



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
REPUBLICHE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA  
RECHERCHE SCIENTIFIQUE  
جامعة الشهيد حمه لخضر الوادي  
UNIVERSITE D'EL-OUEDECHAHID HAMMA LAKHDAR  
كلية العلوم الطبيعية والحياة  
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET DE LA VIE  
قسم البيولوجيا الخلوية والجزيئية  
DEPARTEMENT DE BIOLOGIE CELLULAIRE ET MOLECULAIRE

## MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Master Académique

Filière : Biochimie

Spécialité : Biochimie Appliquée

### THEME

Évaluation de l'effet gastroprotecteur  
du grenadier (*Punica granatum L*)  
sur l'ulcère induit par l'éthanol sur des rats Wistar

**Promoteur :**

**Mme TOUMI Ikram**

**Présenté par :**

**BAGHDADI Islame**

**Devant le jury**

**Dr. Guemouda Messouda**

**Mr. Bouali Noureddine**

**Mr. Toumi Ikram**

**Président**

**Examinateur**

**Encadreur**

**Université d'Eloued**

**Université d'Eloued**

**Université d'Eloued**

**Année universitaire : 2019/2020**

# NOTE

Aux chers jury,

J'ai fait un gros effort dans la partie pratique, et les souris ont été abattues le 15 mars 2020, ce jour-là, la quarantaine a commencé et l'estomac et le foie et les reins ont été récupérés pour des tests du stress oxydatif (MDA , glutathion et le catalase ) , les coupes histologiques et l'image j .

J'ai contacté des laboratoires privés et publics à l'intérieur de la Wilaya et à l'extérieur de la Wilaya , mais ils ont malheureusement refusé de le faire en raison de l'existence des conditions de la pandémie, Covid 19.

J'espère que vous me comprenez et merci pour votre générosité .

- ❖ **Les laboratoires contactés** :Mordjane , Bayane , El majd, Ben Bordi ,Niha (Annaba) ,Messaid (Ouargla ) et les laboratoires des hopitaux .

**MERCI**

**BAGHDADI Islame**

# *Dédicaces*

*Je dédie ce modeste travail,*

***A mes chers parents***

***A mon cher mari***

***A mes chers frères et chères sœurs***

***A la famille BAGHDADI et la famille AHMED SALAH***

***A tous mes amis et collègues de promotion***

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

*ISLAMÉ*

## *Remerciements*

*Remerciement et Louage au Seigneur des Mondes « ﷲ » le tout puissant, le très miséricordieux qui nous a donné la santé, la force, le courage et l'opportunité de mener ce travail à terme*

*Les plus vifs remerciements et la profonde gratitude vont bien évidemment à Madame TOUMI Ikram pour avoir accepté de nous encadrer. Son dynamisme, sa Disponibilité, son aide et ses précieux conseils, nos ont permis d'avancer, Elle a suivi sans relâche et avec beaucoup d'intérêt le déroulement de ce travail.*

*Nous tenons à remercier les membres du jury, ..... Pour avoir accepté de présider le jury et d'évaluer notre travail.  
On remercie vivement ..... pour avoir accepté d'examiner notre travail.*

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

*Tous ceux qui ont contribués de près ou de loin pour la réalisation de notre travail.*

*Un grand merci à tous.*

## Liste des abréviations

**AA:** acide arachidonic

**AINS :** anti-inflammatoires non stéroïdiens

**ADP:** adenosine diphosphate

**AMP:** adenosine monophosphate

**ATP:** adenosine triphosphate

**APG II :**angiosperm Phylogeny Group. II

**CAT :** catalase

**COX-1:** cyclooxygénase 1

**COX-2: cyclooxygénase 2**

**Ca<sup>2+</sup> :** calcium

**DPPH :**diphenylpyryl-hydrazyl

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

**ECL:** enterochromaffin-like

**flavonoïdes totaux :FVT**

**GPx :** glutathion peroxydase

**GSH :** glutathion endogène

**GOT :** transaminase glutamique oxaloacétique.

**H<sup>+</sup> :** hydrogène

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>:** hydrogen peroxide

**HCL:** hydrochloric Acid

**HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> :** bicarbonate

**IPP :** inhibiteur de la pompe à proton

**ALAT :** alanine aminotransférase

**ASAT :** aspartate aminotransférase

**LDH** : lactate Déshydrogénase

**MDH** : Malate Déshydrogénase.

**MDA**: Determination of malondialdehyde

**PH**: hydrogen potential

**PG-E2**: prostaglandine E2

**PEB** : Poids de l'Extrait Brut (g) .

**PMV** :Poids de Matière Végétale (g)

**PPT** : polyphénols totaux

**R** : Rendement .

**SOD** ; Isuperoxyde dismutase

**SHNP** : groupements sulfhydryliques non protéiniques

**TGP** : transaminase Glutamate pyruvate.

**UG** : ulcère gastrique

## Liste des figures

| <b>N°</b> | <b>TITRES</b>   | <b>Pages</b> |
|-----------|---|--------------|
| <b>01</b> | Anatomie interne et externe de l'estomac  | <b>05</b>    |
| <b>02</b> | Histologie de l'estomac   | <b>06</b>    |
| <b>03</b> | Sécrétion de la pepsine par les cellules principales  | <b>07</b>    |
| <b>04</b> | Mécanisme de la sécrétion du HCl par les cellules pariétales  | <b>09</b>    |
| <b>05</b> | Mécanisme intercellulaire de la stimulation de la sécrétion de l'acide gastrique                                | <b>10</b>    |
| <b>06</b> | Représentation schématique de l'épithélium superficiel de la muqueuse gastrique et les cellules de mucus        | <b>11</b>    |
| <b>07</b> | Représentation schématique des deux mécanismes majeurs de régénération et restitution épithéliales              | <b>12</b>    |
| <b>08</b> | Les facteurs protecteurs et agressifs de la mucus gastrique   | <b>14</b>    |
| <b>09</b> | Représentation de l'ulcère gastroduodéal  | <b>15</b>    |
| <b>10</b> | Classification anatomo-pathologique des pertes de substance gastrique   | <b>16</b>    |
| <b>11</b> | Mode d'action des AINS  | <b>18</b>    |
| <b>12</b> | Photographie de la grenade ( <i>Punica granatum L.</i> )  | <b>28</b>    |
| <b>13</b> | Les plantes en macération   | <b>30</b>    |
| <b>14</b> | L'extrait aqueux dans l'évaporateur rotatif   | <b>31</b>    |
| <b>15</b> | Protocole de préparation de l'extrait aqueux  | <b>32</b>    |
| <b>16</b> | Forme libre et réduite de DPPH°   | <b>35</b>    |
| <b>17</b> | Pourcentage d'inhibition et valeurs IC50 de extrait aqueux de <i>Punica granatum</i> .                          | <b>41</b>    |
| <b>18</b> | Taux des ASAT et ALAT dans les trois lots.  | <b>43</b>    |
| <b>19</b> | Taux de créatinine et urée dans les trois lots.   | <b>43</b>    |
| <b>20</b> | Taux de glycémie dans les trois lots.   | <b>44</b>    |
| <b>21</b> | Photographie originale des estomacs des rats de lot traités par le grenadier                                    | <b>45</b>    |
| <b>22</b> | Photographie originale des estomacs des rats de lot traités par le Ranitidine.                                  | <b>45</b>    |
| <b>23</b> | Photographie originale des estomacs des rats de lot témoin ulcéreux par l'éthanol (Témoin +).                   | <b>45</b>    |
| <b>24</b> | Photographie originale des estomacs des rats de lot témoin traité par l'eau physiologique seulement (Témoin -). | <b>46</b>    |

## Liste des tableaux

| <b>N °</b> | <b>TITRES</b>  | <b>Pages</b> |
|------------|--|--------------|
| <b>01</b>  | Essais phytochimiques d'extrait aqueux de <i>Punica granatum</i>                 | <b>40</b>    |
| <b>02</b>  | Taux de phénols et flavonoïdes dans l'extrait aqueux de <i>Punica granatum</i> . | <b>40</b>    |
| <b>03</b>  | Valeurs de quelques paramètres biochimiques chez les rats des quatre lots.       | <b>42</b>    |
| <b>04</b>  | Valeurs de référence de quelques paramètres biochimiques chez le rat             | <b>42</b>    |

# Sommaire

Dédicace  
Remerciement  
Abréviations  
Liste de figures .....  
Liste de tableaux .....  
Introduction .....

Première partie: Synthèse bibliographique

**Chapitre I : L'estomac** ..... page 03

1-Estomac ..... page 04

1.1-Anatomie ..... page 04

1.2-Histologie et physiologie gastrique ..... page 05

1.3-Physiologie des sécrétions gastriques ..... page 06

1.4-Mécanisme de la sécrétion acide .....page 08

1.5-Régulation de la sécrétion gastrique ..... page 09

1.6-Mécanisme de défense de la barrière muqueuse ..... page 11

2-Pathologies gastriques ..... page 13

2.1. Les pathologies liées au stress oxydant ..... page 13

.2.2. Stress oxydatif gastrique ..... page 13

.2.3. Ulcère gastrique ..... page 14

2.3.1. Définition ..... page 14

.2.3.2. Physiopathologie ..... page 15

2.3.3. Facteurs d'agression de la muqueuse gastrique ..... page 16

2.3.4. Les symptômes de l'ulcère gastrique ..... page 19

2.3.5 Mécanismes physiologiques de défense contre l'ulcère gastrique ..... page 19

---

## Sommaire

---

|   |         |
|---|---------|
| 2.3.6 Traitement de l'ulcère gastrique .....                  | page 19 |
| .2.3.7 Intoxication éthylique .....                           | page 20 |
| 2.3.8 Ranitidine .....  | page 21 |
| 2.3.9 Mode d'action .....                                     | page 21 |
| <b>Chapitre II : La phytothérapie</b> .....                   | page 22 |
| 1. Médecine traditionnelle .....                              | page 23 |
| 2. Phytothérapie .....  | page 23 |
| 3. les plantes médicinales .....                              | page 23 |
| 3.1 Origine des plantes médicinales .....                     | page 23 |
| .3.2 Utilisation traditionnelle des plantes médicinales ..... | page 24 |
| .3.3 Rôle des plantes médicinales en modern .....             | page 25 |
| .3.4 Danger des plantes médicinales .....                     | page 25 |

**Deuxieme Partie: Partie Pratique**

|  |         |
|--|---------|
| <b>Chapitre I: Matériels et méthodes</b> ..... | page 27 |
| .1 Matériel .....                              | page 28 |
| 1.1 Matériel vegetal .....                     | page 28 |
| 1.1.1 La grenade .....                         | page 28 |
| .1.1.1 Description botanique .....             | page 28 |
| 1.1.1.2 Classification botanique .....         | page 29 |
| 1.1.1.3 Origine géographique .....             | page 29 |
| 1.2 Matériel animal .....                      | page 29 |
| 1.3 Matériel d'étude au laboratoire .....      | page 30 |
| 2 Méthodes .....                               | page 30 |
| .2.1 Préparation de l'extrait aqueux.....      | page 30 |
| 2.2 Calcul du rendement de l'extrait .....     | page 31 |
| .2.3 Les analyses phytochimiques .....         | page 33 |
| .2.3.1 Alcaloïdes.....                         | page 33 |
| 2.3.2 Flavonoïdes .....                        | page 33 |
| .2.3.3 Terpénoïdes .....                       | page 33 |

---

---

## Sommaire

---

|   |         |
|---|---------|
| .2.3.4 Phenolic .....   | page 33 |
| 2.3.5 Tannins .....   | page 33 |
| 2.3.6. Saponosides : Test de mousse .....   | page 33 |
| 2.4 Les analyses quantitatives (Dosage des antioxydants) .....                      | page 34 |
| .2.4.1 Dosage des polyphénols totaux (PPT) .....                                    | page 34 |
| .2.4.2 Dosage des flavonoïdes totaux (FVT) .....                                    | page 34 |
| .2.4.3 Test du DPPH (diphenylpyryl-hydrazyl) .....                                  | page 34 |
| 2.5 Dosage des paramètres biochimique du sang .....                                 | page 36 |
| .2.5.1 Dosage de l'aspartate aminotransférase (ASAT) .....                          | page 36 |
| 2.5.2 Dosage de l'alanine aminotransférase (ALAT) .....                             | page 36 |
| .2.5.3 Dosage de l'urée .....   | page 37 |
| .2.5.4 Dosage de creatinine .....   | page 37 |
| .2.6 Etude de l'activité anti-ulcère .....  | page 37 |
| .2.6.1 Modèle d'ulcère induit par l'éthanol .....                                   | page 37 |
| .2.6.2 Sacrifice des animaux, récupération de l'estomac, les reins et le foie ..... | page 38 |
| <b>CHAPITRE II: Résultats et Discussion.</b> .....                                  | page 39 |
| .1 Résultats .....  | page 40 |
| 1.1 Les analyses qualitatifs (Les analyses phytochimiques) .....                    | page 40 |
| .1.2 Les analyses quantitatives (Dosage des antioxydants) .....                     | page 40 |
| 1.3 Dosage des paramètres biochimique du sang .....                                 | page 42 |
| .1.4 Etude de l'activité anti-ulcère .....  | page 44 |
| 1.5 Observation macroscopique .....   | page 44 |
| 2 Discussion .....  | page 47 |
| 2.1 Caractéristiques phytochimiques du Punica granatum .....                        | page 47 |
| 2.2 Dosage des paramètres biochimique du sang .....                                 | page 48 |
| Conclusion .....  | page 50 |
| Références bibliographiques   |         |
| Annexes   |         |
| Résumé  |         |

---

### Introduction

L'ulcère gastrique est l'un des désordres gastro-intestinaux les plus répandus, il touche approximativement 10% de la population mondiale, particulièrement les populations des pays non industrialisés (Borelli et Izzo., 2000). C'est une affection chronique, d'une étiologie multifactorielle qui se produit en raison d'un déséquilibre entre les facteurs agresseurs et les facteurs de défense (Lakshmi Srinivas et *al.*, 2013). L'ulcère gastrique est une lésion de la muqueuse gastrique, caractérisée par une nécrose, une infiltration de neutrophiles, une réduction du débit sanguin, induction de stress oxydatif, et la sécrétion de médiateurs inflammatoires (Amirshahrokhi et Khalili, 2015). Ce déséquilibre est souvent dû soit à des facteurs exogènes qui incluent l'infection par *Helicobacter pylori*, le stress, l'alcool, l'ingestion des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), et le tabagisme, soit à des facteurs endogènes tels que l'acide chlorhydrique, la pepsine, et les espèces réactives de l'oxygène (ERO) (Rozza et *al.*, 2012). Pour éliminer les EROs, la cellule gastrique a recours à plusieurs antioxydants enzymatiques tels que la catalase (CAT), la superoxyde dismutase (SOD), la glutathion peroxydase (GPx) et non enzymatiques tels que le glutathion endogène (GSH) et les groupements sulfhydryliques non protéiniques (SHNP), mais la génération excessive de EROs pendant l'ulcère augmente la peroxydation lipidique et épuise ces systèmes antioxydants (Boligon et *al.*, 2014).

Dans le tractus gastro-intestinal, l'exposition à l'alcool peut nuire à la motilité de l'œsophage, de l'estomac et des intestins, ainsi qu'à la capacité d'absorption intestinale. Il peut générer des lésions muqueuses et même une cancérogenèse (Bujanda,2009; Bode et Bode,1997). L'éthanol est un agent nocif associé à de multiples pathologies. Il est appliqué par voie orale chez les animaux de laboratoire pour provoquer des lésions gastriques aiguës et des ulcères (Cadirci et *al.*,2007). Le mécanisme des dommages induits par l'éthanol est complexe et n'est pas complètement compris. L'éthanol perturbe l'intégrité de la muqueuse gastrique en exfoliant les cellules, ce qui augmente sa perméabilité et provoque parfois des saignements (Melchiorri et *al.* 1997). L'extravasation de neutrophiles sur le site de la blessure augmente la concentration d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) et d'autres médiateurs de l'inflammation, provoquant des dommages oxydatifs ayant des effets délétères sur les cellules. Il a été démontré que le stress oxydatif joue un rôle dans les lésions de la muqueuse gastrique induites par l'alcool (Pan et *al.*,2008; Arda-Pirincci et *al.*,2006). Il a été rapporté que divers produits botaniques possèdent une

activité antiulcéreuse, mais la littérature documentée est centrée principalement sur l'action pharmacologique chez les animaux de laboratoire. À l'exception de quelques composés phytogéniques, les données cliniques disponibles pour appuyer l'utilisation des herbes en tant qu'agents gastro-protecteurs sont limitées, de sorte que les données d'efficacité et de sécurité sont limitées. Malgré cela, il existe plusieurs produits botaniques avec des applications thérapeutiques potentielles en raison de leur haute efficacité et de leur faible toxicité. Enfin, il convient de noter que les substances telles que les flavonoïdes, l'aescine, le gel d'aloès et beaucoup d'autres, qui possèdent une activité anti-ulcéreuse, revêtent une importance thérapeutique particulière, car la plupart des médicaments anti-inflammatoires utilisés en médecine moderne sont ulcérogènes (Kokate et al,2007 ; Parmar et Parmar, 1998).

Le but de cette étude était d'évaluer l'activité antiulcérogène possible de l'extrait aqueux de *pinus* , contre les ulcères gastriques induits par l'éthanol chez la souris. Pour explorer les mécanismes d'action possibles, nous avons examiné les enzymes de défense antioxydantes (la catalase et la superoxyde dismutase), ainsi que le niveau de peroxydation lipidique (MDA) et les modifications macroscopiques de la muqueuse gastrique.

# **Première partie :**

# **Synthèse**

# **bibliographique**

## **CHAPITRE I**

## **L'estomac**

## I-Estomac

### 1-Anatomie

L'estomac (Figure 1) est un segment dilaté du tractus gastro-intestinal (Delmas et *al.*, 2008), en forme de j majuscule, de 25 cm de long (haut) sur 12 cm de large, présentant une grande courbure à gauche et une petite courbure à droite, du côté du foie (Lacour et Belon, 2015). Placé entre l'œsophage abdominal et l'intestin grêle, il commence au cardia et se termine dans l'intestin par le pylore (Drake et *al.*, 2006). L'estomac est subdivisé en quatre régions internes :

- Le **Cardia**, qui entoure l'abouchement de l'œsophage dans l'estomac (Delmas et *al.*, 2008).
- Le **fundus gastrique**, qui est la région située au-dessus de l'orifice du cardia (Lacour et Belon, 2015).
- Le **corps de l'estomac**, qui est la plus grande région et recouvre le reste de l'estomac (Lacour et Belon, 2015).
- La **portion pylorique**, constitue la portion distale de l'estomac et divisé en **antrum** et **canal pylorique** (Marieb et Hoehn, 2010).

Les éléments externes de l'estomac sont :

- La **grande courbure**, qui est le lieu d'insertion du ligament gastrosplénique et du grand omentum (Marieb et Hoehn, 2010)
- L'**incisure cardiale**, qui est l'angle supérieur créé par la pénétration de l'œsophage dans l'estomac
- L'**incisure angulaire**, qui est inflexion dans la petite courbure (Drake et *al.*, 2006).
- La **petite courbure** qui est le lieu d'insertion du petit omentum

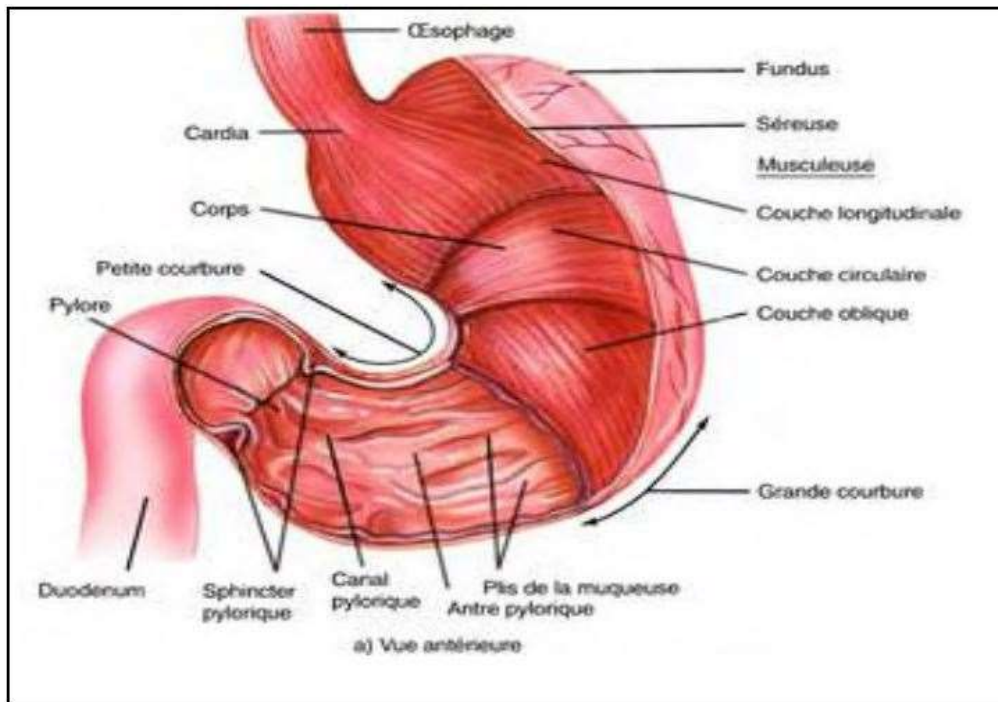


Figure 1 : Anatomie interne et externe de l'estomac (Adapté d'après Rouvière, 2002)

## 2-Histologie et physiologie gastrique

La paroi gastrique présente quatre couches fonctionnelles distinctes, représentées, de l'intérieur vers l'extérieur, par : la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculeuse et la séreuse (péritoine viscéral) (Figure2a).

