

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie
Filière : Sciences biologiques
Spécialité : **Toxicologie**

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

**Effets Antioxydant et gastro protecteur de l'extrait aqueux de la plante
médicinale *Teucrium polium* sur les lésions de la muqueuse gastrique**

Présenté par : Bouchama Maroua
Djidjeli Esma
Kemmouche Chaima

Le : 21/06/2023

Jury d'évaluation :

Président du jury : KHELIFI-TOUHAMI Fatima (Professeur - UFM Constantine).

Encadrant : AMRANI Amel (Professeur- UFM Constantine).

Examineur : AMEDAH Souad (Professeur - UFM Constantine).

DEHILI Nedjoudja (MAA - UFM Constantine).

**Année universitaire
2022 - 2023**



Remerciement

Remerciement

Tout d'abord nous tenons à remercier ALLAH, tout puissant de nous avoir accordé la force, la patience et la volonté de mener à bien ce travail.

Nous tenons à exprimer notre gratitude et nos remerciements à notre superviseur « Pr. Amrani Amel » pour son, soutien, ses conseils pour nous, pour avoir partagé son expérience et ses connaissances avec nous, et pour la confiance qu'elle a placée en nous, et qui Dieu vous récompense pour avoir maîtrisé ce travail.

Nous adressons également nos remerciements aux membres du jury « Pr. Khelifi-Touhami Fatima, Pr. Amedah Souad et Dr. Dehili Nedjoua » pour avoir accepté d'étudier et d'évaluer notre modeste travail et d'apporter leurs précieuses suggestions.

Nous remercions tous ceux qui ont contribué à ce travail, que ce soit directement ou indirectement, en particulier Dr « Mecheri Amira », pour les efforts qu'elle a déployés et son aide à nous, tant de remerciements et d'amour.....

Nous remercions également tout le personnel de l'Université des frères Mentouri Constantine 1, en particulier de faculté SNV et de Département de biologie animale, y compris ses professeurs, son personnel administratif et de laboratoire.

Nous remercions « Dr. Bensouissi Chawki » chef de laboratoire de la biochimie en CRBT et « Hamdi Mahdi et Bouteldja Sara » équipe du Centre De Recherche En Biotechnologie, ainsi sont les travailleurs du laboratoire d'anatomie « Talhi Souad, Awabidiya Amina, Bahitah Hanifa, Aliwat Karima » Et le docteur « Magri » sur le niveau de l'hôpital El-Bire de Constantine.

Sans oublier de remercier tous les étudiants de promo 2023



Dédicaces

اهداء

وَأَجْرٌ وَغَوَا فَمَا أَنْ لِحَمْدِ اللَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ

الحمد لله الذي ما تم جهد ولا ختم سعي الا بفضلہ وما تخطى العبد من عقبات وصعوبات الا بتوفيقه..... الحمد لله حبا وشكرا وامتنانا

اهدي ثمرة جهدي

الى من يزيدني انتسابي له وذكره فخرا واعتزازا الى خالد الذكر والدي الحبيب رحمه الله وجعله في

الفردوس الأعلى "عبد الرحمان"

الى من كانت قوتي عندما تسلل الضعف في لحظات التعب الى من حاكت سعادتي بخيوط منسوجة من قلبها. من ابصرت بها طريق حياتي واستدميت منها قوتي واعتزازي بداتي. الى الكفاح الذي لا يتوقف. ينبوع العطاء المتفاني التي لولاها لما وصلت لما انا عليه الان. اليك اهدي حبي

وقلمي ورسالتي وجهدي وعمري الى حبيبة قلبي الأولى

امي الحبيبة "ليلي" ادامك الله لنا

الى اختي اميرة قلبي "اية" وأخي "كريم" سندي الثابت دتم لي

الى رفيقة الدرب انقى صداقة ورفيقة الإنجازات "جمانة" شكرا على الدعم الدائم

الى من جمعتني بهم أجمل الصدف فكانوا خير الرفقة " أسماء_ اميرة_ ولاء_ ملاك "

والى العائلة وأولئك الذين يفرحهم نجاحنا

الى نفسي الطموحة شكرا لأنك حلمت الى ان حققت

وفي الختام اللهم اجعله نهاية لخير بداية

مروة

اهداء

"واخر دعواهم ان الحمد لله رب العالمين "

الحمد لله الذي ما تم جهد ولا ختم سعي الا بفضلته وما تخطي العبد من عقبات وصعوبات الا بتوفيقه لظالما كان حلما انتظرتة وهذا كله بتوفيق من الله فالحمد لله عند البدء وعند الختام.

الى امي الحبيبة "عائشة "

لأجمل ام ولبن ربنتي، وانجبتني وتحملت عنادي، لأنك الوحيدة التي تنتشلين حزني. وتشاركيني في كل الظروف وأصعبها. لأنك الوحيدة التي تفرح لفرحي. أعمق من كونها امي هي روعي. شكرا وانا أدري انه حتى الشكر نفسه لن يفيك حقك. هذا العمل هو ثمرة تضحيتك وجهودك كما انه نجاحك الذي افتخر به. ادامك الله في حياتي.

الى ابي العزيز " عبد الكريم "

والذي يا فخري واعتزازي وتاجا على راسي درست من مدرستك حتى جعلتني جبلا عاليا امنيتي ان أكون سببا ترفع به راسك. لقد افتخرت دائما لأنني ابنتك فاذا كانت امي هي الجنة فانت بابها. يكفيني اني ابنة رجل تضح المجالس بطيب ذكره. ممتنة يا الله ان هذا الاب هو ابي وضلي وقلبي وموطني ولأنك ابي انا أقف امام الحياة وقفه عز. اسال الله ان يطيل عمرك بالصحة والعافية. الى الهزائم والعثرات التي استطعنا تجنبها. اهداء الى كل ما جعلنا اقوى وبه امتلكننا القدرة على الاستمرار.

شكرا لنفسي التي صبرت واجتهدت الى ان حققت.

الى نصفي الثاني واميراتي اخواتي " شفاء " " امينة " " ايمان " كفتي الذي لا يميل، عيني الأخرى التي تبكي معي، قلبي الذي يضحك معي، انا ممتنة لكن على كل نجاحاتي. شكرا لمساندتي ودعمكن الدائم لي.

الى صديقاتي المقربات " مروة. فاطمة. لامية. حنين. ملاك. هاجر. ملاك " شكرا على دعمكن لي وتواجدكن الدائم معي.

الى كل الناس الذين أحبهم ويحبوني

أسماء

Dédicaces

Dieu soit loué, par la grâce duquel j'ai pu achever cet humble travail.

Et il me fait grand plaisir de le dédier à la plus belle et splendide créature de la terre, à la personne qui m'a donné la vie, source d'amour et de tendresse, qui m'a toujours encouragé et soutenu tout au long de mon parcours universitaire,

à ma mère «Aicha Bougaba »

A mon cher père, « Azzedine », la flamme de mon chemin, qui s'est tenu à l'affût des difficultés pour mon confort, atteindre mon objectif et atteindre qui je suis , à l'homme qui j'ai suivi comme exemple de force ,merci pour votre soutien financier et moral qui vous m'avez apporté. Il n'y a pas de mots pour exprimer l'étendue de ma gratitude, dieu vous bénisse .

A ma sœur « Khadija » qui m'a aidée et je lui souhaite une bonne santé.

A mon cher frère « Nafaa » et sa fille « rawa »

et à tous famille Kemmouche.

A mes amis « Nahla » et « shahinaz », merci pour tous les bons et mauvais moments qui nousavons vécus

A tous les absents aujourd'hui

Chaima



Sommaire

Sommaire

Introduction	01
Partie I : Synthèse bibliographique	
Chapitre 1 : Ulcère gastrique	
I. Estomac	03
I.1. Anatomie de l'estomac	03
I.2. Histologies de l'estomac	04
I.3. Vascularisation et innervation gastrique	05
I.3.1. Vascularisation gastrique	05
I.3.2. Innervation gastrique	05
I.3.3. Organisation de la muqueuse gastrique	05
I.4. Eléments protecteur de la muqueuse gastrique	06
I.5. Physiologie de l'estomac	07
I.5. 1. La sécrétion acide	07
I.5.2. La sécrétion de pepsine	09
I.5.3. La sécrétion de bicarbonates	09
II. Ulcère Gastrique	09
II.1. Anatomopathologie	10
II.2. Physiopathologie	12
II.3. Facteurs de risque de l'ulcère gastrique	13
II. 3.1. Facteur d'agression	13
II.3.2. Facteurs pathogénique	14
II. 4. Stress oxydant et l'ulcère gastrique	17
II.5. Symptômes et complications	19
II.5.1. L'hémorragie	19
II.5.2. La perforation	19
II.5.3. Pénétration	19
II.5.4. L'occlusion (Sténose)	19

II .6. Diagnostic	20
II.6.1. L'Endoscopie digestive haute	20
II.6.2. Recherche de <i>Helicobacter pylori</i>	20
II.6.3. Transit oeso-gastro-duodéal	20
II.7. Traitement de l'ulcère	21
II. 7. 1. Traitement médical	21
II.7. 1. 1. Traitement par substance chimique	21
II.7.1.2. Traitement par les plantes médicinales	23
II.7.1.3. Traitement chirurgical	25
Chapitre 2: Activité gastro protective et antioxydants des métabolites secondaires des plantes médicinales	
I. Aspects biotechnologiques des métabolites secondaires des plantes dans le traitement de l'ulcère	26
I.1. Les composés phénoliques	27
I.1.1. Flavonoïdes	28
I.1.1.1. Flavonols	30
I.1.1.2. Flavones	30
I.1.1.3. Flavanones	31
I.1.1.4. Isoflavonoïdes	31
I.1.1.5. Mécanisme gastro protecteur des flavonoïdes	31
I.1.2. Acides phénolique	35
I.1.3. Alcaloïde	36
I.1.4. Terpènes	38
I.1.5. Tanins	39
II. Effet antioxydants des métabolites secondaires (polyphénols)	39
II.1. Piégeages des radicaux libres	39
II.2. Chélation des ions métalliques	40
II.3. Inhibition enzymatique	41
II.4. La relation entre la structure des flavonoïdes et leur effet antioxydants	41
Chapitre 3 : <i>Teucrium polium</i>	
Généralité	43

I. Famille des Lamiacées	43
I.1. Présentation de Genre	43
I.2. Habitat et répartition géographique du genre <i>Teucrium</i>	44
I.3. Systématique de la plante	44
I.4. Description botanique	45
I.5. Utilisation médicales	46
I.6. Données phytochimiques de la plante	47
Partie II : Etude expérimentale	
Matériels et méthodes	
I. Matériels	48
I.1. Matériel végétal	48
I.2. Matériel animal	48
I.3. Réactifs chimiques et solvants	48
I.4. Appareil utilisés	48
II. Méthodes	48
II.1. Méthode d'extraction	48
II.2. Dosage des métabolites secondaires	49
II.2.1. Dosage des composés phénoliques totaux (TCP)	49
II.2.2. Dosage des flavonoïdes	49
II.3. Activité antioxydante	50
II.3.1. Activité de piégeage du radical DPPH	50
II.3.2. Activité de piégeage du cation radical ABTS	51
II.3.3. Test de Phénanthroline	52
II.3.4. Test de la réduction du fer FRAP	53
II.4. Evaluation de l'effet gastro protecteur	53
II.4.1. Analyse histologique	54
II.4.2. Évaluation biochimique et mesure des paramètres de stress oxydatif	54
II.4.2.1. Préparation de l'homogénats	54
II.4.2.2. Dosage du MDA au niveau de l'homogénat	54
II.4.2.3. Dosage de glutathion réduit	55

II.4.2.4. Mesure de l'activité enzymatique de la glutathion peroxydase (GPx)	55
II.4.2.5. Mesure de l'activité enzymatique de la catalase	55
III. Etude Statistique	56
Résultats	57
I. Détermination du rendement	57
II. Dosage des composés phénoliques et flavonoïdes totaux	57
III. Activité Antioxydant de la Plante <i>T. polium</i>	57
III.1. Test de l'activité scavenger du radical DPPH'	57
III.2. Test de l'activité scavenger du cation radical ABTS+.	57
III.3. Activité du pouvoir réducteur test FRAP	58
III.4. Activité de réduction par la formation du complexe Fe ⁺² -phénantroline	58
IV. Effet de l'oméprazole ou l'extrait aqueux de <i>T. polium</i> sur le stress oxydatif dans l'ulcère gastrique induit par l'indométacine	59
IV.1. Effet protecteur de l'extrait aqueux de <i>T. polium</i> vis-à-vis la peroxydation lipidique	59
IV.2. Effet de l'extrait aqueux de <i>T. polium</i> , l'oméprazole et l'indométacine sur la variation de glutathion (GSH) dans les cellules gastriques	60
IV.3. Effet de l'extrait aqueux de <i>T. polium</i> , l'oméprazole et l'indométacine sur l'activité des enzymes antioxydante gastrique (GPx et CAT)	61
V. Évaluation histopathologique des effets de l'extrait aqueux de <i>T. polium</i>	62
V .1. Etude macroscopique	62
V.2. Etude microscopique	63
Discussion	65
Conclusion	70
Résumé	71

Liste des abréviations

A: Absorbance
ABTS: 2,2-Azinobis 3-ethyl benzothiazoline-6-sulfonate
Ach: Acétylcholine
ADN : Acide désoxyribonucléique
AINS : Anti-inflammatoire non- stéroïdiens
AMPc : Adénosine mono phosphate cyclique
Anti-H2 : Antihistaminique type 2
ATPase (H⁺ /K⁺) : Pompe à proton.
CAT : Catalase
COX-1,2 : Cyclo-oxygénase 1,2
DPPH : 2,2'-Diphenyl-1-picrylhydrazyl
DTNB : Acide 5 ,5'-dithiobis 2-nitrobenzoïque
ERO : Espèces réactives de l'oxygène
Fl-OH : Flavonoïdes
FIO : Radicaux flavonoïdes phénoxyles
FRAP : Pouvoir antioxydant réducteur ferrique
GAE : Equivalents de l'acide galique
GI : Gastro- Intestinale
GGT: Gamma-glutamyl transférase
GSH : Glutathion
GSSG : Glutathion oxidé
GPx : Glutathion peroxydase
HE : Hématoxyline / éosine
HP : *Helicobacter pylori*
IC50 : Concentration inhibitrice de 50 %
IPP : Inhibiteurs de la pompe à protons
MDA : Malondialdehyde
MUGD : Maladie Ulcéreuse Gastroduodénale
Nr F2: nuclear factor
ONAB : Office National des aliments du bétail
OMS : Organisation mondiale de la santé
PCR : Réaction en chaine par polymérase
PG : Prostaglandine
PGE2 : prostaglandine E2
PGI2 : Prostacycline
PH : Potentiel hydrogène
PMN : Polymorphnonucléaires
QE : Equivalents de quercetine
RL : Radicaux libres
RH : une molécule stable
SOD : Superoxide dismutase
TBA : Acide thiobarbiturique

TBARS : Thiobarbituric acid reactive substances

TBS : Solution tampon (Tris, NaCl, PH 7,4)

TCA : Acide tri-chloroacétique

TNF alpha: Tumor necrosis factor alpha

UV : Rayonnement ultraviolet

VIP : Polypeptide intestinal vas actif

Vit C : Vitamine C

XO : Xanthine oxydase

Liste des figures

Figure 1 : Anatomie de l'estomac.	03
Figure 2 : Schéma de l'histologie de l'estomac.	04
Figure 3 : Eléments de la muqueuse gastrique.	06
Figure 4 : Formation des sécrétions acide.	08
Figure 5 : Ulcère gastrique.	10
Figure 6 : Classification anatomo-pathologie des pertes de substance gastrique.	11
Figure 7 : Balance entre les facteurs protecteurs et agressifs.	12
Figure 8 : Représentation schématique de l'étiopathogénie de l'ulcère.	13
Figure 9 : Ulcère gastrique induit par les anti-inflammatoires non stéroïdiens.	16
Figure 10 : Les voies principales de l'ulcère gastrique provoqué par l'éthanol.	17
Figure 11 : Stress oxydatif et implication des radicaux libèrent dans la pathogenèse des ulcères du tractus gastro-intestinal.	18
Figure 12 : Mécanismes d'action des différentes molécules anti ulcéreux.	23
Figure 13 : Le mécanisme des effets gastro-protecteurs des plantes médicinales.	25
Figure 14 : Vue d'ensemble des métabolites antiulcéreux des plantes.	26
Figure 15 : Principales classes des polyphénols.	28
Figure 16 : Structure générale des flavonoïdes.	29
Figure 17 : Flavonols à activité gastro protectrice et/ou antiulcéreuse.	30
Figure 18 : Flavones à activité gastro protectrice et/ou antiulcéreuse.	30
Figure 19 : Flavanones à activité gastro protectrice et/ou antiulcéreuse.	31
Figure 20 : Iso flavonoïdes à activité gastro protectrice et/ou antiulcéreuse.	31
Figure 21 : Les flavonoïdes exercent des effets antiulcéreux en régulant les voies de sécrétion gastrique et les niveaux de prostaglandine.	33
Figure 22 : Les flavonoïdes ont des effets bénéfiques sur le traitement de l'ulcère peptique via une activité antioxydant.	34
Figure 23 : Les effets antiulcéreux des flavonoïdes.	35
Figure 24 : Les classes des acides phénoliques.	36
Figure 25 : Structures des alcaloïdes naturels.	37
Figure 26 : Structure chimiques des Terpènes.	38
Figure 27 : Sites de chélation des ions métalliques (M) des flavonoïdes.	41
Figure 28 : Eléments essentiels pour l'activité antioxydant des flavonoïdes.	42
Figure 29 : Teucrium polium (feuilles et fleurs).	45
Figure 30 : Réaction d'un antioxydant avec le radical DPPH	50
Figure 31 : Principe de l'activité de piégeage du cation radical ABTS ^{•+}	51

Figure 32: Effet de l'extrait aqueux de <i>T. polium</i> , l'oméprazole et l'indométacine sur la production du MDA dans les cellules gastriques.	59
Figure 33: Effet de l'extrait aqueux de <i>T. polium</i> , l'oméprazole et l'indométacine sur la variation de glutathion (GSH) dans les cellules gastriques.	60
Figure 34: Effet de l'extrait aqueux de <i>T. polium</i> , l'oméprazole et l'indométacine sur l'activité de la glutathion peroxydase (GPx) dans les cellules gastriques.	61
Figure 35 : Effet de l'extrait aqueux de <i>T. polium</i> , l'oméprazole et l'indométacine sur l'activité de la catalase dans les cellules gastriques	62
Figure 36 : Photomicrographie montrant l'effet de l'extrait aqueux de <i>T. polium</i> sur la morphologie globale de la muqueuse gastrique des rats ulcérés.	63
Figure 37 : Caractéristiques histologiques de la muqueuse gastrique de rats traités avec l'oméprazole ou l'extrait aqueux de <i>T. polium</i> après un ulcère induit par l'indométhacine.	64

Liste des tableaux

Tableau 1 : Tableau récapitulatif des plantes utilisé en Algérie pour le traitement des affections de l'appareil digestif	24
Tableau 2 : Activité anti radicalaire d'extrait aqueux de <i>T. polium</i> et des standards sur le radical libre DPPH.	57
Tableau 3: Pourcentages d'inhibition du cation radical ABTS ^{•+} par l'extrait aqueux de <i>T. polium</i> et l'antioxydant de référence (Acide ascorbique).	58
Tableau 4 : Pouvoir réducteur [Test FRAP (Ferric Reducing antioxidant Power)] de l'extrait aqueux de <i>T. polium</i> et l'antioxydant de référence (Acide ascorbique).	58
Tableau 5 : Pouvoir réducteur (Absorbance du complexe Fe ⁺² - phénantroline) de l'extrait aqueux de <i>T. polium</i> et les antioxydants de référence.	59



Introduction

Introduction

L'ulcère gastrique résulte d'un déséquilibre entre certains facteurs agressifs endogènes [acide chlorhydrique, pepsine, bile de reflux, leucotriènes, espèces réactives de l'oxygène (ROS)] et des facteurs cytoprotecteurs, dont la fonction de barrière mucus-bicarbonate, tensioactif phospholipides, prostaglandines (PG), flux sanguin muqueux, renouvellement et migration cellulaire, antioxydants non enzymatiques et enzymatiques et certains facteurs de croissance (Mota et al., 2009). La pathogenèse des ulcères gastriques reste très répandue, il s'agit d'une maladie multifactorielle où divers facteurs tels qu'un mode de vie stressant, la consommation d'alcool, l'utilisation d'anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens (AINS) et de médicaments qui stimulent la sécrétion d'acide gastrique et de pepsine, les infections à *Helicobacter pylori*, le tabagisme, un statut socio-économique inférieur et des antécédents familiaux représentent tous des facteurs de risque importants qui peuvent contribuer à l'augmentation des lésions gastriques (Serafim et al., 2020). La prévention ou la guérison des ulcères gastroduodénaux est l'un des défis les plus importants auxquels la médecine est confrontée aujourd'hui, car il s'agit certainement d'une maladie humaine majeure touchant près de 8 à 10 % de la population mondiale, et parmi ceux-ci 5 % souffrent d'ulcères gastriques. La prévalence de cette maladie est plus élevée chez les hommes que chez les femmes (Mota et al., 2009).

Bien que les progrès récents de notre compréhension aient mis en évidence la pathogenèse multifactorielle des ulcères gastrique, la sécrétion d'acide gastrique est toujours reconnue comme un élément central de cette maladie, donc la principale cible thérapeutique est le contrôle de cette sécrétion à l'aide d'antiacides, de bloqueurs des récepteurs H2 comme la ranitidine, la famotidine, les anticholinergiques comme la pirenzépine, la télézépine ou les inhibiteurs de la pompe à protons comme l'oméprazole, le lansoprazole, etc. Cependant, le traitement des ulcères gastriques fait face aujourd'hui à un inconvénient majeur car la plupart des médicaments actuellement disponibles sur le marché montrent une efficacité limitée contre les maladies gastriques et sont souvent associés à des effets secondaires graves (Zhang et al., 2020).

L'utilisation des plantes médicinales est en expansion continue dans le monde entier pour la prévention et le traitement de différentes pathologies, et les produits naturels reprennent de la place et de l'importance dans l'industrie pharmaceutique en tant que sources inspirantes de nouvelles molécules potentiellement bioactives (Mattioli et al., 2018). La recherche clinique a confirmé l'efficacité de plusieurs plantes pour le traitement des maladies gastroduodénales (Sharifi-Rad et al.,

2018 ; Serafim et al., 2020). Les propriétés médicinales de nombreuses plantes sont attribuées principalement à la présence de flavonoïdes, mais elles peuvent également être influencées par d'autres composés tels que les coumarines, les alcaloïdes, les terpénoïdes, les tanins, les acides phénoliques et les saponines (Harsha et al., 2017).

Dans le présent travail nous sommes intéressé à étudier une plante médicinale nommée *Teucrium polium* L. (Lamiaceae), une plante herbacée vivace, trouvée en abondance en Asie du Sud-Ouest, en Europe et en Afrique du Nord. *T. polium* est traditionnellement utilisé pour traiter les ulcères gastriques et les malaises abdominaux. Plusieurs sous espèces de *T. polium* ont été scientifiquement étudiées pour diverses activités biologiques. Récemment, Alkofahi et al. (1999) et Mehrabani et al. (2009) ont rapporté une protection efficace contre les dommages de la muqueuse gastrique induits par l'éthanol (92,8 %) et l'indométacine (90 %) respectivement, suite à l'administration d'extrait aqueux de *T. polium* chez le rat. Dans ce contexte, cette étude a tenté d'évaluer le potentiel antioxydant et gastro protecteur de l'extrait aqueux de *T. polium* contre l'ulcère gastrique causé par l'indométacine chez des rats expérimentaux comme modèle animal.



**Synthèse
bibliographique**



Chapitre 1: **Ulcère gastrique**

I. Estomac

L'estomac est la partie la plus dilatée du tractus gastro-intestinal, et présente une forme de J (Drake et al., 2020). Il est situé sous la coupole diaphragmatique gauche, En dedans de la rate et en avant du pancréas, très superficiel, juste sous la paroi abdominale antéro-supérieure gauche (Esther, 2017).

I.1. Anatomie de l'estomac

L'estomac est un organe d'environ 25 cm de longueur sur 12 cm de largeur, caractérisé par une grande courbure à gauche et une petite courbure à droite (Bessaguet et al., 2021).

L'estomac est subdivisé en 4 régions (Figure 1): Le cardia qui entoure l'abouchement de l'œsophage dans l'estomac, Le fundus gastrique qui est la région située au-dessus de l'orifice du cardia, le corps qui est la plus grande région, la portion pylorique qui est la portion distale de l'estomac et qui est divisée en antrum pylorique et en canal pylorique (Drake et al., 2020).

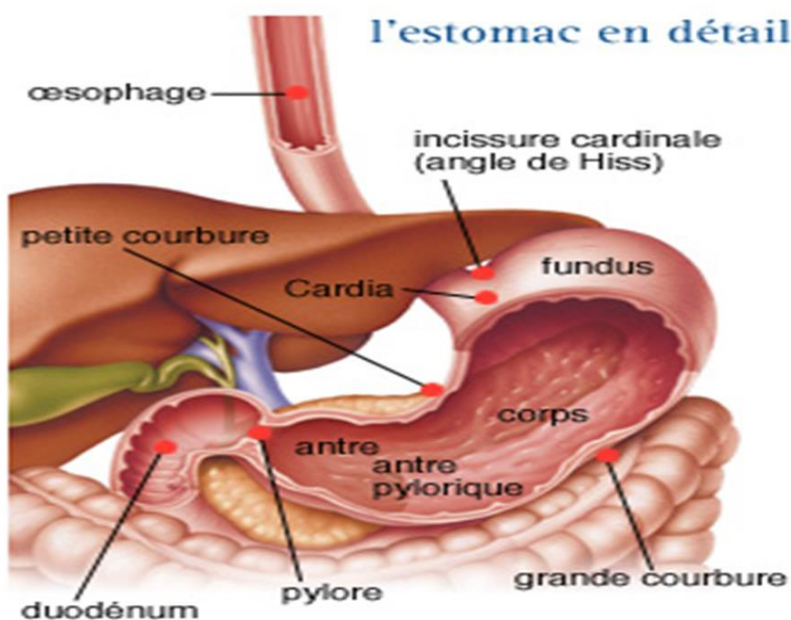


Figure 1 : Anatomie de l'estomac (Aracgy, 2018).

I.2. Histologie de l'estomac

La paroi de l'estomac est composée des mêmes quatre couches tissulaires que les autres régions du tube digestif, mais avec quelques différences (Figure 2).

La première couche, la muqueuse, est la couche interne qui est en contact avec les aliments. Elle est formée d'un épithélium glandulaire qui sécrète les sucs gastriques, ainsi que de glandes gastriques qui produisent des enzymes pour aider à la digestion.

La sous-muqueuse est la deuxième couche de la paroi de l'estomac. Elle est composée de tissu conjonctif et contient les vaisseaux sanguins, les nerfs et les ganglions lymphatiques qui nourrissent et régulent les fonctions de la muqueuse (Tortora et al., 2007).

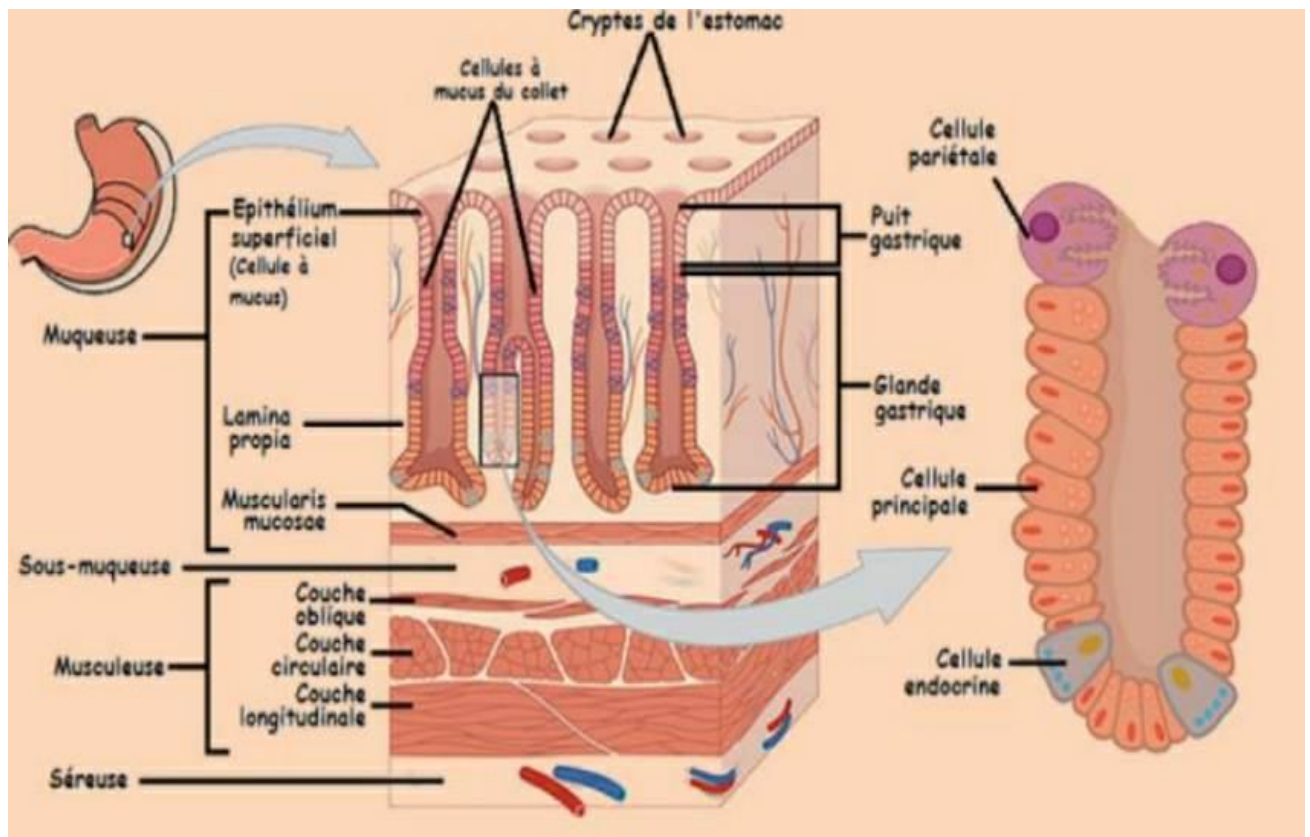


Figure 2: Schéma de l'histologie de l'estomac (Tortora et al., 2007).

La troisième couche est la musculeuse, qui est responsable des mouvements péristaltiques de l'estomac pour mélanger les aliments avec les sucs gastriques. Cette couche est formée de deux couches de muscles, une couche de muscles circulaires internes et une couche de muscles longitudinaux externes.

Enfin, la séreuse est la couche externe de la paroi de l'estomac et est formée d'une fine couche de tissu conjonctif recouverte d'un épithélium squameux. Elle recouvre la surface de l'estomac et la protège contre les frottements avec les organes voisins (Tortora et al, 2007).

I.3.Vascularisation et innervation gastrique

I.3.1. Vascularisation gastrique

L'estomac est vascularisé par des artères émergeant du tronc cœliaque, de ce dernier naissent plusieurs artères qui ne sont pas destinées essentiellement pour l'estomac mais assurent sa vascularisation, ces artères forment avec les veines un réseau important qui est le siège d'anastomoses (Esther, 2017).

La vascularisation artérielle de l'estomac est assurée par : L'artère gastrique gauche issue du tronc cœliaque ; L'artère gastrique droite issue de l'artère hépatique propre (Drake et al., 2020).

La vascularisation veineuse de l'estomac suit le même schéma en deux cercles, et se draine dans la veine porte hépatique : directement dans la veine porte en ce qui concerne les veines gastriques droite et gauche ; via la veine splénique pour la veine gastro-épiploïque gauche ; via la veine mésentérique supérieure pour la veine gastro-épiploïque droite (Esther, 2017).

I.3.2. Innervation gastrique

L'innervation de l'estomac est assurée par les systèmes nerveux parasympathiques représentés par le nerf vague qui stimule la motricité et la sécrétion gastrique grâce à l'acétylcholine. Le système nerveux sympathique, représenté par le nerf splanchnique à une action inverse par l'adrénaline et la noradrénaline (Jérôme, 2016).

I.3.3. Organisation de la muqueuse gastrique

La muqueuse gastrique contient de nombreuses glandes profondes. Dans la région du pylore et celle du cardia, les glandes sécrètent du mucus. Dans le corps de l'estomac, incluant le fundus, les glandes contiennent aussi des cellules pariétales qui sécrètent l'acide chlorhydrique et le facteur intrinsèque ainsi que des cellules principales (Zymogènes, peptique) qui sécrètent des pepsinogènes. Ces sécrétions se mélangent au mucus sécrété par les cellules du col des glandes. Plusieurs glandes s'ouvrent sur une cavité commune (puits gastrique) qui débouchent à son tour à la surface de la muqueuse. Du mucus est aussi sécrété en même temps que du HCO_3^- par des cellules de la muqueuse située à la surface de l'épithélium entre les glandes (Sherwood, 2012).

I.4. Eléments protecteur de la muqueuse gastrique

Mucus : c'est la première ligne de défense de la muqueuse gastrique, composée de trois éléments (Gimenez et al., 2000). Une épaisse couche de mucus, (Figure 3) les cellules épithéliales de la muqueuse et les cellules épithéliales de la muqueuse (Bouarioua et al., 2007).

Bicarbonates : Il sont sécrété par les cellules à mucus, participant à la défense de la muqueuse gastrique contre l'acidité gastrique, la sécrétion des bicarbonates est fortement stimulée par les prostaglandines qui ont un rôle cytoprotecteur (Bado & Sobhani, 2011).

