

UNIVERSITE DE YAOUNDE I

CENTRE DE RECHERCHE ET DE
FORMATION DOCTORALE EN SCIENCES
DE LA VIE, SANTE ET ENVIRONNEMENT

UNITE DE RECHERCHE ET DE
FORMATION DOCTORALE EN SCIENCES
DE LA VIE

DEPARTEMENT DE BIOLOGIE ET
PHYSIOLOGIE ANIMALES



UNIVERSITY OF YAOUNDE I

CENTRE FOR RESEARCH AND TRAINING
SCHOOL FOR LIFE SCIENCE, HEALTH
AND ENVIRONMENT

RESEARCH AND DOCTORAL TRAINING
UNIT IN LIFE SCIENCES

DEPARTMENT OF ANIMAL BIOLOGY AND
PHYSIOLOGY

Laboratoire de Physiologie Animale
Laboratory of Animal Physiology

**Effets curatifs de l'extrait aqueux des racines de
Vernonia guineensis (Asteraceae) contre les ulcères
gastriques induits par l'indométacine chez le rat**

Mémoire rédigé en vue de l'obtention du Diplôme de Master en
Biologie des Organismes Animaux
Option : Physiologie Animale
Par

KEMMEGNE TETCHUENG Sandrine Hélène

Matricule : 16G2240

Licencié ès-Science

Sous la co-direction de :

MEZUI Christophe

Maître de Conférences

ENS (UY 1)

TAN Paul Vernyuy

Professeur

FS (UY 1)



Année académique 2022-2023

DEDICACE

Je dédie ce travail à mes parents

Mr TETCHUENG Samuel et Mme MEKAM Régine

REMERCIEMENTS

J'exprime ma profonde gratitude à tous ceux qui ont contribué à la réalisation de ce travail. Je pense tout particulièrement au Dieu tout puissant, qui n'a cessé de me donner la force, de guider mes pas et de me combler de ses grâces. Ensuite, j'exprime une reconnaissance exceptionnelle :

- **Au Pr TAN PAUL Vernyuy**, Professeur titulaire à la Faculté des Sciences de l'Université de Yaoundé I et au **Pr MEZUI Christophe**, Maître de Conférences à l'Ecole Normale Supérieure de l'Université de Yaoundé I, qui ont accepté de diriger ce travail. Merci pour le soutien, les encouragements et l'aide que vous m'avez apportés tout au long de ce travail ;
- **Au Pr BILONG BILONG Charles Felix**, Chef de Département de Biologie et de Physiologie Animales de l'Université de Yaoundé I ainsi qu'à tous les Enseignants du dit Département pour leurs enseignements ;
- **Aux Drs DOMGNIM MOKAM Elisabeth Carol** et **EMAKOUA Joseph Fleurie** ainsi qu'aux messieurs **AMBAMBA AKAMBA Bruno Dupon**, **FIFEN Rodrigue**, **TCHEUTCHOUA Yannick** et **KAHOU TADAH Rivaldo Bernes** pour leur collaboration, leur soutien et leur disponibilité ;
- **Au Laboratoire de Nutrition et Biochimie Nutritionnelle** du Département de Biochimie de l'Université de Yaoundé I pour m'avoir accordé le matériel et l'expertise nécessaires pour la réalisation des tests phytochimiques et les tests antioxydants *in vitro* ;
- A mes camarades et amis de promotions en particulier **BOUYAP Josette**, **TOUNKEU Duchelle**, **AHMAT Mahamat**, **NOUKATE Antoine**, **PENDA Margueritte**, **MEKA'A ZANG**, **ATEUFACK Livana**, **FOTSING Igor**, **NTEP Jordan**, **TCHEUDI Balthazar**, avec qui j'ai partagé les moments de joie et de travail ;
- Aux familles **TETCHUENG**, **KAMGAING**, **MENDOMO ZE** et **NEUNGOUE** pour leur soutien inlassable ;
- A mes sœurs et mon frère pour leurs soutien, conseils et encouragements ;
- A mes amis et particulièrement **MIANO Ebenezer** et **NGON Inès** pour le soutien.

Que tous ceux qui n'ont pas été nommément cités ici veuillent accepter le témoignage de ma sincère reconnaissance.

SOMMAIRE

DEDICACE	i
REMERCIEMENTS	ii
LISTE DES FIGURES	v
LISTE DE TABLEAUX	vi
LISTE DES ABREVIATIONS	vii
LISTE DES ANNEXES	viii
RESUME	ix
ABSTRACT	x
INTRODUCTION GENERALE	0
Chapitre I : REVUE DE LA LITTERATURE	4
I.1 Présentation générale de l'estomac	3
I.1.1 Anatomie macroscopique	3
I.1.2 Anatomie microscopique	4
I.1.3 Motilité et vidange gastrique.....	6
I.1.4 Physiologie de la sécrétion gastrique	7
I.1.5 Régulation de la sécrétion gastrique	8
I.1.6 Barrière de défense de la muqueuse gastrique	10
I.2 Généralités sur les ulcères gastriques.....	11
I.2.1 Définition	11
I.2.2 Pathogenèse des ulcères gastriques	12
I.2.3 Traitement	13
I.3 Phytothérapie et ulcère gastrique	15
I.3.1 Généralités Sur <i>Vernonia guineensis benth</i>	15
I.3.2 Description botanique et répartition géographique	15
I.3.3. Usages botanique et pharmacologique	16
Chapitre II : MATERIEL ET METHODES	17
II.1 Matériel.....	17
II.1.1 Matériel botanique	17
II.1.2 Animaux expérimentaux.....	17
II.2 Méthodes.....	17
II.2.1 Préparation de l'extrait de la plante	17
II.2.2 Préparation des solutions	19
II.2.3 Induction des ulcères gastriques et traitement	20

II.2.4. Sacrifice des animaux	20
II.2.5 Evaluation des paramètres d'ulcère	21
II.2.6 Mesure de l'acidité gastrique	23
II.2.7. Analyse histologique.....	24
II.2.8 Évaluation des paramètres du statut oxydant.....	25
II.2.9 Potentiel antioxydant <i>in vitro</i> et phytochimie de l'extrait aqueux de <i>Vernonia guineensis</i>	27
Chapitre III : RESULTATS ET DISCUSSION	30
III.1 Résultats	31
III.1.1 Effets de l'extrait aqueux de <i>Vernonia guineensis</i> sur les lésions gastriques chez le rat.....	32
III.1.2 Effets de l'extrait aqueux de <i>Vernonia guineensis</i> sur les paramètres du stress	37
III.1.3Potentiel antioxydant <i>in vitro</i> et phytochimie de l'extrait aqueux.....	40
III.2 DISCUSSION.....	43
REFERENCES	48

LISTE DES FIGURES

Figure 1 : Anatomie externe de l'estomac.....	3
Figure 2: Histologie de l'estomac	4
Figure 3: Coupe transversale de la muqueuse gastrique, avec ses glandes gastriques et les types de ..	6
Figure 4 : Régulation de la sécrétion gastrique	9
Figure 5 : Ulcération de la muqueuse gastrique	11
Figure 6 : Photographies de <i>Vernonia guineensis</i>	16
Figure 7 : Protocole de préparation de l'extrait aqueux de racines de <i>Vernonia guineensis benth.</i>	18
Figure 8: Protocole expérimental des différentes activités.	21
Figure 9: Dispositif pour mesuré le pH	24
Figure 10 : Effet de l'extrait aqueux de <i>Vernonia. guineensis</i> sur les lésions gastriques chez le rat.....	32
Figure 11: Effet de l'extrait aqueux de <i>Vernonia guineensis</i> sur les coupes histologique.....	33
Figure 12 : Effets de l'extrait aqueux de <i>Vernonia guineensis</i> sur la surface ulcérée chez les rats.....	34
Figure 13: Effets de l'extrait aqueux de <i>Vernonia guineensis</i> sur l'indice d'ulcère chez les rats.....	34
Figure 14 : Effets de l'extrait aqueux des racines de <i>Vernonia guineensis</i> sur la masse du mucus.....	35
Figure 15: Effets de l'extrait aqueux de <i>Vernonia guineensis</i> sur le volume du suc gastrique.....	35
Figure 16: Effets de l'extrait de <i>Vernonia guineensis</i> sur le pourcentage de cicatrisation.....	36
Figure 17: Effet de l'extrait de <i>Vernonia guineensis</i> sur le pH du suc gastrique.....	36
Figure 18: Effets de l'extrait de <i>Vernonia guineensis</i> sur l'acidité du suc gastrique.....	37
Figure 19: Effets de l'extrait de <i>Vernonia. guineensis</i> sur l'activité de la superoxyde dismutase.....	38
Figure 20: Effets de l'extrait de <i>Vernonia guineensis</i> sur l'activité de la catalase.....	38
Figure 21: Effets de l'extrait de <i>Vernonia. guineensis</i> sur les taux de glutathion réduit	39
Figure 22: Effets de l'extrait aqueux de <i>Vernonia guineensis</i> sur les taux de malonedialdéhyde	40
Figure 23: Capacité de piégeage du radical DPPH par l'extrait de <i>Vernonia guineensis</i>	40
Figure 24: Capacité de piégeage du radical DPPH par la vitamine C.....	41
Figure 25: Capacité antioxydante totale <i>in vitro</i> en fonction des différentes concentrations	42

LISTE DE TABLEAUX

Tableau I : Scores attribués aux ulcères gastriques aigus	22
Tableau II: Protocole de réalisation de la courbe d'étalonnage de la catalase.	27
Tableau III : IC50 ($\mu\text{g}/\text{mL}$) de l'extrait de <i>Vernonia guineensis</i> et de la vitamine C	41
Tableau IV: Teneurs en polyphénols, flavonoïdes, alcaloïdes et tannins l'extrait de <i>Vernonia guineensis</i>	42

LISTE DES ABREVIATIONS

- AINS** : Anti Inflammatoire Non Stéroïdien
- ATP** : Adénosine triphosphate
- CAT** : capacité antioxydant total
- COX 1** : Cyclooxygénase 1
- COX 2** : Cyclooxygénase 2
- DPPH**: 2,2-diphényl,1-picrylhydrazyle
- ECL**: Entechromaffines like cell
- ERO** : Espèces réactives de l'oxygène
- GSH** : Glutathion réduit
- H₂** : Récepteurs 2 à histamine
- HCl** : Acide Chlorhydrique
- HE** : Hématoxyline-éosine
- IMPM** : Institut de Recherche Médicales et d'études de Plantes Médicinales
- IPP** : Inhibiteur de la Pompe à Protons
- IU** : indice d'ulcère
- MDA** : Malondialdéhyde
- NaOH** : hydroxyde de sodium
- NO** : Monoxyde d'azote
- OMS** : Organisation Mondiale de la Santé
- PC** : Poids corporel
- PGs** : Prostaglandines
- PIG** : Peptide inhibiteur gastrique
- PVI** : Peptide vasoactif intestinal
- SOD** : Superoxyde dismutase
- UG** : Ulcère gastrique

LISTE DES ANNEXES

Annexe 1 : Effets de l'extrait aqueux des racines de <i>Vernonia.guineensis</i> sur les lésion gastrique.....	A
Annexe 2 : Effets de l'extrait aqueux des racines de <i>Vernonia guineensis benth</i> sur l'acidité	A
Annexe 3 : Courbe d'étalonnage des polyphénols	A
Annexe 4 : Courbe d'étalonnage dosage des flavonoïdes.....	B
Annexe 5 : Courbe d'étalonnage dosage des tannins	B
Annexe 6 : Courbe d'étalonnage dosage des alcaloïdes	B

RESUME

L'ulcère gastrique est une lésion profonde de la muqueuse de l'estomac apparaissant lorsque les facteurs défensifs (mucus, bicarbonate, prostaglandines) et les facteurs agressifs (pepsine, acides biliaires, tabac et alcool) sont déséquilibrés dans l'organisme donnant naissance au stress oxydatif. Cette maladie augmente parallèlement à l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens. *Vernonia guineensis* (Asteraceae) est une plante dont la décoction des racines est utilisée en médecine traditionnelle pour le traitement de l'ulcère gastrique (UG) au Cameroun. La présente étude consistait à évaluer les effets curatifs de l'extrait aqueux des racines de *Vernonia guineensis* (EAVG) contre l'UG induit par l'indométacine chez le rat de souche *Wistar*. Pour cela, 42 rats mâles (masse moyenne de 187g) ont été utilisés. Ces rats ont été divisés en deux lots pour l'induction de l'UG qui a duré cinq jours : le lot 1 (Témoin normal (TN)) (composé de 06 rats) a reçu l'eau distillée (5mL/kg pc/jr) et le lot 2 (composé de 36 rats) a été traité *per os* à l'indométacine (5mg/kg pc/jr). Au sixième jour, 06 rats (Témoin transversal (TT)) ont été choisis au hasard dans le lot 2 et ont été sacrifiés pour confirmer la présence de l'UG. Les 30 rats restants ont été randomisés et subdivisés en 05 groupes de 06 rats chacun : un lot témoin négatif (T-) qui recevait l'eau distillée (5 mL/kg pc/jr), un lot de témoin positif (T+) qui recevait le misoprostol (100 µg/kg pc/jr), trois lots tests (1 ; 2 et 3) qui ont été traités à l'extrait de *Vernonia guineensis* aux doses 50 ; 100 et 200 mg/kg pc/jr, respectivement. Le lot 1 (TN) a continué à recevoir de l'eau distillée (5 mL/kg pc/jr) *per os*. Après cinq jours de traitement, les rats ont été soumis à un jeûne non hydrique de 24 heures. Puis, sacrifiés sous faible anesthésie à l'éther, 6 heures après la ligature du pylore. Le prélèvement des estomacs a été suivi de l'évaluation des surfaces d'ulcères gastriques, de la masse du mucus, du pH, volume et l'acidité du suc gastrique. Une partie de l'estomac a été utilisée pour préparer des homogénats à 25 % qui ont servi aux analyses biochimiques (SOD, glutathion réduit, MDA, catalase) et l'autre partie a été fixée dans du formol à 10 % pour la réalisation des coupes histologiques. Par la suite, le potentiel antioxydant *in vitro* et les teneurs en composés bioactifs d'intérêts de l'EAVG ont été évalués. L'EAVG a entraîné une réduction significative ($p < 0,01$) et dose-dépendante de la surface d'ulcère qui est passée de $30,50 \pm 5,91$ chez le T- à $2,50 \pm 0,87$ mm² à la dose d'extrait de 200 mg/kg. Cette guérison d'ulcère s'est accompagnée d'une diminution significative ($p < 0,001$) de l'indice d'ulcère (de $3,51 \pm 0,16$ chez T- à $1,83 \pm 0,29$ à la dose 200mg/kg), du volume (de $8,51 \pm 0,16$ chez T- à $2,83 \pm 0,29$ mL à la dose 200mg/kg) et de l'acidité (de $63,93 \pm 1,55$ chez T- à $31,25 \pm 6,25$ mEq/L à la dose 200mg/kg) du suc gastrique, et d'une augmentation de la masse du mucus (de $99,50 \pm 21,50$ chez le T- à $165,30 \pm 16,60$ mg à la dose 200 mg/kg). L'EAVG a normalisé le statut oxydatif chez les rats ulcéreux et possède un pouvoir anti-radicalaire et réducteur élevé. Ceci serait dû à sa forte teneur en polyphénols et en alcaloïdes. En somme, l'EAVG posséderait un potentiel antiulcéreux qui serait lié à sa capacité à réduire l'acidité gastrique, à stimuler la sécrétion du mucus et à son pouvoir antioxydant. Ceci confirmerait son utilisation en médecine traditionnelle.

Mots clés : Ulcère gastrique, *Vernonia guineensis*, indométacine, antioxydant, Asteraceae

ABSTRACT

Gastric ulcer is a deep lesion of the stomach mucosa that appears when defensive factors (mucus, bicarbonate, prostaglandins) and aggressive factors (pepsin, bile acids, tobacco and alcohol) are unbalanced in the body, giving rise to oxidative stress. This disease increases in parallel with the use of non-steroidal anti-inflammatory drugs. *Vernonia guineensis* (Asteraceae) is a plant whose root decoction is used in traditional medicine for the treatment of gastric ulcer (GU) in Cameroon. This study aims at assessing the healing effects of roots aqueous extract of *Vernonia guineensis* (AEVG) against indomethacin induced GU in Wistar rats. For this purpose, 42 male rats (average mass of 187g) were used. Rats were divided into two batches for the induction of GU that lasted five days: batch 1 (Normal control (TN)) (made up of 06 rats) received distilled water (5mL/kg bw/ day) and batch 2 (made up of 36 rats) was treated orally with indomethacin (5 mg/kg bw/day). On the sixth day, 06 rats (cross sectional Control (CC)) were randomly chosen from batch 2 and were sacrificed to confirm the occurrence of GU. The remaining 30 rats were subdivided into 05 groups of 06 rats each: a negative control group (T-) which received distilled water (5 mL/kg bw/day), a positive control group (T+) which received the misoprostol (100 µg/kg bw/day), the three tests (1; 2 and 3) groups that were treated with *Vernonia guineensis* extract at different doses of 50; 100 and 200 mg/kg bw/day, respectively. batch 1 (TN) continued to receive distilled water (5 mL/kg bw/day) orally. After the five days of treatment, the rats underwent a 24-hour non-water fast and then sacrificed under light ether anesthesia 6 hours after pylorus ligation. The stomachs sampling was followed by the measurement of ulcer gastric surfaces, mucus mass; pH, volume and acidity of gastric juice. Part of the stomach was used to prepare 25% homogenates for biochemical analyzes (SOD, reduced glutathione, MDA, catalase) and the other part was fixed in 10% formalin for carrying out the histological sections. Then, the in vitro antioxidant potential and the contents of bioactive compounds of interest in AEVG were evaluated. The AEVG led to a significant ($p < 0.01$) and dose-dependent reduction in the ulcer surface area from 30.50 ± 5.91 in T- to 2.50 ± 0.87 mm² in the extract dose of 200 mg/kg. This ulcer healing went with a significant ($p < 0.001$) decrease in ulcer index (from $3,51 \pm 0,16$ in T- to $1,83 \pm 0,29$ at a dose of 200mg/kg), volume (from $8,51 \pm 0,16$ in T- to $2,83 \pm 0,29$ mL at a dose of 200mg/kg) and acidity (from $63,93 \pm 1,55$ in T- to $31,25 \pm 6,25$ mEq/L at the dose of 200mg/kg) of gastric juice, and an increase in mucus mass from 99.50 ± 21.50 in the T- to 165.30 mg at the extract dose of 200 mg/kg. The AEVG normalized the oxidative status in ulcerated rats, has an antiradical and high reducing capacity. This might be due to its high polyphenol and alkaloid content. In short, the AEVG may have an anti-ulcer potential that would be linked to its ability to reduce gastric acidity, stimulate mucus secretion and its antioxidant power. This would confirm its traditional use.

Key words: Gastric ulcer, *Vernonia guineensis*, indomethacin, antioxidant, Asteraceae

INTRODUCTION GENERALE

L'estomac est la portion du tube digestif où les aliments sont transformés en une bouillie crémeuse appelée chyme. La muqueuse de l'estomac est exposée à des dommages épithéliaux, causés par une exposition à l'acide chlorhydrique et aux enzymes digestives (**Katja, 2010**). Parmi ces dommages, nous avons l'ulcère gastrique qui est une lésion profonde de la muqueuse apparaissant lorsque les facteurs défensifs (mucus, bicarbonate, prostaglandines) et les facteurs agressifs (pepsine, acides biliaires, tabac et alcool) sont déséquilibrés dans l'organisme (**Lanas et Chan, 2017**). L'ulcère gastrique est une maladie largement répandue dans le monde affectant le plus souvent les hommes (**Bajer et Cazejust, 2008**). Environ une personne (dans le monde) sur dix en souffre durant sa vie (**Aziz et Bonnet, 2008**). Au Cameroun, une étude menée entre janvier 2011 et décembre 2014 dans trois hôpitaux de la ville de Yaoundé a montré que sur 4685 patients, 489 avaient un ulcère gastroduodéal prouvé, faisant une prévalence de 60,30% pour l'ulcère duodéal, 32,10% pour l'ulcère gastrique et 7,60 % pour la double localisation. La prévalence globale était de 10,43% (**Ankouane et al., 2015**). Cette incidence augmente parallèlement à l'utilisation des anti-inflammatoires non stéroïdiens comme l'indométacine. Ceux-ci inhibent les isoformes des cyclo-oxygénases 1 et 2 (COX-1 et 2) compromettant ainsi la sécrétion des prostaglandines, le maintien de l'intégrité de la muqueuse gastrique, la sécrétion de mucus et le flux sanguin muqueux (**Gilroy et al., 1999**). Ces anti-inflammatoires non stéroïdiens stimulent l'infiltration de neutrophiles et le stress oxydatif. Ce dernier est caractérisé par la production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) et la réduction des antioxydants endogènes. Les ERO ont un effet destructeur sur l'intégrité des tissus biologiques, médiant les lésions gastriques, ainsi que le processus inflammatoire (**Mittal et al., 2014**).

En raison d'une augmentation exponentielle de l'incidence des ulcères gastriques, du coût relativement élevé ainsi que des effets secondaires associés aux traitements conventionnels proposés, la recherche des nouveaux traitements demeure impérative. Dans les pays à faible revenu, plus de la moitié de la population fait recours à la médecine traditionnelle en cas de maladie (**Joutei et al., 2010**). Les plantes relativement utilisées en médecine traditionnelle renferment des composés bioactifs (polyphénols, flavonoïdes, tanins, alcaloïdes, terpénoïdes) qui peuvent traiter ou prévenir une pathologie (**Ullah et al., 2020**). Ainsi suivant cette idée, plusieurs études ont été menées et ont démontré le potentiel anti-ulcéreux de certaines plantes de la pharmacopée camerounaise. comme, entre autres, *Biden pilosa*, *Aloe buettneri*, *Anthocleista schweinfurthii* gilg et *Boswellia dalzielii* (**Tan et al., 2006; Mezui et al., 2015; Otto et al., 2023**).

Vernonia guineensis Benth qui est connu sous le nom de "ginseng africain" est une plante importante dans la médecine traditionnelle camerounaise. La décoction de ses racines est utilisée dans la région de l'ouest du Cameroun pour lutter contre les douleurs gastriques. Des études antérieures sur la décoction de l'extrait de *Vernonia guineensis* ont montré des activités antiinflammatoires, hépatoprotecteur et lipotrope (**Nnanga et al., 2022**). L'ulcère gastrique étant caractérisé par une inflammation de la paroi de l'estomac,

Vernonia guineensis par son activité antiinflammatoire pourrait-il avoir des effets curatifs sur l'ulcère gastrique ?

