se, Mn : Zinc, Fer, Sélénium, Magnésium.

Liste des figures

Figure	Titre	Page
01	Anatomie interne et externe de l'estomac.	03
02	(a) vue transversale de la muqueuse gastrique ; (b) les types de cellules qui la composent.	04
03	Mécanisme de la sécrétion de HCl par les cellules pariétales.	07
04	Le revêtement muqueux protecteur de l'estomac.	10
05	Pathogénèse des lésions gastriques induites par les AINS.	17
06	Schéma représentatif de mécanisme antioxydant intracellulaire.	18
07	La cellule pariétale gastrique: cible des antisécrétoires. H: histamine; Ach: acétylcholine; G: gastrine; P: prostaglandine.	19
08	La structure de base des flavonoïdes.	22
09	Photographie originale de l'arbre et de l'écorce de <i>Ulmus campestris</i> .	24
10	Photographie originale de souris Albinos.	26
11	Elevage des souris au sein de l'animalerie (photographie originale).	26
12	Photographie originale de divers matériels du laboratoire utilisés.	27
13	Les étapes de protocole d'ulcération (photographie originale).	29
14	Préparation d'échantillon d'estomac (photographie originale).	31
15	L'automate permettant la déshydratation, la désalcoolisation et l'inclusion (photographie originale).	32
16	Image récapulative des étapes d'enrobage et des coupes histologique (Photographie originale).	32
17	Coloration et montage. (1) : les étapes de coloration, (a)-Xylène ; (b)-alcool ; (c)-Hématoxyline HARRIS ; (d)- Eosine ; (e)-alcool et Xylène. (2) : les étapes de montage. (3) : Observation microscopique. Photographie originale.	33

18	Photographie originale des estomacs de groupe négatif traité par le mélange HCl 3% /Ethanol 60% à la périphérie, et estomac normale au centre de la figure.	35
19	a) estomac traité par <i>U. campestris</i> à 100 mg ; b) estomac traité par <i>U. campestris</i> à 200 mg ; d) estomac traité par l'Oméprazole.	36
20	a) estomac traité par <i>U. campestris</i> à 400 mg ; b) estomac traité par l'extrait à 400mg seul sans HCl/Ethanol.	36
21	Effet de l'administration orale du véhicule (NaCl 0.90%), de l'Oméprazole (30mg/kg) et de l'extrait éthanolique (100, 200 et 400 mg/kg) sur l'ulcère induit par HCl/Ethanol chez les souris.	39
22	Représentation en histogramme de l'effet de l'Oméprazole (30mg/kg), et de l'extrait éthanolique (100, 200 et 400 mg/kg) sur l'ulcère induit par HCl/Ethanol chez les souris.	39
23	Coupe histologique d'un estomac traité par l'extrait 400mg/kg seul.	40
24	(EN) Estomac normal. (G-) Contrôle négatif.	41
25	(G+) Contrôle positif. (G1) Estomac traité avec l'extrait 100 mg/kg. (G2) Estomac traité avec l'extrait 200 mg/kg. (G3) Estomac traité avec l'extrait 400 mg/kg.	42

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
I	Les différents médiateurs impliqués dans la réaction inflammatoire.	13
II	Les activités biologiques de quelques plantes médicinales.	23
III	Observations macroscopiques et indice d'ulcère calculé par la méthode des scores.	37
IV	Le pourcentage d'ulcération et d'inhibition pour les différents groupes.	38

INTRODUCTION

L'ulcère gastrique est une maladie chronique, complexe avec étiologies multiples (**Balan et al., 2015**), c'est la maladie la plus fréquente des affections du tractus gastro-intestinal, elle touche approximativement 10% de la population mondiale, particulièrement les populations des pays non industrialisés (**Diniz et al., 2015**).

L'ulcère gastrique est une lésion de la muqueuse gastrique, résultant d'un déséquilibre entre les facteurs offensives (la sécrétion d'acide gastrique) et défensive (l'intégrité de la muqueuse gastrique) (**Nanjundaraje Urs et al., 2014**), caractérisée par une nécrose, une infiltration de neutrophiles, la réduction du débit sanguin, l'induction de stress oxydatif, et la sécrétion de médiateurs inflammatoires (**Amirshahrokhi et Khalili, 2015**). Ce déséquilibre est souvent dû à des facteurs exogènes, qui incluent l'infection par des bactéries Gram négatives telles que *Helicobacter Pylori*, mauvaise alimentation, le tabac, consommation excessive d'alcool (**Laloo et al., 2013**), le stress et l'ingestion excessive des médicaments anti-inflammatoires non-stéroïdiens; et à des facteurs endogènes tels que l'acide chlorhydrique, la pepsine, et les espèces réactives de l'oxygène (**Rozza et al., 2012**).

Le concept de gestion de la maladie ulcéreuse est en évolution rapide et un grand nombre de drogues synthétiques ont été utilisés pour le traitement des ulcères gastriques, tels que les antiacides, les inhibiteurs de la pompe à protons, les anticholinergiques et les antihistaminiques (**Panda et Khambat, 2014**). Cependant, beaucoup de ces médicaments peuvent produire des effets néfastes indésirables, tels que thrombocytopénie, néphrotoxicité, hépatotoxicité, la gynécomastie et l'impuissance chez les patients d'ulcère gastrique (**Martins et al., 2014**). Par conséquent, il est nécessaire de découvrir de nouveaux agents anti-ulcéreux plus efficace et moins toxique, pour lutter contre les facteurs agressifs, ou pour stimuler les défenses de la muqueuse.

A ce jour, l'intérêt populaire pour la phytothérapie n'a jamais cessé d'évoluer, car celle-ci représente une alternative thérapeutique très intéressante à moindre coût. Il est possible d'utiliser les plantes entières ou les produits d'extraction qu'elles fournissent. Les métabolites secondaires, des produits naturels d'origine végétale, apparaissent comme une ressource thérapeutique prometteuse, qui fait l'objet de nombreuses recherches pour le développement de nouveaux médicaments, qui peuvent présenter moins d'effets secondaires. Parmi ces produits ; les polyphénols, qui sont largement utilisés en thérapeutique comme vasculoprotecteurs, anti-inflammatoires, inhibiteurs enzymatiques, antioxydants et anti-

radicalaires, cytoprotecteurs, notamment comme gastro-protecteur et dans le traitement des maladies gastro-intestinales (**Amirshahrokhi et Khalili, 2015**).

Notre choix s'est porté sur *Ulmus campestris*, une plante qui appartient à la famille des Ulmacées, elle est dénombrée en Algérie parmi les plantes médicinales représentant un large arsenal thérapeutique, en raison de sa richesse en composants phénoliques. Elle est utilisée traditionnellement comme anti-inflammatoire, calmant, diurétique (**Beloued, 2009**).

La présente étude vise à évaluer *In vivo* le pouvoir gastro-protecteur de l'extrait éthanolique de l'écorce de *Ulmus campestris*, contre l'ulcère gastrique induit par le mélange HCl / Ethanol sur des souris.

CHAPITRE I :

REVUE

BIBLIOGRAPHIQUE

I.1-L'ESTOMAC

I.1.1-L'anatomie de l'estomac

L'estomac est la partie la plus dilatée du tractus gastro-intestinal et présente une forme en J. Placer entre l'œsophage abdominal et l'intestin grêle (Coquerel et Beghin, 2010).

L'estomac peut être subdivisé en quatre régions :

- **Le cardia**, une zone peu étendue contenant principalement des glandes à sécrétion muqueuse contenant l'abouchement de l'œsophage ;
- **Le fundus gastrique**, qui est la région située au dessus de l'orifice du cardia ;
- **Le corps**, qui recouvre le reste de l'estomac comprenant la plus grande partie (Stevens et Lowe, 2006) ;
- **La portion pylorique**, qui est la portion distale de l'estomac est divisée en antre pylorique et canal pylorique (Health et al, 2008). Le pylore est marqué à la surface de l'organe par la constriction pylorique et constitue un épais anneau de muscle gastrique circulaire, le sphincter pylorique, qui circonscrit l'orifice distal de l'estomac, l'orifice pylorique.

Les autres éléments de l'estomac sont : La grande courbure, qui est le lieu d'insertion du ligament gastrosplénique et du grand omentum et la petite courbure, qui est le lieu d'insertion du petit omentum (Figure 1) (Marieb et Hoehn, 2010).

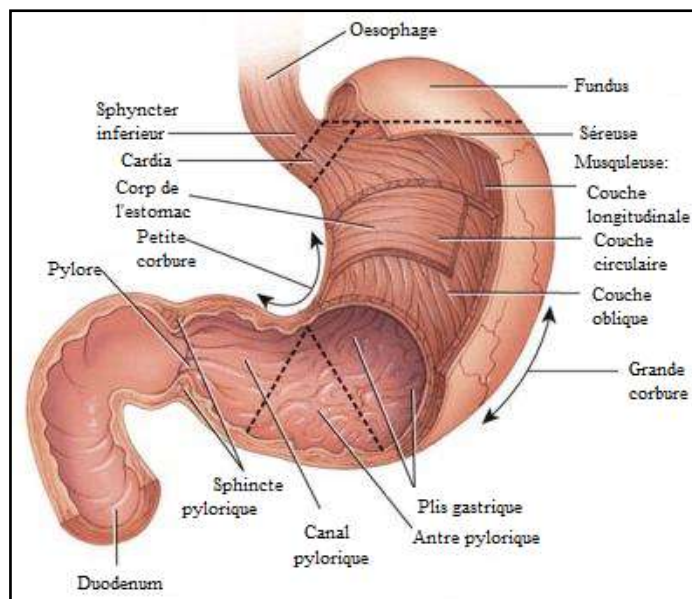


Figure1 : Anatomie interne et externe de l'estomac (Tortora et Derrickson, 2010).

I.1.2-L'histologie de l'estomac

La paroi gastrique est constituée d'une muqueuse (épithélium, chorien et musculaire muqueuse), d'une sous-muqueuse, d'une musculuse, et d'une séreuse (péritoine viscéral) (Figure 2) (Oberdiaca et Mineur, 2010).

- **La muqueuse**, la couche la plus profonde, est une membrane humide qui tapisse la lumière de l'organe. Elle est formée d'un épithélium de revêtement et d'une petite quantité de tissu conjonctif (Lamina propria), ainsi que d'une mince couche de muscle lisse (Marieb, 2000).
- **La sous muqueuse**, il s'agit d'une couche du tissu conjonctif lâche contenant des vaisseaux sanguins, des neurofibres et des vaisseaux lymphatiques (Kamina, 2009).
- **La musculuse**, se compose de myocytes lisses; elle comporte une couche interne de fibres circulaires et une couche externe de fibres longitudinales (Lullman-Rauche, 2008).
- **La séreuse** est la tunique externe de la paroi. Elle est formée de tissu conjonctif lâche recouvrant d'une seule couche de cellules aplaties et composant le péritoine viscéral (Marieb, 2000).

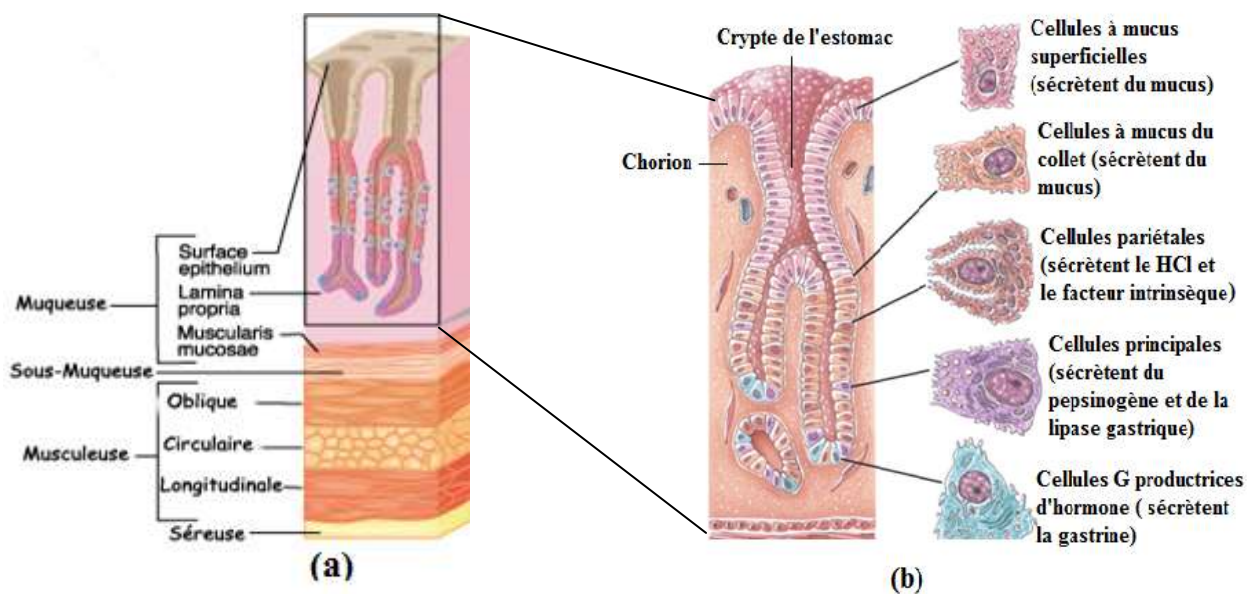


Figure 2 : (a) vue transversale de la muqueuse gastrique (Marieb et Hoehn, 2010), (b) les types de cellules qui la composent (adapté d'après Tortora et Derrickson, 2010).

I.1.3-Physiologie de la sécrétion gastrique

Le principal rôle de l'estomac est de transformer les aliments à l'état de chyme semi liquide afin de les rendre acceptables pour l'intestin. L'agent de cette transformation est le suc gastrique. Ce dernier est produit uniquement au niveau du fundus et du corps de l'estomac. Les glandes fundiques et du corps gastrique possèdent quatre types cellulaires différents (Menche, 2006) (Figure2) :

- **Les cellules principales**, sont petites, polyédriques et prédominent au milieu et au fond des glandes. Elles produisent le pepsinogène (Stevens et Lowe, 2006).
- **Les cellules bordantes (cellules pariétales)**, sont volumineuses, à noyau central. Les cellules bordantes sécrètent de l'acide chlorhydrique et le facteur intrinsèque (Tortora et Derrickson, 2010).
- **Les cellules à mucus (cellules du collet)**, sont largement prédominantes vers le milieu et surtout le sommet des glandes. Elles forment le mucus gastrique à base de mucine (Menche, 2006).
- **Les cellules neuroendocrines gastriques (cellules «G»)**, sous la stimulation du système parasympathique et des peptides gastriques, sécrètent la gastrine, qui a pour effet de stimuler la production de l'acide chlorhydrique par les cellules bordantes (Health et al, 2008).

Les glandes du fundus et du corps gastrique produisent ensemble, sous la dépendance de la prise de nourriture, en moyenne 2 litre de suc gastrique par jour. Ces composants sont :

- ❖ **L'acide chlorhydrique** : la sécrétion de HCl se situe au niveau des cellules de soutien. Le PH du suc gastrique est de 1-2 et cette acidité seule permet d'attaquer les protéines. Par ailleurs l'acide chlorhydrique agit comme désinfectant contre les bactéries et les virus qui sont absorbés avec la nourriture. Après le passage dans l'estomac, le bol alimentaire est en général épuré de tous les micro-organismes capables de se multiplier (Menche, 2006).

- ❖ **Le Pepsinogène et pepsine** : le pepsinogène est un précurseur enzymatique inactif transformé par l'acidité gastrique en une enzyme protéolytique active, la pepsine. Cette pepsine ne permet cependant pas une décomposition complète des protéines alimentaires mais laisse simplement subsister des morceaux grossiers (polypeptides avec 10-100 acides aminés) (Stevens et Lowe, 2006).

- ❖ **Le mucus** : le mucus est fabriqué par les cellules de surface de la muqueuse gastrique ainsi que par les cellules annexes glandulaires. La mucine visqueuse adhère fortement à la surface des cellules et forme un film interrompu qui recouvre la totalité de la surface interne de l'estomac. Sa principale mission est la protection de la muqueuse contre l'agression de l'acide chlorhydrique et de la pepsine (Menche, 2006).

- ❖ **Le facteur intrinsèque**, glycoprotéine captant la vitamine B12 dans la lumière gastrique pour être ensuite absorbée au niveau de l'intestin grêle (Drouet *et al.*, 1991).

I.1.3.1-Mécanisme de la sécrétion acide

L'ATPase H^+ , K^+ ou pompe à proton est située sur la membrane apicale des cellules pariétales, ou au niveau de tubulo-vésicules en phase de repos. Elle est constituée de deux sous unités distinctes alpha et bêta associées sous forme dimériques ou tétramériques (Shin *et al.*, 2009).

La sécrétion des ions H^+ s'effectue grâce à l'activité ATPasique de la pompe à proton, qui échange un ion H^+ cytoplasmique contre un ion K^+ venant de la lumière gastrique. Cet échange s'accompagne de la libération d'un ion Cl^- formant l'acide chlorhydrique qui est déversé dans la lumière gastrique (Kirkiacharion, 2010) (Figure 3).

Au fur et à mesure que les ions H^+ sont pompés vers l'extérieur de la cellule et que les ions HCO_3^- s'accumulent dans celle-ci, les ions HCO_3^- sont éjectés à travers la membrane plasmique du pôle basal de la cellule dans le sang des capillaires (Marieb et Hoehn, 2010) (Figure 3).

La Sécrétion physiologique de l'acide chlorhydrique résulte de l'activation de récepteurs muscariniques M_3 , la gastrine et les récepteurs histaminergiques H_2 sur les cellules pariétales. L'activation de la phospholipase C et la production de l'inositol 1, 4,5-triphosphate (IP3) ainsi que le diacylglycérol (DAG) sont à l'origine de l'effet des agents cholinergiques et la gastrine; IP3 augmente la concentration de calcium cytosolique et DAG stimule la protéine kinase C, ce qui conduit parallèlement à l'activation de la pompe à protons. L'activation de l'enzyme gastrique H^+ , K^+ -ATPase par la voie histaminergiques à son tour, est engendrée par une augmentation de la 3', 5' adénosine monophosphate cyclique (AMPC) et la stimulation d'une protéine kinase AMPC dépendante (Souccar *et al.*, 2008).