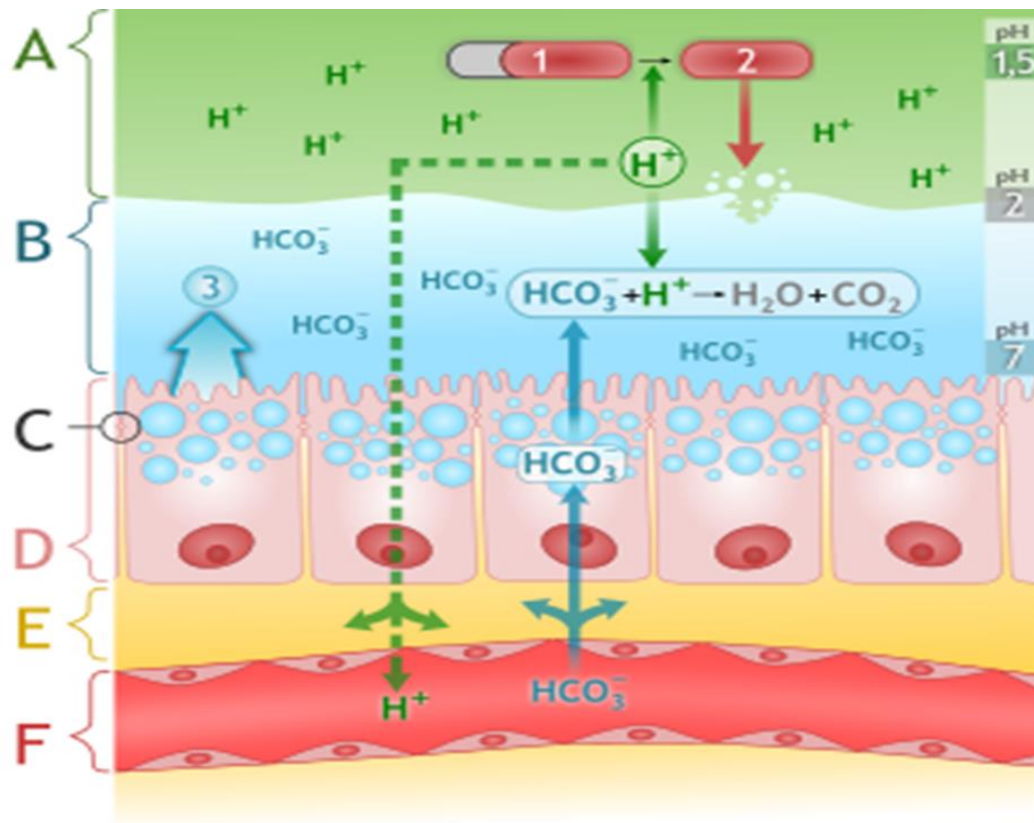


Figure 3 : Eléments de la muqueuse gastrique (A : mucus, B : bicarbonates, C : jonctions serrées, D : cellules épithéliales, E : espace sous épithélial, F : flux sanguin) (Baldisserra, 2009).

Les prostaglandines : Les prostaglandines sont des dérivés de l'acide arachidonique (Lefebvre, 1975). La transformation de l'acide arachidonique en prostaglandines se fait par les cyclo-oxygénases 1 et 2 (COX1 et COX2) (Perlemuter et al., 2011). La PGE2 et la PGI2 sécrétées par la muqueuse gastrique, stimulent la sécrétion de mucus et de bicarbonates ainsi favorisent le flux sanguin. Les prostaglandines inhibent la sécrétion d'acide (Gimenez et al., 2000).

Flux sanguin : Il est essentiel pour fournir les nutriments, de l'oxygène aux cellules, mais aussi pour évacuer les ions hydrogènes résiduels (Silbernalg & Lang, 2012).

I.5. Physiologie de l'estomac

Les glandes de l'estomac sont de deux types, gastrique et pylorique, et elles sont étroitement entassées dans un épithélium cylindrique (Yanez et al., 2009).

Les glandes gastriques constituent entre 70 et 80% du total des glandes. Ce sont elles qui sécrètent le mucus, le pepsinogène, l'acide chlorhydrique et le facteur intrinsèque (Ader et al., 2003).

Les glandes gastriques possèdent différents types de cellules (Prucksunand et al., 2001). Cellules pariétales ou bordantes (aussi appelées oxyntiques) sécrètent l'acide chlorhydrique et le facteur intrinsèque ; les cellules principales ou cellules gastriques sécrètent le pepsinogène ; les cellules endocrines de l'antrum sécrètent la gastrine et la hydroxy tryptamine (Yanez et al., 2009).

I.5. 1. La sécrétion acide

La stimulation de la sécrétion gastrique acide (Figure 4) relève de multiples voies incluant : La voie neuroendocrine (acétylcholine, vague), endocrine (gastrine, pepsine) et paracrine (histamine) (Blecker & Gold, 1999).

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

La sécrétion acide se déroule au niveau de la région glandulaire. L'acide chlorhydrique, produit par les cellules bordantes à partir de dioxyde de carbone et d'eau, est responsable de la transformation du pepsinogène en pepsine dans la lumière de l'estomac. Ainsi activée, la pepsine est à son tour responsable du clivage des protéines du bol alimentaire. L'activation de la synthèse d'acide chlorhydrique se fait par l'intermédiaire de la gastrine et de l'histamine, sécrétées respectivement par les cellules argentaffines G et les cellules entérochromaffines. En

effet, les cellules bordantes possèdent des récepteurs à la gastrine ainsi que des récepteurs de type H2 – histamine (Merritt, 2003).

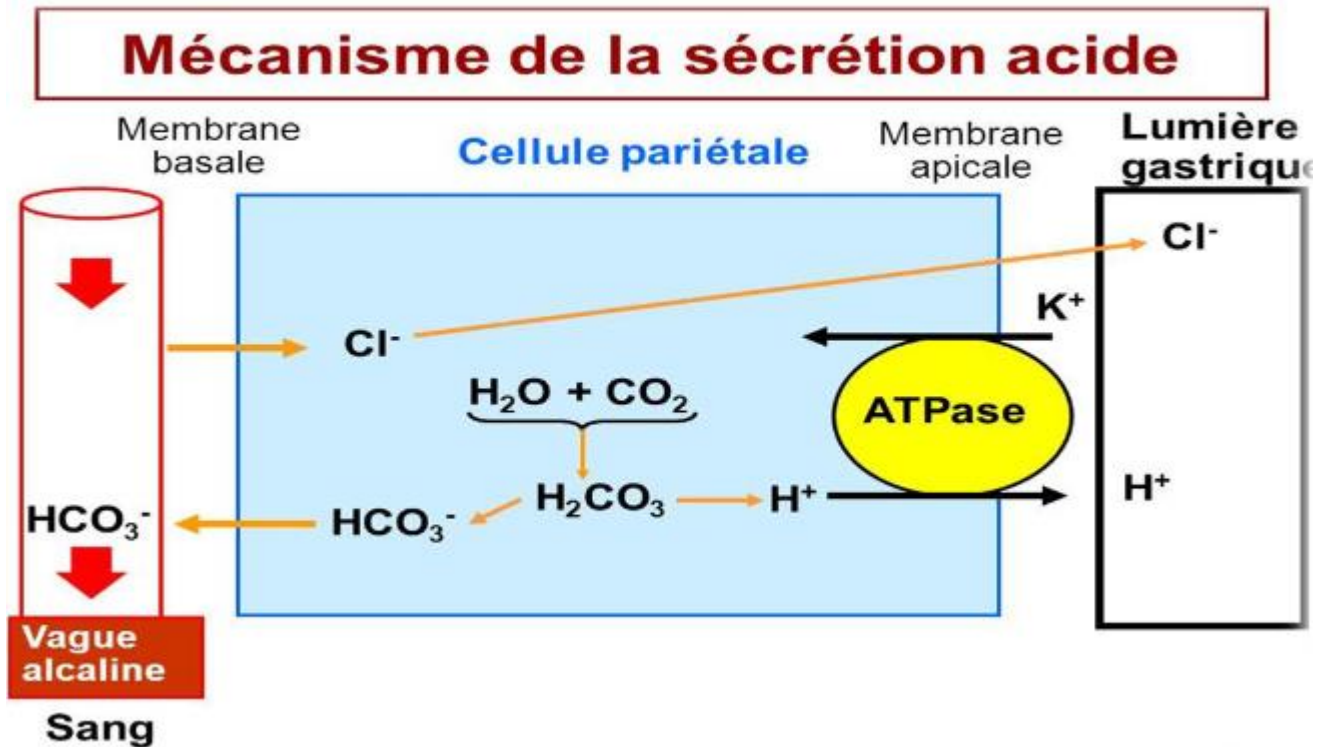


Figure 4 : Formation des sécrétions acide (John, 2010).

I.5.1.1. Contrôle de la sécrétion acide

A. Facteurs stimulant la sécrétion gastrique.

La sécrétion acide des cellules pariétales peut être stimulée par trois facteurs : l'histamine, la gastrine et l'acétylcholine. L'histamine est produite par les histaminocytes et agit sur les cellules pariétales en se fixant sur les récepteurs H2 pour augmenter l'AMPc intracellulaire. La gastrine, produite par les cellules G, stimule la libération d'histamine des histaminocytes et agit directement sur les cellules pariétales. L'acétylcholine, libérée par la stimulation du nerf vague, agit directement sur les cellules pariétales et indirectement sur les histaminocytes et les cellules G (Smid et al., 2007).

B. Facteurs qui inhibent la sécrétion d'acide

D'un autre côté, la sécrétion gastrique acide peut être inhibée par trois substances : la somatostatine, la sécrétine et la prostaglandine. La somatostatine est élaborée par les cellules D et

agit localement pour inhiber la sécrétion gastrique de toutes les substances. La sécrétine agit par voie endocrine pour inhiber la sécrétion et la motilité gastrique. La prostaglandine agit par voie paracrine en se fixant sur des récepteurs couplés à une protéine G inhibitrice de l'adénylate cyclase (Abdu et al., 2002).

I.5.2. La sécrétion de pepsine

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

I.5.3. La sécrétion de bicarbonates

La surface des cellules épithéliales gastriques des mammifères sécrète des ions HCO_3^- dans la lumière. La sécrétion de ces ions nécessite un gradient de Na^+ , une activité de la pompe Na^+/K^+ ATPase et un apport adéquat en O_2 . Le mécanisme de sécrétion nécessite un échangeur $\text{Cl}^- / \text{HCO}_3^-$ localisé sur la membrane locale des cellules épithéliales. La capture des ions HCO_3^- en provenance de la circulation est facilitée par un Co-transport membranaire $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$.

Chez l'homme, la sécrétion gastrique basale des ions HCO_3^- représente 10% de la sécrétion acide basale. La stimulation physiologique de cette sécrétion est assurée par la sécrétion acide. Par ailleurs, elle peut être médiée par un réflex nerveux et une libération de PGs et des facteurs humoraux tels que (le VIP, le NO et l'AMPC). L'administration de l'acetazolamide induit l'inhibition de l'hydratation de la molécule de CO_2 et par conséquent, elle affecte la translocation membranaire des HCO_3^- (Benia & Amroune, 2005).

II. Ulcère Gastrique

L'ulcère gastrique est un trouble fréquent de l'appareil digestif, touche de nombreuses personnes dans le monde et, résulte d'un déséquilibre entre les facteurs d'agression des et les facteurs de protection (Boligon et al., 2014). C'est une phénomène nécrotique profonde qui affecte toute la profondeur de la muqueuse et de la musculuse (Figure 5), caractérisé par une perte de la paroi gastrique qui s'étend jusqu' à la musculuse (Zeitoun et al., 2014). Il se caractérise par la réduction

de l'écoulement du sang, l'induction de stress oxydatif, l'infiltration de neutrophiles, et libération et production de cytokines pro inflammatoire (Bi et al., 2014).

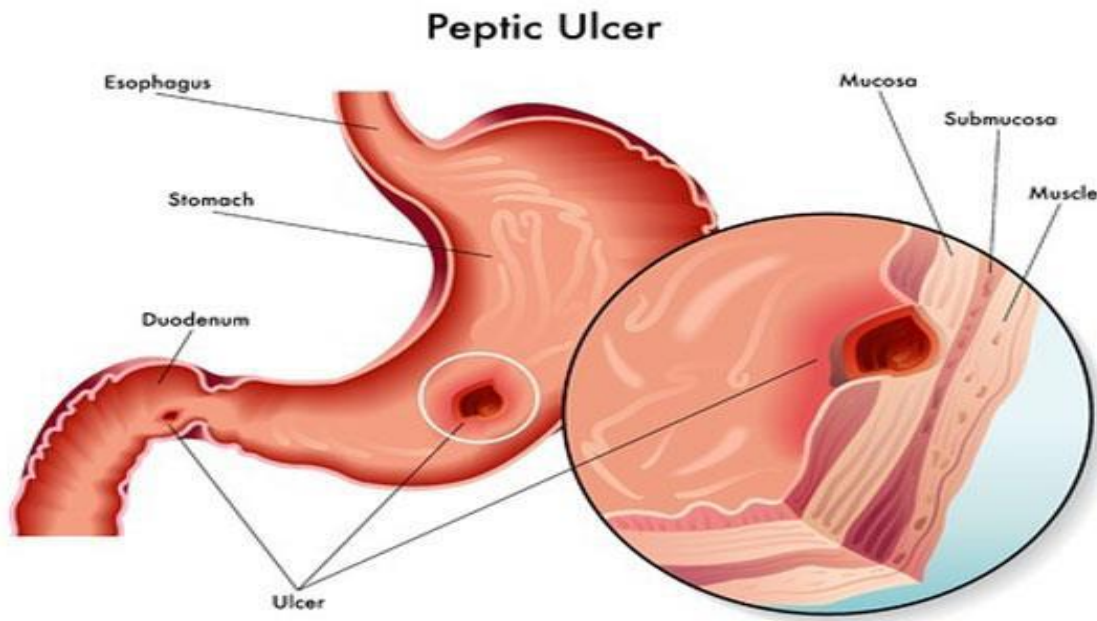


Figure 5 : ulcère gastrique (Biasini, 2015)

II.1. Anatomopathologie

Dans 90% des cas l'ulcère est sur niveau de la petite ondulation de l'estomac et dans 60% au niveau de l'antre (Oueld EL Hachemi, 2012).

Selon la profondeur de la lésion en distingue (Figure 6) :

- Une abrasion
- Une érosion
- Véritable ulcère (Salemi & Teibi, 2017).

L'abrasion est une destruction de l'épithélium et partie de la surface des cryptes, c'est-à-dire qu'il concerne les couches cellulaires. Il s'agira donc d'une fente plus profonde où il atteint la tunique musculaire, et est une part des agents inflammatoire non scléreux (Bouarioua et al., 2007)

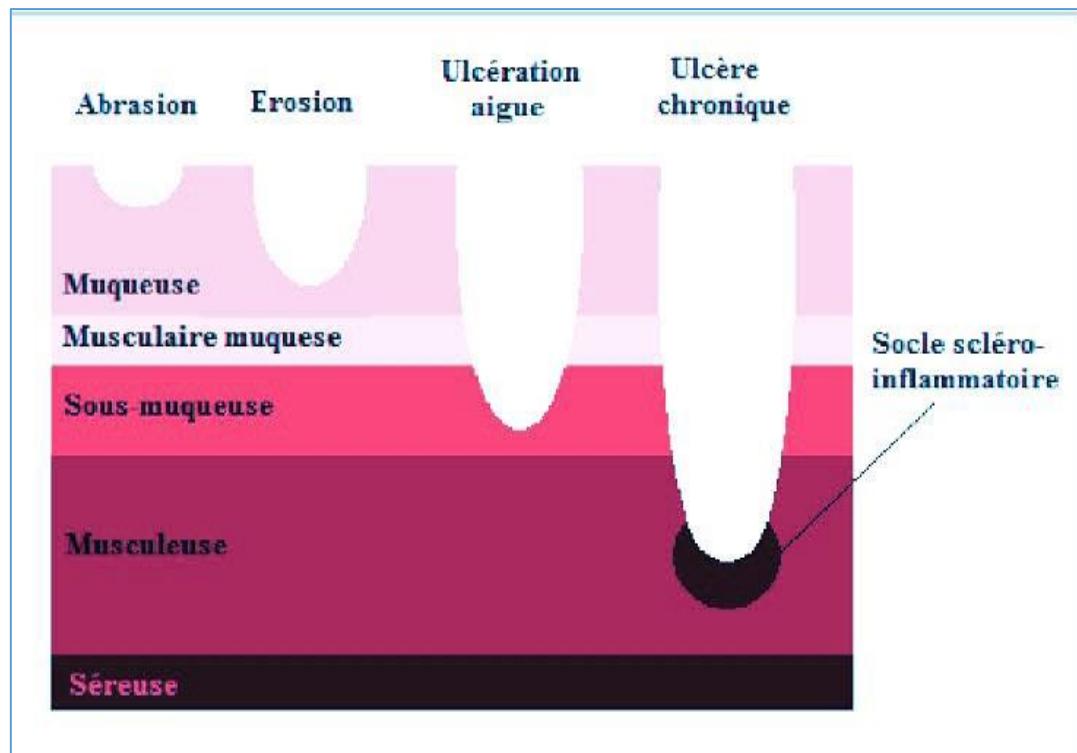


Figure 6: Classification anatomo-pathologie des pertes de substance gastrique (Haddad et al., 2016).

- **Au niveau microscopique**

L'ulcère gastrique est une affection chronique évoluant spontanément par poussées, caractérisée par la présence d'un cratère ulcéreux, perte de substance profonde de forme variable, à bords nets, amputant la musculeuse qui est transformée en un bloc scléreux. Il existe un risque de transformation maligne sur les berges d'un ulcère gastrique initialement bénin, mais qui est faible.

- **Au niveau macroscopique**

À l'endoscopie, le siège de l'ulcère était noté dans tôt les cas. Il était sur tout Antal, il a différentes formes, dont la plupart sont ovales, mais il y a aussi ceux a avec des formes circulaires, linéaires et multiples, et leur taille est destinée à moins de 10 mm, soit sa profondeur se retrouve sous deux formes, en surface ou sous forme de fosses (Lamien-sanou et al., 2011).

II.2. Physiopathologie

L'ulcère gastrique se caractérise par des poussées de douleurs postprandiales pendant des jours ou des semaines, et séparée par des intervalles de rémission de plusieurs mois ou années (Rigaud & Merrouche, 1990).

C'est une Maladie autrefois chronique causée par un déséquilibre entre les facteurs d'agression (sécrétion acide, *Helicobacter pylori* et médicaments) et les facteurs de défense (arrière mucus, bicarbonates, prolifération épithéliale, flux sanguin, sécrétion de prostaglandines) (Figures 7, 8). Elle évolue spontanément par poussées et l'ulcère peut être symptomatique ou non, il peut se compliquer d'hémorragie, de perforation ou de sténose et l'ulcère guérissent d'eux-mêmes quelques semaines (Bouarioua et al., 2007).

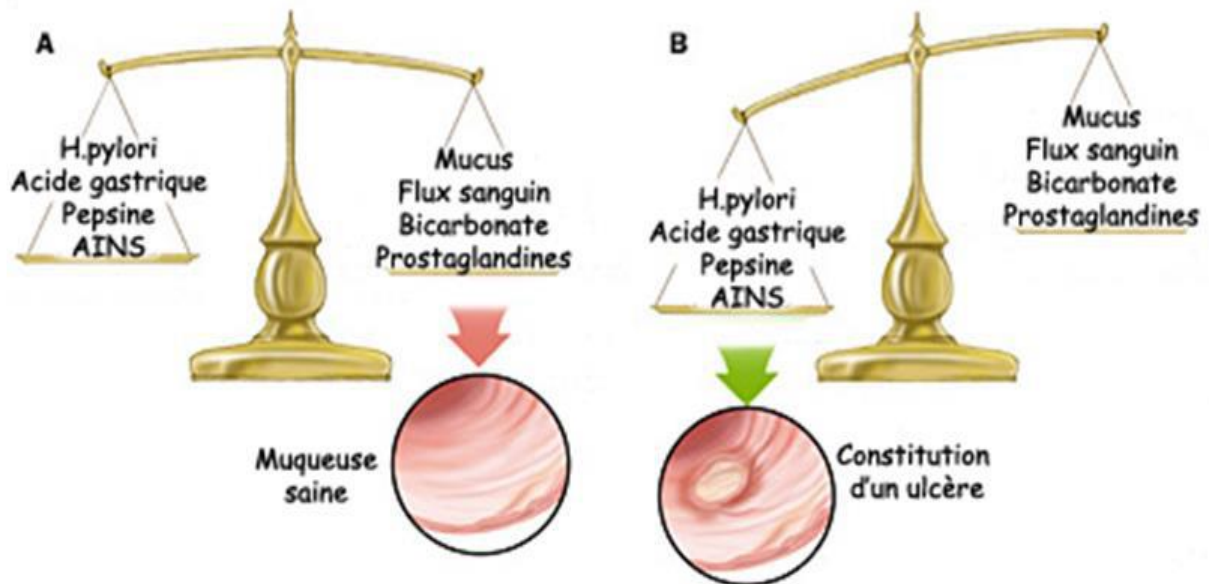


Figure 7 : Balance entre les facteurs agressifs et protecteurs (Mas, 2022).

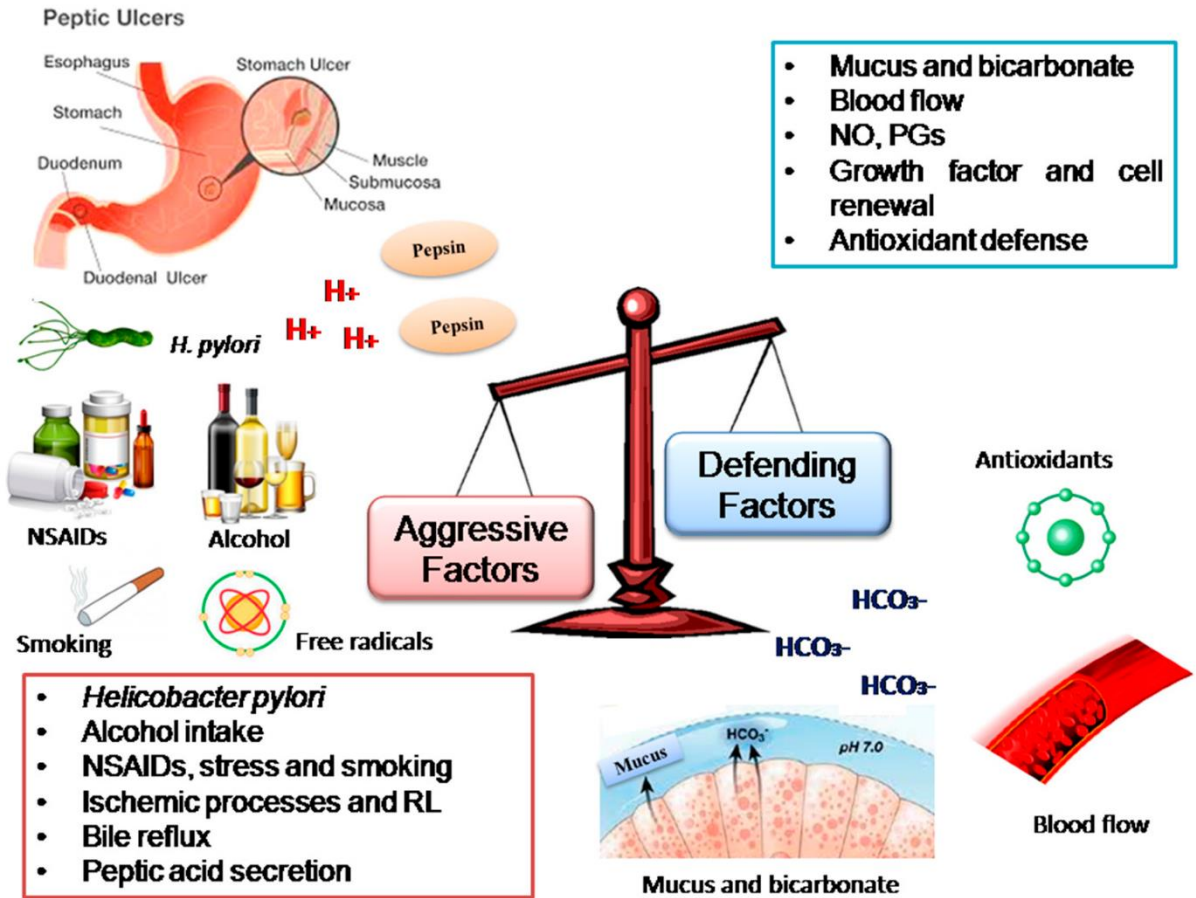


Figure 8 : Représentation schématique de l'étiopathogénie de l'ulcère (Serafim et al., 2020).

II.3. Facteurs de risque de l'ulcère gastrique

Plusieurs facteurs peuvent favoriser le déclenchement et la prolifération de cette pathologie parmi eux.

II. 3.1. Facteur d'agression

Deux facteurs d'agression de la muqueuse : l'acide chlorhydrique et la pepsine.

II.3.1.1. Hypersécrétion acide

C'est un facteur agressif important dans l'estomac. Le HCl endogène fausse les protéines dans la membrane plasmique et catalyse la fraction polysaccharidique des protéoglycanes dans la couche de la muqueuse recouvrant la surface liminale gastrique entraînant la fragilité de la muqueuse. Il provoque de graves lésions nécrotiques de la muqueuse (Havsteen, 2002). En effet, le processus d'ulcération se produit par la rétrodiffusion et pénétration de H^+ dans la muqueuse, ce qui entraîne une diminution du pH en dessous d'un certain seuil, associée à l'apparition d'ulcérations. La sécrétion

acide nocturne est dangereuse pour les muqueuses gastrique et duodénale, car c'est pendant cette période que les aliments sont vidés (Françoise, 1993).

II.3.1.2. Pepsine

La pepsine est sécrétée sous une forme précurseur unique : PGI et PGII sont converties en forme semi-acide de la pepsine. La concentration sérique de PGI sont élevées chez 2/3 des ulcère duodéal et-1/5 des patients atteints ulcère-gastrique.

Il existe 7 types de pepsines, actives en milieu acide et inactives en milieu alcalin. La pepsine 1 en particulier, a un fort pouvoir mucolytique, et reste active à PH 4 ; tandis que la pepsine 3 est inactivée au-dessus du PH 3,8. Il est cible et érode la couche de mucus qui forme un gel à la surface de la muqueuse. Elles altèrent la conformation polymérique qui assure au mucus gastrique une consistance de gel et sa solidité. Les pepsines hydrolysent les glycoprotéines natives en molécules de poids moléculaire inférieur (Françoise, 1993).

II.3.2. Facteurs pathogénique

II.3.2.1. Les facteurs endogènes

Ils sont classés par les facteurs génétiques :

II.3.2.1.1. Génétique

Dans l'ulcère gastrique, l'influence génétique est moins évidente. La prévalence du groupe sanguin de type A est anormalement élevée (Françoise, 1993).

II.3.2.2. Facteurs exogène

II.3.2.2.1. Infection à *Helicobacter pylori*

Helicobacter pylori est une bactérie à Gram négatif de forme hélicoïdale, se présente en forme de S, 2,5 à 4 µm de long et 0,5 à 1 µm d'épaisseur. Elle porte 4 à 6 flagelles permettant à la bactérie de se glisser à travers et provoque les muqueuses de l'estomac (Kamiri, 2007).

H. pylori infecte exclusivement l'estomac, sa puissante activité uréasique lui permettant de survivre en milieu acide et de coloniser la muqueuse gastrique, sans dissémination dans l'organisme. La conséquence est une gastrite chronique active, avec une réponse immunitaire systémique (anticorps non protecteurs...). L'expression est variable, allant de la gastrite chronique asymptomatique au

développement de pathologies digestives ou extra digestives. Elle dépend de l'évolution de la gastrite (extension et sévérité de l'inflammation, avec ou sans atrophie) et des perturbations de la sécrétion acide (normale, augmentée ou diminuée suivant le type de gastrite). Sont impliquées des interactions complexes entre la virulence de la bactérie, la réponse immunitaire et inflammatoire de l'hôte et les facteurs environnementaux (tabac, alimentation, carcinogènes, stress...). La cancérogenèse gastrique est principalement en rapport avec le développement de lésions pré néoplasiques de la muqueuse (atrophie, métaplasie intestinale et dysplasie). L'augmentation de la sécrétion acide est impliquée dans l'ulcérogenèse duodénale. L'hypochlorhydrie favorise la malabsorption du fer ou de la vitamine B12 (Korwin, 2021).

II.3.2.2.2. Anti inflammatoires non stéroïdes

Les AINS comme l'aspirine, l'indométacine sont largement déprimé, car leur utilisation à fortes doses peut entraîner une érosion de la muqueuse gastrique, des ulcérés et des hémorragies en plus d'augmenter le risque d'ulcères chroniques, ainsi qu'une diminution du débit sanguin péritonéal due à l'inhibition de la cyclooxygénase. Ils inhibent la cyclooxygénase (COX1, COX2) et ainsi inhibent la production de prostaglandine et augmentent la lécithine, car cela se fait en empêchant l'entrée de l'acide arachidonique dans le canaux hydrophobe présent dans les COX1 et 2 et donc la formation d'une liaison ionique à travers le carboxylate (Fornai et al., 2011). Elle conduit également à la libération des radicaux libres, où ils réagissent avec des acides gras polyinsaturés dans la membrane muqueuse, ce qui provoque l'oxydation des graisses, ce qui entraîne la mort et des dommages aux tissus gastriques (Lamarque, 2004).

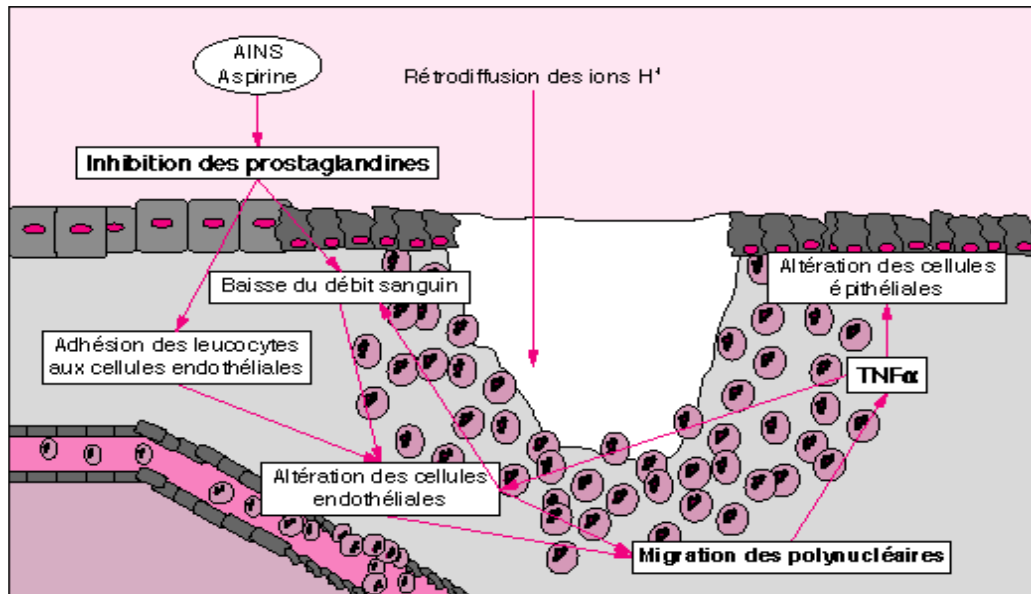


Figure 9 : Ulcère gastrique induit par les anti-inflammatoires non stéroïdiens (Lamarque, 2004).

II.3.2.2.3. Stress

Il provoque une tension nerveuse entraînant une diminution du flux sanguin de la muqueuse gastrique, et à l'augmentation de la sécrétion de pepsinogène et d'acide (Martins et al., 2014).

II.3.2.2.4. Alcool

L'alcool est l'un des principaux facteurs pathogènes des ulcères gastriques provoque des lésions hémorragiques aiguës, une desquamation épithéliale, une infiltration de cellules inflammatoires et des érosions gastriques (Chen et al., 2015 ; Jeon et al., 2015). Parmi eux l'éthanol est basé sur la pénétration de la muqueuse gastrique et donc réduire la sécrétion de bicarbonate et la production du mucus, ce qui entraîne un débit accru de Na^+ et K^+ , une augmentation de la sécrétion de la pepsine et une perte des ions infraliminale H^+ , conduisant ainsi à la nécrose et à la formation ulcération cellulaire (Zheng et al., 2008). Il provoque également une accumulation massive de calcium intracellulaire qui permet la mort des cellules (Wong et al., 1991) et augmente la vidange gastrique ce qui entraîner des lésions gastriques (Dinosa et al., 1972).

L'éthanol provoque des ulcérations gastriques en réduisant les antioxydants et en augmentant la production des radicaux libre (RL), ce qui oxyde les graisses et endommage les tissus). Les RL sont responsables de l'oxydation des tissus entraînant une peroxydation lipidique et des lésions tissulaires. Ils sont également responsables de l'oxydation des bases de l'ADN cellulaire qui provoque à son tour

une expression incontrôlée de certains gènes provoquant une multiplication accrue des cellules conduisant au cancer. Les antioxydants semblaient avoir un rôle protecteur dans les ulcères gastriques. (Suzuki et al., 2012) (Figure 10).

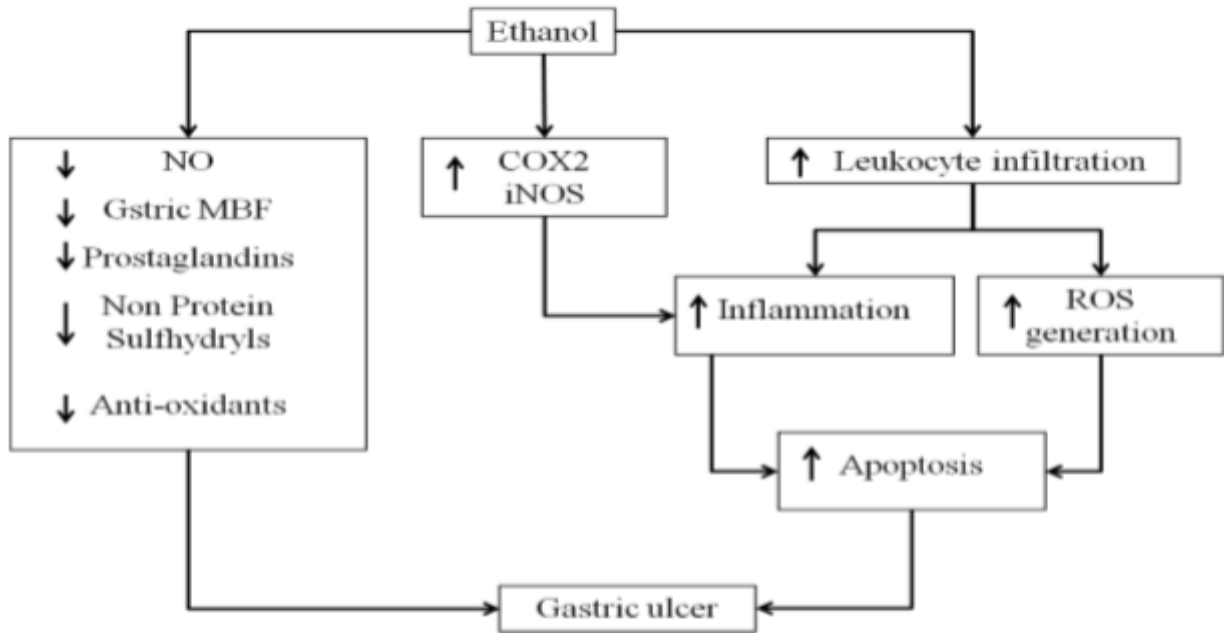


Figure 10 : Les voies principales de l'ulcère gastrique provoqué par l'éthanol.

