



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة محمد البشير الإبراهيمي برج بوعرييرج
Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi - B.B.A.

كلية علوم الطبيعة والحياة وعلوم الأرض والكون
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers
قسم العلوم البيولوجية.
Département des Sciences Biologiques

Mémoire

En vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Toxicologie

Intitulé

Etude de l'activité anti-ulcéreuse de l'extrait n-
butanol de *Centaurea sp*

Présenté par :- GASMI Abdelbaki
-KADOUS Khadidja

Soutenu le : Juillet 2019 ;

Devant le jury :

Président :	M ^r DIAFET Abdelouhab	MCA
Encadreur:	M ^r MEZDOUR Hichem	MCB
Examineur :	M ^{me} BENRADIA Hamida	MCB

Année universitaire : 2018/2019

Remerciements

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

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

*Nous tenons à remercier les membres du jury, monsieur diafet abdelouhab
Pour avoir
accepté de présider le jury et d'évaluer notre travail.*

*On remercie vivement M^{me}benradia hamida pour avoir accepté d'examiner
notre travail.*

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

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

Un grand merci à tous.

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail,

A mes chers parents

Ce travail est le résultat des efforts et des sacrifices que vous avez fournis pour mon éducation et durant toute une formation. Quoique je fasse, je ne pourrais vous récompenser. Aucune dédicace ne saurait exprimer l'estime, le dévouement, le respect et l'amour que je porte pour vous. Je vous dédie ce travail en priant Dieu le tout puissant de vous procurer santé, miséricorde et longue vie.

A mes chère sœur

Je ne saurais à exprimer mon profond amour et l'immense reconnaissance pour tout le courage et le sacrifice dont vous avez fait preuve durant toutes mes études

A tous mes cousins et cousines

Que dieu vous porte un bel avenir

A tous mes amis et collègues de promotion

A mon cher binôme KHADIDJA et à toute sa famille

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

ABDELBAKI

Dédicaces

Je dédie ce modeste travail,

A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, le plus beau don de dieu, ma vie et mon bonheur, à toi maman Saliha que j'adore.

A mes frères :

Bilal, houssem , zouhair , okba

Pour votre soutient et encouragements, vous occupez une place particulière dans mon coeur. Je vous dédie ce travail en vous souhaitant un radieux plein de bonheurs et de succès.

A mes très chère et adorable sœurs

je leurs souhaite que du bonheur et de la réussite durant toute leurs vie.

A tous mes amis et collègues

*MERiEM , DJIHAD , RAWNAK , HADJER , KHAWLA , NOUR , IMANE
AMINA*

Je cite particulièrement mon cher binôme ABDELBAKI a tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Khadija

Table des matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

CHAPITRE I : INTRODUCTION

Introduction..... 1

CHAPITRE II : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE

1.Estomac.....	3
1.1.Anatomie.....	3
1.2.Physiologie des sécrétions gastriques.....	4
1.3.Mécanisme de défense de la barrière muqueuse.....	5
2.Pathologies gastriques.....	7
2.1. Les gastrites.....	7
2.3. Ulcère gastrique.....	8
2.3.1. Définition.....	8
2.3.2. Physiopathologie.....	8
2.3.3. Facteurs d'agression de la muqueuse gastrique.....	9
3. Thérapeutiques de l'ulcère gastrique.....	11
3.1. Mécanismes physiologiques de défense contre l'ulcère gastrique.....	11
3.2. Traitement de l'ulcère.....	11
4. Les radicaux libres.....	12
4.1. Les espèces réactives de l'oxygène(ERO).....	12
4.2. Les espèces réactives azotées (ERN).....	15
4.3. La production de radicaux libres.....	16
4.3.1. La production intracellulaire.....	16
4.3.2. La production extracellulaire.....	16
4.4. Stress oxydatif gastrique.....	17
4.5. Les pathologies liées au stress oxydant.....	18
II.4.6. Le pouvoir antioxydant.....	18
4.7. Protections cellulaires.....	19
4.7.1. Systèmes antioxydants enzymatiques.....	20
4.7.2. Systèmes antioxydants non-enzymatiques.....	21
5. Ethanol.....	24
5.1.Propriétés chimiques.....	24
5.2.pharmacocinétique.....	25
5.3.pharmacodynamique.....	30
5.4. Les atteintes du tube digestif.....	31

CHAPITRE III : MATERIEL ET METHODES

1.matériel.....	32
1.1.Matériel végétal « <i>Centaurea sp</i> ».....	32
1.1.1. Récolte de <i>Centaurea sp</i>	33
1.1.2. Préparation de l'extrait butanolique de « <i>Centaurea sp</i> ».....	33
1.2.1. sacrifice des animaux, récupération de l'estomac et préparation de la fraction cytosolique.....	36
1.3. Réactifs.....	36
1.4. Appareils.....	36
2.méthodes.....	37
2.1.Evaluation des marqueurs du stress oxydant.....	37

CHPITRE IV : RESULTATS ET DISCUSSION

1 résultat.....	39
1.Activité gastroprotéctrice (Modèle éthanol).....	39
1.1. Indices d'ulcère.....	39
1.2. Etudemacroscopique.....	39
2 discussion.....	43
Conclusion et perspectives.....	47
Références bibliographique.....	48

Liste des figures

N°		Page
1	Différentes couches de la paroi gastrique avec les cryptes et glandes gastrique	3
2	Représentation schématique de l'épithélium superficiel de la muqueuse gastrique et les cellules de mucus	6
3	Représentation schématique des deux mécanismes majeurs de régénération et restitution épithéliales	7
4	Classification anatomo-pathologique des pertes de substance gastrique	9
5	Sites de production intracellulaire des radicaux libres	16
6	Génération extracellulaire des radicaux libres	17
7	Les facteurs protecteurs et agressifs de la mucus gastrique	18
8	la molécule d'éthanol	24
9	Mécanisme d'action/effets généraux de l'éthanol	30
10	Étapes de préparation de l'extrait n-butanol	34
11	(A) témoin, estomac sain, (B) ethanol estomac ulcéré, (C) ethanol+extrait	39
12	effet de l'extrait n butanolique de centaurea sp sur le taux du MDA gastrique	40
13	l'effet de l'extrait n butanolique de centaurea sp sur l'activité de la CAT	41
14	activité de la superoxyde dismutase (SOD) gastrique	42

Liste des tableaux

N°		Page
1	Les principales espèces ERO et ERA générées dans les systèmes biologiques	13
2	Les systèmes antioxydants chez l'homme	19
3	Effet de l'extrait aqueux <i>Centaurea sp</i> sur l'ulcère gastrique induit par l'éthanol	39

Liste des abréviations

ADH : l'alcool déshydrogénase

AINS : antiinflammatoires non stéroïdiens

ALDH : L'aldéhyde déshydrogénase

anti-H2 : antihistaminiques de type 2

BHA : hydroxyanisole butylé

BHT : L'hydroxytoluène butylé

BZD : Benzodiazépines

CAT : catalase

EBV : virus d'Epstein-Barr

ECL : Cellule entérochromaffine-like

ERN : espèces réactives azotées

EROs : espèces réactives de l'oxygène

GPx : le glutathion peroxydases

GSH : glutathion

GSSG : glutathion disulfure ou oxydé

H+ : ion d'hydrogène

H₂O₂ : le peroxyde d'hydrogène

HCL: acide chlohydrique

HCO₃⁻ : ions de bicarbonates

HO[•] : radical hydroxyle

Hp : Helicobacter pylori

IPP : inhibiteurs de la pompe à protons

LDL : lipoprotéines de basse densité

MDA : malondialdéhydes

MPO : myéloperoxydase

NO[•] : L'oxyde azotique

O₂^{•-} : radical superoxyde

ONOO⁻ : Peroxynitrite

ONOOH : peroxynitrite

pH : potentiel hydrogène

RO₂[•] : radicaux peroxydes

ROS : reactive oxygen species

RSNO : S-nitroso thiols

SODs : le superoxide dismutases

TBHQ : *tert*-butylhydroquinone

UG : ulcère gastrique

Zn, Fe, Se, Mn : Zinc, Fer, Sélénium, Magnésium.

Introduction

Introduction

Les ulcères d'estomac représentent une partie des troubles gastro-intestinaux les plus fréquents, ils touchent des personnes de tous les âges partout dans le monde (**Brucker et Faucher, 1997**). Dans des conditions normales, l'intégrité de la barrière muqueuse de l'estomac est maintenue par un équilibre entre facteurs d'irritations et facteurs défensifs (**Dimaline et Varro, 2007**). Lorsque la muqueuse gastrique est exposée en permanence à des agents extrêmement agressifs, tels que les anti-inflammatoires non stéroïdiens (**AINS**), les carences nutritionnelles, le tabagisme, le stress et l'ingestion excessive d'alcool, cet équilibre peut être compromis et le risque de développer un syndrome gastrique augmente (**Guslandi, 1987 ; Maity et al, 2003 ; Spirt 2017**).

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

Il a été rapporté que divers produits botaniques possèdent une activité antiulcéreuse, mais la littérature documentée est centrée principalement sur l'action pharmacologique chez les animaux de laboratoire. À l'exception de quelques composés phytogéniques, les données cliniques disponibles pour appuyer l'utilisation des herbes en tant qu'agents gastro-protecteurs sont limitées, de sorte que les données d'efficacité et de sécurité sont limitées. Malgré cela, il existe plusieurs produits botaniques avec des applications thérapeutiques potentielles en raison de leur haute efficacité et de leur faible toxicité. Enfin, il convient de noter que les substances telles que les flavonoïdes, l'aescine, le gel d'aloès et beaucoup d'autres, qui

possèdent une activité anti-ulcéreuse, revêtent une importance thérapeutique particulière, car la plupart des médicaments anti-inflammatoires utilisés en médecine moderne sont ulcérogènes (**Kokate et al,2007 ; Parmar et Parmar, 1998**).

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

Synthèse Bibliographique

1. Estomac

L'estomac est un élargissement du tube digestif en forme de sac, qui est en continuité avec l'œsophage (Menche, 2006). Il présente une forme en J (Sherwood, 2015). Et situé dans la partie gauche de l'épigastre. L'estomac est en rapport avec le foie à droite, le pancréas en arrière, le diaphragme en haut et les intestins en bas (Pocock et Richards, 2004).

1.1. Anatomie

L'estomac est composé de 3 régions : le fundus, le corps et l'antre qui se distinguent par une composition cellulaire et fonctionnelle différentes (Helander, 1981). (Figure 01) :

- A. La grosse tubérosité ou fundus est la partie située plus haut que l'orifice œsophagien
- B. L'antre dont la couche musculaire est beaucoup plus importante (Sherwood, 2015).
- C. Le corps: est la partie moyenne qui va en rétrécissant vers le bas et se prolonge par l'antre pylorique, lui-même débouchant sur le pylore en forme d'entonnoir (Manuelle, 2008).