Ainsi, la présente étude vise à ressortir l'effet curatif de l'extrait aqueux de *Vernonia guineensis* sur les ulcères gastriques aigus induits par l'indométacine chez le rat. Comme hypothèse de recherche : l'extrait aqueux de *Vernonia guineensis* renfermerait des composés bioactifs ayant un potentiel anti-ulcéreux.

L'objectif général de cette étude est d'évaluer les effets curatifs de l'extrait aqueux de *Vernonia guineensis* sur les ulcères gastriques induits par l'indométacine. Plus spécifiquement, il s'agissait :

- ❖ d'évaluer la capacité de l'extrait de *Vernonia guineensis* à cicatrifier les lésions gastriques induites par l'indométacine ;
- ❖ d'évaluer le potentiel antioxydant de l'extrait aqueux des racines de *Vernonia guineensis* *in vivo* et *in vitro* ;
- ❖ de déterminer la teneur de certains composés bioactifs de l'extrait aqueux de *Vernonia guineensis*.

Chapitre I : REVUE DE LA LITTERATURE

I.1 Présentation générale de l'estomac

L'estomac est un segment dilaté du tube digestif, qui permet le stockage et la digestion du bol alimentaire provenant de la bouche en passant par l'œsophage. Encore appelé poche stomacale, il se trouve dans le quadrant supérieur gauche de la cavité abdominale ; presque caché par le diaphragme en contact avec le lobe gauche du foie (Marieb, 2014). Chez l'être humain, il se présente en forme de « J » (Sherwood, 2015). A l'âge adulte, il fait 15 à 25 cm de long mais son diamètre et son volume varient selon la quantité de nourriture qu'il contient.

I.1.1 Anatomie macroscopique

La morphologie de l'estomac se divise en 4 principales parties : le cardia, le fundus, le corps et le pylore (Figure 1). Il présente deux type de courbures : la petite courbure (à droite), correspond à la face médiale concave et la grande courbure (à gauche), correspond à la face latérale convexe (Biga *et al.*, 2019). Au niveau des petites et grandes courbures se trouvent des sillons propres à l'estomac : On les appelle « sillons gastriques ». Ces sillons sont adaptés au passage des liquides et ralentissent les aliments qui peuvent être ainsi digérés par les enzymes gastriques.

De haut en bas, l'estomac est constitué ;

- **du cardia** : qui est la zone de jonction avec l'œsophage qui détermine le début de la cavité gastrique près du cœur. C'est la région par laquelle la nourriture provenant de l'œsophage pénètre dans l'estomac (Biga *et al.*, 2019).
- **du fundus ou grosse tubérosité** : correspondant à la région situé au-dessus de l'orifice du cardia et le lieu de stockage des aliments non digérés (Biga *et al.*, 2019).
- **du corps ou corpus** : qui constitue la majeure partie de l'estomac, localisée entre le fundus et l'antré. C'est à ce niveau que les aliments sont brassés et commencent à se désintégrer (Biga *et al.*, 2019).
- **de l'antré** : c'est la portion terminale de l'estomac qui se termine par le pylore et régite l'évacuation gastrique *via* le muscle sphincter pylorique (Lenglinger *et al.*, 2012).

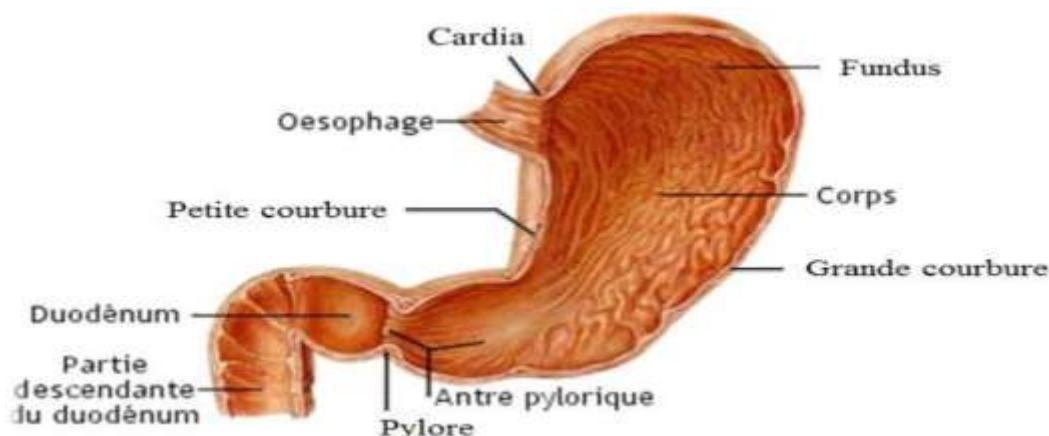


Figure 1 : Anatomie externe de l'estomac (Lenglinger *et al.*, 2012).

I.1.2 Anatomie microscopique

La paroi gastrique a une épaisseur moyenne de 5 mm et se constitue de l'intérieur vers l'extérieur par la superposition d'une muqueuse, sous muqueuse, musculuse et une séreuse (**Bado and Sobhani, 2011**) (**Figure 2**).

➤ La muqueuse

C'est la couche la plus profonde, est une membrane humide qui tapisse la lumière de l'estomac (Marieb, 1999). Elle a pour fonction principale la sécrétion de l'acide chlorhydrique (HCl), du mucus, des enzymes digestives et des hormones. Elle protège l'homme contre les infections et se divise histologiquement en trois couches notamment : un revêtement épithélial, un chorion et une musculaire muqueuse.

➤ La sous-muqueuse

C'est un tissu conjonctif contenant des vaisseaux sanguins et lymphatiques. Elle est également dotée du plexus nerveux de Meissner contenant autant de neurones que la moelle épinière et donnant au tube digestif la possibilité de régler dans une large mesure son propre fonctionnement.

➤ La musculuse

C'est une épaisse tunique de muscles lisses, composée de trois couches de fibres musculaires, l'une « externe » à fibres longitudinales, l'autre « interne » à fibres circulaires (formant un sphincter), et aussi une couche moyenne à fibres obliques (**Guérit, 2001**). La contraction de ces muscles assure le brassage des aliments et leur propulsion dans le duodénum (Marieb, 1999).

➤ La séreuse ou adventiste

C'est la tunique externe de la paroi. Elle est formée de tissu conjonctif lâche recouvrant d'une seule couche de cellules aplaties et composant le péritoine viscéral (Marieb, 1999).

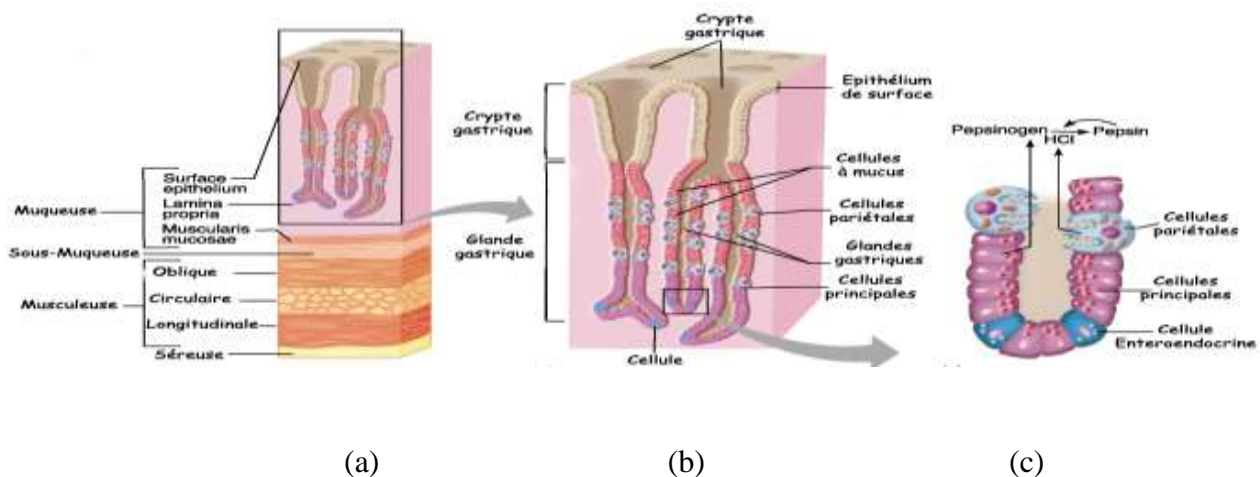


Figure 2: Histologie de l'estomac (**Marieb, 1999**).

(a) : Tuniques de la paroi stomacale (coupe longitudinale) ; (b) : Agrandissement des cryptes et glandes de l'estomac ; (c) : Emplacement des cellules sécrétrices dans les glandes gastriques.

La muqueuse gastrique renferme les glandes sécrétoires, qui diffèrent selon la localisation au sein de l'estomac (**Bado and Sobhani, 2011**) (**Figure 3**).

❖ **Les glandes fundiques**

Elles sont composées de quatre types de cellules différentes :

✓ **Les cellules principales** : Elles sont petites, polyédriques et prédominent au milieu et au fond des glandes ; elles produisent le pepsinogène.

✓ **Les cellules pariétales** : encore appelées cellules bordantes ou oxyntiques, on les retrouve dans la région apicale des glandes, responsables de la sécrétion de l'acide chlorhydrique (HCl) et le facteur intrinsèque (petite glycoprotéine indispensable à l'absorption de la vitamine B12).

✓ **Les cellules à mucus** : Situées essentiellement au niveau du collet des glandes et dans leurs régions plus basales, elles produisent le mucus et le bicarbonate.

✓ **Les cellules endocrines** : Comprennent les cellules G (sécrétant la gastrine), les cellules D à somatostatine et les cellules entérochromaffines-like (ECL) sécrétant l'histamine (**Bado et Sobhani, 2011**).

❖ Les glandes pyloriques

Elles présentent des cryptes étroits et profonds avec des glandes tubulaires contournées, qui sont essentiellement constituées par les cellules à mucus qui vont former un revêtement continu de mucus et les cellules endocrines (**Lacour et Belon, 2015**).

❖ Les glandes cardiales

Ce sont des glandes tubuleuses simples, tapissées d'un épithélium cylindrique simple de cellules mucipares. Elles se trouvent dans la moitié inférieure de la muqueuse et sécrètent des lysosomes.

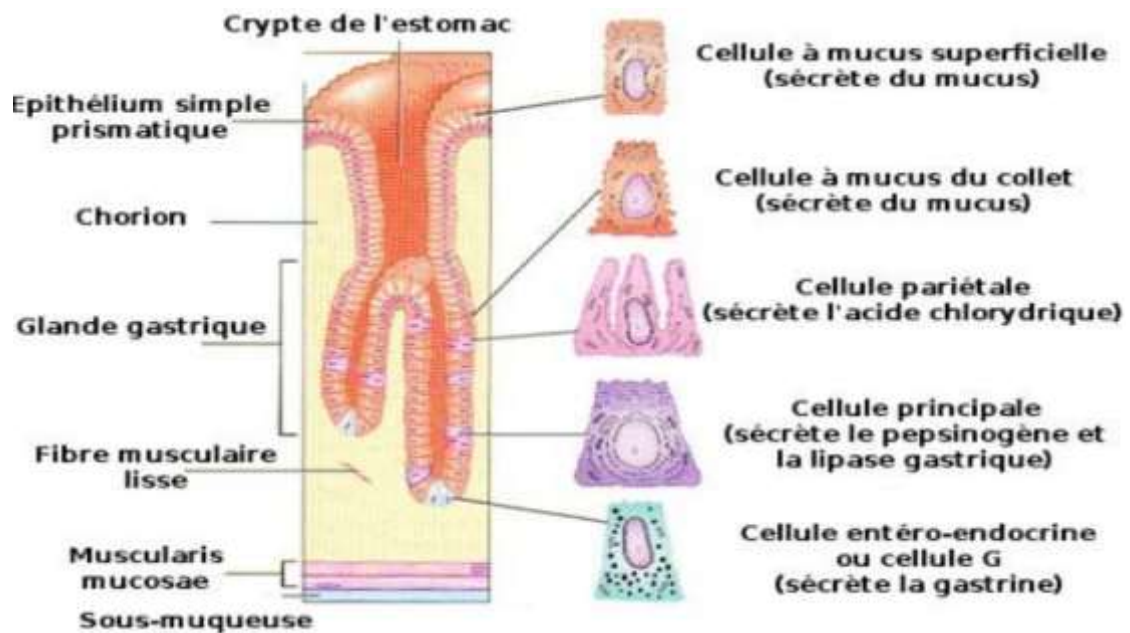


Figure 3 : Coupe transversale de la muqueuse gastrique, avec ses glandes gastriques et les types de cellules qui la composent (**Lacour et Belon, 2015**).

I.1.3 Motilité et vidange gastrique

La fonction principale de l'estomac est de stocker et de mélanger ce qu'il reçoit. Les aliments pénètrent dans l'estomac grâce au relâchement synchronisé des sphincters supérieur et inférieur de l'œsophage. Lorsque l'aliment pénètre dans l'estomac (remplissage), le cardia et le fundus se relâchent due à la relaxation de la musculature gastrique principalement déclenchée par le monoxyde d'azote (NO) et aussi par les mouvements du pharynx et de l'œsophage. Cette relaxation est suivie des contractions péristaltiques qui sont responsables du mélange des aliments au suc gastrique, ce qui produit le chyme (brassage). La plus grande partie du chyme bute sur le pylore fermé et reflue dans l'antrum jusqu'à la contraction suivante ; Ces mouvements brassent rigoureusement le chyme (**Sherwood, 2015**). Celle-ci est suivie d'un péristaltisme antral qui expulse le contenu gastrique dans le duodénum à un débit contrôlé (évacuation).

I.1.4 Physiologie de la sécrétion gastrique

Le suc gastrique est le produit formé par cette multitude de glandes sécrétrices, qui est un liquide acide (pH compris entre 1,5 et 2,5), incolore et visqueux avec une sécrétion quotidienne qui varie entre 2 et 2,5 litres rythmé par les repas. Il existe deux types de sécrétions au niveau de l'estomac : la sécrétion endocrine et la sécrétion exocrine ; d'où le nom de glande mixte attribué à cet organe (**Marieb, 1999**).

❖ Sécrétions Exocrines

✓ Pepsinogènes et pepsine :

Le pepsinogène est sécrété par les cellules principales ; il n'acquiert la capacité de dégrader les molécules de protéines qu'au sein du suc gastrique ; à ce niveau, il est transformé en sa forme active la pepsine par l'acidité gastrique (**Heda et al., 2019**).

✓ Sécrétion acide chlorhydrique

L'acide chlorhydrique est un composant essentiel sécrété dans la lumière des glandes par les cellules pariétales (**Lacour and Belon, 2015**). La sécrétion des ions H^+ s'effectue grâce à l'activité ATPasique de la pompe à proton, qui échange un ion H^+ cytoplasmique contre un ion K^+ venant de la lumière gastrique. Cet échange s'accompagne de la libération d'un ion Cl^- formant l'acide chlorhydrique qui est déversé dans la lumière gastrique. Le HCl amorce la digestion des protéines alimentaires par la destruction de leurs structures quaternaire, tertiaire, voire secondaire et favorise ainsi l'activité des enzymes protéolytique ; il contrôle la vidange gastrique par son action sur le fonctionnement pylorique (**Sherwood, 2015**).

✓ Sécrétion de bicarbonates (HCO_3^-)

La sécrétion de bicarbonate se fait 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 and Sobhani, 2011**).

✓ Facteur intrinsèque

Le facteur intrinsèque est sécrété par les cellules pariétales des glandes du fundus et du corps de l'estomac. C'est une glycoprotéine indispensable pour l'absorption de la vitamine B_{12} au niveau de l'intestin grêle (**Marieb, 2014**).

✓ Sécrétion de mucus

La sécrétion de mucus est stimulée par les prostaglandines. L'alcalinité du mucus est due à la sécrétion par les cellules épithéliales de surface d'un liquide aqueux riche en bicarbonates et en ions potassium. Etant alcalin, il protège contre l'attaque acide en neutralisant le HCl de sorte que le pH soit neutre au contact de la muqueuse (**Sherwood, 2015**).

✓ Les prostaglandines

Les prostaglandines dérivent de l'acide arachidonique sous l'influence des enzymes appelées cyclooxygénases 1 et 2 (COX1 et COX2) (**Ricciotti and FitzGerald, 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 (**Cohen, 1987**).

❖ **Secrétions endocrines**

✓ **Gastrine**

La sécrétion de la gastrine se fait par les cellules G située principalement dans l'antra pylorique de l'estomac. La gastrine Stimule la sécrétion d'HCl et de pepsine (**Marieb, 2014**).

✓ **Histamine**

L'histamine est un médiateur chimique sécrété par les mastocytes et les cellules ECL de la muqueuse gastrique. Il augmente la sécrétion gastrique des ions H⁺ directement et par potentialisation des effets de la gastrine et de la stimulation vagale (**Marieb, 1999**).

✓ **Somatostatine**

Sécrétée en réponse de la présence de l'acide dans la lumière intestinale, la Somatostatine est une hormone produite par les cellules D des îlots pancréatiques et par des cellules D similaires dans la muqueuse gastro-intestinale. Cette hormone dont la sécrétion est inhibée par la stimulation vagale inhibe la sécrétion acide gastrique (**O'Toole and Sharma, 2023**).

✓ **Autres hormones gastro intestinales**

Le peptide inhibiteur gastrique (PIG) est libéré sous l'influence des hexoses et des graisses. Il inhibe la sécrétion gastrique, stimule la sécrétion intestinale et renforce la sécrétion de l'insuline. On a également isolé de l'intestin grêle un peptide vasoactif intestinale (PVI) qui a des propriétés analogues. Il est possible que d'autres hormones gastro intestinales existent mais les preuves de leur existence n'ont pas encore été apportées (**Marieb, 1999**).

I.1.5 Régulation de la sécrétion gastrique

La sécrétion gastrique est continue, elle est contrôlée par un mécanisme conjoint neuro- hormonal comportant à la fois des agents de stimulation (gastrine, histamine, acétylcholine) et d'autres d'inhibition (somatostatines) (**Wollin, 1987**). La mise en jeu de la sécrétion gastrique se déroule normalement en trois phases dont les déroulements respectifs se chevauchent largement. Ce sont les phases céphalique, gastrique et intestinale (**Kester, 1975**) (**Figure 4**).

➤ **Phase céphalique**

Cette phase emprunte la voie des nerfs pneumogastriques qui transmettent les excitations sensorielles et psychiques déclenchée par le goût, l'odeur, la vue d'un aliment. La vue ou la pensée de nourriture stimule le cortex cérébral du cerveau qui envoie ensuite des signaux à l'hypothalamus, au système nerveux parasympathique et à la moelle épinière via le nerf vague (**Gómez-Pinilla, 2008**). Ces signaux sont ensuite transmis à l'estomac où les glandes gastriques commencent à sécréter du suc gastrique (qui

comprend de la pepsine, du HCl et de la lipase). En revanche, le réflexe céphalique est inhibé lorsque la faim est faible en raison d'une perte d'appétit ou d'une dépression (**Tack et al., 2021**).

➤ Phase gastrique

Il est assuré par plusieurs hormones : l'acétylcholine, l'histamine et la gastrine qui est l'hormone principale. L'arrivée de la nourriture dans l'estomac génère une distension qui, à son tour, active les récepteurs d'étirement. Cela déclenche la libération d'acétylcholine par les neurones parasympathiques, ce qui provoque à son tour une augmentation de la sécrétion de suc gastrique. La présence des protéines partiellement digérées, de la caféine contenue dans certains aliments (boissons à base de cola, café, thé) ainsi que le réflexe vagal, activent directement les cellules sécrétrices de gastrine. Les principales cellules cibles de la gastrine sont les cellules pariétales sécrétrices d'acide chlorhydrique. Le pH augmente de même que la sécrétion de gastrine et par conséquent une augmentation de la libération de l'acide chlorhydrique. L'acidité croissante du contenu stomacal finit par inhiber l'action des cellules G (**Marieb, 1999**). Outre ce mécanisme, la sécrétion gastrique est limitée par la sécrétion de la somatostatine par les cellules D de la muqueuse gastrique.

➤ Phase intestinale

Dès que le chyme acide atteint le duodénum, un réflexe entéro-gastrique se met en place. Il consiste en l'inhibition de la sécrétion gastrique par un ensemble de trois réflexes, l'inhibition des noyaux des nerfs vagues dans le bulbe rachidien, l'inhibition des réflexes locaux et l'activation des fibres sympathiques qui ferment le sphincter pylorique (**Marieb, 1999**). En outre, la muqueuse duodénale sécrète une hormone, la sécrétine, en réponse à l'acidité du chyme stomacal. Elle a un effet inhibiteur direct sur les cellules pariétales dont elle diminue la sensibilité à la gastrine (**DiGregorio and Sharma, 2023**).

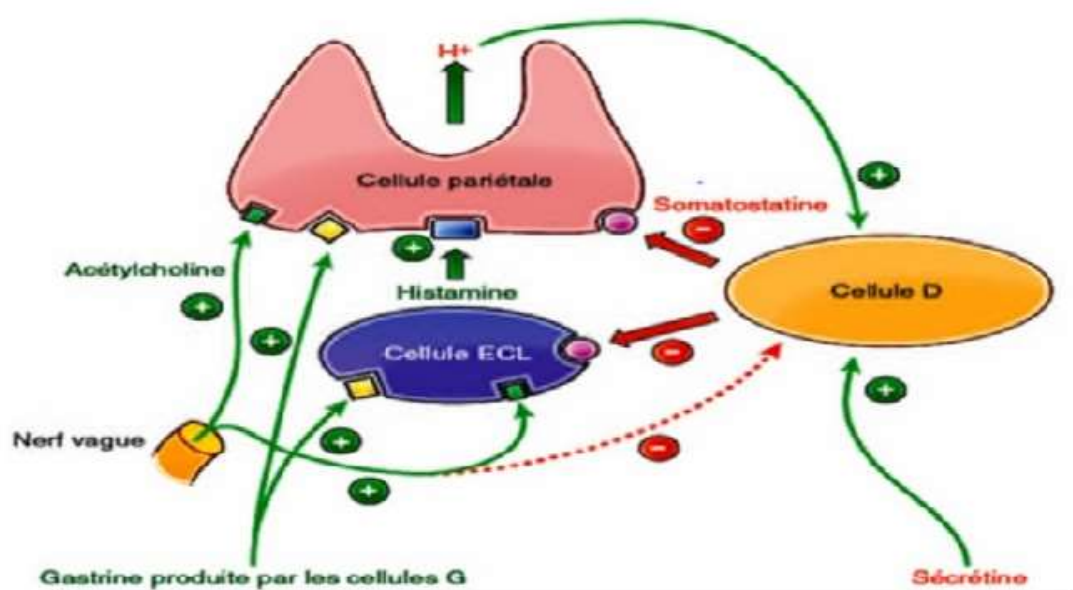


Figure 4 : Régulation de la sécrétion gastrique (**Marieb, 1999**).