II.3.2.2.5. Tabac

De nombreuses études ont montré que le tabac réduit l'état de guérison des ulcères progressifs et augmente à nouveau la fréquence de leur apparition. Car ce risque se multiplie en moyenne par 2 mais l'origine de sa hausse augmente en réalité avec le nombre de cigarettes fumées par jour (Bouarioua et al., 2007). Le tabagisme est nocif pour la cicatrisation des ulcères, résultant d'un certain nombre de conditions : la diminution de la synthèse des prostaglandines, l'aggravation du reflux duodéno-gastrique, l'augmentation de la masse cellulaire pariétale et de la capacité sécrétoire gastrique, et la diminution de la sécrétion pancréatique des bicarbonates (Lesur, 1999).

II. 4. Stress oxydant et l'ulcère gastrique

Le tractus gastro-intestinal (GI) est une source majeure de ROS. Malgré la barrière protectrice fournie par la couche épithéliale, les substances et les agents pathogènes ingérés peuvent provoquer une inflammation en activant l'épithélium, les neutrophiles polymorphonucléaires (PMN) et les

macrophages pour produire des cytokines et provoquer l'ulcération. Certaines enzymes sont également impliquées dans la production de radicaux libres, à travers la poussée respiratoire est le processus par lequel les phagocytes consomment des quantités d O₂ et activent de la NADH oxydase et xanthine oxydase qui occupent la membrane des macrophages et les autres cellules immunitaires situé sur la paroi muqueuse de l'estomac (Bhattacharyya et al., 2014). Les ROS libérés par les neutrophiles activés impliqués dans les cellules infectées par *H. pylori*, l'anion hypochlorite (OCl⁻) est généré à partir de H₂O₂ en présence de Cl⁻. L'anion hypochlorite réagit ensuite avec l'ammoniac dérivé de l'urée par l'uréase, pour éventuellement produire de la monochloramine (NH₂Cl). Le NH₂Cl induit une cytotoxicité muqueuse en raison de sa lipophilie et pénètre librement dans les membranes biologiques pour oxyder les cellules gastriques. La GGT hydrolyse ces substances en acide glutamique ce transfert dans des cellules de *H. pylori* via une réaction dépendant de Na⁺ et est incorporé dans le cycle de Krebs, et GGT inhibant les effets antioxydant réduit la résistance des cellules hôtes aux ROS et induit une apoptose ou une nécrose (Mezdour et al., 2017).

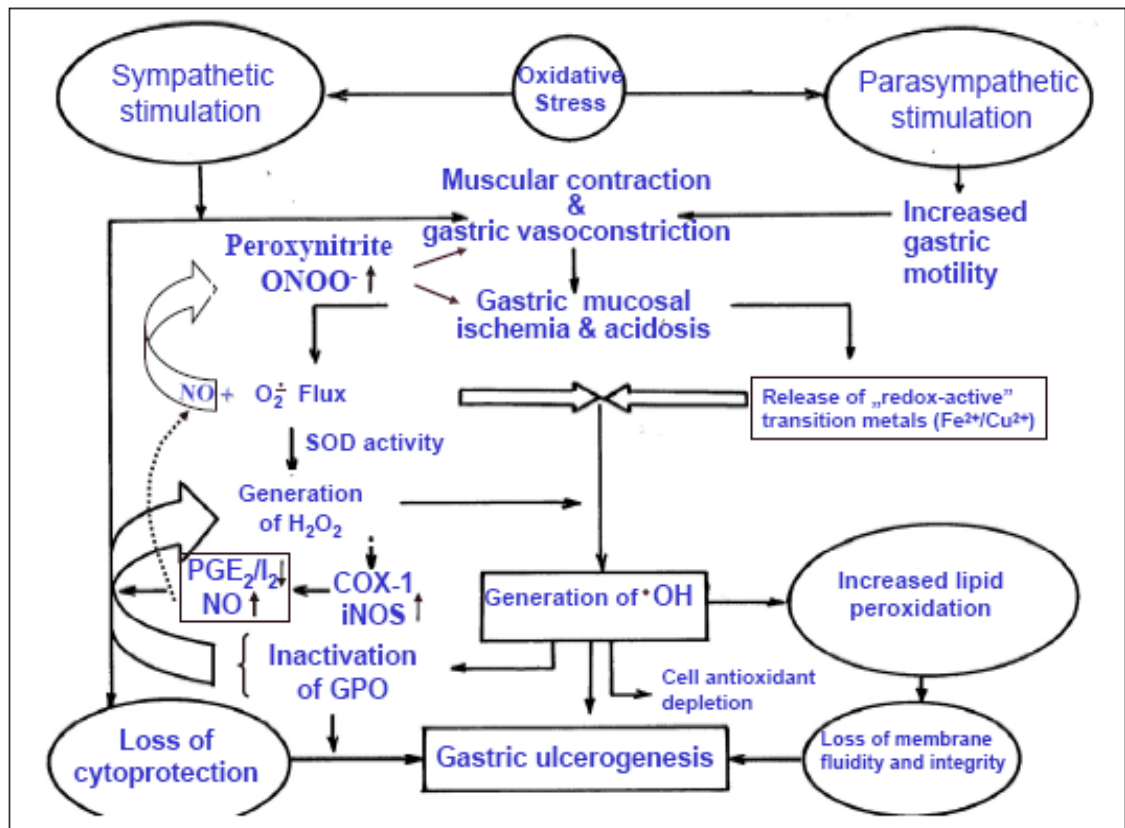


Figure 11 : Stress oxydatif et implication des radicaux libres dans la pathogénèse des ulcères du tractus gastro-intestinal (Czesnikicz-guzik et al., 2007).

II.5. Symptômes et complications

Les symptômes des ulcères peptiques sont liés à la topographie de l'ulcère et à l'âge de patient. Les personnes âgées ont peu ou pas de symptômes. La douleur est très fréquente et est souvent localisées dans la région épigastrique et se présente sous la forme de brûlures ou de tiraillements en plus de ballonnement, de nausées et de vomissements résultant d'un œdème (Nimishe, 2023).

Il existe quatre principales complications des ulcères gastroduodénaux :

II.5.1. L'hémorragie

La survenue d'hémorragies ulcéreuses est généralement associée à un traitement médical (inhibiteurs de la pompe à protons) ou lors de la suppression des facteurs associés tels que la prise d'aspirine ou d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (Gülter et al., 2005) à fortes doses ou en cas d'utilisation prolongée (Dajani & Islam, 2008). Les ulcères hémorragiques peuvent entraîner le vomissement de sang frais ou digéré de la couleur du marc de café, selles noires (méléna) ou selles continue de sang (hématochézie), sensation de faiblesse, hypotension orthostatique, évanouissement, soif, transpiration due à la perte de sang (Nimishe, 2021).

II.5.2. La perforation

C'est une péritonite accompagnée de douleurs soudaines et de nausées lorsque l'abdomen devient dur, provoquant une gêne.

II.5.3. Pénétration

L'ulcère pénètre les couches musculaires de la paroi de l'estomac ou la première partie de l'intestin grêle pour atteindre l'organe adjacent tel que le foie et le pancréas, provoquant une douleur intense dans une autre zone qui n'est pas la même que la zone touchée, comme la sensation de retour douleur (Nimishe, 2021).

II.5.4. L'occlusion (Sténose)

Il est une complication pouvant survenir lorsque l'inflammation chronique générée par l'ulcère cause de l'enflure et de la cicatrisation et situés dans une zone de diminution naturelle du calibre de l'estomac ou dans le bulbe. Cette cicatrisation peut fermer (occlure) la sortie de l'estomac, empêchant le passage des aliments et causant des vomissements avec déshydratation et alcalose hypokaliémie (El-Nakeeb et al., 2009).

II .6. Diagnostic

II.6.1. L'Endoscopie digestive haute

Le médecin insère un long tube flexible muni d'une caméra vidéo miniature à son extrémité (endoscope) par la bouche et le fait passer par l'œsophage jusqu'à l'estomac pour chercher la présence d'inflammation ou d'ulcères et les autres symptômes surtout Perforation et Hémorragie (Chaibi, 2009). Le médecin prend au maximum de cinq biopsies sont prélevées, deux biopsies prélevées de l'antra à environ 3 cm du pylore et deux dans le corps de l'estomac à 8-10 cm sous le cœur, sur les faces antérieure et postérieure et la cinquième et dernière biopsie est recommandée au niveau de la petite courbure angulaire (Thiéfin, 2003).

II.6.2. Recherche de *Helicobacter pylori*

- **Test à l'uréase**

Il est rapide à réagir en cas de test positif. Ce test nécessite un grand nombre de bactéries dans l'échantillon, ce qui produit des niveaux élevés d'uréase, qui à son tour convertit l'urée, en ammoniac, modifiant ainsi le p H du milieu et la réaction colorimétrique (Wong et al., 2003).

- **Etude anatomopathologique**

Cette étude est la plus largement utilisée et dépend de plusieurs facteurs, notamment : le nombre et le site des biopsies, le type de coloration, l'expérience du pathologiste, et les circonstances de prélèvements. Les bactéries sont inégalement présentes dans la muqueuse, où elles sont présentes en fortes concentration au niveau de l'angle et de la région cardiaque (Lesur, 1999).

- **Culture**

Cette technique est difficile du fait de la bactérie et de sa croissance lente, elle ne permet pas de poser un diagnostic positif d'*Helicobacter pylori*. Ils sont utilisés chez les patients qui n'ont pas réussi à se débarrasser de la bactérie et qui peuvent donc prendre un antibiotique (Vallot & Mathieu, 2007).

- **PCR**

Il effectue le processus d'amplification génétique, que ce soit sur une biopsie fraîche, matériel fixé et inclus en bloc de paraffine, liquide gastrique, selles, urines, salive, plaque dentaire. Sa sensibilité est de plus de 90 %. Sa spécificité, proche de 100 %. Cette technique limitée par son coût et la nécessité de laboratoires spécialisés (Vallot & Mathieu, 2007).

II.6.3. Transit oeso-gastro-duodéal

Cette étude est réalisée à l'aide de baryum qui recouvre l'estomac et la partie supérieure de l'intestin et est tracée par rayons X en utilisant la technique du double contraste, de sorte qu'un

protocole standard doit être utilisé dans la majorité des cas pour éviter le chevauchement du duodénum et de l'intestin sur le ventre (Schmutz et al., 2003).

II.7. Traitement de l'ulcère

II. 7. 1. Traitement médical

II.7. 1. 1. Traitement par substance chimique

L'objectif du traitement est de soulager les symptômes de l'ulcère, prévenir l'aggravation de la maladie et diminuer la répétition d'ulcère gastrique.

La première étape de traitement consiste à éviter les substances irritantes comme le tabac, l'alcool, l'ibuprofène et l'aspirine et tous les anti-inflammatoires non stéroïdiens. Les médecins prescrivent souvent des médicaments antiacides pour neutraliser les acides de l'estomac (Gimenz et al., 2000).

a) Les anti-acides

Ces molécules neutralisent les protons qui fournissent un tampon, et la protection de la muqueuse gastrique contre l'action d'HCl (Gimenz et al., 2000).

Parmi les différents produits de cette classe :

- Hydroxyde d'aluminium, a un pouvoir neutralisant important et prolonge ; il provoque une constipation et une déplétion phosphorée.
- Hydroxyde de magnésium, est un antiacide à action rapide et brève ; il peut provoquer une diarrhée.
- Le phosphate d'aluminium, possède une action antiacide lente, c'est également un agent protecteur de la muqueuse gastrique (Scoazec, 2011).

b) Les anti-sécrétoires

Les inhibiteurs de la pompe à protons agissent directement en bloquant le système de transport impliqué dans la sécrétion des ions H^+ par les cellules pariétales. En diminuant la sécrétion acide, ces médicaments, s'ils sont efficaces, sont susceptibles d'induire une hypergastrinémie secondaire (Scoazec, 2011).

On a deux types :

IPP : bloquent l'enzyme H^+/K^+ ATPase responsable de la sécrétion de l'ion H^+ au pôle apical de la cellule : Cimétidine, Ranitidine, Famotidine.

Anti-H2 : bloquent les récepteurs membranaires H2 à l'histamine au pôle vasculaire : Esoméprazole, Lansoprazole, Oméprazole (Steyer, 2007).

C. Analogue des prostaglandines

Agissent de deux façons complémentaires

- **Action cytoprotectrice** : elles contribuent à stimuler la production de mucus qui joue un rôle en s'opposant à la rétro-diffusion des ions H^+ . De plus, elles s'opposent à la production de pepsine, un autre facteur agressif dans la pathologie ulcéreuse. Elles pourraient également favoriser la production d'ions bicarbonates qui vont tamponner l'acidité gastrique. Enfin, il est possible qu'il existe un effet protecteur par stimulation de la micro vascularisation locale qui est un des facteurs de défense de la muqueuse gastrique ou duodénale. Cette action a une place encore imprécise dans la prise en charge des ulcères car il semblerait que le misoprostol n'ait pas de pouvoir de guérison des ulcères à une posologie à laquelle il n'a pas d'effet anti sécrétoire.
- **Action anti sécrétoire** : Il a été montré que la production acide est réduite de 80% par les prostaglandines. De plus, contrairement aux anti-H2 ou aux IPP, l'utilisation de PG n'est pas associée à une augmentation de la production de gastrine (Figure 12). Cependant, cet argument en faveur de l'utilisation des PG n'en est pas vraiment un car ceci pourrait-être le reflet d'une inhibition insuffisante de la production acide. De plus, lors de l'utilisation d'IPP, la production de gastrine induite par le traitement est sans conséquences sur la production acide qui est de toute façon inhibée (Oueld El Hachemi, 2012).

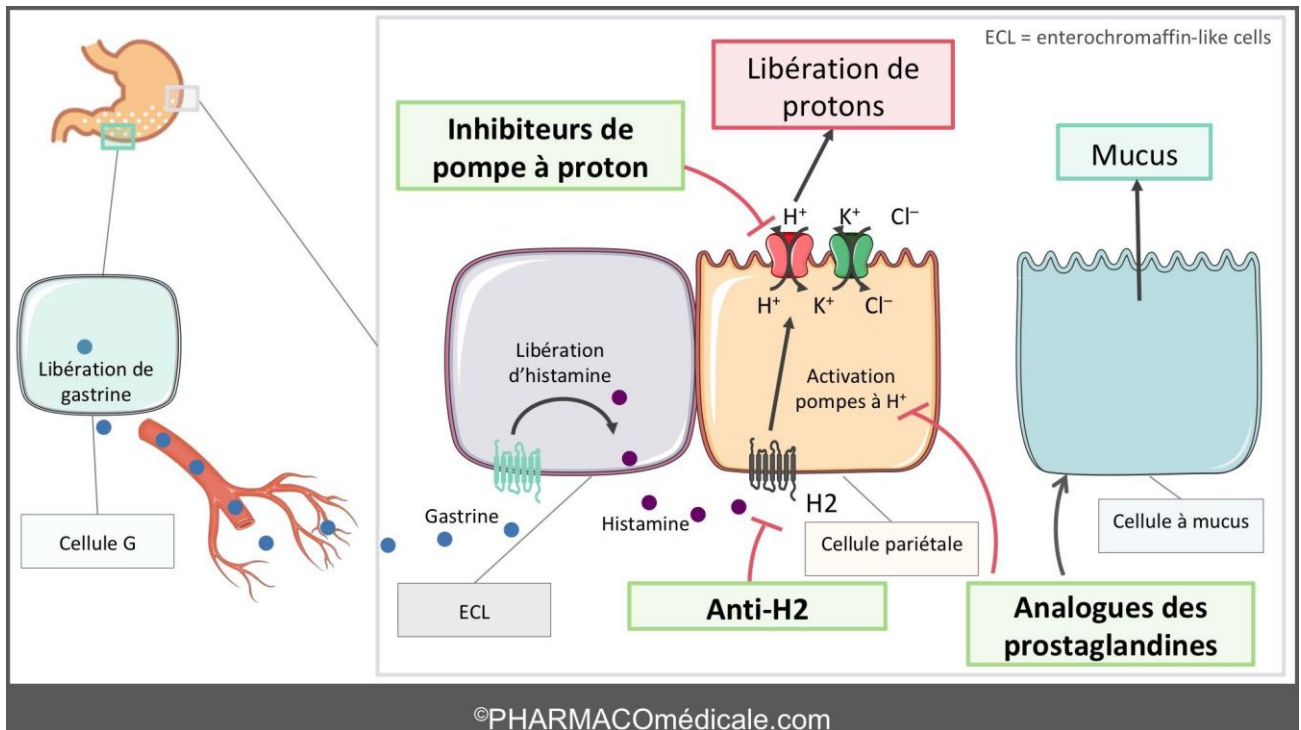


Figure 12 : Mécanismes d'action des différentes molécules anti ulcéreux.

II.7.1.2. Traitement par les plantes médicinales

Le traitement des ulcères d'estomac avec les substances chimiques peut être remplacé par la phytothérapie, qui est l'art de guérir avec des plantes médicinales. Les remèdes à base de plantes ont été largement utilisés pour la protection gastrique dans le monde entier avec des effets indésirables moindres, économiques, efficaces et relativement moins toxiques, des recherches approfondies sont menées à la recherche d'agents anti-ulcères puissants d'origine végétale. L'activité gastro-protectrice des extraits de plantes est évaluée par la surface de l'ulcère, le pH de la muqueuse gastrique, l'indice ulcératif, le rapport curatif et le stress oxydatif. De nombreuses plantes médicinales ont montré une activité gastro-protectrice (Tableaux I) par de nombreux mécanismes. L'inhibition de l'acidité, l'élévation de la teneur en mucus, l'inhibition de la libération d'histamine, l'effet anticholinergique, l'activité anti *H. pylori* et le potentiel antioxydant sont prescrits comme mécanismes gastro-protecteurs (Figure 13) (Al-Snafi, 2018).

Tableau I : Tableau récapitulatif des plantes utilisé en Algérie pour le traitement des affections de l'appareil digestif (Oullai & Chamek, 2018).

Nom scientifique	Famille	Origine	Noms vernaculaires	Parties utilisées	Formes de préparation	Propriétés/Indication
<i>Acassia nilotica</i>	Fabacées	Afrique tropicale, Asie	Tiqirra K , Gommier rouge F	Fruit, graines	Décoction	Diarrhées, ulcère gastrique
<i>Agropyrum repens</i>	Poacées		Guezemir K Chiendent F	Graines et racine	Graines en pate, jus	Ulcère gastrique , calculs biliaires Jaunisse et troubles hépatiques
<i>Curcuma longa</i>	Zingibéracées	Inde et Malaisie	El korkom K Curcuma F	Rhizome	Décoction, teinture, poudre	Douleurs digestives, côlon irritable, ulcères gastriques P : hépato-protecteur, cholagogue
<i>Eugenia caryophyllata</i>	Myrtacées	Indonésie	Kerenfel K , Clou de girofle F	Boutons floraux	Infusion, teinture	Spasmes digestifs, Aphtes, ulcères gastriques
<i>Glycyrrhiza glabra</i>	Fabacées	Chine	Réglisse F , Asgharazidan K	Racine	Décoction	Ulcères gastrique et de la bouche, gastrites, constipation
<i>Pistacia lentiscus</i>	Anacardiacées	Europe, nord d'Afrique	Imidhek k Lentisque F	La résine, feuilles	Mastication, jus	Diarrhée, dysenterie, gingivite, ulcère gastrique
<i>Ulmus rubra</i>	Ulmacées	Amérique du nord	Orme rouge F	Ecorce	Infusion	Ulcère gastrique , régulateur de transit, diverticulose
<i>Verbascum sp</i>	Scrofulariacées	Eurasie, nord d'Afrique	Amezogh Gilef K Molène F	Feuilles et fleurs	Infusion, macération	Ulcères gastriques , hémorroïdes

F : Français

K : Kabyle

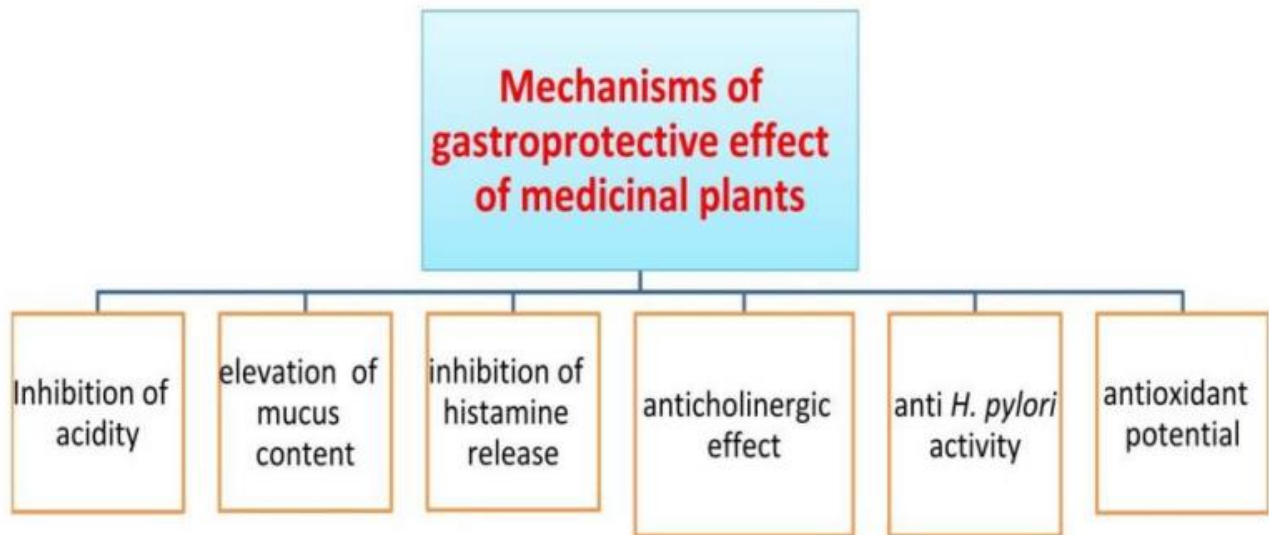


Figure 13 : Le mécanisme des effets gastro-protecteurs des plantes médicinales (Al-Snafi, 2018).

II.7.1.3. Traitement chirurgical

La chirurgie est utilisée principalement pour faire face aux complications d'un ulcère gastroduodéal, comme :

- Une perforation.
- Une obstruction qui ne répond pas au traitement pharmacologique ou qui récidive.
- Deux épisodes majeurs ou plus ulcères hémorragiques.
- Un ulcère gastrique dont l'évolution cancéreuse est suspect.
- Des récurrences sévères et fréquentes d'ulcères gastroduodéaux.

Une intervention chirurgie peut également être effectuée pour réduire la production d'acide et s'assurer du drainage correct de l'estomac. Cependant, les ulcères peuvent réapparaître après chirurgie et chaque chirurgie peut provoquer des problèmes, tels qu'une perte de poids, des difficultés digestives, des selles fréquentes (syndrome de chasse) et une anémie (Vaezi, 2020).



Chapitre 2 :

**Activité gastro protective et
antioxydants des métabolites
secondaires des plantes
médicinales**

I. Aspects biotechnologiques des métabolites secondaires des plantes dans le traitement de l'ulcère

Les plantes et leurs métabolites secondaires ont été utilisés comme l'une des sources importantes dans le domaine des médicaments ou des problèmes de santé depuis l'Antiquité. Le rôle des plantes médicinales dans les soins de santé avait déjà été mentionné dans les livres saints indiens comme les « Vedas ». Un rapport récent de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) a estimé qu'environ 45 000 plantes sont pratiquées à des fins médicinales à travers le monde. Les métabolites secondaires de ces plantes médicinales constituent une source alternative largement utilisée dans le traitement des maladies chroniques (Singh et al., 2018). Actuellement, la médecine traditionnelle est largement utilisée dans le traitement de l'ulcère dans le monde entier et s'est avérée être l'une des meilleures stratégies de prise en charge de l'ulcère (Figure 14).

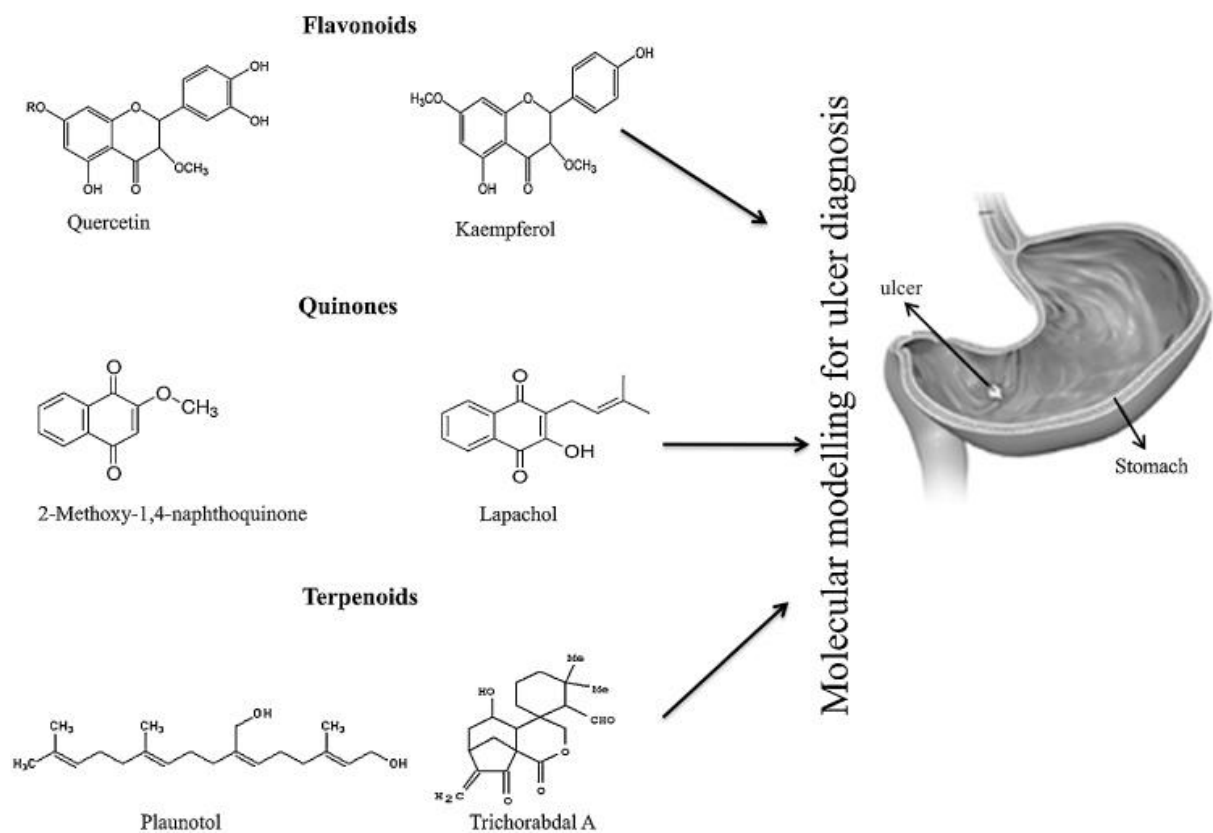


Figure 14: Vue d'ensemble des métabolites antiulcéreux des plantes (Singh et al., 2018).

Les métabolites secondaires sont les métabolites qui sont souvent produits dans une phase postérieure à la croissance, sont produits par certains groupes taxonomiques restreints, ont structures

chimiques inhabituelles, et sont souvent formés comme des mélanges de membres étroitement liés d'une famille chimique. Le métabolisme secondaire des plantes produit des produits qui contribuent à la croissance et au développement des plantes, mais qui ne sont pas nécessaires à la survie de la plante. Pour que les plantes restent en bonne santé, le métabolisme secondaire joue un rôle primordial dans le bon fonctionnement de tous les systèmes des plantes. Un rôle commun des métabolites secondaires chez les plantes est les mécanismes de défense. Ils sont utilisés pour lutter contre les herbivores, les ravageurs et les agents pathogènes (Pavarinia et al., 2012 ; Erb et al., 2013).

Les classes de composés actifs naturels ou métabolites secondaires tels que les polyphénols (flavonoïdes, tanins...) (Figure 16), les alcaloïdes, et les terpénoïdes ont attiré les chercheurs pour étudier leurs caractéristiques chimiques, toxicologiques et pharmacologiques. Dans ce contexte, l'utilisation des plantes médicinales est en expansion continue dans le monde entier pour la prévention et le traitement de différentes pathologies, et les produits naturels regagnent de l'espace et de l'importance dans l'industrie pharmaceutique en tant que sources inspirantes de nouvelles molécules potentiellement (Jain, 2015).

I.1. Les composés phénoliques

Les composés phénoliques se présentent sous forme de métabolites secondaires et sont largement distribués dans les plantes, des racines aux graines. Celles-ci sont très répandues dans la nature et vont de structures simples avec un cycle aromatique à des substances polymères très complexes telles que les tanins et les lignines (Figure15). Les polyphénols sont classés en flavonoïdes et non-flavonoïdes, selon leur composition chimique. Les polyphénols de type flavonoïdes comprennent les anthocyanes, les catéchines, les flavanones, les flavones, les flavonols et les isoflavones. Les polyphénols de type non flavonoïde sont les acides phénoliques et les acides hydroxy cinnamiques. En termes de classification chimique, les polyphénols sont généralement divisés en tanins hydrolysables et en phényle propanoïdes, tels que les lignines, les flavonoïdes et les tanins condensés. Les composés phénoliques d'intérêt pharmaceutique sont des composés phénoliques simples (catéchol, eugénol, vanilline, acide caféique, acide férulique et salicine), des flavones (apigénine et lutéoline), des isoflavones (génistéine, daidzéine et glycitéine), des iso flavonoïdes (roténone et génistéine), flavonols (quercétine, gingérol, kaempférol, myricétine et rutine), flavanones (hespéretine, naringénine et ériodictyol), anthocyanidines (cyanidine, delphinidine, malvidine et

pétundine), coumarines (umbelliférone, aesculétine et scopolétine), tanins (ellagitanins) et lignines (Figure 16) (Sumbul et al., 2011).

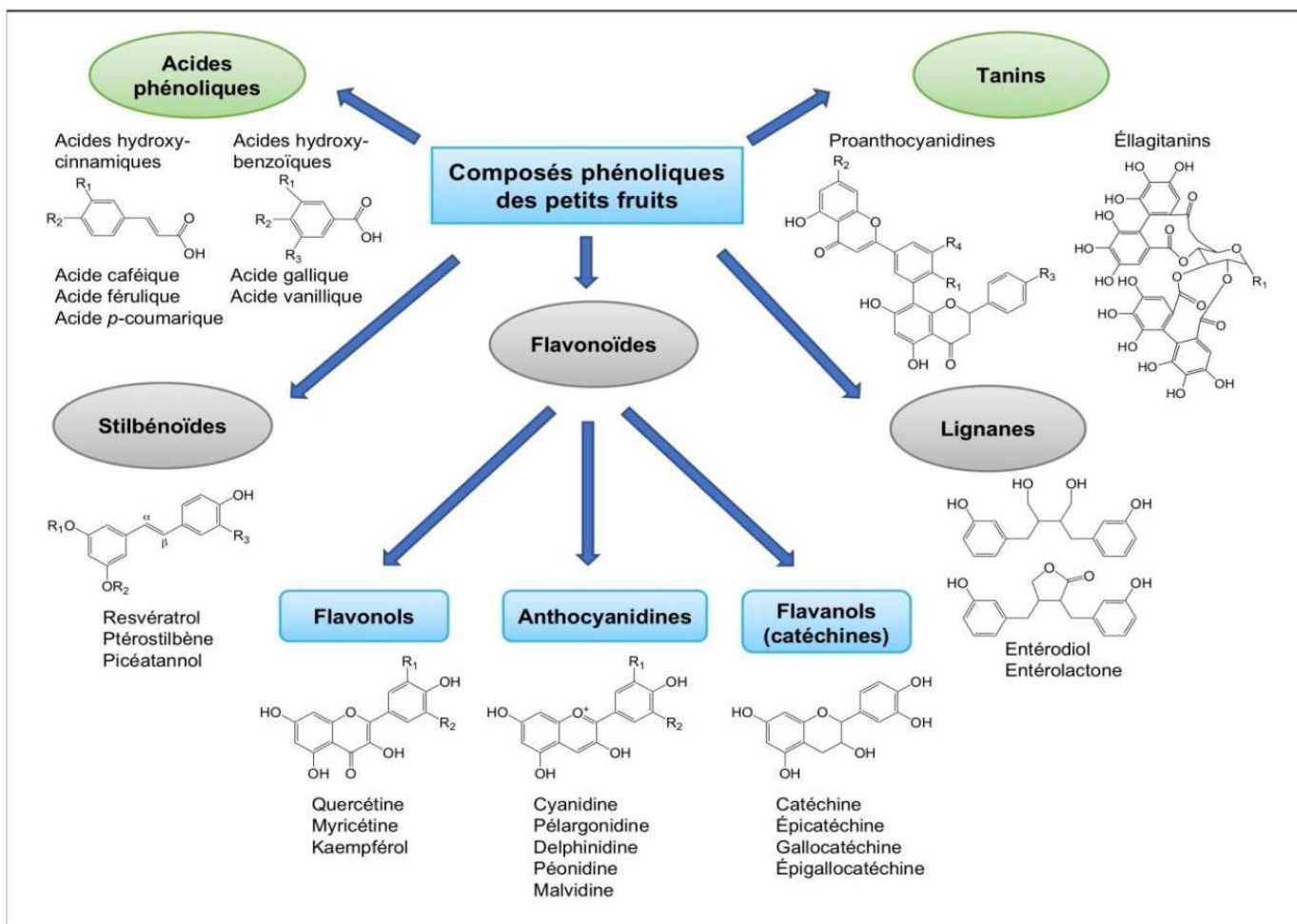


Figure 15 : Principales classes des polyphénols (Nile et al., 2014)

I.1.1. Flavonoïdes

Les flavonoïdes sont constitués d'une classe de métabolites secondaires de plantes médicinales. Ils constituent un groupe très diversifié de composés poly phénoliques largement répandus dans la nature et reconnus comme les pigments responsables des couleurs des feuilles. Les composés photochimiques de ces composés jouent également un rôle important dans la résistance aux agents pathogènes et aux prédateurs, la protection contre les rayons UV et la chaleur (Mathesius, 2018). Tous les flavonoïdes ont un squelette de base à 15 carbones (C6-C3-C6), basé sur le noyau flavylum, qui se compose de trois anneaux phénoliques (A, B et C) (Panche et al., 2016).

