

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université ABDERRAHMANE MIRA de Bejaia
Faculté des Sciences de la nature et de la vie
Département de Biologie Physico-chimique

Mémoire de Master

Filière : Biologie

Option : Génétique Moléculaire et cellulaire

Thème

**Evaluation *in vivo* de l'activité anti-ulcère
et anti-nociceptive de l'extrait éthanolique de l'écorce
de *Ulmus campestris***

Présenté par :

*YOUS Farah
OUARET Narimane*

Membre du jury

Président : Mr OUCHEMOUKH S. (MCA)

Promotrice : Mme OUAHMED H. (MAA)

Examinatrices : Mme DEBBACHE N. (MAA)

M^{elle} TAHIRI W. (MAA)

Promotion 2013 - 2014

Remerciements

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

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

Nous tenons aussi a remercier Mr OUCHMOUKH, Mme DEBBACHE et Melle TAHIRI de nous avoir consacré du temps afin de juger ce modeste travail.

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

Nous tenons a remercier Mme ATMANI, Mme RAHMANI, Mme DEBBACHE, Melle CHARAFT, Melle AYOUNI, et Melle TAHIRI pour leur aide et leur sympathie
Nous remercions également l'équipe du laboratoire de Génétique (Naima, Wahiba et Radia), pour leur aide et leur gentillesse.

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

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail ;

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

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

*A ma tante "MYA", toi qui as toujours cru en moi, toi qui as su
m'encourager, me soutenir tout au long de mes études ;*

*A ma grand-mère, ainsi qu'à toute ma famille : oncles, tantes, cousin et
cousines ;*

*A tous mes amis surtout : sara, yasmine, wassima, dehia, wissem, katia, lina,
lamia, kamel, karim, adel, sofiane, mehdi, khaled, midou, amir, mazigh et ghiles;*

*A toute la promo de Génétique Appliquée, surtout à mon adorable binôme
farah ;*

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

Narimane

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail ;

A mes chers parents ;

Quoique je fasse, je ne pourrais vous remercier pour tous les sacrifices que vous avez faits pour moi et pour vos encouragements qui m'ont poussé à reprendre mes études et à accomplir ce travail.

A mon cher mari Mehdi qui m'a accompagné et encouragé durant ces deux dernières années.

Aux prunelles de mes yeux, mes filles Mélissa-Lyna et Lylia qui m'ont donné la force de continuer à donner le meilleur de moi-même.

A mon cher frère Sofiane et à ma belle sœur Lamia.

A mes chères sœurs ;

Je vous dédie ce travail, mes chères Kahina, Sonia, Kamilia et à leurs époux Kamel, Nassim et Sid ali respectivement.

A ma chère petite sœur linda, en lui souhaitant beaucoup de réussite.

A ma chère cousine faten et a son mari smail pour leurs encouragements

A mon adorable belle sœur sabrina et à son mari nounou

A tous mes amis Farroudja, Saida, acia, amal, zohra, assia, rim, sabrina, armelle, cynthia, béroire et aux collègues de promotion.

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

Je cite particulièrement mon cher binôme Narimane Ouaret.

farah

SOMMAIRE

Sommaire

Abréviations, Liste des figures, Liste des tableaux

Introduction **Erreur ! Signet non défini.**

PARTIE I : SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I : GÉNÉRALITÉS SUR L'INFLAMMATION

1. Définition de la réaction inflammatoire **Erreur ! Signet non défini.**
2. Les médiateurs de l'inflammation **Erreur ! Signet non défini.**
 - 2.1 La composante cellulaire **Erreur ! Signet non défini.**
 - 2.2. Les médiateurs solubles de l'inflammation **Erreur ! Signet non défini.**
 - 2.2.1. Médiateurs lipidiques de l'inflammation **Erreur ! Signet non défini.**
 - 2.2.2. Les cytokines **Erreur ! Signet non défini.**
 - 2.3. Mécanisme de progression des leucocytes vers le site de l'inflammation **Erreur ! Signet non défini.**
 - 2.4. Effet de l'inflammation sur les vaisseaux sanguins **Erreur ! Signet non défini.**
 - 2.4.1. Les voies de signalisation du NO **Erreur ! Signet non défini.**
 - 2.5. La phase de réparation **Erreur ! Signet non défini.**
3. Lien entre la réponse inflammatoire et la douleur **Erreur ! Signet non défini.**

CHAPITRE II : PHYSIOPATHOLOGIE DE L'ULCÈRE GASTRIQUE

1. Physiologie gastrique **Erreur ! Signet non défini.**
 - 1.1. Anatomie de l'estomac **Erreur ! Signet non défini.**
 - 1.2. Histologie de l'estomac **Erreur ! Signet non défini.**
 - 1.3. Physiologie de l'estomac **Erreur ! Signet non défini.**
 - 1.3.1. Physiologie de la sécrétion gastrique **Erreur ! Signet non défini.**
2. Physiopathologie de l'ulcère **Erreur ! Signet non défini.**
 - 2.1. Définition de l'ulcère **Erreur ! Signet non défini.**
 - 2.2. Étiologie de l'ulcère **Erreur ! Signet non défini.**
 - 2.2.1. Mécanismes d'agression endogènes **Erreur ! Signet non défini.**
 - 2.2.2. Mécanismes d'agression exogènes **Erreur ! Signet non défini.**

2.2.3.	Facteurs mixtes.....	Erreur ! Signet non défini.
2.3.	Définition de la douleur.....	Erreur ! Signet non défini.
2.3.1.	Classification des douleurs.....	Erreur ! Signet non défini.
2.3.2.	La nociception.....	Erreur ! Signet non défini.
2.3.3.	Médiateurs périphériques et mécanismes d'action	Erreur ! Signet non défini.
2.4.	Voies de la douleur.....	Erreur ! Signet non défini.
2.4.1.	Voie périphérique de la douleur (de la périphérie à la moelle épinière).....	Erreur ! Signet non défini.
2.4.2.	Voies ascendantes de la douleur (voie centrale)	Erreur ! Signet non défini.
3.	Facteurs réduisant la physiopathologie de l'ulcère	Erreur ! Signet non défini.
3.1.	Les mécanismes physiologiques de défense contre l'ulcère gastrique....	Erreur ! Signet non défini.
3.1.1.	Les antioxydants intracellulaires	Erreur ! Signet non défini.
3.1.2.	Les antioxydants naturels	Erreur ! Signet non défini.
3.1.3.	Protéines de choc thermique (HSP).....	Erreur ! Signet non défini.
3.1.4.	Les composants sulfhydryles	Erreur ! Signet non défini.
3.3.	Traitement de l'ulcère gastrique	Erreur ! Signet non défini.
3.3.1.	Le Misoprostol	Erreur ! Signet non défini.
3.3.2.	L'oméprazole	Erreur ! Signet non défini.
3.4.	Traitement de la douleur.....	Erreur ! Signet non défini.
3.4.1.	Mode d'action des anti-inflammatoires sur la douleur .	Erreur ! Signet non défini.

CHAPITRE III : ACTIVITES BIOLOGIQUES DES POLYPHENOLS

1.	Généralités sur les polyphénols.....	Erreur ! Signet non défini.
1.1.	Définition des polyphénols.....	Erreur ! Signet non défini.
1.2.	Biosynthèse des composés phénoliques	Erreur ! Signet non défini.
1.3.	Classification et structure des polyphénols	Erreur ! Signet non défini.
2.	Activités biologiques des composés phénoliques	Erreur ! Signet non défini.
2.1.	Activité antioxydant	Erreur ! Signet non défini.
2.2.	Propriété anti-inflammatoire et anti-nociceptive	Erreur ! Signet non défini.
2.3.	Propriétés anti-ulcère	Erreur ! Signet non défini.

PARTIE II : ETUDE EXPERIMENTALE

I.	Matériels et méthodes	Erreur ! Signet non défini.
1.	Matériel biologique	Erreur ! Signet non défini.
1.1.	Matériel végétal	Erreur ! Signet non défini.
1.2.	Matériel animal et conditions d'élevage.....	Erreur ! Signet non défini.
2.	Méthodes expérimentales.....	Erreur ! Signet non défini.
2.1.	Préparation des extraits.....	Erreur ! Signet non défini.
2.2.	Méthode d'étude de l'activité anti-ulcère	Erreur ! Signet non défini.
2.2.1.	Modèles d'ulcération	Erreur ! Signet non défini.
A.	Ulcère induit par l'éthanol	Erreur ! Signet non défini.
B.	Ulcère induit par l'indométacine.....	Erreur ! Signet non défini.
2.2.2.	Evaluation de l'activité anti-ulcère.....	Erreur ! Signet non défini.
2.3.	Méthode d'étude de l'activité anti-nociceptive	Erreur ! Signet non défini.
2.4.	Analyses statistiques.....	Erreur ! Signet non défini.
II.	Résultats	Erreur ! Signet non défini.
1.	L'activité anti-ulcère	Erreur ! Signet non défini.
1.1.	Effet de l'extrait éthanolique de <i>Ulmus Campestris</i> sur les lésions induites par l'éthanol	Erreur ! Signet non défini.
1.2.	Effet de l'extrait éthanolique de <i>U. campestris</i> sur les lésions induites par l'indometacine	Erreur ! Signet non défini.
2.	Activité anti-nociceptive	Erreur ! Signet non défini.
2.1.	Induction de la nociception par le test de la formaline	Erreur ! Signet non défini.
III.	Discussion.....	Erreur ! Signet non défini.
1.	Activité anti-ulcère.....	Erreur ! Signet non défini.
2.	Activité anti-nociceptive	Erreur ! Signet non défini.
	Conclusion.....	Erreur ! Signet non défini.

Liste des abréviations

ACh : acétylcholine

ADN : acide désoxyribonucléique

AINS: anti-inflammatoires non stéroïdiens

AMPc: adenosyl mono-phosphate cyclique

ATP: adénosine tri-phosphate

b-FGF: fibroblaste growth factor

Ca²⁺: calcium

CagA: cytotoxin-associated gene A

CAT: la catalase

CCK : cholycistokinine

CGRP : calcitonin gene related peptide

COX1: cyclooxygénase de type 1

COX2: cyclooxygénases de type 2

CXCL2: CXC-chemokine ligand 2

eNOS : NO synthase endothéliale

ECL: enterochromaffin-like cells

eNOS : NOS endothéliale

EROs : espèces réactives de l'oxygène

FeO₂ : radicale ferryle

GIP : gastric inhibitory peptide

GPX: glutathion peroxydase

GRP: gastrin releasing peptide

GSH: glutathion réduit

GSSG: glutathion disulfure

H₂O₂: peroxyde d'hydrogène

hBD-2: human -defensin-2

HCO₃⁻: bicarbonate

HOCL : acide hypochlorique

IFN- : interferon-

IL-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 13: interleukine-1, 2, 3, 4, 5, 6, 8, 10, 12, 13

iNOS: NO synthase inductible

IP3: inositol three phosphat
I B: inhibitor B
LOO[•]: peroxyde
LTB4: leucotrienne B4
MDA: malondialdehyde
MPO: myéloperoxidases
MRP4: multidrug resistance protein 4
NADPH: Nicotinamide Adenine Dinucleotide Phosphate Hydrogen
NF B: facteurs nucléaire B
NGF: facteurs de croissance neuronale
NMDA: N-methyl-D-aspartate
NO: mono-oxyde d'azote
NOS: NO synthase
NP-SH: groupements sulfhydriles non protéinique
O2⁻: anion super-oxyde
OH[•]: radical hydroxyle
P450: protéine P450
PAF: platelet activating factor
PDF: produit de dégradation de la fibrine
PG D2, E2, F2, H2, I2: prostaglandine D2, E2, F2, H2, I2
PGs: prostaglandines
PLA2, C: phospholipases A2, C
PLs: phospholipase
PNN: les polynucléaires neutrophiles
SOD: superoxyde dismutase
T4SS: type 4 secretion system
TGF-β : Transforming Growth Factor-β
TNF-α : tumor necrosis factor
TRAIL: TNF-Related Apoptosis-Inducing Ligand
TRP: transient Receptor Potential
TRPA1: Transient Receptor Potential Ankyrin 1
TXA2, B2: thromboxane A2, B2
VacA: vacuolating cytotoxin A
VEGF: vascular endothelial growth factor

VIP: vaso-intestinal peptide

-FGF: fibroblast growth factor

Liste des figures

- Figure 1.** Activation de la NADPH oxydase au niveau du PNN **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 2.** Principaux médiateurs libérés par les PNN et leurs actions..... **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 3.** Représentation graphique de l'action des anticorps sur les mastocytes.**Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 4.** Voie de signalisation du TNF alpha..... **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 5.** Dérivés de l'acide arachidonique et leurs principaux rôles **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 6.** Voies de signalisation des prostaglandines **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 7.** Actions des cytokines inflammatoires..... **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 8.** Molécules impliquées dans la phase vasculaire **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 9.** Synthèse et mécanisme d'action du NO **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 10.** Anatomie externe et interne de l'estomac..... **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 11.** Fonction sécrétoire de la muqueuse gastrique..... **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 12.** Représentation schématique d'une cellule pariétale **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 13.** Représentation structurale de la pompe à protons..... **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 14.** Mécanisme de la sécrétion acide par les cellules pariétales **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 15.** Mécanismes intercellulaires de stimulation de la sécrétion acide**Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 16.** Mécanismes intercellulaires d'inhibition de la sécrétion acide .. **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 17.** Mécanismes de défense de la muqueuse gastrique **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 18.** Classification anatomo-pathologique des pertes de substance gastrique**Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 19.** Voie de signalisation induite par *H.pylori* **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 20.** Mécanismes d'induction de l'ulcère gastrique par les AINS **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 21.** Mécanisme d'induction de l'ulcère gastrique par le stress oxydatif**Erreur ! Signet non défini.**

- Figure 22.** Les différents types de nocicepteurs **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 23.** Schéma représentant les différentes fibres nerveuses **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 24.** Mécanismes périphériques des douleurs induites **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 25.** Voie périphérique de la douleur **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 26.** Voies ascendantes de la douleur **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 27.** Action des antioxydants sur les radicaux libres **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 28.** Structure et effet protecteur du misoprostol **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 29.** Effets du misoprostol sur les récepteurs des PGE2 **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 30.** Mécanismes d'action des antioxydants; a) activité scavenger des flavonoïdes; b) chélation du fer par les flavonoïdes **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 31.** Photographie de l'arbre et de l'écorce de *Ulmus Campestris*. **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 32.** Photographie de souris Albinos. **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 33.** Elevage des souris au sein de l'animalerie. **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 34.** Récapitulatif des étapes de l'étude anti-ulcère..... **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 35.** a) injection s/cutané de la formaline ; b) lèche et mordillement de la pate lésée. **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 36.** a) estomac traité avec l'HCL+ Ethanol ; b) estomac de souris de type NMRI traité par l'éthanol. **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 37.** a) estomac traité par l'éthanol ; b) estomac traité par l'eau physiologique (sain). **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 38.** a) estomac traité par *U. campestris* à 100 mg ; b) estomac traité par *U. campestris* à 200 mg ; c) estomac traité par *U. campestris* à 400 mg ; d) estomac traité par l'Oméprazole. **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 39.** Effet de l'administration orale du véhicule, de l'Oméprazole, et de l'extrait éthanolique de *U. campestris* sur l'ulcère induit par l'éthanol. **Erreur ! Signet non défini.**
- Figure 40.** a) estomac traité par l'indométacine ; b) estomac traité par l'eau physiologique (sain).
..... **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 41. a) estomac traité par *U. campestris* à 100 mg ; b) estomac traité par *U. campestris* à 200 mg ; c) estomac traité par *U. campestris* à 400 mg ; d) estomac traité par le Misoprostol. **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 42. Effet de l'administration orale du véhicule, du Misoprostol, et de l'extrait éthanolique de *U. campestris* sur l'ulcère induit par l'indométacine. **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 43. a) estomac traité uniquement par *U. campestris* à 400 mg ; b) estomac traité par l'eau physiologique (sain). **Erreur ! Signet non défini.**

Figure 44. Effet analgésique de *U. campestris* à différentes concentrations et des contrôles (- et +) induit par la formaline. **Erreur ! Signet non défini.**

Liste des tableaux

Tableau 1. Représentation des principales cellules participant dans l'inflammation et le type moléculaire sécrété par ces dernières **Erreur ! Signet non défini.**

Tableau 2. Classification et structure des polyphénols. **Erreur ! Signet non défini.**

Tableau 3. Evaluation de l'indice d'ulcère par la méthode des scores. **Erreur ! Signet non défini.**

Tableau 4. Pourcentage d'inhibition de l'ulcère par l'extrait éthanolique de *U. campestris*. **Erreur ! Signet non défini.**

Tableau 5. Evaluation de l'indice d'ulcère par la méthode des scores. **Erreur ! Signet non défini.**

Tableau 6. Pourcentage d'inhibition de l'ulcère par l'extrait éthanolique de *U. campestris*. **Erreur ! Signet non défini.**

Tableau 7. Evaluation de l'activité anti-nociceptive de l'indométacine et de l'extrait éthanolique de *U. campestris*. **Erreur ! Signet non défini.**

INTRODUCTION

L'ulcère gastrique est une affection chronique, d'une étiologie multifactorielle, 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 (**Roseli et al., 2013**).

L'ulcère gastrique est une lésion de la muqueuse gastrique, résultant d'un déséquilibre entre les facteurs de défense et les facteurs d'agression, ce déséquilibre est souvent dû à des facteurs exogènes qui incluent l'infection à *Helicobacter Pylori*, la consommation d'alcool et d'Anti-inflammatoires non stéroïdiens, et le tabagisme. Il a été rapporté que ces facteurs sont souvent à l'origine d'une dérégulation de la fonction gastrique et d'un affaiblissement des facteurs de défense, causant ainsi d'importants dommages au niveau de la muqueuse gastrique, tels qu'une nécrose cellulaire, des hémorragies étendues et surtout une inflammation (**Souza Almeida et al., 2013**). Un autre facteur impliqué dans la pathogénie de l'ulcère gastrique est le stress oxydatif. La consommation excessive d'alcool induit la synthèse d'un nombre important d'espèces réactives de l'oxygène, en effet plusieurs études ont montré une corrélation entre l'augmentation des radicaux libres et l'ampleur de l'ulcération (**Nair et al., 2009**).

Plusieurs médicaments incluant les inhibiteurs de la pompe à protons, les analogues des prostaglandines, les antagonistes des récepteurs histaminiques et les agents cytoprotecteurs sont prescrits pour le traitement de l'ulcère gastrique. Cependant, l'utilisation continue de ces molécules peut conduire à plusieurs effets indésirables, comme la toxicité, l'altération des mécanismes biochimiques et les interactions médicamenteuses (**Dashputre et Naikwade, 2011**). Ainsi, le besoin d'un nouvel agent anti-ulcéreux, capable de réduire les lésions gastriques en inhibant la sécrétion acide et en modulant les défenses antioxydants mais aussi de soulager la douleur qui accompagne les lésions se fait ressentir. Pour cela, ces dernières années, on a observé un regain d'intérêt pour la phytothérapie. En effet, plusieurs études ont montré l'immense potentiel des plantes médicinales et de leurs métabolites secondaires : les polyphénols ; comme agents antioxydant, anti-inflammatoire, anti-bactérien, cytoprotecteur et anti-nociceptive les impliquants ainsi dans le traitement de diverses pathologies, notamment, celle qui nous intéresse, les affections du tractus gastro-intestinal.

Ulmus campestris est une plante de la famille des Ulmacées, elle est largement utilisée en médecine traditionnelle Algérienne, pour ses effets antioxydants, anti-inflammatoires et antalgiques. Elle constitue une source principale de polyphénols dotés de remarquables activités biochimiques et pharmacologique.

Pour cela nous nous sommes fixés l'objectif d'évaluer *in vivo* l'activité anti-ulcère et anti-nociceptive de l'extrait éthanolique de l'écorce de *Ulmus campestris*.

PARTIE I
SYNTHESE
BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I
GENERALITES SUR
L'INFLAMMATION

1. Définition de la réaction inflammatoire

L'inflammation est un processus normal de défense suivi de guérison d'un tissu vascularisé en réponse à une lésion localisée (**Padmanabhan et Jangle, 2012**). Les signes de l'inflammation sont : rougeur, chaleur, douleur, œdème (**Mathieu et Fonteneau, 2008**) et fièvre (**Kindt et al., 2008**). La lésion infectée provoque un chamboulement dans l'homéostasie physiologique du tissu en attirant les cellules immunitaires (**Male et al., 2007**) et en activant les cytokines (**Deng, 2011**). En premier, une coagulation sanguine locale se forme pour empêcher l'extension de l'infection, au final survient l'induction du processus de réparation tissulaire (**Janeway et al., 2009**).

L'inflammation est généralement due à une infection par des micro-organismes (**Kindt et al., 2008**), des corps étrangers, des lésions tissulaires (**Male et al., 2007**), des hémorragies, l'urée, le phosphate de calcium, le cholestérol ou par la nécrose des cellules tumorales (**Silbernagl et lang, 2000**). Il existe deux types d'inflammation :

- **L'inflammation aiguë** est une réponse immédiate, non spécifique et de courte durée vis-à-vis d'une lésion donnée (**Male et al., 2007**). Ce type de réaction limite la propagation des dommages tissulaires et sa manifestations peut être divisées en deux catégories : la réponse vasculaire et la réponse cellulaire (**Silbernagl et lang, 2000**).
- **L'inflammation chronique** est provoquée par une stimulation antigénique continue et par l'activité cytotoxique du pathogène. Les macrophages, les cellules T cytotoxique et B y sont impliqués sans parvenir à une éventuelle cicatrisation (**Male et al., 2007**).

2. Les médiateurs de l'inflammation

2.1 La composante cellulaire

Cette partie introduit les principaux médiateurs cellulaires et moléculaires de l'inflammation.

a. Les polynucléaires neutrophiles (PNN)

Il sont les premiers à arriver sur le site d'agression, ils jouent essentiellement deux rôles ; la phagocytose et la dégranulation (**Kindt et al., 2008**). Ils sont activés par diverses chimiokines, produits de coupure du complément (le C3a, C5a et le C5B67) (**Janeway et al., 2009**), le facteur d'agrégation des plaquettes (PAF), les prostaglandines (PGs)

et autres dérivés du métabolisme de l'acide arachidonique. Ces molécules possèdent toutes des récepteurs sur la membrane plasmique des polynucléaires neutrophiles (PNN) et activent ainsi la nicotinamide adénine dinucléotide phosphate hydrogen (NADPH) oxydase (Pasquier, 1995 ; Kindt *et al.*, 2008). Cette dernière génère des radicaux libres tels que l'anion super-oxyde (O_2^-), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2), le mono-oxyde d'azote (NO) et l'acide hypochlorique (HOCL), qui ont un double rôle ; de défense et de lésion (Thillié-leblond et Thorette, 2004) (Figure 1).

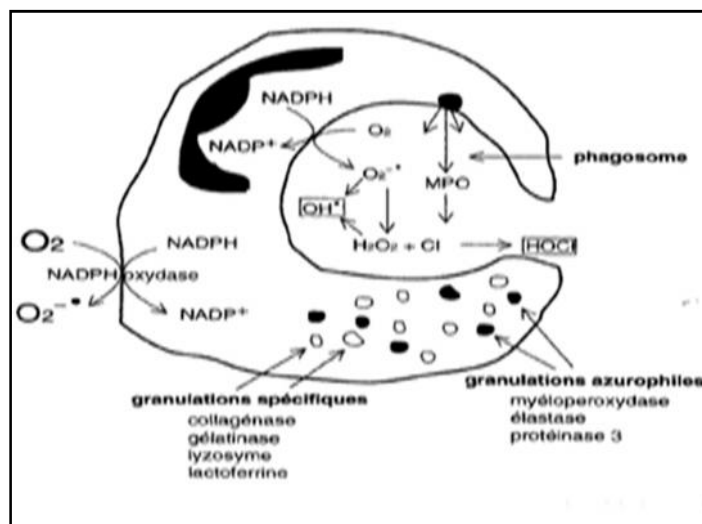


Figure 1. Activation de la NADPH oxydase au niveau du PNN (Pasquier, 1995).

Ce type cellulaire libère également des protéases, des phospholipases (PLs), des élastases et induisent ainsi différentes actions résumées dans Figure 2 (Kindt *et al.*, 2008).

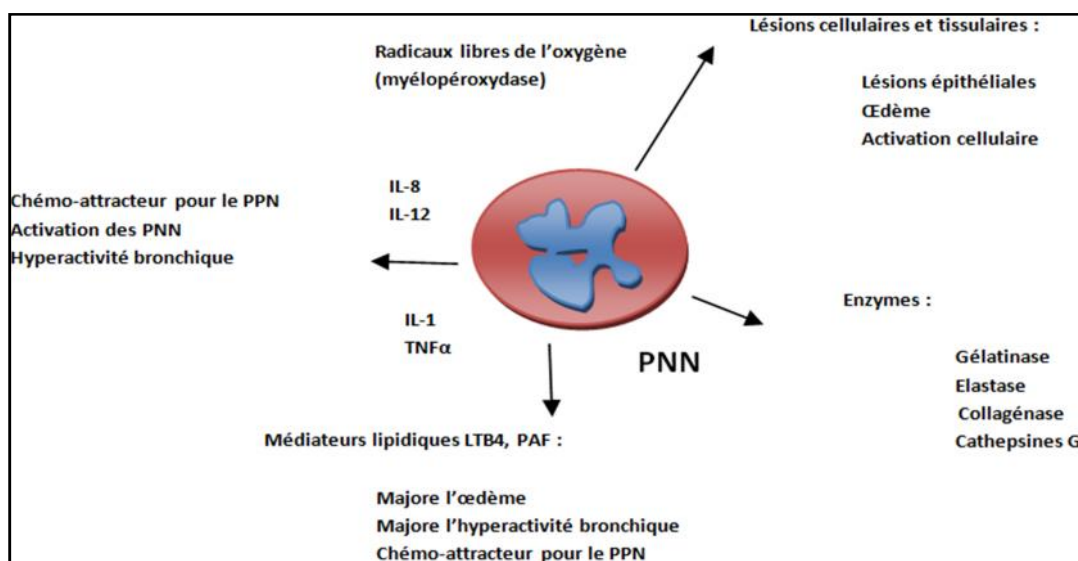


Figure 2. Les principaux médiateurs libérés par les PNN et leurs actions (Thillié-leblond et Thorette, 2004).

b. Les mastocytes basophiles, associés aux anticorps, déclenchent la libération des seconds messagers qui provoquent l'exocytose de médiateurs de l'inflammation (**Figure 3**).

D'autre part, sous l'action du calcium (Ca^{2+}), les PLs du mastocyte libèrent à partir de leurs phospholipides membranaires l'acide arachidonique, les leucotriènes (LT) et le PAF (**Silbernagl et lang, 2000**).

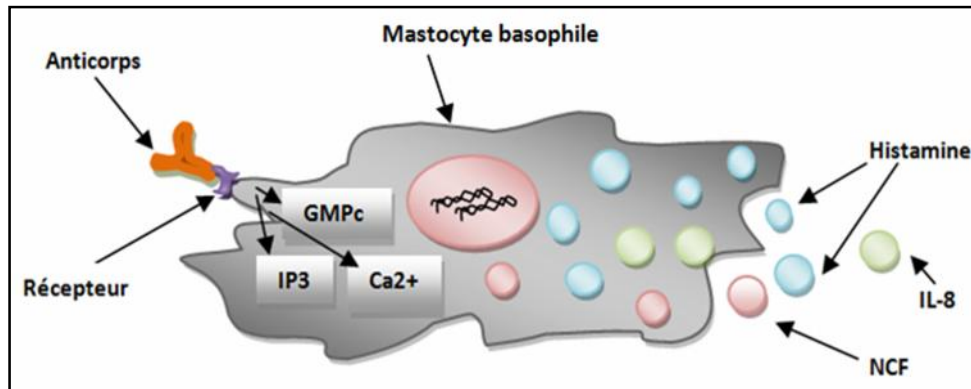


Figure 3. Représentation graphique de l'action des anticorps sur les mastocytes (**Silbernagl et lang, 2000**).

c. Autres cellules impliquées dans l'inflammation

Il existe un grand nombre de leucocytes intervenant dans ce type de réaction, en sécrétant différents médiateurs.

Tableau 1. Principales cellules participants dans l'inflammation (**Russo-Marie et al., 1998**).

LB	Anticorps
LTC D8	Cytokines pro-inflammatoires : l'IFN- , TNF-
LT helper1	Cytokines pro-inflammatoires : (IL-2, IFN- , TNF-)
LT helper2	Cytokines anti-inflammatoires :(IL-4, IL-5, IL-6, IL-10)
LT helper3	Cytokines régulatrices : (TGF-) et l'IL-10)
Les monocytes et les macrophages	Cytokines inflammatoires : (TNF- , IL-1 , IL-6, IL-12) Facteurs chimiotactiques : (IL-8, PGE2 et LTB4) Cytokines anti-inflammatoires : IL-10
mastocytes	Cytokines pro-inflammatoires : (IL-1- , IL-6, IFN- , TNF- ,)
basophiles	Cytokines régulatrices : (IL-4 et IL-13)

2.2. Les médiateurs solubles de l'inflammation

La majorité des événements de l'inflammation sont liés à l'activation du facteur nucléaire NF B (Male *et al.*, 2007), ce dernier est séquestré au niveau du cytoplasme par la protéine I B. Sous l'action du TNF (Tumor necrosis factor-); l'action de l'I B est inactivé par phosphorylation ; ubiquitination ou dégradation (Shen *et al.*, 2007). Cela induit la translocation du NF B dans le noyau et l'induction de l'expression de près d'une centaine de gènes cible incluant les cytokines inflammatoires, les chimiokines, facteurs de croissance, les protéines d'adhésion et les récepteurs de cytokine. Entre autre, la production de radicaux libres est également capable d'activer le NF B (Gorochov et Papo, 2006) (Figure 4).

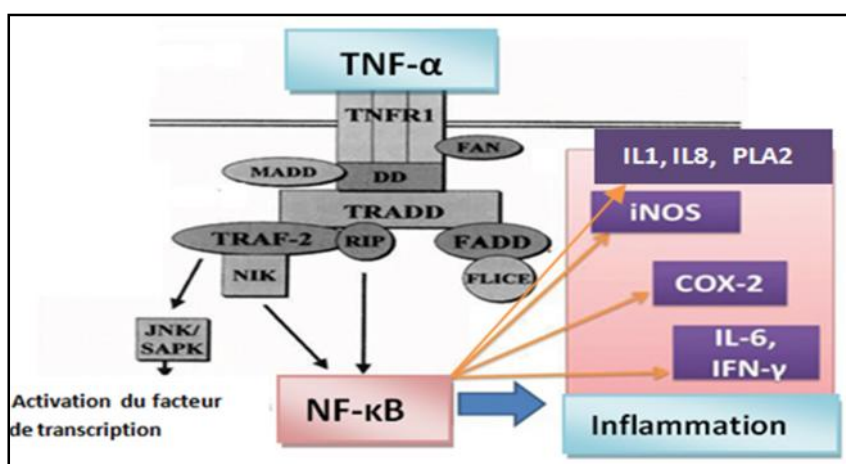


Figure 4. La voie de signalisation du TNF alpha via l'activation du facteur de transcription NF B (Pontoniere, 2012).

2.2.1. Médiateurs lipidiques de l'inflammation

Ils sont essentiellement synthétisés à partir de l'acide arachidonique, lui-même synthétisé à partir de l'acide linoléique (Hennen, 2006), l'acide arachidonique fait partie des phospholipides membranaires d'où il peut être libéré par l'action de différentes lipases telle que les PLs A2 et C ou bien par des stimuli physiques ou chimiques. Il est oxygéné par quatre voies distinctes : la voie des cyclooxygénases, de la lipooxygénase, de l'époxygénase P450 et enfin de l'isoprostane (katzung, 2004). Des deux premières voies dérivent quatre types de dérivés appelées les éicosanoïdes agissant près de leurs lieux de synthèse (Hennen, 2006), elles comprennent les leucotriènes (B4, C4, D4 et E4), les prostaglandines (E2, D2 et I2), les thromboxanes A2 (TXA2) (Espinosa et Chillet, 2006) (Figure 5).