I.1.6 Barrière de défense de la muqueuse gastrique

Pour lutter contre l'agression, la muqueuse a mis en place une barrière de défense telle que la sécrétion du mucus et bicarbonate, la protection épithéliale, le renouvellement tissulaire, le débit sanguin muqueux et la production du monoxyde d'azote (**Forssell, 1988**).

➤ **Le mucus et les ions bicarbonates**

La production muqueuse de mucus et de HCO_3^- crée un gradient de pH de la lumière gastrique (pH bas) vers la muqueuse (pH neutre). Le mucus agit comme une barrière à la diffusion des acides et de la pepsine (**Allen et al., 1993**). En effet, la première ligne de défense est la couche de mucus riche en bicarbonates. Cette couche se présente sous forme d'un gel de consistance viscoélastique, composée de glycoprotéines disposées en réseau et constituées de quatre sous unités unies entre elles à leur axe protéique par des ponts disulfures ; elles contiennent également des phospholipides qui confèrent au gel des propriétés hydrophobes, ainsi qu'une résistance acide.

➤ **Protection épithéliale**

Les cellules épithéliales agissent comme des barrières de surface (**Chaimaa and Alloui Rahma, 2022**). Les ions hydrogène (H^+) en excès sont éliminés par un système de transport membranaire et ont des jonctions étanches qui évitent leur rétrodiffusion.

➤ **Renouvellement tissulaire épithélial**

Le maintien de l'intégrité tissulaire épithélial est assuré par deux processus complémentaires ; La régénération continue et la restitution tissulaire. La régénération se fait via la prolifération et la différenciation des cellules souches progénitrices ; La restitution tissulaire permet la restitution rapide des lésions superficielles de la muqueuse par migration des cellules avoisinantes ; ce processus commence quelques minutes après la lésion.

➤ **Débit sanguin muqueux**

La séreuse gastrique est traversée par des artères (vaisseaux perforants), qui atteint la musculature et se dirigeant vers la surface de la paroi, pour permettre un bon débit sanguin vers la muqueuse gastrique. Ce bon débit sanguin est essentiel pour fournir les nutriments, de l'oxygène aux cellules, mais aussi pour évacuer les ions hydrogènes résiduels (**Silbernagl and Lang, 2012**).

➤ **Production du monoxyde d'azote (NO) :**

Le NO produit par les cellules de la muqueuse gastrique grâce à la NO-synthétase (NOS), est impliqué dans le mécanisme de gastro-protection. Le système endogène NO est un médiateur de la vasodilatation des vaisseaux sanguins et probablement un facteur de modulation de la sécrétion gastrique acide. La guérison de l'ulcère gastroduodéal est un processus complexe dans lequel le flux sanguin modulé par le NO a un rôle important (**Engevik et al., 2020**).

➤ **Imperméabilité de la muqueuse**

Les jonctions étanches qui unissent les cellules épithéliales de surface, bloquent la voie de transport para cellulaire entre les cellules. Le transport ne peut alors s'effectuer qu'à travers la membrane de la bicouche lipidique formant la surface apicale des cellules épithéliales de la muqueuse. La fluidité de cette membrane est variable et peut influencer sur sa perméabilité (Alberts *et al.*, 2002).

➤ **Régulation de pH intracellulaire**

Au niveau gastrique, le maintien d'un pH intracellulaire est un élément essentiel à son fonctionnement. Dans les cellules eucaryotes, il s'est avéré que le principal mécanisme régulateur du pH intra cellulaire contre l'acidose est l'antiport Na^+ / H^+ , qui fait sortir des protons contre leur gradient électrochimique en utilisant le gradient électrochimique de Na^+ (Kiviluoto *et al.*, 1995).

I.2 Généralités sur les ulcères gastriques

I.2.1 Définition

L'ulcère gastrique est une lésion nécrotique profonde, caractérisé par la perte des substances au niveau gastrique allant jusqu'à la destruction de la muqueuse et la mise à nue de la musculature (Figure 5) (Woolf *et al.*, 2023). C'est une maladie fréquente, dont l'étiologie est multifactorielle (Saha *et al.*, 2014). L'ulcération résulterait d'un déséquilibre net entre les facteurs défensifs muqueux (bicarbonate, prostaglandines, facteurs de croissance) et les facteurs offensifs (acides et les pepsines).

Selon la profondeur de la lésion, on peut avoir :

- **Une abrasion** : C'est une destruction de l'épithélium et de la partie superficielle des cryptes.
- **Une érosion** : elle correspond à une perte de substances pariétales non scléreux entraînant une amputation de la musculature muqueuse et de la sous muqueuse. Lorsque l'érosion touche les artères, il en résulte une hémorragie qui peut être mortelle.
- **Un ulcère vrai** : il s'agit d'une perte de substances amputant la musculature qui se trouve transformée en bloc scléreux.

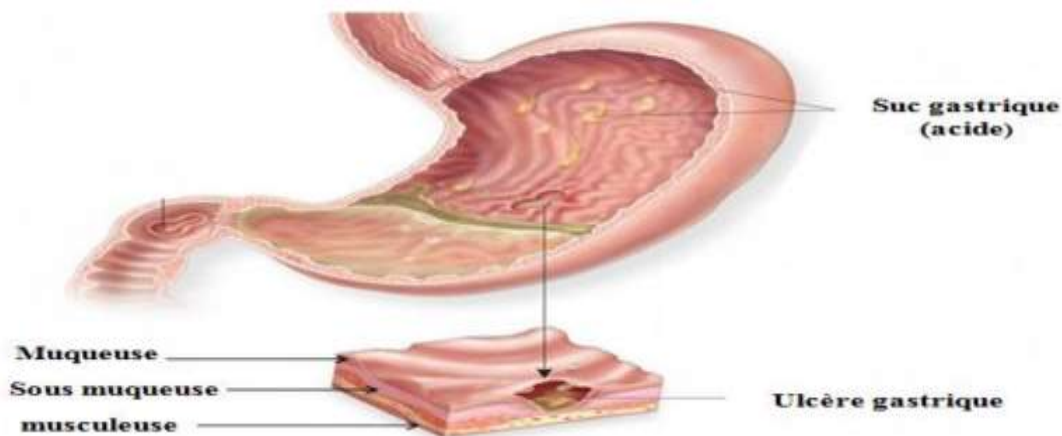


Figure 5 : Ulcération de la muqueuse gastrique (Woolf *et al.*, 2023).

I.2.2 Pathogenèse des ulcères gastriques

On dénombre deux types de facteurs favorisant l'apparition d'ulcères gastriques ; les facteurs exogènes et les facteurs endogènes (**Taraszewska, 2021**).

❖ Facteurs endogènes

Ils sont représentés principalement par les facteurs génétiques, l'hypersécrétion acide et les troubles de la motricité gastrique.

✓ Facteurs génétiques

La maladie ulcéreuse est une affection à hérédité récessive liée au sexe, touchant plus souvent les hommes. En outre, la prévalence de cette affection est plus importante chez les sujets présentant un groupe sanguin (O).

✓ Hypersécrétion acide

L'hypersécrétion acide peut être le résultat d'une augmentation de la masse cellulaire pariétale ou une augmentation de la sensibilité de la cellule pariétale aux différents stimuli (gastrine), ce qui constitue un facteur pathogénique chez les sujets qui souffrent de ce problème (**Phan et al., 2015**).

✓ Troubles de la motricité gastrique

Deux aspects sont à considérer : la vidange gastrique et le reflux gastrique. Dans l'ulcère de l'estomac, un ralentissement de l'évacuation entraîne une stase gastrique. Ce retard peut accentuer la libération de la gastrine et la sécrétion acide, ce qui renforce l'agression. Aussi, une concentration élevée des sels biliaires et des lysolécithines altère la muqueuse gastrique grâce à son pouvoir stimulant de la sécrétion acide (**Camilleri, 2019**).

❖ Facteurs exogènes

Plusieurs facteurs exogènes peuvent être incriminés dans la maladie ulcéreuse notamment l'infection par *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), la prise des anti-inflammatoires non stéroïdiens, la consommation de tabac, le stress, le régime alimentaire ainsi que l'alcool.

✓ Infection par l'*Helicobacter pylori*

H. pylori est une bactérie à Gram négatif colonisant la muqueuse gastrique, qui se présente comme bacille incurvé en forme de « S ». 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 (**Chaimaa et Alloui, 2022**). Ce pathogène induit une inflammation qui aboutit à la synthèse des chimiokines pro- inflammatoire. 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 (**Chen et al., 2017**).

✓ **Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**

Les Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des médicaments symptomatiques. Ils comptent parmi les médicaments les plus prescrits dans le monde en raison de leurs remarquables propriétés anti-inflammatoire, antalgique et antipyrétique (**Karoui et al., 2014**). La toxicité digestive des AINS concerne surtout l'estomac et le duodénum proximal qui se révèle souvent par une complication hémorragique. Les lésions induites par les AINS sont des érosions ou des ulcérations superficielles, généralement multiples, plus souvent localisées sur la muqueuse (**Ono et al., 2007**). Les anti-inflammatoires non stéroïdiens agissent en inhibant la cyclooxygénase 1 (COX 1), qui transforme les phospholipides membranaires en prostaglandines. L'aspirine, l'Ibuprofène, l'indométacine et le diclofénac sont les AINS les plus utilisés (**Bindu et al., 2020**).

✓ **Tabac**

Le tabagisme semble diminuer les défenses de la muqueuse gastrique et fournir ainsi un milieu plus favorable à l'infection à *H. pylori* (**Ahmed, 2018**).

✓ **Régime alimentaire**

Les aliments épicés, le thé, le café et toutes les boissons à base de caféine ont la capacité d'augmenter la sécrétion acide en agissant sur la pompe H⁺/K⁺ ATPase (**Marotta and Floch, 1991**).

✓ **Stress**

L'ulcère de stress, 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**).

✓ **Alcool**

L'alcool est un puissant agent ulcérogène, sa consommation excessive provoque des lésions hémorragiques aiguës, l'exfoliation de l'épithélium, l'infiltration de cellules inflammatoires et des érosions gastriques (**Hughes and Cayaffa, 1973**). En outre, l'éthanol provoque des ulcères gastriques par abaissement des facteurs de protection de la muqueuse gastrique (**Liu and Cho, 2000**).

I.2.3 Traitement

Le traitement préconisé dans le cas d'ulcère gastrique est basé sur la lutte contre les facteurs étiologiques. Ses objectifs consistent à calmer la douleur, à favoriser la guérison et à prévenir la récurrence. Plusieurs médicaments sont utilisés dans le traitement des ulcères gastriques plus précisément les anti-sécrétoires et les protecteurs de la muqueuse. Une antibiothérapie est aussi utilisée en cas d'infection à *Helicobacter pylori*.

En cas d'inefficacité ou de rechute de ce traitement une chirurgie prend place.

➤ **Antisécrétoires (antiacides)**

✓ **Inhibiteurs de la pompe à proton (IPP)**

Les IPP sont les principaux médicaments utilisés pour traiter l'ulcère gastrique, Ils agissent directement en bloquant la pompe à protons $H^+ / K^+ ATPase$ de la cellule pariétale gastrique (**Chaimaa and Alloui Rahma, 2022**). **Oméprazole, Lansoprazole et Pantoprazole** sont les principaux médicaments de cette classe (**Jaspersen et al., 1998**).

✓ **Antagonistes des récepteurs H_2 de l'histamine**

Les antagonistes des récepteurs de l'histamine inhibent la sécrétion acide en bloquant de façon sélective les récepteurs membranaires à l'histamine située sur le pôle vasculaire des cellules pariétales (**Shamburek and Schubert, 1992**). **La cimétidine, la ranitidine et la famotidine** constituent les principaux médicaments de cette classe (**Berardi et al., 1988**).

➤ **Protecteurs des muqueuses (les cytoprotecteurs)**

Les protecteurs de la muqueuse digestive sont nombreux. Certaines molécules inhibent l'acidité gastrique, d'autres ont un effet couvrant et adsorbant.

✓ **Analogues de la prostaglandine**

Les prostaglandines (PGs) sont des métabolites de l'acide arachidonique. Elles sont synthétisées par la plupart des cellules et sont particulièrement abondantes dans le tube digestif. Les prostaglandines inhibent la sécrétion acide gastrique et stimulent les mécanismes de défense (**Konturek and Pawlik, 1986**). **Le Misoprostol [Cytotec® 200µg]** est un exemple de cette catégorie (**Wided et al., 2018**).

✓ **Antiulcéreux Topiques (polymères)**

Une fois polymérisés, ils se fixent sur la muqueuse ulcérée formant un bouclier de protection contre l'acidité gastrique et autres agressions ; empêchant la diffusion de l'acide dans la muqueuse. **Le Sucralfate [Sulcrate®, Ulcar®, Kéal®]** représente l'exemple principale de cette classe (**Wided et al., 2018**).

✓ **Antiacides**

Les antiacides sont généralement prescrits dans le traitement symptomatique des douleurs de la maladie ulcéreuse évolutive en association avec un anti sécrétoire. Bien que leur effet ne soit pas clairement démontré, ils ont une efficacité brève et suivie d'un rebond d'acidité. Ils doivent être pris après le repas, et éventuellement au moment des douleurs (**Saha et al., 2014**). **Hydroxyde d'aluminium [Phosphalugel®] et de magnésium [Maalox®]** constitue l'exemple de cette classe (**Wided et al., 2018**).

➤ **Traitement d'éradication de *Helicobacter pylori***

Le traitement d'éradication de *H. pylori* repose sur une stratégie dite la trithérapie. Cette trithérapie est constituée: d'un anti sécrétoire associé à deux antibiotiques pendant 7 jours, d'un inhibiteur de la pompe à protons à double dose en deux prises (l'oméprazole, la lansoprazole et la pantoprazole) et deux

antibiotiques dont les plus prescrits sont les (amoxicilline, clarithromycine et métronidazole ou clarithromycine et métronidazole ou tinidazole) (Urgesi *et al.*, 2012).

➤ **Intervention chirurgicale**

Dans l'ulcère gastrique, l'absence de cicatrisation après le traitement et l'existence de lésions de dysplasie sévère doivent faire une indication chirurgicale en raison du risque de cancer gastrique. Dans ce cas une gastrectomie partielle associée à une vagotomie selon la localisation d'ulcère gastrique est nécessaire (Pruitt and Truss, 1993).

I.3 Phytothérapie et ulcère gastrique

Dans le monde en général et particulièrement en Afrique, la phytothérapie est largement utilisée pour la prise en charge des problèmes de santé. Ainsi plusieurs plantes sont utilisés dans le traitement ou la prévention des ulcères gastrique (Wandre *et al.*, 2013). Diverses plantes comme *Boswellia dalzielii*, *Cassia arereh Del*, *Khaya grandifoliola etc* se sont avérées actives dans le traitement de l'ulcère gastrique (Otto *et al.*, 2023 ; Mezui *et al.*, 2017 ; Essama *et al.*, 2016).

Une combinaison de connaissances traditionnelles et modernes peut produire de meilleurs médicaments antiulcéreux avec moins d'effets secondaires. Le Cameroun renferme une multitude de plantes médicinales. Les progrès scientifiques et technologiques récents ont un intérêt pour les produits naturels dans la découverte de médicaments. Il serait judicieux de cribler et de démontrer le potentiel antiulcéreux des plantes utilisées contre le mal gastrique en médecine traditionnelle Camerounaise. Dans cette étude l'intérêt a été porté sur *Vernonia guineensis benth* qui est une plante utilisée en médecine traditionnelle camerounaise contre le mal gastrique.

I.3.1 Généralités Sur *Vernonia guineensis benth*

➤ **Position systématique (APG IV,2016)**

- ❖ **Règne** : Plantae
- ❖ **Embranchement** : Tracheophyta
- ❖ **Classe** : Magnoliopsida
- ❖ **Ordre** : Magnoliales
- ❖ **Famille** : Annonaceae
- ❖ **Genre** : *Vernonia*
- ❖ **Espèce**: *Vernonia guineensis benth* (Burkil)

I.3.2 Description botanique et répartition géographique

Vernonia guineensis est une plante herbacée pérenne mesurant environ 1,70 m de haut, possédant une tige solide et des racines ligneuses (Figure 6). On la retrouve dans plusieurs pays africains tels que le Cameroun, le Soudan, le Mali et le Congo (Toyang et Verpoorte, 2013).



A

B

C

Figure 6 : Photographies de *Vernonia guineensis* A : Feuilles ; B et C : Racines (**Crédit photo : KEMMEGNE Sandrine, 2021**)

I.3.3. Usages botanique et pharmacologique

Vernonia guineensis est l'une des plantes les plus couramment utilisées en Afrique Centrale et particulièrement au Cameroun, où elle est communément appelée *ginseng africain*. Cette dénomination est due au fait qu'elle possède des racines dont la morphologie est semblable à celle du *Panax ginseng* (**Toyang and Verpoorte, 2013**). Au Mali et au Cameroun, en médecine traditionnelle, les racines de *Vernonia guineensis* sont utilisées pour le traitement des maladies gastro-intestinales (les ulcères gastroduodénales, indigestion, les gastrites) et les blessures. De plus au Cameroun, ces racines sont utilisées comme antidote, stimulant ou aphrodisiaque. Elles sont également employées pour soigner les maladies telles que le cancer de la prostate, l'infertilité, l'épilepsie, les infections parasitaires (paludisme, syphilis, gonorrhée), hypertension artérielle et la jaunisse. Son utilisations médicinales est due à ses propriétés adaptogènes pour lutter contre le stress (**Toyang et al., 2012**). Ainsi les études de caractérisation phytochimiques de l'extrait de *Vernonia guineensis* ont relevé la présence des polyphénols et des flavonoïdes (**Nnanga et al., 2022**).

Chapitre II : MATERIEL ET METHODES

II.1 Matériel

II.1.1 Matériel botanique

Le matériel végétal de cette étude a été les racines de *Vernonia guineensis*. La plante entière a été récoltée le matin (aux environs de 6h30) du 03 novembre 2021 dans la région de l'Ouest du Cameroun, Département du Ndé et Arrondissement de Bazou. Cette localité est située sur les rives de la rivière Koffi et desservie par la route Départementale D62 à 24 km au sud-ouest du chef-lieu Départemental de Bangangté avec une superficie de 249 km². Une partie a été acheminée à l'Herbier National du Cameroun pour identification par comparaison à la collection n° 14138 de Surville 108.

II.1.2 Animaux expérimentaux

Les animaux utilisés étaient des rats mâles albinos de la souche Wistar (*Rattus norvegicus*) âgés de trois mois environ et de masse corporelle moyenne de 187 g. Ils ont été élevés dans l'Animalerie de l'Ecole Normale Supérieure de l'Université de Yaoundé I, dans les conditions ambiantes. Ces animaux ont été élevés dans des bassines contenant du « copeaux de bois de couleur blanche » et recouvertes de grillages. Ils ont été nourris à base d'une provende dont la composition est la suivante : 50 % de maïs, 10 % de tourteau de blé, 10 % de soja, 8 % de farine de poisson, 2 % de farine d'os, 10 % d'arachides, 10 % de tourteau de palmiste. En plus, l'eau de robinet contenue dans des biberons était mise en permanence à la disposition de ces rats.

II.2 Méthodes

II.2.1 Préparation de l'extrait de la plante

Après la récolte et identification, les racines fraîches de *Vernonia guineensis benth* ont été transportées au Laboratoire de Physiologie de l'ENS de l'Université de Yaoundé 1 pour divers traitements. Elles ont été découpées, séchées au laboratoire du 10 novembre 2021 au 03 Janvier 2022, puis ont été transformées en poudre à l'aide d'un moulin. La poudre obtenue a été mélangée avec de l'eau distillée (1 kg de poudre dans 5 L d'eau distillée) dans une marmite chauffante. Le mélange a été porté à ébullition pendant 15 minutes sur une plaque chauffante puis laissé refroidir pendant 5h. Le mélange obtenu a été filtré à l'aide d'un papier wattman N°3. Le filtrat a été lyophilisé au Laboratoire du Centre de Recherche en Alimentation et Nutrition (CRAN) de l'Institut de Recherche Médicale et d'Etude des Plantes Médicinales (IMPM) de Yaoundé. Le lyophilisat obtenu a été pesé à l'aide d'une balance sensible, ce qui a permis d'obtenir 195 g d'extrait brut, soit un rendement de 19,5 % (**Figure 7**)

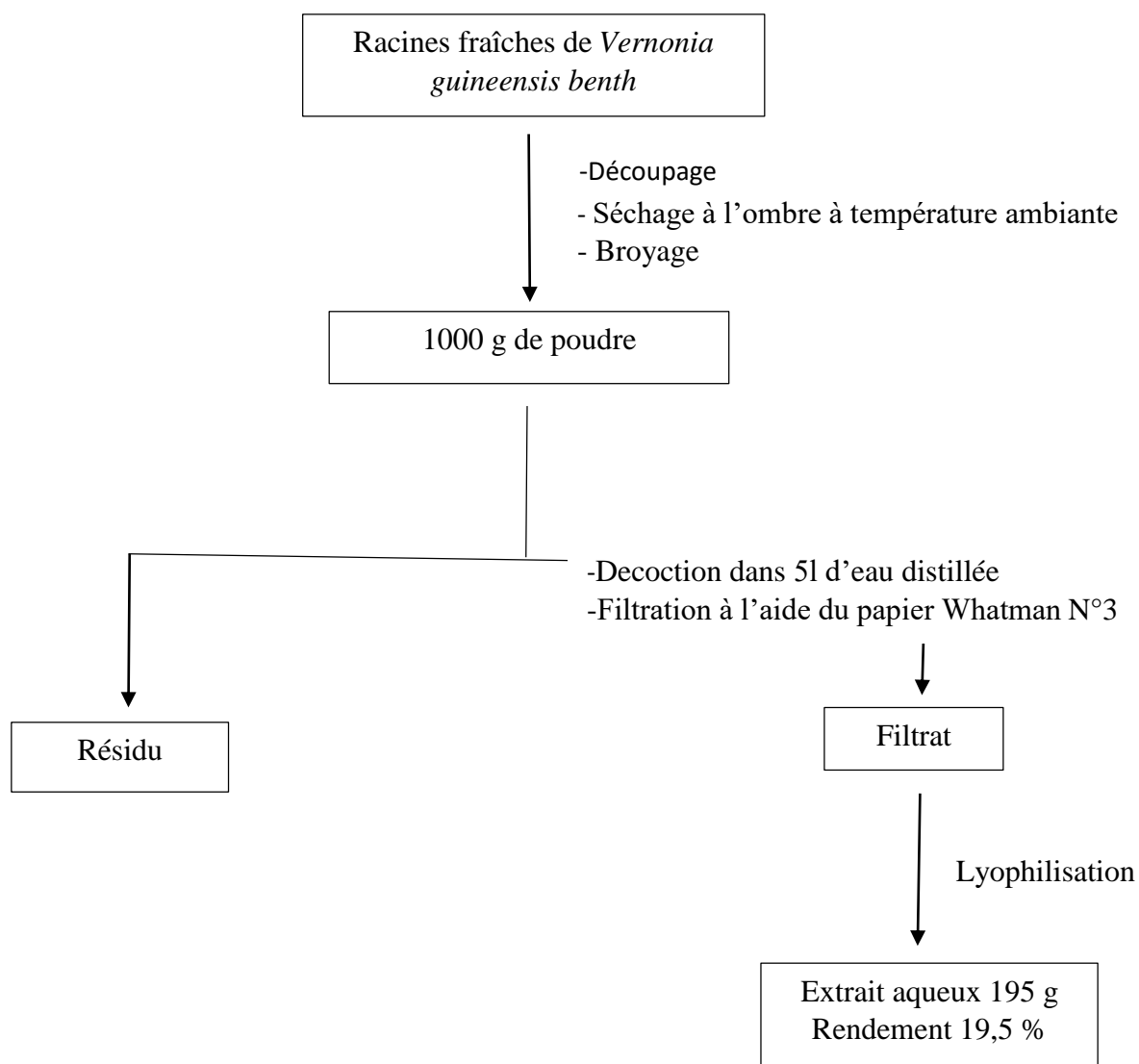


Figure 7 : Protocole de préparation de l'extrait aqueux des racines de *Vernonia guineensis benth*.