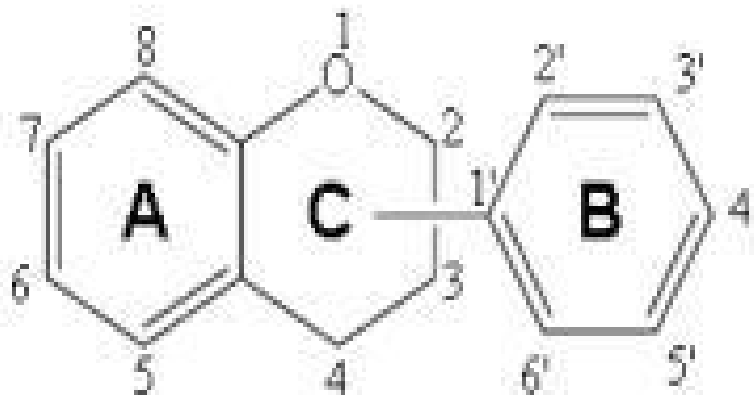


Figure 16: Structure générale des flavonoïdes (Cook & Samman, 1996)

Les flavonoïdes peuvent être classés en différents groupes selon les caractéristiques chimiques des molécules. Parmi ceux-ci, les flavonols, les flavones, les flavanones, les isoflavones, les flavanols (catéchines) et les anthocyanidines sont les plus connus. De plus, les flavan-3-ols ou flavan-3,4-diols donnent naissance aux différents types structuraux de la classe des tanins condensés (Panche et al., 2016). Les différentes classes de flavonoïdes diffèrent par le niveau d'oxydation et le schéma de substitution du cycle C, tandis que les composés individuels d'une même classe diffèrent par le schéma de substitution des cycles A et B (Kumar & Pandey, 2013).

La diversité structurale des flavonoïdes est dérivée de substitutions dans leur squelette de base par des réactions d'hydroxylation, de glycosylation, de méthylation, d'acylation et de prénylation dans différentes positions. Ces constituants sont présents dans les plantes sous forme de conjugués aglycones ou glycosides, mais la plupart des flavonoïdes sont présents sous forme de glycosides dans des conditions naturelles. Les portions de sucre attachées comprennent le d-glucose, le l-rhamnose, le rhamnose-glucose, le galactose, la lignine et l'arabinose (Durazzo et al., 2019).

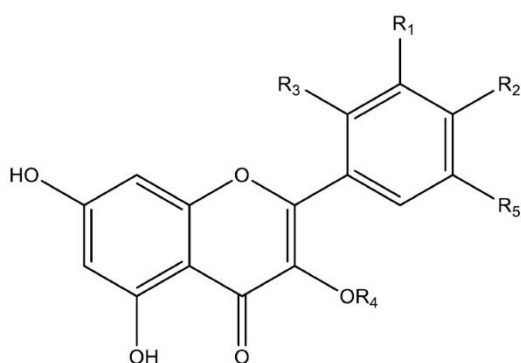
Les flavonoïdes présentent de nombreuses activités pharmacologiques notamment cardioprotectrices, neuroprotectrices et anti-inflammatoires. De plus, il a été rapporté que ces constituants agissent au niveau du tractus gastro-intestinal, exerçant des effets antispasmodiques, anti-diarrhéiques, anti-sécrétoires et anti-ulcéreux et anti-inflammatoires intestinaux (Serafim et al., 2020).

Cette classe de composés est devenue de plus en plus populaire en termes de protection de la santé car elle possède un spectre remarquable d'activités biochimiques et pharmacologiques. Le

domaine de recherche le plus actif sur les flavonoïdes aujourd'hui est peut-être la possible contribution médicamenteuse des flavonoïdes à la santé humaine.

I.1.1.1. Flavonols

Les flavonols sont chimiquement caractérisés par la présence d'un groupe carbonyle en position 4, d'un groupe hydroxyle en position 3 et d'une double liaison entre les positions 2 et 3. Les principaux représentants de ce groupe sont le kaempférol et la quercétine.

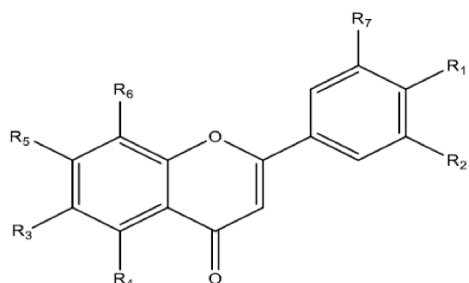


Quercetin $R_1 = R_2 = \text{OH}; R_3 = R_4 = R_5 = \text{H}$
 Kaempferol $R_1 = \text{H}, R_2 = \text{OH}; R_3 = R_4 = R_5 = \text{H}$
 Kaempferide $R_1 = \text{H}; R_2 = \text{MeO}; R_3 = R_4 = R_5 = \text{H}$
 Morin $R_1 = \text{H}; R_2 = R_3 = R_4 = \text{OH}; R_5 = \text{H}$
 Quercitrin $R_1 = R_2 = \text{OH}; R_3 = \text{H}; R_4 = \text{Rha}; R_5 = \text{H}$
 Afzelin $R_1 = \text{H}; R_2 = \text{OH}; R_3 = \text{H}; R_4 = \text{Rha}; R_5 = \text{H}$
 Rutin $R_1 = \text{H}; R_2 = \text{OH}; R_3 = \text{H}; R_4 = \text{Glu-Rha}; R_5 = \text{OH}$

Figure 17 : Flavonols à activité gastro protectrice et/ou antiulcéreuse (Serafim et al., 2020).

I.1.1.2. Flavones

Les flavones ont un groupe carbonyle en position 4 et une double liaison entre les positions 2 et 3. Cependant, contrairement aux flavonols, ils n'ont pas d'hydroxyle en position 3 (Kumar & Pandey, 2013).

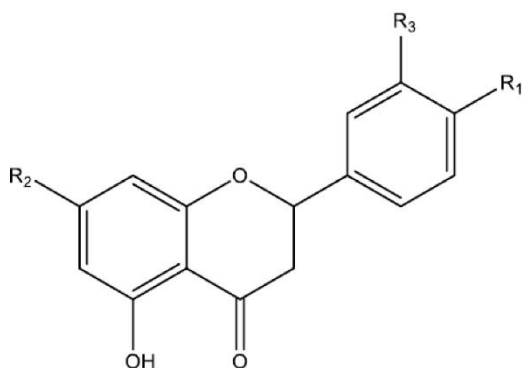


Isoorientin $R_1 = R_2 = \text{OH}; R_3 = \text{Glu}; R_4 = R_5 = \text{OH}; R_6 = R_7 = \text{H}$
 Chrysin $R_1 = R_2 = R_3 = \text{H}; R_4 = R_5 = \text{OH}; R_6 = R_7 = \text{H}$
 Nobiletin $R_1 = R_2 = \text{H}; R_3 = R_4 = R_5 = \text{OH}; R_6 = R_7 = \text{H}$
 Baicalein $R_1 = R_2 = R_3 = R_4 = R_5 = \text{MeO}; R_7 = \text{H}$
 Baicalin $R_1 = R_2 = \text{H}; R_3 = R_4 = \text{OH}; R_5 = \text{GlcA}; R_6 = \text{H}; R_7 = \text{H}$
 Diosmin $R_1 = \text{MeO}; R_2 = R_3 = \text{H}; R_4 = \text{OH}; R_5 = \text{Glu-Rha}; R_6 = \text{H}; R_7 = \text{OH}$

Figure 18 : Flavones à activité gastro protectrice et/ou antiulcéreuse (Serafim et al., 2020).

I.1.1.3. Flavanones

Les flavanones sont caractérisées par la présence du groupe carbonyle en position 4, par exemple la naringine et l'hésperidine (Kumar & Pandey, 2013).



Pinostrobin $R_1=H; R_2=MeO; R_3=H$

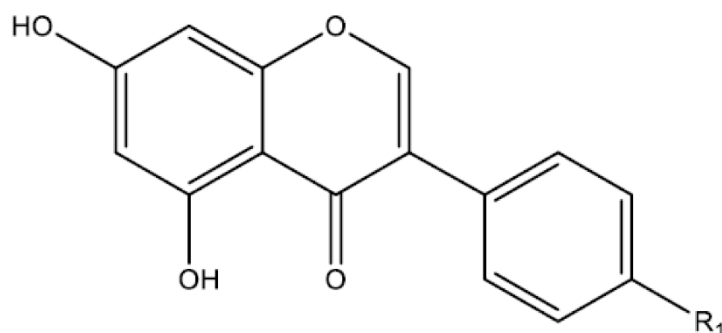
Naringin $R_1=OH; R_2=Glu-Rha; R_3=H$

Hesperidin $R_1=MeO; R_2=Glu-Rha; R_3=OH$

Figure 19 : Flavanones à activité gastro protectrice et/ou antiulcéreuses (Serafim et al., 2020).

I.1.1.4. Isoflavonoïdes

Les isoflavonoïdes ont le cycle B attaché au reste de la molécule par le carbone 3, au lieu d'être attaché au carbone 2. Un exemple de cette classe est la génistéine (Kumar & Pandey, 2013).



Genistein $R_1=OH$

Biochanin A $R_1=MeO$

Figure 20 : Isoflavonoïdes à activité gastro protectrice et/ou antiulcéreuses (Serafim et al., 2020).

I.1.1.5. Mécanisme gastro protecteur des flavonoïdes

Il a été démontré que l'isoorientine, la chrysin, la morine, la baicaline et la génistéine protègent la muqueuse gastrique des dommages induits par les AINS, suggérant que les flavonoïdes peuvent agir par un mécanisme cytoprotecteur (par exemple en stimulant les prostaglandines et la sécrétion de mucus et de bicarbonate), augmentant les facteurs de protection et maintenant l'intégrité de la

muqueuse gastrique. Ainsi, ces flavonoïdes pourraient améliorer l'efficacité thérapeutique des AINS en retardant les effets secondaires gastro-intestinaux associés à ces médicaments (Serafim et al., 2020).

les flavonoïdes ont pu protéger la muqueuse gastrique et/ou duodénale contre différents modèles d'induction mimant l'ulcère chez l'homme (éthanol, AINS, stress et ligature pylorique), par de multiples mécanismes d'action tels que les cytoprotecteurs (augmentation du mucus) (Figure 21), les antioxydants (augmentation activité des enzymes SOD et CAT et taux de GSH) (Figure 22), immuno-régulatrices (diminution des cytokines pro-inflammatoires et augmentation des cytokines anti-inflammatoires), anti sécrétoires (diminution des H⁺) et anti-*H. pylori* (Figure 23). Ainsi, ils peuvent potentiellement être utilisés comme médicaments préventifs et complémentaires ou comme compléments alimentaires pour prévenir le développement de l'ulcère peptique et ses épisodes de récurrence et/ou aider au traitement traditionnel des lésions ulcéreuses. De nombreux produits d'origine naturelle, notamment composés d'aliments végétaux et de plantes, souvent appelés médecines complémentaires et alternatives, tels que les nutraceutiques et les médicaments à base de plantes, respectivement, se sont démarqués par leurs propriétés thérapeutiques, qui peuvent aider à la gestion de nombreuses maladies (Zhang et al., 2020 ; Serafim et al., 2020).

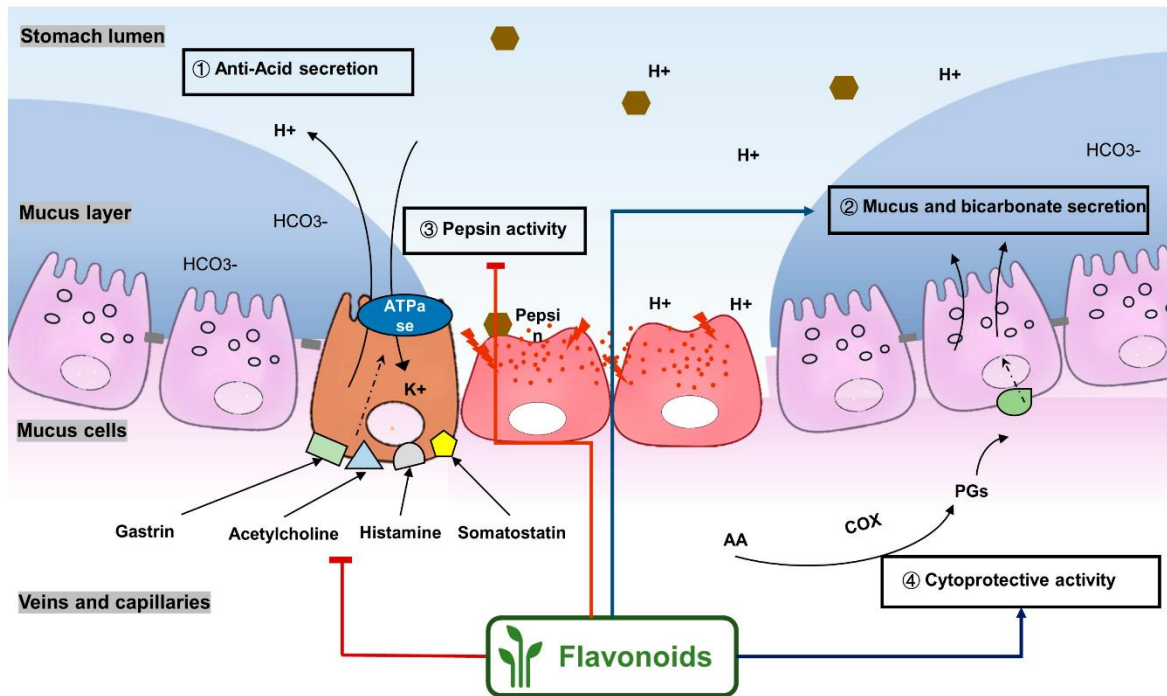


Figure 21 : Les flavonoïdes exercent des effets antiulcéreux en régulant les voies de sécrétion gastrique et les niveaux de prostaglandine. Les flavonoïdes (1) diminuent les niveaux d'acétylcholine, de gastrine, d'histamine et de somatostatine et inhibent les activités H^+K^+ -ATPase, inhibant ainsi la sécrétion d'acide gastrique ; (2) favoriser la sécrétion de mucus et de bicarbonate ; (3) inhibent l'activité de la pepsine ; (4) présentent une activité cytoprotectrice en régulant les taux de prostaglandines (Zhang et al., 2020).

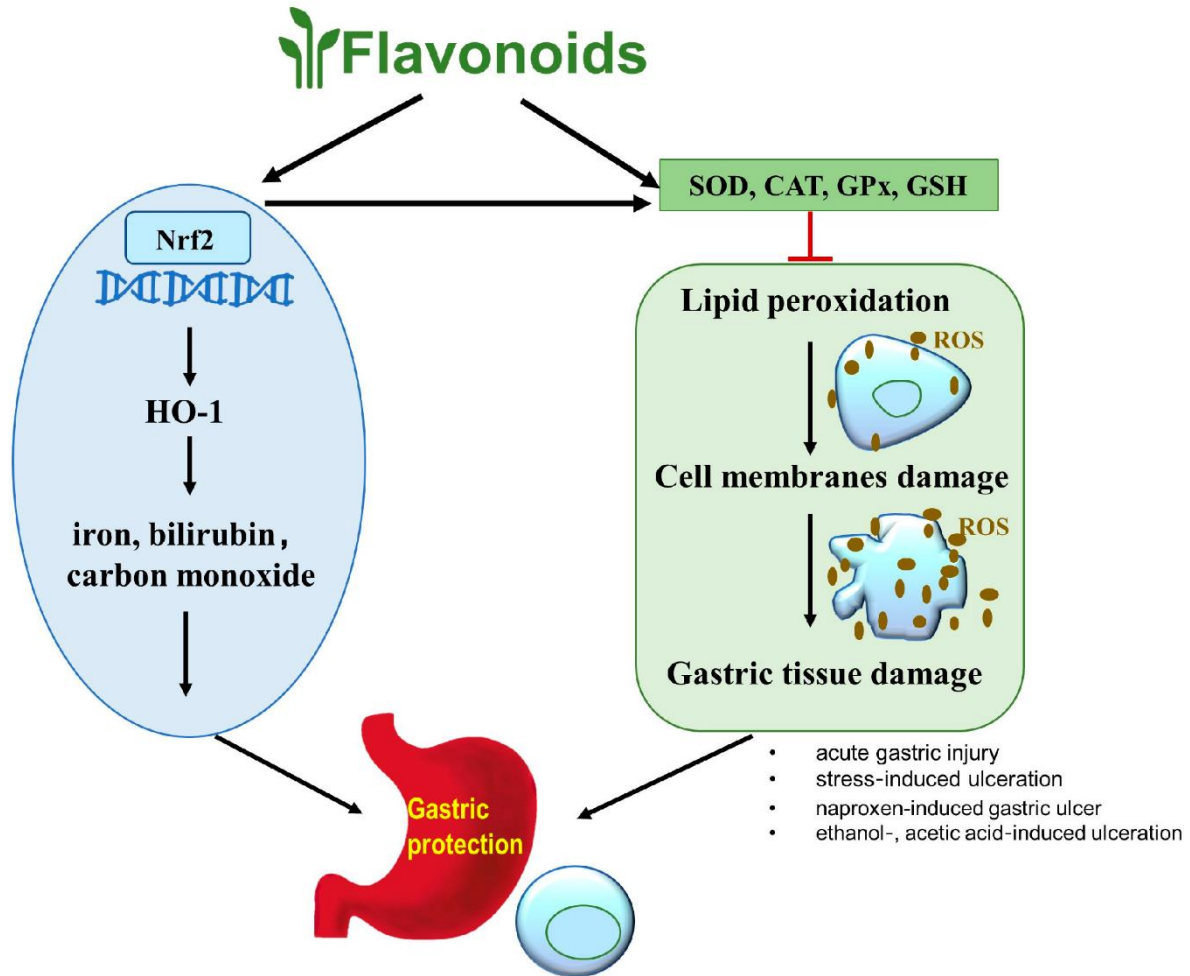


Figure 22 : Les flavonoïdes ont des effets bénéfiques sur le traitement de l'ulcère peptique via une activité antioxydant. Les flavonoïdes augmentent les activités des enzymes antioxydants, telles que la super oxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT), la glutathion peroxydase (GPx) et le glutathion (GSH). Et le niveau nucléaire de Nrf2 pour exercer des effets gastro protecteurs en piégeant les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et en régulant à la hausse la détoxification de phase II et les gènes antioxydants HO-1 (Zhang et al., 2020).

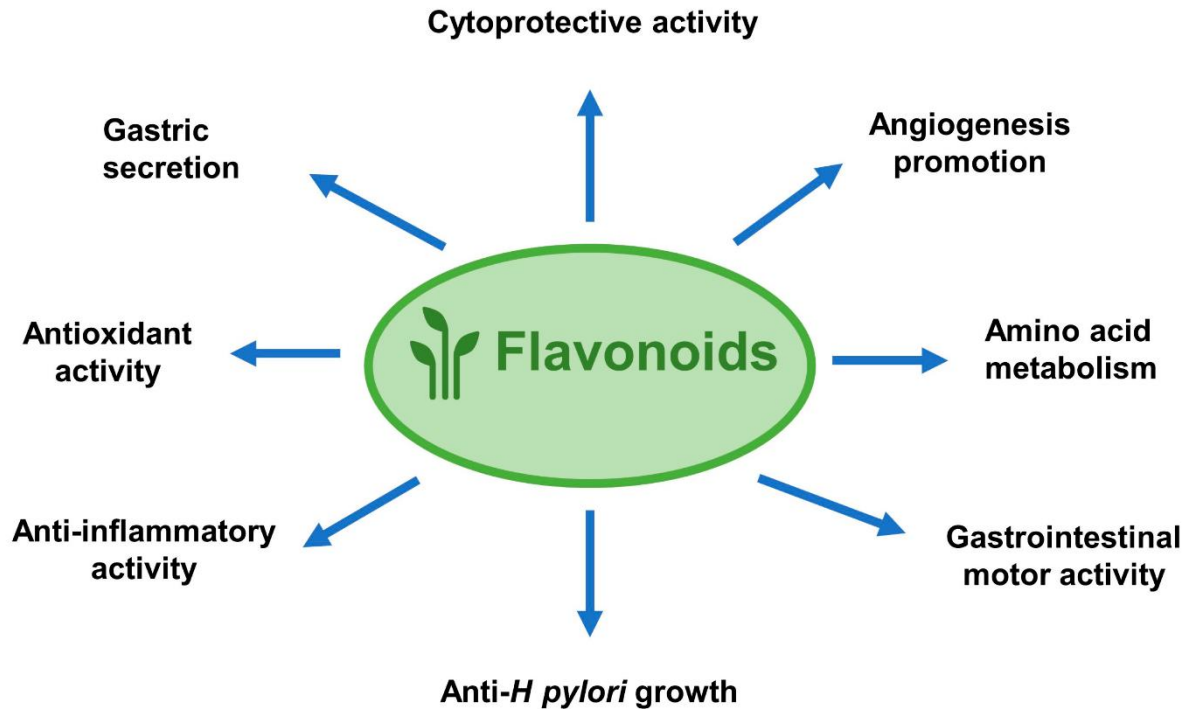


Figure 23 : Les effets antiulcéreux des flavonoïdes ont plusieurs mécanismes, notamment une activité sécrétoire antiacide, des effets cytoprotecteurs, une activité anti-oxydante, anti-inflammatoire, anti-*H. pylori*, promotion de l'angiogénèse, régulation du métabolisme des acides aminés et promotion de l'activité motrice gastro-intestinale (Zhang et al., 2020).

I.1.2. Acides phénolique

Représentent deux sous-groupes prevents être distingués :

- Les acides hydroxybenzoïques, dont les plus réponsus sont l'acide salicylique et l'acide gallique.
- Les acides hydroxy cinnamiques sont plus abondants sont l'acide caféique et l'acide férulique (Nekhili, 2009)

Les acides hydroxy cinnamiques sont plus fréquents que les acides hydroxy benzoïques (Pandey & Rizv, 2009).

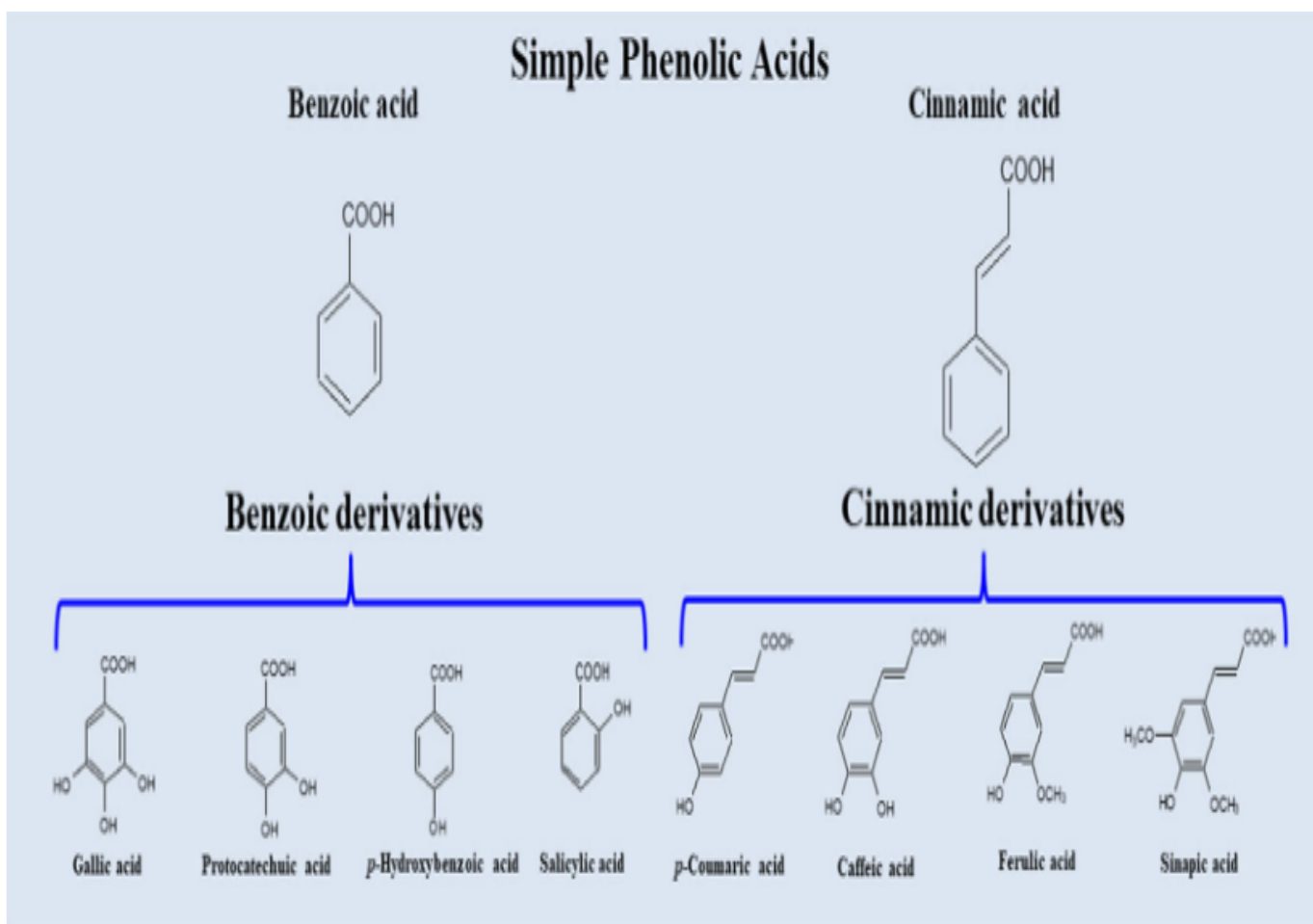


Figure 24: Classes des acides phénolique (Marchiosi et al., 2020).

I.1.3. Alcaloïde

Les alcaloïdes sont le plus grand groupe de produits chimiques contenant des composés d'ammoniac comprenant essentiellement des bases azotées synthétisées à partir d'acides aminés. Ces composés ont peu de base propriétés alcalines en réaction et virant au bleu du papier de tournesol rouge. En fait, un ou plusieurs atomes d'azote présents dans un alcaloïde, généralement sous forme d'amines primaires, secondaires ou tertiaires, contribuent à la basicité de l'alcaloïde. Le degré de basicité varie considérablement en fonction de la structure de la molécule et de la présence et de l'emplacement des groupes fonctionnels. Ils réagissent avec les acides pour former des sels cristallins sans production d'eau. Les alcaloïdes d'origine végétale utilisés en clinique comprennent des analgésiques tels que la morphine et la codéine, des relaxants musculaires tels que la tubocurarine,

des antibiotiques tels que la sanguinafine et la berbérine, des agents anticancéreux tels que la vinblastine, des anti arythmiques tels que l'ajmaline, le dilatateur pupillaire - l'atropine - et le sédatif – scopolamine (Jain, 2015).

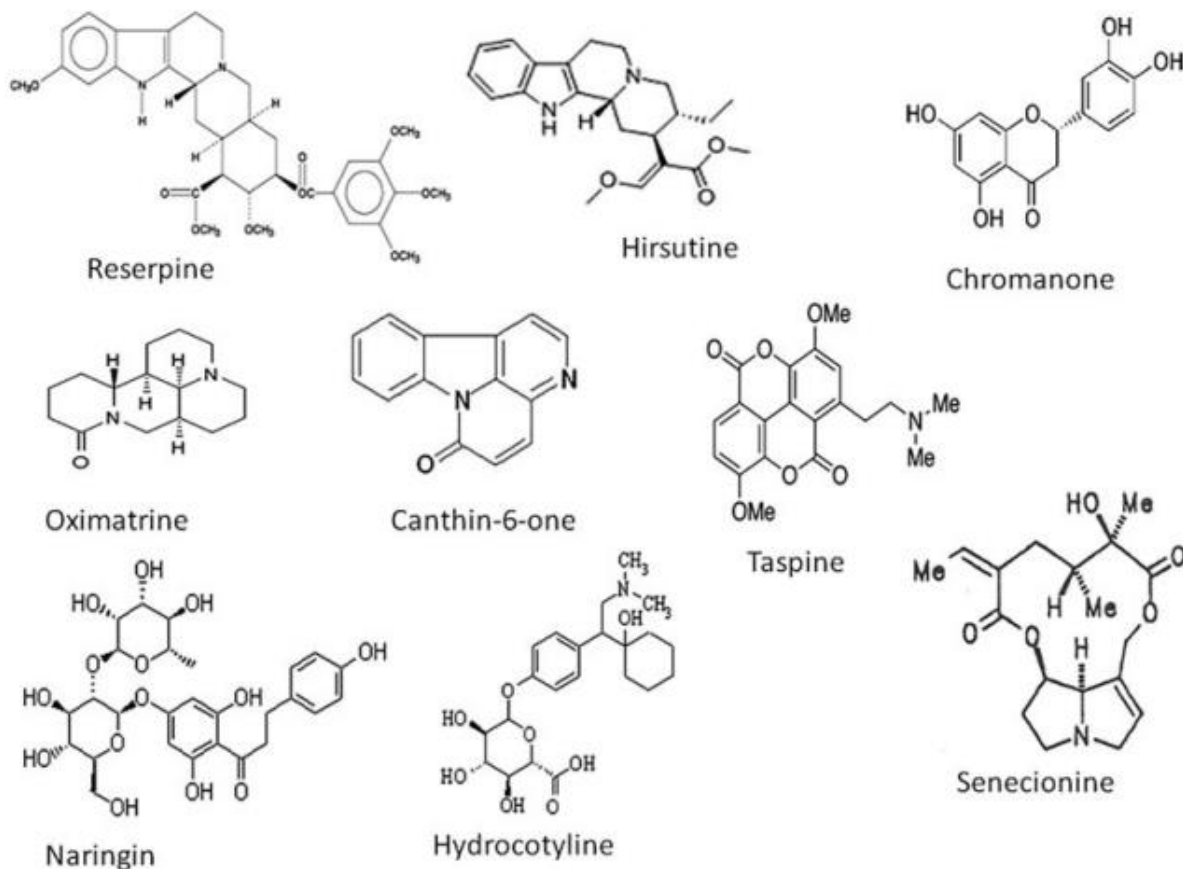


Figure 25: Structures des alcaloïdes naturels (Jain, 2015).

Parmi les différents alcaloïdes présentant de puissantes propriétés pharmacologiques figurent la morphine analgésique narcotique, la berbérine antimicrobienne et l'éphédrine sympathomimétique. Ces alcaloïdes isoquinolines sont principalement présents dans les familles des papavéracées, des berbéracées et des éphédracées. Les composés morphine et éphédrine ont également une activité antiulcéreuse confirmée, inhibant les lésions gastriques induites par la réserpine, l'aspirine ou l'indométacine 2 (De Sousa Falcão et al., 2008).

Un alcaloïde pipéridine est la pipérine, qui a un goût piquant et a été étudiée en relation avec les dommages de la muqueuse gastrique causés par le stress, l'indométhacine, l'éthanol ou la ligature du pylore chez le rat ou la souris. Cette substance protégeait l'estomac contre l'ulcération en diminuant le

volume du suc gastrique, l'acidité gastrique et l'activité de la pepsine-A à des doses de 1,5 mg/kg et 25 mg/kg après administration intraveineuse et orale, respectivement (De Sousa Falcão et al., 2008).