- **La muqueuse** : Une couche profonde, épaisse de 0,3 à 1mm, elle comporte un revêtement épithélial soutenu par un tissu conjonctif appelé chorion (Marieb et Hoehn, 2010). Cette couche possède quatre types cellulaires différents :

- Les cellules principales qui produisent le pepsinogène et la lipase gastrique (Stevens et Lowe, 2006).

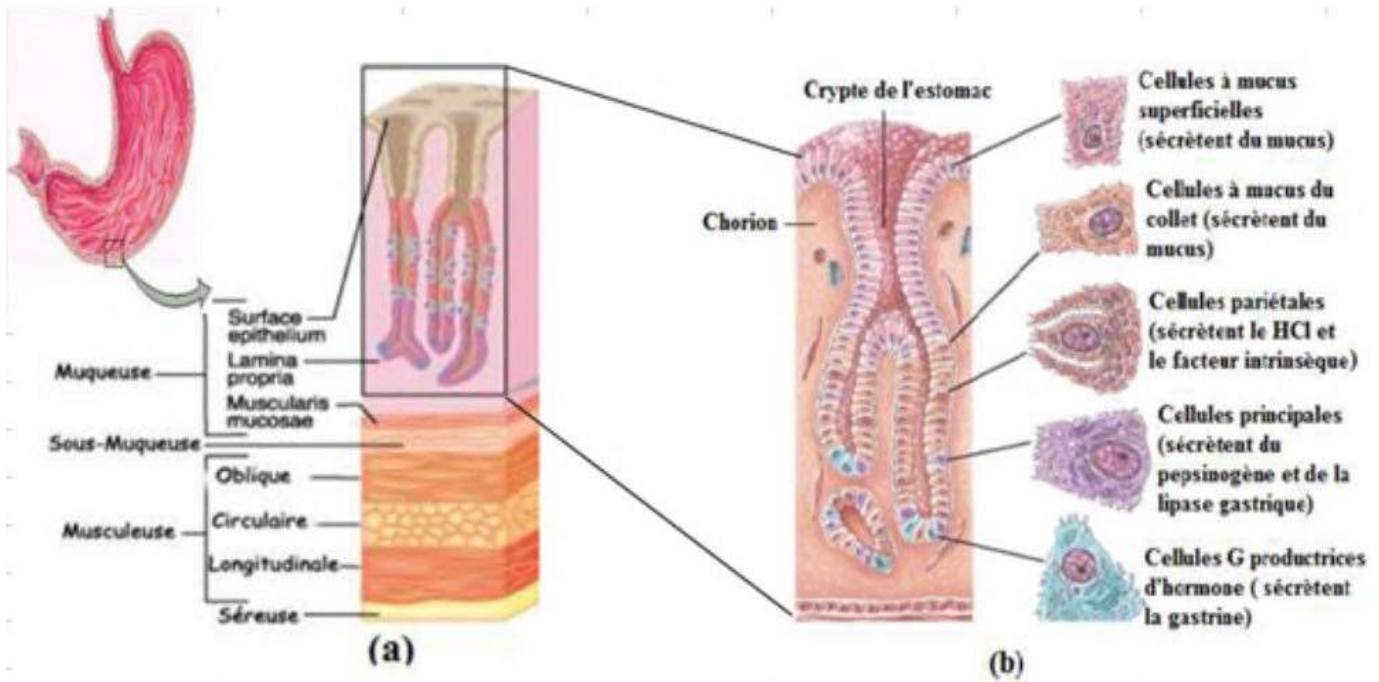
- Les cellules pariétales (cellules bordantes) qui sécrètent de l'acide chlorhydrique et le facteur intrinsèque (Tortora et Derrickson, 2010).

- Les cellules à mucus (cellules du collet), qui ont le rôle de protection de la surface de l'estomac contre l'agressivité de l'acide chlorhydrique (Lacour et Belon, 2015).

- Les cellules neuroendocrines gastriques (cellules «G»), qui sécrètent la gastrine sous la stimulation du système parasympathique et des peptides gastriques (Heath *et al.*, 2008).

- **La sous-muqueuse** : est constituée d'un tissu conjonctif assez dense, riche en plasmocytes, mastocytes, lymphocytes isolés et polynucléaires éosinophiles. Elle contient des vaisseaux sanguins, des neurofibres et follicules lymphatiques (Marieb et Hoehn, 2010).

- **La musculuse:** Elle contribue au processus de brassage et de progression du bol alimentaire. Elle comporte trois types de fibres musculaires lisses, longitudinales externes, circulaires moyennes et obliques internes (Lacour et Belon, 2015).
- **La séreuse :** Enfin, la tunique externe ou la séreuse, est formée de tissu conjonctif lâche recouvrant d'une seule couche de cellules aplaties et composant le péritoine viscéral (Marieb et Hoehn, 2010).



**Figure 2:** Histologie de l'estomac. (a) coupe longitudinale de la tunique de la paroi de l'estomac. (b) schéma agrandi des types de cellules qui la compose (Marieb et Hoehn, 2010 ;Lacour et Belon, 2015).

### 3-Physiologie des sécrétions gastriques

Le principal rôle de l'estomac est de transformer les aliments à l'état de chyme semi-liquide afin de les rendre acceptables pour l'intestin. Parmi les multiples et différentes fonctions, motrice, d'extrusion, d'absorption, sensorielle, endocrine et humorale, assurées par l'estomac, la fonction sécrétoire est un élément capital de la digestion (modification mécanique et chimique de la nourriture) (Lacour et Belon, 2015).

L'estomac sécrète en moyenne 2 à 2,5 litres de suc gastrique par vingt-quatre heures chez les jeunes sujets, avec 400 ml sécrétés pendant les 12 heures de repos nocturne. Le suc gastrique est un liquide incolore, limpide et acide (pH compris entre 1,5 et 2,5) (Lacour et Belon, 2015), il est

principalement constitué de substances minérales et organiques.

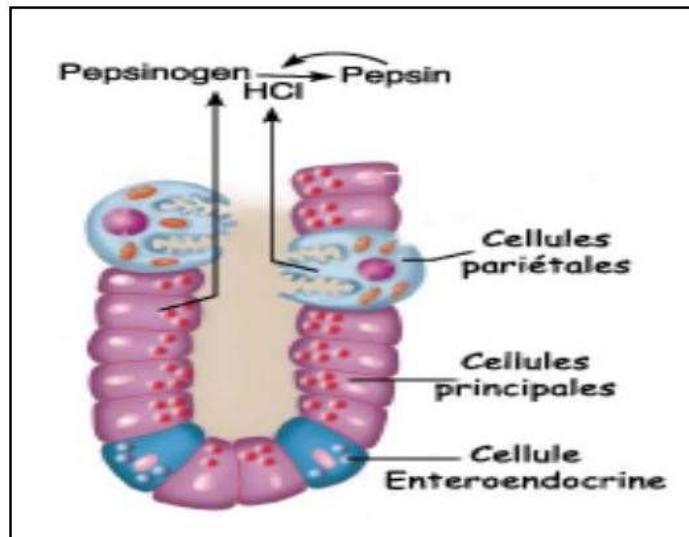
### Les substances minérales :

- **L'acide chlorhydrique (HCl)**: est sécrété par les cellules bourdantes. La production d'ions  $H^+$  est assurée par la dégradation de l'acide carbonique  $H_2CO_3$ , formé à partir du  $CO_2$  intracellulaire et de l'eau grâce à une enzyme l'anhydrase carbonique (Dadoune et *al.*, 2000). Il agit comme désinfectant contre les bactéries et les virus qui sont absorbés avec la nourriture (Menche, 2006).

- **Les bicarbonates** : sont sécrétés par les cellules a mucus et restent confinés en majorité dans la couche de mucus participant a la défense de la muqueuse gastrique contre l'acidité. Elle est stimulée par les prostaglandines qui ont un rôle cytoprotecteur (Lacour et Belon, 2015).

### -Substances organiques

- **Le Pepsinogène**: est la forme inactive de la pepsine qui est activé par l'acidité gastrique (Lacour et Belon, 2015). Il est produit par les cellules principales (Figure 3) et sa libération dans des conditions acides par exocytose provoque son clivage en pepsine, une enzyme protéolytique (Pearson et Hutton, 1998).



**Figure 3:** Sécrétion de la pepsine par les cellules principales (Pearson et Hutton, 1998)

- **Le mucus** : le mucus est synthétisé par les cellules de surface de la muqueuse gastrique ainsi que par les cellules annexes glandulaires. Son principal rôle est la protection de la muqueuse contre l'agression de l'acide chlorhydrique et de la pepsine (Menche, 2006). La sécrétion de mucus est stimulée, comme celle des bicarbonates, par les prostaglandines (Lacour et Belon, 2015).

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

. - **La lipase gastrique** : est sécrétée par les cellules principales. Elle est active en milieu acide, et hydrolyse les triglycérides en diglycérides et acides gras par coupure de liaisons ester externe (Lacour et Belon, 2015).

#### 4-Mécanisme de la sécrétion acide

La sécrétion de l'acide chlorhydrique (HCl) est assurée via L'ATPase H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ou pompe à protons. Cette dernière, constituée de deux sous unités  $\alpha$  et  $\beta$  sous forme dimérique ou tétramérique, est située au niveau de la membrane apicale des cellules pariétales (Silbernagl et Despopoulos, 2001).

Le phénomène de sécrétion débute par l'insertion des canalicules dans la membrane luminale des cellules pariétales et l'ouverture des canaux Cl<sup>-</sup> et K<sup>+</sup>, l'augmentation de la concentration locale de K<sup>+</sup> active la H<sup>+</sup>/K<sup>+</sup> ATPase qui permet la libération des protons.

Cette sécrétion est effectuée par des échanges entre ions (H<sup>+</sup> cytoplasmiques contre K<sup>+</sup> issus de la lumière gastrique). Cet échange s'accompagne de la libération d'un ion Cl<sup>-</sup> formant l'acide chlorhydrique (HCl) qui sera déversé dans la lumière gastrique (Kirkiacharion, 2010).

Les ions H<sup>+</sup> sécrétés par les cellules pariétales proviennent de la dissociation du H<sub>2</sub>CO<sub>3</sub> formé à partir du CO<sub>2</sub> et H<sub>2</sub>O sous l'action de l'anhydrase carbonique. Les ions bicarbonates (HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>) sont éliminés dans le sang en échange d'ions Cl<sup>-</sup> au pôle basolatérale de la cellule (Figure 4) (Marieb et Hoehn, 2010).

Au fur et à mesure que les ions H<sup>+</sup> sont pompés vers le milieu extracellulaire, les ions HCO<sub>3</sub><sup>-</sup> s'accumulent à l'intérieur des cellules pariétales, puis seront éjectés dans le sang à travers la membrane plasmique du pôle basal des cellules sanguines capillaires (Marieb et Hoehn, 2010).

Il existe ainsi une importante variation du pH plasmatique en cours de digestion. L'arrêt de la sécrétion acide est lié au repli dans la cellule des canalicules sécrétoires (Silbernagl et Despopoulos, 2001; Lacour et Belon, 2015) .

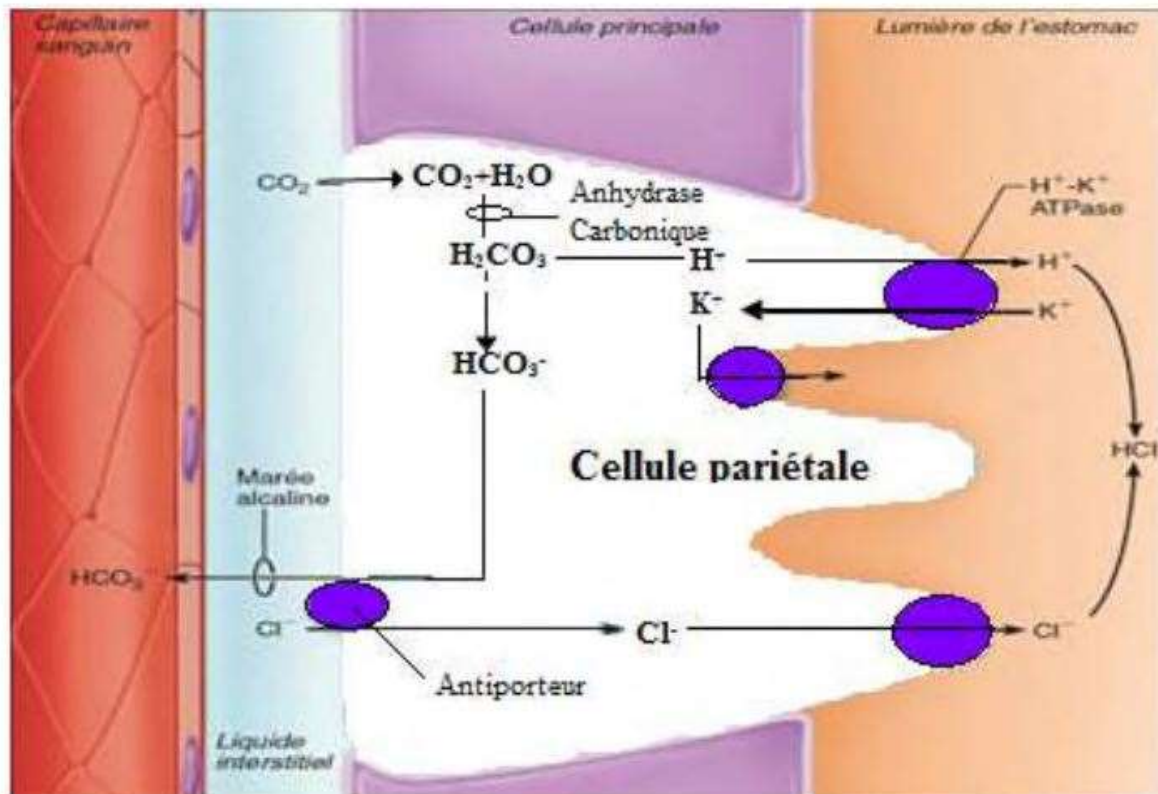


Figure 4 : Mécanisme de la sécrétion du HCl par les cellules pariétales (Marieb et Hoehn,2010).

## 5-Régulation de la sécrétion gastrique

La sécrétion du suc gastrique est régie par des facteurs nerveux et hormonaux. La vue, l'odeur, et le goût des aliments déclenchent des réflexes de la partie parasympathique du système nerveux autonome, qui induisent l'inhibition ou la stimulation de la sécrétion gastrique (Chevallier, 2005; Marieb et Hoehn, 2010) .

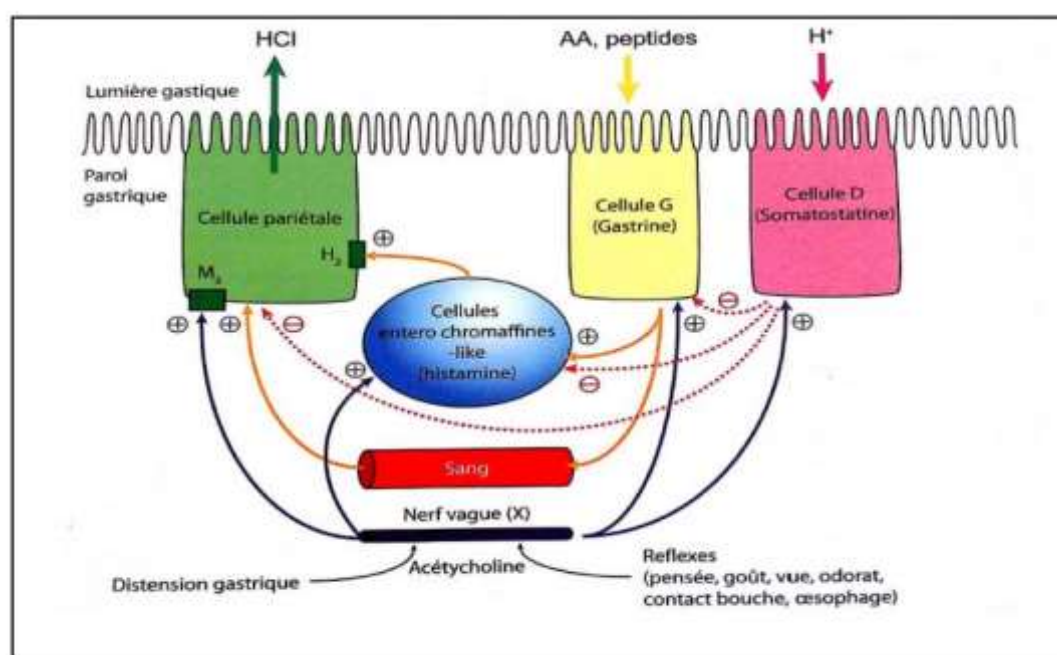
### ❖ Les stimulants de la sécrétion gastrique

Les trois stimulants de la sécrétion acide des cellules pariétales sont:

- **L'histamine** : produit par les histaminocytes ou cellules entéro chromaffines-like (ECL) (Figure 5) (Lacour et Belon, 2015). Elle stimule les cellules pariétales voisines par voie paracrine via des récepteurs H2 couplés à l'adényl cyclase, qui transforme l'ATP en AMP cyclase, ce qui augmente la sécrétion du HCl (Vallot et *al.*, 1996).
- **La gastrine** : provient des cellules G de l'antre pylorique (Vander, 2001), sa sécrétion est stimulée par la présence d'aliments dans la cavité gastrique et elle est inhibée par l'augmentation de la concentration des ions H<sup>+</sup> via la somatostatine (Beaugerie et *al.*,2014). Elle agit par voie

endocrine sur les cellules pariétales et les histaminocytes en stimulant la libération d'histamine (Lacour et Belon, 2015).

• **L'acétylcholine** : libéré par les neurones post-ganglionnaires du système parasympathique, il joue un rôle prépondérant dans la stimulation de la sécrétion d'acide, de gastrine et d'histamine. L'acétylcholine stimule également la sécrétion de pepsinogène par les cellules principales via l'augmentation de la concentration en  $\text{Ca}^{2+}$  (Figure 5) (Ader et al., 2006; Lacour et Belon, 2015).



**Figure 5:** Mécanisme intercellulaire de la stimulation de la sécrétion de l'acide gastrique (Lacour et Belon, 2015).

#### ❖ Les inhibiteurs de la sécrétion gastrique :

Les principaux inhibiteurs de la sécrétion acide sont :

- **La somatostatine** : un puissant inhibiteur de la pepsine et de la gastrine. Il est principalement sécrété par les cellules D de l'antrum à la suite de l'augmentation de la concentration des ions  $\text{H}^+$  dans la cavité gastrique (Pearson et Hutton, 1998; Rhoades et Tanner, 2005).
- **La sécrétine** : est une hormone digestive duodénale qui participe également à l'inhibition de la sécrétion pariétale acide. Elle est libérée dans la circulation sanguine en réponse à l'arrivée de nutriments dans le duodénum (Kierszenbaum, 2006).
- **Les prostaglandines** : produites par les cyclo-oxygénases, essentiellement les  $\text{PGE}_2$ , elles demeurent un facteur critique de l'homéostasie gastrique. La prostaglandine  $\text{E}_2$  inhibe la

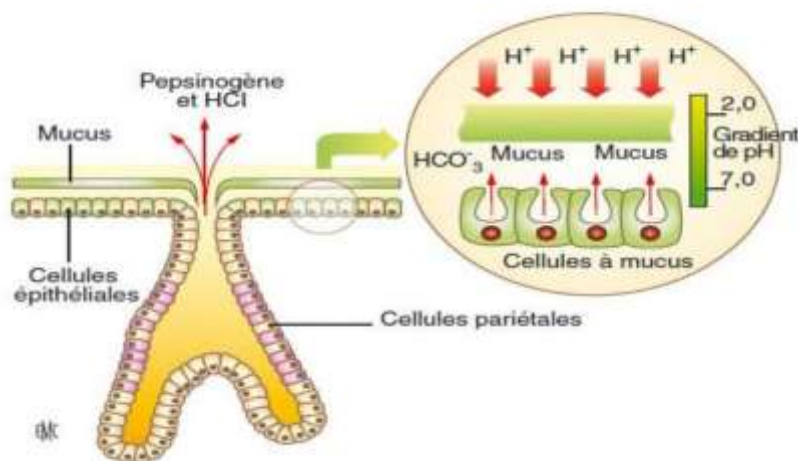
sécrétion acide, et la fluctuation de son taux au cours d'un traitement par 10 AINS est une préoccupation majeure en ce qui concerne le maintien de l'intégrité de la muqueuse gastrique (Salena et Hunt, 2005).