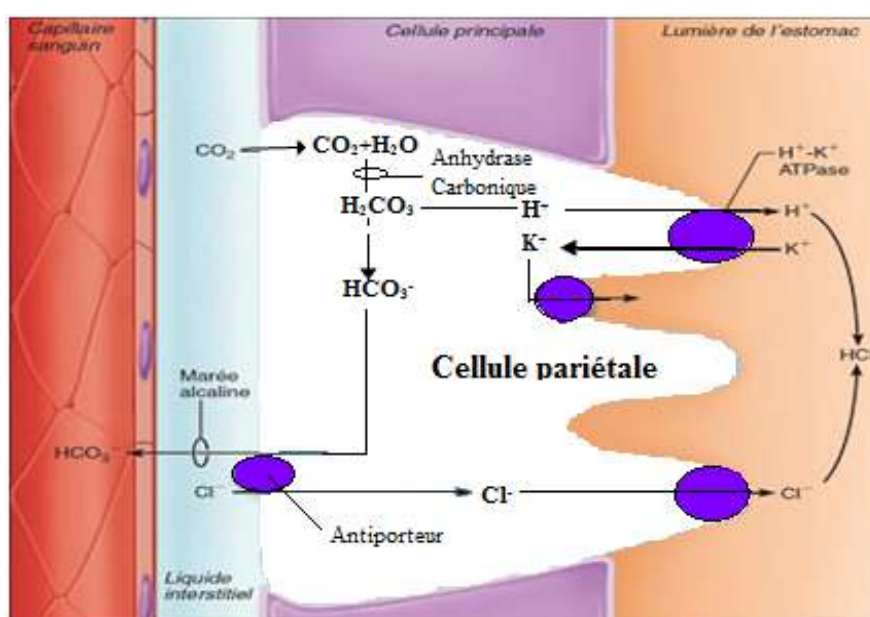


Figure 3 : Mécanisme de la sécrétion de HCl par les cellules pariétales (Marieb et Hoehn, 2010).

I.1.3.2-Régulation de la sécrétion gastrique

La sécrétion du suc gastrique est régie par des facteurs nerveux et hormonaux. La vue, l'odeur, et le goût des aliments déclenchent des reflexes de la partie parasympathique du système nerveux autonome, qui induisent l'inhibition ou la stimulation de la sécrétion gastrique par l'intermédiaire de l'AMP_c et Ca^{+2} intracellulaire (Drouet *et al.*, 1991; Chevallier, 2005).

➤ **Stimulation de la sécrétion acide**

- **La gastrine** : est sécrétée au pôle basal des cellules G des glandes pyloriques dans la circulation sanguine. Elle agit dans les glandes oxyntiques sur les cellules ECL en stimulant la sécrétion d'histamine et sur les cellules pariétales en stimulant la sécrétion de l'acide chlorhydrique, par liaison sur les récepteurs membranaires. La sécrétion de gastrine est stimulée par la distension gastrique (réflexes médiés par le nerf vague), la présence de peptide dans la cavité gastrique, et inhibée principalement par la somatostatine sécrétée par la voie paracrine par les cellules D des glandes antrales (**Marieb et Hoehn, 2010**).
- **L'histamine** : est sécrété par les cellules ECL, au voisinage des cellules pariétales, en réponse à la stimulation par la gastrine et l'activation parasymphatique. Cette sécrétion est inhibée par la somatostatine. L'histamine agit sur la cellule pariétale par l'intermédiaire de récepteurs histaminiques de type H₂, ce qui engendre une augmentation de la synthèse de l'AMPc et une production subséquente de l'acide (**Kirkiacharion, 2010**).
- **L'acétylcholine** : libérée par les neurones post ganglionnaires du système para sympathique, stimule la sécrétion des cellules pariétales, la sécrétion des cellules à gastrine et la sécrétion d'histamine. L'acétylcholine stimule également la sécrétion de pepsinogène par les cellules principales via l'augmentation de la concentration en Ca⁺² (**Ader et al, 2006**).

➤ **Inhibition de la sécrétion gastrique**

- **La somatostatine** : est le principal agent freinateur de la sécrétion acide gastrique. L'activation des cellules D des glandes oxyntiques et pyloriques résulte de l'augmentation de la concentration en ions H⁺ dans la cavité gastrique. Par voie paracrine, elle agit sur les récepteurs membranaires spécifiques des cellules ECL, pariétales et cellules G (**Marieb et Hoehn, 2010**).
- **La sécrétine** : hormone digestive duodénale, participe également à l'inhibition de la sécrétion pariétale acide. Elle est libérée dans la circulation sanguine en réponse à l'arrivée de nutriments dans le duodénum (**Kierszenbaum, 2006**).

- **Les prostaglandines** : la production de prostaglandines par les cyclo-oxygénases, essentiellement les PGE2, demeure un facteur critique de l'homéostasie gastrique. La prostaglandine E2 inhibe la sécrétion acide, et la fluctuation de son taux au cours d'un traitement par AINS est une préoccupation majeure en ce qui concerne le maintien de l'intégrité de la muqueuse gastrique. (Salena et Hunt, 2005).

Schématiquement, on décrit trois phases dans la régulation de la sécrétion acide gastrique :

- Une phase céphalique, correspondant à la stimulation d'origine centrale du nerf vague par la pensée, la vue, l'odeur ou le goût d'un repas qui initie la sécrétion d'acide gastrique avant l'arrivée des aliments dans l'estomac (Ader *et al*, 2006).
- Une phase gastrique, déterminée par l'arrivée des aliments dans l'estomac, qui met en jeu la sécrétion de gastrine, d'histamine et la stimulation nerveuse parasympathique, l'augmentation progressive de la concentration en ions H⁺ va stimuler la sécrétion de somatostatine, responsable de l'inhibition initiale de la sécrétion acide (Marieb et Hoehn, 2010).
- Une phase intestinale, correspond à l'arrivée des aliments dans le duodénum, qui ramène la sécrétion acide gastrique à son niveau basale ; la sécrétine, mais probablement aussi d'autres peptides digestifs sont impliqués dans ce phénomène (Ader *et al*, 2006).

I.1.4- Mécanisme de la protection de la muqueuse gastrique

La protection de la muqueuse gastrique contre les composants agressifs (acide, pepsine) du suc gastrique est assurée par plusieurs mécanismes, les plus importants d'entre eux sont la régulation entéro-hormonale des activités sécrétoires et les corrélations nerveuses, mais les principales protections locales sont fournies par le tapis de mucus, le flux sanguin à travers les vaisseaux de Lamina propria et le renouvellement constant des cellules (Lullman-Rauche, 2008) (Figure 4).

- **Un film muqueux** : gélifié d'une épaisseur 0.1 à 0.5 mm qui protège la surface de l'épithélium. Ce mucus est sécrété par les cellules à mucus. Il peut être dépolymérisé par la pepsine et donc passer sous forme soluble (Drouet *et al.*, 1991 ; Silbernalg et Lang, 2012).

- **Les bicarbonates** : Le rôle des bicarbonates est orienté vers la neutralisation de l'acide chlorhydrique, permettant l'établissement du gradient de PH entre la lumière et la muqueuse gastrique (**Lullman-Rauche, 2008**).
- **L'épithélium** : surface qui constitue un élément de protection dynamique grâce à son renouvellement cellulaire rapide. L'équilibre entre la multiplication en profondeur et la desquamation en surface assure l'intégrité de la barrière cellulaire (**Silbernalg et Lang, 2012**).
- **Les prostaglandines** : exercent un rôle cytoprotecteur en stimulant la sécrétion de mucus gastrique et de bicarbonates, freinant la sécrétion des ions H^+ par le biais de récepteurs spécifiques, participant au maintien du flux sanguin muqueux et en conservant l'intégrité de la barrière muqueuse gastrique et l'adaptation des cellules épithéliales en réponse aux agents agressifs (**Dine et al.,2008**).
- **Le flux sanguin** : La dernière ligne de défense est enfin une bonne irrigation sanguine de la muqueuse. Le sang emporte rapidement les ions H^+ ou fournit un apport d'ions et de substrats du métabolisme énergétique (**Silbernalg et Lang, 2012**).

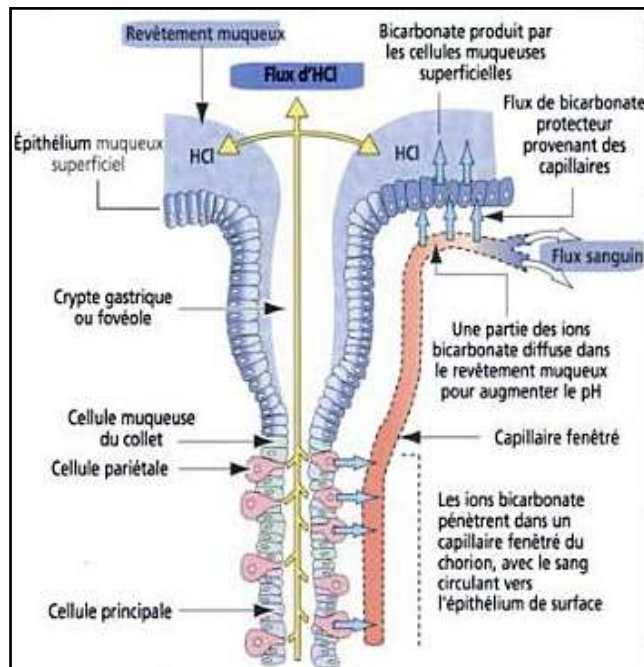


Figure 4 : Le revêtement muqueux protecteur l'estomac (**Kierszenbaum, 2006**).

I.2- L'ULCERE GASTRIQUE**I.2.1- Définition de l'ulcère gastrique**

L'ulcère gastrique, une lésion nécrotique profonde caractérisée par une perturbation de l'intégrité de la muqueuse conduisant à un défaut local ou d'excavation en raison d'une inflammation active. Il se définit en anatomopathologie comme une perte de substance de la paroi gastrique atteignant la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse et qui repose sur un socle scléreux inflammatoire (**Hariprasath et al., 2012**).

On distingue L'ulcère aigu, qui présente une perte de substances superficielles asymptomatique, déterminées par des abrasions, érosions et ulcérations, sans risque de complication, de découvertes généralement fortuites et qui peuvent guérir spontanément. Il peut survenir des complications incluant des hémorragies, nécroses vasculaires, perforations, avec une douleur chronique abdominales récurrentes, en particulier épigastrique, conduisant à l'ulcère chronique. Il est induit par l'exposition de la muqueuse altérée à l'acide chlorhydrique et de la pepsine et/ou par la prédominance des anomalies de défense et de réparation de la muqueuse (**Oberdiac et Mineur, 2010**).

I.2.1.1- La réaction inflammatoire

La réaction inflammatoire est une réponse physiologique des tissus vivants, vascularisés, à une lésion tissulaire ou une infection, qui vise à maintenir l'intégrité de soi. Elle est caractérisée en ses phases aiguës par une augmentation de la perméabilité vasculaire et l'extravasation du plasma, ce qui entraîne l'accumulation de fluides, de leucocytes et les productions abondantes de médiateurs, l'oxyde nitrique (NO), la Prostaglandine E2 (PGE2) et des cytokines pro-inflammatoires au site enflammé (**De Oliveira et al., 2014**). Avec divers signes cardinaux, tels que gonflement, rougeur, chaleur, et douleur, en tant que manifestations similaires des réponses inflammatoires. Mais sa diffèrent certes par leur durée d'évolution mais surtout par leur issue. Inopportunément, le développement d'une réaction inflammatoire peut conduire à des maladies inflammatoires aiguës ou chroniques, telles que le choc septique, la gastrite, ulcère gastrique et l'athérosclérose (**Yang et al., 2012**).

➤ **Les phases de la réaction inflammatoire**

La réponse inflammatoire, constitue l'élément essentiel de la dynamique de l'immunité innée, ainsi l'inflammation aiguës est caractérisée par trois phases principales : une phase vasculaire, une phase cellulaire et une phase de réparation (**Pasquier, 1995**).

- **La phase vasculaire**

Le déclenchement de cette phase vasculo-sanguine se traduit par une tuméfaction locale, une rougeur, une tension douloureuse et une augmentation de la chaleur locale. Trois phénomènes vont se succéder : congestion active, œdème et diapédèse leucocytaire (**Ravat et al., 2011**).

- **La phase cellulaire**

Elle se caractérise par la formation du granulome inflammatoire. Cette phase commence par le recrutement d'un grand nombre de cellules au site de l'inflammation dans le but d'éliminer les micro-organismes pathogènes. Ils sont à l'origine de la libération d'un grand nombre de médiateurs lipidiques et cytokiniques de l'inflammation, contribuant à l'amplification de la réaction inflammatoire (**Cohen et Jaquot, 2008**).

- **La phase de réparation**

La phase de résolution, dépend du degré des lésions tissulaires. En effet, dans les conditions les plus favorables, les agents agresseurs sont éliminés par les polynucléaires neutrophiles, et les produits de dégradation ainsi que les débris cellulaires sont phagocytés par les macrophages. Ces derniers vont alors sécréter des cytokines et des médiateurs qui vont induire la phase de cicatrisation et de régénération tissulaire (**Pasquier, 1995**).

➤ **Les médiateurs de l'inflammation**

De multiples médiateurs chimiques, provenant du plasma ou des cellules, déclenchent l'inflammation et interviennent à tous les stades de l'inflammation (Tableau I).

Tableau I : les différents médiateurs impliqués dans la réaction inflammatoire (Raymonijean, 2007; Ravat *et al*, 2010 ; Ricciotti *et al.*, 2011).

	Médiateurs	Origine biosynthétique	Effet biologique
Médiateurs Cellulaires	Eicosanoïdes Prostaglandines Leucotriènes Tromboxanes	Acide arachidonique	Diminution de la sécrétion acide, et vasodilatation. Augmentation de la perméabilité vasculaire Vasoconstriction, pro-agrégant
	PAF	Acide arachidonique	Stimulation de l'agrégation plaquettaire, activation des leucocytes.
	Amines biogènes Histamine	Mastocytes, basophiles et plaquettes.	Vasodilatation, sécrétion d'acide gastrique et augmentation de la perméabilité vasculaire.
	Sérotonine	Mastocytes et plaquettes	Vasoconstriction et augmentation de la perméabilité vasculaire.
	Cytokines IL-1 TNF α	Lymphocyte, Monocyte et Macrophage	Activation de l'expression des gènes, induction de la fièvre et recrutement des cellules. Activation des facteurs de transcription et la coagulation.
	IFN-g	Lymphocyte T, NK	Amplification la réponse des macrophages
	Neuropeptide Substance P	Neurones sensoriels	Vasodilatation par NO, modification de la perméabilité vasculaire et stimulation de la production de TNF- α , IL-1 β , IL-2, IL-8 et IL-6.
Radicaux libres	Macrophage, Neutrophile cellules endothéliales	Activation de la production de prostaglandine, stress oxydatif.	
Médiateurs Plasmatiques	Système de complément Anaphylatoxines	Complément	Augmentation de la perméabilité vasculaire, opsonisation et chimiotactisme
	Kinines Bradykinine	Système des kinines	Activation de la phospholipase A2, vasodilatation, libération d'histamine
	Système de coagulation/ fibrinolyse	Cellules endothéliales et monocytes	Vasodilatation, chimiotactisme.

I.2.2- L'étiologie et la physiopathologie de l'ulcère

L'intégrité de la muqueuse gastrique est maintenue grâce à un équilibre homéostatique entre l'agressivité de la sécrétion acide et peptique, et la barrière muqueuse de protection (sécrétion de mucus et de bicarbonates; des prostaglandines; le flux sanguin muqueux; le renouvellement cellulaire et des enzymes anti-oxydantes) (**Nanjundaraje Urs et al., 2014**).

Bien que l'étiologie exacte de l'ulcère soit complexe et multifactorielle, la physiopathologie de base des ulcères gastriques, ou l'ulcérogenèse débute par une rupture de cet équilibre agression/défense. Ceci est modulé par de multiples facteurs endogènes et exogènes. Les facteurs nuisibles endogènes sont l'acide chlorhydrique, la pepsine, le reflux de la bile, les leucotriènes, et les espèces réactives de l'oxygène (EROs). En ce qui concerne les facteurs exogènes dis agressifs tels que le tabac, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), l'alcool, le stress, les aliments gras, le café, et les infections à *Helicobacter pylori* (**Martins et al., 2014**).

I.2.2.1- Défaillance des mécanismes de défense de la muqueuse

Le phénomène physiopathologique principale est dû à une diminution de la résistance de la muqueuse gastrique aux agents d'agression luminaux, ceci par une faiblesse de la barrière muqueuse (anomalies de gel de mucus, diminution de la sécrétion épithéliale de bicarbonate, modification de revêtement épithélial de surface), ainsi qu'une diminution du flux sanguin muqueux et de l'oxygénation de la muqueuse, suivi d'une augmentation de la sécrétion de HCl gastrique ce qui induit le développement de nécrose et des dommages au niveau du tissu gastrique (**Dive et al., 1990**).

I.2.2.2-L'alcool

L'alcool est caractérisé par une pénétration rapide dans la muqueuse gastrique. Il induit l'augmentation de la perméabilité gastrique et vasculaire aboutissant à la libération des médiateurs vasoactifs comme, leucotriènes C4 (LTC 4), endothéline-1(ET-1) et histamine, ainsi que le PAF, induisant ainsi des lésions de la muqueuse, ainsi que des dommages au niveau des capillaires (**Chanda et al., 2011**). Ce facteur provoque une réponse inflammatoire en induisant la libération de cytokine pro-inflammatoires, les TNF-alpha et IL-6, les EROs qui induisent une rupture des vaisseaux sanguins contribuant aux hémorragies, nécroses tissulaires et une destruction de la protection de la barrière muqueuse, provoquant la peroxydation lipidique aboutissant à des dommages gastrique, et une diminution des niveaux

de la catalase et de glutathion. L'éthanol stimule également la réduction de la production de la muqueuse gastrique, la sécrétion de bicarbonate, la production de prostaglandines et une diminution de flux sanguin muqueux (**Manjusha et al., 2013**).

I.2.2.3- L'acide gastrique

Cet agent est considéré comme un facteur agressif important dans l'estomac et est connu pour son induction de dommages gastriques lorsqu'il est introduit de manière exogène en quantité excessive dans l'estomac normal. Le HCl endogène dénature les protéines dans la membrane plasmique et catalyse les groupements polysaccharidiques des protéoglycanes dans la couche de la muqueuse protectrice recouvrant la surface luminale de l'estomac induisant la fragilité de la muqueuse. Le HCl exogène quant à lui provoque de graves dommages nécrotiques par action nécrosante directe sur la muqueuse (**Havsteen, 2002**).

I.2.2.4- Les espèces réactives de l'oxygène

L'accumulation des ERO est dû à un déséquilibre profond entre les antioxydants et les prooxydants, induisant à l'apparition d'un stress oxydatif (**Pincemail et al., 2002**).