I.1.4. Terpènes

Les terpènes font partie des groupes de produits naturels les plus répandus et chimiquement diversifiés. Ce sont des hydrocarbures insaturés inflammables, existant sous forme liquide que l'on trouve couramment dans les huiles essentielles, les résines ou les oléorésines. Les terpénoïdes comprennent les hydrocarbures d'origine végétale de formule $(C_5H_8)_n$ et sont classés en mono, di, tri et sesquiterpénoïdes selon le nombre d'atomes de carbone. Des exemples de mono terpènes couramment importants comprennent le terpinène-4-ol, la thuyone, le camphre, l'eugénol et le menthol. Les di terpènes (C_{20}) sont classiquement considérés comme des résines et du taxol. Les terpénoïdes sont classés en fonction du nombre d'unités isoprènes : mono terpène (limonène), sesquiterpène (artémisinine), di terpène (forskoline), tri terpène (α -amyrine), tétra terpène (b-carotène) et terpénoïdes polymères (caoutchouc) (Jain, 2015). Différents terpénoïdes utilisés pour l'activité antiulcéreuses sont présentés dans la (figure 26)

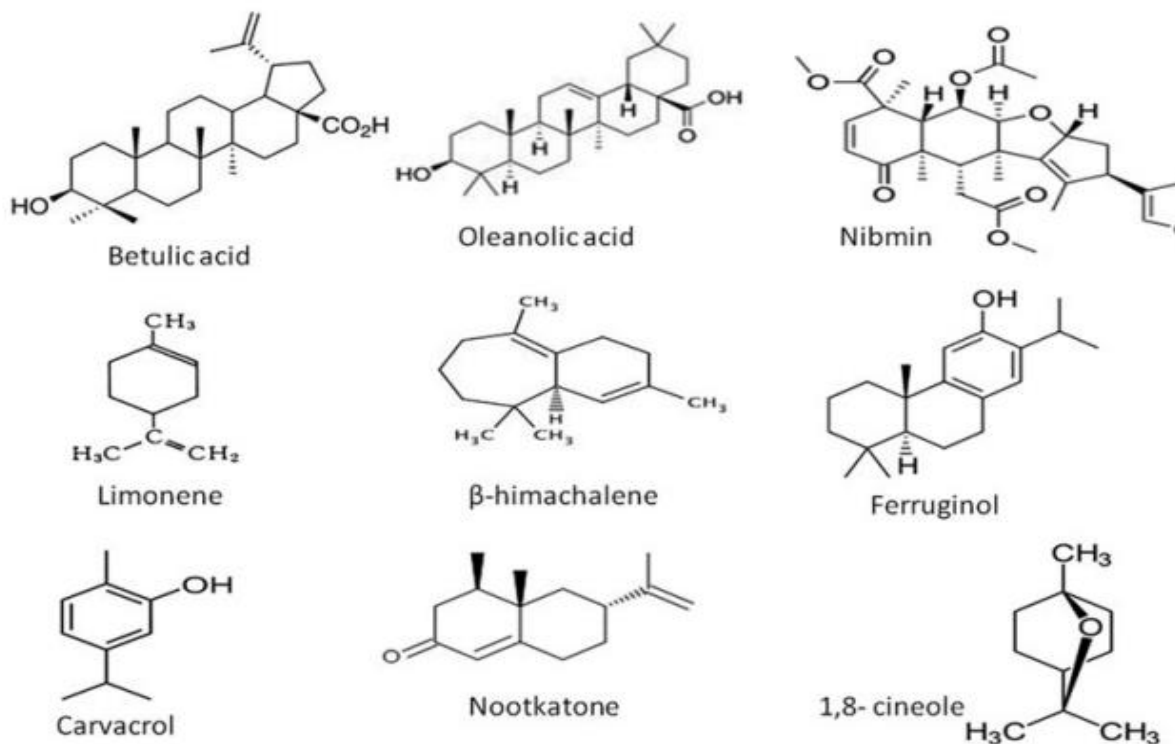


Figure 26: Structure chimiques des Terpènes (Jain, 2015).

I.1.5. Tanins

Représentent deux types de tanins :

-Tanins hydrolysables

Ils sont constitués par une molécule de sucre (le glucose le plus souvent) estérifiée par l'acide gallique ou un de ses dérivés (acide ellagique, chébulique ou valonique). Ils sont facilement hydrolysables par voie chimique ou enzymatique (Dridi, 2018).

- Tanins condensés

Sont des polymères de dérivés de flavonols liés par des liens C-C, mais reprisant des autres produits par la plupart des végétaux (Rawel, 2006).

II. Effet antioxydants des métabolites secondaires (polyphénols)

Diverses plantes ont des effets antioxydants en raison de leur composition en composés phénoliques qui ont des propriétés d'oxydation et de réduction. Les flavonoïdes et les acides phénoliques sont parmi les composés antioxydants les plus puissants, qui se font de 3 façons (Cazarolli et al., 2008)

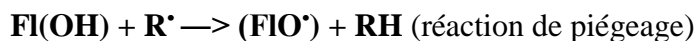
- Piégeages des radicaux libres
- Chélation des ions métalliques
- Inhibition enzymatique

II.1. Piégeages des radicaux libres

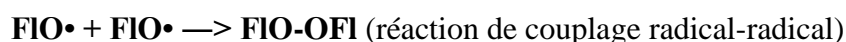
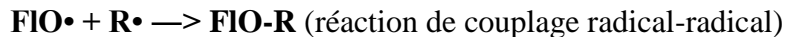
Selon les réactions présentées ci-dessous, les flavonoïdes (FI-OH) sont thermodynamiquement capables de réduire les radicaux libres oxydants comme le super oxyde, le pyroxyle, l'alkoxyde et l'hydroxyle par leur groupement hydroxyle selon la réaction représentée ci-dessous (Korkina et al., 1997).

Il y a beaucoup de discussions dans la littérature sur les mécanismes de l'action antioxydant des flavonoïdes. Jusqu'à présent, ces mécanismes et exigences structurales n'ont pas été entièrement compris. En tant que composés poly phénoliques, les flavonoïdes ont la capacité d'agir comme

antioxydants par un mécanisme de piégeage des radicaux libres avec la formation de radicaux flavonoïdes phénoxyles moins réactifs. Le potentiel élevé des composés flavonoïdes (FIOH) pour piéger les radicaux libres (R) peut s'expliquer par leur capacité à donner un atome d'hydrogène à partir de leur groupe hydroxyle et ainsi à piéger les radicaux libres :

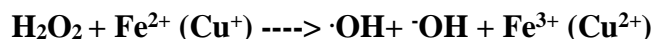


Cette réaction donne les radicaux flavonoïdes phénoxyles (FIO) et une molécule stable (RH). FIO subit ensuite un changement vers une structure de résonance en redistribuant l'électron non apparié sur le noyau aromatique. Ainsi, les radicaux flavonoïdes phénoxyles présentent une réactivité beaucoup plus faible par rapport à R. FIO réagirait davantage pour former des composés non réactifs, probablement par terminaison radicalaire (Amić et al., 2003) :



II.2. Chélation des ions métalliques

Les ions métalliques sont nécessaires pour le fonctionnement des processus biochimiques et physiologiques cellulaires, mais dans certains cas son mécanisme d'action n'est pas contrôlé, ces ions peuvent être à l'origine d'une peroxydation lipidique, un stress oxydatif, ou une blessure des tissus, à titre d'exemple Cu^{+2} ou $\text{Fe}^{2+}/\text{H}_2\text{O}_2$ est un stimulateur de la peroxydation des lipides (Tiqwari, 2001). Mais ils sont aussi responsables de la production du radical hydroxyle par la réduction du peroxyde d'hydrogène selon la réaction suivante :



Les flavonoïdes peuvent simplement chélater les ions métalliques en créant des composés complexes inactifs (Malesev & Kuntic, 2007). Dans la structure de plusieurs flavonoïdes se trouvent trois sites de coordination potentiels :

- Entre le groupe 5- hydroxy et le groupe 4-carbonyle ;
- Entre le groupe 3- hydroxy et le groupe 4-carbonyle ;
- Entre le groupe 3'-4'-hydroxy du cycle B (groupe catéchol) (Marzena & Mateusz, 2012)

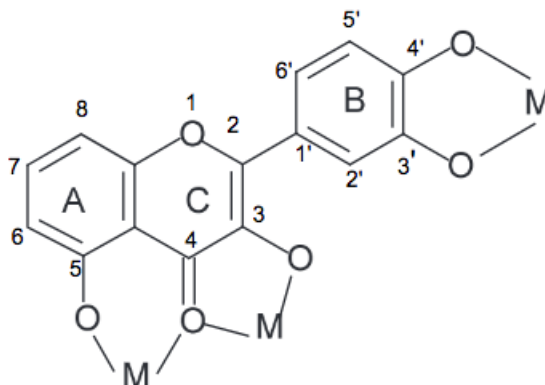


Figure 27 : Sites de chélation des ions métalliques (M) des flavonoïdes (Marzena & Mateusz, 2012)

II.3. Inhibition enzymatique

Les flavonoïdes sont capables d'inhiber les enzymes tels que la protéine kinase ou La xanthine oxydase (XO) (Ursini et al., 1994) et catalyse l'oxydation de l'hypoxanthine et de la xanthine en acide urique, qui sont responsables de la production d'anion super oxyde $O_2\cdot$ (Amicé et al., 2003). Le mécanisme de l'activité inhibitrice des flavonoïdes de l'enzyme xanthine oxydase dépend principalement de la nature plane du cycle benzopyrane, du groupe hydroxyle en position C-5 et C-7 et de l'angle de torsion formé par le C3-C2-C1'- C2' (Mathew et al., 2015).

Les flavonoïdes sont capables d'inhiber des composés impliqués dans la génération d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) comme : la cyclooxygénase, la lipoxygénase, la mono oxygénase microsomale, la glutathion S-transférase, la succin oxydase mitochondriale et enfin la NADH oxydase ; donc de réguler la production d'ERO au sein de l'organisme (Procházková et al., 2011).

II. 4. La relation entre la structure des flavonoïdes et leur effet antioxydants

Les activités anti-oxydantes des flavonoïdes sont déterminées par leur structure chimique contenant notamment :

1-La structure ortho-dihydroxy sur le cycle B (groupement catéchol) qui confère la stabilité au radical flavonoxy et intervenir à la délocalisation des électrons.

2-La double liaison C2-C3 en combinaison avec la fonction 4-oxo.

3- La présence du groupe 3-OH en lié à un double liaison C2-C3

4- L'effet de la glycosylation sur l'activité des flavones et flavanones : la glycosylation du groupe 7-OH réduit considérablement l'activité. Des effets similaires sont observés quand l'hésperétine est comparée avec son rutinoside (hésperidine), et la lutéoline avec son 3',7-diglucosides

5- 3, 5, 7, 3', 4' -penta hydroxy phénols : qui augmente l'activité antioxydant de la quercétine et diminution catéchine. Ceci est dû au fait que la quercétine possède une double liaison C2-C3 et une fonction 4-oxo. La cyanidine avec une structure conjuguée, a approximativement la même activité antioxydant que celle de la quercétine. Ces résultats démontrent l'importance

De la présence d'un cycle C insaturé, qui permet la délocalisation des électrons.

6- La présence de groupes hydroxyle en position C5 C4 C3 dans le cycle B (groupe pyrogallol rend les flavonoïdes plus efficaces que ceux qui contiennent un groupe hydroxyle, mais dans certain cas, ces composés des précurseurs d'oxydants (Procházková et al., 2011).

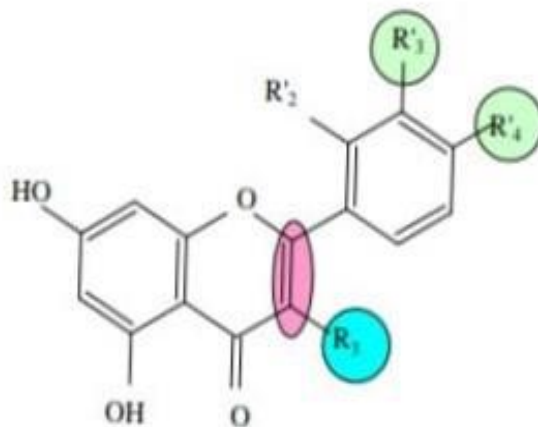


Figure 28: Eléments essentiels pour l'activité antioxydant des flavonoïdes (Guo et al., 2009)



Chapitre 3:
Teucrium polium

Généralité

Les plantes médicinales et leurs composants sont de nouvelles sources potentielles pour le développement de médicaments contre diverses maladies. *Teucrium polium* (Famille des Lamiacées) est une herbe à fleurs à croissance sauvage, que l'on trouve en abondance dans diverses régions telles que l'Europe, l'Afrique du Nord et l'Asie du sud-Ouest (Bahramikia & Yazdanparas, 2012 ; Rafieian, 2013 ; Nasri et al., 2013).

I. Famille des Lamiacées

La famille des lamiacées (Lamiaceae) ou (Labiatae) est une importante famille appartenant aux angiospermes dicotylédones. Elle est l'une des familles les plus utilisées comme source mondiale d'épices et d'extraits à fort pouvoir antimicrobien, antifongique, anti-inflammatoire et antioxydant. La présence des huiles essentielles est caractéristique dans cette famille (Bekkali et al., 2008).

Dans la flore de l'Algérie, les Lamiacées sont représentées par 28 genres et 146 espèces, certains genres sont de détermination délicate en raison de la variabilité externe des espèces (Quezel & Santa, 1962). Une grande partie de ces plantes sont aromatiques et riches en huiles essentielles d'où leur intérêt économique et médicinal puisqu'elles permettent de produire des huiles essentielles, des condiments (sauge, thym, basilic, menthe etc.), ainsi que des infusions très prisées et fournissant des antibiotiques naturels utilisés en aromathérapie, en cosmétique et aussi pour la fabrication des parfums et des produits pour la peau (Sosa & Tonn, 2006).

La famille des Lamiacées contient une très large gamme de composés comme les terpénoïdes, les iridoïdes, les polyphénols, les flavonoïdes, les huiles essentielles et plus précisément les courtes chaînes des terpénoïdes qui sont responsables de l'odeur et la saveur caractéristique des Lamiacées (Naghibi et al., 2005).

I.1. Présentation de Genre

Ce genre est représenté par plus de 340 espèces dont 20 se trouvent en Algérie, et 12 sous espèces qui ont été signalées. Cette Lamiacées est connue sous le nom français : Germandrée tomenteuse, et le nom anglais : Feltygermander, Ezovion. On reconnaît plusieurs noms vernaculaires arabes ou Berbère : Kayatta, Djaada ou Gattaba (Algérie), Timzourin (Berbère-Algérie), Takmazzut

(Tourages-Algérie), Jaaida (Maroc), Elgaslam et Elhelal (Yémen), Hachichat elrih (Liban). (Quezel & Santa, 1962).

I.2. Habitat et répartition géographique du genre *Teucrium*

Le genre *Teucrium* (Lamiaceae) est présenté dans la majorité des pays du du Moyen-Orient et de la Méditerranée (Kandouz et al., 2010), il se trouve en abondance au sud-ouest de l'Asie, de l'Europe et du nord de l'Afrique. Au nord (abandonné trouvé dans le secteur Irano-Turanien, principalement méditerranéen et occidental), elle pousse dans les pelouses arides, les rocailles de basse altitude, les collines et les déserts arides (Abdollahi et al., 2003).

Le genre *Teucrium* est représenté en Iran par 13 espèces dont l'orientale avec quatre sous-espèces accroissantes, se sont : orientale, de l'espèce d'orientale de *Teucrium*, glabrescens, de l'espèce d'orientale de *Teucrium*, taylori, de l'espèce d'orientale de *Teucrium*, et gloetrichum, de l'espèce d'orientale de *Teucrium* (Ranjbar et al., 2017).

En Algérie, elle est assez commune dans l'espace méditerranéo-saharien, plus rare au Sahara septentrional et au Tassili, elle pousse dans les lieux rocailleux et secs, les lits arides, les roches et les sables (Quezel & Santa, 1962 ; Ozenda, 2004 ; Lemoine, 2005). C'est une plante méditerranéenne, commune dans l'atlas saharien. Elle pousse surtout dans les lits pierreux des oueds et dans les roches en altitude entre 1200 et 2600 m (Abdallah & Sahki, 2004).

Selon OZENDA, les espèces les plus répandues de *Teucrium* en Algérie sont : pseudo-chamaepitys, campanulatumbotrys, flavum, kabylicum, lucidum, polium, mauritanicum, montanum, compactum, albidum, bracteatum, buxifolium, atratum, santaequézel, simonneau, ramosissim, scordiodes, fruticans, spinosum et resupinatum.

I.3. Systématique de la plante

Règne : Plantae

Embranchement : Spermatophyta

Classe : Dicotylédones

Ordre : Lamiales

Famille : Lamiaceae

Genre : *Teucrium*

Espèce : *polium* L

I.4.Description botanique

Le genre *Teucrium* présente environ 260 espèces, vivaces, arbustes ou sous-arbrisseaux, rarement annuels, à feuilles persistantes, simples opposées et rarement entières, le plus souvent dentées, crénelées ou pennatifides, fleurs blanches, rarement multiflores et dont la réunion forme des épis ou des grappes ; tiges florales feuillues ou munies de bractées semblables aux feuilles (Bahramikia, 2012)

La plante de *Teucrium polium*, également connue sous le nom de Jaàdah en arabe (Figure 29), est une plante herbacée vivace de petite taille qui pousse dans les régions méditerranéennes et sahariennes. Elle est de couleur blanchâtre et cotonneuse, et peut prendre différentes formes en fonction de l'environnement dans lequel elle pousse (Kerbouche et al., 2015)

- Famille : Labiées (synonyme : Lamiacées).
- Nom scientifique : *Teucrium polium* subsp. *capitatum* (L.) Briq.
- Nom latin : Germandrée tomenteuse
- Synonymes : *Teucrium tomentosum*, *Teucrium gnaphalodes*, *Teucrium chamaedrys* et *Teucrium capitatum*
- Nom commun : El-Djaada. El-khayata (**Bonnier, 1990**)



Figure 29 : *Teucrium polium* (feuilles et fleurs) (Jaradat et al., 2016).

I.5. Utilisation médicales

Teucrium polium L est considérée comme un ingrédient important dans de nombreuses prescriptions de médecine traditionnelle. *T. polium* est appliqué pour différentes conditions pathologiques, y compris les inflammations, les troubles gastro-intestinaux, les rhumatismes et le diabète dans la médecine populaire iranienne (Bahramikia et al., 2012). Son thé est appliqué pour traiter diverses maladies, à savoir l'indigestion, le rhume, les douleurs abdominales et les maladies urogénitales (Abdollahi et al., 2003). De nombreux patients atteints de diabète de type 2, en particulier dans le sud de l'Iran, utilisent les extraits aqueux obtenus à partir de parties aériennes de *T. polium* comme médicament antidiabétique (Esmaeili et al., 2004). L'extrait aqueux est également largement utilisé en médecine traditionnelle pour traiter les ulcères d'estomac dans certains pays arabes (Bahramikia et al., 2012). En médecine traditionnelle saoudienne, les infusions des parties aériennes de *T. polium* et de ses feuilles tendres sont appliquées par les populations locales pour traiter les troubles vermifuges, gastriques, fébrifuges et intestinaux. Ils sont également utilisés pour traiter les fièvres et les rhumes à l'aide de bains de vapeur (Mossa et al., 2000). En Jordanie, *T. polium* est utilisé pour traiter diverses maladies telles que le diabète, le cancer, les rhumatismes, les calculs rénaux, l'inflammation, la douleur et la fièvre (Nawash et al., 2013). Dans la médecine traditionnelle turque, les infusions de ses parties aériennes sont employées contre l'eczéma et les hémorroïdes (Bulut & Tuzlaci, 2015). Il est également utilisé comme épice dans les repas. Les parties aériennes de *T. polium* sont également brassées et bues pour traiter les maladies de l'estomac (Akin et al., 2010). Les parties dures de cette plante sont bouillies puis appliquées comme médicament sur les plaies (Akin et al., 2010). *T. polium* est largement utilisé dans la médecine traditionnelle d'Afrique du Nord. Ses parties aériennes sont appliquées pour le traitement de diverses maladies, à savoir les problèmes de foie, l'hypertension, la fièvre, les troubles digestifs, les rhumatismes, l'inflammation, le diabète et les maladies parasitaires dans la médecine traditionnelle marocaine (El Atki et al., 2019). En Algérie, il est traditionnellement utilisé en raison de ses propriétés hypolipidémiantes, antioxydantes, antibactériennes, hypoglycémiantes et anti-inflammatoires (Ait Chaouche et al., 2018). Traditionnellement, les Palestiniens utilisent ses extraits de feuilles d'eau chaude pour le traitement des troubles cardiaques et intestinaux, tandis que les feuilles brassées sont bues après chaque repas en raison des effets anti diarrhéiques et antispasmodiques de ces infusions (Jaradat et al., 2016). Les feuilles broyées sont utilisées sur la peau comme cataplasme contre la gale (Ali-Shtayeh et al., 2016). Dans les pays méditerranéens, *T. polium* est traditionnellement utilisé pour plusieurs états

pathologiques. Il est utilisé pour les troubles gastro-intestinaux en Bosnie-Herzégovine (Šarić-Kundalić et al., 2010), pour les problèmes digestifs en Albanie (Pieroni et al., 2005) et comme produit anti-ictérique, antihelminthique et tonique en Espagne (Gras et al., 2017). En Italie, on l'applique contre les maux d'estomac, le rhume, les myalgies, les maux de dents, les maladies de peau, les troubles de la ménopause et les piqûres d'insectes (Dall'Acqua et al., 2008). Il est également reconnu pour produire des effets toniques, diurétiques, antifongiques, antipyrétiques, antispasmodiques, antibactériens, carminatifs et antioxydants avantageux (Khazaei et al., 2018 ; El Atki et al., 2020).

I.6. Données phytochimiques de la plante

Teucrium polium L. est une plante aromatique médicinale largement utilisée dans la médecine traditionnelle pour ses propriétés thérapeutiques potentielles. Des études ont été menées pour déterminer la composition chimique de cette plante dans différentes régions géographiques, en utilisant des méthodes chromatographiques pour analyser les extraits.

Les composés phytochimiques thérapeutiques trouvés dans *T. polium* L. comprennent : les polyphénols, les diterpénoïdes, les huiles essentielles principalement mono terpéniques sesquiterpènes hydrocarbures et sesquiterpènes oxygénés, dont le carvacrol et le caryophyllène ont été les éléments les plus abondants dans *T. polium*. Capitatum, les glycosides phenylethanoides tels que verbascoside, poliumoside et la vandulifolioside, les glycosides de flavones avec aglycones triméthylés (Fettah, 2019).

Six flavonoïdes aglycones ont été identifiés : lutéoline, apigénine, la diosmétine, le cirsiol, la cirsimaritrine et le cirsilinoléol (Stefko et al., 2009), cependant les composés stéroïdiens ont été isolés par Ulubelen et al. (1994) et Kisiel et al. (1995). L'analyse des principes actifs révèle la présence des saponines, des tanins et des alcaloïdes (Shakhanbeh & Atrouce, 2001 ; Parsaee & Shafiee-Nick, 2006).



Partie II : Etude expérimentale



Matériels et méthodes

I. Matériels

I.1. Matériel végétal

La plante *Teucrium polium* a été récoltée en juin 2018 à Sétif. Les parties aériennes (les fleurs et les feuilles) de la plante sont nettoyées, puis séchées dans un endroit sec et aéré et à l'abri de la lumière. Elles sont ensuite broyées à l'aide d'un broyeur électrique, la poudre obtenue est prête à la préparation de l'extrait aqueux.

I.2. Matériel animal

Les différentes activités biologiques *in vivo* ont été effectuées sur des rats *Wistar albinos* provenant de l'institut Pasteur (Alger) de sexe femelle et dont le poids varie entre (170-190) g. Ces animaux ont été répartis dans des cages en plastique à la température ambiante avec un régime alimentaire de granulés d'origine ONAB et de l'eau *ad libitum*.

I.3. Réactifs Chimiques et solvants

Méthanol, Eau distillé, Eau Ultra pure, DPPH, Na₂CO₃, AlCl₃, Folin-Ciocalteu, Na Cl, ABTS, Phénanthroline, FeCl₃, K₃Fe (CN)₆, TCA, Nitrite d'Argent, Citrate trisodique....

I.4. Appareil utilisés

Balance, évaporateur rotatif de type BUCHI, vortex de type TechnoKartell, balance de précision, spectrophotomètre UV-visible de type SHIMADZU, Agitateur magnétique, micro pipettes, eppendorf, lecteur de microplaque, PH mètre.

II. Méthodes

II.1. Méthode d'extraction

Décoction aqueuse : 50 g de la poudre végétale a été mélangée avec 500 ml d'eau distillée et laissé en macération pendant 30 min ; puis le mélange a été porté à ébullition pendant 30 min. Le mélange a été ensuite filtré, centrifugé à 2000 tr /min pendant 10 min puis lyophilisé pour les tests biologiques.

II.2. Dosage des métabolites secondaires

II.2.1. Dosage des composés phénoliques totaux (TCP)

Le dosage des composés phénoliques totaux dans l'extrait a été effectué par le réactif de Folin-Ciocalteu (Singleton & Rossi, 1965). Ce dernier est un acide jaune, formé d'un mélange d'acide phosphotungstique et d'acide phosphomolybdique qui sont réduits pendant l'oxydation des phénols pour donner un mélange d'oxydes bleus de tungstène et de molybdène.

Dans une microplaque a 96 puis en ajoute 20 µl d'extrait, 100 µl de réactif de Folin-Ciocalteu et 75 µl de Na₂CO₃ 7 %, après agitation, le mélange est incubé à température ambiante et dans le noir pendant deux heures. Les essais ont été effectués en triple. La densité optique est ensuite lue à une longueur d'onde de 765 nm. La concentration des composés phénoliques totaux dans l'extrait a été déterminée en µg d'équivalents d'acide gallique (GAE) par mg d'extrait (Muller et al., 2010) à l'aide de l'équation suivante :

$$\text{Absorbance} = 0.0034 \times [\text{acide gallique } (\mu\text{g})] + 0.1044$$

II.2.2. Dosage des flavonoïdes

Le dosage des flavonoïdes dans les extraits est basé sur la formation d'un complexe entre Al⁺³ et les flavonoïdes. La méthode de Topçu et al. (2007) est utilisée avec quelques modifications pour une détermination sur microplaque 96 puits.

Dans une microplaque a 96 puis en ajoute 50 µl extrait, 130 µl méthanol, 10 µl Potassium acétate (1M), 10 µl nitrate d'aluminium 10%. Après agitation, le mélange est incubé à température ambiante et dans le noir pendant 40 min. Les essais ont été effectués en triple. La densité optique est ensuite lue à une longueur d'onde de 415 nm. La concentration des composés phénoliques totaux dans l'extrait a été déterminée en µg d'équivalents de quercétine (QE) par mg d'extrait (Muller et al., 2010) à l'aide de l'équation suivante :

$$\text{Absorbance} = 0.0047 \times [\text{quercétine } (\mu\text{g})] + 0.0165$$

II.3. Activité antioxydante

II.3.1. Activité de piégeage du radical DPPH

La capacité des extraits de plantes à piéger le radical libre DPPH a été déterminé selon la méthode de Blois, 1958. Où, Le test DPPH mesure l'activité de donneur d'un atome d'hydrogène (ou électron) et fournit donc une évaluation de l'activité antioxydante due à la réduction des radicaux libres. Le radical 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle (DPPH), un radical libre stable de couleur violette, est réduit en diphénylpicrylhydrazine non-radicalaire de couleur jaune (Figure 30) (Brand et al., 1995).

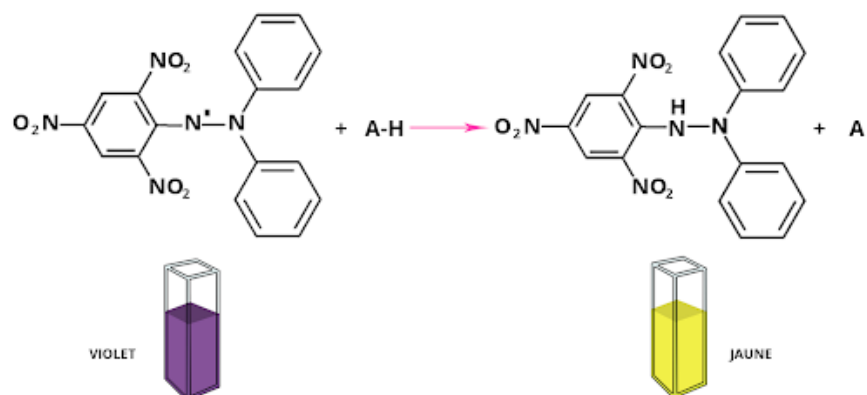


Figure 30 : Réaction d'un antioxydant avec le radical DPPH (Maataoui et al., 2006).

Un volume de différentes concentrations de l'extrait (40µl) est ajouté à 160 µl de la solution méthanolique du DPPH (0,004 %) fraîchement préparée. Les essais ont été effectués en triple et le mélange est incubé à l'obscurité et à température ambiante pendant 30 minutes. L'absorbance a été ensuite mesurée à 517 nm à l'aide d'un spectrophotomètre. Les absorbances mesurées servent à calculer le pourcentage d'inhibition du radical DPPH, qui est proportionnel au pouvoir anti radicalaire de l'extrait. Le pourcentage d'activité de piégeage de DPPH (I%) a été calculé selon l'équation suivante :

$$\text{Inhibition \%} = [(A_{\text{contrôle}} - A_{\text{extrait}}) / A_{\text{contrôle}}] * 100$$

Où $A_{\text{contrôle}}$ est l'absorbance du contrôle, et A_{extrait} l'absorbance de l'extrait/standard.

Les concentrations inhibitrices médianes IC_{50} permettent de calculer la concentration de l'échantillon testé nécessaire pour réduire 50 % des radicaux DPPH. Les IC_{50} ont été calculées graphiquement à partir des équations des courbes de tendances linéaires basées sur la variation du pourcentage de l'inhibition du radical DPPH (I%) en fonction des concentrations croissantes des extraits et des standards.

II.3.2. Activité de piégeage du cation radical $ABTS^{*+}$

L'activité de piégeage d'ABTS est déterminée par la méthode de Re et al., (1999). Cette méthode est basée sur la production directe d' $ABTS^{*+}$ de couleur bleu/verte, obtenu par la réaction entre l'ABTS incolore et le sulfate de potassium. Alors que l'ajout d'antioxydants à l' $ABTS^{*+}$ préformé conduit à sa réduction en ABTS (Figure31).

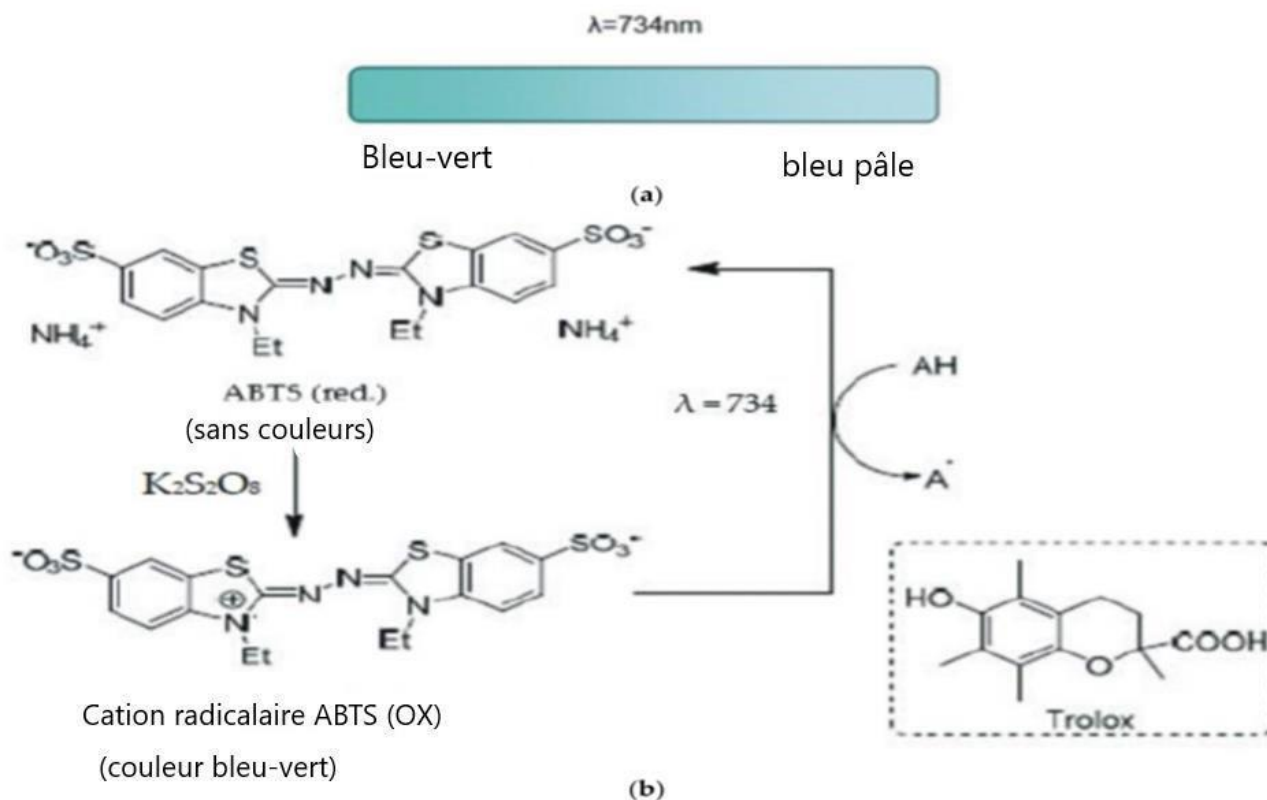


Figure 31: Principe de l'activité de piégeage du cation radical $ABTS^{*+}$ (Munteneau & Apetrei, 2021).

❖ Préparation de l' $ABTS^{*+}$

S1: 19,2 mg (ABTS) ont été mélangés avec 5 ml de H_2O .

S2 : 3,3 mg de $k_2S_2O_8$ ont été dissous dans 5 ml de H_2O .

Le mélange (S1+S2) a été bien agité et placé dans l'obscurité pendant 16 heures.

❖ **Procédure**

Pour évaluer l'activité de piégeage du radical ABTS^{•+} de l'extrait utilisé dans cette étude, 40 µl de l'extrait hydro méthanolique à concentrations croissantes (ou de méthanol pour le blanc) ont été ajoutés à 160 µl de la solution ABTS^{•+} et incubée à température ambiante pendant 10 minutes, puis, La mesure de l'absorbance a été effectuée à 734 nm. La vitamine C est utilisée comme standard dont l'absorbance a été mesurée dans les mêmes conditions que les échantillons. Le pourcentage d'inhibition a été calculé selon l'équation suivante :

$$\text{Inhibition \%} = [(A_{\text{contrôle}} - A_{\text{extrait}}) / A_{\text{contrôle}}] * 100$$

Où $A_{\text{contrôle}}$ est l'absorbance du contrôle, et A_{extrait} l'absorbance de l'extrait/standard.

II.3.3. Test de Phénanthroline

L'activité de phénanthroline est déterminée par la méthode de Szydłowska-Czeraniaka, (2008). Cette méthode est utilisée pour déterminer la capacité antioxydant des extraits des plantes et basée sur la réduction de Fe^{3+} en Fe^{2+} qui se produit en présence d'un agent antioxydant dans l'échantillon. Les ions de Fe^{2+} réagissent avec la phénanthroline pour donner un complexe rouge-orange.

❖ **Préparation des solutions**

S1 : 0.01g de 1,10-Phenanthroline dissoute dans 2ml de Me OH.