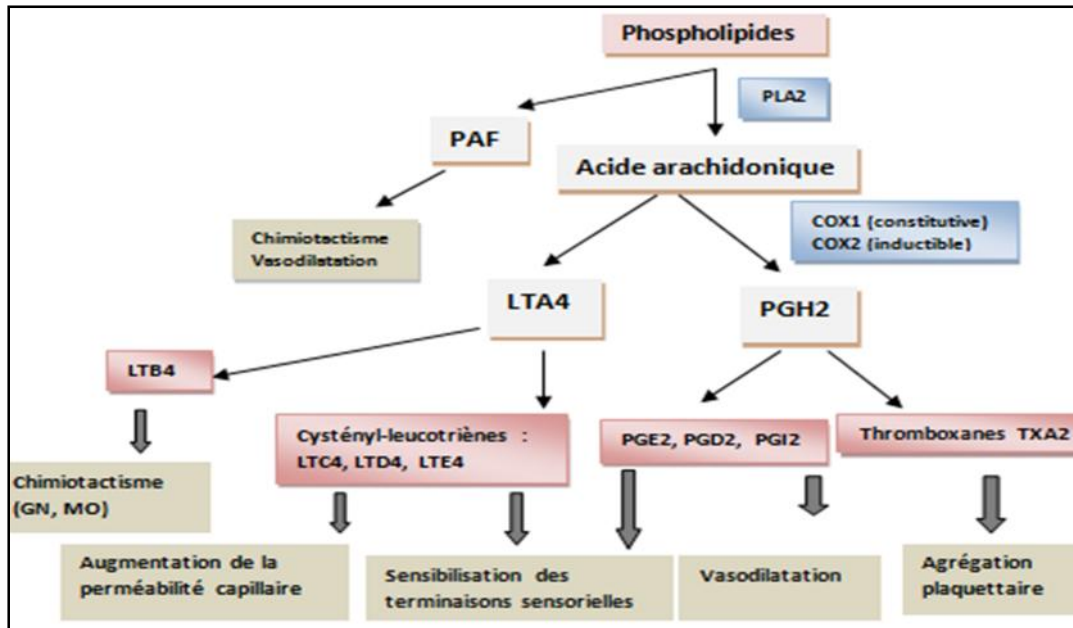


Figure 5. Les dérivés de l'acide arachidonique et leurs principaux rôles (Espinosa et Chillet, 2006).

- **La voie des cyclooxygénases (COX)**

Cette voie est activée au niveau des cellules endothéliales, des macrophages, des mastocytes, des plaquettes et des fibroblastes. Il existe deux isomères des COX : la COX-1, qui a une expression constitutionnelle et ubiquitaire notamment au niveau de la cellule de la muqueuse gastrique et durant l'agrégation plaquettaire (Abdel Haleem Mohamed Eissa *et al.*, 2012), par contre la (COX-2) est inductible par le TNF et le facteurs de croissance TGF, en réponse immédiate et précoce de l'inflammation (Katzung, 2004). La (COX-2) induit ainsi la production des PGs (Jang-liang, 2012).

Divers rôles leurs sont conférés, on peut citer la cytoprotection gastrique, la production vasculaire de prostacyclines (Katzung, 2004), la survenue de fièvre (Jang-liang, 2012), la nociception et l'oncogénèse (Abdel Haleem Mohamed Eissa *et al.*, 2012).

- **Voie de signalisation des prostaglandines**

Les médiateurs inflammatoires lipidiques les plus puissants sont la PGE2, la PGI2, et le LTB4. Dès leur synthèse, les prostaglandines quittent leurs lieux de production via un transport passif à travers les canaux MRP4 (Multidrug resistance protein 4), et se lient à leurs récepteurs de façon autocrine ou paracrine. Les PGE2 et PGF2 se lient à des récepteurs membranaires, couplés à diverses protéines G, et de ce fait activent les seconds messagers, Ca²⁺ et l'adenosyl mono-phosphate cyclique (AMPC) (Fortier, 2008) (Figure 6).

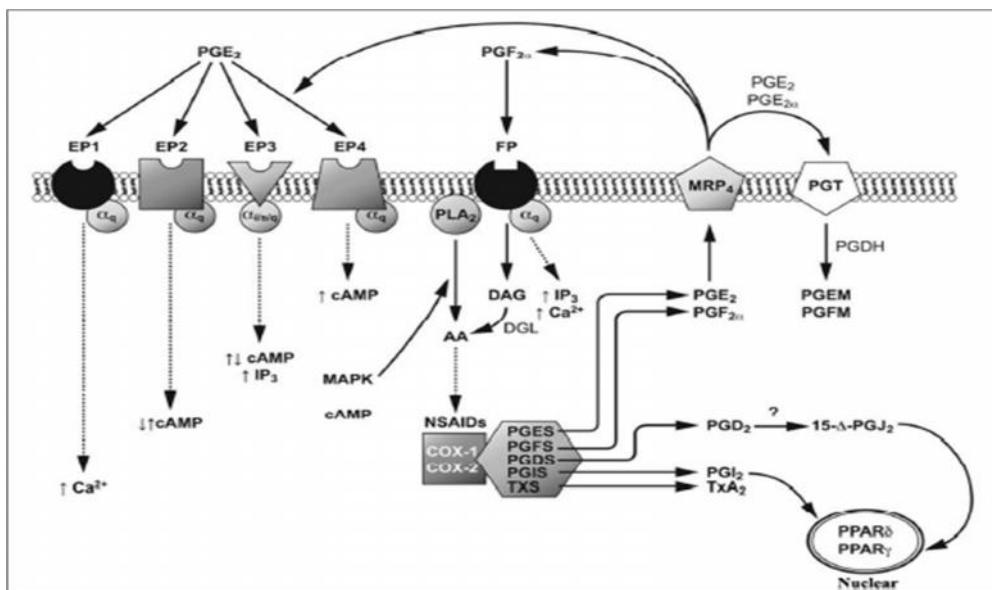


Figure 6. Voie de signalisation des prostaglandines (Fortier, 2008).

2. 2.2. Les cytokines

Les cytokines constituent un autre type de médiateurs inflammatoires, ils peuvent avoir aussi bien des effets locaux que des effets systémiques (Espinosa et Chillet, 2006) (Figure7). La principale fonction de l'interleukine-1 (IL-1) est l'induction de fièvre en agissant sur l'hypothalamus, cette augmentation de température permet aux lymphocytes de se diviser plus rapidement (Male *et al.*, 2007). Cependant les molécules réactives et les cytokines libérés par les leucocytes peuvent endommager le tissu (Janeway *et al.*, 2009).

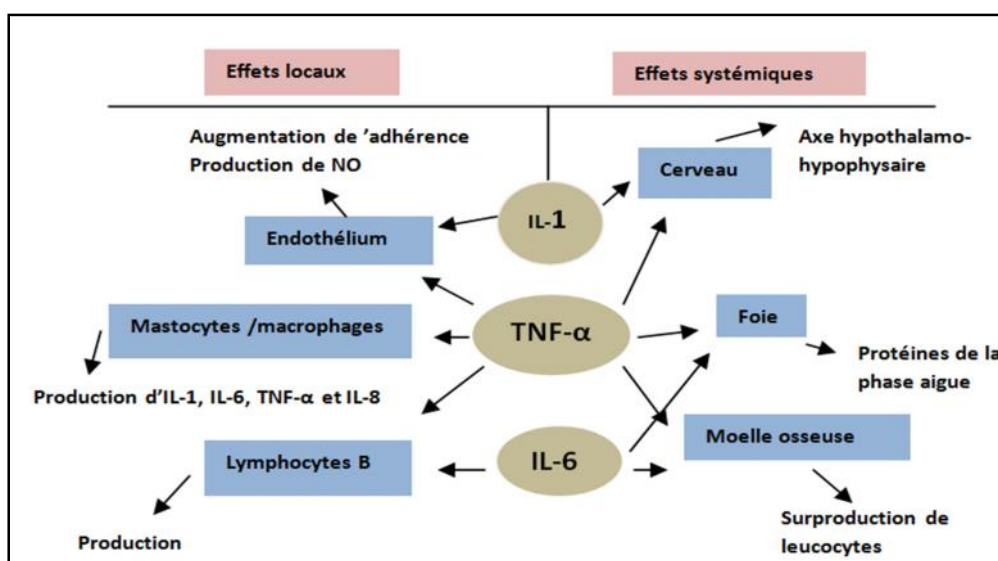


Figure 7. Action des cytokines inflammatoires (Espinosa et Chillet., 2006).

2.3. Mécanisme de progression des leucocytes vers le site de l'inflammation

Les macrophages et les phagocytes mononucléaires secrètent le TNF et l'histamine (Kindt *et al.*, 2008), le système de coagulation produit la thrombine, toutes ces molécules stimulent l'expression des sélectines P par les cellules endothéliales vasculaires (Male *et al.*, 2007). Les PNN circulants expriment ainsi des mucines telles que le PCGL-1 et les sialylés de Lewis qui se lient aux sélectines T et P pour se diriger vers le site de l'agression (Mathieu et Fonteneau, 2008). L'IL-8 agit sur les neutrophiles et déclenche un signal d'activation médié par les protéines G ce qui induit une adhésion aux intégrines et leur migration transendothéliale (Kindt *et al.*, 2008).

2.4. Effet de l'inflammation sur les vaisseaux sanguins

L'inflammation module le diamètre et la perméabilité des vaisseaux sanguins (Padmanabhan et Jangle, 2012), via le système du complément, des kinines, de la coagulation (Oseni *et al.*, 2013), de la synthèse des prostaglandines et enfin celui de la génération du NO (Deng, 2011). Les facteurs participant à la vasodilatation et à la perméabilité des vaisseaux sont schématisés dans la figure suivante (Espinosa et Chillet, 2006) (Figure 8). Cependant la vasoconstriction est principalement médiée par les PGF2 et les TXs A2 et B2 (Janeway *et al.*, 2009).

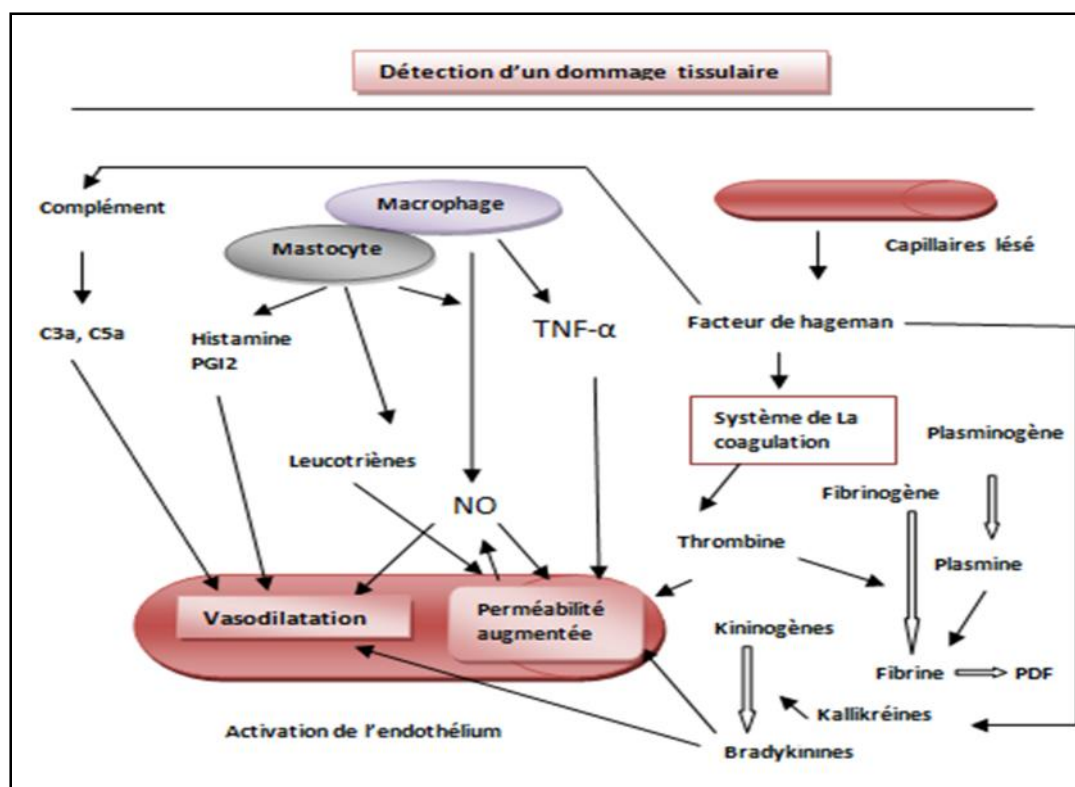


Figure 8. Les molécules impliquées dans la phase vasculaire (Espinosa et Chillet, 2006).

2.4.1. Les voies de signalisation du NO

Le NO est produit durant le catabolisme de l'arginine par les NO synthases (NOSs) (Chatterjee *et al.*, 2012). Le NO dérivé de la e-NOS a un rôle dans la régulation de structure de la micro-vascularisation durant les inflammations aiguës, durant laquelle il agit en tant qu'agent vasodilatateur. Il est sécrété sous l'action de l'acétylcholine (ACh), l'adénosine triphosphate (ATP) ou l'histamine (Despopoulos et Silbernagl, 2003). Cependant l'activité des i-NOS est inducible par divers stimuli dont les lipopolysaccharides d'origine bactérienne, les TNF, IL-1 et les interférons- pro-inflammatoires (Liao *et al.*, 2012) (Figure 9).

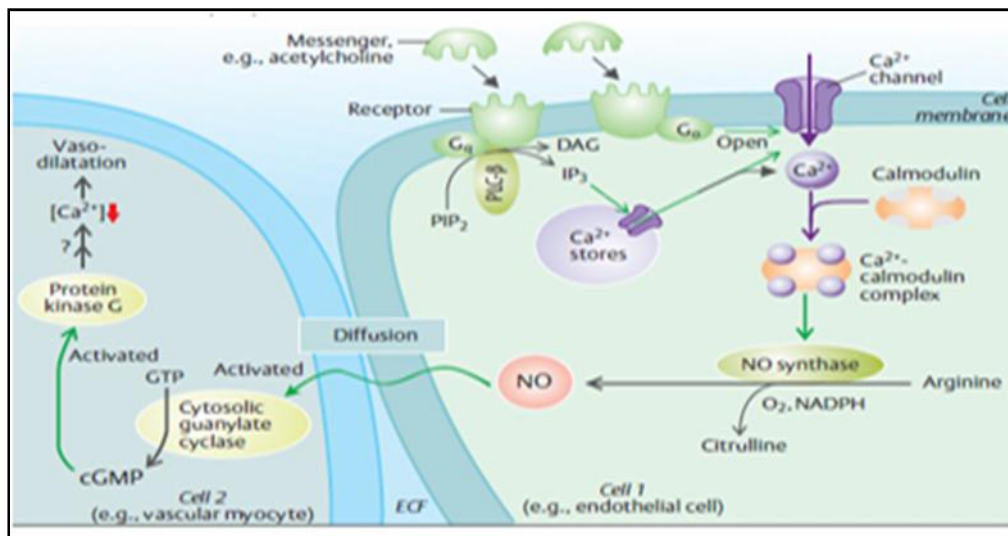


Figure 9. Synthèse et mécanisme d'action du NO (Despopoulos et Silbernagl, 2003).

2.5. La phase de réparation

Après plusieurs évènements, dont l'élimination des produits de la nécrose tissulaire, l'arrêt de la stimulation des polynucléaires neutrophiles et les macrophages par les agents pro-inflammatoires, l'arrêt de libération des espèces réactives de l'oxygène (ERO_S) et des enzymes protéolytiques, les cellules fibroblastique et endothéliales forment au final un tissu conjonctivo-vasculaire formant ainsi la cicatrice (Mattson Porth et Gaspard, 2003).

3. Lien entre la réponse inflammatoire et la douleur

En réponse locale, l'IL1, IL6 et le TNF induisent la nociception via la synthèse des prostaglandines, par contre la réponse systémique de nociception est médiée par ces mêmes cytokines, qui circulent dans le sang pour atteindre le système nerveux et d'autres organes. D'autre part, les cellules immunitaires agissent sur les terminaisons sensorielles du système nerveux somatique (Espinosa et Chillet, 2010).

CHAPITRE II
PHYSIOPATHOLOGIE DE
L'ULCERE GASTRIQUE

De nos jours, l'ulcère gastrique est considéré comme l'une des affections les plus fréquentes du tractus gastro-intestinal (**Souza Almeida et al., 2011**), causé par différents facteurs, incluant les médicaments, d'où l'intérêt de trouver une alternative thérapeutique issue de plantes.

1. Physiologie gastrique

1.1. Anatomie de l'estomac

L'estomac est la partie la plus dilatée du tractus gastro-intestinal, il est présent sous forme de J majuscule, placé entre l'œsophage abdominal et le duodénum (**Drake et al., 2007**). Situé du côté gauche de la cavité abdominale, l'estomac est en grande partie caché par le foie et le diaphragme (**Marieb, 2008**). L'estomac est subdivisé en quatre régions (**Figure 10**):

- **le cardia** : nommé ainsi en raison de sa proximité avec le cœur. Il constitue un orifice d'aboutement de l'œsophage dans l'estomac, fonctionnant comme un sphincter ou une valvule, Il s'ouvre au passage des aliments et se referme ensuite (**Marieb, 2008**).
- **Le fundus** : c'est la partie située au dessus de l'orifice du cardia, elle contient habituellement l'air avalé (en moyenne 50 ml), (**Ernest et al., 1993**).
- **Le corps** : est la partie moyenne qui va en rétrécissant vers le bas et se prolonge par l'antrum pylorique, lui-même débouchant sur le pylore en forme d'entonnoir (**Marieb, 2008**).
- **Le pylore** : il communique avec l'intestin grêle par l'orifice pylorique, qui est fermé par le muscle sphincter pylorique. Il est divisé en antrum pylorique et canal pylorique (**Drake et al., 2006**).

1.2. Histologie de l'estomac

La paroi gastrique présente quatre couches fonctionnelles distinctes: la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse et la séreuse (**Figure 10**).

- **La muqueuse** : est la couche cellulaire la plus interne entre la lumière et la musculature muqueuse (couche musculaire lisse qui produit les mouvements et les replis de la muqueuse), elle est épaisse et résistante et est le siège de la sécrétion gastrique (**Bauman et Dutton, 1996**).

- **La sous-muqueuse** : est le tissu de soutien de la muqueuse elle contient du tissu conjonctif, des nerfs destinés à la muqueuse et surtout des vaisseaux sanguins et lymphatiques (**Feneis et Dauber, 2000**).
- **La musculuse** : très puissante, elle assure la fonction de brassage des aliments par l'estomac. Elle comporte 3 couches de fibres musculaires lisses :

Une couche longitudinale, superficielle dont les fibres sont parallèles aux courbures gastriques.

Une couche circulaire, moyenne, plus importante. Au niveau du pylore, elle s'épaissit en un sphincter, le sphincter pylorique.

Une couche oblique, interne, dont les fibres naissent au niveau de l'incisure cardiale et irradiant vers la grande courbure (**Faller et schuenke, 2004**).

- **La séreuse** : correspond au péritoine viscéral gastrique, elle constitue le tissu de soutien des vaisseaux et des nerfs (**Bauman et Dutton, 1996**).

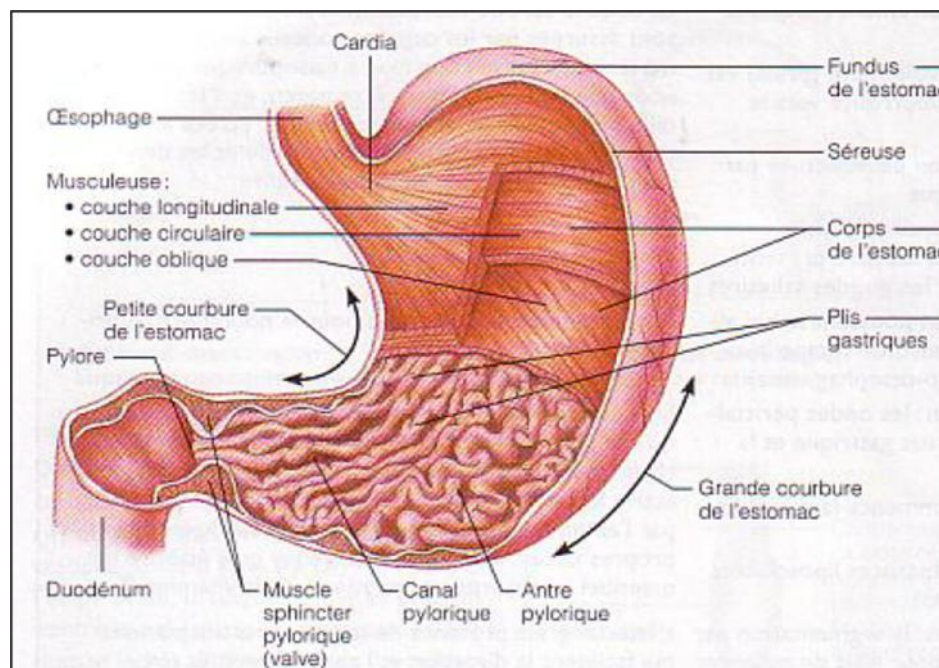


Figure 10. Anatomie externe et interne de l'estomac (**Marieb, 1999**).

1.3. Physiologie de l'estomac

Parmi les multiples fonctions de l'estomac, La fonction sécrétoire et motrice restent les éléments principaux de la digestion, et ce sont les éléments cellulaires de la muqueuse gastrique qui contribuent à la constitution du contenu gastrique (**Ernest et al., 1993**).

1.3.1. Physiologie de la sécrétion gastrique

La muqueuse gastrique est le siège de la fonction sécrétoire, elle contient un grand nombre de glandes, particulièrement les glandes exocrines du fundus et du corps, qui sont responsables de la production des constituants du suc gastrique, elles sont représentées par trois types cellulaires (**Figure 11**) :

- **Les cellules principales** : responsables de la production du pepsinogène, forme inactive de la pepsine.
- **Les cellules pariétales ou bordantes** : sécrètent de l'acide chlorhydrique, ce sont les plus grandes et les plus nombreuses.
- **Les cellules à mucus** : sécrètent du mucus et du bicarbonate essentiellement au niveau du collet des glandes (**Silbernagl et Despopoulos, 2001**).

D'autres cellules sont présentes au niveau de la muqueuse, celles-ci sont dotées d'une fonction endocrine et comportent (**Figure11**) :

- Les cellules sécrétant la gastrine (cellules G), cellules de forme triangulaire, présentes surtout dans l'antrum gastrique.
- Cellules à somatostatine (cellule D), ubiquitaire de l'estomac.
- Cellules à sérotonine (entérochromaffines), présentes surtout dans le fundus et l'antrum gastrique (**Vander, 2001**).

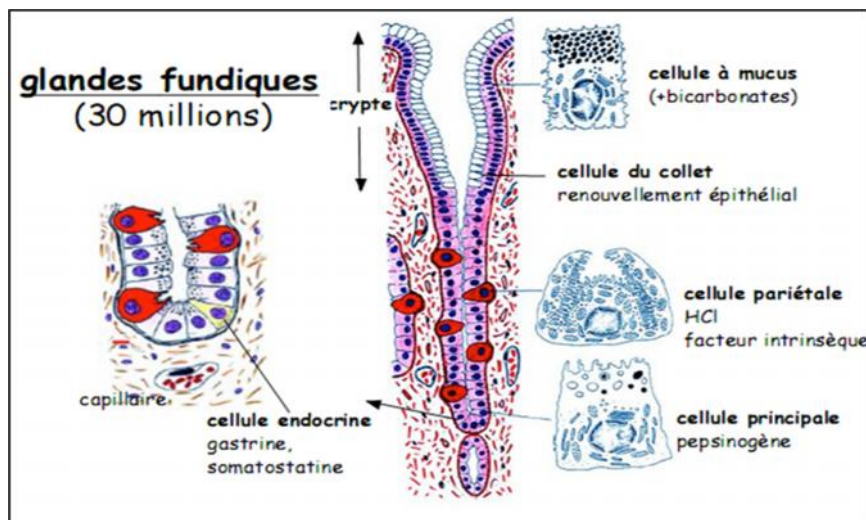


Figure 11. Fonction sécrétoire de la muqueuse gastrique (**Anonyme 1**).

L'estomac sécrète 3 à 4 litres de suc gastrique par jour. Sa sécrétion s'effectue dans les glandes tubulaires de la muqueuse gastrique, il est constitué principalement :

- de **pepsines**, qui interviennent dans la digestion des protéines en tant qu'endopeptidases. Elles sont formés par scission à partir de leurs précurseurs, les **pepsinogènes**, puis libérées par les cellules principales, par exocytose, à $\text{pH} < 4$ (milieu hautement acide), dans la lumière des glandes et de l'estomac (**Silbernagl et Despopoulos, 2001**) ;
- **d'acide chlorhydrique**, qui prédomine grâce à sa sécrétion active par les cellules pariétales sous l'action d'une H^+/K^+ ATPase (**Vander, 2001**). L'environnement extrêmement acide créé par l'acide chlorhydrique permet la transformation du pepsinogène en pepsine (**Lewin, 1985**) ;
- **de mucus**, glycoprotéines très hydrophiles, élaborées par les cellules accessoires sous-jacentes ou cellules à mucus, il assure en grande partie la protection chimique et physique de la muqueuse gastrique (**Silbernagl et Despopoulos, 2001**).

En plus du pepsinogène, du mucus et de l'acide chlorhydrique, le suc gastrique renferme des électrolytes, tels que les ions H^+ , Na^+ , K^+ , Cl^- , HCO_3^- , et le facteur intrinsèque indispensable à l'absorption de la vitamine B_{12} (**Rhoades et Tanner, 2005**).

1.3.1.1. Mécanisme de la sécrétion acide

La sécrétion de l'acide chlorhydrique (HCl) se fait sous l'action d'une H^+/K^+ ATPase ou pompe à protons, située dans la membrane luminale des cellules pariétales (**Silbernagl et Despopoulos, 2001**) (**Figure 12**), dans un premier temps la H^+/K^+ ATPase réside dans les tubulovésicules sous-apicales, après stimulation de la cellule, les tubulovésicules migrent et fusionnent avec le canalicule sécrétoire (**Feldman et al., 1981**).

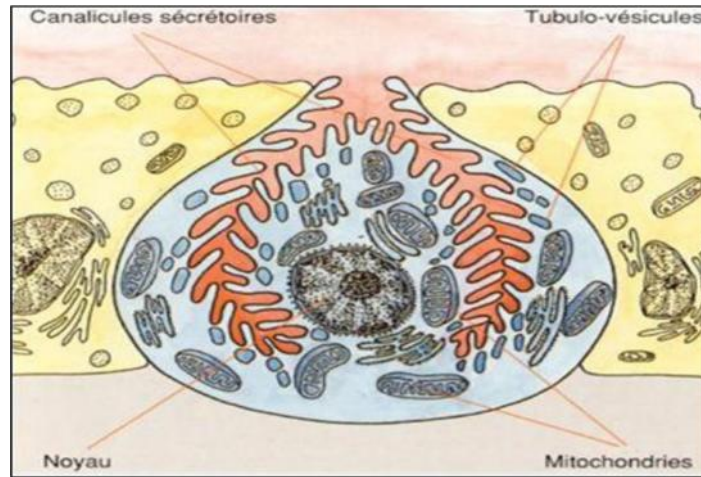


Figure 12. Représentation schématique d'une cellule pariétale (Anonyme 2).

La H^+/K^+ ATPase est constituée de deux sous unités distinctes (Figure 13), alpha et beta associées sous forme dimérique ou tétramérique. La sous unité alpha est la structure responsable de l'activité enzymatique de la pompe à protons, tandis que la sous unité bêta a un effet protecteur pour la sous unité beta contre l'action protéolytique de la pepsine (Lewin, 1985).

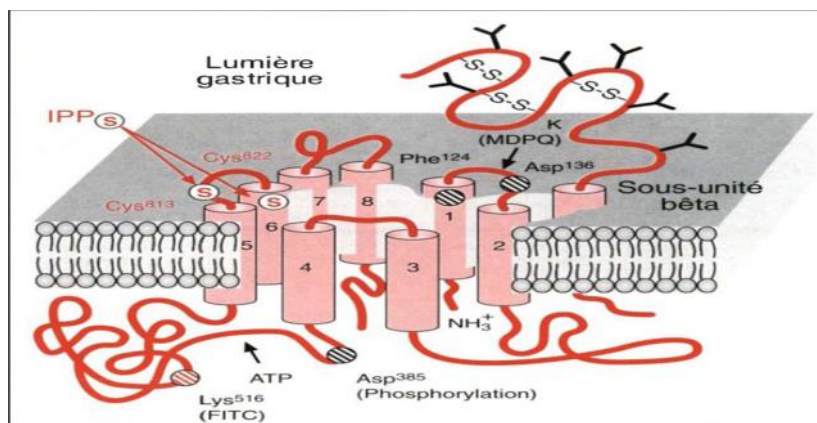


Figure 13. Représentation structurale de la pompe à protons (Lewin, 1995).

La sécrétion de HCl est assurée par le transport d'un ion H^+ , provenant de l'eau cellulaire, à partir du cytosol de la cellule pariétale vers la lumière gastrique en utilisant des ions K^+ comme contre ion (Lewin, 1995), la H^+/K^+ ATPase est associée à une pompe Cl^-/K^+ qui permet le transport de l'ion Cl^- vers la lumière gastrique sous le contrôle de l'AMPC, et le recyclage de l'ion K^+ par la cellule pariétale, ainsi le produit de sécrétion de la cellule pariétale est le HCl (Rhoades et Tanner, 2005). De plus les ions OH^- résultant de l'hydrolyse

de l'eau cellulaire vont, sous l'action d'une anhydrase carbonique, s'associés au CO_2 et vont former des ions HCO_3^- , qui par la suite seront évacués au pôle basal (**Lewin, 1985**) (**Figure 14**).

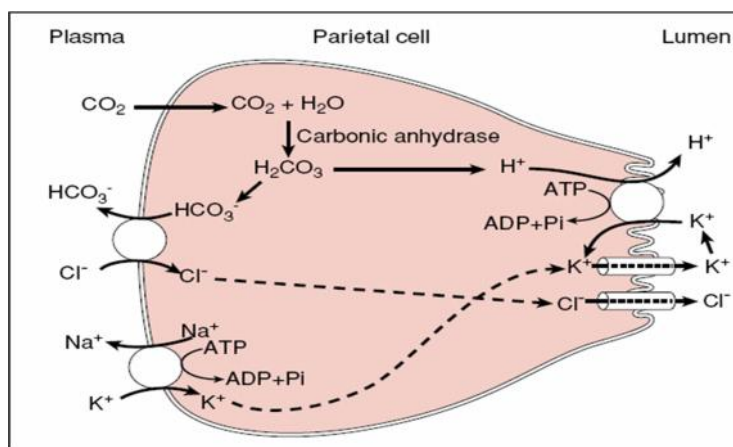


Figure 14. Mécanisme de la sécrétion acide par les cellules pariétales (**Rhoades et Tanner, 2005**).

1.3.1.2. Mécanismes de 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 (**Marieb, 2008**).

➤ Stimulation de la sécrétion acide

L'alimentation constitue le stimulant physiologique de la sécrétion acide (**McDonald, 2004**), ainsi de nombreux facteurs hormonaux et nerveux agissent localement ou par distance et activent les cellules pariétales, qui seront par la suite responsables de la transmission des différents signaux jusqu'au pôle apical, où se trouvent les systèmes effecteurs responsables du transport du HCl dans la lumière gastrique (**Lewin, 1985**). Parmi ces facteurs on retrouve:

L'histamine, libérée par les cellules Enterochromaffin-like (ECL) et les mastocytes de la paroi gastrique (**Waldum et al., 1991**). Elle stimule les cellules pariétales voisines par voie paracrine via des récepteurs de type H2 couplés à l'adényl cyclase, qui transforme l'ATP en AMPc, ce qui augmente la sécrétion de HCl (**Vallot et al., 1996**).

La gastrine, qui provient des cellules G de l'antre (**Vander, 2001**), sa sécrétion est stimulée soit par la distension de l'estomac et la présence dans le bol alimentaire de certains

nutriments tels que les acides aminés et les peptides, ces derniers agissent directement sur la libération de la gastrine ou par l'intermédiaire d'une substance dite GRP (gastrin releasing peptide), soit par la stimulation vagale (**Waldum et al., 1991**).