Le rendement a été calculé selon la formule suivante :

$$\text{Rendement d' extraction (\%)} = \frac{\text{masse d'extrait(g)} \cdot 100}{\text{masse de la poudre végétale (g)}}$$

II.2.2 Préparation des solutions

- **Solution d'extrait aqueux de *Vernonia guineensis* (C = 100mg/mL)**

Pour la préparation de l'extrait, une masse de 1,5 g d'extrait a été pesée et introduite dans un bécher. Le volume a été complété avec de l'eau distillée pour obtenir 15 mL.

- **Solution de misoprostol (C = 0,1 mg/mL)**

La solution de misoprostol (200 µg) a été préparée en introduisant 0,4mg (02 capsules) de misoprostol préalablement réduit en poudre dans un bécher puis le volume a été complété à 4mL avec de l'eau distillée.

- **Solution d'indométacine (C = 5 mg/kg)**

La solution d'indométacine a été préparée en introduisant 100mg (04 capsules) d'indométacine (25 mg) préalablement réduit en poudre dans un bécher puis le volume a été complété à 20 mL avec de l'eau distillée.

- **Solution de chlorure de sodium (NaCl 0,9 %)**

A l'aide d'une balance électronique, 9 g de NaCl ont été pesés et introduits dans une fiole jaugée à 1000 mL. Ensuite, le volume a été complété jusqu'au trait de jauge avec de l'eau distillée et la solution obtenue a été homogénéisée à l'aide d'un agitateur magnétique.

- **Solution de soude (NaOH) (C = 1 mg/mL)**

A l'aide d'une balance électronique, 500 mg de NaOH ont été pesés et introduits dans une fiole jaugée à 500 mL. Ensuite, le volume a été complété jusqu'au trait de jauge avec de l'eau distillée et la solution obtenue a été homogénéisée à l'aide d'un agitateur magnétique.

- **Solution de formaldéhyde 10 %**

Pour préparer la solution de formaldéhyde 10 %, un volume de 167 mL de solution mère de formaldéhyde à 30 % a été prélevé et introduit dans une fiole jaugée à 500ml. Par la suite, le volume a été complété avec de l'eau distillée jusqu'au trait de jauge et le mélange a été homogénéisé.

- **Solutions de formaldéhyde (Formol 2 %)**

Pour la solution de formaldéhyde 2 %, 100 mL de la solution de formaldéhyde 10 % ont été prélevés et introduits dans une fiole jaugée à 500 mL. Le volume a été complété avec de l'eau distillée jusqu'au trait de jauge et le mélange a été homogénéisé.

- **Tampon Tris-HCl 50 mM pH 7,4 ; KCl 150 mM**

Pour cette solution, 1,21 g de Tris et 2,79 g de chlorure de potassium (KCl) sont dilués dans 333 µL d'acide chlorhydrique (HCl) 12 N. Le volume est ensuite complété à 250 ml avec de l'eau distillée dans une fiole jaugée.

✚ Détermination des doses de l'extrait aqueux de *Vernonia guineensis*.

La détermination de la dose utilisée par le tradithérapeute chez l'humain et les doses tests utilisées chez le rat, ont été déterminés suivant le protocole suivant ;

En utilisant les recommandations du tradithérapeute pour son administration orale, 10 g de poudre de *Vernonia guineensis* ont été bouilli dans 50 mL d'eau de robinet. La decoction obtenu a été filtré à l'aide du papier Wattman N° 3 puis séché lyophilisé. Le protocole ainsi réalisé a permis d'obtenir 0,57 g d'extrait aqueux brut. Cette masse d'extrait a été divisé par 70 kg, ce qui a permis d'obtenir une dose équivalente chez l'humain (DEH) de 0,0081 g/kg soit 8,14 mg/kg. La dose chez le rat a été déterminée en multipliant la DEH par 6,2 (Nair, 2016) ce qui a permis d'obtenir une dose chez le rat de 50 mg/kg. Cette dose a été multipliée par 2 ce qui a permis d'obtenir une deuxième dose chez le rat de 100 mg/kg. Par la suite la deuxième dose a été multipliée par 2 ce qui a permis d'obtenir la troisième dose chez le rat de 200 mg/kg.

II.2.3 Induction des ulcères gastriques et traitement

La méthode d'induction utilisée est celle de Khare *et al.* (2008) avec quelques modifications. Les animaux utilisés étaient 42 rats males qui ont été randomisés et répartis en 7 groupes de 6 rats chacun. Après avoir subi un jeûne non hydrique de 24h, les animaux de chaque groupe ont reçu quotidiennement l'indométacine (5mg/kg pc) par gavage pendant 5 jours à l'exception du groupe 1 (lot normal) qui a reçu de l'eau distillée (5 mL/kg pc). Du 6^{ème} au 10^{ème} jour, les 03 lots tests ont été traités à l'extrait aqueux de *Vernonia guineensis* (50 ; 100 et 200 mg/kg pc), le lot témoin positif a reçu le Misoprostol (5 mg/kg pc), le groupe 1 (lot normal) et le lot témoin négatif ont été traités à l'eau distillée (5 mL/kg pc). Alors que le 7^{ème} lot (lot transversal) a été sacrifié le 6^{ème} jour pour vérifier l'effectivité de l'induction des ulcères gastriques.

Le volume de chaque substance à administrer a été déterminé à partir de la formule suivante :

$$V = \frac{D \times P}{C}$$

- V : volume de la substance à administrer (mL) ;
- D : dose de la solution (mg/kg) ;
- P : poids de l'animal (kg) ;
- C : concentration de la solution (mg/mL).

II.2.4. Sacrifice des animaux

Au 11^{ème} jour d'expérimentation, les animaux ont été soumis à un jeûne non hydrique de 24 h. Par la suite, les animaux ont été pesés et anesthésiés à l'éther éthylique puis une incision a été faite sur leur flanc gauche. Le pylore de chaque animal a été ligaturé et l'abdomen a été suturé à l'aide d'une aiguille et d'un fil fin. Les rats ont été sacrifiés 06 heures après la ligature sous faible anesthésie et disséqués. Chaque estomac a été ligaturé au niveau de l'œsophage et du pylore à l'aide du fil, puis a été prélevé. Après la réouverture de l'orifice pylorique, le suc gastrique a été recueilli dans des tubes secs puis centrifugé et le

volume mesuré à l'aide d'une seringue. Par la suite, 10 mL de formol 2 % ont été injectés dans chaque estomac. Dix minutes plus tard, la grande courbure de chaque estomac a été incisée à l'aide d'une paire de ciseaux puis rincé à l'eau du robinet sous faible courant. Les lésions ont été mesurées à l'aide d'une règle graduée puis le mucus a été prélevé à l'aide d'une lame porte-objet et a été pesé sur une balance électronique.

Pour la préparation des homogénats, 1 g d'estomac de chaque animal a été broyé dans un mortier puis mélangé avec 4 ml du Tampon Tris pour le dosage des paramètres du stress oxydant.

Le reste d'estomac a été conservé dans une boîte à organe contenant du formol 10 % pour la réalisation ultérieure des coupes histologiques.

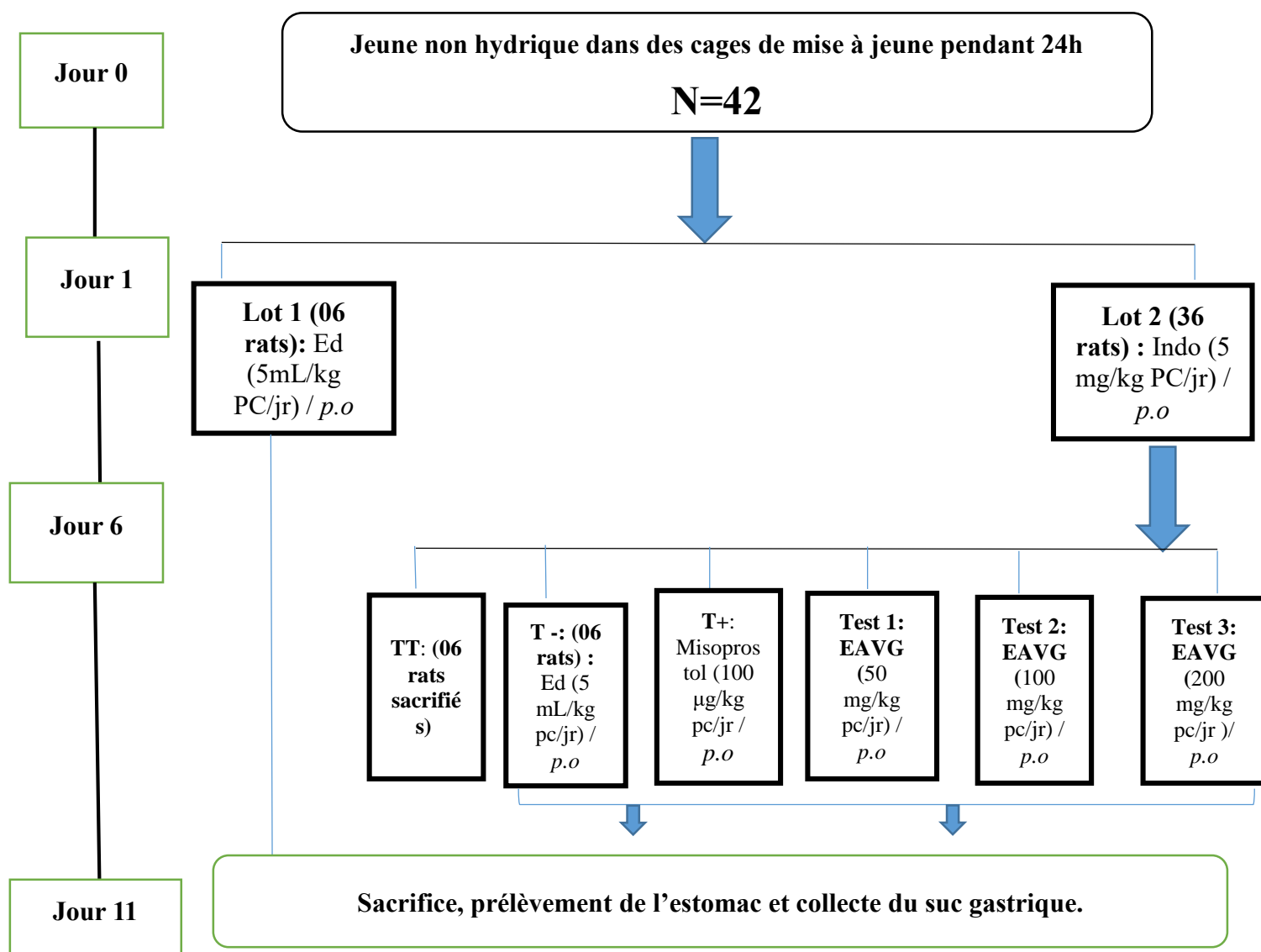


Figure 8: Protocole expérimental des différentes activités.

II.2.5 Evaluation des paramètres d'ulcère

❖ Pourcentage de la surface ulcérée

Pour chaque ulcère, la mesure de la longueur et la largeur est faite à l'aide d'une règle graduée et la surface ulcérée (SU) est déterminée par la formule suivante ;

$$SU \text{ (mm}^2\text{)} = \text{longueur (mm)} \times \text{largeur (mm)} \text{ (Tan } et \text{ al., 1996).}$$

Le pourcentage de la surface ulcérée (% S. U.) de l'estomac d'un rat se calcule selon la formule suivante en sachant que la surface totale de l'estomac d'un rat est égale à 675mm² (Tan *et al.*, 1996).

$$\% S. U = \frac{\text{Surface moyenne ulcérée} \times 100}{\text{Surface totale de l'estomac}}$$

✓ Scores des ulcères

Dans les méthodes d'induction des ulcères aigus induits par l'indométacine, les scores des ulcères ont été attribués suivant le tableau de Tan *et al.* (1996) (tableau 1) :

Tableau I : Scores attribués aux ulcères gastriques aigus (Tan *et al.*, 1996)

Etendue de la surface ulcérée en mm ²	Scores
Surface ulcérée égale à 0,0	0,0
Surface ulcérée supérieure à 0,0 et inférieur ou égale à 0,5	1,0
Surface ulcérée supérieure à 0,5 et inférieur ou égale à 2,5	2,0
Surface ulcérée supérieure à 2,5 et inférieur ou égale à 5,0	3,0
Surface ulcérée supérieure à 5,0 et inférieur ou égale à 10,0	4,0
Surface ulcérée supérieure à 10,0 et inférieur ou égale à 15,0	5,0
Surface ulcérée supérieure à 15,0 et inférieur ou égale à 20,0	6,0
Surface ulcérée supérieure à 20,0 et inférieur ou égale à 25,0	7,0
Surface ulcérée supérieure à 25,0 et inférieur ou égale à 30,0	8,0
Surface ulcérée supérieure à 30,0 et inférieur ou égale à 35,0	9,0
Surface ulcérée supérieure à 35,0	10,0

✓ Indice d'ulcère

L'indice d'ulcère (IU) correspond à la moyenne des scores moyens des ulcères de chaque traitement plus ou moins erreur standard de la moyenne (ESM).

✓ Pourcentage de cicatrisation

Le pourcentage de cicatrisation des ulcères d'un traitement donné est déterminé en fonction du lot témoin négatif suivant la formule ci-dessous :

$$\% \text{ cicatrisation} = \frac{(IU \text{ du lot témoin négatif} - IU \text{ du lot expérimental}) \times 100}{IU \text{ du lot témoin négatif}}$$

II.2.6 Mesure de l'acidité gastrique

Le titrage du suc gastrique centrifugé (3000 tours par minute) de chaque rat a été fait par dosage potentiométrique en utilisant une solution de soude (NaOH) 0,1 N à l'aide d'un pH-mètre électronique. Cette acidité est exprimée en mEq /L (milliéquivalent par litre). La méthode consiste à prélever 1mL de suc gastrique centrifugé que l'on introduit dans un bécher, puis de compléter ce volume a été complété à 25 ml avec de l'eau distillée pour permettre aux électrodes du pH-mètre d'être bien plongées dans la solution. Le bécher contenant la solution acide a été placé sur un agitateur magnétique pour homogénéiser la solution pendant la manipulation. Le pH-mètre a été initialement calibré avec deux solutions de tampon phosphate de pH 4,04 et 6,86. A chaque fois, 0,125 ml de NaOH 0,1 N a été ajouté dans le bécher à l'aide d'une micropipette de 1000 microlitres et le pH a été enregistré. L'opération a été arrêtée quand la variation du pH est devenue insignifiante ou nulle. A l'aide des différents pH relevés, la courbe d'évolution des différents pH en fonction du volume de NaOH ajouté a été tracée. Le volume de soude nécessaire pour neutraliser l'acidité du suc gastrique a été déterminé en traçant une droite équidistante aux deux tangentes de la courbe. Cette droite coupe la courbe en un point (point d'inflexion) dont la projection orthogonale sur l'axe des abscisses a donné le volume de NaOH nécessaire pour neutraliser l'acidité du suc gastrique (**Tan et al., 1996**).

La valeur de l'acidité du suc gastrique sera déterminée par la formule suivante :

$$N_2 = (N_1 \times V_1) / V_2$$

- N1 = Normalité du NaOH (0,1 N)
- V1= Volume de NaOH
- N2 = Normalité de l'acide gastrique
- V2 = Volume de l'acide gastrique (1mL)

L'acide chlorhydrique et le NaOH étant respectivement un monoacide et une monobase, leur molarité est égale à leur normalité.

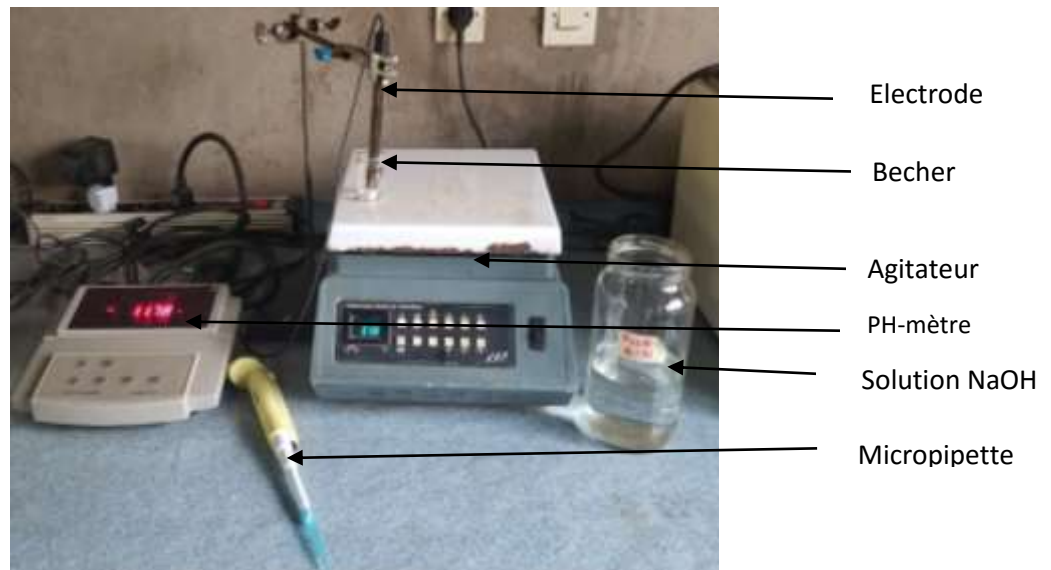


Figure 9: Dispositif pour mesuré le pH.

II.2.7. Analyse histologique

L'analyse histologique de l'estomac a été réalisée suivant plusieurs étapes à savoir : la fixation, le "trimming", la déshydratation, l'inclusion, la coupe, la coloration, le montage et l'observation.

a) Fixation

Les organes prélevés ont été fixés dans du formol 10 % pendant environ 30 jours. Cette fixation permet de conserver les cellules dans un état aussi proche que possible de celui du vivant.

b) Recoupe ou "trimming"

Après fixation, une fine tranche de l'estomac fixé a été prélevée et placée dans des cassettes en plastique préalablement étiquetées.

c) Déshydratation

Au cours de cette étape, les cassettes ont préalablement été introduites, à une durée déterminée, dans 6 bacs contenant de l'alcool éthylique de degrés croissants : 1 bac d'éthanol 70° (1 h), 2 bacs d'éthanol 95° (1 h et 1 h 30), et 3 bacs d'éthanol 100° (1 h, 1 h 30 et 2 h). Après la sortie du 3e bac d'alcool de 100°, les cassettes ont séjourné dans deux bains de xylène pendant 1 h et 1 h30 respectivement (éclaircissement), puis dans une série de 3 bacs de paraffine en fusion (60°C) à raison de 1 h, 1 h30 et 2 h respectivement (imprégnation).

d) Inclusion

L'inclusion permet de fournir un support externe solide aux tissus en vue de la réalisation de coupes fines. Les portions d'organe ont été placées selon un sens d'orientation déterminé dans des moules en acier inoxydable, puis la surface du moule a été recouverte par la base de la cassette et a été remplie de paraffine en fusion. Le tout a été mis à solidifier sur une plaque réfrigérante.

e) Coupe

A l'aide d'un microtome de marque Reichert-Jung 2030, les blocs de paraffine contenant les organes ont été coupés à une épaisseur de 5 μm . Les sections de rubans obtenues ont été mises à déplier dans un bain marie (40°C) contenant de l'eau gélifiée (1 ‰), puis récupérées sur des lames porte-objet propres préalablement étiquetées. Les lames ont ensuite séjourné pendant 24 heures dans une étuve à 45°C.

f) Coloration

La technique de coloration à l'hématoxyline-éosine (HE) a été utilisée. Les lames ont été plongées dans l'hématoxyline de Mayer (substance basophile qui colore les composants nucléaires en bleu-noir) pendant 10 minutes puis rincées à l'eau courante. Ensuite, elles ont été plongées successivement dans des bacs contenant de l'éthanol 70° et 90°, 5 minutes par bain. Elles ont enfin séjourné 5 minutes dans de l'éosine alcoolique 0,5 % (substance acidophile qui colore le cytoplasme en rose-rouge).

g) Montage et observation

Après la coloration, les lames ont été déshydratées dans trois bains d'éthanol 100° puis éclaircies dans trois bains de xylène (5 minutes par bain). Une fois sortie du xylène, quelques gouttes de résine ont été déposées sur les coupes, puis ces dernières ont été recouvertes à l'aide de lamelles de verre pour observation au microscope.

