



Université Constantine 1 Frères Mentouri  
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة مtentouri  
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire      قسم : الكيمياء الحيوية والبيولوجيا الخلوية والجزئية

**Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master**

**Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie**

**Filière : Sciences Biologiques**

**Spécialité : Biochimie appliquée**

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

**Effet préventif de *Pulicaria odora* contre l'ulcère gastrique induit chez le rat Wistar ainsi que son activité antioxydante et l'évaluation de sa toxicité**

---

Présenté par : MEDOURI Meryem

Le : 22/06/2024

HAMIMED Cheyma

Jury d'évaluation :

- **Président:** MOKRANI El Hassen (Maitre de conférences « A » - U Constantine 1 Frères Mentouri).
- **Encadrante :** KHATTABI Latifa (Maitre de Recherche « B »- Centre de Recherche en Biotechnologie).
- **Examinateur:** MEDOUKALI Imane (Maitre de conférences « B » - U Constantine 1 Frères Mentouri).

# *DEDECACE*

À Allah, mon refuge et mon soutien,

Lui qui détient tout le bien, et vers qui tout revient.

Toi qui, lorsqu'il veut une chose, dit seulement : "Sois", et elle est.

Louange à Toi pour des bienfaits innombrables,

Et gratitude pour la réussite, la patience que Tu as versée dans mon cœur,

Et la lumière par laquelle Tu as illuminé mon chemin dans les moments de doute et de fatigue.

Ô Seigneur, comme Tu m'as aidée à accomplir ce travail, aide-moi à le rendre sincère et utile, bénî pour moi et pour les autres.

À mon cher père Medouri Zine Eddine,

De toi, j'ai appris que la vraie force est dans les actes,

et que les mots doux sont un appui lorsque les paroles manquent.

Tes prières silencieuses, ta sollicitude constante et tes gestes inoubliables  
ont été un soutien inestimable sur mon chemin.

À ma tendre mère Hedna Kenza, source de douceur et de sérénité, toi dont les prières ont soutenu mon âme, et dont le sourire guérissait chaque inquiétude, toi qui m'as appris que la patience est la clé de tout, et que l'amour vrai ne se dit pas, mais se vit.

À vous deux, je dédie ce travail, modeste offrande née d'un profond amour et d'une immense gratitude.

À ma chère sœur Amina et à mon précieux frère Ahmed Ilyess,

merci pour votre soutien inconditionnel et votre présence fidèle à chaque étape.

À ma meilleure amie Bahia Bensebti,

confidente du cœur et compagne de route, merci pour ta sincérité et ta présence constante.

Et à ma chère amie Cheyma Hamimed,

qui a partagé avec moi l'élaboration de ce mémoire avec tant de dévouement et de loyauté,  
je t'adresse toute ma reconnaissance.

J'adresse également mes remerciements à mes oncles, tantes, cousins  
et cousines pour leur soutien et leur affection sincère.

Je n'oublie pas ma chère grand-mère, dont les prières continuent d'illuminer mes pas ;  
qu'Allah lui accorde santé et longévité.

Et je me recueille avec émotion à la mémoire de ma grand-mère disparue,  
toujours vivante dans mon cœur et mes souvenirs ;

qu'Allah lui accorde Sa vaste miséricorde et l'accueille dans Son vaste paradis.

À mes amies chères Oumeyma et Amel, à mes cousines Nesrine et Safaa,  
et à chaque amie fidèle qui m'a accompagnée, je vous adresse tout mon amour et ma reconnaissance.

À tous ceux qui ont contribué, par un mot, une prière ou un sourire sincère : merci du fond du cœur.

Je prie Dieu de faire de ce travail une œuvre sincère, bénéfique et pleine de sens. C'est Lui le seul garant de la réussite

*Meryem*

# DEDICACES

À ALLAH le tout puissant de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir, la force d'y croire, le courage et la patience d'achever ce travail..

À celui qui a semé en moi les graines du rêve, m'a abreuvée de tendresse, et a veillé sur moi tout au long de mon chemin...

À ma chère mère, source d'amour inconditionnel, toujours mon pilier et ma force, À mon père bien-aimé, mon modèle et mon premier compagnon, celui qui m'a appris que la vie se mérite avec courage, À ma sœur Karima, tendre présence et reflet de mon âme, Et aux petites étoiles de la maison : Rouya, Katr El Nada et Sidra, qui illuminent mes jours de leurs rires , Ainsi qu'à Tawfik Ahmed, l'époux attentionné de ma sœur, toujours présent avec bienveillance...

À mes tantes Nawal, Hassiba, Warda et Zahia, À mes cousines Madjda, Sabah et Oumeyma, À mes tantes Badiâa et Nassira, et leurs filles Amel et Sarah, À mon oncle Farid, son épouse Fatiha et leurs enfants, À ma cousine Amina, À mes cousines Amina et Siham, Et aux belles-filles de mon oncle Salah : Linda et Nehal...

À vous tous, ma famille précieuse et chers soutiens, je dédie humblement le fruit de mon travail.

À toutes mes amies qui m'ont accompagnée dans ce parcours, En particulier : Houda Ben Makhlof, mon amie la plus proche, ma sœur de cœur, mon refuge dans les épreuves, Nousseiba Boutout, Chaïma Guetatlia, Salsabil Merabet, Et à ma complice dans ce mémoire, chère amie Meryem Medouri, Ma reconnaissance est immense : tu n'étais pas seulement ma binôme, tu étais une âme sœur sur ce chemin... Sans oublier les chauffeurs des bus de transport des étudiants, ligne Oued Athmania – Université Frères Mentouri, qui ont assuré nos déplacements quotidiens avec dévouement et discipline. Nos sincères remerciements et notre profonde gratitude.

Enfin, À la mémoire de mon oncle Salah – paix à son âme – décédé le 16 avril 2025, Nous prions pour lui avec amour et gratitude, et remercions du fond du cœur son épouse dévouée pour tout ce qu'elle a fait jusqu'à la fin. Ce travail est un témoignage de mon amour, de ma fidélité et de ma gratitude à vous tous.

Sans vous, cette réussite n'aurait pas été possible.

*Théyma*

# Remerciements

---

Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude à Madame KHATTABI. L notre encadrante, pour la rigueur de son suivi scientifique, ses conseils éclairés et son accompagnement constant qui ont grandement contribué à la réalisation de ce mémoire.

Nous adressons également nos sincères remerciements à Monsieur BAHRI El-Aïd, pour son soutien et sa précieuse collaboration au sein de l'Animalerie de notre faculté SNV, dont les orientations et les facilités accordées ont été d'une grande aide dans le bon déroulement de la partie expérimentale.

Nous remercions chaleureusement Monsieur MOKRANI E.H et Madame MEDOUKALI .I, membres du jury, que nous avons eu l'honneur d'avoir comme enseignants tout au long de notre parcours universitaire, et dont les compétences scientifiques et la rigueur pédagogique ont largement contribué à notre formation.

Nos remerciements s'adressent également à l'ensemble des enseignants du Département de Biochimie, Biologie Moléculaire et Cellulaire – Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie – Université Frères Mentouri Constantine, pour la qualité de l'enseignement dispensé durant toutes ces années.

Enfin, nous remercions l'ensemble du personnel administratif et technique du département pour leur disponibilité et leur soutien tout au long de notre travail.

## *Liste des abréviations*

**A0.50** : la concentration indiquant 0.50 d'absorbance

**AINS** : anti-inflammatoires non stéroïdiens

**ALAT** : Alanine aminotransférase

**ASAT** : L'aspartate aminotransférase

**BBG** : brilliant blue G

**CAT** : catalase

**CI50** : Concentration en µg/ml. de BBG qui réduit l'absorbance de DPPH de 50%

**Cl<sup>-</sup>** : chlore

**CO<sub>2</sub>** : dioxyde de carbone

**COX-1** : Cyclooxygénase-1

**COX-2** : Cyclooxygénase-2

**CRBt** : Centre de recherche biotechnologie

**DPPH** : 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle

**EDTA** : Acide Éthylène Diamine Tétraacétique

**eNOS** : Synthase de l'oxyde nitrique endothéliale

**EPO** : extrait *Pulicaria odora*

**ERO**: espèces réactives de l'oxygène

**FCR** : Folin-Ciocalteu

**FCR** : réactif de Folin-Ciocalteu

**FeCl<sub>3</sub>** : chlorure ferrique

**FNS** : Formule Numération Sanguine

**GPx** : glutathion peroxydase

**GRP** : gastrin releasing peptide

**GSH** : glutathion réduit

***H. pylori*** : *Helicobacter pylori*

**HCL** : acide chlorhydrique

**Hém** : Hémorragie

**HGB** : d'hémoglobine

## *Liste des abréviations*

**ICAM-1** : Molécule d'adhésion intercellulaire de type 1

**IgG** : immunoglobulines G

**IL** : Infiltration leucocytaire

**IL-1 $\beta$**  : Interleukine-1 bêta

**IL-6** : Interleukine-6

**iNOS** : Synthase inductible de l'oxyde nitrique

**IPP** : inhibiteurs de la pompe à protons

**K<sup>+</sup>** : potassium

**K<sub>3</sub>Fe(CN)<sub>6</sub>** : ferricyanure de potassium

**L-NAME** : Méthylester de la N(G)-nitro-L-arginine

**MDA** : malondialdéhyde

**Na<sup>+</sup>** : sodium

**NF-κB** : Facteur nucléaire kappa B

**NH<sub>3</sub>** : ammoniac

**NO** : monoxyde d'azote

**NOS** : Synthase de l'oxyde nitrique

**O<sub>2</sub><sup>-</sup>** : Anion superoxyde

**Œd** : Œdème

**-OH** : radicaux hydroxyles

**OMP** : oméprazole

**OMS**: Organisation mondiale de la Santé

**ONOO<sup>-</sup>** : Peroxynitrite

**PGE<sub>2</sub>** : Prostaglandine E2

**pH**: potentiel hydrogène

**PNN** : polynucléaires neutrophiles

**P. odora** : *Pulicaria odora*

**P-selectin** : P-sélectine (ou Sélectine plaquettaire)

**ROS** : Espèces réactives de l'oxygène

**SOD** : superoxyde dismutase

**TCA** : acide trichloroacétique

**TGO** : Transaminase Glutamique Oxaloacétique

## *Liste des abréviations*

**TGP** : Transaminase Glutamique Pyruvique

**TNF- $\alpha$**  : Facteur de nécrose tumorale alpha

**USe** : Surface ulcérée du contrôle (+)

**USt** : Surface ulcérée du test

**VS** : vitesse de sédimentation

## *Liste des figures*

<b>Figure 1:</b> Estomac humain .....	5
<b>Figure 2:</b> Situation de l'estomac.....	6
<b>Figure 3:</b> Morphologie de l'estomac .....	7
<b>Figure 4:</b> Structure de l'estomac .....	8
<b>Figure 5:</b> Ulcère gastrique.....	11
<b>Figure 6:</b> Endoscopie œsogastroduodénale.....	13
<b>Figure 7:</b> Test rapide à l'uréase .....	14
<b>Figure 8:</b> Culture .....	15
<b>Figure 9:</b> Test respiratoire à l'urée-13C .....	16
<b>Figure 10:</b> Sérologie .....	17
<b>Figure 11:</b> Détection des antigènes spécifiques dans les selles.....	17
<b>Figure 12:</b> <i>Pulicaria odora</i> .....	19
<b>Figure 13:</b> Caractéristiques climatiques du sol de <i>Pulicaria odora</i> .....	21
<b>Figure 14:</b> Camomille ( <i>Matricaria chamomilla L</i> ) .....	23
<b>Figure 15:</b> Fenugrec ( <i>Trigonella foenum-graecum L</i> ) .....	24
<b>Figure 16:</b> Gingembre ( <i>Zingiber officinale Roscoe</i> ) .....	24
<b>Figure 17:</b> <i>Glycyrrhiza L</i> ( <i>Glycyrrhiza glabra Linn</i> ) .....	25
<b>Figure 18:</b> Séchage de <i>Pulicaria odora</i> .....	28
<b>Figure 19:</b> Broyage de <i>Pulicaria odora</i> .....	29
<b>Figure 20:</b> Macération de <i>Pulicaria odora</i> .....	29
<b>Figure 21:</b> Filtration.....	30
<b>Figure 22:</b> Évaporation par rotavapeur .....	30
<b>Figure 23:</b> Évaluation de l'activité antiradicalaire par la méthode DPPH.....	33
<b>Figure 24:</b> Évaluation de l'activité pouvoir réducteur.....	34
<b>Figure 25:</b> Préparation de solution de <i>Pulicaria odora</i> .....	35
<b>Figure 26:</b> Réparation des souris en groupes expérimentaux .....	35
<b>Figure 27:</b> Jeune des souris .....	36
<b>Figure 28:</b> Pesée des souris .....	36
<b>Figure 29:</b> Administration d'EPO par gavage chez les souris .....	37
<b>Figure 30:</b> Adaptation des rats .....	38
<b>Figure 31:</b> Préparation de solution de <i>P. odora</i> .....	38

## *Liste des figures*

<b>Figure 32:</b> Gavage des rats par OMP, EPO et Eau Distillée .....	39
<b>Figure 33:</b> Anesthésie du rat par Chloroforme.....	40
<b>Figure 34:</b> Dissection des rats .....	40
<b>Figure 35:</b> Prélèvement sanguin .....	41
<b>Figure 36:</b> Dosage des protéines totales et glycémie.....	41
<b>Figure 37:</b> Dosage de vitesse de sédimentation .....	42
<b>Figure 38:</b> Prélèvement d'estomac .....	42
<b>Figure 39:</b> Découpe de l'estomac en fragments .....	44
<b>Figure 40:</b> Étape de déshydratation .....	45
<b>Figure 41:</b> Inclusion en paraffine .....	46
<b>Figure 42:</b> Solidification de la paraffine .....	46
<b>Figure 43:</b> Coupe des échantillons histologiques par microtome .....	47
<b>Figure 44:</b> Etalement des coupes histologiques sur le bain marie histologique.....	47
<b>Figure 45:</b> Transformation des fragments sur des lames en verre .....	48
<b>Figure 46:</b> Coloration par immersion dans l'hématoxyline .....	49
<b>Figure 47:</b> Lecture sous microscope optique .....	50
<b>Figure 48:</b> Effet d'EPO et du sexe sur le poids des souris.....	56
<b>Figure 49:</b> (G3) Estomacs traité par le mélange HCl (3%) / Éthanol (60%), (G1) Estomacs de témoin .....	60
<b>Figure 50:</b> (G2) Estomacs traités par OMP (20 mg/kg) et HCl/Ethanol, (G5) Estomacs traités par EPO (500 mg/kg) et HCl/Ethanol .....	61
<b>Figure 51:</b> Estomacs traité par EPO (500 mg/kg) .....	61
<b>Figure 52:</b> Pourcentage d'ulcération .....	63
<b>Figure 53:</b> Pourcentage d'inhibition.....	64
<b>Figure 54:</b> Taux moyens de glycémie (g/l) des rats de différents groupes expérimentaux....	65
<b>Figure 55:</b> Taux des enzymes hépatiques (TGO et TGP) chez les groupes des rats .....	67
<b>Figure 56:</b> Taux des protéines totales des rats de différents groupes expérimentaux.....	68
<b>Figure 57:</b> Concentrations des NA+ et CL- chez les groupes des rats .....	69
<b>Figure 58:</b> Concentration de K+ chez les groupes des rats.....	69
<b>Figure 59:</b> Taux des plaquettes.....	70

## *Liste des figures*

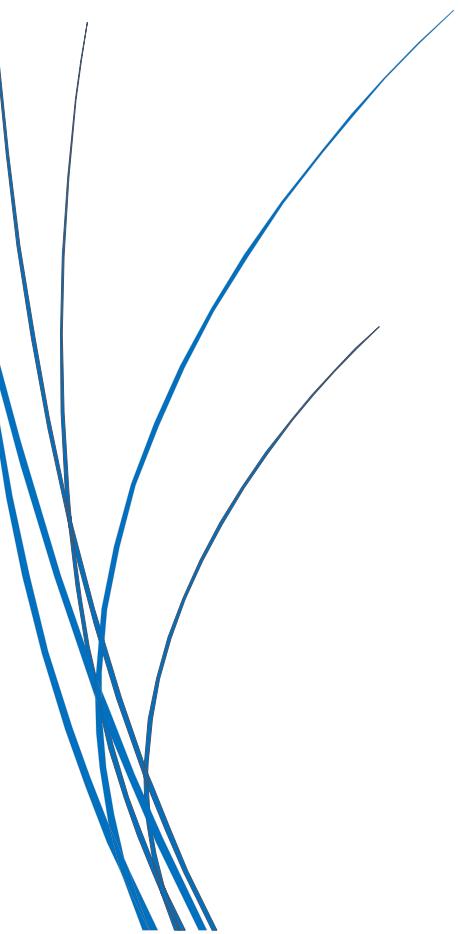
<b>Figure 60:</b> Taux de globules blancs chez les groupes des rats .....	71
<b>Figure 61:</b> Taux de globules rouges chez les groupes des rats.....	71
<b>Figure 62:</b> Taux de HGB chez les groupes des rats.....	72
<b>Figure 63:</b> (G1) Caractéristiques histologiques de l'estomac de rats du groupe témoin ; (G4) Caractéristiques histologiques de l'estomac de rats traité par EPO seul .....	74
<b>Figure 64:</b> Marqueurs histologiques de l'estomac de rats traité par OMP avec HCl/ Éthanol	74
<b>Figure 65:</b> Marqueurs histologiques de l'estomac de rats traité par HCl/ Éthanol ; Ø épith : absence d'épithélium; IL: Infiltration leucocytaire; H: Hémorragie; Œd : œdème .....	75
<b>Figure 66:</b> Marqueurs histologiques de l'estomac de rats traité EPO avec HCl/ Éthanol; IL : Infiltration leucocytaire .....	75

## *Liste des tableaux*

<b>Tableau 1:</b> Les produits de la sécrétion gastrique .....	9
<b>Tableau 2:</b> Les plantes médicinales à potentiel anti-ulcèreux gastrique (Boukezoula et al., 2021). ....	26
<b>Tableau 3:</b> Teneur en polyphénols et flavonoïdes totaux d'EPO .....	53
<b>Tableau 4:</b> Résultat de l'activité antioxydante (DPPH et Pouvoir réducteur) .....	54
<b>Tableau 5:</b> Analyse statistique par ANOVA du poids relatif des organes .....	57
<b>Tableau 6:</b> Choix de l'agent ulcérogène.....	58
<b>Tableau 7:</b> Choix de la dose optimale de (HCl/ Éthanol) .....	59
<b>Tableau 8:</b> Résultats d'ulcération et d'inhibition calculés par image J.....	62
<b>Tableau 9:</b> Évaluation du pourcentage d'ulcérations gastriques chez les rats des différents groupes expérimentaux .....	63
<b>Tableau 10:</b> Évaluation du pourcentage d'inhibition gastriques chez les rats traité par OMP et EPO .....	63



## *Tables des matières*



## *Table des matières*

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

<b>Introduction .....</b>	<b>1</b>
<b>Chapitre I: Synthèse bibliographique</b>	
<b>1/Estomac .....</b>	<b>5</b>
<b>1.1 Définition .....</b>	<b>5</b>
<b>1.2 Situation .....</b>	<b>5</b>
<b>1.3 Morphologie .....</b>	<b>6</b>
<b>1.4 Structure .....</b>	<b>7</b>
<b>1.5 Rôle .....</b>	<b>8</b>
<b>1.6 Les produit de la sécrétion gastrique .....</b>	<b>8</b>
<b>2/ L’ulcère gastrique.....</b>	<b>10</b>
<b>2.1 Définition .....</b>	<b>10</b>
<b>2.2 Les type de l’ulcère gastrique .....</b>	<b>11</b>
<b>2.2.1 Ulcère duodénal et ulcère gastrique (ulcère prépylorique et ulcère de l'antre) .....</b>	<b>11</b>
<b>2.2.2 Ulcère de l'estomac (dans le corps de l'estomac) .....</b>	<b>11</b>
<b>2.2.3 Ulcère aigu .....</b>	<b>12</b>
<b>2.2.4 Ulcère gastrique chronique .....</b>	<b>12</b>
<b>2.3 Facteurs de risque .....</b>	<b>12</b>
<b>2.4 Manifestations cliniques de l’ulcère gastrique .....</b>	<b>12</b>
<b>2.5 Diagnostic.....</b>	<b>13</b>
<b>2.5.1 Endoscopie œsogastroduodénale .....</b>	<b>13</b>
<b>2.5.2 Recherche d'<i>Helicobacter pylori</i> .....</b>	<b>13</b>
<b>2.5.2.1 Techniques invasive .....</b>	<b>14</b>
<b>2.5.2.2 Techniques non invasive .....</b>	<b>15</b>
<b>2.6 Traitement.....</b>	<b>17</b>
<b>3/<i>Pulicaria odora</i> .....</b>	<b>18</b>
<b>3.1 LA famille des Astéracée .....</b>	<b>18</b>
<b>3.2 Description botanique.....</b>	<b>19</b>
<b>3.3 Définition de <i>Pulicaria odora</i> .....</b>	<b>19</b>

## *Table des matières*

3.4 Géographie .....	20
3.5 Les caractéristiques .....	20
3.6 Taxonomie .....	20
3.7 Paramètres ergonomiques : .....	21
3.8 Utilisation thérapeutiques .....	21
3.9 La composition chimique .....	22
3.10 Propriétés pharmacologiques .....	22
3.11 Les plantes médicinales dans le traitement des ulcères gastriques .....	23

### Chapitre II: Matériels et méthodes

1 Etude phytochimique .....	28
1.1 Matériel végétal et préparation de l'extrait de <i>Pulicaria odora</i> .....	28
1.1.1 Séchage et broyage de la matière végétale .....	28
1.1.2 Processus de macération.....	29
1.1.3 Filtration .....	30
1.1.4 Évaporation .....	30
1.2. Dosage des polyphénols et des flavonoïdes .....	31
1.2.1 Quantification des composés phénoliques totaux .....	31
1.2.2 Quantification des composés flavonoïdes totaux .....	31
1.3 Etude de l'activité antioxydante.....	32
1.3.1 Activité antiradicalaire par la méthode DPPH .....	32
1.3.2 Activité du pouvoir réducteur .....	33
2 Etude de la toxicité aigüe .....	34
2.1 Protocole expérimental .....	34
2.1.1 Préparation de solution de <i>P. odora</i> .....	34
2.1.2 Préparation des souris pour l'étude de toxicité aigüe.....	35
2.1.3 Administration orale et observation comportementale .....	36
2.1.4 Dissection des animaux et prélèvement des organes.....	37
3 Etude d'activité antiulcéreuse.....	37
3.1 Protocole expérimental .....	37
3.1.1 Animaux .....	37
3.1.2 Elevage et lotissement des animaux.....	38
3.1.3 Préparation de EPO et substance de référence (Oméprazole).....	38
3.1.4 Optimisation du protocole expérimental .....	39

## *Table des matières*

3.1.5 Administration des traitements par gavage aux différents groupes des rats .....	39
3.1.6 Sacrifice, dissection des animaux et prélèvement du sang et d'estomac .....	40
3.1.7 Evaluation de l'activité antiulcéreuse .....	43
3.1.8 Analyse statistique .....	43
4 Etude histopathologique .....	43
4.1 Protocole expérimental .....	43
4.1.1 Découpe de l'estomac en fragments .....	43
4.1.2 Déshydratation.....	44
4.1.3 L'inclusion en paraffine .....	45
4.1.4 Confection des rubans .....	47
4.1.5 Déparaffinage.....	48
4.1.6 La coloration .....	48
4.1.7 Lecture sous microscope optique .....	50

### **Chapitre III: Résultats et discussion**

1 Résultats du dosage de polyphénols et flavonoïdes totaux .....	52
2 Résultat de dosage de l'activité antioxydante .....	53
3 Evaluation de la toxicité aigue .....	55
3.1 L'analyse statistique par ANOVA du poids relatif des organes .....	56
4 Evaluation de l'activité anti-ulcéreuse .....	57
4.1 Résultat de l'optimisation du protocole expérimental.....	57
4.2 Effet de l'EPO sur ulcéré induit par le mélange (HCl/ Éthanol) .....	59
4.2.1 Observation macroscopique .....	60
4.2.1.1 Les résultats d'ulcération et d'inhibition .....	62
4.2.1.2 Résultats biochimiques et hématologiques .....	64
4.2.2 Observation microscopique .....	74
Conclusion et perspectives.....	81

### **Bibliographie**

### **Annexes**

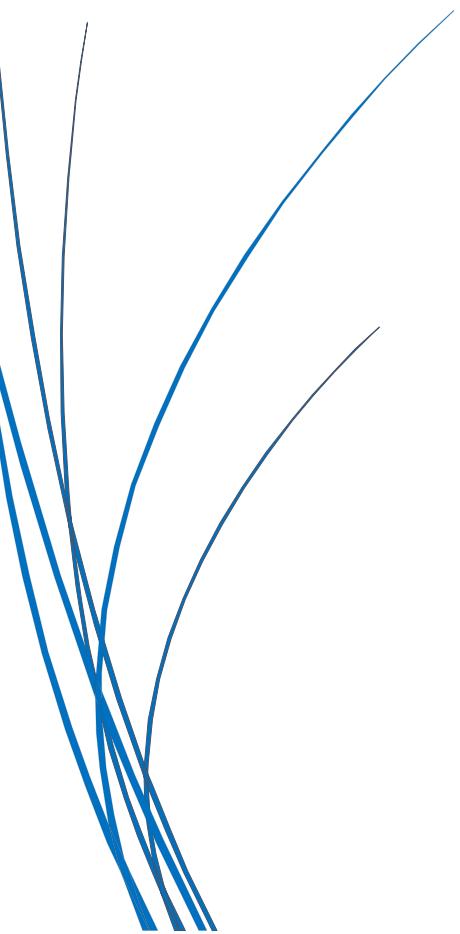
الملخص

Résumé

Abstract



## *Introduction*



## *Introduction*

L'ulcère gastrique constitue une affection fréquente du système digestif et représente un véritable enjeu de santé publique à l'échelle mondiale. Il s'agit d'une lésion bien délimitée de la muqueuse gastrique résultant d'un déséquilibre entre les mécanismes de défense de l'estomac et les facteurs agressifs, tels que l'acide chlorhydrique, la pepsine et les espèces réactives de l'oxygène (ROS) (**Batista et al., 2014**).

L'ulcère gastrique est une pathologie chronique, sujette à des récidives, qui affecte environ 10 % de la population mondiale (**Zapata-colindres et al., 2006**). En dépit des avancées thérapeutiques notables, cette affection demeure préoccupante sur le plan clinique en raison du risque de complications graves telles que l'hémorragie digestive, la perforation (**Charles bolton, 2012**). De nombreuses étiologies ont été rapportées dans la littérature, parmi lesquelles figurent le stress, la consommation excessive d'alcool, le tabagisme, l'infection par *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), ainsi que l'usage prolongé d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) ou de médicaments favorisant l'hyperacidité gastrique (**Balan et al., 2015**).

Au cours des trois dernières décennies, la compréhension de l'ulcère gastrique a profondément évolué, notamment grâce à la mise en évidence du rôle central de *H. pylori* dans sa physiopathologie. Cette avancée majeure a non seulement permis une meilleure compréhension des mécanismes impliqués, mais elle a également conduit à une révision des stratégies diagnostiques et thérapeutiques, mettant l'accent sur l'éradication de la bactérie comme élément fondamental dans la prise en charge efficace de la maladie (**Salwa OUELDELHACHEMI, 2012**). *H. pylori* est classée comme agent carcinogène de groupe 1 par le Centre international de recherche sur le cancer (CIRC). Cette bactérie est largement répandue, infectant plus de la moitié de la population mondiale. Sa prévalence varie entre 20 et 40 % dans les pays industrialisés, tandis qu'elle atteint 70 à 90 % dans les pays en développement, ce qui en fait un véritable enjeu de santé publique (**Abdelali Al Bouzidi, 2023**).

Sur le plan physiopathologique, l'ulcère gastrique se manifeste par la formation des lésions ulcéreuses impliquant plusieurs mécanismes, incluant la perturbation de la microcirculation, l'altération de la barrière mucosale, les lésions épithéliales, ainsi qu'une réponse inflammatoire exacerbée par les ROS (**Amirshahrokhi & Khalili, 2015**).

## *Introduction*

Bien que plusieurs classes pharmacologiques soient disponibles pour le traitement de l’ulcère gastrique telles que les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP), les antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> de l’histamine, les antibiotiques ciblant *H. pylori*, ainsi que les agents cytoprotecteurs comme le sucralfate ou le bismuth (**Wallace, 2005**) ; leur utilisation prolongée peut s’accompagner d’effets indésirables parfois significatifs (**Panda & Khambat, 2014**).

Depuis des siècles, les plantes médicinales constituent une alternative thérapeutique majeure (**De-Faria et al., 2012**) ; de nombreux extraits végétaux ont montré, dans des études expérimentales, une efficacité notable contre les lésions ulcéreuses grâce à leurs propriétés antisécrétoires, antioxydantes et cytoprotectrices (**Al Mofleh, 2010**). En Afrique, où la médecine traditionnelle reste très pratiquée, on observe un intérêt croissant qui exige toutefois une meilleure organisation et l’amélioration des méthodes thérapeutiques (**Nnomo & Tchouamo, 2009**) (**Francelline et al., 2020**). Dans de nombreux pays à faible revenu, surtout en zones rurales, la population se tourne vers cette médecine traditionnelle faute d’accès suffisant aux soins de santé primaires et aux médicaments modernes, dont l’approvisionnement est limité et le coût souvent prohibitif (**Francelline et al., 2020**).

Depuis la Déclaration d’Alma-Ata de l’Organisation mondiale de la Santé (OMS), l’intérêt pour la médecine traditionnelle en tant que ressource essentielle ne cesse de croître, particulièrement dans les pays en développement ; les plantes médicinales africaines offrent ainsi des traitements potentiellement efficaces et peu coûteux, d'où l'importance de recherches scientifiques rigoureuses pour mettre au point des médicaments phytothérapeutiques sûrs, efficaces et culturellement acceptables (**Sanogo, 2014**).

*Pulicaria odora* est une plante médicinale marocaine appartenant à la famille des Asteraceae. Elle est largement utilisée en médecine traditionnelle pour le traitement des inflammations, des douleurs dorsales, des troubles digestifs et des crampes (**Ezoubeiri et al., 2005**).

À la lumière de ses usages traditionnels dans le traitement des troubles digestifs, la plante *Pulicaria odora* apparaît comme un candidat prometteur pour l'étude de ses propriétés protectrices ou curatives contre l’ulcère gastrique, ce qui constitue l’axe principal de ce travail expérimental.

## *Introduction*

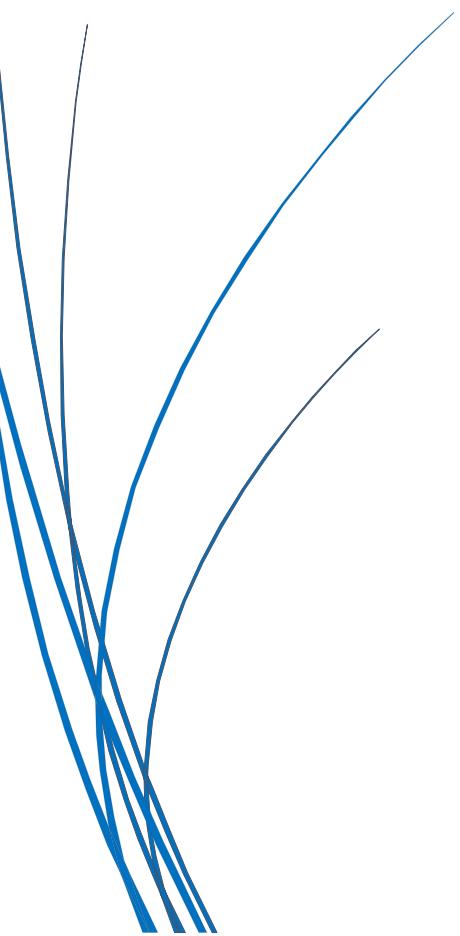
Malgré l'utilisation répandue des plantes médicinales, peu d'études scientifiques ont validé l'efficacité de *Pulicaria odora* contre l'ulcère gastrique. Peut-elle réellement avoir un effet gastroprotecteur ?

Nous supposons que *Pulicaria odora* possède un effet protecteur contre les lésions gastriques. Nous pensons que son administration peut réduire l'intensité ou la fréquence des ulcères induits chez les rats wistar.

Ce travail a pour objectif d'évaluer l'activité antiulcéreuse de l'extrait de *Pulicaria odora* chez les rats, en comparant ses effets à ceux d'un traitement de référence "Oméprazole".



*Chapitre I:*  
*Synthèse*  
*Bibliographique*



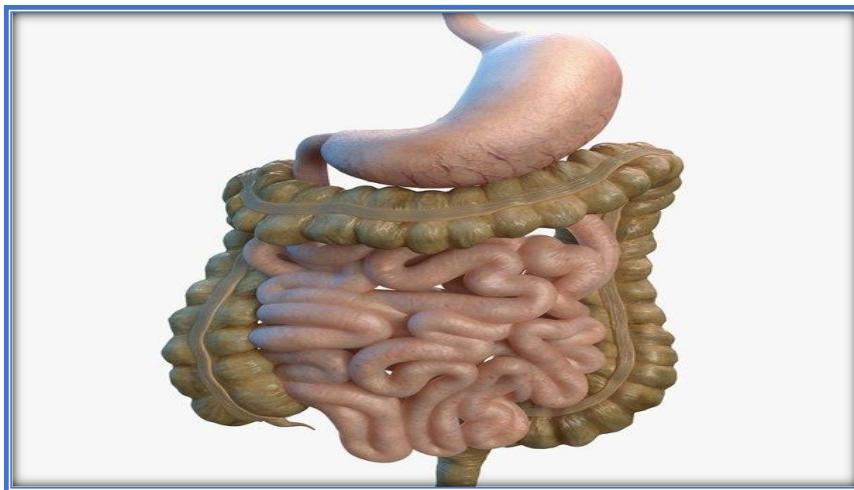
## 1/Estomac

### 1.1 Définition

L'estomac représente la plus grande dilatation du tractus gastro-intestinal (**T.bommas, 2008**). Il prend la forme de la lettre "J" majuscule lorsqu'il est rempli (**Elaine N. Marieb, 2008**) (**Figure1**), il possède une capacité physiologique lui permettant de se contracter lorsqu'il est vide, avec un volume d'environ 50 millilitres, et de se dilater progressivement lors du remplissage, pouvant atteindre une capacité de 2 à 4 litres de nourriture (**PeterH.Raven, 2017**).