Le Superoxyde (O_2^-), peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et le radical hydroxyle (OH^\bullet) sont considérés comme importants EROs causant des dommages aux tissus. La peroxydation est le résultat de l'interaction des EROs avec la membrane cellulaire possédant une variété d'acides gras polyinsaturés, contenant des doubles liaisons particulière susceptible à l'attaque des OH^\bullet en présence d'oxygène, formant un radical peroxyde LOO^\bullet qui peut réagir sur un autre acide gras polyinsaturé, produisant une peroxydation de tous les lipides de la membrane. De plus des dérivés de lipides peroxydés, dont certains sont cytotoxiques, qui sont formés : des molécules d'aldéhydes comme malondialdéhydes (MDA) causant des dommages gastriques (**Pasquier, 1995**). On compte en particulier le radical NO synthétisé à partir de la L-arginine, par notamment les cellules endothéliales, les phagocytes, par la iNOS est un agent vasodilatateur, qui n'induit pas seulement une défense, mais aussi des dommages à l'épithélium gastrique (**Panda et Sonkamble, 2012**).

I.2.2.5- D'autres facteurs

Des facteurs multiples s'intriquent et ont une responsabilité partagée dans l'ulcérologie gastrique, on peut citer :

- **L'infection à *Helicobacter pylori***

Helicobacter pylori (HP), Une bactérie bacille gram négatif, elle constitue le facteur essentiel de l'ulcérogénèse, colonise la muqueuse gastrique, et cause l'ulcère gastrique en modifiant la sécrétion acide et en lésant la barrière de défense muqueuse. L'infection à *H. pylori* se traduit par une augmentation de la synthèse des PGs dans la muqueuse de l'estomac par induction d'une activité COX-2 (**Bouyssou, 2014**).

La bactérie à la particularité de fabriquer de grandes quantités d'uréase, nécessaire à la colonisation de la muqueuse gastrique. Le facteur de virulence VacA, présente une activité cytotoxique en provoquant la formation de vacuoles intracellulaires contenant de l'ammoniac qui augmente ainsi le pH autour de la bactérie et la protège. La CagA, un autre facteur bactériale, pénètre au niveau des cellules épithéliales de l'hôte afin d'induire des modifications de cytosquelette gastrique. Ces facteurs entraînent une cascade de phénomènes inflammatoires, avec libération de cytokine pro-inflammatoire. Ceci conduit à l'altération de la défense muqueuse et peut entraîner une ulcération gastrique en dépit d'un environnement relativement hypo-chlorhydrique (**Salena et Hunt, 2005**).

- **Les anti-inflammatoires non stéroïdiens**

Les AINS font partie des médicaments les plus largement prescrits à titre antalgique, antipyrétique et anti-inflammatoire, ceci par l'inhibition de l'iso-enzyme COX-2. Cependant, il est largement reconnu que l'utilisation des AINS est responsable d'effets indésirables gastro-intestinaux, Ceci est lié à l'inhibition de l'iso-enzyme COX-1 constitutive (**Cohen et Jacquot, 2008**).

Les AINS sélectifs inhibiteurs de la Cox-2 inductible, réduisent les prostaglandines inflammatoires. D'autres non sélectifs classiques, inhibent les deux isoformes de la cyclo-oxygénase, COX1, et COX2, induisant la réduction de la production des PGE2 intrinsèque dans la muqueuse gastrique, ce qui entraîne une altération de la protection gastrique par la réduction de la sécrétion de mucus et du bicarbonate, et la réduction de flux sanguin muqueux avec une augmentation de la sécrétion d'acide gastrique (**Wallace, 2008**) (Figure 5).

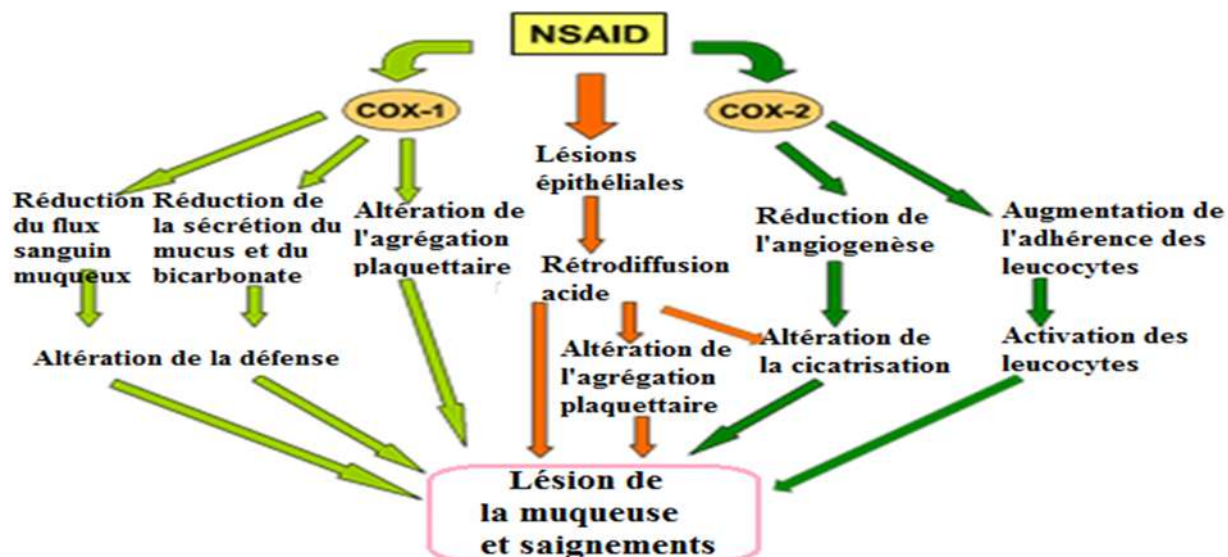


Figure 5 : Pathogenèse des lésions gastriques induites par les AINS (Adapté d'après Wallace, 2008).

- **Le stress**, qui entraîne une vagotonie conduisant à la diminution du flux sanguin de la muqueuse gastrique, et à l'augmentation de la sécrétion de pepsinogène et d'acide (Martins *et al.*, 2014).
- **Le tabac** déprime la synthèse des prostaglandines endogènes par la muqueuse gastrique, augmente la masse cellulaire pariétale et la capacité sécrétoire gastrique, et diminue la sécrétion du bicarbonate (Dive *et al.*, 1990).

I.2.3- Thérapeutiques de l'ulcère gastrique

I.2.3.1- Le mécanisme physiologique anti-ulcère

➤ Les composants non-protéiques endogènes sulfhydryles (NP-SH)

Les composants endogènes (NP-SH), jouent un rôle crucial dans le maintien de l'intégrité de la muqueuse gastrique. Leurs groupements thiol (SH), permettent de se lier aux radicaux libres générés par les agents ulcérogènes, fonctionnant ainsi comme antioxydants, en contrôlant la production et la nature du mucus (Boligon *et al.*, 2014).

➤ Les antioxydants cellulaires

La production d'ERO est régulée par des systèmes de défense cellulaire composés d'enzymes superoxyde dismutases (SODs), catalase (CAT), glutathion peroxydases (GPx's), ainsi que le glutathion réductase (GR) (Pincemail *et al.*, 2002) (Figure 6).



Figure 6 : Schéma représentatif de mécanisme antioxydant intracellulaire (Panda et Sonkamble, 2012).

➤ Les protéines de choc thermique (HSP)

Lors d'un stress les chaperons sont massivement synthétisés. La surexpression de HSP70 présente un effet anti-inflammatoire, et un effet protecteur des dommages gastrique, en inhibant l'activation de la voie NF-KB et l'expression de la COX-2 (Asai *et al.*, 2011).

I.2.3.2- Les traitements médicamenteux antiulcéreux

Le traitement médical vise à cicatrifier l'ulcération, en agissant sur la réduction du pouvoir agressif de la sécrétion acide et le renforcement de la défense de la muqueuse. On distingue :

- **Les anti-sécrétoires :** inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) (oméprazole), Les antagonistes des récepteurs H2 à l'histamine (anti-H2) (La Cimétidine, Ranitidine, Famotidine), ainsi que l'analogue des prostaglandines E1, (Misoprostol) (Dine *et al.*, 2008) (Figure7).

- **L'oméprazole**

L'Oméprazole, une base faible appartenant à la famille des benzimidazoles substituées, comportant également un noyau pyridine (Figure 8). L'omeprazole, administré par voie orale, est absorbé sous forme inactive au niveau de l'intestin grêle proximal et gagne la cellule pariétale, possédant un site de fixation privilégié pour les bases faibles. L'oméprazole pénètre de façon sélective après son activation dans ce milieu acide en sulfonamides qui réagissent avec le groupement thiol de l' H^+/K^+ ATPase membranaire, ainsi cette molécule diminue la sécrétion d'acide gastrique, en inhibant de façon spécifique et réversible la pompe H^+/K^+ ATPase (De Korwin, 2004).

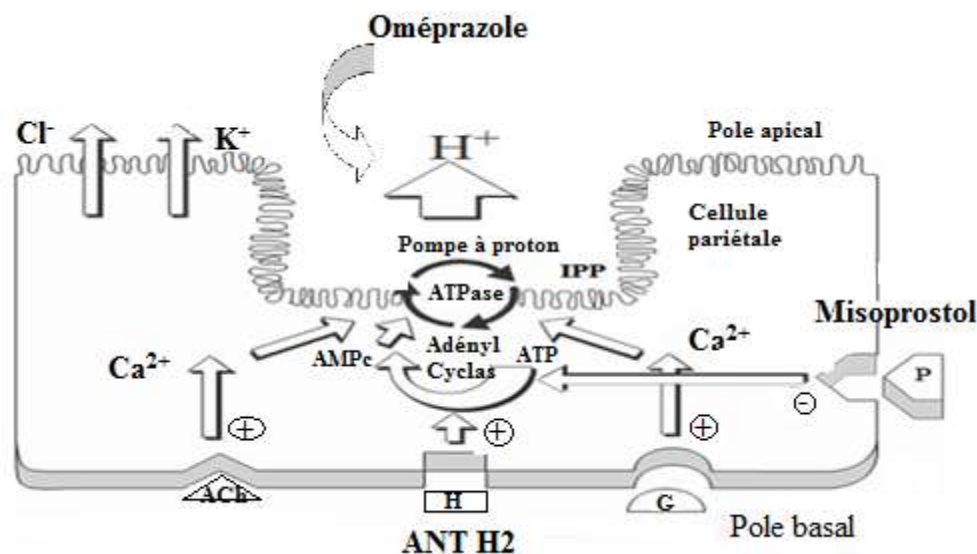


Figure 7 : La cellule pariétale gastrique: cible des antisécrétoires. H: histamine; Ach: acétylcholine; G: gastrine; P: prostaglandine (Dine *et al.*, 2008).

- **Les pansements gastriques** : sucralfate, comme antiulcéreux, d'action locale, renforcent les défenses de la muqueuse, en induisant un effet protecteur et topique. D'autres thérapeutiques antiulcéreuses ;
- **Les antiacides** agissent localement grâce à la présence d'aluminium, de magnésium et/ou de calcium qui diminuent l'acidité gastrique par capacité tampon et neutralisation de HCl (Dine *et al.*, 2008).
- **L'éradication d'HP** : peut être obtenue avec l'association de certains anti-sécrétoires et certains antibiotiques (Bouyssou, 2014).

I.3- LA PHYTOTHERAPIE DE L'ULCERE

En raison des effets indésirables associés à ces traitements, des sources alternatives à base de plantes sont de plus en plus utilisées pour traiter une grande variété des maladies dont l'ulcère gastrique. Les vitamines (A.E.C) les oligo-éléments (Zn, Fe, Se, Mn...) ainsi que les polyphénols qui représentent les principes actifs les plus étudiés comportant les flavonoïdes, tanins et les phénols simples, qui sont reconnait à avoir plusieurs effets thérapeutiques.

I.3.1- Définition des polyphénols

Les polyphénols constituent le groupe de métabolites le plus large et le plus répandu du règne végétal, ce sont des produits du métabolisme secondaire des plantes. L'expression «composés phénoliques » englobe une gamme considérable de substances qui possèdent un cycle aromatique portant un ou plusieurs substituant hydroxyle (Urquiaga et leighton, 2000; Cheynier *et al.*, 2013).

I.3.2- Biosynthèse des polyphénols

Les polyphénols sont synthétisés à partir de deux voies bio-synthétiques :

- Celle de l'acide shikimique, qui conduit après transamination et désamination, aux acides cinnamiques et à leurs nombreux dérivés tels que les acides benzoïques ou les phénols simples (Randhir et Shetty, 2005);
- Celle issue de l'acétate, qui conduit à des poly β -coesters (polyacétates) de longueur variable menant par cyclisation à des composés polycycliques tels que les dihydroxy-1,8 anthraquinones ou les naphtoquinones (Martin et Andriantsitohaina, 2002).

I.3.3- Classification des polyphénols

Plusieurs classes de composés phénoliques ont été classées sur la base de leur squelette (Cheynier *et al.*, 2013). Les principales classes comprennent : Les acides phénoliques et dérivés ; les flavonoïdes et les tannins (Pandey et Rizvi, 2009).

- **Les flavonoïdes** représentent le groupe le plus commun et le plus étudié des polyphénols. Ce groupe tire leurs squelettes 15 carbones (C6-C3-C6) de deux métabolites de base, malonyl-CoA et p-coumaroyl-CoA, consistant en deux noyaux aromatiques liés entre eux par trois atomes de carbone qui forment un hétérocycle oxygéné. Le terme flavonoïde est utilisé pour décrire des pigments végétaux, principalement dérivés des benzo- γ -pyrone, qui sont synonyme de chromone (Urquiaga et Leighton, 2000). Ils sont subdivisés en flavones, flavonols, flavonones, flavanols (catéchine), flavononols et anthocyanidines (De Lira Mota *et al.*, 2009).

- **Les acides phénoliques** sont des métabolites secondaires largement distribués dans le règne végétal et ils représentent la classe la plus importante après les flavonoïdes (**Gulcin et al., 2010**). Ils sont généralement présents sous forme soluble conjugués avec des sucres ou des acides organiques et sont abondants dans les aliments et divisés en deux classes: les dérivés de l'acide benzoïque et des dérivés de l'acide cinnamique (**Pandey et Rizvi, 2009**).
- **Les tanins** $(C_6-C_3-C_6)_n$ sont des composés phénoliques de poids moléculaire relativement élevé qui ont la capacité de se complexer avec des glucides et des protéines. Les tanins se composent de deux grands groupes de métabolites: les tanins hydrolysables et les tanins condensés. Ces derniers sont les polyphénols les plus abondants dans les plantes ligneuses, mais sont moins fréquentes dans les plantes herbacées. les tanins hydrolysables ont une occurrence plus restreint que les tanins condensés (**Cheyrier et al., 2013**).

I.3.4-Les activités biologiques des composés phénoliques

Les polyphénols, sont un groupe de composés phytochimiques qui a été étudiés de façon intensive et sont connus pour exercer des effets bénéfiques sur la santé (**Rozza et al., 2012**). Ils présentent une large gamme d'effets biologiques en raison de leurs propriétés anti oxydantes, anti-inflammatoire et anti-ulcère (Tableau II) (**Al-hachem, 2010**).

Leur activité anti-ulcère peut être attribuée à leurs différents pouvoirs comme leurs effets antioxydant et anti-inflammatoire.

I.3.4.1-L'activité anti-oxydante

Les composés phénoliques sont considérés comme des piègeurs de radicaux libres et d'inhibiteurs efficaces de la peroxydation des lipides (**Jung et al., 2008**).

Le mécanisme antioxydant des flavonoïdes, en particulier le garcinol, la rutine et la quercétine, est principalement dû à la présence dans leurs structures d'un o-dihydroxy dans l'anneau B (catéchol), et en outre une double liaison 2,3 en conjugaison avec une fonction 4-oxo, ainsi que la présence de groupes hydroxyle en positions 3, 5 et 7 (Figure 8) (**De Lira Mota et al., 2009**).

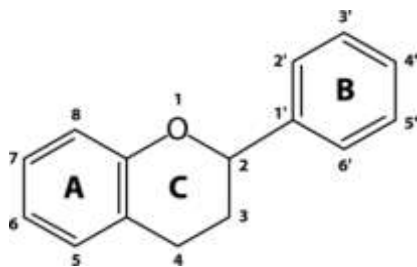


Figure 8 : la structure de base des flavonoïdes (De Lira Mota *et al.*, 2009).

I.3.4.2-L'activité anti-inflammatoire

Certains flavonoïdes comme la myricétine et la quercétine ont été trouvés à posséder une bonne activité anti-inflammatoire, où cela a été principalement liée à leur inhibition de médiateurs inflammatoires tels que les prostaglandines, leucotriènes ou l'oxyde nitrique. Ces flavonoïdes étaient capables de modifier le métabolisme de l'acide arachidonique par le blocage des deux voies cyclooxygénase et la lipoxygénase à des concentrations relativement élevées, tout en faibles concentrations, la lipoxygénase était la cible principale de l'activité inhibitrice (Rathee *et al.*, 2009).

I.3.4.3-L'Activité gastroprotectrice

Les polyphénols sont également été dotés d'effets sur le tractus gastro-intestinal, soit comme anti-ulcéreux, anti-sécrétoire ou agents anti diarrhéiques. L'un des flavonoïdes les plus étudiées est la quercétine. Elle protège la muqueuse gastro-intestinale de lésions aiguës induites par différents modèles expérimentaux et contre différents agents nécrotiques, y compris le stress, l'indométacine, l'acide-éthanol par l'augmentation de la production de mucus, inhibition de la croissance de *H. pylori* et de la pompe à proton (De Lira Mota *et al.*, 2009 ; Melo *et al.*, 2012).

Les plantes contenant les mucilages comme *Ulmus campestris* sont traditionnellement utilisées dans plusieurs pays dans le traitement de l'ulcère gastrique (Schauenberg et Paris, 2013).

Tableau II : les activités gastroprotectrices de quelques plantes médicinales.