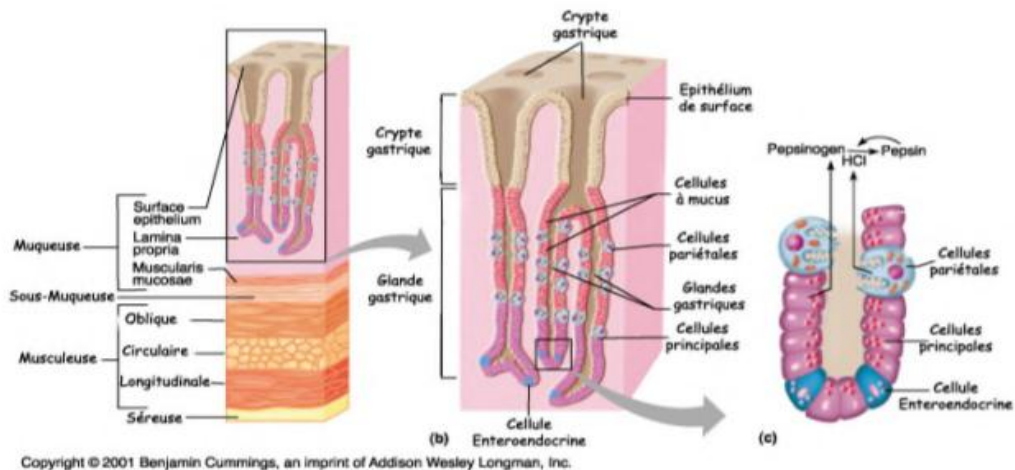


Figure1 : Différentes couches de la paroi gastrique avec les cryptes et glandes gastrique (Meriab,2010)

- ✓ **La partie cardiale:** est la région entourant l'orifice du cardia par lequel la nourriture provenant de l'œsophage pénètre dans l'estomac (**Marieb et Hoehn, 2010**).
- ✓ **Le pylore:** est la partie terminale de l'estomac, il comprend l'antra et le canal pylorique qui communique avec le duodénum par l'orifice pylorique, ce dernier est fermé par le sphincter pylorique qui règle l'évacuation du contenu gastrique (**Ramé et Thérond, 2006**).
- ✓ La face latérale convexe de l'estomac est nommée grande courbure et sa face médiane concave, petite courbure (**Marieb et Hoehn, 2014**).
 - Du point de vue fonctionnel, on différencie deux zones (**Lacour et Belon, 2015**):
 - Une partie proximale, formé par le fundus (ou poche à air, en haut) et le corps de l'estomac qui a un rôle de réservoir à activité sécrétoire importante.
 - Une partie distale, formé par l'antra pylorique, qui correspond à la partie motrice et joue un rôle important dans la fragmentation et l'homogénéisation des solides et également dans la régulation de la vidange du chyme gastrique dans le duodénum.
 - Selon (**Ramé et Thérond, 2006**), les dimensions moyennes de l'estomac sont pour:
 - Sa longueur, 25 cm ;
 - Son épaisseur, 12 cm ;
 - Sa capacité gastrique maximale est d'environ 2 litres.

1.2. Physiologie des sécrétions gastriques

Le produit formé par cette multitude de glandes sécrétrices est le suc gastrique, qui est un liquide acide (pH compris entre 1,5 et 2,5), incolore et visqueux, Le volume quotidien sécrété varie entre 2 et 2,5 litres, et le débit de sécrétion est rythmé par les repas (**Beaugerie et al., 2014**).

Il contient 7 g/l de substances dissoutes, pour moitié organique (mucus, les facteurs intrinsèque, les pepsinogènes et la lipase gastrique) et pour moitié minérales (acide chlorhydrique, bicarbonates) (**Lacour et Belon, 2015**).

Le facteur intrinsèque: C'est une glycoprotéine sécrété par les cellules de soutien productrices d'acide gastrique, il est indispensable pour l'absorption de la vitamine B12 au niveau de l'intestin grêle (**Lacour et Belon, 2015**).

L'acide chlorhydrique: est un composant essentiel sécrété dans la lumière des glandes par les cellules pariétales (**Lacour et Belon, 2015**), par ailleurs l'acide chlorhydrique agit comme désinfectant contre les bactéries et les virus. Après le passage dans l'estomac, le bol alimentaire est en général épuré de tous les micro-organismes capables de se multiplier (**Menche, 2006**).

Pepsinogènes et pepsine: le pepsinogène est formé, dans 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 pepsine par l'acidité gastrique (**Menche, 2006**).

- **Lieux de sécrétion d'HCL :** Lamina propria ou chorion (tissu conjonctif lâche) et une muscularis mucosae (faite de la muscle lisse) . les cellules épithéliales s'invaginent dans la lamina propria , où elles forment des colonnes sécrétrices appelées glandes gastriques . plusieurs de ces glandes s'ouvrent sur un grand nombre de dépressions étroites appelées cryptes de l'estomac , les sécrétions de plusieurs glandes gastriques se déversent dans chacune des cryptes , puis dans la lumière de l'estomac . Les glandes gastriques contiennent trois types de cellules : les cellules à mucus du collet ,les cellules pariétales (produisent l'HCL) et les cellules principales . Les sécrétions de ces cellules forment le suc gastrique dont le volume atteint environ 2000 à 3000 mL par jour (**Tortora et Derrickson, 2017**).

1.3. Mécanisme de défense de la barrière muqueuse

- **Le mucus :** C'est un film continu qui assure une protection physique et chimique contre l'acidité et les enzymes du suc gastrique ; la sécrétion de mucus est stimulée par les prostaglandines (**Lacour et Belon, 2015**). (**Figure 02**) :
- ✓ **Rôle du mucus :**
 - il protège contre des agressions mécaniques par son effet lubrifiant.
 - il protège contre l'auto – digestion de l'estomac par la pepsine en inactivant celle qui est en contact de la couche qu'il forme à la surface de la muqueuse (mais il est sans effet sur celle qui est dans la lumière et est mélangée aux aliments).
 - étant alcalin, il protège contre l'attaque acide en neutralisant HCl de sorte que le pH est neutre en contact de la muqueuse (mais il est sans effet sur HCl libre dans la lumière) (**Sherwood, 2015**).

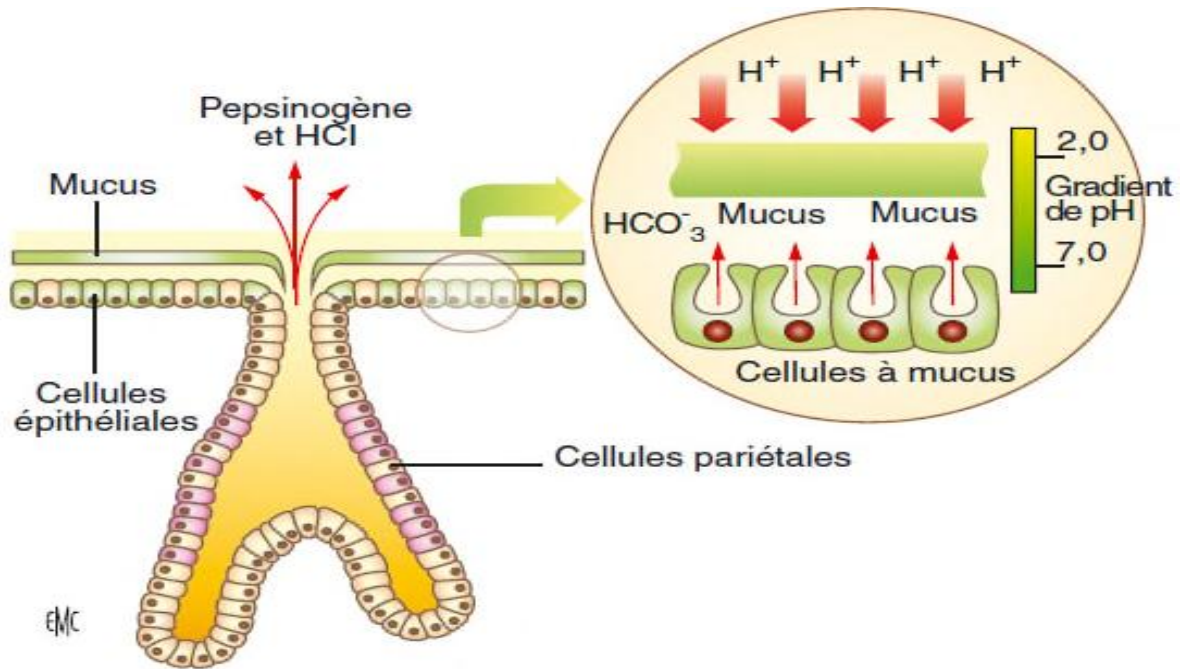


Figure 02 : Représentation schématique de l'épithélium superficiel de la muqueuse gastrique et les cellules de mucus (Bado et Sobhani, 2011).

- **Les prostaglandines**: conservent l'intégrité de la barrière muqueuse gastrique en stimulant la sécrétion du mucus gastrique et de bicarbonates, freinant la sécrétion de HCL, elles permettent la dilatation des vaisseaux de la muqueuse et favorisent un meilleur apport en oxygène pour les cellules (Dine *et al.*, 2008).
- **Le bicarbonate**: il est sécrété par les cellules à mucus, participant à la défense de la muqueuse gastrique contre l'acidité gastrique, la sécrétion des bicarbonates est fortement stimulée par les prostaglandines qui ont un rôle cytoprotecteur (Bado et Sobhani, 2011).
- ❖ **Renouvellement tissulaire épithélial** : Le maintien de l'intégrité tissulaire épithéliale est assuré par deux processus Complémentaires (Figure 03) :
- ✓ **La régénération continue** qui se fait via la prolifération et la différenciation des cellules souches progénitrices. Ce processus est responsable de l'auto-renouvellement de la muqueuse épithéliale et dure tout au long de la vie adulte. La régénération tissulaire à partir des cellules souches somatiques multipotentes est un mécanisme prééminent au niveau des muqueuses épithéliales (Alison *et al.*, 2006; Blanpain *et al.*, 2007).