Lorsqu'il est modérément distendu, ses dimensions moyennes sont d'environ 25 cm de longueur, 11 cm de largeur et 9 cm de diamètre antéro-postérieur (**michel lacombe, 2009**).

L'estomac joue un rôle essentiel dans la digestion, à la fois par une action mécanique et chimique (**olivier trost, 2020**).

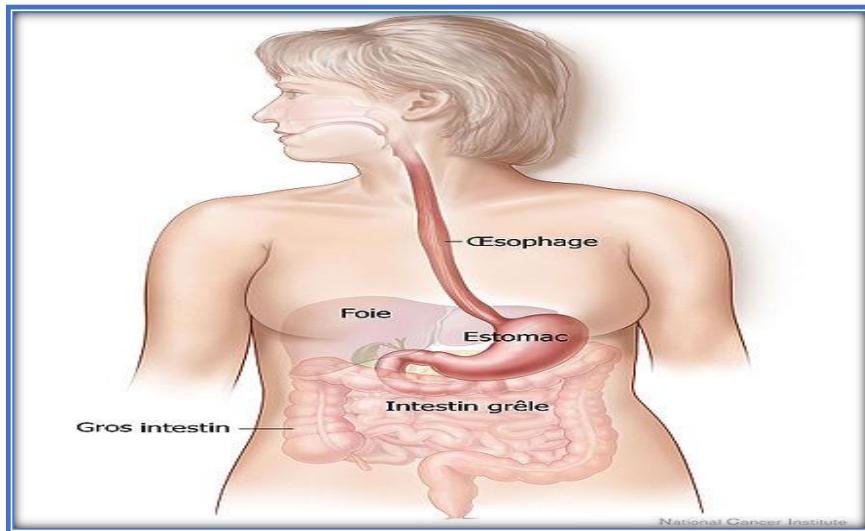


**Figure 1:** Estomac humain (**Site1**)

### 1.2 Situation

L'estomac est situé dans la partie supérieure de la cavité abdominale, en dessous du diaphragme, occupant les régions de l'épigastre et de l'hypochondre gauche. Sa position anatomique est maintenue grâce à sa continuité avec l'œsophage et le duodénum, ainsi qu'à son attaché au péritoine, qui l'enveloppe entièrement et contribue de manière essentielle à sa fixation au sein de la cavité abdominale (**Liliane Baulard, 1981**).

Bien qu'il soit localisé du côté gauche de l'abdomen, il est partiellement recouvert par le foie et le diaphragme, ce qui le rend peu visible lors d'une observation antérieure (**Elaine N. Marieb, 2008**) (**Figure 2**) .



**Figure 2:** Situation de l'estomac (**Site2**)

### **1.3 Morphologie**

Lorsque l'estomac est vide, il apparaît aplati (**Mahadevan, 2018**) . Il présente deux surfaces, séparées par deux courbures de tailles variables.

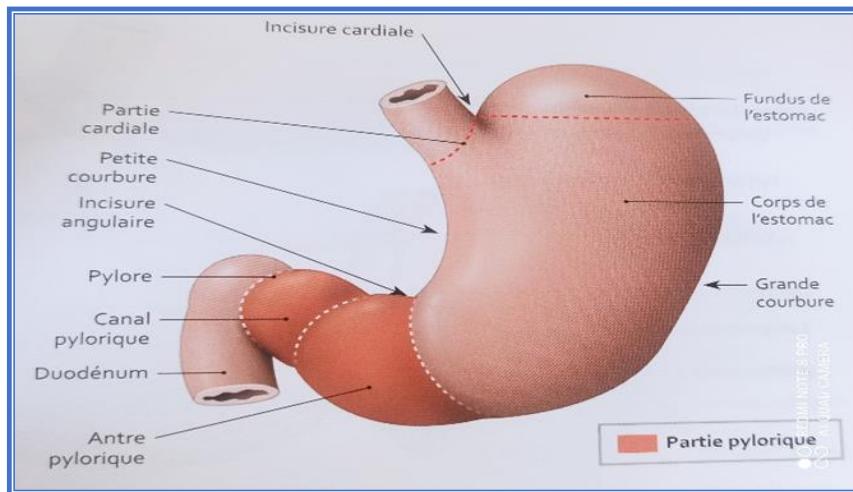
La petite courbure forme la limite supérieure droite de l'estomac, tandis que la grande courbure délimite la limite inférieure gauche (**Patrick baqué, 2022**) (**Figure3**) .

Estomac contient deux segments principaux (**michel lacombe, 2015**) :

✓ **Segment verticale :**

- **Cardia:** Le cardia est une zone anatomique de 2 à 3 cm de large entourant l'orifice œsophagien (**Bessède, 2012**).
  - **Fundus :** constitue la partie supérieure de l'estomac. De forme cupuliforme, il s'adapte à la face inférieure du diaphragme, et représente l'un des trois segments principaux de l'estomac (**VIGUÉ-MARTÍN, 2004**).
  - **Corps :** constitue la partie médiane de l'estomac, située entre le fundus et l'antre pylorique. Il joue un rôle essentiel dans le stockage temporaire des aliments et le début de la digestion chimique par la sécrétion de sucs gastriques (**VIGUÉ-MARTÍN, 2004**).
- ✓ **Segment horizontale :**

- **Antre:** L'antre pylorique assure le brassage mécanique du contenu gastrique et régule sa vidange vers le duodénum en petites quantités successives (**Shafik & Ph, 1998**).
- **Sphincter pylorique :** Le pylore est la partie la plus distale de la section pylorique de l'estomac (**Richard L. Drake, 2018**).



**Figure 3:** Morphologie de l'estomac (**pierre kamina, 2021**)

#### 1.4 Structure

La paroi de l'estomac est constituée de quatre couches superposées, disposées de l'extérieur vers l'intérieur (**Figure 4**) comme suit :

- **La séreuse :** formée par le péritoine, qui constitue la couche externe (**Canu, 2016**).
- **La couche musculaire :** La musculeuse gastrique, épaisse en raison de son rôle dans les contractions de l'estomac. est constituée de trois couches de fibres musculaires : une couche externe de fibres longitudinales, une couche moyenne de fibres circulaires et une couche interne de fibres obliques (**ahmed mellal, 2010**).
- **La sous-muqueuse :** constituée de tissu conjonctif richement vascularisé (**Canu, 2016**), jouant un rôle de soutien et de nutrition pour les couches adjacentes (**michel lacombe, 2009**).
- **La muqueuse :** qui tapisse la surface interne et contient de nombreuses glandes responsables de la sécrétion du mucus, des enzymes digestives et de l'acide chlorhydrique (**michel lacombe, 2009**).

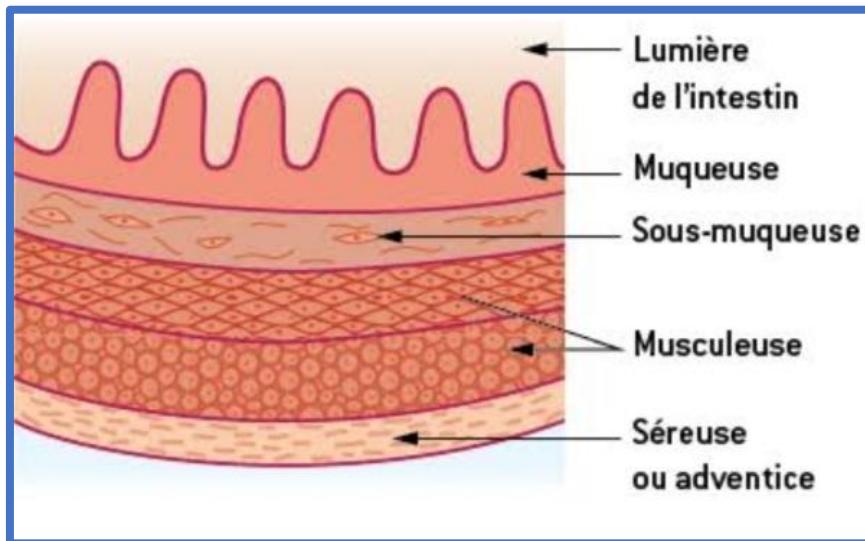


Figure 4: Structure de l'estomac (Site3)

### 1.5 Rôle

L'estomac remplit trois fonctions essentielles dans le processus digestif :

- **Stockage temporaire** : Il retient les aliments afin de réguler leur passage vers l'intestin grêle selon sa capacité digestive et d'absorption.
- **Le début de la digestion chimique**: L'estomac sécrète de l'acide chlorhydrique (HCl) et des enzymes digestives qui amorcent la dégradation des protéines.
- **Digestion mécanique** : Il broie et mélange les aliments pour former le chyme, facilitant ainsi leur transfert vers le duodénum (**sherwood, 2006**).

### 1.6 Les produit de la sécrétion gastrique

L'estomac sécrète plusieurs produits gastriques, qui sont présentés dans le tableau suivant (Tableau 1).

**Tableau 1:** Les produits de la sécrétion gastrique

Les produits de sécrétion gastrique	Source	Fonction
-HCL (Le pH est compris entre 1 et 2)	Cellules pariétales ( <b>Olivier PRYGIEL, 2012</b> ).	Stérilisation du contenu gastrique, agissant comme un agent antimicrobien capable d'éliminer une grande partie des bactéries et des virus ( <b>Eric P. Widmaier, Hershel Raff, 2013</b> ).
-Facteur intrinsèque	Cellules pariétales (la partie fundique de muqueuse gastrique). <b>(R.hakanson,K.lindstrand, 1969)</b> .	Essentiel à l'absorption de la vitamine B12 au niveau de l'intestin grêle <b>(Hippe &amp; Schwartz, 1971)</b> .
-Pepsine et pepsinogène (La pepsine est issue de la transformation du pepsinogène)	Cellules principales des glandes gastriques <b>(Bessaguet &amp; Bandt, 2021)</b> .	La dégradation des protéines alimentaires au niveau des acide amine aromatiques ( <b>Bessaguet &amp; Bandt, 2021</b> ),mais ne permet pas leur hydrolyse complète. Elle les fragmente en polypeptides de taille variable ( <b>ARNE schaffler, 2004</b> ).
- mucus	Cellules à mucine <b>(kent M.van de graaff, 2002)</b> .	Assurer la protection de la muqueuse contre l'action corrosive de l'acide chlorhydrique ( <b>francois pebret, 2003</b> ).
- Gastrine	-Cellule G <b>(kent M.van de graaff, 2002)</b> .	La régulation de la sécrétion d'acide gastrique ( <b>Connor &amp; Moráin, 2014</b> ).
- Histamine	Cellule ECL <b>(Connor &amp; Moráin, 2014)</b> .	Stimuler la sécrétion d'acide chlorhydrique ( <b>Pr James Hicks, 2020</b> ).

-Somatostatine	Cellule D de l'estomac et de l'intestin. ( <b>Diego et al., 2016</b> ).	La régulation de la sécrétion d'acide gastrique par inhibition d'acide chlorhydrique ( <b>Diego et al., 2016</b> ).
-Acétylcholine	-Nerfs ( <b>Abraham L. Kierszenbaum, 2006</b> ).	-la régulation de la sécrétion d'acide gastrique ( <b>Abraham L. Kierszenbaum, 2006</b> ).
- GRP	-nerfs ( <b>Dumesny et al., 2006</b> ).	-la régulation de la sécrétion d'acide gastrique par Libration de gastrine ( <b>Dumesny et al., 2006</b> ).

## 2/ L'ulcère gastrique

### 2.1 Définition

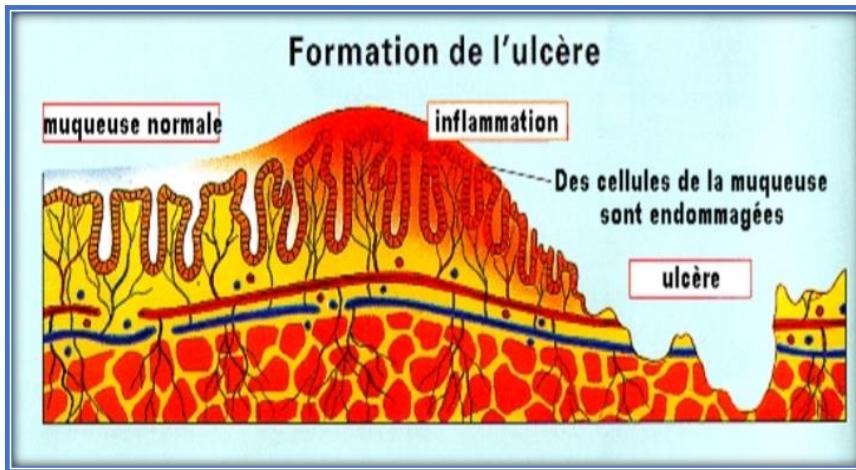
L'incidence des ulcères gastroduodénaux est largement évaluée à l'échelle mondiale, ce qui contribue à leur reconnaissance en tant que problème de santé publique (**Yakoubou et al., 2015**) .

L'ulcère gastrique est une lésion inflammatoire et localisée, affectant la muqueuse et la sous-muqueuse de l'estomac. Il se distingue des simples érosions ou abrasions superficielles qui ne touchent pas la couche musculaire et guérissent sans laisser de traces (**Togola et al., 2014**). Ce type d'ulcère est souvent la conséquence d'une inflammation chronique profonde de la muqueuse gastrique, pouvant entraîner des complications sévères telles que des perforations, des hémorragies, une anémie, voire un choc ou la mort dans les cas les plus graves (**Duval, 2024**)(Figure 5) .

L'ulcère résulte généralement d'un déséquilibre entre les facteurs agressifs (acide chlorhydrique, pepsine) et les mécanismes de protection de la muqueuse. Environ 90 % des cas sont associés à une infection à *H. pylori* (**Annexe I**), une bactérie pathogène largement répandue (**Brutin et al., 2020**).

Cette pathologie chronique peut évoluer par poussées spontanées, avec des lésions profondes bien définies atteignant parfois la couche musculaire, contrairement aux lésions superficielles telles que les érosions (**Dominique Wendum, 2023**) .

Les progrès thérapeutiques récents ont permis de réduire la fréquence et la gravité des récidives, ce qui améliore significativement la prise en charge de la maladie (Léon Perlemuter, 2020) .



**Figure 5:** Ulcère gastrique (BENTAHAR ASSIA, 2017)

## 2.2 Les types de l'ulcère gastrique

### 2.2.1 Ulcère duodénal et ulcère gastrique (ulcère prépylorique et ulcère de l'antrum)

La découverte d'un ulcère repose principalement sur des douleurs épigastriques rythmées par les repas (calmées après ingestion), parfois irradiées. Des symptômes associés comme nausées ou gêne gastrique sont fréquents (Bessède, 2012), tandis que vomissements évoquent des complications. Une anémie microcytaire ferriprive ou des signes hémorragiques (méléna, hématémèse) peuvent révéler l'ulcère. Enfin, une sténose pylorique se manifeste par vomissements post-prandiaux, amaigrissement et troubles hydro-électrolytiques, imposant une prise en charge urgente (Sobhani, 2006) .

### 2.2.2 Ulcère de l'estomac (dans le corps de l'estomac)

La pathologie touche les hommes trois fois plus fréquemment que les femmes, et survient généralement chez les individus âgés de 50 ans ou plus. Elle se manifeste par une douleur épigastrique postprandiale, une perte de poids, des nausées et des vomissements. Une anémie secondaire à une perte sanguine chronique est également fréquemment observée (R.Borly, 2002).

### **2.2.3 Ulcère aigu**

L'ulcère aigu est une lésion gastrique qui se manifeste de manière soudaine, caractérisée par une évolution rapide et de courte durée (**Tsaravahizo, 2023**) .

### **2.2.4 Ulcère gastrique chronique**

L'ulcère gastrique chronique résulte d'un déséquilibre entre les facteurs agressifs (acide et enzymes) et les facteurs protecteurs (mucus et alcalins). La bactérie *H. pylori* contribue à endommager la muqueuse, ce qui entraîne la formation d'un ulcère. Si les lésions persistent, des complications telles que des saignements ou une perforation peuvent survenir (**Stevens, 2004**).

### **I.2.3 Facteurs de risque**

Plusieurs facteurs de risque peuvent favoriser l'apparition de l'ulcère gastrique, notamment :

- Infection initiale par *H. pylori* (souvent contractée durant l'enfance) (**Wang et al., 1996**).
- Utilisation prolongée d'anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) (**Rosenstock et al., 2003**).
- Tabagisme (**Mhaskar et al., 2013**).
- Prise d'aspirine (**Benjam Bajer, 2008**).
- Hypersécrétion d'acide gastrique (notamment postprandiale et nocturne)(**Benjam Bajer, 2008**).
- Prédisposition génétique (antécédents familiaux d'ulcère)(**Benjam Bajer, 2008**).
- Prise concomitante de médicaments gastro toxiques et d'alcool (**Ouattara & Beda, 1999**).

### **2.4 Manifestations cliniques de l'ulcère gastrique**

L'ulcère gastroduodénal se manifeste principalement par une douleur épigastrique, caractérisée comme une sensation de brûlure ou de crampes, survenant de manière épisodique, sans irradiation (une douleur qui dure 1 à 1,5 heures après le repas évoquant un ulcère gastrique prépylorique).(**Sir Berkeley Moynihan, 1919**), il peut également s'accompagner de vomissements, hématémèse (**Bertrand Dawson, 1905**), nausées et satiété précoce (**Husted, 2010**).

La condition se manifeste généralement par une dyspepsie (**Gururatsakul et al., 2010**), et peut dans de rares cas, évoluer vers des complications graves telles que des hémorragies ou une perforation (**Charles bolton, 2012**).

Les manifestations atypiques de l'ulcère gastroduodénal peuvent inclure des douleurs thoraciques ou dorsales, et dans certains cas, une pancréatite (**Husted, 2010**).

## **2.5 Diagnostic**

Le diagnostic de l'ulcère gastrique repose principalement sur la technique de l'endoscopie digestive haute, accompagnée de tests pour détecter la bactérie *H.pylori* (**Anthony J. DiMarino, 2002**).

### **2.5.1 Endoscopie œsogastroduodénale**

Elle facilite le diagnostic en montrant une perte de substance en creux recouverte d'une couche fibrineuse jaunâtre (**Gabriel Perlemuter, 2013**) (**Figure 6**). Elle permet de réaliser des biopsies de l'ulcère gastrique. Nous effectuons également une biopsie de la muqueuse gastrique pour détecter la présence d'*H.pylori* (**Alexandre Somogyi, 2017**).



**Figure 6:** Endoscopie œsogastroduodénale (**Site 4**)

### **2.5.2 Recherche d'*Helicobacter pylori***

Le diagnostic de l'infection par *H. pylori* s'effectue à l'aide d'une méthode invasive et non invasive (**Bianchi, 2013**).

### 2.5.2.1 Techniques invasive

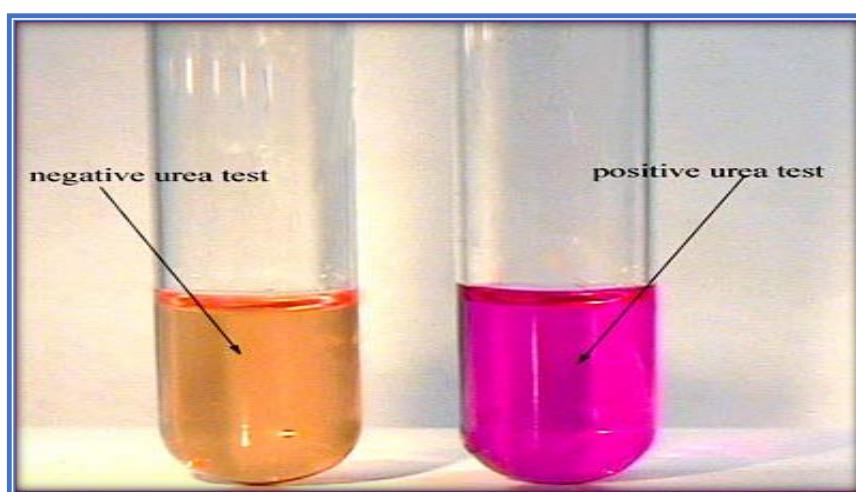
Comprennent le test rapide de l'uréase, l'analyse histologique et la culture bactérienne (**Lim et al., 2014**), basées sur des échantillons biopsiques gastriques recueillis lors d'une endoscopie (**Bianchi, 2013**).

- **L'histologie :**

L'histologie facilite grandement l'identification des bactéries spiralées typiques de *H. pylori* à un fort grossissement (**mario manto, 2012**). En général, La réalisation de deux biopsies antrales ou plus, colorées par hématoxyline et éosine, est généralement suffisante pour déterminer le statut infectieux chez un patient non traité. Cependant, la présence d'une métaplasie intestinale ou d'une atrophie gastrique peut rendre le diagnostic plus complexe (**Cutler, 1996**).

- **Le test rapide à l'uréase :**

Le test rapide de l'uréase, utilisant des réactifs spécifiques, est une méthode simple, rapide (30 minutes) et économique, avec une sensibilité d'environ 80% (**Jean-Pierre Flandrois, 1997**) (**Figure 7**). *H. pylori* produit une quantité importante d'uréase, une enzyme capable d'hydrolyser l'urée en dioxyde de carbone (CO<sub>2</sub>) et en ammoniac (NH<sub>3</sub>). Cette réaction enzymatique est exploitée comme un marqueur indirect pour la détection de la bactérie à partir de biopsies gastriques. La libération d'ammoniac entraîne une augmentation du pH du milieu réactionnel, ce qui induit un changement de couleur de l'indicateur de pH, en rouge de phénol (**Vaira et al., 2000**).



**Figure 7:** Le test rapide à l'uréase (**Site5**)

- **La culture :**

La culture représente la méthode la plus spécifique pour la détection de *H. pylori*, bien que sa sensibilité varie considérablement (**Figure 8**). Les résultats dépendent en grande partie de la qualité des échantillons, des conditions de transport appropriées, ainsi que de la rigueur dans le traitement et l'interprétation (**Hirschl & Makristathis, 2007**). Elle est souvent considérée comme une technique de référence, mais en raison de la complexité, elle est généralement réservée à des centres spécialisés (**mario manto, 2012**).



**Figure 8:** Culture (Site6)

#### 2.5.2.2 Techniques non invasive

Incluent le test respiratoire à l'urée, le test de détection d'antigène dans les selles. Nous privilégions ces examens aux tests sérologiques pour identifier une infection en cours (**Kavitt et al., 2019**).

- **Le test respiratoire à l'urée-<sup>13</sup>C\***

Le test respiratoire à urée s'agit d'un test non invasif utilisé pour détecter *H. pylori*. Il repose sur l'analyse de l'air expiré après ingestion d'urée marquée au <sup>13</sup>C. En présence de la bactérie, l'urée est hydrolysée et ses produits sont détectés dans l'air expiré après 30 minutes (**René Caquet, 2022**) (**Figure9**). Il constitue une méthode de choix pour le suivi post-thérapeutique, notamment entre la quatrième et la sixième semaine suivant la fin du traitement, en raison de sa haute valeur prédictive quant à l'éradication de *H. pylori*. Ce test se distingue par sa simplicité de mise en œuvre ainsi que par son indépendance vis-à-vis des conditions de transport et du niveau d'expérience de l'opérateur. Néanmoins, malgré ses nombreux avantages, sa disponibilité reste encore limitée dans certains contextes médicaux (**Glupczynski, 1998**).



**Figure 9:** Test respiratoire à l'urée-13C (**Site 7**)

- **La sérologie :**

Les tests sérologiques ont constitué la première méthode non invasive (**Ira et al., 2002**). Utilisée pour détecter les immunoglobulines G (IgG) spécifiques dans le sérum (**Figure 10**), généralement deux à trois semaines après le début de l'infection en raison de sa simplicité, de sa rapidité, de son caractère non invasif et de son coût relativement faible (**Philippe Lanotte, 2024**).

De plus, cette méthode présente l'avantage de générer un taux réduit de faux négatifs dans certaines conditions cliniques particulières, telles que l'administration préalable d'antibiotiques ou la présence d'un ulcère hémorragique, ce qui en fait une alternative fiable aux autres techniques diagnostiques (**nayoung kim, 2016**).

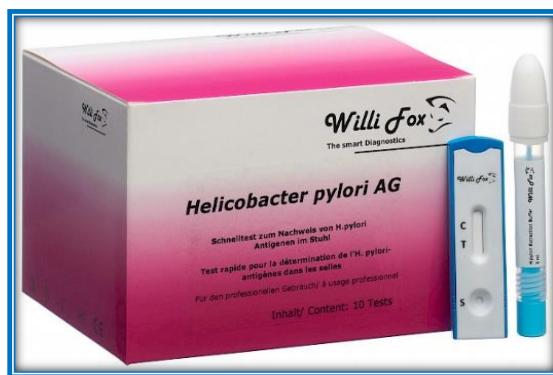
Bien qu'elle soit utile pour le diagnostic initial, elle n'est pas adaptée au suivi post-éradiation en raison de la décroissance lente des anticorps au fil du temps (**Philippe Lanotte, 2024**).



**Figure 10:** Sérologie (Site8)

- **La détection des antigènes spécifiques dans les selles :**

Le test de détection de l'antigène fécal constitue une méthode non invasive relativement récente utilisée pour le diagnostic de l'infection à *H.pylori* (**figure 11**). Il permet d'identifier la présence de la bactérie en quantifiant les antigènes spécifiques de *H. pylori* excrétés dans les selles, reflétant ainsi une infection en cours (**Therapy, 2016**). Un contrôle des selles est recommandé un mois après la fin du traitement. La persistance des parasites peut évoquer une nouvelle contamination liée au non-respect des règles d'hygiène, une réinfection intrafamiliale ou un échec thérapeutique (**ANOFEL, 2016**).



**Figure 11:** Détection des antigènes spécifiques dans les selles (Site9)

## 2.6 Traitement

Le traitement de l'ulcère gastrique repose sur la réduction de la sécrétion acide, le renforcement des mécanismes de défense de la muqueuse, ainsi que l'éradication de *Helicobacter pylori* lorsqu'elle est présente (**Jianyuan Chai, 2011**).

Parmi les traitements médicamenteux, les inhibiteurs des récepteurs H<sub>2</sub> de l'histamine (comme la cimétidine) sont parmi les premiers médicaments utilisés (**Hershcovici & Fass, 2011**), puisqu'ils agissent en réduisant la sécrétion acide par inhibition des récepteurs H<sub>2</sub> situés sur les cellules pariétales (**solange liozon, 2020**), mais ils offrent un effet relativement de courte durée (**Rgo et al., 2010**). Avec l'évolution des médicaments, sont apparus les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) comme l'oméprazole qui ont démontré une efficacité supérieure aux autres médicaments antiulcériens (**Maximilien DEBERLY, 2018**) grâce à leur capacité à inhiber de manière sélective l'enzyme H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase (**solange liozon, 2020**) assurant ainsi une réduction profonde et prolongée de la sécrétion acide (**Marie-Claude Daydé, 2014**). Dans les cas d'ulcère associé à la bactérie *H. pylori* son éradication repose soit sur un traitement guidé par une étude de sensibilité aux antibiotiques, soit sur un traitement probabiliste en son absence. Ces approches visent à maximiser l'efficacité thérapeutique et réduire les résistances (**Korwin, 2021**). Les antiacides sont également utilisés localement pour soulager les symptômes, en neutralisant rapidement l'acidité gastrique (**Hershcovici & Fass, 2011**) grâce à leurs composants basiques comme le bicarbonate de sodium ou l'hydroxyde d'aluminium et de magnésium (**Alexandra Benachi, 2022**). Quant au traitement chirurgical, il est devenu rare (**Jean-Paul Belon, 2013**) et réservé uniquement aux cas spécifiques, comme les hémorragies incontrôlables, la perforation, ou l'échec répété des traitements médicamenteux (**Cassem Azri, 2019**), et comprend des techniques telles que la Gastrectomie (**J-M.SEGRESTAA, c.caulin, 1991**).

## **3/*Pulicaria odora***

### **3.1 La famille des Astéracée**

La famille des Astéracée souvent connue sous le nom de tournisol représente la famille de plantes à fleurs la plus vaste et la plus performante, avec près de 1600 genres et 25 000 espèces qui se déploient à travers le monde, dans une multitude d'écosystèmes (**Tahtiharjut et al., 2012**). "Sauf l'Antarctique (**Barredaetal., 2012**) Néanmoins, même si elles sont largement répandues, leur présence est moins marquée dans les forêts tropicales humides et plus notable dans les régions dégagées (**Funketal., 2009**).

La famille des Astéracée est largement reconnue pour ses applications thérapeutiques, avec une longue histoire d'utilisation en médecine traditionnelle. Certaines espèces sont cultivées depuis plus de 3000 ans à des fins alimentaires et médicinales. Les membres de cette famille

présentent une grande diversité d'activités biologiques, notamment des propriétés anti-inflammatoires, antimicrobiennes, antioxydants et hépato protectrices (**Rolnik & Olas, 2021**).

### **3.2 Description botanique**

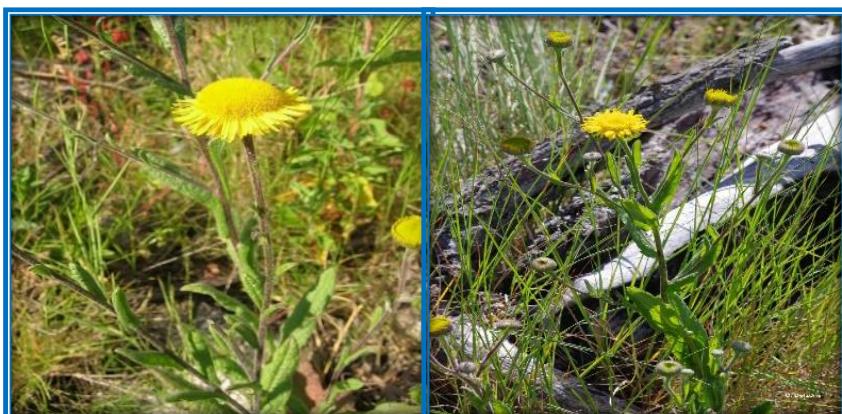
Cette famille est considérée comme l'une des plus évoluées parmi les angiospermes. Elle est facilement reconnaissable. La majorité de ses membres sont des plantes herbacées ou des arbustes ligneux, avec quelques espèces arborées ou des herbes grimpantes (**Olorode, 1984**).

Les feuilles sont simples, pennées, parfois lobées chez certaines espèces, disposées de manière alterne ou opposée, et peuvent être munies de structures épineuses dans certains genres. L'inflorescence est de type capitule, caractéristique de la famille, et les fleurs peuvent être actinomorphes ou zygomorphes. Elles sont soit hermaphrodites, unisexuées (mâles ou femelles), ou neutres. Le capitule est entouré d'un involucre formé d'une ou plusieurs séries de bractées, libres ou soudées (**Adedeji & Jewoola, 2008**).

### **3.3 Définition de *Pulicaria odora***

Le genre *Pulicaria* appartient à la famille des Astéracées (Compositae), plus précisément à la tribu des Inuleae, qui regroupe environ 100 espèces (**Touati et al., 2018**) (**Figure12**). Il s'agit du troisième plus grand genre de cette tribu, initialement décrit par Gaertner en 1791 (**Coutinho et al., 2011**).

Au Maroc, elle est connue sous le nom vernaculaire "Ouden el hallouf" et occupe une place importante dans la médecine traditionnelle (**Touati et al., 2018**).



**Figure 12:** *Pulicaria odora* (Site 10)

### 3.4 Géographie

*Pulicaria odora* est une espèce méditerranéenne qui colonise les buissons, les maquis et les clairières (Touati et al., 2018).

Il comprend environ 85 espèces d'arbustes, de petits arbustes et d'herbes répartis en Europe, en Afrique du Nord, en Arabie et en Asie (Coutinho et al., 2011).

### 3.5 Les caractéristiques

*Pulicaria odora* est une plante vivace pouvant atteindre une hauteur de 100 cm. Elle se développe préférentiellement dans des environnements humides (Algerienne et al., 2016).

Cette espèce se distingue par sa beauté florale, notamment grâce à ses grands capitules jaunes portés par de longs pédoncules. Les fleurs donnent naissance à des akènes blanchâtres, velus, munis d'une aigrette de couleur rousse, ce qui facilite leur dissémination. Au niveau de son appareil végétatif, *Pulicaria odora* présente une tige souterraine renflée en tubercules, recouverte de feuilles écailleuses (Roubaudi, 2018).

Il s'agit d'un individu hermaphrodite, c'est-à-dire qu'il possède simultanément des organes reproducteurs mâles (étamines) et femelles (pistils), ce qui favorise une reproduction sexuée efficace (Site11).

Les feuilles de *Pulicaria odora* présentent une structure bifaciale avec épiderme supérieur à cuticule épaisse et inférieur plus mince. Parenchyme palissadique (1–2 couches) et spongieux (3–4 couches) présents. Stomates anomocytaires sur les deux faces, plus nombreux en bas (indices : 13,68 haut, 17,61 bas). Trichomes glandulaires bisériés et unisériés, et non glandulaires à cellule terminale réticulée sur les deux épidermes (Gürdal & Nath, 2022).

### 3.6 Taxonomie

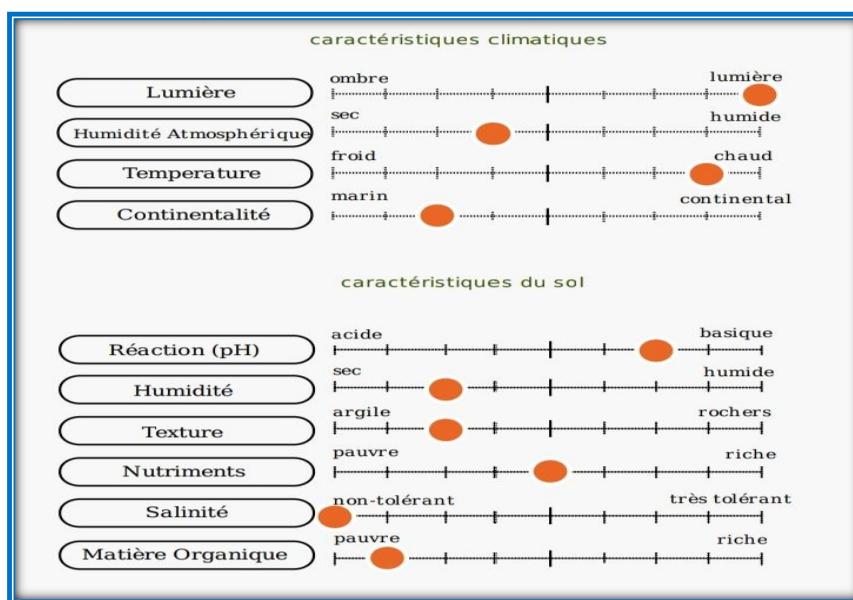
La classification de cette plante est donnée comme suit (Site12) :

Règle	Plante
Sous- règne	trachéobionte
Division	Spermatophytes
Sous-division	Angiospermes
Classe	Magnoliopsida
Sous-classe	Asteridae

Ordre	Asterales
Famille	Astéracées
Genre	<i>Pulicaria</i>
Espèce	<i>Pulicaire odora</i>

### 3.7 Paramètres ergonomiques :

Cette plante peut se développer dans une grande variété de sols, y compris les sols légers (sableux), moyens (limoneux) et lourds (argileux). Elle tolère un pH modérément acide, neutre à légèrement basique (alcalin). Elle peut croître en conditions de lumière partielle (comme dans les sous-bois clairs) ou en plein soleil. Elle montre une préférence marquée pour les sols humides, condition favorable à une croissance optimale (**Figure 13**).