## 6. Mécanisme de défense de la barrière muqueuse

• **Le mucus** : C'est un film continu qui assure une protection physique et chimique contre l'acidité et les enzymes du suc gastrique ; la sécrétion de mucus est stimulée par les prostaglandines (Lacour et Belon, 2015). **(Figure 06)**:

### ✓ Rôle du mucus :

- il protège contre des agressions mécaniques par son effet lubrifiant.
- il protège contre l'auto – digestion de l'estomac par la pepsine en inactivant celle qui est en contact de la couche qu'il forme à la surface de la muqueuse (mais il est sans effet sur celle qui est dans la lumière et est mélangée aux aliments).
- étant alcalin, il protège contre l'attaque acide en neutralisant HCl de sorte que le pH est neutre au contact de la muqueuse (mais il est sans effet sur HCl libre dans la lumière) (Sherwood, 2015).



**Figure 06** : Représentation schématique de l'épithélium superficiel de la muqueuse gastrique et les cellules de mucus (Bado et Sobhani, 2011).

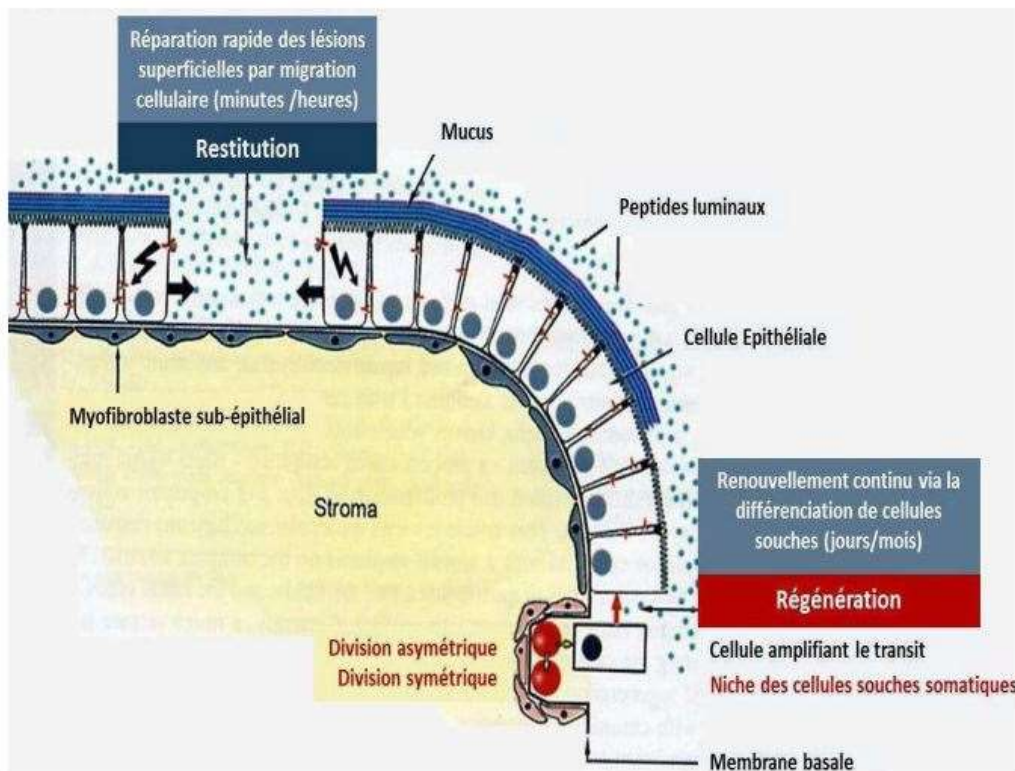
• **Les prostaglandines**: conservent l'intégrité de la barrière muqueuse gastrique en stimulant la sécrétion du mucus gastrique et de bicarbonates, freinant la sécrétion de HCL, elles permettent la dilatation des vaisseaux de la muqueuse et favorisent un meilleur apport en oxygène pour les cellules (Dine *et al.*, 2008).

• **Le bicarbonate:** il est sécrété par les cellules à mucus, participant à la défense de la muqueuse gastrique contre l'acidité gastrique, la sécrétion des bicarbonates est fortement stimulée par les prostaglandines qui ont un rôle cytoprotecteur (Bado et Sobhani, 2011).

❖ **Renouvellement tissulaire épithélial :** Le maintien de l'intégrité tissulaire épithéliale est assuré par deux processus Complémentaires (**Figure 07**) :

✓ **La régénération continue** qui se fait via la prolifération et la différenciation des cellules souches progénitrices. Ce processus est responsable de l'auto-renouvellement de la muqueuse épithéliale et dure tout au long de la vie adulte. La régénération tissulaire à partir des cellules souches somatiques multipotentes est un mécanisme prédominant au niveau des muqueuses épithéliales (Alison *et al.*, 2006; Blanpain *et al.*, 2007).

✓ **La réparation tissulaire (restitution)** qui permet la restitution rapide des lésions superficielles de la muqueuse. La ré-épithélialisation se fait par migration des cellules avoisinantes vers le site de la lésion. Ce processus commence quelques minutes après la lésion (Silen *et al.*, 1985; Hoffmann, 2005).



**Figure 07 :** Représentation schématique des deux mécanismes majeurs de régénération et restitution épithéliales (Silen *et al.*, 1985; Hoffmann, 2005).

## II-Pathologies gastriques

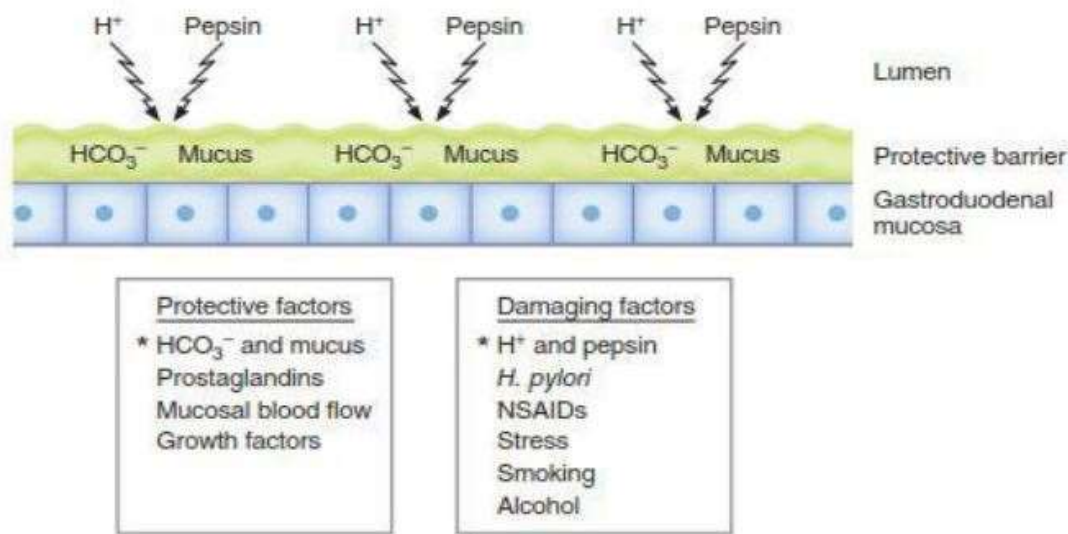
Comme tout autre organe, l'estomac est sujet à plusieurs pathologies, telles que les gastrites, reflux bilieux duodéno-gastrique sans retentissement muqueux évident et ulcère gastrique (Ibara *et al.*, 1993). Notre étude s'intéresse à la maladie ulcéreuse gastroduodénale

### 1. Les pathologies liées au stress oxydant

Dans l'état actuel des connaissances, nous pouvons avancer les certitudes suivantes concernant le stress oxydant et les problèmes de santé qui en découlent (Gil del Valle *et al.*, 2013). L'oxydation des lipides et celle de l'ADN via la formation de dérivés toxiques de l'oxygène sont respectivement impliquées dans le développement de maladies cardiovasculaires et du cancer (Lesgards *et al.*, 2002). Le rôle du stress oxydant dans la relation syndrome métabolique – diabète de type II – maladies cardiovasculaires est de plus en plus établi (Kusano et Ferrari, 2008). Les maladies dégénératives seraient imputables au stress oxydatif généré par les radicaux libres (Lesgards *et al.*, 2002). Par conséquent, il est de plus en plus évident que nos défenses naturelles ne suffisent plus à combattre ces ennemis. Nous observons aujourd'hui un déséquilibre en faveur des radicaux libres sur les défenses naturelles de l'organisme. Cette montée en faveur des radicaux libres explique, en partie du moins, la recrudescence des cas d'Arthrose et polyarthrite rhumatoïde (Henrotin *et al.*, 2005) et de l'Inflammation (Zafrilla *et al.*, 2002).

### 2. Stress oxydatif gastrique

Au cours du stress oxydatif gastrique, le déséquilibre des facteurs agressifs et protecteurs de l'estomac joue un rôle essentiel dans l'hémorragie gastrique et la formation d'ulcère (Figure 08). La surproduction des espèces réactives de l'oxygène (ERO) a été considérée comme l'un des principaux facteurs pathogènes qui entraîne directement des dommages oxydatifs, y compris la peroxydation des lipides, l'oxydation des protéines et des lésions de l'ADN, qui peuvent conduire à la mort cellulaire (Chai, 2011).

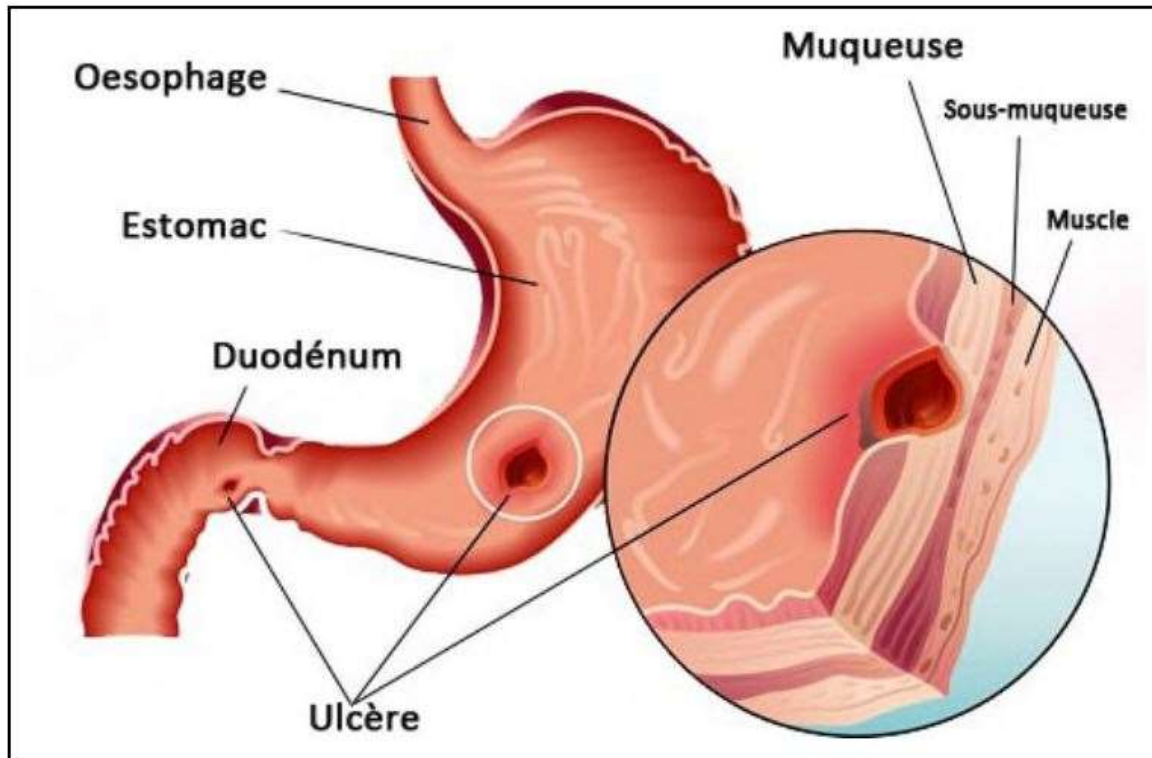


**Figure 08 :** Les facteurs protecteurs et agressifs de la mucus gastrique (Costanzo, 2012).

### 3.Ulcère gastrique

#### 3.1. Définition

Ulcère de l'estomac (également appelé ulcère gastrique UG), est une plaie ouverte, caractérisée par une perte macroscopique de substance d'un épithélium cutané ou d'une muqueuse, atteignant en profondeur la musculature d'une part, et d'autre part par une réaction inflammatoire profonde et qui a pour particularité de ne pas avoir tendance à cicatrifier spontanément, il est à différencier des érosions et abrasions (muqueuse) et ulcérations (sous – muqueuse) qui sont plus superficielles et n'atteignent donc pas la musculature et ne laissent pas de cicatrice en guérissant. Il s'agit d'une affection chronique qui évolue par poussées, symptomatiques ou non, elle est aussi récidivante (Zeitoun *et al.*, (2014).

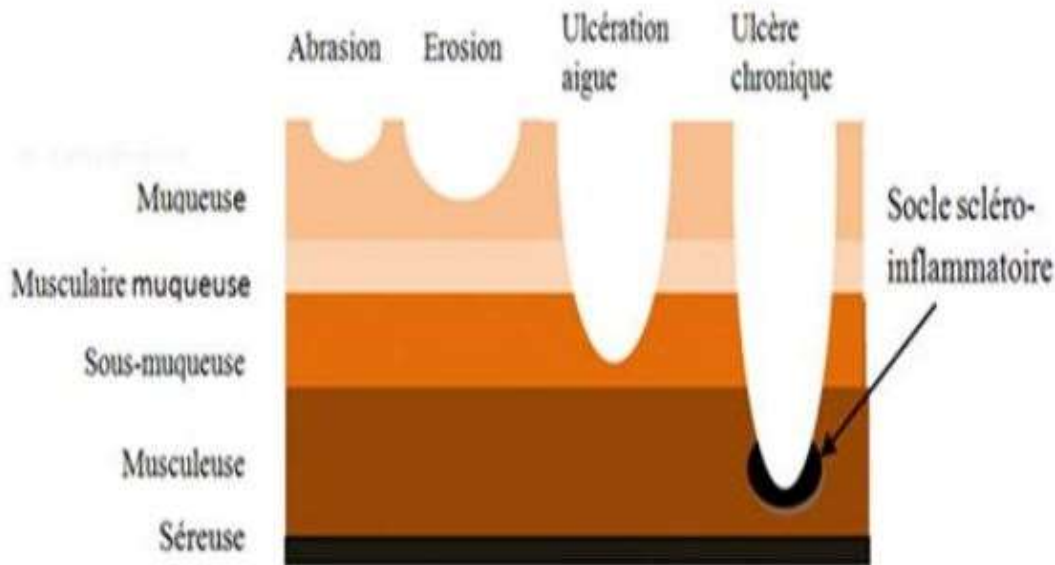


**Figure 09:** Représentation de l'ulcère gastroduodénal (Inspirée par Lacour et Belon, 2015)

### 3.2. Physiopathologie

La physiologie de la lésion de la muqueuse gastrique résulte d'un déséquilibre entre les facteurs de protection et les facteurs agressifs. Différents agents nocifs sont impliqués dans la pathogenèse des lésions de la muqueuse gastrique, y compris la consommation de l'alcool (éthanol), l'acide chlorhydrique gastrique, les radicaux libres d'oxygènes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), le stress et l'infection par *Helicobacter pylori* (Amirshahrokhi et Khalili, 2015).

L'ulcère se manifeste par des abrasions qui détruisent la partie superficielle des cryptes et l'érosion détruisant les cryptes et les glandes, ce sont des lésions limitées à la muqueuse, et des ulcérations qui atteignent la sous-muqueuse; bien que l'ulcère ne soit pas une maladie mortelle, il peut mener à des complications plus sérieuses comme Saignement gastro-intestinal, perforations, sténose du pylore, hémorragie ulcéreuse, douleurs abdominales aiguës, inhibition de la respiration (Louvet, 2010), conduisant à l'ulcère chronique. Qui est induit par l'exposition de la muqueuse altérée à l'acide chlorhydrique et de la pepsine et/ou par la prédominance des anomalies de défense et de réparation de la muqueuse (Oberdiac et Mineur, 2010) (**Figure ci-dessus**).



**Figure 10** : Classification anatomo-pathologique des pertes de substance gastrique (Aziz *et al.*, 2012).

### 3.4. Facteurs d'agression de la muqueuse gastrique

L'intégrité de la muqueuse gastrique est maintenue par un processus dynamique de la prolifération et la mort cellulaire, parmi les différents facteurs impliqués dans les lésions de la muqueuse gastrique, les dommages oxydatifs et l'apoptose provoquée par diverses ulcérogènes (Rostami-Motamed *et al.*, 2015).

La muqueuse gastrique est continuellement exposée à des facteurs d'agression. (Rozza *et al.*, 2013) :

- **L'acide chlorhydrique (HCL)** : Cet agent est considéré comme un facteur agressif important dans l'estomac et est connu pour son induction de dommages gastriques lorsqu'il est introduit de manière exogène en quantité excessive dans l'estomac normal. Le HCl endogène dénature les protéines dans la membrane plasmique et catalyse les groupements polysaccharidiques des protéoglycanes dans la couche de la muqueuse protectrice recouvrant la surface luminale de l'estomac induisant la fragilité de la muqueuse. Le HCl exogène quant à lui provoque de graves dommages nécrotiques par action nécrosante directe sur la muqueuse (Havsteen, 2002).
- **Le Pepsinogènes** : c'est un précurseur enzymatique inactif transformé par l'acidité gastrique en une enzyme protéolytique active, la pepsine, cette dernière ne permet cependant pas une décomposition complète des protéines alimentaires mais laisse simplement subsister des morceaux grossiers (Stevens et Lowe, 2006).

• **L'alcool** : L'alcool est un puissant agent ulcérologique, sa consommation excessive provoque des lésions hémorragiques aiguës, l'exfoliation de l'épithélium, infiltration de cellules inflammatoires et des érosions gastriques (Chen *et al.*, 2015; Jeon *et al.*, 2015). En outre, l'éthanol provoque des ulcères gastriques par abaissement des facteurs de protection de la muqueuse gastrique (Choi *et al.*, 2009).

• **Tabac** : Le tabagisme est un facteur étiologique pour le développement d'UG, les études ont à plusieurs reprises prouvé que l'utilisation de cigarette est associée au plus grand risque d'ulcère. Spécifiquement, des données ont suggéré que le tabagisme ait un impact direct sur la formation, la sévérité, et la rechute d'ulcère puisque les cigarettes contiennent la nicotine, qui peut augmenter le risque de développer un ulcère par entraînant l'estomac à augmenter sa production d'acide gastrique et réduisant sa production du mucus, qui diminue la protection de la doublure d'estomac contre l'acide (Goodwin *et al.*, 2009).

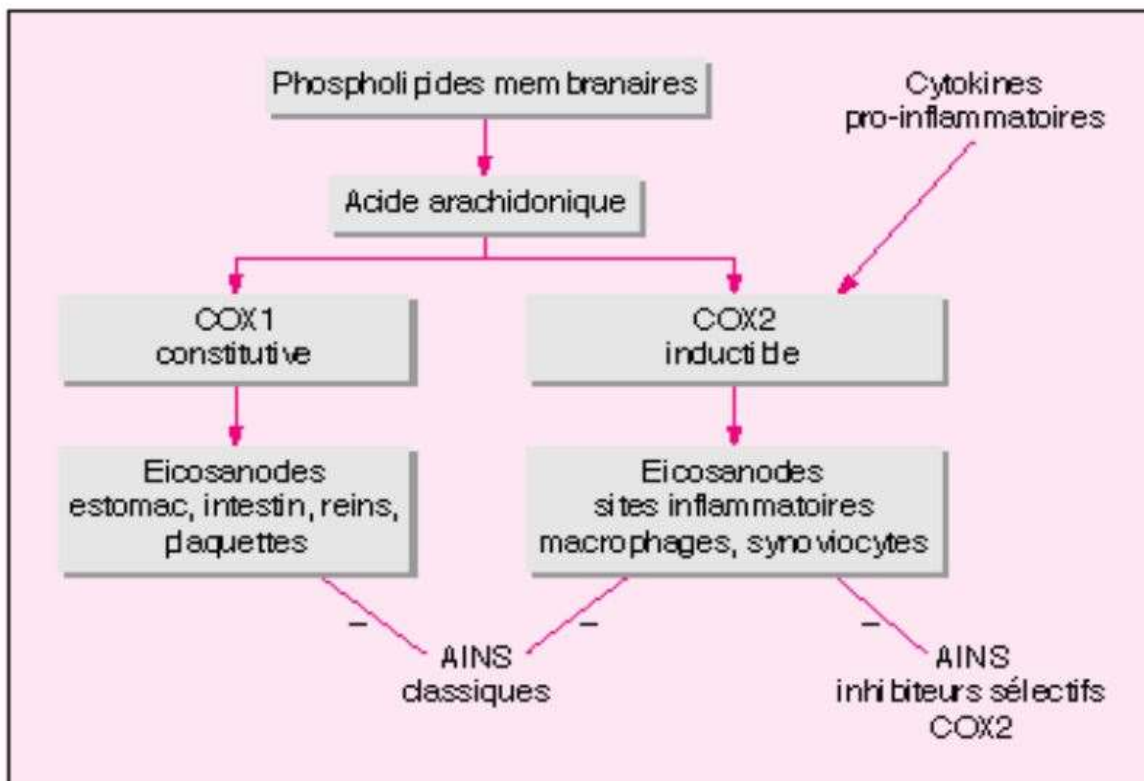
• **L'infection à *Helicobacter pylori*** :

*H. pylori* est une bactérie à Gram négatif colonisant la muqueuse gastrique, se présente comme bacille incurvé en forme de S (de Korwin et lehours, 2010). Cette bactérie est la principale cause de la maladie ulcéreuse, elle résiste à l'acidité gastrique grâce à la production d'uréase qui hydrolyse l'urée du liquide gastrique en ammoniac élevant ainsi le pH autour du microbe (Bigard, 1999). Ce pathogène induit une inflammation qui aboutie a la synthèse des chimiokines pro- inflammatoire (Beaugerie *et al.*, 2014). Cette réaction inflammatoire va se traduire sur le plan anatomopathologique par la survenue d'une gastrite chronique active définie par la présence de polynucléaires et de monocytes. *H. pylori* va par ailleurs induire une augmentation de la gastrinémie basale et stimulée (produite par les cellules G antrales) par baisse de la sécrétion de somatostatine par les cellules D' antrales (Bigard, 1999).