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

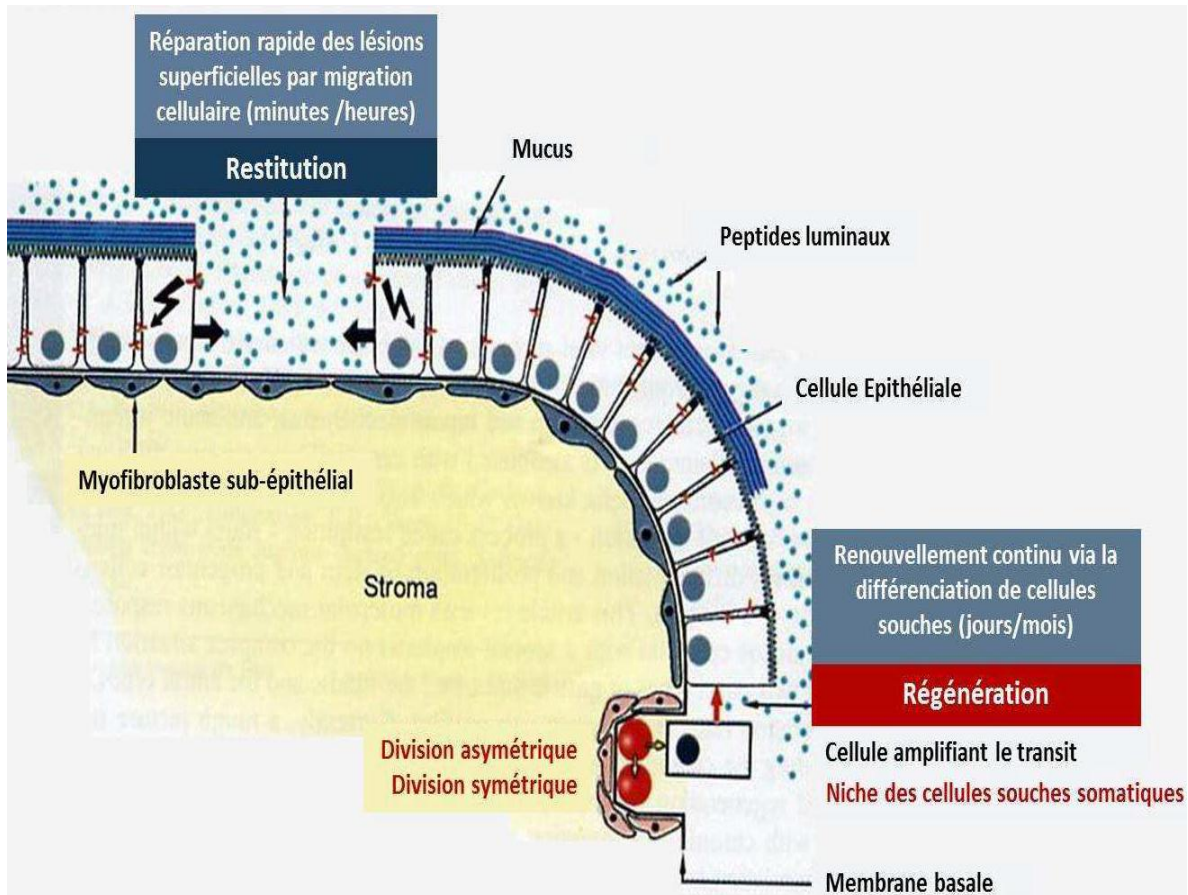


Figure 03 : Représentation schématique des deux mécanismes majeurs de régénération et restitution épithéliales (Silen *et al.*, 1985; Hoffmann, 2005).

2. Pathologies gastriques

2.1. Les gastrites

Les gastrites correspondent en anatomie pathologique à des lésions inflammatoires de la muqueuse gastrique, et les gastropathies à des pathologies non inflammatoires de la muqueuse de l'estomac. Les gastrites sont habituellement classées en gastrites aiguës ou chroniques, en fonction de leurs étiologies et leur potentiel évolutif. On distingue les gastrites infectieuses (la plus fréquente étant la gastrite causée par la bactérie *Helicobacter pylori*), toxiques, médicamenteuses, immunes et idiopathiques (Dixon MF *et al.*, 1996 ; Rugge M *et al.*, 2011) Les diagnostics de gastrite ou de gastropathie reposent sur l'analyse anatomo-pathologique de biopsies gastriques. L'examen endoscopique est peu sensible et la corrélation endoscopique/anatomo-pathologique est médiocre (Owen DA ,2003 ; Khakoo SI *et al.*, 1994)

2.3. Ulcère gastrique

2.3.1. Définition

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

2.3.2. Physiopathologie

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

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

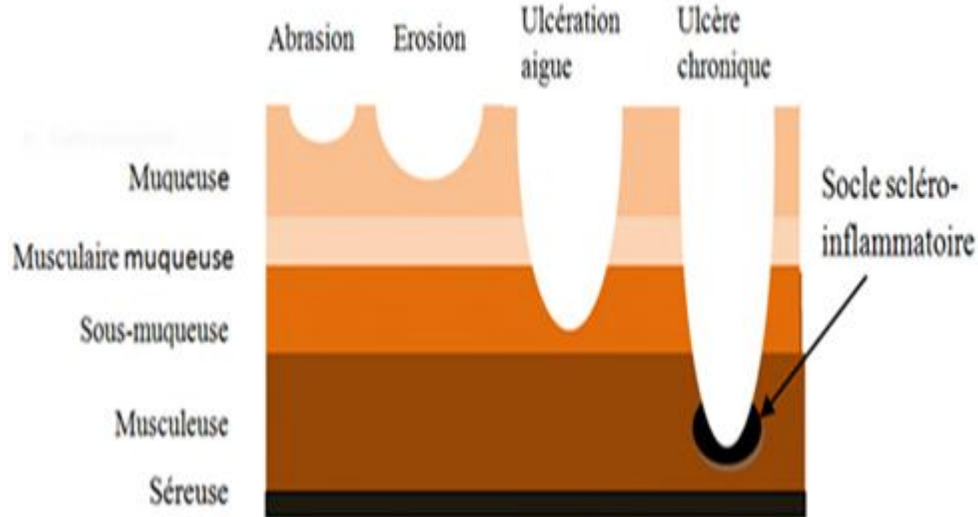


Figure 04 : Classification anatomo-pathologique des pertes de substance gastrique (Aziz *et al.*, 2012).

2.3.3. Facteurs d'agression de la muqueuse gastrique

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

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

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

- **L'alcool** : L'alcool est un puissant agent ulcérologique, sa consommation excessive provoque des lésions hémorragiques aiguës, l'exfoliation de l'épithélium, infiltration de cellules inflammatoires et des érosions gastriques (**Chen et al., 2015; Jeon et al., 2015**). En outre, l'éthanol provoque des ulcères gastriques par abaissement des facteurs de protection de la muqueuse gastrique (**Choi et al., 2009**).
- **Tabac** : Le tabagisme est un facteur étiologique pour le développement d'UG, les études ont à plusieurs reprises prouvé que l'utilisation de cigarette est associée au plus grand risque d'ulcère. Spécifiquement, des données ont suggéré que le tabagisme ait un impact direct sur la formation, la sévérité, et la rechute d'ulcère puisque les cigarettes contiennent la nicotine, qui peut augmenter le risque de développer un ulcère par entraînant l'estomac à augmenter sa production d'acide gastrique et réduisant sa production du mucus, qui diminue la protection de la doublure d'estomac contre l'acide (**Goodwin et al., 2009**).
- **L'infection à Helicobacter pylori** : *H. pylori* est une bactérie à Gram négatif colonisant la muqueuse gastrique, se présente comme bacille incurvé en forme de S (**de Korwin et lehours, 2010**). Cette bactérie est la principale cause de la maladie ulcéreuse, elle résiste à l'acidité gastrique grâce à la production d'uréase qui hydrolyse l'urée du liquide gastrique en ammoniac élevant ainsi le pH autour du microbe (**Bigard, 1999**). Ce pathogène induit une inflammation qui aboutie a la synthèse des chimiokines pro- inflammatoire (**Beaugerie et al., 2014**). Cette réaction inflammatoire va se traduire sur le plan anatomopathologique par la survenue d'une gastrite chronique active définie par la présence de polynucléaires et de monocytes. *H. pylori* va par ailleurs induire une augmentation de la gastrinémie basale et stimulée (produite par les cellules G antrales) par baisse de la sécrétion de somatostatine par les cellules D' antrales (**Bigard, 1999**).
- **Les anti-inflammatoires non stéroïdiens** : Les AINS 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**). Toutefois la plupart de ces médicaments induit des érosions hémorragiques aiguës, potentialisation de la réponse ulcérogènes gastrique, l'exagération de la colite et la dépréciation de la guérison des ulcères préexistants (**Brzozowski et Konturek, 2008**).
- **Le stress** : qui entraîne une vagotonie conduisant à la diminution du flux sanguin de la muqueuse gastrique, et à l'augmentation de la sécrétion de pepsinogène et d'acide (**Martins et al., 2014**).

3. Thérapeutiques de l'ulcère gastrique

3.1. Mécanismes physiologiques de défense contre l'ulcère gastrique

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

- a) **Le film muqueux:** gélifié d'une épaisseur de 0,1 à 0,5 mm, il protège la surface de l'épithélium ;
- b) **Les ions de bicarbonate (HCO^{-3}):** sécrétés par l'épithélium, ils diffusent dans le film de mucus ou ils vont tamponner les ions H^+ provenant de la lumière de l'estomac ;
- c) **Les cellules épithéliales:** elles peuvent empêcher efficacement la pénétration des ions H^+ ou refouler vers l'extérieur ceux qui sont rentrés;
- d) **Le flux sanguin:** La dernière ligne de défense est l'irrigation sanguine de la muqueuse le sang emporte rapidement les ions H^+ ou fournit un apport d'ions HCO^{-3} et des substrats du métabolisme énergétique.

3.2. Traitement de l'ulcère

Afin de traiter les ulcères, divers thérapeutiques sont mises en évidence.

- ✓ **Traitements médicamenteux :** Le traitement médical vise à calmer les douleurs, à cicatriser l'ulcération en agissant sur la réduction du pouvoir agressif de la sécrétion acide et le renforcement de la défense de la muqueuse (Calop et al., 2008) à savoir ; les pansements gastriques qui agissent localement sur l'ulcération par un effet protecteur et topique en renforçant les défenses de la muqueuse ; les antiacides qui agissent localement grâce à la présence d'aluminium, de magnésium et/ou de calcium qui diminuent l'acidité gastrique par capacité tampon et neutralisation de HCl. L'éradication d'*H.pylori* repose actuellement sur une thérapie associant un anti sécrétoire et deux antibiotiques (Calop et al., 2008). En outre les anti sécrétoires qui sont représentés par les anti-H2 (cimétidine, ranitidine, famotidine, nizatidine), et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) tel que l'oméprazole sont plus utilisés, dans certains cas, la chirurgie pourrait s'avérer être la seule solution. (Gotrand et Turk, 2016).

4. Les radicaux libres

Les radicaux libres sont des molécules instables et fortement réactives (**Suresh Kumar et al., 2008**), entraînant le stress oxydant, qui est défini comme un déséquilibre entre les oxydants et les antioxydants (**Ratnam et al., 2006**). Il peut se produire en raison de la surproduction d'oxydants, la diminution de la défense antioxydant ou une combinaison de ces deux facteurs (**Ece et al., 2007**). Les protéines ainsi que les lipides sont les cibles principales des ROS (**Serdar et al., 2006**). Ces derniers causent la peroxydation lipidique, l'oxydation des protéines et les altérations de l'ADN (**Deaton et Marlin, 2003**), provoquant ainsi le développement du cancer, du diabète, des maladies neuro-dégénératives et des maladies cardio-vasculaires (**Ratnam et al., 2006**). L'organisme humain a développé des systèmes de défense pour traiter ce phénomène (stress oxydant) et lutter contre les espèces réactives qui sont préjudiciables à la vie humaine (**Prior et Cao, 1999 ; Laguerre et al., 2007**). Les radicaux libres interviennent dans un grand nombre de domaines en chimie, aussi bien en chimie sous rayonnement ionisant, chimie des radioéléments, qu'en chimie organique, inorganique, photochimie... Généralement les réactions d'oxydoréduction font intervenir des intermédiaires radicalaires. Ces réactions sont omniprésentes dans le milieu vivant et gouvernent des processus aussi importants que la reproduction des espèces, la mutagenèse, la défense contre les maladies. Ces réactions interviennent dans le vieillissement et dans certaines pathologies.