La gastrine agit sur les cellules pariétales et stimule la sécrétion du pepsinogène (**Lewin, 1995**), du HCl via des récepteurs couplés à la phospholipase C, ces derniers transforment les phospholipides en IP3, ce qui entraîne la libération du Ca^{2+} (**Rhoades et Tanner, 2005**), de plus elle active les cellules ECL responsables de la sécrétion de l'histamine (**Silbernagl et Lang, 2000**).

Libéré sous l'action du nerf vague, l'**acétylcholine** a un rôle prépondérant dans la stimulation de la sécrétion acide (**Waldum et al., 1991**), il active les cellules pariétales du fundus via des récepteurs cholinergiques (**Silbernagl et Despopoulos, 2001**), de plus il induit la sécrétion de la gastrine et de l'histamine à travers l'activation des cellules G de l'antre et les cellules ECL (**Bado et al., 1994**) (**Figure 15**).

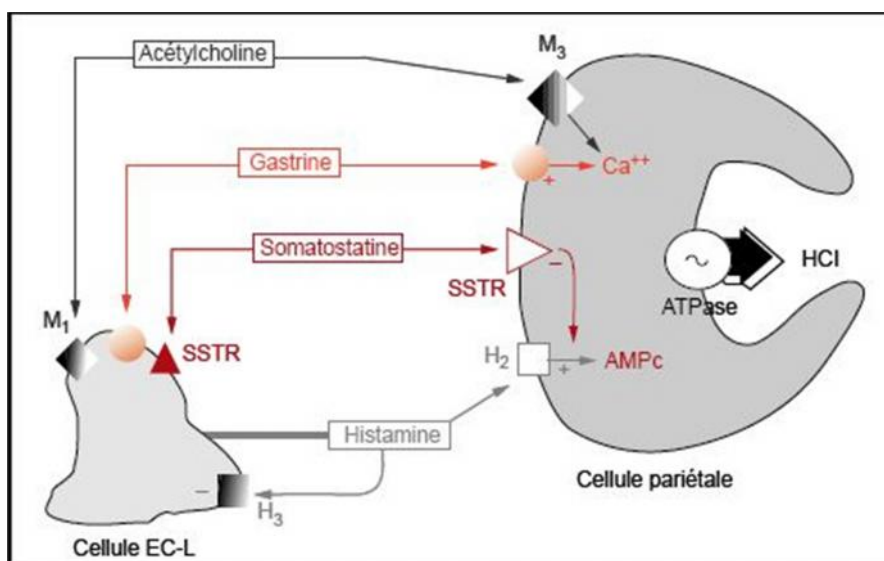


Figure 15. Mécanismes intercellulaires de stimulation de la sécrétion acide (**Bado et al., 1994**).

➤ Inhibition de la sécrétion gastrique

Les principaux inhibiteurs de la sécrétion acide sont la somatostatine, la sécrétine et les prostaglandines (**Mader, 2004**) (**Figure 16**).

La somatostatine, est un puissant inhibiteur de la pepsine et de la gastrine (**Rhoades et Tanner, 2005**), sa sécrétion est dépendante du pH du milieu, qui lors de sa diminution (< 8)

3), inhibe les cellules G de l'antré, et entraîne ainsi l'activation des cellules D responsables de la sécrétion de la somatostatine (Silbernagl et Lang, 2000 ; Ganong, 2005).

La sécrétine, libérée par la muqueuse duodénale (Marieb, 1999), elle agit en inhibant la sécrétion acide et celle de la gastrine (Bonfils et al., 1979).

Les prostaglandines, entre autre les PGE2 Et les PGI2, ces derniers inhibent l'accumulation de l'AMP cyclique induite par l'histamine au niveau de la cellule pariétale (Bonfils, 1985 ; Ganong, 2005).

D'autres substances inhibent également la sécrétion acide, le glucagon, le VIP (vaso intestinal peptide), le GIP (gastric inhibitory peptide), le CGRP (calcitonin gene related peptide), la CCK (cholocystokinine), et le peptide YY (Rhoades et Tanner, 2005).

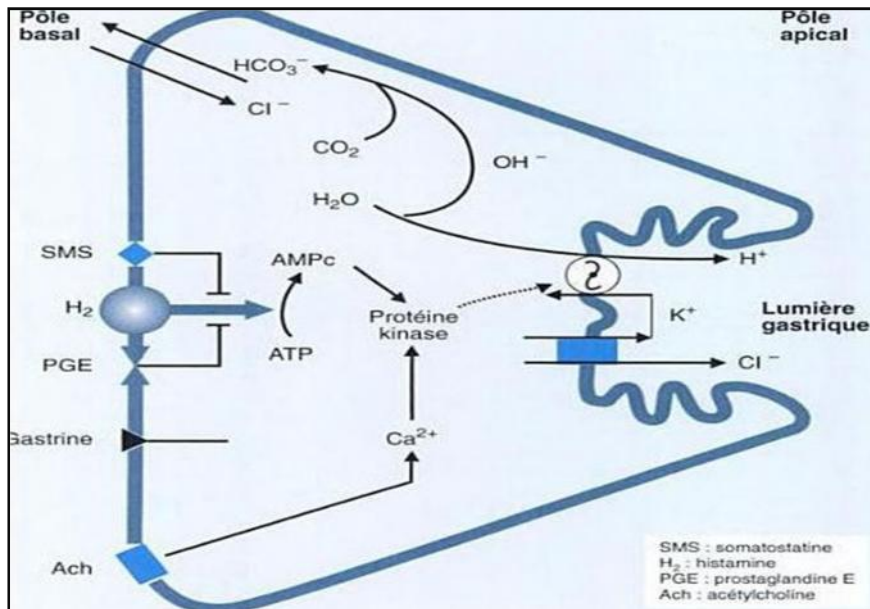


Figure 16. Mécanismes intercellulaires d'inhibition de la sécrétion acide (Vallot *et al.*, 1996).

1.3.1.3. Mécanisme de défense de la muqueuse gastrique

La muqueuse gastrique est continuellement exposée à des facteurs d'agression (Rozza *et al.*, 2013). Pour pouvoir résister à ces facteurs, l'estomac fait appel à plusieurs mécanismes de défense (Mader, 2004) (Figure 17) :

- **Le mucus**, gel visqueux riche en glycoprotéines et en phospholipides (Wallace *et al.*, 1999), il adhère à la surface de la muqueuse et la protège des érosions mécaniques et

chimiques en formant une couche épaisse qui induit une diffusion lente des ions H^+ (Frizzel, 2001). De plus, il aide à réduire les infections bactériennes, et contribue à la réparation de l'épithélium endommagé (Wallace *et al.*, 1999).

- **Les bicarbonates (HCO_3^-)**, produits par l'épithélium sous l'action principale des prostaglandines, ces ions vont non seulement s'accumulés dans la couche de liquide qui est en contact direct avec l'épithélium, mais vont également diffuser dans le mucus et neutraliser l'acide chlorydrique provenant de la lumière gastrique (Silbernagl et Lang, 2000).
- **La barrière épithéliale**, l'épithélium de la muqueuse gastrique possède également des propriétés de défense, car il empêche de façon importante l'entrée des ions hydrogènes, et refoule vers l'extérieur les ions H^+ ayant pénétré à l'intérieur de la muqueuse (Despopoulos, 2003).
- **Le flux sanguin**, l'augmentation du débit sanguin permet l'évacuation rapide des ions H^+ qui ont traversé la barrière gastrique (Cooke et Stewart, 2004), de plus il fournit un apport en bicarbonates et en nutriments nécessaires aux cellules de la muqueuse (Feldman *et al.*, 1981 ; Silbernagl et Lang, 2000).
- **Les prostaglandines**, inhibent la sécrétion d'acide, stimulent la sécrétion du mucus et du bicarbonate et augmentent le flux sanguin muqueux (Rhoades et Tanner, 2005).
- **La réépithélialisation**, se fait par la migration des cellules provenant du fond des cryptes (Vander, 2001).

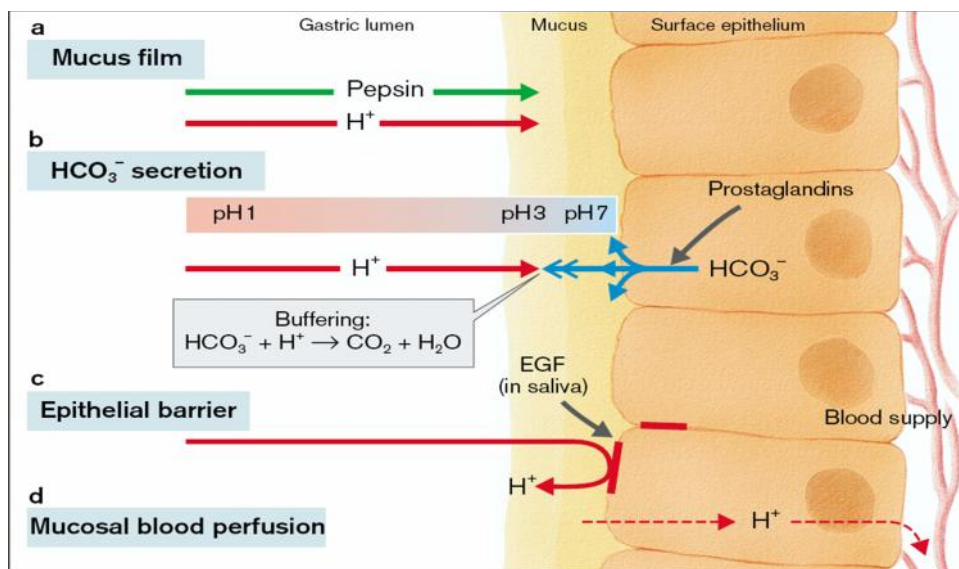


Figure 17. Mécanismes de défense de la muqueuse gastrique (Silbernagl et Lang, 2000).

2. Physiopathologie de l'ulcère

2.1. Définition de l'ulcère

L'ulcère est considéré comme étant une perturbation de l'intégrité de la muqueuse gastrique, (**Oyagi et al., 2010**). Il est caractérisé sur le plan anatomo-pathologique par une perte de substance de la muqueuse gastrique atteignant la musculature et reposant sur un socle scléro-inflammatoire. Ceci distingue l'ulcère des pertes de substance plus superficielles (ulcération, érosion, abrasion) (**Aziz et al., 2012**) (**Figure 18**). l'ulcère peut également être nécrotique révélant un cratère profond provoquant une perforation de l'estomac (**Viana et al., 2013**). Ces lésions mucosales et musculaires sont souvent associées à des lésions vasculaires (**Baqtiyar et al., 2012**). Cette pathologie peut devenir chronique (**Aziz et al., 2012**), durant laquelle l'HCL et la pepsine sont responsables du maintien de ces lésions après leurs formations (**Baqtiyar et al., 2012**).

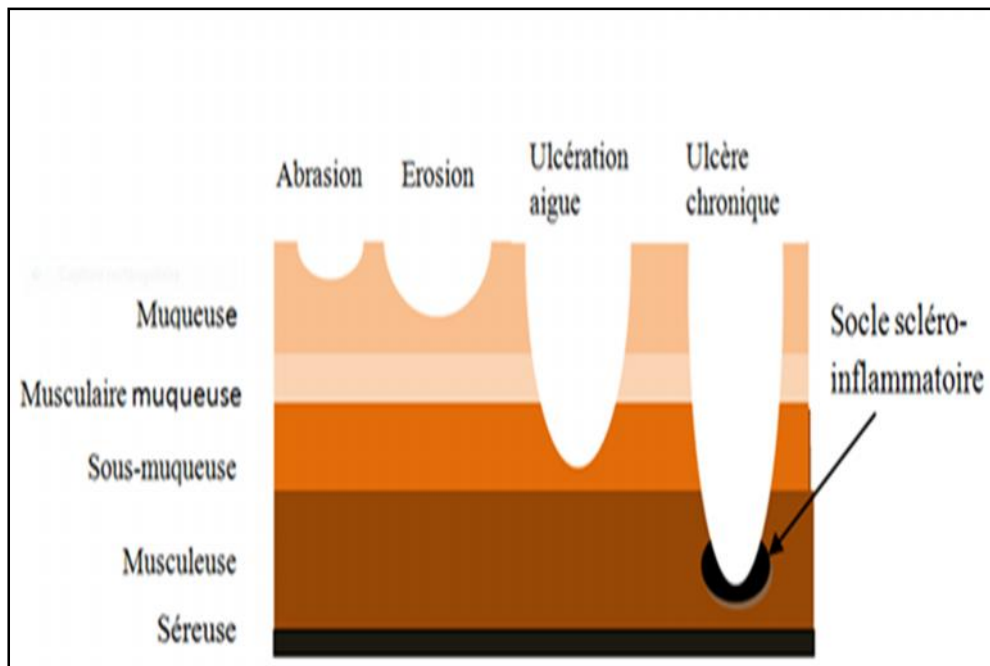


Figure 18. Classification anatomo-pathologique des pertes de substance gastrique (**Aziz et al., 2012**).

2.2. Etiologie de l'ulcère

Sous des conditions normales, l'intégrité de la muqueuse est maintenue, par des mécanismes de défense naturels (**Fariaa et al., 2012**), cependant un déséquilibre entre les mécanismes de protection gastriques et les mécanismes d'agressions induisent l'ulcère (**Oyagi et al., 2010**).

2.2.1. Mécanismes d'agression endogènes

les changements des paramètres physiologiques de l'HCL, de la pepsine et des EROs (**Roza et al., 2013**), La diminution de synthèse de la somatostatine, et du sulfhydryle (**Souza Almeida et al., 2011**), la baisse du flux sanguin (**Sini et al., 2011**), et l'accumulation du NO dérivé de la iNOS peuvent engendrer l'ulcère (**Kato et al., 2012**). D'autres études ont confirmé qu'un déséquilibre entre le taux des cytokines pro-inflammatoires IL1 et le TNF , est impliqué dans cette pathologie (**Chatterjee et al., 2011**), de plus l'infiltration des neutrophiles provoque des malformations micro-vasculaires (**Chatterjee et al., 2012**).

2.2.2. Mécanismes d'agression exogènes

Les facteurs exogènes sont également nombreux et agressifs (**Roza et al., 2013**). L'infection par *helicobacter pylori*, la consommation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) et de l'alcool sont considérés comme étant les causes prédominantes de l'ulcère (**James et Wang, 2007, Kang et al., 2010**). Il a été rapporté que l'ingestion excessive du café ou d'aliments piquants sont aussi mises en cause (**Shah et al., 2011**), de même le stress psychique, physique (**Overmier et Murison, 2013**) ou oxydatif est à l'origine de cette affection (**Chatterjee et al., 2011**). Notamment la prolifération exagérée des cellules ECL et la surexpression de la sérotonine (**Kato et al., 2012**).

2.2.2.1. Hélicobacter pylori

La bactérie micro-aérophile *H. pylori* est un bacille à gram négatif, qui a un tropisme pour la muqueuse gastrique (**Sid ahmed et al, 2013**). L'infection par *H. pylori* est favorisée par la mutation du gène TLR1 (Toll-like receptors) codant pour un récepteur de type Toll (**Tan et al., 2011**).

Ce pathogène induit l'inflammation au niveau des cellules épithéliales via deux processus : le premier est lié à l'activation du système T4SS (type4 secretion system), qui secrète des molécules effectrices dont les peptidoglycanes et la protéine CagA (cytotoxin-associated gene A), qui activent à leur tour deux différentes voies de signalisations, aboutissant ainsi à la synthèse des chimiokines pro-inflammatoires IL-8, CXCL2(CXC-chemokine ligand 2) et le hBD-2 (human -defensin-2) (**James et Wang, 2007**) (**figure 19**).

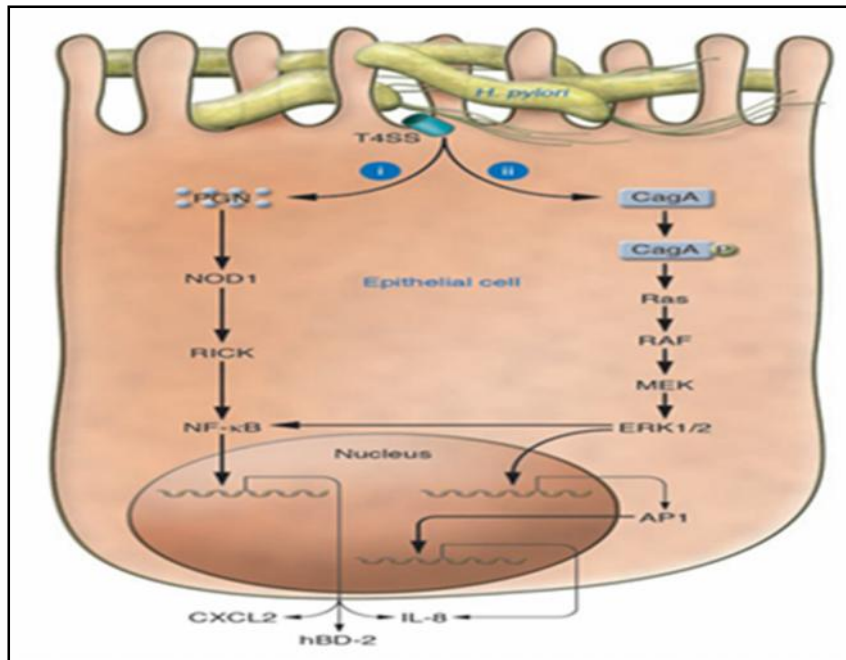


Figure 19. Voies de signalisation induites par *H.pylori* (James et Wang, 2007).

Le deuxième est lié au fait que cette bactérie sécrète l'uréase qui transforme l'urée en ammoniac et en CO₂. L'ammoniac et les toxines activent les neutrophiles et la réponse inflammatoire médié par les cytokines (IL-8, TNF- et IL-1b) et augmentent ainsi la synthèse des prostaglandines inductibles (Brzozowski *et al.*, 2006). De plus *H. pylori* accrois la gastrine sérique, diminue le nombre des cellules à somatostatine, augmente la masse de cellules pariétales et du pepsinogène 1 et rompt la couche protectrice du mucus par libération des cyto-toxines (Ballinger et Patchett, 1997). L'éradication de ce pathogène nécessite une triple thérapie, basée sur un inhibiteur de la pompe à protons combiné avec le clarithomycine et l'amoxiciline et/ou métronidazole (Rozza *et al.*, 2012).

2.2.2.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens

Les AINS sont souvent prescrits pour soulager la douleur, la fièvre et la raideur articulaire de l'arthrite rhumatoïde (Ballinger et Patchett, 1997 ; Oseni *et al.*, 2013). Leurs effets indésirables concernent en premier lieux le tractus gastro-intestinal (Oseni *et al.*, 2013).

La thérapie anti inflammatoire des AINS est produite en inhibant les COX2 (Kang *et al.*, 2010), par contre les effets indésirables sont liés à l'inhibition des COX1 (Abdel Haleem Mohamed Eissa *et al.*, 2012).

- **Les AINS Inhibiteurs sélectifs des COX2**

Le célécoxib et le rofécoib sont de nouveaux inhibiteurs sélectifs des COX2 mais ils ne sont pas souvent prescrits à cause de leurs effets secondaires (**Lullmann et Mohr, 2003**).

- **Les AINS inhibiteurs non sélectifs des COX**

Ils sont subdivisés en deux groupes ; ceux qui appartiennent au premier groupe comme les acides carbonyliques : l'ibuprofène, le naproxène, et l'indométacine ; présentent un caractère acide et sont des inhibiteurs non sélectifs des COXs. L'autre groupe comporte les acides énoles comme l'azapropazone et le phénylbutazone (**Sinha et al., 2013**). Ces deux groupes inhibent les COXs de façon réversible. Ce type d'AINS présente des effets secondaires, le plus fréquent : une lésion de la muqueuse gastrique avec risque d'ulcère gastrique qui est essentiellement dû (à côté du caractère acide direct) à une diminution de la synthèse des prostaglandines qui protègent la muqueuse (**Lullmann et Mohr, 2003**).

L'effet nocif des AINS réside dans la réduction de la circulation des PGE2 qui aboutit à la réduction de la sécrétion du bicarbonate et du flux sanguin au niveau de la muqueuse gastrique (**Roy et al., 2010 ; Chatterjee et al., 2012**) (**Figure 20**), en induisant la baisse d'expression des facteurs de croissance -FGF (fibroblast growth factor-) et VEGF (vascular endothelial growth factor); dont le rôle est lié à l'angiogenèse (**Kang et al., 2010**). Les neutrophiles, le NO dérivé de la (iNOS), les cytokines et les chimiokines sont aussi impliqués dans les lésions provoquées par les AINS (**Kato et al., 2012**).

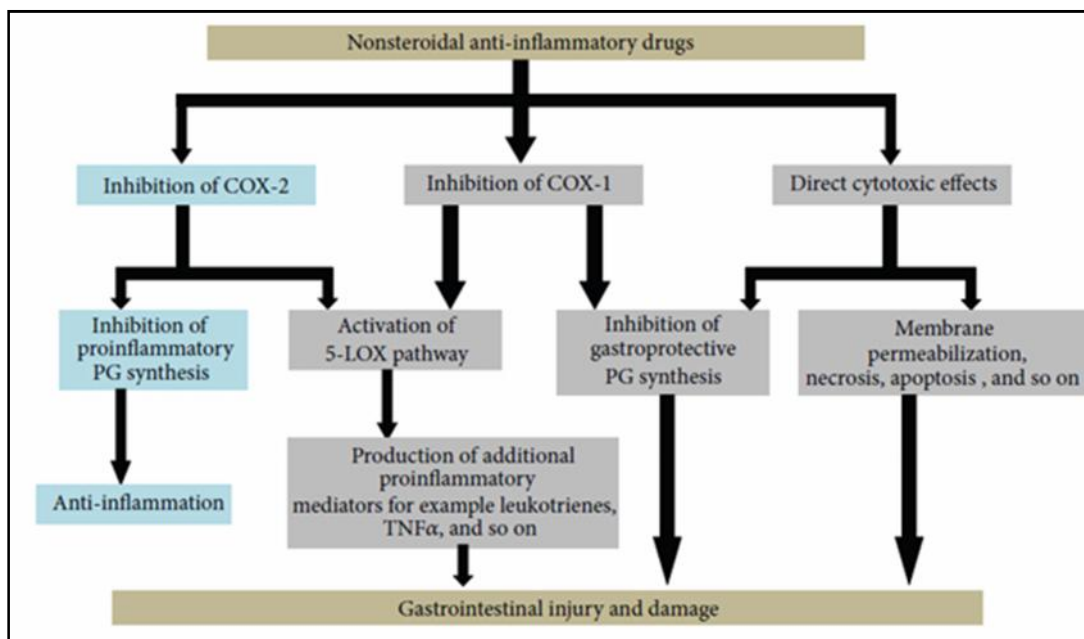


Figure 20. Mécanismes d'induction de l'ulcère gastrique par les AINS (**Sinha et al., 2013**).

L'indométacine, a été introduite sur le marché en 1963 (**katzung, 2004**). Elle est prescrite dans le cas d'inhibition du myosis préopératoire, prévention des manifestations inflammatoires et douloureuses (**Vidal, 2006**), de la fièvre (**Oyagi et al., 2010**) et dans le traitement de la goutte (**Lulmann et Mohr, 2003**). L'indométacine est considérée comme étant l'AINS le plus agressif (**Chatterjee et al., 2011**), en effet elle induit des érosions au niveau gastrique (**Sousa et al., 2012 ; Devaraj et Gopala Krishna, 2013**) et ceci en inhibant les prostaglandines synthétase et la phospholipase A et C (**Katzung., 2004**).

Il a été démontré que l'indométacine inhibait aussi l'activation du (NF B), en empêchant la phosphorylation et la dégradation de l'I B, mais cet effet paraît être spécifique à la lignée cellulaire et dépendant de l'agent exogène causal (TNF , IL-1, H₂O₂) (**Shen et al., 2007**). L'indométacine provoque l'ulcère en élevant la sécrétion gastrique acide et l'infiltration des neutrophiles (**Rozza et al., 2012**), où elle stimule ces derniers et augmente 12 fois le taux d'expression des i-NOS dans la surface ulcérée (**Chatterjee et al., 2012**), active le récepteur 5-HT₄ de la sérotonine et accentue ainsi la lésion en augmentant la réponse inflammatoire (**Kato et al., 2012**). L'induction des cytokines pro-inflammatoires IL-1 et la réduction de la sécrétion des cytokines anti-inflammatoires dont les IL-10 au niveau de la muqueuse y seraient impliquées (**Chatterjee et al., 2011**).

2.2.2.3. L'alcool

La consommation excessive d'alcool est à l'origine de l'ulcère gastrique, en effet, il a été rapporté que l'alcool induit un stress oxydatif (**Islam et al., 2012**), par augmentation de la synthèse des EROs qui provoquent la peroxydation lipidique (**Roy et al., 2010 ; Sini et al., 2011**). Ce phénomène est produit en réduisant le taux du glutathion et la quantité de la superoxyde dismutase (SOD). L'alcool induit également la modulation de la NOS et réduit ainsi le flux sanguin de la muqueuse, il provoque également le relargage de molécules vasoactives par les mastocytes, macrophages, ce qui aboutit à des dommages au niveau vasculaire (**Konturek et al., 2007**). Le changement de diamètre se fait en deux temps, débutant par une vasoconstriction, médiée par les PGF₂ et les TXs (A₂, B₂) suivie d'une vasodilatation, laquelle est orchestrée par les PGI₂ (prostacyclines), les bradykinines, les PGE₂, l'histamine, le PAF et les LT C₄, D₄ et E₄ (**Janeway et al., 2009**).

2.2.3. Facteurs mixtes

Les sources endogènes des radicaux libres sont liées à l'inflammation, (**Pasquier, 1995**). Par contre les sources exogènes se caractérisent par le tabac, les solvants organiques certains

polluants, un environnement hyperoxique, les pesticides, les radiations, et l'alcool (**Kindt et al., 2008**).

2.2.3.1. Le stress oxydatif

Le stress oxydatif résulte de l'accumulation des EROs et l'incapacité du système antioxydant de les neutraliser (**Sid ahmed et al., 2013**). Les radicaux libres deviennent alors une menace particulière pour les tissus qui sont momentanément non irrigués par le flux sanguin. Durant la période où le flux est interrompu le mécanisme intracellulaire qui contrôle les radicaux libres est inactivé. Quand le flux sanguin est restauré, la cellule est subitement confrontée à un excès de radicaux libres qu'elle ne peut plus contrôler. Les radicaux libres intermédiaires causent la peroxydation lipidique, la modification oxydative des protéines et de l'ADN (**Konturek et al., 2007**).

➤ La peroxydation lipidique

Les acides gras polyinsaturés possèdent des doubles liaisons, attaqués par les radicaux OH^\cdot , la réaction se propage en formant le radical peroxyde LOO^\cdot , qui à son tour oxyde un autre acide gras polyinsaturé (**Pasquier, 1995**), ce qui aboutit principalement à la formation des MDA (Malondialdéhyde) (**Liao et al., 2012**), hydrocarbure, éthane, pentane et des lipofuscines (**Pasquier, 1995**) (**Figure 21**).

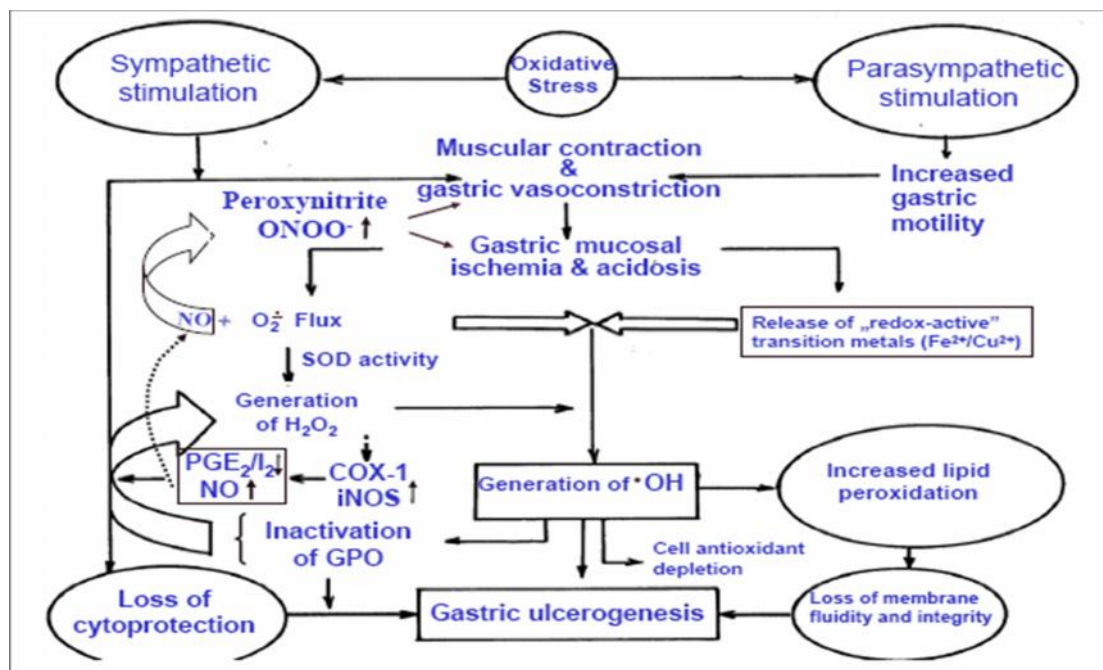


Figure 21. Mécanisme d'induction de l'ulcère gastrique par le stress oxydatif (**Konturek et al., 2007**).

La douleur épigastrique est le symptôme le plus fréquent (**Ballinger et Patchett, 1997**), d'où l'importance d'associer un antiulcéreux et un anti-nociceptif. Pour cela nous nous sommes intéressés à la douleur.

2.3. Définition de la douleur

La douleur peut être considérée comme un signal d'alarme, participant ainsi à la protection de l'organisme (**Guirimand, 2003**), elle est générée suite à une lésion ou un traumatisme d'un tissu périphérique de l'organisme, qui par la suite met en jeu un ensemble de mécanismes de défense afin de sauvegarder son intégrité physique et de rétablir l'homéostasie physiologique nécessaire à sa survie (**Calvino et Trèves, 2007**).

L'association internationale pour l'étude de la douleur (IASP) a proposé en 1979 la définition suivante : « la douleur est une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable, associée à une lésion tissulaire réelle ou potentielle, ou décrite dans des termes impliquant une telle lésion ». Cette définition affirme une dimension sensorielle indissociable de dimensions affectives, émotionnelles et psychologiques (**Boureau, 2001. Despopoulos, 2003**).

2.3.1. Classification des douleurs

Une douleur peut différer d'une autre douleur en raison de son origine ou de son mécanisme d'action, de ce fait on distingue deux grandes classes de douleurs (**Boureau, 2001**) :

➤ Douleur nociceptive (par excès de nociception)

Elle survient lorsqu'il y a un excès de stimulation de récepteurs nociceptifs périphériques lors d'une lésion tissulaire, d'une inflammation, d'une stimulation mécanique, thermique ou chimique. Sa fonction biologique est la protection et la prévention, elle est rarement accompagnée de signes psychologiques (**Guirimand et Le bars, 1996**).

➤ Douleur neurogène

Contrairement à la douleur nociceptive qui résulte d'une transmission normale du nocicepteur excité au cerveau, la douleur neurogène ou neurogénique est liée à une lésion au niveau des nerfs ou à un problème du système nerveux (**Backoja, 2003**). De ce fait les nerfs endommagés lancent des informations ou des messages anormaux de douleur au cerveau (**Pasero, 2004**). L'exemple le plus connu est celui de la douleur qui persiste au niveau d'un membre amputé (douleur fantôme) (**Silbernagl et Lang, 2000**).

2.3.2. La nociception

La nociception est le terme utilisé pour désigner le processus sensoriel à l'origine du message nerveux qui provoque la douleur. La nociception correspond donc à l'ensemble des fonctions de l'organisme qui permettent de détecter, percevoir et de réagir à des stimulations internes et externes potentiellement nocives pour l'organisme (**Csillag, 2005**).