• **les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)** : Ils sont subdivisés en deux groupes, le premier groupe inclut les acides carbonyliques, l'ibuprofène, le naproxène, et l'indométacine; ces agents présentent un caractère acide et sont des inhibiteurs non sélectifs des COX. L'autre groupe comporte les acides enol comme l'azapropazone et le phénylbutazone (Sinha *et al.*, 2013).

La physiopathologie des lésions gastroduodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens passent d'abord par une diminution du flux sanguin muqueux, conséquence de l'inhibition de la cyclooxygénase qui pro duit des prostaglandines vasodilatatrices. Les lésions

endothéliales accentuent la baisse du débit sanguin muqueux et favorisent le processus inflammatoire dans la muqueuse digestive (Lamarque, 2004). Les AINS non sélectifs inhibent les deux iso-enzymes de la COX (COX-1 et COX-2). L'expression de COX-1 intervient au niveau du tube digestif dans la synthèse de mucus et l'accroissement du débit sanguin muqueux qui permettent le maintien de l'intégrité de la muqueuse gastroduodénale face à des agents érosifs (Takeuchi et *al.*, 2002). Les inhibiteurs sélectifs de la COX-2 ont le but d'inhiber sélectivement la production de prostaglandines au niveau du site inflammatoire (Figure 11) (Ferraz et *al.*, 1997).



**Figure 11 :** Mode d'action des AINS (Lamarque, 2001).

- **L'indométacine** Un médicament anti-inflammatoire non stéroïdien, fréquemment prescrit pour réduire la fièvre, la douleur, et l'inflammation et considéré comme étant l'AINS le plus agressif. En effet, l'indométacine a la propriété d'inhiber la cyclooxygénase (COX-2) empêchant ainsi la biosynthèse des prostaglandines et par conséquent la sécrétion du mucus (Arun Ray et *al.*, 2002) ce qui induit des érosions au niveau gastrique. L'inflammation causée par ces érosions contribue à aggraver l'ulcère en activant les phagocytes et les leucotriènes qui produisent des radicaux libres par l'action de la 5-lipooxygénase sur l'acide arachidonique (Katzung, 2004). De ce fait, la peroxydation lipidique produite par ces radicaux libres joue un rôle important dans l'aggravation de l'ulcère induit par l'indométacine (Naito et *al.*, 1995). L'indométacine peut

aussi atténuer directement la surface de la barrière hydrophobique de la muqueuse gastrique due à sa capacité de se lier à des phospholipides membranaires (Lamarque, 2004).

• **Le stress** : qui entraîne une vagotonie conduisant à la diminution du flux sanguin de la muqueuse gastrique, et à l'augmentation de la sécrétion de pepsinogène et d'acide (Martins *et al.*, 2014)

### 3.5. Les symptômes de l'ulcère gastrique

Les ulcères gastriques peuvent causer une douleur rongeant ou semblable à une brûlure dans la région épigastrique. La douleur se manifeste souvent d'une à trois heures après les repas et disparaît après l'ingestion de nourriture.

Les autres symptômes de l'ulcère comprennent le manque d'appétit, les éructations, les nausées, et les vomissements (Elaine et Marieb, 2008).

Ces ulcères peuvent entraîner de graves complications. Dans environ 20 % des cas, le sang s'écoule des vaisseaux sanguins endommagés et se répand dans le tube digestif, causant une hématomèse (vomissement du sang) et un méléna (évacuation de sang noire par l'anus) ce qui provoque une anémie si la perte est importante (Elaine et Marieb, 2008) .

### 3.6. Mécanismes physiologiques de défense contre l'ulcère gastrique

Les mécanismes qui participent à la protection de l'estomac sont (Silbernagl et Lang , 2012):

- a) **Le film muqueux**: gélifié d'une épaisseur de 0,1 à 0,5 mm, il protège la surface de l'épithélium ;
- b) **Les ions de bicarbonate ( $\text{HCO}_3^-$ )**: sécrétés par l'épithélium, ils diffusent dans le film de mucus ou ils vont tamponner les ions  $\text{H}^+$  provenant de la lumière de l'estomac ;
- c) **Les cellules épithéliales**: elles peuvent empêcher efficacement la pénétration des ions  $\text{H}^+$  ou refouler vers l'extérieur ceux qui sont rentrés;
- d) **Le flux sanguin**: La dernière ligne de défense est l'irrigation sanguine de la muqueuse le sang emporte rapidement les ions  $\text{H}^+$  ou fournit un apport d'ions  $\text{HCO}_3^-$  et des substrats du métabolisme énergétique .

### 3.7. Traitement de l'ulcère gastrique

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

#### ➤ Les antiacides

Ces molécules neutralisent les protons par son pouvoir tampon, protégeant la muqueuse gastrique, soit par pouvoir couvrant, soit par modification du mucus gastrique contre l'action de HCl (Gimenz *et al.*, 2000).

#### ➤ Les anti-sécrétoires

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

#### ➤ Les pansements gastriques

Les pansements gastriques sont des préparations médicamenteuses administrées par voie orale afin de protéger la muqueuse gastrique lésée ou risquant de l'être. Elle sert de rempart entre la muqueuse lésée et les sucs digestifs (dont l'acide chlorhydrique), elles agissent par effet mécanique en formant un gel venant tapisser la surface du contenu de l'estomac (Lechat *et al.*, 1982).

#### ➤ Eradication de *Helicobacter pylori*

L'éradication de *H. pylori* par une trithérapie adaptée constitue désormais le traitement de choix de la maladie ulcéreuse. Bien que *H. pylori* soit sensible, *in vitro*, à de nombreux antibiotiques, son élimination reste difficile, probablement du fait de sa localisation au sein du mucus gastrique acide, ce qui réduit l'activité locale des antibiotiques. Au début des années 1990, plusieurs essais cliniques italiens et français ont montré qu'un taux d'éradication de plus de 85 % pouvait être obtenu avec une trithérapie de sept à dix jours associant deux antibiotiques et un anti-sécrétoire. Les antibiotiques utilisés étaient la clarithromycine, l'amoxicilline et les nitro-imidazolés. L'anti-sécrétoire utilisé était un IPP, l'oméprazole (Bommelaer et Stef, 2009). Il est systématique en postopératoire ou après confirmation de l'infection par une sérologie (Zeitoun *et al.*, 2014).

### 3.8.Intoxication éthylique

L'intoxication éthylique peut aussi provoquer une inflammation de la muqueuse de l'estomac appelée gastrite, celle-ci jouant normalement un rôle protecteur de ce dernier. Elle se manifeste par des brûlures, des nausées, des vomissements (parfois sanglants) et/ou des douleurs épigastriques. Dans le cas de consommations abusives et régulières, la gastrite aiguë devient chronique, asymptomatique la plupart du temps et peu réversible.

Les intoxications à l'alcool présentent aussi un effet au niveau intestinal, modifiant la motricité et l'absorption de nutriments. Une diarrhée survient chez 10 à 50 % des alcooliques.

Les effets de l'alcool sur l'intestin sont en général modérés et peuvent disparaître rapidement, soit de 2 à 6 semaines après un sevrage, avec l'aide d'apports nutritionnels et vitaminiques.

### **3.9.Ranitidine**

Ranitidine hydrochlorideis N-{2-[[[5-[(diméthylamino) méthyl]-2furanyl]méthyl]thio] éthyl}-N-méthyl-2-nitro-1,1-ethenediamine (Figure 10), histamine H<sub>2</sub> antagoniste des récepteurs avec une structure furanring qui augmente sa puissance pour inhiber la sécrétion d'acide gastrique induite par divers stimuli. (NighatShafi et al,2013).

#### **Mode d'action**

Les antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> présentent une inhibition compétitive au niveau du récepteur H<sub>2</sub> des cellules pariétales, et supprime la sécrétion d'acide basale et stimulée par les repas. Les antagonistes des récepteurs H<sub>2</sub> inhibent l'acide production par compétition réversible avec l'histamine pour la liaison aux récepteurs H<sub>2</sub> sur le membrane basolatérale des cellules pariétales (Rakesh Pahwa et al.2016).

# CHAPITRE II

# La phytothérapie

## 1. Médecine traditionnelle

Selon l'OMS la médecine traditionnelle est l'ensemble des connaissances et pratiques explicables ou non utilisées pour diagnostiquer, prévenir ou éliminer un déséquilibre, physique, mental, ou social en se fondant exclusivement sur des connaissances acquises ou transmises de générations en génération, oralement ou par écrit. Les gens complètent souvent les soins qu'ils reçoivent dans les cliniques et les hôpitaux par un traitement proposé par un guérisseur traditionnel. En fait, d'après les estimations, la médecine traditionnelle assume 80% à 90% des soins de santé en Afrique (Jarald *et al.*, 2008). La médecine traditionnelle se rapporte aux pratiques et approches utilisant, séparément ou de façon combinée, des médicaments d'origine végétale, animale et minérale, des thérapies spirituelles (Singh *et al.*, 2012)

## 2. Phytothérapie

Le mot "phytothérapie" se compose étymologiquement de deux racines grecques : phuton qui signifie "plante" et thérapie qui signifie "traitement" (Gayet, 2013). La phytothérapie est une thérapie médicale qui utilise les plantes pour élaborer des remèdes destinés à améliorer le bien-être général et à soigner. Nombreuses plantes contiennent des principes actifs qui peuvent avoir les mêmes propriétés que des médicaments de synthèse. Au contraire de l'allopathie qui utilise des principes actifs purs pour produire des médicaments, la phytothérapie utilise la plante ou ses extraits. Les plantes médicinales sont faciles à utiliser, seraient potentiellement efficaces et peu coûteuses. Le mode de préparation et d'administration sont des facteurs déterminants dans un traitement (Hamza, 2011)

## 3. les plantes médicinales

La définition d'une plante médicinale est très simple. En fait il s'agit d'une plante qui est utilisée pour prévenir, soigner ou soulager divers maux. Les plantes médicinales sont des drogues végétales dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses (Farnsworth *et al.*, 1986). Environ 35 000 espèces de plantes sont employées par le monde à des fins médicinales, ce qui constitue le plus large éventail de biodiversité utilisé par les êtres humains. Les plantes médicinales continuent de répondre à un besoin important malgré l'influence croissante du système sanitaire moderne (Elqaj *et al.*, 2007).

### 3.1. Origine des plantes médicinales

### . Les plantes spontanées

Ce sont des plantes difficiles ou impossibles de les cultiver. Elles représentent encore, d'après certaines firmes importatrices, 60 à 70% des drogues du marché Européen. Quant à la valeur médicinale des plantes spontanées, elle se montre inégale puis qu'elle varie suivant l'origine, le terrain et les conditions de croissance (Bezanger-Beauquesne et *al.*, 1975 )

### . Les plantes cultivées

La culture des plantes évite ces inconvénients .Elle assure une matière première en quantité suffisante, homogène au double point de vue aspect et composition chimique. Elle peut être intensifiée ou non suivant les besoins médicaux. Naturellement, la culture doit s'effectuer dans les meilleures conditions possibles et tenir compte, entre autres, des races chimiques (Bezanger-Beauquesne et *al.*, 1975 ).

## 3.2.Utilisation traditionnelle des plantes médicinales

Depuis 150 ans, les plantes médicinales ont fourni à la pharmacie des médicaments très efficaces. Aujourd'hui, de nombreux travaux menés dans le domaine de l'ethnopharmacologie, nous montrent que les plantes utilisées en médecine traditionnelle et qui ont été testées sont souvent d'une part, des plantes efficaces dans les modèles pharmacologiques et d'autre part seraient quasiment dépourvues de toxicité (Gurib-Fakimm, 2006). Un certain nombre de plantes médicinales est encore utilisé de nos jours sous forme de décoction, infusions, macération et cataplasmes. Mais la plupart d'entre elles ont été délaissées au profit de produits pharmaceutiques de synthèse. Cependant, les connaissances actuelles permettent d'analyser ces plantes et souvent l'activité préconisée par nos ancêtres (Bourrel, 1993).

. **Décoction** Après avoir laissé tremper 24h à température ambiante, on porte à ébullition et on laisse frémir l'eau pendant environ 30 min. Laisser reposer 12 heures la préparation et filtrer ensuite (Delwiche, 2008).

. **Infusion** Mise en contact de la plante avec de l'eau bouillante pendant plusieurs minutes (Beloued, 2009). Elle se pratique pour les feuilles, les fleurs, les petites graines...etc. En créole, on entend souvent les termes de « féfúsé » ou « met' afugé » (Julie, 2011).

. **Macération** Consiste à faire tremper les plantes dans de l'eau froide pendant plusieurs heures. Pour ce qui est des quantités, il faut prévoir une cuillère à café de plantes pour une tasse d'eau, une cuillerée à soupe pour un bol, et trois cuillerées à soupe pour un litre.

Les plantes peuvent également macérer dans l'alcool, dans la glycérine, ou dans un autre solvant (Anne et Nogaret, 2003).

. **Cataplasmes** Préparation de plante en pâte pouvant être appliquée sur la peau dans un but thérapeutique. On peut également utiliser des bandes ou des compresses imbibées de préparation à base de plantes sur la peau (Julie, 2011).

L'ethnopharmacologie et l'ethnobotanique ont pour finalité la compréhension des pratiques et des représentations relatives à la santé, à la maladie, et la description, l'évaluation thérapeutique des plantes utilisées dans les pharmacopées traditionnelles. L'usage empirique des différentes préparations traditionnelles plantes est donc extrêmement important pour une sélection efficace de plantes puisque la plupart des métabolites secondaires de plantes employées en médecine moderne ont été découverts par l'intermédiaire d'investigations ethnobotaniques (Gurib-Fakimm, 2006)

### **3.4. Rôle des plantes médicinales en moderne**

Les plantes médicinales n'ont pas pour vocation première à soigner mais bien à renforcer et fortifier l'organisme, elles sont donc très efficaces en prévention. Cependant en synergie elles pourraient être le remède de bien des maux, en stimulant le système immunitaire et en apportant aussi beaucoup de vitamines et minéraux nécessaires au bon fonctionnement de notre organisme (Boukef, 1986).

### **3.5. Danger des plantes médicinales**

Les plantes médicinales ont parfois des effets indésirables indéniables. Les effets secondaires et indésirables de chaque plantes sont clairement identifiés et mis en avant. Cependant, chaque organisme est différent et si vous soupçonnez des effets indésirables dont une plante en est la cause, alors arrêtez le traitement. A vous de trouver les plantes qui vous correspondent le mieux (Iserin, 2001). Certaines plantes pourraient être toxiques à forte dose, mais pour cela il faudrait boire plus de 45 tasses par jour (cela ne nous viendrait même pas à l'idée) (Ozenda, 1991).

# Deuxième partie :

# Partie pratique

# CHAPITRE I :

# Matériels et méthodes

## 1. Matériel

### 1.1. Matériel végétal

La plante utilisée dans ce travail est *Punica granatum L.* qui a été achetée du marché local , l'échantillon ont été finement broyées pour obtenir une poudre fine conformément .La poudre de la grenade est conservée à la température ambiante dans de contenant hermétique à l'abri de la lumière vive jusqu'à le début de l'expérimentation .

#### 1.1 .1 .La grenade

##### 1.1.1.1. Description botanique

La grenade est le fruit d'un arbuste appelé grenadier, de nom latin *Punica granatum L.* appartenant à la famille des punicacées (Espiard, 2002). Il s'agit d'une baie ronde, cor-tiquée, c'est-à-dire à épicarpe cutines et dur, de la taille d'une pomme ou d'une orange, de 2 à 12 cm de diamètre.Elle est surmontée des restes du calice, formant une couronne dentée, qui la rend facilement identifiable. Son péricarpe, coriace et épais, est non comestible. Il forme une écorce dure appelée *Malicorium*, de couleur blanc jaunâtre, ou jaune foncé marbré de rouge ou encore violet très foncé et d'un beau jaune à l'intérieur du fruit avec une saveur amère et astringente renferme de nombreuses graines contenues dans des loges, séparées par des cloisons ténues et membraneuses. Toutes ces graines possèdent un mésocarpe charnuet gélatineux, acidulé et sucré, représentant la partie comestible du fruit (Elodie,2009),photographie de la grenade illustrée dans la figure 13.



**Figure 12 :** Photographie de la grenade (*Punicagranatum L.*)(Anonyme 1, 2016)

### 1.1.1.2. Classification botanique

Le grenadier, *Punica granatum*, a été décrit par Linné et introduit dans sa classification en 1753. Telle est cette classification (Spichiger et al., 2004 in Wald, 2009):

- **Règne** : Plantae
- **Division** : Magnoliophyta
- **Classe** : Magnoliopsida
- **Ordre** : Myrtales
- **Famille** : Punicaceae
- **Genre** : Punica
- **Espère** : *P. granatum*

Cette classification a été révisée en 2003, donnant naissance à la classification phylogénétique APGII, qui comporte 457 familles réparties dans 45 ordres.

### 1.1.1.3. Origine géographique

La grenade (*Punica granatum L.*), en latins Pomus et Granatus, ce qui signifie une tête de série ou de pomme granulaire, originaire de l'Iran à l'Himalaya dans le nord de l'Inde, où elle a été cultivée depuis des milliers d'années. Il y a plus de 1000 cultivars de *Punica granatum*, qui sont passés de l'Iran, à l'est en Chine et en Inde et à l'ouest par la région Méditerranéenne, sur le sud-ouest américain, la Californie et le Mexique (Levin, 1994 ; Lansky et Newman,2007).

La grenade est globalement cultivée dans de nombreuses régions géographiques, en répondant aux besoins nutritionnels et médicinales des populations des différents pays comme l'Iran, l'Inde, l'Egypte, la chine, la Tunisie, la Syrie, le Liban, la Turquie, la Grèce, Chypre, l'Italie, la France, l'Espagne, le chili, le Portugal, les Etats-Unis, Oman et plus récemment en Afrique du Sud (Al-Said et al., 2009;Holland et al.,2009 ; Fawoleet al.,2011).

## 1.2.Matériel animal

Notre étude a été réalisé sur vingt (20) rats males de type *Wistar Albinos* ,provenant de l'institut Pasteur d'Alger , d'un poids entre 185 et 243 g au début d'expérience .Les animaux

sont élevés à l'animalerie de la faculté de sciences de la nature et de la vie, à l'université Echahid Hamma Lakhdar .

Les rats sont soumis pendant un mois à une période d'adaptation où ils ont un accès libre à l'eau et l'aliment sous aux conditions de l'animalerie.

Les rats ont été séparés dans des cages aléatoirement .Ils sont divisés en 3 lots ( cinq rats par cage : n = 5) . Les cages sont munies d'un porte étiquette où sont mentionnés le nom du lot , avec la date de début de traitement .

### 1. 3. Matériel d'étude au laboratoire

Les matériels et réactifs utilisés dans les différents tests sont présentés dans l'annexe 1.

## 2 .Méthodes

### 2.1. Préparation de l'extrait aqueux

La plante étudiée(10g) est mis à macérer à l'obscurité et à température ambiante dans l'eau distillée 100 ml pendant 24 heures.Après la macération ,l'extrait aqueux est récupéré par filtration sur papier Wattman .Ensuite l'extrait a été évaporé à 56 C° à l'aide d'un évaporateur rotatif (Büchi Rotavapor R-200) jusqu'à l'obtention d'un résidu sec .Puis séché à l'étuve à une température ne dépasse pas 55C° . Enfin ce résidu sec été conservé à une température de +4C° (Matkowski et Piotrowcka ,2006) .