S2 : 0.006g de FeCl_3 dissoute dans 3ml de H_2O .

❖ **Procédure**

A l'aide d'une micropipette et dans 24 puits d'une microplaque, 10µl de différentes concentrations de l'extrait méthanolique ont été déposés avec 50µl de FeCl_3 (0,2%), 30µl de phénanthroline (0,5%) et 110µl de Me OH. Le contrôle négatif a été préparé de la même manière, en remplaçant le volume de l'extrait par 10µl du méthanol. La microplaque contenant les solutions a été incubée dans une étuve à 30°C et a l'obscurité pendant 20 minutes. Ensuite, la densité optique des solutions a été mesurée à la longueur d'onde de 510 nm. La vitamine C et le trolox sont utilisés comme standards.

Les résultats ont été calculés à titre d'A0,5 (µg/ml) correspondant à la concentration indiquant 0,50 d'absorbance.

II.3.4. Test de la réduction du fer FRAP

Le pouvoir réducteur du fer est déterminé par la méthode d'Oyaizu, (1986) avec une légère modification. Cette méthode repose essentiellement sur le pouvoir réducteur des échantillons antioxydants, ces derniers peuvent réduire la forme oxydée de Fe^{3+} du ferricyanure à la forme réduite (Fe^{2+}). Par conséquent, la couleur jaune de la forme de Fe^{3+} se transforme en différents degrés de couleur verte et bleue de Fe^{2+} .

❖ Préparation des solutions

S1 : 0.03 g de $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ dans 3 ml H_2O .

S2 : 0.3 g de TCA dans 3 ml H_2O .

S3 : 0.001 g de FeCl_3 dans 1 ml H_2O .

❖ Procédure

Différentes concentrations de l'extrait (10 μl) ont été ajoutées à 40 μl d'une solution tampon phosphate (pH 6.6) et à 50 μl d'une solution de ferricyanide de potassium (1%) $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$. Après 20 min d'incubation à 50°C, 50 μl d'acide tri-chloroacétique (TCA), 40 μl d' H_2O et 10 μl de chlorure de fer (0,1%) ont été ajoutés. Même préparation pour le blanc, mais avec le remplacement de l'extrait végétal par du méthanol. La lecture de l'absorbance est réalisée à 700 nm.

L'acide ascorbique est utilisé comme standard dont l'absorbance a été mesurée dans les mêmes conditions que les échantillons. Une augmentation de l'absorbance correspond à une augmentation du pouvoir réducteur des extraits testés.

Les résultats ont été calculés à titre d'A0,5 ($\mu\text{g}/\text{ml}$) correspondant à la concentration indiquant 0,50 d'absorbance.

II.4. Evaluation de l'effet gastro protecteur

Des rats de poids moyen de 180 \pm 10 g ont été mis à jeun pendant 24 heures avant l'expérimentation mais avaient accès libre à l'eau. Au début du test, des lots de 5 rats ont été constitués et les animaux ont reçu par voie orale l'extrait aqueux à la dose de 400 mg/kg. L'oméprazole (40 mg/kg) a été utilisé comme produit de référence. Une heure après le traitement, chaque rat a reçu 25 mg/kg d'indométacine. 4 heures après l'administration de l'indométacine, les rats ont été sacrifiés. L'estomac de chaque rat a été prélevé, ouvert selon la grande courbure à l'aide d'une paire de ciseaux,

lavé avec une solution physiologique (NaCl, 0,9 %). Après lavage, chaque estomac a été bien étalé sur une tablette pour mieux observer à l'œil nu les ulcères formés.

II.4.1. Analyse histologique

Des échantillons de tissus d'estomac ont été fixés dans de 10 % de formaldéhyde pendant 24 h. Ils ont ensuite été déshydratés avec de l'alcool et du xylène, inclus dans de la cire de paraffine, sectionnés à 5 µm et colorés à l'hématoxyline/éosine (HE).

Nos coupes histologiques ont été réalisées dans le laboratoire d'anatomie pathologique AL-Bir de Constantine, et la lecture des lames a été effectuée dans avec des médecins anatomopathologistes.

II.4.2. Évaluation biochimique et mesure des paramètres de stress oxydatif

II.4.2.1. Préparation de l'homogénats

Nous avons coupé les estomacs en petit morceaux, ensuite nous avons homogénéisé avec de KCl (1.15%) et centrifugé. Le surnageant ainsi obtenu est utilisé pour réaliser les mesures des paramètres du stress oxydant.

II.4.2.2. Dosage du MDA au niveau de l'homogénat

Le Malon dialdéhyde (MDA) est un marqueur fiable de la peroxydation lipidique, il a été mesuré à partir d'homogénats d'estomacs par la méthode de TBARS. Le dosage des TBARS (Thiobarbituricacid reactive substances) est basé sur la réaction du MDA avec le TBA (acide Thio barbiturique), sous conditions de haute température et d'acidité. Le complexe de couleur rose MDA-TBA formé a été mesuré par colorimétrie.

Les homogénats d'estomacs ou du standard ont été ajoutés à la solution contenant le TBA (0.67%) et l'acide phosphorique (1%). Le mélange réactionnel a été incubé pendant 45 min à 100 °C. Après l'incubation, les échantillons et les standards ont été refroidis pendant 10 min afin d'arrêter la réaction, et 4 ml de n-butanol ont été ajoutés. Puis, une centrifugation a été effectuée à 3000 rpm pendant 20 min. Ensuite, l'absorbance du surnageant soit mesurée à 532 nm et le niveau de MDA exprimé en nmol/g tissue (Uchiyama & Mihara, 1978).

II.4.2.3. Dosage de glutathion réduit

Le dosage du glutathion d'estomac (GSH) est déterminé par la méthode colorimétrique d'Ellman, 1959. Son principe est basé sur la réaction d'oxydation du GSH par l'acide 5, 5'- dithiobis 2-nitrobenzoïque (DTNB), libérant ainsi l'acide thionitrobenzoïque (TNB). Pour ce dosage, l'estomac est homogénéisé dans cinq volumes de TCA 5% puis centrifugé à 2000 rpm. 200 µl de surnageant sont dilués dans 1,8 ml de tampon phosphate (0.1 M, pH 8). À 2 ml du mélange de dilution, 100µl de DTNB (0.01M) sont additionnés. L'absorbance est lue à 412 nm contre un blanc préparé dans les mêmes conditions avec le TCA 5 %. Les concentrations sont exprimées en n mol/gr de tissu.

II.4.2.4. Mesure de l'activité enzymatique de la glutathion peroxydase (GPx)

L'activité enzymatique de la glutathion peroxydase (GPx) a été mesurée par la méthode de Flohé & Günzler, (1984). Cette méthode est basée sur la réduction de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) en présence du glutathion réduit (GSH), ce dernier est transformé en (GSSG) sous l'influence de GPx. 0.4 ml de GSH (0,1 mM) est ajouté à 0,2 ml de l'homogénat, puis nous avons additionné 0,2 ml de solution tampon TBS (Tris 50 mM, Na Cl 150 mM, pH 7.4), après 5min d'incubation 0,2 ml de H₂O₂ (1,3 mM) sont ajouté pour initier la réaction, après 120 min, 1 ml de TCA (1%) est additionné pour l'arrêter. Le mélange est mis dans un bain de glace pendant 30 minutes, puis centrifuger durant 10 minutes à 3000 rpm. 2,2 ml de solution tampon TBS sont additionné à 0,48 ml de surnageant et 0,32 ml de DTNB (1 mM), après avoir mélangé 5 min la lecture de la densité optique est effectuée à 412 nm. La détermination de l'activité enzymatique de la GPx a été calculée à l'aide de la formule suivante :

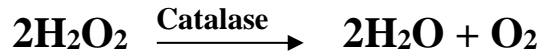
$GPx (\mu\text{mol GSH/ mg protéine}) = X / [] \text{ de protéine}$

$X = [(DO \text{ Echantillon} - DO \text{ Blanc}) \times 0.04] / DO \text{ Blanc}$

X=Quantité de GSH disparue (oxydée)

II.4.2.5. Mesure de l'activité enzymatique de la catalase

L'activité de la catalase a été estimée selon la méthode de Claiborne, (1985). Le principe est basé sur la disparition du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) du fait de l'activité de la catalase présente dans l'échantillon selon la réaction suivante :



Un volume de 25 µl de cytosol a été mélangé avec 1 ml de tampon phosphate (0.1 M, pH 7.4) et 975µl du peroxyde d'hydrogène (0.019 M). La densité optique a été mesurée trois fois successive chaque

60 secondes à 240 nm. L'activité de la catalase a été exprimée en unité internationale par minute et par gramme de protéine (UI / min/g de protéine), selon l'équation suivante :

$$\text{UI/g} = (2,3033/T) \times (\log A1/A2) / \text{g de protéine}$$

A1 : Absorbance à la première minute.

A2 : Absorbance à la deuxième minute.

T : Intervalle de temps en minute.

La concentration cytosolique des protéines est évaluée par la méthode de Lowry et al., (1951). Sous les mêmes conditions, une gamme étalon est établie en utilisant (0 à 0,5 mg) de protéine avec le sérum albumine bovine. L'absorbance est mesurée à 750 nm.

Etude statistique

Les résultats ont été exprimés sous forme de moyens ± écarts-types. L'évaluation statistique est effectuée en utilisant le test *t* de Student.



Résultats

I. Détermination du rendement

Les résultats obtenus montrent que l'extrait aqueux de la plante *Teucrium polium* représente un rendement de 10 % par rapport à la matière végétale sèche.

II. Dosage des composés phénoliques et flavonoïdes totaux

Les résultats obtenus montrent la richesse de l'extrait aqueux de *T. polium* en polyphénols et en flavonoïdes, dont la teneur représente $322,52 \pm 12,06$ µg d'équivalents d'acide gallique/mg d'extrait et $37,12 \pm 6,19$ µg d'équivalents de quercétine/mg d'extrait respectivement.

III. Activité Antioxydant de la Plante *T. polium*

III.1. Test de l'activité scavenger du radical DPPH

La méthode de piégeage du radical libre DPPH est largement utilisée pour évaluer le pouvoir antioxydant des extraits végétaux. Dans cette technique, l'effet antioxydant peut être facilement évalué en suivant la diminution de l'absorption de DPPH à 517 nm. Nos résultats représentés sur le Tableau 2 montrent que l'extrait aqueux de *T. polium* est capable de piéger le radical DPPH en fonction de ses concentrations, et son activité atteint plus de 80 % à 200 µg/ml. La valeur IC₅₀ calculée pour les deux échantillons indique que l'activité de notre extrait (IC₅₀ = $112,65 \pm 2,48$ µg/ml) est plus élevée par rapport à la vitamine C (IC₅₀ = $4,39 \pm 0,1$ µg/ml).

Tableau 2 : Activité anti radicalaire d'extrait aqueux de *T. polium* et des standards sur le radical libre DPPH.

Concentration	12.5 µg	25 µg	50 µg	100 µg	200 µg	400 µg	800 µg	IC₅₀ (µ/ml)
Extrait aqueux	NA	$7,95 \pm 2,19$	$22,33 \pm 1,51$	$47,82 \pm 1,49$	$84,75 \pm 1,20$	Sat	Sat	$112,65 \pm 2,48$
Concentration	0.78125 µg	1.5625 µg	3.125 µg	6.25 µg	12.5 µg	25 µg	50 µg	IC₅₀ (µ/ml)
Vit C	0.31 ± 1.02	12.90 ± 0.28	29.69 ± 0.39	76.67 ± 0.37	84.94 ± 0.84	87.78 ± 0.49	86.36 ± 0.21	4.39 ± 0.01

III.2. Test de l'activité scavenger du cation radical ABTS⁺

Pour déterminer l'effet antioxydant des extraits de plantes, leur activité de piégeage a été estimée par le test ABTS. C'est une méthode colorimétrique et dépend principalement de la diminution de l'absorption, c'est-à-dire du changement de l'intensité de la couleur bleue du radical

ABTS^{•+} jusqu'à sa disparition complète sous l'influence des antioxydants présents dans l'échantillon et elle est mesurée à 734 nm. Selon les résultats indiqués sur le Tableau 3 le pourcentage d'inhibition du cation radical ABTS^{•+} est directement proportionnel à l'augmentation de la concentration de l'extrait aqueux de *T. polium*. Où la valeur IC₅₀ de l'extrait a été estimée à (IC₅₀ = 23,34±1,33µg/ml), et elle est supérieure à la standard vitamine C (IC₅₀= 3.04±0.05 µg/ml), ce qui montre que l'activité de piégeage de l'extrait est inférieure à l'activité de standard.

Tableau 3: Pourcentages d'inhibition du cation radical ABTS^{•+} par l'extrait aqueux de *T. polium* et l'antioxydant de référence (Acide ascorbique).

Concentration (µg/ml)	12.5	25	50	100	200	400	800	IC ₅₀ (µg/ml)
Extrait aqueux	30,06±4,22	59,24±0,64	84,70±1,81	92,46±0,31	93,50±0,36	94,24±0,24	Sat	23,34±1,33
Concentration (µg/ml)	0.78125	1.5625	3.125	6.25	12.5	25	50	IC ₅₀ (µg/ml)
Vit C	13.43±0.82	28.76±0.67	52.94±0.94	93.21±0.11	93.08±0.19	92.40±0.88	92.96±0.11	3.04±0.05

III.3. Activité du pouvoir réducteur test FRAP

Le potentiel réducteur de l'extrait est déterminé par la méthode colorimétrique qui est basée sur la réduction d'un complexe ferrique Fe³⁺ à la forme ferreuse (Fe²⁺), et l'on obtient une couleur bleue intense avec une absorption maximale à 700nm. Nos résultats (Tableau 4) montrent que l'extrait végétal utilisé dans notre étude a un pouvoir réducteur augmenté en fonction des concentrations (A_{0.5}>200 µg/ml). Mais moins efficace que l'acide ascorbique qui présente un excellent pouvoir réducteur (A_{0.5} = 3.62±0.29µg/ml).

Tableau 4: Pouvoir réducteur [Test FRAP (Ferric Reducing antioxidant Power)] de l'extrait aqueux de *T. polium* et l'antioxydant de référence (Acide ascorbique).

Concentration (µg/ml)	3.125	6.25	12.5	25	50	100	200	A _{0,5} (µg/ml)
Extrait aqueux	NA	NA	NA	0,07±0,01	0,13±0,06	0,20±0,03	0,26±0,13	>200
Concentration (µg/ml)	0.0976	0.195	0.390	0.781	1.562	3.125	6.25	A _{0,5} (µg/ml)
Acide ascorbique	0.07±0.00	0.09±0.01	0.12±0.01	0.17±0.01	0.25±0.02	0,47±0,03	0.79±0.09	3,62±0,29

III.4. Activité de réduction par la formation du complexe Fe²⁺-phénantroline

Le pouvoir de réduction d'échantillon est mesuré en fonction de l'intensité de l'apparition de la couleur rouge-orange du complexe Fe²⁺-phénantroline, où l'absorption est maximale à 510 nm. Et

notre étude a prouvé (Tableau 5) que l'extrait aqueux de *T. polium* a une bonne capacité de réduction ($A_{0.5} = 73,25 \pm 4,22 \mu\text{g/ml}$), mais elle est faible par rapport aux deux standards trolox ($A_{0.5} = 5,21 \pm 0,27 \mu\text{g/ml}$) et vitamin C ($A_{0.5} = 3,08 \pm 0,02 \mu\text{g/ml}$).

Tableau 5: Pouvoir réducteur (Absorbance du complexe Fe^{+2} - phénantroline) de l'extrait aqueux de *T. polium* et les antioxydants de référence.

Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	3.125	6.25	12.5	25	50	100	200	$A_{0,5}$ ($\mu\text{g/ml}$)
Extrait aqueux	0,25 \pm 0,01	0,27 \pm 0,01	0,29 \pm 0,01	0,31 \pm 0,02	0,39 \pm 0,03	0,61 \pm 0,02	0,99 \pm 0,16	73,25 \pm 4,22
Concentration ($\mu\text{g/ml}$)	0.0976	0.195	0.390	0.781	1.562	3.125	6.25	$A_{0,5}$ ($\mu\text{g/ml}$)
Trolox	0.25 \pm 0.01	0.24 \pm 0.01	0.26 \pm 0.01	0.26 \pm 0.00	0.32 \pm 0.01	0.38 \pm 0.01	0.56 \pm 0.02	5.21 \pm 0.27
Vit C	0.26 \pm 0.01	0.29 \pm 0.00	0.29 \pm 0.02	0.31 \pm 0.01	0.37 \pm 0.01	0.50 \pm 0.00	0.80 \pm 0.00	3.08 \pm 0.02

IV. Effet de l'oméprazole ou l'extrait aqueux de *T. polium* sur le stress oxydatif dans l'ulcère gastrique induit par l'indométacine

L'effet antioxydant *T. polium* a été évalué via l'évaluation de la teneur en GSH, de la concentration en MDA et de l'activité CAT et GPx dans l'homogénat gastrique.

IV.1. Effet protecteur de l'extrait aqueux de *T. polium* vis à vis la peroxydation lipidique

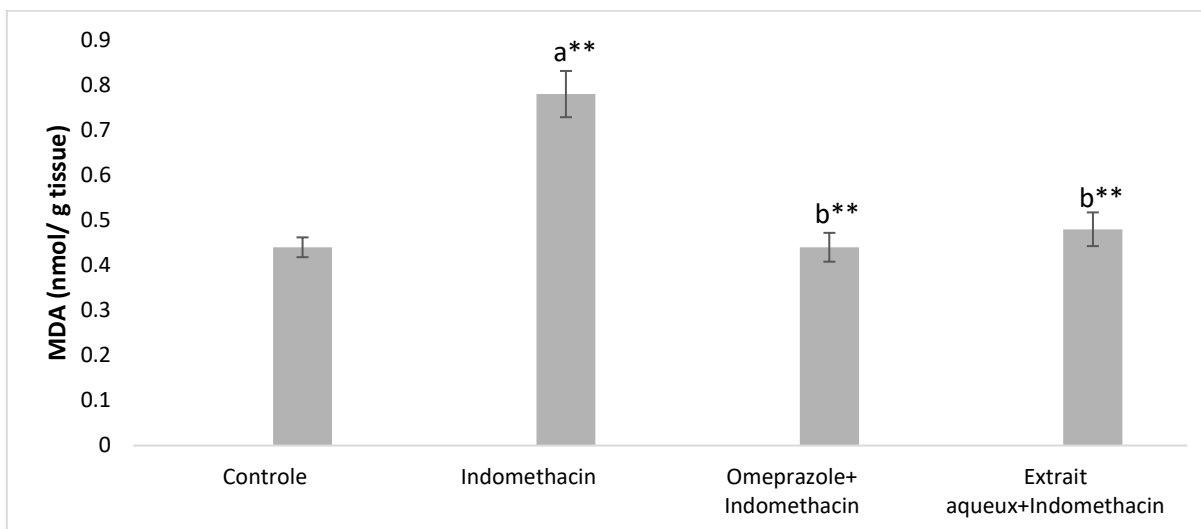


Figure 32 : Effet de l'extrait aqueux de *T. polium*, l'oméprazole et l'indométacine sur la production du MDA dans les cellules gastriques. Les valeurs sont données en moyenne \pm Ecart type. Test de student: ** $p < 0.01$; a : comparativement au groupe témoin b : comparativement au groupe traité par l'indométhacine.

Les effets de l'oméprazole ou l'extrait aqueux de *T. polium* sur l'état de stress oxydatif de la muqueuse gastrique ont été évalués par la mesure du niveau de MDA, un biomarqueur de la peroxydation lipidique. L'indométacine (25 mg/kg) a augmenté de manière significative ($p < 0,01$) le niveau de MDA chez les rats du groupe indométacine seul par rapport au groupe témoin, avec un pourcentage d'augmentation de 77,27%. Tandis que le prétraitement avec l'oméprazole (40 mg/kg) ou l'extrait aqueux de *T. polium* (400 mg/kg) ont significativement diminué ($p < 0,01$) le niveau de la MDA dans l'estomac lorsqu'il est comparé au estomac de rats du groupe indométacine seul (Figure 32). La diminution est de l'ordre de 99,99 et 91,89% chez les rats prétraités par l'oméprazole ou l'extrait aqueux de *T. polium* respectivement par rapport au groupe traité par l'indométacine seule (Figure 32). L'activité gastroprotectrice de l'extrait aqueux était comparable à celle de l'oméprazole, un médicament standard.

IV.2. Effet de l'extrait aqueux de *T. polium*, l'oméprazole et l'indométacine sur la variation de glutathion (GSH) dans les cellules gastriques

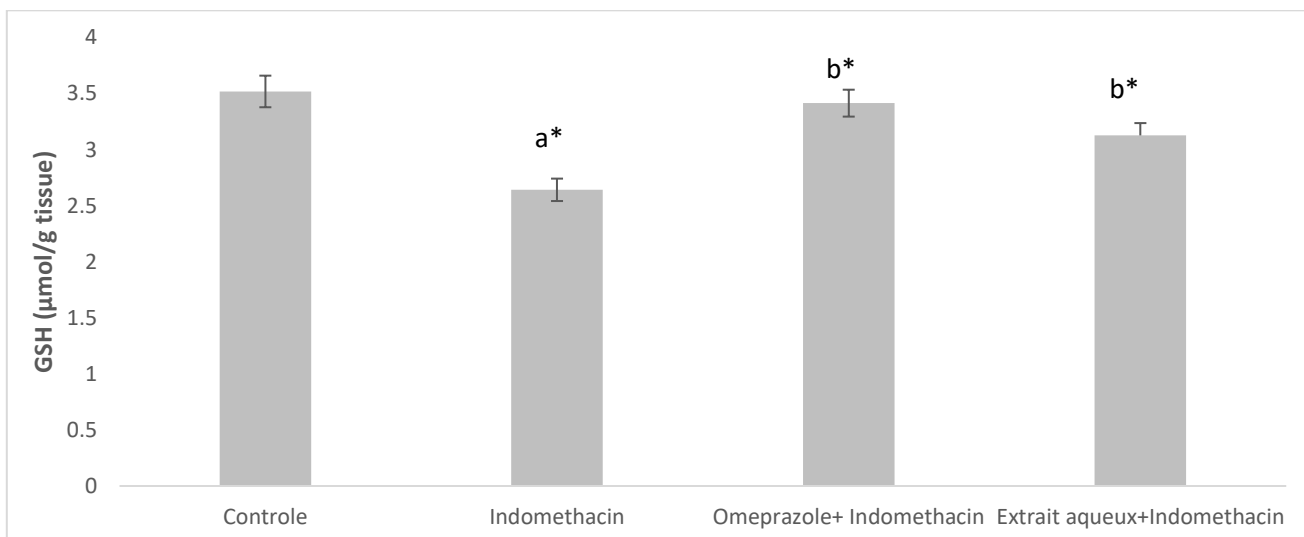


Figure 33: Effet de l'extrait aqueux de *T. polium*, l'oméprazole et l'indométacine sur la variation de glutathion (GSH) dans les cellules gastriques. Les valeurs sont données en moyenne \pm Ecart type. Test de student : * $p < 0,05$; a : comparativement au groupe témoin b : comparativement au groupe traité par l'indométhacine.

Comme le montre la figure 33, l'exposition à l'indométhacine a réduit de manière significative ($p < 0,05$) la teneur en GSH d'environ 35% par rapport au groupe témoin. De plus, le prétraitement avec l'oméprazole a provoqué une augmentation significative ($p < 0,05$) de la teneur en GSH, par

rapport au groupe exposé à l'indométhacine. Le groupe prétraité avec du l'extrait aqueux de *T. polium* (400 mg/kg) a démontré une augmentation significatives ($p < 0,05$) de la teneur en GSH par rapport au groupe exposé à l'indométhacine.

IV.3. Effet de l'extrait aqueux de *T. polium*, l'oméprazole et l'indométacine sur l'activité des enzymes antioxydante gastrique (GPx et CAT) :

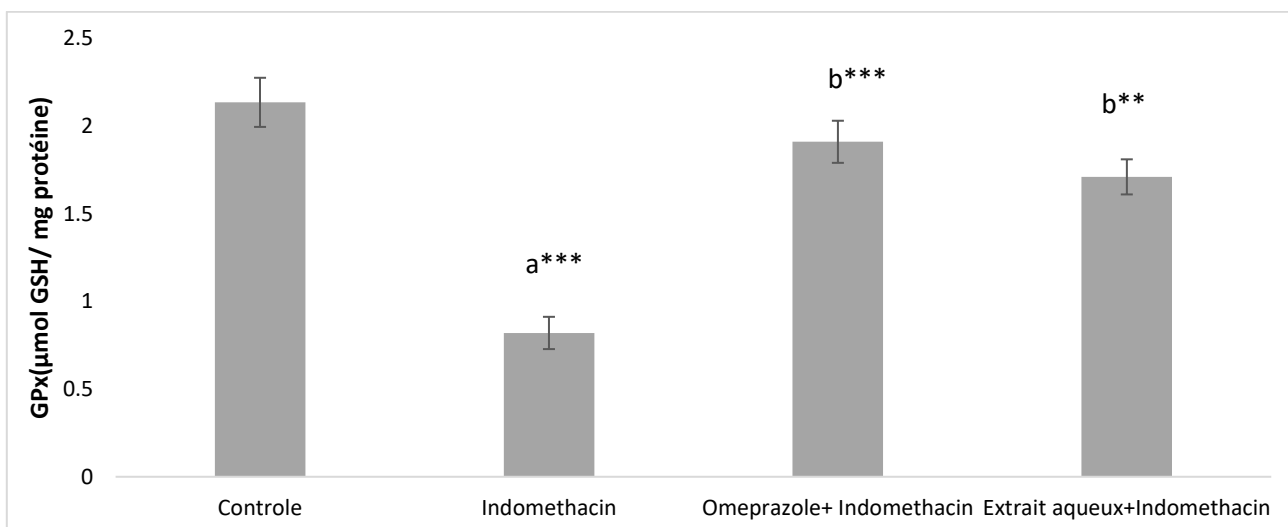


Figure 34: Effet de l'extrait aqueux de *T. polium*, l'oméprazole et l'indométacine sur l'activité de la glutathion peroxidase (GPx) dans les cellules gastriques. Les valeurs sont données en moyenne \pm Ecart type. Test de student:** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$; a : comparativement au groupe témoin b : comparativement au groupe traité par l'indométhacine.

En ce qui concerne l'activité enzymatique de la GPx et de la catalase, l'exposition à l'indométhacine a provoqué une baisse significative ($p < 0,001$) par rapport au groupe témoin (Figure34). D'autre part, le prétraitement des rats avec l'oméprazole a démontré une augmentation significative ($p < 0,001$) de l'activité du CAT et du GPx par rapport aux animaux exposés à l'indométhacine. De plus, le groupe prétraité avec l'extrait aqueux de *T. polium* a montré une augmentation significative ($p < 0,01$) de l'activité enzymatique du CAT et du GPx par rapport au groupe exposé à l'indométhacine (Figure35).

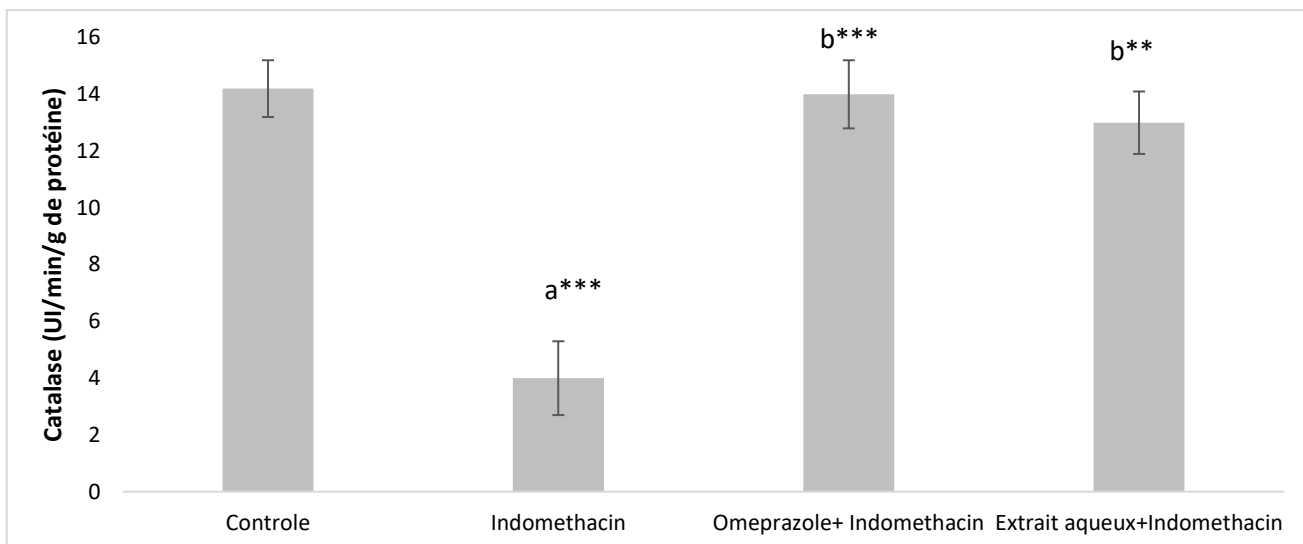


Figure 35: Effet de l'extrait aqueux de *T. polium*, l'oméprazole et l'indométacine sur l'activité de la catalase dans les cellules gastriques. Les valeurs sont données en moyenne \pm Ecart type. Test de student : ** $p < 0.01$, *** $p < 0.001$; a : comparativement au groupe témoin b : comparativement au groupe traité par l'indométhacine.

V. Évaluation histopathologique des effets de l'extrait aqueux de *T. polium*

V.1. Etude macroscopique

Les différences macroscopiques et les types de lésions gastriques observés chez les rats traités par l'indométhacine seul ou prétraiter par l'oméprazole (40mg/kg/j) ou l'extrait aqueux de *T. polium* (400 mg/kg/j) sont représentées dans la figure 36 ci-dessous.

Macroscopiquement, les estomacs des rats traités par l'indométhacine seul (B) présentent des hémorragies et de nombreuses lésions profondes (ulcérations) qui couvrent toute la surface de l'estomac par rapport au contrôle (A), aucune lésion n'a été enregistrée. Le prétraitement par l'extrait aqueux de *T. polium* (D) ou par l'oméprazole (C) a montré des effets protecteurs, on a enregistré des lésions rares et superficielles chez les rats prétraités par l'extrait aqueux de *T. polium*.

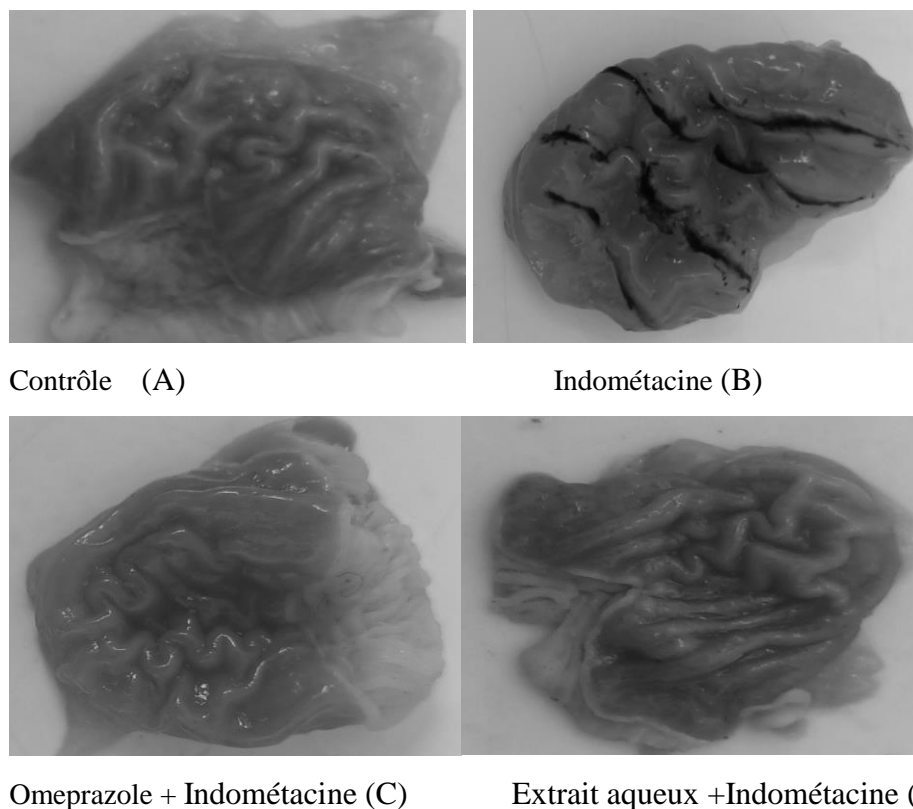


Figure 36 : Photomicrographie montrant l'effet de l'extrait aqueux de *T. polium* sur la morphologie globale de la muqueuse gastrique des rats ulcérés. (A) Le groupe témoin négatif n'a montré aucune lésion de la muqueuse gastrique (B) Rats ulcérés par Indométacine (C) Rats traités par Indométacine prétraités avec l'Omeprazole (40 mg/kg) (D) Rats traités par IND prétraité avec l'extrait aqueux de *T. polium* 400 mg/kg.

V.2. Etude microscopique

L'examen histopathologique des sections gastriques colorées à l'hématoxyline et à l'éosine (H&E) obtenues à partir des rats témoins a révélé une structure histologique normale (Figure 37). L'examen des coupes obtenues à partir du groupe indométacine a montré une érosion de la muqueuse. En outre, une infiltration et un œdème dans la sous-muqueuse ont été observés (Figure 37). Un prétraitement avec de l'omeprazole (40 mg/kg) a montré un effet protecteur significatif sur l'architecture tissulaire. Ainsi, une légère érosion de la couche muqueuse, (Figure 37). L'effet gastro protecteur de l'extrait aqueux de *T. polium* a été confirmé par analyse histologique. En effet, l'extrait aqueux de *T. polium* (400 mg/ml) a exercé des effets protecteurs similaires à l'omeprazole et significativement amélioré les effets de l'indométacine. Plus précisément, une légère dégénérescence de l'épithélium muqueux (Figure 37).