**Figure 13:** Caractéristiques climatiques du sol de *Pulicaria odora* (**Site 13**)

(Rchb & De, 2011)

### 3.8 Utilisation thérapeutiques

*Pulicaria odora* (Compositae) est une plante médicinale du Maroc fréquemment employée en médecine traditionnelle afin de soigner les douleurs dorsales, les désordres intestinaux et les spasmes menstruels. La plante est également un composant du remède traditionnel appelé "Mssakhen", qui est donné aux femmes après l'accouchement. Il s'agit également d'une épice

prisée pour son parfum, couramment utilisée pour aromatiser le pain et la viande (**Ezoubeiri et al., 2005**).

En Algérie, *Pulicaria odora* L. est employée particulièrement dans les zones de Tizi-Ouzou et Tipaza. Elle présente des caractéristiques biologiques et thérapeutiques notables, telles que des actions antibactériennes, antioxydantes et de guérison. D'après une recherche en ethnobotanique, les habitants de la région se servent de ses racines et feuilles pour soigner diverses maladies (**Djilali et al., 2020**).

### **3.9 La composition chimique**

Les études phytochimiques menées sur la plante *Pulicaria odora* ont révélé une richesse en métabolites secondaires bioactifs répartis comme suit :

- ✓ Dérivés phénoliques : présentant des propriétés antioxydantes.
- ✓ Monoterpènes : principalement des dérivés du thymol.
- ✓ Sesquiterpénoïdes
- ✓ Flavonoïdes : répartis en quatre sous-groupes (flavones, flavonols, flavanones et flavanonols).
- ✓ Huiles essentielles : constituants majeurs (**Algerienne et al., 2016**) .

### **3.10 Propriétés pharmacologiques**

#### **➤ Activité antioxydante**

Les extraits aqueux et organiques, y compris ceux au méthanol, dichlorométhane, acétate d'éthyle et butanol, dérivés des racines de *Pulicaria odora*, ont montré une activité antioxydante notable (**Zefzoufi et al., 2020**).

#### **➤ Activité antimicrobienne**

L'huile essentielle (**Hanbali et al., 2005**) et les extraits de *Pulicaria odora* ont montré une activité antimicrobienne significative contre diverses bactéries pathogènes (**Zefzoufi et al., 2020**).

Des tests réalisés sur *Streptococcus sp.*, *Bacillus cereus*, *Enterococcus faecalis* et *Pseudomonas vulgaris* ont révélé une inhibition notable de leur croissance (**Hanbali et al., 2005**).

### 3.11 Les plantes médicinales dans le traitement des ulcères gastriques

Actuellement, l'organisation mondiale de la santé (OMS) estime qu'environ 80% des habitants de la planète ont recours aux médecines traditionnelles à base de plantes en tant que soins de santé primaire (**Okafor J & Ham R, 1999**) (**Tableau 2**). Parmi les plantes qui traitent l'ulcère gastrique sont :

#### ✓ La camomille

La camomille est une plante herbacée annuelle appartenant à la famille des Astéracées (Composées) (**Mihyaoui et al., 2022**). Le nom « camomille » en anglais provient de deux termes grecs, « Chamos » signifiant « sur le sol » et « Melos » signifiant « pomme » (**Chauhan et al., 2022**) (**Figure 14**). Cette plante, largement répandue à travers le monde, est reconnue pour ses nombreuses propriétés médicinales (**Satyal et al., 2015**). Elle est notamment utilisée dans le traitement des troubles gastro-intestinaux, tels que les troubles digestifs, les maux d'estomac (**Menale et al., 2021**), ainsi que les ulcères gastriques (**Doctorado, 2022**).



**Figure 14:** Camomille (*Matricaria chamomilla L.*)

#### ✓ Le fenugrec

Scientifiquement désigné sous le nom de *Trigonella foenum-graecum L.*, est une plante herbacée annuelle appartenant à la famille des Fabaceae. Communément appelé « foin grec », il se caractérise par des graines à l'arôme puissant et à la saveur légèrement amère (**Altuntas, 2005**) (**Figure 15**). Les extraits aqueux et les fractions gélifiées issus des graines de fenugrec ont démontré une activité gastroprotectrice notable, en particulier contre les lésions ulcéreuses, en apaisant l'inflammation gastrique et en favorisant la cicatrisation (**Sarwar et al., 2020**).



**Figure 15:** Fenugrec (*Trigonella foenum-graecum L*) (Site 14)

✓ **Le gingembre**

Le gingembre (*Zingiber officinale Roscoe*) est une plante médicinale largement employée dans les médecines traditionnelles indienne (ayurvédique) et chinoise (Figure 16). En Inde, son utilisation thérapeutique remonte à l'époque védique, où il est désigné par le terme sanskrit « maha aushadhi », signifiant « grand remède » (Vasala, 2012).

Le gingembre (*Zingiber officinale*) est reconnu pour ses bienfaits sur la digestion et les problèmes gastriques. Il contient des composés actifs comme les phénols et les terpènes, et possède un effet antiulcérageux (Arefpour et al., 2024).



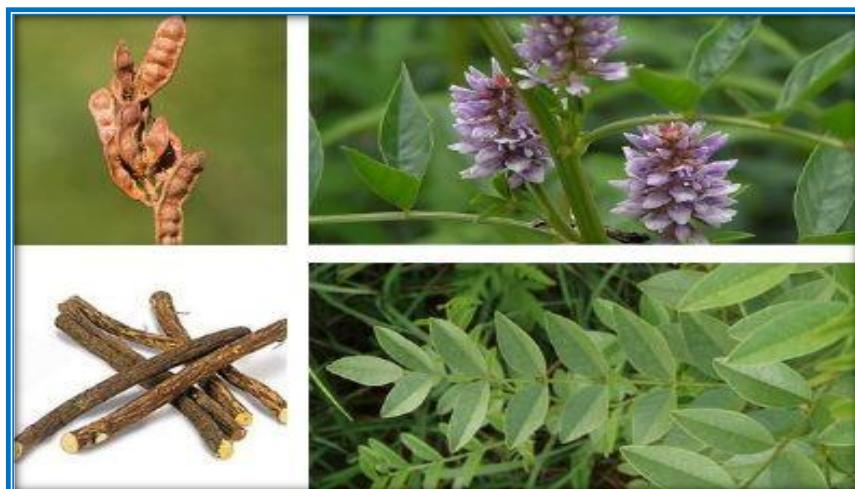
**Figure 16:** Gingembre (*Zingiber officinale Roscoe*) (Site15)

✓ **Glycyrrhiza L**

Le mot « réglisse » désigne la plante, *Glycyrrhiza L.* est un type concurrent des plantes herbacées, potagères ou sous-arbrisseaux et convient à la famille des Fabacées. Le nom de la langue grecque indique *g/vkys* signifiant « doux » et *rhiza* « racine »). Ce genre, qui représente un genre musical, est distribué à l'intérieur du monde (**Caré et al., 2023**) (**Figure 17**).

La réglisse est utilisée comme agent antiulcéreux depuis le début des années 1970. Le carbénoxolon des racines de réglisse produit l'effet anti-ulcérone en inhibant la sécrétion de gastrine .elle peut augmenter la concentration de prostaglandines dans le système digestif, qui favorisent la sécrétion de mucus de l'estomac. Il a également été rapporté que la réglisse prolonge la durée de vie des cellules de surface de l'estomac et a un effet anti-pepsine (**Sharma & Agrawal, 2013**).

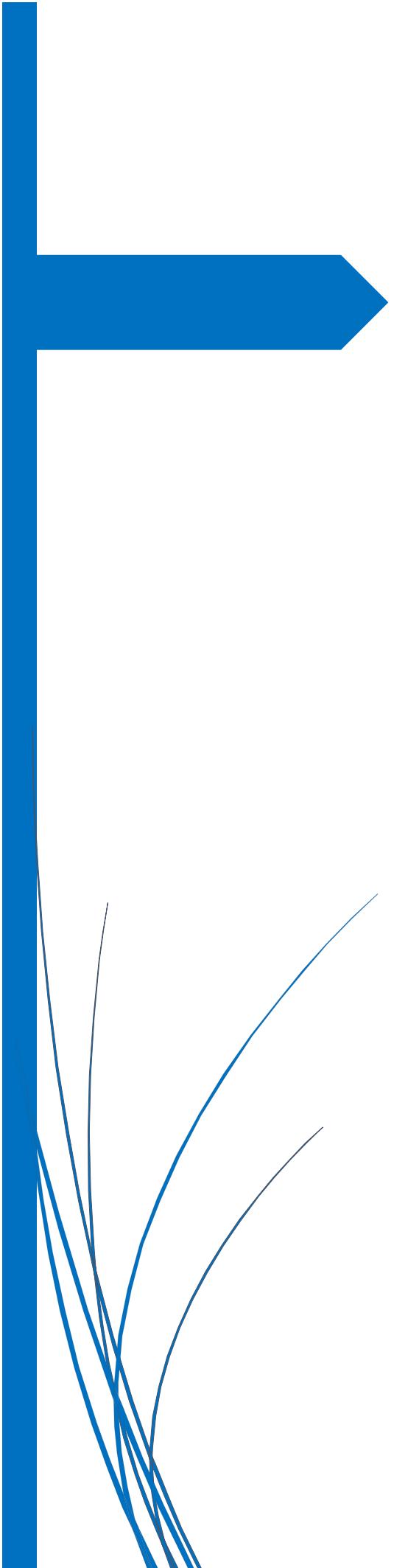
En plus, Les activités anti-*Helicobacter pylori* et antibactériennes des flavonoïdes de l'extrait de réglisse étaient auparavant (**Gupta et al., 2008**).



**Figure 17:** *Glycyrrhiza L(Glycyrrhiza glabra Linn)* (**Site16**)

**Tableau 2:** Les plantes médicinales à potentiel anti-ulcère gastrique (**Boukezoula et al., 2021**).

plante	Nom vernaculaire	Nom français	Nom anglais	Mode de préparation
fabaceae	Sanna maki	senna	senna	Infusion /cataplasme/cru
apiaceae	Zeriet besbess	Anisosciadium orientale	anisosciadium	Cataplasme /cru
theacea	Chay akhder	The vert	tea	Cuit
plantaginaceae	Lssem hmal	plantago	plantago	Infusion
nitrariaceae	Harmel	peganum	peganum	Infusion
Lythraceae	Romen	grenadine	pomegranate	Infusion
acteraceae	chih	armoise	Artemisia vulgaris	Trempage dans l'eau /cru/cataplasme/infusion



## *Chapitre II:*

### *Matériels et méthodes*

## 1 Etude phytochimique

### 1.1 Matériel végétal et préparation de l'extrait de *Pulicaria odora*

Le matériel végétal est représenté par les feuilles de *P. odora*, elle a été récoltée pendant la saison de floraison (Mars) dans la région de Collo.

#### 1.1.1 Séchage et broyage de la matière végétale

Après la collecte des feuilles de *P. odora*, celles-ci ont été séchées dans un endroit ombragé et sec afin d'éviter la dégradation des composés actifs à cause de la lumière ou de la chaleur (**Figure 18**).



**Figure 1:** Séchage de *Pulicaria odora*

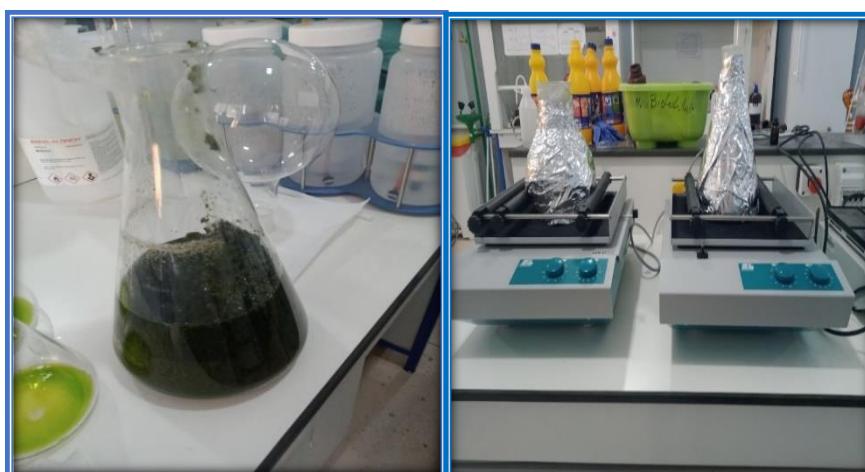
Une fois les feuilles séchées complètement, elles ont été broyées à l'aide d'un broyeur électrique pour obtenir une poudre fine (**Figure 19**).



**Figure 2:** Broyage de *Pulicaria odora*

### 1.1.2 Processus de macération

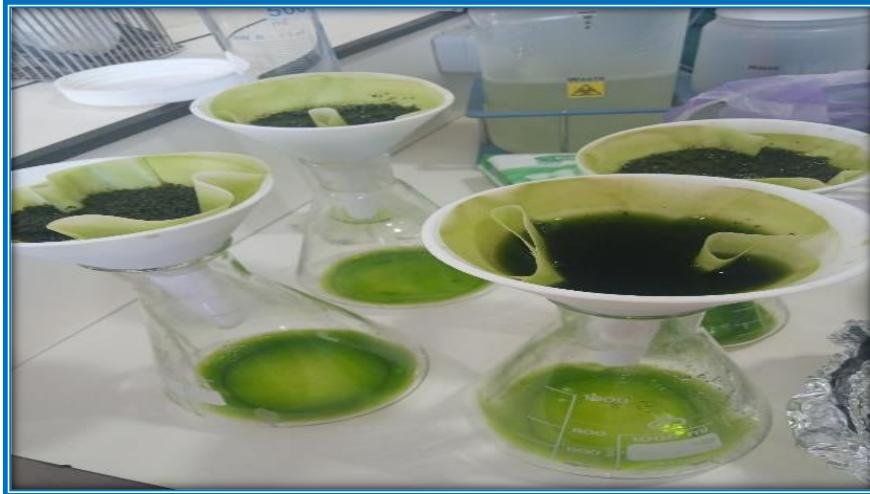
Un mélange de méthanol et d'eau dans un rapport de 80:20 (v/v) a été préparé, en raison de la capacité de ce solvant à extraire les composés organiques polaires et semi-polaires des plantes. Ensuite, 500 g de poudre végétale ont été placés dans un flacon en verre, et 300 mL du mélange de solvant ont été ajoutés. Le mélange a été laissé sous agitation continue pendant 24 heures à température ambiante, afin de favoriser le transfert des composés actifs de la plante vers le solvant (**Figure 20**).



**Figure 3:** Macération de *Pulicaria odora*

### 1.1.3 Filtration

Après 24 heures de macération, le mélange a été filtré à l'aide d'un papier filtre et d'un cône, pour séparer la partie solide (les résidus végétaux) de la phase liquide contenant les composés extraits. Le liquide obtenu est appelé filtrat ou extrait liquide (**Figure 21**).



**Figure 4:** Filtration

### 1.1.4 Évaporation

Afin d'éliminer le méthanol et l'eau, le filtrat a été introduit dans un évaporateur rotatif (Rotavapor). Le filtrat a été doucement chauffé dans un bain-marie et le système a été réglé sur basse pression pour évaporer le méthanol sans endommager les composés sensibles. Pendant ce processus, le méthanol a été concentré et recueilli dans un flacon séparé, tandis que l'extrait brut est resté dans le ballon du Rotavapor (**Figure 22**), puis lyophilisé et stocké à 20 C° jusqu'à utilisation.



**Figure 5:** Évaporation par rotavapor

### **II.1.2. Dosage des polyphénols et des flavonoïdes**

Les mesures des absorbances des polyphénols et des flavonoïdes ont été faites à l'aide d'un lecteur de microplaques à 96 puits de marque PerkinElmer (USA) avec son logiciel EnSpire au niveau du laboratoire de Biochimie au Centre de recherche biotechnologie (CRBt) de Constantine.

#### **1.2.1 Quantification des composés phénoliques totaux**

Le dosage des composés phénoliques totaux a été réalisé selon la méthode sur microplaques décrite par (**Müller et al., 2010**) , en utilisant le réactif de Folin-Ciocalteu (FCR). Ce dernier, constitué d'un mélange d'acide phosphotungstique et d'acide phosphomolybdique, est réduit lors de l'oxydation des composés phénoliques, conduisant à la formation d'oxydes de tungstène et de molybdène responsables d'une coloration bleue. Cette coloration, dont l'absorbance maximale se situe entre 750 et 765 nm, est proportionnelle à la concentration en polyphénols totaux.

Une solution de l'extrait de EPO a été préparée en dissolvant 1 mg de matière sèche dans 1 ml de méthanol.

Dans chaque puits d'une microplaques, 20 µl de l'extrait ont été ajoutés à 100 µl de réactif de Folin-Ciocalteu dilué (préparé par dilution 1 ml de réactif concentré dans 9 ml d'eau distillée), suivis de l'ajout de 75 µl de solution de carbonate de sodium (7,5 g de Na<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> dissous dans 100 ml d'eau distillée). Les plaques ont été incubées à l'obscurité pendant 2 heures à température ambiante avant la lecture de l'absorbance.

L'acide gallique a été utilisé comme standard. Une solution mère a été préparée en dissolvant 1 mg d'acide gallique dans 5 ml de méthanol. À partir de cette solution, des dilutions ont été réalisées pour obtenir les concentrations allant de 25 à 200 µg/ml ( **Tableau 1,Annexe II**).

#### **1.2.2 Quantification des composés flavonoïdes totaux**

**Dosage des flavonoïdes totaux** Le dosage des flavonoïdes totaux a été réalisé selon la méthode décrite par (**Topçu et al., 2007**) avec quelques modifications.

Dans une microplaque à 96 puits, 50 µl de l'extrait (préparé en dissolvant 1 mg d'extrait de (EPO) dans 1 ml de méthanol) ont été ajoutés à un mélange contenant :

- 130 µl de méthanol

- 10 µl de la solution 1 (solution aqueuse préparée en dissolvant 9,8 g d'acétate de potassium ( $\text{CH}_3\text{COOK}$ ) dans 100 ml d'eau distillée).
- 10 µl de la solution 2 (solution aqueuse préparée en dissolvant 10 g de nitrate d'aluminium dans 100 ml d'eau distillée).

Le mélange a ensuite été incubé à température ambiante pendant 40 minutes. L'absorbance a été mesurée à une longueur d'onde de 415 nm à l'aide d'un lecteur de microplaques.

Une solution mère a été préparée en dissolvant 1 mg de quercétine dans 5 ml de méthanol. À partir de cette solution, des dilutions successives ont été réalisées afin d'obtenir une gamme étalon de concentrations allant de 25 à 200 µg/ml, comme indiqué dans le **Tableau 2** de l'**Annexe II**.

Les absorbances des solutions standards ont été mesurées dans les mêmes conditions expérimentales que celles de l'extrait, permettant ainsi l'établissement de la courbe d'étalonnage.

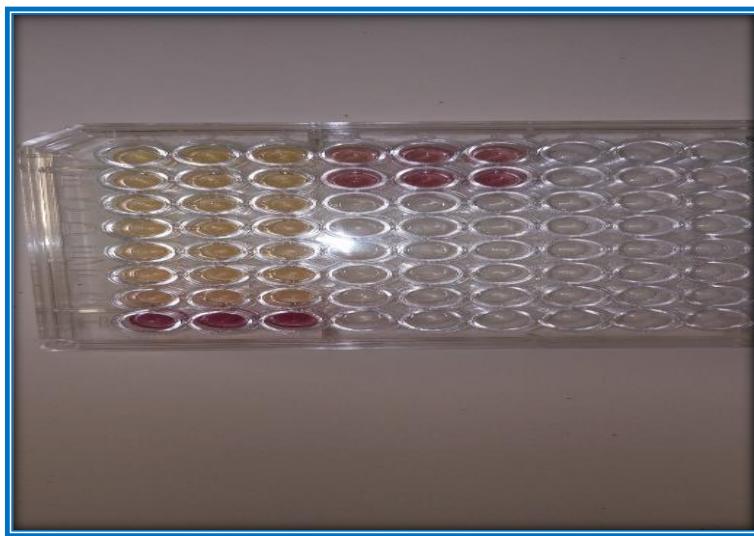
### **1.3 Etude de l'activité antioxydante**

L'activité antioxydante de EPO a été évaluée à l'aide de deux méthodes différentes : le piégeage du radical libre DPPH et le pouvoir réducteur.

#### **1.3.1 Activité antiradicalaire par la méthode DPPH**

L'évaluation de l'activité de piégeage des radicaux libres a été réalisée selon la méthode décrite par **Blois (1958)**.

Un volume de 40 µL de l'échantillon, préparé à différentes concentrations dans le méthanol (1 mL), a été mélangé à 160 µL d'une solution fraîche de DPPH à une concentration de 0,1 mM. Le mélange réactionnel a été incubé pendant 30 min à température ambiante, à l'obscurité (**Figure 23**).



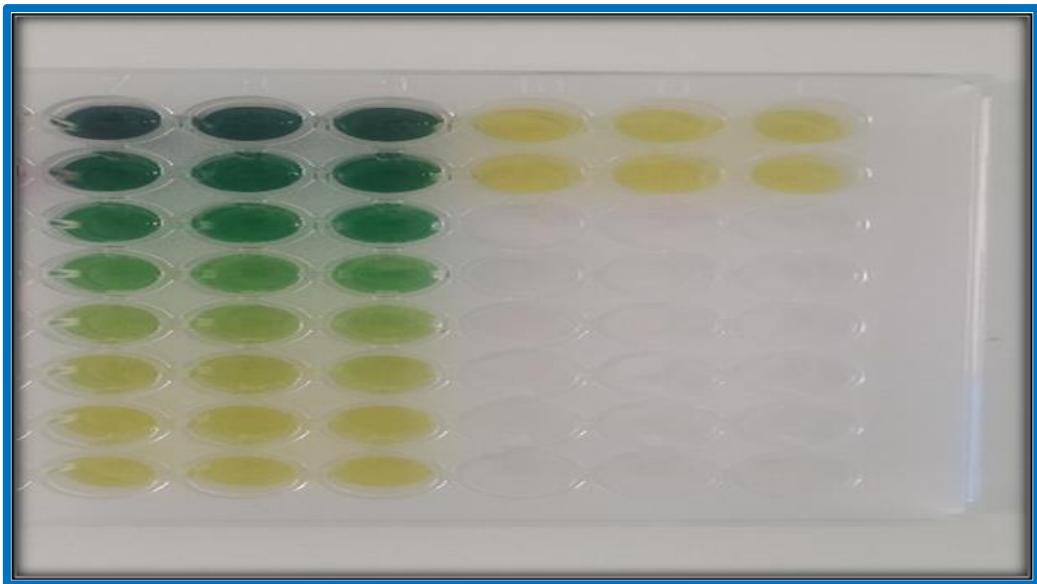
**Figure 6:** Évaluation de l'activité antiradicalaire par la méthode DPPH

L'absorbance a ensuite été mesurée à l'aide d'un spectrophotomètre à une longueur d'onde de 517 nm. L'activité de piégeage est exprimée en CI50 (Concentration en µg/ml. de BBG qui réduit l'absorbance de DPPH de 50%).

### 1.3.2 Activité du pouvoir réducteur

L'activité du pouvoir réducteur des extraits a été évaluée sur la base de la réduction du fer ferrique ( $\text{Fe}^{3+}$ ) en fer ferreux ( $\text{Fe}^{2+}$ ) au sein du complexe  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ , selon la méthode décrite par (**Bouratoua et al., 2018**).

En résumé, 10 µL de l'extrait à différentes concentrations ont été mélangés avec 40 µL de tampon phosphate 0,2 M (pH 6,6) et 50 µL de solution de ferricyanure de potassium  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  à 1%. Le mélange a été incubé au bain-marie à 50 °C pendant 20 minutes. Ensuite, 50 µL d'acide trichloroacétique (TCA) à 10 %, 40 µL d'eau distillée et 10 µL de solution aqueuse de chlorure ferrique ( $\text{FeCl}_3$ ) à 0,1 % ont été ajoutés. L'absorbance du milieu réactionnel a été mesurée à 700 nm (**Figure24**). Les résultats ont été calculés à titre de A0.50 (µg/ml) correspondant à la concentration indiquant 0.50 d'absorbance.



**Figure 7:** Évaluation de l'activité pouvoir réducteur

Une élévation de l'absorbance indique une augmentation du pouvoir réducteur des extraits analysés. Les résultats ont été calculés à titre de A0.50 ( $\mu\text{g/ml}$ ) correspondant à la concentration indiquant 0.50 d'absorbance.

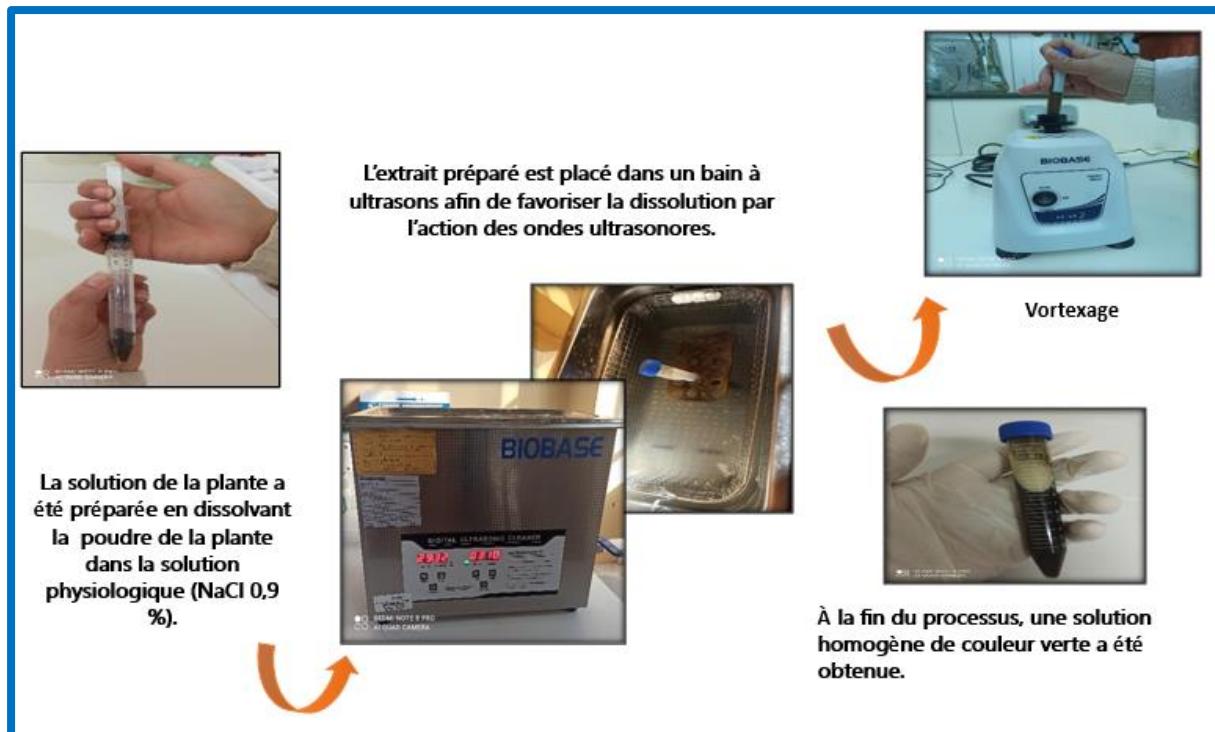
## 2. Etude de la toxicité aigue

### 2.1 Protocole expérimental

Selon le protocole expérimental décrit dans la ligne directrice 423 (Chemicals, 2001). La toxicité orale aiguë est déterminée chez des souris *Mus musculus*, des deux sexes ( 6 males et 6 femelles) de poids corporal entre 25 et 30, afin de vérifier si la dose utilisée est toxique ou non.

#### 2.1.1 Préparation de solution de *P. odora*

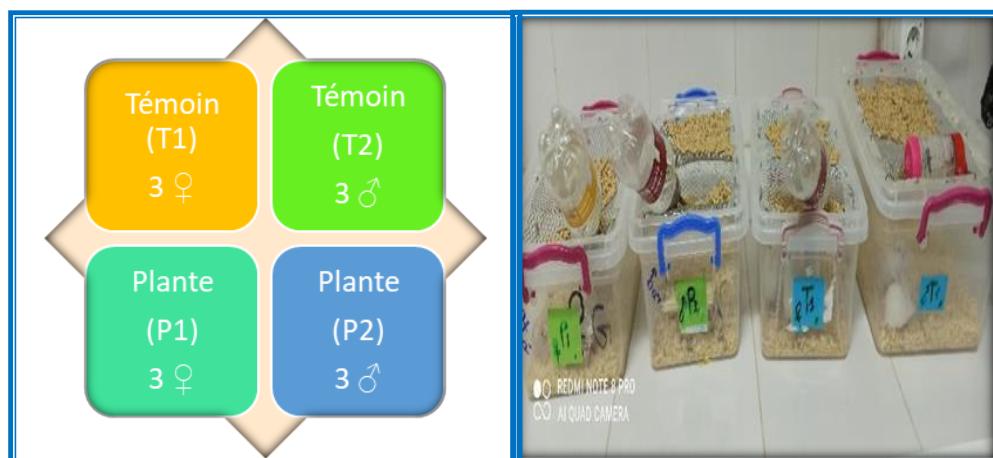
La préparation de solution de *P. odora* se fait selon la (Figure25)



**Figure 8:** Préparation de solution de *Pulicaria odora*

### 2.1.2 Préparation des souris pour l'étude de toxicité aigue

Les souris ont été réparties aléatoirement en **quatre groupes** : deux groupes de femelles et deux groupes de mâles, chaque groupe étant composé de trois souris. Pour chaque sexe, un groupe témoin (contrôle) et un groupe traité par l'extrait végétal ont été constitués, afin d'étudier l'effet de l'extrait de plante séparément chez les mâles et les femelles (**Figure 26**).



**Figure 9:** Réparation des souris en groupes expérimentaux

Les souris ont été soumises à un jeûne de 12 heures, durant lequel la nourriture a été retirée tandis que l'eau est restée disponible. La litière a également été changée afin d'éliminer toute trace de nourriture et d'assurer un protocole de jeûne rigoureux (**Figure 27**).



**Figure 10:** Jeûne des souris

Ensuite, elles ont été pesées avant le début de l'administration par gavage de EPO (**Figure 28**), afin de déterminer leur poids initial et de permettre un suivi précis de l'évolution pondérale au cours de l'expérimentation.



**Figure 11:** Pesée des souris

### **2.1.3 Administration orale et observation comportementale**

Un volume de 0.5 ml de l'extrait de plante (2000 mg/kg) a été administré par voie entérale (**figure 29**).



**Figure 12:** Administration d'EPO par gavage chez les souris

- Ainsi le même volume d'eau physiologique (NaCl 0,9%) a été administré aux groupes témoins des mâles et femelles.

Par la suite, le comportement (les tremblements, convulsions, salivation, diarrhée, léthargie, sommeil et coma) et le taux de mortalité, les variations de poids des animaux a été suivi et observé pendant une période de 14 jours.

#### 2.1.4 Dissection des animaux et prélèvement des organes

À la fin de l'expérience, chaque souris a été pesée, euthanasiée, puis soumis à une autopsie, comme l'illustre dans le **Tableau 1** de l'**Annexe III**.

### 3 Etude d'activité antiulcéreuse

#### 3.1 Protocole expérimental

##### 3.1.1 Animaux

Selon le protocole de (**Nasuti et al., 2006**) avec de légères modifications, les effets gastro-protecteurs des principes actifs de *P. odora* ont été testés sur des **rats Wistar** femelles, ont été obtenus d'animalerie de l'Université Frères Mentouri Constantine 1, de poids corporal entre 180 et 209 g. Des lésions gastriques ont été induites avec un mélange d'acide chlorhydrique (HCL) et d'éthanol, un agent de formation d'ulcères.

### **3.1.2 Elevage et lotissement des animaux**

Ces animaux ont été hébergés dans des cages tapissées d'une litière composée de copeaux de bois, à raison de 3 rats dans chaque cage, les cages ont été nettoyées et la litière changée tous les deux jours jusqu'à la fin de l'expérimentation, les rats ont disposé d'eau et de nourriture, les animaux ont été manipulés dix jours avant les expériences pour l'adaptation (**Figure 30**).



**Figure 13:** Adaptation des rats

### **3.1.3 Préparation de EPO et substance de référence (Oméprazole)**

L'extrait de *P. odora* a été préparé en dissolvant la poudre de la plante sèche dans l'eau distillée. Le mélange a été homogénéisé à l'aide d'un vortex jusqu'à obtention d'une solution homogène (**Figure 31**).



**Figure 14:** Préparation de solution de *P. odora*

Par la suite, une solution d'oméprazole a été préparée en dissolvant le principe actif dans l'eau distillée et agitée de la même manière pour assurer une dissolution complète.

### **3.1.4 Optimisation du protocole expérimental**

Une étude préliminaire a été réalisée avant de mener l'expérience principale afin de déterminer le modèle le plus approprié pour induire l'ulcère gastrique. Une comparaison entre le modèle à base d'anti-inflammatoire (Diclofinac de potasuim) et celui du mélange acide hydrochlorique (HCl)/Éthanol a été effectuée. Cette étape a également permis de définir la dose active de *P. odora* ainsi que la durée optimale du traitement.

### **3.1.5 Administration des traitements par gavage aux différents groupes des rats**

Cette activité a été réalisée sur une période de sept jours consécutifs, à des heures approximativement constantes chaque jour, afin d'assurer la cohérence des conditions d'exécution et d'améliorer la fiabilité des résultats. Où les suspensions suivantes ont été administrées par voie orale aux différents lots (**Figure 32**).

**Groupe témoin (G1)** : L'eau distillée.

**Control positif, ulcère + médicament (G2)** : Oméprazole 20 mg/kg.

**Control négatif, ulcère (G3)** : L'eau distillée.

**Plante (G4)** : Solution de l'extrait dissoute dans l'eau distillée 500mg/kg.

**Plante avec ulcère (G5)** : Même traitement que G4.



**Figure 15:** Gavage des rats par OMP, EPO et Eau Distillée

- **Au 7-me jour**, juste une heure et quart après le traitement, une solution de HCl/Éthanol (20 ml/kg) a été administrée par un gavage supplémentaire (voie orale) aux rats de : G2, G3, G5 et 1 ml de l'eau distillée pour G1 et G4.