II.2.8 Évaluation des paramètres du statut oxydant

Les homogénats ont servi à effectuer les dosages de quelques paramètres du statut oxydant tels que la superoxyde dismutase, la catalase, le glutathion réduit, les nitrites, le malondialdéhyde et les protéines totales tissulaires.

a) Dosage de la superoxyde dismutase

i) Principe

La superoxyde dismutase (SOD) présente dans un échantillon inhibe l'oxydation de l'adrénaline en adrénochrome. La variation de l'absorbance est proportionnelle à l'activité de la SOD et est notée entre 20 et 80 secondes. La lecture des densités optiques se fait à une longueur d'onde de 480 nm (**Misra and Fridovich, 1972**).

ii) Mode opératoire

Dans les tubes tests ont été introduits 134 μL d'homogénat d'organes et dans le tube blanc, 134 μL de tampon carbonate (0,05 M, pH 10,2). Puis 1666 μL de tampon carbonate (0,05 M, pH 10,2) ont été introduits dans les tubes tests et le tube blanc. La réaction a été déclenchée en ajoutant 200 μL d'adrénaline (0,3 mM) dans chaque tube. L'absorbance des tubes test à 480 nm a été mesurée à 20 et à 80 secondes contre celle du blanc.

L'activité de la SOD a été déterminée comme suit :

- La variation de l'absorbance : $\Delta A (\text{min}) = A_{20\text{s}} - A_{80\text{s}}$
- % d'inhibition = $100 - (\Delta A_{\text{essai}} \times 100 / \Delta A_{\text{blanc}}) = n$ unités de SOD.

L'activité spécifique de la SOD (unité de SOD/g d'organes) = nombre d'unités de SOD/mL/g d'organes x f

A_{20s} = Absorbance mesurée à 20 secondes ; A_{80s} = Absorbance mesurée à 80 secondes ; ΔA_{essai} = Variation de l'absorbance de l'échantillon ; ΔA_{blanc} = Variation de l'absorbance du blanc ; f = facteur de dilution.

b) Dosage du glutathion réduit

i. Principe

L'acide dinitro-2,2'-dithio-5,5'- dibenzoïque (DTNB) réagit avec les groupements thiols (-SH) du glutathion et forme un complexe de coloration jaune dont l'absorption est maximale à 412 nm (**Ellman, 1959**).

ii. Mode opératoire

Dans les tubes à essai ont été introduits au préalable 100 μL d'homogénats (tubes échantillons) et 100 μL de tampon Tris-HCl 50 mM ; pH = 7,4 (tube témoin). Ensuite ont été ajoutés 1500 μL de réactif de Ellman. Les tubes ont été agités et incubés pendant 60 minutes à température ambiante et les absorbances ont été lues contre le blanc à 412 nm. La concentration de glutathion (GSH) réduit a été déterminée par la formule suivante :

$$[\text{GSH}] = \frac{\Delta DO}{\Delta DO \varepsilon x L x m}$$

[GSH] = Concentration de GSH (mol/g d'organes) ; ΔDO = DO essai - DO blanc ; L = Trajet optique (1 cm) ; ε = Coefficient d'extinction molaire (13600 mol⁻¹. Cm⁻¹) ; m = Masse de l'organe (g).

c) Dosage du Malon dialdéhyde

i. Principe

Le malondialdéhyde (MDA) formé au cours de la peroxydation lipidique réagit avec l'acide thiobarbiturique en milieu acide et chaud, pour donner un complexe rose qui présente un maximum d'absorption à 530 nm (**Wilbur et al., 1949**).

ii. Mode opératoire

Dans des tubes contenant 250 μL d'homogénat (tubes échantillons) ou 250 μL de tampon Tris-HCl 50 mM ; pH = 7,4 (tube blanc) ont été introduits, 125 μL d'acide trichloro-acétique (TCA) 20 % et 250 μL d'acide thiobarbiturique (TBA) 0,67 %. Les tubes ont été bouchés à l'aide de billes de verre, chauffés à 90°C au bain-marie pendant 10 minutes, puis refroidis à l'eau de robinet et centrifugés à 3000 tours/min à température ambiante pendant 15 minutes. Le surnageant a été pipeté et l'absorbance lue à 530 nm contre le blanc. La concentration en MDA a été déterminée par la formule ci-dessous :

$$[\text{MDA}] = \frac{\Delta DO}{\varepsilon x L x m}$$

[MDA] = Concentration de MDA (mol/g d'organes) ; ΔDO = DO essai - DO blanc ;

L = Trajet optique (1 cm) ; ϵ = Coefficient d'extinction molaire (15600 mol⁻¹ . cm⁻¹) ; m = Masse de l'organe (g).

d) Dosage de la catalase

i. Principe

Le peroxyde d'hydrogène est rompu en présence de la catalase. Le résidu se lie au dichromate de potassium pour former un précipité bleu vert d'acide perchlorique instable qui va être décomposé par la chaleur et former un complexe vert (Sinha, 1972).

ii. Mode opératoire

• Réalisation de la courbe d'étalonnage

Le protocole utilisé pour la réalisation de la courbe d'étalonnage est décrit dans le tableau II.

Tableau II: Protocole de réalisation de la courbe d'étalonnage de la catalase

	Blanc réactif	Echantillon
Eau distillée (µL)	50	-
Homogénats (µL)	-	50
Tampon phosphate 0,1 Mm ; pH 7,5 (µL)	750	750
Peroxyde d'hydrogène 50 Mm (µL)	200	200
Incubation pendant 1 minute à température ambiante		
Dichromate de potassium / acide acétique (µL)	2000	2000
Les tubes ont été bouchés à l'aide des billes de verre et les solutions ont été chauffées à ébullition pendant 10 minutes. Après refroidissement, l'absorbance des échantillons a été lue contre le blanc à l'aide d'un spectrophotomètre Urit-810 à 570 nm		

L'activité spécifique de la catalase a été déterminée à partir de la formule suivante :

$$\text{Act CAT} = \frac{\Delta DO}{a \times t \times m}$$

Act CAT = Activité de la catalase (mM de H₂O₂/min/g d'organes) ; ΔDO = DO essai - DO blanc ;
a = Pente de la courbe d'étalonnages ; t = durée de la réaction (1 minute) ; m = Masse de l'organe (g)

II.2.9 Potentiel antioxydant *in vitro* et phytochimie de l'extrait aqueux de *Vernonia guineensis*

❖ Potentiel antioxydant *in vitro*

a) Test de piégeage du radical DPPH·

i) Principe

Cette méthode est basée sur la mesure de la capacité des antioxydants à piéger le radical 2,2-diphényl-1-picrylhydrazil (DPPH). Ce dernier est réduit sous forme d'hydrazine (non radical) en acceptant un atome d'hydrogène.

ii) Mode opératoire

Un volume de 1,950 mL de la solution éthanolique du DPPH (0.025 g/L) fraîchement préparée a été ajouté à 50 µL de chaque extrait préparé à différentes concentrations (2 ; 4 ; 8 ; 16 ; 20 mg/mL). L'absorbance à 515 nm a été mesurée après 30 min d'incubation à température ambiante et à l'obscurité.

La formule de **Yen et Duh, 1994** a été utilisée pour le calcul du pourcentage de piégeage du radical libre :

$$\text{\% de piégeage} = \frac{\text{absorbance blanc} - \text{absorbance essai}}{\text{absorbance blanc}} \times 100$$

b) Capacité antioxydante totale (Prieto *et al.*, 1999)

i) Principe

Cette technique est basée sur la réduction de molybdène Mo (VI) présent sous la forme d'ions molybdate MoO_4^{2-} en molybdène Mo (V) MoO^{2+} en présence de l'extrait pour former un complexe vert de phosphate/ Mo(V) à pH acide.

ii) Mode opératoire

Un volume de 0,3 mL d'extrait méthanolique est mélangé avec 3 mL de solution du réactif (0,6 M acide sulfurique, 28 mM phosphate de sodium et 4 mM molybdate d'ammonium). Les tubes sont vissés et incubés à 95°C pendant 90 min. Après refroidissement, l'absorbance des solutions est mesurée à 695 nm contre le blanc qui contient 3 mL de la solution du réactif et 0,3 mL du méthanol et il est incubé dans les mêmes conditions que l'échantillon.

La capacité antioxydante totale sera exprimée en milligramme d'équivalents d'acide ascorbique par gramme de la matière sèche (mg EAA/ g MS).

❖ Phytochimie de l'extrait aqueux des racines de *V. guineensis*

a) Dosage des polyphénols totaux

i) Principe

Cette méthode est basée sur la réduction en milieu alcalin, du réactif d'acide phosphotungstique phosphomolybdique (Folin-Ciocalteu) par les groupements oxydables des composés phénoliques pour former un complexe bleu-coloré dont l'absorbance est mesurée à 750 nm (**Singleton and Rossi, 1965**).

ii) Mode opératoire :

A 30 µL d'extraits (4 mg/mL) ont été ajoutés 1 mL de solution de Folin (0,2 N) et 1 mL de carbonate de sodium. L'absorbance a été mesurée à 750 nm après 30 minutes d'incubation à température ambiante.

L'acide gallique a été utilisé comme standard à différentes concentrations (0 ; 100 ; 200 ; 400 ; 800 et 1000 µg/mL) afin d'établir la gamme d'étalonnage.

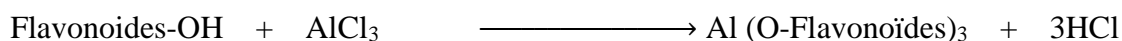
▪ **Expression des résultats**

La concentration en polyphénols totaux a été calculée et exprimée en microgramme d'équivalent d'acide gallique par milligramme de matière sèche (µg d'EqAg/mg MS) à partir de la courbe d'étalonnage.

b) Dosage des flavonoïdes

i) Principe

Les flavonoïdes réagissent avec le trichlorure d'aluminium et l'acétate de potassium pour former un complexe de couleur rosâtre qui absorbe à 420 nm. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la quantité de flavonoïdes contenue dans l'échantillon (**Bahorun et al., 1996**). L'équation de la réaction est la suivante :



ii) Mode opératoire

A un millilitre (1mL) d'échantillon ou de standard préparé dans l'éthanol à la concentration de 4 mg/mL a été ajouté 1 mL d'AlCl₃ (10%), 1 mL d'acétate de potassium (1 M) et 5,6 mL d'eau distillée. Après 30 minutes d'incubation, l'absorbance a été lue à 420 nm.

▪ **Expression des résultats**

La concentration des flavonoïdes a été calculée et exprimée en microgramme d'équivalent de quercétine par milligramme de matière sèche (µgd'EqQ/mg MS) à partir de la courbe d'étalonnage faite avec la quercétine aux concentrations (0; 500 ; 600 ;700 ; 800 et 1000 µg/mL).

c) Dosage des Tannins totaux (Khelifi et al., 2011)

i) Principe

Il repose sur la polymérisation en milieu acide de la vanilline avec les anneaux phénoliques des tannins pour former un carbonium de couleur rouge donc la coloration est proportionnelle à la quantité de tannin dans le milieu.

ii) Mode opératoire

A un millilitre de solution d'extrait a été ajoutée de 2 mL de la vanilline (1 % dans H₂SO₄(7N)) dans un bain de glace, puis incubé à 25 °C. Après 15 min, l'absorbance de la solution a été lue à 500 nm.

iii) Expression des résultats

Une courbe d'étalonnage standard a été tracée en utilisant de l'acide tannique (0–1000 µg/L) Les concentrations ont été calculées en g d'équivalent acide tannique (eqAT)/kg de masse sèche à partir d'une courbe d'étalonnage.

d) Dosage des alcaloïdes

i) Principe

Les alcaloïdes contenus dans l'échantillon réagissent avec le chlorure de fer, le chlorure d'hydrogène et le 1,10- Phénanthroline pour former une solution de couleur rouge qui absorbe à 510 nm. L'intensité de la coloration est proportionnelle à la quantité d'alcaloïdes présents dans le milieu (Singh *et al.*, 2004).

ii) Mode opératoire

Cent milligrammes (100 mg) de poudre d'extrait ont été soumis à l'extraction dans 10 mL d'éthanol 95%, ensuite filtrés et centrifugés à 5000 tr/min pendant 10 minutes. Dans le surnageant obtenu, 1 mL a été prélevé auquel a été ajouté 1 mL de [FeCl₃ (0,025M) + HCl (0,5M)] et 1 mL de 1,10 phénanthroline (0,05M) préparé dans de l'éthanol. Le mélange obtenu a été incubé au bain marie pendant 30 minutes avec maintien de la température à $70 \pm 2^\circ\text{C}$. L'absorbance de la coloration rouge du complexe formé a été lue à 510 nm contre le blanc. La Quinine a été utilisée comme standard à différentes concentrations (0 à 100 µg/mL) afin d'établir la gamme d'étalonnage.

iii) Expression des résultats

La teneur en alcaloïdes a été déterminée à partir de l'équation de régression linéaire issue de la courbe d'étalonnage établie avec la quinine et exprimée en microgramme d'équivalent de quinine par milligramme de matière sèche (gEqQui/mg MS).

❖ Analyses statistiques des résultats

Les analyses statistiques des valeurs obtenues ont été réalisées à l'aide du logiciel GraphPad Prism 5.03. Les résultats ont été exprimés sous forme de moyenne \pm erreur standard sur la moyenne (ESM) et les différentes valeurs ont été comparées à l'aide du test d'analyse des variances "one-way ANOVA", suivi du post-test de comparaison multiple de Tukey. Les différences étaient considérées comme significatives à partir de $p < 0,05$.

RESULTATS ET DISCUSSION

III.1 Résultats

III.1.1 Effets de l'extrait aqueux de *Vernonia guineensis* sur les lésions gastriques chez le rat.

La Figure 10 présente les effets de l'extrait de *V. guineensis* sur l'estomac des rats dont l'ulcère a été induit par l'indométacine. En comparaison au témoin normal (A), il a été observé la formation de plaies sur la paroi d'estomac avec un diamètre plus ou moins important. Les animaux soumis aux traitements à l'extrait de plante (E à G) ou à la substance de référence (D) ont présenté une macrostructure de la paroi stomacale proche de celle du normal.

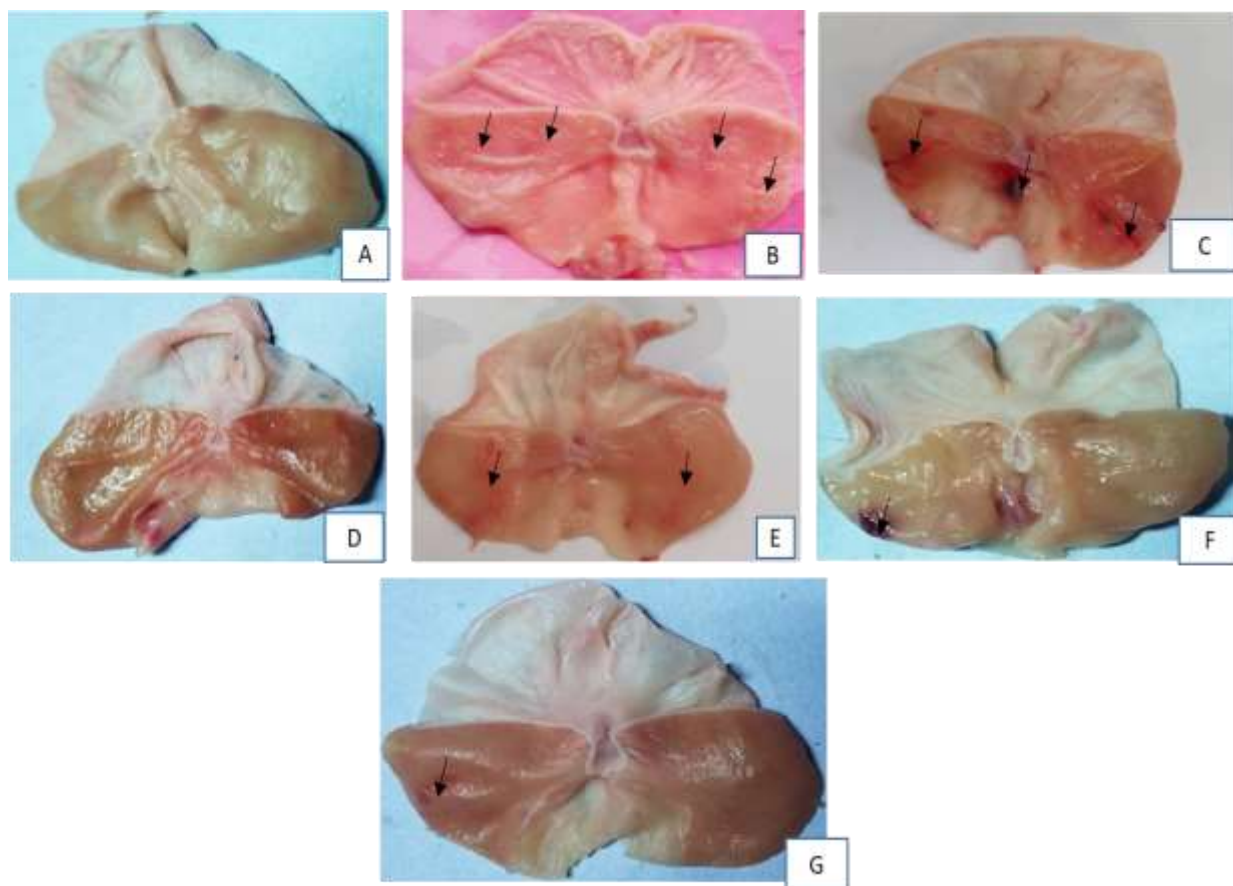


Figure 10 : Effet de l'extrait aqueux de *Vernonia guineensis* sur les lésions gastriques chez le rat.

Estomacs ulcérés : (A) témoin normal, (B) témoin transversal (C) témoin négatif (D) témoin positif (E) extrait à la dose 50 mg/kg, (F) extrait à la dose 100 mg/kg, (G) extrait à la dose 200 mg/kg, (→) portions ulcérées.

✚ Effet de l'extrait aqueux de *Vernonia guineensis* sur la microarchitecture de l'estomac des rats après induction d'ulcère.

La Figure 11 présente l'effet de l'extrait aqueux de *V. guineensis* sur la microarchitecture de l'estomac des rats après induction d'ulcère.

Les coupes histologiques de l'estomac ont révélé une microstructure normale de celle-ci dans le lot témoin normal, présentant de la lumière à la périphérie la muqueuse, la musculaire muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse et la séreuse. En comparaison au normal (1), il a été observé chez les témoins transversal (2) et négatif (3) un épaissement et une inflammation de la sous-muqueuse ainsi qu'une

inflammation de la musculuse (uniquement chez le témoin négatif). Les animaux soumis aux traitements à de l'extrait aqueux de *V. guineensis* (5,6 et 7) et au misoprostol (4) ont présenté une microstructure de la paroi stomacale proche de celle du normal.

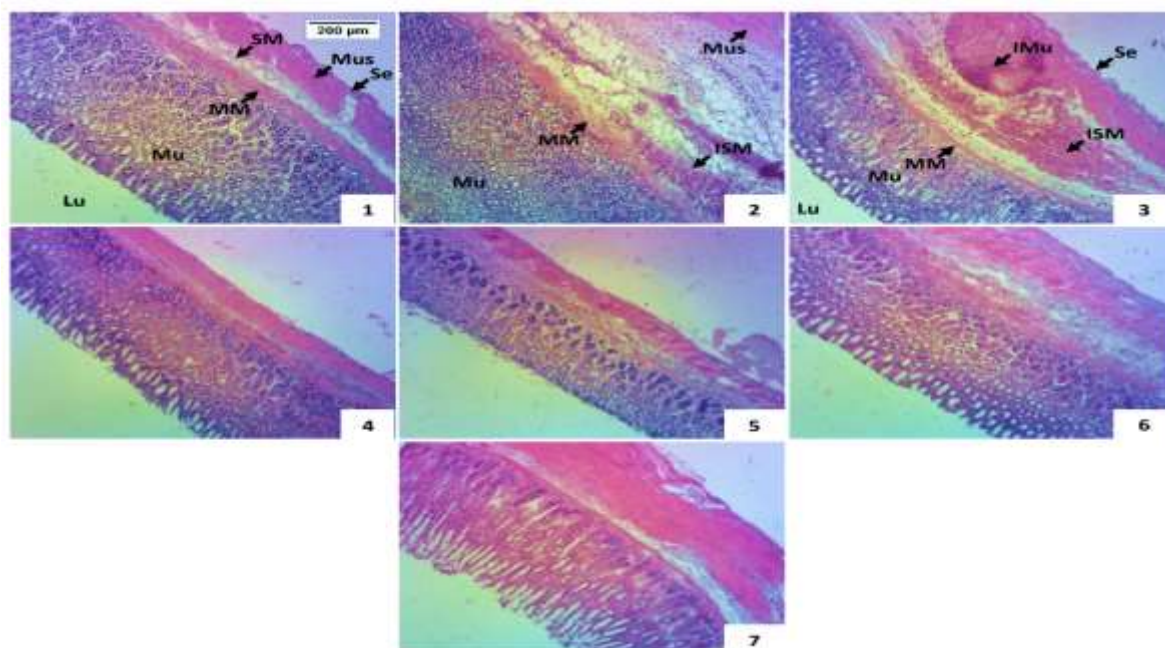


Figure 11 : Effet de l'extrait aqueux de *Vernonia guineensis* sur les coupes histologique de l'estomac des rats après induction d'ulcères.

Microphotographie de l'estomac (X40) ; Coloration à l'hématoxyline-éosine. 1 = Témoin normal(montre une musculuse et une muqueuse normales) ; 2 = Témoin transversal (montre une destruction de la muqueuse avec infiltration lymphocytaire) ; 3 = Témoin négatif(destruction de la muqueuse et présence des zones d'infiltration leucocytaire) ; 4 = lot témoin positif (montre une normalisation de la muqueuse); 5 ; 6 ; 7 = Lots recevant l'extrait aux doses respectives de 50 ; 100 et de 200 mg/kg (restauration progressive de la musculuse avec diminution de la zone inflammatoire); Lu = Lumière ; IMu = Inflammation de la musculuse ; MM = Musculuse muqueuse ; SM = Sous-muqueuse ; Mus = Musculuse ; ISM = Inflammation de la sous-muqueuse ; Se = Séreuse.

✚ Effets de l'extrait aqueux de *Vernonia guineensis* sur la surface ulcérée.