Plantes	Extrait	Composés	Activités	Modèles	Références
<i>Osbeckia Stellata</i>	Feuilles	Polyphénols	Inhibition de la COX-2 et iNOS	HCl / EtOH	(Yang <i>et al.</i> , 2012)
<i>Scutia Buxifolia</i>	Ecorce	Tanins flavonoïdes et phénols simples	Antioxydant Anti-ulcère	Ethanol	(Boligon <i>et al.</i> , 2014)
<i>Maytenus ilicifolia</i>	Feuilles	flavonoïdes	Anti-sécrétoire Vasoconstriction Antioxydant	Acide acétique	(Baggio <i>et al.</i> , 2007)
<i>Celtisiguanaea</i>	Feuilles	Flavonoïdes coumarines	Anti-sécrétoire Anti-ulcère	HCl / EtOH Stress	(Martins <i>et al.</i> , 2014)
<i>Opuntia ficus</i>	Fleure	Phénols simples Flavonoïdes	Antioxydant Anti-ulcère	Ethanol	(Alimi <i>et al.</i> , 2011)
<i>Muntingia calabura</i>	Ecorces Feuilles Racines	Flavonoïdes Acide gallique	Antioxydant Anti-ulcère Anti- inflammatoire	Ethanol	(Balan <i>et al.</i> , 2015)
<i>Austroplencka populnea</i>	Ecorce Feuille	Flavonoïdes Tannins	Gastroprotectrice	Ethanol	(Melo <i>et al.</i> , 2012)
<i>Piper betle</i>	Feuilles	Flavonoïdes	Gastroprotectrice	Ethanol	(Arawwawala <i>et al.</i> , 2014)
<i>Chamomilla recutica</i>	Fleure	Tannins Flavonoïdes coumarines	Antioxydant Anti-ulcère	Ethanol	(Al-Hashel, 2010)
<i>Jasminum sambac</i>	Feuilles Fleure	Flavonoïdes	Antioxydant Anti-ulcère	HCl/EtOH	(Al Rachdi <i>et al.</i> , 2012)

CHAPITRE II :
MATERIEL ET
METHODES

II.1-LE PROTOCOLE D'ULCERATION

II.1.1-Matériel

II.1.1.1-Matériel végétal

Dans notre étude, l'extrait éthanolique de l'écorce de l'arbre de *Ulmus campestris* a été sélectionné dans le but d'évaluer son activité anti-ulcère et gastroprotectrice (Figure9).



Figure 09 : Photographie originale de l'arbre et de l'écorce de *Ulmus campestris*.

➤ La systématique de *Ulmus campestris*

Règne : plante
Embranchement : spermatophytes
Sous embranchement : angiospermes
Classe : dicotylédones
Ordre : Urticales
Famille : Ulmaceae
Genre : Ulmus
Espèce : *Ulmus Campestris*

(Belouad, 2009 ; Debuigne *et al* ,2009).

➤ Le nom vernaculaire

Son appellation en arabe est n'chem, en kabyle oulmou. En France, il est connu sous le nom d'orme champêtre comme appellation commune et d'Elm dans les pays anglophones (Belouad, 2009).

➤ **La description botanique**

L'orme est un arbre natif d'Angleterre, il croit aussi en Europe, en Asie tempérée et en Afrique du nord. Il nécessite un sol frais et profond, répondu au bord des cours d'eau ; vallées fraîches. Il est planté comme un arbre de routes (**Hensel, 2008**). Il peut atteindre une taille très élevée de 25 à 35m de hauteur. Il est doté d'un tronc droit, régulier et couvert d'une écorce épaisse et rugueuse. Ses feuilles sont velues, rudes au toucher, ovales et dentées, asymétriques à la base et profondément nervurées (**Debuigne et al ,2009**).

➤ **Utilisations traditionnelles**

Les anciens, d'après Dioscoride, utilisaient déjà l'écorce d'orme dans les affections cutanées. Au 18^{ème} siècle, certains témoignages médicaux font état de guérison de maladies de peau, d'inflammation des ganglions et d'ulcération. A Paris, l'orme de Saint-Gervais était jadis bien connu des guérisseurs, qui utilisaient son écorce afin d'en confectionner leurs remèdes. L'eau d'orme, douce et visqueuse, était très renommée contre les maux oculaires, pour laver les plaies et pour donner un splendide éclat au visage. Vers l'automne, le baume d'ormeau jadis réputé est efficace contre les affections de poitrine (**Debuigne et al ,2009**).

➤ **Les propriétés thérapeutiques**

Cette plante est très utilisée comme remède contre plusieurs affections (**Hensel, 2008**). Dépurative, l'écorce d'orme est aussi diurétique, stimulantes, émolliente et sudorifique (**Beloued, 2009**). L'écorce des jeunes branches est encore utilisé en homéopathie lors d'éruptions cutanées et d'ulcère, elle apaise les tissus irrités en formant un pansement protecteur et élimine les toxines ou les éléments irritants ; elle est efficace contre l'œdème généralisé et les rhumatismes (**Debuigne et al ,2009; Schauenberg et Paris, 2013**).

Son feuillage, de même que l'écorce, peuvent être employés en cas d'inflammation de la cavité buccale et du larynx (**Beloued, 2009**).

II.1.1.2- Matériel animal

Des souris albinos NMRI (Naval Médical Research Institute), mâles et femelles, dont le poids corporel varie entre 25 et 30g, ont été utilisées lors de l'étude *In vivo*, pour l'évaluation de l'activité anti-ulcère de l'extrait éthanolique de l'écorce de *Ulmus campestris*. Ces animaux proviennent de l'animalerie de l'université de A. Mira de Bejaia (Figure 10).



Figure 10 : Photographie originale de souris Albinos.

La pratique a été réalisée au sein de l'animalerie de l'université Abderahmane Mira de Bejaia, où ils ont été placés dans des cages, où ils ont eut libre accès à l'eau et à l'alimentation de type bouchon. Les souris ont été mises sous des conditions de température ambiante variant entre (25-27°C), et un cycle de lumière de 12 heures par jour (Figure 11).



Figure 11: Elevage des souris au sein de l'animalerie (photographie originale).

II.1.1.3-Matériel de laboratoire

➤ Produits chimiques

Ethanol 99% ; Acide chlorhydrique (HCl) 35% ; l'eau physiologique (NaCl 0.9%) ; Formol 10% ; Chloroforme ; et Oméprazole (gélules de 20mg).

➤ Autres matériels

Plaque agitatrice VELP ; vortex VLEP ; loupe bi oculaire ; balance de précision RADWA (min 10mg – max 22g) et balance KERN. KB (max 510g) ; Appareil photo SONY X16 Pixels ; verrerie (pilon, mortier, verre de montre, Becher) ; kit de dissection ; et sonde de gavage (Figure 12).



Figure12 : Photographie originale de divers matériels du laboratoire utilisés.

II.1.2- Méthodes

II.1.2.1-Préparation des extraits

L'écorce de *Ulmus campestris* a été récoltée en septembre 2012, dans un endroit naturel loin de tout impact de pollution dans la forêt d'azru n'bechar cis Amizour, wilaya de Bejaia.

L'écorce a été séchée à l'aire libre et à température ambiante, puis mit à l'étuve pour éliminer toutes traces d'humidité. A l'aide d'un broyeur électrique, l'écorce a été broyée jusqu'à obtention d'une poudre fine. Cette dernière a été tamisée à l'aide d'un tamiseur de granulométrie $< 65\mu\text{m}$ pour récupérer à la fin une poudre très fine, afin d'optimiser l'extraction des polyphénols. Une extraction liquide/solide a été utilisée, en laissant macérer l'éthanol 90% avec la poudre 24h puis décanter pendant 12h à l'abri de lumière et température ambiante afin des conserver au maximum les principes actifs. Le surnageant a été récupéré dans des cristalloirs et laissé séché à l'air libre jusqu'à obtention d'un résidu sec de poids stable. L'extrait a été conservé dans des flacons en verre hermétiques à -4°C .

II.1.2.2-Etude de la cytotoxicité aiguë

Une étude de cytotoxicité aiguë de l'extrait de *U. campestris*, a été réalisée. Après y avoir dilué l'extrait dans l'eau physiologique, deux concentrations de 400 et 4000 mg/kg ont été administrées par gavage à des souris. Les souris ont été mises sous surveillance continue les 4h suivant le traitement afin d'observer tout changement comportemental ou mortalité puis régulièrement pendant 96h.

II.1.2.3- Etude de l'activité anti-ulcère

➤ Induction de l'ulcère gastrique par le mélange HCl/Ethanol

Afin de tester l'effet gastro-protecteur des composants actifs de *Ulmus campestris* sur des souris, le protocole de **Brzowski et al. (1998)** avec quelques modifications a été testé. Les lésions gastriques ont été induites par un agent ulcérogène, qui est un mélange d'acide chlorhydrique à (3%) et d'éthanol à (60%) (50:50, v/v).

Pour cela 05 groupes de souris constitués de mâles et femelles équitablement distribués ont été formés (n=8), ces dernières ont été privées de nourriture et d'eau 24 heures et 1 heure respectivement, précédant l'expérimentation.

Les souris des différents groupes, ont été pesées et marquées avant l'administration intragastrique des différents traitements. Le groupe contrôle négatif (G⁻) a reçu l'eau physiologique (NaCl 0.9%), le groupe contrôle positif (G⁺) a reçu l'Oméprazole (30 mg/kg), groupes test (G₁), (G₂) et (G₃) ont reçu l'extrait brut de *U. campestris* à des concentrations de 100, 200 et 400 mg / kg respectivement.

Une heure après les différents traitements, la solution HCl/Ethanol (10ml/kg) a été administrée aux différents groupes de souris qui ont été sacrifiées 2 heures après par dislocation cervicale sous anesthésie au chloroforme.

Dans le but d'écartier tout doute de gastrotoxicité de l'extrait de *U. campestris*, un test additionnel a été réalisé en administrant aux souris l'extrait à une concentration de 400mg/kg dans les mêmes conditions.

Les estomacs ont été prélevés suite à une dissection ventro-médiane, puis ont été ouverts selon la grande courbure, lavés avec une solution saline et enfin étalés sur un verre de montre pour mieux observer les lésions formées. Les observations ont été réalisées à l'œil nu et à l'aide d'une loupe binoculaire à un agrandissement de 0.8X et 2.5X. Les photographies ont été prises à l'aide d'un appareil numérique au grossissement 0.8 de la loupe. Dans le but de réalisation d'une étude histologique, les estomacs ont été conservés dans du Formol à 10% dans des boîtes hermétiques (Figure 13).



Figure 13 : Les étapes de protocole d'ulcération (photographie originale).

➤ **Evaluation de l'activité anti-ulcère**

Deux méthodes ont été utilisées pour évaluer l'action inhibitrice de l'extrait en étude sur l'ulcère provoqué chez les souris.

• **La méthode des scores**

A l'aide des observations, le degré de lésions gastrique est organisé en scores, ces derniers ont été présentés comme suit (**Panda et Khambat, 2014**):

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

La moyenne des scores d'ulcération de chaque souris, présente l'index d'ulcération.

- **L'utilisation du programme Image J**

Les estomacs photographiés, ont été analysés ultérieurement par le programme Image J (<http://www.winportal.fr/imagej>). La surface des lésions gastriques ainsi que la surface totale de chaque estomac a été mesurée à l'aide de ce programme. Les résultats obtenus nous ont permis de calculer deux paramètres différents (Zakaria *et al.*, 2011):

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

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

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

$$\% \text{ Inhibition} = ((USc - USt) / USc) * 100$$

USc: Surface ulcérée du contrôle.

USt: Surface ulcérée du test.

➤ **Analyse statistique**

Les résultats sont exprimés en moyenne (M) ± l'écart-type de moyens (SEM) pour chaque groupe. Les données ont été statistiquement évaluées par le logiciel Graph Pad Prism 5, en utilisant le test de Dunnett, afin de comparer les valeurs des groupes traités aux valeurs du groupe contrôle, et le test de Tukey pour comparer les valeurs entre elles, avec des significations statistiques de *p<0.05, **p <0.01, ***p <0.001, ns (non significatif), utilisant un effectif de n=8.

II.2- ETUDE HISTOPATHOLOGIQUE

II.2.1- Matériel

II.2.1.1-Matériel du laboratoire

Unicassette d'inclusion ; lames porte objet ; lamelle 24/60mm ; Automate de déshydratation ; Appareil d'enrobage ; Microtome ; bain marie ; bocal de coloration papanicolao ; plaque chauffante ; Etuve ; moules d'appareil d'enrobage ; microscope optique (OPTIKA).

II.2.1.2- Produits chimiques

Formol 10% ; Xylène ; Alcool absolu ; Paraffine ; Hematoxylène de HARRIS ; EU KITT.

II.2.2- Méthodes**II.2.2.1-Examen histopathologique**

Dans le but d'étudier les lésions touchant les estomacs prélevées, une étude histopathologique a été réalisée selon le protocole suivi au sein du service d'anatomie et de cytologie pathologique, au sein de l'unité hospitalière Frantz Fanon où la pratique y a été effectuée. Les étapes du protocole suivi ont été résumées comme suit :

➤ **Préparation et fixation des échantillons**

Les estomacs ont été découpés selon l'axe longitudinal en tranches fines (2-3 mm), placés dans des cassettes référenciées selon les groupes cités précédemment (G⁻ ; G⁺ ; G1 ; G2 ; G3). Les cassettes préparées ont été émergées dans le Formol à 10% pendant 24h, afin de garder les structures tissulaires à étudier dans un état aussi proche que possible de l'état vivant (Figure14).



Figure14 : Préparation d'échantillon d'estomac (photographie originale).

➤ **La Confection des coupes**

Cette étape a été faite automatiquement à l'aide d'un appareil de déshydratation, réglé sur un cycle de 18h. Le traitement a été réalisé en trois étapes : déshydratation, désalcoolisation et enfin inclusion.

Premièrement les cassettes ont été passées dans sept bacs d'alcool à des concentrations croissantes de 70% à 100%, dans le but de chasser l'eau, suivi par trois bacs de xylène pure dans le but d'éliminer toute trace d'éthanol et de préparer la pénétration de paraffine.

Enfin, l'étape d'inclusion a été réalisée dans des bacs de paraffine, celle-ci permet de remplacer l'eau (Figure 15).



Figure15 : L'automate permettant la déshydratation, la désalcoolisation et l'inclusion (photographie originale).

➤ **L'enrobage et la réalisation des coupes**

Les échantillons ont été placés perpendiculairement dans des moules, enrobés par la paraffine, et laissés gélifiés. Des cassettes spécifiques ont été placées sur ces moules, enrobés pour une deuxième fois et laissés dans le but de se gélifier.

Cette étape a permis la confection de blocs, qui ont été montés sur le microtome afin de réaliser des coupes de 5 µm d'épaisseur. Ces dernières ont été émergées dans un bain marie, pour étaler le ruban des coupes sur la lame, puis les laissées à l'étuve (Figure 16).



Figure 16 : Image récapulative des étapes d'enrobage et des coupes histologiques (Photographie originale).

➤ Coloration et montage

Pour mettre en évidence les cellules, les coupes ont été d'abord déparaffinées par le Xylène (15 min) puis fixées par l'alcool (6 min). Après rinçage, les coupes ont été placées dans des bacs d'Hematoxyline HARRIS (2mn) pour colorer les noyaux. Après un deuxième rinçage, les coupes ont été mises dans l'éosine pour colorer les cytoplasmes (30 s). Après rinçage, l'excès de colorant a été enlevé, et les coupes ont été éclaircies par submersion successive dans les bacs suivant : 3 bacs d'alcool pure (1min chacun), 3 bacs de Xylène (5 min chacun) respectivement.

Les lames colorées ont été recouvertes de lamelle en utilisant l'Eukitt, ces dernière ainsi prettent ont été utilisées pour l'observation microscopique avec un agrandissement X40 et X100. Les différentes photos des coupes ont été réalisées grâce à un appareil numérique relié à l'ordinateur (Figure17).

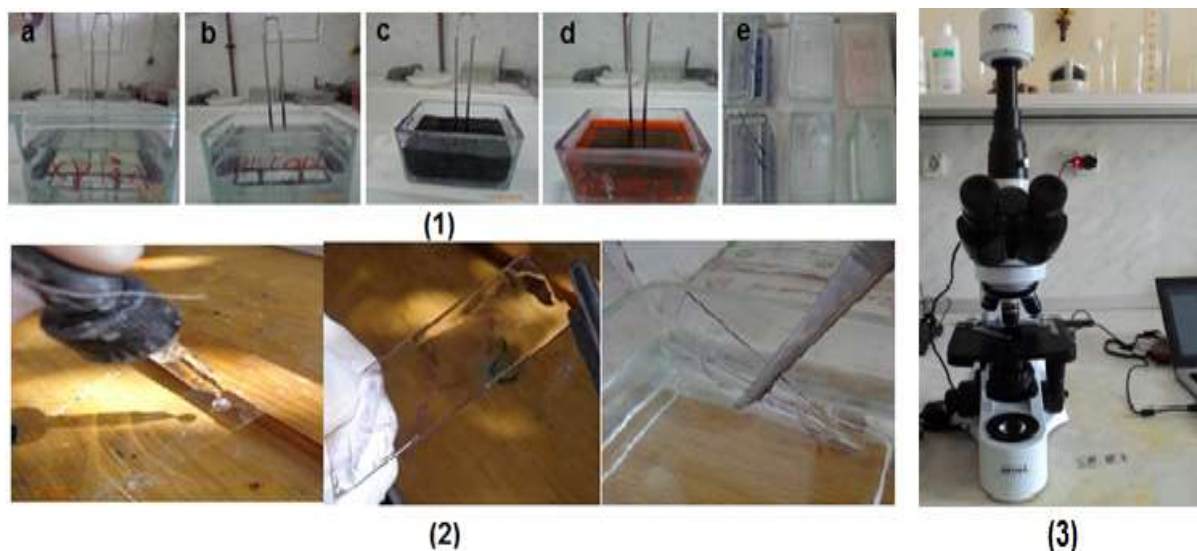


Figure 17 : Coloration et montage.(1) : les étapes de coloration, (a)-Xylène ; (b)-alcool ; (c)- Hematoxyline HARRIS ; (d)- Eosine ; (e)-alcool et Xylène. (2) : les étapes de montage. (3) : Observation microscopique.

CHAPITRE III :
RESULTATS ET
DISCUSSION

III.1-RESULTATS**III.1.1-Cytotoxicité aiguë**

L'administration de l'extrait à 400 et 4000 mg/kg n'a induit aucun changements comportementales, convulsions, baisse d'activité ou perte d'appétit ou autres les 6 heures suivant le traitement. Aucune mortalité n'a été enregistrée durant les 96h qui ont suivi le test.

La non cytotoxicité de l'extrait nous a conforté dans le choix de la plante et nous a permis de réaliser la suite du travail.

III.1.2-L'activité anti-ulcère

Cette étude nous a permis d'évaluer le degré de protection de l'extrait éthanolique de l'écorce de *Ulmus campestris* sur la muqueuse gastrique contre les ulcérations causées par l'agent ulcérogène HCl /Ethanol.

La mise en place du protocole d'ulcération a été effectuée après y avoir réalisé plusieurs essais, en utilisant des mélanges de HCl/Ethanol à différentes concentrations et proportions et de HCl seul à différentes concentrations, avec des essais de prétraitement en utilisant l'Oméprazole et le Ranitidine, sur des souris *NMRI*.

Les différents tâtonnements réalisés nous ont permis de choisir d'expérimenter le protocole avec des concentrations de HCl (3%) /Ethanol (60%) (50 :50 v/v) comme agent ulcérogène, et l'Oméprazole comme prétraitement de référence.