**Figure 13:** La plante en macération .



**Figure 14** : L'extrait aqueux dans l'évaporateur rotatif.

## 2.2. Calcul du rendement de l'extrait

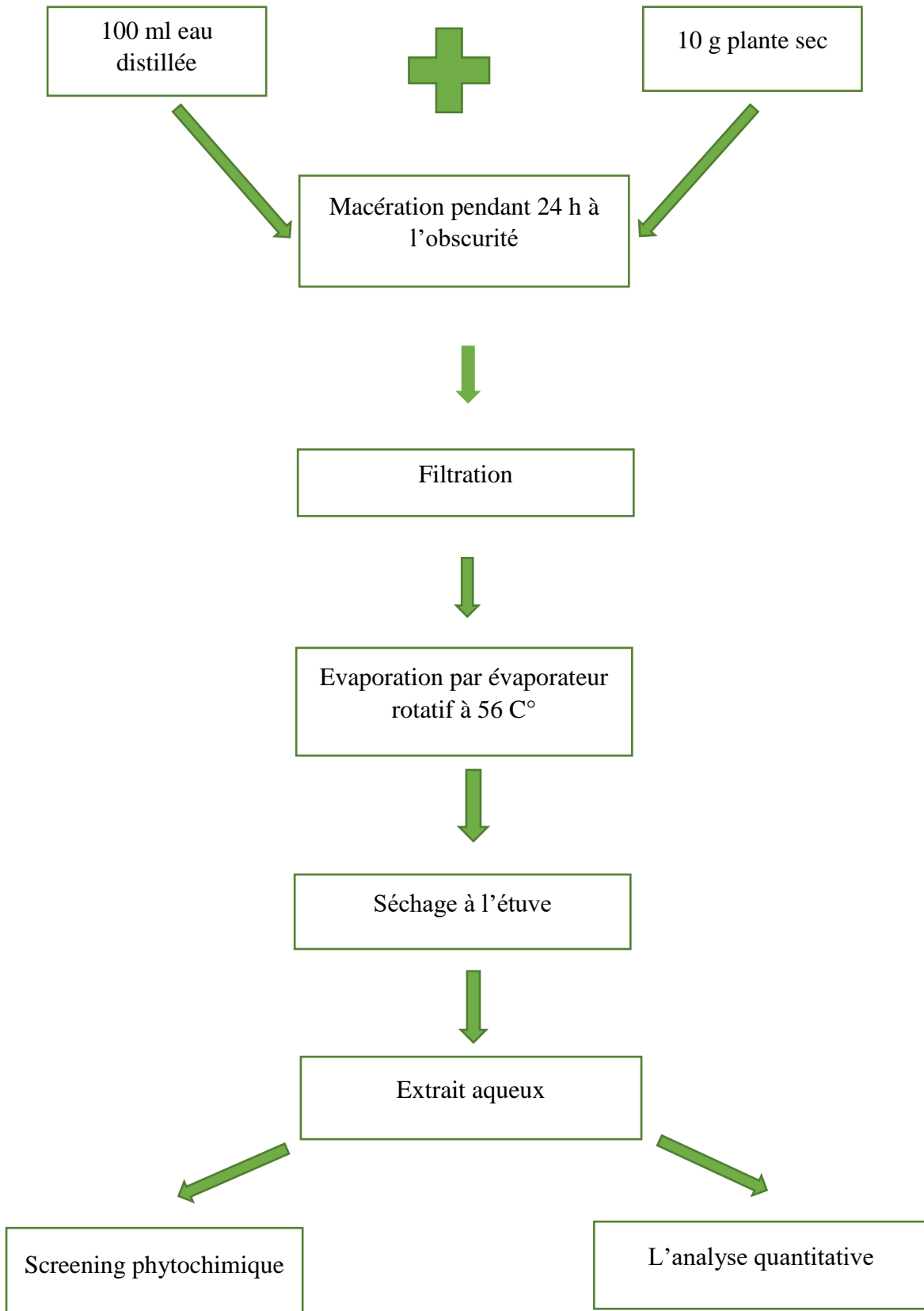
Le rendement de la plante en extrait est le rapport entre le poids de l'extrait et le poids de la plante à traiter (Harborne, 1998) ,Le rendement de l'extrait brut aqueux macéré isolé a été quantifié selon la formule :

$$\mathbf{R\% = PEB /PMV \times 100}$$

**R** : Rendement .

**PEB** : Poids de l'Extrait Brut (g) .

**PMV** :Poids de Matière Végétale (g) .



**Figure 15 :** Protocole de préparation de l'extrait aqueux.

## 2.3. Les analyses phytochimiques

### 2.3.1 .Alcaloïdes

1ml d'extrait végétal aqueux et hédroéthanolique sont additionné d'une goutte de HCl concentré, la solution obtenue est ajoutée 2 goutte de réactif de Drajendorf. L'apparition d'un précipité ou d'une coloration brun-rougeâtre indique la présence d'alcaloïdes (Bagre et *al.*, 2007)

### 2.3.2 Flavonoïdes

A5 ml d'extrait, sont ajoutés 2 à 3 gouttes d'HCl concentré et quelques copeaux de tournures de magnésium. La présence de flavonoïdes est indiquée par l'apparition d'une couleur rouge, orange ou rose (Athamena ,2009 ; Benzahi, 2001).

### 2.3.3. Terpénoïdes

A 5 mL d'extrait on ajoute 2 mL de chloroforme puis on ajoute 1 à 2 mL de l'acide sulfurique concentré, la présence des terpénoïdes est révélée par l'apparition de deux phases et une couleur marron en interphase (Chebrouk ,2009).

### 2.3.4. Phenolic

A l'extrait de 5 ml ,quelques gouttes de solution naturelles 5 % de chlorure ferrique . Un colorant vert foncé indique la présence de composés phénolique (Ayetree Rai Basumatary .2016) .

### 2.3.5. Tannins

Les tanins sont mis en évidence à partir de 0.5 ml d'extrait placé dans un tube en présence de quelques gouttes de FeCl<sub>3</sub> (1% préparé au méthanol). Après l'agitation de l'extrait, la couleur vire au bleu noir en présence de tanins galliques et au brun verdâtre en présence de tanins catéchiques (Karumi et *al.*, 2004; Rizk, 1982).

### 2.3.6. Saponosides : Test de mousse

A1 ml d'extrait est ajouté 2 mL d'eau chaude, après agitation (2 min) l'apparition d'une mousse persistante plus de 5 min, indique la présence de saponosides (Makhloufi, 2013)

## 2.4. Les analyses quantitatives (Dosage des antioxydants)

### 2.4.1. Dosage des polyphénols totaux (PPT)

Les polyphénols ont été déterminés par spectrophotométrie selon la méthode de FolinCioclateu (Singleton *et al.*, 1999);Ce réactif de Folin-Ciocalteu est constitué par un mélange d'acide phosphotungstique (H<sub>3</sub>PW<sub>12</sub>O<sub>40</sub>) et phosphomolibdique (H<sub>3</sub>PMo<sub>12</sub>O<sub>40</sub>), il est réduit par les phénols en un mélange d'oxydes bleus de tungstène (W<sub>8</sub>O<sub>23</sub>) et de molybdène(Mo<sub>8</sub>O<sub>23</sub>).

La teneur en composés phénolique totaux des échantillons étudiés est déterminée selon la méthode décrite par Kechar et Hallel (2016). Un volume de 250µl d'extrait est additionné à 750µl de réactif de Folin-Ciocalteu (dilue dix fois), auquel un volume de 750µl de carbonate de sodium (60g/l) est ajouté après cinq minutes. L'ensemble est incubé à l'abri de la lumière pendant 90mn, l'absorbance est mesurée à 725nm. La concentration en composée phénoliques des extraits, exprimée en mg équivalent d'acide gallique (E.A.G)/100g d'échantillon, est déterminée en se référant à la courbe d'étalonnage obtenue dans les mêmes conditions en utilisant l'acide gallique (**Annexe ;;;**).

### 2.4.2. Dosage des flavonoïdes totaux (FVT)

Les flavonoïdes possèdent un groupement hydroxyle (OH) libre, en position 5 qui est susceptible de donner un complexe coloré avec le chlorure d'aluminium. Les flavonoïdes forment des complexes jaunâtres par chélation des métaux (fer et aluminium). Ceci traduit le fait que le métal (Al) perd deux électrons pour s'unir à deux atomes d'oxygène de la molécule phénolique agissant comme donneur d'électrons (Zhishen *et al.*, 1999).

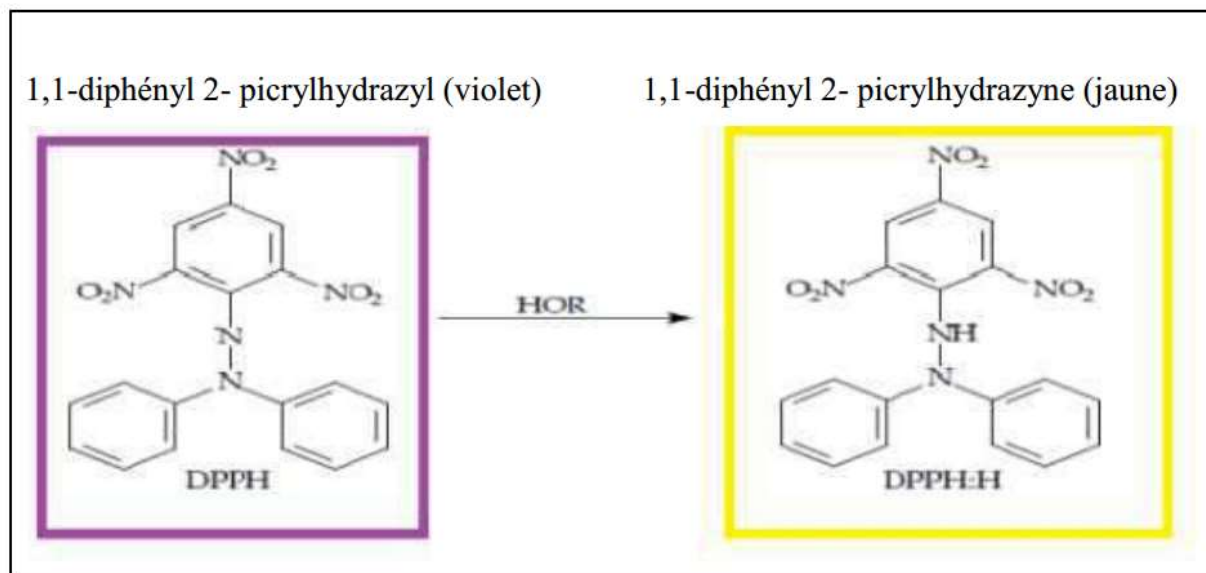
La teneur en flavonoïdes des échantillons étudiés est évaluée selon la méthode décrite par (Miguel *et al.* 2016) modifiée par (El-Haskoury *et al.* 2017).

Pour 750µl d'extrait sont ajoutées 750µl de chlorure d'aluminium (2%) après une heure d'incubation à température ambiante l'absorbance est mesurée à 420nm. La teneur en flavonoïde, exprimée en mg d'équivalent de quercétine (EQ)/100g de l'échantillon, est déterminée en se référant à une courbe d'étalonnage réalisée dans les mêmes conditions expérimentales avec de la quercétine (**Annexe ;;**).

### 2.4.3. Test du DPPH (diphénylpyryl-hydrazyl)

Le test de DPPH est couramment utilisé pour l'évaluation des capacités d plantes médicinales à piégeage des radicaux libres en raison de leur simplicité, stabilité, précision et reproductibilité

(figure 10) (Rubio-Moraga *et al.*, 2013). En présence des piègeurs de radicaux libres, le DPPH (2,2 diphenyl 1 picryl hydrazyl) de couleur violette se réduit en 2,2 Diphenyl 1 picryl hydrazine de couleur jaune (Boudjelal, 2012).



**Figure 16 :** Forme libre et réduite de DPPH° (Pereira Nunes *et al.*, 2012).

L'activité de piégeage radicalaire des extraits contre les radicaux DPPH a été mesurée en utilisant la méthode de Brand-Williams, Cuvelie et Berset (1995), modifiée légèrement comme suit: une aliquote (500ul) d'une solution méthanolique contenant différentes quantités ont été ajoutés à 1000ul d'une solution méthanol quotidienne DPPH préparée (0,1mM). Le mélange a été agité doucement et on laisse reposer à la température ambiante dans l'obscurité pendant 15min. Ensuite, l'absorbance a été lue à 515nm. 1,1-diphényl 2- picrylhydrazyl (violet) 1,1-diphényl 2- picrylhydrazine (jaune)

Pour tracer la courbe d'étalonnage en prenant l'acide ascorbique comme un standard à différentes concentrations (0.001- 0.03mg/ml), dont l'absorbance a été mesuré dans les mêmes conditions que les échantillons, le test est répété 3fois. Les résultats sont exprimés en tant qu'activité anti-radicalaire ou l'inhibition des radicaux libres en pourcentages (I %) en utilisant la formule suivante :

$$I \% \text{DPPH radical scavenging} = [(A0-A1)/A0]*100$$

Où:

**I %:** Pourcentage d'inhibition

**A0:** est l'absorbance du controle.

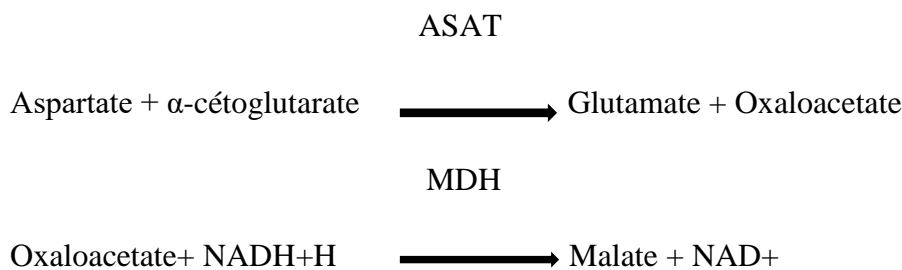
**A1:** est l'absorbance de l'échantillon (Morabbi et Jame, 2014)

## 2.5. Dosage des paramètres biochimique du sang

### 2.5.1. Dosage de l'aspartate aminotransférase (ASAT)

Dans notre étude, l'aspartate aminotransférase ont été déterminés suivant une méthode cinétique par un autoanalyseur de type (BIOLIS24j) en utilisant le Kit de réactif de l'aspartate aminotransférase (Murray,1984).L'ASAT initialement appelée oxalo acétate-transaminase (GOT) catalyse le transfert d'un groupe aminé d'aspartate vers l' $\alpha$ -cétoglutarate pour donner du glutamate et l'oxaloacetate .

L'oxaloacetate est réduit au malate par malate déshydrogénase (MDH) :



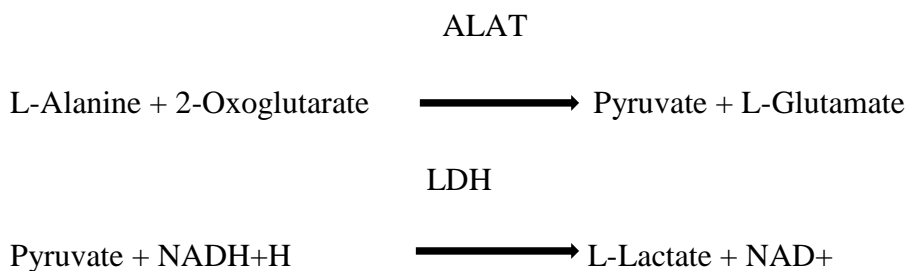
Le taux de diminution de NADH ,mesurée photométriquement . Elle est proportionnelle avec la concentration de ASAT catalyse dans l'échantillon ,la lecture se fait par spectrophotométrie à une longueur d'onde  $\lambda = 340 \text{ nm}$ .

**GOT** : transaminase flutanique oxaloacétique.

**MDH** : Malate Déshydrogénase.

### 2.5.2. Dosage de l'alanine aminotransférase (ALAT)

Le dosage de l'activité de l'alanine transférase (ALAT ou TGP) , est selon une méthode développée par Wroblewski et la Due ,et optimisée par Henry et Bergmeyer (conforme aux recommandations de l'IFCC ).Le schéma réactionnel est le suivant :



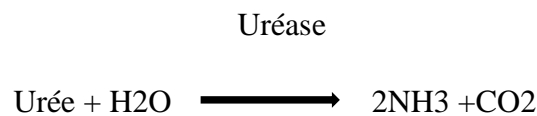
La diminution de l'absorbance due à la conversion du NADH en NAD<sup>+</sup> et proportionnelle à l'activité ALAT dans le spécimen, est mesurée à 340 nm. L'absence de PsP contribue à une forte amélioration de la stabilité du réactif reconstitué (Bergmeyer et al., 1978).

**TGP** : transaminase Glutamate pyruvate.

**LDH** : lactate Déshydrogénase.

### 2.5.3. Dosage de l'urée

Le dosage d'urée sérique se fait selon la méthode de Berthelot modifiée. L'urée est dosée en cinétique selon la réaction suivante :



Les ions ammonium, en présence de salicylate et d'hypochlorite de sodium réagissent en formant un composé de couleur verte (Dicarboxylindophenol) dont l'intensité est proportionnelle à la concentration en urée (Mac Key & Rackeyll, 1927)

### 2.5.4. Dosage de créatinine

La créatinine a été déterminée suivant une méthode cinétique colorimétrique sans déprotéinisation. La créatinine forme en milieu alcalin un complexe coloré avec l'acide picrique. La vitesse de formation de ce complexe est proportionnelle à la concentration de créatinine (Larsen, 1972)

## 2.6. Etude de l'activité anti-ulcère

### 2.6.1. Modèle d'ulcère induit par l'éthanol

Les rats sont divisés en 4 lots chaque lot se compose de cinq animaux. Tous les animaux ont reçu un traitement pendant 15 jours.

Lot 1 : lot traité par extrait de *Punica granatum L* 100 mg / Kg de poids corporel

Lot 2: lot témoin reçoit l'eau physiologique .

Lot 3: lot traité par Ranitidine (20 mg / Kg) .

Après un traitement de 15 jours, les ulcères gastriques ont été induits chez les souris par administration de 0.5 mL/100g d'éthanol à 97% v / v p.o. Les animaux étaient à jeun pendant 24

h avant l'administration de l'éthanol. Administration de l'éthanol (90 % v/v) ensuite le sacrifice a été réalisé 15 minutes après (Gasmi ,2019).

### **2.6 .2.Sacrifice des animaux, récupération de l'estomac, les reins et le foie**

Après 15 minutes d'administration d'éthanol ,ces animaux ont été sacrifiés sous anesthésie légère par chloroforme (94 %) par inhalation ,des échantillons de sang ont été prélevés pendant l'abattage des animaux dans des tubes EDTA pour l'FNS et des tubes secs .Le sérum a été obtenu par centrifugation pendant 10 min au 3000 tour / min et utilisé pour les analyses biochimiques .Le suc gastrique a été recueilli dans chaque estomac pour mesurer les volumes ,PH , acidité totale ,pepsine et de l'activité Catalase ( CAT) . L'estomac, le foie et les reins sont soigneusement récupérés, rincés par l'eau physiologique saline 0 .9 %, ensuite pesés.

Ces organes sont conservés au froid pour la préparation de l'homogénat pour le dosage des paramètres du stress oxydatif .Quelque estomac de chaque lot sont fixés dans le formol (10 %).

# CHAPITRE II :

# Résultats et discussion

## 1. Résultats

### 1.1. Les analyses qualitatives (Les analyses phytochimiques)

Les résultats d'essais phytochimiques montrent que l'extrait aqueux de *Punica granatum* riche en différents composés chimiques importants tels que les flavonoïdes, les phénols, saponoside, tanins et terpénoïdes mais notre extrait végétal est versé des alcaloïdes (tableau 01).

**Tableau 01:** Essais phytochimiques d'extrait aqueux de *Punica granatum* .

| Composés                                 | Alcaloïdes | Flavonoïdes | Terpénoïdes | Phenolic | Tannins | Saponosides |
|--|------------|-------------|-------------|----------|---------|-------------|
| Extrait aqueux de <i>Punica granatum</i> | -          | +           | +           | +        | +       | +           |

(+) : Présent (-) : Absent

### 1.2. Les analyses quantitatives (Dosage des antioxydants)

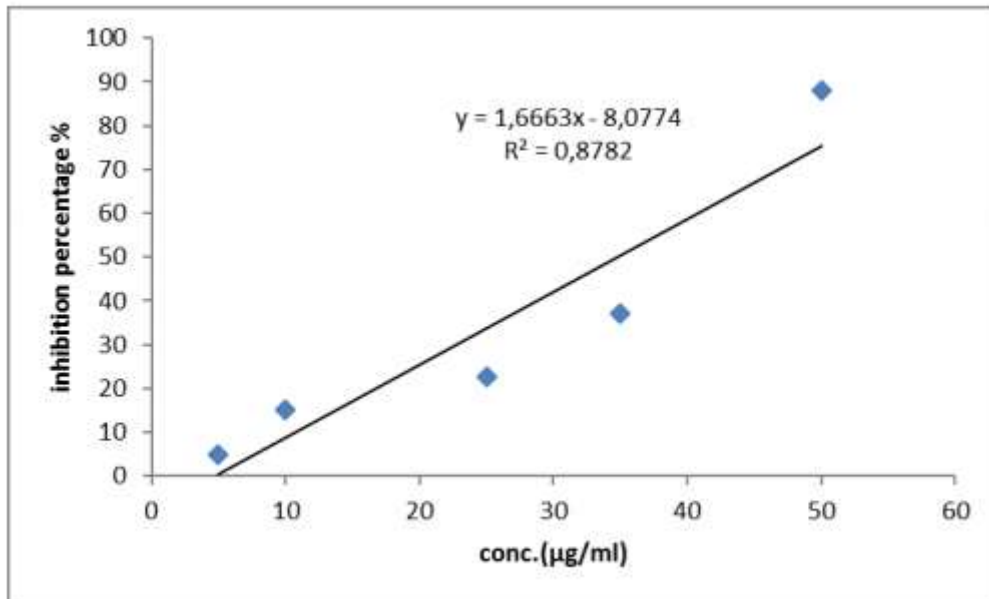
#### .Concentration totale en phénols et flavonoïdes

**Tableau 02 :** Taux de phénols et flavonoïdes dans l'extrait aqueux de *Punica granatum* .

| Composés                                 | Polyphénols totaux<br>(mg de GAE / g d'extrait) | Flavonoïdes totaux<br>(mg QE / g d'extrait) |
|--|---|---|
| Extrait aqueux de <i>Punica granatum</i> | 33,5 ± 33,7                                     | 3,25 ± 9,90                                 |

#### .Test du DPPH (diphenylpyryl-hydrazyl)

Figure( 17) est apparue l'activité antioxydante de *Punica granatum* , les résultats montrent que le pourcentage d'inhibition des radicaux libres augmente avec l'augmentation de l'extrait concentration, et les valeurs de CI50 dans le dosage de l'activité de piégeage des radicaux DPPH des extraits aqueux de *Punica granatum* est  $IC_{50} = 34,92 \mu\text{g} / \text{ml}$  .