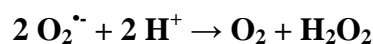
4.1. Les espèces réactives de l'oxygène(ERO)

L'instabilité des espèces oxygénées réactives (**Tableau I**) rend difficile leur mise en évidence au niveau des différents milieux biologiques. Leurs constantes de vitesse réactionnelle varient selon leurs natures. La durée de vie des espèces oxygénées réactives est extrêmement très courte de la nano à la milli seconde (**Jacob, 1995**). En effet, la toxicité des espèces oxygénées réactives n'est pas nécessairement corrélée avec leur réactivité, dans plusieurs cas des espèces peu réactives peuvent être à l'origine d'une grande toxicité en raison de leur demie vie longue qui leur permet de se diffuser et gagner des locations sensibles où elles peuvent interagir et causer des dommages à longue distance de leurs sites de production (**Kohen et Nyska, 2002**).

Tableau I : Les principales espèces ERO et ERA générées dans les systèmes biologiques (Bartosz, 2003)

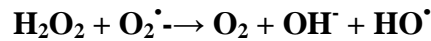
Nom	Symbole
Anion superoxyde	O ₂ ^{•-}
Radical hydroxyle	OH [•]
Monoxyde d'azote	NO [•]
Peroxyde d'hydrogène	H ₂ O ₂
Acide hypochlorique	HOCl
Oxygène singulet	¹ O ₂
Radical alcoxy	ONOO ⁻
Radical peroxy	RO ROO ⁻

- Le radical superoxyde O₂^{•-} :** Les ROS les plus souvent formés sont le radical (anion) superoxyde et le radical hydroxyle. Le radical O₂^{•-} est formé lorsqu'un électron est ajouté à une molécule d'oxygène, il est considéré comme le type le moins réactif des ROS et le radical le plus fréquemment produit dans l'organisme humain (Scheibmeir et al., 2005). Il peut être produit à partir de l'oxygène moléculaire par divers types cellulaires via des systèmes enzymatiques (Ratnam et al., 2006). Une fois produit, le O₂^{•-} déclenche une cascade rapide des événements qui crée autres radicaux libres, éventuellement terminé par la formation de l'H₂O (Gutteridge et Mitchell, 1999). La mitochondrie est considérée comme source principale (Lambert et al., 2009). Il est cependant hautement réactif avec certains métaux de transition comme le cuivre, le fer et le manganèse (Abreu et al., 2010). Le radical superoxyde ne traverse pas rapidement la membrane plasmique et se dismute spontanément au pH physiologique en produisant du peroxyde d'hydrogène :



Bien que le radical superoxyde ne soit pas considéré comme particulièrement réactif, son principal danger est due à la sa neutralisation productrice de peroxyde d'hydrogène ou d'acide hypochloreux nettement plus puissants. Au cours de l'inflammation, il est généré en grande quantité par les neutrophiles et les macrophages (Ames et al., 1993).

- **Le radical hydroxyle HO[•]** : Le radical hydroxyle est formé à partir du peroxyde d'hydrogène au cours de la réaction de Fenton ou à partir de l'anion superoxyde dans la réaction d'Haber-Weiss :

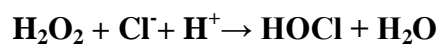


HO[•] est considéré comme l'ERO la plus réactive (Lubec, 1996), inactivant la pyruvate déshydrogénase de la mitochondrie, dépolymérisant le mucus du tractus gastro-intestinal ou induisant directement des atteintes oxydatives de l'ADN. Le radical hydroxyle est produit durant l'inflammation en grande quantité lors des interactions entre l'anion superoxyde et l'acide hypochloreux, entre l'acide hypochloreux et les ions ferreux (Fe²⁺) ou entre le peroxyde d'hydrogène et le monoxyde d'azote (Kruidenier et al., 2002).

- **Le peroxyde d'hydrogène H₂O₂** : Le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) est formé en tant que produit de dismutation des superoxyde (Ratnam et al ; 2006). Le H₂O₂, mais pas techniquement considéré comme un radical libre d'oxygène, est un membre de la famille des ROS et peut sélectivement participer à la génération des radicaux libres (Scheibmeir et al., 2005). Les réactions de Fenton catalysées par les métaux de transition, comme le fer, ou les réactions d'Haber-Weiss, convertissent le H₂O₂ en radical hydroxyle (OH[•]) très fort (Ratnam et al., 2006). C'est un oxydant impliqué notamment dans la voie de l'apoptose (Barouki, 2006). Cependant, il a été montré que les dommages attribués à H₂O₂ sont en fait causés, pour la plupart, par sa réduction en radical hydroxyle HO. via la réaction de Fenton (Wardman et al., 1996).

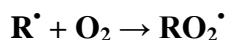


- **L'acide hypochloreux HOCl** : Comme le peroxyde d'hydrogène, l'acide hypochloreux ne rentre pas dans la définition stricte du radical. Cependant, au cours de l'inflammation, la métabolisation du peroxyde d'hydrogène en acide hypochloreux par l'enzyme, la myéloperoxydase est élevée (Deby-Dupont et al., 1999). L'acide hypochloreux est un agent chlorant et un oxydant fort.



L'acide hypochloreux est considéré comme 100 à 1000 fois plus toxique que le radical superoxyde et le peroxyde d'hydrogène. Il intervient à des cibles bien marquées : inactivation enzymatique, oxydation des groupements thiols de la membrane plasmique, diminution des propriétés d'adhésion de certains composés de la matrice extracellulaire.

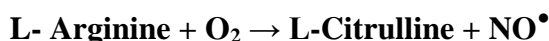
- **Les radicaux peroxyde** : Les radicaux peroxyde sont des radicaux secondaires issus de l'addition de l'oxygène sur les radicaux centrés sur le carbone (R^\bullet). Les radicaux R^\bullet sont issus de l'action des radicaux hydroxyles sur les substrats biologiques (par arrachement d'atome d'hydrogène ou addition sur les doubles liaisons).



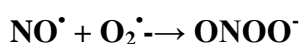
Plusieurs modes d'actions sont décrits pour les propriétés oxydantes des radicaux peroxyde : transfert de charge (arrachement d'un électron) ou d'un atome d'hydrogène (arrachement d'un atome H), addition sur les doubles liaisons (réactions intramoléculaires ou intermoléculaires) et formation d'endoperoxydes radicalaires $ROOR^\bullet$. Les radicaux RO_2^\bullet peuvent également se décomposer avant d'avoir réagi avec un substrat en donnant des radicaux superoxydes (**Gardès-Albert et al., 2005**).

4.2. Les espèces réactives azotées (ERN)

L'oxyde azotique NO^\bullet est principalement produit par un système enzymatique, la NOsynthase, qui transforme l'arginine en citrulline en présence de la NADPH (1.5 équivalent).



Il est aussi possible de le produire par réduction des nitrites en nitrates sans l'aide d'enzyme. Le NO^\bullet peut réagir avec les fonctions thiols en donnant naissance aux S-nitroso thiols ($RSNO$), avec les métaux de transition (fer, cuivre) et avec l'anion superoxyde pour former le peroxyde nitrite. La forme acide du peroxyde nitrite ($ONOOH$) est un oxydant fort, dont la rupture produit deux oxydants puissants (NO_2^\bullet , OH^\bullet). Il peut également s'ajouter au CO_2 pour donner un adduit instable, qui donne par la suite les radicaux NO_2^\bullet et $CO_3^{\bullet-}$. (**Eiserich et al., 1998**) (**Radi R ; 2004**) (**De Mel A et al., 2011**). Le monoxyde d'azote lui-même se caractérise par une diffusivité élevée, une réactivité limitée et une demi-vie qui n'excède pas quelques secondes, il n'est donc pas particulièrement délétère pour les structures cellulaires (**Blanc et al., 2005**). Cependant le NO^\bullet peut interagir rapidement avec l'anion superoxyde et produire du peroxyde nitrite beaucoup plus réactif et délétère que ses précurseurs (**Murphy et al., 1998**).



4.3. La production de radicaux libres

4.3.1. La production intracellulaire

La production des ERO dans les cellules des mammifères découle de plusieurs sources (**Figure 05**), essentiellement d'origine enzymatique. Les oxydases (NADPH oxydase) constituent un "point d'entrée" en produisant l'anion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$) dont dérivent d'autres ERO. La NOS produit l'oxyde nitrique (NO^{\bullet}) indépendamment de $O_2^{\bullet-}$ et constitue un autre "point d'entrée" (**Sertejn et al., 2002**). La myéloperoxydase (MPO) produit HOCl qui amplifie la production des ERO (**Sertejn et al., 2003**). D'autres enzymes sont également sources de génération des radicaux libre tel que, les déshydrogénases, oxygénases, cyclo- et les lipoxygénases, peroxydases et la xanthine oxydase. De même, les radicaux libres sont produits in vivo sous l'action de plusieurs systèmes biochimiques tel que, les cellules neuronales, endothéliales et phagocytaires (macrophages). Des radicaux libres sont également produits sous l'influence d'autres facteurs endogènes, notamment le stress intellectuel ou thermique (**Ansari ; 1997 ; Valko et al., 2006**).

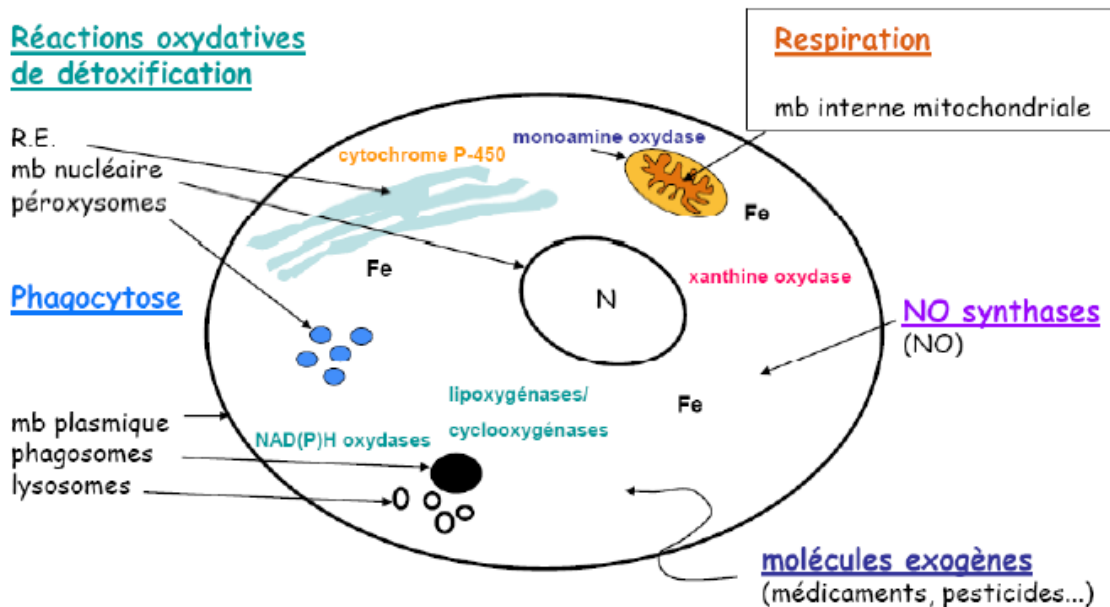


Figure 05: Sites de production intracellulaire des radicaux libres (**Sertejn et al., 2003**).