### **3.1.6 Sacrifice, dissection des animaux et prélèvement du sang et d'estomac**

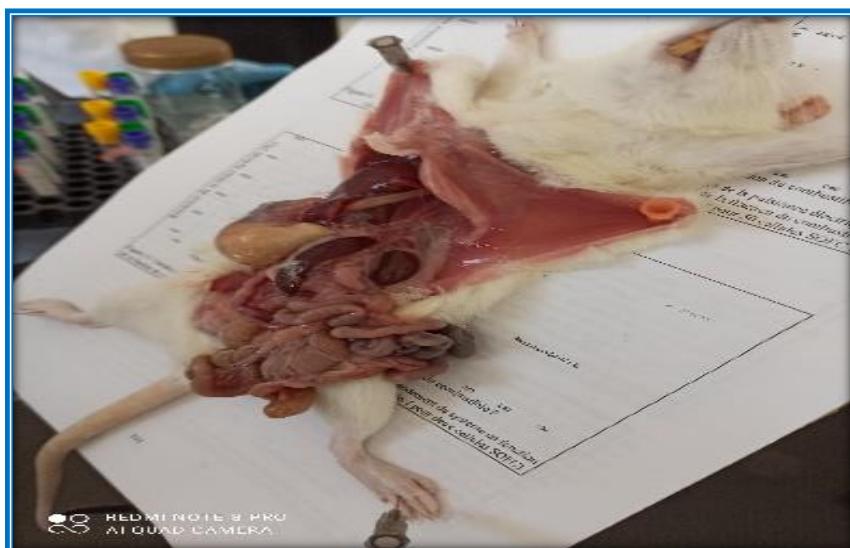
Les rats ont été sacrifiés 1 heure après l'administration de la solution HCL /Éthanol.

- ✓ Premièrement pour la dissection, nous avons fait une anesthésie générale du rat par Chloroforme (**Figure 33**).



**Figure 16:** Anesthésie du rat par Chloroforme

- ✓ Ensuite, nous disposons le rat sur le dos et nous fixons les membres antérieurs et postérieurs par des épingle (Figure 34).



**Figure 17:** Dissection des rats

- ✓ Après la fixation les rats ont été ouvert par une incision longitudinale fine allant de la partie inférieure de l'abdomen jusqu'au thorax, puis la peau et les muscles ont été écartés de chaque côté pour maintenir le corps en place et permettre l'observation des organes internes, et enfin un prélèvement du sang a fait à partir de l'aorte (**Figure 35**).



**Figure 18:** Prélèvement sanguin

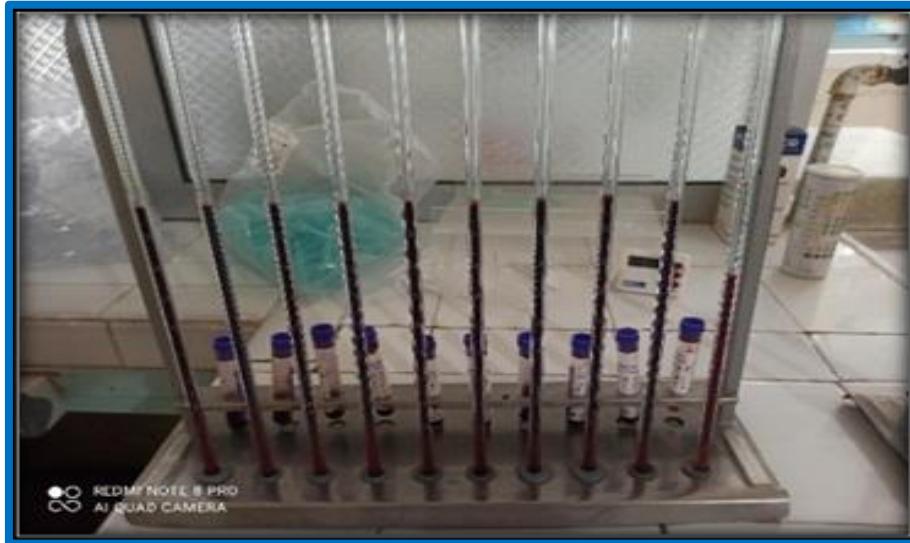
Le sang prélevé est recueilli dans 30 tubes :

- 15 tubes hépariné pour faire doser les protéines totales, glycémie, Transaminase Glutamique Oxaloacétique (TGO) et Transaminase Glutamique Pyruvique (TGP), (**Figure 36**).



**Figure 19:** Dosage des protéines totales et glycémie

- 15 tubes Acide Éthylène Diamine Tétraacétique (EDTA) pour faire dosée Formule Numération Sanguine (FNS) et (VS) vitesse de sédimentation (**Figure 37**).



**Figure 20:** Dosage de vitesse de sédimentation

- ✓ Finalement, les estomacs ont été prélevés chez les animaux des cinq groupes (**Figure 38**), suivi d'un lavage au sérum physiologique, puis les échantillons ont été photographiés. Pour les études histologiques, les estomacs ont été scellés et conservés dans du formol à 10%.



**Figure 21:** Prélèvement d'estomac

### **3.1.7 Evaluation de l'activité antiulcèreuse**

L'évaluation de l'activité antiulcèreuse nécessite de calculer le taux d'inhibition de l'ulcère gastrique par EPO. Les photos des estomacs obtenues ont été enregistrées sur l'ordinateur et analysées à l'aide du logiciel **Image J** qui permet de mesurer la surface totale de l'estomac et la surface de la régions ulcérée (**Zakaria et al., 2011**) ,dont deux paramètres ont été obtenus.

Le pourcentage de d'ulcération est calculé selon la formule suivante :

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

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

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

**USc** : Surface ulcérée du contrôle (+).

**USt** : Surface ulcérée du test.

### **3.1.8 Analyse statistique**

Une analyse par ANOVA a été réalisée afin de comparer les valeurs des groupes traités par EPO à celles obtenues suite à l'administration de l'oméprazole (groupe contrôle positif) , HCL/éthanol (groupe contrôle négatif). Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne  $\pm$  SEM (erreur standard de la moyenne), et les différences ont été considérées comme statistiquement significatives pour des valeurs de **p < 0,05**.

## **4 Etude histopathologique**

### **4.1 Protocole expérimental**

Dans le but de renforcer les résultats de l'observation macroscopique par une analyse plus fine au niveau tissulaire, une étude histologique a été effectuée sur les estomacs des cinq groupes de rats, en suivant le protocole établi par (**Bancroft, John D. and GAMBLE, 2019**). Les différentes étapes ont été résumées comme suit :

#### **4.1.1 Découpe de l'estomac en fragments**

Après fixation dans le formol, l'estomac a été découpé en fragments à l'aide d'un bistouri, puis chaque fragment a été placé dans une cassette d'inclusion (cassette jaune perforée) (**figure**

**39).** Ensuite, les cassettes contenant les échantillons ont été remises dans le formol afin de poursuivre les étapes de déshydratation.



**Figure 22:** Découpe de l'estomac en fragments

#### **4.1.2 Déshydratation**

La déshydratation consiste à éliminer progressivement l'eau présente dans les compartiments intra et extracellulaires des tissus, afin de permettre leur imprégnation ultérieure par un milieu hydrophobe tel que la paraffine.

Cette étape a été réalisée à l'aide d'un automate de traitement des tissus (**Figure 40**), programmé pour exécuter un cycle complet de 23 heures. Les estomacs préalablement fixés et placés dans des cassettes, ont été soumis successivement à deux bains d'alcool éthylique à 70° pendant 1 heure chacun, suivis d'un bain à 80° pendant 1 heure. Ensuite, trois immersions dans de l'alcool à 96° ont été effectuées, chacune durant 1 heure. Cette montée progressive en concentration permet une déshydratation douce, limitant les risques de rétraction cellulaire. La déshydratation s'est poursuivie avec deux bains d'alcool absolu, à raison d'une heure chacun, assurant l'élimination complète de l'eau résiduelle. Pour la phase de clarification, les estomacs ont été immergés dans deux bains successifs de xylène pendant 1 heure chacun. Le xylène agit comme un agent intermédiaire entre l'éthanol et la paraffine, en rendant les tissus transparents et compatibles avec l'environnement paraffinique. Enfin, les prélèvements ont été transférés dans un premier bain de paraffine liquide pendant 1 heure, puis dans un second bain pour une durée de 12 heures. Cette dernière étape, appelée inclusion, permet à la paraffine de s'infiltrer dans les tissus, assurant leur solidification pour les étapes ultérieures de coupe au microtome et de coloration.



**Figure 23:** Étape de déshydratation

#### **4.1.3 L'inclusion en paraffine**

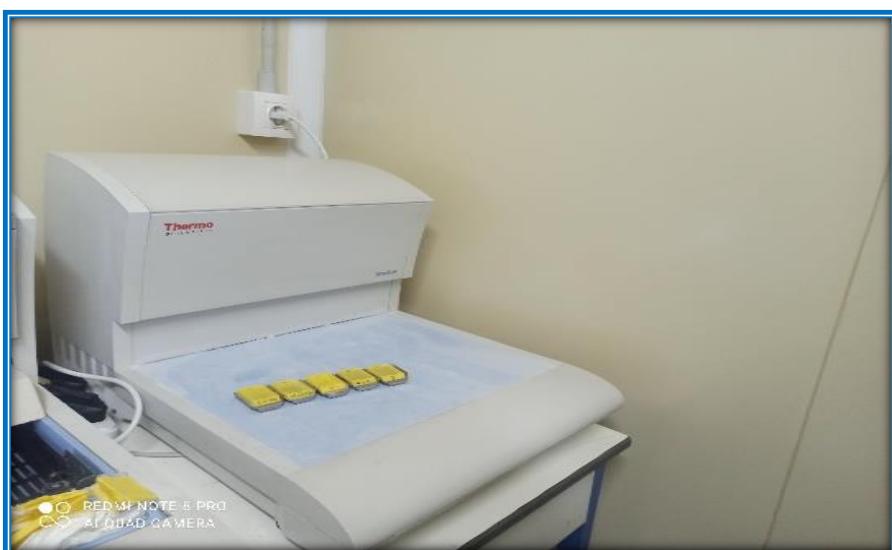
L'étape d'inclusion en paraffine a été réalisée avec soin. Les prélèvements biologiques ont été placés dans des moules contenant de la paraffine liquide chauffée à 60 °C dans l'unité

chaude appropriée, en orientant la face à sectionner vers le bas. La paraffine fondu a ensuite été versée dans les moules d'enrobage de manière à imprégner entièrement les tissus (**Figure 41**).



**Figure 24:** Inclusion en paraffine

Ensuite, les moules ont été transférés dans l'unité froide pour permettre la solidification de la paraffine (**Figure 42**), pour obtenir des blocs rigides encapsulant les échantillons, assurant ainsi leur protection contre les agressions physiques et chimiques telles que l'humidité, la dessiccation et les traumatismes mécaniques. Cette étape permet de préserver l'intégrité structurale des tissus durant les phases de coupe et d'analyse microscopique.



**Figure 25:** Solidification de la paraffine

#### 4.1.4 Confection des rubans

Cette étape a débuté par la fixation du bloc de paraffine contenant l'échantillon sur le support de l'appareil appelé le microtome (**Figure 43**), suivie d'un réglage précis de l'appareil selon l'épaisseur souhaitée. Ensuite, le tissu a été découpé en fines sections. L'objectif est d'obtenir des coupes d'une épaisseur précise d'environ 5 micromètres, permettant le passage de la lumière au microscope tout en conservant l'architecture tissulaire.



**Figure 26:** Coupe des échantillons histologiques par microtome

Les rubans ont été déposés sur un bain-marie chauffé à une température de 38°C (**Figure 44**) afin d'éliminer les plis et d'assurer une extension uniforme.



**Figure 27:** Etalement des coupes histologiques sur le bain marie histologique

Les sections ont ensuite été transférées délicatement sur des lames en verre (lames porte-objet) (**Figure 45**), puis elles ont été séchées dans une étuve afin d'être prêtes pour l'étape suivante, à savoir la coloration.



**Figure 28:** Transformation des fragments sur des lames en verre

#### **4.1.5 Déparaffinage**

La paraffine doit être éliminée des lames histologiques avant la coloration afin de permettre une interaction optimale des colorants avec les structures cellulaires. Cette étape a été réalisée en plaçant les lames dans une étuve préchauffée à 62 °C pendant 10 minutes, afin de faire fondre et d'éliminer efficacement l'excès de paraffine.

#### **4.1.6 La coloration**

La coloration histologique a été réalisée selon la méthode classique de l'hématoxyline-éosine, visant à différencier les structures cellulaires et tissulaires pour faciliter l'observation microscopique. Dans une première étape, les coupes incluses en paraffine ont été déparaffinées par immersion dans du xylène pendant 15 minutes, opération répétée deux fois afin d'assurer une élimination complète de la paraffine. Une réhydratation progressive a ensuite été effectuée à travers une série d'alcools : éthanol à 96 % pendant 5 minutes, puis éthanol à 80 % pendant

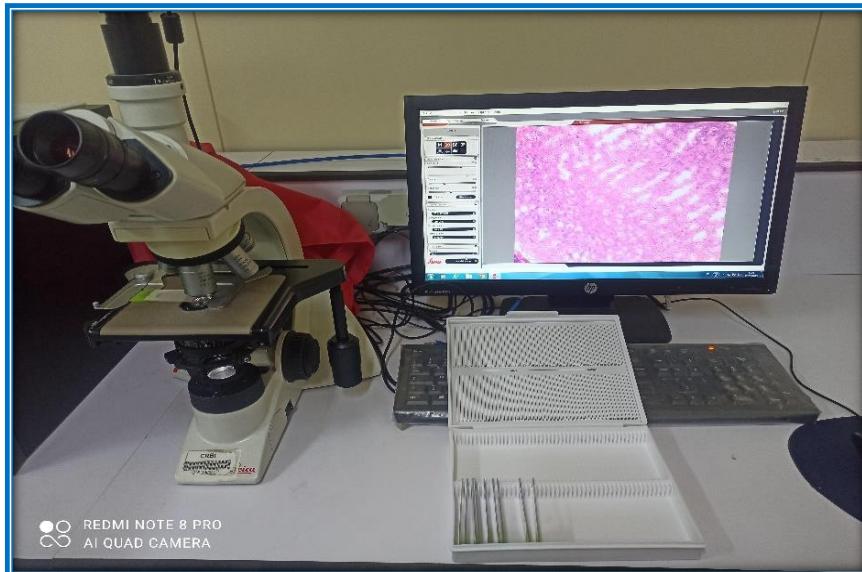
3 minutes, répété deux fois. Après passage en milieu aqueux, une différenciation a été réalisée à l'aide d'un réactif spécifique, permettant d'éliminer l'excès d'hématoxyline des zones non nucléaires. Les lames ont ensuite été rincées à l'eau courante pendant 3 minutes pour arrêter la réaction. La coloration nucléaire a été obtenue par immersion dans l'hématoxyline pendant 2 à 4 minutes (**Figure 46**), suivie de trois étapes de rinçage successives : un rinçage à l'eau froide, un rinçage à l'eau chaude pendant 3 minutes afin de favoriser la fixation du colorant (blueing), puis un rinçage final à l'eau froide pendant 2 minutes. Une contre-coloration à l'éosine a ensuite été appliquée pendant 1 min 30 s à 2 min pour marquer les composantes cytoplasmiques, suivie de plusieurs rinçages à l'eau afin d'éliminer l'excès de colorant. Enfin, les lames ont été séchées dans une étuve à 60 °C pendant 10 min, puis montées à l'aide d'un milieu de montage et d'une lamelle couvre-objet pour leur conservation et observation microscopique.



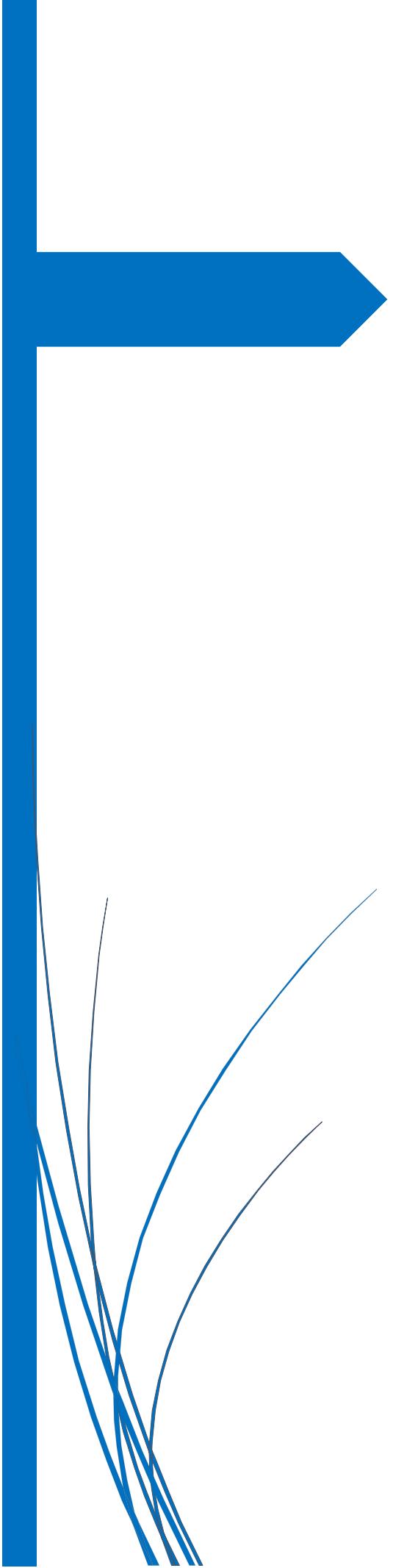
**Figure 29:** Coloration par immersion dans l'hématoxyline

#### **4.1.7 Lecture sous microscope optique**

Les lésions induites ont été observées au microscope optique afin d'évaluer leur nature, leur étendue ainsi que leurs caractéristiques histopathologiques (**Figure47**).



**Figure 30:** Lecture sous microscope optique



## *Chapitre III:*

### *Résultats et discussion*

## 1 Résultats du dosage de polyphénols et flavonoïdes totaux

La teneur en polyphénols totaux d'EPO a été déterminée par la méthode spectrophotométrique de Folin-Ciocalteu (FCR). Les résultats ont été exprimés en microgrammes d'équivalent acide gallique par milligramme d'extrait ( $\mu\text{g eq AG/mg E}$ ), en se basant sur l'équation de la droite de régression obtenue à partir de la courbe d'étalonnage établie avec l'acide gallique (**Annexe II**), dont l'équation est :  $y = 0,0059x + 0,0688$ , avec un coefficient de détermination  $R^2 = 0,9971$ . La concentration moyenne en polyphénols totaux d'EPO est estimée à  $(252,06 \pm 2,05 \mu\text{g eq AG/mg E})$  (**Tableau 3**).

Le coefficient de détermination élevé ( $R^2 = 0,9971$ ) de la courbe d'étalonnage indique une très bonne linéarité et fiabilité de la méthode utilisée, renforçant ainsi la précision des résultats obtenus. La teneur élevée en polyphénols observée dans notre étude confirme la richesse de l'extrait en composés phénoliques, reconnus pour leur activité antioxydante. Ces composés jouent un rôle essentiel en tant qu'antioxydants naturels (**Anna Tresserra-Rimbau, 2020**) capables de neutraliser les radicaux libres, et donc de prévenir le stress oxydatif, souvent impliqué dans plusieurs pathologies chroniques, notamment les maladies inflammatoires et digestives (**guoliang jie, 2023**).

La quantification des flavonoïdes a été effectuée selon la méthode au chlorure d'aluminium. Les résultats ont été exprimés en microgrammes d'équivalent de quercétine par milligramme d'extrait ( $\mu\text{g eq Q/mg E}$ ), en se basant sur l'équation de la droite de régression obtenue à partir de la courbe d'étalonnage établie avec quercétine (**Annexe II**) dont l'équation est :  $Y = 0,0048x$ , avec un coefficient de corrélation  $R^2 = 0,9994$ . La concentration moyenne en flavonoïdes totaux d'EPO est estimée à  $(302,29 \pm 1,62 \mu\text{g EQ/mg})$  (**Tableau 3**).

Ces résultats traduisent une richesse modérée en composés phénoliques dans EPO, ce qui pourrait contribuer à ses propriétés antioxydantes potentielles.

La concentration moyenne en flavonoïdes totaux d'EPO  $(302,29 \pm 1,62 \mu\text{g EQ/mg})$  témoigne d'un contenu flavonoïdique riche et significatif. Ces résultats suggèrent que *P. odora* constitue une source potentielle de flavonoïdes, des métabolites secondaires largement reconnus pour leurs propriétés pharmacologiques, notamment leur pouvoir antioxydant, anti-inflammatoire et anti mutagène (**Panche et al., 2016**). La méthode utilisée, basée sur la formation d'un complexe flavonoïde-aluminium, a montré une excellente précision, comme l'indique le coefficient de

corrélation très élevé ( $R^2 = 0,9994$ ). Cela témoigne d'une grande fiabilité des données obtenues et confirme la reproductibilité des mesures.

La teneur élevée en flavonoïdes pourrait ainsi expliquer en partie les effets thérapeutiques attribués à cette plante dans la médecine traditionnelle.

**Tableau 1:** Teneur en polyphénols et flavonoïdes totaux d'EPO

	EPO
Total Phénolique ( $\mu\text{g eq AG/mg E}$ )	$252,06 \pm 2,05$
Total Flavonoïde ( $\mu\text{g eq Q/mg E}$ )	$302,29 \pm 1,62$

Ces résultats sont en concordance avec ceux obtenus par (Al-hajj et al., 2014), qui ont mis en évidence que l'extrait méthanolique de *Pulicaria inuloides* se caractérise par une teneur élevée en composés phénoliques et flavonoïdes avec des valeurs de ( $91,2 \pm 9,5 \mu\text{g EQ/mg}$ ) ( $64,9 \pm 7,1 \mu\text{g EQ/mg}$ ) respectivement , ce qui pourrait en faire une source potentielle d'antioxydants alimentaires. Toutefois, les teneurs mesurées dans notre travail se sont révélées nettement plus élevées que celles rapportées dans son étude.

## 2 Résultat de dosage de l'activité antioxydante

Concernant l'activité antioxydante selon la méthode DPPH, la valeur de l' $\text{IC}_{50}$  de EPO a été estimée à ( $15,31 \pm 0,56 \mu\text{g/mL}$ ). Cette valeur est proche de celle observée pour les standards Virgule corrigez antioxydants utilisés comme témoins positifs, à savoir le BHT ( $12,99 \pm 0,41 \mu\text{g/mL}$ ) et l' $\alpha$ -tocophérol ( $13,02 \pm 5,17 \mu\text{g/mL}$ ).

En ce qui concerne le pouvoir réducteur EPO a montré une activité avec une absorbance de ( $17,43 \pm 1,36 \mu\text{g/mL}$ ) à la concentration de  $0,5 \text{ mg/mL}$ , alors que l' $\alpha$ -tocophérol a présenté une activité supérieure avec une valeur de ( $34,93 \pm 2,38 \mu\text{g/mL}$ ). Le BHT n'a pas été testé pour cette méthode (NT) (Tableau 4).

**Tableau 2:** Résultat de l'activité antioxydante (DPPH et Pouvoir réducteur)

Produits	DPPH (CI 50) µg/mL	Pouvoir réducteur (A0,5) µg/mL
EPO	15,31 ±0,56	17,43±1,36
*BHT	12,99±0,41	NT
* $\alpha$ -Tocopherol	13,02±5,17	34,93±2,38

Ces résultats montrent que PO possède une activité antioxydante notable, voire supérieure à celle des antioxydants de référence dans le test du pouvoir réducteur.

La valeur de l' $IC_{50}$  mesurée par le test DPPH ( $15.31 \pm 0.56 \mu\text{g/mL}$ ) témoigne d'une capacité intéressante à piéger les radicaux libres (**Aparadh et al., 2012**), bien qu'elle reste légèrement inférieure à celle du BHT ( $12.99 \pm 0.41 \mu\text{g/mL}$ ) et de l' $\alpha$ -tocophérol ( $13.02 \pm 5.17 \mu\text{g/mL}$ ).

En ce qui concerne le pouvoir réducteur, l'extrait a révélé une absorbance de  $17.43 \pm 1.36$  à une concentration de  $0.5 \text{ mg/mL}$ , ce qui confirme sa capacité à transférer des électrons et à neutraliser les radicaux libres (**Aparadh et al., 2012**). Cette activité est supérieure à celle de l' $\alpha$ -tocophérol ( $34.93 \pm 2.38$ ), indiquant un pouvoir antioxydant plus élevé par rapport au standard naturel.

Dans une étude antérieure, (**Lougraimzi & Soufiane, 2020**) des chercheurs ont montré que l'huile essentielle de *Pulucaria incisa* possède une activité antioxydante, mais avec une efficacité inférieure à celle observée dans notre travail : la valeur de la  $IC_{50}$  au test DPPH était d'environ  $105,99 \mu\text{g/mL}$ , contre  $15,31 \mu\text{g/mL}$  dans notre étude. Ce décalage s'explique vraisemblablement par la nature différente des extraits (l'huile essentielle riche est en composés volatils comparativement à l'extrait méthanolique riche en composés phénoliques).

De même, (**Benmohammed et al., 2024**) ont rapporté que l'extrait hydro-méthanolique de *P. odora* présente une activité antioxydante, mais moins marquée que celle révélée dans notre étude : la  $IC_{50}$  obtenue au test DPPH est de  $123,69 \mu\text{g/mL}$  et l'A 0,5 du test pouvoir réducteur est de  $192,24 \mu\text{g/mL}$ , alors que notre extrait a donné des valeurs inférieures, témoignant ainsi d'une activité plus élevée (**Tableau 4**).

En comparant nos résultats à ceux de l'étude menée par (**Zefzoufi et al., 2020**), qui ont également utilisé un extrait méthanolique de la même plante (*P. odora*), nous remarquons que l'activité antioxydante observée dans notre étude est plus élevée. En effet, les valeurs des CI<sub>50</sub> rapportées dans leur travail variaient entre 21,60 µg/mL pour l'huile essentielle et 21,12 µg/mL pour le composé phénolique, ce qui indique que notre extrait a montré une capacité plus marquée à piéger les radicaux libres.

Ce résultat renforce le profil antioxydant puissant de notre extrait et confirme sa richesse en composés phénoliques et flavonoïdiques actifs, ce qui en fait une source naturelle prometteuse de substances antioxydantes.

Malgré cette hétérogénéité, nos résultats confirment que *P. odora* possède une capacité réelle à lutter contre l'oxydation.

### **3 Evaluation de la toxicité aigue**

Au cours de la période d'observation de 14 jours suivant l'administration d'EPO avec une dose très élevée (2000mg/kg), aucun signe clinique de toxicité aiguë n'a été observé chez les deux groupes des souris traitées. Aucun comportement anormal tel que la léthargie, la diarrhée, le sommeil excessif, les tremblements, les convulsions, l'hypersalivation ou le coma n'a été noté. Les animaux sont restés actifs, avec un comportement normal tout au long de l'expérience.

En ce qui concerne le poids, l'analyse du graphique (**Figure 48**) met en évidence l'effet d'EPO sur le poids moyen des souris, en distinguant les groupes selon le sexe.

Le poids moyen des femelles du groupe témoin (T1) est d'environ 26,3 g, tandis qu'il atteint 26,9 g dans le groupe traité par la plante (P1). Cette légère augmentation suggère un effet bénéfique modéré du traitement, qui pourrait être lié à une amélioration de l'état nutritionnel ou métabolique. Cela indique que l'extrait végétal n'induit aucun effet toxique apparent chez les femelles, et pourrait même favoriser une légère prise de poids.

Chez les mâles, le poids moyen passe de 26,1 g (T2, témoin) à 28,5 g (P2, traité), soit une augmentation notable de 2 g. Cette variation importante peut traduire une réponse plus marquée au traitement chez les mâles, potentiellement en lien avec des différences hormonales ou métaboliques (appétit accru, meilleure assimilation des nutriments).

Ces résultats indiquent que le traitement par *pulicaria odora* exerce un effet positif sur le poids corporel, particulièrement chez les mâles. Toutefois, des analyses statistiques complémentaires sont nécessaires pour confirmer la significativité de ces différences et exclure tout biais expérimental.

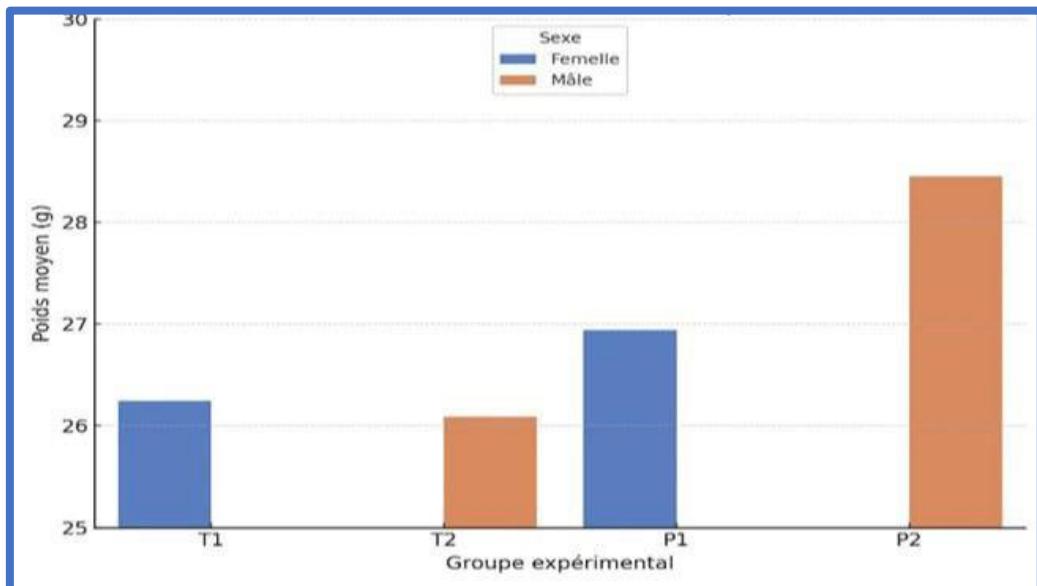


Figure 1: Effet d'EPO et du sexe sur le poids des souris

### 3.1 L'analyse statistique par ANOVA du poids relatif des organes

Les résultats de l'analyse de la variance (ANOVA) du poids relatifs des organes (foie, cœur, reins et poumons) chez les différents groupes de souris (mâles et femelles, témoins et traités par EPO) montrent qu'il n'existe aucune différence significative entre les groupes, comme l'indique la présence de la même lettre "a" pour toutes les valeurs. Cela signifie que le traitement par l'EPO n'a pas influencé de manière significative les poids relatifs de ces organes. Ainsi, nous pouvons conclure que l'administration d'EPO, dans les conditions expérimentales de cette étude, n'entraîne aucun effet toxique ou hypertrophique observable sur ces organes, aussi bien chez les mâles que chez les femelles.

**Tableau 3:** Analyse statistique par ANOVA du poids relatif des organes

Groupes expérimentaux		FOIE	COEUR	REIN	POUMON
Groupes témoins	SOURIS MALES	0,078±0,02 <sup>a</sup>	0,005±0,00 <sup>a</sup>	0,012±0,00 <sup>a</sup>	0,009±0,00 <sup>a</sup>
	SOURIS FEMELLES	0,078±0,00 <sup>a</sup>	0,005±0,00 <sup>a</sup>	0,015±0,00 <sup>a</sup>	0,014±0,00 <sup>a</sup>
Traités par EPO	SOURIS MALES	0,070±0,00 <sup>a</sup>	0,013±0,00 <sup>a</sup>	0,019±0,00 <sup>a</sup>	0,005±0,00 <sup>a</sup>
	SOURIS FEMELLES	0,069±0,00 <sup>a</sup>	0,005±0,00 <sup>a</sup>	0,014±0,00 <sup>a</sup>	0,015±0,00 <sup>a</sup>

#### 4 Evaluation de l'activité anti-ulcéreuse

Cette étude nous a permis d'évaluer le degré de protection de l'extrait méthanolique de *P. odora* sur la muqueuse gastrique contre les ulcérations causées par l'agent ulcérogène.

La mise en place du protocole d'ulcération a été effectuée après y avoir réalisé plusieurs essais.

##### 4.1 Résultat de l'optimisation du protocole expérimental

Les résultats ont montré que le mélange d'acide chlorhydrique et d'éthanol (HCl/ Éthanol) est l'agent le plus efficace pour provoquer des lésions gastriques marquées, comparé à l'anti-inflammatoire testé (Diclofinac de potasuim(Rapidus)) (**Tableau 6**).

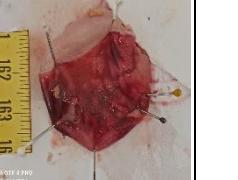
**Tableau 4:** Choix de l'agent ulcérogène

Agent ulcérogène	Dose	Résultat obtenu
HCl/ Éthanol (3%/60%)	0,1ml/10 g	
Diclofinac de potasuim(rapidus)	60 mg /1000g	

Les essais préliminaires réalisés dans le cadre de l'optimisation du modèle d'ulcère gastrique (**Tableau 7**) ont montré que la dose idéale du mélange (HCl/ Éthanol) est celle (0.1ml/20 g) qui induit un ulcère d'intensité modérée, sans provoquer de dommages importants ni de mortalité chez les rats. Cette dose a permis d'obtenir un modèle expérimental fiable, propice à l'évaluation des effets thérapeutiques.

Les mêmes essais ont également permis de constater qu'une durée de traitement préventif de sept jours, au cours de laquelle la plante (*P. odora*) ou le médicament (OMP) est administré avant l'induction de l'ulcère, est suffisante pour assurer un certain degré de protection gastrique, facilitant ainsi l'évaluation de l'effet protecteur.

