

Faculté des Sciences et de la Nature et de la Vie
Département de Biologie physico-chimique
Filière : Sciences biologiques
Option : génétique appliquée



Réf :

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

MASTER

Thème

**Evaluation de l'activité gastro-protectrice de
l'extrait brut de *Ulmus Campestris* chez les
souris soumises au stress**

Présenté par :

DERROUCHE Ounissa & HAMMAOUI Sara

Soutenu le : 15 Juin 2015

Devant le jury composé de :

Mme. S. KARA	MAB	President
Mme. H. OUAHMED	MAA	Encadreur
Mr. Y. BOUGUEZZA	MAA	Examineur

Année universitaire : 2014 / 2015

Remerciements

Avant tout nous remercions Dieu tout puissant pour sa bienveillance, et pour nous avoir procuré la patience et le courage afin de mener à terme notre travail.

Notre profonde gratitude à M^{me} OUAHMED Hania pour son encadrement, ses précieux conseils et sa gentillesse. Merci d'avoir su guider notre travail avec patience.

Nos remerciements s'adressent particulièrement à M^{me} DEBBACHE et M^{me} RAHMANI pour leurs précieuses aides qui nous ont permis de réaliser une partie de notre étude.

Nos vifs remerciements s'adressent également à tout les enseignants qui nous ont suivi au cours de notre parcours universitaire, spécialement M^r GHIDOUCHE, M^{elle} AIT ALI, M^{me} OUAHMED et M^{elle} ADRAR.

On tient aussi à remercier Dr CHEBOUT de nous avoir reçus dans son service au sein du CHU de Bejaia, ainsi que tout le personnel du laboratoire pour sa collaboration.

Nous tenons à remercier M^{me} KARA et M^r BOUGUEZZA d'avoir examiner notre travail.

Enfin, notre reconnaissance s'adresse à tous ceux qui de près ou de loin ont contribué à la réalisation de notre travail.

Ounissa & Sara

Dédicaces

Je dédie ce travail

A mon papa et à ma maman qui ont su me transmettre leur sérieux, leur courage et leur persévérance. Quoique je fasse, je ne pourrai vous remercier pour votre éducation, votre amour et vos sacrifices. Sans vous je n'en serai jamais là

A ma grand-mère paternelle pour son amour, ses prières et son soutien indéfectible

A mon adorable frère, merci d'avoir toujours été là pour moi, tu es la prunelle de mes yeux

A ma petite sœur qui égaille ma vie

A mes grands-parents maternels pour leur affection et leur présence

A mon oncle Abderrahmane et à ma tante Assia, merci d'avoir toujours cru en moi

A mes cousines Dia et Lydia pour leurs nombreux encouragements

A ma très chère Zaina pour tout ce que nous avons surmonté, on y est!

A mes amies Biba, Lylia et Ghania pour tous ce que nous avons partagés

A Mounia et a Ahlam pour leur gentillesse et leur soutien, je vous adore

A mon amie de toujours Nacera, merci pour les pauses thé qui me changeaient les idées et pour tout le reste

A mon adorable binôme Sara, tu es juste exceptionnelle!

A Khira et à Celia pour leur gentillesse et leur générosité, merci pour tous les agréables moments que nous avons partagés au laboratoire, à l'animalerie, à la bibliothèque, ou encore chez Khider

Ounissa

Dédicaces

Je dédie ce travail

A mon papa et à ma maman qui me sont très chers, que je remercie pour tous les sacrifices fais afin de m'assurer une meilleure éducation et un meilleur enseignement de la vie

A ma petite sœur qui me manque et mon petit frère que j'aime pour leur affection, leur soutien et toute la joie qu'ils me procurent

A mon très cher ami Smail, qui a toujours été présent pour moi, pour ses encouragements, ses précieux conseils et surtout pour tous ce que j'apprends de lui, et j'en ai appris!

A mon adorable petit Luka avec qui j'aime passer du temps et qui, malgré ses quatre ans, je l'avoue, a plus à m'apprendre que bien des adultes

A mon amie Sonia, merci d'avoir toujours été là pour moi, tu es unique!

A mon adorable binôme Ounissa, à qui j'exprime toute ma gratitude pour l'aide qu'elle m'a apportée durant mon cursus. Tu es une personne formidable et c'est un honneur de partager ce travail avec toi

A Khira, Celia et Zaina pour leur gentillesse, leur générosité et pour tous les agréables moments partagés à l'université

A tous mes amis du club de planche à voile qui m'ont toujours soutenu afin de dépasser mes limites. Je les remercie tous de m'avoir aidé dans ma carrière sportive

A mon fiancé Omar qui a toujours cru en moi et qui a sue m'encourager dans tous mes projets. Je te remercie pour tous tes efforts et ta patience malgré mon mauvais caractère afin de me voir réussir. Merci également à sa famille tous particulièrement sa maman et ses deux sœurs Sara et Sabrina

Sara

Liste des abréviations

ACTH: adrénocorticotrope hormone

AINS: anti-inflammatoires non stéroïdiens

AMPc: adénosine mono-phosphate cyclique

ATP: adénosine triphosphate

BZD: benzodiazépines

Ca²⁺: calcium

Cl: chlore

CO₂: dioxydes de carbone

C3: complément

COX: cyclooxygénases

COX-1: cyclooxygénases type 1

COX-2: cyclooxygénases type 2

CRH: corticotropin-releasing hormone

ERO: espèces réactives d'oxygène

GABA: acide gamma amino butyrique

GABA A: récepteurs spécifiques ionotrope

GABA B: récepteurs spécifiques métabotrope

GAD: acide glutamique décarboxylase

H⁺: proton

H2: récepteurs de l'histamine-2

HCL: acide chlorhydrique

HCO³⁻: bicarbonate

HP: *Helicobacter Pylori*

IL-8: interleukine-8

IP3: inositol triphosphates

K⁺: potassium

LT-B 4, C 4, D 4, E 4: leucotriènes-B 4, C 4, D 4, E 4

M2: récepteur muscariniques

MC: maladie de Crohn

MICI: maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin

NO: l'oxyde nitrique

OH: hydroxyles

PAF: platelet activating factor

PP: polyphénols

RCH: rectocolite hémorragique

SH: groupement thiol

SII: syndrome de l'intestin irritable

SNC: le système nerveux central

SNE: système neuroendocrinien

SNP: le système nerveux périphérique

SNVO: système nerveux neurovégétatif orthosympathique

S-S: le pont disulfure

TC: tronc cérébral

TFD: troubles fonctionnels digestifs

Table des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction	1
Chapitre I: Revue Bibliographique	2
I.1- Physiologie gastrique.....	2
I.1.1- Anatomie de l'estomac	2
I.1.1.1- Configuration externe.....	2
I.1.1.2- Configuration interne	3
I.1.2- Histologie de l'estomac	3
I.1.3- Vascularisation de l'estomac.....	4
I.1.4- La physiologie de l'estomac.....	4
I.1.4.1- La motilité gastrique.....	4
I.1.4.2- La sécrétion gastrique.....	5
I.2- Physiopathologie gastrique.....	8
I.2.1- Anatomopathologie de l'ulcère gastrique	8
I.2.2- La physiopathologie de l'ulcère gastrique	8
I.2.2.1- Les facteurs protecteurs.....	9
I.2.2.2- Les facteurs agresseurs.....	10
I.3- Aspect physiopathologique du stress	11
I.3.1- Mécanismes moléculaires de la réponse au stress.....	11
I.3.2- Impact physiopathologique du stress sur l'organisme	12
I.3.3- Stress et physiopathologies digestives	12
I.3.3.1- Stress et infection à <i>Helicobacter Pylori</i>	13
I.3.3.2- Stress et la réaction inflammation	13
I.4- Thérapeutique de l'ulcère.....	18
I.4.1- Thérapeutique médicamenteuse	18
I.4.1.1- Antibiotiques efficaces sur <i>Helicobacter Pylori</i>	18

I.4.1.2-	Les antis sécrétoires	18
I.4.2-	Thérapeutique naturelle.....	20
I.4.2.1-	Définition des polyphénols.....	20
I.4.2.2-	Structure chimique et classification des polyphénols	20
I.4.2.3-	Les différentes activités des polyphénols.....	21
I.4.3-	Thérapeutique du stress	22
I.4.4-	Définition	22
I.4.5-	Mode d'action des benzodiazépines.....	22
Chapitre II:	Matériel et méthodes.....	24
II.1-	Matériel expérimental.....	24
II.1.1-	Matériel végétal.....	24
II.1.2-	Matériel divers.....	25
II.1.3-	Matériel animal	26
II.2-	Méthodes expérimentales	26
II.2.1-	Etude de la cytotoxicité de <i>Ulmus Campestris</i>	26
II.2.2-	Etude de l'activité protectrice de l'extrait brut de <i>Ulmus Campestris</i> sur des lésions gastriques induites par le stress:.....	26
II.2.3-	Evaluation de l'activité anti ulcère.....	28
II.2.4-	Etude microscopique:.....	30
Chapitre III:	Résultats et discussion.....	34
III.1-	Résultats	34
III.1.1-	Evaluation macroscopique des lésions	34
III.1.1.1-	Evaluation des lésions par la méthode des scores	38
III.1.2-	Evaluation des lésions par le programme imageJ	39
III.1.3-	2- Evaluation microscopique des lésions	41
III.2-	Discussion	47
Conclusion.....		53
Bibliographie.....		55

Liste des figures

Figure 1: Anatomie de l'estomac	2
Figure 2: Histologie de la paroi gastrique	3
Figure 3: Vascularisation de l'estomac	4
Figure 4: Sécrétion de pepsine par la cellule pariétale	5
Figure 5: Sécrétion de l'acide chlorhydrique par la cellule pariétale.....	6
Figure 6: Régulation de la sécrétion gastrique	7
Figure 7: Représentation de l'ulcère gastrique.....	8
Figure 8: Homéostasie des facteurs protecteurs et ulcérogènes	9
Figure 9: Mécanisme moléculaire de la réponse au stress	11
Figure 10: Stimulation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien	12
Figure 11: La réaction inflammatoire.....	14
Figure 12: Les étapes de la réaction inflammatoire.....	16
Figure 13: Mécanisme inhibiteur de la pompe à proton (Omeprazole).....	19
Figure 14: Représentation structurale de la pompe à protons	20
Figure 15: Classification des polyphénols.....	21
Figure 16: Accroissement du ratio effet-dose de l'action du GABA en présence d'un benzodiazépine, Diazépam.....	23
Figure 17: Photographie originale de l'arbre <i>Ulmus Campestris</i>	25
Figure 18: Photographies originales de l'élevage des souris au sein de l'animalerie	26
Figure 19: Photographie originale du gavage intra gastrique.....	27
Figure 20: Photographie originale des seaux de nage	28
Figure 21: Prélèvement, ouverture et observation de l'estomac	28
Figure 22: Découpage de l'estomac et fixation des fragments au formol.....	30
Figure 23: Automate de déshydratation	31
Figure 24: Appareil d'enrobage	31
Figure 25: Microtome et plaque de platine	32
Figure 26: Rinçage des lames.....	32
Figure 27: Photographie originale du microscope Optika	33
Figure 28: (A) Estomac sain, (B) Estomac traité par <i>Ulmus Campestris</i> à 400 mg/Kg sans stress.....	34
Figure 29: Estomacs traités à l'eau physiologique 10 ml/Kg (n=6).....	35
Figure 30: Estomacs traités par l'Omeprazole à 20 mg/Kg (n=6)	35

Figure 31: Estomacs traités par Diazépam à 2 mg/Kg (n=6)	36
Figure 32: (A) estomac traité par Diazépam suivi du HCL 3%, (B) estomac traité par Diazépam puis soumis au stress	36
Figure 33: Estomacs traités par <i>Ulmus Campestris</i> à 100 mg/Kg (n=6).....	37
Figure 34: Estomacs traités par <i>Ulmus. Campestris</i> à 200 mg/Kg (n=6).....	37
Figure 35: Estomacs traités par <i>Ulmus Campestris</i> à 400 mg/Kg (n=6).....	37
Figure 36: Représentation graphique du pourcentage d'ulcération (surface totale des lésions) exprimé en moyenne SEM pour N = 6 chez les différents groupes, *** p < 0.001 significativement différent du groupe contrôle	40
Figure 37: Effet de l'administration orale du véhicule (NaCl 0.90%), de l'Omeprazole (20mg/kg) et de l'extrait éthanolique (100, 200 et 400 mg/kg) sur l'ulcère induit par le stress	40
Figure 38: (A) estomac sain, (B) estomac traité par l'extrait a 400 mg/Kg sans stress	41
Figure 39: Estomacs traités à l'eau physiologique, (A) effilochage de la muqueuse, (B) debris cellulaires	42
Figure 40: Estomacs traités à l'eau physiologique, (A) œdème, (B) vaisseau sanguin congestif	42
Figure 41: Estomacs traités à l'eau physiologique, (A) infiltration polynucléaire, (B) foyer hémorragique.....	43
Figure 42: Estomac traités à l'eau physiologique, (A) ulcération, (B) exulcération.....	43
Figure 43: Estomacs traités par l'Omeprazole	44
Figure 44: Estomacs traités par Diazépam.....	44
Figure 45: Estomacs traités par l'extrait de <i>Ulmus Campestris</i> à 100 mg/Kg.....	45
Figure 46: Estomacs traités par l'extrait de <i>Ulmus Campestris</i> à 200 mg/Kg.....	45
Figure 47: Estomacs traités par l'extrait de <i>Ulmus Campestris</i> à 400 mg/Kg	46

Liste des tableaux

Tableau I: Les médiateurs chimiques de l'inflammation	17
Tableau II: Les principales activités biologiques des composés phénoliques.....	22
Tableau III: Taxonomie de <i>Ulmus Campestris</i>	24
Tableau V: Résultats obtenus par la méthode des scores	38

Introduction

L'ulcère gastrique est l'une des pathologies digestives les plus répandues de nos jours. Cette maladie touche environ 10% de la population mondiale. Elle se définit comme une perte de substance de la paroi gastrique atteignant en profondeur la musculature.

La physiopathologie de l'ulcère gastrique est liée à un déséquilibre entre les facteurs nocifs de la muqueuse gastrique tel que: l'acidité, la sécrétion de pepsines, la consommation d'alcool, le tabagisme, le stress, l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), et les facteurs gastroprotecteurs dont: une barrière mucoale intacte, la sécrétion du mucus, la régénération cellulaire et la sécrétion des prostaglandines (**Zheng *et al.*, 2014**).

Les traitements actuels de l'ulcère gastrique comprennent des antiacides, le sucralfate, les analogues des prostaglandines, les antagonistes muscariniques, les antagonistes des récepteurs de l'histamine (H2) et les inhibiteurs de la pompe à protons. Toutefois, l'utilisation de ces médicaments à long terme peut entraîner des effets secondaires tels que l'hypersensibilité, l'arythmie, l'impuissance, la gynécomastie, et les troubles hématopoïétiques (**Takahashi *et al.*, 2012**). D'où la nécessité de nouvelles recherches visant à découvrir des substances naturelles qui pourraient effectivement guérir les ulcères gastriques avec moins d'effets secondaires (**Fornai *et al.*, 2011**).

Les plantes médicinales représentent des sources intéressantes de nouvelles biomolécules, ayant maintenu leur popularité pour des raisons historiques, culturelles et traditionnelles. *Ulmus Campestris* de la famille des Ulmacées est une plante largement utilisée en médecine traditionnelle Algérienne, pour ses effets antioxydants, anti-inflammatoires et antalgiques. En effet cette plante est très riche en polyphénols, qui incluent les flavonoïdes et les tanins, un groupe de composés phytochimiques étudiées pour leurs effets bénéfiques sur la santé, y compris l'activité gastroprotectrice.

Le présent travail a pour objectif l'évaluation de l'activité gastroprotectrice *In vivo*, de l'extrait éthanolique de l'écorce de *Ulmus Campestris*.

I.1- Physiologie gastrique

L'estomac est un organe creux thoraco-abdominal du tube digestif, situé au centre de l'étage sous-mésocolique de la cavité péritonéale. Il est en rapport anatomique avec le foie, la rate et les intestins. Sa fonction principale est de stocker et liquéfier la nourriture pour amorcer sa digestion. L'estomac est bien adapté pour mener à bien ces fonctions digestives grâce à son anatomie (Pearson et Hutton, 1998).

I.1.1- Anatomie de l'estomac

I.1.1.1- Configuration externe

L'estomac est une chambre extensible entre l'œsophage et le duodénum, possédant deux bords, la grande courbure convexe à gauche, et la petite courbure concave à droite. Le tout est délimité par deux orifices le cardia et le pylore. Ils contrôlent les entrées et les sorties qui se produisent au niveau de l'estomac. Cela permet la formation de deux incisures, angulaire et cardiaque. Ce qui subdivise l'estomac en deux zones fonctionnelles de haut en bas (Figure 1):

- La zone de réception des aliments et de sécrétion: comporte le fundus et le corpus (la grande et petite tubérosité), et se trouve après l'incisure angulaire. Le corpus conjointement avec le fundus forment un réservoir de stockage des aliments.
- La zone de moulinage des aliments: c'est la partie distale de l'estomac, l'antrum. Sa fonction principale est de générer un mélange liquide appelé chyme à partir de la nourriture, en utilisant les sécrétions gastriques (Rouvière, 2002).

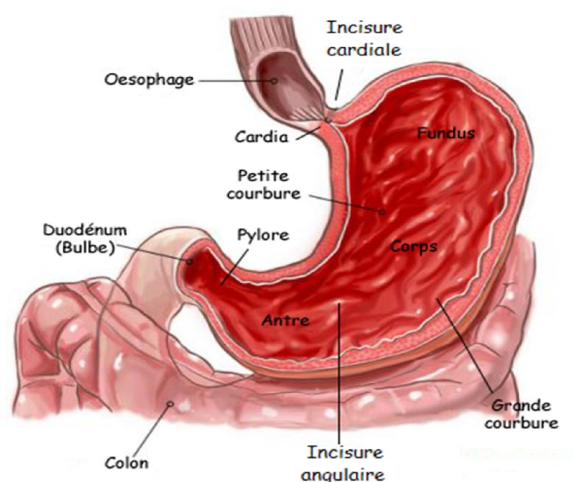


Figure 1: Anatomie de l'estomac (Rouvière, 2002)

I.1.1.2- Configuration interne

La muqueuse est parcourue par des sillons gastriques adaptés au passage des liquides. Ils permettent le contrôle de la vitesse de livraison des aliments dans l'intestin grêle, de manière à le synchroniser avec la digestion et l'absorption maximale. Au niveau du cardia se trouve un repli correspondant à la valvule cardio-œsophagienne qui permet la jonction de l'estomac avec l'œsophage et empêche les reflux gastro-œsophagien. Au pylore se trouve la valvule pylorique qui régule la sortie du chyme dans le duodénum (**Bouchet, 1974**).

I.1.2- Histologie de l'estomac

La paroi de l'estomac est constituée de la profondeur vers la superficie de quatre couches cellulaires (Figure 2):

- **La muqueuse:** elle comporte un revêtement épithélial soutenue par un tissu conjonctif appelé chorion. C'est le siège des différentes glandes tubulaires.
- **La sous-muqueuse:** formée du tissu conjonctif lâche, contient des nerfs, des vaisseaux sanguins et des vaisseaux lymphatiques.
- **La musculieuse:** contribue au processus de brassage et de progression du bol alimentaire. Elle-même constituée de plusieurs couches musculaires qui sont:
 - Couche superficielle: fibre longitudinale.
 - Couche moyenne: fibres circulaire.
 - Couche interne: fibre oblique.
- **La séreuse:** le péritoine, constituant le moyen d'attache de l'estomac aux autres organes, à des vaisseaux et à des nerfs (**Pearson et Hutton, 1998**)

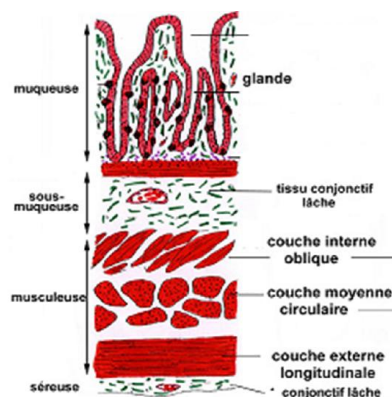


Figure 2: Histologie de la paroi gastrique (**Pearson et Hutton, 1998**)

I.1.3- Vascularisation de l'estomac

La vascularisation de l'estomac est très riche, principalement par des artères provenant du tronc cœliaque. Un retour veineux, qui suit essentiellement le trajet des artères à partir des réseaux sous épithéliaux de la muqueuse. Des innervations, assurées à la fois par le système sympathique pour permettre la vasoconstriction des vaisseaux sanguins et le système parasympathique pour assurer la contraction de l'estomac, le relâchement du pylore, et la stimulation des sécrétions gastriques. L'estomac est aussi le siège d'un réseau lymphatique divisé en trois chaînes principales qui sont la chaîne hépatique, splénique et gastrique gauche (Figure 3) (Salena et Hunt, 2005).