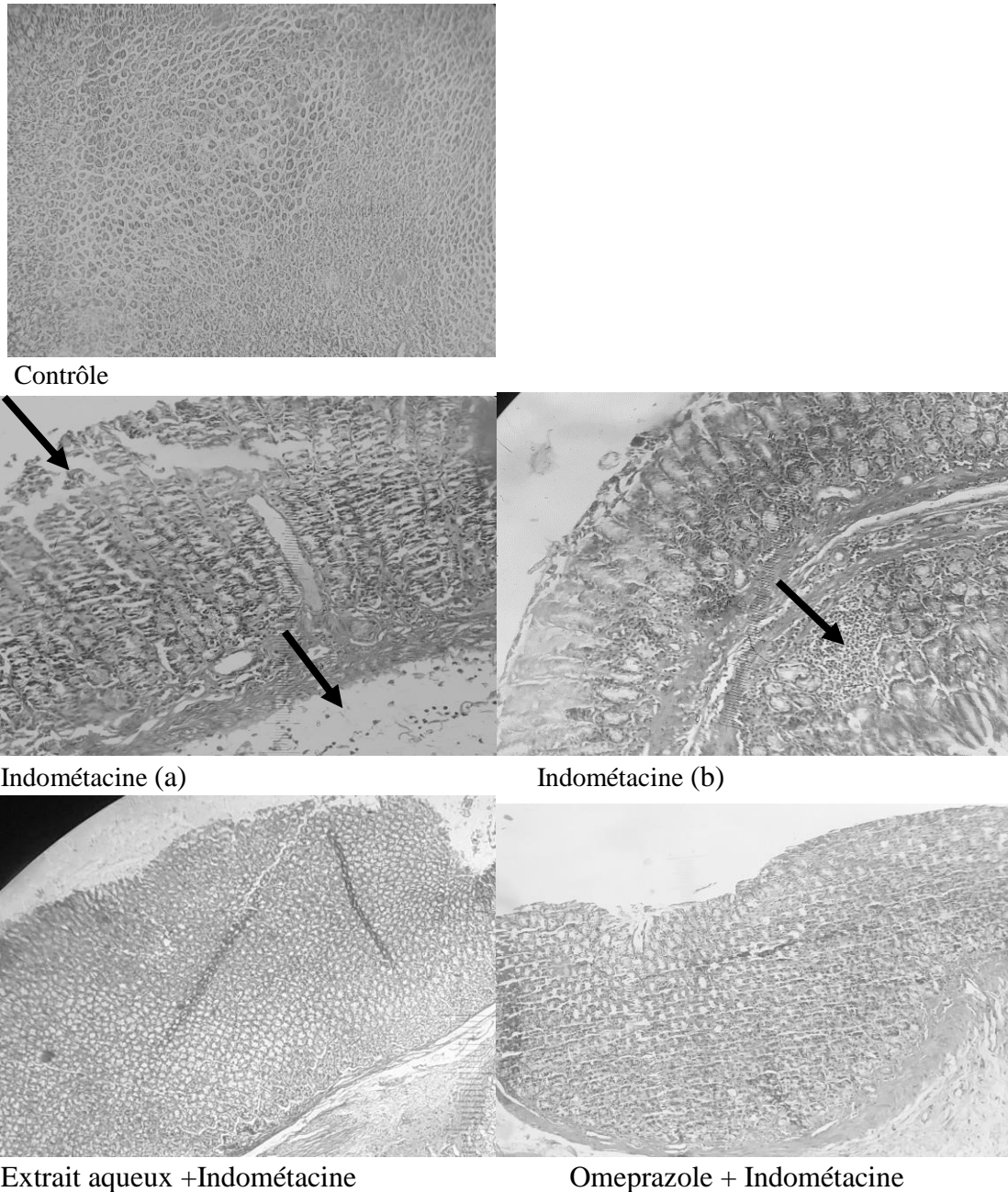


Figure 37 : Caractéristiques histologiques de la muqueuse gastrique de rats traités avec l’omperazole ou l’extrait aqueux de *T. polium* après un ulcère induit par l’indométhacine. Groupe témoin présentant une architecture normale de la muqueuse gastrique ; Groupe indométacine seul montrant une perturbation de la couche sous-muqueuse, érosion (a) et une infiltration de la muqueuse par des cellules inflammatoires (b); Groupe Extrait aqueux +Indométacine montrant une légère perturbation de l’épithélium de surface. Groupe Omeprazole+ Indométacine montrant la régénération et la restauration des cellules de la muqueuse avec restitution des cellules épithéliales de surface (H & E × 10).



Discussion

Discussion

Les plantes renferment des composés phytochimiques tels que les flavonoïdes et les acides phénoliques, qui possèdent une activité biologique remarquable (Asif, 2015). La présence de ces composés dans les extraits de plantes est responsable de leur capacité à piéger les radicaux libres. Les flavonoïdes, qui font partie des métabolites secondaires les plus abondants dans diverses parties des plantes, sont réputés pour leurs propriétés antioxydants efficaces (Górniak et al., 2019). Cette efficacité dépend de la présence de groupes hydroxyle et carboxyle, qui peuvent se lier aux radicaux libres et les neutraliser, ainsi que de leur capacité à donner un électron ou un atome d'hydrogène aux radicaux libres non appariés (Gurung, 2020). C'est pourquoi il est important de déterminer la quantité totale de polyphénols et de flavonoïdes dans l'extrait de la plante *T. polium* L que nous avons étudiée.

Pour identifier les substances actives de la plante *T. polium* L les teneurs des composés phénoliques et des flavonoïdes dans l'extrait aqueux de la plante ont été déterminées en utilisant respectivement le protocole de Folin-Ciocalteu et la méthode colorimétrique du nitrate d'aluminium. Ces teneurs ont été exprimées en équivalents d'acide gallique (mg GAE/g) et de quercétine (mg QE/g) respectivement.

Les résultats obtenus montrent la richesse de l'extrait aqueux de *T. polium* en polyphénols et en flavonoïdes, dont la teneur représente $322,52 \pm 12,06$ μg d'équivalents d'acide gallique/mg d'extrait et $37,12 \pm 6,19$ μg d'équivalents de quercétine/mg d'extrait respectivement. Sur la base des résultats d'une sélection de *T. polium* de Maroc (El Atki et al., 2020), les auteurs ont constaté que la concentration phénolique totale la plus élevée de cette plante est observée avec l'extrait méthanolique (112,27 mg GAE/g de poids sec). De même, notre étude a également révélé que l'extrait aqueux de *T. polium* contenait une forte teneur en phénols totaux ($322,52 \pm 12,06$ mg GAE/g). Dans notre étude les résultats de teneur en flavonoïdes totaux obtenus sont inférieure aux résultats rapportés par El Atki et al., (2020).

Habituellement, les phytocomposés de la plante *T. polium*, principalement les polyphénols, sont la clé de la propriété antioxydante. Cette activité est généralement liée à la quantité totale de flavonoïdes présents dans l'extrait, et elle est principalement due à leur capacité à agir en tant que donneurs d'hydrogène, agents réducteurs et pièges à radicaux (Benabdallah et al., 2016). Donc La présence d'un grand nombre de groupes hydroxyles phénoliques dans la molécule accroît les

propriétés antioxydantes. Ici, il a été montré que l'extrait aqueux de la plante *T. polium* a une capacité antiradicalaire et antioxydante via divers tests antioxydants *in vitro* basés sur le processus de réduction des échantillons (méthode phénanthroline, pouvoir antioxydant réducteur ferrique) et l'activité de piégeage des radicaux libres des composés (Essai de piégeage des radicaux DPPH et ABTS). En termes de capacité de réduction, les résultats ont indiqué que l'activité est considérable. Une étude antérieure de la littérature a rapporté que l'extrait a montré une activité de piégeage significative de l'ABTS⁺ et du DPPH[·], avec des valeurs de IC₅₀ allant de 0,38 à 5 mg/ml et de 0,23 à 4,02 mg/ml, respectivement. De plus, tous les extraits ont montré un bon pouvoir antioxydant réducteur ferrique avec des valeurs EC₅₀ variant entre 0,19 et 3,94 mg/ml (El Atki et al., 2020). Selon les résultats de l'étude d'El Atki et al. (2020), les extraits éthanoliques, méthanoliques et aqueux de *T. polium* obtenus par la technique de macération ont montré un bon potentiel antioxydant mais inférieur à celui fondé dans ce travail.

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont largement prescrits pour traiter la douleur, la fièvre et l'inflammation. Cependant, l'utilisation à long terme d'AINS, tels que l'indométhacine, peut provoquer une ulcération gastrique par divers mécanismes, notamment des lésions par inhibition de la synthèse des prostaglandines (PG), une réduction du flux sanguin local, une irritation régionale et une inhibition de régénération tissulaire (Hudson et al., 1992). La pathogenèse de la formation de lésions ulcéreuses gastriques est multifactorielle et n'a pas été entièrement clarifiée. Même si plusieurs médicaments anti-ulcéreux synthétiques sont actuellement disponibles, ils peuvent présenter des effets secondaires légers à graves (Koyyada, 2021). Par conséquent, il est nécessaire d'identifier des médicaments anti-ulcératifs non toxiques et facilement accessibles.

De nombreuses études ont montré que des lésions gastriques peuvent survenir en raison d'une libération accrue d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), d'une prolifération cellulaire atténuée et d'une inflammation accrue (El-Ashmawy et al., 2016 ; Danisman et al., 2023). Par conséquent, le contrôle de la génération de ROS et de la réponse anti-inflammatoire est essentiel pour supprimer l'ulcère gastrique.

Diverses substances naturelles d'origine végétale sont efficaces dans le traitement des maladies gastriques. *T. polium* L est une plante culinaire populaire utilisée dans différentes parties du monde,

présentant des effets anti-inflammatoires, antioxydants, et même antihémolytique. L'activité de *T. polium* a été associée à divers mécanismes, tels que sa richesse en antioxydant naturelle (polyphénol et flavonoïdes) (Krache et al., 2018).

L'indométacine, déclenche la formation d'ulcères en inhibant la production de prostaglandines et en provoquant une production excessive de radicaux libres d'oxygène (Khalaf et al., 2022). Le lien entre le stress oxydatif et l'ulcère gastrique étant bien établi, *T. polium*, en raison de ses propriétés antioxydantes, est un candidat thérapeutique probable.

La présente étude a évalué l'effet de l'extrait aqueux de *T. polium* dans un modèle d'ulcère gastrique induit par l'indométacine. L'induction de l'ulcération gastrique a été réalisée par l'administration orale d'indométacine (25 mg/kg). Conformément aux investigations précédentes, l'administration d'indométacine a provoqué l'ulcère des lésions macroscopiques hémorragiques (Chellappan et al., 2017; Jafari et al., 2022). De plus, les animaux ulcérés présentaient des changements histologiques typiques, notamment une érosion gastrique, des dommages à l'intégrité de la muqueuse gastrique, un œdème sous-muqueux et une infiltration de cellules inflammatoires (Maity et al., 2009 ; Chellappan et al., 2017 ; Jafari et al., 2022).

Le prétraitement avec l'extrait aqueux de *T. polium* a montré un effet gastroprotecteur macroscopique qui a été confirmé par des découvertes histopathologiques microscopiques (une architecture presque normale a été observée avec une légère perturbation de la muqueuse gastrique et aucune marque d'hémorragie n'a été observée). Notamment, l'amélioration d'ulcère macroscopique par l'extrait aqueux de *T. polium* s'est avérée assez similaire à l'omeprazole, un médicament gastroprotecteur standard. Nos résultats sont en accord avec les résultats de l'étude de Mehrabani et al., (2009) qui confirmer les effets curatifs de *T. polium* dans la réparation de l'ulcère gastrique induit par l'indométacine chez le rat.

Les ROS sont produites au cours du métabolisme cellulaire dans le cadre de processus physiologiques et pathologiques. Cependant, une libération excessive de ROS est présente dans l'ulcère gastrique (El-Ashmawy et al., 2016 ; Danisman et al., 2023). Les organismes se défendent contre les effets néfastes des ROS avec des systèmes antioxydants spécifiques, composés des enzymes endogènes. En effet, les enzymes CAT et SOD se caractérisent comme la première ligne de défense contre le stress oxydatif. La SOD neutralise le superoxyde et produit du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), et la CAT élimine les effets nocifs du H₂O₂ en le convertissant en eau (Goudable & Favier, 1997).

Lorsque des ROS excessifs sont libérés, ces mécanismes de défense sont dépassés. Il a déjà été démontré que l'indométacine diminue l'activité de la CAT (Küçükler et al., 2022), ce qui est vérifié dans la présente étude. De plus, nous montrons ici que le traitement par l'extrait aqueux de *T. polium* a régulé la diminution des niveaux de CAT des animaux ulcérés par l'indométacine. L'activité CAT accrue observée lors de l'administration de l'extrait aqueux de *T. polium* peut être due à des effets antioxydants de l'extrait aqueux de *T. polium* ou peut être un effet direct sur l'expression de CAT. En effet, des études antérieures ont montré que traitement par l'extrait aqueux de *T. polium* augmente l'activité de CAT (Ardestani et al., 2008 ; Rahmouni et al., 2018). L'augmentation de l'activité de la CAT empêchera la peroxydation des lipides et la destruction des tissus par des lésions atténuées induites par le xenobiotique chez les animaux prétraités à l'extrait aqueux de *T. polium* (Rahmouni et al., 2019).

À mesure que la production de MDA augmente dans l'ulcère gastrique induit par l'indométacine, les niveaux de GSH et d'autres antioxydants endogènes, diminuent, facilitant les dommages oxydatifs aux tissus (Soliman et al., 2017). Nos résultats ont révélé que les niveaux de la peroxydation lipidique augmentent dans l'échantillon d'estomac du groupe traité avec l'indométacine et les niveaux de GSH (glutathion réduit) diminuent (figure 32). Le GSH est un antioxydant majeur qui diminue dans les tissus gastriques traités avec différents agents ulcéreux. Les niveaux élevés de peroxyde lipidique peuvent également augmenter l'utilisation du GSH et ainsi augmenter sa déplétion dans les tissus ulcérés (Sheeba et al., 2016 ; Lee et al., 2017). Les résultats de cette étude montrent que le prétraitement à l'extrait aqueux de *T. polium* des animaux ayant reçu de l'indométacine augmente leurs niveaux de GSH de la même manière que le médicament témoin omeprazole, confirmant les propriétés antioxydant de l'extrait aqueux de *T. polium*. L'activité de piégeage des radicaux libres de l'extrait aqueux de *T. polium* a été assurée par des test de piégeage des radicaux libre (DPPH, ATBS,...) *in vitro*. Par conséquent, le potentiel de piégeage des radicaux libres de l'extrait de la plante pourrait être très utile pour protéger la muqueuse gastrique, prévenir les dommages et guérir l'ulcère. Les effets antioxydants protecteurs de la plante peuvent être attribués à la présence de phytoconstituants majeurs tels que les polyphénols et les flavonoïdes qui pourraient également piéger efficacement les radicaux libres produits lors de l'induction de l'ulcère.

Le GPx catalyse la réduction du peroxyde d'hydrogène et des peroxydes lipidiques et protège les protéines cellulaires contre les changements pathologiques (Goudable & Favier, 1997). Cependant,

dans notre étude, les animaux ayant reçu de l'indométacine ont présenté une déplétion en GPx, ce qui favorise la génération de ROS et la génération de stress oxydatif. L'extrait aqueux de *T. polium* a inversé la déplétion de la GPx chez les animaux ayant reçu l'indométacine.

En résumé, le prétraitement avec l'extrait aqueux de *T. polium* a réduit les niveaux de MDA et a renforcé le mécanisme de défense antioxydant cellulaire en augmentant les activités CAT et GPx et les niveaux de GSH.

Le deuxième objectif de cette étude était d'examiner les effets de l'extrait aqueux de *T. polium* sur l'inflammation dans le tissu gastrique des rats induits par l'indométacine. Il est bien établi que dans la gastrite et l'ulcère, une infiltration massive de neutrophiles activés est évidente dans les tissus gastriques endommagés du rat. Ici, nous montrons que l'extrait aqueux de *T. polium* exerce un puissant effet anti-inflammatoire car il a préservé la structure histologique de la muqueuse gastrique et diminue l'infiltration des cellules inflammatoires peut être en atténuant l'expression des facteurs pro-inflammatoires (Danisman et al., 2023).



Conclusion

Conclusion

L'objectif de cette étude est de procéder à une vérification scientifique de l'utilisation traditionnelle de la plante *T. polium* en tant qu'agent cicatrisant des ulcères d'estomac. Pour ce faire, nous avons étudié l'activité antioxydant et antiulcéreuse de l'extrait aqueux *in vivo*. Nous avons évalué également les taux de composés phénoliques présents dans l'extrait et ont à démontrer l'efficacité de l'extrait aqueux en tant qu'agent antioxydant *in vitro*.

Quantitativement, l'évaluation des taux de polyphénols totaux et de flavonoïdes en adoptant la méthode de Folin-Ciocalteu et la méthode de nitrate d'aluminium respectivement, révèle la présence des quantités relativement importantes.

L'évaluation des activités anti-radicalaires de l'extrait aqueux de la plante *T. polium* *in vitro* a révélé des résultats significatifs lors des tests du DPPH, de l'ABTS, du FRAP et de la phénanthroline. L'extrait aqueux a démontré une efficacité en tant qu'antioxydant. Cette efficacité est attribuable à la présence de phénols et de flavonoïdes de qualité dans l'extrait. Cependant, sa capacité antioxydante et de réduction est considérée comme modérée par rapport aux normes standards telles que la vitamine C.

L'étude de l'impact de l'extrait aqueux de *T. polium* sur l'ulcère gastrique induit par l'indométacine chez le rat à montrer que le prétraitement avec l'extrait aqueux de *T. polium* a supprimé à la fois les lésions morphologiques gastriques macroscopiques et les altérations histopathologiques. Les effets ont été perpétrés par la modulation du stress oxydatif. Ainsi, le prétraitement par l'extrait aqueux de *T. polium* a diminué le stress oxydatif en augmentant les activités du CAT et GPx, en régulant à la déplétion du GSH et en diminuant le MDA.

Nos résultats ont donné une idée positive que les antioxydants présents dans l'extrait aqueux de *T. polium* pourraient améliorer les complications ulcéreuses provoquées par le stress oxydatif.

De plus, Les études futures doivent se concentrer sur l'élucidation des aspects spécifiques du mécanisme d'action de l'extrait aqueux de *T. polium*. En tant que limite de l'étude, les effets protecteurs de l'extrait aqueux de *T. polium* sur les tissus de l'estomac peuvent être évalués l'activité des cyclooxygénases (COX), l'expression des facteurs pro-inflammatoires, le PH et le volume de l'estomac...etc.



Résumé

Résumé

L'objectif de ce travail est d'étudier l'effet protecteur de l'extrait de la plante de *Teucrium polium* de la famille de *Lamiaceae*, contre l'ulcère gastrique aigu induit par l'indométhacine ainsi que l'activité antioxydant.

La capacité antioxydante a été évaluée en utilisant quatre méthodes : DPPH, ABTS, FRAP et la phénanthroline. L'extrait aqueux de *T. polium* a démontré une forte activité antioxydante et une capacité réductrice significative. Cette activité peut être attribuée à la présence de composés phénoliques ($322,52 \pm 12,06 \mu\text{g GAE/mg}$) et de flavonoïdes ($37,12 \pm 6,19 \mu\text{g/mg QE}$) dans l'extrait, qui agissent comme des donneurs d'électrons en raison de leur abondance en groupements hydroxyles.

Pour évaluer l'activité gastro protecteur, des rats *Wistar albinos* ont été divisées en quatre groupes ($n = 5$) : contrôle (I), toxique (II), omeprazole (III) et l'extrait aqueux de *T. polium* (IV). Les animaux ont été mis à jeun pendant 24 h et traités par voie orale avec de l'indométhacine (25 mg/kg) sauf le groupe contrôle. Après 4 h, les animaux ont été sacrifiés, les estomacs ont été prélevés, ouverts par la grande courbure, et une analyse macroscopique et histologique des lésions gastriques a été réalisée. Nous avons également étudié les activités du glutathion peroxydase (GPx), de la catalase (CAT), le niveau du glutathion (GSH), et du malonaldéhyde (MDA) dans la muqueuse gastrique. Par rapport au groupe témoin, les activités CAT et GPx et les niveaux de GSH ont diminué, et les niveaux de MDA ont augmenté dans le groupe des ulcères gastriques induits par l'indométhacine. Nos résultats ont démontré que l'extrait aqueux de la plante *T. polium* atténuait considérablement le stress oxydatif en réduisant la peroxydation lipidique entraînant ainsi une réduction des dommages oxydatifs aux macromolécules en raison d'une diminution de l'état de stress oxydatif dans les lésions gastriques induites. Ces propriétés anti-oxydantes pourraient contribuer favorablement à l'atténuation de l'ulcère dans le groupe de l'extrait aqueux de la plante *T. polium*. Les résultats histopathologiques confirment le rôle important joué par les actions antioxydantes de l'extrait aqueux de la plante *T. polium* dans la lutte contre les dommages gastriques induits par l'indométhacine. L'activité gastroprotectrice de l'extrait aqueux était comparable à celle de l'omeprazole, un médicament standard.

Mots clés : *Teucrium polium*, Flavonoïdes, Indométhacine, Ulcère, Antioxydant, Gastro protecteur.

Abstract

The objective of this work is to study the protective effect of the extract of the *Teucrium polium* plant of the *Lamiaceae* family, against acute gastric ulcer induced by indomethacin as well as the antioxidant activity.

The antioxidant capacity was assessed using: DPPH, ABTS, FRAP, and phenanthroline. The aqueous extract of *T. polium* demonstrated strong antioxidant activity and significant reducing capacity. This activity can be attributed to the presence of phenolic compounds ($322.52 \pm 12.06 \mu\text{g GAE/mg}$) and flavonoids ($37.12 \pm 6.19 \mu\text{g/mg QE}$) in the extract, which acts as donors' electrons due to their abundance of hydroxyl groups.

To assess gastroprotective activity, *Wistar albino* rats were divided into four groups ($n = 5$): control (I), toxic (II), omeprazole (III) and aqueous extract of *T. polium* (IV). The animals were fasted for 24 h and treated orally with indomethacin (25 mg/kg) except for the control group. After 4 h, the animals were sacrificed, the stomachs were removed, opened by the greater curvature, and macroscopic and histological analysis of the gastric lesions was carried out. We also studied the activities of glutathione peroxidase (GPx), catalase (CAT), glutathione (GSH), and malonaldehyde (MDA) in gastric mucosa. Compared to the control group, CAT and GPx activities and GSH levels decreased, and MDA levels increased in the indomethacin-induced gastric ulcer group. Our results demonstrated that the aqueous extract of *T. polium* significantly attenuated oxidative stress by reducing lipid peroxidation, resulting in reduced oxidative damage to macromolecules due to decreased oxidative stress status in gastric lesions. These antioxidant properties could contribute favorably to ulcer alleviation in the aqueous extract group of the *T. polium* plant. The histopathological results confirm the important role played by the antioxidant actions of the aqueous extract of *T. polium* in the fight against gastric damage induced by indomethacin. The aqueous extract's gastroprotective activity was comparable to omeprazole, a standard drug.

Keywords: *Teucrium polium*, Flavonoids, Indomethacin, Ulcer, Antioxidant, Gastroprotective.

ملخص

الهدف من هذا العمل هو دراسة النشاط المضاد للأكسدة وكذلك التأثير الوقائي لمستخلص نبات *Teucrium polium* من عائلة *Lamiaceae* ضد قرحة المعدة الحادة التي يسببها الإندوميثاسين .

تم تقييم القدرة المضادة للأكسدة باستخدام أربع طرق: DPPH ، ABTS ، FRAP و phenanthroline . أظهر المستخلص المائي لـ *T. polium* نشاطاً مضاداً للأكسدة معتبراً وقدرة ارجاع كبيرة. يمكن أن يُعزى هذا النشاط إلى وجود المركبات الفينولية (322,52 ±12,06 µg GAE/mg) والفلافونيدات (37,12±6,19 µg/mg QE) في المستخلص، والتي تعمل كمانحة للإلكترونات بسبب احتوائها على مجموعات الهيدروكسيل.

لتقييم النشاط الوقائي من قرحة المعدة، تم تقسيم الجرذان البيضاء إلى أربع مجموعات (ن=5) : المجموعة الشاهدة (I) ، المجموعة السامة (II) ، مجموعة الأومبيرازول (III) و مجموعة المستخلص المائي لنبات *T. polium* (IV). صُوّمت الحيوانات لمدة 24 ساعة وعولجت عن طريق الفم بالإندوميثاسين (25ملغ/كلغ) باستثناء المجموعة الضابطة. بعد 4 ساعات، تم تشريح الحيوانات، وأزيلت المعدة لفتحها جهة الانحناء الأكبر، وأجريت عليها دراسات عينية ونسجية. درسنا أيضاً أنشطة GPx ، الكاتالاز ، مستوى الجلوتاثيون (GSH) ، و MDA في مخاطية المعدة . بينت النتائج المتحصل عليها، انخفاض معنوي في نشاط CAT و GPx ومستويات GSH، وارتفاع مستويات MDA في مجموعة قرحة المعدة المحرصة بالإندوميثاسين مقارنة بالمجموعة الضابطة، بالمقابل أظهرت النتائج أيضاً أن المستخلص المائي لنبات *T. polium* خفض بشكل كبير من الإجهاد التأكسدي عن طريق التقليل من أكسدة الدهون مما أدى إلى تقليل الضرر التأكسدي للجزيئات الكبيرة بسبب انخفاض حالة الإجهاد التأكسدي في المعدة. يمكن أن تساهم هذه الخصائص المضادة للأكسدة بشكل إيجابي في تخفيف القرحة في المجموعة المعاملة بالمستخلص المائي. أكدت نتائج الدراسة النسيجية الدور المهم الذي تلعبه التأثيرات المضادة للأكسدة للمستخلص المائي لنبات *T. polium* في مكافحة تلف المعدة الناجم عن الإندوميثاسين. أبدى المستخلص المائي لنبات *T. polium* نشاط وافي للمعدة مشابهاً لنشاط الأومبيرازول، وهو دواء قياسي.

الكلمات المفتاحية : *Teucrium polium* ، فلافونويدات، إندوميثاسين، قرحة المعدة، مضادات الأكسدة، وافي المعدة.



**Références
Bibliographique**

-A-

- **Abdu F., Hicks G.A., Allen G.H.J., Grundy D. (2002).** Somatostatine sst2 receptors inhibit peristalsis in the rat and mouse jejunum. *Am J Physiology Gastrointestinal Liver Physiology*, 282: 624- 633.
- **Abdollahi M., Karimpour H, Monsef-Esfehani H.R. (2003).** Antinociceptive effects of *Teucrium polium* L. total extract and essential oil in mouse writhing test. *Pharmacological Research*, 481: 31-35.
- **Abdallah H., Sahki R. (2004).** Le Hoggar promenade botanique. Espèces herbacées. Edition Esope, p 311.
- **Ader J.L., Carre F., Dinh Xhuan A.T., et al. (2003).** *Physiologie*, Paris Ed. Masson; 251 - 254.
- **Ait Chaouche F.S., Mouhouche F., Hazzit M. (2018).** Antioxidant capacity and total phenol and flavonoid contents of *Teucrium polium* L. grown in Algeria. *Mediterr. J. Nutr. Metab*, 11: 135–144.
- **Akin M., Oguz D., Saracoglu H. (2010).** Antibacterial activity of essential oil from *Thymbra spicata* var. *spicata* L. and *Teucrium polium* (Stapf Brig.). *Interventions*, 8: 53–58.
- **Alkofahi A & Atta A.H. (1999).** Pharmacological screening of the anti-ulcerogenic effects of some Jordanian medicinal plants in rats. *J Ethnopharmacol*, 67(3):341-5.
- **Ali-Shtayeh M.S., Jamous R.M., Jamous R.M. (2016).** Traditional Arabic Palestinian ethnoveterinary practices in animal health care: A field survey in the West Bank (Palestine). *J. Ethnopharmacol*, 182: 35–49.
- **Al-Snafi A. (2018).** Arabian Medicinal Plants Possessed Gastro protective Effects Plant Based Review (Part 1). *IOSR Journal f Pharmacy*, 8(7):77-95.
- **Amić D., Davidović-Amić D., Bešlo D., Trinajstić N. (2003).** Structure–Radical scavenging activity relationships of flavonoids. *Croatica Chemica Acta Ccacia*, 76 (1): 55-61.
- **Ardestani A., Yazdanparast R., Jamshidi Sh. (2008).** Therapeutic effects of *Teucrium polium* extract on oxidative stress in pancreas of streptozotocin-induced diabetic rats. *J Med Food*; 11(3):525-32.
- **Arcagy G. (2018).** Info Cancer Magazine électronique.
<http://www.arcagy.org/infocancer/localisations/appareil-digestif/cancer-estomac/maladi/un-peu-d-anatomie.html>.
- **Asif M. (2015).** Chemistry and antioxidant activity of plants containing some phenolic compounds. *Chemistry international*, 1(1): 35-52.

- B –

- **Bannwarth B. (2001).** Inhibiteurs sélectifs de COX-2 : AINS et estomac enfin réconciliés. *Gastroenterol Clin Biol*, 25:B79-B84.

- **Baldissera F & Porro C.A. (2009).** Physiologie et biophysique médicale, IV éd. Poletto, Milan.
- **Bado A & Sobhani I. (2011).** Physiologie de la sécrétion gastrique. Elsevier Masson SAS - gastro-entérologie. Paris. p.1-14.
- **Bahramikia S & Yazdanparast R. (2012).** Phytochemistry and medicinal properties of *Teucrium polium* L. (Lamiaceae). *Phytother Res*, 26: 81–1593.
- **Belcker U & Gold B.D., (1999).** Gastritis and peptic ulcer disease in childhood. *Eur j pediatr*, 158:541-546.
- **Benia H & Amroune Z. (2005).** L'ulcère gastrique, Université Mohammed BOUDIAF de M'SILA. Mémoire des études supérieures en Biologie (DES).
- **Bekkali F., Averbeck S., Averbeck L., (2008).** Review MI-Biological effects of essential oils a Review. *Food and Chemical Toxicology*, 46:446-475.
- **Benabdallah A., Rahmoune C., Boumendjel M., Aissi O, Messaoud C. (2016).** Total phenolic content and antioxidant activity of six wild *Mentha* species (Lamiaceae) from northeast of Algeria. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, 6(9): 760-766.
- **Bessagnet F., Jean P.D.B., Alexis D. (2021).** L'estomac. *Actualités Pharmaceutiques*, 60(61): 53-56.
- **Bhattacharyya A., Chattonpadhyay R., Mitra S., Ecrowe S. (2014).** Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Journal Physiological Reviews. Physiol Rev*, 94(2):329-54
- **Biasini R.** <http://www.gastroliege.be/infos-patients/fiche-par-pathologie/estomac/lulcere/>
- **Bi W.P., Man H.B., Man M.Q. (2014).** Efficacy and safety of herbal medicines in treating gastric ulcer: A review. *World Journal of Gastroenterology*, 20(45), 17020.
- **Blois M.S. (1958).** «Antioxidant Determinations by the Use of a Stable Free Radical, *Nature*, 181: 1199-1200.
- **Bonnier G.E.M. (1990).** La grande flore en couleurs de Gaston Bonnier: France, Suisse, Belgique et pays voisins. Paris: Editions Belin.
- **Bouarioua N., Merrouche M., Pospai D., Mignon M. (2007).** Physiopathologie de la maladie ulcéreuse gastroduodénale à l'ère « *Helicobacter pylori*. *EMC, Gastro-entérologie*, 9-020-A-10.
- **Boligon A.A., Freitas R.B., Brum T.F., Waczuk E.P., Klimaczewski C.V., de Ávila D.S., de Freitas Bauermann L. (2014).** Anti ulcerogenic activity of *Scutiabuxifolia* on gastric ulcers induced by ethanol in rats. *ActaPharmaceuticaSinica*, 4(5): 358-367.
- **Brand W.W., Cuvelier H.E., Berset C. (1995).** Use of a free radical method to evaluate antioxidant activity. *Food Sci. Technol*, 82: 25-30.
- **Bulut G & Tuzlaci E. (2015).** An ethnobotanical study of medicinal plants in Bayramiç (Canakkale-Turkey). *Marmara Pharm J*, 19: 268–282.

Références bibliographiques

- **Cazarolli L.H., Zanatta L., Alberton E.H., Figueiredo M.S., Folador P., Damazio R.G., Pizzolatti M.G., Silva FR.(2008)** . Flavonoids: prospective drug candidates. *Mini Rev Med Chem*, 8 (13):1429-40.
- **Chaibi I. (2009)**. La maladie ulcéreuse gastroduodénale. Thèse Doctorat en médecine. Université Cadi Ayyad- Marrakech Faculté De Médecine et de Pharmacie.
- **Chen H., Liao H., Liu Y., Zheng Y., Wu X., Su Z. (2015)**. Protective effects of Pogo stone from *Pogostemonis Herba* against ethanol-induced gastric ulcer in rats. *Fitoterapia*, 100: 110-117.
- **Chellappan D.R., Purushothaman A.K., Brindha P. (2017)**. Gastroprotective potential of hydro-alcoholic extract of *Pattanga* (*Caesalpinia sappan* Linn.). *Journal of Ethnopharmacology*, 197: 294–305.
- **Claiborne A. (1985)**. Catalase activity. In: Greenwald, R.A., Ed., *CRC Handbook of Methods for Oxygen Radical Research*, CRC Press, BocaRaton: 283-284.
- **Cook N.C & Samman S. (1996)**. Flavonoids-chemistry, metabolism, cardio protective effects, and dietary sources. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 7: 66.
- **Czesnikiewicz-Guzik M., Konturek S.J., Loster B., Wisniewski S. (2007)**. Melatonin and its role in oxidative stress related diseases of oral cavity. Institute of dentistry and department of physiology, Jagiellonian university medical college, Cracow, Poland. *Journal of physiology and pharmacology*, 58:5-19.