4.3.2. La production extracellulaire

Des facteurs exogènes liés à l'environnement ou au mode de vie sont également à l'origine d'une augmentation du stress oxydant dans l'organisme par l'accumulation de radicaux libres dans l'organisme. Ces facteurs environnementaux incluant des agents cancérigènes non-génotoxiques peuvent directement ou indirectement être impliqués dans la

génération de radicaux libres (xénobiotiques, activation des leucocytes). L'exposition prolongée au soleil, ainsi les rayonnements UV induisent la synthèse de $O_2^{\cdot-}$, OH^{\cdot} , HO_2^{\cdot} et d' H_2O_2 l'intermédiaire d'agents photo sensibilisants (Martinez-Cayuela ; 1995. Chen et al., 2012) (Figure 06).

L'oxyde d'azote (NO) et le dioxyde d'azote (NO₂) présents dans notre mode de vie (tabagisme, radiations ionisantes, champs électriques, polluants industriels), ainsi qu'une alimentation « chimiquée » (raffinée, riche en graisses saturées et en sucre, consommation d'alcool...), sont autant d'éléments favorisant la genèse de radicaux libres (Mena et al., 2009) qu'une alimentation déséquilibrée (carences en vitamines et oligo-éléments) ou encore les situations cliniques (chirurgie, transplantation).

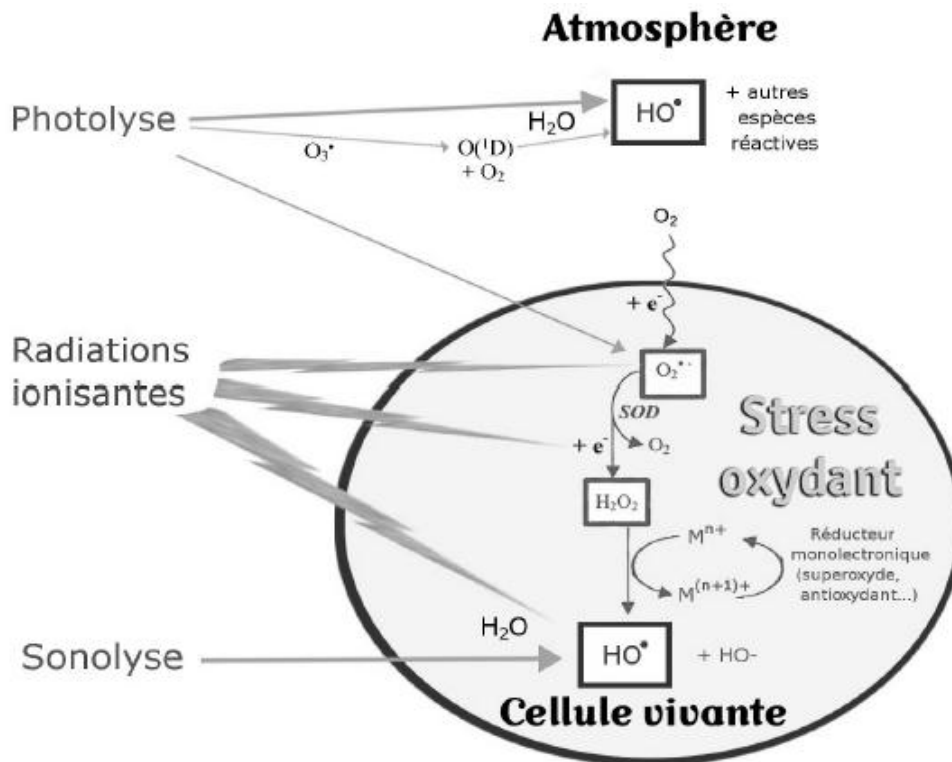


Figure 06 : Génération extracellulaire des radicaux libres (Mena et al., 2009)

4.4. Stress oxydatif gastrique

Au cours du stress oxydatif gastrique, le déséquilibre des facteurs agressifs et protecteurs de l'estomac joue un rôle essentiel dans l'hémorragie gastrique et la formation d'ulcère (Figure 07). La surproduction des espèces réactives de l'oxygène (ERO) a été considérée comme l'un des principaux facteurs pathogènes qui entraîne directement des

dommages oxydatifs, y compris la peroxydation des lipides, l'oxydation des protéines et des lésions de l'ADN, qui peuvent conduire à la mort cellulaire (Chai, 2011).

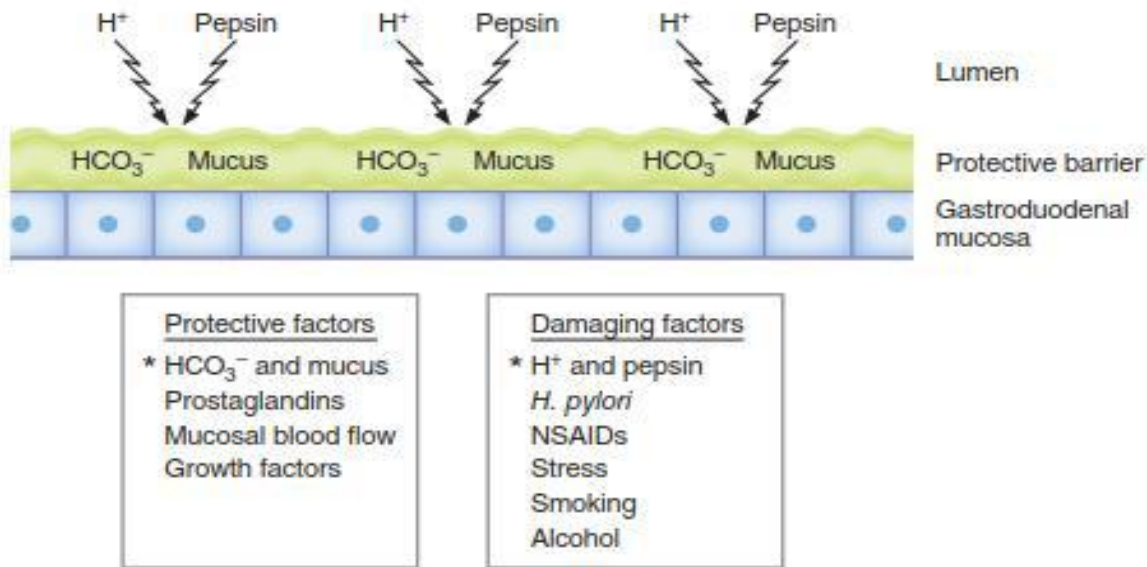


Figure 07 : Les facteurs protecteurs et agressifs de la mucus gastrique (Costanzo, 2012).

4.5. Les pathologies liées au stress oxydant

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

4.6. Le pouvoir antioxydant

Afin de maintenir un niveau non toxique des ERO, l'organisme est doté d'un système de défense antioxydant dont le fonctionnement est complexe et synergique une nouvelle

vieille définition tente de définir un antioxydant comme « toute substance qui, une fois présentée à une concentration faible en comparaison avec celle d'un substrat oxydé, considérablement retarde ou empêche l'oxydation du substrat ». Au fil des ans, cette définition est venue être reconnue comme "clairement imparfaite" (**Medina-Navarro et al., 2010**), alors, un nouveau concept beaucoup plus général a défini un antioxydant comme "une substance qui retarde, empêche ou élimine les dommages oxydatifs à une molécule cible" (**Gutteridge et Mitchell, 1999 ; Medina-Navarro et al., 2010**).

Les antioxydants peuvent être des enzymes ou de simples molécules. Certains sont produits par l'organisme, ce sont les antioxydants endogènes, ou proviennent de l'alimentation ou la médication, et sont donc exogènes.

4.7. Protections cellulaires

Tableau II : Les systèmes antioxydants chez l'homme (**Halliwell B et al., 1988**)

Les système-enzymatiques	Les systèmes non enzymatiques
<p>Elimination de l'anion superoxyde Les superoxydes dismutases</p>	<p>Elimination de l'anion superoxyde Les vitamines C et E Les flavonoïdes les caroténoïdes l'ubiquinone (coenzyme Q₁₀)</p>
<p>Elimination du peroxyde d'hydrogène Les peroxydases hémique Catalase Les peroxydase non hémiques Glutathion peroxydases et glutathion réductase Peroxyrédoxines et thiorédoxine réductase Régulation intracellulaire de la concentration en fer libre Internalisation via les récepteurs à transferrine Stockage par la ferritine</p>	<p>Elimination du peroxyde d'hydrogène Les vitamines C et E Le glutathion (GSH) La thiorédoxine</p>

4.7.1. Systèmes antioxydants enzymatiques

Cette ligne de défense est constituée principalement de trois enzymes. Il s'agit de la superoxyde dismutase (SOD), de glutathion peroxydase (GPX) et de la catalase (CAT) (**Boligon *et al.*, 2014**).

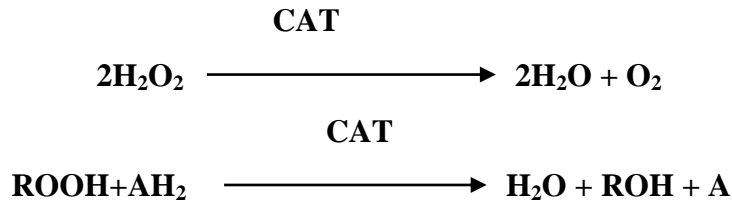
A. Superoxydes dismutases (SOD)

Ces métalloprotéines qui représentent la première ligne de défense contre le stress oxydant en assurant l'élimination de $O_2^{\cdot -}$ par une réaction de dismutation qui transforme ce dernier en O_2 et H_2O_2 (**Sen et Chakraborty, 2011**). Le mécanisme réactionnel est catalysé par un métal situé au cœur de l'enzyme dont la nature permettra de distinguer les superoxydes dismutases à cuivre-zinc (Cu/Zn-SOD1) protégeant le cytosol, les superoxydes dismutases à manganèse (Mn-SOD2) protégeant la mitochondrie, la face externe de la membrane des cellules endothéliales ou le plasma sanguin (Cu/Zn-SOD3) (**Favier, 2006; Athiroh *et al.*, 2014; Ye *et al.*, 2014**).

B. Catalases (CAT)

La catalase est une enzyme intracellulaire, localisée principalement dans les peroxysomes. Elle catalyse la réaction de détoxification du H_2O_2 (généralement produit par la SOD). Elle est surtout présente au niveau des globules rouges et du foie. (**Benaissabouguerne ; 2012**) la catalase est parmi les antioxydants puissants les plus connus dans la nature (**Ratnam *et al.*, 2006**). Cette enzyme est localisée principalement dans les peroxysomes et les mitochondries (**Deaton et Marlin, 2003**), elle se produit en abondance dans le corps, avec la plus grande activité dans le foie, suivie par les érythrocytes, puis les poumons (**Ratnam *et al.*, 2006**). La catalase est composée de quatre sous unités protéiques, chacune contenant un groupement hémique avec le Fe^{3+} lié au site actif. Chaque molécule a habituellement une molécule de NADPH+H⁺ qui lui est liée, la protégeant ainsi d'une éventuelle inactivation par le peroxyde d'hydrogène (**Bonnefont-Rousselot *et al.*, 2003**).