III.1.2.1-Effet de l'extrait éthanolique de l'écorce de *Ulmus campestris* sur l'ulcère induit par le mélange HCl/Ethanol

Dans le but d'évaluer l'effet gastroprotecteur de l'extrait brut, deux analyses ont été réalisées, une analyse macroscopique qui ne s'intéressera qu'aux lésions externe observables et une étude microscopique qui permettra d'observer l'effet au niveau tissulaire et cellulaire.

➤ Les observations macroscopiques

Les souris ayant reçu le HCl/Ethanol (G^-), ont développé des lésions gastriques caractéristiques dans la portion glandulaire de l'estomac, représentées par des ulcérations, rougeurs de la muqueuse, œdèmes, hémorragies, et des érosions. Contrairement aux estomacs des souris traités à l'eau physiologique (G^+), qui présentaient un aspect normal (Figure 18).

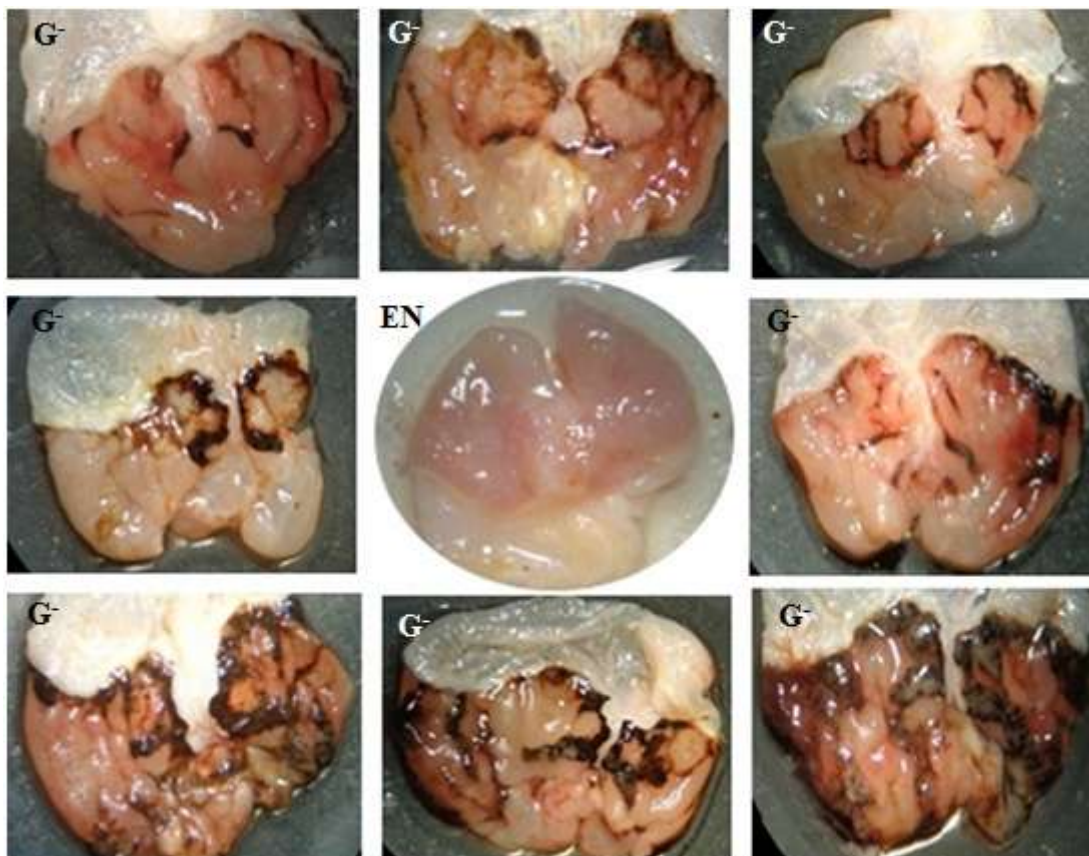


Figure 18 : Photographie originale des estomacs de groupe G^- traité par le mélange HCl (3%) /Ethanol (60%) à la périphérie, et estomac normale (EN) au centre de la figure.

Les groupes de souris test prétraités par l'extrait éthanolique à des concentrations de 100, et 200 mg/kg, ont exhibé une protection et une réduction des lésions gastriques visible vis-à-vis des dommages produits par l'agent ulcérogène par rapport au groupe de control G^- . L'Omeprazole, étant un médicament gastroprotecteur reconnu, a largement réduit les ulcérations observées chez les souris de groupe G^- rendant l'aspect presque normal, démontrant le bon choix du protocole expérimenté (Figure 19).

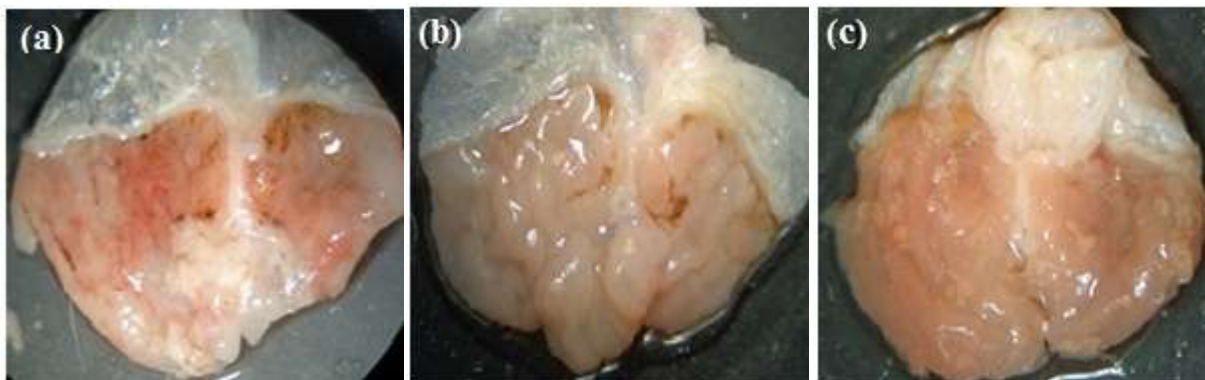


Figure 19 : a) estomac traité par *U. campestris* à 100 mg ; b) estomac traité par *U. campestris* à 200 mg ; d) estomac traité par l'Oméprazole.

A l'inverse l'administration de l'extrait à 400 mg/kg aux souris du groupe 3 n'a pas montré une bonne protection gastrique.

L'administration de l'extrait (400 mg/kg) seul (sans le HCl /Ethanol), n'a affecté en rien l'aspect ou la structure des estomacs aucune lésion n'a été observée démontrant bien la non gastrotoxicité de l'extrait (Figure20).

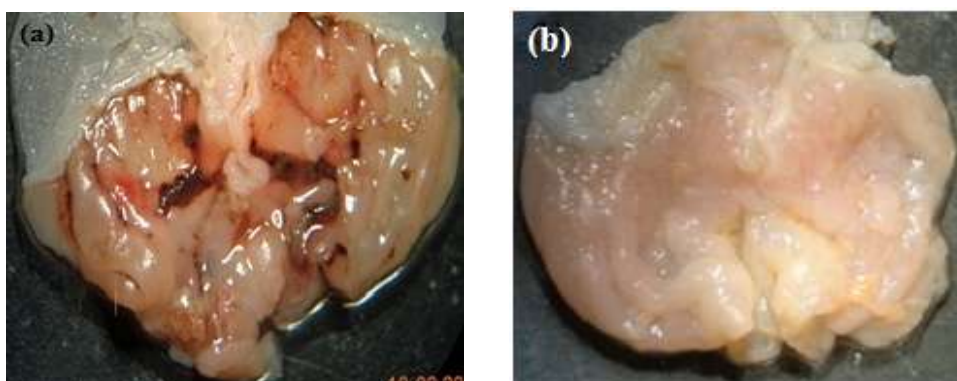


Figure 20 : a) estomac traité par *U. campestris* à 400 mg ; b) estomac traité par l'extrait à 400mg seul sans HCl /Ethanol.

➤ L'indice d'ulcère

L'effet protecteur de l'extrait brut a permis de réduire significativement les lésions gastriques chez les souris prétraitées, comme l'indique l'indice d'ulcère calculé à partir des scores des observations macroscopiques, présenté dans le tableau suivant (Tableau III).

Tableau III. Observations macroscopiques et indice d'ulcère calculé par la méthode des scores.

	Souris	Muqueuse rouge	Pétéchies	Stries hémorragiques	Ulcère vrai	Perforations	Indice d'ulcération
Contrôle -	E1	+	+	+	-	-	3.75 ± 0.36
	E2	+	+	+	+	-	
	E3	+	+	+	-	-	
	E4	+	+	+	-	-	
	E5	+	+	+	+	-	
	E6	+	+	+	+	-	
	E7	+	+	+	-	-	
	E8	+	+	+	-	-	
Omeprazole	E1	+	-	-	-	-	0.56 ± 0.17 ***
	E2	-	+	-	-	-	
	E3	-	+	-	-	-	
	E4	-	+	-	-	-	
	E5	-	-	-	-	-	
	E6	-	-	-	-	-	
	E7	-	+	-	-	-	
	E8	-	-	-	-	-	
U.C100 mg	E1	-	+	-	-	-	1.75 ± 0.28 **
	E2	-	-	+	-	-	
	E3	+	+	-	-	-	
	E4	-	+	-	-	-	
	E5	+	+	+	-	-	
	E6	+	+	-	-	-	
	E7	+	+	+	-	-	
	E8	+	+	-	-	-	
U.C200 mg	E1	-	+	-	-	-	0.56 ± 0.22 ***
	E2	-	-	-	-	-	
	E3	-	-	-	-	-	
	E4	-	-	-	-	-	
	E5	-	+	-	-	-	
	E6	-	-	+	-	-	
	E7	-	+	-	-	-	
	E8	-	-	-	-	-	
U.C400 mg	E1	+	+	+	-	-	3.06 ± 0.67
	E2	+	+	+	-	-	
	E3	+	-	+	-	-	
	E4	-	-	+	-	-	
	E5	-	+	+	+	+	
	E6	+	+	+	-	-	
	E7	+	+	+	-	-	
	E8	+	+	-	-	-	

Les indices d'ulcère sont représentées par la moyenne \pm SEM ; n=8 pour chaque groupe. ***P<0.001 ; **P<0.01 significativement différents de groupe de contrôle ; + présence ; - absence.

Les souris du groupe contrôle ont presque montré les différentes lésions définies en muqueuse rouge, pétéchie, stries hémorragiques et ulcère vrais, avec un indice d'ulcère de 3.75 ± 0.36 . Les lésions observées auparavant ont été significativement réduites ($p < 0.001$), chez le groupe traité à l'Oméprazole avec un indice d'ulcère de 0.56 ± 0.17 (Tableau III).

Il en est de même pour les groupes test G_1 et G_2 qui ont exhibé une réduction significative ($p < 0.01$ et $p < 0.001$) respectivement, et des indices d'ulcère de 1.75 ± 0.28 et de 0.56 ± 0.22 respectivement, une protection comparable à celle exercée par le standard l'Oméprazole. Cependant le groupe G_3 à 400 mg/kg n'a pas montré de protection significative avec un indice d'ulcère de 3.06 ± 0.67 , en comparaison avec le groupe de contrôle (Tableau III).

➤ Evaluation de degré d'ulcération et d'inhibition par le calcul des surfaces

L'approximation des surfaces lésées et des surfaces totales, en utilisant le logiciel Image J a permis d'évaluer l'effet gastroprotecteur de l'extrait brut contre les lésions induites par le mélange HCl /Ethanol.

Les figures 21, 22, et le tableau IV, illustrent l'activité anti-ulcère de l'extrait à différentes concentrations, ainsi que le standard : Oméprazole.

Tableau IV : Le pourcentage d'ulcération et d'inhibition pour les différents groupes.

Traitement	Dose mg/kg	% d'ulcération	% Inhibition
Contrôle (NaCl0.90%)		58.54 %	–
Omeprazole	30	2.03%	96.03 %
Extrait éthanolique de <i>U. campestris</i>	100	8.62 %	87.04 %
	200	3.53 %	93.75 %
	400	23.90 %	64.08 %

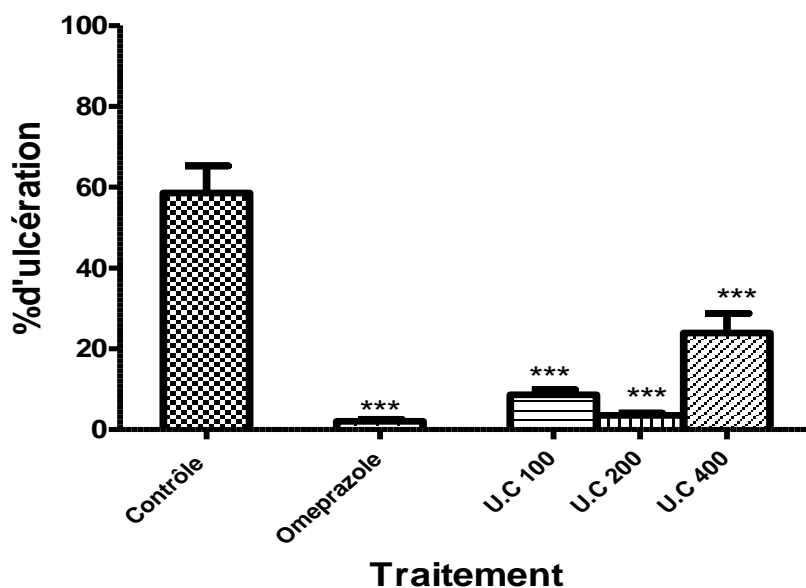


Figure 21 : Effet de l'administration orale du véhicule (NaCl 0.90%), de l'Oméprazole (30 mg/kg) et de l'extrait éthanolique (100, 200 et 400 mg/kg) sur l'ulcère induit par HCl/Ethanol chez les souris. Le pourcentage d'ulcération est exprimé en moyenne \pm SEM pour $n = 8$, suivant le test one-way ANOVA suivi du test de Dunnett. *** $p < 0.001$ significativement différent du groupe contrôle.

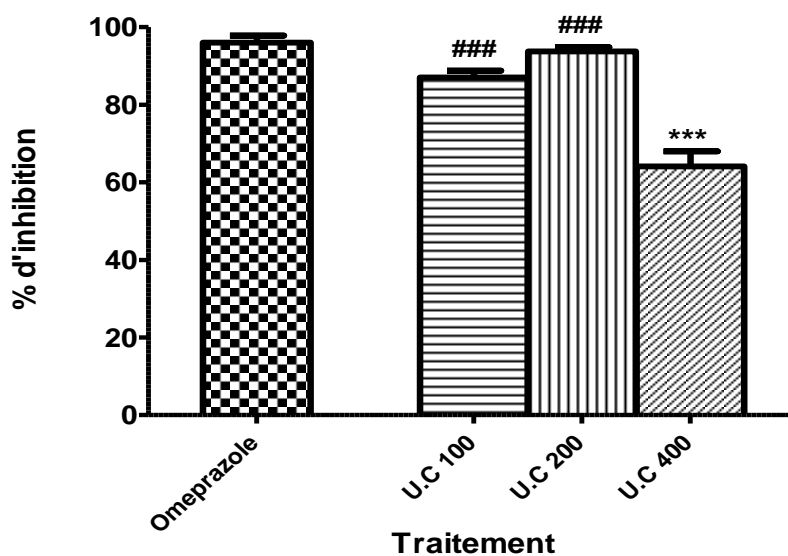


Figure 22 : Représentation en histogramme de l'effet de l'Oméprazole (30 mg/kg), et de l'extrait éthanolique (100, 200 et 400 mg/kg) sur l'ulcère induit par HCl/Ethanol chez les souris. Le pourcentage d'inhibition est exprimé en moyenne \pm SEM pour $n = 8$, suivant le test one-way ANOVA suivi du test de Tukey. *** $p < 0.001$ significativement différent du groupe positif ; ### $p < 0.001$ significativement différent du groupe prétraité par l'extrait 400 mg/kg.

Le pourcentage d'ulcération optimal correspond au groupe de contrôle avec $58.54 \pm 6.72\%$. Une réduction très significative ($P < 0.001$) des surfaces lésées, chez le groupe traité par l'Oméprazole, en comparaison au groupe de contrôle avec un pourcentage de $2.03 \pm 0.51\%$, ce qui coïncide à un pourcentage d'inhibition de $96.03 \pm 1.80\%$ (Tableau IV).

Les souris traitées par l'extrait éthanolique de *Ulmus campestris* à différentes concentrations, ont exhibé la présence d'une différence très significative ($***p < 0.001$) entre le groupe de contrôle et les groupes traités (G_1 , G_2 , et G_3) avec des pourcentages d'ulcération de $8.62 \pm 1.24\%$, $3.53 \pm 0.57\%$ et $23.90 \pm 4.84\%$ respectivement (Figure 21).

Un pourcentage d'inhibition significatif a été observé chez les groupes G_2 et G_1 avec $93.75 \pm 1.66\%$ et $87.04 \pm 1.73\%$, des résultats comparables à celui obtenu chez le groupe G^+ . Le groupe traité par l'extrait à 400mg/kg , a démontré comme prévu la protection la plus faible avec $64.08 \pm 3.91\%$ (Figure 22).

➤ Les observations microscopiques

L'étude histo-pathologique a permis de confirmer les résultats macroscopiques. La photomicrographie des différents groupes a été représentée dans les figures suivantes (Figures 23, 24, et 25).

Afin de confirmer le non cytototoxicité de l'extrait à 400mg/kg des coupes histologiques ont été réalisées sur des estomacs traités uniquement à l'extrait (Figure 23). Une structuration normale de la muqueuse et aucune lésion caractéristique n'ont été observés (Figure 23).

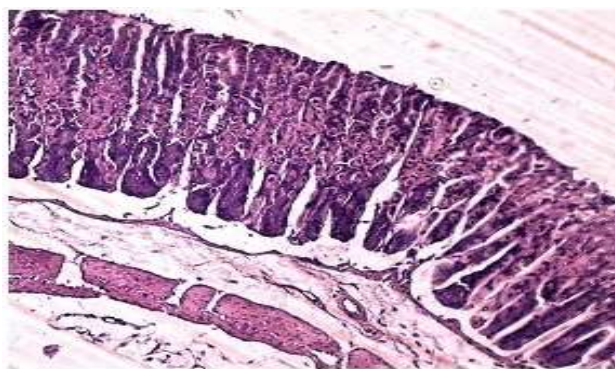


Figure 23 : Estomac traité avec l'extrait 400mg/kg seul.

L'étude a révélé que le groupe de contrôle (G^-) présentait de graves dommages au niveau de la muqueuse gastrique ainsi que dans la musculature, avec présence d'œdème, d'infiltration des leucocytes polynucléaires, hémorragies et destruction de la muqueuse et ceci en comparaison avec l'estomac normal (Figure 24).