**Tableau 5:** Choix de la dose optimale de (HCl/ Éthanol)

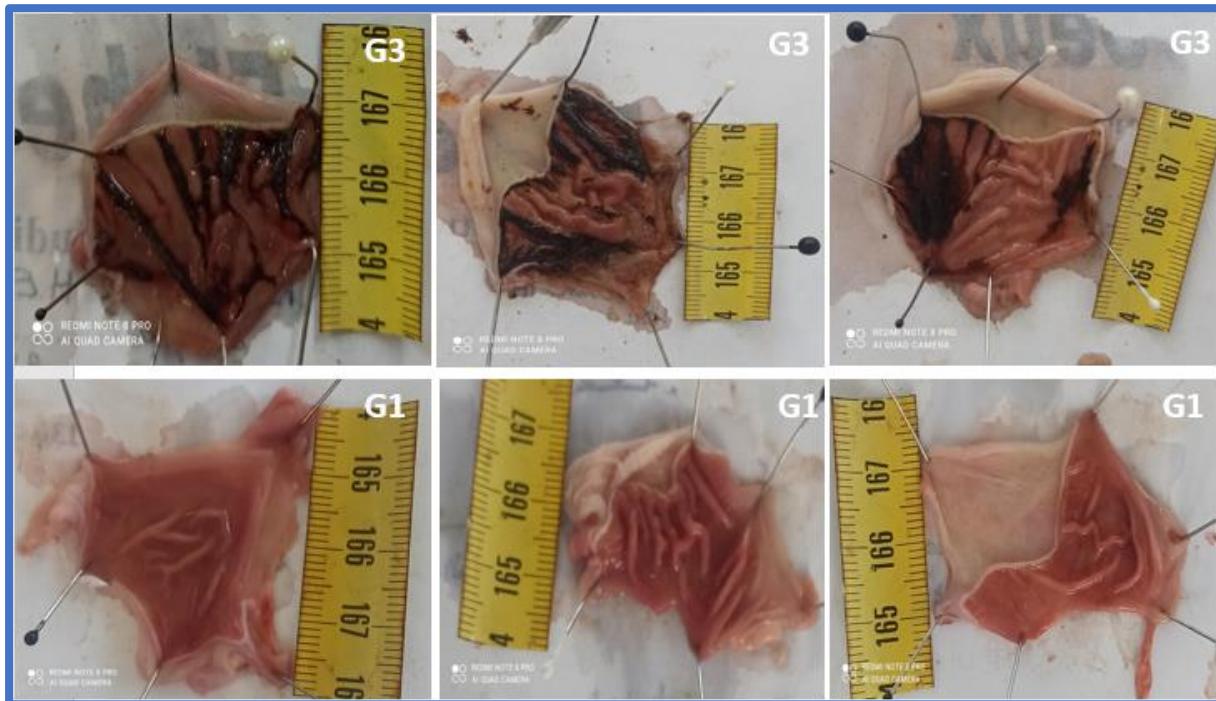
La durée de traitement : une semaine						
Dose Hcl/ Éthanol (3%/60%)	Dose plante (mg/kg)	Dose OMP (mg/k g)	La dure Entre (EPO/ OMP) et HCl	Résultat ulcère	Résultat EPO	Résultat OMP
0.1ml/10 g	200	20	1h			
La durée de traitement : un jour						
0.1ml/20 g	500	20	1h			
0.1ml/30 g	500	20	1h			

#### 4.2 Effet de l'EPO sur ulcére induit par le mélange (HCl/ Éthanol)

Dans le but de l'évaluation de l'activité gastro protectrice d'EPO, deux analyses complémentaires ont été réalisées. Une première analyse macroscopique a été réalisée afin de mettre en évidence les lésions visibles à l'œil nu au niveau de la muqueuse gastrique. Ensuite, une étude histologique a été conduite dans le but d'examiner les modifications tissulaires et cellulaires induites par le traitement, permettant ainsi une évaluation plus fine et approfondie de l'effet protecteur potentiel de l'extrait.

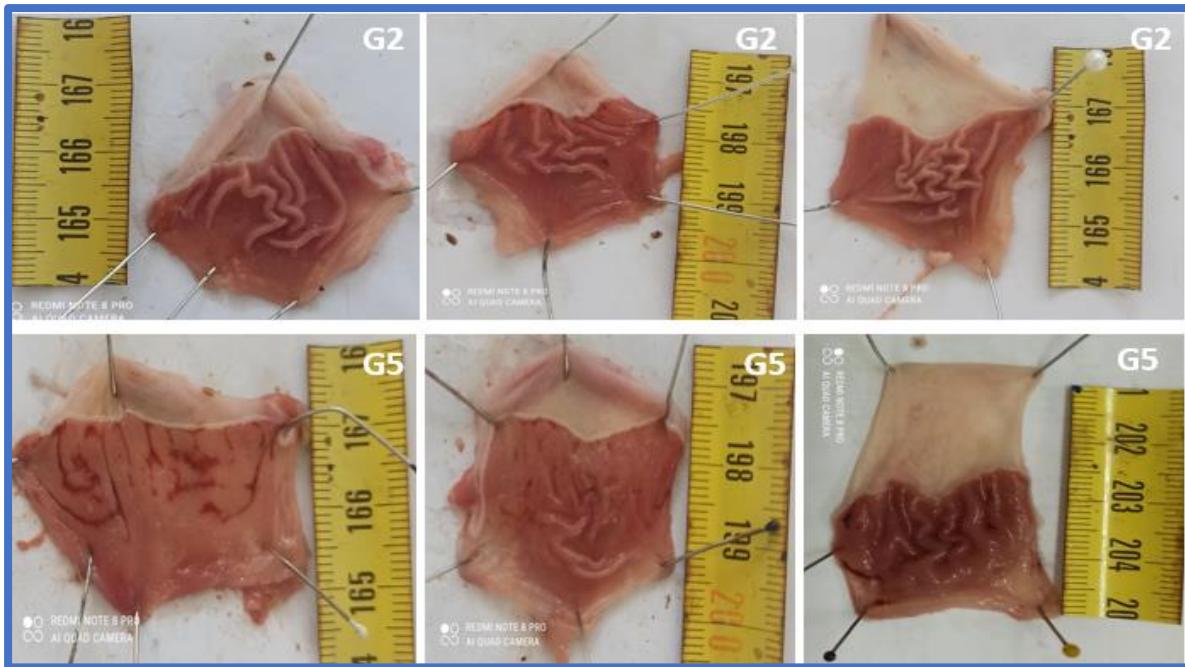
#### 4.2.1 Observation macroscopique

Les rats ayant reçu le HCl/Éthanol (**G3**), ont développé des lésions gastriques caractéristiques dans la portion glandulaire de l'estomac, représentant par des ulcérations, rougeurs de la muqueuse, œdèmes, hémorragies, et des érosions. Contrairement aux estomacs des rats traités à l'eau physiologique(**G1**), qui présentaient un aspect normal (**Figure 49**).



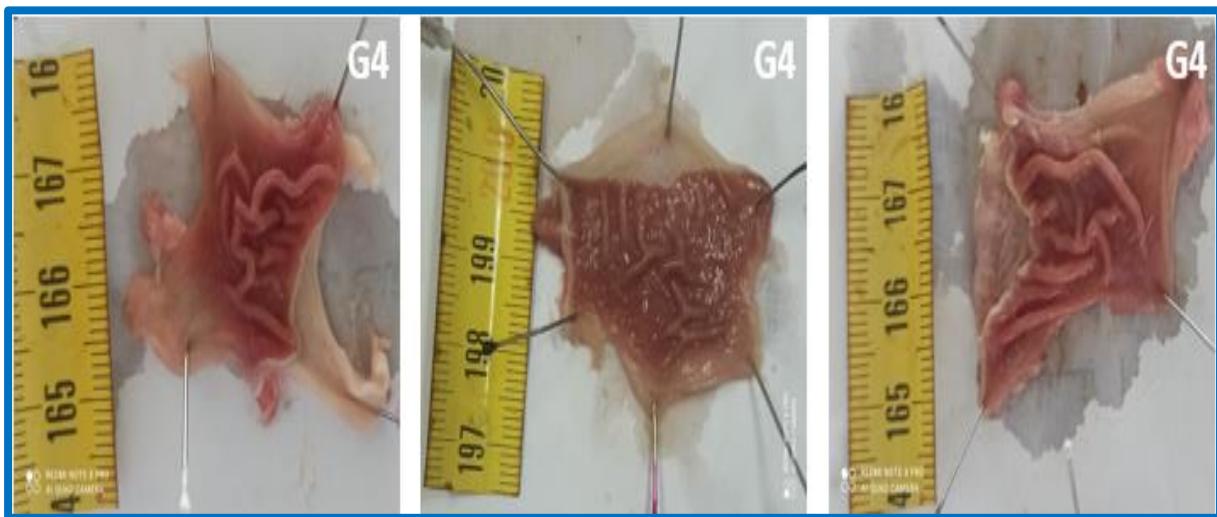
**Figure 2:** (G3) Estomacs traité par le mélange HCl (3%) / Éthanol (60%), (G1) Estomacs de témoin

Le groupe (**G5**) des rats prétraités par l'extrait méthanolique de *P. odora* à concentration 500 mg/kg, ont exhibé une protection et une réduction des lésions gastriques vis-à-vis des dommages produits par l'agent ulcérogène du groupe de contrôle positif (**G3**) . L'OMP (**G2**) a largement réduit les ulcérations observées chez les rats de groupe (**G3**) rendant l'aspect presque normal, démontrant le bon choix du protocole expérimenté (**Figure 50**).



**Figure 3:** (G2) Estomacs traités par OMP (20 mg/kg) et HCl/Ethanol, (G5) Estomacs traités par EPO (500 mg/kg) et HCl/Ethanol

Le groupe (**G4**) traité uniquement avec l'extrait de *P. odora* (500 mg/kg) a présenté une muqueuse gastrique intacte (**Figure 51**), sans signes d'érosion ni d'inflammation, comparable à celle du groupe témoin, ce qui indique l'absence d'effet nocif de l'extrait au niveau de l'estomac.



**Figure 4:** Estomacs traités par EPO (500 mg/kg)

#### 4.2.1.1 Les résultats d’ulcération et d’inhibition

Les surfaces ulcérées ont été déterminées à l'aide du logiciel Image J, permettant une évaluation précise de l'étendue des lésions gastriques. À partir de ces données, l'indice d'ulcération, le pourcentage d'ulcération ainsi que le pourcentage d'inhibition ont été calculés afin d'évaluer l'efficacité des traitements administrés (**Tableau 8**).

**Tableau 6:** Résultats d’ulcération et d’inhibition calculés par image J

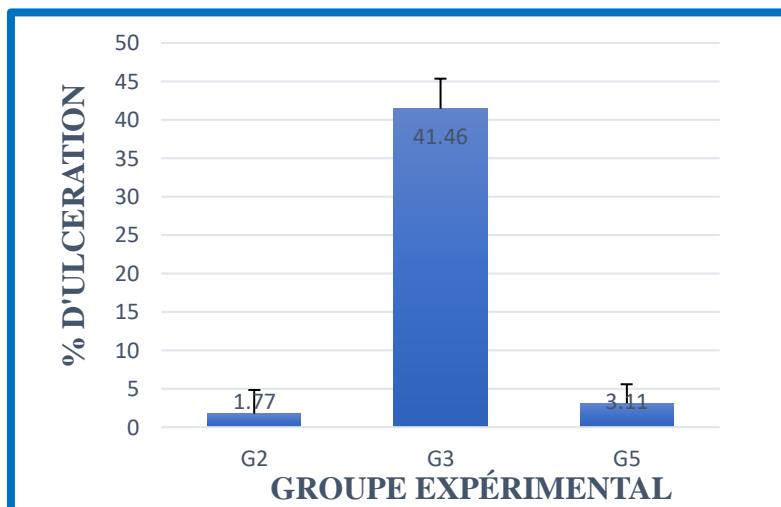
TraITEMENT de lot(n=3)	S T de l'estomac	Taux des lésions	% d'ulcération	Moyen d'ulcération	% d'inhibition	Moyen d'inhibition
G1 (Témoin) L'eau	7,426	0	0	0		
	6,681	0	0			
	6,656	0	0			
G2 (contrôle +) Oméprazole	6,257	0	0	1,771	100	95,727
	5,553	0	0		100	
	5,799	0,053	5,314		87,183	
G3 HCl/ Éthanol	9,521	0,459	45,978	4,468		
	9,395	0,392	39,280			
	8,344	0,391	39,145			
G4 (EPO)	6,551	0	0	0		
	6,929	0	0			
	5,029	0	0			
G5 (EPO et HCL/ Éthanol)	8,113	0,059	5,952	3,118	85,646	92,480
	7,238	0,020	2,027		95,110	
	6,814	0,013	1,375		96,683	

- **S T: surface totale de l'estomac**

Le graphique (**Figure 52**) illustre les effets de différents traitements sur le pourcentage d'ulcération gastrique chez les rats. Le groupe traité uniquement par le mélange (HCl/ Éthanol) présente un taux très élevé d'ulcération, atteignant (41,47±3,90%), ce qui confirme l'effet ulcérogène marqué de cette substance. En revanche, les groupes ayant reçu soit EPO, soit l'oméprazole montrent une protection gastrique significative ( $p <0.05$ ) avec des taux d'ulcération de (3,12±2,47%) et (1,77±3,06%) respectivement (**Tableau 9**).

**Tableau 7:** Évaluation du pourcentage d’ulcérations gastriques chez les rats des différents groupes expérimentaux

Traitement des groupes(n=3)	% d’ulcération
Groupe 2 (contrôle +) OMP	$1,771 \pm 3,06^b$
Groupe 3 HCl/Ethanol	$41,468 \pm 3,90^a$
Groupe 5 (EPO et HCl/ethanol)	$3,118 \pm 2,47^b$



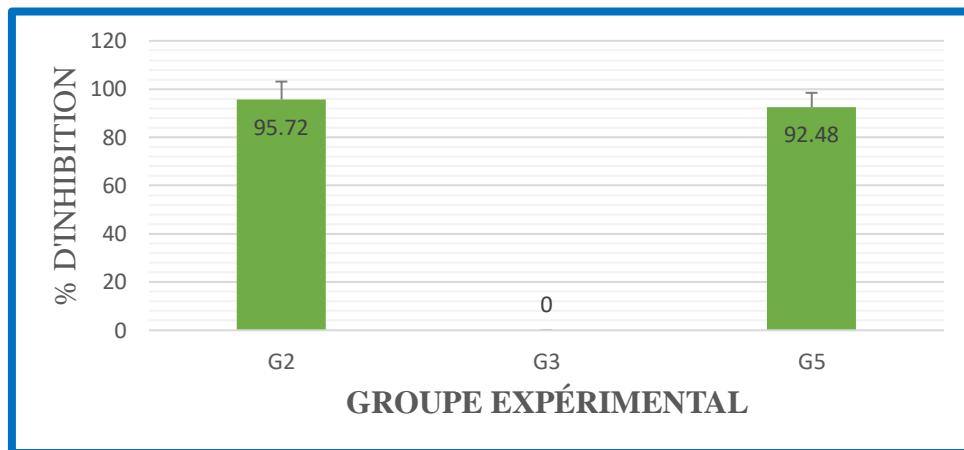
**Figure 5:** Pourcentage d’ulcération

**Tableau 8:** Évaluation du pourcentage d’inhibition gastriques chez les rats traité par OMP et EPO

Traitement des Groupes (n=3)	% d’inhibition
Groupe 2 (contrôle +) OMP	$95,727 \pm 7,39^a$
Groupe 5 EPO (EPO et hcl/ethanol)	$92,480 \pm 5,97^a$

L’histogramme (**Figure 53**) montre les pourcentages moyens d’inhibition de l’ulcère gastrique obtenus avec les deux traitements (OMP et EPO).

Les deux traitements ont montré une efficacité élevée dans la réduction de l’ulcération gastrique. L’OMP a présenté le pourcentage d’inhibition le plus élevé ( $95,72 \pm 7,39\%$ ), ce qui confirme son rôle gastroprotecteur bien connu(G. DUTAU, 2017). L’extrait de *P. odora* a également montré une efficacité significative ( $92,48 \pm 5,97\%$ ) (Tableau 10), proche de celle de l’OMP.



**Figure 6:** Pourcentage d'inhibition

Ces résultats suggèrent que EPO possède une activité gastroprotectrice notable, bien que légèrement inférieure à celle de l’oméprazole.

#### 4.2.1.2 Résultats biochimiques et hématologiques

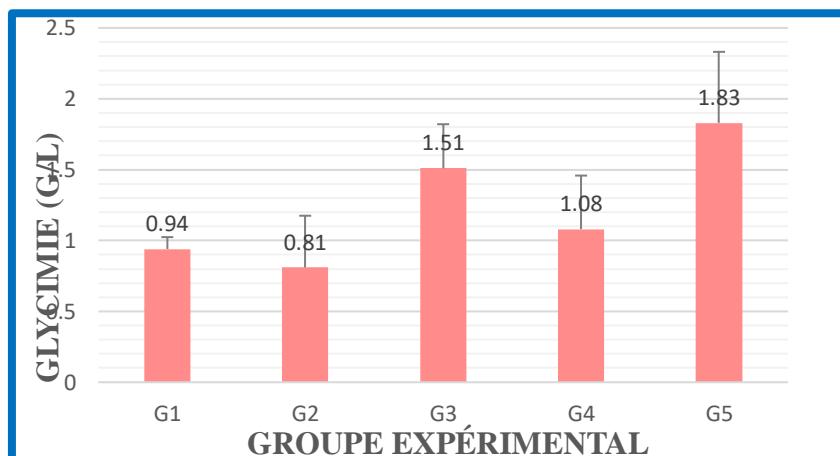
L’analyse statistique des résultats biochimiques (glycémie, transaminases, protéines totales, ionogramme : sodium(Na+), potassium(K+), chlorures(Cl-) et hématologiques (numération des globules rouges, hémoglobine, plaquettes, globules blancs) et le VS a été réalisée à l’aide du logiciel ANOVA .

Les différences entre les groupes sont considérées comme statistiquement significatives lorsque  $p < 0,05$ .

Sur les histogrammes obtenus, toutes les colonnes ont été marquées par la même lettre (a) selon le logiciel XLSTAT, ce qui indique qu’aucune différence significative n’a été détectée entre les groupes pour ces paramètres. Toutefois, à l’observation visuelle des moyennes, certaines variations entre les groupes semblent notables, bien qu’elles ne soient pas statistiquement significatives selon les critères du test utilisé.

➤ **Résultats biochimiques**• **Taux de glycémie**

Les taux moyens de glycémie (g/l) chez les différents groupes expérimentaux est présenté dans la (**Figure 54**). Le groupe témoin a présenté une glycémie moyenne de (0,95 g/l). Le groupe \ contrôle positif a montré une légère diminution de la glycémie (0,81 g/l). À l'inverse, le groupe contrôle négatif a présenté une élévation significative de la glycémie (1,51 g/l) Une étude antérieure a rapporté que le taux de glycémie avait augmenté chez des rats qui ont subi l'induction d'ulcère gastrique, elle met clairement en évidence une relation entre les ulcères gastriques et la glycémie, à travers l'activité des canaux potassiques ATP-dépendants (K<sub>ATP</sub>), via leur action sur le flux sanguin muqueux, la motilité gastrique, l'acidité et l'inhibition de la libération d'insuline pancréatique (**Pazoki-toroudi, 2019**). Par ailleurs, une étude longitudinale portant sur 11 391 patients ayant réalisé des endoscopies a montré que des niveaux d'hémoglobine glyquée (HbA<sub>1c</sub>) élevés étaient significativement associés à une incidence accrue d'ulcères gastriques ou duodénaux (**Tseng et al., 2022**). Nous présumons, que l'ulcère gastrique provoque des changements hyperglycémiant à court ou à long terme et cela peut être possible par plusieurs mécanismes. Le groupe de plante a montré une glycémie modérément augmentée (1,08 g/l) légèrement augmenté par rapport au témoin. Toutefois, les valeurs sont restées dans les limites physiologiques normales, ce qui suggère que cette augmentation n'est pas pathologique, mais probablement liée à l'apport nutritif ou glucidique naturel de l'extrait végétal. Enfin, le groupe plante + ulcère a présenté la glycémie la plus élevée (1,83 g/l). Cela semble résulter d'une synergie entre l'apport nutritionnel de l'extrait végétal (glucides assimilables ou autres métabolites énergétiques) et l'état de stress physiologique induit par l'ulcère gastrique.



**Figure 7:** Taux moyens de glycémie (g/l) des groupes expérimentaux (G1) témoin ; (G2) contrôle positif ; (G3) contrôle négatif ; (G4) plante ; (G5) plante avec ulcère

- **Taux des aminotransférases**

L'aspartate aminotransférase est une enzyme dont la concentration est particulièrement élevée dans le cœur et le foie. Elle est également présente, à des niveaux moindres, dans le muscle squelettique, les reins, le pancréas, la rate, les poumons, les globules rouges ainsi que dans le sérum.(**M. SANGARE Mohamed, 2022**).

Dans notre étude (**Figure 55**), une augmentation marquée de la TGO a été observée dans le groupe témoin négatif (120,03 U/L), ce qui indique une atteinte hépatique significative (**Berg & Stärkel, 2019**) induite par le HCl / Éthanol , probablement via l'induction de médiateurs inflammatoires et la production de radicaux libres(**Rozza et al., 2011**).

Le groupe plante + ulcère a également présenté une TGO élevée (115,92 U/L), montrant un effet protecteur partiel de l'extrait végétal contre la toxicité hépatique, mais nettement moins efficace que l'oméprazole.

En revanche, le groupe témoin positif, la valeur de la TGO est restée dans les limites physiologiques (86,21 U/L), indiquant l'absence de dommage hépatique notable. Cela explique que l'oméprazole n'entraîne pas d'élévation significative de la TGO et présente une bonne tolérance hépatique. Bien qu'il puisse interagir avec les enzymes hépatiques, sa toxicité reste rare et transitoire (**Sauvet & Schouler, 1992**).

Quant au groupe plante seule, la valeur de TGO (86,85 U/L) étant proche de celle du témoin sain, nous pouvons conclure que l'extrait végétal n'est pas hépatotoxique.

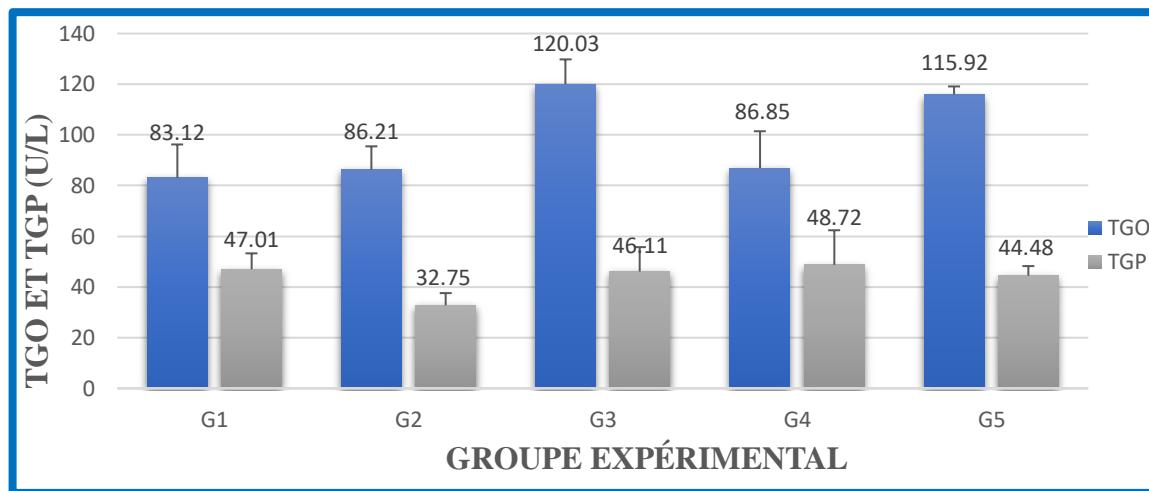
L'ALAT (TGP) est une enzyme principalement localisée dans les hépatocytes, dont la libération dans le sang indique une atteinte hépatocellulaire. Elle est présente en moindres concentrations dans le rein, le cœur, les muscles squelettiques, le pancréas, la rate, les poumons et le sérum (**M. SANGARE Mohamed, 2022**).

De plus,le groupe témoin négatif a montré une TGP de 46,11 U/L (**Figure 55**), indiquant un stress hépatique modéré sans cytolysse importante (**Berg & Stärkel, 2019**).

Le groupe plante + ulcère a présenté une valeur de 44,48 U/L, ce qui indique un effet partiellement protecteur de l'extrait contre l'agression hépatique.

Le groupe plante seule a montré la valeur la plus élevée (48,72 U/L) ce qui confirme l'innocuité hépatique de l'extrait végétal.

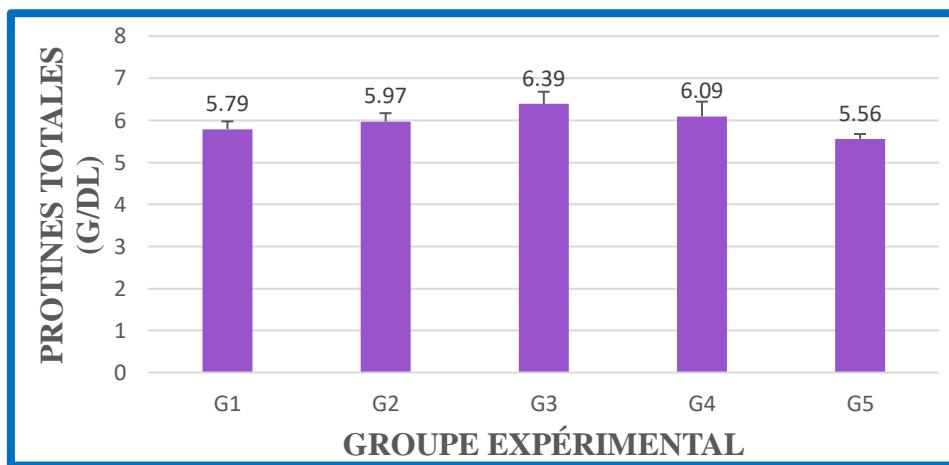
Le groupe oméprazole a présenté la valeur la plus basse (32,75 U/L), renforçant son effet hépatoprotecteur documenté (**S. L. Liao et al., 2018**).



**Figure 8:** Taux des enzymes hépatiques (TGO et TGP) des groupes expérimentaux (G1) témoin ; (G2) contrôle positif ; (G3) contrôle négatif ; (G4) plante ; (G5) plante avec ulcère

- **Taux des protéines totales**

Les dosages des protéines totales n'ont pas révélé de différences significatives entre les groupes expérimentaux (**Figure 56**). Le groupe témoin a présenté une moyenne de 5,79 g/dl, tandis que les groupes contrôle positif et plante ont montré respectivement 5,97 g/dl et 6,09 g/dl, des valeurs très proches de celle du témoin. Le groupe contrôle négatif a enregistré une légère élévation du taux de protéines (6,39 g/dl), ce qui pourrait refléter une réponse inflammatoire transitoire induite par l'agression gastrique (**W. S. L. Liao et al., 1986**). Ce résultat concorde à celui d'une étude évaluant l'effet d'extraits de *Argemone mexicana* sur des rats ayant subi un ulcère gastrique et qui rapportait que le groupe témoin (ulcérés recevant uniquement de l'eau), la concentration totale de protéines dans le suc gastrique était de  $41,70 \pm 0,26 \mu\text{g/mL}$ , contre  $31,89 \pm 0,10 \mu\text{g/mL}$  chez les rats non ulcérés (**Oluwafemi Ayodeji Idowui & Arise, 2020**). Quant au groupe plante + ulcère a présenté un taux de protéines moyen de 5,56 g/dl, légèrement inférieur à celui du témoin, mais sans différence notable. Dans l'ensemble, ces résultats montrent que ni l'oméprazole ni EPO n'ont induit de modifications significatives des protéines totales. Le traitement avec la plante n'a pas semblé perturber le métabolisme protéique, ce qui pourrait indiquer une absence de toxicité systémique à ce niveau.

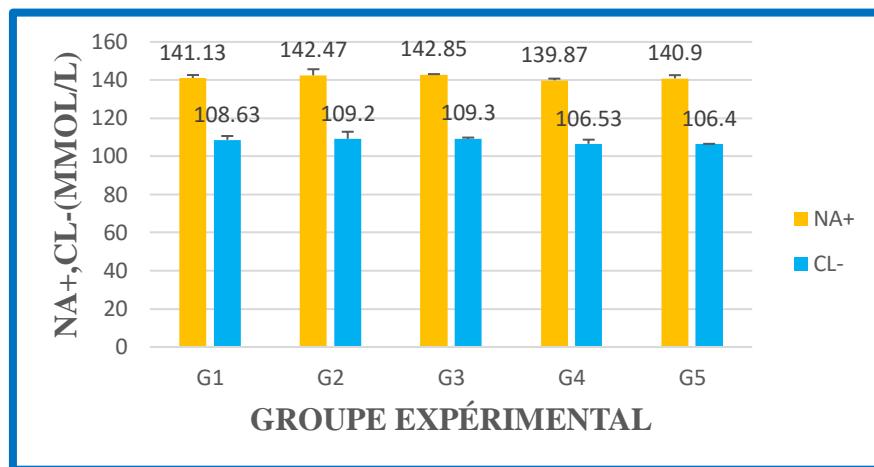


**Figure 9:** Taux des protéines totales des groupes expérimentaux (G1) témoin ; (G2) contrôle positif ; (G3) contrôle négatif ; (G4) plante ; (G5) plante avec ulcère

- **Taux des Na<sup>+</sup> et Cl<sup>-</sup>**

Les résultats obtenus montrent que les concentrations plasmatiques du sodium (Na<sup>+</sup>) et du chlorure (Cl<sup>-</sup>) (**Figure 57**) restent relativement stables entre les différents groupes de rats. La concentration moyenne en Na<sup>+</sup> chez le groupe témoin est de 141,13 mmol/l, tandis qu'elle est légèrement plus élevée dans les groupes contrôle positif (142,47 mmol/l) et contrôle négatif (142,85 mmol/l). Chez le groupe traité uniquement avec *P. odora*, le taux est de 139,87 mmol/l, et chez le groupe plante + ulcère, il est de 140,9 mmol/l.

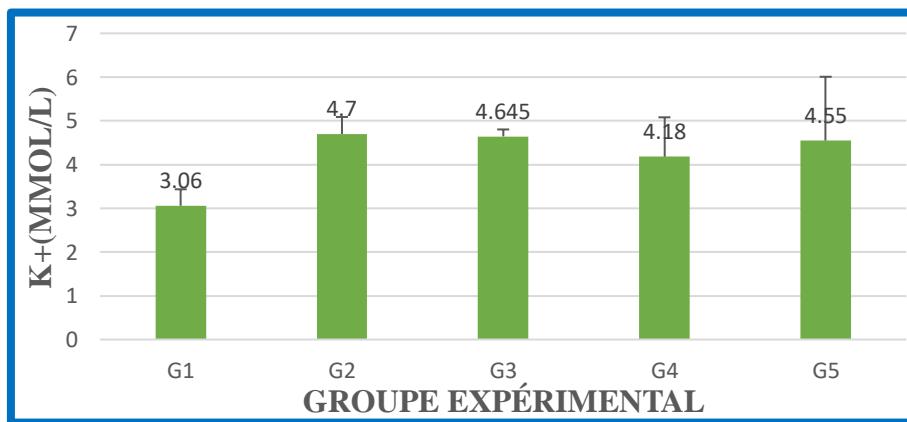
Quant au chlorure (Cl<sup>-</sup>), les taux varient légèrement entre les groupes, allant de 106,4 à 109,3 mmol/l. Le groupe témoin présente une concentration moyenne de 108,63 mmol/l, le groupe contrôle positif 109,2 mmol/l, le groupe contrôle négatif 109,3 mmol/l, le groupe "plante" 106,53 mmol/l et enfin, le groupe plante + ulcère 106,4 mmol/l.



**Figure 10:** Concentrations des  $\text{NA}^+$  et  $\text{CL}^-$  des groupes expérimentaux (G1) témoin ; (G2) contrôle positif ; (G3) contrôle négatif ; (G4) plante ; (G5) plante avec ulcère

- **Taux de  $\text{K}^+$**

Les concentrations de  $\text{K}^+$  augmentent légèrement dans les groupes expérimentaux (**Figure 58**) comparés au groupe témoin (3,06 mmoll). Le groupe G2 montre une élévation notable (4,7 mmol/l), tout comme les groupes contrôle négatif (4,64 mmol/l), plante (4,18 mmol/l) et plante +ulcère (4,55 mmol/l). Cependant, les groupes plante et plante +ulcère montrent une légère régulation par rapport à contrôle positif et contrôle négatif.



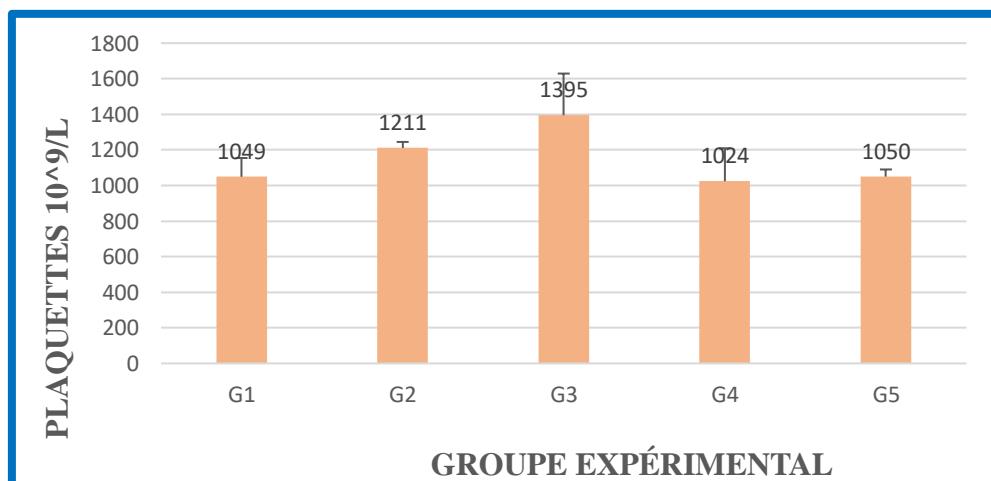
**Figure 11:** Concentration de  $\text{K}^+$  des groupes expérimentaux (G1) témoin ; (G2) contrôle positif ; (G3) contrôle négatif ; (G4) plante ; (G5) plante avec ulcère

Le groupe HCl/ Éthanol 1 a présenté des altérations légères de l'équilibre électrolytique, avec une élévation modérée du sodium (142 mmol/L contre 141 mmol/L chez le témoin) et du chlorure (109 mmol/L contre 108 mmol/L chez le témoin), ainsi qu'une augmentation notable du potassium (4,6 mmol/L contre 3 mmol/L chez le témoin). Ces variations peuvent être attribuées à l'effet multifocal de l'éthanol sur la structure et la fonction membranaire, tel que mentionné dans l'étude(Mazzeo et al., 1988), où les perturbations des lipides membranaires entraînent une altération des protéines fonctionnelles telles que l'ATPase activée par  $H^+/K^+$ , impliquée dans le transport du potassium et du chlorure.