2.3.2.1. Les nocicepteurs

Les nocicepteurs sont des récepteurs sensoriels sensibles à des stimulations fortes qui provoquent une douleur (**Rohkamm, 2004**). Ils existent pratiquement dans tout l'organisme, mais ils sont très répandus au niveau de la peau (en moyenne 200 terminaisons libres par cm²); des muscles ; des articulations et des viscères, la détection de la douleur y est accrue et la source de la douleur est facilement identifiée (**Guirimand et Le Bars, 1996**). Ils sont constitués par des terminaisons libres de fibres nerveuses capables d'identifier une stimulation nociceptive et de générer l'influx douloureux qui sera par la suite véhiculé dans les nerfs par différentes fibres (**Le Bars et Adam, 2002**). Il existe deux types de nocicepteurs (**Figure 22**):

➤ Les mécano-nocicepteurs

Ils sont liés aux fibres A delta. Au niveau cutané, ils sont organisés en deux réseaux, superficiel (épiderme) et profond (derme) (**Besson, Guilbaud et Ollat, 1994**). Ils répondent à des stimuli intenses de nature mécanique (piqueure, coupure, pincements, fortes variations thermiques,...) et sont à l'origine d'une sensation brève et précise. Par contre au niveau des viscères et des muscles, les nocicepteurs sont sensibles aux spasmes et à la distension des organes creux, mais restent insensibles à la pression, à la coupure et à la brûlure (**Julius et Basbaum, 2001 ; Le Bars et Adam, 2002**)

➤ Les nocicepteurs polymodaux

Liés principalement aux fibres C, ils sont majoritairement localisés au niveau musculaire, tendineux et articulaire. Ces récepteurs répondent à différents stimuli, qu'ils soient mécaniques, thermiques (<18° C, >45° C) ou chimiques (agents toxiques externes et substances chimiques issues de tissus lésés ou substances dites algogènes) (**Despopoulos, 2003. Rohkamm, 2004**). Ils sont à l'origine d'une sensation durable et moins précise du point de vue localisation (**Besson, Guilbaud et Ollat, 1994**).

De récentes recherches ont mis en évidence la présence de nocicepteurs dits « silencieux », ils sont appelés ainsi car ils ne peuvent être activés dans les conditions normales, mais ils le

sont dans des conditions pathologiques, en particulier lors des processus inflammatoires chroniques (Cousins et Brennan, 2004).

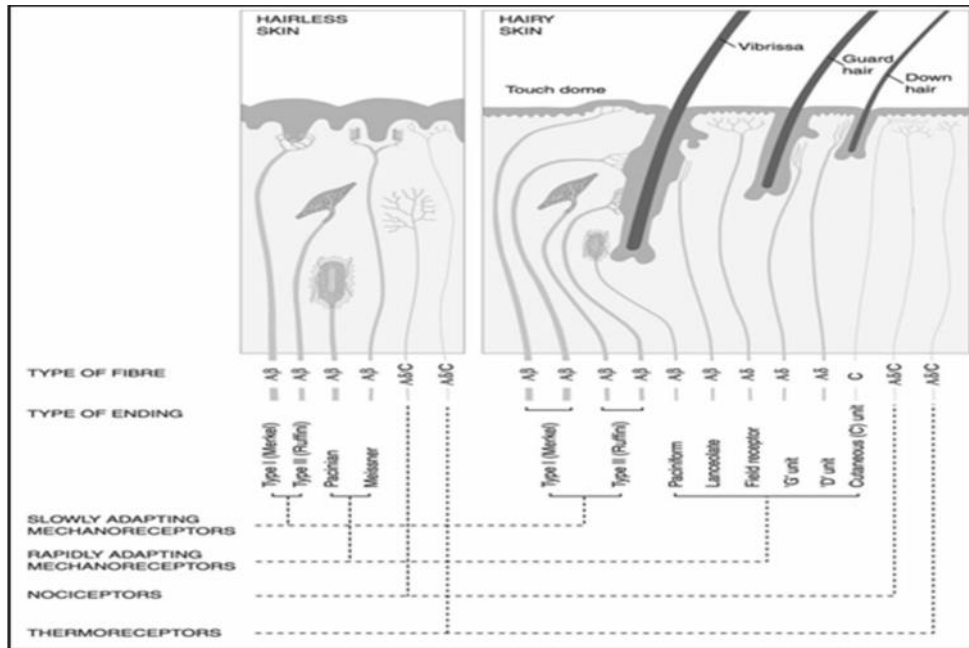


Figure 22. Les différents types de nocicepteurs (Csillag, 2005).

Le message nociceptif prend naissance grâce à la modification de la perméabilité des membranes engendrant ainsi un potentiel d'action qui va se propager le long de la fibre nerveuse jusqu'à la corne dorsale de la moelle épinière (Handwerker et Kopal, 1993).

2.3.2.2. Les fibres nociceptives

Les fibres nerveuses sont responsables de la conduction du message douloureux et sont de petit diamètre, elles sont classées en fibres myélinisées et non myélinisées (Figure 23).

- Les fibres A alpha et A bêta, issues des proprio-nocicepteurs, très myélinisées (de 6 à 20 µm de diamètre), à conduction rapide, responsables de la transmission la sensation tactile, proprioceptive.
- Les fibres A delta, issues principalement des nocicepteurs mécaniques, de petit diamètre (1 à 5 µm) et sont engainées de fines lamelles de myéline, la transmission des informations mécaniques et thermiques dans ces fibres est plus lente que dans les fibres A alpha, de l'ordre de 20 m/s. Ces fibres sont responsables de la première sensation au cours d'un phénomène douloureux.

- Les fibres C, proviennent des nocicepteurs polymodaux, elles sont de très petit diamètre (0.3 à 1,5 μm) et sont amyéliniques. En raison de leur petite taille et de l'absence de myéline qui accroît considérablement la vitesse de transmission, la vitesse de conduction est diminuée et est de l'ordre de 1 m/s. Ces fibres sont sensibles aux stimuli mécaniques, thermiques ou chimiques, et apparaissent plus tardivement (Silbernagl et Lang, 2000, Schorderet, 1989).

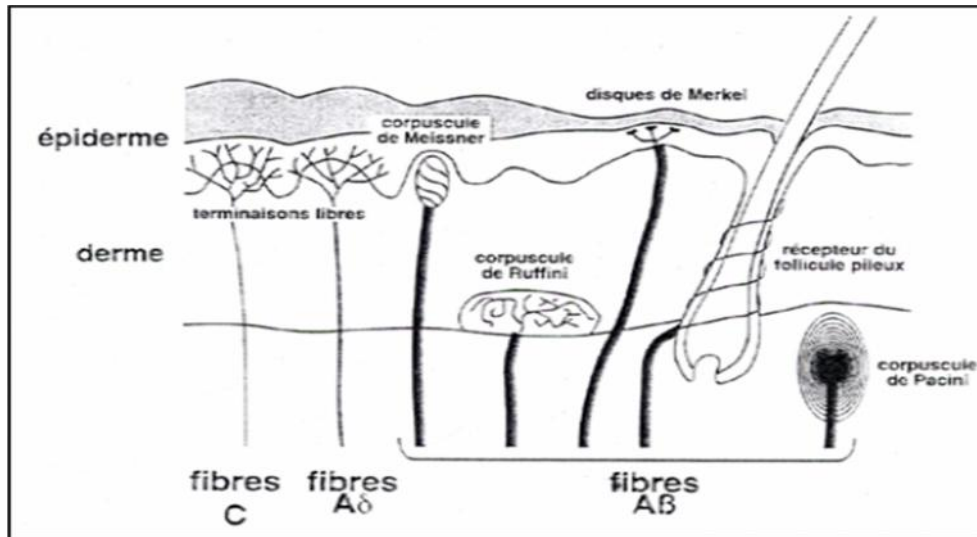


Figure 23. Schéma représentant les différentes fibres nerveuses (Le Bars et Adam, 2002).

2.3.3. Médiateurs périphériques et mécanismes d'action

Les lésions tissulaires et l'inflammation engendrent la production d'un grand nombre de médiateurs chimiques ou de substances algogènes (Figure 24), qui directement ou indirectement, contribuent à la sensibilisation des fibres afférentes périphériques (Vander, 2001 ; Rohkamm, 2004.).

Parmi les substances algogènes, la bradykinine, qui a un rôle très important dans l'hyperalgésie, elle est responsable de la libération d'autres médiateurs, de plus elle augmente la perméabilité vasculaire et induit une vasodilatation. On retrouve également les ions H^+ et K^+ , issus des cellules nécrotiques, la sérotonine, libérée par les plaquettes sanguines lors du phénomène de coagulation sanguine, et enfin l'histamine, qui provient de la dégranulation des mastocytes, elle est prurigineuse, puis douloureuse (Guirimand, 2003). Ces molécules agissent en synergie et provoquent un ensemble de réactions et la libération de nouveaux médiateurs, dont les opioïdes endogènes, le NGF (Nervous Growth Factor), l'ATP, et les

protéases, qui entraineront par la suite une hyperalgésie primaire (**Hamilton et Mc Mahon, 2000**).

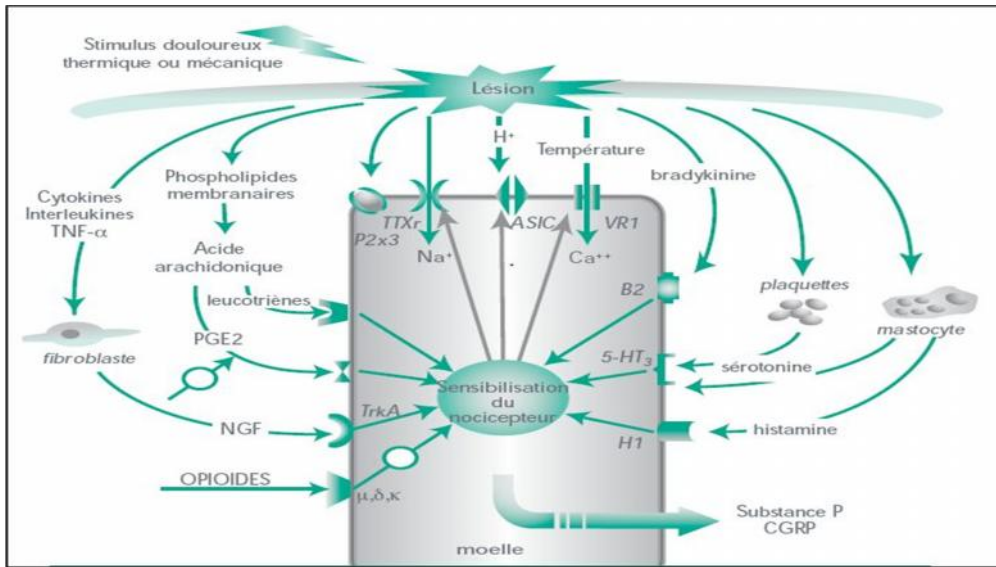


Figure 24. Mécanismes périphériques des douleurs induites (**Guirimand, 2007**).

Les lésions tissulaires conduisent également à la libération des prostaglandines, ces dernières ne sont pas elles mêmes à l'origine de la sensation douloureuse mais jouent plutôt un rôle de sensibilisateurs des nocicepteurs à l'action d'autres substances, telles que les substances algogènes. Cette cascade d'activation entraîne la persistance des douleurs et l'apparition d'une hyperalgésie secondaire (**Greenstein, 2000. Silbernagl et Lang, 2000**).

Par ailleurs, des neuropeptides tels que **la substance P** (peptide de 11 AA) et **le peptide lié au gène de la calcitonine (CGRP)** semblent être impliqués dans le mécanisme nociceptif. Présents au niveau de certaines cellules des ganglions spinaux, ces peptides peuvent être libérés au niveau périphérique par le réflexe d'axone de lewis et entraînent ainsi une vasodilatation locale et la libération d'histamine (**Guirimand et Le Bars, 1996**).

En dehors de ces substances qui pour la plupart sont libérées assez précocement lors de l'installation d'une lésion, d'autres facteurs telles que les cytokines (interleukines, interféron, TNF), facteurs de croissance neuronale (NGF) sont libérées par les phagocytes ou les cellules du système immunitaire, surtout lorsqu'il s'agit d'un processus persistant (**Cousins et Brennan, 2004**).

2.4. Voies de la douleur

2.4.1. Voie périphérique de la douleur (de la périphérie à la moelle épinière)

Après leur trajet dans les nerfs périphériques, la majeure partie des fibres afférentes, notamment les fibres A delta et C dont les corps cellulaires sont localisés dans les ganglions rachidiens, gagnent le système nerveux central par les racines rachidiennes postérieures (Guirimand, 2003). Ces fibres sont chargées de la propagation des messages nociceptifs vers un premier centre d'intégration et de relais : la corne dorsale de la moelle épinière, plus précisément les couches 1, 2 et 5 de la substance grise (Schorderet, 1989 ; Wall et Melzack, 2003) (Figure 25).

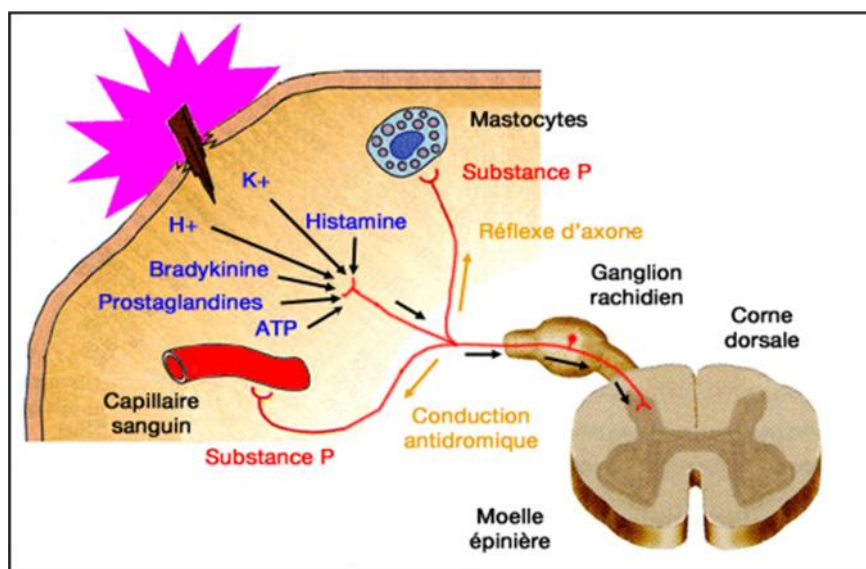


Figure 25. Voie périphérique de la douleur (Silbernagl et Lang, 2000).

➤ Les neurotransmetteurs des relais médullaires

C'est précisément dans les couches 1 et 2 de la substance grise qu'ils sont localisés, la même région est aussi riche en substance P, dont la quantité domine celle d'autres peptides identifiés dans la substance gélatineuse, tels que le VIP, la CCK, la neurotensine, la neurophysine, l'ocytocine, le glucagon, la somatostatine, la vasopressine, l'angiotensine et la motiline. Les influx propagés de la périphérie (peau, muscles et viscères) par les fibres A delta et C causent la libération de la substance P au niveau des terminaisons aboutissant dans la substance gélatineuse (Hardy et Wolff, 1967 ; Mannion et al., 1999). Cette substance excite à son tour les éléments post-synaptiques des arborisations dendritiques des neurones de la couche 5, qui transmettent les messages douloureux vers l'encéphale (Schorderet, 1989).

2.4.2. Voies ascendantes de la douleur (voie centrale)

Après avoir franchi le premier relais médullaire, les messages nociceptifs vont emprunter les voies ascendantes de la douleur et ils parviennent dans certaines régions du cerveau (thalamus, hypothalamus, système limbique, cortex) (Melzack et Wall, 1965), à ce niveau, s'effectue l'appréciation du caractère douloureux du message, son intégration et l'élaboration de diverses manifestations comportementales et émotionnelles (Csillag, 2005) (Figure 26).

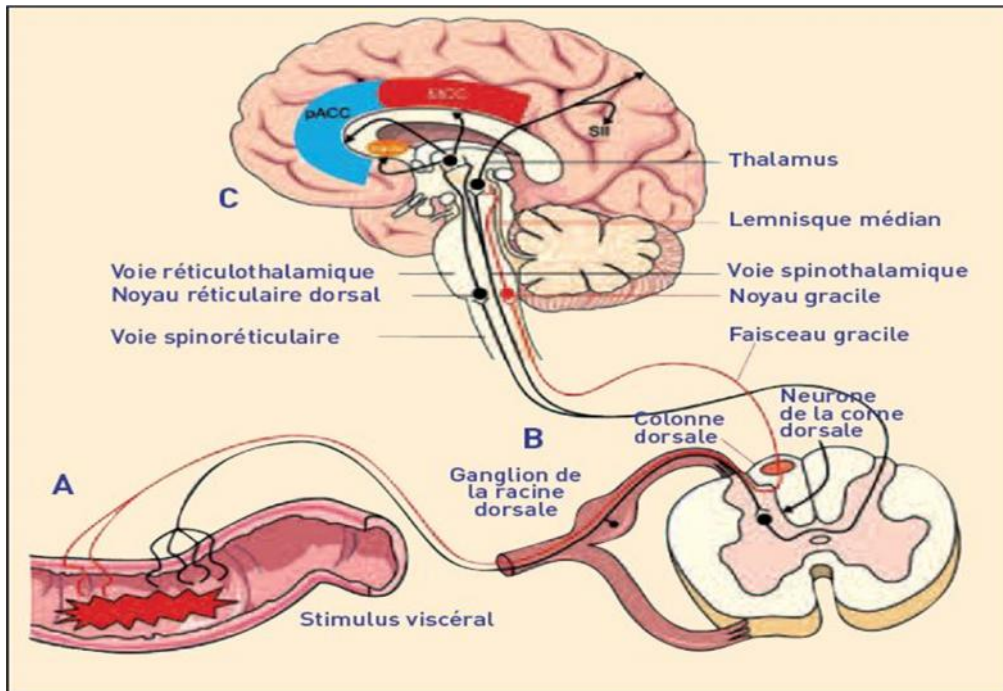


Figure 26. Voies ascendantes de la douleur (Matthews et Aziz, 2005).

3. Facteurs réduisant la physiopathologie de l'ulcère

3.1. Les mécanismes physiologiques de défense contre l'ulcère gastrique

3.1.1. Les antioxydants intracellulaires

Ces mécanismes luttent contre l'inflammation provoquée par le stress oxydatif via différentes enzymes : la SOD, la catalase (CAT) (Viana *et al.*, 2013) et la glutathion peroxydase (GPX) (Deng *et al.*, 2011) (Figure 27).

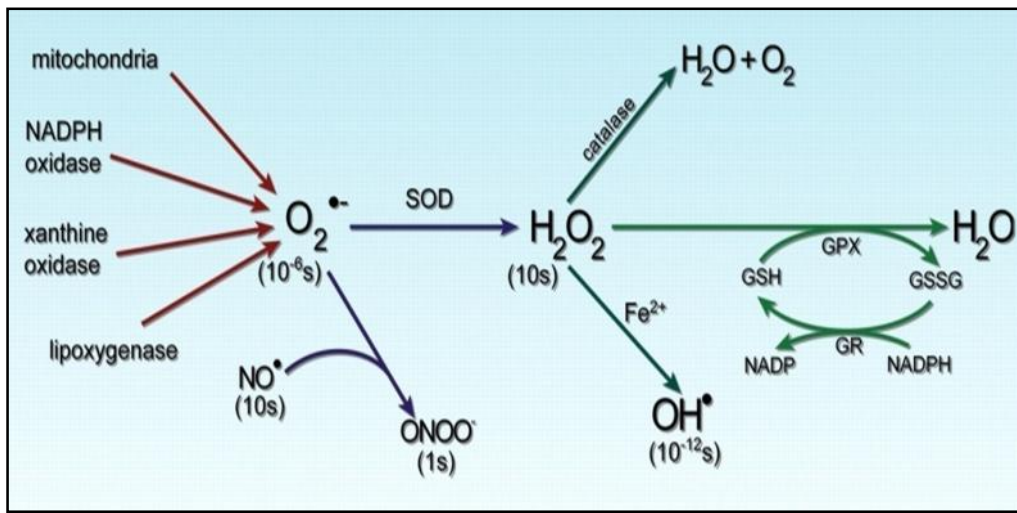


Figure 27. Action des antioxydants sur les radicaux libres (Allen *et al.*, 2008).

➤ La super oxyde dismutase (SOD) et la catalase (CAT)

ces deux enzymes contribuent à la protection gastrique en diminuant le stress oxydatif induit par l'alcool ou l'indométacine (Deng *et al.*, 2011). La SOD produit le H₂O₂, ce dernier est décomposée par la catalase et la glutathion peroxydase en H₂O avec production de GSSG à partir du stock de GSH intracellulaire (Koolman et Rohm, 1999).

➤ La glutathion réductase (GR)

Elle est très largement distribuée dans les tissus, lorsque elle est activée, elle catalyse la réduction du glutathion disulfure (GSSG) en glutathion réduit (GSH) avec le NADPH comme donneur de protons (Hennen, 2006). Cependant la GPX est une enzyme impliquée dans l'élimination des peroxydes d'hydrogène (Deng *et al.*, 2011), impliqués dans la protection contre l'hydro-peroxydation des lipides de la muqueuse, (Zamora Rodriguez *et al.*, 2007).

3.1.2. Les antioxydants naturels

La vitamine E est le majeur antioxydant liposoluble présent dans toutes les membranes cellulaires. La vitamine C est un importante antioxydant hydrosoluble cytosolique, il agit directement avec les radicaux super oxyde et singulet (**Pasquier, 1995**). La beta carotène est un pigment retrouvés dans la plupart des plantes, il réagit avec l'oxygène singulet (**Mattson Porth et Gaspard, 2003**).

3.1.3. Protéines de choc thermique (HSP)

Il a été rapporté que les HSP70 et HSP72 augmentaient la protection gastrique contre des concentrations élevées d'alcool (**Islam et al., 2012**), cela se fait en supprimant la synthèse des iNOS (**Sid ahmed et al., 2013**), et en induisant l'expression des PGE2 et de l'EGF, ce dernier est physiologiquement absent au niveau gastrique, il est produit au niveau des glandes salivaires lors de la survenue des lésions au niveau du tractus gastro-intestinal (**Fariaa et al., 2012**).

3.1.4. Les composants sulfhydriles non protéiniques (NP-SH)

Les composants sulfhydriles ont des effets protecteurs en se liants aux radicaux libres formés par l'éthanol et en contrôlant la production du mucus. Les sulfhydriles forme une sorte de bridge avec le mucus et le rend plus épais, la baisse de leurs concentration rendra le mucus plus soluble et la muqueuse sera plus susceptible d'être endommagée (**Roza et al., 2012**). Plusieurs agents dont l'alcool, induisent des lésion en faisant baisser le taux des NP-SH. La GSH est une NP-SH de bas poids moléculaire (**Zamora Rodriguez et al., 2007**), qui intervient directement comme agent réducteur ou comme coenzyme de réaction enzymatique de réduction, au niveau du cytoplasme (**Koolman et Rohm, 1999**).

Ce type de molécule joue un rôle dans la protection de la muqueuse gastrique contre les différentes agressions vis-à-vis des EROs en contrôlant la production et la nature du mucus (**Sid ahmed et al., 2013**).

3.2. Traitement de l'ulcère gastrique

Moult traitement sont utilisés pour le traitement de l'ulcère, les plus préconisés sont les inhibiteurs de la pompe à protons (Omeprazole, Lansoprazole) et les inhibiteurs des récepteurs histaminiques (Ranitidine, Famotidine). Les anti-acides neutralisent la sécrétion

acide (Viana *et al.*, 2013), les protecteurs gastrique (Sucralfate), les antagonistes des récepteurs muscariniques, (Roza *et al.*, 2012) et les analogues des prostaglandines (Dashputre et Naikwade 2011)

3.2.1. Le Misoprostol

Le Misoprostol est un analogue semi synthétique des prostaglandines E2, Il imite leur action et donne un effet protecteur à la muqueuse gastrique (Katzung, 2004). Il diminue la sécrétion acide et augmente la sécrétion du mucus (Lullmann et Mohr 2003) (Figure 28).

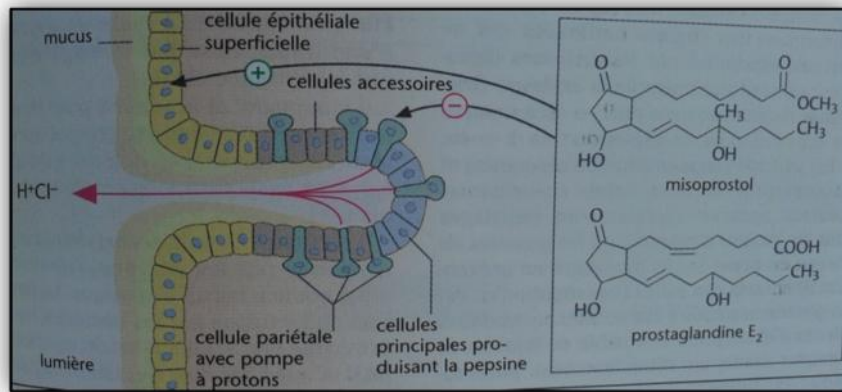


Figure 28. Structure et effet protecteur du misoprostol (Lullman et Mohr, 2003).

Le misoprostol se lie a des récepteurs membranaires et active plusieurs protéines G pour augmenter moduler le taux du calcium et de l'AMPC intracellulaire (Tamiji et Crawford, 2010) (Figure 29).

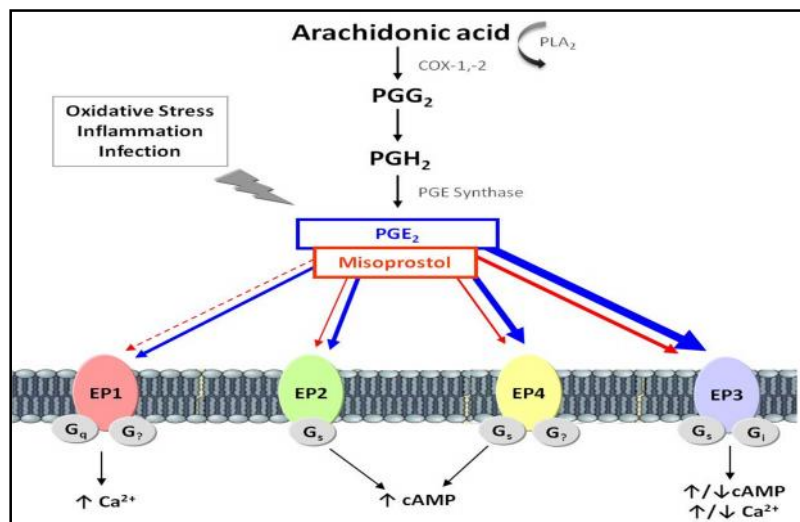


Figure 29. Effets du misoprostol sur les récepteurs des PGE2 (Tamiji et Crawford, 2010).

3.2.2. L'Oméprazole

L'Oméprazole est un substitue benimidazole, c'est une base lipophile avec un PKa égal à 4 (Holt et Howden, 1991), il a une fonction inhibitrice de la pompe à protons de la cellule pariétale gastrique (Bonfils, 1985 ; Lullman et Mohr, 2003), où en milieu acide il est transformé en un composé actif : un sulfenamid et forme des liaisons sulfhydryle avec la pompe H⁺/K⁺ ATPase et cela provoque une inactivation irréversible de l'enzyme (Holt et Howden, 1991). Grace à son mécanisme d'action en phase terminale, il diminue la sécrétion d'acide quelle que soit la nature de la stimulation (Vidal, 2006). Après administration orale, il parvient via la circulation sanguine jusqu'aux cellules pariétales (Lullman et Mohr, 2003). Avec une seule prise par jour l'oméprazole fait baisser l'acidité gastrique de 88% (Holt et Howden, 1991).

3.3. Traitement de la douleur

La sensation douloureuse peut être influencée ou modulée à plusieurs niveaux:

- Interruption de la cause de la douleur ;
- Interruption de la conduction dans les nerfs sensitifs par des anesthésiques locaux ;
- Suppression du relais des influx douloureux dans la moelle épinière par les opioïdes ;
- Inhibition de la perception de la douleur (opioïdes, narcotiques) ;
- Modulation de l'assimilation de la douleur (antidépresseurs comme Co-analgésiques).
- Diminution de la sensibilité des récepteurs (nocicepteurs) par l'administration d'antipyrétiques, d'analgésiques et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (Lullmann *et al.*, 1991).

3.3.1. Mode d'action des anti-inflammatoires sur la douleur

Contrairement aux opianalgésiques qui agissent au niveau central et périphérique, les AINS sont essentiellement dotés d'une action périphérique, basée sur l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines responsables de l'augmentation de la sensibilité aux stimuli douloureux (Schorderet, 1989). Ces substances antalgiques, notamment l'indométacine, agissent en bloquant les COXs, de plus ils inhibent les PLs A et C et réduisent la migration PNN (Lagier, 2004). En empêchant l'accumulation de prostaglandines, dont les effets sont hyperalgésiques, le stimulus perd de son efficacité et il est partiellement affaibli sur le lieu même de son déclenchement (Cohen et Jacquot, 2008).

CHAPITRE III
ACTIVITES BIOLOGIQUES
DES POLYPHENOLS

1. Généralités sur les polyphénols

1.1. Définition des polyphénols

Les polyphénols constituent le groupe de métabolites le plus large et le plus répandu du règne végétal (**Justensen *et al.*, 2001**), ce sont des métabolites secondaires, qui présentent tous un point commun, celui de la présence dans leur structure d'un noyau benzénique auquel sont directement liés un ou plusieurs groupes hydroxyles (**Bruneton, 1993**). Les représentants les plus nombreux et les plus connus sont les « flavonoïdes ». Cependant, de nombreuses structures existent, telles que les acides phénoliques, les tannins et les lignines (**Hannebelle *et al.*, 2004**).

1.2. Biosynthèse des composés phénoliques

Les composés phénoliques les plus répandus dans la nature sont issus de deux grandes voies caractéristiques des plantes supérieures (**Richter, 1993**) :

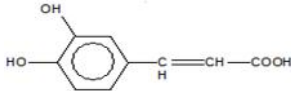
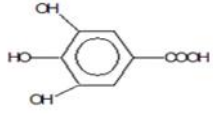
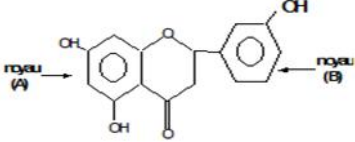
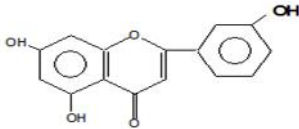
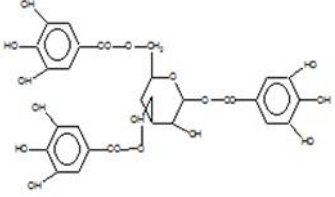
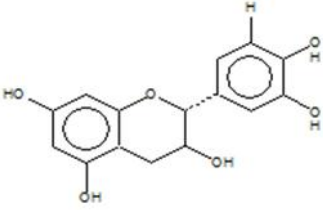
- **la voie de l'acide shikimique**, qui se déroule dans les chloroplastes, celle-ci est responsable de la conversion des glucides phosphates, issus de l'oxydation des pentoses phosphates, en acides aminés aromatiques (phénylalanine, tyrosine, tryptophane), qui deviennent des précurseurs de la voie de phénylpropanoïdes en vue de la synthèse de l'acide cinnamique et dérivés (**Randhir et Shetty, 2005**).
- **La voie de l'acétate**, qui conduit à des polyacétates formant ainsi une chaîne latérale qui se cyclise pour donner naissance à toute une série de composés (dérivés xanthoniques, dérivés du stilbéne) et aux flavonoïdes (**Guignard, 1979**).

1.3. Classification et structure des polyphénols

Toutes les classes des composés phénoliques comportent un grand nombre de structure qui diffèrent par le nombre et la position des groupements hydroxyles et méthoxyles sur le squelette de base (**Guignard, 2000**).

Les principales classes sont : Les acides phénoliques et dérivés ; les flavonoïdes et les tannins (**Tableau 2**).

Tableau 2. Classification et structure des polyphénols.