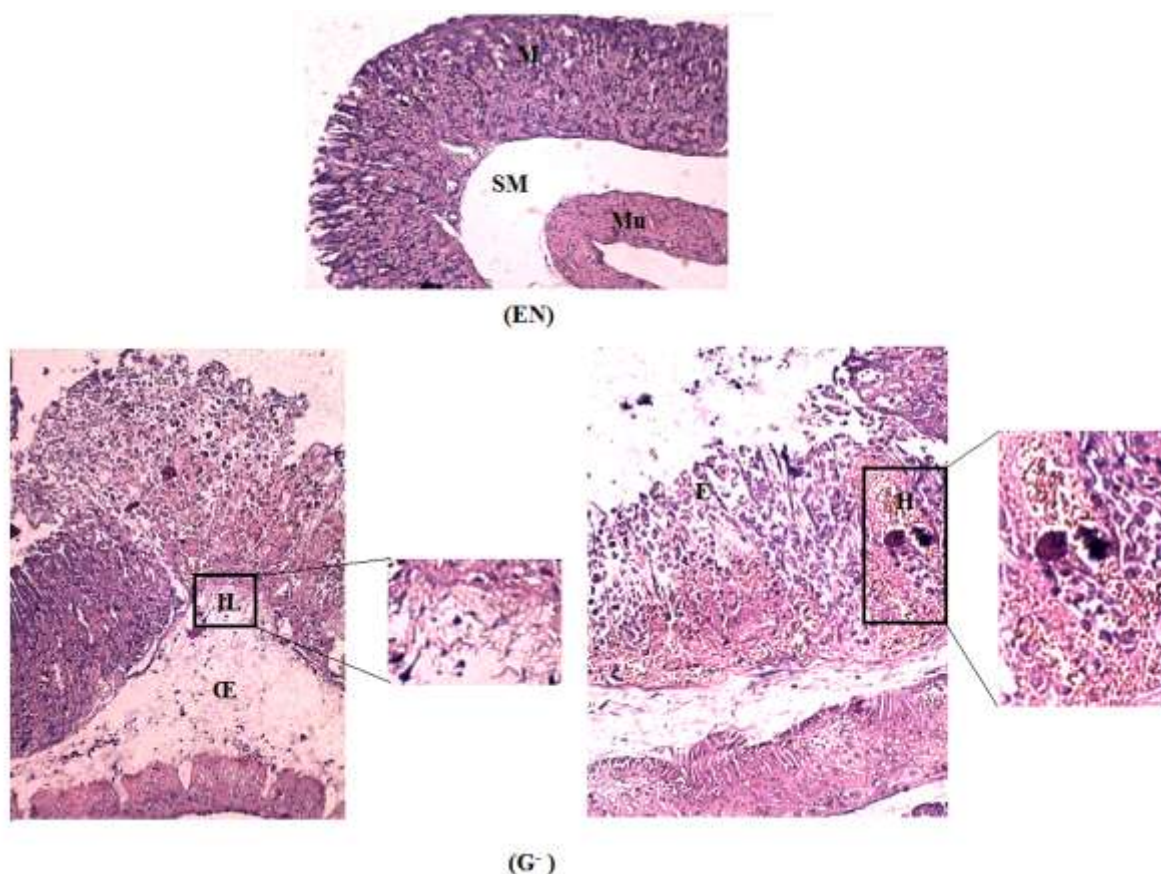


Figure 24 : (EN) Estomac normal .M : Muqueuse ; SM : Sous muqueuse ; Mu : Musculeuse.

(G⁻) Contrôle négatif .IL : Infiltration leucocytaire ; E : Œdème ; H : Hémorragie ; E : Effilochage.

Le groupe prétraité à l'Omeprazole quant à lui, a montré un aspect normal de la muqueuse gastrique semblable à celle de l'estomac normal, mais avec présence d'infiltration des polynucléaires (Figure 25 (G⁺)). L'administration de l'extrait éthanolique à 100 et 200 mg/kg a induit une réduction des zones lésées, et donc a montré une cytoprotection, comparable à celle conférée par le témoin positif : l'Omeprazole, avec en plus une diminution de l'infiltration leucocytaire (Figure 25(G₁, G₂)).

Les observations des lames histologiques des estomacs du groupe G₃ prétraité avec l'extrait à 400mg/kg, ont confirmé les résultats précédents et ont montré une protection moins efficaces que les autres groupes et ont démontré des zones endommagées, non protégées, avec une présence d'hémorragies, d'infiltration des polynucléaires, d'œdèmes, et d'altérations de la muqueuse gastrique. (Figure 25(G₃)).

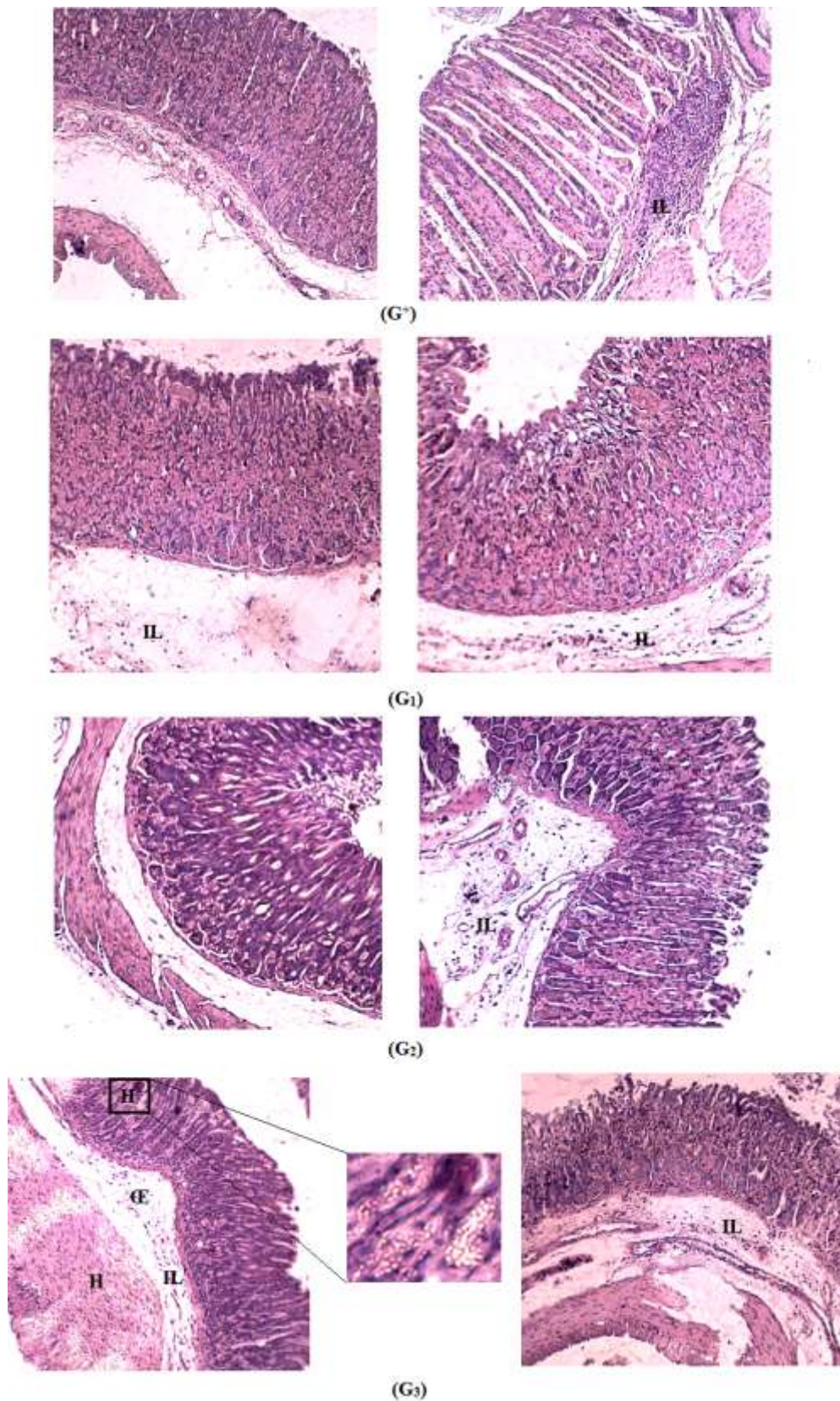


Figure 25 :(G⁺) Contrôle positif. (G₁) Estomac traité avec l'extrait 100 mg/kg. (G₂) Estomac traité avec l'extrait 200 mg/kg. (G₃) Estomac traité avec l'extrait 400 mg/kg. IL : Infiltration leucocytaire ; C : Cœdème ; H : Hémorragie ; E : Effilochage.

III.2- DISCUSSION

La consommation excessive d'alcool, le stress, la mal vie, l'infection à *H. Pylori*, et les AINS, sont les facteurs ulcérogènes les plus rencontrés. La consommation d'alcool ainsi que le stress sont les facteurs ulcérogènes les plus répandus, qui induisent une augmentation de l'acidité gastrique. Pour cela, le modèle d'étude choisi a été celui de l'induction de lésions ulcéreuses par le mélange HCl/EtOH, sur un modèle animal : les souris. L'effet cytoprotecteur quant à lui a été évalué en utilisant l'extrait éthanolique de l'écorce de *Ulmus campestris*, une plante locale utilisée en médecine traditionnelle. Pour cela des études macroscopique et histologique ont été réalisées.

Les observations macroscopiques ont montré des lésions caractéristiques chez le groupe de contrôle traité par le mélange HCl/Ethanol, tels que l'hémorragie, les pétéchies, une muqueuse rouge et des ulcères vrais, que l'on ne retrouve pas chez les estomacs sains. Ces lésions sont caractéristiques des lésions induites par ce mélange, ce qui concorde avec les observations de différentes études de **Anandan et al. (1999)** ; **Silva et al. (2008)** et **Martins et al. (2014)**.

Le HCl induit des lésions gastriques par l'activation de la voie NFkB et l'expression de COX-2 confirmé par l'étude de **Asai et al. (2011)**, ces derniers aboutissent au déclenchement de la réaction inflammatoire en libérant des médiateurs pro-inflammatoires.

Il est bien établi que la solution de HCl/EtOH considéré comme un agent très ulcérogène car il favorise une perturbation grave de la muqueuse gastrique par la promotion de la stase du débit sanguin gastrique qui contribue au développement hémorragique et de l'aspect nécrotiques de lésion tissulaire. HCl/EtOH agit en exerçant un effet toxique direct sur l'épithélium, conduisant à la formation de lésions nécrotiques caractéristiques dues à une réduction de la production de mucus et la sécrétion de bicarbonate. En outre, il induit une réduction de la circulation sanguine gastrique, la solubilisation des composants du mucus de l'estomac et le stress oxydatif (**Martins et al., 2014**). Ce qui est attribuable principalement à l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines cytoprotectrices (PG) résultant de la surproduction de leucotriènes et autres produits de la voie de la 5-lipoxygénase (**Malairajan et al., 2008**). Cet agent rompe la barrière de la muqueuse et provoque une augmentation de la perméabilité de la muqueuse gastrique à H^+ et aux ions Na^+ en réduisant la différence de

potentiel trans-muqueux et en induisant la formation d'érosions et d'ulcères (**Chanda et al., 2011**).

Les prostaglandines (PGE2) sont connues pour jouer un rôle important dans le maintien de l'intégrité de la muqueuse (**Martins et al., 2014**). En outre, les mécanismes impliqués dans l'action des prostaglandines sont multiples, y compris la stimulation de la production de mucus et la sortie du bicarbonate, l'augmentation du flux sanguin muqueux, la libération de médiateurs cyto-protecteurs (les composants non protéiques sulfhydriles; et l'EGF), et une diminution de médiateurs vasoactifs et de leucotriènes (**Shah et al., 2003**).

L'oxyde nitrique est également reconnu pour sa capacité à améliorer la sécrétion alcaline de mucus gastrique, à prévenir l'activation des neutrophiles et l'adhésion à l'endothélium vasculaire et à inhiber la sécrétion d'acide gastrique offrant ainsi la gastroprotection (**Balan et al., 2015**). Le rôle protecteur du NO a été décrit par plusieurs études, en effet **Diniz et al. (2015)** après avoir traité des animaux par le L-NAME, un inhibiteur bien connu de la NOS, ont observé que ce composé a augmenté les lésions gastriques induites par l'éthanol. **Balogun et al. (2015)** quant à eux ont rapporté que le NO augmente l'effet gastro-protecteur des lésions gastrique induite par HCl/Ethanol.

Par contre le NO synthétisé par la iNOS, n'induit pas seulement une défense, mais aussi des dommages au niveau de l'épithélium gastrique (**Panda et Sonkamble, 2012**).

Toutes les cellules, y compris les cellules des voies gastro-intestinales sont capables de se défendre contre les effets nocifs des EROs par leurs propres mécanismes antioxydants, y compris enzymatique (SOD, CAT, GSH-PX) et systèmes antioxydant non enzymatique (GSH). Le glutathion GSH est un antioxydant cytosolique important, il agit comme réducteur et cofacteur pour certaines enzymes antioxydantes comme le GPx (**Antonisamy et al., 2015**).

La SOD et la CAT sont des enzymes importantes de la défense antioxydante qui catalyse la dismutation des anions superoxydes en peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) et la réduction de H₂O₂ respectivement (**Pincemail et al., 2002**). **Anandan et al. (1999)** ont rapporté une diminution significative de l'activité des enzymes anti-peroxydatifs SOD et CAT et les enzymes GSH-dépendantes dans la muqueuse gastrique chez les rats ulcérés par le HCl/Ethanol.

Pour sa part, l'éthanol seul induit l'ulcère par la réduction du flux sanguin de la muqueuse gastrique ainsi que celle de la production de mucus et de bicarbonate dans la lumière gastrique et l'augmentation de la perméabilité gastrique vasculaire (**Rozza et al., 2011 ; Manjusha et al., 2013**). D'autres paramètres sont impliqués dans la genèse de l'ulcère comme la réduction du taux de glutathion et des prostaglandines endogènes qui induisent le stress oxydatif et l'altération de l'intégrité de la muqueuse respectivement (**Jorge et al., 2004 ; Laloo et al., 2013**). D'autres études ont démontré que l'éthanol induisait aussi l'augmentation de la diffusion acide, la libération d'histamine, l'efflux de sodium et de potassium, l'afflux de calcium ainsi que la production de radicaux libres et des leucotriènes tous induisant l'apparition de lésions gastriques (**Balan et al., 2015**).

Les lésions observées dans le groupe contrôle ne se sont pas retrouvées dans les estomacs prétraités avec l'Oméprazole ou les extraits à 100 et 200 mg/kg. Par contre pour le lot G₃ certaines lésions ont été observées laissant prédire une plus faible protection de ce dernier.

Afin d'estimer l'effet protecteur de l'extrait deux méthodes d'évaluation ont été sélectionnées. L'une dite méthode des scores qui établie à partir des observations macroscopiques l'indice d'ulcère, et l'autre utilisant le calcul des surfaces qui nous a permis de calculer le pourcentage d'ulcération ainsi que celui d'inhibition. Ces deux méthodes ont confirmé les observations macroscopiques précédentes.

Nos résultats montrent que l'extrait éthanolique de *Ulmus campestris* à 100 et 200 mg/kg, a significativement réduit le pourcentage d'ulcération (8.62% et 3.53 %) avec un pourcentage d'inhibition de (87.04 % et 93.75 %) respectivement, qui sont en accord à des études antérieures obtenues par **Antonio et al. (2004)**. Ceci montre que l'extrait étudié exerce un effet protecteur de la muqueuse gastrique contre l'agent ulcérogène HCl/Ethanol. L'activité obtenue par l'extrait à 100 et 200 mg/kg est statistiquement comparable à celle du standard : l'Oméprazole, ayant un pourcentage d'inhibition de 96.03%. Ceci suggérerait que l'extrait brut aurait, un effet inhibiteur sur la pompe à protons, mécanisme par lequel agit l'Oméprazole qui lors de son contact avec un milieu acide se transforme en un composé actif, sulfonamide capable de former des liaisons sulfhydriles avec la H⁺/K⁺ATPase et induire ainsi son inactivation (**De Korwin, 2004**). En effet, les travaux de **Reyes-Chilpa et al. (2006)** et ceux de **Baggio et al. (2007)** ont démontré que les flavonoïdes pouvaient réduire l'hydrolyse de l'ATP par la pompe à proton gastrique, ce qui conduit à la diminution de la sécrétion acide.

Il a été observé que le lot G₃ a montré une activité significativement inférieure à celle de G₁ et G₂ ce qui démontre une activité gastroprotectrice de l'extrait qui n'est pas dose-dépendante. Ces résultats concordent avec les études de **Tripathi (2001)** ; **Zakaria et al. (2011)** et **Rozza et al. (2012)**.

Tripathi (2001) a expliqué ce phénomène par l'effet de la fenêtre thérapeutique. Selon lui, une diminution de l'efficacité d'un médicament peut être due à la présence d'une forte concentration de son principe actif. Par conséquent la dose d'un médicament donné doit être à l'intérieur de cette fenêtre thérapeutique pour lui permettre d'atteindre son maximum d'effet curatif.

L'étude de la toxicité aiguë après l'administration orale d'extrait éthanolique de *Ulmus campestris* à des doses allant jusqu'à 4000 mg/kg n'a présenté aucuns changements comportementaux, ni mortalité.

D'après des études faites préalablement au niveau du laboratoire de Génétique, l'analyse phytochimique préliminaire de l'extrait brut de *Ulmus campestris* a révélé une composition riche en polyphénols essentiellement : phénols simples (445.39±10.71 Eq. Catéchine/g d'extrait), tanins (1131.12±39.98 Eq. Acide tanique/g d'extrait) et flavonoïdes (7.20±0 Eq. Quercétine/g d'extrait). Par conséquent l'activité anti-ulcère de l'extrait éthanolique de *U. campestris* observée, serait due à sa richesse en ces composés bioactifs.

Les tanins et les flavonoïdes partagent des propriétés, telles que leurs propriétés anti-inflammatoires, anti oxydantes et leur capacité à se complexer avec d'autres molécules, telles que les protéines et les polysaccharides (**Al-Hashem, 2010**).

Les tanins sont des substances phytochimiques aux propriétés antioxydantes, ils pourraient empêcher le développement de l'ulcère soit par effet vasoconstricteur (**Arawwawala et al., 2014**), soit en réagissant avec les protéines tissulaires dans l'estomac formant une couche d'un complexe tanin-protéines, qui favorisent une plus grande résistance à une blessure ou une irritation chimique et mécanique. Les tanins forment une pellicule de protection, ce qui aide à empêcher l'absorption de substances toxiques et favorise la résistance à l'action des enzymes protéolytiques (**Balan et al., 2015**). De plus les protéines précipités peuvent aussi avoir un effet inhibiteur sur la H⁺/K⁺ ATPase et de ce fait réduire la sécrétion gastrique acide (**Melo et al., 2012**).