La Figure 12 présente les effets de l'extrait aqueux de *V. guineensis* sur la surface ulcérée chez les rats. La surface ulcérée a significativement été réduite dans les groupes traités à l'extrait aqueux de *V. guineensis* à différentes doses en comparaison au témoin négatif. Elle est passée de $30,5 \pm 5,91 \text{ mm}^2$ chez le témoin négatif à $13,67 \pm 2,08 \text{ mm}^2$ ($p < 0,05$) ; $8,00 \pm 2,01 \text{ mm}^2$ ($p < 0,01$) et $2,5 \pm 0,87 \text{ mm}^2$ ($p < 0,001$) respectivement aux doses d'extrait 50 ; 100 et 200 mg/kg. Il en est de même pour le témoin positif qui a présenté une baisse significative ($p < 0,001$) en comparaison au témoin négatif (soit de $12,00 \pm 2,01 \text{ mm}^2$ contre $30,5 \pm 5,91 \text{ mm}^2$)

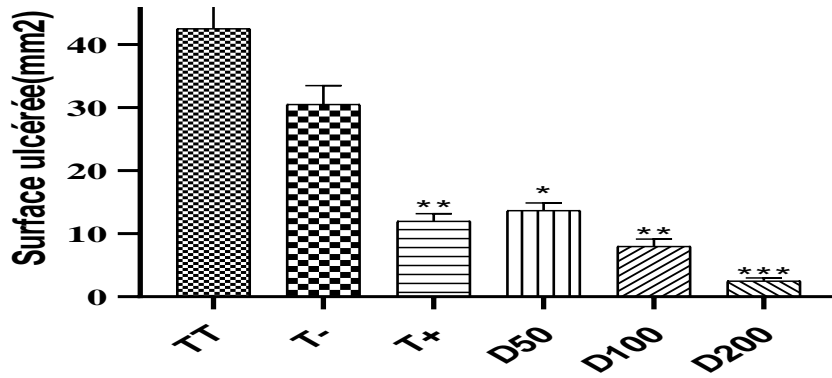


Figure 12 : Effets de l'extrait aqueux de *Vernonia guineensis* sur la surface ulcérée chez les rats.

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM, $n=5$; * $p < 0,05$, ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ différence significative par rapport au témoin négatif.

TT= Témoin transversal ; T-= Témoin négatif ; T+= Témoin positif ; D50,100,200= groupes d'animaux traités aux doses 50 ;100 ;200 de l'extrait aqueux de *V. guineensis*.

Effets de l'extrait aqueux de *Vernonia guineensis* sur l'indice d'ulcères

La Figure 13 ci-dessous présente les effets de l'extrait aqueux de *V. guineensis* sur l'indice ulcéré chez les rats. De cette figure il en ressort que, l'indice ulcéré a été significativement réduit dans les groupes traités à l'extrait aqueux de *V. guineensis* aux différentes doses en comparaison au témoin négatif, il est passé de $3,51 \pm 0,16$ chez le témoin négatif à $3,16 \pm 0,28$ ($p < 0,01$) ; $2,48 \pm 0,17$ ($p < 0,001$) et $1,83 \pm 0,29$ ($p < 0,001$) respectivement aux doses d'extrait 50 ; 100 et 200 mg/kg. Toutefois, le témoin positif présente une baisse significative ($p < 0,001$) par comparaison au témoin négatif (soit $2,42 \pm 0,35$ contre $3,51 \pm 0,16$).

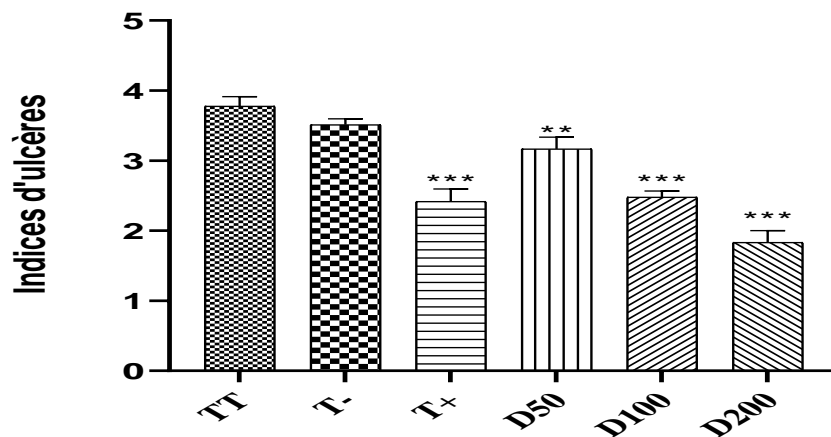


Figure 13 : Effets de l'extrait aqueux de *Vernonia guineensis* sur l'indice d'ulcère chez les rats ulcérés.

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM, $n=5$; ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ différence significative par rapport aux témoins négatifs.

TT= Témoin transversal ; T-= Témoin négatif ; T+= Témoin positif ; D50,100,200= groupes d'animaux traités aux doses 50 ;100 ;200 de l'extrait aqueux de *V. guineensis*.

Effets de l'extrait aqueux de *Vernonia guineensis* sur la masse du mucus

La Figure 14 présente les effets de l'extrait aqueux de *V. guineensis* sur la masse du mucus chez

les rats dont les ulcères ont été induits par indométacines. D'après cette figure, on a noté une augmentation significative de la masse du mucus chez le témoin normal par comparaison au témoin négatif ($99,50 \pm 21,50$ mg. Contre $148,60 \pm 21,04$ mg). Cette masse a également augmenté dans les groupes traités à l'extrait à différentes doses en comparaison au témoin négatif. Elle est passée de $99,50 \pm 21,50$ mg chez le témoin négatif à $138,60 \pm 21,04$ mg ; $184,50 \pm 8,50$ mg et $165,30 \pm 16,60$ mg, respectivement aux doses d'extrait de 50 ; 100 et 200 mg/kg. Chez le témoin positif la masse du mucus a augmenté de $174,60 \pm 0,57$ mg par comparaison au témoin négatif ($99,50 \pm 21,50$ mg).

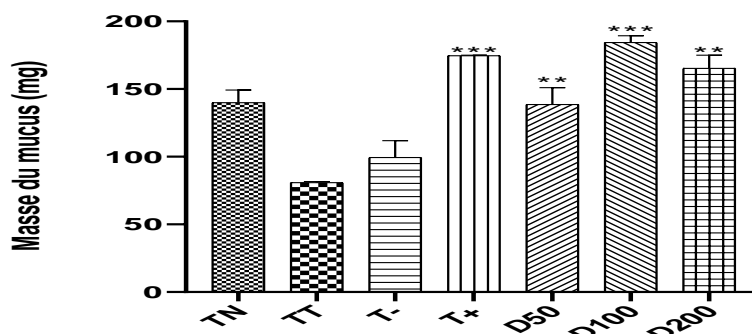


Figure 14 : Effets de l'extrait aqueux des racines de *Vernonia guineensis* sur la masse du mucus gastrique.

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM, $n=5$; ** $p < 0,01$, *** $p < 0,001$ différence significative par rapport au témoins négatifs.

TN= Témoin normal ; TT= Témoin transversal ; T-= Témoin négatif ; T+= Témoin positif ; D50,100,200= groupes d'animaux traités aux doses 50 ;100 ;200 de l'extrait aqueux de *V.guineensis*.

✚ Effets de l'extrait aqueux de *Vernonia guineensis* sur le volume du suc gastrique

La Figure 15 présente l'effet de l'extrait aqueux de *V. guineensis* sur le volume du suc gastrique chez les rats ulcérés. Il en découle que les groupes traités à l'extrait à différentes doses ont entraîné une diminution dose dépendante du volume du suc gastrique en comparaison au témoin négatif. Cette baisse a été significative ($p < 0,01$) à la dose d'extrait 200 mg/kg, soit une diminution de 91,80 %.

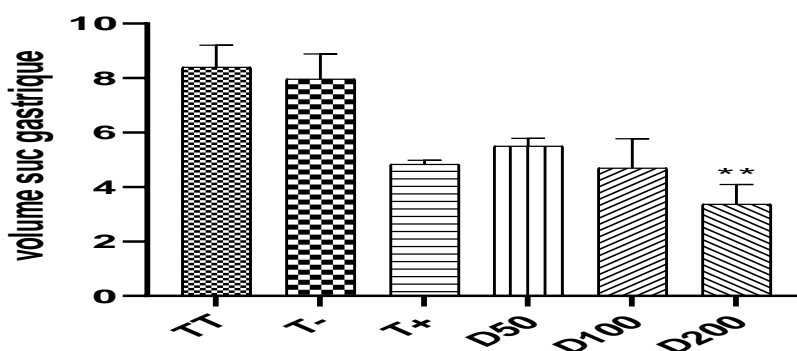


Figure 15: Effets de l'extrait aqueux de *Vernonia guineensis* sur le volume du suc gastrique chez les rats ulcérés.

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM, $n=5$; ** $p < 0,01$, différence significative par rapport aux témoins négatifs
TT= Témoin transversal ; T-= Témoin négatif ; T+= Témoin positif ; D50 ;100 ;200= groupes d'animaux traités aux doses 50 ; 100 ; 200 de l'extrait aqueux de *V.guineensis*.

✚ Effets de l'extrait aqueux de *Vernonia. guineensis* sur la cicatrisation

La Figure 16 présente l'effet de l'extrait aqueux de *V. guineensis* sur le pourcentage de cicatrisation chez les rats dont l'ulcère a été induit par l'indométacine. D'après cette figure, le pourcentage de cicatrisation de l'extrait de *V. guineensis* est dose dépendant ; la valeur la plus élevée a demeurée chez le groupe traité à la dose d'extrait 200 mg/kg (49,31%).

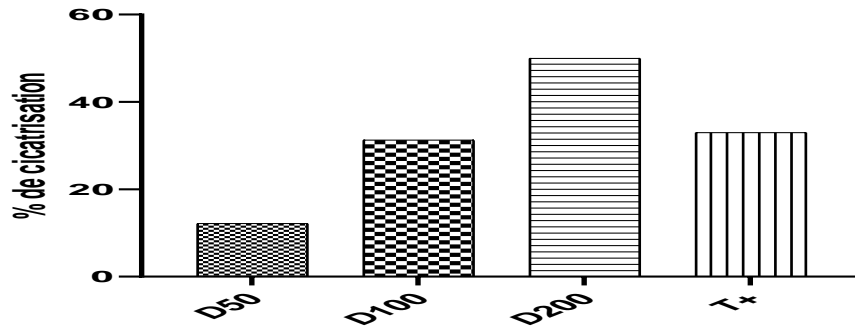


Figure 16: Effets de l'extrait de *Vernonia guineensis* sur le pourcentage de cicatrisation chez les rats ulcérés. T+= Témoin positif ; D50 ;100 ;200= groupes d'animaux traités aux doses 50 ;100 ;200 de l'extrait aqueux de *V.guineensis*.

✚ Effets de l'extrait de *Vernonia guineensis* sur les paramètres biochimiques de l'ulcère induit par l'indométacine chez le rat

✓ Effets de l'extrait de *Vernonia guineensis* sur le pH du suc gastrique

La Figure 17 présente l'effet de l'extrait de *V. guineensis* sur le pH du suc gastrique chez les rats ulcérés. D'après cette figure, le traitement à l'extrait de *V. guineensis* à différentes doses a augmenté significativement le pH en comparaison au groupe témoin négatif. Il est passé de $5,50 \pm 0,36$ chez le témoin négatif à $9,60 \pm 1,20$ ($p < 0,01$) ; $10,36$ et $8,93 \pm 1,45$ ($p < 0,01$) respectivement aux doses d'extrait 50 ; 100 et 200mg/kg. Il a également augmenté de manière significative ($p < 0,001$) chez le témoin positif ($10,70 \pm 1,04$) par comparaison au témoin négatif.

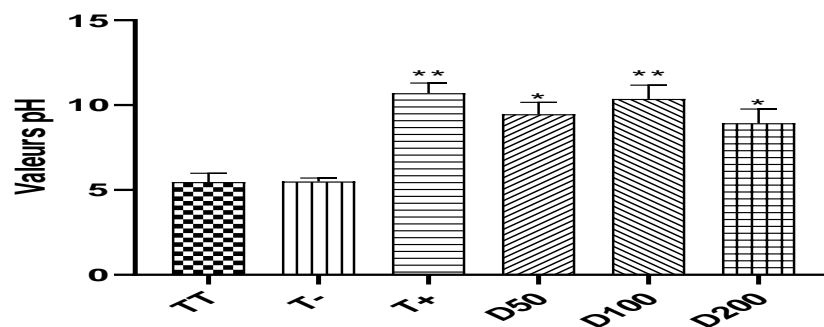


Figure 17 : Effet de l'extrait de *Vernonia guineensis* sur la valeur du pH du suc gastrique chez les rats ulcérés.

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM, $n=5$; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ différence significative par rapport aux témoins négatifs.

TT= Témoin transversal ; T-= Témoin négatif ; T+= Témoin positif ; D50 ;100 ;200= groupes d'animaux traités aux doses 50 ;100 ;200 de l'extrait aqueux de *V.guineensis*.

✓ **Effets de l'extrait aqueux de *Vernonia guineensis* sur l'acidité du suc gastrique**

La Figure 18 présente l'effet de l'extrait aqueux de *V. guineensis* sur l'acidité du suc gastrique chez les rats ulcérés. On note une baisse significative de ce paramètre de manière dose dépendante chez les animaux traités à l'extrait aux doses 50, 100 et 200 mg/kg par comparaison au témoin négatif respectivement de $45,88 \pm 9,53$; $37,23 \pm 5,90$ et $31,25 \pm 6,25$ contre $63,93 \pm 1,55$. Il en est de même pour le témoin positif qui a présenté une baisse de $50,23 \pm 6,18$ avec une significativité de $p < 0,01$ par comparaison au témoin négatif.

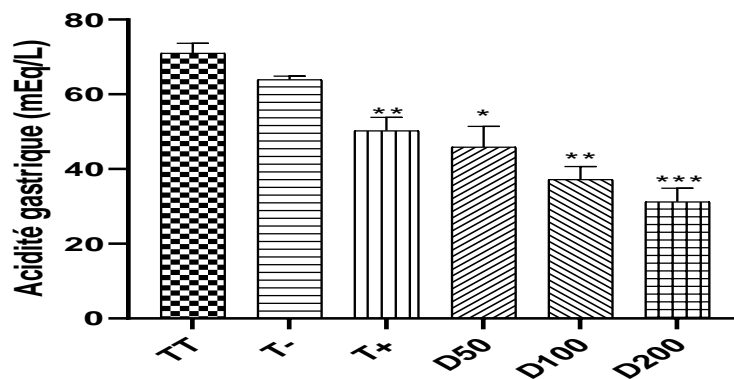


Figure 18 : Effets de l'extrait de *Vernonia guineensis* sur l'acidité du suc gastrique chez les rats ulcérés.

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM, $n=5$; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$; *** $p < 0,001$ différence significative par rapport au témoin négatif.

TTrans= Témoin transversal ; T-= Témoin négatif ; T+= Témoin positif ; D50 ; 100 ; 200= groupes d'animaux traités aux doses 50 ; 100 ; 200 de l'extrait aqueux de *V. guineensis*.

III.1.2 Effets de l'extrait aqueux de *Vernonia guineensis* sur quelques paramètres du stress oxydatif dans l'estomac ulcérés des rats

a) Effets l'extrait de *Vernonia guineensis* sur les marqueurs enzymatiques du stress oxydatifs dans l'estomac ulcérés des rats

✓ **Effets de l'extrait de *Vernonia guineensis* sur l'activité du superoxyde dismutase (SOD)**

La Figure 19 présente l'effet de l'extrait de *V. guineensis* sur l'activité de la SOD dans le tissu stomacal des rats ayant les ulcères gastriques induits par administration de l'indométacine. L'administration de l'indométacine a entraîné une baisse significative ($p < 0,05$) de l'activité du superoxyde dismutase chez les rats du lot témoin négatif, par rapport au témoin normal. L'administration de l'extrait de *V. guineensis* a corrigé cette diminution de l'activité de la SOD chez les rats des lots tests à toutes les doses en entraînant une augmentation significative ($p < 0,001$) de cette activité. Par rapport au lot témoin négatif, l'activité de la SOD a présenté des hausses de 175,60 % ; 228,20 % et 212,30 % chez les rats traités à l'extrait de *V. guineensis* aux doses 50 ; 100 et 200 mg/kg, respectivement.

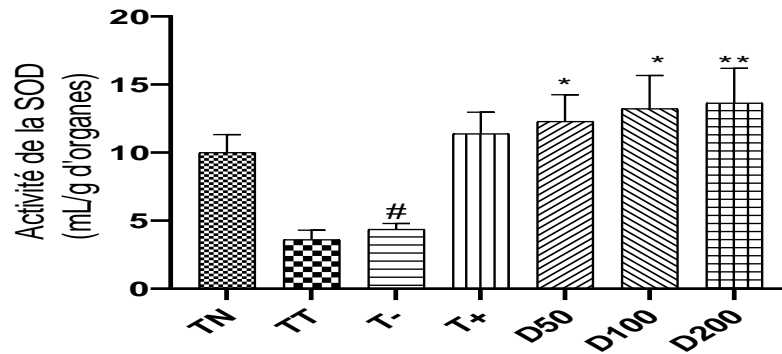


Figure 19 : Effets de l'extrait de *Vernonia. guineensis* sur l'activité de la superoxyde dismutase dans l'estomac ulcéré des rats.

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM, $n=5$; # $p < 0,05$; différence significative par rapport au témoin normal ; * $p < 0,05$; ** $p < 0,01$ différence significative par rapport au témoins négatifs.

TN= Témoin normal ; TT= Témoin transversal ; T- = Témoin négatif ; T+= Témoin positif ; D50 ; 100 ; 200= groupes d'animaux traités aux doses 50 ; 100 ; 200 de l'extrait aqueux de *V.guineensis*.

✓ **Effets de l'extrait de *Vernonia guinensis* sur l'activité de la catalase**

La **Figure 20** présente l'effet de l'extrait de *V. guinensis* sur l'activité de la catalase dans l'estomac ayant les ulcères induits par l'indométacine. L'activité de la catalase chez le témoin négatif a présenté une baisse significative ($P < 0,01$) en comparaison au groupe témoin normal. Chez les lots tests, l'extrait de *V. guinensis* a entraîné une augmentation de l'activité de la catalase avec des significativités aux doses 100 et 200 mg/kg, par rapport au groupe témoin négatif. L'activité de la catalase a augmenté de 30,42 % et de 23,95 % ($P < 0,05$) chez les rats traités à l'extrait de *V. guinensis* aux doses 100 et 200 mg/kg, respectivement. Chez le lot témoin positif, l'activité de la catalase a présenté une augmentation de 55,27 %.

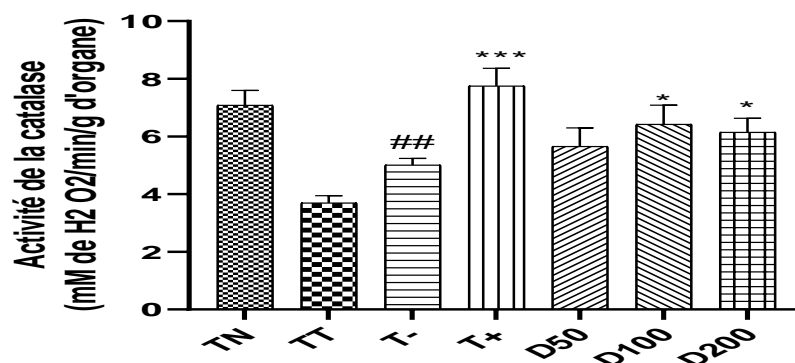


Figure 20 : Effets de l'extrait de *Vernonia guinensis* sur l'activité de la catalase dans l'estomac ayant des ulcères induits par l'indométacine.

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM, $n=5$; ### $p < 0,01$ différence significative par rapport au témoin normal ; * $p < 0,05$; *** $p < 0,001$ différence significative par rapport au témoin négatif.

TN= Témoin normal ; TT= Témoin transversal ; T- = Témoin négatif ; T+= Témoin positif ; D50 ; 100 ; 200= groupes d'animaux traités aux doses 50 ; 100 ; 200 de l'extrait aqueux de *V.guineensis*.

b) Effets de l'extrait aqueux de *Vernonia guineensis* sur quelques marqueuses non enzymatiques du statut oxydant dans l'estomac ulcéré des rats.

✓ Effets de l'extrait aqueux de *Vernonia guineensis* sur le taux de glutathion réduit (GSH)

La **Figure 21** présente l'effet de l'extrait de *V. guineensis* sur le taux de glutathion réduit (GSH) dans le tissu stomacal des rats chez qui les ulcères ont été induits par l'indométacine. Le taux de glutathion réduit (GSH) chez le témoin négatif a présenté une baisse significative ($P < 0,001$) en comparaison au groupe témoin normal. Chez les lots tests, le traitement à l'extrait a entraîné une augmentation dose-dépendante du taux de glutathion réduit avec une significativité ($P < 0,05$) à la dose 200 mg/kg par rapport au lot témoin négatif. Cette augmentation a été de 33,70 %. Le lot témoin positif a présenté une augmentation non significative du taux de glutathion réduit par rapport au lot témoin négatif.

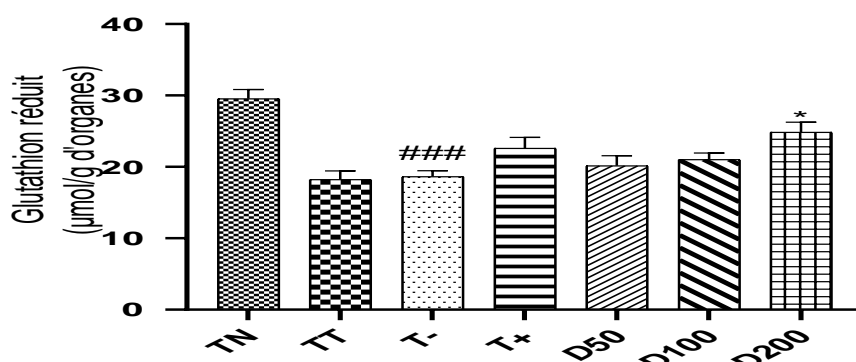


Figure 21 : Effets de l'extrait de *Vernonia. guineensis* sur les taux de glutathion réduit dans l'estomac des rats ulcérés.

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM, $n=5$; ### $p < 0,001$, différence significative par rapport au témoin normal ; * $p < 0,05$, différence significative par rapport au témoins négatifs
TN= Témoin normal ; TT= Témoin transversal ; T-= Témoin négatif ; T+= Témoin positif ; D50 ; 100 ; 200= groupes d'animaux traités aux doses 50 ; 100 ; 200 de l'extrait aqueux de *V. guineensis*..

✓ Effets de l'extrait aqueux de *Vernonia guineensis* sur le taux de malondialdéhyde (MDA)

La **Figure 22** illustre les effets de l'extrait aqueux de *Vernonia guineensis* sur le taux de MDA chez les animaux dont les ulcères ont été induits par l'indométacine. L'administration de l'indométacine a entraîné une augmentation significative ($P < 0,05$) du taux de malondialdéhyde chez les lots témoin négatif par comparaison au témoin normal. L'extrait de *V. guineensis* a entraîné une diminution dose-dépendante du taux de malondialdéhyde chez les lots tests. Cette réduction du taux de malondialdéhyde a été significative ($P < 0,001$) chez les rats traités à l'extrait aux doses de 100 et 200 mg/kg, par rapport au lot témoin négatif. Les taux de réduction de 48,55 % et 76,19 % ont été observée chez les lots traités à l'extrait aux doses de 100 et 200 mg/kg, respectivement. Une réduction significative du taux de malondialdéhyde a également été observée chez les rats du lot témoin positif.