Polyphénols	Structure	Propriétés
<p>Acides phénoliques :</p> <p>Englobent d'une part les acides benzoïques en C7 (acide gallique), et d'autre part les acides cinnamiques en C9 (acide caféique) (Ribereau Gayon, 1968).</p>	 <p>Acide caféique</p>  <p>Acide gallique</p>	<p>Composés trouvés sous forme d'ester, ils sont soit solubles et s'accumulent dans les vacuoles, ou bien insolubles comme des composants de la membrane cellulaire (Ribereau Gayon, 1968).</p>
<p>Flavonoïdes :</p> <p>Substances généralement colorés, très répandus chez les végétaux (Judd et al., 2002). Ils constituent un groupe important de composés phénoliques, plus de 5000 composés ont été décrits (Yang et al., 2001).</p>	 <p>Flavanone</p>  <p>Flavanol</p>	<p>Proviennent de l'addition de 3 groupements en C₂ au p-hydroxycinnamate (ou au caféate) avec formation de deux noyaux benzéniques désignés par A et B, que réunit une chaîne de trois atomes de carbones (Guignard, 2000).</p>
<p>Tannins :</p> <p>Composés naturels des végétaux, ayant des poids moléculaires élevés, et une capacité de se complexer fortement avec les hydrocarbures et les protéines (Guignard, 2000). Ils sont classés en deux groupes majeurs : les tannins hydrolysables, et les tannins condensés (Delaveau, 1988).</p>	 <p>Tannin hydrolysable</p>  <p>Tannin condensé</p>	<p>Tannins hydrolysables, liés par des liaisons ester entre un groupement phénolique et un groupement hydroxyle des glucide (Hannebelle et al., 2004). Tannins condensés, polymères d'unités flavaniques, liées par des liaisons C₄-C₈ (Bruneton, 1987).</p>

2. Activités biologiques des composés phénoliques

Les polyphénols sont actuellement l'objet de nombreuses études car ils sont reconnus pour leurs activités biologiques nombreuses qui promouvoient des effets bénéfiques de santé (**Kelly samara et al., 2009**). Ils sont caractérisés par une large gamme d'effets biochimiques et pharmacologiques y compris les propriétés antioxydant et anti-inflammatoire (**Yang et al., 2001**), de plus, quelques composés tels que les flavonoïdes et les tannins ont montré des activités gastroprotective et anti-ulcère (**Kelly samara et al., 2009**).

2.1. Activité antioxydant

Il est connu que certaines propriétés pharmacologiques des flavonoïdes, des acides phénoliques et des tannins sont dues à leur activité antioxydant (**Galvez et al., 2005**). En effet ils peuvent agir de différentes façons dans les processus de régulation du stress oxydant : par capture directe des espèces réactives de l'oxygène (activité scavenger) et des espèces dérivés de l'azote, par chélation de métaux de transition tel que le fer et le cuivre et par inhibition de certaines enzymes responsables de la production des EROs comme la COX et la lipooxygénase, de plus ils assurent la protection des systèmes de défense antioxydants (**Bartosikova et al., 2003**) (**Figure 31**).

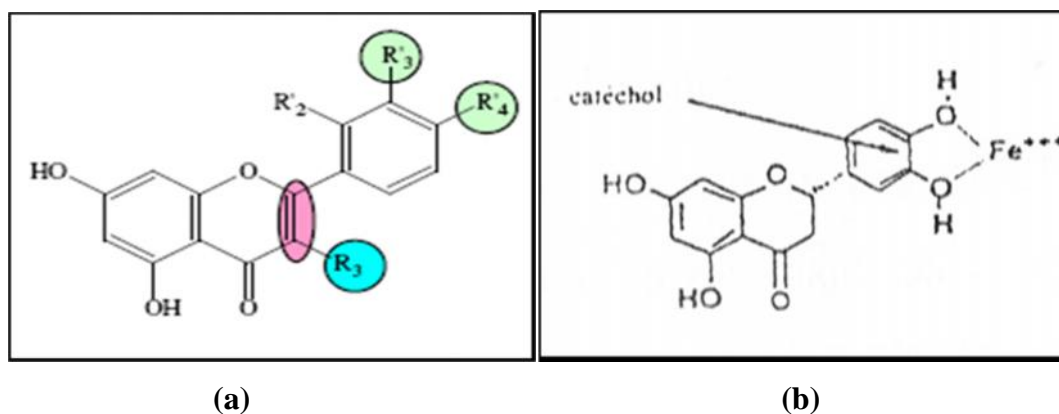


Figure 30. Mécanismes d'action des antioxydants; **a)** activité scavenger des flavonoïdes; **b)** chélation du fer par les flavonoïdes (**Marfak, 2003**).

Les propriétés antioxydant des polyphénols sont principalement liées à leur structure moléculaire, effectivement, la présence d'un groupement orthodihydroxyle sur le noyau B (catéchol), la double liaison en C₂-C₃ en conjugaison avec une fonction cétone en C₄ (4-oxo)

et des groupements hydroxyyles en C₃ C₅ et C₇ sont les caractéristiques structurales principales pour une activité antioxydant (**Kelly samara et al., 2009**).

Les polyphénols, notamment les tannins et les flavonoïdes, préviennent efficacement la peroxydation lipidique, puisqu'ils peuvent réagir avec la plupart des radicaux libres susceptibles d'arracher un hydrogène sur le groupement CH₂ situé entre les deux doubles liaisons des acides gras polyinsaturés, générant ainsi, des espèces radicalaires intermédiaires peu réactives et plus stables (**Frutos et al., 2004 ; Mladenka et al., 2011**).

2.2. Propriété anti-inflammatoire et anti-nociceptive

Outre les effets antioxydants, les polyphénols présentent des effets anti-inflammatoires et antalgiques, en effet de nombreux travaux semblent indiquer que certains flavonoïdes comme la quercétine et l'apigénine sont capables de moduler le fonctionnement du système immunitaire (**Ghedira, 2005**), ils ont un rôle important dans la diminution des effets de certains médiateurs inflammatoires comme certaines kinases (PKC, PI3 kinase et les tyrosines kinases) (**Middelton et al., 2000**), d'autre part, les polyphénols préviennent la libération de l'acide arachidonique à partir des phospholipides membranaires par inhibition de la lipooxygénase, de la cyclooxygénase et de la phospholipase A₂, ce qui réduit la production de composés inflammatoires, et diminue la sensibilité des nocicepteurs (**Richter, 1993**).

La présence de la double liaison C₂=C₃ dans le noyau des flavonoïdes semble être essentielle à leur activité anti-inflammatoire. Le potentiel anti-inflammatoire dépend également du profil d'hydroxylation des cycles A et B (**Kim et al., 1996**).

Les flavonoïdes sont également susceptible de diminuer la libération de l'histamine par les basophiles et les mastocytes, ils inhibent aussi la production de leucotriènes, ce qui a pour rôle d'atténué les stimuli douloureux (**Ghedira, 2005**). De plus, ils améliorent la microcirculation, et augmentent le flux sanguin, ce qui permet l'évacuation des substances nocives (**Attaguile et al., 1995**).

2.3. Propriétés anti-ulcère

Il a aussi été rapporté que les flavonoïdes agissent au niveau du tractus gastro-intestinal, ayant ainsi des propriétés antispasmodiques, anti-diarrhéiques, anti sécrétoires et anti ulcère (**Kelly Samara et al., 2009**).

La quercétine et la catéchine sont les polyphénols les plus étudiés, ces derniers protègent la muqueuse gastrique des différentes lésions induites par plusieurs facteurs d'agression, tels que les AINS et l'éthanol. Ils agissent en augmentant la production du mucus, et le taux des NP-SH (**Brzozowski et al., 1998**), de plus ils présentent des propriétés anti-sécrétoires, et ce en inhibant la pompe à protons et en diminuant le taux d'histamine sécrétée, par inhibition de l'histidine décarboxylase (**Kelly Samara et al., 2009**).

L'inhibition de la pompe à protons par la catéchine dépend du nombre des groupements hydroxyles. L'épigallocatechinegallate, possédant 8 hydroxyles, exerce une activité inhibitrice meilleure que celle de la catéchine, ayant 5 hydroxyles, ceci montre l'importance de l'interaction entre ces groupements hydroxyles et la H^+ , K^+ -ATPase (**Murakami et al., 1992**). La structure minimale d'un polyphénol pour inhiber la pompe à protons doit comprendre plus de quatre hydroxyles par molécule dont 2 ou 3 groupements hydroxyles sont adjacents ou en C_3 , C_5 , et C_7 (**Murakami et al., 1999**).

Les tannins ont la propriété d'inhiber les protéases de l'estomac telle que la pepsine, du fait qu'ils sont capables de former des complexes avec les protéines, et induire par la suite leur précipitation (**Oh et Hoff, 1986**).

D'autres études ont permis d'établir une relation étroite entre les propriétés anti-ulcère de la quercétine, la naringénine, la rutine et le kaempférol, et la production de PAF qui est un agent ulcérogène potentiel, en effet, il s'est avéré que la réduction des dommages gastro-intestinaux est due probablement à l'inhibition du PAF par ces flavonoïdes (**Izzo et al., 1996**). En plus de leur action gastroprotective, la quercétine et la naringénine favorisent la guérison de l'ulcère gastrique (**Kelly Samara et al., 2009**).

Un autre type de flavonoïde, les chalcones, particulièrement ceux qui possèdent plus d'un groupement isoprenyloxy, ces derniers présentent plusieurs effets cytoprotecteurs, notamment l'augmentation du flux sanguin au niveau de la muqueuse gastrique, et la stimulation de la synthèse des prostaglandines (**Zayachkivska et al., 2005**). Il a aussi été rapporté que les chalcones possèdent une activité anti-uréase, ce qui contribue dans l'éradication de *H.pylori*, de plus ils réduisent l'adhésion de ces organismes aux cellules épithéliales de la muqueuse gastrique (**Kelly Samara et al., 2009**).

PARTIE II
ETUDE
EXPERIMENTALE

MATERIELS
ET
METHODES

1. Matériel biologique

1.1. Matériel végétal

Notre étude se base sur l'évaluation de l'activité anti-ulcère et anti-nociceptive, réalisée sur les composés actifs de l'écorce de *Ulmus campestris* (Figure 31).



Figure 31. Photographie originale de l'arbre et de l'écorce de *Ulmus campestris*.

- **Classification**

Règne	: plante
Embranchement	: spermatophytes (phanérogames)
Sous embranchement	: angiospermes
Classe	: Magnoliopsides (dicotylédones)
Ordre	: Urticales
Famille	: Ulmaceae
Genre	: Ulmus
Espèce	: Ulmus Campestris
Appellation locale	: n'chem, oulmou
Appellation commune	: Orme champêtre (Baba-Aissa, 2000)
Partie utilisée	: écorce
Extrait utilisé	: éthanolique

- **Description botanique**

Cet arbre est très répandu, peut atteindre 35 mètres et vivre jusqu'à 500 ans, son écorce est d'abord lisse et grisâtre devenant très épaisse, crevassée et de couleur brun noir. On le retrouve dans les étages subméditerranéens et méditerranéens à des hauteurs allant jusqu'à 1300 mètres (**Rameau *et al.*, 1980**). Il provient d'Europe du sud et d'Afrique du nord (**Russel et Cutler, 2004**).

Ses feuilles sont isolées, alternées, munies de stipules caduque, à limbe nettement dissymétrique à la base et finement denté. Les fleurs sont hermaphrodites, c'est la seule famille du groupe dans ce cas, les fleurs unisexuée possèdent des rudiments du sexe opposé (**Deysson, 1976**).

- **Usage et propriétés**

Les feuilles sont utilisées comme fourrage, l'écorce possède des propriétés stimulante, sudorifique, diurétique, résolutive, émolliente et astringente (**Rameau *et al.*, 1980**). Il est aussi utilisé pour traiter les diarrhées, les affections goutteuses, le rhumatisme, les maladies de la peau et les inflammations de la cavité buccale et du larynx (**Beloued, 2001**).

- **Principes actifs** : l'écorce contient beaucoup de tanin, de mucilages et de composants amers (**Beloued, 2001**).

1.2. Matériel animal et conditions d'élevage

Pour l'évaluation des activités anti-ulcère et anti-nociceptive de l'extrait éthanolique de *U. campestris*, des souris femelles de type BALB/c et NMRI de poids corporel variant entre (20-30g) ont été utilisées respectivement. Ces animaux proviennent du centre d'élevage de l'institut Pasteur d'Alger (**Figure 32**).



Figure 32. Photographie originale de souris Albinos.

Toute la pratique a été réalisée au sein à l'animalerie de l'université de Abderahmane Mira de Bejaia. Après une adaptation de dix jours, elles ont été mises sous des conditions de température ambiante variant entre (24-26°) et d'humidité variant entre (60-70%), avec un accès libre à la nourriture (aliment bouchon) et à l'eau du robinet, et un cycle de lumière de 12heures par jour (**Figure 33**).

Les souris ont été réparties en cinq groupes de manière aléatoire, et ont été privées de nourriture 18 heures précédant chaque protocole, de plus l'eau leur a été retirée 1 heure avant l'expérimentation.



Figure 33. Elevage des souris au sein de l'animalerie (photographie originale).

2. Méthodes expérimentales

2.1. Préparation des extraits

L'écorce de *Ulmus campestris* a été récoltée en septembre 2012, dans la forêt d'Azru n'bechar cis à Amizour, wilaya de Bejaia.

L'écorce a été réduite en petit morceau, séchée à température ambiante (25 à 28°C) et laissée à l'ombre, puis elle a été mise à l'étuve à 40°C pour enlever toute trace d'humidité. Ces dernières, ont été broyées avec un broyeur électrique et tamisées pour donner une poudre très fine (< 65µm) à partir de laquelle l'extraction a été réalisée.

L'extraction des polyphénols a été réalisée en utilisant l'éthanol comme solvant avec une proportion de 1:4 (m/V), le tout a été macéré pendant 24h puis décanté durant 24h à l'abri de la lumière. 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. Les extraits ont été conservés dans des flacons en verre hermétique à - 4°C afin de préserver tous les principes actifs de la plante.

2.2. Méthode d'étude de l'activité anti-ulcère

2.2.1. Modèles d'ulcération

Dans le but d'étudier l'effet gastroprotecteur des composés phénoliques de *U. campestris*, deux modèles d'ulcération ont été appliqués chez les souris, celui des lésions induites par un anti-inflammatoire non stéroïdien où l'indométacine a été sélectionnée et celui provoqué par l'éthanol.

A. Ulcère induit par l'éthanol

Les souris ont été réparties en 5 groupes (n=6), et les ulcères ont été induits par l'administration intra-gastrique de l'éthanol à 90 % (10 ml/kg) suivant le modèle décrit par **Robert et al., (1979)**.

Les différents traitements ont été administrés par voie orale (10ml /kg) une heure précédant l'induction de l'ulcère par l'éthanol. Le groupe contrôle (G-) a reçu une solution saline de 0.9% (solution véhicule), le groupe contrôle positif (G+) a reçu le l'Oméprazole (20 mg/kg) et

les groupes traités (G1), (G2) et (G3) ont reçu l'extrait de *U. campestris* à différentes concentrations (100, 200 et 400 mg / kg).

Afin d'écarter le fait que *U. campestris* induit des lésions ulcéreuses, ou interagit avec les médicaments utilisés, des souris ont été testés à l'extrait brut, et ce à une concentration équivalente à 400 mg pendant une période d'une heure.

Au bout de 1 heure les souris sont sacrifiées par dislocation cervicale. Après une dissection ventro-médiane, l'estomac a été gonflé en injectant 2 ml d'eau physiologique glacée, ensuite il a été excisé, ouvert le long de la grande courbure puis étalé sur une lame et observé sous loupe puis photographié (**Figure 34**).

B. Ulcère induit par l'indométacine

L'induction des ulcères a été réalisée selon le protocole de **Djahanguiri, (1969)**, avec quelques modifications, ce protocole a été réalisé par l'administration intra-gastrique de l'indométacine (25 mg/kg). L'administration par voie orale des traitements, solution saline de 0.9% (**G-**), Misoprostol (200µg/kg) (**G+**) ou solution de l'extrait de *U. campestris* à différentes concentrations (100, 200, 400 mg /kg) (G1), (G2) et (G3) a été faite une heure avant l'administration de l'indométacine. Les souris ont été sacrifiées 4 heures après, les estomacs ont été prélevés, ouvert le long de la grande courbure puis observés sous loupe (**Figure 34**).



Figure 34. Récapitulatif des étapes de l'étude anti-ulcère (photographie originale).

2.2.2. Evaluation de l'activité anti-ulcère

Après l'étalement des estomacs, L'activité anti-ulcère de l'extrait éthanolique de *U. campestris* a été évaluée par deux méthodes :

A. La méthode des scores :

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

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

B. L'utilisation du programme UTHSCA

Les échantillons d'estomacs ont été pris en photo et enregistré sur ordinateur pour être analysés par la suite.

La surface de l'estomac ainsi que celle des lésions gastriques a été calculée par le nombre de pixels à l'aide du programme UTHSCA ImageTool (University of Texas, Health Center, San Antonio, Texas) disponible sur Internet au niveau de <ftp://maxrad6.uthsca.edu>.

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

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

L'activité anti-ulcère des extraits et du standard testés a été mesurée comme le pourcentage de réduction des surfaces lésées au niveau de la muqueuse gastrique, calculé suivant l'équation :

$$\% \text{ Inhibition} = (\text{USc} - \text{Ust}) / \text{USc} \times 100$$

USc: Surface ulcérée du contrôle

USt: Surface ulcérée du test

2.3. Méthode d'étude de l'activité anti-nociceptive

Afin d'évaluer l'activité anti-nociceptive de l'extrait éthanolique de *U. campestris*, le test de formaline a été réalisé selon le protocole décrit par **Dubuisson et Dennis (1977)**, avec quelques modifications. La douleur a été induite en injectant en sous cutané, 0.1 ml de formaline à 5% au niveau de la face dorsale de la patte droite (**Figure 35 (a)**).

Un effectif de 40 souris a été réparti en 5 lots de 8 souris chacun. Les traitements ont été administrés par voie intra-gastrique (10ml /kg), 60 minutes avant l'injection de la formaline. Le groupe contrôle (**G-**) a reçu une solution de NaCl de 0.9% (Solution véhicule), le groupe standard (test) (**G+**) a reçu l'indométacine (25 mg /kg) et les groupes traités (Groupe test) (**G1, G2 et G3**) ont reçu les solutions de l'extrait de *U. campestris* à différentes concentrations (100, 200 et 400 mg /kg).

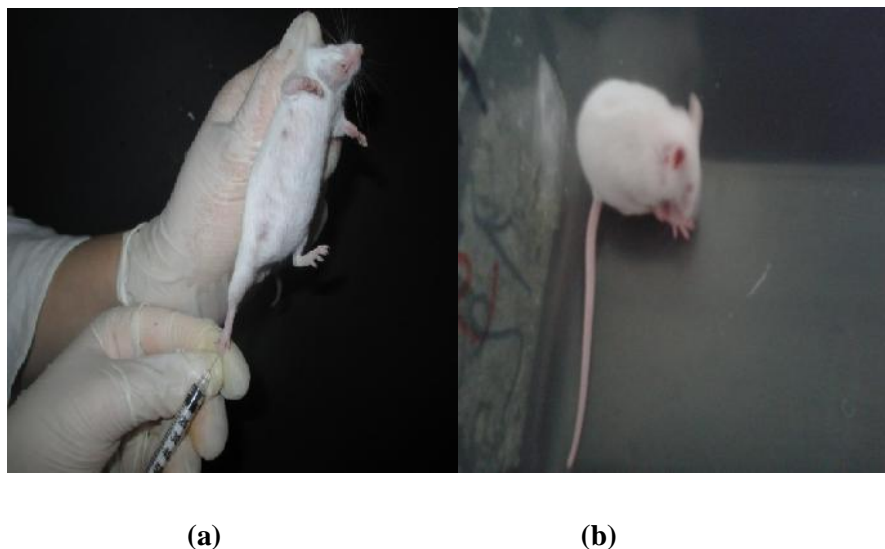


Figure 35. a) injection s/cutanée de la formaline ; **b)** lèche et mordillement de la patte lésée (photographie originale).

Les souris ont été observées pendant 30 minutes après l'injection de la formaline, et le temps passé à se lécher et à se mordiller la patte lésée a été mesuré à l'aide d'un chronomètre (**Figure 35 (b)**).

- **Evaluation de l'activité anti-nociceptive**

L'activité anti-nociceptive des extraits et du standard testés a été mesurée comme le pourcentage de réduction des moyennes de lèche de la patte lésée, calculé suivant l'équation :

$$\% \text{ Inhibition} = \{(A-B) / A\} \times 100$$

A = moyenne du temps de lèche (contrôle)

B = moyenne du temps de lèche (test)

2.4. Analyses statistiques

Les résultats de l'ensemble des tests réalisés sont exprimés en moyenne \pm SEM. Les analyses ont été réalisées en utilisant le logiciel GRAPHPAD, suivant le test d'Anova univariée (one-way Anova), suivi du 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 $n=6$.

RESULTATS

1. L'activité anti-ulcère

Avant la mise en place du protocole, plusieurs tests ont été effectués en utilisant différents agents ulcérigènes, comme l'aspirine, l'indométacine, l'HCl + éthanol à différentes concentrations, l'éthanol seul à différentes concentrations et sur deux races de souris différentes BALB/c NMRI. Les différents résultats sont représentés par les figures suivantes :

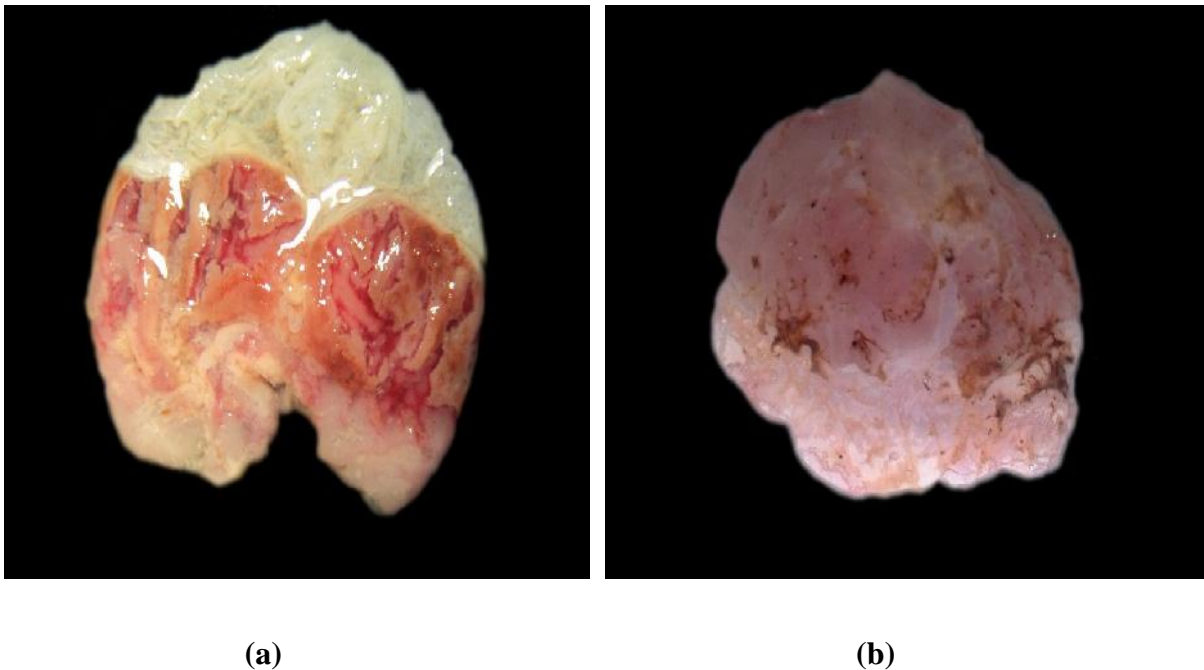


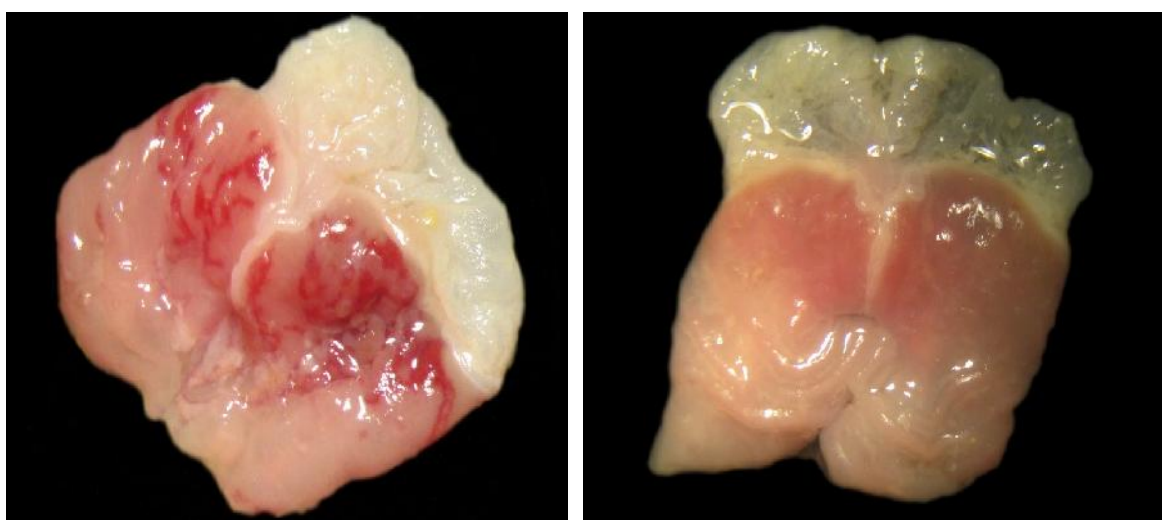
Figure 36. a) estomac de souris de type NMRI traité par l'éthanol; b) estomac de souris de type BALB/c traité par l'HCl + Ethanol.

Vue les résultats obtenus et l'importance de l'implication de l'alcool et des AINS, on a estimé que le meilleur choix serait de tester les deux protocoles, éthanol et indométacine sur la race BALB/c.

1.1. Effet de l'extrait éthanolique de *Ulmus Campestris* sur les lésions induites par l'éthanol

- **Evaluation macroscopique des lésions**

L'administration intra-gastrique de l'éthanol à 90% (0.5 ml/kg) seul à des souris, a engendré des ulcérations, des lésions hémorragiques étendues, un aspect nécrotique et un œdème au niveau de la partie glandulaire de l'estomac contrairement aux estomacs du groupe contrôle (-) traité à l'eau physiologique qui ne présente aucune de ces caractéristiques (**Figure 37**).



(a)

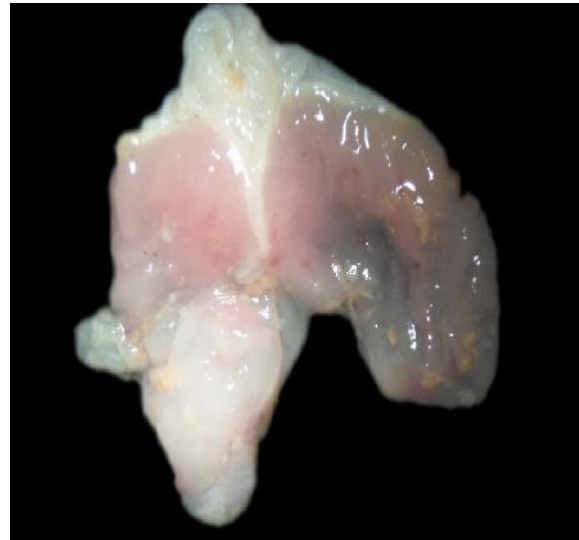
(b)

Figure 37. a) estomac traité par l'éthanol ; b) estomac traité par l'eau physiologique (sain).

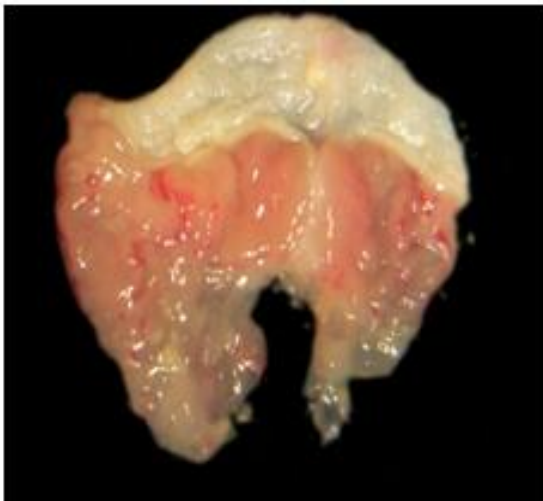
Le prétraitement des souris par l'extrait brut de *U. campestris* à différentes concentrations une heure avant l'administration de l'agent ulcérigène a produit un effet protecteur significatif vis-à-vis des lésions induites par l'éthanol en comparaison au groupe contrôle (**Figure 38 (a, b, c)**). Cependant, cette protection a réduit significativement la sévérité de l'ulcère et l'indice d'ulcère calculé à partir des scores des observations macroscopiques (**Tableau 3**). L'Oméprazole, comme prévu pour sa part, réduit significativement l'ulcération prouvant la bonne mise au point du protocole (**Figure 38 (d)**).



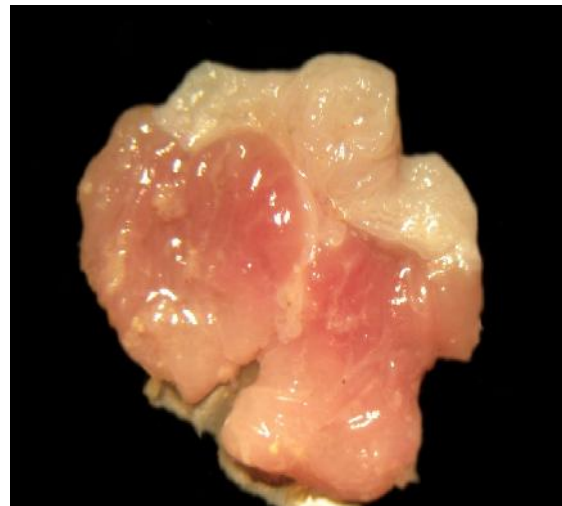
(a)



(b)



(c)



(d)

Figure 38. a) estomac traité par *U. campestris* à 100 mg ; b) estomac traité par *U. campestris* à 200 mg ; c) estomac traité par *U. campestris* à 400 mg ; d) estomac traité par l'Oméprazole.

Tableau 3. Evaluation de l'indice d'ulcère par la méthode des scores

	Souris	Muqueuse rouge	pétéchies	Stries hémorragiques	Ulcère vrai	Perforations	Indice d'ulcération
Contrôle -	E1	+	-	+	+	-	5.08± 0.63
	E2	+	-	+	+	+	
	E3	+	-	+	+	-	
	E4	+	-	+	+	+	
	E5	+	+	+	+	-	
	E6	-	-	+	+	-	
Omeprazole	E1	-	-	-	-	-	0.5 ± 0.26 ***
	E2	+	-	-	-	-	
	E3	-	-	-	-	-	
	E4	-	-	-	-	-	
	E5	-	+	-	-	-	
	E6	+	+	-	-	-	
U.C 100 mg	E1	-	-	-	-	-	1 ± 0.34 ***
	E2	-	+	-	-	-	
	E3	+	+	-	-	-	
	E4	-	-	-	-	-	
	E5	-	+	-	-	-	
	E6	+	+	-	-	-	
U.C 200 mg	E1	-	-	+	-	-	1.16± 0.35 ***
	E2	-	-	+	-	-	
	E3	+	-	-	+	-	
	E4	+	-	-	-	-	
	E5	-	-	-	-	-	
	E6	-	+	-	-	-	
U.C 400 mg	E1	-	-	+	-	-	1.58± 0.47 ***
	E2	-	-	+	-	-	
	E3	-	-	-	-	-	
	E4	-	+	-	-	-	
	E5	-	-	+	+	-	
	E6	-	-	-	-	-	

Les valeurs des indices d'ulcères sont représentées par la moyenne ± SEM (erreur standard sur la moyenne) ; N= 6 pour chaque groupe.