Souza et al. (2007) ont démontré que les tanins exercent des effets anti-inflammatoires et anti-ulcéreux, en partie dû à leur action antioxydant. En outre, **De Jesus et al. (2012)** affirment que les tanins possèdent une activité antioxydante, favorisent la réparation des tissus, ils sont aussi impliqués dans les processus anti-inflammatoires du tractus gastro-intestinal et posséderaient un effet anti *Helicobacter pylori* .

Les flavonoïdes aussi possèdent des propriétés antioxydants empêchant la formation de lésions nécrotiques par divers agents (EROs) (**Devi et al., 2007**). Des études réalisées par **Panda et Khambat (2014)**, ont rapporté que les flavonoïdes stabilisent les EROs par réaction avec eux et s'oxydent à leur tour en radicaux moins réactifs plus stables. La rutine, exercerait son pouvoir anti-ulcéreux en inhibant la pompe à protons gastrique (**Dubey et al., 2013**). **Borrelli et Izzo (2000)** ont suggéré que les anthocyanosides peuvent agir en influençant la biosynthèse des mucopolysaccharides, optimisant l'efficacité de la barrière de mucus au niveau gastrique.

Dans leur étude faite en 2008, **Jung** et ses collaborateurs ont démontré que les catéchines, exhibent les propriétés antioxydantes intéressantes, ils ont également démontré que l'écorce de *Ulmus davidiana*, une plante appartenant à la famille des Ulmacées, est très riche en ces composés naturels. **Kim et al. (2010)** ont rapporté que la catéchine et la Catéchine-7-*O*- β -*D*-apiofuranoside inhibent de façon très significative la production de l'oxyde nitrique induisant ainsi un effet anti-inflammatoire.

Les polyphénols retrouvés dans l'extrait brut de *U. campestris*, pourrait probablement agir de la même manière et conférer l'effet cytoprotecteur.

L'analyse microscopique a été réalisée dans le but d'évaluer l'effet de l'extrait au niveau cellulaire et tissulaire. Les résultats obtenus par l'administration unique de l'extrait brut à 400 mg, montrent bien que *U. campestris* n'a aucun effet cytotoxique et que l'architecture de la muqueuse n'a aucunement été altérée. Ceci confirme que les lésions présentes au niveau de la muqueuse gastrique sont uniquement dues à l'administration de l'agent irritant HCl/Ethanol.

Les résultats de la présente étude confirment les graves dommages macroscopiques de la muqueuse gastrique provoquée par le mélange HCl/Ethanol. Ces résultats sont représentés par la présence d'effilochage, perte de la substance et les débris cellulaires de la muqueuse qui démontrent la présence d'ulcère.

Ces observations concordent avec les études de **Alimi et al. (2011)** et **Zakaria et al. (2011)**, qui ont corroboré l'agression de l'éthanol et de l'acidité. La présence d'infiltration et d'œdème et la présence de vasodilatation des vaisseaux et d'hémorragie expriment la genèse d'inflammation. **Jainu et al. (2006)** ; **Al-Rachdi et al. (2012)** et **Amirshahrokhi et Khalili (2015)** ont rapporté des observations similaires.

Les lames observées à partir des prélèvements d'estomacs traités par l'Omeprazole ont montré une architecture normale de la muqueuse gastrique, mais avec une infiltration leucocytaire, ce qui confirme son rôle anti-ATPasique, et non anti-inflammatoire, confirmant ainsi l'implication de l'éthanol et le mélange HCl/Ethanol dans l'augmentation de l'acidité dans le modèle d'ulcération utilisé. Ce qui est confirmé par **Hu et al. (2015)**.

L'extrait (100 et 200 mg/kg) quant à lui confirme les résultats macroscopiques. La diminution de la réaction inflammatoire (absence d'œdème, légère infiltration leucocytaire et absence d'hémorragie), ce qui concorde avec les observations de **Jorge et al. (2004)** et **Boligon et al. (2014)**. Ces résultats pourraient être dûs à une diminution de l'expression de la COX-2 et de la voie NFκB.

Une diminution de lésions au niveau de la muqueuse pourrait être due à l'expression des enzymes antioxydants, et à une diminution de l'acidité gastrique.

Devi et al. (2007) ont rapporté une augmentation significative de taux de GSH et des activités de la SOD, CAT, et la GPx, ainsi qu'une diminution significative de la peroxydation lipidique chez les groupes traité par l'extrait méthanoïque de *Terminalia arjuna*. En outre, des taux de NP-SH ont été démontrés très augmenté.

L'absence d'hémorragie peut être due à des mécanismes de vasoconstriction et à la diminution du flux sanguin muqueux qui pourrait être dû à une diminution de la formation de l'oxyde nitrique (**De la Lastra et al, 1997** ; **Baggio et al., 2007**).

Les polyphénols retrouvés dans l'extrait brut de l'écorce de *Ulmus campestris*, seraient à l'origine de leurs activités gastroprotectrices avec différents mécanismes et exercer une action préventive sur la modification des paramètres biochimiques et sur la structure morphologique.

CONCLUSION
ET
PERSPECTIVES

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

La phytothérapie connaît un regain d'intérêt cette dernière décennie lié au besoin d'un retour aux thérapeutiques dites « naturelles ». Par conséquent, la recherche dans ce domaine constitue l'intérêt des laboratoires de recherche scientifique, visant à traiter les pathologies touchant le tractus gastro-intestinal entre autres. Dont l'ulcère gastrique, qui peut aboutir à des cancers gastriques et même à la morbidité.

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

Notre procédure expérimentale a été réalisée en appliquant le modèle d'ulcération induit par le mélange HCl/Ethanol, formant l'agent ulcérogène qui peut être utilisé pour tester le pouvoir anti-ulcère de l'extrait éthanolique de l'écorce de *Ulmus campestris*.

Pour cela, l'extrait éthanolique de cette plante à des doses de 100, 200 et 400mg/kg, ont été testés et ont présenté un pouvoir cytoprotecteur très significatif ($P < 0.001$) face aux dommages induits par la combinaison de le HCl et de l'éthanol. Cet effet observé est comparable à celui de la molécule thérapeutique de référence l'Oméprazole. Cette activité serait dûe à un effet inhibiteur de la pompe à proton ou aux propriétés anti-oxydantes, anti-inflammatoires, inhibitrices de protéines des polyphénols présents dans l'extrait.

Cette étude ne représente qu'une étude préliminaire qui est certes prometteuse mais qui nécessite des études complémentaires afin de pouvoir élucider le mécanisme exact de l'effet anti-ulcère de *U. campestris*. En effet, l'extrait brut est doté d'une richesse en composés phytochimiques qui rendent impossible toute conclusion mécanistique.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Il serait donc intéressant de mener des études complémentaires, pour confirmer le pouvoir cyto-protecteur de *U. campestris*, et pour élucider les mécanismes moléculaires et cellulaires de ce pouvoir. Ces études doivent être orientées vers :

- ❖ L'induction des ulcères par d'autres agents ulcérogènes en étudiant les différents types des traitements : curatifs et chroniques. Il serait aussi intéressant d'effectuer des tests d'activités antibactériennes contre *Helicobacter pylori* ;
- ❖ La nécessité d'isoler, de purifier et d'identifier les principes actifs impliqués dans le pouvoir gastroprotecteur;
- ❖ La détermination des mécanismes d'action des polyphénols inducteurs de la gastro-protection, par évaluation de leurs effets sur la sécrétion acide, le processus inflammatoire et les enzymes antioxydants, en réalisant de différents modèles d'ulcération et de compléter l'étude par des études biochimiques afin d'élucider le mode d'action.

REFERENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

A

- ❖ Ader, J.L., Carre, F., Xuan, A.T.D., Duclos, M., Kubis, N., Mercier, J., Mion, F., Prefaut, C. et Roman, S. (2006). *Physiologie*. 2^{ème} édition. Paris : Masson. 247 p.
- ❖ Al-hashem, F.H. (2010). Gastroprotective effects of aqueous extract of *Chamomilla recutita* against ethanol-induced gastric ulcers. *Saudi Med*, vol.31, no.11, p. 1211-1216.
- ❖ Alimi, H., Hfaedh, N., Bouoni, Z., Sakli, M. et Rhouma, K.B. (2011). Evaluation of antioxidant and antiulcerogenic activities of *Opuntia ficusindica f. inermis* flowers extract in rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, vol.32, no. 3, p.406–416.
- ❖ Al-Rashdi, A.S., Salama, S.M., Alkiyumi, S.S., Abdulla, M.A., Hadi, A.H.A., Abdelwahab, S.I., Taha, M., Hussiani, J. et Asykin, N. (2012). Mechanisms of Gastroprotective Effects of Ethanolic Leaf Extract of *Jasminum sambac* against HCl/Ethanol-Induced Gastric Mucosal Injury in Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, vol.2012, p1-15.
- ❖ Amirshahrokhi, K. et Khalili, A.Z. (2015). The effect of thalidomide on ethanol-induced gastric mucosal damage in mice: Involvement of inflammatory cytokines and nitric oxide. *Chemico-Biological Interactions*, vol.225, p. 63–69.
- ❖ Anandan, R., Rekha, D. R., Saravanan, N. et Devaki, T. (1999). Protective effects of *Picrorrhiza kurroa* against HCl/ethanol-induced ulceration in rats. *Fitoterapia*, vol. 70, p. 498-501.
- ❖ Antonio, J.M., Gracioso, J.S., Toma, W., Lopez, L.C., Oliveira, F. et Souza Brito, A.R.M. (2004). Antiulcerogenic activity of ethanol extract of *Solanum variabile* (false “jurubeba”). *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 93, p. 83–88.
- ❖ Antonisamy, P., Duraipandiyar, V., Aravinthan, A., Al-Dhabi, N.A., Ignacimuthu, S Choi, K.C. et Kim, G.H. (2015). Protective effects of friedelin isolated from *Azima tetracantha* Lam. against ethanol-induced gastric ulcer in rats and possible underlying mechanisms. *European Journal of Pharmacology*, vol.750, p.167–175.
- ❖ Arawwawala, L.D.A.M., Arambewela, L.S.R. et Ratnasooriya, W.D. (2014). Effet gastroprotectrice de *piper betle* linn feuilles cultivées au sri lanka. *Article de recherche originale: experimental*, vol.5, no.1, p.38-42.
- ❖ Asai, M., Kawashima, D., Katagiri, K., Takeuchi, R., Tohnai, G. et Ohtsuka, K. (2011). Protective effect of a molecular chaperone inducer, paeoniflorin, on the HCl- and Ethanol-triggered gastric mucosal injury. *Life Sciences*, vol. 88, p. 350–357.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

B

- ❖ **Baggio, C.H., Freitas, C.S., De Martini Otofujii, G., Cipriani, T.R., De Souza, L.M., Sasaki, G.L., Iacomini, M., Marques, M.C.A. et Vela, S.M. (2007).** Fraction riche en flavonoïdes de *Maytenus ilicifolia* Mart. ex. Reiss protège la muqueuse gastrique des rongeurs par inhibition à la fois de H⁺, K⁺-ATPase et la formation d'oxyde nitrique. *Journal of Ethnopharmacology*, vol.113, no. 3, p. 433-440.
- ❖ **Balan, T., Sani, M.H.M., Ahmad, S.H.M., Suppaiah, V., Mohtarrudin, N. et Zakaria, Z.A. (2015).** Antioxidant and anti-inflammatory activities contribute to the prophylactic effect of semi-purified fractions obtained from the crude methanol extract of *Muntingia calabura* leaves against gastric ulceration in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, vol.164, p.1–15.
- ❖ **Balogun, S.O., Damazo, A.S. et De Oliveira Martins, D.T. (2015).** *Helicteres sacarolha*: gastro protective and possible mechanism of actions in experimental animals. *Journal of Ethnopharmacology*, vol.166, p.176–184.
- ❖ **Baloued, A. (2009).** *Plantes médicinales d'Algérie*. 5^{ème} édition. Alger : Office des publications universitaire. 150 p.
- ❖ **Boligon, A.A., Freitas, R.B., Brum, T.F., Waczuk, E.P., Klimaczewski, C.V., de Ávila, D.S., Athayde, M.L. et Bauermann, L.F. (2014).** Antiulcerogenic activity of *Scutia buxifolia* on gastric ulcers induced by ethanol in rats. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, vol.4, no.5, p.358–367.
- ❖ **Borrelli, A. et Izzo, A. (2000).** The Plant Kingdom as a Source of Anti-ulcer Remedies. *Phytotherapy Research*, vol. 14, P. 581–591.
- ❖ **Bouyssou, C. (2014).** Nouvelles stratégies thérapeutiques contre *Helicobacter pylori* *Helicobacter pylori* : l'essentiel pour comprendre. *Actualités pharmaceutiques*, no. 536, P. 20-24.
- ❖ **Brzozowski, T., Konturek, S.J., Kwiecien, S., Pajdo, R., Brzozowski, I. et Hahn, EG. (1998).** Involvement of endogenous cholecystokinin and somatostatin in gastro protection induced by intra duodenal fat. *Journal of Clinical Gastroenterology*, vol.27, p.125-137.

C

- ❖ **Chanda, S., Baravalia, Y. et Kaneria, M. (2011).** 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*, p. 673-679.
- ❖ **Chevallier, J.M. (2005).** *Anatomie : Le Tronc*. Paris : Flammarion Médecine-Science. 170 p.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ❖ Cheynier, V., Comte, G., Davies, K.M., Lattanzion, V. et Martens. S. (2013). Plant phenolics : Recent advances on their biosynthesis, genetics, and ecophysiology. *Plant Physiology and Biochemistry*, vol.72, P 1-20.
- ❖ Cohen, Y. et Jaquot, C. (2008). Anti-inflammatoire. *Pharmacologie*, 6^{ème} édition. Paris : Elsevier Masson. 324 p.
- ❖ Coquerel. et Beghin, D. (2010). *Abdomen*. In : Drake, R.L. et Vogl, A.W., Mitchel, A.W.M. *GRAY'S : Anatomie pour les étudiants*. 2^{ème} édition. Paris : Elsevier Masson. 246P.

D

- ❖ Debuigne, G., Couplan, F., Pierre. et Vignes, D. (2009). *Petit Larousse des plantes médicinales*. Paris : Larousse. 180 p.
- ❖ De Jesus, N. Z. T., De Souza Falcão, H., Gomes, I. F., De Almeida Leite, T.J., De Morais Lima, G. R., Barbosa-Filho, J. M., Tavares, J. F., Da Silva, M. S., De Athayde-Filho., P. F., *et al.* (2012). Tannins, Peptic Ulcers and Related Mechanisms. *International Journal of Molecular Science*, vol. 13, no. 3, p. 3203-3228.
- ❖ De Korwin, J.D., Ducrotte, P. et Vallot, T. (2004). Les nouveaux inhibiteurs de la pompe à protons, un progrès dans la prise en charge des maladies acido-peptiques?. *Presse Medicine*, vol. 3, no. 11, p. 746-54.
- ❖ De La Lastra, C.A., La Casa, C., Motilva, V., Lopez, A. et Martin, M.J. (1996). Ulcer-protecting effects of a flavonoid fraction from *Bidensaurea*. Role of endogenous prostaglandins and microvascular permeability. *Phytomedicine*, vol. 3 no.4, p. 327-333.
- ❖ De lira mota, K.L., Dias, G.E.N., Ferreira Pinto, M.E., Luiz Ferreira, A., Souza-brito, A.R.M., Hiruma-lima, C.A., Barbosa-filho, J.M. et Batista, L.M. (2009). Flavonoids with Gastroprotective Activity. *Molecules*, vol.14, p. 979-1012.
- ❖ De Oliveira, R. G., Azevedo Neto Mahon, C.P., Ascêncio, P.G., Ascêncio, S.D., Balogun, S.O. et De Oliveira Martins, D.T. (2014). Evaluation of anti-inflammatory activity of hydro ethanolic extract of *Dilodendron bipinnatum* Radlk. *Journal of Ethnopharmacology*, vol.155, p.387–395.
- ❖ Devi, R.S., Narayan, S., Vani, G. et Devi, C.S.S. (2007). Gastroprotective effect of *Terminalia liaarjuna* bark on diclofenac sodium induced gastric ulcer. *Chemico-Biological Interactions*, vol.167, p.71–83.
- ❖ Dine, T., Claerbout, J.F. et Rave, M. (2008). *Traitement de l'ulcère gastro-Duodénale*. *Pharmacie clinique et thérapeutique*. 3^{ème} édition Paris : Elsevier Masson. 215 p.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ❖ **Diniz, P.B.F., Ribeiro, A.R.S., Estevama, C.H., Bani, C.C. et Thomazzi, S.M. (2015).** Possible mechanisms of action of *Caesal pinia pyramidal* against ethanol-induced gastric damage. *Journal of Ethnopharmacology*, vol.168, p.79–86.
- ❖ **Dive, Ch. (1990).** *La maladie ulcéreuse : Progrés en hepato-gastro entérologie*. Paris : Doin éditeur, P.25-43.
- ❖ **Drouet, L., Guenard, H., Jammes, Y., Labadie, P., Leroy, M., Levy, B., Liot, F., Marthan, R., Martineaud, J.P. et al. (1991).** *Physiologie humaine*. 1^{ère} édition. Paris : Edition Pradel. 255 p.
- ❖ **Dubey, S., Ganeshpurkar, A., Shrivastava, A., Bansal, D. et Dubey, N. (2013).** Rutin exerts antiulcer effect by inhibiting the gastric proton pump. *Indian Journal of Pharmacology*, vol.45, p.415–417.

G

- ❖ **Gulcin, I., Huyut, Z., Elmastas. E. et Aboul-Enein, H.Y. (2010).** Radical scavenging and antioxidant activity of tannic acid. *Arabian Journal of Chemistry*, vol.3, p. 43–53.

H

- ❖ **Hariprasath, L., Jegadeesh, R. et Raaman, N. (2012).** Gastroprotective effect of *Senecio candicans* DC on experimental ulcer models. *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 140, P.145– 150.
- ❖ **Havsteen, H.B. (2002).** The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacology and therapeutics*, vol. 96, p. 67-202.
- ❖ **Heath, P.J.W., Wheeler, P.R., Stevens.A. et Young, B. (2008).** *Atlas d'histologie fonctionnelle de Wheeler*. Bruxelles : De Boeck. 263p.
- ❖ **Hensel, W. (2008).** *350 plantes médicinales : les indispensables dilachaux*. Paris : Delachaux et Nestlé. 227 p.
- ❖ **Hu, X.T., Ding, C., Zhou, N. et Xu, C (2015).** La quercétine protège cellule épithéliale gastrique contre les dommages oxydatifs *In vitro* et *In vivo*. *European Journal of Pharmacologie*, vol.754, p. 115-124.