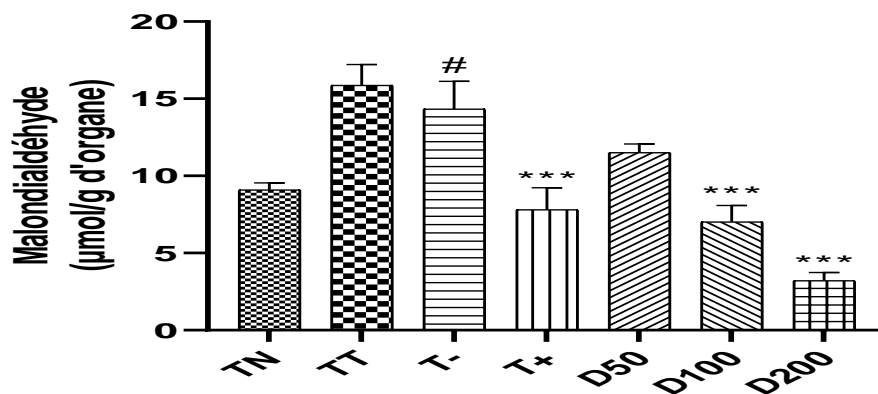


Figure 22 : Effets de l'extrait aqueux de *Vernonia guineensis* sur les taux de malonedialdéhyde dans l'estomac ulcéré des rat.

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM, $n=5$; # $p < 0,05$, différence significative par rapport au témoin normal ; *** $p < 0,001$, différence significative par rapport au témoin négatif.

TN= Témoin normal ; TT= Témoin transversal ; T-= Témoin négatif ; T+= Témoin positif ; D50 ; 100 ; 200= groupes d'animaux traités aux doses 50 ; 100 ; 200 de l'extrait aqueux de *V. guineensis*.

III.1.3 Potentiel antioxydant *in vitro* et phytochimie de l'extrait aqueux de *Vernonia guineensis benth.*

a. Potentiel antioxydant *in vitro*

Capacité de piégeage du radical DPPH

L'étude de la capacité inhibitrice du radical DPPH (1,1 diphenyl-2-picrylhydrazyl) en fonction de la concentration en extrait est représentée dans la **Figure 23**. Il en ressort que l'activité anti radicalaire de l'extrait de *V. guineensis* contre le radical DPPH est proportionnelle à la concentration de l'extrait. Les pourcentages d'inhibition sont compris entre 15,14% et 55,96 % pour les concentrations de l'extrait allant de 4 mg/mL à 20 mg/mL. L'activité de l'extrait de *V. guineensis* anti DPPH augmente de manière concentration dépendante.

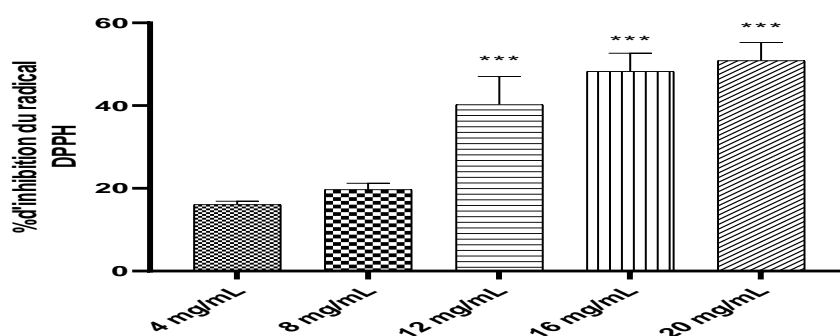


Figure 23: Capacité de piégeage du radical DPPH par l'extrait de *Vernonia guineensis*.

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM, $n=5$; *** $p < 0,001$, différence significative par rapport à 4mg/ML de concentration de l'extrait

L'étude de la capacité inhibitrice du radical DPPH (1,1 diphenyl-2-picrylhydrazyl) en fonction de la concentration en vitamine C a donné les résultats représentés ci-dessous :

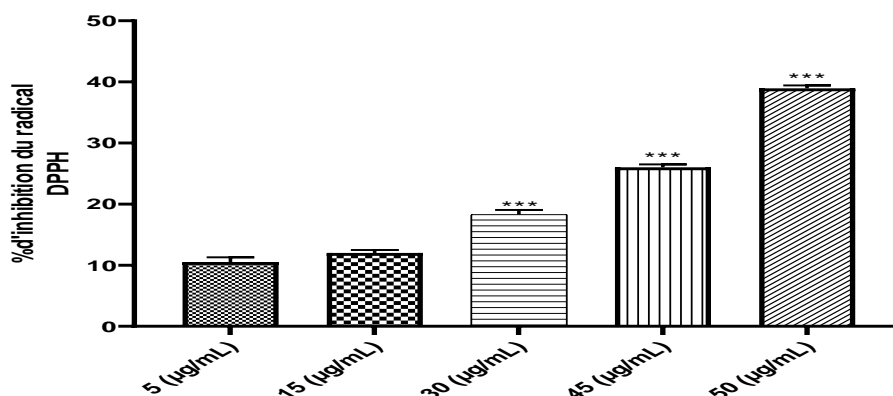


Figure 24: Capacité de piégeage du radical DPPH par la vitamine C.

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM, $n=5$; *** $p < 0,001$, différence significative par rapport à 5 $\mu\text{g}/\text{mL}$ de concentration en vitamine C.

Les résultats de la **Figure 24** montrent que l'activité antiradicalaire DPPH est proportionnelles aux concentrations en vitamine C. Les pourcentages d'inhibition étaient compris entre 11,03 % et 39,26 %.

L'activité anti-radicalaire de l'extrait de *V. guineensis* et de la vitamine C vis-à-vis du radical DPPH[•] exprimée en IC_{50} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) est présentée dans le tableau II ci-dessous. On a enregistré une différence significative ($p < 0,05$) de la valeur de la IC_{50} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) de la vitamine C et celle de *V. guineensis*.

Tableau III : IC_{50} ($\mu\text{g}/\text{mL}$) de l'extrait de *Vernonia guineensis* et de la vitamine C

Echantillon	IC_{50}
Vitamine C ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	2,6*
<i>V. guineensis</i> ($\mu\text{g}/\text{mL}$)	2400

IC_{50} : Concentration inhibitrice 50. * ($p < 0,05$) : différence significative entre l'activité de vit C et l'EAVG

✚ Capacité antioxydante totale de l'extrait aqueux de *Vernonia guineensis*

La capacité antioxydante totale exprimée en mg EAA/g MS est représentée dans la **Figure 25**. Ces résultats montrent des capacités antioxydantes totales croissantes en fonction de la concentration de l'extrait, allant de $19,20 \pm 1,60$ mg EAA/ g MS à $240,24 \pm 23,41$ mg EAA/ g MS pour les concentrations allant de 0,5 mg/mL à 5 mg/mL. Il existe une différence significative ($p < 0,05$) entre toutes les concentrations testées.

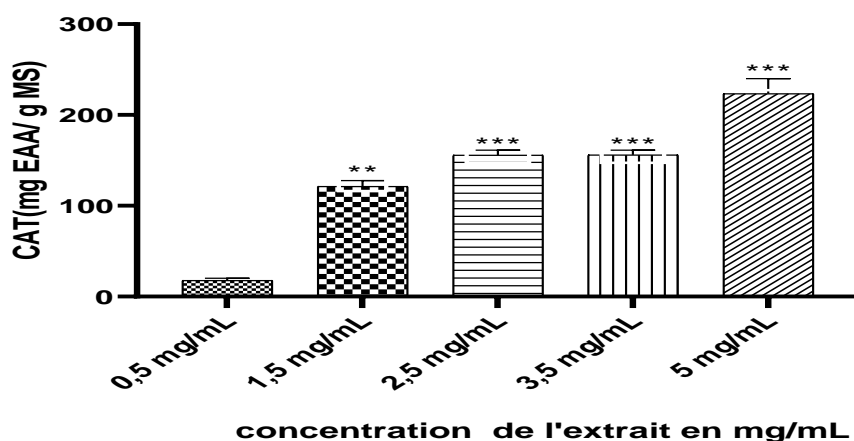


Figure 25: Capacité antioxydante totale *in vitro* en fonction des différentes concentrations de extrait.

Chaque barre représente la moyenne \pm ESM, $n=5$; *** $p < 0,001$, différence significative par rapport à 0,5mg/mL de concentration en extrait.

b. Teneurs en composés bioactifs de l'extrait aqueux de *Vernonia guineensis* benth

Le tableau IV présente les teneurs en composés bioactifs (polyphénol, flavonoïdes, tannins et alcaloïdes) dans l'extrait aqueux des racines de *Vernonia guineensis*.

Il en ressort que les teneurs en polyphénols totaux, flavonoïdes, tannins et alcaloïdes de l'extrait de *V. guineensis* sont respectivement de $5,64 \pm 0,12$ mg EAG/g MS, $0,13 \pm 0,03$ mg EQ/g MS, $0,53 \pm 0,016$ mg EAT/g MS et $1,09 \pm 0,14$ mg Equ/g MS.

Tableau IV: Teneurs en polyphénols, flavonoïdes, alcaloïdes et tannins de l'extrait de *Vernonia guineensis*

Composés bioactifs	EAVG
Polyphénols totaux (mg EAG/g MS)	$5,64 \pm 0,12$
Flavonoïdes (mg EQ/g MS)	$0,13 \pm 0,03$
Tannins (mg EAT/g MS)	$0,53 \pm 0,016$
Alcaloïdes (mg Equ/g MS)	$1,09 \pm 0,14$

EAVG : Extrait Aqueux de *Vernonia Guineensis* ; *EAG* : équivalent acide gallique ; *EAT* : équivalent acide Tannique ; *EQ* : équivalent quercétine ; *Equ* : équivalent Quinine ; *MS* : matière sèche

III.2 DISCUSSION

L'ulcère gastrique a été associé à des facteurs multi pathogènes qui perturbent l'équilibre naturel entre les mécanismes de défense endogènes de la muqueuse et les facteurs d'agression de la muqueuse (Negi *et al.*, 2022). L'indométacine est connue comme substance capable d'induire l'ulcère gastrique chez le rat. L'administration quotidienne de l'indométacine à la dose de 5 mg/kg PC/jr pendant 5 jours aux rats a provoqué des lésions de la muqueuse gastrique, une baisse significative du poids de mucus et une grande surface d'ulcération chez le témoin transversal par comparaison au témoin normal. En effet, l'indométacine induit des ulcères gastriques par l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines par la voie de la cyclo-oxygénase 1 et 2, bloquant la sécrétion du bicarbonate et mucus ainsi que la circulation de la muqueuse (Amang *et al.*, 2020). Ceci créait une déstabilisation de l'équilibre muqueux causant la libération des facteurs de destruction tissulaire et la formation des lésions gastriques (Whittle, 2002). Ces résultats sont en accord avec ceux de Figueiredo *et al.* (2023) qui ont montré que l'indométacine serait à l'origine d'un développement de l'ulcère gastrique chez le rat. Toutefois, le traitement avec l'extrait de *V. guineensis* à différentes doses a significativement réduit l'ulcère formé, ceci a été accompagné d'une augmentation de la masse de mucus, par comparaison au témoin négatif. En effet, le mucus est une glycoprotéine qui intervient dans la barrière protectrice de la muqueuse gastrique en formant un gel insoluble qui adhère à la surface de la muqueuse (Woolf *et al.*, 2023). Ce gel empêche la diffusion des ions H⁺ et des enzymes protéolytiques de la lumière vers la muqueuse gastrique. Ainsi, elle protège et maintient l'intégrité de l'ensemble du revêtement muqueux en se renouvelant continuellement tous les 3 à 4 jours (Gieryńska *et al.*, 2022). Cette augmentation de la masse de mucus chez les groupes tests pourrait résulter de la présence des phytoconstituants tels que les polyphénols, flavonoïdes et tanins dans l'extrait de *V. guineensis*. Les flavonoïdes et les tanins renferment plusieurs groupement hydroxyles capables de polymériser les glycoprotéines de la muqueuse gastrique, permettant d'emprisonner les bicarbonates, de retarder la pénétration des ions H⁺ endolumineux et d'instaurer ainsi un gradient de pH allant de 3 au niveau de la face luminale de cette couche, à plus de 7 sur la face muqueuse (Feitoza *et al.*, 2003). Aussi les polyphénols provoquent la précipitation des protéines sur le site des ulcères (Tapiero *et al.*, 2002). Cette précipitation des protéines forme une couche imperméable qui protège la muqueuse gastrique (ulcère gastrique) contre les substances irritantes. De plus, l'acidité et le volume du suc gastrique ont significativement diminué chez les groupes traités à l'extrait de *V. guineensis* à différentes doses par rapport au témoin négatif. Cette réduction peut être due à une action inhibitrice directe de l'extrait sur la sécrétion de l'acide par les cellules pariétales de l'estomac (effet anti-sécrétoire). Ces résultats sont en accord avec ceux de André *et al.*, 2014, qui ont montrés des propriétés anti sécrétoires par inhibition directe et neutralisante de l'acidité gastrique de l'extrait aqueux de *Eremomastax speciosa*.

Le misoprostol utilisé comme molécule de référence a aussi eu des effets significatifs sur la masse du mucus, le volume et l'acidité du suc gastrique chez le témoin positif comparé au témoin négatif. En effet, le misoprostol est un analogue synthétique de la prostaglandine E₁ qui inhibe la sécrétion basale d'acide gastrique par stimulation directe des récepteurs sur les cellules pariétales de l'estomac. Cette action inhibe la sécrétion d'acide gastrique, induit la sécrétion du mucus et des ions bicarbonate (**Turner et al., 2015**). Ainsi, l'extrait pourrait agir comme le misoprostol avec la capacité de stimuler la sécrétion du mucus. Les valeurs du pH gastrique des animaux traités avec l'extrait aqueux des racines de *V. guineensis* à différentes doses sont très élevées. Ceci indique que l'extrait inhibe la sécrétion des ions H⁺ dans la lumière gastrique, donc du HCl. La sécrétion de l'acide chlorhydrique fait intervenir plusieurs récepteurs (à gastrine, histaminiques, cholinergiques) et des pompes (ATP ase H⁺/K⁺). L'extrait a inhibé la libération de ces ions dans la lumière stomacale, il a diminué par conséquent le pH du suc gastrique et protégeant ainsi la muqueuse. Une acidité gastrique élevée a un effet corrosif sur la muqueuse de l'estomac.

Selon les différentes coupes histologiques réalisées, les dommages causés par l'indométacine ont atteint la muqueuse, la sous-muqueuse et la musculature caractérisant la formation de l'ulcère gastrique. Chez les animaux traités avec l'extrait aqueux de *V. guineensis benth*, une réparation des dommages tissulaires a été observée. Ceci suggère que l'extrait de *V. guineensis* aurait stimulé la production des facteurs de croissance. Ces facteurs provoquent la migration et la prolifération des cellules épithéliales au niveau des zones endommagées. Ce mécanisme constitue le socle de la cicatrisation tissulaire car il permet la mise en place du tissu de granulation au niveau des lésions. En outre, l'extrait de *V. guineensis* aurait stimulé une production des prostaglandines accompagnée d'une amélioration du flux sanguin dans le tissu stomacal. Les travaux de **Skarstein et al., 1979** ont montré qu'il y a une amélioration de la microcirculation gastrique, sous l'action des prostaglandines, autour des zones ulcérées. Cette augmentation du flux sanguin permet approvisionnement significative en oxygène et glucose nécessaire aux mécanismes de reconstitution cellulaire.

Le modèle expérimental d'induction des ulcères, utilisé dans cette étude, stimule également la production de radicaux libres dérivés de l'oxygène par les cellules endothéliales et les neutrophiles polymorphonucléaires. Le stress oxydant est fortement impliqué dans le mécanisme de la physiopathologie des lésions gastriques (**Phull et al., 2018**). Les radicaux libres provoquent des lésions tissulaires en induisant une ischémie et des lésions des cellules endothéliales vasculaires par peroxydation des lipides membranaires. Les antioxydants endogènes (superoxyde dismutase, glutathion et catalase) permettent de réduire les effets néfastes des radicaux libres sur la muqueuse gastrique. Les neutrophiles produisent également des médiateurs pro-inflammatoires qui inhibent la guérison des ulcères gastriques (**Rosales, 2018**). Il a été observé une augmentation significative du taux de MDA suivi d'une diminution significative du taux de glutathion réduit (GSH), de la superoxyde dismutase (SOD) et de la catalase chez les rats témoins

négatifs comparés aux rats normaux. L'indométacine a la capacité de baisser l'activité des enzymes antioxydantes telles que la SOD et la CAT. Par conséquent, elle provoque une augmentation du taux de malondialdéhyde (MDA) (**Adriana et al., 2008**). En effet, l'indométacine inhibe la phosphorylation oxydative mitochondriale conduisant à la libération du cytochrome C de l'espace inter membranaire mitochondriale dans le cytosol et à la libération des espèces réactives de l'oxygène (ERO) tels que l'anion super oxyde et le peroxyde d'hydrogène. Ces radicaux libres entraînent une diminution de la concentration d'ATP intracellulaire, une fuite des ions Ca^{2+} hors de la mitochondrie, un déséquilibre osmotique cellulaire et une peroxydation lipidique entraînant une perméabilité accrue et des dommages ultérieurs de la muqueuse (**Maity et al., 2009**). Dans la présente étude, l'extrait aqueux de *V. guineensis*, à différentes doses, a augmenté l'activité de la SOD, de la catalase et le taux de GSH. Ceci a été accompagné d'une baisse du taux de MDA. La modulation de ces paramètres du stress oxydatif serait attribuée à la présence des polyphénols et des tanins dont les effets sur le stress oxydant sont bien connus (**Atmani-Kilani et al., 2011**). Il a été démontré que les polyphénols augmentent le taux de GSH et l'activité des enzymes antioxydantes telles que la SOD, la CAT et la glutathion peroxydase (GPX) au niveau gastrique (**Alvarez-Suarez et al., 2011**). La réduction significative des taux de MDA accompagnée d'une augmentation du taux de GSH et de l'activité de la catalase suggère une réduction du stress oxydatif caractérisée par une diminution de la peroxydation lipidique et une augmentation des capacités antioxydantes. L'extrait de *V. guineensis* améliorerait le statut antioxydant.

Compte tenu de la richesse de l'extrait de *V. guineensis* en composés tels que les polyphénols et les tanins, il était nécessaire d'évaluer le potentiel antioxydant *in vitro*. DPPH \cdot est un radical synthétique, largement utilisés pour étudier le potentiel anti radicalaire *in vitro* des antioxydants (**Milošević et al., 2020**). L'extrait de *V. guineensis*, à différentes concentrations, a piégé le radical DPPH \cdot avec une IC₅₀ de 2,4 mg/mL. Cette activité anti radicalaire de l'extrait résulterait de la présence des polyphénols et notamment des flavonoïdes. Les polyphénols, de par le potentiel redox de leurs groupements OH, seraient capables de céder un proton et/ou un électron piégeant ainsi le radical DPPH \cdot pour donner le composé stable DPPH-H. En effet, le faible potentiel redox des flavonoïdes (FLOH) les rend thermodynamiquement capables de réduire les radicaux libres (R \cdot) par un transfert d'atome d'hydrogène à partir des groupements hydroxyles. Cette réaction donne naissance au radical aroxyle (FLO \cdot) et à la molécule radicalaire rendue stable (RH). Le FLO \cdot subira par la suite un réarrangement structural permettant la redistribution de l'électron célibataire sur le cycle aromatique et la stabilisation du radical aroxyle (**Bentrad and Hamida-Ferhat, 2020**). La capacité donatrice d'électrons de ces composés phénoliques pourrait justifier la capacité réductrice de l'extrait de *V. guineensis* traduite par leur capacité antioxydante totale. En effet, la capacité antioxydante totale a été réalisée pour des concentrations comprises entre 0,5 et 5 mg/mL et varie de $19,20 \pm 1,60$ mg EAA/ g MS à $240,24 \pm 23,41$ mg EAA/ g MS. L'étude phytochimique a révélé la présence des teneurs

considérables en polyphénols, flavonoïdes, tannins et alcaloïdes. Ces résultats sont en accords avec ceux de **Nnanga *et al.* (2022)** et **Yousseu Nana *et al.* (2023)**. Ces phytoconstituants doués de potentiels antiulcéreux seraient responsables de l'activité de l'extrait enregistrée dans cette étude. Ces résultats justifieraient l'utilisation traditionnelle de *Vernonia guineensis* contre les problèmes gastriques.

CONCLUSION ET PERSPECTIVES

Parvenu au terme de ce travail dont l'objectif principal était d'évaluer les effets curatifs de l'extrait aqueux des racines de *Vernonia guineensis* sur les ulcères gastriques induits par l'indométacine chez le rat. Il ressort que :

- ✓ l'extrait aqueux des racines de *Vernonia guineensis* réduit les lésions induites par l'indométacine sur les muqueuses gastriques ;
- ✓ l'extrait aqueux des racines de *Vernonia guineensis* normalise les paramètres tissulaires du stress oxydatif et possède un potentiel antioxydant *in vitro* ;
- ✓ l'extrait aqueux des racines de *Vernonia guineensis* renferme des teneurs considérables en composés bioactifs (polyphénols, flavonoïdes, alcaloïdes et tannins).

Dans le but de mieux approfondir notre travail, nous envisageons de :

- évaluer l'effet curatif de l'extrait de *V. guineensis* sur d'autres modèles d'ulcères gastriques ;
- déterminer le mécanisme par lequel l'extrait de *V. guineensis* réduit l'acidité gastrique ;
- évaluer l'effet anti-ulcéreux des fractions de l'extrait de *Vernonia guineensis* ;
- faire une caractérisation LC-MS de l'extrait aqueux de *Vernonia guineensis* ;
- évaluer l'effet de *Vernonia guineensis* sur la bactérie *Helicobacter pylori* ;
- évaluer la toxicité de l'extrait aqueux de *Vernonia guineensis*.

REFERENCES

Adriana M., Suciú S., Mítrea D., Camelia A., Doinita C. and Doina D., (2008). Oxidative stress implications in experimental gastric ulcer induced by indomethacin. *Bulletin of University of Agricultural Sciences and Veterinary Medicine Cluj-Napoca. Horticulture*, **65**: 444–449.

Ahmed A. (2018). 16 - Health Benefits of Gum Arabic and Medical Use. A. A. Mariod, ed, 183–210.