***P < 0.001 significativement différent du groupe contrôle ; + : présence ; - : absence

L'observation macroscopique montre bien que les lésions caractérisées par une muqueuse rouge, des pétéchies, des stries hémorragiques, un ulcère vrai et des perforations sont presque toutes présentes au niveau des estomacs des souris ayant reçu l'éthanol. L'indice d'ulcère noté dans ce groupe d'animaux est de 5.08 ± 0.63 , tandis que chez les souris traitées avec l'Oméprazole, les lésions observées auparavant ont significativement diminué ($P < 0.001$), ce qui correspond à un indice ulcère de 0.5 ± 0.26 .

L'administration intra-gastrique de l'extrait éthanolique de l'écorce de *U. campestris* à une concentration de 100, 200 et 400 mg réduit de manière significative ($P < 0.001$) l'ensemble des lésions présentes au niveau de la muqueuse gastrique. L'analyse statistique visant à comparer l'effet des différents traitements et à différentes concentrations a révélé aucune significativité entre l'effet exhibé par les différentes concentrations de l'extrait brut, ainsi qu'entre l'Oméprazole et l'extrait. Ceci montre que les trois concentrations de *U. campestris* dont les indices ulcères sont respectivement de 1 ± 0.34 ; 1.16 ± 0.35 ; 1.58 ± 0.47 exercent un effet voisin (adjacent) avec une prédominance à une concentration de 100 mg et cet effet se rapproche de l'effet exercé par l'Oméprazole.

- **Evaluation des lésions par le calcul de surface**

L'effet anti-ulcère de l'extrait de *U. campestris* contre les lésions induites par l'éthanol a aussi été évalué après estimation de la surface des lésions présentes au niveau de la muqueuse gastrique utilisant le logiciel UTHSCA Image Tool. Le pourcentage d'ulcération maximal, celui exhibé par le groupe contrôle a été de 23.43 ± 5.13 % (**Figure 39**).

Chez les souris du groupe traité par l'Oméprazole, on remarque une réduction très significative ($p < 0,001$) des surfaces lésées par rapport à celles des souris du groupe contrôle, et qui passe de 23.43 % à 0.88 ± 0.47 % ce qui correspond à une inhibition de l'ulcère de 95.65 % (**Tableau 4**).

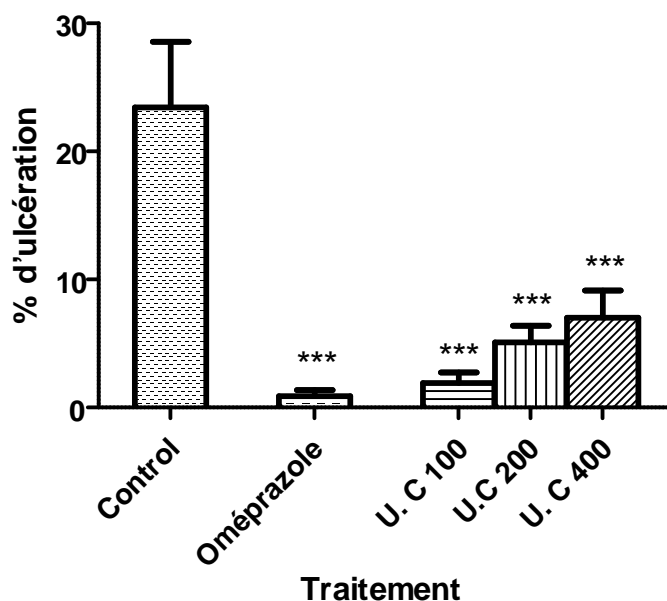


Figure 39. Effet de l'administration orale du véhicule (NaCl 0.90%), de l'Oméprazole (20mg/kg) et de l'extrait éthanolique (100, 200 et 400 mg/kg) sur l'ulcère induit par l'éthanol chez des souris femelles. Le pourcentage d'ulcération (surface totale des lésions) est exprimé en moyenne \pm SEM pour N = 6. *** p < 0.001 significativement différent du groupe contrôle.

Tableau 4. Pourcentage d'inhibition de l'ulcère par l'extrait éthanolique de *U. Campestris*

Traitement	Dose mg/kg	% d'ulcère	% Inhibition
Contrôle (NaCl 0.90%)		23.43 %	-
Oméprazole	20	0.88 % ***	95.65 %
Extrait éthanolique	100	1.90 % ***	95.11 %
	200	5.09 % ***	94.41 %
	400	9.64 % ***	91.02 %

L'analyse statistique des résultats de la surface des lésions chez les souris traitées par l'extrait éthanolique de *U. Campestris* montre l'existence d'une différence très significative (p < 0.001) entre le groupe contrôle et le groupe traité.

Le pourcentage d'ulcération de l'extrait à 100, 200 et 400 mg est de 1.90, 5.09 et 9.64 % respectivement et le pourcentage d'inhibition le plus élevé 95.11 % est observé avec l'extrait

à une concentration de 100 mg et qui se rapproche du pourcentage d'inhibition de l'Oméprazole.

Dans le but de confirmer l'activité gastro-protective de l'extrait et de tenter de comprendre le mécanisme d'action un deuxième protocole a été mis en place. Celui des lésions induites par un AINS.

1.2. Effet de l'extrait éthanolique de *U. campestris* sur les lésions induites par l'indométacine

- **Evaluation macroscopique des lésions par la méthode des scores :**

L'administration intra-gastrique de l'indométacine à 20mg (10 ml/kg) aux souris non traitées, a engendré des ulcérations, des pétéchies, des lésions hémorragiques punctiformes, une décoloration de la muqueuse au niveau de quelques estomacs, et un aspect nécrotique, des observations non retrouvées dans les estomacs sains (**Figure 40**).

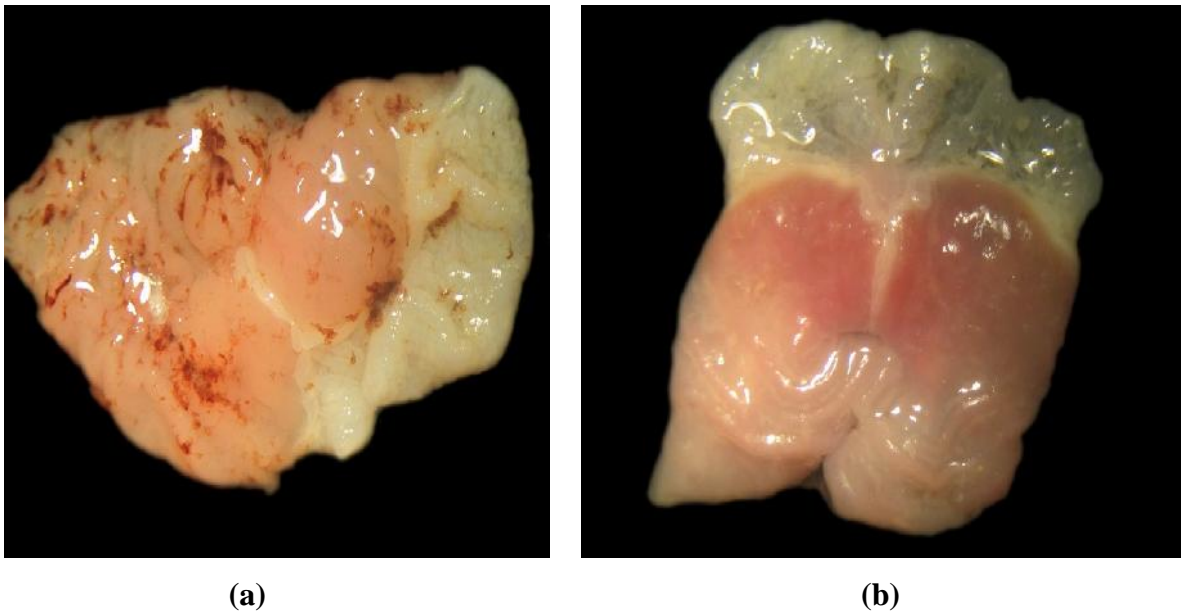
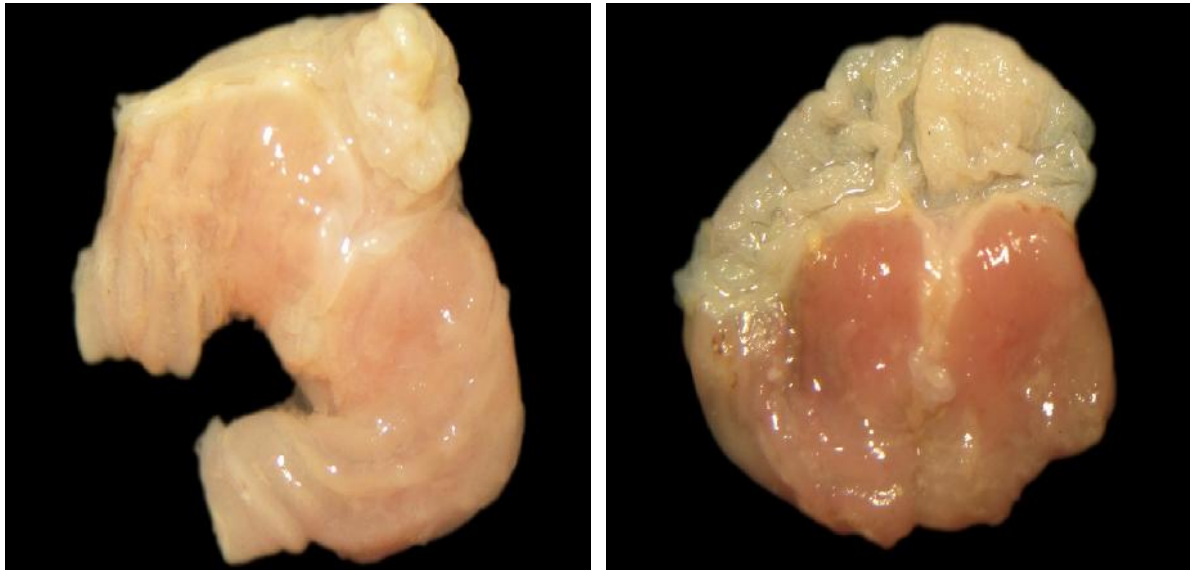


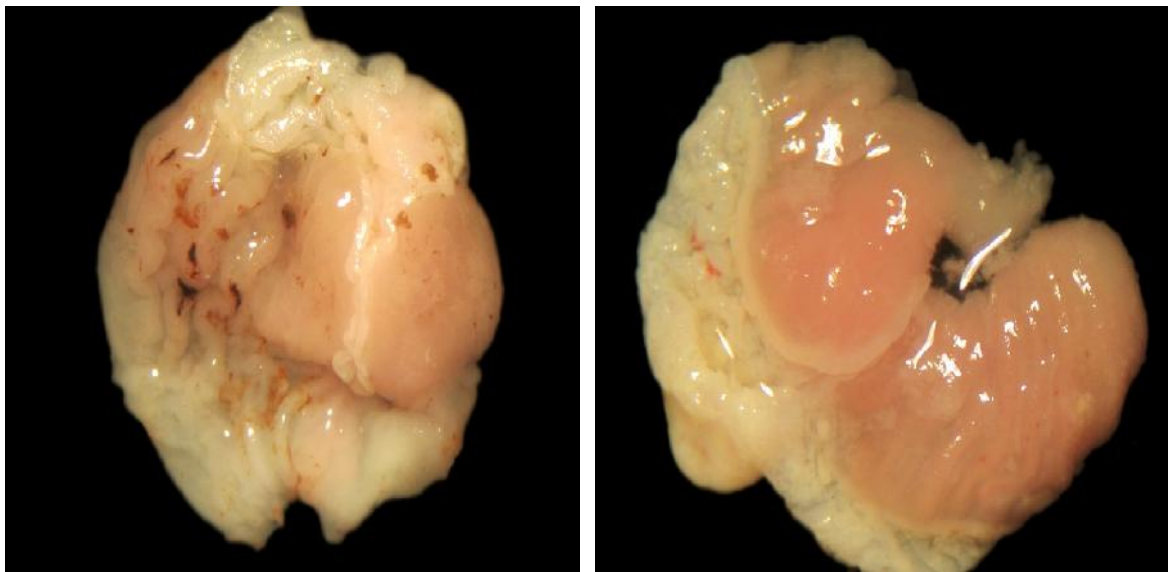
Figure 40. a) estomac traité par l'indométacine ; b) estomac traité par l'eau physiologique (sain).

Les groupes prétraités à l'extrait (**Figure 41 (a, b, c)**), ainsi qu'au Misoprostol (**Figure 41 (d)**) ont réduit ces observations.



(a)

(b)



(c)

(d)

Figure 41. a) estomac traité par *U. campestris* à 100 mg ; b) estomac traité par *U. campestris* à 200 mg ; c) estomac traité par *U. campestris* à 400 mg ; d) estomac traité par le Misoprostol.

Afin d'estimer l'effet anti-ulcère du standard et de l'extrait, les observations macroscopiques des lésions présentes au niveau de la muqueuse gastrique ont été enregistrées. L'indice d'ulcère a été évalué par la méthode des scores et les résultats ont été représentés dans le tableau.

Tableau 5. Evaluation de l'indice d'ulcère par la méthode des scores.

	souris	Muqueuse rouge	pétéchies	Stries hémorragiques	Ulcère vrai	Perforations	Indice d'ulcération
Control -	E1	-	+	-	+	-	3.75± 0.33
	E2	-	+	-	+	-	
	E3	-	+	+	+	-	
	E4	+	+	-	+	-	
	E5	+	+	-	+	-	
	E6	+	+	+	+	-	
Misoprostol	E1	-	+	-	-	-	0.59± 0.95 ***
	E2	+	+	-	-	-	
	E3	-	+	-	-	-	
	E4	+	+	-	-	-	
	E5	+	+	-	-	-	
	E6	+	+	-	-	-	
U.C 100 mg	E1	-	-	-	-	-	0.42± 0.08 ***
	E2	-	+	-	-	-	
	E3	+	+	-	-	-	
	E4	-	-	-	-	-	
	E5	+	-	-	-	-	
	E6	-	+	-	-	-	
U.C 200 mg	E1	-	+	+	+	-	1.33± 0.40 **
	E2	-	+	-	-	-	
	E3	-	+	+	+	-	
	E4	+	+	-	-	-	
	E5	-	+	-	-	-	
	E6	-	+	-	-	-	
U.C 400 mg	E1	+	+	+	+	-	1.58± 0.90 *
	E2	-	+	+	+	-	
	E3	-	+	-	-	-	
	E4	-	-	-	-	-	
	E5	+	-	-	-	-	
	E6	-	-	-	-	-	

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

L'administration intra-gastrique de la solution test de *U. campestris* à une concentration de 100 mg diminue de façon significative ($P < 0.001$) les lésions au niveau de la muqueuse gastrique, en effet l'indice d'ulcère à une concentration de 100 mg est de 0.42 ± 0.08 , ces résultats montrent un effet proche et légèrement supérieur à celui du Misoprostol qui est représenté par un indice d'ulcère de 0.59 ± 0.95 .

Les concentrations de 200 et de 400 mg, ont montré un effet moindre mais voisin de la première concentration de sorte que les valeurs des indices d'ulcération ont augmenté avec l'augmentation des concentrations. Les indices d'ulcération de *U. campestris* à 200 et 400 mg sont de 1.33 ± 0.40 ($P < 0.01$) ; 1.58 ± 0.90 ($P < 0.05$) respectivement.

- **Evaluation des lésions par le calcul de surfaces**

L'effet anti-ulcère de l'extrait de *U. campestris* contre les lésions induites par l'indométacine a été évalué par la surface des lésions présentes au niveau de la muqueuse gastrique. Le pourcentage d'ulcération chez les souris traitées par l'indométacine est de 8.29 ± 1.58 % (Figure 42).

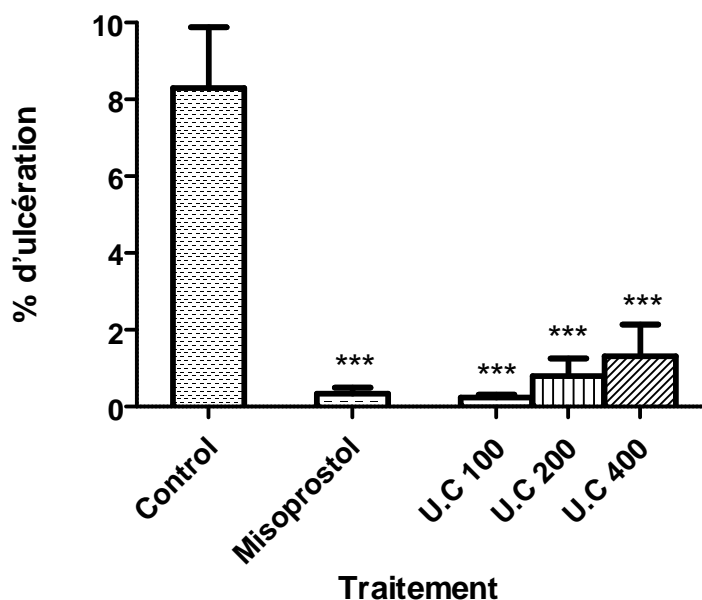


Figure 42. Effet de l'administration orale du véhicule (Nacl 0.90%), du Misoprostol (100µg/kg) et de l'extrait éthanolique de *Ulmus campestris* (100, 200 et 400 mg/kg) sur l'ulcère induit par l'indométacine chez des souris femelles. Le pourcentage d'ulcération (surface totale des lésions) est exprimé en moyenne \pm SEM pour N = 6. *** p < 0.001 significativement différent du groupe contrôle.

Tableau 6. Pourcentage d'inhibition de l'ulcère par l'extrait éthanolique de *U. campestris*

Groupe	% d'ulcère	% Inhibition
Contrôle (Nacl à 0.90 %)	8.29 %	-
Misoprostol	0.31 % ***	93,75 %
<i>U. campestris</i> 100 mg	0.24 % ***	96.91 %
<i>U. campestris</i> 200 mg	0.78 % ***	91.60%
<i>U. campestris</i> 400 mg	1.31 % ***	82.95 %

Chez les souris du groupe traité par le Misoprostol, on remarque une réduction très significative ($P < 0,001$) des surfaces lésées par rapport à celles des souris du groupe contrôle, et qui passe de 8.29 ± 1.58 % à 0.31 ± 0.16 % ce qui correspond à une inhibition de l'ulcère de 93.75 % (**Tableau 6**).

Le traitement des souris par l'extrait éthanolique de l'écorce de *U. campestris* induit une diminution très significative ($P < 0.001$) des surfaces lésées par rapport aux souris du groupe contrôle. Les résultats représentés dans le (**Tableau 6**) montrent que l'extrait à 100 mg exhibe le meilleur effet gastroprotecteur avec un pourcentage d'ulcère de 0.24 ± 0.07 % et le pourcentage d'inhibition est de (96.91 %), qui est supérieur même à celui de la référence : le Misoprostol (93.75%). Le plus petit effet, a été observé avec l'extrait à 400mg/kg (1.31%), qui reste une très bonne activité.

Dans le but d'écarter le fait que l'extrait éthanolique de *U. campestris* a un effet ulcérigène ou accentue la formation des lésions au niveau de la muqueuse gastrique, nous avons traité un groupe de souris par l'extrait brut à une concentration de 400 mg. En effet les estomacs traités par l'extrait seul présentent un aspect normal comparable à celui d'un estomac sain et aucune lésion n'a été observée au niveau de la muqueuse gastrique (**Figure 43**).

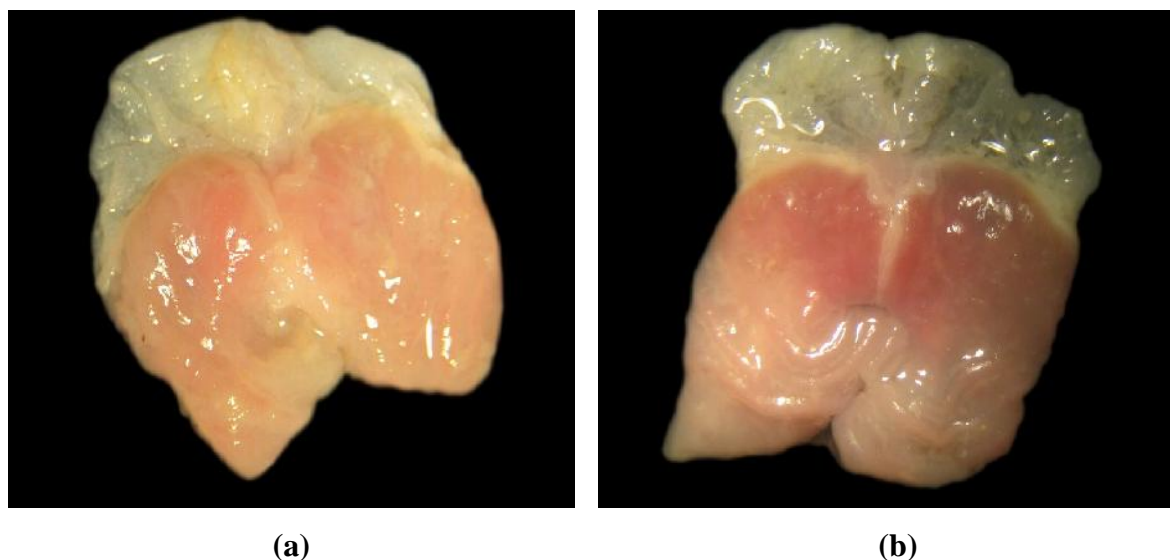


Figure 43. a) estomac traité uniquement par *U. campestris* à 400 mg ; b) estomac traité par l'eau physiologique (sain).

2. Activité anti-nociceptive

2.1. Induction de la nociception par le test de la formaline

Le test de la formaline, a été sélectionné pour évaluer les activités anti-nociceptives centrale et périphérique de l'extrait brut. Il est assez représentatif de la douleur clinique (**Lopes *et al.*, 2013**).

Après injection de la formaline à 5%, il a été observé une réponse aigue immédiate, la souris se met alors à lécher et a mordiller la pate lésée, cette période dure approximativement 5min (phase précoce). Il s'en ai suivi une deuxième réponse à la 15^{ème} minute après l'injection de la formaline (phase tardive). La durée durant laquelle la souris manifeste une réaction vis-à-vis de l'injection de l'agent nocicepteur a été chronométrée et les résultats obtenus ont été représentés dans le tableau (7) et la figure (44).

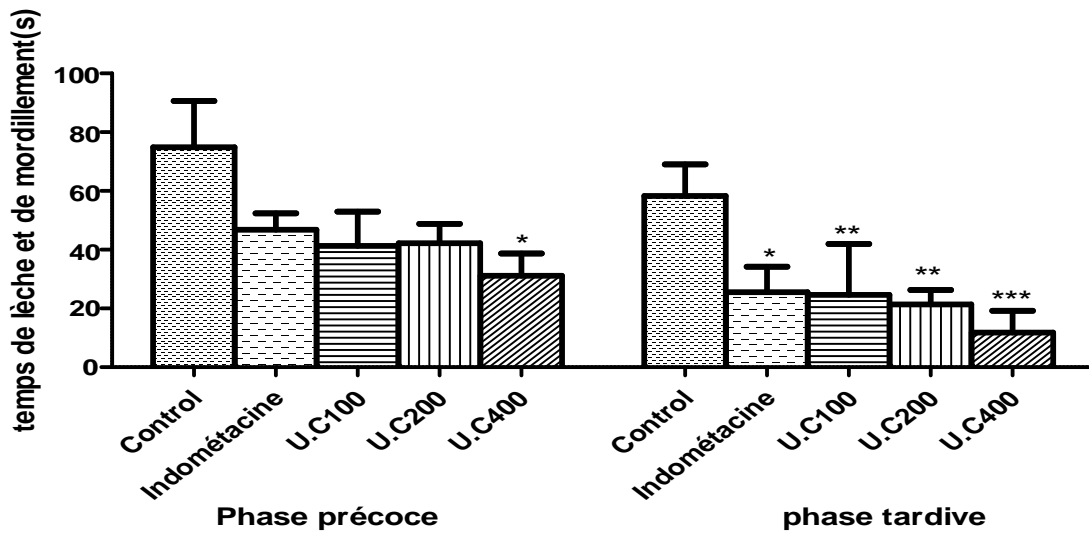


Figure 44. Effets analgésiques de *U. campestris* à différentes concentrations et des Groupes contrôle (- et +) induit par la formaline. Chaque temps a été représenté par la moyenne \pm SEM des six souris. Les étoiles correspondent au taux de significativité comparé avec le groupe véhicule (ANOVA), ***P<0.001 ; **P<0.01 ; *P<0.05.

Tableau 7. Evaluation de l'activité anti-nociceptive de l'indométacine et de l'extrait éthanolique de *U. campestris*.

phases		Nacl 0.9	Indométacine	Ulmus100	Ulmus200	Ulmus400
Phase précoce	Temps de léche et de mordillements	74.83 \pm 15.81	46.83 \pm 5.51 ns	41.3 \pm 11.62 ns	42.16 \pm 6.60 ns	31.16 \pm 5.53 *
	% d'inhibition	/	37,42%	44,82%	43,65%	58,36%
Phase tardive	Temps de léche et de mordillements	58,3 \pm 10,72	25,5 \pm 8.63 *	24,66 \pm 17.27 **	21,33 \pm 4.94 **	11,83 \pm 7.39 ***
	% d'inhibition	/	56,26%	57,7%	63,41%	79,7%

Les valeurs moyennes de temps de léche et de mordillement de la pate par la souris, sont mesurés en secondes. N=6 pour chaque groupe. ***P<0.001 très hautement significatif ; **P<0.01 hautement significatif ; *P<0.05 significatif et ns : non significatif par rapport au groupe contrôle.

DISCUSSION

1. Activité anti-ulcère

Dans la plupart des cas, l'étiologie de l'ulcère est mal connue, mais il est généralement accepté qu'il résulte d'un déséquilibre entre les facteurs d'agression et les facteurs de défense responsable du maintien de l'intégrité fonctionnelle de la muqueuse gastrique (**Mayer et al., 2009**). Pour rétablir cet équilibre, différents agents thérapeutiques, incluant les extraits de plantes sont utilisés (**Dashputre et Naikwade, 2011**).

Ainsi le succès du traitement pharmacologique au niveau de l'estomac dépend non seulement de l'inhibition de la sécrétion acide, mais aussi, du renforcement des facteurs de protection au niveau de la muqueuse gastrique (**Nair et al., 2009**).

L'induction de l'ulcère par l'éthanol est un modèle classique, fréquemment utilisé dans le but d'évaluer l'activité anti-ulcère des différents extraits de plantes médicinales (**Nair et al., 2009 ; Vinothapooshan et Sundar, 2010 ; Dabburu et al., 2012 ; Viana et al., 2013**). Ce modèle d'ulcération est souvent associé à de sévères dommages au niveau de la muqueuse gastrique, en effet, l'éthanol pénètre rapidement la muqueuse gastrique et exerce un effet toxique au niveau de l'épithélium, causant ainsi des lésions nécrotiques, des hémorragies étendues et la formation d'œdème (**Roseli et al., 2013**). Ces lésions sont généralement dues à l'augmentation de la perméabilité vasculaire, au relargage des produits vasoactifs des mastocytes ; à la diminution du flux sanguin gastrique et à l'épuisement du mucus et des bicarbonates au niveau de la muqueuse gastrique (**Oyagi et al., 2010**).

De plus, l'éthanol est à l'origine d'une surproduction d'espèces réactives de l'oxygène, comme l'anion superoxyde O_2^- ; l'hydrogène peroxyde H_2O_2 et le radical hydroxyl OH^\cdot , ces derniers agissent en se liant à un grand nombre de macromolécules tels que l'ADN et les lipides, et favorisent ainsi la peroxydation lipidique et les dommages cellulaires (**Viana et al., 2013**).

Les enzymes antioxydants cellulaires telles que la SOD, la CAT et la GPX, contribuent au maintien de la balance oxidative / antioxydative au niveau de la muqueuse gastrique, une diminution de l'activité de ces enzymes conduit aussi à la formation des EROs (**Alvarez-Suarez, 2011**). En effet les études de **Brzozowski et al., (2006)**, ont confirmé que l'éthanol

induit l'inhibition de l'activité de la SOD et de la CAT, leur suggérant ainsi un rôle très important dans la pathogénie de l'ulcère gastrique.

La SOD est la première enzyme intervenant dans la gastroprotection, elle catalyse la dismutation du radical superoxyde en un agent moins nocif qui est l'hydrogène peroxyde, ce dernier est ensuite dégradé en H₂O par la CAT ou la GPX (Mayer *et al.*, 2009).

La production de radicaux libres par l'éthanol induit la réduction du taux de NO au niveau de la muqueuse gastrique. L'oxyde nitrique est synthétisé à partir de l'acide aminé Arginine sous l'action de la NOS, c'est l'un des agents de défense les plus importants au niveau de la muqueuse gastrique, car il régule le taux du flux sanguin, qui lui a un rôle dans le maintien de la sécrétion gastrique et dans la cytoprotection (Baqtiyar *et al.*, 2012).

Dans leur étude, (Souza Almeida *et al.*, 2011), ont confirmé la participation du NO dans la gastroprotection, et ce par le traitement des souris avec un inhibiteur de la NOS, ce qui abolit l'effet gastroprotecteur conféré par la plante utilisée.

Il a également été rapporté que l'éthanol réduit significativement le taux de GSH, constituants primaires des composés NP-SH, ce qui conduit à d'importants dommages au niveau de la muqueuse gastrique (Jaiswala *et al.*, 2011). En effet les GSH sont des cofacteurs impliqués dans la voie de synthèse des prostaglandines, facilitant ainsi la conversion des PGG₂ en PGH₂, puis en PGE₂, ce qui conduit à la synthèse des prostaglandines, et de ce fait l'augmentation de la production du mucus, doté d'un effet cytoprotecteur au niveau de la muqueuse gastrique (El-Hashem, 2010).

Dans le but de fournir plus d'évidences concernant l'effet gastroprotecteur de la plante, nous avons étudié son action sur le modèle induit par l'indométacine. Les AINS sont largement prescrits dans les cas cliniques, car ils exercent d'excellents effets dans la gestion de la douleur, la fièvre et l'inflammation. Cependant leur utilisation continue est souvent accompagnée de sévères troubles gastro-intestinaux qui se développent à cause d'une diminution dans la production du mucus, d'une augmentation de la diffusion des protons, d'une production de cytokines pro-inflammatoires et de l'infiltration des neutrophiles au niveau de la muqueuse gastrique (Roseli *et al.*, 2013).

L'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines endogènes par l'inhibition de la cycloxygénase, est le principal mécanisme d'induction d'ulcère par l'indométacine. Les prostaglandines notamment les PGE1 et PGE2, agissent en inhibant la sécrétion acide gastrique et en augmentant la synthèse des bicarbonates et la sécrétion du mucus gastrique, jouant ainsi un rôle majeur dans la cytoprotection de la muqueuse gastrique. De plus l'inhibition de la synthèse des prostaglandines engendre la surproduction de leucotriènes et d'autres produits de la voie de la 5-lipoxygénase (**Baqtiyar *et al.*, 2012**).

De plus, il a été rapporté que l'indométacine est capable de générer des radicaux libres, ce qui favorise la peroxydation lipidique. En effet les EROs, particulièrement le radical hydroxyl, initie la peroxydation des cellules membranaires et libère ainsi l'acide arachidonique et le radical 'peroxyl lipidique'. Ce dernier induit à son tour la peroxydation d'autres lipides, enlève un groupement hydrogène à partir des acides gras et commence une réaction en chaîne dans laquelle le produit final est le MDA (indicateur de peroxydation lipidique) (**Sid ahmed *et al.*, 2013**). Cette série d'événements conduit éventuellement à une augmentation dans l'activité du MPO (myéloperoxydase) une enzyme clé dans la formation de l'acide HOCl à partir du H₂O₂ lors de la présence des ions de chlorure (**Souza Almeida *et al.*, 2011**).

L'enzyme myéloperoxydase est souvent sécrétée par les leucocytes activés. Sa sur-expression est communément associée à des affections inflammatoires, elle est donc considérée comme un indicateur fiable de l'infiltration des neutrophiles leucocytes. De récentes études ont rapporté que l'infiltration des neutrophiles au niveau de la muqueuse gastrique est impliquée dans l'ulcère induit par l'indométacine et que ces dernières sont à l'origine de perturbations dans la génération de l'oxyde nitrique (**Devaraj et Gopala Krishna, 2013**).