#### ➤ Résultats hématologiques

##### • Taux des plaquettes

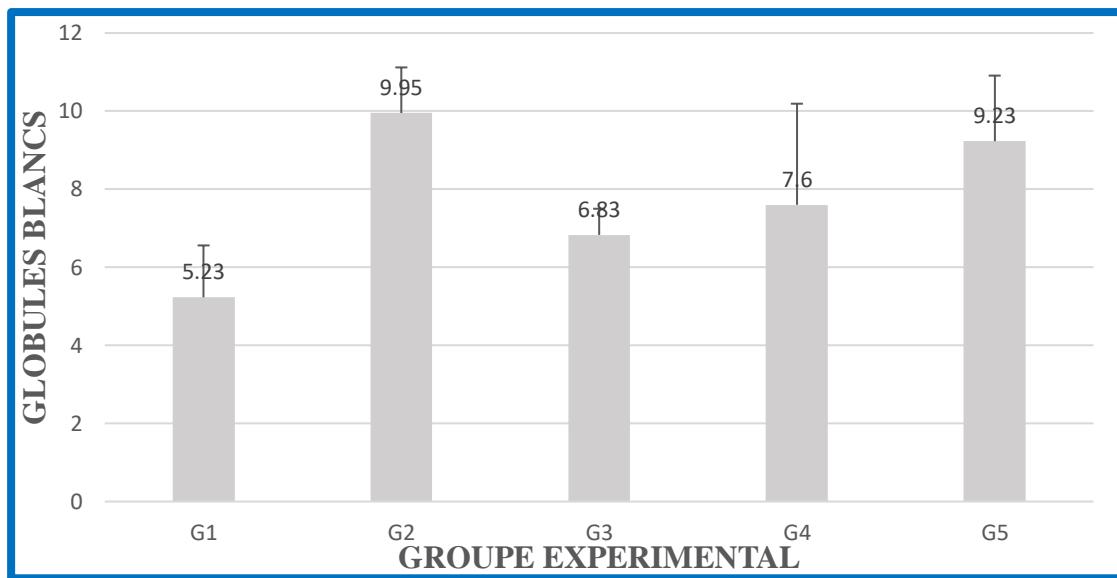
Nous observons une augmentation importante du taux de plaquettes (**Figure 59**) dans le contrôle négatif. Le groupe contrôle positif présente également une élévation modérée. En revanche, les groupes *P. odora* et plante+ ulcère présentent des taux proches du groupe témoin.



**Figure 12:** Taux des plaquettes des groupes expérimentaux (G1) témoin ; (G2) contrôle positif ; (G3)contrôle negatif ; (G4) plante ; (G5) plante avec ulcère

##### • Taux des globules blancs

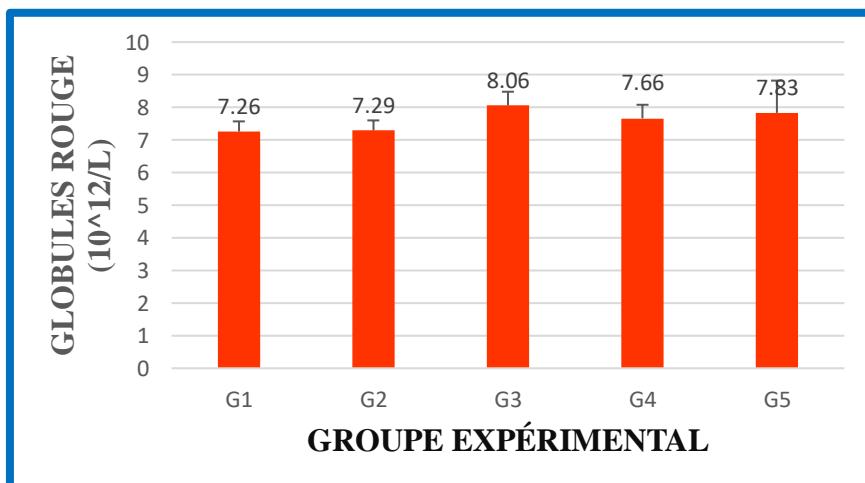
Les résultats de la numération des globules blancs montrent des variations notables entre les différents groupes expérimentaux (**Figure 60**). Le groupe témoin a présenté la valeur la plus basse (5,23). En revanche, le groupe contrôle positif a affiché une élévation marquée du taux de leucocytes (9,95). Le groupe contrôle négatif a montré une augmentation modérée (6,83).Le groupe traité uniquement par EPO a révélé une valeur intermédiaire (7,6). Enfin, le groupe plante + ulcère a présenté une valeur élevée (9,23).



**Figure 13:** Taux de globules blancs des groupes expérimentaux (G1) témoin ; (G2) contrôle positif ; (G3) contrôle négatif ; (G4) plante ; (G5) plante avec ulcère

- **Taux des globules rouges**

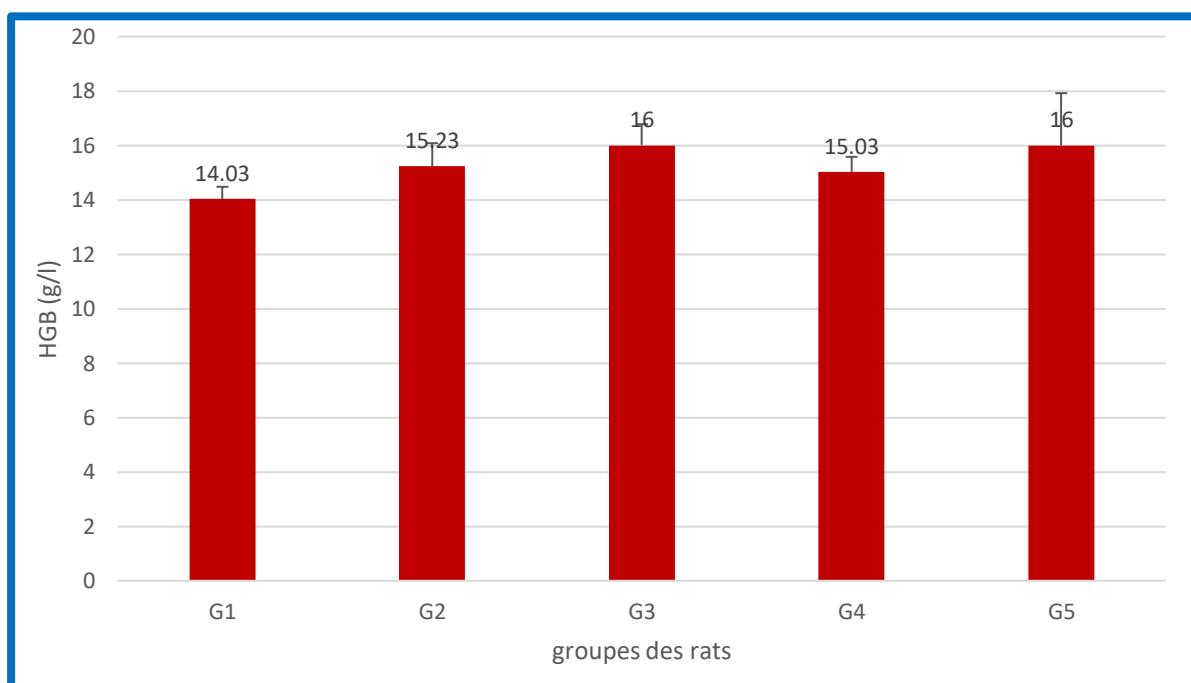
Les résultats présentés dans l'histogramme montrent une variation significative du nombre de globules rouges ( $10^{12}/L$ ) entre les différents groupes expérimentaux (**Figure 61**). Le groupe témoin a enregistré une moyenne de 7,26, tandis que le groupe traité par le contrôle positif (oméprazole) a présenté une valeur similaire de 7,29. En revanche, le groupe contrôle négatif a montré une augmentation marquée du nombre de globules rouges (8,06). Le groupe traité uniquement par EPO a affiché un nombre de globules rouges de 7,66, indiquant une légère amélioration par rapport au groupe témoin. Fait intéressant, le groupe Plante + ulcère a montré une valeur de 7,83.



**Figure 14:** Taux de globules rouges des groupes expérimentaux (G1) témoin ; (G2) contrôle positif ; (G3)contrôle negatif ; (G4) plante ; (G5) plante avec ulcère

- **Taux d'hémoglobine**

Les résultats relatifs au taux d'hémoglobine (HGB) révèlent des différences significatives entre les groupes expérimentaux (**Figure 62**). Le groupe témoin a présenté la valeur la plus faible (14,03 g/L). Le groupe contrôle positif a montré une élévation modérée de l'hémoglobine (15,23 g/L). De manière notable, le groupe contrôle négatif a enregistré la valeur la plus élevée (16 g/L). Le groupe traité uniquement avec *P. odora* a présenté une valeur intermédiaire (15,03 g/L). Enfin, le groupe plante + ulcère a également atteint une valeur élevée (16 g/L).



**Figure 15:** Taux de HGB des groupes expérimentaux (G1) témoin ; (G2) contrôle positif ; (G3)contrôle negatif ; (G4) plante ; (G5) plante avec ulcère

Dans le modèle expérimental induit par le HCl/ Éthanol , des altérations hématologiques significatives ont été observées, traduisant un déséquilibre cellulaire aigu au niveau de la muqueuse gastrique. Le groupe HCl/ Éthanol a montré une élévation du nombre de globules rouges ainsi que de la concentration en hémoglobine, ce qui pourrait être lié à un mécanisme de congestion locale provoqué par l'éthanol. En effet, l'éthanol induit une vasoconstriction des artéries par la médiation de l'endotheline, accompagnée d'une infiltration leucocytaire dans les tissus, entraînant une ischémie et une stase sanguine locale (**Sato et al., 1995**).

Ce déséquilibre est également attribuable à l'effet synergique de l'acide chlorhydrique, qui aggrave les lésions membranaires (**Jang et al., 2008**) et accentue les perturbations de la microcirculation (**Fromm & Robertson, 1976**). Concernant les leucocytes, une augmentation modérée de leur nombre (6,83) a été relevée dans le groupe HCl/ Éthanol, reflétant une réponse immunitaire modérée face à l'agression tissulaire induite par l'ulcération. Ce constat est en accord avec l'étude de (**Yoshikawa & Naito, 2000**), selon laquelle le mélange HCl/ Éthanol favorise l'infiltration des cellules immunitaires.

Au niveau des plaquettes, une augmentation de leur nombre a été enregistrée dans le groupe HCl/ Éthanol , ce qui constitue une réponse attendue étant donné leur rôle essentiel dans le maintien de l'intégrité vasculaire. En effet, les plaquettes jouent un rôle clé dans la réponse immédiate au saignement induit par la rupture des capillaires de la muqueuse gastrique ; elles migrent rapidement vers le site de la blessure, activant le processus de coagulation par la formation d'un clou plaquettaire primaire, renforcé par un réseau de fibrine, afin de limiter l'hémorragie(**Baruch et al., 2021**).

En revanche, le traitement par EPO a exercé un effet atténuateur sur ces perturbations, comme en témoigne la diminution légère à modérée du nombre de globules rouges et de la concentration en hémoglobine par rapport au groupe HCl/ Éthanol. Cet effet est attribué à l'activité biochimique des flavonoïdes, connus pour stimuler l'enzyme de synthèse d'oxyde nitrique endothéliale (eNOS) (**Serafim et al., 2020**), responsable de la production de monoxyde d'azote (NO), améliorant ainsi la perfusion sanguine et réduisant la congestion (**Balan et al., 2015**).

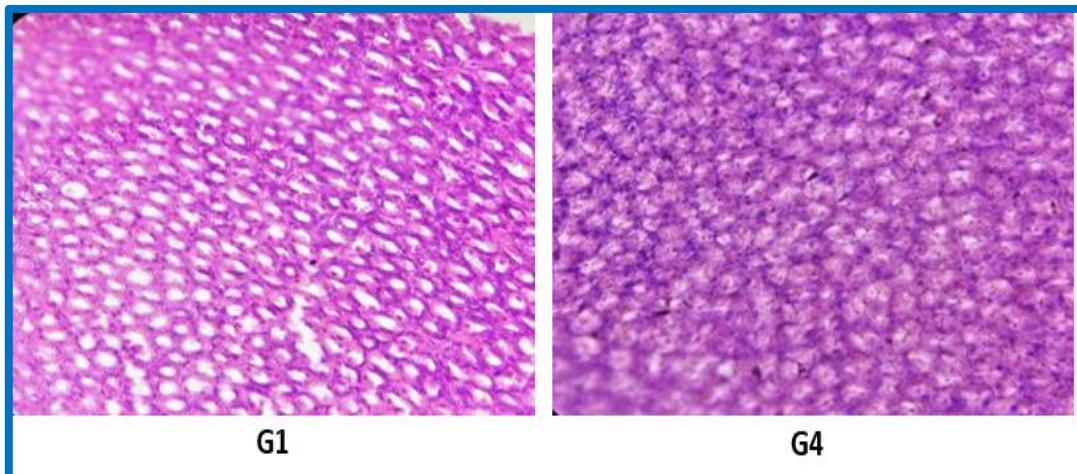
Par ailleurs, bien qu'une augmentation des globules blancs ait été observée dans le groupe HCl/ Éthanol, celle-ci pourrait refléter une réponse immunitaire régulée soutenant les processus de réparation, grâce aux propriétés immunomodulatrices des flavonoïdes (**Gandhi et al., 2018**). Une stabilité relative du nombre de plaquettes a également été notée, ce qui indique la capacité de l'extrait à réguler l'hémostase et à maintenir l'équilibre de la réponse vasculaire.

- **La VS**

L'évaluation de la VS a montré une valeur nulle (0 mm) chez tous les groupes expérimentaux pendant une durée de suivi égale à 2 h.

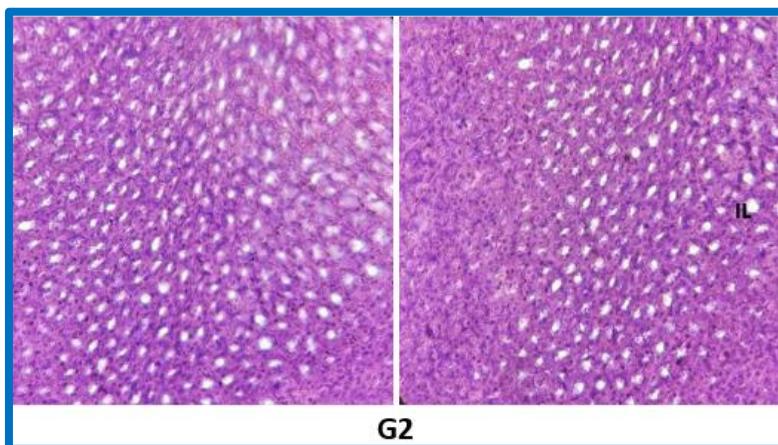
#### **4.2.2 Observation microscopique**

L'étude histologique a révélé des différences nettes entre les groupes expérimentaux. Chez le groupe témoin, la muqueuse gastrique est apparue intacte, avec un épithélium bien préservé et aucune manifestation inflammatoire. Le groupe traité uniquement par l'EPO également montré une structure histologique normale, sans altérations notables (**Figure 63**).



**Figure 16:** (G1) Caractéristiques histologiques de l'estomac de rats du groupe témoin ; (G4)  
Caractéristiques histologiques de l'estomac de rats traité par EPO seul

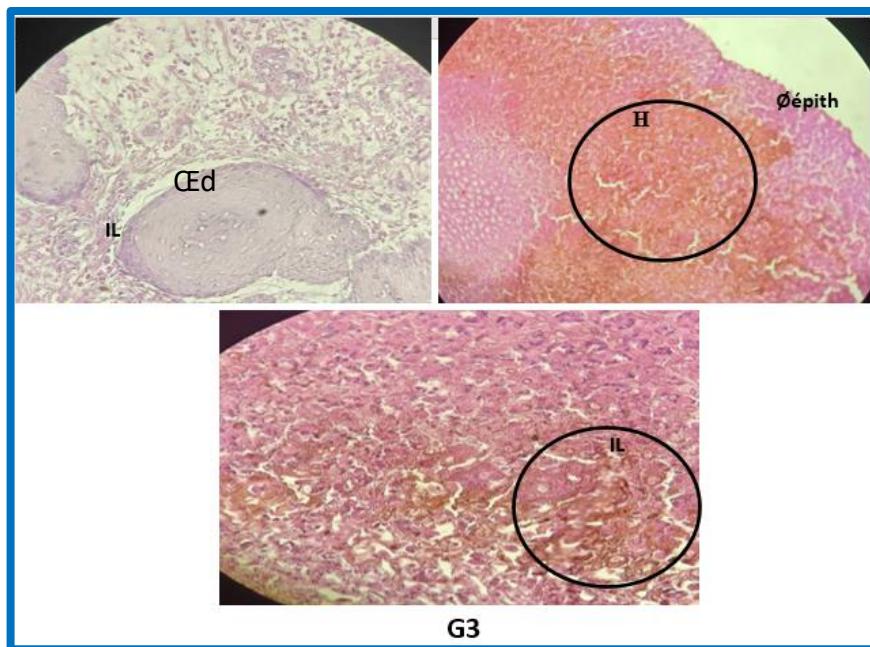
Dans le groupe traité par l'oméprazole, l'épithélium était présent avec un infiltrat lymphocytaire léger, indiquant un effet protecteur modéré contre l'inflammation et les lésions gastriques (**Figure 64**).



**Figure 17:** Marqueurs histologiques de l'estomac de rats traité par OMP avec HCl/ Éthanol

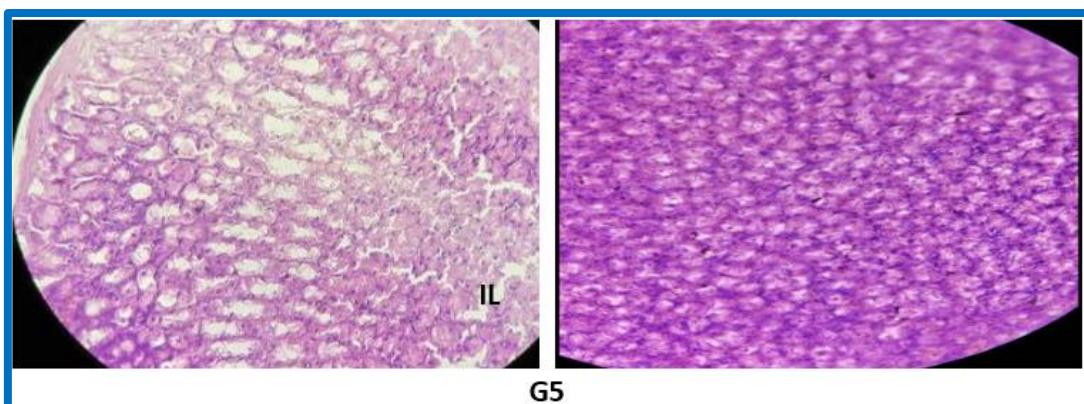
En revanche, le groupe ayant reçu le mélange HCl/ Éthanol a présenté une destruction marquée de l'épithélium, remplacé par un exsudat fibrineux accompagné d'un infiltrat massif de polynucléaires neutrophiles (PNN), d'un tissu conjonctif lâche riche en cellules inflammatoires

(lymphocytes) ainsi que de suffusions hémorragiques, bien que les glandes gastriques aient gardé un aspect normal (**Figure 65**).



**Figure 18:** Marqueurs histologiques de l'estomac de rats traité par HCl/ Éthanol ; Ø épith : absence d'épithélium; IL: Infiltration leucocytaire; H: Hémorragie; Œd : œdème

Enfin, le groupe traité par l'EPO avec HCl/ Éthanol a montré une nette amélioration histologique : l'épithélium était partiellement ou totalement rétabli, l'infiltrat inflammatoire était faible, L'absence d'hémorragies et les signes de cicatrisation étaient évidents, suggérant un effet gastroprotecteur et cicatrifiant remarquable de l'extrait végétal (**Figure 66**).



**Figure 19:** Marqueurs histologiques de l'estomac de rats traité EPO avec HCl/ Éthanol; IL : Infiltration leucocytaire

Le groupe témoin a conservé une structure histologique gastrique intacte, avec une production normale de mucus et l'absence de signes d'inflammation ou de lésions tissulaires. De même, le groupe de rats traités uniquement avec l'extrait de *Pulicaria odora* a montré une intégrité parfaite de la muqueuse, indiquant l'innocuité et la bonne tolérance biologique de cet extrait.

Dans le groupe G3, traité par le mélange HCl/ Éthanol, des signes évidents d'ulcération aiguë ont été observés, notamment une érosion de l'épithélium, un œdème sous-muqueux, des hémorragies et une infiltration inflammatoire intense. Ces résultats concordent avec les données de la littérature scientifique, comme l'a rapporté (**Balan et al., 2015**) qui reconnaît que le mélange HCl/ Éthanol constitue un modèle expérimental validé pour l'induction d'ulcères gastriques aigus, en perturbant de manière significative l'équilibre entre les facteurs agressifs et les mécanismes de défense de la muqueuse gastrique. (**Jang et al., 2008**).

L'acide chlorhydrique joue un rôle central dans la dégradation de la barrière protectrice du mucus et des bicarbonates(**Jang et al., 2008**), permettant ainsi aux médiateurs inflammatoires de pénétrer et d'activer la voie NF-κB, conduisant à l'induction de COX-2 (**Asai et al., 2011**) et à la libération de cytokines inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-1 $\beta$ , IL-6)(**Abdelwahab, 2013**). Ces médiateurs accélèrent la perméabilité vasculaire, favorisent l'infiltration des leucocytes (**Yoshikawa & Naito, 2000**). Parallèlement, L'éthanol, quant à lui, induit un stress oxydatif en générant des ROS, ce qui entraîne une réduction des niveaux de glutathion réduit (GSH) et une diminution de l'activité des enzymes antioxydantes comme superoxyde dismutase (SOD), catalase (CAT) et la glutathione peroxidase (GPx) (**Rozza et al., 2011**). Cette déplétion des mécanismes de défense antioxydants favorise la peroxydation lipidique, comme l'indique l'augmentation du (MDA), et contribue à des lésions membranaires cellulaires (**Antonisamy et al., 2015**). De plus, l'éthanol inhibe la sécrétion du mucus et des enzymes protectrices(**Rozza et al., 2011**), et perturbe également la microcirculation sanguine(**Fromm & Robertson, 1976**), facilitant ainsi la pénétration de l'acide dans les tissus profonds entraînant des lésions de la muqueuse gastrique (**Antonisamy et al., 2015**).

Concernant l'hémorragie, elle est principalement due aux dommages subis par la microcirculation à la suite du stress oxydatif excessif provoqué par la production de ROS (**Abdelwahab, 2013**). Cette production incontrôlée de radicaux libres dépasse les capacités des systèmes de défense antioxydants endogènes, notamment les enzymes SOD, CAT et GPx, ainsi que les antioxydants non enzymatiques comme le GSH, qui agit en tant que cofacteur essentiel pour plusieurs de ces enzymes (**Antonisamy et al., 2015**).

En conditions normales, ces systèmes neutralisent ROS en catalysant leur transformation en composés moins toxiques, la SOD transformant l'anion superoxyde en peroxyde d'hydrogène, qui est ensuite dégradé par la CAT (**Neamati et al., 2011**).

Ces perturbations biochimiques se traduisent histologiquement par des lésions sévères de la muqueuse gastrique, incluant des ulcérations, une inflammation aiguë et une nécrose épithéliale. Ces altérations résultent d'un processus pathologique multifactoriel intégrant inflammation, ischémie, stress oxydatif et suppression des mécanismes cytoprotecteurs, ce qui aggrave le dommage tissulaire observé dans ce modèle expérimental (**Balan et al., 2015**).

Le déséquilibre du NO contribue également à ce mécanisme. En conditions physiologiques, le NO est produit par la eNOS et joue un rôle gastroprotecteur en améliorant la perfusion sanguine de la muqueuse, en stimulant la sécrétion de mucus et de bicarbonates, en inhibant l'adhésion des leucocytes et en réduisant la sécrétion acide (**Balan et al., 2015**). Ce rôle protecteur est appuyé par les résultats de (**Balogun et al., 2015**), qui ont rapporté que le NO renforce l'effet gastroprotecteur contre les lésions induites par le mélange HCl/ Éthanol. De même, (**Diniz et al., 2015**) ont montré que l'inhibition de la NO synthase (NOS) par le L-NAME, un inhibiteur bien connu, entraîne une aggravation des lésions gastriques induites par l'éthanol, soulignant ainsi l'importance du NO dans le maintien de l'intégrité de la muqueuse gastrique.

Cependant, dans des conditions pathologiques, une surexpression de iNOS conduit à une production excessive de NO, qui réagit avec les ROS pour former le (ONOO<sup>-</sup>), un oxydant hautement toxique capable d'endommager les protéines et les membranes cellulaires, contribuant ainsi à la dégradation de la microvascularisation et à l'apparition de saignements (**Panda & Sonkamble, 2012**).

Les prostaglandines, en particulier la PGE<sub>2</sub>, sont essentielles pour maintenir l'intégrité de la muqueuse gastrique (**Martins et al., 2014**). Elles stimulent la production de mucus et de bicarbonate, augmentent le flux sanguin muqueux et inhibent l'adhésion des leucocytes, contribuant ainsi à la stabilité de la barrière muqueuse (**Takayama et al., 2011**) (**Cristians et al., 2013**). L'inhibition de la COX-1, notamment par l'éthanol, réduit la synthèse de PGE<sub>2</sub>, affaiblissant ainsi la résistance de la muqueuse aux agressions et favorisant le développement d'ulcères (**Süleyman et al., 2002**).

En revanche, le groupe traité par le mélange HCl/ Éthanol et l'extrait de *Pulicaria odora* a montré une amélioration histologique marquée, caractérisée par une restauration partielle ou quasi-complète de l'épithélium, accompagnée d'une diminution marquée de l'infiltration

inflammatoire, de l'œdème et L'absence d'hémorragies muqueuses. Cet effet protecteur et réparateur est principalement attribué à la richesse de cet extrait en flavonoïdes et polyphénols, des composés naturels bien connus pour leurs puissantes propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires (**Boussaa et al., 2023**).

Il est probable que la réduction des lésions histologiques observée dans cette étude soit liée à l'activation de mécanismes de défense cellulaire antioxydants, par la neutralisation des radicaux libres, l'inhibition des enzymes pro-oxydantes, et la chélation des métaux catalyseurs de la formation des ROS (**Serafim et al., 2020**). Ces composés stimulent également l'activité des enzymes antioxydantes endogènes telles que la superoxyde (SOD), (CAT) et (GPx), ce qui pourrait contribuer à limiter les effets délétères des radicaux libres produits par l'éthanol. (**Alkushi & Elsayy, 2017**).

L'absence d'hémorragies observée dans certaines coupes traitées pourrait être due à des mécanismes liés à la vasoconstriction et à une diminution du flux sanguin dans la muqueuse, ce qui pourrait être associé à une réduction de la production (NO), entraînant une baisse de la perméabilité vasculaire et une limitation du risque hémorragique, comme le montrent certaines études antérieures (**Alarcón de la Lastra et al., 1997**) (**Baggio et al., 2007**).

Plusieurs études ont démontré que les flavonoïdes favorisent l'expression du facteur de transcription Nrf2, lequel active la production de protéines cytoprotectrices telles que l'hème oxygénase-1 (HO-1)(**Loboda et al., 2016**), tout en inhibant la voie du NF-κB (**Yanaka, 2018**), un régulateur clé de la réponse inflammatoire, entraînant ainsi une réduction des cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF-α et l'IL-1β (**Brown et al., 2011**). Cela pourrait en partie expliquer la diminution de l'infiltration inflammatoire observée au niveau histologique.

En outre, les flavonoïdes contribuent à la protection de la muqueuse gastrique en stimulant la biosynthèse des prostaglandines cytoprotectrices (**Serafim et al., 2020**), qui améliore la microcirculation locale, augmente la sécrétion de mucus, et renforce la résistance des cellules épithéliales aux agressions acides et enzymatiques. Ils inhibent également l'expression des molécules d'adhésion telles que ICAM-1 et P-selectin(**Carrasco-Pozo et al., 2016**), limitant ainsi le recrutement des leucocytes et l'inflammation tissulaire.

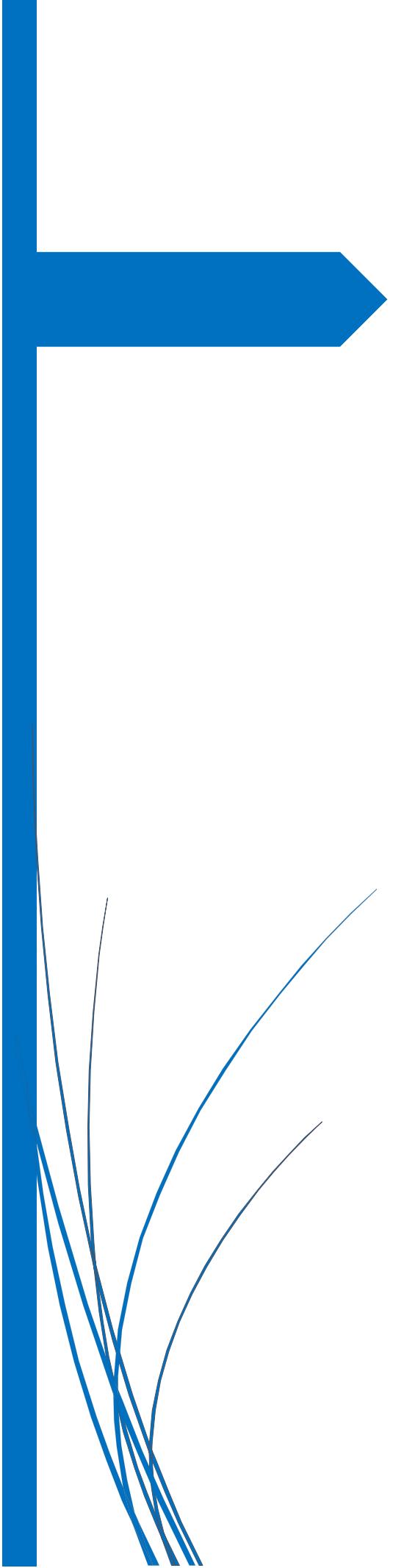
Ces résultats sont en accord avec ceux rapportés par l'étude de (**Balan et al., 2015**), qui a démontré que l'extrait de *Muntingia calabura*, riche en flavonoïdes, protège la muqueuse gastrique contre les effets nocifs de l'éthanol, notamment par la régulation de la production de

NO et l'inhibition de la lipoxygénase, des mécanismes similaires à ceux présumés pour l'extrait de *Pulicaria odora*.

L'étude de (**Boudebbaz et al., 2025**) soutient également ces observations, montrant que le traitement par l'extrait de *Pulicaria odora* améliore significativement l'aspect histologique de l'estomac et réduit l'inflammation, renforçant ainsi la crédibilité de son efficacité gastroprotectrice.

Par ailleurs, en comparaison avec l'oméprazole, un inhibiteur de la pompe à protons bien connu pour son efficacité dans la suppression de la sécrétion acide (**G. DUTAU, 2017**), l'étude a montré que l'extrait de *Pulicaria odora* présente une activité protectrice comparable à celle du médicament de référence en termes de préservation de la muqueuse gastrique et de réduction des lésions histologiques.

Bien que l'efficacité de *Pulicaria odora* approche considérablement celle de l'oméprazole, ce dernier reste plus performant, en tant que médicament pharmaceutique purifié et optimisé. Néanmoins, les résultats soulignent le potentiel prometteur des composés de *Pulicaria odora* en tant que source naturelle importante dans la prévention et le traitement des ulcères gastriques, grâce à leurs multiples mécanismes d'action incluant l'activité antioxydante, l'inhibition de l'inflammation et le renforcement des défenses de la muqueuse gastrique.



## *Conclusion et Perspectives*

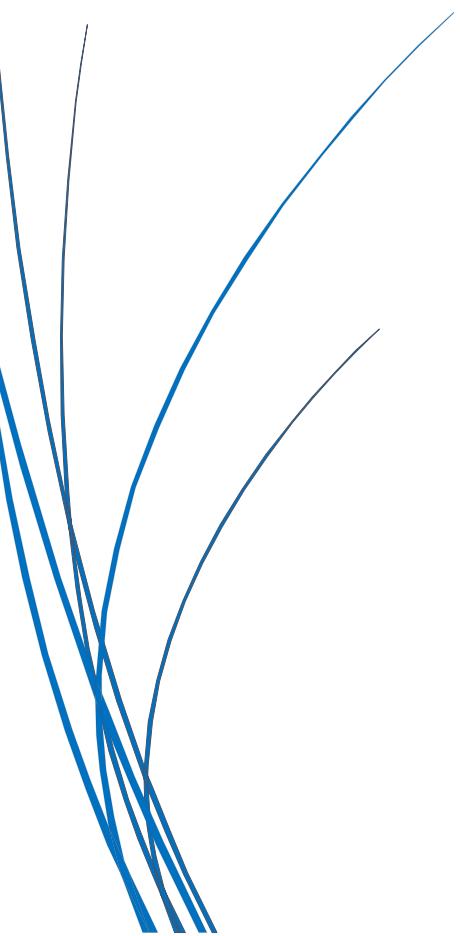
## *Conclusion et perspectives*

L'étude menée a permis de démontrer l'efficacité gastroprotectrice de l'extrait méthanolique de *Pulicaria odora* dans un modèle expérimental d'ulcération gastrique aiguë. L'analyse phytochimique a révélé une richesse notable en flavonoïdes et polyphénols, dont les propriétés antioxydantes ont été confirmées par des tests *in vitro*. Ces composés semblent jouer un rôle central dans la protection de la muqueuse gastrique observée, comparable à celle de l'oméprazole, référence utilisée dans notre protocole. Par ailleurs, le test de toxicité aiguë a mis en évidence une bonne tolérance de l'extrait, soutenant sa sécurité d'utilisation à court terme. L'ensemble de ces résultats conforte l'intérêt scientifique et médicinal de cette plante traditionnellement employée dans le traitement des troubles digestifs.

Malgré ces résultats encourageants, l'étude demeure préliminaire et ne permet pas encore de conclure quant aux mécanismes moléculaires exacts impliqués dans l'effet protecteur observé. Il est donc impératif de mener des recherches complémentaires plus ciblées, visant à isoler les principes actifs, à étudier leur impact sur les voies de signalisation inflammatoires, la sécrétion d'acide gastrique et les enzymes antioxydantes, ainsi qu'à évaluer leur efficacité contre *Helicobacter pylori*.



## *Bibliographie*



## Bibliographie

### "A"

Abdelali Al Bouzidi. (2023). *le traitement traditionnel de l ' ulcère gastroduodenal à Helicobacter pylori au Maroc Docteur en Pharmacie.*

Abdelwahab, S. I. (2013). Protective mechanism of gallic acid and its novel derivative against ethanol-induced gastric ulcerogenesis: Involvement of immunomodulation markers, Hsp70 and Bcl-2-associated X protein. *International Immunopharmacology*, 16(2), 296–305. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2013.04.005>

Abraham L. Kierszenbaum. (2006). *Histologie et biologie cellulaire: Une introduction à l'anatomie pathologique* (2006 De Boeck Supérieur (ed.); De Boeck S).