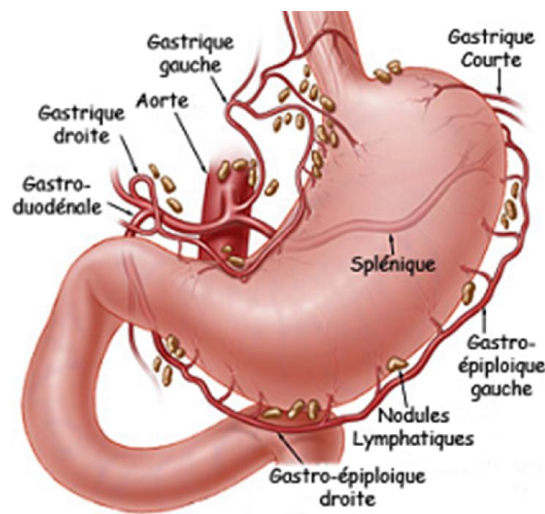


Figure 3: Vascularisation de l'estomac (Salena et Hunt, 2005)

I.1.4- La physiologie de l'estomac

L'énorme glande digestive a pour fonction principale d'assurer une partie de la digestion selon deux mécanismes:

I.1.4.1- La motilité gastrique

Les aliments pénètrent dans l'estomac grâce au relâchement synchronisé des sphincters supérieur et inférieur. La région fundique et corpus se relâche également au cours de ce processus, ce qui donne à l'estomac sa capacité d'extensions. Tandis que, l'antrum mixe ces aliments, les homogénéise puis les propulse une fois digérés dans le duodénum grâce à des contractions péristaltiques des couches musculaires. Plusieurs facteurs régulent cette fonction et peuvent être d'ordre myogène, nerveux ou chimique (Beaugerie *et al.*, 2014).

I.1.4.2- La sécrétion gastrique

La muqueuse de l'estomac comporte des glandes gastriques sur un quart de leur épaisseur. Elles peuvent être exocrines ou endocrines (**Vander, 2001**):

➤ Les sécrétions des glandes exocrines

Responsable de la sécrétion du suc gastrique, un liquide incolore, visqueux, à un pH acide. Le débit est variable en fonction du cycle circadien, et augmente lors des repas. Le suc gastrique est composé essentiellement de:

- **Pepsinogène:** un précurseur de la pepsine. Il est produit par les cellules principales situées au niveau du corpus (Figure 4). Leur libération dans des conditions acides par exocytose provoquent leur clivage en pepsine, une enzyme protéolytique. La sécrétion de pepsinogène enclenche sa propre synthèse selon un processus d'autorégulation (**Pearson et Hutton, 1998**).

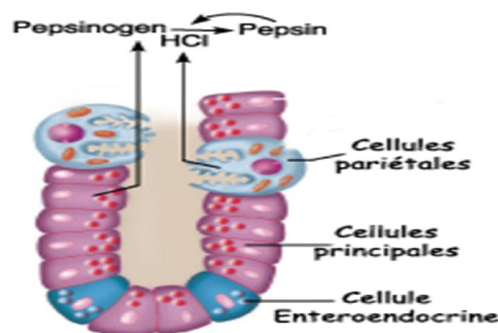


Figure 4: Sécrétion de pepsine par la cellule pariétale (**Pearson et Hutton, 1998**)

- **Mucus:** une glycoprotéine abondante. Elle est sécrétée par les cellules à mucus (Figure 5), principalement situées au niveau du fundus et du corpus. Sa sécrétion se fait par exocytose des granules mucigènes condensées dans la cellule à mucus. Il protège la muqueuse d'une autodigestion (**Zalewsky, 1979**).
- **Facteur intrinsèque:** une glycoprotéine sécrétée par les cellules pariétales. Il possède la capacité de se lier avec la vitamine B12 indispensable pour la formation des globules rouges, ce qui permet son transfert vers la partie terminale de l'intestin grêle. Des récepteurs membranaires spécifiques reconnaissent le complexe, ce qui entraîne son internalisation par endocytose, puis la libération et le transfert de la vitamine vers les organes cibles (**Pearson et Hutton, 1998**).

- **Acide chlorhydrique (HCl):** les cellules pariétales fundiques et du corpus possèdent la capacité de produire de l'acide. Elles sont équipées de canalicules sécrétoires, une multitude de mitochondries et tubulovésicules cytoplasmiques. Au cours de la sécrétion un nombre des tubulovésicules fusionnent avec les canalicules sécrétoires. La pompe à proton des tubulovésicules est activée, d'où le transfert d'un proton (H^+) du cytosol vers la lumière gastrique. Un ion de potassium (K^+) est utilisé comme contre ion. Ce dernier est recyclé ensuite par les canaux spécifiques en propulsant un ion de Chlore (Cl^-) dans la lumière gastrique où se produit le HCl (Figure 5) (Rouvière, 2002).

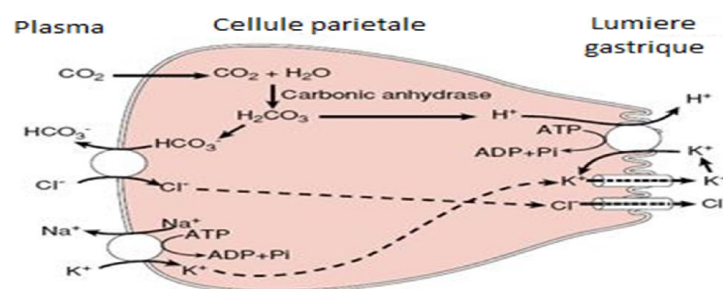


Figure 5: Sécrétion de l'acide chlorhydrique par la cellule pariétale (Rouvière, 2002).

➤ Les sécrétions des glandes endocrines

La commande des sécrétions gastriques est complexe, à la fois sous un contrôle nerveux et hormonale, qui peuvent être stimulateurs ou inhibiteurs. Les principaux régulateurs de la sécrétion gastrique sont:

- **Gastrine :** hormone polypeptidique sécrétée par les cellules G de l'antrum. Elle agit sur les cellules enterochromaffin-like pour stimuler la sécrétion d'histamine; via les récepteurs membranaires des cellules pariétales couplés à une phospholipase C, qui transforme les phospholipides en Inositol triphosphates (IP3). Ce dernier entraîne la libération du calcium (Ca^{2+}), et active des protéines kinases, qui à leur tour activent la pompe à protons. La sécrétion de la gastrine est stimulée par la distension et la présence d'aliments dans la cavité gastrique. et elle est inhibée par l'augmentation de la concentration des ions H^+ , via la somatostatine (Figure 6) (Beaugerie *et al.*, 2014).
- **Acétylcholine:** libérée par les neurones postganglionnaires parasympathiques, elle agit sur les récepteurs muscariniques des cellules pariétales. Il résulte une augmentation de concentration d'ions Ca^{2+} qui active la sécrétion d'acide, de gastrine et d'histamine et exerce un retro contrôle négatif sur la somatostatine (Figure 6) (Bonfils, 1985).

- **Histamine:** la libération d'histamine par les cellules enterochromaffin-like stimule la sécrétion du HCL, au moyen des récepteurs spécifiques H2 au niveau des cellules pariétales, en augmentant la synthèse de l'adénosine mono-phosphate cyclique (AMPc). L'histamine est sécrétée en réponse à la stimulation de la gastrine et elle est inhibée par la somatostatine (Figure 6) (Salena et Hunt, 2005).
- **Somatostatine:** c'est le principal agent frein de la sécrétion de l'acide gastrique. Sa sécrétion par les cellules D de l'antrum est stimulée par l'augmentation de la concentration des ions H^+ dans la cavité gastrique. Elle inhibe la synthèse d'AMPc, de la gastrine et du pepsinogène (Figure 6) (Pearson et Hutton, 1998).
- **Sécrétine:** hormone digestive duodénale, libérée dans la circulation sanguine en réponse à la concentration élevée du H^+ et à l'arrivée des nutriments dans le duodénum. Les fonctions principales de la sécrétine sont de stimuler la sécrétion du bicarbonate par pancréas, et d'inhiber les sécrétions des glandes fundiques pour diminuer la concentration du HCL (Figure 6) (Bonfils, 1985).

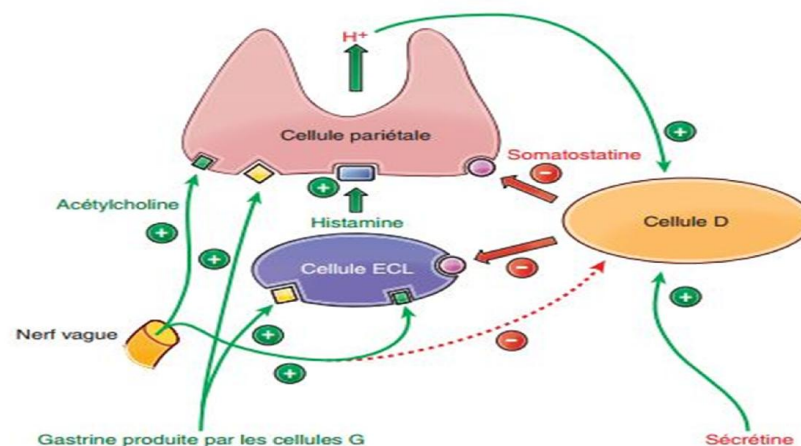


Figure 6: Régulation de la sécrétion gastrique (Beaugerie et al., 2014)

- **Prostaglandines:** produites par les cyclooxygénases (COX). A une faible quantité elles stimulent la sécrétion du mucus et du bicarbonate (HCO^{3-}) par les cellules à mucus. Par contre, à des concentrations plus élevées, elles inhibent l'accumulation d'AMPc induit par l'histamine, ce qui engendre l'inhibition de la sécrétion de l'acide chlorhydrique (Karmen et Schmidt, 1985).

I.2- Physiopathologie gastrique

Comme tout autre organe l'estomac est assujéti à plusieurs pathologies inflammatoires telles que la maladie de Bierner, la gastrite antrale, des tumeurs, mais aussi l'ulcère gastrique, qui est considéré comme étant l'une des affections les plus fréquentes du système digestif de nos jours (Gimenez *et al.*, 2000).

I.2.1- Anatomopathologie de l'ulcère gastrique

L'ulcère gastrique se définit comme une perte de substance de la paroi gastrique, qui se traduit par l'interruption de la muqueuse et de la musculéuse. La lésion observée dans le cadre d'un ulcère se distingue des érosions, abrasions et exulcérations qui n'atteignent pas la couche musculéuse. L'ulcère chronique se distingue de l'ulcère aigu par l'existence d'un socle scléro-inflammatoire contenant des névromes et des lésions d'endartérite. Si l'ulcère s'étend jusqu'à la vascularisation, il peut engendrer des hémorragies (Figure 7) (Labayle *et al.*, 2001).

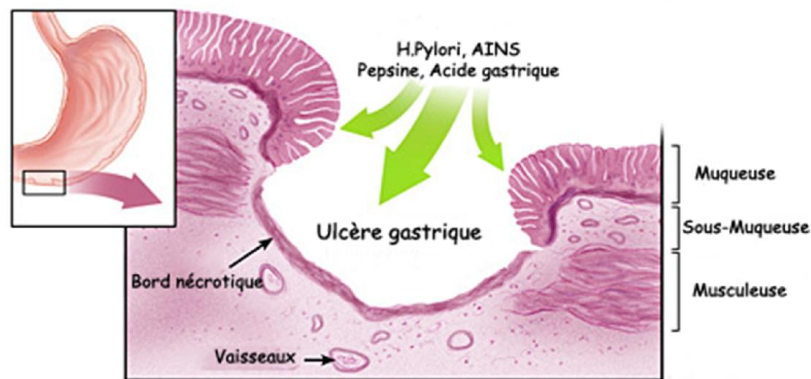


Figure 7: Représentation de l'ulcère gastrique (Labayle *et al.*, 2001)

I.2.2- La physiopathologie de l'ulcère gastrique

Il existe chez le sujet sain un équilibre entre les facteurs d'agressions et de défenses de la muqueuse gastrique. Or un déséquilibre de cette balance envers l'un des plateaux, c'est-à-dire augmentation de l'agression ou diminution de la résistance de la muqueuse gastrique, pourrait être responsable de l'apparition d'une ulcération. Ainsi l'ulcère se produit quand les facteurs agressifs dominent les facteurs protecteurs (Figure 8) (Gimenez *et al.*, 2000).

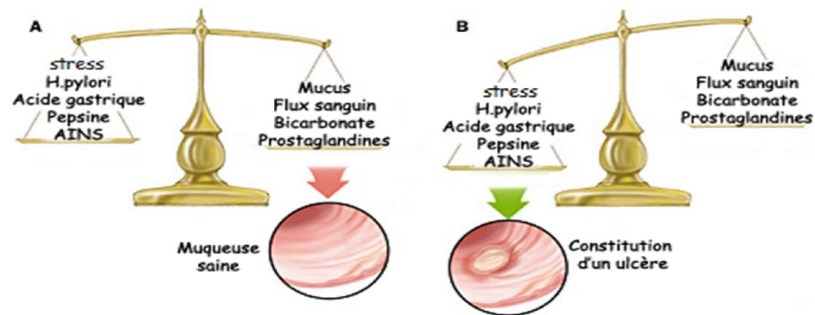


Figure 8: Homéostasie des facteurs protecteurs et ulcérogènes (Gimenez et al., 2000)

I.2.2.1- Les facteurs protecteurs

Les facteurs protecteurs les plus importants sont:

- **Sécrétion du mucus:** le mucus adhère à l'épithélium superficiel, il protège des érosions mécaniques et empêche le passage des enzymes protéolytiques et la diffusion des ions H^+ dans la muqueuse gastrique. De plus il aide à réduire les infections bactériennes et participe à la réparation de l'épithélium gastrique en favorisant la migration des cellules vers les régions lésées. Sa sécrétion est activée par les prostaglandines (Zalewsky, 1979).
- **Sécrétion du bicarbonate:** sous l'action d'une anhydrase carbonique, des ions hydroxyles (OH^-) résultant de l'hydrolyse d'eau dans la sécrétion du HCL vont s'associer aux dioxydes de carbone (CO_2) pour former le bicarbonate. Aussi sécrétés via les prostaglandines grâce aux cyclooxygénases. Il permet de maintenir la neutralité à la surface de la muqueuse gastrique (Gimenez et al., 2000).
- **Flux sanguin muqueux:** il a pour rôle d'apporter les éléments nutritifs nécessaires aux cellules, du bicarbonate et l'évacuation des ions H^+ en excès, qui ont traversés la barrière gastrique (Hase et Moss, 1973).
- **Renouvellement cellulaire:** les cellules épithéliales superficielles doivent se renouveler continuellement pour maintenir l'intégralité du revêtement. L'épithélium empêche l'entrée des ions H^+ et les refoule en dehors de la muqueuse (Vander, 2001).
- **Sécrétion des prostaglandines E:** elles retardent la sénescence des cellules, augmentent le flux sanguin, et elles assurent la cyto-protection en favorisant la sécrétion du mucus et du bicarbonate. Elle augmente également les capacités de réépithélialisation (Karmen et Schmidt, 1985).

I.2.2.2- Les facteurs agresseurs

Les facteurs ulcérogènes les plus importants sont:

- **L'infection par *Helicobacter Pylori* (HP):** une bactérie spiralée Gram négatif, qui résiste à l'acidité gastrique grâce à son activité uréasique. Elle transforme l'urée en ammoniac et en CO₂, qui forment un microenvironnement alcalin autour d'elle pour la protéger de l'acidité. Ce pathogène induit une inflammation qui aboutit à la synthèse des chimiokines pro inflammatoire. Par ailleurs, sa situation extracellulaire la met partiellement à l'abri de la réaction immunitaire et contribue à assurer sa survie (**Beaugerie et al., 2014**).
- **Anti-inflammatoires non stéroïdiens:** les AINS inhibent la formation des prostaglandines en inhibant les cyclooxygénases, comme la cyclooxygénase de type 2 (COX-2) responsables de la synthèse des prostaglandines induite par une inflammation, et les cyclooxygénases de type 1 (COX-1) impliqués entre autre dans la synthèse des prostaglandines intervenant dans la protection de la muqueuse gastrique. Il existe deux types des AINS, les classiques dit non sélectifs, qui inhibent la COX-1 et COX-2 et favorisent la perte de la protection de la muqueuse et les sélectifs qui inhibent préférentiellement les COX-2 se qui minimise le risque de complication d'ulcère (**Fornai et al., 2011**).
- **Substances ulcérogènes:** le tabac, la caféine, l'alcool et les aliments gras et très épicés accroissent la sécrétion de l'acide gastrique, ce qui augmente le risque de développer des ulcères (**Zalewsky, 1979**).
- **Le stress:** il a été longtemps reconnu comme étant un facteur de l'ulcère gastrique, et a un pourcentage assez élevé. Les personnes qui souffrent d'ulcère gastrique voient souvent les douleurs augmenter lorsqu'elles vivent une période particulièrement stressante (**Lou, 2006**).

I.3- Aspect physiopathologique du stress

Le stress est un phénomène biologique développé par un organisme en réponse à une agression physique de l'environnement qui perturbe l'homéostasie du milieu intérieur. Quelle que soit l'agression, agent infectieux ou un choc physique, la réaction physiologique est toujours la même, c'est pour cela qu'elle est dite réponse non spécifique. Cette réponse se fait via la libération de neurotransmetteurs et d'hormones dont le but est l'adaptation à la situation évaluée comme contraignante (Dube *et al.*, 2015).

I.3.1- Mécanismes moléculaires de la réponse au stress

La réponse de l'organisme au stress met en jeu le système nerveux central (SNC), le système nerveux périphérique (SNP) et le système neuroendocrinien (SNE) qui interviennent selon 3 phases; la réception des signaux du stress par les organes sensoriels, puis la programmation de la réaction au stress se fait au niveau du cortex et du système limbique. Enfin, l'amygdale déclenche la réponse de l'organisme en activant le système nerveux neuro-végétatif orthosympathique (SNVO) et le SNE (glandes surrénales) (Dube *et al.*, 2015).

Le premier système physiologique impliqué dans la réaction au stress est celui des catécholamines, notamment la noradrénaline et l'adrénaline (Kaoru *et al.*, 2014). Le système qui réagit en second dans les premières minutes est le système neuroendocrinien, c'est-à-dire l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (Figure 9).

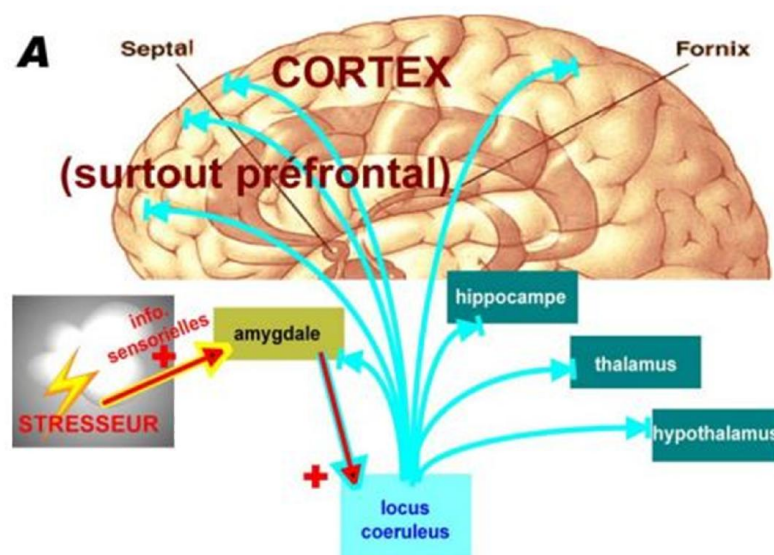


Figure 9: Mécanisme moléculaire de la réponse au stress (Kaoru *et al.*, 2014)

I.3.2- Impact physiopathologique du stress sur l'organisme

La réponse de l'organisme au stress se traduit par trois principales réactions (Figure10):

- La phase d'alarme se fait par l'activation orthosympathique dont il résulte plusieurs effets cardiovasculaires, respiratoires, métaboliques et cervicaux (**Morris et al., 2006**).
- Phase de résistance résultant de l'activation de l'axe hypothalamus hypophysaire via un peptide nommé la corticotropin-releasing hormone (CRH) et l'hormone adrénocorticotrope (ACTH) qui induisent la libération des glucocorticoïdes.
- Phase pathologique se met en place lors que le stress devient chronique puisant le glucose circulant, ce qui provoque l'élévation du taux des glucocorticoïdes. Il en résulte plusieurs pathologie dont l'infarctus du myocarde, les troubles anxieux et l'ulcère gastrique (**Ignacio et al., 2012**).

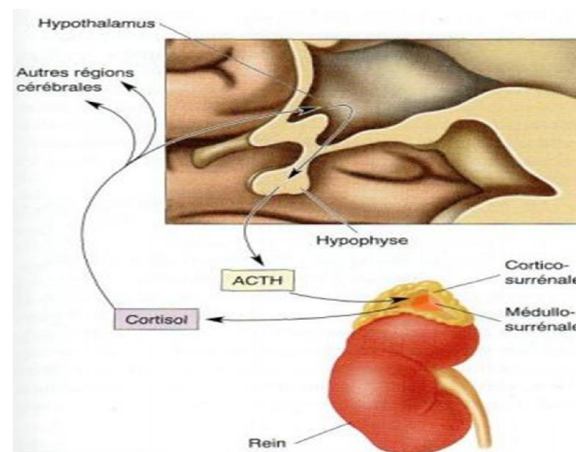


Figure 10: Stimulation de l'axe hypothalamo-hypophysaire-surrénalien (**Ignacio et al., 2012**)

I.3.3- Stress et physiopathologies digestives

La connaissance des mécanismes impliqués dans la réponse au stress a permis de mieux appréhender l'imputabilité du stress dans les domaines essentiels de la pathologie digestive que sont les troubles fonctionnels digestifs (TFD) et les maladies inflammatoires cryptogénétiques de l'intestin (MICI): maladie de Crohn (MC) et rectocolitehémorragique (RCH). Les TFD constituent un ensemble de syndromes classiquement dissocié en dyspepsie non ulcéreuse, douleur thoracique non angineuse, troubles fonctionnels intestinaux encore dénommés «syndrome de l'intestin irritable» (SII) correspondant à l'ancienne appellation de colopathie fonctionnelle.