-D-

- **Dajani E.Z & Islam K. (2008)**. Cardiovascular and gastrointestinal toxicity of selective cyclo-oxygenase-2 inhibitors in man. *Journal of physiology and pharmacology*, 59:117-133.
- **Dall'Acqua S., Cervellati R., Loi M.C., Innocenti G. (2008)**. Evaluation of in vitro antioxidant properties of some traditional Sardinian medicinal plants: Investigation of the high antioxidant capacity of *Rubus ulmifolius*. *Food Chem*, 106: 745–749. .
- **Danisman B., Cicek B., Yildirim S., Bolat I., Kantar D., Golokhvast KS., Nikitovic D., Tsatsakis A, Taghizadehghalehjoughi A. (2023)**. Carnosic Acid Ameliorates Indomethacin-Induced Gastric Ulceration in Rats by Alleviating Oxidative Stress and Inflammation. *Biomedicines*, 11(3):829.
- **De Sousa F.H., Leite J.A., Barbosa-Filho J.M., De Athayde-Filho P.F., De Oliveira Chaves M.C., Moura M.D., Ferreira A.L., De Almeida A.B.A., Souza-Brito A.R.M., De Fátima Formiga Melo Diniz M., Batista L.M. (2008)**. Gastric and Duodenal Antiulcer Activity of Alkaloids: A Review. *Molecules*, 13(12):3198-3223.
- **Dinoso V.P. (1972)**. Gastric secretion and gastric mucosal morphology in chronic alcoholics. *Arch Int Med*, 130: 715.
- **Dridi A. (2018)**. Etude photochimique et activité biologique des deux espèces : *Teucrium pallium* L. et *Pituranthos chloranthus* Coss et Dur. Thèse de Doctorat. Université Badji Mokhtar – Annaba.
- **Drake R.L., Wayne V.A., Adam M.W.M. (2020)**. Gray' Anatomie-Elsevier Masson. Le Manuel pour les éditions.

Références bibliographiques

- **Durazzo A.M., Lucarini M., Souto E.B., Cicala C., Caiazzo E., Izzo A.A., Novellino E., Santini A. (2019).** Polyphenols: A concise overview on the chemistry, occurrence, and human health. *Phytother. Res.*, 33: 2221–2243.

-E-

- **Ellman G.L. (1959).** Plasma Antioxidants. *Arch Biochem Biophys*, 82, 70-77.
- **El-Nakeeb A., Fikry A., Abd El-Hamed T.M., Fouda E.Y., El Awady S., Youssef T., Sherief D., Farid M. (2009).** Effect of *Helicobacter pylori* eradication on ulcer recurrence after simple closure of perforated duodenal ulcer. *International Journal of Surgery*, 7: 126-129.
- **El-Ashmawy N.E., Khedr E., El-Bahrawy H.A., Selim H.M. (2016).** Gastroprotective effect of garlic in indomethacin induced gastric ulcer in rats. *Nutrition*, 32: 849–854.
- **El Atki Y., Aouam I., El Kamari F., Taroq A., Lyoussi B., Taleb M.A. (2019).** Total phenolic and flavonoid contents and antioxidant activities of extracts from *Teucrium polium* growing wild in Morocco. *Mater. Today Proc*13, 777–783.
- **El Atki Y., Aouam I., El Kamari F., Taroq A., Lyoussi B., Oumokhtar B., Abdellaoui A. (2020).** Phytochemistry, antioxidant and antibacterial activities of two Moroccan *Teucrium polium* L. subspecies: Preventive approach against nosocomial Infections. *Arab. J. Chem.* 13: 3866–3874.
- **Erb M., Huber M., Robert Christelle A.M., Ferrieri Abigail P., Machado Ricardo A.R., Arce Carla C.M. (2013).** Chapter two – the role of plant primary and secondary metabolites in root-herbivore behavior, nutrition and physiology. *Adv. Insect Physiol.* 45:53–95.
- **Esmaeili M.A., Yazdanparast R. (2004).** Hypoglycaemic effect of *Teucrium Polium*: Studies with rat pancreatic islets. *J. Ethnopharmacol.* 95: 27–30.
- **Esther N.O.N. (2017).** Résistance de *Helicobacter pylori* aux antibiotiques et d'autres substances antimicrobiennes: Aspects moléculaires des mécanismes de détection. Médecine humaine et pathologie. Université de Bordeaux; Université Marien-Ngouabi (Brazzaville).

-F-

- **Fettah A. (2019).** Étude phytochimique et évaluation de l'activité biologique (antioxydante - antibactérienne) des extraits de la plante *Teucrium polium* L. sous espèce Thymoïdes de la région Beni Souik, Biskra. Thèse de doctorat. UNIVERSITE MOHAMED KHIDER BISKRA.
- **Flohe L. and Gunzler W.A. (1984).** Assays of Glutathione Peroxidase. *Methods in Enzymology*, 105: 114.
- **Fornai M., Colucci R., Antonioli L., Awad O., Ugolini C., Tuccori M., Fulceri F., Natale G., Basolo F., Blandizzi C. (2011).** Effects of esomeprazole on healing of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced gastric ulcers in the presence of a continued NSAID treatment: Characterization of molecular mechanisms. *Pharmacol Res.* 63(1): 59-67.
- **Francoise B. (1993).** Le traitement de l'hyperacidité gastrique et de l'ulcère gastroduodéal. Thèse de doctorat en médecine. Université de Limoges. Faculté de Pharmacie.

-G-

- **Gimenez F., Brazier M., Calop J., Tchiakpé L., Claerbout J.F. (2000).** Traitement de l'ulcère gastroduodénale. Pharmacie Clinique et thérapeutique Edition Masson, Paris, P 1065.
- **Goudable J & Favier A. (1997).** Radicaux libres oxygénés et antioxydants. Nutrition Clinique et Métabolisme, 11(2): 115–120.
- **Górniak I., Bartoszewski R., Króliczewski J. (2019).** Comprehensive review of antimicrobial activities of plant flavonoids. Phytochemistry Reviews. 18(1): 241-272.
- **Gras A., Garnatje T., Ibanez N., Lopez-Pujol J., Nualart N., Valles J. (2017).** Medicinal plant uses and names from the herbarium of Francesc Bolòs (1773-1844). J.Ethnopharmacol, 204: 142–168.
- **Gülter S., Kelefi H., Özkurt Z.N. (2005).** Can lansoprazole, amoxicillin, and clarithromycin combination still be used as a first-line therapy for eradication of helicobacter pylori? Turk J Gastroenterol, 16 (1): 29-33.
- **Guo J.J., Hsieh H.Y., Hu C.H. (2009).** Chain-breaking activity of carotenes in lipid peroxidation: A theoretical study. J Phys Chem B, 113: 15699-15708.
- **Gurung R. (2020).** Preliminary phytochemical screening, total phenol and Flavonoid content of Mimosa rubicaulis and Reinwardita indica. International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, 12: 54-8.

-H-

- **Havsteen B.H. (2002)** .The biochemistry and medical significance of the flavonoids. Pharmacology & therapeutics, 96(2-3): 67-202.
- **Haddab K & Moussaoui D. (2016).** Evaluation de l'effet protecteur de l'extrait éthanolique de Clematisflammula sur l'ulcère gastrique induit chez les souris par le stress. Université Abderrahmane MIRA de Bejaia.
- **Harsha C., Banik K., Bordoloi D., Kunnumakkara A.B. (2017).** Antiulcer Properties of Fruits and Vegetables: A Mechanism Based Perspective. *Food Chem. Toxicol.* 108: 104–119.
- **Hudson N., Hawthorne A.B., Cole A.T., Jones P.D. (1992).** Hawkey CJ. Mechanisms of gastric and duodenal damage and protection. Hepatogastroenterology, 39:31-6.

-J-

- **Jain P. (2015).** Secondary metabolites for antiulcer activity. Natural Product Research, 30(6) : 640–656.
- **Jafari A., Andishfar N., Esmailzadeh Z., Rafi Khezri M., Ghasemnejad-Berenji M. (2022).** Gastroprotective effect of topiramate on indomethacin-induced peptic ulcer in rats: Biochemical and histological analyses. Basic & Clinical Pharmacology, 130 (5): 559-568.
- **Jaradat, N.A.; Ayeshe, O.I.; Anderson, C. (2016).** Ethnopharmacological survey about

Références bibliographiques

Medicinal plants utilized by herbalists and traditional practitioner healers for treatments of diarrhea in the West Bank/Palestine. *J. Ethnopharmacol.* 182, 57–66. [Google Scholar][CrossRef] [PubMed]

- **Jeon W.Y., Lee M.Y., Shin I.S., Jin S.E., Ha H. (2015)** .Curcuma aromatic water extract attenuates ethanol-induced gastritis via enhancement of antioxidant status. *Evid Based Compl & Alter Med*, ID582496: 1-7.
- **Jerome K.K. (2016)**. Anatomie et physiologie du tube digestif. Université de Lubumbashi.
- **John G., Forte L.Z. (2010)**. Apical Recycling of the Gastric Parietal cell H, K-ATPase *Physiol*, 72 Gastroprotective effect of topiramate on indomethacin-induced peptic ulcer in rats: Biochemical and histological analyses 273-296.

-K-

- **Kamiri A. (2007)**. Stratégies thérapeutique dans la récidence de la maladie ulcéreuse à *Helicobacter Pylori*. Thèse de doctorat. Université Cheikh anta Diop de Dakar.
- **Kandouz M., Alachkar A., Zhang L., Dekhil H., Chehna F., Yasmeen A., AlMoustafa A E. (2010)**. *Teucrium polium* plant extract inhibits cell invasion and motility of human prostate cancer cells via the restoration of the E-cadherin/catenin complex. *Journal of the Ethnopharmacology*, 129: 410-415.
- **Kerbouch L., Hazzit M., Ferhat M.A., Baaliouamer A., Miguel M.G. (2015)**. Biological Activities of Essential Oils and Ethanol Extracts of *Teucrium polium* subsp. capitatum (L.) Briq. and *Origanum floribundum* Munby. *Journal of Essential Oil Bearing Plants*, 18 (5): 1197 – 1208.
- **Khazaei M., Nematollahi-Mahani S.N., Mokhtari T., Sheikhbahaei F. (2018)**. Review on *Teucrium polium* biological activities and medical characteristics against different pathologic situations. *J. Contemp. Med. Sci.* 4: 1–6.
- **Khalaf H.M., Ahmed S.M., Welson N.N., Abdelzaher W.Y. (2022)**. Rivastigmine ameliorates indomethacin experimentally induced gastric mucosal injury via activating α_7nAChR with inhibiting oxidative stress and apoptosis. *J. Biochem. Mol. Toxicol*, 36, e23147.
- **Kisiel W., Piozzi F., Grzybek J. (1995)**. Terpenoids from *Teucrium montanum* subsp. Pannonicum. *Planta Med*, 61: 191-192.
- **Kirkiacharion S. (2010)**. Guide de chimie médicinale et médicaments. Paris: Lavoisier. 83p.
- **Korkina L.G. (1997)**. Afanas'ev IB. Antioxidant and chelating properties of flavonoids. *Adv. Pharmacol*, 38:151-63.
- **Korwin J.D. (2021)**. *Helicobacter pylori*: When to look for an infection and treat it in adults? *Revue de Medecine Interne*, 42 (7): 482–491.
- **Koyyada A. (2021)**. Long-term use of proton pump inhibitors as a risk factor for various adverse manifestations. *Therapie*, 76(1):13-21.

Références bibliographiques

- **Krache I., Boussoualim N., Trabsa H., Ouhida S., Abderrahmane B., Arrar L. (2018).** Antioxidant, Antihemolytic, Antihyperuricemic, Anti-inflammatory Activity of Algerian Germander Methanolic Extract. *Annual Research & Review in Biology*, 23(5): 1-14.
- **Kumar S & Pandey A.K. (2013).** Chemistry and biological activities of flavonoids: An overview. *Science*, 162750.
- **Küçükler S., Kandemir, F.M., Yıldırım, S. (2022).** Protective effect of chrysin on indomethacin induced gastric ulcer in rats: Role of multi-pathway regulation. *Biotech. Histochem.* 97: 490–503.

-L-

- **Lamarque D. (2001).** Physiopathologie, risque et prévention des lésions ulcérées. Gastroduodénales en cas de prise d'anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Hépatogastro & oncologie digestive*, 8:103-11.
- **Lamarque D. (2004).** Physiopathologie des lésions gastro-duodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 28: 18–26.
- **Lamien-Sanou A., Louari I.B., Sombie A.R., Ouedraogo A.S., Lompo-Goumbri O.M., Soudre B.R. (2011).** Aspects anatomopathologiques des ulcères gastriques diagnostiqués à Ouagadougou. *Annales de l'Université de Ouagadougou, Série D*, vol 010. P194-206.
- **Lefebvre Y. (1975).** Les prostaglandines. *Canadian Family Physician*. 21(8): 103-105.
- **Lesur G. (1999).** Ulcères gastroduodénaux chroniques EMC, Gastro-entérologie. Edition Scientifique Et Médicales Elsevier SAS ,9-021-B-10.
- **Lemoine C. (2005).** Les fleurs méditerranéennes. Editions Jean-Paul Gisserot. p. 26.
- **Lee Y.C., Cheng C.W., Lee H.J., Chu H.C. (2017).** Apple Polyphenol Suppresses Indomethacin-Induced Gastric Damage in Experimental Animals by Lowering Oxidative Stress Status and Modulating the MAPK Signaling Pathway. *Journal of Medicinal Food*, 20(11): 1113–1120.
- **Lowry O.H., Rosebrough N.J., Farr AL., Randall R.J. (1951).** Protein measurement with the folin phenol reagent. *J. Biol. Chem*1951, 193:265-275.

-M-

- **Maataoui B.S., Hmyene A., Hilali S, (2006).** Activités anti-radicalaires d'extraits de Jus de fruits du figuier de barbarie (*Opuntia ficus indica*). *Lebanese Science Journal*, 1:3-8.
- **Malešev D & Kuntia V. (2007).** Investigation of metal-flavonoid chelates and the determination of flavonoids via metal-flavonoid complexing reactions. *Journal of the Serbian chemical society*, 72 (10): 921-939.
- **Maity P., Bindu S., Dey S., Goyal M., Alam A., Pal C., Bandyopadhyay U. (2009).** Melatonin reduces indomethacin-induced gastric mucosal cell apoptosis by preventing mitochondrial oxidative stress and the activation of mitochondrial pathway of apoptosis. *Journal of Pineal Research*, 46(3): 314–323.

Références bibliographiques

- **Marzena S & Mateusz K. (2012).** Flavonoids and their properties to form chelate complexes. *Biotechnology Food Sci*, 76 (1) : 35-41.
- **Martins J.L.R., Rodrigues O.R.L., Silva D M., Galdino P.M., De Paula J.R., Romão W., Costa H.B., Vaz B.G., Ghedini P.C & Costa E.A. (2014).** Mechanisms involved in the gastro protective activity of *Celtis iguanaea* (Jacq). Sargent on gastric lésions in mice. *J Ethnopharmac*, 155 : 1616– 1624.
- **Mathew B., Suresh J., Mathew G.E., Rasheed S.A., Vilapurathu J.K Jayaraj P. (2015).** Flavonoids: An Outstanding Structural Core for the Inhibition of Xanthine Oxidase Enzyme, 11:108-115
- **Mathesius U. (2018).** Flavonoid Functions in Plants and Their Interactions with Other Organisms. *Plants*, 7, 30.
- **Mattioli R., Mosca L., Sánchez-Lamar A., Tempera I., Hausmann R. (2018).** Natural bioactive compounds acting against oxidative stress in chronic, degenerative, and infectious diseases. *Oxid. Med. Cell. Longev*, 1–2.
- **Marchions R., dos Santos W.D., Constantin R.P et al. (2020).** Biosynthesis & metabolic Actions of simple phenolic acids in plants. *Phytochemical Rev*, 19: 865–906.
- **Mas A., (2022).** Etude observationnelle des prescriptions des IPP chez les personnes de 65 ANS et plus en officine. Thèse de doctorat. Université de Bordeaux.
- **Merritt A.M. (2003).** The equine stomach: à personal persepective (1963- 2003). *International Veterinary Information Service*.
- **Mehrabani D., Rezaee A., Azarpira N., Fattahi M R., Amini M., Tanideh N., Panjehshahin M.R., Saberi-Firouzi M. (2009).** The healing effects of *Teucrium polium* in the repair of indomethacin-induced gastric ulcer in rats. *Saudi Med J*. 30(4):494-9.
- **Mezdour H., Hanfer M., Menad A., Ameddah S. (2017).** Rôle du stress oxydant dans l'apparition des lésions muqueuses gastriques. *Batna J Med Sci*;4(2):145-148.
- **Mossa J.S., Al-Yahya M.A., Al-Meshal I.A. (2000).** *Medicinal Plants of Saudi Arabia*; King Saud University Press: Riyadh, Saudi Arabia, [Google Scholar].
- **Moustafa A.E. (2010).** *Teucrium polium* plant extract inhibits cell invasion and motility of human prostate cancer cells via the restoration of the E-cadherin/catenin complex. *Journal of the Ethnopharmacology*, 129: 410-415.
- **Müller L., Gnoyke S., Popken A.M., Böhm V. (2010).** Antioxidant capacity and related parameters of different fruit formulations. *LWT - Food Science and Technology*, 43: 992 999.
- **Munteanu I.G & Apetrei C. (2021).** Analytical methods used in determining antioxidant activity: A review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(7): 3380.

-N-

- **Naghbi F., Mosaddegh M., Motamed S-M., Ghorbani A. (2005).** Labiatae family in folk medicine in Iran: from ethnobotany to pharmacology. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*, 2: 63-79.
- **Nasri H., Nematbakhsh M., Ghobadi S., Ansarei R., Shahinfard N., Raffieian-Kopaie**

Références bibliographiques

- M. (2013).** Effets préventifs et curatifs de l'extrait de gingembre contre les modifications Histopathologiques de la toxicité tubulaire induite par la gentamicine chez le rat. *Int J Préc Méd*, 4: 316-21.
- **Nawash O., Shudiefat M., Al-Tabini R., Al-Khalidi K. (2013).** Ethnobotanical study of medicinal plants commonly used by local bedouins in the badia region of Jordan. *J. Ethnopharmacol*, 148: 921–925.
 - **Nekhili E.Z. (2009).** Polyphénols de l'Alimentation : Extraction, Interactions avec les ions du Fer et du Cuivre, Oxydation et Pouvoir antioxydant. Thèse de doctorat. Université Cadi ayyad, P07.
 - **Nile S.H & Park S.W. (2014).** Edible berries: bioactive components and their effect on human health. *Nutrition*, 30(2):134-44.
 - **Nimish V. (2021).** Ulcère gastroduodéal – troubles digestifs. Manuels MSD. <https://www.msdmanuals.com>.

-O-

- **Oueld el hachemi S. (2012).** Ulcère gastroduodéal : prise en charge thérapeutique et accompagnement à l'officine Doctoral dissertation.
- **Oullai L & Chamek C. (2018).** Contribution à l'étude ethnopharmacognosique des plantes médicinales utilisées pour le traitement des affections de l'appareil digestif en Kabylie. Thèse de doctorat.
- **Oyaizu M. (1986).** Studies on products of browning reactions: antioxydative activities of Browning reaction prepared from glucosamine. *Japanese Journal of Nutrition*, 44:307-315.
- **Ozenda P. (2004).** Flore et végétation du sahra. 3eme édition. Centre National de la Recherche Scientifique. Edition, Paris, p399-402.

-P-

- **Parsaee H & Shafiee-Nick R. (2006).** Anti-spasmodic and anti-nociceptive effects of *Teucrium polium* aqueous extract. *Iranian Biomedical Journal*, 10 (3):145-149.
- **Pandey K.B & Rizvi S.I. (2009).** Plant polyphenols as dietary antioxidants in human health and disease, *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2(5): 270–278.
- **Pavarinia D.P., Pavarinib S.P., Niehuesa M., Lopesa N.P. (2012).** Exogenous influences on plant secondary metabolite levels. *Anim Feed Sci Technol*, 176: 5–16.
- **Panche A.N., D'iwan A.D., Chandra, S.R. (2016).** Flavonoids: An overview. *J. Nutr Sci*, 5:e47.
- **Perlemuter G., Perlemuter L., Pitard L., Quevauvilliers J. (2011).** Antiinflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens. In : *Pharmacologie et thérapeutiques*. Edition Elsevier Masson. Italie. p. 133-134.
- **Pieroni A., Dibra B., Grishaj G., Grishaj I., Maçai S.G. (2005).** Traditional phytotherapy of the Albanians of Lopushe, Northern Albanian Alps. *Fitoterapia*, 76: 379–399.

Références bibliographiques

- **Prucksunand C., Indrasukhsri B., Manit L., Korpong H. (2001).** Phase II clinical trial on effect of the long turmeric (*Curcuma longa* Linn) on healing of peptic ulcer. Southeast Asian J Trop Med Public Health, 32(1):208-15.
- **Procházková D., Boušová I., Wilhelmová N. (2011).** Antioxidant and prooxidant properties of flavonoids. Fitoterapia, 82(4): 513–523.
- **Pavarinia D.P., Pavarinib S.P., Niehuesa M., Lopesa N P. (2012).** Exogenous influences on plant secondary metabolite levels. Anim Feed Sci Technol, 176:5–16.

-Q-

- **Quezel P & Santa S., (1962).** Nouvelle Flore d'Algérie et des régions Désertiques Méridionales, Vol. 1-2/ Ed. Centre National de la Recherche Scientifique CNRS. Paris, p 1170.

-R-

- **Rawel H.M., Frey S.K., Meidtner K., Kroll, J., Schweigert F.J. (2006).** Determining the binding affinities of phenolic compounds to proteins by quenching of the intrinsic tryptophan Fluorescence. Molecular Nutrition & Food Research, 50: 705-713.
- **Rafieian-Kopaie M. (2013).** Plantes médicinales pour la prévention des lésions rénales. J Renal Inj Préc, 2: 63-5.
- **Ranjbar M., Mahmoudi C., Nazari H.A.A. (2017).** Contribution to *Teucrium polium* (Lamiaceae) in Flora Iranica, quot; Novon: A Journal for Botanical Nomenclature, 25(3): 302-315.
- **Rahmouni F., Daoud S., Rebai T. (2018).** Teucrium polium attenuates carbon tetrachloride-induced toxicity in the male reproductive system of rats. Andrologia, 51(2):e13182.
- **Rahmouni F, Badraoui R, Amri N, Elleuch A, El-Feki A, Rebai T, Saoudi M ^a. (2019).** Hepatotoxicity and nephrotoxicity in rats induced by carbon tetrachloride and the protective effects of Teucrium polium and vitamin C. Toxicol Mech Methods, (5):313-321.
- **Re R., Pellegrini N., Proteggente A., Pannala A., Yang M., Rice-Evans C. (1999).** Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay, Free Radic. Biol. Med, 26:1231.1237.
- **Rigaud D., Merrouche M. (1990).** La maladie ulcéreuse est –elle périodique. Gastroentérologie ; Clin. Biol, 14: 727-731.

-S-

- **Šarić-Kundalić B., Dobeš C., Klatte-Asselmeyer V., Saukel J. (2010).** Ethnobotanical study on medicinal use of wild and cultivated plants in middle, south and west Bosnia and Herzegovina. J. Ethnopharmacol, 131: 33–55.
- **Salemi M & Teibi N. (2017).** Etude de l'effet gastro protecteur des extraits de graines du genre Pinus (*Pinushalepensis* Mill. Et *Pinus pinea* L) sur des souris swis Albinos Doctoral dissertation. Université de Bouira.

Références bibliographiques

- **Schmutz G., Perdriel B., kabore K., Osternaud S. (2003).** Comment nous faisons un transit oeso-gastro- duodéal en double contraste. *Feuillets De Radiologie*, 43:160-175.
- **Scoazec J Y. (2011).** Pathologie oesophagienne et gastrique : lésions néoplasiques précoces. Cas no 8. Une tumeur endocrine de l'estomac. *Annales de pathologie*, 31: 390-395.
- **Serafim C., Araruna ME., Junior EA. Diniz M., Hiruma-Lima C., Batista L. (2020).** A Review of the Role of Flavonoids in Peptic Ulcer. *Molecules*, 25(22):5431.
- **Shakhanbeh J., Atrouce O. (2001).** Teucrium polium inhibits nerve conduction and Carrageenan induced inflammation in the rat skin. *Turk J Med Sci.*, 3; pp: 15- 21.
- **Sherwood L., (2012).** *Physiologie humaine*, 2ème édition.
- **Sharifi-Rad M., Fokou P., Sharopov F., Martorell M., Ademiluyi A., Rajkovic J., Salehi B., Martins N., Iriti M., Sharifi-Rad J. (2018).** Antiulcer Agents: From Plant Extracts to Phytochemicals in Healing Promotion, *Molecules*, 23: 1751.
- **Sheeba M.S, Philip S, Tom G, Gayathri L.T, Asha V.V. (2016).** Comparative evaluation of the efficacy of *Cardiospermum halicacabum* Linn. On Indomethacin, Pylorus ligation and *Helicobacter pylori* induced gastric ulcer in rats. *Ann Phytomedicine*, V: 63–72.
- **Singleton V.L & Rossi J.A.J. (1965).** Colorimetry of total phenolic with phosphomolybdic - phosphotungstic acid reagents. *Amer. J. Enol. Viticult*, 16: 144- 58.
- **Silbernalg S & Lang F. (2012).** *Atlas de poche de physiopathologie* 2ème édition. Paris: Flammarion medicine science, 156p.
- **Singh A.K., Singh S.K., Singh P.P., Srivastava A.K., Pandey K.D., Kumar A., Yadav H. (2018).** Biotechnological aspects of plants metabolites in the treatment of ulcer: A new prospective. *Biotechnology Rep (Amst)*, 1: 18:e00256.
- **Smid D., Bjorklund C., Svensson K M., Heigis S., Revesz A. (2007).** The endocannabinoids anandamide and 2-arachidonoylglycerol inhibit cholinergic contractility in the human colon. *EurJ Pharmacol*, 575, 168-176.
- **Sosa M.E & Tonn C.E., (2006).** Plant secondary metabolites from Argentinean semiarid lands: bioactivity against insects. *Phytochem. Rev*, 7(1): 3-24.
- **Soliman N.A., Zineldeen D.H., Katary M., Alic D.A. (2017).** Nacetylcysteine a possible protector against indomethacin-induced peptic ulcer: Crosstalk between antioxidant, anti-inflammatory, and antiapoptotic mechanisms. *CA J Physiol Pharmacol*, 95:396–403.
- **Stevens A & Lowe J. (2006).** *Histologie humaine*. 3ème édition. Paris : Elsevier. P 222.
- **Steyer E. (2007).** Les anti-sécrétoires gastriques chez l'adulte. Agence française de sécurité Sanitaire des produits de santé, P 143-147.
- **Stefkov G., Karapandzova M., Stefova M., Kulevanova S. (2009).** Seasonal variation Of flavonoids in *Teucrium polium* L. (Lamiaceae). *Macedonian pharmaceutical bulletin*, 55 (1, 2): 33 – 40.
- **Sumbul S., Ahmad M., Aftab M.A., Mohd A. (2011).** Role of phenolic compounds in peptic ulcer: An overview. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences* 3(3): 361-367.
- **Suzuki H., Nishizawa T., Tsugawa H., Mogami S., Hibi T. (2012).** Roles of oxidative stress in stomach disorders. *J Clin Biochem Nutr*, 50(1): 35-3.

Références bibliographiques

- **Szydowska-Czerniak A., Dianoczki C., Recseg k., Karlovits G., Szlyk E. (2008).** Determination of antioxidant capacities of vegetable oils by ferric-ion spectrophotometric Methods, *Talanta*, 76,899-905.

-T-

- **Thiéfin G. (2003).** Complications gastro-intestinales des anti-inflammatoires non stéroïdiens et de l'aspirine à faible dose. *Gastroenterol Clin Biol*, 27: 498-510.
- **Tiqwari A K. (2001).** Imbalance in antioxidant defence and human diseases: Multiple approach of natural antioxidants therapy. *Current Science*, 81(9):1179-1187.
- **Topçu G., Ay A., Bilici A., Sarıkürkçü C., Öztürk M., Ulubelen A. (2007).** A new flavone from antioxidant extracts of *Pistacia terebinthus*. *Food Chemistry* 103: 816-822.
- **Tortora G.J., derrickson B. (2007).** Principes d'anatomie et de physiologie. 4^e éd. Boeck ; 24 : p 986.

-U-

- **Uchiyama M & Mihara M. (1978).** Determination of malonaldehyde precursor in tissues by thriobarbituric acid test. *Anal Biochem*, 86, 271-278.
- **Ulubelen A., Topcu G., Kaya Ü. (1994).** Steroidal compounds from *Teucrium chamaedrys* subsp. *chamaedrys*. *Phytochemistry*, 36: 171D173.
- **Ursini F., Maiorino M., Morazzoni P., Roveri A., Pifferi G., (1994).** A novel antioxidant flavonoid (IdB 1031) affecting molecular mechanisms of cellular activation. *Free Radic Biol*, 16 (5):547-53.

-V-

- **Vallot T., Mathieu N. (2007).** Action des inhibiteurs de la pompe à protons sur la sécrétion gastrique acide : mécanismes, effets des traitements au long cours. EMC, Gastro-entérologie. Elsevier Masson SAS, 9-023-D-10.
- **Vaezi M.F., Fass R., Vakil N., Reasner D.S., Mittleman R.S., Hall M., & Currie M.G. (2020).** IW-3718 reduces heartburn severity in patients with refractory gastro esophageal reflux disease in a randomized trial. *Gastroenterology*, 158(8), 2093-2103.

-W-

- **Wong S.H., Cho C.H., Ogle C.W. (1991).** Calcium and ethanol-induced gastric mucosal damage in rats. *Pharmacol Res*, 23: 71-79.
- **Wong R.M., OTA S., Bamba H., Itoyama S., Sekine S., Kawamoto C., Yoshida Y. (2003).** Accuracy of endoscopic diagnosis of helicobacter pylori in patients with hemorrhagic peptic ulcers. *Digestive Endoscopy*, 15: 25–29.

-Y-

Références bibliographiques

- **Yanez M.A., Barbera V.M., Soria E., (2009).** Catalan V. Quantitative detection of *Helicobacter pylori* in water samples by real-time PCR amplification of the *cag* pathogenicity island gene, *cag E* J. Appl. Microbiol, 107: 416-424.

-Z-

- **Zeitoun J.P., Chyrossostalis A., Lefever J. (2014).** Hépatologie Gastro-entérologie chirurgie Digestive. Edition Vernazores – Grego. Paris
- **Zhang Y., Wang Z.Z. (2008).** Comparative analysis of essential oil components of three *Phlomis* species in Qinling Mountains of China. J. Pharm. Biomed. Anal, 47: 213-7.
- **Zhang W., Lian Y., Li Q., Sun L., Chen R., Lai X., Lai Z., Yuan E., Sun S. (2020).** Preventative and Therapeutic Potential of Flavonoids in Peptic Ulcers. *Molecules*, 25 (20):4626.

Année universitaire : 2022-2023

Présenté par : Bouchama Maroua
Djidjeli Esma
Kemmouche Chaima

**Effets Antioxydant et gastro protecteur de l'extrait aqueux de la plante médicinale
Teucrium polium sur les lésions de la muqueuse gastrique**

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Toxicologie

Résumé

L'objectif de ce travail est d'étudier l'effet protecteur de l'extrait de la plante de *Teucrium polium* de la famille de *Lamiaceae*, contre l'ulcère gastrique aigu induit par l'indométacine ainsi que l'activité antioxydant.

La capacité antioxydante a été évaluée en utilisant quatre méthodes : DPPH, ABTS, FRAP et la phénanthroline. L'extrait aqueux de *T. polium* a démontré une forte activité antioxydante et une capacité réductrice significative. Cette activité peut être attribuée à la présence de composés phénoliques ($322,52 \pm 12,06 \mu\text{g GAE/mg}$) et de flavonoïdes ($37,12 \pm 6,19 \mu\text{g/mg QE}$) dans l'extrait, qui agissent comme des donneurs d'électrons en raison de leur abondance en groupements hydroxyles.

Pour évaluer l'activité gastro protecteur, des rats *Wistar albinos* ont été divisées en quatre groupes (n = 5) : contrôle (I), toxique (II), omeprazole (III) et l'extrait aqueux de *T. polium* (IV). Les animaux ont été mis à jeun pendant 24 h et traités par voie orale avec de l'indométhacine (25 mg/kg) sauf le groupe contrôle. Après 4 h, les animaux ont été sacrifié, les estomacs ont été prélevés, ouverts par la grande courbure, et une analyse macroscopique et histologique des lésions gastriques a été réalisée. Nous avons également étudié les activités du glutathion peroxydase (GPx), de la catalase (CAT), le niveau du glutathion (GSH), et du malonaldéhyde (MDA) dans la muqueuse gastrique. Par rapport au groupe témoin, les activités CAT et GPx et les niveaux de GSH ont diminué, et les niveaux de MDA ont augmenté dans le groupe des ulcères gastriques induits par l'indométhacine. Nos résultats ont démontré que l'extrait aqueux de la plante *T. polium* atténuait considérablement le stress oxydatif en réduisant la peroxydation lipidique entraînant ainsi une réduction des dommages oxydatifs aux macromolécules en raison d'une diminution de l'état de stress oxydatif dans les lésions gastriques induites. Ces propriétés anti-oxydantes pourraient contribuer favorablement à l'atténuation de l'ulcère dans le groupe de l'extrait aqueux de la plante *T. polium*. Les résultats histopathologiques confirment le rôle important joué par les actions antioxydantes de l'extrait aqueux de la plante *T. polium* dans la lutte contre les dommages gastriques induits par l'indométacine. L'activité gastroprotectrice de l'extrait aqueux était comparable à celle de l'omeprazole, un médicament standard.

Mots-clefs : *Teucrium polium*, Flavonoïdes, Indométacine, Ulcère, Antioxydant, Gastro protecteur.

Laboratoire de recherche : Valorisation des Ressources Naturelles, Molécules Bioactives et Analyses Physicochimiques et Biologiques (VARENBIOMOL), Université Frères Mentouri Constantine 1, Route d'Aïn El Bey, 25000 Constantine, Algérie

Président du jury : **KHELIFI-TOUHAMI Fatima** (Professeur - UFM Constantine).

Rapporteur : **AMRANI Amel** (Professeur- UFM Constantine).

Examineurs : **AMEDAH Souad** (Professeur - UFM Constantine

DEHILI Nedjoudia (MAA - UFM Constantine).