**Figure 17** : Pourcentage d'inhibition et valeurs IC50 de extrait aqueux de *Punica granatum* .

A cause des circonstances du Covid- 19 ça nous a empêché de réaliser et les analyses du stress oxydatif et les coups histologiques.

Après le recueilli du sang des rats après leur sacrifice on a réalisé les analyses suivants dans ces tableaux.

### 1.3. Dosage des paramètres biochimique du sang

**Tableau 03 :** Valeurs de quelques paramètres biochimiques chez les rats des quatre lots.

| Les lots | ASAT<br>( UI / l ) | ALAT<br>( UI / l ) | CREATININE<br>( mg / l ) | UREE<br>( g / l ) | GLYCEMIE<br>( g / l ) |
|----------|--------------------|--------------------|--------------------------|-------------------|-----------------------|
| 1        | 65.12              | -                  | 12.06                    | 0.74              | 0.69                  |
|          | 69.93              | -                  | 10.38                    | 0.60              | 0.24                  |
|          | 549.2              | 1262               | 5.25                     | 0.53              | 0.26                  |
|          | 425.2              | 699.4              | 3.51                     | 0.25              | 0.55                  |
|          | 88                 | 485.2              | 4                        | 0.42              | 0.40                  |
| 2        | T + : 270.56       | -                  | 12.4                     | 0.77              | 0.84                  |
|          | T - : 908.4        | -                  | 3.15                     | 0.41              | 0.68                  |
|          | T - : 395.9        | -                  | 6.58                     | 0.44              | 1.31                  |
| 3        | 34.99              | -                  | 11.404                   | 0.62              | 1.26                  |
|          | 295                | -                  | 8.47                     | 0.54              | 1.06                  |
|          | 42.34              | 566.4              | 8.14                     | 0.91              | 1.51                  |
|          | 3.810              | -                  | 8.22                     | 0.27              | 1.16                  |
|          | 94.11              | -                  | 7.8                      | 0.55              | 0.95                  |

**Tableau 04:** Valeurs de référence de quelques paramètres biochimiques chez le rat (Andreu.,2005)

| Paramètres         | Valeurs usuelles |
|--------------------|------------------|
| Créatinine (mg/dl) | 0,5-1,5          |
| Urée (mg/dl)       | 6-23             |
| ALAT (UI/l)        | 20-90            |

Comme le montre la (Figure 18). les résultats des activités des enzymes transaminases sont apparus des augmentations significative des activités ALAT dans les lots traités par le grenadier et lots traités par Ranitidine par rapport au témoin . Alors que l'ASAT est augmenté que chez les animaux ulcéreux par rapport au groupe traité par le grenadier et le Ranitidine .

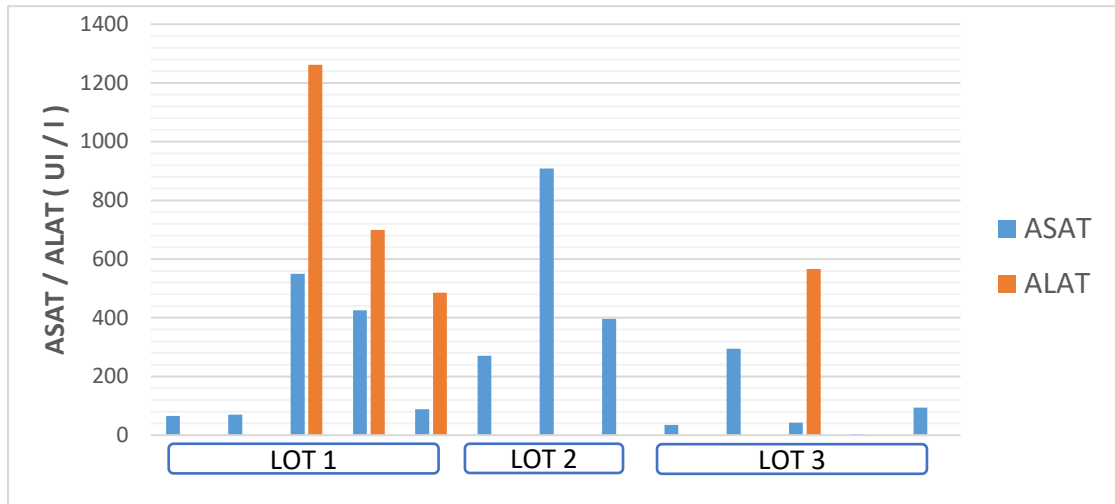


Figure 18 : Taux des ASAT et ALAT dans les trois lots.

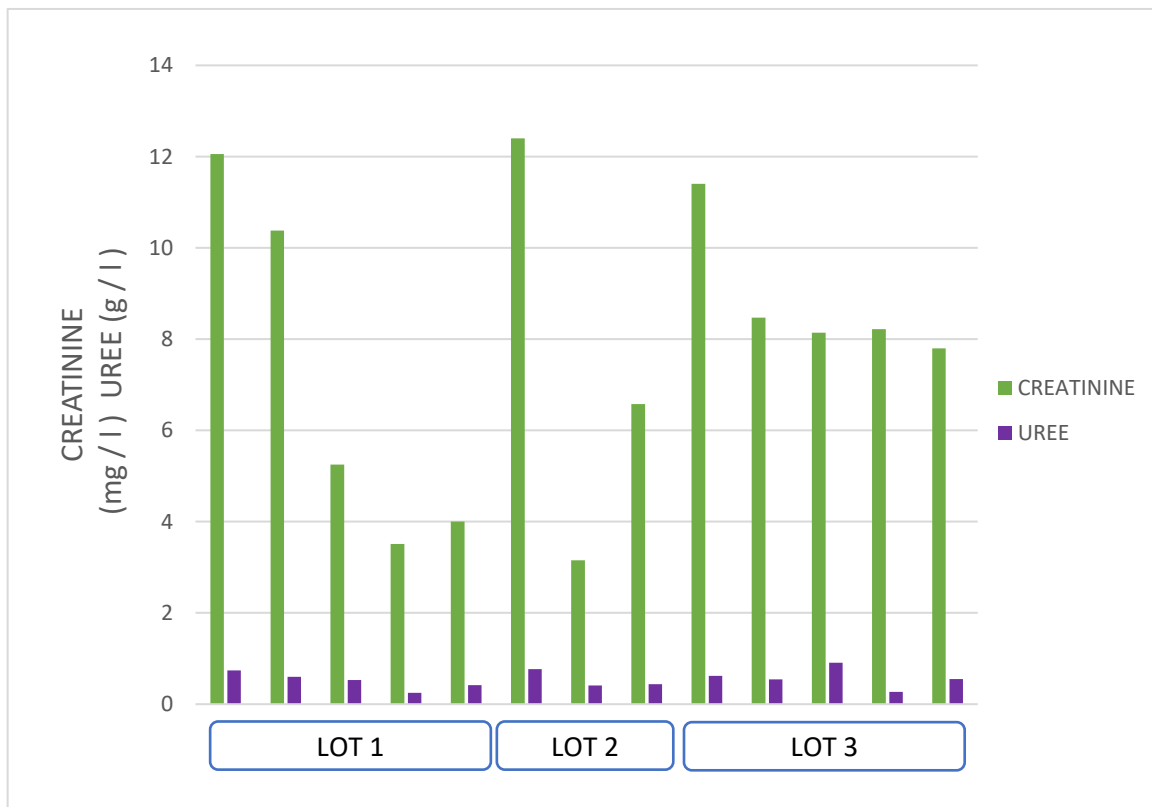
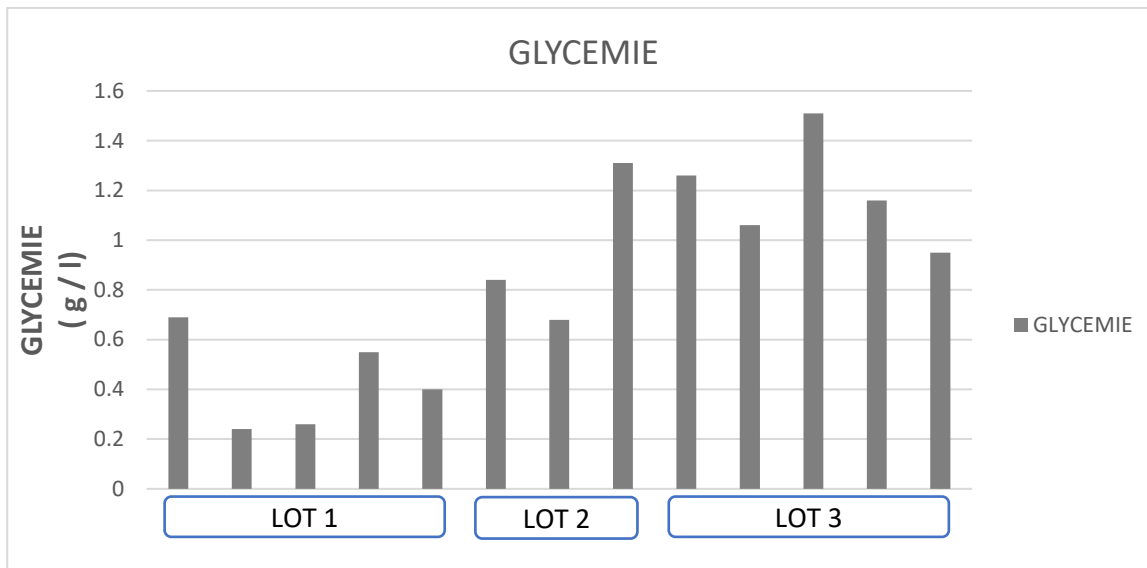


Figure 19 : Taux de créatinine et urée dans les trois lots.

La figure 20 montre que le taux de glycémie est augmenté chez les rats traités par le Ranitidine alors que chez les rats traités par le grenadier est diminué.



**Figure 20 :** Taux de glycémie dans les trois lots.

## 1.4. Etude de l'activité anti-ulcère

Notre étude est basée sur la mise en évidence de l'activité gastro-protectrice de l'extrait aqueux de la plante médicinale grenadier contre l'agent ulcérogène. Plusieurs tests *in vivo* ont été effectués en utilisant agent ulcérogène l'éthanol. L'activité anti-ulcérogène des extraits a été comparé à un médicament connus, utilisé, comme molécules de référence le Ranitidine. Dans le but d'évaluer l'effet gastro-protecteur des extraits bruts dans les trois tests, trois paramètres ont été examinés : une analyse macroscopique qui ne s'intéressera qu'aux lésions externes observables, une estimation de pourcentages d'ulcération et le dosage des antioxydants ( qui été empêché à cause du Covid-19 ) .

### 1.4.1. Observation macroscopique

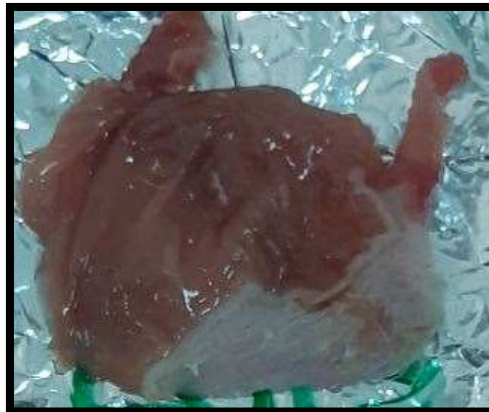
Les résultats de l'observation microscopique des estomacs des lots de souris normale et de lots de souris ulcéreux par l'indométacine sont illustrés dans les figures suivantes :



**Figure 21** : Photographie originale des estomacs des rats de lot traités par le grenadier



**Figure 22** : Photographie originale des estomacs des rats de lot traités par le Ranitidine.



**Figure 23** : Photographie originale des estomacs des rats de lot témoin ulcéreux par l'éthanol (Témoin +).



**Figure 24** : Photographie originale des estomacs des rats de lot témoin traité par l'eau physiologique seulement (Témoin -).

L'observation microscopique montre l'apparition des lésions gastriques au niveau de la partie muqueuse de l'estomac, chez les souris ayant reçu le Ranitidine, qui se manifeste par des ulcérations, rougeurs, hémorragies, érosions. Par contre aucune des lésions décrites précédemment apparaissent chez les souris normales soit ceux qui ont reçu l'éthanol (témoin +) ou ceux qui n'ont pas reçu (témoin -).

Les estomacs des groupes des souris ulcéreux traités par la grenade, ont exhibé une protection et une nette réduction des lésions gastriques vis-à-vis des dommages induits par l'éthanol par rapport au lot traité par le Ranitidine.

Les indices ulcéreux et le pourcentage de gastroprotection ont été déterminés en mesurant zone de lésion ulcéreuse indiquée qu'aucune lésion macroscopique dans le lot traité par le grenadier, mais au contraire le lot traité par le ranitidine montre un peu de lésions dans l'estomac. le reste de l'expérience le témoin + et le témoin - montre aucune lésion de l'estomac.

## 2. Discussion

L'objectif de notre étude est la détermination des caractéristiques des composées *Punica granatum* et a évalué leur propriété de protection associée aux effet protecteur contre l'ulcère gastrique induit par l'éthanol chez le rat par rapport à la propriété de la ranitidine en tant que médicaments protecteurs d'ulcère gastrique.

### 2.1. Caractéristiques phytochimiques du *Punica granatum*

Les résultats des essais phytochimiques (tableau 01) contiennent cet extrait aqueux de *Punica granatum* riche avec différents seconds métaboliques importants (flavonoïdes, phénols, saponoside, tanins et terpénoïdes) mais coulé d'alcaloïdes métabolites végétaux secondaires et possèdent des propriétés biologiques comme une activité antioxydante, effet antimicrobien, modulation des enzymes de désintoxication, stimulation du système immunitaire, diminution de l'agrégation plaquettaire et modulation de l'hormone métabolisme (Mamta Saxena et al., 2012). selon (Michael Wink, 2015). Terpènes présentent des activités cytotoxiques contre un large éventail d'organismes, allant des bactéries et les champignons aux insectes et aux vertébrés et ont été largement utilisés en phytothérapie contre les infections, dans certains cas, les stéroïdes, les triterpènes et les saponines structurellement ressemblent aux hormones anti-inflammatoires endogènes, par exemple les glucocorticoïdes.

L'activité anti-oxydante résulte de *Punica granatum* il semble de la richesse de notre plante en polyphénols et flavonoïdes (Tableau 02), et la présence de tanins dans leurs composés (tableau 01). Les extraits végétaux, tels que les flavonoïdes et les composés phénoliques, ont suscité l'intérêt du public pour leur potentiel à agir comme antioxydants.

Les antioxydants naturels peuvent renforcer la défense antioxydante endogène des ROS ravage et restaure l'équilibre optimal en neutralisant les espèces réactives (Jiao-Kun Li et coll. 2015). L'activité antioxydante des flavonoïdes dépend de l'arrangement des groupes fonctionnels sur la structure nucléaire. La configuration, la substitution et nombre total de groupes hydroxyle influence considérablement les mécanismes de activité antioxydante telle que l'élimination des radicaux (ShashankKumar, 2013). Les tanins sont un antioxydant phénolique largement répandu, présent dans diverses écorces, feuilles, fruits et légumes, les composés phénoliques sont connus pour présenter une activité antioxydante en raison de leur propriété redox grâce à laquelle ils peuvent piéger les radicaux oxygène et donner de l'hydrogène pour neutraliser les espèces réactives de l'oxygène (Debosree Ghosh, 2015). Tanins condensés, qui résultent de la

condensation de monomères de flavan-3-ol unités, il a été rapporté pour être utilisé dans le traitement des ulcères gastriques, de la diarrhée, inflammations .Il a été démontré que les flavanes-3-ols se comportent comme des antioxydants via plusieurs mécanismes dont le piégeage des radicaux libres, chélation des métaux de transition, ainsi que la médiation et l'inhibition des enzymes.

Ces propriétés sont dues à la présence des groupes hydroxyle phénoliques sur l'anneau B dans les catéchines non alliées (EC et EGC) et sur les anneaux B et D du catéchines galloylées (ECG et EGCG) (Luís R. Silva et al., 2014). Selon (Hanadealawaf.2017) étudient les composés Flavan-3-ol a été isolé pour la première fois des écorces de *Punica granatum* .Coumarine (connu sous le nom de 1,2-benzopyrone).

L'activité antioxydante des composés phénoliques était corrélée à leurs structures. Relation structure-activité de nombreux composés phénoliques (par ex.flavonoïdes, acides phénoliques, coumarines, tanins, etc.) ont été étudiés. En général, gratuit piègeur de radicaux et activité antioxydante de ces classes de composés principalement dépend du nombre et de la position des groupes hydroxyle donneurs d'hydrogène sur le noyau aromatique des molécules phénoliques (I. Kostova et al., 2011) .Il a été constaté que L'efficacité antioxydante des coumarines a été déterminée par le nombre et la position des groupe hydroxyle dans leur cycle benzénique. Il est évident que les meilleurs charognards de DPPH sont des coumarines qui ont un groupe hydroxyle en position 6 ou 8 dans leur structure.

## 2.2. Dosage des paramètres biochimique du sang

Les paramètres biochimiques de la fonction hépatique et rénale illustrées dans les graphes correspondants, qui est apparu une diminution significative du taux d'ASAT, une augmentation du taux d'ALAT, une augmentation très élevée du taux de créatinine et diminution sur le taux de l'urée. Diminution du niveau d'urée peut également survenir D'une insuffisance hépatique sévère. Alors que dans le groupe *Punica granatum*, les résultats de la fonction biochimique du foie et des reins apparaissait une augmentation significative des taux de ALAT et d'urée, l'effet de protection du reins de *Punica granatum* .

En ce qui concerne la glycémie, les résultats semblent une augmentation très élevé du groupe Ranitidine par rapport au groupe témoin et groupe du grenadier. Dans l'extrait aqueux du groupe *Punica granatum* montrent une diminution significative du glycémie à jeun par rapport au groupe Ranitidine et au témoin, les flavonoïdes de toutes les sous-classes se sont avérés avoir des propriétés antidiabétiques en augmentant la sécrétion d'insuline via la régénération des

cellules  $\beta$  pancréatiques, l'amélioration de l'absorption du glucose médiée par l'insuline par les cellules cibles, inhibition de l'aldose réductase (Katarzyna Małgorzata Brodowska, 2017) augmentant l'absorption de  $Ca^{2+}$ . Les flavonoïdes dotés d'une puissante activité antioxydante se sont révélés efficaces gestion du diabète. L'activité antidiabétique des flavonoïdes dépend du produit chimique critère (double liaison C-2-C-3 et groupe cétonique en position C-4 sur le cycle B) qui est fondamentale pour la bioactivité des composés polyphénols. Ces phytomédicaments jouent un rôle important dans le maintien de la glycémie, de l'absorption du glucose, de l'insuline fonctions sécrétoires et immuno-modulatrices (Saritha Marella, 2017). donc probablement le activité hypoglycémique des écorces de *Punica granatum* en raison de leur contenu en composés flavonoïdes .

## Conclusion

L'histoire de l'humanité nous a appris que les plantes médicinales ont toujours joué un rôle vital contre diverses maladies. Diverses plantes et extraits de plantes ont une activité antiulcéreuse significative dans des modèles animaux. Ils peuvent présenter une alternative très intéressante aux médicaments de références.

L'estomac est la troisième étape importante du système digestif, tout dysfonctionnement perturbe sa fonction entraîne un manque d'absorption des aliments dans l'intestin. Un de ces problèmes majeurs est l'ulcère.

Notre intérêt est porté sur l'ulcère gastrique, une maladie grave et très répandue qui peut avoir des conséquences grave sur la santé de l'individu. L'objectif de notre travail a été d'inspecter l'activité anti-ulcéreuse et d'évaluer l'effet gastroprotecteur des écorces d'extrait aqueux de *Punica granatum* contre l'ulcère induit par l'éthanol .

Le grenadier est une plante médicinale largement utilisée dans la médecine traditionnelle en Algérie pour leurs diverses vertus thérapeutiques.

L'analyse phytochimique montre la richesse de l'extrait aqueux de l'écorce de *Punica granatum* de composés secondaires métaboliques tels que : polyphénols, flavonoïdes, tanins, saponines, stéroïdes et alcaloïdes.

L'étude in vitro d'extrait aqueux de *Punica granatum* est apparue comme une activité importante de leurs écorces contre les troubles induits par le stress oxydatif.