Le rôle aggravant du stress sur les symptômes est fréquemment souligné par les malades souffrant d'une dyspepsie fonctionnelle et surtout d'un SII. Le stress pourrait ainsi jouer un rôle dans l'apparition des symptômes car environ un malade sur deux rapporte une relation chronologique entre la survenue d'un stress et l'apparition des premiers symptômes de TFD (**Taché et al., 2008**).

Il existe classiquement, au cours d'un stress aigu, une activation du système sympathique et une inhibition du système parasympathique. Or, le système sympathique a un rôle délétère sur l'inflammation. En activant le système sympathique, le stress altérerait les fonctions immunitaires, augmenterait la perméabilité intestinale et favoriserait des modifications du mucus. La noradrénaline en tant que neurotransmetteur ou les catécholamines circulantes affectent la circulation et la prolifération lymphocytaire et modulent la production de cytokines et l'activité fonctionnelle de diverses cellules lymphoïdes. Le stress entraîne aussi une augmentation de la perméabilité intestinale, une augmentation de la motilité intestinale et altère la sécrétion ionique (**Caso et al., 2008**). L'effet sur la barrière intestinale serait un des éléments à l'origine de poussées de MICI et ferait intervenir le mastocyte dont le rôle est central dans les phénomènes de perméabilité intestinale (**Keita et al., 2010**).

I.3.3.1- Stress et infection à *Helicobacter Pylori*

Concernant les pathologies ulcéreuses de l'estomac, une infection par *Helicobacter Pylori* est généralement associée à la survenue d'un ulcère. Toutefois, certains patients infectés par cette bactérie ne développent pas d'ulcère et des patients atteints d'ulcère gastrique ont une sérologie HP négative. Cela s'explique par le fait que l'infection est potentialisée par un stress psychologique (**Velin et Michetti, 2006**).

I.3.3.2- Stress et la réaction inflammation

L'inflammation est un ensemble de réactions générées par des tissus vivants, vascularisés à une agression subite. C'est un processus de défense de l'organisme dont le but est de neutraliser, éliminer l'agent pathogène (endogène ou exogène) et amorcer les premières étapes de la réparation cellulaire. Cette réaction est caractérisée par quatre phénomènes typiques qui sont l'œdème, la douleur, la chaleur et l'érythème. Elle peut également s'accompagner d'atteintes fonctionnelles régionales selon la gravité et la localisation de l'agression (Figure 11) (**Ruslan, 2008**).

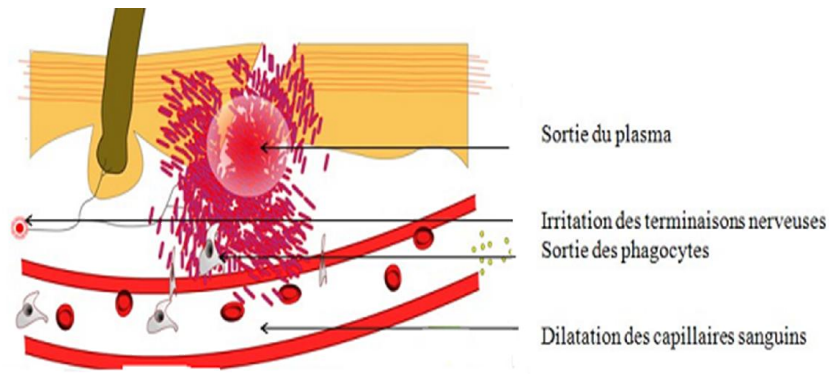


Figure 11: La réaction inflammatoire (Ruslan, 2008)

➤ Les inducteurs de l'inflammation

L'inflammation peut être induite par des agressions physiques comme le chaud, le froid, le traumatisme ou chimiques occasionnées par des toxines. Elle peut aussi être la conséquence d'une infection en rapport avec la présence des micro-organismes pathogènes, ou provoquée par une réaction immunitaire secondaire au contact d'un antigène. En outre d'ordre trophique par défaut de vascularisation (Botting et Botting, 2000).

➤ Type d'inflammation

Il existe deux types d'inflammations: aigue et chronique

- **L'inflammation aigue:** elle dure de quelques jours à quelques semaines. Il s'agit de la réponse immédiate à un agent agresseur, d'installation souvent brutale et caractérisée par des phénomènes vasculoexsudatifs intenses. Ce type d'inflammation peut guérir spontanément sans traitement (Weill *et al.*, 2003).
- **L'inflammation chronique:** c'est une inflammation n'ayant aucune tendance à la guérison spontanée et qui évolue en persistant ou en s'aggravant. Caractérisée par une durée étalée sur des mois ou des années, elle peut même se prolonger tout au long de la vie de l'individu. On peut distinguer deux types de circonstances de survenue des inflammations chroniques, celle des inflammations aigues qui évoluent en inflammations chroniques lorsque l'agent pathogène initial persiste dans les tissus ou lorsqu'une inflammation aigue récidive de façon répétée dans le même tissu, et celle qui se manifeste d'emblée sous une forme chronique (Fauve et Hevin, 1998).

➤ **Les étapes de la réaction inflammatoire**

Quelle que soit son siège et la nature de l'agent pathogène, le déroulement d'une réaction inflammatoire présente des caractères morphologiques généraux et des mécanismes communs, néanmoins, l'intensité et la durée de la réaction inflammatoire sont variables selon la nature de l'agent pathogène (Weill *et al.*, 2003). Après l'agression et la contamination, la suite des étapes sont:

▪ **Réaction vasculo-exsudative**

Elle se traduit cliniquement par les quatre signes classiques de l'inflammation et elle comporte deux phénomènes: une congestion active caractérisée par une vasodilatation artériolaire puis capillaire dans la zone atteinte et une formation d'œdème qui est une augmentation de la pression hydrostatique due à un liquide appelé exsudat.

Ce liquide est fait d'eau et de protéines plasmatiques dans le tissu conjonctif interstitiel. Localement, il en résulte une augmentation de l'apport sanguin, un ralentissement du courant circulatoire, un gonflement des tissus et compression des terminaisons nerveuses d'où la douleur. L'œdème contribue à la dilution des toxines accumulées dans la lésion et achemine les médiateurs chimiques et les moyens de défense. La réaction vasculo-exsudative est déclenchée par un mécanisme nerveux par l'action de médiateurs chimiques (Figure 12) (Fauve et Hevin, 1998).

▪ **Phase cellulaire**

Elle conduit à la construction d'un foyer inflammatoire. C'est la migration des leucocytes en dehors de la microcirculation et leur accumulation dans le foyer lésionnel. D'abord les polynucléaires, ensuite les monocytes et les lymphocytes. Ils adhèrent aux cellules endothéliales pour finalement traverser la membrane basale endothéliale grâce à une dépolymérisation transitoire provoquée par leurs enzymes. C'est la Diapédèse leucocytaire. Ensuite ce foyer s'enrichit en cellules tels que les polynucléaires, les monocytes et les lymphocytes provenant du sang par chimiotactisme. Les fibroblastes, les lymphocytes B, et les monocytes du tissu conjonctif local se multiplient, se transforment et se différencient respectivement en: macrophages, en plasmocytes sécrétant des immunoglobulines, et en myofibroblastes acquérant les propriétés contractiles et de synthèse des constituants de la matrice extracellulaire (Figure 12) (Weill *et al.*, 2003).

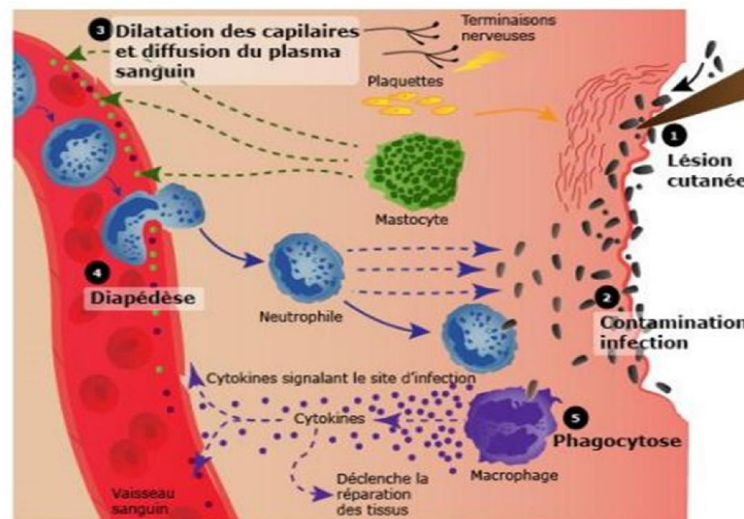


Figure 12: Les étapes de la réaction inflammatoire (Fauve et Hevin, 1998).

▪ Déterision

La déterision est l'élimination des tissus nécrosés issus de l'agression initiale ou du processus inflammatoire lui-même, des agents pathogènes et du liquide, l'exsudat. Elle s'effectue par déterision interne par élimination des tissus nécrosés par phagocytose via les polynucléaires, tandis que le liquide d'œdème drainé dans la circulation lymphatique est résorbé par pinocytose. La Déterision externe quant à elle peut être spontanée et se faire via la liquéfaction du matériel nécrosé (pus, caséum) et élimination par fistulisation à la peau ou dans un conduit bronchique, urinaire ou intestinal ou bien chirurgicalement lorsque les lésions sont trop étendues ou souillées (Figure 12) (Weill *et al.*, 2003).

▪ Réparation et cicatrisation

Le processus de réparation implique de nombreux facteurs de croissance et des interactions complexes entre les cellules et la matrice extracellulaire pour réguler les proliférations et la biosynthèse cellulaire. Les étapes de la réparation tissulaire sont les suivantes: la réparation qui passe par la constitution d'un nouveau tissu conjonctif appelé bourgeon charnu. Puis formation de la cicatrice, qui est la marque définitive laissée par le foyer inflammatoire, suivi d'une régénération épithéliale (Figure 12) (Fauve et Hevin, 1998).

➤ Les médiateurs chimiques de l'inflammation

L'inflammation fait intervenir des cellules, des vaisseaux, des modifications de la matrice extracellulaire et de nombreux médiateurs chimiques qui peuvent être pro ou anti-inflammatoires qui peuvent modifier ou entretenir la réponse inflammatoire (Rankin, 2004).

Tableau I: Les médiateurs chimiques de l'inflammation (Rankin, 2004).

Médiateurs	Origine	Action
Histamine	Mastocytes, basophiles, éosinophiles et plaquettes	Assure la vasodilatation, augmente la perméabilité vasculaire, induit l'expression des molécules d'adhésion sur l'endothélium vasculaire.
Sérotinine	Mastocytes et plaquettes	Augmente la perméabilité vasculaire, dilate les capillaires et stimule la contraction des muscles lisses.
Facteur activateur des plaquettes (PAF)	Plaquette, neutrophiles, monocytes et cellules endothéliales.	Assure la vasodilatation, augmente l'adhésivité de la paroi vasculaire, stimule la l'agrégation des plaquettes et la libération des médiateurs qu'elles renferment, induit la libération des enzymes lysosomiales par les neutrophiles, les éosinophiles et les macrophages.
Kalicroïne	Présente dans le plasma	Transforme et active le système des Kinines
Plasmine	Présente dans le plasma	Clive le composant du complément (C3)
Leucotriènes : <ul style="list-style-type: none"> • LTC₄, • LTD₄, • LTE₄ • LTB₄ 	Essentiellement par les leucocytes Essentiellement par les Leucocytes	Augmentent la perméabilité des micro- vaisseaux, augmente la perméabilité, induit la libération des enzymes lysosomiales, active les cellules inflammatoires.
Prostaglandine E	Essentiellement par les leucocytes	Provoque la vasodilatation, renforce l'action de l'histamine, de la bradykinine et des leucotriènes, augmente la sensibilité des neurones et est responsable de la douleur.
Bradykinine	Présente dans le plasma sous forme de kininogènes	Accroît la vasodilatation, la perméabilité vasculaire et stimule la contraction des muscles lisses
Facteur de Hagman	Présent dans le plasma et il est activé par l'adhésion des plaquettes	Impliqué dans la cascade de coagulation
Thrombine	Présente dans le plasma	Catalyse la transformation du fibrinogène en fibrine et induit la libération d la sérotonine des plaquettes.
Fibrine	Présente dans le plasma, formée à partir du fibrinogène	Intervient dans la formation du caillot sanguin
IL-8	Monocytes, macrophages, plaquettes et lymphocytes	Active le chimiotactisme des neutrophiles, des monocytes et des macrophages. Induit la libération des enzymes lysosomiales et la production des EOR. Intervient dans la réparation tissulaire
C3a	Fraction C3 du complément inactif	Provoque la dégranulation des mastocytes
C5a	Fraction du complément C5 inactif	Provoque la dégranulation des mastocytes et des neutrophile, exerce un effet chimiotactique en vers les phagocytes et stimule la contraction du muscle lisse.

I.4- Thérapeutique de l'ulcère

Pour le traitement des ulcères, différentes thérapeutiques sont utilisées

I.4.1- Thérapeutique médicamenteuse

I.4.1.1- Antibiotiques efficaces sur *Helicobacter Pylori*

Le principe de l'éradication repose sur l'association d'un anti sécrétoire et d'antibiotiques. Après cette bithérapie, il convient de poursuivre le traitement anti sécrétoire seul afin d'obtenir une bonne cicatrisation de l'ulcère (Velin et Michetti, 2006).

I.4.1.2- Les anti sécrétoires

Les médicaments anti-sécrétoires gastriques réduisent le débit du chlorhydrique, cette réduction favorisant la cicatrisation des ulcères. Les principaux anti-sécrétoires sont:

- **Antihistaminiques gastriques:** ils inhibent la sécrétion acide en bloquant de façon sélective les récepteurs membranaires H₂ de l'histamine des cellules pariétales. Ils réduisent la sécrétion peptique et augmentent le pH intra gastrique (Eriksson, 1995).
- **Anticholinergiques:** c'est des antimuscariniques sélectifs des mécanismes nerveux de la régulation de la sécrétion acide. Ces molécules ont une affinité pour le récepteur muscarinique (M₂) de la cellule pariétale. Par conséquent, ils réduisent le débit du HCL, et inhibent la sécrétion peptique et celle du bicarbonate (Kiria, 1996).
- **Analogues des prostaglandines:** ces analogues des prostaglandines possèdent un effet anti sécrétoire en réduisant la sécrétion du HCL et en stimulant la sécrétion de la gastrine. Son effet cyto-protecteur revient à la protection de la muqueuse gastrique des lésions provoquées par divers facteurs (Karmen et Schmidt, 1985).
- **Les antiacides:** ils contiennent différents sels minéraux. De l'Aluminium qui exerce un effet tampon provoquant une réduction de la sécrétion de pepsine et protège les glycoprotéines du mucus de l'érosion. Du Magnésium, du Calcium et du Sodium qui possèdent principalement une action de neutralisation du pH (Lewin, 1995).
- **Pansements gastriques:** au contact du liquide gastrique ils forment un gel visqueux qui protège la muqueuse de l'acidité. Ils agissent en neutralisant les ions H⁺ qui sont en excès (Gimenez *et al.*, 2000).

- Inhibiteurs de la Pompe à Protons:** La pompe à protons est une enzyme magnésium-dépendante qui assure l'échange d'un proton contre un ion potassium d'une manière électroneutre. Elle assure la sécrétion des protons responsables de l'acidité du liquide gastrique. Elle génère un pH voisin de 1 pour le liquide gastrique alors que le pH du sang est de 7,4. L'énergie requise pour assurer cet échange est fournie par l'hydrolyse de l'adénosine triphosphate (ATP) synthétisée par les mitochondries. Le principal stimulant de la pompe H^+/K^+ ATPase est la prise d'aliments qui agit par libération d'histamine, de gastrine et d'acétylcholine qui par l'intermédiaire de l'AMPC ou du Ca^{2+} activent les protéines kinases qui elles-mêmes, activent la H^+/K^+ ATPase (Figure 13) (Peranzi, 1991)

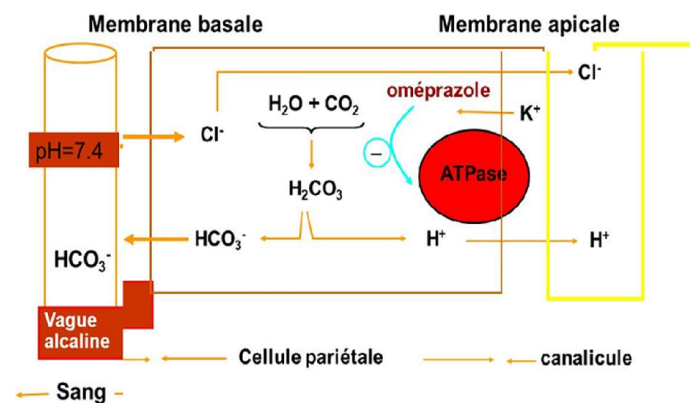


Figure 13: Mécanisme inhibiteur de la pompe à proton (Oméprazole) (Peranzi, G, 1991)

La pompe à proton comprend deux sous-unités distinctes, α et β associées sous forme dimérique ou tétramérique. La sous-unité β joue un rôle protecteur pour la sous-unité α contre l'activité protéolytique de la pepsine. Aussi elle contrôle le routage de la sous-unité α du réticulum endoplasmique vers le réseau golgien puis la membrane apicale. La sous-unité β assure le bon repliement de la sous-unité α et stabilise sa structure dans une conformation fonctionnelle.

La sous-unité α est la structure active de l'ATPase (H^+ , K^+) remplissant à la fois la fonction enzymatique et celle du transport d'ions. C'est une protéine qui présente au moins 8 domaines transmembranaires (Figure14). Son fonctionnement est décrit comme une alternance entre deux états conformationnels. Le premier état non phosphorylé, possédant des sites cytosoliques de faible affinité pour K^+ , et un second état phosphorylé, présentant des sites extracellulaires de forte affinité pour K^+ (Horisberger, 1991).

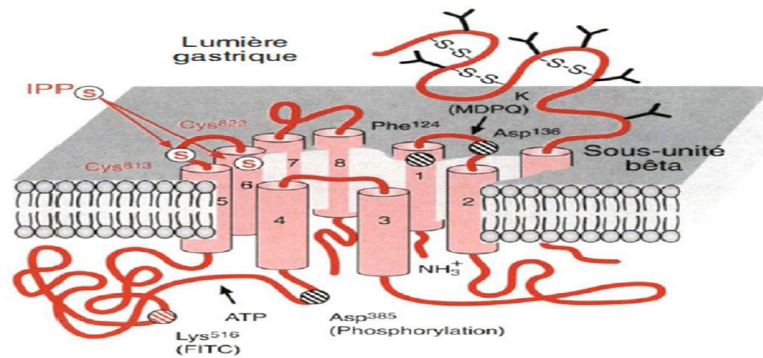


Figure 14: Représentation structurale de la pompe à protons (Lewin, 1995)

➤ Mécanismes d'action des inhibiteurs de la pompe à proton

Ils sont absorbés et distribués dans l'organisme sous forme non ionisée. Une fois dans la zone canaliculaire des cellules pariétales, grâce au pH bas, ils sont ionisés et transformés en molécules actives qui établissent des liaisons covalentes avec le groupe sulfhydryle (SH) de la cystéine de la sous unité α . Elle est ainsi inhibée (Lewin, 1995).

I.4.2- Thérapeutique naturelle

La thérapeutique médicamenteuse est très efficace dans le traitement des ulcères mais, peut présenter des effets secondaires d'où l'intérêt de la phytothérapie grâce aux métabolites d'origine végétale tels que les polyphénols (Fornai *et al.*, 2011).

I.4.2.1- Définition des polyphénols

Les composés phénoliques constituent une famille de molécules très largement répandues dans le règne végétal, depuis les racines jusqu'aux fruits. Ce sont des métabolites secondaires, c'est à dire qu'ils n'exercent pas des fonctions fondamentales au sein de l'organisme végétal, comme la croissance, ou la production. Les polyphénols (PP) comportent au moins 9000 structures différentes connues allant des molécules phénoliques simples tels que, les acides phénoliques à des composés hautement polymérisés comme les tanins. Ils sont issu de deux voies de biosynthèse à savoir la voie de l'acide shikimique et celle l'acétate (Yusuf, 2006).

I.4.2.2- Structure chimique et classification des polyphénols

L'expression de «composé phénolique» est utilisée pour toute substance chimique possédant dans sa structure un noyau aromatique, portant un ou plusieurs groupements OH⁻ (Bloor, 2001) Un nombre considérable de ces composés sont formés de deux noyaux benzéniques A et B reliés par un hétérocycle de type pyrane.

Ces composés diffèrent les uns des autres par la position des substitutions sur les noyaux A et B, par la nature de l'élément central et par la position, la nature et le nombre de molécules de sucre fixées, ainsi que par la nature de la liaison hétérosidique (**Dacosta, 2003**).

Les polyphénols sont des produits de la condensation de molécules d'acétyl-coenzyme A et de phénylalanine. Cette biosynthèse a permis la formation d'une grande diversité de molécules qui sont spécifiques d'une espèce de plante, d'un organe, ou d'un tissu (Figure 15).