La CAT réagit très efficacement avec le H_2O_2 , pour former de l'eau et de l'oxygène moléculaire, et avec les donneurs d'hydrogène (méthanol, éthanol, acide formique ou phénol) (**Matès *et al.*, 1999 ; Matès, 2000**).



C. Glutathions peroxydases (GPx)

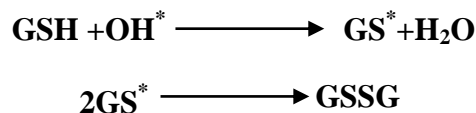
Les glutathions peroxydases constituent l'un des plus importants systèmes enzymatiques de protection car elles sont capables de détoxifier le H_2O_2 , mais aussi d'autres H_2O_2 résultant de l'oxydation du cholestérol ou des acides gras polyinsaturés, en couplant la réduction de H_2O_2 avec l'oxydation d'un substrat réducteur comme le glutathion (GSH), le cytochrome c (cytochrome c peroxydases) et le NADH (NADH peroxydases) (**Belkacemi, 2011**). Pratiquement les GPxs sont des scléroprotéines retrouvées sous plusieurs isoformes (codés par des gènes différents, qui varient dans l'emplacement cellulaire et la spécificité de substrat) (Favier, 2003) sont retrouvées dans le plasma, dans le cytosol, mitochondries et dans la membrane cellulaire. La GPx est effondrée en cas de carence majeure en sélénium, elle est donc un bon reflet de cette carence (**Haleng et al., 2007 ; Ye et al., 2014**).

4.7.2. Systèmes antioxydants non-enzymatiques

le système de défense non enzymatique qui s'appuie sur des protéines (céruloplasmine, albumine. . .), des hydrosolubles (vitamine C, glutathion. . .), des liposolubles (_-tocophérol, -tocophérol, coenzyme Q10, caroténoïdes), et les polyphénols-flavonoïdes (**Esra et al,2012**) .

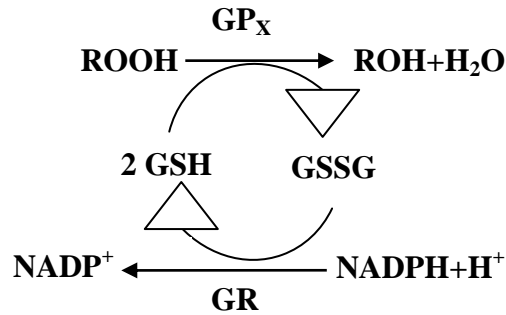
a)Les antioxydants endogènes

1. Glutathion : Le glutathion est le thiol le plus abondant dans les organismes et les systèmes vivants. Il est antioxydant par son caractère nucléophile et radicalaire (**Baudin B ; 2006**).



Le glutathion disulfure ou oxydé (GSSG) est formé par l'oxydation de GSH (**Sies ; 1999**), il est accumulé à l'intérieur de la cellule et le rapport de GSH/GSSG représente un bon indice du stress oxydant d'un organisme. Les rôles principaux de protection de glutathion contre le stress oxydant sont : il peut agir comme cofacteur de plusieurs enzymes de détoxification ; il participe dans le transport des acides aminés à travers la membrane

plasmatique ; il piège les radicaux hydroxyles et l'oxygène singulet directement, et régénère les vitamines (C et E) à leurs formes actives (**Rahman ; 2007**). La glutathion peroxydase catalyse l'oxydation du glutathion dans laquelle deux molécules de glutathion sont reliées par leurs groupements sulfhydriles en formant un pont disulfure. Ce dernier est ensuite réduit par la glutathion réductase avec l'utilisation de NADPH+H⁺ (**Deaton et Marlin, 2003**).

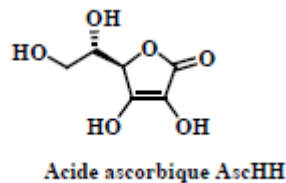


2. Acide Urique : L'acide urique est un piègeur de 1O₂, des radicaux peroxydes et hydroxyles (RO₂[•] et HO[•]), de l'ozone et de HClO. La réaction de l'acide urique avec ces ROS génère des radicaux moins réactifs que HO[•]. (**Benaissabouguerne ; 2012**)

3. Les protéines de stockage des métaux de transition : Des protéines liant les métaux (transferrine, céruloplasmine, etc.), l'albumine ou l'haptoglobine diminuent le taux des ions métalliques libres en les complexant avec en conséquence, une diminution de leur pouvoir oxydant. A titre d'exemple, la réaction de Fenton entre le fer (cuivre) et l'eau oxygénée ne se fait pas en absence du métal.

b) Les antioxydants exogènes :

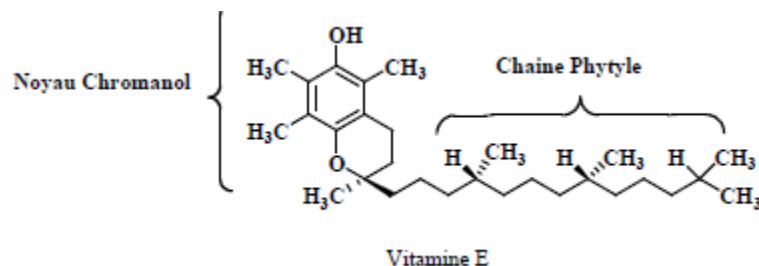
1. La vitamine C ou acide ascorbique



La vitamine C est un composé réducteur hydrosoluble ; considéré comme le plus important antioxydant dans le compartiment extracellulaire et a de nombreuses activités cellulaires à caractère antioxydant. ces propriétés antioxydants lui permettent d'une part l'interception des ERO (O₂^{•-}, H₂O₂, l'hypochlorite, OH[•] ainsi que ROO[•] et 1O₂) et la diminution significative de leurs effets négatifs au niveau de la membrane cellulaire et d'autre

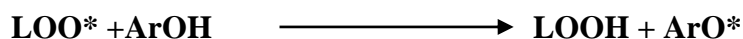
part la régénération de GSH et de la vitamine E à partir de leurs formes radicalaires (**Gardès-Albert *et al.*, 2003; Birben *et al.*, 2012**).

2. La vitamine E ou α -tocophérol



La vitamine E est un terme générique qui représente une famille décomposés chimiquement apparentés qui est subdivisée en deux sous-groupes appelés tocophérols et tocotriénols. De plus, les tocophérols et les tocotriénols ont les formes α , β , γ et δ , nommées sur la base du nombre et la position des groupements méthyles dans le cycle chromanol (**Palozza *et al.*, 2008 ; Masaki, 2010**). Le vit E est une vitamine liposoluble qui se trouve dans les membranes cellulaires et les lipoprotéines circulantes (**Fusco ; 2007**).

L' α -tocophérol est le principal antioxydant contenu dans les LDLs. Chaque particule LDL contient en moyenne de 6 à 12 molécules d' α -tocophérol. L' α -tocophérol est incorporé dans les particules de LDLs au cours de leur métabolisme, grâce à une protéine appelée (α -tocophérol transferprotein). (**Lopez G V *et al.*, 2005**) Lors de l'initiation de la peroxydation lipidique, suite à une attaque radicalaire, l' α -Toch, qui est un inhibiteur de la propagation radicalaire, cède son hydrogène situé dans le noyau phénolique, réduisant ainsi le radical $RO_2\bullet$, et constitue par ce biais le seul antioxydant.



3. Les composés polyphénoliques

Les polyphénols suscitent depuis une dizaine d'année un intérêt croissant, une des raisons principales est la reconnaissance de leurs propriétés antioxydants et ainsi leur implication probable dans la prévention des diverses pathologies associées au stress oxydant. En effet, ils sont impliqués dans la prévention des maladies dégénératives (**Bubonja-Sonje *et al.*, 2011**). Le phénol englobe approximativement 10000 composés naturels identifiés. L'élément structural fondamental qui les caractérise est la présence d'au moins un noyau phénolique à 6 carbones, auquel est directement lié au moins un groupe hydroxyle (OH) libre

ou engagé dans une autre fonction éther, ester ou hétéroside. La classification des polyphénols est basée essentiellement sur la structure, le nombre de noyaux aromatiques et les éléments structuraux qui lient ces noyaux (Achat, 2013). Ils peuvent être classés par catégorie en tant que les composés phénoliques simples, les acides phénoliques (dérivés des acides cinnamiques et benzoïques), les coumarines, les flavonoïdes, les stibines, les tannins, les ligans et lignines (Fraga *et al.*, 2010; Fadel *et al.*, 2011). Les flavonoïdes et les tannins sont les métabolites secondaires les plus largement représentés (Khadiy *et al.*, 2010).

5. Ethanol

L'éthanol, substance licite très répandue, rentre dans la composition de nombreuses boissons. Il s'agit, d'une part, des boissons alcooliques obtenues par fermentation comme le vin, le cidre ou la bière ; par distillation pour le calvados ou le whisky, par macération telles les liqueurs. Les boissons alcoolisées quant à elles font l'objet d'une adjonction d'alcool. La consommation d'alcool en France qui est au troisième rang européen et dont le vin reste la source principale, représente un problème majeur en santé publique. Les complications et maladies liées à l'alcool sont individuelles, mais aussi sociales comme les accidents de la voie publique ou du travail, les actes de violences conjugales et envers soi-même ou autrui. Le nombre de décès annuels imputables à l'alcool est estimé à 49 000 dont 15 000 par cancers, 12 000 par maladies cardio-vasculaires, 8000 par maladies digestives (Gérard Dubois ; 2013).

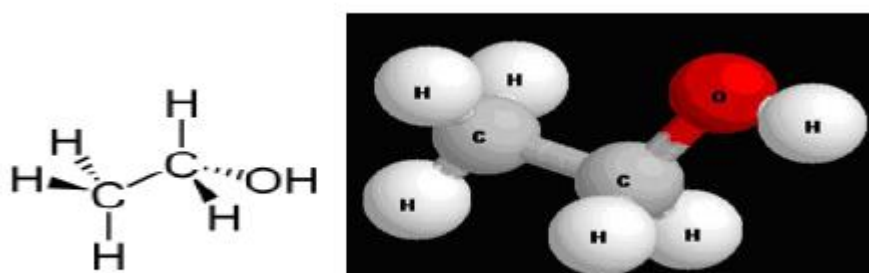


Figure 08 : la molécule d'éthanol. (Gérard Dubois ; 2013).

5.1. Propriétés chimiques

- **Propriétés physico-chimiques de l'éthanol :** De formule C_2H_5OH et de masse molaire 46, l'éthanol est totalement miscible à l'eau, mais peu soluble dans les graisses. C'est un produit volatile qui bout à $78,5^\circ C$, il absorbe dans l'infrarouge à $3,4 \mu m$ (liaison carbone-hydrogène) et à $9,4 \mu m$ (liaison carbone-hydroxyle). Ces deux dernières caractéristiques physico-chimiques sont mises à profit pour le dosage de l'éthanol dans

l'air expiré. Plus léger que l'eau, sa densité de 0,79 permet de calculer la quantité d'éthanol contenu dans une boisson. Le degré alcoolique ou degré alcoométrique centésimal est le pourcentage volumétrique d'éthanol pur dans un mélange liquide. Ainsi un verre standard de 10 cl de vin titrant 12 degrés alcooliques renferme 12 mL d'éthanol pur soit $12 \times 0,8$ (arrondi de 0,79) = 9,6 grammes d'alcool. Le même calcul peut être fait pour 25 cl de bière titrant 5 degrés ($5 \times 2,5 \times 0,8 = 10$ grammes d'alcool), ou avec 3 cl de whisky à 40 degrés ($40 \times 0,3 \times 0,8 = 9,6$ grammes d'alcool). Chaque verre ou "unité alcoolique" contient donc 10 grammes d'éthanol pur (**Goullé JP ; 1999**).