L'analyse hématologique a conclu que des rats traités par extrait aqueux de l'écorces de *Punica granatum* peuvent avoir un impact positif sur le système hématopoïétique.

Quant aux paramètres biochimiques, l'extrait aqueux d'écorces de *Punica granatum* montre le capacité à se protéger de l'insuffisance rénale.

L'extrait aqueux d'écorces de *Punica granatum* donne des résultats remarquables dans la protection de l'estomac contre les ulcères, au niveau macroscopique .

Les résultats obtenus lors de cette étude sont encourageants, et ne constituent que le début d'une longue et fleurissante recherche. Ils ont permis de valoriser cette plante en tant que plantes anti-ulcéreuse qui a démontré leur efficacité à une faible dose en tant que stimulatrice des défenses gastriques pour prévenir les dommages sur l'estomac que peut causer l'éthanol , cependant, ce

travail devrait être complété dans le futur par des études qui concernent les points suivants :

- La composition chimique et la mise en évidence des molécules bioactives contenues dans les extraits de cette plante.
- Etudier l'efficacité de cet extrait sur les autres paramètres du stress oxydatif comme la GST .
- Essayer de comprendre le mécanisme d'action exacte de ces composés bioactifs par des études plus poussées.

Pour les études futures, nous espérons que les études se concentreront d'avantage sur la détection de tous les composés de l'écorce de *Punica granatum* en particulier celles efficaces qui donnent ce résultat étonnant à plus de les tester dans cette pathologie, et pourquoi pas travailler sur l'extraction de et médicament puissant grâce à ces composés

### A

- . Ader, J.L., Carre, F., Xuan, A.T.D., Duclos, M., Kubis, N., Mercier, J., Mion ,F., Prefaut, C. et Roman, S. (2006). Physiologie. 2ème édition .Paris : Masson. 247
- . Alison, M. R., M. Brittan, et al. (2006). "Markers of adult tissue-based stem cells." Handb Exp Pharmacol(174): 185-227.
- . Amirshahrokhi, K. et Khalili, A.R. (2015). The effect of thalidomide on ethanol-induced gastric mucosal damage4 in mice: Involvement of inammatory cytokines and nitric oxide. Chemico-Biological Interactions, 225: 63-69.
- . Arun, R., Susri, R., Chaudhuri, B.M. et Sandip, K. (2002), Antioxdante activity of ethanol extract ofrhizome of picrorhizakurroa on indomethacin induced gastric ulcer during healing. Indian Journal of Clinical Biochemistry,2: 44-51.
- . Anne, S., Nogaret, E. (2003). La Phytothérapie Se Soigner Par Les Plantes. Eyrolles. 20p.
- . Anonyme, (2016). Plants profile: Punicagranatum. Naatural Resource Conservation service, United states Department of Agriculture.www.plants.usda.gov.
- . Amirshahrokhi, K. et Khalili, A.Z. (2015). The effect of thalidomide on ethanolinduced gastric mucosal damage in mice: Involvement of inflammatory cytokines and nitric oxide.Chemico-Biological Interactions, 225: 63-69.
- . Arda-Pirincci P., Bolkent S., Yanardag R. (2006). The Role of Zinc Sulfate and Metallothionein in Protection Against Ethanol-Induced Gastric Damage in Rats. Dig. Dis. Sci;51:2353–2360.
- . Athamena, S. (2009). Etude quantitative des flavonoïdes Des graines de cuminum cyminum et les feuilles de rosmarinus officinalis et l'évaluation de l'activite biologique. Mémoire de Magister en Biochimie Appliquée. Université El-hadj Lakhdar- Batna ,P:88.
- . Ayetree R. (2016). Preliminary Phytochemical Screening of some compounds from plant stem bark extracts of Tabernaemontana divaricata Linn. used by Bodo Community at Kokrajhar District, Assam , India. Archives of Applied Science Research, 2016, 8 (8):47-52 (<http://scholarsresearchlibrary.com/archive.html>).
- . Andreu de Lapierre Etienne., 2005. Dominantes pathologiques chez le rat domestique. Bull. Soc. Vét. Prat. de France ; 89 (1): 60-76.

### B

- . Bagre, I., Bahi, C., Gnahoue, G., Djaman, A.J., Guede, G.F. J., (2007). Composition Phytochimique Et Evaluation In Vitro De L'activite Antifongique Des Extraits Des Feuilles De Morinda Morindoides (Baker) Milne-Redhead (Rubiaceae) Sur Aspergillus Fumigatus Et Candida Albicans. Sci. Pharm. Biol.,8, N°1, Pp.15-23.En Ligne : Ttp://Www.Ufrspb.Ci/Cf/Doc2\_31.
- . Beaugerie, L., Sokol, H., Goirand, f. et Roman, S. (2014).Les fondamentaux de la pathologie digestive. Paris: Masson. 288.

- . Bado, A., Sobhani, I., physiologie de la sécrétion gastrique. (2011). Elsevier Masson SAS, Paris, Gastroentérologie, 9-000-C-10, pp1-13
- . Blanpain, C., V. Horsley. (2007). "Epithelial stem cells: turning over new leaves."
- . Bigard, M. A. (1999). ulcère gastrique et ulcère duodéal (Syndrome de Zollinger- Ellison exclu): Épidémiologie, physiopathologie, diagnostic, évolution, traitement. La Revue du praticien, vol.49, no.5, pp.547-554.
- . Bezanger –Beauquesne L., .( 1975). Pinkas M ., Torck M. Les Plantes Dans La Thérapeutique Moderne. Malouine S.A Editeur.
- . Bourrel, C., (1993). Analyse Chimique, Activités Biologiques Et Antioxydant D'extraits De Plantes Aromatiques Sélectionnées. Thèse De Doctorat En Sciences Des Agro Ressources, Université De Toulouse, France.
- . Beloued, A., (2009). Plantes Médicinales D'algerie (7é Ed.). Alger: Ben- Aknon.
- . Boukef ,K., (1986). Médecine Traditionnelle Et Pharmacopée, Les Plantes De La Médecine Traditionnelle Tunisienne, Agence De Coopération Culturelle Et Technique. Paris. France. Pp :163-164.
- . Borrelli, F. etIzzo A. A, (2000). The Plant Kingdom as a Source of AntiulcerRemedies.Phytotherapy researches,14: 581-591
- . Boligon, A.A., Freitas, R.B., Brum, T.F., Waczuk, E.P., Klimaczewski, C.V., de Ávila, D.S., Athayde, M.L. etBauermann, L.F. (2014). Antiulcerogenic activity of Scutiabuxifolia on gastric ulcers induced by ethanol in rats.ActaPharmaceuticaSinicaB,4: 358-367.
- . Bujanda L. (2000). The Effects of Alcohol Consumption upon the Gastrointestinal Tract. Am. J. Gastroenterol ;9: 5:3374–3382.
- . Bode C., Bode J.C .(1997). Alcohol's Role in Gastrointestinal Tract Disorders. Alcohol. Health Res.World ;21:76–83.
- . Benzahi, K. (2001). Contribution à l'étude des flavonoïdes dans la Plante cynodn Dactylon-L (chindent), Mémoire de magister. Université de Ouargla, P :15-17.
- . Boudjelal A., (2012). Extraction, Identification Et Détermination Des Activités Biologiques De Quelques Extraits Actifs De Plantes Spontanées (Ajuga Iva, Artemisia Herba Alba Et Marrubium Vulgare) De La Région De M'sila, Algérie. Thèse Présentée En Vue De L'obtention Du Diplôme De Doctorat En Sciences En Biochimie Appliquée. Université Badji Mokhtar Annaba. P95.
- .Bergmeyer ,H.U.& al .( 1978) . Clin Chem ,24 ,58 -73 .Cité par fiche technique BIOLABO .Réf .80027 .

## C

- . Cadirci E., Suleyman H., Aksoy H., Halici Z., Ozgen U., Koc A., Ozturk N. (2007). Effects of Onosma Armeniacum Root Extract on Ethanol-Induced Oxidative Stress in Stomach Tissue of Rats. *Chem. Biol. Interact* ;170:40–48.
- . Chevallier, J.M. (2005). *Anatomie. Le Tronc*. Paris : Flammarion Médecine-Science. p170.
- . Chai, R.J., Vukovic, J., Dunlop, S., Grounds, M.D., and Shavlakadze, T. (2011). Striking denervation of neuromuscular junctions without lumbar motoneuron loss in geriatric mouse muscle. *PLoS ONE* 6, e28090.
- . Costanzo, L.S. (2012). *Physiology Cases and Problems*. 4<sup>ème</sup> édition. Lippincott Williams & Wilkins, 254-255 p.
- . Chen, H., Liao, H., Liu, Y., Zheng, Y., Wu, X., Su, Z., ... & Su, Z. (2015). Protective effects of pogostone from *Pogostemonis Herba* against ethanol-induced gastric ulcer in rats. *Fitoterapia*, vol.100, pp.110-117.
- . Choi, E.Y., Hwang, H. J., Kim, I.H., Nam, T.J. (2009). Protective effects of a polysaccharide from *Hizikia fusiformis* against ethanol toxicity in rats. *Food Chemical Toxicology*, vol.47, no.1, pp.134-139.
- . Chebrouk, F. (2009). Caractérisations analytiques de quelques composés polyphénoliques et terpéniques issus de la plante *Marrubium deserti* de la région de Ghardaïa. Mémoire de magister. Université Kasdi Merbah Ouargla. P:76.

## D

- . Delmas, V., Brémond-Gignac, D., Douard, R., Dupont, S., Latrémouille, C. et al. (2008). *Anatomie générale*. Elsevier Masson. France. ISBN : 978-2-294-07235-2.
- . Drake, R.L., Vogl, W. et Mitchel, M. (2006). *Gray's Anatomie pour les étudiants*. Elsevier-Masson. P.281-283.
- . Dadoune, J. P., hadjisky, P. et Siffroi, J-P. (2000). *histologie*. 2<sup>em</sup> édition: flammarion, P.316.
- . Drouet, L., Guenard, H., Jammes, Y., Labadie, P., Leroy, M. et al. (1991). *Physiologie humaine*. 1<sup>ère</sup> édition. Paris : Edition Pradel. 255 p.
- . Dine, T., Claerbout, J.F. et Rave, M. (2008). *Traitement de l'ulcère gastro-Duodénale*. Pharmacie clinique et thérapeutique. 3<sup>ème</sup> édition Paris : Elsevier Masson. P 215.
- . Delwiche, P. (2008). *Soigner Le Jardin Par Les Plantes*. Ed Nature Et Progrès Belgique.
- . Debosree Ghosh. (2015), Tannins from Foods to Combat Diseases, *International Journal of Pharma Research & Review*, May 2015; 4(5):40-44.

## E

- . Elain N., Marieb (2008). *Biologies humaines principales d'anatomie et de physiologie*.

. Elqaj, M., Ahami, A. et Belghyti ,D. (2007). La phytothérapie comme alternative à la résistance des parasites intestinaux aux antiparasitaires. Journée scientifique "ressources naturelles et antibiotiques". Maroc.

. Espiard E. (2002). Introduction à la transformation industrielle des fruits. TEC&DOCLavoisier, Paris, France, 181-182.

. Elodie W. (2009). Le grenadier (*Punicagranatum*): Plante historique et évolutions thérapeutiques écentes.Faculte de pharmacie, université Henripoincare-Nancy1.

. El-Haskoury R., Kriaa W., Lyoussi B., Makni M. (2017). *Ceratonia siliqua* honeys from Morocco: Physicochemical properties, mineral contents, and antioxidant activities. *Journal of Food and Drug Analysis*.

### F

. Ferraz, J.G., Sharkey, K.A., Reuter, B.K., Asfaha, S., Tigley, A.W., Brown, M.L. et al. (1997). Induction of cyclooxygenase-1 and -2 in the rat stomach during endotoxemia: role in resistance to damage. *Gastroenterology*, 113: 195-204.

. Farnsworth ,N. R., Akerele ,O., Bingel, A. S., Soejarto ,D. D. et Guo, Z. (1986). Places des plantes médicinales dans la thérapeutique. *Bulletin de l'organisation mondiale de la santé.*, 64 (2) : 159-164.

### G

. Gil del Valle L., Hernández R.G. and Ávila J.P. (2013). Oxidative Stress Associated to Disease Progression and Toxicity during Antiretroviral Therapy in Human Immunodeficiency Virus Infection. *Journal of Virology and Microbiology*, 15p, DOI: 10.5171/2013.279685.

. Goodwin, R.D., Keyes, K.M., Stein, M.B et Talley, N.J. (2009). Peptic ulcer and mental disorders among adults in the community: the role of nicotine and alcohol use disorders. *US National Library of Medicine*, 71 (4): 463-468.

. Gimenez F., Brazier M., Calop J., Tchiakpé L., Claerbout J. F. (2000). Traitement de l'ulcère gastroduodénale .pharmacie clinique et thérapeutique Edition Masson,Paris. 1065p.

. Gayet, C. 2013-. *Guide De Poche De Phytothérapie*. Paris: Quotidien Malin.

. Gurib-Fakimm A., (2006). Medicinal Plants: Traditions Of Yesterday And Drugs Of Tomorrow. *Molecular Aspects Of Medicine*, 27, 1-93p.

. Gasmi ,A ; Kadous ,K .(2019 ) . Etude de l'activité anti-ulcéreuse de l'extrait nbutanol de *Centaurea sp.* Mémoire de master .Université Mohamed El Bachir El Ibrahimy - B.B.A.p 35 .

### H

. Hanade alawaf. (2017), Phytochemical Analysis, Isolation and Identification of Flavan-3ol from Syrian *Pinus Halepensi*, *Chemistry and Materials Research* ISSN 2224 3224 (Print) ISSN 2225 0956 (Online) Vol.9 No.4, 2017, www.iiste.org.

. Heath, P.J.W., Wheater, P.R., Stevens.A. et Young, B. (2008). *Atlas d'histologie fonctionnelle de Wheater*. Bruxelles: De Boeck. 263p.

- . Hoffmann, W. (2005). "Trefoil factors TFF (trefoil factor family) peptide-triggered signals promoting mucosal restitution." *Cell Mol Life Sci* 62(24): 2932-2938.
- . Henrotin Y., Kurz B. and Aigner T. (2005). Oxygen and reactive oxygen species in cartilage degradation: friends or foes? *Osteoarthritis Cartilage*, 13 (8), 643-54.
- . Havsteen, H.B. (2002). The biochemistry and medical significance of the flavonoids.
- . Hamza, N.(2011). Effets préventif et curatif de trois plantes médicinales utilisées dans la Wilaya de Constantine pour le traitement du diabète de type 2 expérimental induit par le régime « high fat » chez la souris C57BL/6J. Université Mentouri de Constantine. Thèse Du Doctorat en Science Alimentaire. P:154.
- . Harborne, J.B.(1998). *Phytochemical methods : a guide to modern techniques of plant analysis*. Ed. Chapman and Hall. London, 302 p.

### I

- . Ibara, J.R., Ikourou, A. et Itoua-Ngaporo, A. (1993). Les ulcers gastriques et duodénaux à Brazzaville à propos de 728 cas. *Médecine d'Afrique Noire*, 40: 7.
- . Iserin P., Masson M., Restellini J. P., Ybert E., De Laage De Meux A., Moulard F., Zha E., De La Roque R., De La Roque O., Vican P., Deesalle -Feat T., Biaujeaud M., Ringuet J., Bloth J., Botrel A., (2001). *Larousse Des Plantes Médicinales : Identification, Préparation, Soins*. 2ème Edition Devuef, Hong Kong: 335
- . I. Kostova S & Bhatia P. Grigorov & S. Balkansk ,& V.S. Parmar & A.K. Prasad and L. Saso (2011), Coumarins as Antioxidants, *Current Medicinal Chemistry*, 2011, 18, 3929-3951.

### J

- . Jeon, W.Y., Lee, M.Y., Shin, I. S., Jin, S. E., et Ha, H. (2015). Curcuma aromatica Water Extract Attenuates Ethanol-Induced Gastritis via Enhancement of Antioxidant Status. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*.
- . Jarald, E., Joshi, S.B., Jain, D.C.(2008). Diabetes and herbal medicine. *Iranian Journal of Pharmacology and therapeutics ; 7: 97-106*.
- . Julie, M.J. (2011). Enquête Prospective Ou Sein De La Population Consultant Dans Les Cabinets De Médecine Générale Sur L'île De La Réunion: A Propos Des Plantes Médicinales, Utilisation, Effets, Innocuité Et Lien Avec Le Médecin Généraliste. Mémoire De Doctorat En Médecine, Université Bordeaux 2, France.
- . Jetawattana S. (2005). Free radical & radiation Biology; malondialdehyde (MDA) a lipid oxidation product. *Spring*. 77,222.
- . Jiao-Kun L & Yun-Peng S & Hui Xu & Jian-Yu Zhu, and Lu-Lu Tang, Development and characterization of microsatellite loci for the pseudometallophyte *Commelina communis* (Commelinaceae), *Appl Plant Sci*. 2015, Published online 2015 Jan 30. doi: 10.3732/apps.1400098.

### K

- . Kirkiacharion, S. (2010). Guide de chimie medicinale et médicaments. Paris : Lavoisier. 83p.
- . Kierszenbaum, A. (2006). Histologie et Biologie Cellulaire. in: Une introduction à l'anatomie pathologique. 1ère édition. Paris. 416 p.
- . Kusano C. and Ferrari B. (2008). Total Antioxidant Capacity: a biomarker in biomedical and nutritional studies. *Journal of Cell and Molecular Biology*, 7(1), 1-15.
- . Katzung, B.G. (2004). Pharmacologie fondamentale clinique. 9ème édition. Piccini. 441-448.
- . Kokate CK, Purohit AP, Gokhale SB. (1998). Pharmacognosy. 13th ed. Pune: Nirali Prakashan Publisher; 2007. p. 35.
- . Karumi, O., & Ougbuaja. (2004). Identification Of Active Principals Of M. Balsamina (Balsam Apple) Leaf Extract. *J Med Sci*, 4, 179-182.
- . Kechar K., et Hellal. B. (2016). Évaluation de l'activité antioxydante des extraits de *Ballota hirsuta* Benth. du Tessala (Algérie occidentale).

## L

- . Lacour, B. et Belon, J.P. (2015). Physiologie. Edition Elsevier Masson, France ISBN : 978-2-294-74287-3.
- . Lesgards J.F., Durand P., Lassarre M., Stocker. P., Lesgards G., Lanteaume A., Prost M. and LehucherMichel M.P. (2002). Assessment of lifestyle effects on the overall antioxidant capacity of healthy subjects. *Environmental Health Perspectives*, 110, 479-486.
- . Louvet, A. (2010). Hépatogastro-entérologie chirurgie digestive, collection med line, pp 99-111.
- . Luís R. Silva & Rui Costa. (2014), HEALTH BENEFITS OF NONGALLATED AND GALLATED FLAVAN-3-OLS: A PROSPECTUS, ResearchGate: <https://www.researchgate.net/publication/282115219>.
- . Lamarque, D. (2004). Physiopathologie des lésions gastroduodénales induites par les anti-inflammatoires non stéroïdiens, *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 28: 18- 26.
- . Lamarque, D. (2001). John Libbey EUROTEXT. in: Physiopathologie, risque et prévention des lésions ulcérées gastroduodénales en cas de prise d'antiinflammatoires non stéroïdiens, 8: 11-103.
- . Lechat P., Lagier G., Kouveix B., Vincens M., Weber S. (1982). Pharmacologie Medical 4ème Edition Masson, Paris, 763 p.
- . Lansky, E.P., Newman, R. A., 2007. *Punica granatum* (pomegranate) and its potential for prevention and treatment of inflammation and cancer. *J.ethnopharm.* N°109. Pages 177-206.

. Lakshmi Srinivas, T., Mohana Lakshmi, S., Neelufar Shama, S., KoteswaraReddy, G. et Prasanna, K.R. (2013). Medicinal Plants as Anti-Ulcer Agents. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 2: 91-97.

. Larsen, K. (1972). *Clin. Chim. Acta*, 66, 209. Cité par fiche technique BIOMAGHREB. Réf. 20151.

### M

. Mamta S &, Jyoti S &, Alka P. (2012), FLAVONOIDS AND PHENOLIC ACIDS AS ANTIOXIDANTS IN PLANTS AND HUMAN HEALTH, *Int. J. Pharm. Sci. Rev. Res.*, 16(2); n° 28, 130-134

. Makhloufi, A.(2013). Etude des activités antimicrobienne et antioxydante de deux plantes médicinales poussant à l'état spontané dans la région de bechar (*Matricaria pubescens* (Desf.) et *Rosmarinus officinalis* L) et leur impact sur la conservation des dattes et du beurre cru, l'universite aboubaker belkaid, doctorat d'état en biologie ,p :89.

. Marieb, E.N. et Hoehn, K. (2010). *Anatomie et physiologie humaines*. 8ème édition .Québec : Pearson. 985p.

. Michael Wink. (2015), Modes of Action of Herbal Medicines and Plant Secondary Metabolites, *Medicines*, 2, 251-286; doi:10.3390/medicines2030251.

. Melchiorri D., Sewerynek E., Reiter R.J., Ortiz G.G., Poeggeler B., Nisticò G. (1997). Suppressive Effect of Melatonin Administration on Ethanol-Induced Gastroduodenal Injury in Rats in Vivo. *Br. J. Pharmacol* ;121:264–270.