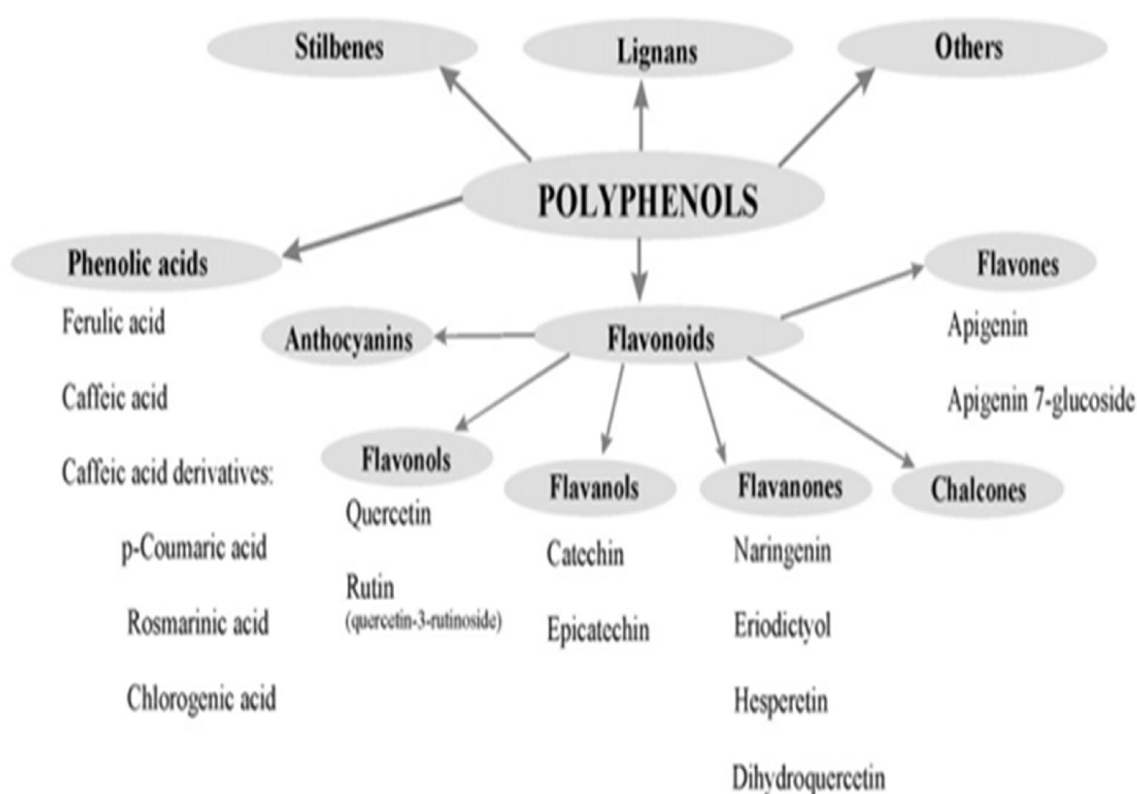


Figure 15: Classification des polyphénols (**Bloor, 2001**)

I.4.2.3- Les différentes activités des polyphénols

En plus de l'activité anti inflammatoire, les polyphénols possèdent de nombreuses autres activités (Tableau II).

Tableau II: Les principales activités biologiques des composés phénoliques

Polyphénols	Activités	Référence
Acides Phénols (cinnamiques et benzoïques)	Antibactériennes, Antioxydants Inhibition de la COX-2	(Ravn <i>et al.</i>, 1984)
Coumarines	Protectrices vasculaires et Antioxydant Anti-sécrétoire Anti-ulcère anti-œdémateux	(Mabry et Ulubelen, 1980)
Flavonoïdes	Antioxydants, hypotenseurs Anti-inflammatoire Gastroprotectrice antidépresseur Anti-ulcère Anti-sécrétoire Vasoconstriction	(Aruoma <i>et al.</i>, 1995) (Ahanger <i>et al.</i>, 2011) (Khaled <i>et al.</i>, 2012)
Anthocyanes	Protectrices capillaro veineux	(Bruneton ,1993)
Proanthocyanidines	Antioxydants	(Bahorun <i>et al.</i>, 1997)
Tanins et Catéchiques	Antioxydant Anti-ulcère, Gastroprotectrice	(Okamura <i>et al.</i>, 1993)

I.4.3- Thérapeutique du stress

Plusieurs traitements antidépresseurs sont utilisés dans le traitement du stress. Celui sur lequel porte notre intérêt est le Diazépam.

I.4.4- Définition

Les benzodiazépines (BZD) sont des molécules thérapeutiques ayant des propriétés amnésiantes, anxiolytiques, sédatives, hypnotiques, myorelaxantes, et anti-convulsivantes.

Ces composés doivent leur nom à leur structure chimique, qui associe un noyau benzène à un hétérocycle (**Hanson et Czajkowski, 2008**).

I.4.5- Mode d'action des benzodiazépines

L'acide gamma amino butyrique (GABA) est le neurotransmetteur inhibiteur principal du système nerveux. Il est synthétisé à partir de l'acide glutamique, sous l'action de l'acide glutamique décarboxylase (GAD) en utilisant le phosphate de pyridoxal comme cofacteur. Le GABA agit sur deux récepteurs spécifiques: le GABA A, ionotrope, dépendant des canaux Cl⁻, et le GABA B, métabotrope, couplé à la protéine G. Ces récepteurs sont situés au niveau du neurone post synaptique (**Mohler, 2005**).

Le récepteur GABA A impliqué dans la motricité extrapyramidale, les sensations, le comportement (prise alimentaire, sommeil, stress) et les fonctions cognitives, comporte en plus des sites de fixation du GABA, des sous-unités correspondant aux sites de fixation des:

- Benzodiazépines
- Barbituriques
- Certains stéroïdes notamment les métabolites de la progestérone.

La fixation des molécules de GABA sur ce récepteur entraîne l'ouverture du canal, la pénétration des ions Cl^- et une hyperpolarisation cellulaire. Les benzodiazépines se lient uniquement au récepteur GABA A, et augmentent le ratio effet-dose (Figure 16) sans moduler la durée d'ouverture des canaux Cl^- . En effet la fixation des BZD augmente de façon allostérique l'affinité du GABA pour son récepteur, ce qui augmente la fréquence d'ouverture des canaux Cl^- , cela conduit à une hyperpolarisation de la membrane poste synaptique diminuant ainsi l'excitabilité de la personne (**Hanson et Czajkowski, 2008**).

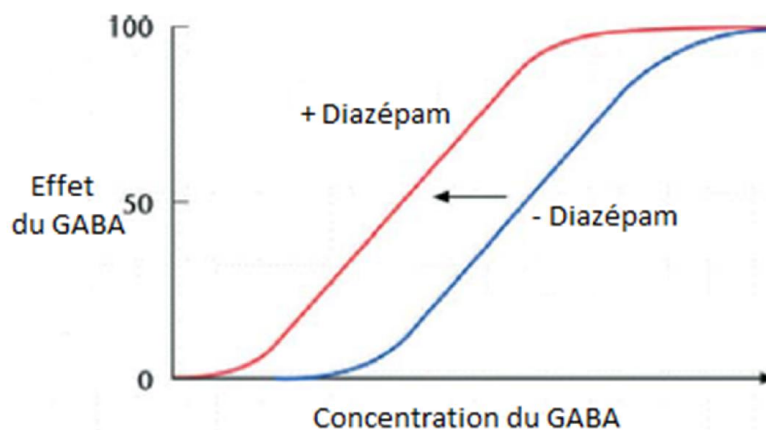


Figure 16: Accroissement du ratio effet-dose de l'action du GABA en présence d'un benzodiazépine, Diazépam (**Mohler, 2005**)

II.1- Matériel expérimental

II.1.1- Matériel végétal

La plante dont l'activité anti-ulcère est évaluée dans ce présent travail n'est autre que *Ulmus Campestris*, communément appelée Orme champêtre (**Rameau et al., 1989**).

▪ Classification

La plante a été identifiée au niveau du laboratoire de botanique à l'université Abderrahmane Mira, de Bejaia.

Tableau III: Taxonomie de *Ulmus Campestris*

Règne	Plantae
Embranchement	Spermatophytes
Sous embranchement	Angiospermes
Classe	Magnoliopsida
Ordre	Urticales
Famille	Urticales
Genre	Ulmus
Espèce	<i>Ulmus Campestris</i>
Appellation local	Oulmou, N'chem

▪ Origine et répartition géographique

L'Orme champêtre est un arbre commun qui pousse dans les haies, il peut atteindre 35 mètre de hauteur et vivre jusqu'à 500ans (**Rameau et al., 1989**). Encore appelé Ormeau, ce végétal provient des îles britanniques, puis s'est propagé dans toute l'Europe, l'ouest de l'Asie et en Afrique du nord (**Bremness, 2011**).

▪ Description botanique

Cet arbre est caractérisé par des branches maitresses peux nombreuses, de forte section, et son écorce de couleur brun noir est profondément fissuré en plaque (Figure 17). Ses feuilles caduques sont alternées, de forme ovale et arrondie avec une courte extrémité pointue, et ont une base foliaire asymétrique portant un limbe plus grand d'un côté (**Wolfgang, 2010**).

Ses fleurs apparaissent en Mars avant les feuilles, elles sont dépourvues de pétale mais ont des étamines rouge. Son fruit est dit Samare (**Russel et al., 2004**).



Figure 17: Photographie originale de l'arbre *Ulmus Campestris*

▪ **Propriétés et usage thérapeutique**

L'Orme champêtre est le plus apprécié de son espèce en médecine populaire. En effet il est utilisé comme remède contre des maladies cutanées chroniques. L'écorce des jeunes rameaux contient des tanins utilisés en cas de diarrhée, de trouble digestif pour le drainage et en cas d'inflammation de la bouche et de la gorge. Le cambium donne une teinture homéopathique astringente, stimulante, sudorifique, diurétique, laxatif et émolliente (**Wolfgang, 2010**).

▪ **Récolte et extraction**

La partie utilisée dans cette étude est l'écorce de *Ulmus Campestris* récolté en 2012 dans la forêt d'Azru n'bechar à Amizour, Wilaya de Bejaia. Après séchage, broyage et tamisage de l'écorce, les polyphénols ont été extraits en utilisant de l'éthanol absolu comme solvant avec une proportion de 1/4 (m/V). L'extrait obtenu a été conservé dans des flacons hermétiques à une température de - 20°C.

II.1.2- Matériel divers

Balance de précision, verrerie, vortex, sondes de gavage, plaque chauffante, chronomètre, thermomètre, kit de dissection, loupe binoculaire, appareil photos.

II.1.3- Matériel animal

Ce travail consiste à évaluer l'activité anti ulcère de l'extrait brut de *Ulmus Campestris*, et ceci sur un modèle animal: des souris albinos mâles et femelles du type NMRI, provenant du laboratoire d'élevage de l'université Abderahmane Mira de Bejaia. Ces mammifères ont été sélectionnés et élevés dans des conditions de température d'environ 25°C, d'humidité variant entre (60% et 70%) et un cycle de lumière de 12h/24h. Nourris à l'aliment bouchon et à l'eau du robinet, les souris ont été réparties en six lots de six souris à proportion égale entre mâles et femelles (Figure 18).



Figure 18: Photographies originales de l'élevage des souris au sein de l'animalerie

II.2- Méthodes expérimentales

II.2.1- Etude de la cytotoxicité de *Ulmus Campestris*

Avant la mise en place du protocole de l'évaluation de l'activité gastroprotectrice de *Ulmus Campestris*, l'extrait a été administré seul à un groupe de souris par gavage intra gastrique avec une concentration de 4000 mg/kg. L'étude comportementale et sédative des souris a été réalisée pendant les six premières heures, le suivi de la mortalité a été quant à lui évalué sur les quatre jours suivant l'administration de l'extrait.

II.2.2- Etude de l'activité protectrice de l'extrait brut de *Ulmus Campestris* sur des lésions gastriques induites par le stress:

Dans le cadre de l'analyse de la propriété gastroprotectrice de l'extrait éthanolique de *Ulmus Campestris*, l'ulcération a été induite par le stress selon le protocole décrit par **Bensal et Goel, (2012)**, avec quelques modifications.

Ce test consiste à soumettre les souris à une nage forcée dans une eau relativement froide. Pour cela, les souris dont le poids varie entre 25g et 30g ont été réparties de manière aléatoire en six groupes de (n=6). Ces dernières ont été privées de nourriture durant 24h précédant l'expérience et d'eau 1 heure avant.

Une heure avant d'être soumises au stress, les six groupes de souris ont été traités comme suit:

- Le groupe témoin A₀ a reçu de l'eau physiologique 0.9% (10ml/kg)
- Les groupes contrôles A₁ et A₂ ont reçu respectivement l'Omeprazole 20mg et le Diazépam 1% à (10ml/kg).
- Les groupes traités (A₃, A₄, A₅) ont reçu l'extrait éthanolique de *Ulmus Campestris* à différentes concentrations: 100, 200 et 400 mg/kg à (10ml/kg).

Tous les traitements ont été administrés par gavage intra-gastrique (Figure 19).



Figure 19: Photographie originale du gavage intra gastrique

Le stress a été ensuite induit par l'imposition d'une nage forcée. Pour cela, les souris ont été introduites dans des seaux d'eau individuels (Figure 20), à une température de $20 \pm 1^\circ\text{C}$, et une profondeur d'environ 5 à 7 centimètre (cm) pour un intervalle de temps allant de 45 à 50 minutes. Après la période de stress, les souris ont été maintenues à une température extérieure de 18°C approximativement, et ce pendant 3 heures avant d'être sacrifiées par dislocation cervicale après avoir été anesthésiés au Chloroforme.

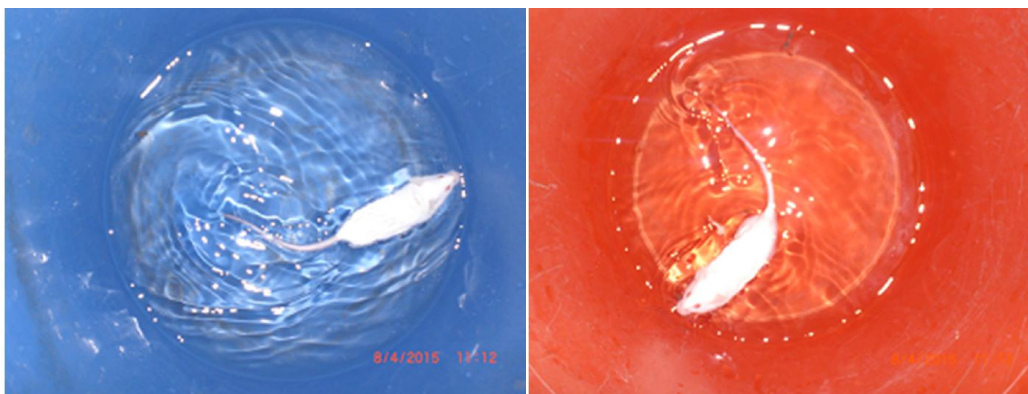


Figure 20: Photographie originale des seaux de nage

Les estomacs ont été prélevés suite à une dissection ventro-médiane. Après une ouverture le long de la grande courbure, suivie d'un rinçage à plusieurs reprises à de l'eau physiologique, ces derniers ont été étalés sur un verre montre pour l'observation qui a été réalisée à l'aide d'une loupe binoculaire à grossissement 0.8X et 2.5X (Figure 21).

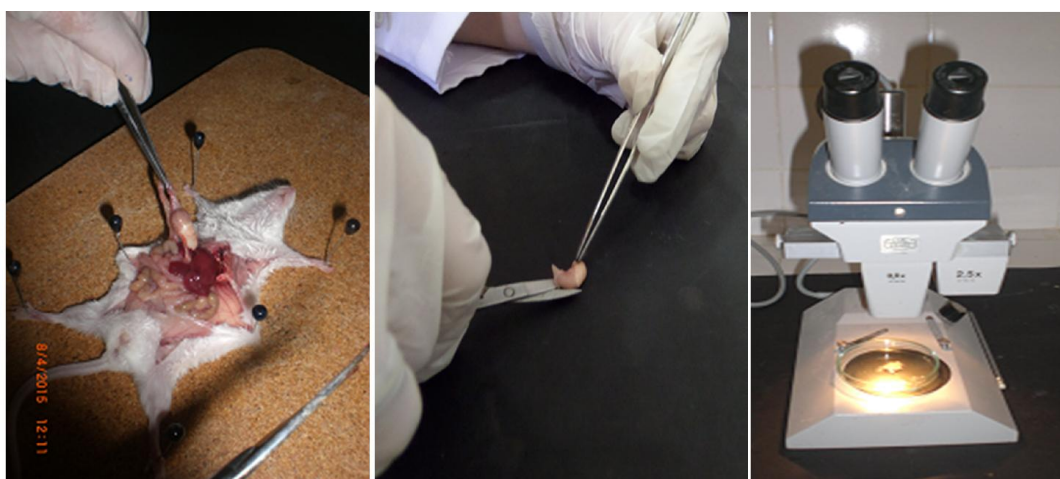


Figure 21: Prélèvement, ouverture et observation de l'estomac

Après l'observation, les organes ont été pris en photos avec un appareil photo numérique (3X), puis conservés dans des boîtes hermétiques contenant du Formol (10%) pour l'étude microscopique.

II.2.3- Evaluation de l'activité anti ulcère

Dans le but d'estimer l'activité anti-ulcère des extraits bruts de *Ulmus Campestris* deux méthodes ont été sélectionnées:

➤ La méthode des scores

Elle est basée sur les observations macroscopiques selon le protocole de **Bighetti et al (2005)**:

- 1: Perte d'aspect normal
- 1: Décoloration de la muqueuse
- 1: Œdème
- 1: Hémorragie
- 2: Moins de 9 pétéchies
- 3: Plus de 9 pétéchies
- n X 2: Ulcération 1mm
- n X 3: Ulcération + 1mm
- n X 4: Perforation

n correspond au nombre d'ulcération trouvée

➤ Méthode de calcul des surfaces

Le programme ImageJ est utilisé selon le protocole de **Morsy et al (2012)**. Pour cela les photos ont été analysées sur ordinateur à l'aide de ce logiciel, qui a permis de calculer la surface totale de chaque estomac, ainsi que celles des lésions.

Le pourcentage d'ulcération a été mis en évidence par la formule suivante:

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

L'activité anti ulcère quant à elle, a été définie comme le pourcentage d'inhibition des lésions gastriques mesurée selon la formule décrite par **Donglin et al (2014)**:

$$\% \text{ Inhibition} = (\text{Surface ulcérée du contrôle} - \text{Surface ulcérée du test} / \text{Surface ulcérée du contrôle}) \times 100$$

➤ Analyse statistique

L'étude statistique a été réalisée avec le logiciel GRAPHPAD, en effectuant le test d'Anova univariée, suivi par le test Dunnett pour une comparaison entre les valeurs des groupes traités aux extraits et celles du groupe contrôle, et enfin le test de Tukey pour comparer les valeurs entre elles, et ce avec un effectif de n=6.

II.2.4- Etude microscopique:

Dans le but d'évaluer les effets de la plante au niveau microscopique, une étude histologique a été réalisée comme suit:

➤ Préparation des lames:

L'étude histologique a été réalisée au sein du laboratoire d'analyses pathologiques de l'hôpital Frantz Fanon, CHU de Bejaïa, selon la technique décrite par **Marotojar.R, (1967)** qui consiste en plusieurs étapes:

- **La fixation:** de fines coupes longitudinales d'environ 4 mm ont été réalisées sur les échantillons d'estomac préalablement prélevés et conservés. Les coupes ont été mises dans des cassettes d'inclusion spécialisées puis fixées au Formol (10%) pendant 24 heures (Figure 22)

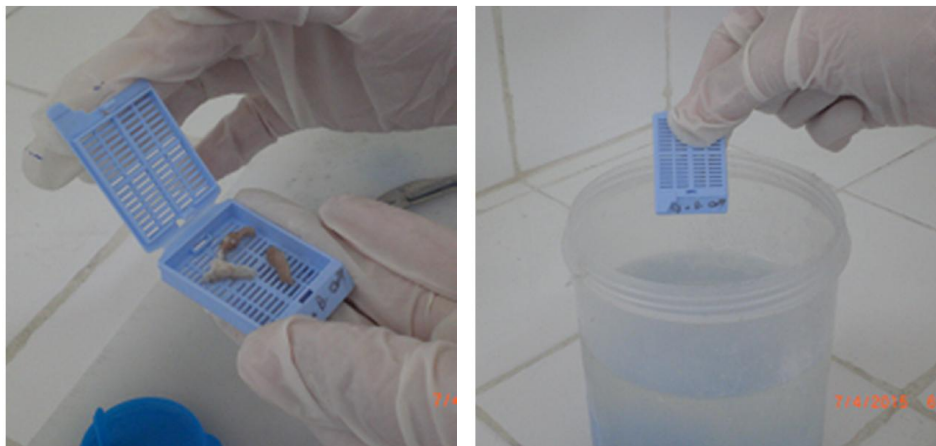


Figure 22: Découpage de l'estomac et fixation des fragments au formol

- **La déshydratation:** elle consiste à extraire l'eau des milieux intra et extracellulaire des échantillons et à la remplacer par la paraffine. Cette étape a été réalisée de façon automatique à l'aide d'un appareil de traitement de tissus appelé «Automate», programmé sur un cycle de 18 heures. L'appareil réalise trois étapes successives de déshydratation, de désalcoolisation et éclaircissement et d'inclusion. Pour cela, les cassettes contenant les prélèvements découpés sont d'abord passées dans sept bacs d'alcool éthylique à concentration croissantes de 70° à 100° pour une déshydratation en douceur et non brutale qui risque de rétracter les cellules (Figure 23).



Figure 23: Automate de déshydratation

Ensuite les prélèvements sont plongés dans trois bacs de xylène afin d'éliminer toute trace d'éthanol qui éclairci les pièces et qui n'est pas miscible à la paraffine. Ce passage au xylène dure environ 3 heures. Pour achever ce cycle de traitement, les échantillons passent par deux bacs de paraffine liquide, une substance homogène, solidifiable et chimiquement neutre qui pénètre à l'échelle cellulaire dans le tissu à étudier, c'est l'inclusion.