Dans les conditions normales l'éthanol est un produit stable. Il possède les propriétés générales des alcools primaires (réaction d'oxydation, déshydrogénation, déshydratation et estérification). Il peut réagir vivement avec les oxydants puissants : acide nitrique, acide perchlorique...) et d'une manière générale tous les composés chimiques ou minéraux riche en oxygène et instables. Une oxydation brutale (par exemple combustion) le transforme en dioxyde de carbone et en eau, l'oxydation ménagée conduit principalement à l'aldéhyde et acide acétique (**INRS 2007**).

5.2.pharmacocinétique.

- **Absorption**

- a. Absorption d'éthanol par voie digestive**

L'absorption par voie digestive s'effectue par simple diffusion, principalement au niveau du duodénum et du jéjunum proximal (70 à 80 %) et pour une plus faible proportion à partir de l'estomac (**Goullé JP ; 1999**). Un certain nombre de facteurs sont susceptibles de la ralentir ou de l'accélérer. Parmi les paramètres qui vont la ralentir, citons la prise d'aliments, qu'il s'agisse de lipides, de protéines ou de la plupart des glucides. La consommation simultanée d'aliments a tendance à minimiser le pic d'alcoolémie, mais ensuite ne modifie pas sa cinétique d'élimination. En fait, c'est la vitesse de vidange gastrique qui est déterminante, puisque l'absorption de l'éthanol est beaucoup plus rapide au niveau du duodénum et du jéjunum (**Goullé JP ; 1999**). Par ce même mécanisme, certains médicaments sont également susceptibles de modifier la motilité gastro-intestinale et ainsi d'agir sur la vitesse d'absorption. Parmi les facteurs qui vont l'accélérer,

b. Pénétration d'éthanol par voie respiratoire

L'éthanol est présent dans de très nombreux produits de consommation courante : produits d'entretien, nettoyants, lève-vitres, détergents liquides, produits d'hygiène, cosmétiques, désinfectants, encres, peintures et vernis, arômes, alcool à brûler par exemple. Chez les sujets exposés en milieu professionnel, l'éthanol étant très volatil, sa pénétration par voie respiratoire est importante. Celle-ci est estimée en moyenne à 60 % Hormis des mesures collectives qui peuvent être prises en milieu industriel, les personnels les plus exposés doivent être équipés de protections respiratoires individuelles (**Afsset, 2010**).

c. Pénétration d'éthanol par voie cutanée

Il s'agit d'une voie de pénétration négligeable chez l'adulte, de l'ordre de 1 % (**Afsset, 2010**). Cependant, elle doit être prise en considération sur une peau lésée ou très perméable comme celle des nouveau-nés et des nourrissons. Chez ces derniers, l'application large d'une solution alcoolique d'eau de toilette peut conduire à un véritable coma éthylique.

• Distribution

La distribution de l'éthanol est très rapide aux organes très vascularisés comme le cerveau, les poumons et le foie (Jones et al., 1990). Les concentrations dans ces différents organes sont très rapidement équilibrées avec les concentrations sanguines. L'éthanol est distribué dans le compartiment hydrique sans liaison aux protéines plasmatiques, sa solubilité dans les graisses et les os est négligeable. Par ailleurs, les différences observées entre hommes et femmes vis à vis de la «sensibilité » à l'alcool peuvent s'expliquer en partie : le volume de distribution de l'éthanol chez la femme (0,6 l.kg⁻¹) étant inférieur à celui de l'homme (0,8 l.kg⁻¹), l'administration à des hommes et à des femmes, de mêmes doses d'alcool, entraîne une éthanolémie plus importante chez la femme, à poids corporel égal (**Hommer, 2003**). L'éthanol franchit la barrière placentaire ; les concentrations dans le liquide amniotique et chez le fœtus sont proportionnelles aux concentrations plasmatiques de la mère (**Burd et al., 2007; Health Council of the Netherlands, 2004**).

• Métabolisme

L'essentiel du métabolisme de l'éthanol a lieu dans le foie ; cependant, d'autres tissus peuvent participer à l'oxydation de l'éthanol, le rein pour un faible part et le tractus gastro-intestinal dont la part peut dans certaines circonstances être significatif. Le métabolisme hépatique élimine plus de 80 % de l'alcool ingéré. Il fait intervenir deux oxydations

successives ; l'éthanol est d'abord transformé en acétaldéhyde selon trois voies enzymatiques : la voie de l'alcool déshydrogénase (ADH) qui est la voie prépondérante, la voie microsomale qui fait intervenir une isoenzyme du cytochrome P450 (le CYP2E1) et une voie accessoire, celle de la catalase. L'acétaldéhyde est ensuite oxydé en acétate par l'aldéhyde déshydrogénase (**Lands , 1998**).

➤ **Métabolisme gastrique et différence homme femme** : L'alcool, absorbé per os, séjourne dans l'estomac un temps variable, selon la concentration en alcool et les aliments associés. Pendant ce séjour intra-gastrique, une fraction de l'alcool est transformée en acétaldéhyde par une alcool-déshydrogénase gastrique contenue dans la muqueuse gastrique (plus abondante chez l'homme que chez la femme) (**Zakhari, 2006**).

➤ **Facteurs influençant le métabolisme** : Les principales enzymes du métabolisme de l'éthanol, ADH et ALDH, serépartissent en différentes sous-classes d'isoenzymes dont l'affinité pour l'éthanol ou l'acétaldéhyde et la vitesse maximale d'activité varient. Diverses sous-populations porteuses d'allèles particuliers de l'ADH ou de l'ALDH se distinguent donc par un métabolisme de l'éthanol modifié. Ainsi, 50 % de la population asiatique, dotés d'une activité ALDH déficiente voire nulle, présentent une intolérance à l'alcool en raison d'une accumulation de l'acétaldéhyde à l'origine d'une association de troubles décrite sous le nom d'effet « antabuse ».

Le CYP2E1 est inductible par l'éthanol, avec pour conséquence une oxydation plus rapide (10 % à 20 %) de l'éthanol (**Lands, 1998**). cette accélération du métabolisme étant en partie compensée par une diminution de l'activité de l'ADH chez les consommateurs excessifs et chroniques (**Thomas et al., 1982**).

Le fructose accélérerait le métabolisme de l'éthanol. Toutefois, le mécanisme impliqué reste controversé ; une augmentation du flux sanguin hépatique a été évoquée (Brown et coll., 1972 ; Jones, 2000), ainsi qu'une régénération rapide du NAD. Ce dernier mécanisme suppose l'ingestion de quantités très importantes de fructose (**Bode et al. 1979**).

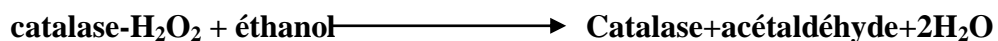
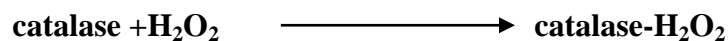
De nombreux travaux ont étudié les différences de métabolisme de l'éthanol entre l'homme et la femme, mais leurs résultats demeurent très contradictoires (**Mezey, 2000**). Il semble que la clairance métabolique soit supérieure chez la femme, peut-être de façon liée à l'influence des œstrogènes et de la progestérone sur l'activité de l'ADH. Ainsi, quelques auteurs retrouvent des variations aux différentes périodes du cycle

menstruel. Des taux élevés d'œstrogènes semblent augmenter l'activité de l'ADH hépatique, alors que l'ovariectomie semble diminuer cette activité (**Lammers et al., 1995**). Il a également été suggéré une inhibition partielle de l'ADH par la dihydrotestostérone (**Vaubourdolle et al., 1991**), peut-être par accélération de sa dégradation.

a. Oxydation de l'éthanol en acétaldéhyde

Cette première oxydation peut se réaliser selon plusieurs voies enzymatiques

- **Le système MEOS (microsomal ethanoloxidizing system) :** Ce système, agit en présence de NADH et il est dépendant d'une forme particulière du cytochrome P450. Cette isoenzyme appelée, CYP2E1 qu'est une enzyme membranaire localisé principalement dans le réticulum endoplasmique, et qu'est exprimé en grande quantité dans les hépatocytes et en quantité jusqu'à 100 fois plus faible dans les tissus extrahépatiques (poumons, oesophage, intestin, cerveau, lymphocytes, cœur) (**Lieber ; 1999**). Elle accélère le métabolisme de l'éthanol mais aussi de nombreux xénobiotiques favorisant ainsi la production des radicaux libres ou de métabolites carcinogènes.
- **Catalase :** La catalase a une fonction essentielle de détoxification de l'H₂O₂. Elle peut également oxyder l'éthanol en acétaldéhyde selon la réaction suivante :

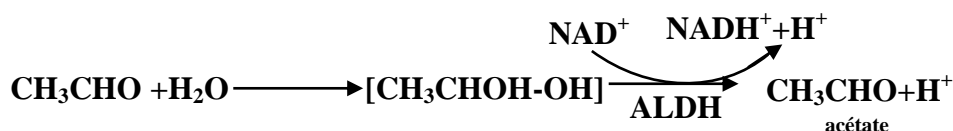


Cette voie d'oxydation est essentiellement localisée dans les peroxysomes de la plupart des tissus et dépend de la disponibilité en H₂O₂ laquelle est très limitée dans les conditions physiologiques habituelles.

b. Oxydation de l'acétaldéhyde en acétate

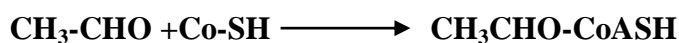
Cette seconde oxydation peut se réaliser selon plusieurs voies enzymatiques

- **Aldéhyde déshydrogénase (ALDH) :** L'acétaldéhyde, produit hautement réactif et toxique pour la cellule, est à son tour oxydé en acétate grâce à l'intervention de l'ALDH. Cet enzyme, comme l'ADH, utilise le NAD⁺ comme coenzyme et catalysent la réaction suivante :



L'ALDH appartient à une superfamille d'enzymes comprenant 16 gènes chez l'homme (Stewart *et al.*, 1995).

- **Cytochrome P450 (CYP2E1)** : Cet enzyme est capable d'oxyder l'éthanol en acétaldéhyde et également d'oxyder l'acétaldéhyde en acétate, avec une affinité pour l'acétaldéhyde environ 1000 fois plus grande que pour l'éthanol.
- **Destin de l'acétate** : L'acétate peut être transformé en acétyl-CoA dans les hépatocytes grâce à une thokinasecytosolique selon la réaction suivante:



L'acétyl-CoA est ensuite oxydé en CO₂ et H₂O au cours du cycle de Krebs. Cependant l'éthanol ne peut pas être totalement métabolisé au niveau du foie. En effet, 25% de l'acétate issu du métabolisme hépatique de l'éthanol est exporté vers les tissus extra-hépatiques pour y être dégradé.