Il existe deux types de NO dans le système digestif, le NO cytoprotectif produit par les eNOS et le NO cytotoxique synthétisé par les iNOS. Le NO issu des eNOS joue à une faible concentration un rôle majeur dans la protection et le maintien de l'intégrité des tissus épithéliaux et ce en augmentant le flux sanguin. L'effet protecteur du NO est dû à l'inhibition de l'activation, de la migration et de l'adhésion des leucocytes à la surface inflammatoire (**Muralidharan *et al.*, 2009**).

Il a également été rapporté que l'indométacine diminue le taux de NO cytoprotectif et augmente celui du NO cytotoxique, qui réagit directement avec le superoxyde pour former le peroxydite, un oxydant cytotoxique qui engendre de nombreux dommages gastriques.

Simultanément, l'indométacine cause une dérégulation de l'endothelin-1 qui induit une diminution de la production des eNOS par la muqueuse gastrique, et ainsi une diminution dans les taux du NO cytoprotecteur qui est à l'origine de l'infiltration des neutrophiles au niveau de la muqueuse gastrique (**Abdel-Raheem, 2010**).

Les résultats de cette étude montrent que l'administration orale de l'extrait éthanolique de *U. campestris* exerce un effet protecteur contre l'éthanol et l'indométacine au niveau de la muqueuse gastrique, en effet il a été observé que *Ulmus. campestris* réduit significativement les lésions induites par les deux agents ulcérogènes.

Il a été observé que l'extrait éthanolique de *U. campestris* montre un effet meilleur et maximal à une dose équivalente à 100 mg, cependant son activité diminue graduellement à 200 et 400 mg, ceci est peut être dû à l'encombrement stérique, c'est-à-dire qu'à une concentration élevée l'extrait renferme un nombre élevé de composés de structures et donc de polarités différentes, qui pourraient par la suite contrecarrer ou diminuer l'effet des principes actifs directement ou indirectement engendrer une mauvaise absorption au niveau de la muqueuse gastrique, ce qui expliquerait les résultats obtenus avec les différentes concentrations où un meilleur effet gastroprotecteur a été obtenu à 100 mg. ces résultats concordent avec les résultats de (**Dabburu et al., 2012**).

Les résultats obtenus par l'administration unique de l'extrait brut à 400 mg, montrent bien que *U. campestris* n'a aucun effet ulcérogène et que les lésions présentes au niveau de la muqueuse gastrique sont uniquement dues à l'administration d'agents irritants notamment, l'éthanol et l'indométacine.

La protection de la muqueuse gastrique contre les agressions induites par l'éthanol et l'indométacine, pourrait être médiée par un grand nombre de mécanismes, incluant l'activation des défenses de la muqueuse à travers l'augmentation de la sécrétion du mucus et du bicarbonate, la réduction de la sécrétion du volume de l'acide gastrique, la réduction du taux de radicaux libres via l'activité antioxydant ou simplement par la neutralisation de l'acidité gastrique. En effet, les résultats obtenus ont montré que *U. campestris* exerce un effet

proche de celui des médicaments de référence, dont l'Oméprazole et le Misoprostol, ceci suggèrerait que l'extrait brut aurait à la fois, 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 capable de former des liaisons sulfhydriles avec la $H^+/K^+ATPase$ et induire ainsi son inactivation (**Holt et Howden, 1991**). Et un effet cytoprotecteur à travers la stimulation de la synthèse des prostaglandines, cet effet est également apporté par le Misoprostol, qui lui est un analogue synthétique des prostaglandines (**Katzung, 2004**).

L'activité anti-ulcère de l'extrait éthanolique de *U. campestris* observée, serait due à la richesse de la plante en composés bioactifs ; en effet, l'analyse phytochimique de l'extrait brut de *Ulmus campestris* a montré une composition riche en polyphénols essentiellement : phénols simples ($445.39 \pm 10.71 \text{mg/kg}$), tanins ($1131.12 \pm 39.98 \text{mg/kg}$) et flavonoïdes ($7.20 \pm 0 \text{mg/kg}$).

Les tannins et les flavonoïdes partagent des propriétés physiques et chimiques qui sont à l'origine de leur actions physiologiques et pharmacologiques, notamment leur activité antioxydant par le piégeage des radicaux libres et leur capacité à se complexer avec d'autres molécules comme les protéines et les polysaccharides (**Damasceno et al., 2013**). Les tannins sont aussi capable de prévenir le développement de l'ulcère et ce via un effet vasoconstricteur, ou bien par leur aptitude de précipiter de protéines au niveau du site de lésion et former ainsi une couche imperméable, qui va encombrer la sécrétion acide et protéger la muqueuse gastrique des différents irritants (**El-hashem, 2010**), de plus les protéines précipitées peuvent aussi avoir un effet inhibiteur sur la $H^+/K^+ATPase$ et de ce fait réduire la sécrétion gastrique acide (**Melo et al., 2012**).

L'efficacité anti-ulcère des flavonoïdes a également été confirmée, ces derniers sont aussi capable d'inhiber la pompe à protons et d'augmenter la libération des PGs et du mucus (**Rodriguez et al., 2012**).

Les études réalisées par (**Alvarez-Suarez et al., 2011**), ont montré que les anthocyanines inhibent significativement la formation des lésions induites par l'éthanol ainsi que le taux de peroxydation lipidique, et d'un autre côté, ils augmentent le taux de GSH et l'activité des enzymes antioxydants comme la SOD, la CAT et GPX au niveau gastrique, de plus les

anthocyanines sont aussi capable de diminuer la sécrétion de l'histamine grâce à leur effet inhibiteur de l'histidine décarboxylase (**Fariaa et al., 2012**). il a récemment été rapporté que les extraits d'écorce du riz, qui sont d'ailleurs très riches en anthocyanines, sont souvent utilisés comme traitement contre les ulcères gastrique (**Dabburu et al., 2012**).

Alvarez-Suarez et al., (2011), ont également rapporté que la rutine, appartenant à la classe des flavonoïdes, peut prévenir la gastropathie induite par l'indométacine de manière directe ou indirecte ; directe à travers la capture de l'anion superoxide, ceci va prévenir son interaction avec le NO et la formation du peroxy-nitrite, préservant ainsi les fonctions bénéfiques de l'oxyde nitrique et indirecte par l'augmentation des NO dérivés des eNOS, qui vont atténués l'infiltration des neutrophiles et la génération des EROs et la diminution des NO dérivés des iNOS.

D'autres mécanismes ont été proposés pour expliquer l'effet gastroprotecteur des tannins et des flavonoïdes, suggérant que ces derniers sont capable d'induire la surexpression de la COX-2 et maintenir ainsi le taux basal des PGE2 indépendamment de l'action des AINS dans la muqueuse gastrique, cependant, l'inhibition des prostaglandines semble ne pas être due seulement au mécanisme d'action des AINS, d'autres mécanismes comme les dommages oxydatifs, l'augmentation de la peroxydation lipidique et l'épuisement des thiols sont souvent impliqués (**Fariaa et al., 2012**). L'inhibition de la 5-lipoxygénase est aussi impliquée dans la gastroprotection, il a souvent été rapporté que les antagonistes des leucotriènes et les inhibiteurs de la 5-lipoxygénase sont capables de prévenir l'induction de l'ulcère par l'alcool et les AINS. Ceci dit, la protection apportée par *Ulmus campestris* contre ces agents ulcérogènes est peut être due à l'inhibition de la voie de la 5-lipoxygénase, ou d'une activité antagoniste aux leucotriènes (**Abdel-Raheem, 2010**).

L'étude réalisée par **Souza Almeida et al., (2011)**, a démontré que les catéchines, épicatechines et l'acide gallique préviennent la formation des EROs et diminuent la peroxydation lipidique. En effet l'administration d'un traitement riche en ces composés réduit significativement le taux de MDA ainsi que celui du MPO. De plus les catéchines et les épicatechines possèdent une activité mimétique de la SOD ce qui explique leur effet antioxydant (**Kim et al, 1996**).

Dans leur étude faite en 2010, **Jung Jung** et ces collaborateurs ont également démontré que les catéchines, les catéchines-7-O-b-D-apiofuranoside et les catéchines-7-O-b-D-xylopyranoside exhibent des propriétés antioxydants intéressantes de plus ils sont capable de protéger l'ADN contre le clivage oxydatif, 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, et son administration à des souris ayant développées des lésions ulcéreuses, réduit considérablement l'ampleur de ces dernières. En effet cette plante était largement utilisée en médecine traditionnelle contre l'inflammation et les affections du tractus gastro-intestinal notamment les ulcères et les cancers de l'estomac (**Lee et al., 2004**).

Ulmus Macrocarpa, Un autre type d'Ulmacées, a également été utilisée pour son effet gastroprotecteur, l'étude faite par **Kwon et al., (2011)**, a révélée que l'extrait brut de l'écorce de *U. marcocarpa* a exercé une très bonne activité antioxydant et un fort pouvoir inhibiteur de la sécrétion acide gastrique, *U. marcocarpa* est pareillement riche en catéchines et coumarines. Ces résultats concordent avec ceux obtenus avec *U. campestris*, ce qui suggère que cette dernière pourrait probablement agir de la même manière que *Ulmus Davidiana* et *Marcocarpa*, du moment que la plupart des Ulmacées présentent des caractéristiques semblables, notamment la richesse en composés bioactifs (catéchines) qui leur confèrent d'intéressantes propriétés thérapeutique.

1. Activité anti-nociceptive

Le traitement des douleurs inflammatoires et neurogéniques demeure à nos jours insatisfaisant. Cela est dû à l'hétérogénéité de l'éthiologie de ces maux et la complexité de leurs mécanismes physiopathologiques. Cependant les médicaments existants actuellement ne traite que sommairement les patients et provoquent moult effets secondaires (**Quintans-Junior et al., 2011**). Dans ce contexte, les plantes qui présentent des propriétés anti-nociceptives, anti-inflammatoires et/ou antioxydants pourraient devenir une alternative bénéfique pour le développement de nouveaux médicaments qui traiteraient ces maladies sans devoir subir leurs effets secondaires.

L'action de la formaline est donc caractérisée par deux phases : la première phase est celle qui représente la phase neurogène. Cette dernière se produit par l'activation des terminaisons nerveuses nociceptives par le biais de la substance P et les bradykinines (Souza *et al.*, 2009). La deuxième phase représente la douleur induite par les médiateurs de l'inflammation, dont les prostaglandines, sérotonine, histamine, bradykinine, éicosanoïdes, les cytokines tels que IL-1, IL-6, TNF- α (Khatun *et al.*, 2013).

L'activation du système nerveux central par la formaline se fait via la famille de récepteurs à canaux : Transient Receptor Potential (TRP) situés au niveau de la fibre C. Cette molécule induit la production et la sécrétion du NO, lequel à son tour stimule le relargage des cytokines, les EROs et les PGs (Lima *et al.*, 2012), qui agissent par la suite dans la phase tardive. La persistance du stimulus chimique durant cette phase est également maintenue par les récepteurs des N-méthyl-D-aspartate (NMDA) (Quintans-Júnior *et al.*, 2013).

Au regard des résultats de l'évaluation des activités analgésiques des différents groupes de souris, au niveau de la première phase, on observe que les souris témoins ont exhibé un temps de réaction très important, de l'ordre de 74.83 ± 15.81 s, cependant on remarque une légère baisse du temps de lèche et de mordillement dans la deuxième phase, dans laquelle la durée de réaction est de l'ordre de 58.3 ± 10.72 s. Ces résultats concordent avec l'étude réalisée par (Lopes *et al.*, 2013) qui ont développé un temps de réaction d'une durée égale à 80.14 ± 9.19 s, durant la première phase et d'une durée égale à 44.00 ± 8.31 s durant la deuxième phase. Ces résultats prouvent bien que la formaline a induit une réaction nociceptive.

Les souris traitées par l'indométacine à une dose de (25 mg /kg) de poids corporel ont montré que ce traitement diminuait de façon non significative ($P < 0.001$) le temps de réaction nociceptif, de telle sorte qu'on le retrouve égale à 46.83 ± 5.51 s dans la première phase avec un pourcentage d'inhibition égale à 37.42%. Cependant on remarque une réduction significative ($P < 0.05$) au niveau de la deuxième phase avec 25.5 ± 8.63 s, avec un pourcentage d'inhibition égale à 56.26%. Ces résultats sont en accord avec les études réalisées par (Khatun *et al.*, 2011) qui ont obtenu un temps de réponse à la formaline plus important dans la deuxième phase égale à 21.83 ± 1.72 s.

L'indométacine est un AINS capable d'inhiber les COXs, les PLs A et C, de réduire la migration des neutrophiles ainsi que la prolifération des lymphocytes B et T (**Katzung, 2004**). Cependant, l'action de la formaline durant la première phase est tout à fait résistante à la majorité des AINS, dont l'indométacine qui n'a aucune action notable.

Ces médicament, dose dépendante, font en général baisser la durée de la deuxième phase de réaction (**Lopes Campelo et al., 2011**). Ce qui explique les résultats que nous avons obtenu après utilisation de l'indométacine, qui montrent clairement son action au niveau de la deuxième phase induite par la formaline.

Durant la première phase, l'administration de l'extrait éthanolique à 100 et 200 mg/kg de *U. campestris*, réduisent les durées de réponse avec $41.3 \pm 11.62s$, $42.16 \pm 6.60s$ respectivement correspondant à un pourcentage d'inhibition de 44.82%, 43.65% respectivement. On remarque que la dose de 400mg/kg de l'extrait éthanolique de *U. campestris* donne un résultat significatif ($p < 0.05$) et supérieure à celui donné par l'indométacine, avec $31.16 \pm 5.53s$ de temps de réponse correspondant à un pourcentage d'inhibition égale à 58.36%. Ce qui suggèrerait une action de l'extrait de plante sur la phase neurogène à l'inverse de l'indométacine.

Durant la deuxième phase, l'administration de l'extrait éthanolique de *U. campestris* aux doses de 100, 200mg/kg, réduit de façon significative ($p < 0.01$) la réponse nociceptive chez la souris, de façon que les durées de réaction sont inférieures à celle obtenue avec l'indométacine et sont égales aux valeurs $24.66 \pm 17.27s$ et $21.33 \pm 4.94s$ respectivement avec un pourcentage d'inhibition égale à 57.7% et 63.41% respectivement. Cependant, la dose égale à 400 mg/kg de *U. campestris* a induit un le plus fort pouvoir anti-nociceptif avec une durée de réaction égale à 11.83 ± 7.39 et avec un pourcentage d'inhibition égale à 79.7%. Les effets de l'extrait sont doses dépendantes avec une activité largement supérieure à celle de l'indométacine dont le pourcentage d'inhibition est égale à 56,26%.

Les résultats obtenus dans notre étude sont en accord avec l'étude réalisée par (**Imam et Sumi, 2014**), qui ont obtenu des pourcentages d'inhibition équivalents à 61.60% et 87.41% au niveau de la première et la deuxième phase respectivement.

Les résultats ont prouvé l'efficacité de l'extrait éthanolique de *U. campestris* dans les deux phases nociceptives induites par la formaline, avec une meilleure activité durant la phase inflammatoire. Cela suggère, que l'extrait de *U. campestris* possède une activité analgésique centrale et une activité périphérique.

L'hypothèse qu'on pourrait suggérer est celle qui stipule que pour être efficace les extraits de *U. campestris* devraient interférer avec l'un des médiateurs de la phase aigue et/ou ceux de l'inflammation, ou bien pourraient agir directement au niveau du système nerveux central, en bloquant la transmission de l'influx nocicepteur.

Il est établi par exemple que la morphine, les antagonistes des récepteurs des tachykinines et antagonistes non sélectif des récepteurs des bradykinines B1 et B2 sont les seuls capables d'inhiber les deux phases du test de la formaline (**Lima et al., 2012**).

Nos résultats pourraient suggérer l'existence d'un principe actif analgésique ayant la même action que la morphine au niveau de *U. campestris* qui agirait à partir d'une dose de 400mg/kg, simultanément au niveau de la voie centrale et périphérique, et qui pourrait donc être utilisé dans le traitement des douleurs aigue ou chroniques.

Il est bien défini que le glutamate est le principal neurotransmetteur impliqué dans la nociception induite par la formaline. En effet, la stimulation de la fibre C par la formaline induit la sécrétion du glutamate par ces mêmes fibres. Il active alors les récepteurs à NMDA, causant d'une part l'afflux de calcium dans le neurone, d'autre part il cause l'activation de la NOS neuronale et ainsi la formation du NO. Le glutamate participe ainsi au processus de perception de la douleur centrale tandis que le NO induit la formation de la GMP cyclique dans le système central et périphérique.

Le blocage des récepteurs glutaminergiques ou la diminution de la synthèse du glutamate pourrait diminuer la perception de la douleur. Dans l'étude de **Da Silva Lopes et al., (2012)** cet effet a bien été observé après administration de l'épicathéchine chez la souris.

L'action de l'épicathéchine a été expliquée comme agissant sur les récepteurs (mu et kappa) des opioïdes. Cela est lié à l'inhibition de l'entrée du Ca^{2+} et du Na^+ et à l'activation de

l'entrée du K^+ au niveau des canaux ATP dépendant. De plus l'épicatéchine expose également un effet anti-nociceptif en agissant sur les récepteurs $5HT_{2A}$ de la sérotonine, car l'activation de ce type de récepteur induit l'activation des récepteurs post-synaptiques α_2 et fait en sorte d'inhiber la conduction de l'influx nerveux nociceptif (**Ramprasath et al., 2006**).

De plus l'entrée du Ca^{++} se fait également via les canaux transporteur membranaire TRPA1 (Transient Receptor Potential Ankyrin 1), ce type de récepteur représente une cible de choix des traitements analgésique (**Kerstein et al., 2009**).

Zahan et al., (2013), ont démontré que durant la première phase induite par la formaline, les flavonoïdes et les tanins ont des propriétés anti-nociceptive en ayant la capacité à dose dépendante, d'induire la réduction du taux de Ca^{2+} intracellulaire au niveau des fibres C.

D'autres études ont confirmé que le flavonoïde alcaloïde : -sitosterol avait une activité anti -inflammatoire et analgésique (**Chakma et al., 2011**). Les flavonoïdes ont également une activité anti-inflammatoire en inhibant le métabolisme de l'acide arachidonique et la sécrétion de l'histamine par les mastocytes (**Amresh et al., 2007**). Les tanins contribuent à l'activité antinociceptive via l'inhibition des COXs et via leurs effets anti oxydant qui diminuent ainsi l'ampleur de la réponse inflammatoire, de telle sorte que les tanins inhibent l'action du NF B et font baisser l'expression des enzymes pro-inflammatoire : 5-LOX et COX-2 (**Abiodun Humphrey Adebayo et al., 2014**).

D'autre part l'action des EROs produits par l'inflammation réside dans l'atténuation de l'activité homéostasique du récepteur NMDA, dépendant les flavonoïdes et les tanins ayant une action anti-inflammatoire et anti-oxydante, contribuent fortement à l'action analgésique (**Hacimuftuoglu et al., 2006**) au niveau de la phase neurogène et inflammatoire de la douleur (**Lopez et al., 2013**).

les flavonoïdes et tanins retrouvés dans l'extrait de *U. campestris*, pourraient avoir une action sur les deux phases induites par la formaline. Ce qu'on pourrait suggérer est que cette action pourrait être liée soit une action sur les récepteurs TRAP1 ou NMDA, une action sur le glutamate, ou bien sur les EROs durant la première phase, et une action anti-inflammatoire en agissant sur les nombreux facteurs de l'inflammation au niveau de la deuxième phase.

L'effet anti-inflammatoire et antioxydant de l'extrait éthanolique de *U. campestris* a un impact notoire dans l'obtention de l'effet anti-ulcère et l'effet anti nociceptif. Notre choix qui s'est porté sur l'expérience de type anti-ulcère et anti nociceptive était bien judicieux et justifié, vue que l'ulcère est toujours liée à la douleur.

CONCLUSION

CONCLUSION

Ces dernières décennies, les laboratoires de recherche scientifique se sont considérablement consacrés à l'exploration de nouvelles molécules d'origine végétale, visant à traiter les pathologies touchant le tractus gastroduodéal. Ceci-dit souffrir d'un ulcère gastrique n'est pas anodin, étant donné les désagréments qu'il peut engendrer ; pouvant mener à la morbidité. Ces effets sont causés dans la plupart des cas par des hémorragies et des cancers. Bien que l'alerte soit généralement donnée par de saillantes douleurs.

U. campestris a révélé des pouvoirs antioxydants, anti-inflammatoires et anti-nociceptifs liés à sa richesse en tanins, acides phénoliques et flavonoïdes. Cependant son activité préventive sur la physiopathologie de l'ulcère de l'estomac n'a jamais encore été testée.

Nous nous sommes alors intéressées à cette problématique et nous avons procédé à des expériences visant à évaluer l'activité gastro-protectrice. Tout en prenant en compte la douleur provoquée lors de cette affection.

L'application des modèles d'ulcération par l'indométacine ou par l'éthanol, répond aux critères de fiabilité, de faisabilité et de reproductibilité. De ce fait, ces agents nécrosants peuvent être utilisés pour tester le pouvoir pro- ou anti-ulcère des médicaments. L'activité anti-nociceptive provoquée par la formaline, mime parfaitement la douleur provoquée durant la survenue d'un ulcère.

Les différentes doses de *U. campestris* ont exhibé des résultats très significatifs ($P < 0.001$) vis-à-vis des lésions provoqués par l'alcool ou l'indométacine de telle sorte que la première étude effectuée permet de conclure que les doses de 100, 200 et 400mg/kg de l'extrait éthanolique de *U. campestris* préviennent les lésions gastriques provoquées par l'alcool avec des pourcentages d'inhibition égales à 95.11%, 94.41%, 91.01% respectivement. Cet effet s'explique en grande partie par l'effet cyto-protecteur apporté par l'effet tannage des tanins, suivi par l'effet anti-oxydant et anti-inflammatoire des polyphénols. Les résultats obtenus lors de l'induction de l'ulcère par l'indométacine permettent de conclure que les trois concentrations 100, 200 et 400mg/kg de l'extrait éthanolique de *U. campestris* sont capables de protéger d'une manière très significative ($P < 0.001$) la muqueuse gastrique avec des pourcentages d'inhibition égales à 96.91%, 91.60% et 82.95% respectivement. L'analyse des résultats obtenus avec ces extraits montre que leur richesse en polyphénols notamment en flavonoïdes et en tanins, procure le pouvoir d'une importante activité gastroprotectrice contre les lésions induites par l'indométacine.

L'étude comparative entre l'extrait et les traitements de référence; l'oméprazole et le misoprostol ont démontré une activité similaire, permettant de conclure qu'ils auraient les mêmes mécanismes d'action qui aboutiraient à la fin, à des effets similaires.

La douleur étant indissociable de l'ulcération, a été testée en utilisant la formaline comme inducteur. Les résultats obtenus ont été significatifs ($P < 0.001$) au niveau des deux phases, de telle sorte que la concentration de 400mg/kg exhibe un effet significatif au niveau de la phase neurogénique, là où l'indométacine exhibe un effet non significatif à ($P < 0.001$) et au niveau de la phase tardive (phase inflammatoire), à partir de 100mg/kg qui est même plus probant que l'effet de l'indométacine.

Les divers aspects abordés dans cette étude ouvrent de nouvelles perspectives de recherche afin d'établir définitivement le mécanisme produisant l'effet gastro-protecteur des polyphénols de *U. campestris*. Il reste également à définir l'importance de chaque mécanisme dans l'effet global de ces substances. Ces perspectives se résument en cinq points:

- La richesse de la composition de l'extrait de *U. campestris*, pousse à l'utilisation des méthodes d'isolation et de purification (spectroscopie de masse, résonance magnétique nucléaire), dans le but de caractériser la molécule active dans chaque cas.
- Afin de vérifier l'efficacité des composés phénoliques présents dans les extraits de *U. campestris* et d'élucider le mode d'action, l'utilisation d'autres modèles comme celui de *H. pylori*, réserpine, de l'aspirine et du stress sont nécessaires, et permettront de mieux préciser le mécanisme d'action de l'extrait de plante.
- Afin de compléter les analyses faites sur les lésions de surface provoquées par l'éthanol ou l'indométacine, des évaluations sur des coupes histologiques préciseront davantage l'importance de la cytoprotection de *U. campestris*.
- Etant donné le rôle important joué par le flux sanguin et les prostaglandines dans les mécanismes de cytoprotection, les études futures devraient s'intéresser à l'état de la microcirculation locale ainsi qu'aux variations du taux des prostaglandines induits par les polyphénols, comme il serait intéressant d'estimer le taux de peroxydation lipidique au niveau de la paroi gastrique (dosage du MDA).
- Il est bien établi qu'un bon nombre de polyphénols est capable d'inhiber la pompe à protons. Cependant, il reste à préciser l'impact de cette action sur la sécrétion acide *in vivo* et d'évaluer son importance dans la prévention de la formation des lésions de l'estomac et du duodénum.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

- Abdel Haleem Mohamed Eissa, A., Abd El-Hakeem Soliman, G., Khataibeh, M.H. (2012).** Design, Synthesis and Anti-inflammatory Activity of Structurally Simple Anthranilic Acid Congeners Devoid of Ulcerogenic Side Effects. *Chem Pharm Bull.* 60, (10), 1290–1300.
- Abdel-Raheem, I.T. (2010).** Gastroprotective Effect of Rutin against Indomethacin-Induced Ulcers in Rats. *Basis Clinic Pharm Toxic*, 107, 742-750.
- Adebayo, A. H., John-Africa, L. B., Agbafor, A. G., Omotosho, O. E., Mosaku, T.O. (2014).** Anti-nociceptive and anti-inflammatory activities of extract of *Anchomanes difformis* in rats. *Pak J Pharm Sci*, 27, (2), 265-270.
- Al-Hashem, F.H. (2010).** Gastroprotective effects of aqueous extract of *Chamomilla recutita* against ethanol-induced gastric ulcers. *Saudi Med J*, 31, (11), 1211-1216.
- Allen, D.G., Lamb, G.D., Westerblad, H. (2008).** Skeletal Muscle Fatigue: Cellular Mechanisms. *J Sci Res*, 88, 445-45.
- Alvarez-Suarez, J.M., Dekanski, D., Ristic, N., Giampieri, F., Astolfi, Battino, M. (2011).** Strawberry Polyphenols Attenuate Ethanol-Induced Gastric Lesions in Rats by Activation of Antioxidant Enzymes and Attenuation of MDA Increase. *PLoS ONE*, 6, (10), 25-31.
- Anonyme 1,** Physiologie digestive, Département de Physiologie, Faculté de médecine de LILLE.
- Anonyme 2,** physiologie de la sécrétion gastrique. Cours de 4^{ème} année médecine.
- Attaguile, G., Caruso, A., Pennisi, G., Savoka, F. (1995).** Gastroprotective effect of aqueous extract of *Cistus incanus* L. in rats. *Pharmacol Res*, 31, (1), 29-32.
- Aziz, K., Bonnet, D., Foppa, B. (2012).** *Hépto-gastro-entérologie : chirurgie digestive.* 2^{ème} édition. Elsevier-Masson. Pp : 441-467.
- Backonja, M.M. (2003).** Defining neuropathic pain. *Anesth Analg*, 97, 85-90.

- Bado, A., Sobhani, I., Mignon, M. (1994).** Interaction Helicobacter pylori, gastrine et sécrétion gastrique acide. *Lettre Infectiol*, 28-32.
- Baggio, C.H., Freitas, C.S., dos Santos, A.C., Twardowschy, A.T., Horst, H., Pizzolatti, M.G., Micke, G.A., Heller, M., dos Santos, E.P., Otuki, M.F. (2009).** Gastroprotective constituents of *Salvia officinalis* L. *Fitoter*, 80, 421-426.
- Ballinger, A., Patchett, S. (1997).** *Guide de médecine clinique*. Maloine, Paris. Pp : 2, 35-39.
- Baqtiyar, Z., Anusha, J., Kamala, K., Kumar, S.J. (2012).** Anti-ulcer activity of *Syzygium Alternifolium* against ethanol and NSAID ulcer in rats. *Inter J Res pharmacol pharmacotherap*, 1, (1), 18-22.
- Bartosikova, N., Necas, P.L., Suchy, M, Kubinov, K. (2003).** Antioxydative effects of morine in ischemia, reperfusion of kidney in the laboratory. *Drug Chem Toxic*, 72, 87- 94.
- Bauer, R.F. (1985).** Misoprostol preclinical pharmacology. *Digest dis sci*, 30, (11), 118-125.
- Bauman, R., Dutton, S. (1996).** *Human anatomy and physiology*. Whittier publications, New York. Pp: 144-146.
- Beloued, A. (2001).** *Plantes médicinales d'Algérie*. Office des publications universitaires. P : 150.
- Besson, J.M., Guilbaud, G., Ollat, H. (1994).** Peripheral neurons in nociception: physiopharmacological aspects. John Libbey eurotext, Paris. Pp : 49-70.
- Bonfils, S. (1985).** Les antisécrétoires gastriques : présent et futur. *Med Sci*, 241, 1-7.
- Bonfils, S., Mignon, M., Roze, C. (1979).** Vagal control of gastric secretion. *Int Rev Physiol Gastrointest*, 19, 59-106.
- Boureau, F. (2001).** *Douleurs Aigues, Douleurs Chroniques, Soins Palliatifs : Séméiologie de la douleur*. Med-Line Editions, Paris. Pp : 15-40.
- Brasseur, L., Chauvin, M., Guilbaud, G. (1997).** *Douleurs*. Maloine, Paris. P : 26.

- Brunton, G. (1993).** *Pharmacognosie. Phytochimie et plantes médicinales.* Lavoisier, Tec et Doc. Paris. Pp : 31-43.
- Brunton, J. (1987).** *Eléments de phytochimie et de pharmacognosie : Composés phénoliques, acétates et shikimates.* Lavoisier, Tec et Doc. Paris. Pp : 123-158.
- Brzozowski, T., Konturek, P.C., Sliwowski, Z., Drozdowics, D., Pawlik, K., Konturek, S.J. (2006).** Interaction of non steroidal anti-inflammatory drugs (NSAID) with Helicobacter Pylori in the stomach of humans and experimental animals. *J Physiol Pharmacol*, 57, 67-79.
- Brzozowski, T., Konturek, S.J., Kwiecien, S., Pajdo, R., Drozdowicz, D., Sliwowski, Z., Muramatsu, M. (1998).** SU-840, a novel synthetic flavonoid derivative of sophoradin, with potent gastroprotective and ulcer healing activity. *J Physiol Pharmacol*, 49, (1), 83-98.
- Calvino, B., Trèves, R., (2007).** Douleur, inflammation, et interactions système nerveux/ système immunitaire. Éditorial, Paris. P : 2.
- Campelo, L.M.L., de Almeida, A.A.C., Mendes de Freitas, R.L., Cerqueira, G.S., Geane de Sousa, G.F., Saldanha, G.B., Feitosa, C.M., Mendes de Freitas, R. (2011).** Antioxidant and Antinociceptive Effects of *Citrus limon* Essential Oil in Mice. *J Biomed Biotech*, 565-571.
- Chatterjee, A., Chatterjee, S., Biswas, A., Bhattacharya, S. (2012).** Gallic Acid Enriched Fraction of *Phyllanthus emblica* Potentiates Indomethacin-Induced Gastric Ulcer Healing via e-NOS-Dependent Pathway. *J Physiol Pharmacol*, 6, 232-245.
- Chatterjee, A., Subrata, G., Sandkip, K.B. (2011).** Biphasic Effect of *Phyllanthus emblica* L. Extract on NSAID-Induced Ulcer: An Antioxidative Trail Weaved with Immunomodulatory Effect. *Evid Comp Alter Med*, 11, 14-26.
- Chung, K.T., Wong, T.Y., Wei, C.I., Huang, Y.W., Lin, Y. (1998).** Tannins and human health: a review. *Crit Rev Food Sci Nutr*, 38, (6), 421-64.
- Cohen. Y., Jacquot, C. (2008).** *Abreges : pharmacologie.* 6^{ème} édition, Masson, France. P : 75.