.Matkowski,A.,& Piotrowska M.(2006 ). Antioxidant and free radicals scavenging activities of some medicinal plants from the Lamiaceae . *Fitoterapia* ,77(5) ,346 -353. doi:10.1016/j. fitote. 2006 .04.004

. Menche, N. (2006). *Anatomie physiologie biologie*. 3èmeédition. Paris : Maloine. 335p.

. Martins, J.L.R., Rodrigues, O.R.L., Silva, D.M., Galdino, P.M., De Paula, J.R., Romão, W., Costa, H.B., Vaz, B.G., Ghedini, P.C. et COSTA, E.A. (2014). Mechanisms involved in the gastroprotective activity of *Celtis iguanaea* (Jacq). Sargent on gastric lesions in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, vol. 155, p. 1616– 1624.

. Murray ,R . (1984). Aspartateaminotransferase. Kaplan A et al .*Clinchem the C.V*.

. Mac Key, E.M., Rackeyll, J. (1927). *Clin. Invest, J. Clin. Invest.*, 4, 295. Cité par fiche technique BIOMAGHREB. Réf. 20141.

### N

. Naito, Y., Yoshikawa, T., Matsuyama, K., Nishimura, S., Yagi, N. et Kondo, M. (1995). Effects of free radical scavengers on indomethacin-induced aggravation of gastric ulcer in rats. *Dig Dis Sci*, 9: 2019-2021.

. Nighat S & Farhan A & Huma N & Nawab S & Arif Z & Azhar H & Ali A and MirzaT (2013), An Overview of Analytical Determination of Diltiazem, Cimetidine, Ranitidine,

and Famotidine by UV Spectrophotometry and HPLC Technique, Journal of Chemistry  
doi.org/10.1155/2013/184948.

### O

- . Oberdiaca, P., et Mineur, L. (2010). Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : L'estomac. *Cancer/Radiothérapie*, vol.14, P.336–339.
- . Ozenda P. (1991). *Flore Et Végétation Du Sahara* (3ème Edition Mise A Jour Et Augmentée). Ed. Centre National De La Recherche Scientifique, Paris. Pp. 250-278.

### P

- . Pan J.-S., He S.-Z., Xu H.-Z., Zhan X.-J., Yang X.-N., Xiao H.-M., Shi H.-X., Ren J.-L. (2008). Oxidative Stress Disturbs Energy Metabolism of Mitochondria in Ethanol-Induced Gastric Mucosa Injury. *World J.Gastroenterol*;14:5857–5867.
- . Pearson, J. et Hutton, D. (1998). Structure and Function of the Stomach. *Encyclopedia of Human Nutrition*,2: 929-938.
- . Parmar NS, Parmar S. (1998). Anti-ulcer potential of flavonoids. *Indian J Physiol Pharmacol.*;42:343–51.

### R

- . Rouvière, H. (2002). *Anatomie humaine descriptive, topographique et fonctionnelle*. Paris: Masson. P.725.
- . Rhoades, R.A. et Tanner, G.A. (2005). *Medical physiology*. Blackwell publishing, USA. P.483-488.
- . Rostami-Motamed, H., Taati, M., Dezfoulian, O., Alirezaei, M., et Moghaddasi, M. (2015). The Effects of Moderate Exercise on Ethanol-Induced Gastric Injuries in Rats. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*, vol.17, no.10, pp.7.
- . Rozza, A.L., Hiruma-Lima, C.A., Takahira, R.K., Padovani, C.R., Pellizzon, C.H. (2013). Effect of menthol in experimentally induced ulcers: Pathways of gastroprotection. *Chemico-biological inter*, 206 (2), 272–278.
- . Ruge M, Pennelli G, Pillozzi E, et al., Gastritis : the histology report. *Dig Liver Dis* 2011;43 Suppl 4 :S373-84.
- . Rozza, A.L., Hiruma-lima, C.A., Tanimoto, C. et Pellizon, C.H. (2012). Morphologic and Pharmacological Investigation in the EpicatechinGastroprotective Effect. *Chemico-Biological interactions*, 10: 70-78.
- . Rakesh P & Shilpa S & Vipin K and Kanchan Kohli. (2016), Ranitidine hydrochloride: An update on analytical, clinical and pharmacological aspect, *Journal of Chemical and Pharmaceutical Researc* 8(7):70-78.

### S

- . Stevens, A. et Lowe, J. (2006). *Histologie humaine*. 3ème édition. Paris : Elsevier. 222 p.

- . Saritha Marella. (2017), Flavonoids-The Most Potent Poly-phenols as Antidiabetic Agents: An Overview, *Mod Appro Drug Des.* 1(3). MADD.000513.
- . Silbernagl, S. et Despopoulos, A. (2001). Atlas de poche de physiologie. 3<sup>ème</sup> édition : Flammarion, Paris. P.233-237.
- . Sedlak, J. et Lindsay, R. (1968). Estimation of Total Protein-Bound, and Nonprotein Sulfhydryl Groups in Tissue with Ellman's Reagent. *Analytical biochemistry*, 25: 192- 205.
- . Salena, B.J. et Hunt, R.H. (2005). L'estomac et le duodénum. In: Thomson, A.B.R., Shaffer, E.A. *Principe fondamentaux de Gastro-entérologie : Etats pathologiques et démarches thérapeutiques.* 5<sup>ème</sup> édition. Canada: Janssen Ortho.157p.
- . Sherwood, L. (2015). *Physiologie humaine Anatomie / Physiologie.* De Boeck Superieur, 447; 451 ; 453 p.
- . Sidahmed HM, Hashim NM, Amir J, Abdulla MA, Hadi AH, Abdelwahab SI . (2013). Pyranocycloartobiloxanthone A, a novel gastroprotective compound from *Artocarpus obtusus* jarret against ethanol-induced acute gastric ulcer in vivo. *Phytomedicine*; 20: 834-843.
- .
- . Shashank K & Abhay K. (2013), *Chemistry and Biological Activities of Flavonoids: An Overview*, Hindawi Publishing Corporation the Scientific World Journal Volume 2013, Article ID 162750,16pages <http://dx.doi.org/10.1155/2013/162750>.
- . Silen, W. and S. Ito. (1985). "Mechanisms for rapid re-epithelialization of the gastric mucosal surface." *Annu Rev Physiol* 47: 217-229.
- . Sinha, M., Gautam, L., Shukla, P.K., Kaur, P., Sharma, S. et Singh, T.P. (2013). Current Perspectives in NSAID-Induced Gastropathy. *Mediators of inflammation*, 10: 1155-1167.
- . Silbernagl, S et Lang, F. (2012). Atlas de poche de physiopathologie. Paris : 2<sup>ème</sup> édition. P 156.
- . Scoazec Jean-Yves. (2011). Pathologie œsophagienne et gastrique : lésions néoplasiques précoces. Cas no 8. Une tumeur endocrine de l'estomac. *Annales de pathologie* 31, 390—395.
- . Singh, U., Singh, S., Kochhar, A.(2012). Therapeutic potential of antidiabetic nutraceuticals. *Phytopharmacology*; 2(1) 144-169.
- . Singleton V.L., Orthofer R., And Lamuela-Raventos R.M.,(1999).Analysis Of Total Phenols And Other Oxidation Substrates And Antioxidants By Means Of FolinCiocalteu Reagent.*Methods Enzymol.*152-177.

## T

- . Tortora. et Derrickson. (2010). Manuel d'anatomie et de physiologie humaine. 2<sup>ème</sup> édition. Bruxelles : De boek. 478 p.
- . Takeuchi, K., Kagawa, S., Mimaki, H., Aoi, M. et Kawauchi, S. (2002). COX and NOS isoforms involved in acid-induced duodenal bicarbonate secretion in rats. *Digestive Diseases and Sciences*, 47: 16-24.

### V

. Vallot, T., Mignon, M., Lewin, M.J.M. et Bonfils, S. (1996). Endocrinologie digestive pratique. In : bases cliniques et theoriques. John libbeytext. P.30,95,126.

. Vander, A. (2001). Human physiology. in: the mecanisme of body. The McGraw-Hill Companies, San Francisco. P.143-240.

### W

. Wald E. Le Grenadier ( Punica granatum ) : Plante historique et évolutions thérapeutiques récentes . Thèse de doctorat 2009;158P.

### Z

. Zafrilla P., Ferreres F. and Tomás-Barberán F.A. (2002). Effect of processing and storage on the antioxidant ellagic acid derivatives and flavonoids of red raspberry (*Rubus idaeus*) jams. Journal of Agricultural and Food Chemistry, 49, 3651-3655.

. Zeitoun, J.C., Chryssostalis, A et Lefevre, A. (2014). Chapitre 7 Anatomie de l'estomac. In : Hépatologie Gastro-entérologie Chirurgie digestive. Paris : édition Vernazobres- Grego. P 21.

. ZEITOUN J.P., CHRYSSOSTALIS A., LEFEVER J. (2014). Hépatologie GastroEntérologie Chirurgie Digestive .Edition Vernazobres-Grego.

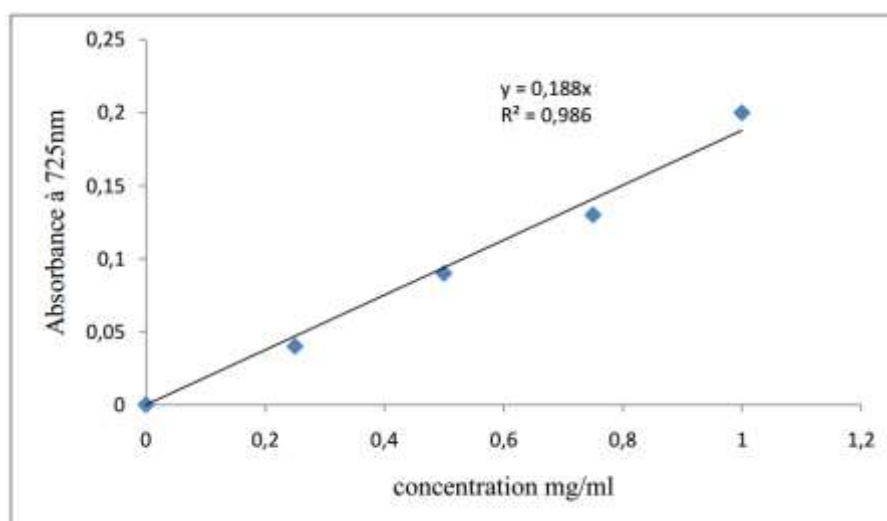
. Zhishen, J.,Mengcheng, T., Jianming,W. (1999).The Determination Of Flavonoid Contents In Mulberry And Their Scavenging Effects On Superoxide Radicals. Food Chemistry, 64,555-559.Enigne:Http://Dns2.Asia.Edu.Tw/~Ysho/YshoEnglish/1000%20china%20(Independent)/Pdf/ Foo%20che64,%20555.

➤ **Annexe 1 :**

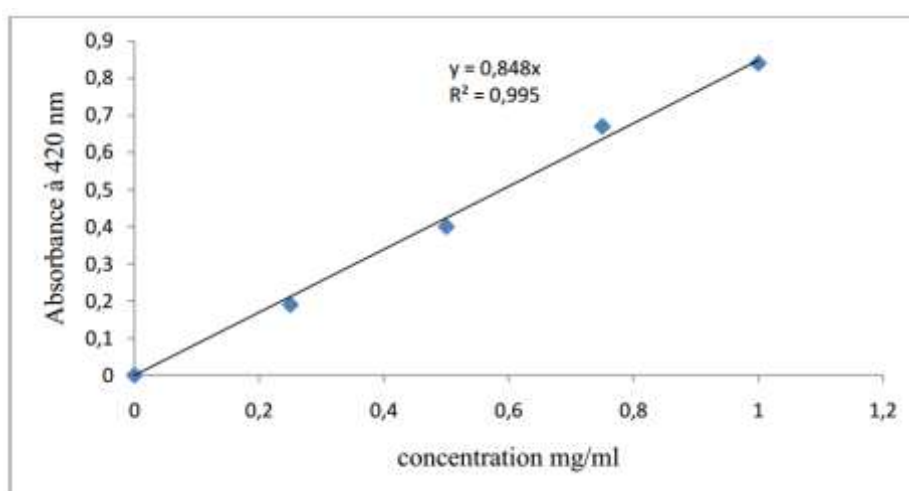
**Produits chimiques**

Eau physiologique (NaCl 0,9%), acide chlorhydrique (HCl) , de réactif de Drajendorf , l'acide sulfurique , de chlorure ferrique , réactif de Folin-Ciocalteu , carbonate de sodium (60g/l), le chlorure d'aluminium.

➤ **Annexe 2 :** Courbes d'étalonnages utilisées pour le dosage des antioxydants.



**Figure 1 :** Courbe d'étalonnage pour le dosage des polyphénols totaux en utilisant l'acide gallique.



**Figure 2 :** Courbe d'étalonnage pour le dosage des flavonoïdes en utilisant la quercétine.

## الملخص:

هدفت هذه الدراسة إلى دراسة تأثير المستخلص المائي لحاء نبات *Punica granatum*

للقااية من قرحة المعدة التي يسببها الإيثانول والتي تسبب آفات في المعدة

الغشاء المخاطي في المعدة في الفئران. عشرون فأر من نوع ويستار ألبينو تزن ما بين 185 و 243 جرامتم تقسيمها إلى 3 مجموعات من 5 حيوانات لكل منها (ن = 5) ؛ الدفعة 1: الكمية المعالجة بمستخلص البونیکا granatum L 100 مجم / كجم من وزن الجسم ، الدفعة 2: حصة التحكم تتلقى المياه الفسيولوجية ، المجموعة 3: دفعة معالجة بالرانيتيدين (20 مجم / كجم).

تم تحفيز قرحة المعدة عن طريق تناول فمي واحد من 0.5 مل / 100 جم من الإيثانول عند 97% حجم / حجم). متغيرات مختلفة مثل حجم عصير المعدة والحموضة الكلية والمؤشر القرحة ، حماية النسبة المئوية ، نشاط البيبسين ، علامات الدم ، تم تقدير المواد الكيميائية الحيوية ومضادات الأكسدة. كانت المقاطع النسيجية للمعدة ملاحظ. أوضحت نتائج التحليل النوعي أن المستخلص المائي أظهر وجود أ غنية بالفينولات والفلافونويد والتربينويدات والصابونين والفقيرة في القلويدات. محتوى مجموع الفينول والفلافونويد هو الأعلى. كانت قيم IC50 النباتية 34.92 ميكروغرام / مل. لوحظ التغيير في بارامترات الدم وبعض المعلمات أظهرت المواد الكيميائية الحيوية في قرحة الفئران استعادة في المستخلص المائي لحاء P. جراناتوم.

**الكلمات المفتاحية:** بونیکا جراناتوم، رانيتيدين ، قرحة المعدة ، المعدة ، الإجهاد التأكسدي ، الفينول ،

## Résumé

Cette enquête visait à étudier l'effet de l'extrait aqueux de l'écorce de *Punica granatum* pour la prévention de l'ulcère gastrique induit par l'éthanol qui provoque des lésions de la muqueuse gastrique chez le rat. Vingt rats mâles albinos Wistar, pesant entre ( 185 et 243 g) ont été divisés en 3 groupes de 5 animaux chacun (n = 5) ; Lot 1 : lot traité par extrait de *Punica granatum* L 100 mg / Kg de poids corporel , Lot 2: lot témoin reçoit l'eau physiologique, Lot 3: lot traité par Ranitidine (20 mg / Kg ) .

L'ulcère de l'estomac était induite par une administration orale unique 0.5 mL/100g d'éthanol à 97% v / v). Divers paramètres comme, le volume de suc gastrique, l'acidité totale, l'indice d'ulcère, le pourcentage de protection, l'activité de la pepsine, les marqueurs hématologiques, biochimiques et antioxydants ont été estimés. Les coupes histologiques de l'estomac ont été observés. Les résultats de l'analyse qualitative ont révélé que l'extrait aqueux présentent une richesse en, phénols, flavonoïdes, terpénoïdes, saponines et pauvres en alcaloïdes. La teneur totale en phénol et flavonoïdes est la plus élevée . Les valeurs IC50 de la plante étaient de 34,92 µg / ml. L'altération observée dans paramètres hématologiques et certains paramètres biochimiques chez le rat ulcère et ont montré restauration en extrait aqueux de l'écorce de *P. granatum*.

**Mots clés:** *Punica granatum*, Ranitidine , ulcère gastrique, estomac, stress oxydatif, phénol, rats .

## Abstract

This investigation aimed to study the effect of the aqueous extract of the bark of *Punica granatum* for the prevention of ethanol-induced gastric ulcer which causes damage to the gastric mucosa in rats. Twenty Wistar albino rats weighing between (185 and 243 g) were divided into 3 groups of 5 animals each (n = 5); Lot 1: lot treated with extract of *Punica granatum* L 100 mg / kg of body weight, Lot 2: control lot receives physiological water, Lot 3: lot treated with Ranitidine (20 mg / Kg).

The stomach ulcer was induced by a single oral administration of 0.5 mL / 100g of 97% v / v ethanol). Various parameters such as the volume of gastric juice, total acidity, ulcer index, percentage protection, pepsin activity, hematological, biochemical and antioxidant markers were estimated. Histological sections of the stomach were observed. The results of the qualitative analysis revealed that the aqueous extract is rich in, phenols, flavonoids, terpenoids, saponins and poor in alkaloids. The total content of phenol and flavonoids is the highest. The plant IC<sub>50</sub> values were 34.92 µg / ml. The alteration observed in hematological parameters and some biochemical parameters in the rat ulcerated and showed restoration in aqueous extract of the bark of *P. granatum*.

**Key words:** *Punica granatum*, Ranitidine, gastric ulcer, stomach, oxidative stress, phenol, rats.

## الملخص:

هدفت هذه الدراسة إلى دراسة تأثير المستخلص المائي لحاء نبات *Punica granatum*

للقاية من قرحة المعدة التي يسببها الإيثانول والتي تسبب آفات في المعدة

العشاء المخاطي في المعدة في الفئران. عشرون فأر من نوع ويستار ألبينو تزن ما بين 185 و 243 جرامتم تقسيمها إلى 3 مجموعات من 5 حيوانات لكل منها (ن = 5) ؛ الدفعة 1: الكمية المعالجة بمستخلص البونيكيا *granatum L 100* مجم / كجم من وزن الجسم ، الدفعة 2: حصة التحكم تتلقى المياه الفسيولوجية ، المجموعة 3: دفعة معالجة بالرانيتيدين (20 مجم / كجم).

تم تحفيز قرحة المعدة عن طريق تناول فمي واحد من 0.5 مل / 100 جم من الإيثانول عند 97% حجم / حجم). متغيرات مختلفة مثل حجم عصير المعدة والحموضة الكلية والمؤشر القرحة ، حماية النسبة المئوية ، نشاط البيبسين ، علامات الدم ، تم تقدير المواد الكيميائية الحيوية ومضادات الأكسدة. كانت المقاطع النسيجية للمعدة ملاحظ. أوضحت نتائج التحليل النوعي أن المستخلص المائي أظهر وجود أ غنية بالفينولات والفلافونويد والتربينويدات والصابونين والفقيرة في القلويدات. محتوى مجموع الفينول والفلافونويد هو الأعلى. كانت قيم IC50 النباتية 34.92 ميكروغرام / مل. لوحظ التغيير في بارامترات الدم وبعض المعلمات أظهرت المواد الكيميائية الحيوية في قرحة الفئران استعادة في المستخلص المائي لحاء P. جراناتوم.

**الكلمات المفتاحية:** بونيكيا جراناتوم، رانيتيدين ، قرحة المعدة ، المعدة ، الإجهاد التأكسدي ، الفينول ،

## Résumé

Cette enquête visait à étudier l'effet de l'extrait aqueux de l'écorce de *Punica granatum* pour la prévention de l'ulcère gastrique induit par l'éthanol qui provoque des lésions de la muqueuse gastrique chez le rat. Vingt ratsmales albinos Wistar, pesant entre( 185et 243 g) ont été divisés en 3 groupes de 5 animaux chacun (n = 5) ; Lot 1 : lot traité par extrait de *Punica granatum L 100* mg / Kg de poids corporel , Lot 2: lot témoin reçoit l'eau physiologique, Lot 3: lot traité par Ranitidine (20 mg / Kg ) .

L'ulcère de l'estomac était induite par une administration orale unique 0.5 mL/100g d'éthanol à 97% v / v). Divers paramètres comme, le volume de suc gastrique, l'acidité totale, l'indice d'ulcère, le pourcentage de protection, l'activité de la pepsine, les marqueurs hématologiques, biochimiques et antioxydants ont été estimés. Les coupes histologiques de l'estomac ont été observés. Les résultats de l'analyse qualitative ont révélé que l'extrait aqueux présentent une richesse en, phénols, flavonoïdes, terpénoïdes, saponines et pauvres en alcaloïdes. La teneur totale en phénol et flavonoïdes est la plus élevée . Les valeurs IC50 de la plante étaient de 34,92 µg / ml. L'altération observée dans paramètres hématologiques et certains paramètres biochimiques chez le rat ulcère et ont montré restauration en extrait aqueux de l'écorce de P. *granatum*.

**Mots clés:** *Punica granatum*, Ranitidine , ulcère gastrique, estomac, stress oxydatif, phénol, rats .