Alberts B., Johnson A., Lewis J., Raff M., Roberts K. and Walter P., (2002). Principles of Membrane Transport. *Molecular Biology of the Cell. 4th edition*, 720 p.

Allen A., Flemström G., Garner A. and Kivilaakso E., (1993). Gastroduodenal mucosal protection. *Journal of Physiological Reviews*, **73**: 823–857.

Alvarez-Suarez J., Dekanski D., Ristić S., Radonjić N., Petronijević N., Giampieri F., Astolfi P., González-Paramás A., Santos-Buelga C., Tulipani S., Quiles J., Mezzetti B. and Battino M., (2011). Strawberry polyphenols attenuate ethanol-induced gastric lesions in rats by activation of antioxidant enzymes and attenuation of MDA increase. *PLoS One*, **6**:25-878.

Amang A., Bourvoune P., Mezui C., Siwe G., Kuissu M., Vernyuy T., Bourvoune P. and Mesmine K., (2020). Gastro-protective activity of the leaves aqueous extract of diospyros mespiliformis on gastric ulcers in swiss mice. *International Journal of Pharmacognosy*, **7**: 44–51.

Amang A., Vernyuy T., Nkwengoua E. and Nyasse B., (2014). Antisecretory Action of the Extract of the Aerial Parts of *Eremomastax speciosa* (Acanthaceae) Occurs through Antihistaminic and Anticholinergic, pathways. *Advances in Pharmacological Sciences Journal*, **3(2)**: 34-70.

Ankouane F., Kowo M., Nonga B., Vouffo F., Nzoumé J., Njoya O. and Ndam E., (2015). Histological Types of Gastric Cancer and *Helicobacter pylori* Infection in Yaoundé. *Journal of Cancer Therapy*, **6**: 701–708.

Atmani-Kilani D., Ruiz-Larrea M., Ruiz-Sanz J., Lizcano L., Bakkali F.0 and Atmani D., (2011). Antioxidant potential, cytotoxic activity and phenolic content of *Clematis flammula* leaf extracts. *Journal of Medicinal Plants Research*, **5**: 589–598.

Aziz K. and Bonnet D., (2008). *Hépto-gastro-entérologie*. elsevier masson, 2e edition, 476 p.

Bado A. and Sobhani I., (2011). Physiologie de la sécrétion gastrique. *EMC - Gastro-entérologie*, **6**: 1–14.

Bahorun T., Gressier B., Trotin F., Brunet C., Dine T., Luyckx M., Vasseur J., Cazin M., Cazin C. and Pinkas M., (1996). Oxygen species scavenging activity of phenolic extracts from hawthorn fresh plant organs and pharmaceutical preparations. *Arzneimittelforschung*, **46**: 1086–1089.

Bajer B. and Cazejust J., (2008). *Appareil digestif : gastro-entérologie, hépatologie, chirurgie viscérale*. E-book. S-edition, 266 p.

Bentrad N. and Hamida-Ferhat A., (2020). Nutritional values and potential benefits of date palm fruit on health. *The Mediterranean Diet*, **2**: 239–255.

Berardi R., Tankanow R. and Nostrant T., (1988). Comparison of famotidine with cimetidine and ranitidine. *The Journal of Clinical Pharmacology*, **7**: 271–284.

Biga L., Bronson S., Dawson S., Harwell A., Hopkins R., Kaufmann J., LeMaster M., Matern P., Morrison-Graham K., Oja K., Quick D. and Runyeon J., (2019). Anatomy and physiology. 1st edition, 234p.

Bindu S., Mazumder S. and Bandyopadhyay U., (2020). Non-steroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs) and organ damage. *Biochemical Pharmacology Journal*, **180(11)**: 41-47.

Burkill M., (1985). The useful plants of West Tropical Africa, families A-D. Royal Botanic Gardens, 2^e edition., 960 p.

Camilleri M., (2019). Gastrointestinal Hormones and Regulation of Gastric Emptying. *Curr Opin Endocrinol Diabetes Obese*, **26**: 3–10.

Chaimaa A. and Alloui Rahma K., (2022). Contribution à l'étude de l'effet gastro-protecteur d'une plante médicinale *Myrtus Communis*. *SNV.STU*, **13** : 535 p.

Chen L., Deng H., Cui H., Fang J., Zuo Z., Deng J., Li Y., Wang X. and Zhao L., (2017). Inflammatory responses and inflammation associated diseases in organs. *Oncotarget*, **9**: 7204–7218.

Cohen M., (1987). Role of endogenous prostaglandins in gastric secretion and mucosal defense. *Clinical and Investigative Medicine Journal*, **10**: 226–231.

DiGregorio N. and Sharma S., (2023). Physiology, Secretin. *StatPearls*, 520 p.

Ellman G., (1959). Tissue sulfhydryl groups. *Archives of Biochemistry and Biophysics Journal*, **82**: 70–77.

Engevik A., Kaji I. and Goldenring J., (2020). The Physiology of the Gastric Parietal Cell. *Journal of Physiological Reviews*, **100**: 573–602.

Essama Mbida Désirée Sandrine¹ , Mezui Christophe² , Nkwengoua Zodengoumba Ernestine³ , Enow-Orock Enonchong George⁴ , Tan Paul Vernyuy^{1*} and Nyasse Barthelemy³

Essama S., Mezui C., Nkwengoua E., Enow G., Vernyuy T. and Nyasse B., (2016). Cytoprotective and Antioxidant Properties of the Stem Bark Aqueous extract of *Khaya grandifoliola* (Meliaceae) in Rats. *British Journal of Pharmaceutical Research*, **9**: 1–11.

- Feitoza A., Gostout C., Rajan E., Smoot R., Burgart L., Schleck C. and Zinsmeister A.,** (2003). Understanding endoluminal gastroplications: a histopathologic analysis of intraluminal suture complications. *Gastrointestinal Endoscopy*, **57**: 868–876.
- Figueiredo F., Damazo A., Arunachalam K., Silva M., Pavan E., Lima J. and Martins, D.,** (2023). Evaluation of the gastroprotective and ulcer healing properties by Fridericia chica (Bonpl.) L.G. Lohmann hydroethanolic extract of leaves. *Journal of Ethnopharmacology*, **30(9)**:116-338.
- Forssell H.,** (1988). Gastric mucosal defence mechanisms. *Scandinavian Journal Gastroenterol*, **155**: 23–28.
- Gieryńska M., Szulc-Dąbrowska L., Struzik J., Mielcarska M. and Gregorczyk-Zboroch K.,** (2022). Integrity of the Intestinal Barrier: The Involvement of Epithelial Cells and Microbiota—A Mutual Relationship. *Animals (Basel)*, **12**: 145.
- Gilroy D., Colville-Nash P., Willis D., Chivers J., Paul-Clark M. and Willoughby D.,** (1999). Inducible cyclooxygenase may have anti-inflammatory properties. *Nature Medicine*, **5**: 698–701.
- Gómez-Pinilla F.,** (2008). Brain foods: the effects of nutrients on brain function. *Nature Reviews Neuroscience*, **9** : 568–578.
- Guérit J.,** (2001). Atlas d'anatomie humaine Sobotta. 4e Édition, 800 p.
- Heda R., Toro F. and Tombazzi C.,** (2019). Physiology, Pepsin. *StatPearls*, 30725690.
- Hughes J. and Cayaffa J.,** (1973). Seizures following burns of the skin. I. Review of the literature. *Dis Nerv Syst*, **34**: 203–211.
- Jaspersen D., Diehl K., Schoeppner H., Geyer P. and Martens E.,** (1998). A comparison of omeprazole, lansoprazole and pantoprazole in the maintenance treatment of severe reflux oesophagitis. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics Journal*, **12**: 49–52.
- Joutei H., Hilali A., Fechtali T., Rhallabi N. and Benomar H.,** (2010). Helicobacter pylori infection in 755 patients with digestive complaints. *Eastern Mediterranean Health Journal*, **16**: 778–782.
- Karoui A., Allouche F., Deghrigue M., Agrebi A., Bouraoui A. and Chabchoub F.,** (2014). Synthesis and pharmacological evaluation of pyrazolopyrimidopyrimidine derivatives: anti-inflammatory agents with gastroprotective effect in rats. *Medicinal Chemistry Research*, **23**: 1591–1598.
- Katja H.,** (2010). Anatomie et physiologie humaine. 4ème édition , 1300 p.
- Kester R.,** (1975). The intestinal phase of gastric secretion. *Ann Royal College Surgeons England*, **56**: 231–245.
- Khare S., Asad M., Dhamanigi S. and Prasad V.,** (2008). Antiulcer activity of cod liver oil in rats. *Indian Journal Pharmacology*, **40**: 209–214.
- Khelif D., Hamdi M., El Hayouni A., Cazaux S., Souchard J., Couderc F. and Bouajila J.,** (2011). Global chemical composition and antioxidant and anti-tuberculosis activities of various extracts of Globularia alypum L. (Globulariaceae) leaves. *Molecules*, **16**: 10592–10603.
- Kiviluoto T., Mustonen H., Salo J. and Kivilaakso E.,** (1995). Regulation of intracellular pH in isolated Necturus gastric mucosa during short-term exposure to luminal acid. *Gastroenterology*, **108**: 999–1004.
- Konturek S. and Pawlik W.,** (1986). Physiology and pharmacology of prostaglandins. *Digestive Diseases and Sciences*, **31**: 6-19.
- Lanas A. and Chan F.,** (2017). Peptic ulcer disease. *Lancet*, **390**: 613–624.
- Lenglinger J., See S., Beller L., Cosentini E., Asari R., Wrba F., Riegler M. and Schoppmann S.,** (2012). The anatomy and histopathology of the esophagogastric junction. *Acta Chirurgica Iugoslavica*, **59**: 15–26.
- Liu E. and Cho C.,** (2000). Relationship between ethanol-induced gastritis and gastric ulcer formation in rats. *Digestion*, **62**: 232–239.
- Maity P., Bindu S., Dey S., Goyal M., Alam A., Pal C., Mitra K. and Bandyopadhyay U.,** (2009). Indomethacin, a non-steroidal anti-inflammatory drug, develops gastropathy by inducing reactive oxygen species-mediated mitochondrial pathology and associated apoptosis in gastric mucosa. *Journal of Biological Chemistry*, **284** : 3058–3068.
- Marieb E. et Hoehn K.,** (2014). Anatomie et physiologie humaine. 5^e édition ,1449 p.
- Marieb E.,** (1999). Anatomie et physiologie humaines. 2^e édition, 1194p.
- Marotta R. and Floch M.,** (1991). Diet and nutrition in ulcer disease. *Medical Clinics of North America*, **75**: 967–979.
- Martins J., Rodrigues O., da Silva D., Galdino P., de Paula J., Romão W., da Costa H., Vaz B., Ghedini P. and Costa E.,** (2014). Mechanisms involved in the gastroprotective activity of Celtis iguanaea (Jacq.) Sargent on gastric lesions in mice. *Journal of Ethnopharmacology*, **155**: 1616–1624.
- Mezui C., Longo F., Nkenfou C., Sando Z., Ndeme E. and Vernyuy T.,** (2015). Evaluation of acute and subacute toxicity of stem bark aqueous extract of Anthocleista schweinfurthii (Loganiaceae). *World journal of pharmacy and pharmaceutical sciences*, **4**: 197–208

Mezui C., Nkenfou C., Amang A., Ndji G., Nkwengoua E., Djougné P., Lémoupa B., Fouman M. and Vernyuy T., (2017). Gastroprotective, Antioxidant and Antibacterial Properties of the Aqueous Root Bark Extract of *Cassia arereh* Del. (Caesalpiniaceae) in a Wistar Rat Model. *Journal of Advances in Biology and Biotechnology*, **12**: 1–13.

Milošević M., Marinković A., Petrović P., Klaus A., Nikolić M., Prlainović N. and Cvijetić I., (2020). Synthesis, characterization and SAR studies of bis(imino)pyridines as antioxidants, acetylcholinesterase inhibitors and antimicrobial agents. *Bioorganic Chemistry*, **102**(10): 40-73.

Misra H. and Fridovich I., (1972). The role of superoxide anion in the autoxidation of epinephrine and a simple assay for superoxide dismutase. *Journal of Biological Chemistry*, **247**: 3170–3175.

Mittal M., Siddiqui M., Tran K., Reddy S. and Malik A., (2014). Reactive Oxygen Species in Inflammation and Tissue Injury. *Antioxid Redox Signal*, **20**: 1126–1167.

Nair AB, Jacob S. (2016). A simple practice guide for dose conversion between animals and human. *Journal of basic and clinical pharmacy*; **7**: 27-31.

Negi P., Gautam S., Sharma A., Rathore C., Sharma L., Upadhyay N., Tambuwala M., Chellappan D., Gupta G., Prasher P., Dua K., Agarwal S. and Lal U., (2022). Gastric ulcer healing by chebulinic acid solid dispersion-loaded gastroretentive raft systems. The international journal of *Future Science*, **13**: 81–93.

Nnanga L., Ambamba B., Ella F., Mandop D. and Ngondi J., (2022). Lipotropic activities of aqueous extract of *Vernonia guineensis benth.* in Wistar rats fed high fat diet. *BMC Complementary Medicine and Therapies*, **22**: 1-10.

O'Toole T. and Sharma S., (2023). Physiology, Somatostatin. *StatPearls*, **30**: 855-911.

Ono S., Kato M., Asaka M., Ono Y. and Yokoyama A., (2007). Diagnostic imaging of NSAID ulcers. *Nihon Rinsho*, **65**: 1792–1800.

Otto G., Hamadjida A., Sando J., Youdom L., Malefaa L., Amang A., Essama D., Mingoas J., Zodengoumba E. and Vernyuy T., (2023). Gastroprotective Activity and Potential Mechanism of the Stem Bark of *Boswellia dalzielii* on Gastric Ulcer in Rat. *Journal of Diseases and Medicinal Plants*, **9**(2): 33-39

Phan J., Benhammou J. and Pisejna J., (2015). Gastric Hypersecretory States: Investigation and Management. *Curr Treat Options Gastroenterol*, **13**: 386–397.

Phull A., Nasir B., Haq I. and Kim S., (2018). Oxidative stress, consequences and ROS mediated cellular signaling in rheumatoid arthritis. *Chemico-Biological Interactions*, **281**: 121–136.

Prieto P., Pineda M. and Aguilar M., (1999). Spectrophotometric quantitation of antioxidant capacity through the formation of a phosphomolybdenum complex: specific application to the determination of vitamin E. *Analytical Biochemistry journal*, **269**: 337–341.

Pruitt R. and Truss C., (1993). Endoscopy, gastric ulcer, and gastric cancer. *Digestive Diseases Sciences*, **38**: 284–288.

Ricciotti E. and FitzGerald G.A., (2011). Prostaglandins and Inflammation. *Arteriosclerosis, Thrombosis and Vascular Biology*, **31**: 986–1000.

Rosales C., (2018). A Cell with Many Roles in Inflammation or Several Cell Types. *Frontiers in Physiology*, **9**: 113.

Saha L., Bhandari S., Bhatia A., Banerjee D. and Chakrabarti A., (2014). Anti-kindling Effect of Bezafibrate, a Peroxisome Proliferator-activated Receptors Alpha Agonist, in Pentylene-tetrazole Induced Kindling Seizure Model. *Journal of Epilepsy Research*, **4**: 45–54.

Shamburek R. and Schubert M. (1992). Control of gastric acid secretion. Histamine H₂-receptor antagonists and H⁺K⁺-ATPase inhibitors. *Gastroenterol Clinics of North America*, **21**: 527–550.

Sherwood L., (2015). *Physiologie humaine*. 2e édition. De Boeck Paris, 750 p.

Singh D., Srivastava B. and Sahu A. (2004). Spectrophotometric Determination of Rauwolfia Alkaloids: Estimation of Reserpine in Pharmaceuticals. *Analytical Sciences*, **20**: 571–573.

Singleton V. and Rossi J., (1965). Colorimetry of Total Phenolics with Phosphomolybdic-Phosphotungstic Acid Reagents. *American Journal of Enology and Viticulture*, **16**: 144–158.

Sinha, A., (1972). Colorimetric assay of catalase. *Analytical Biochemistry journal*, **47**: 389–394.

Skarstein A., Svanes K., Varhaug J. and Søreide O., (1979). Blood flow distribution in the stomach of cats with acute gastric ulcer. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, **14**: 897–903.

Tack J., Verbeure W., Mori H., Schol J., Van den Houte K., Huang I., Balsiger L., Broeders B., Colomier E., Scarpellini E. and Carbone F., (2021). The gastrointestinal tract in hunger and satiety signalling. *United European Gastroenterology Journal*, **9**: 727–734.

Tan P., Enow G., Dimo T., Nyasse B. and Kimbu S., (2006). Evaluation of the anti-ulcer and toxicity profile of *Aloe buettneri* in laboratory animals. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines* **3**(2):8-20.

Tan P., Nditafon N., Yewah M., Dimo T. and Ayafor F., (1996). *Eremomastax speciosa*: effects of leaf aqueous extract on ulcer formation and gastric secretion in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **54**: 139–142.

Wilbur K., Bernheim F. and Shapiro O., (1949). The thiobarbituric acid reagent as a test for the oxidation of unsaturated fatty acids by various agents. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **24**: 305–313.

Wolf A., Rehman R. and Rose R., (2023). Gastric Ulcer. *StatPearls*, **30**:725-813.

ANNEXES

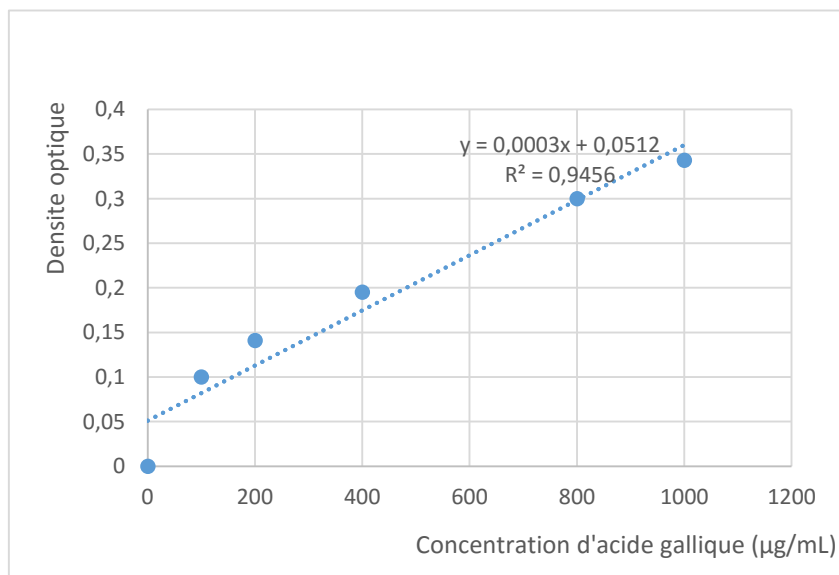
Annexe 1 : Tableau récapitulatif des effets de l'extrait aqueux des racines de *Vernonia guineensis benth* sur les lésion gastrique

Traitement	N	Indice d'ulcère (IU)	%SU	%I	Masse du mucus(mg)
TN	6	/		/	140±0,02
TT	6	3,78±0,32	42,5±9.98	/	81,5±0,04
T-	6	3,61±0,26	30,5±5.91	4,50	99,5±0,02
T+	6	2,42±0,35	12±2.82	32,96	174,67±0,02
D50	6	3,17±0,63	13,67±2.08	12,18	138,67±0,03
D100	6	2,48±0,17	8±2	31,30	184,67±0,04
D200	6	1,83±0,63	2,5±0,87	49,31	165,33±0,02

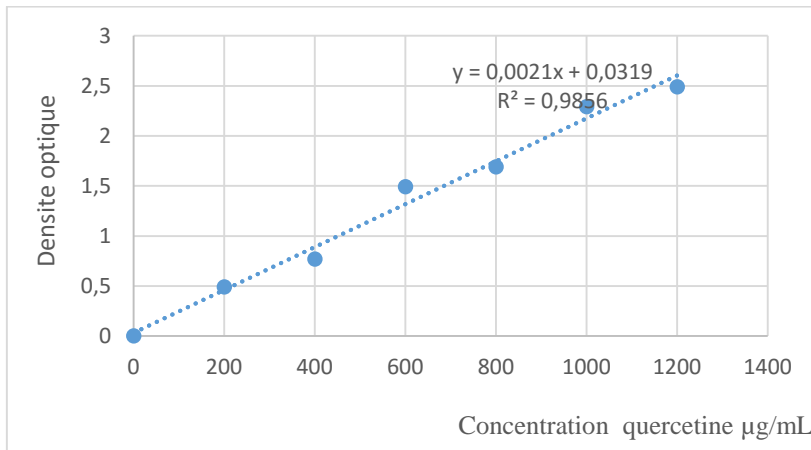
Annexe 2 : Tableau récapitulatif des effets de l'extrait aqueux des racines de *Vernonia guineensis benth* sur l'acidité du suc gastrique

Traitement	N	pH gastrique	Acidité gastrique (mEq/l)
TN	6	8,45±1,52	31,25±6,25
TT	6	6,24±1,01	71±4,58
T-	6	5,5±0,36	63,93±1,55
T+	6	10,7±1,04	50,23±6,18
D50	6	9,42±0,98	45,88±9,53
D100	6	9,52±2,03	37,23±5,9
D200	6	8,3±1,47	31,25±6,25

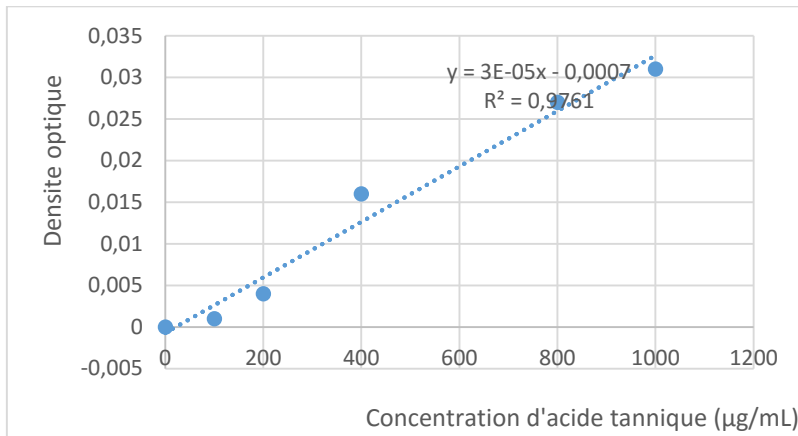
Annexe 3 : Courbe d'étalonnage des polyphénols



Annexe 4 : Courbe d'étalonnage des flavonoïdes



Annexe 5 : Courbe d'étalonnage dosage des tannins



Annexe 6 : Courbe d'étalonnage dosage des alcaloïdes