- **L'enrobage:** cette étape consiste à disposer les prélèvements dans les cassettes de manière à sceller la face de coupe en la recouvrant de paraffine fondue à l'aide de moules d'enrobage. Une fois solidifiée, on obtient des blocs de paraffine contenant les prélèvements qui sont ainsi protégés contre les agressions traumatiques, l'humidité et le dessèchement (Figure 24).



Figure 24: Appareil d'enrobage

- **La confection des coupes:** cette étape a été réalisée à l'aide d'un appareil spécialisé appelé «Microtome». Doté d'une lame, ce dernier fait ressortir de très fins rubans de coupe qui sont étalées sur des lames dans de l'eau chauffée à 55°C sur une platine pour défroisser le ruban. Après l'étalement, les lames portant les coupes ont été égouttées et séchées dans une étuve à 37°C pendant une nuit (Figure 25).



Figure 25: Microtome et plaque de platine

- **La coloration:** le principe fondamental de la coloration histopathologique repose sur l'affinité particulière de certains tissus ou composés cellulaire pour une substance colorante donnée. Cette étape est très importante car elle permet de différencier les parties élémentaires de la cellule, tels que le noyau et le cytoplasme (Figure 26).



Figure 26: Rinçage des lames

Dans ce cas, la coloration a été réalisée en immergeant les lames durant 2 minute dans de l'Hématoxyline, un fondamental de la technique histologique qui colore le noyau en bleu violet foncé, préalablement mise 15 minutes dans du xylène pour déparaffiner et 6 minutes dans de l'alcool. Après lavage, les lames sont trempées durant 30 seconde dans de l'éosine, pour une coloration de fond ciblant le cytoplasme et les éosinophiles donnant ainsi une vue de l'ensemble du tissu et de la structure de la lésion. Les lames ont été passées à nouveau sous l'eau courante, puis plongées dans trois borrels d'alcool pendant 1 minute chacun, ensuite dans trois borrels de xylène durant cinq minute chacun.

- **Le montage:** le montage est la dernière étape avant la lecture microscopique, il s'agit de recouvrir l'étalement avec une lamelle en utilisant un milieu de montage permanent. Cela a été réalisé en utilisant le «Eukitt», une résine synthétique ayant un indice de réfraction très élevé du point de vue optique, et qui conserve assez longtemps l'éclat des colorations.

➤ **Lecture microscopique des lames:**

L'observation des lames a été réalisée en utilisant un microscope à fond clair (Figure 27), au principe de la microscopie de base permettant d'observer les lames ayant des structures colorées, de les photographiées et de les enregistrées directement à l'aide d'un appareil photos intégré relié à un ordinateur.



Figure 27: Photographie originale du microscope Optika

III.1- Résultats

Les résultats de l'étude de la cytotoxicité n'a révélé aucune anomalie comportementale, ni symptôme de toxicité et aucune mortalité. Ainsi, dans le but d'évaluer l'activité gastro protectrice de l'extrait brut de *Ulmus Campestris*, plusieurs essais ont été réalisés afin de valider le protocole, et ce en ajustant les paramètres de température et de profondeur de l'eau, ainsi que la durée de la période d'exposition au stress.

Afin d'ôter toute équivoque sur l'action ulcérogène de *Ulmus Campestris*, l'extrait à 400 mg/Kg, a été administré seul à un groupe de souris sans qu'elles soient par la suite soumises au stress, aucune lésion n'a été observée (Figure 28).

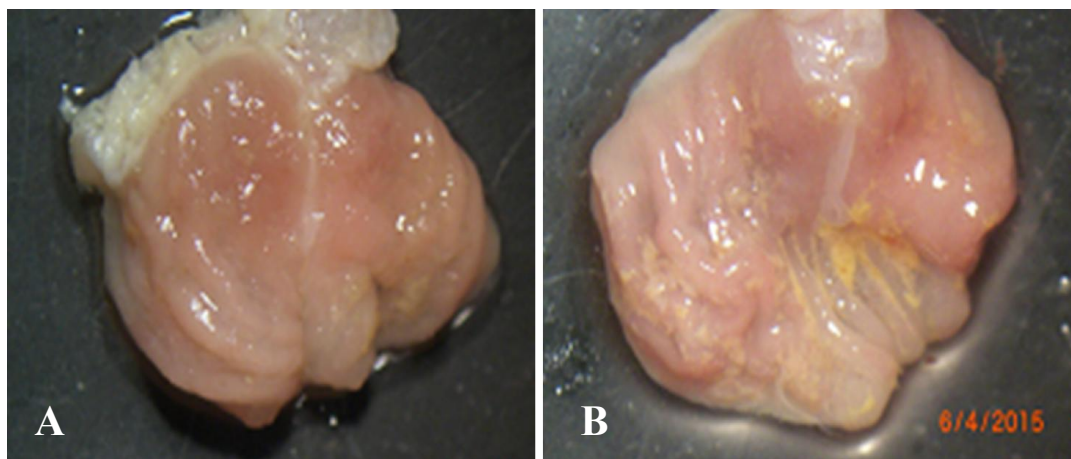


Figure 28: (A) Estomac sain, (B) Estomac traité par *Ulmus Campestris* à 400 mg/Kg sans stress

Cependant, aucune différence notable n'a été observée expérimentalement entre les mâles et les femelles.

III.1.1- Evaluation macroscopique des lésions

Le stress auquel les souris ont été soumises a engendré chez le groupe contrôle, n'ayant reçu aucun traitement, des œdèmes, de fortes lésions hémorragiques et des ulcérations dans la partie glandulaire de l'estomac (Figure 29).

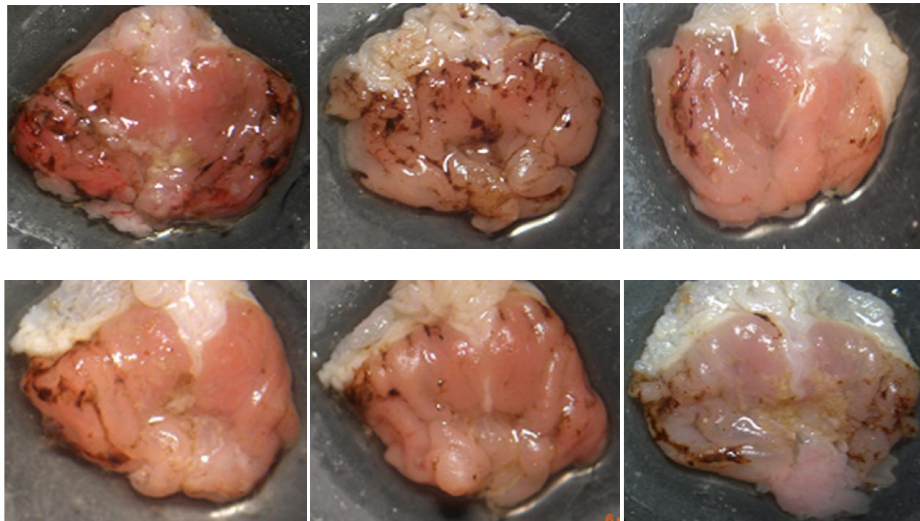


Figure 29: Estomacs traités à l'eau physiologique 10 ml/Kg (n=6)

Les estomacs des souris des groupes témoins, c'est-à-dire traités à l'inhibiteur de la pompe à proton et à l'anti-stress par un gavage intra gastrique une heure avant la période de stress, n'ont présentés aucune des caractéristiques précédentes, leur aspect était normale, similaire à celui d'un estomac sain, et la muqueuse ne présente aucune lésion (Figure 30).

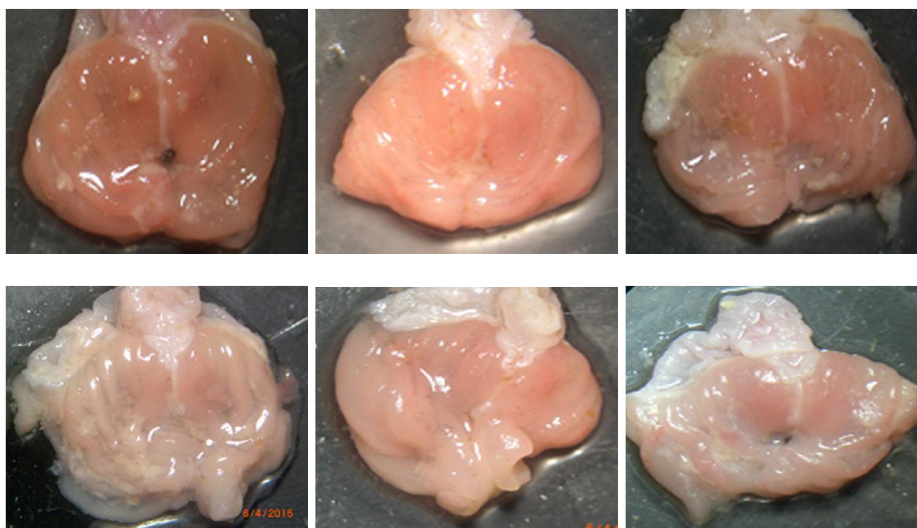


Figure 30: Estomacs traités par l'Omeprazole à 20 mg/Kg (n=6)

L'absence de lésions chez le groupe traité par l'antidépresseur «Diazépam» prouve que les ulcérations retrouvées chez le groupe contrôle ont bien été induites par le stress (Figure 31).

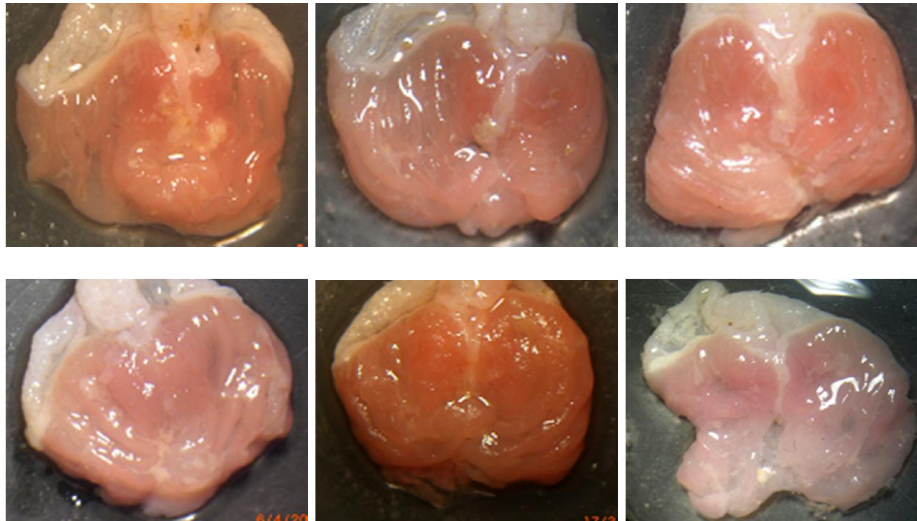


Figure 31: Estomacs traités par Diazépam à 2 mg/Kg (n=6)

Pour confirmer que les lésions obtenues chez le groupe contrôle ont été induite par le stress et que le Diazépam est bien un antidépresseur et non un inhibiteur de la pompe à protons, du HCl 3% a été administré à un groupe de souris par gavage intra-gastrique une heure après le traitement de ces dernières par Diazépam.

Les résultats obtenus (Figure 32) révèlent des œdèmes, de fortes lésions hémorragiques, et des ulcérations.

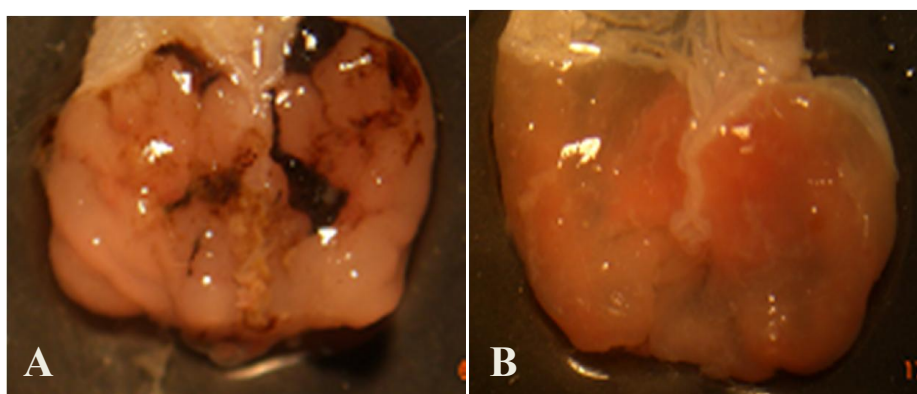


Figure 32: (A) estomac traité par Diazépam suivi du HCl 3%, (B) estomac traité par Diazépam puis soumis au stress

L'administration intra gastrique de l'extrait éthanolique de *Ulmus Campestris* à différentes concentrations une heure avant la mise à la nage chez les souris des groupes traités, a réduit significativement la sévérité des lésions et des ulcérations induites par le stress par rapport au groupe contrôle (Figures 33, 34 et 35).

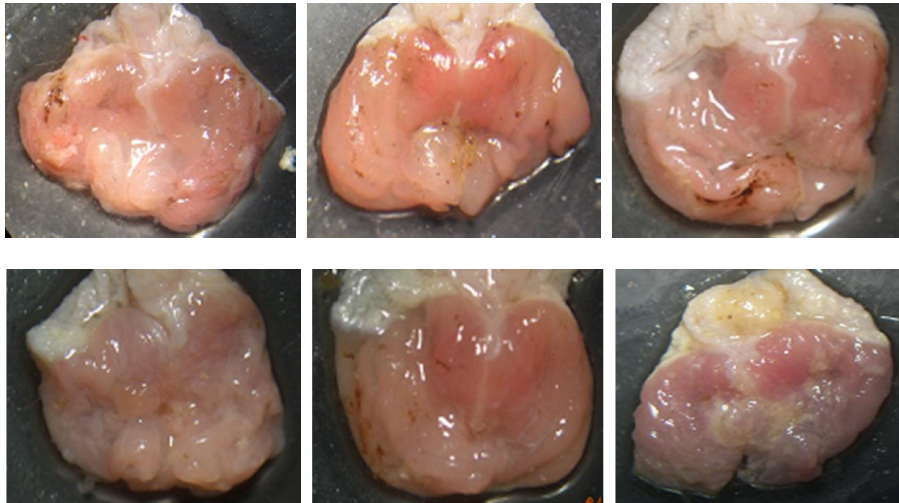


Figure 33: Estomacs traités par *Ulmus Campestris* à 100 mg/Kg (n=6)

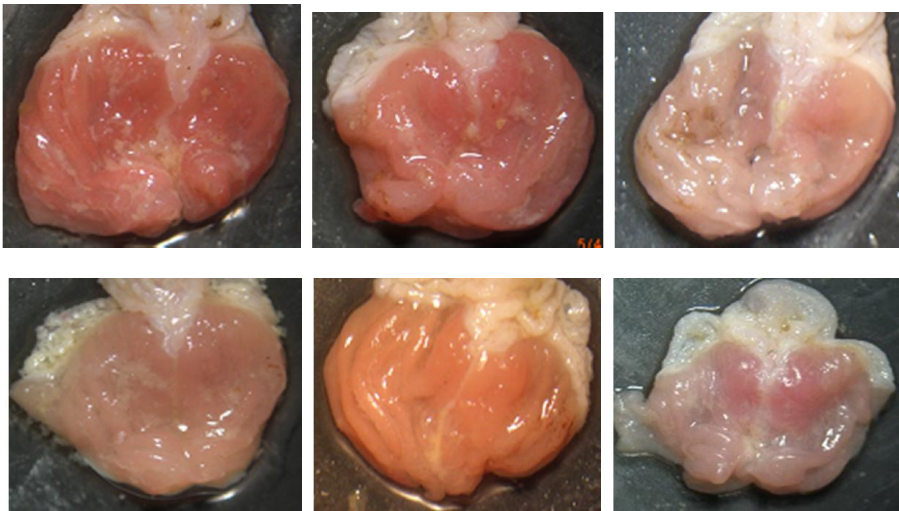


Figure 34: Estomacs traités par *Ulmus. Campestris* à 200 mg/Kg (n=6)

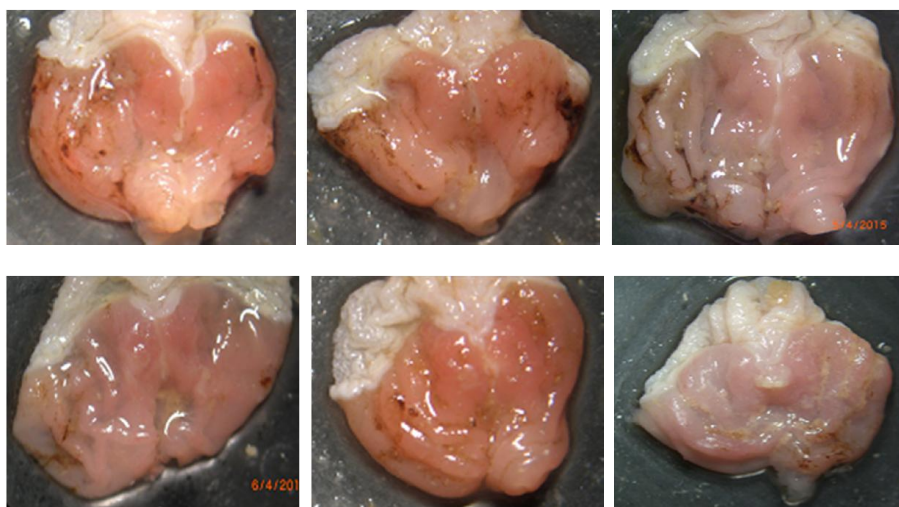


Figure 35: Estomacs traités par *Ulmus Campestris* à 400 mg/Kg (n=6)

III.1.1.1- Evaluation des lésions par la méthode des scores

L'activité gastroprotectrice de l'extrait brut de *Ulmus Campestris* a été entre autre évaluée par la méthode des scores qui attribue des indice d'ulcération à chaque traitement en fonction de la gravité des lésions observées au niveau des estomacs (Tableau IV):

Tableau IV: Résultats obtenus par la méthode des scores

	Souris	Perte aspect normale	Décoloration muqueuse	Présence œdème	Présence d'hémorragie	Présence pétéchies < 9	Présence pétéchies > 9	Ulcération	Indice d'ulcération
A ₀	S1	+	-	+	+	-	+	+	7 ± 0.44
	S2	+	-	+	+	-	+	+	
	S3	+	-	+	+	-	+	-	
	S4	+	-	+	+	-	+	-	
	S5	+	-	+	+	-	+	+	
	S6	+	-	+	+	-	+	-	
A ₁	S1	-	-	-	-	-	-	-	0.33 ± 0.21 *** p < 0.001
	S2	-	-	-	-	-	-	-	
	S3	-	-	-	-	-	-	-	
	S4	-	+	-	-	-	-	-	
	S5	-	-	-	-	-	-	-	
	S6	-	+	-	-	-	-	-	
A ₂	S1	-	-	-	-	-	-	-	0.33 ± 0.21 *** p < 0.001
	S2	-	-	-	-	-	-	-	
	S3	-	-	-	-	-	-	-	
	S4	-	+	-	-	-	-	-	
	S5	-	-	-	-	-	-	-	
	S6	-	+	-	-	-	-	-	
A ₃	S1	-	-	-	+	+	-	-	3.5 ± 0.56 *** p < 0.001
	S2	-	-	-	+	-	+	-	
	S3	+	-	+	+	+	-	-	
	S4	-	+	-	+	+	-	-	
	S5	-	-	-	+	-	+	-	
	S6	-	+	-	-	-	-	-	
A ₄	S1	-	-	-	-	-	-	-	2.5 ± 0.67 *** p < 0.001
	S2	-	-	-	+	+	-	-	
	S3	-	+	-	+	+	-	-	
	S4	-	-	-	+	+	-	-	
	S5	-	-	+	+	+	-	-	
	S6	-	+	-	-	-	-	-	
A ₅	S1	+	-	+	+	-	+	-	5.83 ± 0.16
	S2	+	-	+	+	-	+	-	
	S3	+	-	+	+	-	+	-	
	S4	+	-	+	+	+	-	-	
	S5	+	-	+	+	-	+	-	
	S6	+	+	+	+	+	-	-	

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.

A₀ groupe contrôle, A₁, A₂ groupes témoins, A₃, A₄, A₅ groupes traités

L'étude macroscopique des estomacs prélevés révèlent la présence de lésions, les plus prononcées ont été retrouvées chez le groupe contrôle qui n'a reçu que la solution véhicule exhibant un indice d'ulcération de $7 \pm 0,44$. Alors que chez les groupes témoins traités à l'Omeprazole et au Diazépam une absence de lésion a été observée, ils ne possèdent qu'un très faible indice d'ulcération qui est égale à $0,33 \pm 0,21$.

Les groupes traités à l'extrait brut de *Ulmus Campestris* aux concentrations de 100 et de 200 mg/Kg présentent également moins de lésions. C'est-à-dire que chez ces groupes, l'extrait a réduit significativement ($p < 0,001$) les ulcérations par rapport au groupe contrôle et ce avec des indices d'ulcération respectivement de 3,5 et 2,5.

L'extrait à 400 mg/kg est celui qui a exhibé le moins d'effet avec un indice d'ulcération de 5,8. Cependant cette analyse n'a révélée aucune différence significative entre l'extrait à 200 et celui à 100 mg.