J

- ❖ **Jainu, M. et Devi, C.S.S. (2006).** Gastro protective action of *Cissus quadr angularis* extract against NSAID induced gastric ulcer: Role of pro inflammatory cytokines and oxidative damage. *Chemico-Biological Interactions*, vol.161, p. 262–270.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ❖ **Jorge, R.M., Leite, J.P.V., Oliveira A.B. et Tagliati, C.A. (2004).** Evaluation of antinociceptive, anti-inflammatory and antiulcerogenic activities of *Maytenusilici folia*. *Journal of Ethnopharmacology*, vol.94, p.93–100.
- ❖ **Jung, M.J., Heo, S.I .et Wang, M.H. (2008).** Free radical scavenging and total phenolic contents from méthanolic extracts of *Ulmus davidiana*. *Food Chemistry*, vol.108, p.482–487.

Κ

- ❖ **Kamina, P. (2009).** *Anatomie clinique*. 3^{ème} édition. Paris : Maloine. 234 p.
- ❖ **Kierszenbaum. (2006).** *Histologie et Biologie Cellulaire : Une introduction à l'anatomie pathologique*. 1^{ère} édition. Paris : De Boeck. 416 p.
- ❖ **Kim, J.K., Kwon, D.J., Lim, S.S. et Bae, Y.S. (2010).** Antioxidant and Anti-inflammatory Activity of Stem Bark Extracts from *Ulmus davidiana* var. *japonica*. *Mokchae Konghak*, vol.38, no.5, p.444-449.
- ❖ **Kirkiacharion, S. (2010).** *Guide de chimie medicinale et médicaments*. Paris : Lavoisier. 83p.

Λ

- ❖ **Laloo, D., Prasad, S. K., Krishnamurthy, S. et Hemalatha, S. (2013).** Gastroprotective activity of ethanolic root extract of *Potentilla fulgens* Wall. Ex Hook. *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 146, p. 505-514.
- ❖ **Lullman-rauche, R. (2008).** *Histologie*. 1^{ère} édition. Bruxelles : De boeck. 391 p.

Μ

- ❖ **Malairajan, P., Gopalakrishnan, G. et Veni, K.J.K. (2008).** Evaluation of anti-ulcer activity of *Polyalthia longifolia* (Sonn.)Thwaites in experimental animals. *Indian J Pharmacol*, vol.40, no.3, p. 126–128.
- ❖ **Manjusha., Kumar, V. et Singh, S. (2013).** Gastroprotective Activity of Methanol Leaves Extract of *Barleria prionitis* Linn on Ethanol and Indomethacin Induced Ulcer in Rats. *British Journal of Pharmaceutical Research*, vol.3, no. 4, p. 817-829.
- ❖ **Marieb, E.N. (2000).** *Biologie humaine anatomie et physiologie*. 6^{ème} édition. Bruxelles : De boek. 413p.
- ❖ **Marieb, E.N. et Hoehn, K. (2010).** *Anatomie et physiologie humaines*. 8^{ème} édition. Québec : Pearson. 985p.
- ❖ **Martin, S. et Andriantsitohaina, R. (2002).** Mécanismes de la protection cardiaque et vasculaire des polyphénols au niveau de l'endothélium. *Annales de cardiologie et d'angéiologie*, vol.51, P.304–315.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ❖ **Martins, J.L.R., Rodrigues, O.R.L., Silva, D.M., Galdino, P.M., De Paula, J.R., Romão, W., Costa, H.B., Vaz, B.G., Ghedini, P.C. et COSTA, E.A. (2014).** Mechanisms involved in the gastroprotective activity of *Celtis iguanaea* (Jacq). Sargent on gastric lesions in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 155, p. 1616–1624.
- ❖ **Melo, F.H., Cenacchi, R.M., Barbosa, J.P., Silva, G.D.F., Vieira, S.A., Filho, T.M.D.P., Guimarães, V.P.C.P., Toledo, A.M.D., Barros, G.L. et Araujo, C.A.T. (2012).** Gastroprotective, toxicological and immunotoxicological evaluation of *austroplenckia populnea*. *Int J Pharm Bio Sci*, vol.3, no.3. P. 396 – 411.
- ❖ **Menche, N. (2006).** Anatomie physiologie biologie. 3^{ème} édition. Paris : Maloine. 335p.

N

- ❖ **Nanjundaraje Urs, A., Narula, P. et Thomson, M. (2014).** Peptic ulcer disease. *Pediatrics and child health*, vol. 24, no. 11, p. 485-490.

O

- ❖ **Oberdiaca, P. et Mineur, L. (2010).** Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : l'estomac. *Cancer/Radiothérapie*, vol.14, P.336–339.

P

- ❖ **Panda, V. et Sonkamble, M. (2012).** Anti-ulcer activity of *Ipomoea batatas* tubers. *Functional Foods in Health and Disease*, vol. 2, no.3, p. 48-61.
- ❖ **Panda, V.S. et Khambat, P.D. (2014).** Antiulcer activity of *Garcinia indica* fruit rind (kokum berry) in rats. *Biomedicine & Aging Pathology*, vol.4, p.309–316.
- ❖ **Pandey, K.B. et Rizvi, S.I. (2009).** Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, vol.2, no.5, P.270-278.
- ❖ **Pasquier, C. (1995).** Stress oxydatif et inflammation. *Revue française des laboratoires*, no. 276, p. 87-91.
- ❖ **Pincemail, J., Bonjean, K., Cayeux, K. et Defraigne, J.O. (2002).** Mécanismes physiologiques de la défense antioxydante Physiological action of antioxidant defences. *Nutrition clinique et métabolisme*, vol. 16, p. 233–239.

R

- ❖ **Randhir, R. et Shetty, K. (2005).** Developmental stimulation of total phenolics and related antioxidant activity in light- and dark- germinated corn by natural elicitors. *Process Biochem*, vol.40, no.5, P. 1721-1732.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ❖ **Rathee, P; Chaudhary.H; Rathee.S; Rathee.D, Kumar. et Kohli.K. (2009).** Mechanism of Action of Flavonoids as Anti-inflammatory Agents: A Review. *Inflammation & Allergy - Drug Targets*, vol. 8. P.229-235.
 - ❖ **Ravat, F., Payre, J., Peslages, P., Fontaine, M., Sens, N. (2010).** La brûlure : une pathologie inflammatoire. *Pathologie Biologie*, vol. 59, P.63–72.
 - ❖ **Raymondjean, M. (2007).** Les mécanismes de l'inflammation périphérique. *Revue Francophone des Laboratoires*, no. 389, p. 21-28.
 - ❖ **Reyes-Chilpaa, R., Baggio, C. H., Alavez-Solanoa, D., Estrada-Muñiza, E., Kauffmann, F. C., Sanchez, R. I. et Mesia-Velaz, S. (2006).** Inhibition of gastric H⁺, K⁺-ATPase activity by flavonoids, coumarins and xanthenes isolated from Mexican medicinal plants. *Journal of Ethnopharmacology*, vol.105, no. 2, p. 167–172.
 - ❖ **Ricciotti, E.P.H.D. et Gerald, G.A.F. (2011).** Prostaglandins and Inflammation. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*, vol.31, no 5, p. 986–1000.
 - ❖ **Rozza, A.L., De Mello Moraes, T., Kushima, H., Tanimoto, A., Mayo Marques, M. O., Bauab, T. M., Hiruma-Lima, C. A. et Pellizzon, C. H. (2011).** Gastroprotective mechanisms of *Citrus lemon* (Rutaceae) essential oil and its majority compounds limonene and β -pinene: Involvement of heat-shock protein-70, vasoactive intestinal peptide, glutathione, sulfhydryl compounds, nitric oxide and prostaglandin E. *Chemico-Biological Interactions*, vol. 189, p. 82-89.
 - ❖ **Rozza, A.L., Hiruma-Lima, C.A., Tanimoto, A. et Pellizzon, C.H. (2012).** Morphologic and Pharmacological Investigations in the Epicatechin Gastroprotective Effect. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, P.1-8.
- S**
- ❖ **Salena, B.J. et Hunt, R.H. L'estomac et le duodénum.** In: **Thomson, A.B.R., Shaffer, E.A.** (2005). *Principe fondamentaux de Gastro-entérologie : Etats pathologiques et démarches thérapeutiques*. 5^{ème} édition. Canada: Janssen Ortho.157 p.
 - ❖ **Schauenberg, P. et Paris, F. (2013).** *les plantes médicinales : guide délauchaux*. Paris : Delachaux et Nestlé. 201p.
 - ❖ **Shah, P.J., Gandhi, MS., Shah, A.B., Goswami, S.S. et Santani, D. (2003).** Study of *Mimusops elengi* bark in experimental gastric ulcers. *Journal of Ethno pharmacology*, vol.89, p.305–311.
 - ❖ **Shin, J.M., Munson, K., Vagin, O. et Sachs, O. (2009).** The gastric H⁺K⁺-ATPase: structure, function, and inhibition. *Pflugers Arch*, vol.457, no.3, P. 609–622.

REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

- ❖ **Silbernalg, S. et Lang, F. (2012).** *Atlas de poche de pysiopathologie*. 2^{ème} édition. Paris : Flammarion médecine science.156p.
- ❖ **Silva, J.S., Andreo, M.A., Tubaldini, F.R., Varanda, E.A., Rocha, L.R.M., Brito, A.R.M.S., Vilegas, W. et Hiruma-Lima, C.A. (2008).** Differences in Gastroprotective and Mutagenic actions between Polar and Apolar Extracts of *Ananas ananassoides*. *Journal of Medicine Food*, vol. 11, no.1, p. 160–168.
- ❖ **Souccar, C., Cysneiros, R.M, Tanae, M.M., Toress, M.M.B., Lima-lindman, M.T.R., Lapa,A.J. (2008).** Inhibition of gastric acid secretion by a standardized aqueous extract of *Cecropia glaziovii* Sneth and underlying mechanism. *Phytomedicine*, vol.15, p462-469.
- ❖ **Souza, S.M., Aquino, L.C., MilachJr, A.C., Bandeira, M.A., Nobre, M.E., Viana, G.S. (2007).** Anti inflammatory and antiulcer properties of tannins from *Myracrodruon urundeuva* Allemão (Anacardiaceae) in rodents. *Phytotherapy Research*, vol.21, p. 220–225.
- ❖ **Stevens, A. et Lowe, J. (2006).** *Histologie humaine*. 3^{ème} édition. Paris : Elsevier. 222 p.

T

- ❖ **Tortora. et Derrickson. (2010).** *Manuel d'anatomie et de physiologie humaine*. 2^{ème} édition. Bruxelles : De boek. 478 p.
- ❖ **Tripathi, K.D. (2001).** *Essentials of Medical Pharmacology*. 4^{ème} editions. New Delhi: Jaypee Brothers Medical Publishers. 52 p.

U

- ❖ **Urquiaga, I. et Leighton, F. (2000).** Plant Polyphenol Antioxidants and Oxidative Stress. *Biological Research*, vol.33, no.2, P1-9.

W

- ❖ **Wallace, J.L. (2008).** Prostaglandins, NSAIDs, and Gastric Mucosal Protection: Why Doesn't the Stomach Digest Itself? . *Physiolcal Revue*, vol. 88, no. 4, p. 1547–1565.

Y

- ❖ **Yang, Y., Moh, S H., Yu, T., Park, J. G., Yoon, D.H., Kim, T.W., Kim, S.H., Lee, S., Hong, S. et Cho, J.Y. (2012).** Methanol extract of *Osbeckia stellata* suppresses lipopolysaccharide-and HCl/ethanol-induced inflammatory responses by inhibiting Src/Syk and IRAK1. *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 143, P.876–883.

Z

- ❖ **Zakaria, Z.A., Abdul Hisam, E.E., Rofee, M.S., Norhafizah M., Somchit, M.N., Teh, L.K .et Salleh, M.Z. (2011).** *In vivo* antiulcer activity of the aqueous extract of *Bauhinia purpurea* leaf. *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 137, p. 1047– 1054.

Glossaire

Glossaire

- ❖ **Abrasion** : lésion de cause traumatique (chute, accident).
- ❖ **Chimiotactisme** : effet d'attraction ou répulsion qu'exerce une substance chimique sur une cellule vivante.
- ❖ **Chromone** : composé dérivé de benzopyrane.
- ❖ **Chyme** : c'est un liquide qui se trouve dans l'estomac avant le passage de la valve du pylore et l'entrée au duodénum.
- ❖ **Cellule ECL** : c'est la 1^{ère} cellule endocrine identifiée dans le système endocrinien, caractérisé par ces granules qui sécrètent la sérotonine et l'histamine.
- ❖ **Endothéline** : neuropeptide sécrété par l'endothélium vasculaire.
- ❖ **Erosion** : lésion élémentaire, correspond à une perte de substance de la couche superficielle de la muqueuse.
- ❖ **Gastrite** : inflammation de la muqueuse de l'estomac sans qu'il ait de véritable ulcération.
- ❖ **Gynécomastie** : se définit par une hypertrophie des seins chez l'homme, due à un développement excessif de la glande mammaires.
- ❖ **Hémorragie** : écoulement du sang en dehors de la circulation sanguine.
- ❖ **Impuissance** : dysfonction érectile.
- ❖ **Infiltration de neutrophiles** : diffusion ou accumulation de neutrophile dans un tissu en réponse à une variété de cellule libérée au niveau du site inflammatoire.
- ❖ **Mucilage** : substance polysaccharidique, elle gonfle au contact de l'eau et forme une solution visqueuse.
- ❖ **Nécrose** : mort anormale et non programmée d'une cellule ou tissu.
- ❖ **Néphrotoxicité** : capacité d'une substance de provoquer des dommages aux cellules rénales.
- ❖ **Nerf vague** : le plus long des nerfs crâniens, qui s'étend de la tête jusqu'à le thorax et abdomen.
- ❖ **Neurone sensoriels** : permettre de ressentir de sensation dans les zones qu'il traverse.
- ❖ **Œdème** : infiltration du tissu conjonctif ou cavité séreuse, d'un liquide appelé exsudat provenant du sang.
- ❖ **Omentum** : correspond à deux feuillets de péritoine et qui relie deux viscères.
- ❖ **Pepsine** : enzyme naturellement présent dans l'organisme, plus particulièrement suc gastrique. Elle aide à la digestion des aliments.

- ❖ **Perforation** : formation d'un trou dans un organe creux.
- ❖ **Péritoine viscéral** : membrane séreuse qui tapisse l'extérieur des organes.
- ❖ **Pétéchie** : est une petite tache de couleur rouge à violacée, due à l'infiltration de sang (hémorragie mineure).
- ❖ **Pyrone** : hétérocycle à 6 atomes de carbone contenant l'oxygène et possède un groupement cétone.
- ❖ **Système parasympathique** : responsable des fonctions automatiques de l'organisme, il est associé à acétyle choline.
- ❖ **Thrombocytopénie** : diminution du nombre des plaquettes sanguines avec risque d'hémorragie.
- ❖ **Tuméfaction** : augmentation ou gonflement d'un tissu ou d'une partie du Corp.
- ❖ **Uréase** : enzyme qui catalyse la réaction de transformation de l'urée en dioxyde de carbone plus l'ammoniac.
- ❖ **Vagotonie** : hyper excitabilité du système parasympathique.

Résumé :

Ulmus campestris est une plante de la famille des Ulmaceae, largement utilisée en médecine traditionnelle Algérienne, pour ses effets antioxydants, anti-inflammatoires et anti-ulcère. Le but de la présente étude est d'examiner l'effet gastro-protecteur de l'extrait brut de l'écorce de *U. campestris* (EUC), induit par le mélange HCl/Ethanol sur un modèle animal. Les différentes doses de *U. campestris* (100, 200 et 400 mg/kg), ont exhibé des résultats significatifs ($P < 0.001$) avec des pourcentages d'inhibition de 87.04 %, 93.75 %, et 64.08 %, respectivement. L'examen histopathologique a révélé une architecture de la muqueuse protégée semblable au groupe positif (Oméprazole) avec absence d'effilochage et d'œdème chez les groupes traités avec EUC. Ces résultats suggèrent que EUC possède un effet gastroprotecteur, qui serait dû à sa capacité à prévenir la formation de lésions, et d'induire les mécanismes de protection de la muqueuse gastrique.

Mots clés : *Ulmus campestris*, anti-ulcère, HCl / Ethanol, Polyphénols, examen histo-pathologique.

Abstract:

Ulmus campestris is a plant of the Ulmaceae family, widely used in traditional medicine in Algeria, for its antioxidant, anti-inflammatory and anti-ulcer effects. The purpose of the present study is to investigate the gastro protective effect of *U. campestris* (EUC) bark crude extract, induced by HCl / ethanol mixture in animal model. The different doses of *U. campestris* (100, 200 and 400 mg / kg), exhibited significant results ($P < 0.001$) with 87.04%, 93.75%, 64.08% inhibition, respectively. Histopathological examination revealed intact mucosal layers similar to the positive group (Omeprazole) with no fraying, and edema in the groups treated with EUC. These results suggest that EUC could have a beneficial effect gastroprotective by its ability to prevent lesions, and promote gastric mucosal protection mechanisms.

Key words: *Ulmus campestris*, anti-ulcer, HCl / Ethanol, Polyphenols, histopathological examination.

ملخص

Ulmus campestris (أولمو) هو نبات من عائلة الدردريات، يستخدم على نطاق واسع في الطب التقليدي الجزائري لخصائصه كمضاد للاكسدة، مضاد للالتهابات ومضاد للقرحة المعدية. الهدف من هذه الدراسة هو تقييم التأثير الوقائي على المعدة للمستخلص الخام من لحاء اولمو الناجم عن دمج حمض الهيدروكلوريك / الايثانول في نموذج حيواني. جرعات مختلفة من مستخلص أولمو (100، 200 و 400 ملغ / كلغ) أظهرت نتائج مهمة للغاية ($P < 0.001$) مع نسبة تثبيط يعادل 87.04%، 93.75%، 64.08% على التوالي. فحص الأنسجة المخاطية كشف عن طبقات سليمة مماثلة للمجموعة الإيجابية: أوميبرازول مع عدم وجود إتلاف للغشاء المخاطي، و لا انتفاخ في المجموعات المعالجة بلحاء أولمو. هذه النتائج تبين أن هذا اللحاء يمكن أن يكون له تأثير إيجابي للحماية من القرحة المعدية من خلال قدرته على منع تشكيل الأضرار، وتعزيز آليات حماية الغشاء المخاطي في المعدة.

الكلمات المفتاحية : *Ulmus campestris* (أولمو)، مضاد للقرحة المعدية، حمض الهيدروكلوريك / الإيثانول، بوليفينول، فحص الأنسجة.