Adedeji, O., & Jewoola, O. a. (2008). Importance of Leaf Epidermal Characters in the Asteraceae Family. *Not. Bot. Hort. Agrobot. Cluj*, 36(2), 7–16.

ahmed mellal. (2010). *application pratique de l'anatomie physiologie* (publibook).

Al-hajj, N. Q. M., Wang, H., Gasmalla, M. A. A., Ma, C., & Thabit, R. (2014). *Chemical Composition and Antioxidant Activity of the Essential Oil of Pulicaria Inuloides*. 2(5), 221–227. <https://doi.org/10.12691/jfnr-2-5-3>

Al Mofleh, I. A. (2010). Spices, herbal xenobiotics and the stomach: Friends or foes? *World Journal of Gastroenterology*, 16(22), 2710–2719. <https://doi.org/10.3748/wjg.v16.i22.2710>

Alarcón de la Lastra, C., la Casa, C., Motilva, V., López, A., & Martín, M. J. (1997). Ulcer-protecting effects of a flavonoid fraction from Bidens aurea. Role of endogenous prostaglandins and microvascular permeability. *Phytomedicine*, 3(4), 327–333. [https://doi.org/10.1016/s0944-7113\(97\)80005-0](https://doi.org/10.1016/s0944-7113(97)80005-0)

Alexandra Benachi. (2022). *Pathologies maternelles et grossesse* (Elsevier H).

Alexandre Somogyi. (2017). *ECNi Le Tout-en-un* (2017 Elsevier Health Sciences (ed.); Elsevier m).

## Bibliographie

- Algerienne, R., Et, D., Des, F., Exactes, S., & Chimie, D. D. E. (2016). *Dédicaces Dédicace s.*
- Alkushi, A. G. R., & Elsawy, N. A. M. (2017). Quercetin attenuates, indomethacin-induced acute gastric ulcer in rats. *Folia Morphologica (Poland)*, 76(2), 252–261. <https://doi.org/10.5603/FM.a2016.0067>
- Altuntas, E. (2005). *Some physical properties of fenugreek (Trigonella foenum-graceum L.) seeds*. 71, 37–43. <https://doi.org/10.1016/j.jfoodeng.2004.10.015>
- Amirshahrokhi, K., & Khalili, A. R. (2015). The effect of thalidomide on ethanol-induced gastric mucosal damage in mice: Involvement of inflammatory cytokines and nitric oxide. *Chemico-Biological Interactions*, 225(December), 63–69. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2014.11.019>
- Anna Tresserra-Rimbau. (2020). *Dietary Polyphenols and Human Health* (mdip).
- Antonisamy, P., Duraipandiyan, V., Aravinthan, A., Al-Dhabi, N. A., Ignacimuthu, S., Choi, K. C., & Kim, J. H. (2015). Protective effects of friedelin isolated from Azima tetracantha Lam. against ethanol-induced gastric ulcer in rats and possible underlying mechanisms. *European Journal of Pharmacology*, 750, 167–175. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2015.01.015>
- Aparadh, V. T., Naik, V. V., & Karadge, B. A. (2012). Antioxidative properties (TPC, DPPH, FRAP, Metal Chelating Ability, Reducing Power and TAC) within some Cleome species. *Annali Di Botanica*, 2(1915), 49–56. <https://doi.org/10.4462/annbotrm-9958>
- Arefpour, H., Sadeghi, A., Zayeri, F., & Hekmatdoost, A. (2024). The application of ginger supplementation on peptic ulcer disease management : A randomized , double blind , placebo- controlled clinical trial. *Clinical Nutrition Open Science*, 57, 231–240. <https://doi.org/10.1016/j.nutos.2024.08.008>
- ARNE schaffler, N. menche. (2004). *anatomie physiologie biologie* (maloine).
- Asai, M., Kawashima, D., Katagiri, K., Takeuchi, R., Tohnai, G., & Ohtsuka, K. (2011). Protective effect of a molecular chaperone inducer, paeoniflorin, on the HCl- and ethanol-triggered gastric mucosal injury. *Life Sciences*, 88(7–8), 350–357. <https://doi.org/10.1016/j.lfs.2010.12.014>

## Bibliographie

### "B"

- Baggio, C. H., Freitas, C. S., Otofugi, G. de M., Cipriani, T. R., Souza, L. M. de, Sasaki, G. L., Iacomini, M., Marques, M. C. A., & Mesia-Vela, S. (2007). Flavonoid-rich fraction of *Maytenus ilicifolia* Mart. ex. Reiss protects the gastric mucosa of rodents through inhibition of both H<sup>+</sup>,K<sup>+</sup>-ATPase activity and formation of nitric oxide. *Journal of Ethnopharmacology*, 113(3), 433–440. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.06.015>
- Balan, T., Hijaz, M., Sani, M., Haji, S., Ahmad, M., Suppaiah, V., & Amiruddin, Z. (2015). *Antioxidant and anti-inflammatory activities contribute to the prophylactic effect of semi-purified fractions obtained from the crude methanol extract of *Muntingia calabura* leaves against gastric ulceration in rats*. 164, 1–15. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.12.017>
- Balogun, S. O., Damazo, A. S., & De Oliveira Martins, D. T. (2015). *Helicteres sacarolha A. St.- Hil. et al.: Gastroprotective and possible mechanism of actions in experimental animals.* *Journal of Ethnopharmacology*, 166, 176–184. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.03.021>
- Bancroft, John D. and GAMBLE, M. (2019). *Theory and Practice of Histological Techniques* (Elsevier h).
- Baruch, D., Sicot, G., Goff, A. Le, Kauskot, A., Denis, C. V., & Dusanter, I. (2021). Vers une production efficace de plaquettes à partir de cellules souches & Cultured platelets from micro to macro , how to move towards. *Bulletin de l'Académie Nationale de Médecine*, 205(9), 1109–1116. <https://doi.org/10.1016/j.banm.2021.07.022>
- Batista, L. M., De Almeida, A. B. A., De Moraes Lima, G. R., De Sousa Falcão, H., De Pietro Magri, L., Luiz-Ferreira, A., Dos Santos, L. C., Hiruma-Lima, C. A., Vilegas, W., & Souza Brito, A. R. M. (2014). Gastroprotective effects (in rodents) of a flavonoid rich fraction obtained from *Syngonanthus macrolepsis*. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 66(3), 445–452. <https://doi.org/10.1111/jphp.12175>
- Benjam Bajer. (2008). *appareil digestif(Gastro-entérologie Hépatologie Chirurgie viscérale Envoyé)*.
- Benmahammed, A., Basli, A., & Bouleknafe, F. (2024). *Antioxidant and Antimicrobial*

## Bibliographie

*Activities of Natural Polyphenolic Pulicaria odora Extract on Clinical Isolates.* 6(16).

<https://doi.org/10.48047/AJFBS.6.16.2024.93-111>

Berg, P. Vande, & Stärkel, P. (2019). *Comment interpréter et bilanter une perturbation des transaminases ?* 384–392.

Bertrand Dawson. (1905). the diagnostique of gastrique ulcer. *The British Medical Journal*, 2.

Bessaguet, F., & Bandt, J. De. (2021). *L 'estomac.*

Bessède, E. (2012). *Etude des mécanismes de la carcinogénèse gastrique induite par Helicobacter pylori impliquant la transition épithélio- mésenchymateuse.* 196.

Bianchi, V. (2013). *Bactériologie - virologie* (23 sept. 2013 De Boeck Supérieur (ed.); De Boeck S).

Boudebba, K., Brouk, M., Laalem, R., & Zabaiou, N. (2025). Heliyon Gastroprotective properties of flavonoid-rich extract of Pulicaria odora against ethanol-induced gastric ulcer in mice. *Heliyon*, 11(1), e41625. <https://doi.org/10.1016/j.heliyon.2025.e41625>

Bouratoua, A., Khalfallah, A., Bensouici, C., Kabouche, Z., Alabdul Magid, A., Harakat, D., Voutquenne-Nazabadioko, L., & Kabouche, A. (2018). Chemical composition and antioxidant activity of aerial parts of Ferula longipes Coss. ex Bonnier and Maury. *Natural Product Research*, 32(16), 1873–1880. <https://doi.org/10.1080/14786419.2017.1353513>

Boussaa, H., Saidani, K., Touati, N., & Oomah, B. D. (2023). *n o n or a.* <https://doi.org/10.2174/1573407218666220404094002>

Brown, J. C., Wang, J., Kasman, L., Jiang, X., & Haley-Zitlin, V. (2011). Activities of muscadine grape skin and quercetin against Helicobacter pylori infection in mice. *Journal of Applied Microbiology*, 110(1), 139–146. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2672.2010.04870.x>

Brutin, J., Melkonian, C., France-Goral, A. L., Bocquet, A., & ... (2020). BTS Diététique. In Bts .... <https://www.torrossa.com/it/resources/an/5297877>

## Bibliographie

"C"

Canu, M.-H. (2016). *le cours de physiologie humaine* (dunod).

Caré, W., Grenet, G., Schmitt, C., Michel, S., Lyon, U. De, Lyon, U., & Lyon, F.-. (2023). *Toxicités de l 'exposition alimentaire à la réglisse : mise au point Adverse effects of licorice consumed as food : an update Résumé.*

Carrasco-Pozo, C., Castillo, R. L., Beltrán, C., Miranda, A., Fuentes, J., & Gotteland, M. (2016). Molecular mechanisms of gastrointestinal protection by quercetin against indomethacin-induced damage: Role of NF-κB and Nrf2. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 27, 289–298. <https://doi.org/10.1016/j.jnutbio.2015.09.016>

Cassem Azri. (2019). *Synthesis-ECNi - 5/7 - Endocrinologie Hépato-gastro-entérologie Nutrition* (2019 Editions Ellipses (ed.); Editions E).

Charles bolton. (2012). *ulcer of the stomach.*

Chauhan, R., Singh, S., Kumar, V., Kumar, A., Kumari, A., Rathore, S., Kumar, R., & Singh, S. (2022). A comprehensive review on biology, genetic improvement, agro and process technology of german chamomile (*Matricaria chamomilla L.*). In *Plants* (Vol. 11, Issue 1). <https://doi.org/10.3390/plants11010029>

Connor, A. O., & Moráin, C. O. (2014). *Digestive Function of the Stomach.* 186–191. <https://doi.org/10.1159/000357848>

Coutinho, A. P., Aguiar, C. F., da Bandeira, D. S., & Dinis, A. M. (2011). Comparative pollen morphology of the Iberian species of *Pulicaria* (Asteraceae, Inuleae, Inulinae) and its taxonomic significance. *Plant Systematics and Evolution*, 297(3–4), 171–183. <https://doi.org/10.1007/s00606-011-0505-4>

Cristians, S., Bye, R., Navarrete, A., & Mata, R. (2013). Gastroprotective effect of *Hintonia latiflora* and *Hintonia standleyana* aqueous extracts and compounds. *Journal of Ethnopharmacology*, 145(2), 530–535. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2012.11.025>

"D"

De-Faria, F. M., Almeida, A. C. A., Luiz-Ferreira, A., Dunder, R. J., Takayama, C., Da Silva,

## Bibliographie

M. S., Da Silva, M. A., Vilegas, W., Rozza, A. L., Pellizzon, C. H., Toma, W., & Souza-Brito, A. R. M. (2012). Mechanisms of action underlying the gastric antiulcer activity of the Rhizophora mangle L. *Journal of Ethnopharmacology*, 139(1), 234–243. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.11.007>

Diego, S., Jolla, L., Sciences, M., & Unit, C. (2016). *HHS Public Access*. 64(10), 1650–1668. <https://doi.org/10.1136/gutjnl-2014-307595>.

Diniz, P. B. F., Ribeiro, A. R. S., Estevam, C. S., Bani, C. C., & Thomazzi, S. M. (2015). Possible mechanisms of action of Caesalpinia pyramidalis against ethanol-induced gastric damage. *Journal of Ethnopharmacology*, 168, 79–86. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2015.03.054>

Djilali, A. B., Benseddik, A., Bouacem, K., Allaf, K., & Nabiev, M. (2020). Functional Properties of Pulicaria odora L. Leaves Pre-coated in gel based Ziziphus jujuba Mill. Peel Powder. *International Conference Series on Multidisciplinary Sciences*, 1–4. <http://sciforum.net/conference/mol2net-06>

Doctorado, E. I. D. E. (2022). *Universidad de murcia*.

Dominique Wendum. (2023). *anatomie et cytologie pathologiques (role cle dans le diagnostic ,l'évaluation pronostique et le traitement)* (ELSEVIER M).

Dumesny, C., Patel, O., Lachal, S., Giraud, A. S., Baldwin, G. S., & Shulkes, A. (2006). Synthesis, expression and biological activity of the prohormone for gastrin releasing peptide (ProGRP). *Endocrinology*, 147(1), 502–509. <https://doi.org/10.1210/en.2005-0574>

Duval, O. (2024). *Étude comparative du traitement de l'arthrose et de l'ulcère gastrique chez l'Homme et le cheval Analyse des similitudes et des différences*.

"E"

Elaine N. Marieb. (2008). *biologie humaine (principes d'anatomie et de physiologie)* (renouveau).

Eric P. Widmaier, Hershel Raff, K. T. S. (2013). *physiologie humaine* (maloine).

## Bibliographie

Ezoubeiri, A., Gadhi, C. A., Fdil, N., Benharref, A., Jana, M., & Vanhaelen, M. (2005). *Isolation and antimicrobial activity of two phenolic compounds from Pulicaria odora L.* 99, 287–292. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2005.02.015>

### "F"

Francelline, R. J., Yvana, T., Lairon, M., Isabelle, E., & Roukia, D. (2020). *ÉVALUATION DE L'ACTIVITÉ CICATRISANTE GASTRIQUE DE L'EXTRAIT DE Tristemma mauritianum (MELASTOMACEAE) CHEZ LE RAT* Materiels et Méthodes Etude phytochimique. 2.

francois pebret. (2003). *anatomie phisiologie(pharmacologie generale)* (heures de).

Fromm, D., & Robertson, R. (1976). Effects of Alcohol on Ion Transport by Isolated Gastric and Esophageal Mucosa. *Gastroenterology*, 70(2), 220–225. [https://doi.org/10.1016/S0016-5085\(76\)80013-3](https://doi.org/10.1016/S0016-5085(76)80013-3)

### "G"

G. DUTAU. (2017). *Les risques allergiques des inhibiteurs de la pompe à protons : par quel mécanisme ?* 31–36.

Gabriel Perlemuter, L. P. (2013). *Guide pratique de l'infirmière* (2013 Elsevier Health Sciences (ed.); Elsevier m).

Gandhi, G. R., Neta, M. T. S. L., Sathiyabama, R. G., Quintans, J. de S. S., de Oliveira e Silva, A. M., Araújo, A. A. de S., Narain, N., Júnior, L. J. Q., & Gurgel, R. Q. (2018). Flavonoids as Th1/Th2 cytokines immunomodulators: A systematic review of studies on animal models. *Phytomedicine*, 44, 74–84. <https://doi.org/10.1016/j.phymed.2018.03.057>

guoliang jie. (2023). *Tea Polyphenols, Oxidative Stress And Health Effects (In 2 Volumes)* (Baolu Zhao (ed.)).

Gupta, V. K., Fatima, A., Faridi, U., Negi, A. S., Shanker, K., Kumar, J. K., Rahuja, N., Luqman, S., Sisodia, B. S., Saikia, D., Darokar, M. P., & Khanuja, S. P. S. (2008). *Antimicrobial potential of Glycyrrhiza glabra roots* 116(2006), 377–380. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2007.11.037>

## Bibliographie

Gürdal, B., & Nath, E. Ö. (2022). *A COMPARATIVE ANATOMICAL STUDY ON GENUS PULICARIA GAERTN . ( COMPOSITAE ) FROM TURKEY AND ITS TAXONOMIC IMPLICATION.* 54(5), 1849–1858.

Gururatsakul, M., Holloway, R. H., Talley, N. J., & Holtmann, G. J. (2010). Association between clinical manifestations of complicated and uncomplicated peptic ulcer and visceral sensory dysfunction. *Journal of Gastroenterology and Hepatology (Australia)*, 25(6), 1162–1169. <https://doi.org/10.1111/j.1440-1746.2010.06269.x>

### "H"

Hershcovici, T., & Fass, R. (2011). Pharmacological management of GERD : where does it stand now ? *Trends in Pharmacological Sciences*, 32(4), 258–264. <https://doi.org/10.1016/j.tips.2011.02.007>

Hippe, E., & Schwartz, M. (1971). Intrinsic Factor Activity of Stomach Preparations from Various Animal Species. *Scandinavian Journal of Haematology*, 8(4), 276–281. <https://doi.org/10.1111/j.1600-0609.1971.tb00876.x>

Husted, T. L. (2010). *Clinician's Manual on Intra-abdominal Infections* (Springer H).

### "J"

J-M.SEGRESTAA, c.caulin, J. bergman. (1991). *therapeutique* (MARKTING).

Jang, M. H., Piao, X. L., Kim, J. M., Kwon, S. W., & Park, J. H. (2008). Inhibition of cholinesterase and amyloid-&bgr; aggregation by resveratrol oligomers from Vitis amurensis. *Phytotherapy Research*, 22(4), 544–549. <https://doi.org/10.1002/ptr>

Jean-Paul Belon. (2013). *Pathologies et thérapeutiques commentées: Enseignements spécifiques, intégrés et formation d'application* (2013 Elsevier Health Sciences (ed.); Elsevier m).

Jianyuan Chai. (2011). *Peptic Ulcer Disease* (BoD – Book).

### "K"

Kavitt, R. T., Lipowska, A. M., Anyane-yeboa, A., & Gralnek, I. M. (2019). Diagnosis and

## Bibliographie

Treatment of Peptic Ulcer Disease. *The American Journal of Medicine*, 132(4), 447–456.  
<https://doi.org/10.1016/j.amjmed.2018.12.009>

kent M.van de graaff, R. war. rhees. (2002). *anatomie et physiologie humaines* (edisience).

Korwin. (2021). Helicobacter pylori: When to look for an infection and treat it in adults? [Helicobacter pylori: quand rechercher une infection et la traiter chez l'adulte ?]. *Revue de Medecine Interne*, 42(7), 482–491. <https://www.scopus.com/inward/record.uri?eid=2-s2.0-85101722856&doi=10.1016%2Fj.revmed.2020.11.012&partnerID=40&md5=c50a45a20e9d82e9b51a92bcbd955e5e>

"L"

Léon Perlemeuter, G. perlemeuter. (2020). *guide pratique infirmier* (elsevier M).

Liao, S. L., Jefferson, S., Taylor, J. M., Warren, S. L., & Jefferson, L. (2018). *Changes in plasma albumin concentration , synthesis rate , and mRNA level during acute inflammation*. 928–934.

Liao, W. S. L., Jefferson, L. S., & Taylor, J. M. (1986). Changes in plasma albumin concentration, synthesis rate, and mRNA level during acute inflammation. *American Journal of Physiology - Cell Physiology*, 251(6 (20/6)).  
<https://doi.org/10.1152/AJPCELL.1986.251.6.C928>,

Liliane Baulard. (1981). *anatomie physiologie microbiologie* (dunod).

Lim, L. G. ua., Ho, K. Y. u., So, J. B. Y., Khor, C. J. L., Lim, L. L. i., Teoh, P. L. i., & Yeoh, K. G. ua. (2014). Diagnosis and treatment of Helicobacter pylori for peptic ulcer bleeding in clinical practice - factors associated with non-diagnosis and non-treatment, and diagnostic yield in various settings. *The Turkish Journal of Gastroenterology : The Official Journal of Turkish Society of Gastroenterology*, 25, 157–161.  
<https://doi.org/10.5152/tjg.2014.3843>

Loboda, A., Damulewicz, M., Pyza, E., Jozkowicz, A., & Dulak, J. (2016). Role of Nrf2/HO-1 system in development, oxidative stress response and diseases: an evolutionarily conserved mechanism. *Cellular and Molecular Life Sciences*, 73(17), 3221–3247.  
<https://doi.org/10.1007/s00018-016-2223-0>

## Bibliographie

Lougraimzi, H., & Soufiane, M. (2020). *Chemical characterization and in vitro evaluation of the antioxidant and antibacterial activity of Pulicaria incisa (Lam.) DC. essential oil.* 7(2), 35–43. <https://doi.org/10.37929/nveo.746549>

### "M"

M. SANGARE Mohamed. (2022). *Pharmacie, Faculte D E.*

Mahadevan, V. (2018). *Anatomy of the stomach.* 608–611.

Marie-Claude Daydé. (2014). *Mémo pratique de l'infirmière libérale* Editions Lamarre (lamarre).

Martins, J. L. R., Rodrigues, O. R. L., Da Silva, D. M., Galdino, P. M., De Paula, J. R., Romão, W., Da Costa, H. B., Vaz, B. G., Ghedini, P. C., & Costa, E. A. (2014). Mechanisms involved in the gastroprotective activity of *Celtis iguanaea* (Jacq.) Sargent on gastric lesions in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 155(3), 1616–1624. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.08.006>

Maximilien DEBERLY. (2018). *Guide des Médicaments d'Officine 2018* (2017 Lulu.com (ed.); illustrée).

Mazzeo, A. R., Nandi, J., & Levine, R. A. (1988). Effects of ethanol on parietal cell membrane phospholipids and proton pump function. *American Journal of Physiology - Gastrointestinal and Liver Physiology*, 254(1). <https://doi.org/10.1152/ajpgi.1988.254.1.g57>

Menale, B., Castro, O. De, Iorio, E. Di, & Ranaldi, M. (2021). all Aspects of Plant Biology Discovering the ethnobotanical traditions of the island of Procida ( Campania , southern Italy ). *Plant Biosystems - An International Journal Dealing with All Aspects of Plant Biology*, 0(0), 1–19. <https://doi.org/10.1080/11263504.2021.1881643>

michel lacombe. (2009). *le lacombe(precis d'anatomie et de physiologie humaines)* (lamarre).

michel lacombe. (2015). *l'abrégé d'anato;y et de physiologie humaines* (lammar).

Mihyaoui, A. El, Silva, J. C. G. E. da, & Charfi, S. (2022). *Chamomile (Matricaria Castillo, María Emilia Candela Lamarti, Ahmed Marino B. Arnao chamomilla L\_mOsRTb.*

## Bibliographie

Müller, L., Gnoyke, S., Popken, A. M., & Böhm, V. (2010). Antioxidant capacity and related parameters of different fruit formulations. *Lwt*, 43(6), 992–999. <https://doi.org/10.1016/j.lwt.2010.02.004>

### "N"

Nasuti, C., Gabbianni, R., Falcioni, G., & Cantalamessa, F. (2006). *Antioxidative and gastroprotective activities of anti-inflammatory formulations derived from chestnut honey in rats*. 26, 130–137. <https://doi.org/10.1016/j.nutres.2006.02.007>

Naumann, M., Sokolova, O., Tegtmeier, N., & Backert, S. (2017). Helicobacter pylori: A Paradigm Pathogen for Subverting Host Cell Signal Transmission. *Trends in Microbiology*, 25(4), 316–328. <https://doi.org/10.1016/j.tim.2016.12.004>

Neamati, S., Alirezaei, M., & Kheradmand, A. (2011). Ghrelin acts as an antioxidant agent in the rat kidney. *International Journal of Peptide Research and Therapeutics*, 17(3), 239–245. <https://doi.org/10.1007/s10989-011-9263-y>

Nnomo, R. D., & Tchouamo, I. R. (2009). *Apiphytothérapie à base du miel au Cameroun Résultat*. 56–63.

### "O"

OECD Guidelines. (2001). OECD 420. Acute Oral Toxicity, Acute Toxic Class Method. *OECD Guideline FOR TESTING OF CHEMICALS, December*, 1–14.

Okafor J, & Ham R. (1999). Identification, utilisation et conservation des plantes-médicinales dans le sud-est du Nigeria. *Thèmes de La Biodiversité Africaine*, 1–7.

Olivier PRYGIEL. (2012). *Anatomie physiologie* (céphal).

olivier trost, pierre trouilloud. (2020). *introduction à l'anatomie* (ellipses).

Oluwafemi Ayodeji Idowui, O., & Arise, R. O. (2020). Ameliorative and Safety Characteristics of Argemone mexicana in Indomethacin-Induced Peptic Ulcer. *Pharmaceutical Fronts*, 2(3), e133–e142. <https://doi.org/10.1055/s-0040-1722216>

Ouattara, D., & Beda, Y. B. (1999). *ASPECTS EPIDÉMOLOGIQUES DES ULCERES GASTRO-DUODENaux*. 46(2), 2–5.

## Bibliographie

"P"

Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. (2016). Flavonoids: An overview. *Journal of Nutritional Science*, 5. <https://doi.org/10.1017/jns.2016.41>

Panda, V. S., & Khambat, P. D. (2014). Antiulcer activity of Garcinia indica fruit rind (kokum berry) in rats. *Biomedicine and Aging Pathology*, 4(4), 309–316. <https://doi.org/10.1016/j.biomag.2014.07.008>

Panda, V., & Sonkamble, M. (2012). Anti-ulcer activity of Ipomoea batatas tubers (sweet potato). *Functional Foods in Health and Disease*, 2(3), 48–61. <https://doi.org/10.31989/ffhd.v2i3.99>

Patrick baqué, L. hekayem. (2022). *lecon d'anatomie* (ellipses e).

Pazoki-toroudi, H. (2019). *Potassium Channel Modulators and Indomethacin-Induced Gastric Ulceration in Rats. April.* <https://doi.org/10.1080/003655299750025048>

PeterH.Raven. (2017). *biologie* (2017 De Boeck superieur, Louvain la Neuve (ed.); Quatrième).

"R"

Pr James Hicks. (2020). *toute lq physiologie en 200 schéma à légendier et colorier* (dunod).

R.Borly, P. A. G. N. (2002). *CHIRURGIE* (De Boeck U).

R.hakanson,K.lindstrand, L. nordgren. and C. owma. (1969). *argentaff'm cells (Gillman, 1942; Landboe- Christensen, 1950, 1952). In the pig stomach, the.* 8, 315–325.

Rchb, P. L., & De, T. (2011). *Pulicaria odora (L.) Rchb.*

Rgo, L., Rgo, L., & La, O. (2010). *Remontées acides et reflux gastro-œsophagien, éviter l'aigreur !* 36–38. [https://doi.org/10.1016/S0515-3700\(10\)70646-7](https://doi.org/10.1016/S0515-3700(10)70646-7)

Richard L. Drake. (2018). *Gray's Anatomie - Les fondamentaux* (2018 Elsevier Health Sciences (ed.); elsevier m).

Rolnik, A., & Olas, B. (2021). The plants of the asteraceae family as agents in the protection

## Bibliographie

of human health. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(6), 1–10.  
<https://doi.org/10.3390/ijms22063009>

Roubaudi, L. (2018). *Compte-rendu de la session de la section botanique dans les îles d'Hyères du 14 au 16 mai 2011*. 227–238.

Rozza, A. L., Moraes, T. D. M., Kushima, H., Tanimoto, A., Marques, M. O. M., Bauab, T. M., Hiruma-Lima, C. A., & Pellizzon, C. H. (2011). Gastroprotective mechanisms of Citrus lemon (Rutaceae) essential oil and its majority compounds limonene and β-pinene: Involvement of heat-shock protein-70, vasoactive intestinal peptide, glutathione, sulphydryl compounds, nitric oxide and prostaglandin E. *Chemico-Biological Interactions*, 189(1–2), 82–89. <https://doi.org/10.1016/j.cbi.2010.09.031>

### "S"

Salwa OUELDELHACHEMI. (2012). *Pour l'Obtention du Doctorat en Pharmacie*.

Sanogo, R. (2014). *Ethnopharmacologie*. 148–153.

Sarwar, S., Hanif, M. A., Ayub, M. A., Boakye, Y. D., & Agyare, C. (2020). *No Title*. 257–271.  
<https://doi.org/10.1016/B978-0-08-102659-5.00020-3>

Sato, N., Kawano, S., Tsuji, S., Ogihara, T., & Yamada, S. (1995). Gastric blood flow in ulcer diseases. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 30(S208), 14–20.  
<https://doi.org/10.3109/00365529509107756>

Satyal, P., Shrestha, S., & Setzer, W. N. (2015). *NPC Natural Product Communications*.  
<https://doi.org/10.1177/1934578X1501000835>

Sauvet, P., & Schouler, L. (1992). Oméprazole et fonctions hépatiques. *La Revue de Médecine Interne*, 13(5), 359–363. [https://doi.org/10.1016/S0248-8663\(05\)81200-7](https://doi.org/10.1016/S0248-8663(05)81200-7)

Serafim, C., Araruna, M. E., Alves Júnior, E., Diniz, M., Hiruma-Lima, C., & Batista, L. (2020). A Review of the Role of Flavonoids in Peptic Ulcer (2010–2020). *Molecules*, 25(22), 1–32. <https://doi.org/10.3390/MOLECULES25225431>

Shafik, A., & Ph, D. (1998). *Effect of Duodenal Distension on the Pyloric Sphincter and Antrum and the Gastric Corpus : Duodenopyloric Reflex*. 1061–1064.

## Bibliographie

Sharma, V., & Agrawal, R. C. (2013). *Glycyrrhiza glabra - A PLANT FOR THE FUTURE*. 15–20.

sherwood. (2006). *physiologie humaine* (ouvrade or).

Sir Berkeley Moynihan. (1919). *thje.*

Sobhani, I. (2006). *Ulcère gastrique et duodénal. Gastrite.*

solange liozon, S. satger-apack. (2020). *la pharmacologie pour le BP* (porphyre).

Stevens, A. (2004). *Anatomie pathologique* (D. B. Supérieur (ed.); de boeck).

Süleyman, H., Akçay, F., & Altinkaynak, K. (2002). The effect of nimesulide on the indomethacin- and ethanol-induced gastric ulcer in rats. *Pharmacological Research*, 45(2), 155–158. <https://doi.org/10.1006/phrs.2001.0933>



T.bommas. (2008). *cours d'anatomie* (de boeck).

Takayama, C., De-Faria, F. M., De Almeida, A. C. A., Valim-Araújo, D. D. A. E. O., Rehen, C. S., Dunder, R. J., Socca, E. A. R., Manzo, L. P., Rozza, A. L., Salvador, M. J., Pellizzon, C. H., Hiruma-Lima, C. A., Luiz-Ferreira, A., & Souza-Brito, A. R. M. (2011). Gastroprotective and ulcer healing effects of essential oil from *Hyptis spicigera* Lam. (Lamiaceae). *Journal of Ethnopharmacology*, 135(1), 147–155. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.03.002>

Togola, A., Karabinta, K., Dénou, A., Haidara, M., Sanogo, R., & Diallo, D. (2014). *Effet protecteur des feuilles de Opilia celtidifolia contre l'ulcère induit par l'éthanol chez le rat*. 8(December), 2416–2423.

Topçu, G., Ay, M., Bilici, A., Sarıkürkcü, C., Öztürk, M., & Ulubelen, A. (2007). A new flavone from antioxidant extracts of *Pistacia terebinthus*. *Food Chemistry*, 103(3), 816–822. <https://doi.org/10.1016/j.foodchem.2006.09.028>

Touati, N., Saidani, K., Boudries, H., Hammiche, H., Ouazene, N., & Bedjou, F. (2018). Antibacterial activity of phenolic compounds of *Pulicaria odora*, wild plant in northern

## Bibliographie

Algeria. *International Food Research Journal*, 25(5), 2121–2130.

Tsaravahizo, F. (2023). *Prise en charge de l'ulcère gastro duodénal au service médecine interne Analakininina Toamasina année 2019-2020* (2023 GRIN Verlag (ed.); Copyright).

Tseng, P. H., Hung, C. S., Tu, C. H., Chen, C. C., Liao, W. C., Lee, Y. C., Chiu, H. M., Yang, W. S., & Wu, M. S. (2022). Association of Incidence of Acid-related Upper Gastrointestinal Disorders With Glycated Hemoglobin Level. In *Journal of Clinical Endocrinology and Metabolism* (Vol. 107, Issue 6, pp. E2563–E2571). <https://doi.org/10.1210/clinem/dgac062>

### "V"

Vasala, P. A. (2012). *18 Ginger*. <https://doi.org/10.1533/9780857095671.319>

VIGUÉ-MARTÍN. (2004). *atlas d'anatomie humaine* (Désiris (ed.)).