- Cooke, R.A., Stewart, B. (2004).** *Color atlas of anatomical pathology*. Churchill livingstone, Londre. P: 75.
- Cousins, M., Brennan, F., Carr, D. (2004).** Pain relief: a universal human right. *Pain*, 112, 1-4.
- Csillag, A. (2005).** *Atlas of the sensory organs: functional and clinical anatomy*. Humana Press, New Jersey. Pp: 213-220.
- Dabburu, K., Kondaveeti, S.B., Babu, S. (2012).** Evaluation of gastro-protective effect of the hydro-alcoholic extract of *Juglans regia* leaves in experimental animal. *J App Pharm Sci*, 2, (11), 79-83.
- Damasceno, S.R., Rodriguez, J.C., Silva, R.O., Luciano, S., Charves, A. (2013).** Role of the NO/KATP pathway in the protective effect of a sulfated-polysaccharide fraction from the algae *Hypnea musciformis* against ethanol-induced gastric damage in mice. *Brazilian J Pharm*, 23, (2), 320-328.
- Das, A.K., Bigoniya, P., Verma, N.K., Rana, A.C. (2012).** Gastroprotective effect of *Achyranthes aspera* Linn. leaf on rats. *Asian Pacif J Trop Med*, 197-201.
- Dashputre, N.L., Naikwade, N.S. (2011).** Evaluation of Anti-Ulcer Activity of Methanolic Extract of *Abutilon indicum* Linn Leaves in Experimental Rats. *Inter J Pharm Sci Drug Res*, 3, (2), 97-100.
- Delaveau, P. (1988).** Polyphénols et tannins dans l'alimentation. *Cah Nutr Diet*, 23, 137-139.
- Denga, J.S., Chib, C.S., Huangb, S.S., Sheib, P.H., Lind, T.H., Huangb, G.J. (2011).** Antioxidant, analgesic, and anti-inflammatory activities of the ethanolic extracts of *Taxillus liquidambaricola*. *J Ethnopharm*, 137, 1161-1171.
- Despopoulos, A. (2003).** *Color atlas of physiology*. 5^{ème} édition. Thieme, Stuttgart-new York. Pp : 310-320.

Devaraj, V.C., Gopala Krishna, B. (2013). Antiulcer activity of a polyherbal formulation (PHF) from Indian medicinal plants. *Chin J Natr Med*, 11, 145-148.

Dictionnaire Vidal 2006. Pp : 521, 1022, 1535.

Drake, R.L., Vogl, W., Mitchel, M. (2006). *Gray's Anatomie pour les étudiants*. Elsevier-Masson. Pp: 281-283.

Ernest, G., Gray, D.J., O'rahilly, R. (1979). *Anatomie*. Doin, Paris. Pp : 360-364.

Espinosa, E., Chillet, P. (2006). *Immunologie*. Ellipses. Pp : 108-131.

Espinosa, E., Chillet, P. (2010). *Immunologie*. Ellipses. Pp : 140-149.

Faller, A., Shuenke, M. (2004). *The human body: an introduction to structure and function*. Thieme, Stuttgart-New York. P: 390.

Faria, F.M., Almeida, A.C., Luiz-Ferreira, A., José Dunder, R., Vilegas, W., Toma, W., Da Silva, M.S., Rozza, A.L. (2012). Mechanisms of action underlying the gastric antiulcer activity of the *Rhizophora mangle L.* *J Ethnopharm*, 139, 234-243.

Farzaei, M.H., Khazaei, M., Abbasabadei, Z., Feyzmahdavi, M., Mohseni, G.R. (2013). Protective Effect of *Tragopogon Graminifolius* DC Against Ethanol Induced Gastric Ulcer. *Iran Red Cres Med J*, 15, (9), 813-816.

Feldman, M., Richardson, C.T. (1981). *Gastric acid secretion in humans. Physiology of the Gastrointestinal Tract*. Raven Press, New York. Pp: 693-807.

Feneis, H., Dauber, W. (2000). *Pocket atlas oh human anatomy*. Thieme, Stuttgart-New York. P: 219.

Frizzell, J.P. (2001). *Handbook of pathophysiology*. Springhouse. Pp: 222-225.

Frutos, P., Hervás, G., Giráldez, F., Mantecón, A. (2004). Tannins and ruminant nutrition. *Span J Agricul Res*, 2, (2), 191-202.

- Galvez, M., Martin Cordero, C., Houghton, P.J., Ayuso, M.J. (2005).** Antioxidant activity of methanol extracts obtained from plantago species. *J Agric Food chem*, 53, 1927-1933.
- Ganong, W.F. (2005).** *Rev med physiol*. The McGraw-Hill Companies, San Francisco. Pp: 142-147; 482-485.
- Ghedira, K. (2005).** Les flavonoïdes : structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique. *Phytothérapie*, 4, 162-169.
- Gorochov, G., Papo, T. (2006).** *Immunologie*. Doin. Pp: 45-56.
- Greenstein, B., Greenstein, A., (2000).** *Color atlas of neuroscience: neuroanatomy and neurophysiology*. Thieme, New York. Pp: 158-176.
- Guignard, J.L. (1979).** *Abrégé de biochimie végétale : Les composés aromatiques*. 2^{ème} édition, Masson, Paris. Pp : 173-197.
- Guignard, J.L. (2000).** *Biochimie végétale : Les métabolites secondaires*. 2^{ème} édition, Dunod, Paris. Pp : 155-176.
- Guirimand, F. (2003).** Physiologie de la douleur. *Néphrologie*, 24, (7), 401-407.
- Guirimand, F., Le Bars, D. (1996).** Physiologie de la nociception. *Ann Fr Anesth Reanim*, 15, 1048-1079.
- Guy Deysson. (1976).** *Organisation et classification des plantes vasculaires*. 4^{ème} édition. SEDES. P: 211.
- Hacimuftuoglua, A., Handya, C.R., Goettl, V.M., Linb, C.G., Danea, S., Stephens R.L.Jr. (2006).** Antioxidants attenuate multiple phases of formalin-induced nociceptive response in mice. *Beh Brain Res*, 173, 211-216.
- Hamilton, S.G., McMahon, S.B. (2000).** ATP as a peripheral mediator of pain. *J Auton Nerv Syst*, 81, 187-194.
- Handwerker, H.O., Kobal, O. (1993).** Psychophysiology of experimentally induced pain. *Physiol Rev*, 73, 639-71.

- Hannebelle, T., Sshpaz, S., Balleul, F. (2004).** Polyphénols végétaux, sources, utilisations et potentiel dans la lutte contre le stress oxydatif. *Phytothér*, 1, 3-6.
- Hardy, J.D., Wolff, H.G., Goodell, H. (1967).** *Pain sensations and reactions*. Haffner, New York. P: 89.
- Hennen, G. (2006).** *Biochimie approche bioénergétique et médicale*. 4^{ème} édition. Dunod. Pp: 17 ; 292 ; 319.
- Holt, S., Howden, C.W. (1991).** Omeprazole. *Digest Dis Sci*, 36, (4), 385-393.
- Imam, M.Z., Sumi, C.D. (2014).** Evaluation of antinociceptive activity of hydromethanol extract of *Cyperus rotundus* in mice. *BMC Comp med*, 83, 654-661.
- Islam, A., Abraham, P., Hapner, C.D., Deuster, P.A., Chen, Y. (2013).** Tissue-specific upregulation of HSP72 in mice following short-term administration of alcohol. *J Physiol Pharmacol*, 18, 215-222.
- Izzo A.A., Mascolo, N., Gagarella, T.S., Capasso, F. (1996).** Relationship between nitric oxide and platelet-activating factor in castor-oil induced mucosal injury in the rat duodenum. *Rev J Pharm Pharmacol.*, 48, 1103-1111.
- Jaiswala, S.K., Chandana, V., Sharma, B., Mishra P., Das, S., Mukesh, K. (2011).** Gastroprotective effect of standardized leaf extract from *Argyreia Speciosa* on experimental gastric ulcers in rats. *J Ethnopharm*, 137, 341-344.
- James, G.F., Wang, T.C. (2012).** Inflammation, atrophy, and gastric cancer. the *J Clinic Invest*, 117, 73-80.
- Janeway, M., Walport, T. (2009).** *Immunologie*. 7^{ème} édition. Flammarion. Pp : 6 ; 232-238.
- Julius, D., Basbaum, A. (2001).** Molecular mechanisms of nociception. *Nat*, 413, (6852), 3-10.
- Jung Jung, M., Heo, S., Wang M.H. (2010).** HPLC analysis and antioxidant activity of *Ulmus davidiana* and some flavonoids. *Food Chem*, 120, 313-318.

- Jung Jung, M., Heo, S.I., Wang, M.H. (2008).** Free radical scavenging and total phenolic contents from methanolic extracts of *Ulmus davidiana*. *Food chem*, 108, 482-487.
- Kang, J.M., Kim, B., Kim, J.H., Lee, B.Y., Park, J.H. (2010).** Enhancement of Gastric Ulcer Healing and Angiogenesis by Cochinchina *Momordica* Seed Extract in Rats. *J Korean Med Sci*, 25, 875-881.
- Kato, S., Matsuda, N., Matsumoto, K., Wada, M., Onimaru, N. (2012).** Dual role of serotonin in the pathogenesis of indomethacin-induced small intestinal ulceration: Pro-ulcerogenic action via 5-HT₃ receptors and anti-ulcerogenic action via 5-HT₄ receptors. *Pharmacol Res*, 66, 226-234.
- Katzung, B.G. (2004).** Pharmacologie fondamentale clinique. 9^{ème} édition. Piccini. Pp : 441-448.
- Kelly Samara, L.M., Guilherme Eduardo, N.D., Meri, E.F., Anderson L.F., Alba, R.M., Clélia Akiko, H.L. (2009).** Flavonoids with gastroprotective activity. *Molecules*, 14, 979-1012.
- Khatun, M.H., Islam, Md.R., Mamun, A., Nahar, L., funnesa, L., Ul Islam, Md.A. (2011).** In Vivo Evaluation of CNS Depressant and Antinociceptive Activities of Methanol Extract of *Hibiscus sabdariffa* Fruits. *J App Sci Res*, 7, (6), 798-804.
- Kim, H.P., Son, K.H., Chang, H.W., Kuang, S.S. (1996).** Flavonoids: Potential anti-inflammatory agents. *Nat Prod Sci*, 2, (1), 1-8.
- Kimura, M., Umegaki, K., Kasuya, Y., Sugisawa, A., Higuchi, M. (2002).** The relation between single/double or repeated tea catechin ingestions and plasma antioxidant activity in humans. *J Am Chem Soc*, 56, (12), 1186-1193.
- Kindt, T.J., Golgsby, A.R., Osborne, B. (2008).** *Immunologie*. 6^{ème} édition. Dunod. Pp: 145-167.

- Koehler-Ramonatxo, C. (2006).** Oxygen, oxidative stress and anti oxidant supplementation, or another way for nutrition in respiratory diseases. *Nutr Clin metab*, 20, 165-177.
- Konturek, P.C., Nikiewicz, M.C., Bielanski, W., Konturek, S.J. (2007).** Involvement of Helicobacter pylori infection in neuro-hormonal control food intake. *J Physiol Pharmacol*, 57, 67-81.
- Konturek, S.J., Konturek, P.C., Brozowski, T. (2006).** Melatonin in gastroprotection against stress-induced acute gastric lesions and in healing of chronic gastric ulcers. *J Physiol Pharmacol*, 57, 51-66.
- Koolman, J., Rohm, K.H. (1999).** *Atlas de poche de biochimie*. Flammarion, Paris. Pp : 368-270.
- Kwon, J-H., Kim, S-B., Park, K-H., Lee, M-W. (2011).** Antioxidative and Anti-inflammatory Effects of Phenolic Compounds from the Roots of *Ulmus macrocarpa*. *Arch Pharm Res*, 34, (9), 1459-1466.
- Lagier, G. (2004).** *Pharmacologie fondamentale et clinique*. 9^{ème} édition, The McGraw-Hill Companies, USA. P: 602.
- Le Bars, D., Adam F, (2002).** Nocicepteurs et médiateurs dans la douleur inflammatoire. *Ann Fr Anesth Reanim*, 21, 315-35.
- Lee, S.J., Heo, K.S., Oh, P.S., Lim K., Lim., K-T. (2004).** Glycoprotein isolated from *Ulmus davidiana* Nakai inhibits TPA-induced apoptosis through nuclear factor-kappa B in NIH/3T3 cells. *Toxicol Letters*, 146, 159-174.
- Lewin, M.J.M. (1985).** La sécrétion acide de l'estomac : un mécanisme biologique peu commun. *Med Sci*, 1, 234-40.
- Lewin, M.J.M. (1995).** Les inhibiteurs de la pompe à protons gastrique: mode d'action et intérêt thérapeutique. *Med Sci*, 11, 62-71.

- Liao, J.C., Deng, J.S., Lin, Y.C., Lee, C.Y., Lee, M.M., Hou, W.C., Huang, S.S., Huang, G.H. (2012).** Antioxidant, Antinociceptive, and Anti-Inflammatory Activities from *Actinidia callosa* var. *callosa* In Vitro and In Vivo. *J Ethnopharm*, 10, 129-152.
- Lopes, S.C., da Silva, A.V.L., Arruda, B.R., Morais, T.C., Rios, J.B., Trevisan, M.T.S., Rao, V.S., Santos, F.A. (2013).** Peripheral antinociceptive action of mangiferin in mouse models of experimental pain: Role of endogenous opioids, KATP-channels and adenosine. *Pharmacol, Biochem Behav*, 110, 19-26.
- Lugasi, A., Hovari, J., Kutalin V.S., Biro, L. (2003).** The role of antioxidant phytonutrients in the prevention of diseases. *Annu Rev Nutr*, 47, (4) ,119-125.
- Lullman, H., Mohr, K. (2003).** *Atlas de poche de pharmacologie*. 3^{ème} édition. Flammarion. Pp : 320-322.
- Lullmann, H., Mohr, K., Ziegler, A. (1991).** *Atlas de poche de pharmacologie*. 2^{ème} édition, Flammarion, Paris. Pp : 194-198.
- Mader, S.S. (2004).** *Understanding human anatomy and physiology*. 5^{ème} édition. The McGraw-Hill Companies, San Francisco. Pp: 300-305.
- Male, D., Brostoff, J., Roth, D.B., Roitt, I. (2007).** *Immunologie*. 7^{ème} édition. Elsevier-Masson. Pp : 453-459.
- Malzack, R., Wall, P.D. (1965).** Pain mechanisms: a new theory. *Sci*, 150, (3699), 971-979.
- Mannion, R.J., Costigan, M., Decosterd, I., Amaya, F., Ma, Q.P., Holstege, J.C. (1999).** Neurotrophins: peripherally and centrally acting modulators of tactile stimulus-induced inflammatory pain hypersensitivity. *Proc Natl Acad Sci*, 96, 85-90.
- Marfak, A. (2003).** Radiolyse gamma des flavonoïdes. Etude de leurs activités avec les radicaux issus des alcools: formation de depsides. Thèse de doctorat, Université de Limoge, spécialité biophysique.

- Marieb, E.N. (1999).** *Anatomie et physiologie humaine*. Editions du Renouveau pédagogique, Paris. Pp: 870-877.
- Marieb, E.N. (2008).** *Biologie humaine : principes d'anatomie et de physiologie*. Editions du Renouveau pédagogique, Paris. Pp : 500-506.
- Martinez-Cayuela, M. (1995).** Oxygen free radicals and human disease. *Bioch*, 77, 147-161.
- Mathieu, M.J., Fonteneau, J, M. (2008).** Le manuel porphyre du préparateur en pharmacie. Prophyre. Pp : 55-59.
- Mattson Porth, C., Gaspard, K.J., (2003).** *Essentials of pathophysiology: Concepts of Altered Health States*. Lippincott Williams & Wilkins. Pp: 9, 150-169.
- Mayer, B., Baggio, C.H., Freitas, C.S., Dos Santos, A.C., Horst, H., Pizzolati, M.G., Haller, M. (2009).** Gastroprotective constituents of *Salvia officinalis*. *Fitoter*, 80, 421-426.
- Mc Donald, J. (2004).** *Evidence-based: gastroenterology and hepatology*. Blackwell publishing, Australie. Pp: 83-85.
- Melo, F.H., Cebachi, R.M., Barbosa, J.P., Silva, G.D., Filho, V., Tagliati, C.C. (2012).** Gastroprotective, Toxicological and Immunotoxicological evaluation of *Austroplenckia Populnea*. *Inter J Pharm Bio Sci*, 3, (3), 396-411.
- Middleton, E.J.R., Kandaswami, C., Heoradies, T.C. (2000).** The effects of plant flavonoids on mammalian cells: Implications for Inflammation, Heart Disease, and Cancer. *Pharmacol Rev*, 52, 673-751.
- Miller, T.A. (1983).** Protective effects of prostaglandins against gastric mucosal damage: current knowledge and proposed mechanisms. *American Physiol Soc*, 193, 1857-1883.
- Mladenka, P., Macáková, K., Filipsky, T., Zatloukalová, L., Jahodár, L., Bovicelli, P., Proietti Silvestri, I, Hardina R., Saso, L (2011).** In vitro analysis of iron chelating activity of flavonoids. *J Inorg Biochem*, 105, 693–701.

- Murakami, S., Muramatsu, M., Otomo, S. (1992).** Gastric H⁺, K⁺-ATPase inhibition by catechins. *J Pharm Pharmacol*, 44, 926-928.
- Murakami, S., Muramatsu, M., Tomisawa, K. (1999).** Inhibition of gastric H⁺,K⁺-ATPase by flavonoid: a structure-activity study. *J Enzym Inhib*, 14, (2),151-166.
- Muralidharan, P., Srikanth, J. (2009).** Antiulcer Activity of *Morinda Citrifolia* Linn Fruit Extract. *J Sci Res*, 1, (2), 345-352.
- Nair, V., Arjuman, A., Gopalakrishna, H.N., Dorababu, P., Mirshad, P.V., Bhargaven, D., Chatterji, D. (2009).** Evaluation of the anti-ulcer activity of NR-ANX-C (a polyherbal formulation) in aspirin & pyloric ligation induced gastric ulcers in albino rats. *Indian J Med Res*, 132, 218-223.
- Oh, H.H., Hoff, J.E. (1986).** Effect of condensed grape tannins on the *in vitro* activity of digestive proteases and activation of their zymogen. *J Food Sci*, 51, (3), 577-580.
- Oseni, L.A., Amiteye, D., Antwi, S., Tandoh, M., Aryitey, G.M. (2013).** Preliminary *in vivo* evaluation of anti-inflammatory activities of aqueous and ethanolic whole plant extracts of *Phyllanthus fraternus* on Carrageenan-induced Paw Oedema in Sprague-Dawley Rats. *J App Pharm Sci*, 3, (3), 62-65.
- Overmier, J.B., Murison, R. (2013).** Restoring Psychology's Role in Peptic Ulcer. *Health Well-being*, 5, (1), 5-27.
- Oyagi, A., Ogawa, K., Kakino, M., Hara, H. (2010).** Protective effects of a gastrointestinal agent containing Korean red ginseng on gastric ulcer models in mice. *BMC Comp Altern Med*, 10, 1186-1199.
- Padmanabhan, P., Jangle, S.N. (2012).** Evaluation of in-vitro anti-inflammatory activity of herbal preparation, a combination of four medicinal plants. *Intern J Basic App Med Sci*, 2, (1), 109-116.
- Pasero, C., (2004).** Pathophysiology of neuropathic pain. *Pain manag nurs*, 5, (4), 3-8.

- Pasquier, C. (1995).** Stress oxydatif et inflammation. *Revue française des laboratoires*, 12, 276-282.
- Pontonière, P. (2012).** Inflammation and olive polyphenols: a perspective review of supporting literature. *Agro food industr*, 23, (5), 69-71.
- Quintans-Junior, L., Moreira, J.C.F., Pasquali, M.A.B., Rabie, S.M.S., Pires, A.S., Schröder, R., Rabelo, T.K., Santos, J.P.A., Lima, P.S.S., Cavalcanti, S.C.H., Quintans, J.S.S., Gelain, D.P. (2013).** Antinociceptive Activity and Redox Profile of the Monoterpenes (+)-Camphene, *p*-Cymene, and Geranyl Acetate in Experimental Models. *ISRN Toxicol*, 10, 459-470.
- Rameau, J.C., Mansion, D., Dumé, G., Lecoïnte, J.A., Dupont, P., Keller, R. (1980).** *Flore forestière française*. Culture. P: 689.
- Randhir, R., Shetty, K. (2005).** Developmental stimulation of total phenolics and related antioxidant activity in light- and dark- germinated corn by natural elicitors. *Process Biochem*, 40, 1721-1732.
- Rhoades, R.A., Tanner, G.A. (2005).** *Medical physiology*. Blackwell publishing, USA. Pp: 483-488.
- Ribereau Gayon, P. (1968).** *Les composés phénoliques des végétaux : Notion générale sur les composés phénolique*. Dunod. Paris. P : 5.
- Richter, G. (1993).** *Métabolisme des végétaux : physiologie et biochimie*. Louis-Gean, France. Pp : 317-339.
- Rodriguez, P.O., Bonamin, F., Severi, J.U., Santos, R.C., Vilegas, W. (2012).** *Hymenaea Stigonocarpa* Mart, ex Hayne: a Brazilian medicinal plant with gastric and duodenal anti-ulcer and anti-diarrheal effects in experimental rodent models. *J Ethnopharm*, 143, 81-90.
- Rohkamm, R. (2004).** *Color atlas of neurology*. Thieme, Stuttgart-New York. Pp: 108-111.

- Roseli, A.S., Ribeiro, A., Polyana, B.F., Diniz, A., Estevama, C.S., Malone, S., Pinheiro, B., Ricardo, L.C., Albuquerque-junior, C., Thomazzi, S.M. (2013).** Gastroprotective activity of the ethanol extract from the inner bark of *Caesalpinia pyramidalis* in rats. *J Ethnopharm*, 147, 383-388.
- Roy, S.P., Nirajan, C.M., Jyothi, T.M., Shankrayya, M.M., Vishawanath, K.M., Prabhu, K., Gouda, V.A., Setty, R.S. (2010).** Antiulcer and Anti-inflammatory Activity of Aerial Parts *Enicostemma littorale* Blume. *J Young Pharm*, 2, (4), 369-373.
- Rozza, A.L., Hiruma-Lima, C.A., Takahira, R.K., Padovani, C.R., Pellizzon, C.H. (2013).** Effect of menthol in experimentally induced ulcers: Pathways of gastroprotection. *Chemico-biological inter*, 206, (2), 272–278.
- Rozza, A.L., Hiruma-lima, C.A., Tanimoto, C., Pellizon, C.H. (2012).** Morphologic and Pharmacological Investigations in the Epicatechin Gastroprotective Effect. *Chemico-Biological inter*, 10, 70-78.
- Russel, T., Cutler, C. (2004).** *L'encyclopédie mondiale des arbres*. Hachette pratique, P:115.
- Russo-Marie, F. (2000).** Inflammation. *Encyclopédie médicochirurgicale*, 50, 10-30.
- Russo-Marie, F., Peltier, A., Polla, B. (1998).** *L'Inflammation*. John Libbey Eurotext, Paris. Pp: 200-207.
- Schorderet, M., (1989).** *Pharmacologie: des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques*. Frisson-Roche, Paris. Pp : 523-535.
- Shah, D., Nitrin, M., Prasad, K., Limbani, B. (2011).** Gastroprotective and antiulcer effect of *Cordia Dichotoma*. *Intern Res J Pharm*, 2, (9), 70-72.
- Shen, Y., Yang, T., Wang, J., Xu, Q., Li, R., Pan, W., LI, G., Wang, Z., Tan, J., Wu, J., Wu, F., Wang, L., Liu, Y. (2007).** Indomethacin enhances the cytotoxicity of recombinant human lymphotoxin on tumor cells by suppressing NF B signaling. *Cancer Biol Ther*, 6, (9), 1428-1433.

- Sid Ahmed, H.M.A., Azizan, A.H., Mohan, S., Abdulla, M.A., Abdelwahab, S.I., Elhassen Taha, M. (2013).** Gastroprotective effect of desmosdumotin C isolated from *Mitrella kentii* against ethanol-induced gastric mucosal hemorrhage in rats: possible involvement of glutathione, heat-shock protein-70, sulfhydryl compounds, nitric oxide, and anti-*Helicobacter pylori* activity. *BMC Comp Altern Med*, 10, 13-18.
- Silbernagl, S., Despopoulos, A. (2001).** *Atlas de poche de physiologie*. 3^{ème} édition. Flammarion, Paris. Pp: 233-237.
- Silbernagl, S., Lang, F. (2000).** *Atlas de poche: physiopathologie*. Flammarion, France. Pp: 144-147; 320-325.
- Sinha, M., Gautam, L., Shukla, P.K., Kaur, P., Sharma, S., Singh, T.P. (2013).** Current Perspectives in NSAID-Induced Gastropathy. *Med inflam*, 10, 1155-1167.
- Sini, K.R., Sinha, B.N., Rajasekaran, A. (2011).** Protective Effects of *Capparis zeylanica* Linn. Leaf Extract on Gastric Lesions in Experimental Animals. *Avicenna J Med Biotech*, 3, (1), 31-35.
- Souza Almeida, E.S., Filhob, V.C., Nierob, R., Clasenb, B.K., Baloguna, S.O., Oliveira Martines, D.T. (2011).** Pharmacological mechanisms underlying the anti-ulcer activity of methanol extract and canthin-6-one of *Simaba ferruginea* A. St-Hil. in animal models. *J Ethnopharm*, 134, 630-636.
- Souza, F.B., Rodriguez Martins, J.L., Florentino, I.F., Do Couto, R.O., Nascimento, M.V., Galdino, P.M., Ghedini, P.C., Alves Costa, E. (2012).** Preliminary studies of gastroprotective effect of *Celtis iguanaea* (Jacq.) Sargent leaves (Ulmaceae). *J physiol Pharmacol*, 32, (4), 768-789.
- Tamiji, J., Crawford, D.A. (2010).** Prostaglandin E2 and misoprostol induce neurite retraction in Neuro-2a cells. *Neuro Sign*, 398, (3), 450-456.

- Tan, S., Noto, J., Romeo Gallo, J., Peek, R.J., Amieva, M. (2011).** Helicobacter pylori perturbs iron trafficking in the epithelium to grow on the cell surface. *PLoS Pathog*, 7, 102-110.
- Tillié-Leblond I., Thorette C. (2005).** Neutrophiles et asme aigu grave. *Rev Française Allerg Immun clin*, 45, 63-67.
- Vallot, T., Mignon, M., Lewin, M.J.M., Bonfils, S. (1996).** Endocrinologie digestive pratique : bases cliniques et théoriques. John libbey eurotext. Pp: 30, 95, 126.
- Vander, A. (2001).** *Human physiology: the mechanism of body*. The McGraw-Hill Companies, San Francisco. Pp: 240-143.
- Viana, A.F.S.C., Fernandes, H.B., Silva, F.V., Oliveira, I.S., Freitas, F.F.B.P., Machado, F.D.F., Costa, C.L.S., Arcanjo, D.D.R., Chaves, M.H., Oliveira, F.A., Oliveira R.M.C.** Gastroprotective activity of *Cenostigma macrophyllum* Tul.var. *acuminata* Teles Freire leaves on experimental ulcer models. *J Ethnopharm*, 150, 316-323.
- Vinothapooshan, G., Sundar, K. (2010).** Anti-ulcer activity of *Mimosa pudica* leaves against gastric ulcer in rats. *Res J Pharm, Biol Chem*, 1, (4), 606-613.
- Waldum, H.L., Sandvik, A.K., Brenna, E., Petersen, H. (1991).** Gastrin-histamine sequence in the regulation of gastric acid secretion. *Gut*, 32, 698-701.
- Wall, P., Melzack, R. (2003).** *Handbook of pain management*. 1^{ère} édition. Churchill Livingstone, New York. Pp: 46-49.
- Wallace, J.L., Keenan, C.M., Granger, D.N. (1999).** Gastric ulceration induced by nonsteroidal anti-inflammatory drugs is a neutrophil-dependent process. *Am J Physiol*, 259, 462-467.
- Yang, C.S., Landau, J.M., Huang, M.T., Newmark, H.L. (2001).** Inhibition of Carcinogenesis by Dietary Polyphenolic Compounds. *Annu Rev Nutr*, 21, 381-406.

ZafarImam,M., Md.Moniruzzaman, Md. (2014). Antinociceptive effect of ethanol extract of leaves of *Lannea coromandelica*. *J Ethnopharm*, 57-64.

Zamora Rodriguez, Z.B., Gonzalez Ivarez, R.A., Guanche, D., Merino, N., Rosales, F.H., Cepero, S.M., Alonso Gonzalez, Y., Schulz, S. (2006). Gastroprotective Effects of Ozonized Sunflower Oil in Ethanol-Induced Ulcers in Rats. *BMC Comp Altern Med*, 40, (12), 234-242.

Zayachkivska, O.S., Konturek, S.J., Drozdowicz, D., Konturek, P.C., Brzozowski, T., Ghegotsky, M.R. (2005). Gastroprotective effects of flavonoids in plant extracts. *J physiol pharmacol*, 1, 219-231.

Résumé

Ulmus campestris appartient à la famille des Ulmaceae, il est utilisé dans la médecine traditionnelle Algérienne dans le traitement des maladies inflammatoires. Le but de la présente étude est d'examiner l'effet anti-ulcère et anti nociceptif de l'extrait éthanolique de l'écorce de *U. campestris* (EUC). EUC aux doses de 100, 200 et 400 mg/kg de poids corporel, ont été administrés par voie orale à des souris albinos, pour évaluer l'activité anti-ulcère causé par l'éthanol et l'indométacine. EUC à doses non dépendantes, induisent des pourcentages d'inhibition égales à 95.11%, 94.41% et 91.01% avec une concentration utilisées de EUC égales à 100, 200 et 400 mg/kg, respectivement. Les pourcentages égales à 96.60%, 91.60 % et 82.95 %, ont été obtenus en utilisant les concentrations de 100, 200 et 400 mg/kg respectivement. Ces résultats sont statistiquement significatifs à ($P < 0.001$). A partir de ces résultats, on suggère que le mode d'action de EUC a la capacité de baisser l'acidité gastrique et de booster la défense de la muqueuse.

EUC à la concentration de 400 mg/kg, réduit de façon significative ($P < 0.05$) le temps de lèche et de mordillement dans la première phase (0-5mn), par contre, les doses de 100, 200 et 400 mg/kg, réduisent de façon significative ($P < 0.01$) la temps de réaction de la deuxième phase (15-30mn). Ces résultats confirment la validité de cette de plante pour le développement d'un médicament à partir de son extrait, pour une activité anti-ulcère et anti nociceptive.

Mots clés : *Ulmus campestris*, anti-ulcère, anti nociception, polyphénols.

Abstract

Ulmus campestris, a member of the Ulmaceae family is used in traditional medicine in Algeria in the treatment of inflammatory diseases. The purpose of the present study is to investigate the anti-ulcer and anti-nociceptive profile of the Ethanol Extract of the bark of *U. campestris* (EUC) extract. EUC at the doses of 100, 200 and 400mg/kg body weight orally was administered to evaluate anti-ulcer activity by using ethanol and indomethacin, induced gastric ulcer model in albinos mice. EUC exhibited not dose dependent inhibition in ethanol induced gastric lesions, causing 95.11%, 94.41 and 91.01% protection at respectively 100, 200 and 400mg/kg. EUC in indomethacin induced gastric lesions, causing 96.60%, 91.60 % and 82.95 % of protection at 100, 200 and 400mg/kg respectively, all the results are found to be statistically significant ($P < 0.001$). Hence we suggest that EUC could decrease the acidity and to increase the mucosal defense in the gastric areas.

EUC at 400mg/kg, significantly ($P < 0.001$) decreased the paw licking time in early (0 - 5 min) phase, wherever EUC at 100, 200 and 400 mg/kg, significantly ($p < 0.001$) decreased the paw licking time in late (15 - 30 min) phase of formalin-induced nociception. Thereby, these results confirm the validity of this plant for the perspective of developing a drug based on its ethanol extract for an action anti-ulcer and nociception.

Keywords: *Ulmus campestris*, anti-ulcer, anti nociception, polyphenols.