III.1.2- Evaluation des lésions par le programme imageJ

L'évaluation de la propriété gastroprotectrice de l'extrait brut de *Ulmus Campestris* a également été réalisée en utilisant le logiciel imageJ en estimant la surface des lésions induites par le stress au niveau de la partie glandulaire des estomacs. Le pourcentage d'ulcération maximale a été retrouvé chez le groupe contrôle avec 15,72% (Figure 36).

Les souris des groupes témoins n'ont présenté aucune lésion gastrique dans le cas des deux traitements, ce qui correspond à une inhibition totale des lésions ulcéreuses pour l'Omeprazole et le Diazépam (Figure 37).

Chez les souris traités par l'extrait éthanolique de *Ulmus Campestris*, on remarque une réduction très significative des surfaces lésées par rapport au groupe contrôle et ce pour toutes les concentrations avec des pourcentages respectives de 1,08%, 0,47%, et 5,96%.

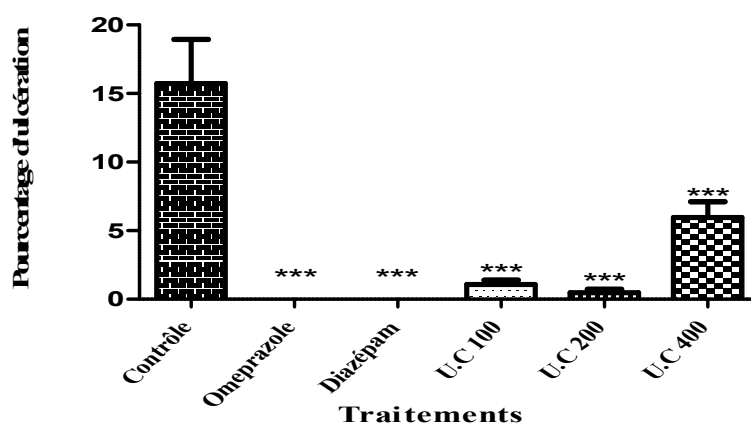


Figure 36: Représentation graphique du pourcentage d'ulcération (surface totale des lésions) exprimé en moyenne SEM pour N = 6 chez les différents groupes, *** p < 0.001 significativement différent du groupe contrôle

Les estomacs traités par l'extrait de *Ulmus Campestris* à 400 mg, présente des lésions hémorragiques étendues par rapport à ceux traités à 100 et 200 mg. Cela se reflète par l'élévation du pourcentage d'ulcération qui est de 5,96 %.

Le pourcentage d'inhibition estimé à 58,04% (Figure 37) chez le groupe traité par l'extrait à 400mg est relativement faible par rapport à celui des groupes traités à 100 et de 200 mg ce qui affirme les résultats obtenus par la méthode des scores.

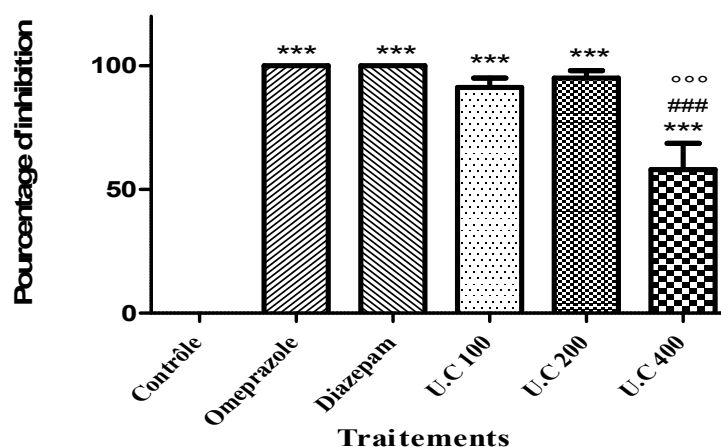


Figure 37: Effet de l'administration orale du véhicule (NaCl 0.90%), de l'Omeprazole (20mg/kg) et de l'extrait éthanolique (100, 200 et 400 mg/kg) sur l'ulcère induit par le stress. Le pourcentage d'inhibition est exprimé en moyenne SEM pour N = 6. *** p < 0.01 significativement différent du groupe contrôle, ### différent du groupe témoin, °°° différent de *Ulmus Campestris* à 100 et 200 mg/kg.

Le pourcentage d'inhibition des lésions ulcéreuses par l'extrait éthanolique de *Ulmus Campestris* révèle une différence très significative de ($p < 0,001$) entre le groupe contrôle et les groupes traités estimé à 91,25 95,04 et 58,04% respectivement pour les trois concentrations de 100, 200, et 400 mg/Kg. Ainsi, le pourcentage d'inhibition le plus faible a été observé chez le groupe traité à l'extrait avec la concentration à 400 mg.

III.1.3- 2- Evaluation microscopique des lésions

Dans le but de confirmer les résultats obtenus au cours de l'observation macroscopique des lésions, une étude histologique réalisée sur les estomacs prélevés a permis de mieux évaluer l'activité gastroprotectrice de l'extrait brut de *Ulmus Campestris* en traitant les lésions du point de vue microscopique.

En effet, cette étude a révélée une organisation architecturale normale de la muqueuse, de la sous muqueuse, et de la séreuse pour l'estomac sain (Figure 38).

L'étude histologique réalisée sur l'estomac traite uniquement par l'extrait à 400 mg/Kg (Figure 38) à confirmer en comparaison avec un estomac sain que *Ulmus Campestris* n'a aucune cytotoxicité à cette concentration.

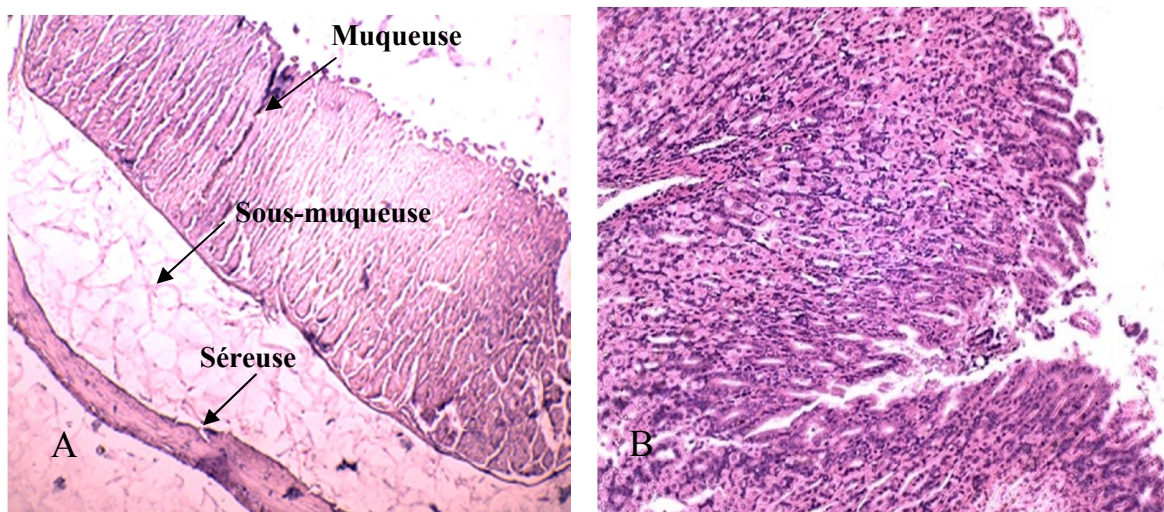


Figure 38: (A) estomac sain, (B) estomac traité par l'extrait a 400 mg/Kg sans stress

Chez le groupe contrôle traité à l'eau physiologique, les coupes histologiques révèlent une désorganisation de l'architecture normale de l'estomac désigné principalement par un effilochage de la muqueuse et la présence de débris (Figure 39).

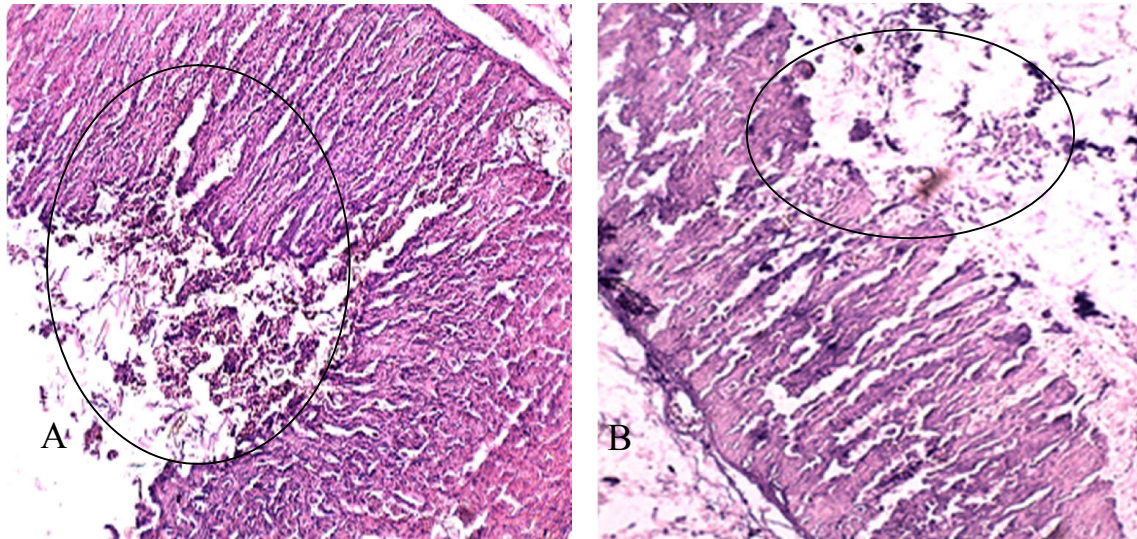


Figure 39: Estomacs traités à l'eau physiologique, (A) effilochage de la muqueuse, (B) débris cellulaires

Les foyers hémorragiques, les vaisseaux sanguins congestifs, et les œdèmes (Figure 40) retrouvés chez ce groupe de souris, sont les signes majeurs de la présence d'une inflammation.

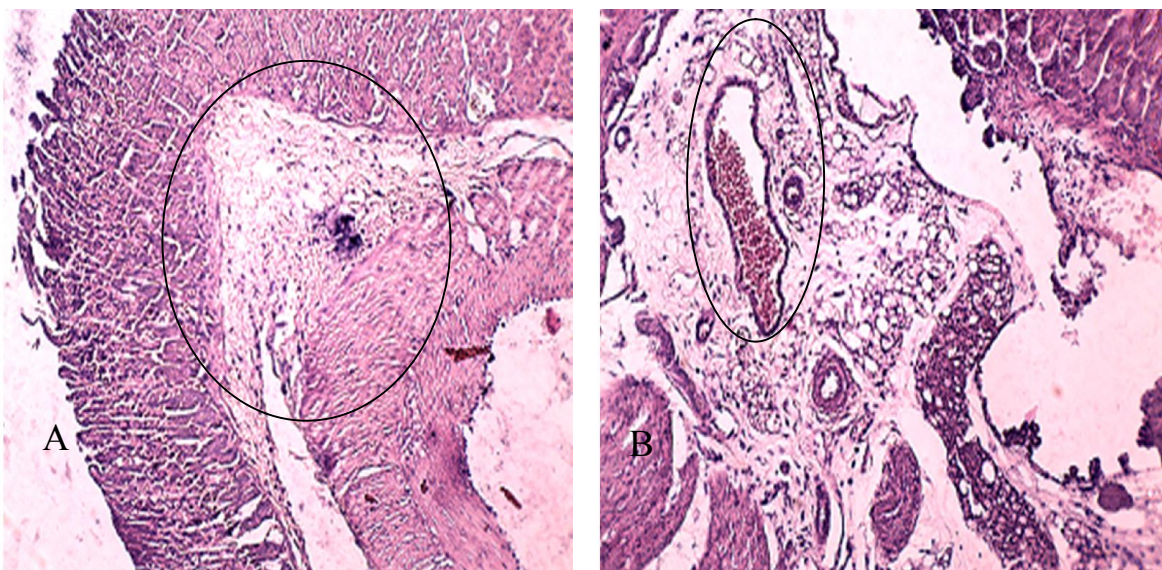


Figure 40: Estomacs traités à l'eau physiologique, (A) œdème, (B) vaisseau sanguin congestif

La présence des infiltrations polynucléaires (Figure 41) désigne que dans ce cas, l'inflammation est aiguë et pas chronique.

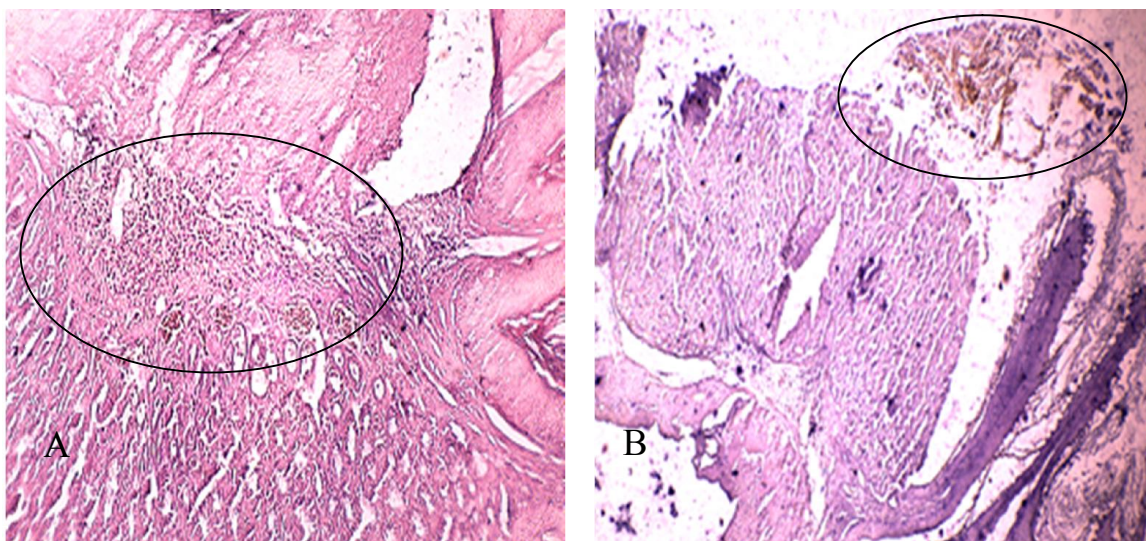


Figure 41: Estomacs traités à l'eau physiologique, (A) infiltration polynucléaire, (B) foyer hémorragique

L'étude histologique a également révélée chez ce même groupe la présence d'ulcérations désignées par une perte de substance au niveau de la sous muqueuse, ainsi que des exulcérations où cette perte de substance n'atteint que la muqueuse (Figure 42).

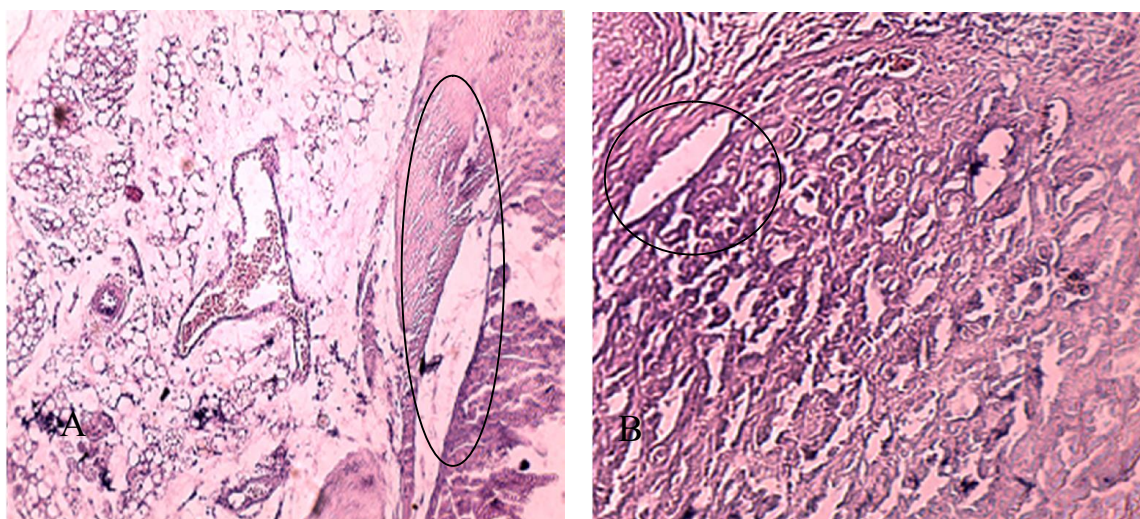


Figure 42: Estomac traités à l'eau physiologique, (A) ulcération, (B) exulcération

Chez les groupes témoins traités par l'Omeprazole à 20 mg/Kg, et par Diazépam à 2 mg/Kg, l'étude histologique n'a révélée aucune lésion. L'organisation architecturale des estomacs

était normale, semblable à celle d'un estomac sain (Figure 43), et aucune altération n'a été signalée au niveau de la muqueuse gastrique chez les deux groupes (Figure 44).

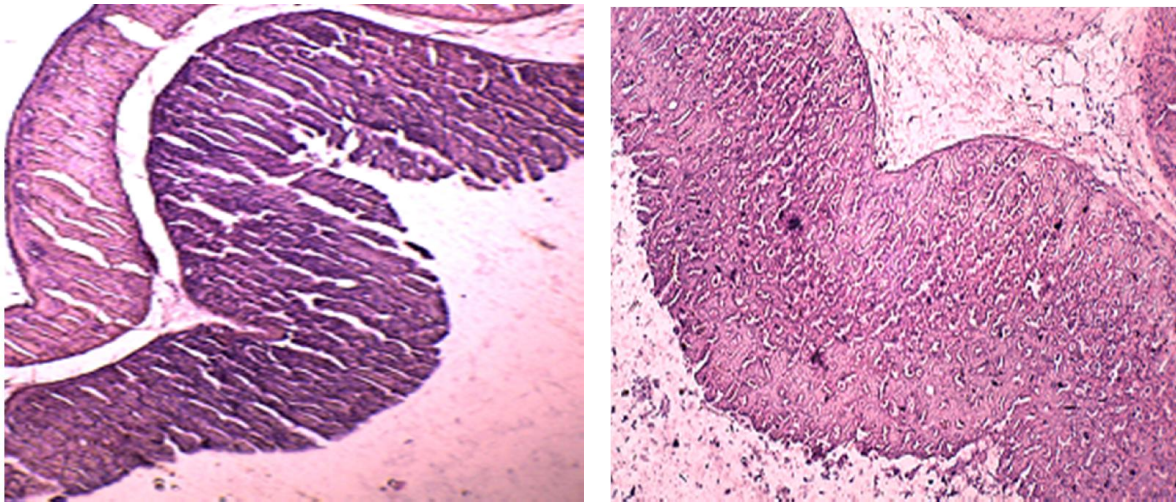


Figure 43: Estomacs traités par l'Omeprazole

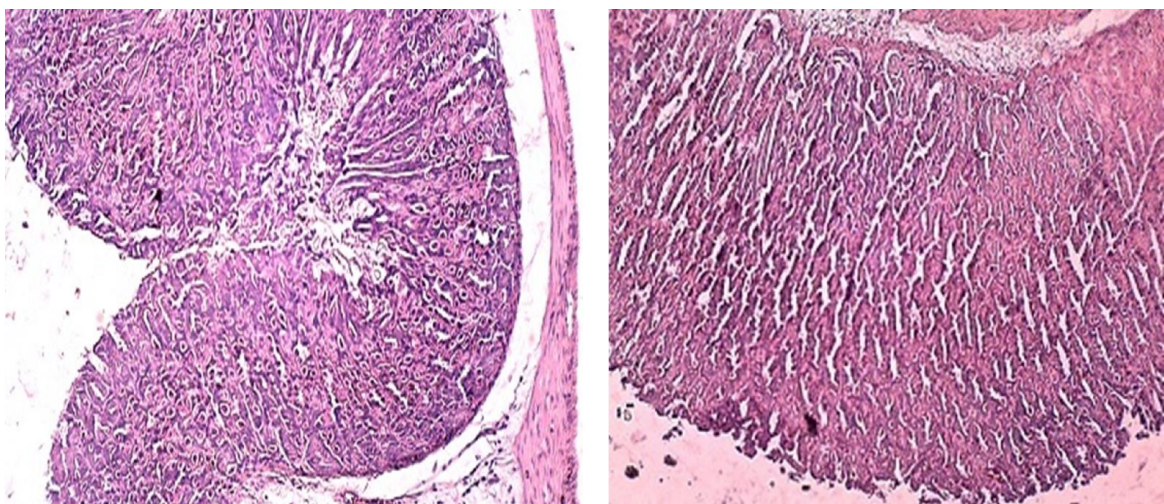


Figure 44: Estomacs traités par Diazépam

Les coupes histologiques du groupe traité par l'extrait de *Ulmus Campestris* à une concentration de 100mg/Kg révèlent moins de lésions par rapport au groupe contrôle. En effet l'architecture gastrique est plutôt normale, et la muqueuse ne présente pas d'effilochage, en revanche quelques petites hémorragies ont été observées (Figure 45).