### "W"

Wallace, J. L. (2005). Recent advances in gastric ulcer therapeutics. *Current Opinion in Pharmacology*, 5(6 SPEC. ISS.), 573–577. <https://doi.org/10.1016/j.coph.2005.06.004>

### "Y"

Yakoubou, E., Campus, C. H. U., & Campus, C. H. U. (2015). *Profil épidémiologique des ulcères gastro-duodénaux au centre hospitalier et universitaire Campus de Lomé (Togo)*. <https://doi.org/10.1007/s12157-015-0597-5>

Yanaka, A. (2018). Role of NRF2 in protection of the gastrointestinal tract against oxidative stress. *Journal of Clinical Biochemistry and Nutrition*, 63(1), 18–25. <https://doi.org/10.3164/jcbn.17-139>

Yoshikawa, T., & Naito, Y. (2000). The role of neutrophils and inflammation in gastric mucosal injury. *Free Radical Research*, 33(6), 785–794. <https://doi.org/10.1080/10715760000301301>

### "Z"

Zakaria, Z. A., Hisam, E. E. A., Rofiee, M. S., Norhafizah, M., Somchit, M. N., Teh, L. K., &

## Bibliographie

Salleh, M. Z. (2011). *In vivo antiulcer activity of the aqueous extract of Bauhinia purpurea leaf.* 137, 1047–1054. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2011.07.038>

Zapata-colindres, J. C., Zepeda-gómez, S., Montaño-loza, A., Vázquez-ballesteros, E., Villalobos, J. D. J., & Valdovinos-andraca, F. (2006). *The association of Helicobacter pylori infection and nonsteroidal anti-inflammatory drugs in peptic ulcer disease.* 20(4), 277–280. <https://doi.org/10.1155/2006/175217>

Zefzoufi, M., Fdil, R., Bouamama, H., Mouzdahir, A., Sraidi, K., & Abouzaid, A. (2020). Pulicaria odora essential oil: a potential source of eco- friendly antioxidants and allelochemicals. *Mediterranean Journal of Chemistry,* 10(6), 608. <https://doi.org/10.13171/mjc10602006301405rf>

## Site web

Site1:<https://www.turbosquid.com/fr/3d-models/3d-human-stomach-small-intestine-1465263>

Site2 : <https://monhepatogastro.net/anatomie-de-lestomac/>

Site3 : <https://images.app.goo.gl/iS9vQ6TS544fEKEXA>

Site4 :[https://www.linkedin.com/posts/courtneysimmonsmd\\_glp-1-ras-safe-in-the-perioperative-period-activity-7263899524195094528-EoqT](https://www.linkedin.com/posts/courtneysimmonsmd_glp-1-ras-safe-in-the-perioperative-period-activity-7263899524195094528-EoqT)

Site5 :<https://microbiologyinfo.com/urease-test-principle-media-procedure-and-result/>

Site6 :[https://www.researchgate.net/figure/Helicobacter-pylori-growth-on-X1-media-within-24-hours-showed-distinct-white-colonies\\_fig1\\_381198659](https://www.researchgate.net/figure/Helicobacter-pylori-growth-on-X1-media-within-24-hours-showed-distinct-white-colonies_fig1_381198659)

Site7 :<https://www.labobahoura.com/anyone-who-has-never-made-a-mistake-has-never-tried-anything-new/>

Site 8:<https://www.helicobacter.fr/acces-aux-professionnels-de-la-sante/diagnostic-traitement-et-suivi-deradication/diagnostic-tests-non-invasifs/serologie/>

Site 9 :<https://willifox.com/fr/webshop/infections/helicobacter-pylori-antigene-test-deselles/>

Site10 :[https://en.m.wikipedia.org/wiki/Pulicaria\\_odora](https://en.m.wikipedia.org/wiki/Pulicaria_odora)  
[https://inpn.mnhn.fr/espece/cd\\_nom/116396/tab/fiche](https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/116396/tab/fiche)

Site11 :[https://pfaf.org/user/Plant.aspx?LatinName=Pulicaria+odora#:~:text=Physical%20Characteristics,basic%20\(mildly%20alkaline\)%20soils](https://pfaf.org/user/Plant.aspx?LatinName=Pulicaria+odora#:~:text=Physical%20Characteristics,basic%20(mildly%20alkaline)%20soils)

Site12 :[https://inpn.mnhn.fr/espece/cd\\_nom/116396/tab/taxo](https://inpn.mnhn.fr/espece/cd_nom/116396/tab/taxo)

Site13 :<https://pfaf.org/user/Plant.aspx?LatinName=Pulicaria+odora>

Site14 :<https://www.norfeed.net/actualites/la-supplementation-en-premelange-de-plantes-riches-en-saponines-est-aussi-efficace-que-lionophore-monensin/> ;

<https://www.goji.ma/collections/graines-germer/en-vrac>

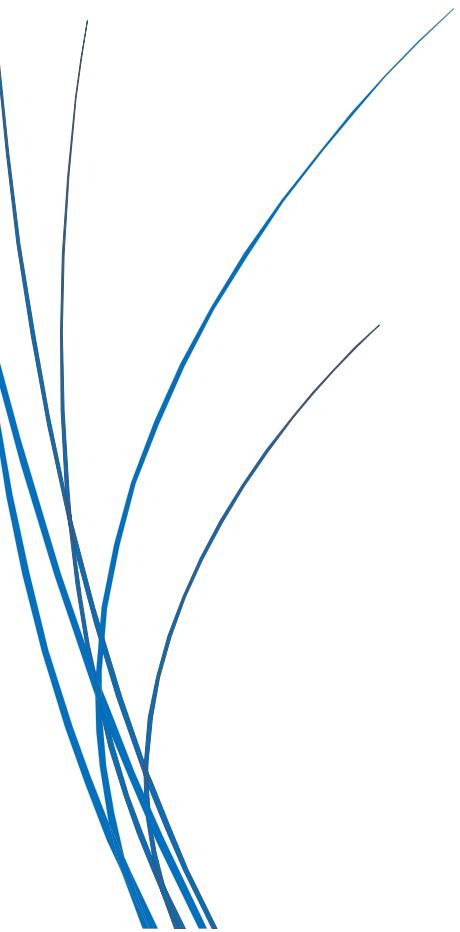
Site15 :<https://jardinierparesseux.com/2022/02/16/comment-cultiver-votre-propre-gingembre/> ;

<https://blog.lafourche.fr/tout-savoir-sur-le-gingembre-bienfaits-et-utilisations>

Site16 :<https://phytomag.com/reglisse/>



## *Annexes*

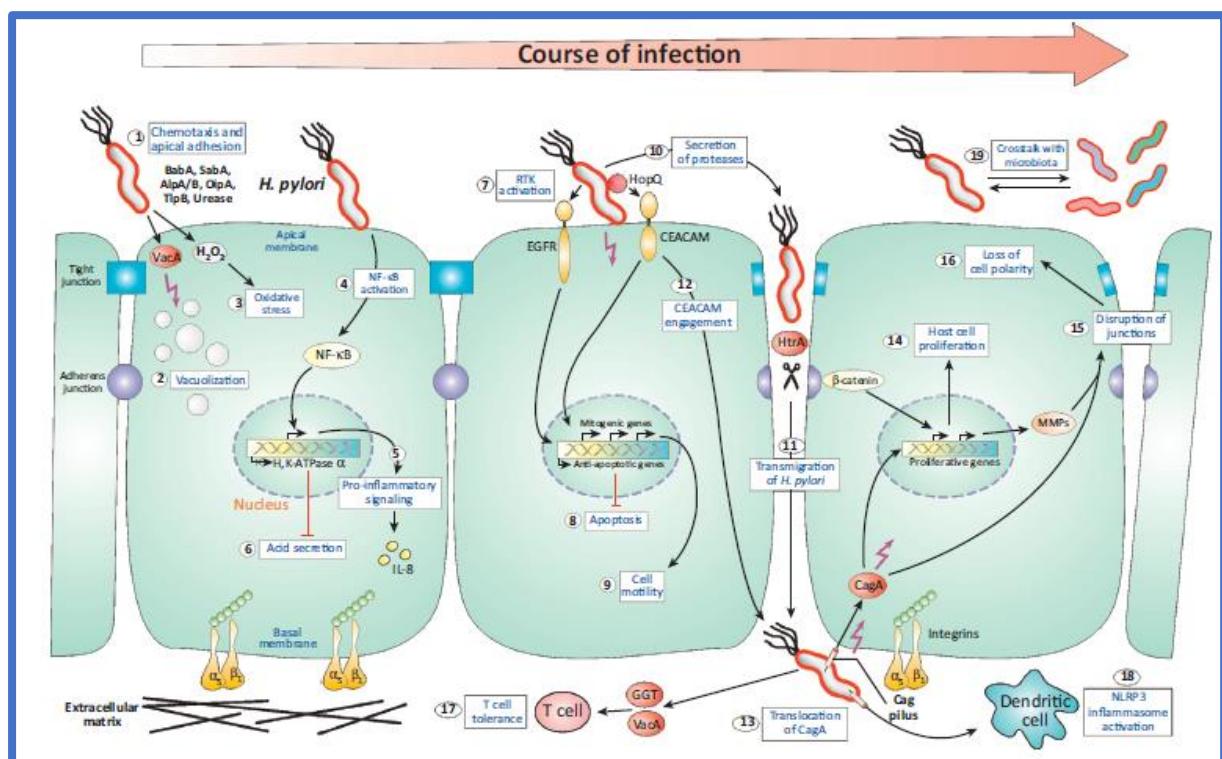


## Annexe I : *Helicobacter pylori*

### *Helicobacter pylori* (H. pylori)

H. pylori, une bactérie spiraleuse, Gram-négative et microaérophile, est un pathogène humain (Tanaka et al., 2003) qui colonise la muqueuse gastrique humaine. (Cover, 1996) responsable de la gastrite active chronique. L'infection par cette bactérie constitue un facteur de risque majeur pour le développement d'ulcères peptiques, de cancer gastrique et de lymphome associé aux tissus lymphoïdes de la muqueuse (Lesbros-pantoflickova, 2018). L'infection par H. pylori est une infection courante et généralement chronique, largement répandue à travers le monde, qui persister toute la vie en l'absence de traitement approprié (Murphy, 2015)

### Interactions entre les cellules épithéliales gastriques polarisées et les facteurs de pathogénicité de H. pylori au cours de l'infection



## *Annexe I : *Helicobacter pylori**

L’interaction entre les cellules épithéliales gastriques polarisées et divers facteurs de pathogénicité bactérienne module de multiples réponses de l’hôte au cours de l’infection, comme indiqué ci-dessus. *H. pylori* exprime plusieurs adhésines qui permettent sa fixation apicale sur les cellules (1). La toxine cytotoxique internalisée VacA provoque une vacuolisation cellulaire, caractéristique du processus d’ulcération (2). *H. pylori* induit un stress oxydatif en augmentant les niveaux de peroxyde d’hydrogène ( $H_2O_2$ ) (3). Le facteur de transcription NF- $\kappa$ B est activé (4), entraînant la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires comme l’IL-8 (5), ainsi qu’une inhibition de la sécrétion acide gastrique (6).

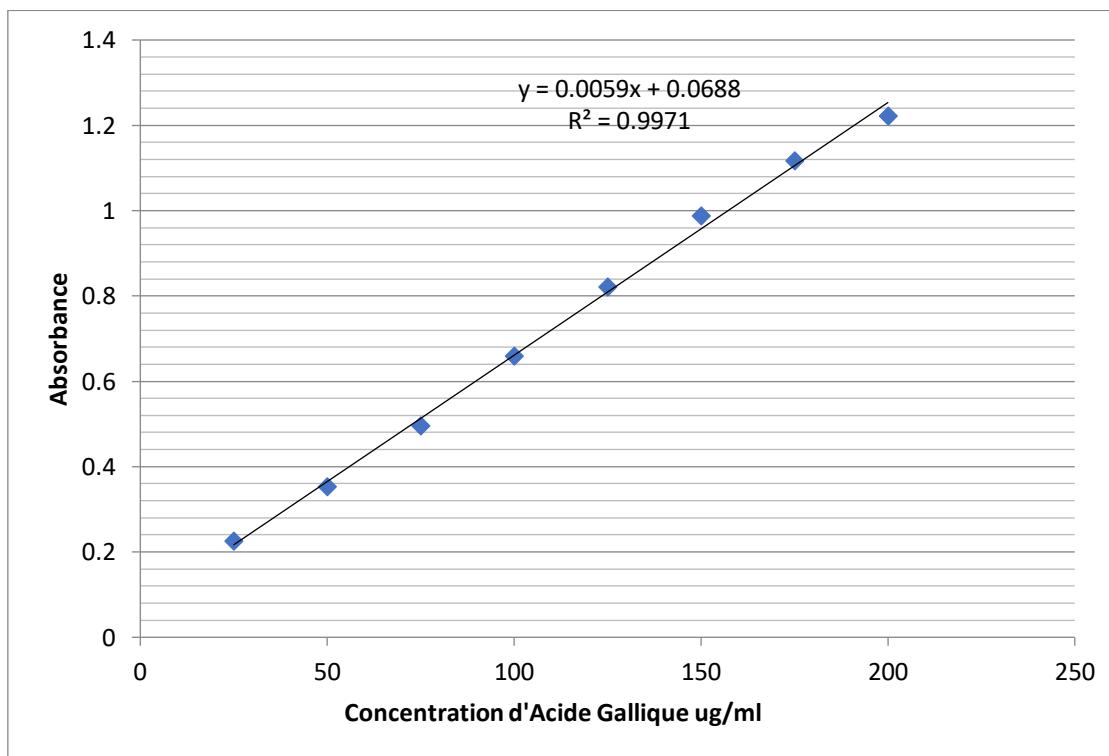
*H. pylori* active également les récepteurs à activité tyrosine kinase tels que EGFR et c-Met (7), déclenchant une signalisation anti-apoptotique (8) et favorisant la motilité cellulaire (9). La protéase sécrétée HtrA clive l’E-cadhéchine, un suppresseur de tumeurs (10), facilitant l’ouverture des jonctions intercellulaires et la transmigration paracellulaire de *H. pylori* (11). L’adhésine bactérienne HopQ interagit avec les récepteurs apicaux CEACAM (12), nécessaires à la translocation de la protéine CagA dépendante des intégrines et du système de sécrétion de type IV (T4SS) (13).

Une fois injectée, CagA cible divers composants de signalisation impliqués dans la prolifération cellulaire (14), la perturbation des jonctions (15), et la perte de polarité cellulaire (16). *H. pylori* interagit également avec les cellules T, induisant un phénotype tolérogène via les facteurs bactériens VacA et la  $\gamma$ -glutamyl-transpeptidase (GGT) (17), et active la signalisation de l’inflammasome NLRP3 dans les cellules immunitaires (18). Des études supplémentaires ont montré que la colonisation par *H. pylori* peut modifier la composition du microbiote existant dans l’estomac et même dans d’autres organes (19). EGFR : récepteur du facteur de croissance épidermique.  $H_2O_2$  : peroxyde d’hydrogène, MMPs : métallo-protéinases matricielles, NLRP3 : protéine 3 du récepteur de type Nod (**Naumann et al., 2017**).

## *Annexe II : Dosage des polyphénols et des flavonoïdes*

### Préparation des solutions étalons pour le dosage des polyphénols et flavonoïdes

Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	Volume d'Acide Gallique ( $\mu\text{l}$ )	Volume de méthanol ( $\mu\text{l}$ )
25	25	175
50	50	150
75	75	125
100	100	100
125	125	75
150	175	50
175	150	25
200	200	0

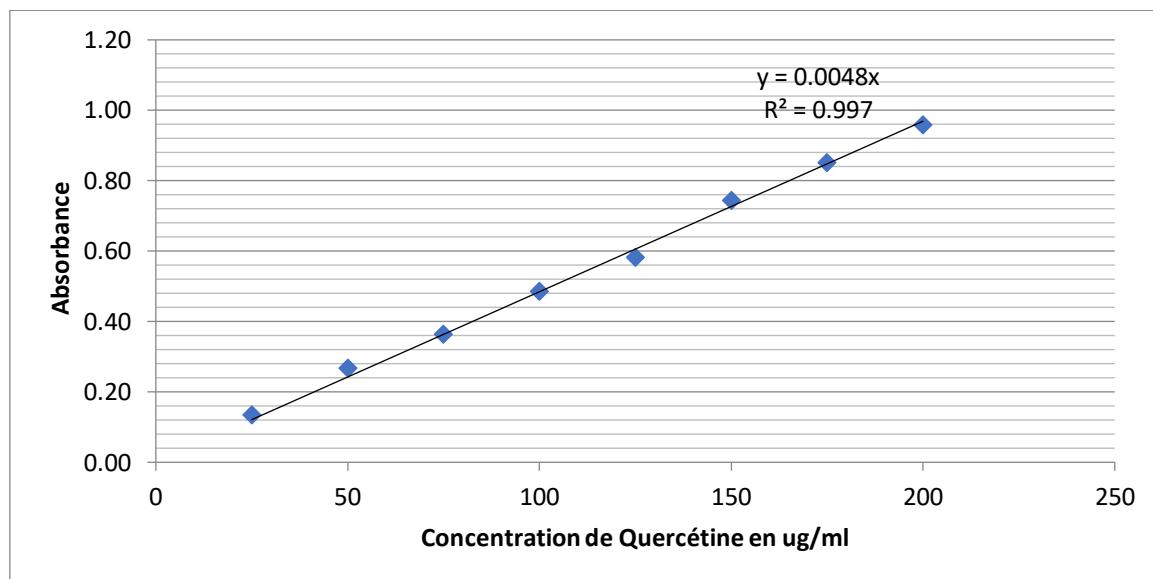


**Courbe 1 :** courbe d'étalonnage d'Acide Gallique

## *Annexe II : Dosage des polyphénols et des flavonoïdes*

**Tableau 1 :** Préparation des solutions étalons pour le dosage des polyphénols et flavonoïdes

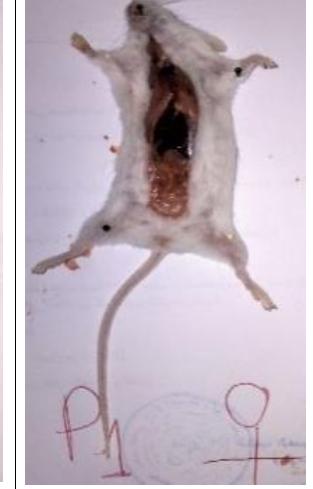
Concentration ( $\mu\text{g/ml}$ )	Volume de Quercétine ( $\mu\text{l}$ )	Volume de méthanol ( $\mu\text{l}$ )
25	25	175
50	50	150
75	75	125
100	100	100
125	125	75
150	175	50
175	150	25
200	200	0



**Courbe 2 :** courbe d'étalonnage de la Quercétine

### *Annexe III: Étapes de dissection des souris, de prélevement des organes et pesée*

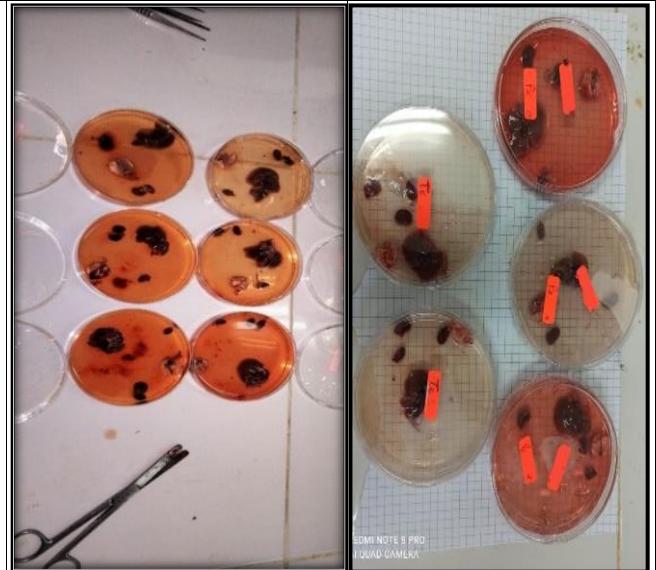
#### Procédure détaillée de dissection des rats

<p><b>A-La fixation et</b></p> <p><b>Ouverture de la première couche – la peau :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Placez la souris sur le dos sur une planche de dissection et fixez ses pattes avec des épingle (antérieures et postérieures).</li> <li>- Faites une incision longitudinale depuis la région génitale jusqu'au thorax. Sans blesser la deuxième couche.</li> </ul>	 <p>T1 ♀</p>	 <p>P1 ♀</p>
<p><b>B-Ouverture de la deuxième couche – la paroi musculaire :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- Incisez soigneusement la paroi musculaire avec des ciseaux ou un scalpel.</li> <li>- La couche musculaire est ouverte avec précaution sans blesser les organes.</li> </ul>	 <p>T1 ♀</p>	 <p>P1 ♀</p>
<p><b>C-Observation des organes internes :</b></p> <ul style="list-style-type: none"> <li>- À cette étape de la dissection, la peau est délicatement ouverte et fixée de chaque côté à l'aide de pinces, ce qui permet une visualisation claire des organes internes.</li> <li>- Cette technique facilite l'accès aux structures internes et leur retrait éventuel, optimisant ainsi le processus de dissection et permettant une étude approfondie de l'anatomie interne de la souris.</li> </ul>	 <p>T1 ♀</p>	 <p>P1 ♀</p>

### ***Annexe III: Étapes de dissection des souris, de prélevement des organes et pesée***

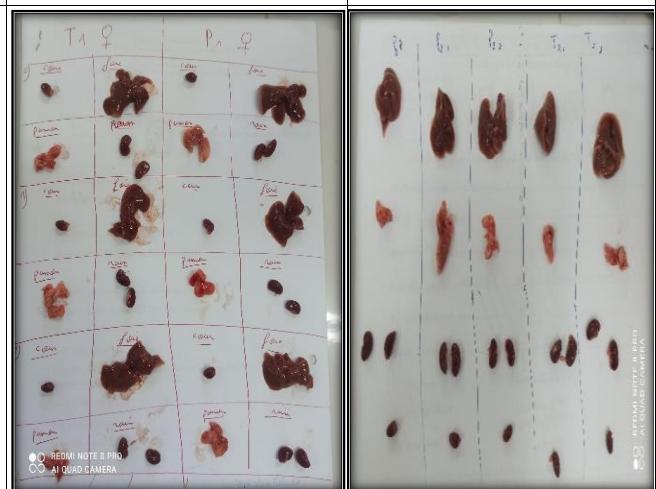
#### **D- prélèvement des organes :**

- Les organes vitaux (foie, reins, cœur et poumons) ont été prélevés, puis placés dans des boîtes de Petri remplies de solution physiologique (NaCl 0,9 %) afin d'éliminer les résidus sanguins présents dans les tissus, ce qui permet d'éviter toute influence sur la masse des organes. Par la suite, chaque organe a été soigneusement débarrassé des tissus annexes ou des structures ne faisant pas partie de sa constitution anatomique, en vue d'assurer la précision des mesures biométriques ultérieures.



#### **E- Observation macroscopique:**

Une attention particulière a été portée à la présence ou l'absence d'hémorragies, de kystes et/ou d'un gonflement des organes



#### **F- Pesée des organes :**

Les organes vitaux (cœur , poumons, foie et reins) ont été pesés et comparés à ceux du groupe témoin.



## *Annexe IV : Notes importantes*

À la lumière de notre expérience expérimentale, nous suggérons aux chercheurs souhaitant reproduire cette étude ou entreprendre des travaux similaires de prendre en considération les recommandations suivantes afin de garantir la fiabilité des résultats :

- Préparer la solution HCl/éthanol juste avant son utilisation, car une solution préparée à l'avance (par exemple la veille) perd son efficacité ulcérogène et n'induit pas les lésions attendues.
- Utiliser un matériel végétal frais provenant d'une source fiable, en évitant les échantillons stockés trop longtemps ou exposés à l'humidité, afin de préserver l'intégrité des composés actifs.
- Respecter rigoureusement les conditions d'expérimentation animale (durée du jeûne, homogénéité du poids, répartition équitable), car toute variation peut affecter les résultats et introduire un biais non maîtrisé.
- Veiller à la cohérence entre les analyses biochimiques et les observations histologiques, car l'intégration des données issues de différentes approches confère à l'étude sa validité scientifique.

لقد حظى الطب بالنباتات، أو ما يُعرف بالمعالجة النباتية (Phytotherapy)، باهتمام متزايد خلال العقود الأخيرة، إذ يُعد أحد الركائز الرئيسية للطب البديل، ويعتمد على الاستغلال الطبيعي الشامل للخصائص العلاجية للنباتات الطبية. وقد ساهمت فعاليته المثبتة في الطب التقليدي في ترسیخ مكانته كخيارٍ علاجيٍّ واعدٍ، ولا سيما في معالجة الأمراض المزمنة والمعقدة مثل اضطرابات الجهاز الهضمي. وفي هذا السياق تدرج دراستنا التي هدفت أساساً إلى تقييم الأثر الواقعي لمستخلص *Pulicaria odora* على المعدة ضد قرحةٍ هضمية، باستخدام نموذجٍ تجريبيٍّ معتمداً.

تنتمي هذه النبتة إلى فصيلة المركيبات (Asteraceae)، وتُعرف في المغرب العربي باسم الدارج «أذن الحلوف». وهي نبات عطري استُخدم تقليدياً منذ قرون لعلاج الالتهابات والاضطرابات الهضمية، وقد قُوِّي الاختيار عليها نظراً لغناها المؤثّق بالمركيبات الفعالة حيوياً، خصوصاً الفلافونويدات والبوليفينولات، ما يجعلها مرشّحاً طبيعياً مهمّاً للدراسة العلمية الدقيقة.

بدأت منهجيتنا بدراسةٍ كيفية وكثيّة لمستخلص الميثانولي لـ *Pulicaria odora*، وأظهرت النتائج محتوى مرتفعاً من الفلافونويدات ( $302.29 \pm 1.62 \mu\text{g EQ/mg}$ ) والبوليفينولات ( $252.06 \pm 2.05 \mu\text{g AG/mg E}$ ) ، وهما فئتان معروفةان بخواصهما المضادة للأكسدة والمضادة للالتهاب. وأكّدت اختبارات النشاط المضاد للأكسدة اختبار DPPH بقيمة  $\text{CI}_{50} = 15.31 \pm 0.56 \mu\text{g/mL}$ ، واختبار القدرة الاختزالية بقيمة  $A_{0.5} = 17.43 \pm 1.36 \mu\text{g/mL}$  قدرة ملحوظة لمستخلص على تحبييد الجذور الحرة.

ثم استكملت الدراسة باختبار سمية حادة أثبتت السلامة النسبية لمستخلص حتى بجرعات مرتفعة، مما يعزّز إمكان استخدامه في التجارب البيولوجية. بعد ذلك جرى تقييم التأثير المضاد للقرحة باستخدام نموذج HCl الإيثانول، وهو بروتوكول قياسي يحاكي الإصابات الحادة بالغشاء المخاطي المعدني الناتجة عن الإجهاد التأكسدي والالتهاب. وقد أبرزت النتائج حمايةً ملحوظةً للغشاء المخاطي المعدني بفضل المستخلص، إذ خفض التلف النسيجي والقرحات بنسبة تتبيّط بلغت  $92.48 \pm 5.97\%$ ، وهي نسبة تقترب من تلك المسجلة مع الأوميبرازول ( $95.72 \pm 7.39\%$ ). ويبدو أنَّ هذا الأثر الوقائي للمعدة ناجم عن الفعل التآزرى للمركبات الفعالة، وخاصة مضادات الأكسدة والعوامل المضادة للالتهاب.

### الكلمات المفتاحية:

القرحة المعدية؛ مضاد أكسدة؛ مضاد التهاب؛ البوليفينولات؛ الفلافونويدات.

## Résumé

La médecine par les plantes, également connue sous le nom de phytothérapie, a suscité un intérêt croissant au cours des dernières décennies. Elle constitue l'un des piliers majeurs de la médecine alternative, reposant sur l'exploitation naturelle et holistique des propriétés thérapeutiques des plantes médicinales. Son efficacité démontrée dans la médecine traditionnelle, a contribué à renforcer sa place en tant qu'alternative thérapeutique prometteuse, notamment dans la prise en charge des maladies chroniques et complexes, telles que les pathologies du système digestif. C'est dans ce cadre que s'inscrit notre étude, dont l'objectif principal était d'évaluer l'effet gastroprotecteur de l'extrait de *Pulicaria odora* contre les ulcères gastriques, en utilisant un modèle expérimental validé. Cette plante appartient à la famille des Asteraceae et est connue localement au Maghreb sous le nom vernaculaire « Oden Elhalouf ». Il s'agit d'une espèce aromatique traditionnellement utilisée depuis des siècles dans le traitement des inflammations et des troubles digestifs. Elle a été sélectionnée en raison de sa richesse documentée en composés bioactifs, notamment les flavonoïdes et les polyphénols, ce qui en fait un candidat naturel pertinent pour une investigation scientifique rigoureuse. Notre démarche a débuté par une étude qualitative et quantitative de l'extrait méthanolique de *Pulicaria odora*. Les résultats ont révélé une forte teneur en flavonoïdes ( $302,29 \pm 1,62 \mu\text{g EQ/mg}$ ) et en polyphénols ( $252,06 \pm 2,05 \mu\text{g eq AG/mg E}$ ), deux classes de composés connues pour leurs propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires avérées. Ces résultats ont été appuyés par les tests d'activité antioxydante DPPH (CI50 :  $15,31 \pm 0,56 \mu\text{g/mL}$ ) et pouvoir réducteur (A0,5 :  $17,43 \pm 1,36 \mu\text{g/mL}$ ), qui ont mis en évidence une capacité notable de l'extrait à neutraliser les radicaux libres. L'étude a ensuite été complétée par un test de toxicité aiguë, par lequel nous avons démontré l'innocuité relative de l'extrait même à des doses élevées, renforçant ainsi son potentiel d'application dans des essais biologiques. Par la suite, l'effet anti-ulcéreux a été évalué à l'aide du modèle HCl/éthanol, un protocole standardisé simulant des lésions gastriques aiguës induites par le stress oxydatif et l'inflammation. Les résultats ont mis en évidence une protection significative de la muqueuse gastrique par l'extrait, à travers une réduction des lésions tissulaires et des ulcérations, avec un pourcentage d'inhibition ( $92,48 \pm 5,97\%$ ) proche de celui observé avec l'oméprazole ( $95,72 \pm 7,39\%$ ). Cet effet gastroprotecteur semble résulter de l'action synergique des composés actifs, en particulier les antioxydants et les agents anti-inflammatoires.

### Mots clés :

*Pulicaria odora*, ulcère gastrique, antioxydant, anti-inflammatoire, polyphénols et flavonoïdes.

## Abstract

Herbal medicine, also known as phytotherapy, has garnered increasing attention in recent decades. It represents one of the major pillars of alternative medicine, relying on the natural and holistic exploitation of the therapeutic properties of medicinal plants. Its proven effectiveness in traditional medicine has helped consolidate its position as a promising therapeutic alternative, particularly in the management of chronic and complex diseases such as disorders of the digestive system. Within this context, our study aimed to evaluate the gastroprotective effect of *Pulicaria odora* extract against gastric ulcers using a validated experimental model. This plant, belonging to the Asteraceae family and locally known in the Maghreb by the vernacular name “Oden Elhalouf,” is an aromatic species traditionally used for centuries to treat inflammation and digestive disorders. It was selected because of its documented richness in bioactive compounds especially flavonoids and polyphenols making it a relevant natural candidate for rigorous scientific investigation. Our approach began with a qualitative and quantitative analysis of the methanolic extract of *Pulicaria odora*. Results revealed a high flavonoid content ( $302.29 \pm 1.62 \mu\text{g QE/mg}$ ) and polyphenol content ( $252.06 \pm 2.05 \mu\text{g GAE/mg}$ ), two classes of compounds renowned for their antioxidant and anti-inflammatory properties. These findings were supported by antioxidant activity assays: DPPH ( $\text{IC}_{50} = 15.31 \pm 0.56 \mu\text{g/mL}$ ) and reducing power ( $A_{0.5} = 17.43 \pm 1.36 \mu\text{g/mL}$ ), demonstrating a notable capacity of the extract to neutralize free radicals. The study was further complemented by an acute toxicity test, through which we confirmed the relative safety of the extract even at high doses, thereby reinforcing its potential for biological trials. Subsequently, the anti-ulcer effect was assessed using the HCl/ethanol model—a standardized protocol that simulates acute gastric lesions induced by oxidative stress and inflammation. The results revealed significant protection of the gastric mucosa by the extract, evidenced by reduced tissue damage and ulceration, with an inhibition percentage of  $92.48 \pm 5.97 \%$ , close to that observed with omeprazole ( $95.72 \pm 7.39 \%$ ). This gastroprotective effect appears to stem from the synergistic action of the active compounds, particularly antioxidants and anti-inflammatory agents.

## Keywords:

*Pulicaria odora*, gastric ulcer, antioxidant, anti-inflammatory, polyphenols, flavonoids.

Année universitaire : 2024-2025	Présenté par : MEDOURI Meryem HAMIMED Cheyma
<b>Effet préventif de <i>Pulicaria odora</i> contre l'ulcère gastrique induit chez le rat <i>Wistar</i> ainsi que son activité antioxydante et l'évaluation de sa toxicité</b>	
<b>Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biochimie appliquée</b>	
<b>Résumé :</b>	
<p>La médecine par les plantes, également connue sous le nom de phytothérapie, a suscité un intérêt croissant au cours des dernières décennies. Elle constitue l'un des piliers majeurs de la médecine alternative, reposant sur l'exploitation naturelle et holistique des propriétés thérapeutiques des plantes médicinales. Son efficacité démontrée dans la médecine traditionnelle, a contribué à renforcer sa place en tant qu'alternative thérapeutique prometteuse, notamment dans la prise en charge des maladies chroniques et complexes, telles que les pathologies du système digestif. C'est dans ce cadre que s'inscrit notre étude, dont l'objectif principal était d'évaluer l'effet gastroprotecteur de l'extrait de <i>Pulicaria odora</i> contre les ulcères gastriques, en utilisant un modèle expérimental validé. Cette plante appartient à la famille des Asteraceae et est connue sous le nom vernaculaire « Oden Elhalouf ». Il s'agit d'une espèce aromatique traditionnellement utilisée depuis des siècles dans le traitement des inflammations et des troubles digestifs. Elle a été sélectionnée en raison de sa richesse documentée en composés bioactifs, notamment les flavonoïdes et les polyphénols, ce qui en fait un candidat naturel pertinent pour une investigation scientifique rigoureuse. Notre démarche a débuté par une étude qualitative et quantitative de l'extrait méthanolique de <i>Pulicaria odora</i>. Les résultats ont révélé une forte teneur en flavonoïdes (<math>302.29 \pm 1.62 \mu\text{g EQ/mg}</math>) et en polyphénols (<math>252.06 \pm 2.05 \mu\text{g eq AG/mg E}</math>), deux classes de composés connues pour leurs propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires avérées. Ces résultats ont été appuyés par les tests d'activité antioxydante DPPH (<math>\text{IC}_{50} : 15,31 \pm 0,56 \mu\text{g/mL}</math>) et pouvoir réducteur (<math>A_{0,5} : 17,43 \pm 1,36 \mu\text{g/mL}</math>), qui ont mis en évidence une capacité notable de l'extrait à neutraliser les radicaux libres. L'étude a ensuite été complétée par un test de toxicité aiguë, par lequel nous avons démontré l'innocuité relative de l'extrait même à des doses élevées, renforçant ainsi son potentiel d'application dans des essais biologiques. Par la suite, l'effet anti-ulcéreux a été évalué à l'aide du modèle HCl/ Éthanol, un protocole standardisé simulant des lésions gastriques aigües induites par le stress oxydatif et l'inflammation. Les résultats ont mis en évidence une protection significative de la muqueuse gastrique par l'extrait, à travers une réduction des lésions tissulaires et des ulcérations, avec un pourcentage d'inhibition (<math>92,48 \pm 5,97\%</math>) proche de celui observé avec l'oméprazole (<math>95,72 \pm 7,39\%</math>). Cet effet gastroprotecteur semble résulter de l'action synergique des composés actifs, en particulier les antioxydants et les agents antiinflammatoires.</p>	
<b>Mots-clefs :</b> <i>Pulicaria odora</i> , ulcère gastrique, antioxydant, anti-inflammatoire, polyphénols et flavonoïdes.	
<b>Laboratoires de recherche :</b> Animalerie- Faculté SNV (U Constantine 1 Frères Mentouri).	
<b>Président du jury :</b>	
<b>Président:</b> MOKRANI El Hassen (Maitre de conférences « A » - U Constantine 1 Frères Mentouri).	
<b>Encadrant :</b> KHATTABI Latifa (Maitre de Recherche « B »- Centre de Recherche en Biotechnologie).	
<b>Examinateur(s) :</b> MEDOUKALI Imane (Maitre de conférences « B » - U Constantine 1 Frères Mentouri).	