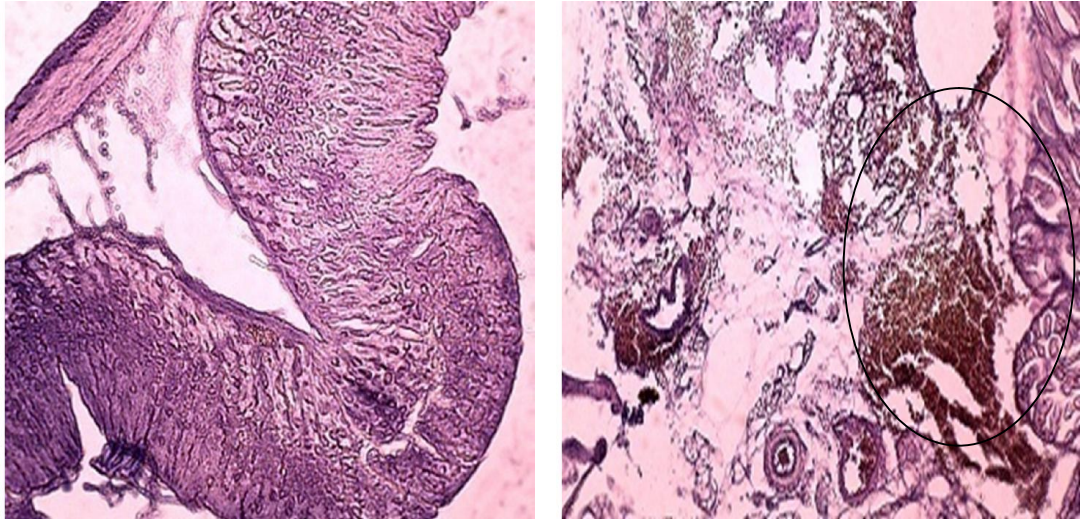


Figure 45: Estomacs traités par l'extrait de *Ulmus Campestris* à 100 mg/Kg

Chez le groupe traité par l'extrait à 200 mg/Kg, l'étude a révélé un petit effilochage, ainsi qu'une petite perte de structure au niveau de la muqueuse gastrique, cependant aucune hémorragie ou autre lésion prononcée n'a été signalée (Figure 46).

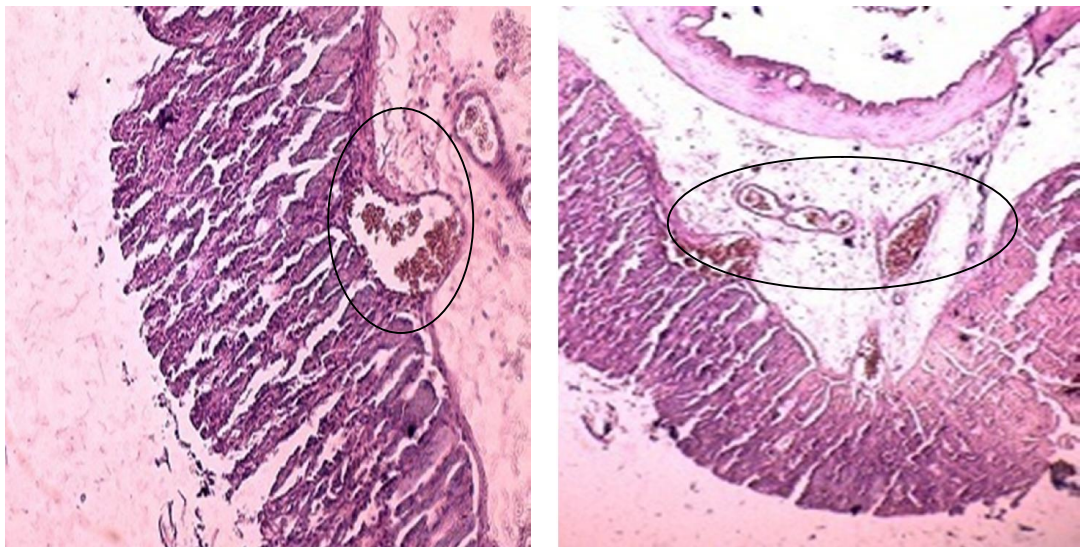


Figure 46: Estomacs traités par l'extrait de *Ulmus Campestris* à 200 mg/Kg

Les observations ont révélées chez le groupe traité par *Ulmus Campestris* à 400 mg/Kg une désorganisation de l'histologie gastrique, une altération au niveau de la muqueuse ainsi que des hémorragies plus prononcées par rapport au groupes précédents (Figure 47), toutefois les ulcérations n'ont pas été retrouvées chez ce groupe.

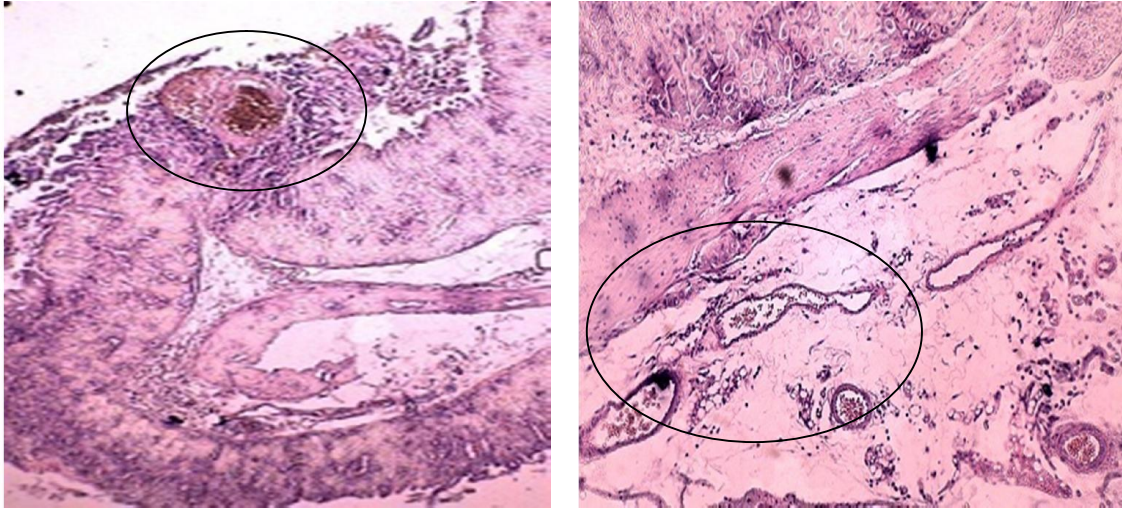


Figure 47: Estomacs traités par l'extrait de *Ulmus Campestris* à 400 mg/Kg

III.2- Discussion

Les manifestations digestives sont de nos jours très répandues dans le monde, en effet, elles touchent environ 10% de la population. Ces dernières peuvent être dues aux troubles alimentaires, au tabagisme, à l'alcool, à une infection à *Helicobacter Pylori* ou encore au stress qui s'exprime de manière polymorphes, l'ulcère gastrique en est l'expression la plus caractéristique qui atteint environ 25%.

Le mécanisme de l'ulcère induit par le stress est considéré comme étant multifactoriel et n'est toujours pas complètement élucidé. Il s'agit d'ulcères aigus qui se constituent brutalement prenant parfois une allure grave. La muqueuse gastrique présente des lésions qui peuvent aller de l'érosion superficielle jusqu'à l'ulcère aigu creusant passant par l'hémorragie. Un facteur important dans le développement de ce dernier est l'hypoperfusion splanchnique, qui résulte d'un certain nombre d'effets liés au stress qui peuvent inclure la libération de cytokines pro-inflammatoires (**Naoaki *et al.*, 1999**).

Il est aujourd'hui approuvé que l'ulcère résulte d'un déséquilibre entre les facteurs d'agression et les facteurs de défense responsable du maintien de l'homéostasie fonctionnelle de la muqueuse gastrique. Pour rétablir cet équilibre, en plus de l'utilisation des agents thérapeutiques dont les inhibiteurs de la pompe à protons, les plantes médicinales sont également préconisées afin de minimiser les effets secondaires des molécules synthétiques.

Dans la présente étude nous avons tenté d'évaluer l'effet gastroprotecteur de l'extrait éthanolique d'une plante médicinale locale *Ulmus Campestris* sur des souris, afin de confirmer son profil thérapeutique. Cette activité a été étudiée en comparaison avec des souris traitées avec un antidépresseur: le Diazépam et un inhibiteur de la pompe à H⁺: l'Omeprazole.

Pour cela le test de la nage force a été sélectionné, les souris sont forcées à nager dans une eau relativement froide pour laquelle elles ont une aversion et ceci dans un espace restreint duquel elles ne peuvent pas se sauver. Cette situation induit un comportement de désespoir chez l'animal et un stress intense. Cette technique est connue comme étant la plus stressante en comparaison avec d'autres méthodes comme celle de la queue suspendue (**El-Ashmawy *et al.*, 2014**)

Cette expérimentation représente le meilleur model induisant à la fois le stress psychique et le stress physiologique.

En effet l'immersion des souris dans de l'eau s'est manifestée par la genèse d'un stress se traduisant par des mouvements de survie, et de fuite alternés par des temps d'immobilité (qui représente l'état dépressif chez l'homme) chose qui n'a pas été observé chez les souris sous Diazépam (un anxiolytique, sédatif et myorelaxant) qui au contraire se laissaient même noyer en absence de stimulation.

L'analyse macroscopique a montré des zones de lésion et d'hémorragies caractéristiques qui concordent avec les observations de plusieurs études (**Konturek *et al.*, 2001; Brzozowski *et al.*, 2004; Takahashi *et al.*, 2012**).

L'absence totale ou la diminution de ces lésions par les standards et l'extrait à différentes concentrations ont été observées. Une protection concentration-indépendante a été également observée, en effet l'extrait à 400 mg/kg est celui qui a montré le moins de protection ce qui concorde avec les observations de **Zakaria *et al* (2011)**

Afin d'estimer le pouvoir protecteur de l'extrait différentes méthodes d'évaluation ont été réalisées. La méthode des scores a permis suite aux observations macroscopiques d'établir l'indice d'ulcère, et la méthode du calcul de surfaces a permis de calculer les pourcentages d'ulcération et d'inhibition. Les deux études ont confirmé les observations précédentes. En effet les meilleures activités gastroprotectrices ont été obtenues par les extraits à 100 mg/Kg et 200 mg/Kg avec des valeurs relativement proches de celles du Diazépam et de l'Omeprazole.

L'ulcère gastrique induit par le stress est associé à l'hypoxie qui réduit le flux sanguin de la muqueuse, il est connu que l'oxyde nitrique (NO) joue un rôle important dans la défense de la muqueuse gastrique, y compris par le biais de nombreuses actions de maintien du flux sanguin muqueux (**Morsy *et al.*, 2012**).

Les rôles de la COX-1 et COX-2 dans l'ulcère gastrique sont controversées. **Tanaka *et al* (2007)** ont suggéré que le stress doux protège contre les ulcères gastriques, et cet effet a été confirmé par l'utilisation d'inhibiteurs de la COX-1 et COX-2. Les Prostaglandines de la COX-1 contribuent de manière significative au maintien d'un gradient de pH à la surface de la muqueuse. D'autre part, il a été rapporté que la COX-2 joue un rôle important dans la défense de la muqueuse gastrique (**Syam *et al.*, 2009**).

En outre, la COX-2 est importante pour la prolifération des cellules épithéliales, la migration, la réépithélisation et la reconstruction des glandes gastriques pendant la guérison de l'ulcère gastrique. Une fois de plus, NO augmente l'activité enzymatique de la COX-2 et une modulation coopérative de la défense de la muqueuse gastrique par les prostaglandines et les NO ont été reportés. Il semble que la COX-1 et COX-2 coopèrent pour apporter une contribution significative à la protection de la muqueuse gastrique (**Tanaka et al., 2007**).

Des études antérieures ont démontré que les prostaglandines et les NO coopèrent avec le mécanisme de l'intégrité de la muqueuse gastrique et la cytoprotection (**Brzozowski et al., 1999**). Les Prostaglandines jouent également un rôle important dans la modulation de l'intégrité de la muqueuse gastrique en présence de la sécrétion d'acide gastrique par l'activation de canaux K^+ ATP (**Curtis et al., 1995**). Il a été postulé que les canaux K^+ ATP sont impliqués dans une variété de fonctions physiopathologiques dans l'estomac, y compris la régulation des flux sanguins, la sécrétion d'acide gastrique, et la contraction des muscles (**Slomiany et al., 1985**). Ces canaux sont liés à la relaxation du muscle lisse vasculaire, ayant un rôle important dans le contrôle de la pression artérielle (**Alqasoumi et al., 2008**).

Dans leurs travaux réalisés en (**2011**), **Fornai et al** suggèrent que les effets anti-ulcères exercés par l'Omeprazole sont susceptibles de dépendre de l'inhibition de la sécrétion acide. En effet les inhibiteurs de la pompe à protons agissent sur l'activité de transport de l'ATPase H^+/K^+ par l'intermédiaire d'une liaison covalente avec la sous-unité α qui paralyse l'enzyme en configuration phosphorylée. A l'état de base ces médicaments sont inactifs, le groupe sulfoxyde qui est à l'origine de leur pouvoir inhibiteur doit d'abord être réduit pour engendrer un cycle sulfénamide, ce cycle possède un soufre réactif qui peut alors établir des liaisons S-S avec des cystéines libres de la sous unité α . La cible pharmacologique est donc située sur la face luminale du canalicule sécrétoire et la transformation de ces médicaments en forme sulfénamide active a lieu dans le même canalicule sous l'influence des ions H^+ .

Le Diazépam a également inhibé la genèse des lésions et des ulcérations, ces observations concordent avec les résultats de **Bansal et Goel, (2012)**. Cet antidépresseur agit sur le blocage sélectif de l'absorption neuronale de la noradrénaline. En outre, les récepteurs GABA A fixent ces composés benzodiazépines, agonistes du GABA, qui agissent en augmentant le ratio effet-dose.

L'inhibition des ulcérations induites par le stress dans notre étude chez les groupes traités, revient à la coopération de l'antidépresseur, Diazépam, qui agit en amont de la sécrétion accrue d'acides gastriques au cours du stress, et de l'Omeprazole qui agit comme inhibiteur de la pompe à protons en aval de la sécrétion.

En effet, les résultats obtenus par l'administration intra gastrique du HCl 3% chez des souris, une heure après avoir reçu le Diazépam, confirme bien que ce traitement antidépresseur agit en amont de la sécrétion gastrique stimulée par le stress, et qu'il n'a en revanche aucune activité sur la diminution de l'acidité via l'inhibition de la pompe à protons.

L'effet protecteur de l'extrait serait dû à ses composés polyphénoliques, en effet des études ultérieures réalisées sur *Ulmus Campestris* confirment la richesse de ce dernier phénol simples (445.39 ± 10.71 équivalent en catéchines/g d'extrait), tanins (1131.12 ± 39.98 équivalent en acides tanniques/g d'extrait) et flavonoïdes (7.20 ± 0 équivalent en quercitine/g d'extrait). Ces résultats concordent avec ceux de **Kim et al (2010)** sur *Ulmus Davidiana* et *Ulmus Americana*, deux plantes de la famille des Ulmacées, qui confirment également la présence de ces composés phénoliques.

Il a été démontré que les constituants chimiques bioactifs incluant les flavonoïdes, les phénols et les tanins présentent un potentiel gastroprotecteur (**Morikawa et al., 2006**). Les flavonoïdes protègent la muqueuse gastrique contre une variété d'agents ulcérogènes chez différentes espèces de mammifères. Plusieurs mécanismes d'action peuvent être impliqués dont ses activités gastroprotectrice, antisécrétoires, cyto-protectrices et antioxydants (**Mota et al., 2009**). Les flavonoïdes, présentent aussi des propriétés antihistaminiques dont, la diminution des niveaux d'histamine et la prévention de sa libération par les mastocytes gastriques (**Kahraman et al., 2003**). En outre, ils possèdent des effets cytoprotecteurs liés à l'augmentation du flux sanguin de la muqueuse, la stimulation de la synthèse du mucus gastrique et l'augmentation des niveaux des prostaglandines (**Mota et al., 2009**).

Les tanins sont des composants polyphénoliques qui contractent les tissus en liant les protéines et en les précipitant, d'où la formation d'un film gastroprotecteur. Les tanins permettent aussi de stopper les hémorragies et de lutter contre les infections (**Okamura et al., 1993**).

Des mécanismes ont été proposés pour expliquer l'effet gastroprotecteur des tanins et des flavonoïdes, suggérant que ces derniers sont capables d'induire la surexpression de la COX-2 et de maintenir ainsi le taux des prostaglandines homéostatique au niveau de la muqueuse gastrique. Cependant l'inhibition des prostaglandines ne semble pas être seulement due aux mécanismes d'action du stress, d'autres facteurs tels que les dommages oxydatifs, l'augmentation de la peroxydation lipidique et l'épuisement des thiols sont souvent impliqués (**Fariaa et al., 2012**).

D'autres études ont largement prouvé l'activité antistress des composés phénoliques incluant les flavonoïdes et les tanins. En effet l'activité antidépressive peut être attribuée à la présence d'acide tannique dans l'extrait, il a été montré que les tanins peuvent agir comme des inhibiteurs non sélectifs de la monoamine-oxydase, ce qui augmente le niveau des neurotransmetteurs monoaminergiques dans le cerveau. Un autre mécanisme d'action possible est l'atténuation du stress oxydant produit pendant la dépression, par les polyphénols et l'acide tannique présent dans l'extrait (**Ahangar et al., 2011**, **Scholey et al., 2014**).

Ceci dit les résultats significatifs de l'extrait qui sont comparables à ceux des standards laisse prédire que les polyphénols et les tanins présents dans l'extrait de *Ulmus Campestris* pourraient agir de la même façon que le Diazépam en atténuant le stress par l'intermédiaire des récepteurs GABA A, ou par l'inhibition de la pompe à proton comme l'Omeprazole.

Il a été observé que l'extrait éthanolique de *Ulmus Campestris* montre un effet meilleur et maximal aux concentrations de 100 et 200 mg/Kg, cependant son activité diminue à 400 mg/Kg, ceci est peut-être dû à l'encombrement stérique, c'est-à-dire qu'à une concentration élevée de 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 et 200 mg/Kg. Ces résultats concordent avec les résultats de (**Dabburu et al., 2012**).

L'activité concentration-indépendante exercée par *Ulmus Campestris* dans l'ulcère gastrique induit par le stress pourrait être dû selon **Rozza et al (2012)** à l'effet «fenêtres thérapeutiques».

Selon **Zakaria et al (2011)**, une diminution de l'efficacité d'un médicament peut parfois être attribuée à la présence de concentrations élevées de son principe actif. Ainsi, les concentrations d'un produit en particulier doivent être incluses dans sa fenêtre thérapeutique pour atteindre son maximum d'effet curatif.

Les résultats obtenus par l'administration unique de l'extrait brut à 400 mg, montrent bien que *Ulmus Campestris* n'a aucun effet ulcérogènes et que les lésions présentes au niveau de la muqueuse gastrique sont uniquement dues au stress induit par une nage forcée.

L'analyse microscopique a été réalisée dans le but d'évaluer l'effet de l'extrait au niveau cellulaire et de confirmer les observations macroscopiques. La présence des débris cellulaires, de l'effilochage et de la perte de substance au niveau de la muqueuse gastrique sont des lésions caractéristiques des ulcérations induites par l'acidité gastrique suite au stress, ce qui concorde avec les résultats de **Lou et al (2006)** et de **Takahashi et al (2012)**.

La présence d'œdème et des foyers hémorragiques, de la vasodilatation des vaisseaux et des infiltrations polynucléaires indiquent la genèse d'une inflammation aiguë. La vasodilatation des vaisseaux sanguins et caractéristique des ulcères induits par le stress suite à l'augmentation du flux sanguin sous l'effet de la sécrétion accrue des catécholamines et de la réaction inflammatoire.

Les lames observées à partir des prélèvements d'estomacs traités par l'Omeprazole et Diazépam ont montré une architecture normale de la muqueuse gastrique, et aucune lésion n'a été observée, cela confirme l'implication du stress dans l'augmentation de l'acidité gastrique lors des ulcérations. Ces observations concordent avec les résultats de **Zheng et al (2014)**.

L'extrait quant à lui a remarquablement réduit la sévérité des lésions induites, quelques vasodilatations ont été observées, mais aucune hémorragie ou ulcération n'a été signalée. En effet 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 prostaglandines responsable de la sécrétion du mucus et du bicarbonate, d'où l'effet gastroprotecteur.

Comme ils possèdent une activité anti-inflammatoire et antioxydant qui seraient à l'origine de l'atténuation des inflammations et des lésions (**Rodriguez et al., 2012**).

Conclusion

La connaissance et l'usage des plantes médicinales constituent un vrai patrimoine de l'être humain. Leur importance dans le domaine de la santé publique est très accentuée ces dernières années grâce aux thérapeutiques qu'elles procurent. Cette diversité en propriétés biologiques est liée certainement aux vertus thérapeutiques attribuées à une gamme extraordinaire de molécules bioactives synthétisées par la plante non seulement comme des agents chimiques contre les maladies, les herbivores et les prédateurs mais aussi comme des agents médicinaux tels que les antioxydants et anti-inflammatoires. De nos jours, vue les effets secondaires lourds induit par les molécules synthétiques, le recours à des molécules naturelles qui seraient mieux tolérées par l'organisme sont très recherchées.

L'objectif primordial assigné par cette étude englobe le même contexte afin d'évaluer les propriétés gastroprotectrice d'une plante locale; *Ulmus Campestris*, ayant révélé des pouvoirs antioxydants, anti-inflammatoires et anti-nociceptifs liés à sa richesse en tanins, en acides phénoliques et en flavonoïdes. Cependant son activité préventive sur la physiopathologie de l'ulcère de l'estomac n'a jamais encore été testée.

Un test de toxicité a été réalisé pour l'extrait brut de *Ulmus Campestris*, les résultats ont montré que ce dernier ne présente aucune toxicité pour les souris à une concentration allant jusqu'à 4000 mg/Kg.

Par ailleurs, l'évaluation des pouvoirs gastroprotecteur des extraits éthanoliques de *Ulmus Campestris* sur les ulcérations induites par le stress chez les souris soumises à une nage forcée a montré qu'à des concentrations de 100 et 200 mg/kg, l'extrait brut de l'écorce a le pouvoir de diminuer ou d'inhiber des lésions, cependant cette activité protectrice diminue à la concentration de 400mg/kg.

En effet, les différentes doses de *Ulmus Campestris* ont exhibé des résultats très significatifs ($P < 0.001$) vis-à-vis des lésions provoqués par le stress, de telle sorte que l'étude effectuée permet de conclure que les doses de 100, 200 et 400mg/kg de l'extrait éthanolique de *Ulmus Campestris* préviennent les lésions gastriques provoquées par le stress avec des pourcentages d'inhibition respectivement égales à 91.25%, 95.04%, 58.04%. Cela s'expliquerait en grande partie par l'activité cyto-protectrice apportée par l'effet tannage des tanins, suivit par l'effet antioxydant et anti-inflammatoire des polyphénols. Cela serait aussi du à sa capacité d'inhiber la pompe à proton ou de fixer les récepteurs GABAergiques type A.

L'étude comparative entre l'extrait et les traitements de référence; l'Omeprazole et le Diazépam 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.

Ulmus Campestris ne cesse de démontrer de nouveau pouvoir antioxydant, anti-inflammatoire, analgésique, antibiotique et dans cette présente étude une remarquable activité gastroprotectrice et anti-ulcère qui sont à l'origine de son implication en médecine traditionnelle prédisant ainsi un avenir prometteur à l'utilisation de cette plante. Cependant, cela reste une étude préliminaire qui nécessite des études complémentaires et approfondies dont de nombreuses perspectives peuvent être envisagées :

- Confirmation de l'activité des extraits sur des ulcères provoqués par d'autres agents ulcérogènes et ceci d'une manière curative et chronique. Il serait aussi intéressant d'effectuer des tests d'activités antibactériennes contre *Helicobacter Pylori*.
- Purification et caractérisation des principes actifs et détermination de leurs activités anti-inflammatoire, et antidépresseur séparément et combinés pour faire ressortir l'effet synergique entre ces molécules.
- Evaluation des paramètres biochimiques et enzymatiques par des tests spécifiques pour l'estimation des activités anti-inflammatoire et antidépresseur de *Ulmus Campestris* par ciblage des facteurs clés de l'inflammation et de la réponse au stress afin d'établir le mécanisme d'action.

Bibliographie

- Ahanger, N., Mirfetros, S., & Ebrahimzadeh, M. (2011). Antidepressant activity of polyphenol fraction of *Artemisia Absinthium* L. *Pharmacologyonline* , 1: 825-832.
- Alqasoumi, S., Al-Howiriny, T., Al-Yahya, M., & Rafatullah, S. (2008). Gastroprotective effects of radish *Raphanus sativus* L. on experimental gastric ulcer models in rats. *Farmacica* , 46: 204–214.
- Aruoma, O., Spencer, J., Butler, J., & Hlliwel, B. (1995). Commuentry reaction of plant derived and syntitic antioxidants whithtrichloromethyl-peropxyl radicals. *Free Radical Research* , 22: 187-190.
- Bahorun, T. (1997). Substances naturelles actives: la flore mauricienne, une source d'approvisionnement potentielle. AMAS. *Food and agricultural rsearch council*, 4: 32-40.
- Bansal, V., & Goel, R. (2012). Gastroprotective effect of *Acacia nilotica* young seedless pod extract: Role of polyphenolic constituents. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine* , 523-528.
- Beaugerie, L., Sokol, H., Goirand, f., & Roman, S. (2014). *Les fondamentaux de la pathologie digestive*. Paris: Masson. 288.
- Bighetti, A.E., Antonio, M.A., Kohn, L.K., Rehder, V.G., Foglio, M.A., Possenti, A., Vilela, L; Carvalho, J.E. (2005). Antiulcerogenic activity of a crude hydroalcoholic extract and coumarin isolated from *Mikania laevigata* Schultz Bip. *Phytomedicine* , 12: 72–77.
- Bloor, S. (2001). Overview of methods for analysis and identifica- tion of flavonoids. *Methods in. Enzymology* , 335: 3-14.
- Bonfils, S. (1985). Les antisécrotoires gastriques : présent et futur. *Médecine Sciences* , 1: 24 1-7.
- Botting, R., & Botting, J. (2000). Pathogenesis and mechanism of inflammation and pain: An overview. *Clinical Drug Investigation* , 19: 1-7.
- Bouchet, A. (1974). *Anatomie topographique descriptive et fonctionnelle de l'abdomen*. Paris: Simeps Edition. 1731.
- Bremness, L. (2011). *Plantes aromatiques et médicinales 700 especes*. Paris: Larousse.1028.
- Bruneton, J. (1993). *Pharmacognosie et phytochimie plantes médicinales*. Paris: Lavoisier.303
- Brzozowski, T., Konturek, P.C., Sliwowski, Z., Drozdowicz, D., Burnat, G., Pajdo, R., Pawlik, M., Bielanski, P., Kato. *et al.* (2008). Gastroprotective action of orexin-A against

stress-induced gastric damage is mediated by endogenous prostaglandins, sensory afferent neuropeptides and nitric oxide. *Regulatory Peptides* , 148, 6–20.

Caso, J., Leza, J., & Menchen, L. (2008). The effects of physical and psychological stress on the gastro-intestinal tract: lessons from animal models. *Current Molecular Medicine* , 8: 299-312.

Curtis, G., Macnaughton, W., Gall, D., & Wallace, J. (1995). Intraluminal pH modulates gastric prostaglandin synthesis. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 73: 130–134.

Dabburu, K., Kondaveeti, S., & Babu, S. (2012). Evaluation of gastro-protective effect of the hydro-alcoholic extract of *Juglans regia* leaves in experimental animal. *Journal of Applied Pharmaceutical Science* , 2 (11): 317-324.

Dacosta, E. (2003). *Les phytonutriments bioactifs*. Paris: Yves Dacosta. 317.

Donglin, Z., Qiang, T., Wei, L., Minjie, T., Wei, X; Li, J., & Jingping, S. (2014). Angiotensin (1–7) protects against stress-induced gastric lesions in rats. *Biochemical Pharmacology* , 87: 467-476.

Dube, C., Molet, J., Akanksha, S., Autumn, I., Maras, P., & Tallie, Z. (2015). Hyperexcitability and epilepsy generated by chronic early-life stress. *Neurobiology of Stress* , 2: 10-19.

El-ashmawy, I., Bayad, A., & Omar, A. (2014). Antidepressant activity of a polyherbal mixture in mice. *International Food Research Journal* , 21 (6): 2273-2277.

Eriksson, S., Langstrom, G., & Rikner, L. Omeprazole and H₂-receptor antagonists in the acute treatment of duodenal ulcer, gastric ulcer and reflux oesophagitis: a meta-analysis. *Gastroenterology* , 7: 467–475.

Fariaa, F.M; Almeida, A.C; Ferreira, A; Dunder, J; Vilegas, W; Toma, W; Silva, M.S; & Rozza, A.L (2012). Mechanisms of action underlying the gastric antiulcer activity of the *Rhizophora mangle* L. *Journal of Ethnopharmacology* , 139: 234-243.

Fauve, R., & Hevin, M. (1998). *Inflammation*. Paris: John Libbey Eurotext. 387.

Fornai, M., Colucci, R., Antonioli, L., Awwad, O., Ugolini, C., Tuccori, M., Fulceri, F., Natale, G., Basolo, F., *et al.* (2011). Effects of esomeprazole on healing of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced gastric ulcers in the presence of a continued NSAID. *Pharmacological Research* , 63: 59–67.

Gimenez, F., Brazier, M., Calop, J., Dine, T., Tchiakpé, L., & Claerbout, J. (2000). *Traitement de l'ulcère gastro-duodénal dans la Pharmacie Clinique*. Paris: Masson. 1065.

Hanson, M., Susan, D., & Czajkowski. (2008). Structural mechanisms underlying benzodiazepine modulation of the GABA A receptor. *the journal of neuroscience* , 28 (13): 3490-3499.

Hase, T., & Moss, B. (1973). Microvascular changes of gastric mucosa in. *Gastroenterology* , 65 (2): 224-322.

Hensel, W. (2010). *350 plantes medicinales*. Paris: delachaud et niestlé. 250.

Horisberger, J., Jaunin, P., Reuben, M., Lasater, L., Chow, D., Forte, J., Sachs, G., Rossier, B., & Geering, K. (1991). *Biological Chemistry* , 31 (4): 191-201.

Ignacio, A., Nieves, F., Gema, S., Candido, G., Jose, G., & Juan, C. (2012). Cortisol, adrenocorticotrophic hormone, serotonin, adrenaline and noradrenaline serum concentrations in relation to disease and stress in the horse. *Research in Veterinary Science* , 93: 103–107.

Kahraman, A., Erkasap, N., Koken, T., Serteser, M., Aktepe, F., & Erkasap, S. (2003). the antioxidative and antihistaminic properties of quercetin ethanol-induced gastric lesions. *Toxicology* (183): 133–142.

Kaoru, E., Jaime, K., Henderson-MacLennan, N., Dipple, K., & McCabe, E. (2014). Development of catecholamine and cortisol stress responses in zebrafish. *Molecular Genetics and Metabolism Reports* , 1: 373–377.

Karmen, L., & Schmidt, J. (1985). prostaglandin cytoprotection against ethanol- induce gastric injury in the rat. *Gastroenterology* , 41 (4): 649-659.

Keita, A., & Soderholm, J. (2010). The intestinal barrier and its regulation by neuroimmune factor. *neurogastroenterol*, 9: 25-31.

Khaled, A., Wafaa, M., & Bakheet, M. (2012). The gender difference of selective serotonin reuptake inhibitor, fluoxetine in adult rats with stress-induced gastric ulcer. *European Journal of Pharmacology* , 688: 42–48.

Kim, H., Son, K., Chang, H., & Kuang, S. (2010). Flavonoids: Potential anti-inflammatory agents. *Journal Natural Products Science*, 2 (1): 1-8.

Kirkia, C. (1996). *Médicaments de l'appareil digestif dans Guide de chimie*. Paris: 576.

Konturek, P.C., Brzozowski, T., Duda, A., Kwiecien, S., Dembinski, A., Lober, S., Hahn, E.G., & Konturek, S.J. (2001). Epidermal growth factor and prostaglandin E2 accelerate mucosal recovery from stress-induced gastric lesions via inhibition of apoptosis. *Journal of Physiology* , 95: 361–367.

Labayle, D., Talbert, M., & Willoquet, G. (2001). *Hépto-gastro-entérologie*. Paris: Lamarre. 1820.

Lewin, J. (1995). Les inhibiteurs de la pompe à protons gastrique: mode d'action et intérêt thérapeutique. *Medecine Sciences* , 11: 62- 71.

Lou, L., Fang, Y., Jing, Z., Chun Shui, P., Li, C., Yong Fen, Q.,-Ya, K., Xian, W., *et al.* (2006). Endoplasmic reticulum stress response is involved in the pathogenesis of stress induced gastric lesions in rats. *Life Sciences* , 79: 1856–1864.

Mabry, T., & Ulubelen, A. (1980). Chemistry and utilization of phenilpropanoïdes including flavonoids, coumarins and lignans. *Journal of Agricultural and Food Chemistry* , 28: 188-196.

Marotoja, R. (1967). *Initiation aux techniques de l'histologie animale*. Paris: Masson. 197.

Mohler, & Hanns. (2005). *Encyclopedia of life scienc*. Switzerland: Masson. 1835.

Morikawa, T., Li, N., Nagatomo, A., Matsuda, H., Li, X., & Yoshikawa, M. (2006). Triterpene saponins with gastroprotective effects from tea seed (the seeds of *Camellia sinensis*). *Journal of .Natural.Products Science* , 69: 185–190.

Morris, T.C., Swain, J., Smith, M., Corbett, J., Delves, S., Sale, C., Roger, C., & Potter, J (2006). Heat stress, plasma concentrations of adrenaline, noradrenaline 5-hydroxytryptamine and cortisol, mood state and cognitive performance. *International Journal of Psychophysiology* , 61: 204 – 215.

Morsy, M., Heeba, G., Abdelwahab, S., & Rofaeil, R. (2012). Protective effects of nebivolol against cold restraint stress-induced gastric ulcer in rats: Role of NO, HO-1, and COX-1,2. *Nitric Oxide* , 27: 117–122.

Mota, K., Dias, G., Pinto, M., Luiz-Ferreira, A., Souza-Brito, A., Hiruma-Lima, C., *et al.* (2009). Flavonoids with gastroprotective activity. *Molecules* , 95: 3–9.

Naoaki, H., Kenji, O., Kazunori, M., Hirotaka, I., & Wenge, L. (1999). Gastric prostacyclin (PGI₂) prevents stress-induced gastric mucosal injury in rats primarily by inhibiting leukocyte activation. *Prostaglandins & other Lipid Mediators* , 57: 291–303.

Okamura, H., Mimura, A., & Yakou, Y. (1993). Antioxydant activity of Tannins and flavonoid in *Eucalyptus rostarta*. *Phytochem* , 33: 557-561.

Pearson, J., & Hutton, D. (1998). Structure and Function of the Stomach. *Encyclopedia of Human Nutrition* , 2: 929–938.

Peranzi, G., Bayle, D., & Lewin, M. (1991). The intramembranous particles of resting and secreting gastric (H⁺,K⁺). *Biology of the Cell* , 73: 163-171.

Rameau, J., Mansion, D., Dumé, G., Lecointe, J., Dupont, P., & Keller, R. (1989). *Flore forestière Francaise*. Paris: Culture. 1787.

Rankin, J. (2004). Biological mediators of acute inflammation. *AACN Clinical. Issues* , 15, 3-17.

Ravn, H., Andary, C., Kovacs, G., & Molgaard, P. (1984). caffeic acid esters as in vitro inhibitors of plant pathogenic bacteria and fungi. *Biochemical. Systematics and. Ecology* , 17: 175-184.

Rodriguez, P., Bonamin, F., Severi, J., Santos, R., & 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. *Journal Ethnopharmacology* , 143: 81-90.

Rouvière, H. (2002). *Anatomie humaine descriptive, topographique et fonctionnelle*. Paris: Masson.725.

Rozza, A., Hiruma-Lima, A., Tanimoto, C., & Pellizzon, C. (2012). Morphologic and pharmacological investigations in the epicatechin gastroprotective effect, *Evid. Based Complement Alternat. Medecine* , 70: 56-81.

Ruslan, M. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature* , 454: 428-435.

Russel, T., & Cutler, C. (2004). *L'encyclopedie mondiale des arbres*. Paris: HACHETTE Pratique. 256.

Salena, B., & Hunt, R. (2005). *First Principles of gastroenterology*. London: Current Medicine Group. 907.

Scholey, A., Gibbs, A., Neale, C., Perry, N., Ossoukhova, A., Bilog, V., Kras, M., Scholz, C., Sass, *et al.* (2014). Anti-Stress Effects of Lemon Balm-Containing Foods. *Nutrients* , 6: 4805-4821.

Slomiany, B., Piasek, A., Sarosiek, J., & Slomiany, A. (1985). Theroleofsurfaceand intracellular mucusin gastric mucosa lprotectio nagains thhydrogen ion. Compositional differences.Scand. *Journal Gastroenterology* , 20: 1191–1196.

Syam, A., Sadikin, S., Wanandi, . M., & Rani, A. (2009). Molecular mechanism on healing process of peptic ulcer. *Acta Medica. Indonesiana* , 41: 95–98.

Taché, Y., & Bru, n. S. (2008). fro, thqns selyeüs discovery of biologicql stress to the identifiqtion of corticotropin-releqsig bozel diseqses. *Journal of neuroscience*. 11 (48): 29-41.

Takahashi, T., Suzuki, G., Nibuya, M., Tanaka, T., Nozawa, H., Hatano, B., Takahashi, Y., Shimizu, K., Yamamoto, *et al.* (2012). Therapeutic effect of paroxetine on stress-induced gastric lesions in mice. *Progress in Neuro-Psychopharmacology & Biological Psychiatry* , 36: 39–43.

Tanaka, A., Hatazawa, R., Takahira, Y., Izumi, N., Filaretova, L., & Takeuchi, K. (2007). Preconditioning stress prevents cold restraint stress-induced gastric lesions in rats: roles of COX-1, COX-2, and PLA2. *Digestive Diseases and Sciences*, 52: 478–487.

Vander, A. (2001). *Human Physiology: The Mechanisms of Body Function*. Canada: McGraw-Hill. 800.

Velin, D., & Michetti, P. (2006). Immunology of Helicobacter Pylori infection. *Digestion*, 73: 116-123.

Weill, B., Batteux, F., & Dhainaut, J. (2003). *Immunopathologie et reactions inflammatoire*. Paris: DeBoeck. 310.

Zheng, Y., Jian-Hui, X., Yi-Fei, X., Yong-Zhuo, L., Zhi-Zhun, M., Wei-Wen, J., Xiao-Ying, C., Yu-Hong, L., Xiao-Dan, *et al.* (2014). Gastroprotective effect and mechanism of patchouli alcohol against. *Chemico-Biological Interactions*, 222: 27–36.

Yusuf, Y. (2006). Catechins in foods. *Trends Food Science Technology*, 17: 64-71.

Zakaria, Z.A., Abdul-Hisamb, E.E., Rofiee, M.S., Norhafizah, M., Somchit, M.N., Teh, L.K., & Salleh, M.Z. (2011). In vivo antiulcer activity of the aqueous extract of Bauhinia purpurea leaf. *Journal of Ethnopharmacology*, 137: 1047– 1054.

Zalewsky, C., & Moody, F. (1979). Mechanisms of mucus release in. *Gastroenterology*, 77 (4): 719-729.

Résumé

Appartenant à la famille des Ulmacées, *Ulmus Campestris* est utilisée dans la médecine traditionnelle Algérienne dans le traitement des maladies inflammatoires. L'objectif principal de ce présent travail est d'évaluer l'effet anti-ulcère de l'extrait éthanolique de l'écorce de *Ulmus Campestris* aux doses de 100, 200 et 400 mg/kg, qui ont été administrés par voie orale à des souris albinos, soumises à un stress généré par l'immersion de ces dernières dans de l'eau à $20 \pm 1^\circ\text{C}$. Les extraits de *Ulmus Campestris* révèlent des pourcentages de protection dose non dépendant, significatifs ($P < 0.001$) avec 91.25%, 95.04%, 58.04% respectivement. Les résultats sont équivalant aux standards: Omeprazole et diazépam. L'étude histopathologique a révélé la présence d'œdème, d'inflammation et d'ulcération chez le groupe contrôle. L'extrait éthanolique a remarquablement réduit la sévérité des lésions induites par le stress. *Ulmus Campestris* a révélé un pouvoir cyto-protecteur anti-ulcère et anti-inflammatoire significatif justifiant son utilisation en médecine traditionnelle.

Mots clés: *Ulmus Campestris*, inflammation, anti-ulcère, polyphénols, stress, étude histopathologique.

Abstract

Belonging to the family Ulmaceae *Ulmus Campestris* is used in Algerian traditional medicine especially in the treatment of inflammatory diseases. The main objective of the present work was to evaluate the anti-ulcer effect of the ethanol extract of the bark of *Ulmus Campestris* at doses of 100, 200 and 400 mg / kg, which was administered orally to albino mice subjected to a stress generated by immersing the latter in water at $20 \pm 1^\circ\text{C}$. Extracts of *Ulmus Campestris* revealed non dose-dependent protection percentages, significant ($P < 0.001$) with 91.25%, 95.04%, 58.04% respectively. The results are equivalent to the standards: Omeprazole and diazepam. Histopathological study revealed the presence of edema, inflammation and ulceration in the control group. The ethanol extract has remarkably reduced the severity of lesions induced by stress. *Ulmus Campestris* revealed a cyto-protective power anti-ulcer and anti-inflammatory significant justifying its use in traditional medicine.

Keywords: *Ulmus Campestris*, inflammation, anti-ulcer, polyphenols, stress, histopathology.

ملخص

من عائلة الدردياريات؛ شجرة اولمو *Ulmus Campestris* تستخدم في الطب التقليدي الجزائري في علاج الأمراض الالتهابية. الهدف الرئيسي من هذا العمل هو تقييم تأثير مضاد للقرحة من مستخلص الإيثانول من لحاء شجرة اولمو في جرعات مختلفة من 100 و 200 و 400 ملغ / كغ، والتي كانت تعطى شفويا للفئران البيضاء المعرضة لضغوط ناتجة عن تخبث هذه الأخيرة في الماء عند $20 \pm 1^\circ\text{C}$. مستخلصات من شجرة اولمو أظهرت نسب غير معتمدة على الجرعة المعنوية ($P < 0.001$) مع 91.25%، 95.04%، 58.04% على التوالي. النتائج تعادل المعايير: أوميبرازول و ديازيبام. كشفت الدراسة التشريحية وجود التهاب وتقرح عند الفئران الغير معالجة. مستخلص الإيثانول خفض بشكل ملحوظ من شدة الآفات الناجمة عن الإجهاد. كشفت شجرة اولمو على وقاية خلوية مضادة للقرحة ومضادة للالتهابات تبرر استخدامه في الطب التقليدي.

الكلمات المفتاحية: شجرة اولمو *Ulmus Campestris*، الالتهابات، مضاد للقرحة، بوليفينول، الإجهاد، فحص الانسجة.