- **Élimination**

Une faible proportion de l'éthanol, de l'ordre de 10 à 15 %, est éliminée en l'état par différentes voies et il est retrouvé dans les urines, la sueur, la salive, le lait, les larmes, l'air expiré. La présence d'éthanol dans l'air expiré constitue un moyen analytique indirect d'appréciation de l'imprégnation alcoolique d'un sujet. En effet, le rapport moyen de concentration dans l'air expiré et dans le sang à l'état d'équilibre est voisin de 1/2100 (voir les méthodes de dosage de l'éthanol) (Goullé JP ; 1999). Les reins excrètent l'éthanol à raison de 0,06 l/h, et la sueur à raison de 0,02 l/h pour un sujet d'un poids de 70 kg (Brown ; 1985). L'éthanol est également éliminé dans le lait maternel (Lands ;1998).

5.3.pharmacodynamique

L'alcool agit par l'intermédiaire de divers mécanismes, dont les principaux sont résumés sur la figure 09 ci-dessous :

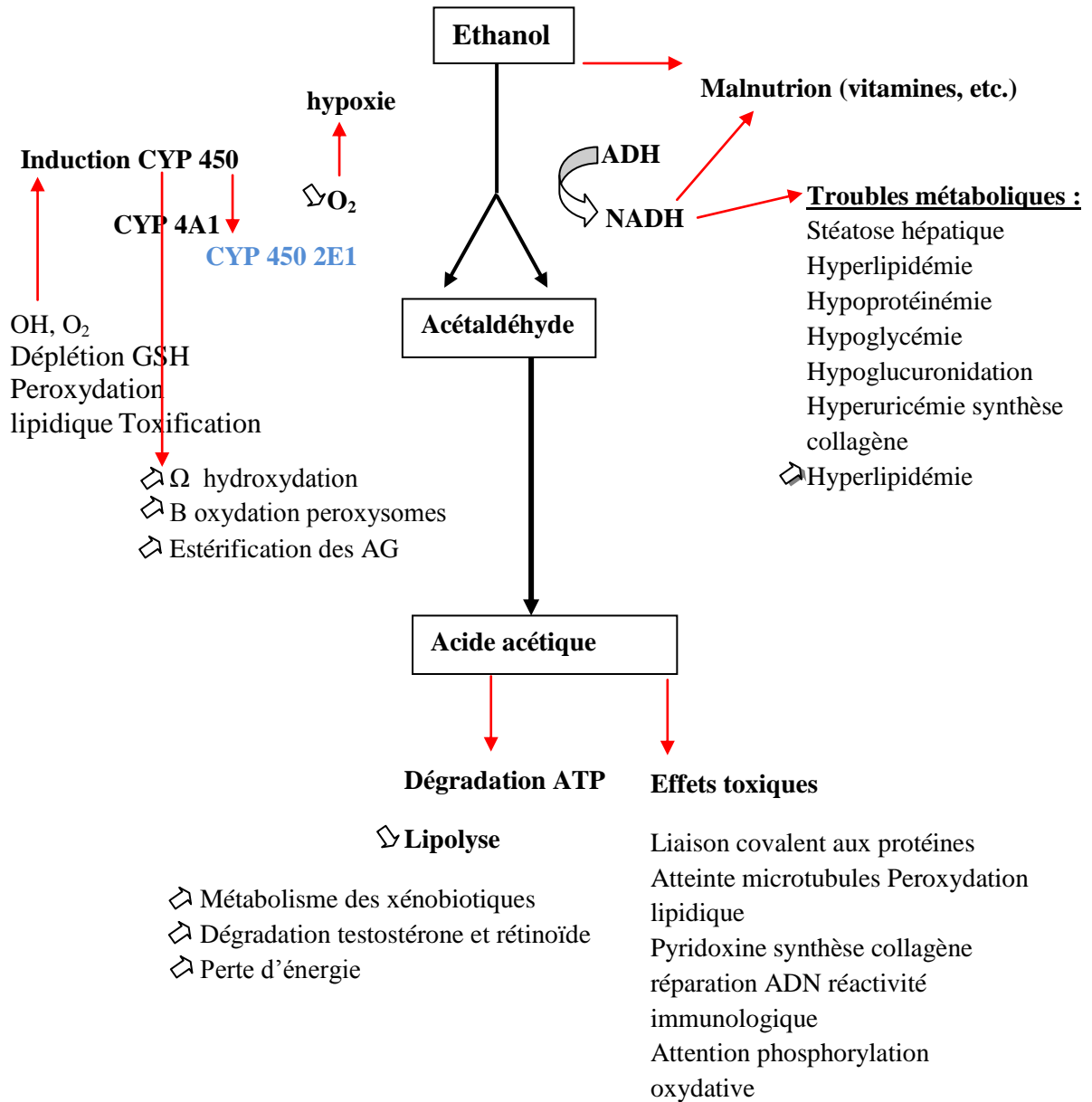


Figure 09 : Mécanisme d'action/effets généraux de l'éthanol D'après Ijeber. J of hepatology,2000 .

5.4. Les atteintes du tube digestif

L'oesophage peut être touché, ce qui se manifeste par des aigreurs ou des brûlures du creux épigastrique. Les aliments ne passent pas par l'intestin, ils sont reflusés vers l'oesophage, ceci provoquant une inflammation, aigue ou chronique, appelée œsophagite. Cette dernière provoque à son tour des brûlures lors de l'ingestion d'alcool, d'aliments chauds ou liquides et peut évoluer en ulcère. C'est aussi un facteur de risque de survenue du cancer de l'oesophage, risque augmenté notamment s'il y a association alcool/tabac (**Alcool et Santé-Bibliothèque nationale de Québec, 2007**).

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

Les intoxications à l'alcool présentent aussi un effet au niveau intestinal, modifiant la motricité et l'absorption de nutriments. Une diarrhée survient chez 10 à 50 % des alcooliques. Les effets de l'alcool sur l'intestin sont en général modérés et peuvent disparaître rapidement, soit de 2 à 6 semaines après un sevrage, avec l'aide d'apports nutritionnels et vitaminiques.

Matériel et Méthodes

Etude de l'activité anti-ulcéreuse in vivo

1.MATERIEL

Réactifs

L'Acide Thiobarbiturique (TBA), le 1,1,3,3-Tetraoxypropane (TEP), l'Acide Thionitrobenzoïque (DTNB), le Glutathion réduit (GSH) sont de chez *SIGMA ALDRICH CO., ST Louis, Mo.*

Le Tris, le KH₂PO₄, le K₂HPO₄ et l'EDTA sont de chez *BIOCHEM., CHEMOPHARMA, Gorgia; USA.*

Le Trichloroacide Acétique (TCA) est de chez *FLUKA CHEMIKA ; Switzerland.*

Le peroxyde d'hydrogène, et le KCl sont de chez *PANREAC QUIMICA, SA ; Espana*

Le *n*-butanol de *PROLAB, MERK EUROLAB.*

Appareils

- Centrifugeuse réfrigérée *Sigma.*
- pH-mètre *Hanna.*
- Spectrophotomètre.
- Bain marie *memett.*

1.1.Matériel végétal «*Centaurea sp* »

Le genre *Centaurea* :

Selon Dioscoride (**Berendes, 1970**) les latins ont appelé les Centaurées par les noms "Unefera" ou "Phellerae" qui vient des mots latins "fel" "terrae" qui signifie "bile de la terre" ; ce nom lui a été attribué à cause de son amertume. Le genre botanique *Centaurea* L. (à ne pas confondre avec les espèces du genre *Centaureium* qui appartient à la famille des Gentianaceae) est assez proche des chardons, mais qui s'en distinguent par les feuilles alternes polymorphes non épineuses. Ce genre regroupe 300 espèces répertoriées à travers le monde (**Bremer, 1994 ; Wagenitz et Hellwig, 1996**), ces dernières sont représentées par les sous-groupes suivants :

Acrolophus (Cass.) DC., Jacea-Leptanthus et Seridia-Melanoloma comprenant 30 sections différentes (**Hellwig, 2004**).

La classification de ce genre a été souvent contestée et peu satisfaisante, néanmoins les premières tentatives de classifications ont été acceptées (**Cassini, 1829 ; Holub, 1973; Löve et Löve, 1961**).

Récemment les analyses moléculaires de ce genre combinées avec celles des Centaureinae, en association avec les études morphologiques, avec la connaissance du type de pollen ont permis de clarifier les limites naturelles de ce genre (**Garcia-Jacas et al., 2000 ; id. 2001; Susanna et al., 1995; Wagenitz et Hellwig, 1996**).

Les centaureés sont des plantes annuelles (rarement biannuelles) ou herbacées, comme pour toutes les espèces des Asteraceae ; leurs fleurs sont disposées en capitule constitué de fleurs centrales tubulaires hermaphrodites et plus ou moins irrégulières et de fleurs périphériques stériles, leurs couleurs varient le plus souvent entre le rose, le pourpre et le violet. L'involucre peut être ovoïde ou globuleux à bractées inégales imbriquées sur plusieurs rangs par fois surmontées par un appendice. Le réceptacle est garni de soie abondante. Les anthères sont soudées à la base, le style est à branches courtes, si les aigrettes sont présentes elles peuvent être persistantes ou caduques (**Quezel et Santa, 1963**).

Selon Mabberley (1997), le genre *Centaurea* est distribué en Asie, Afrique tropicale, Europe et au Nord-Américain. En Algérie, le genre *Centaurea* est représenté par 45 espèces endémiques (**Quezel et Santa, 1963**) dont 7 d'entre eux sont localisés au Sahara (**Ozenda, 1977**).

Systematique :

Selon (**Dostál, 1976**) et (**Hellwig ,2004**) la position systématique de *Centaurea pungens* est la suivante :

Règne : Plantae

Sous-règne : Tracheobionta

Embranchement : Magnoliophyta (Angiospermes)

Classe : Magnoliopsida (Dicotylédones)

Sous-classe : Asteridae

Ordre : Asterales

Famille : Asteraceae

Sous-famille : Carduoidae

Tribu : Cardueae (Cynareae)

Sous-tribu : Centaureinae

Genre : *Centaurea* L.

1.1.1. Récolte de *Centaurea sp*

La *Centaurea sp* est récoltée à la fin du mois de Mai. L'échantillon est ensuite lavé puis séché à l'air libre et à l'ombre. Devenue sèche, la partie aérienne de la plante est récupérée, stockée dans des bocaux fermés hermétiquement et placée dans un endroit à l'abri de la lumière et de la chaleur avant son utilisation.

1.1.2. Préparation de l'extrait butanolique de «*Centaurea sp* ».

Les différentes étapes de la préparation de l'extrait n butanolique de *Centaurea sp* a été réalisé au niveau de l'unité de recherche : Valorisation des Ressources Naturelles et Analyses Physico-Chimiques et Biologiques, Faculté des Science Exactes, Université des frères Mentouri. Elles sont représentées par la figure ci-dessous :

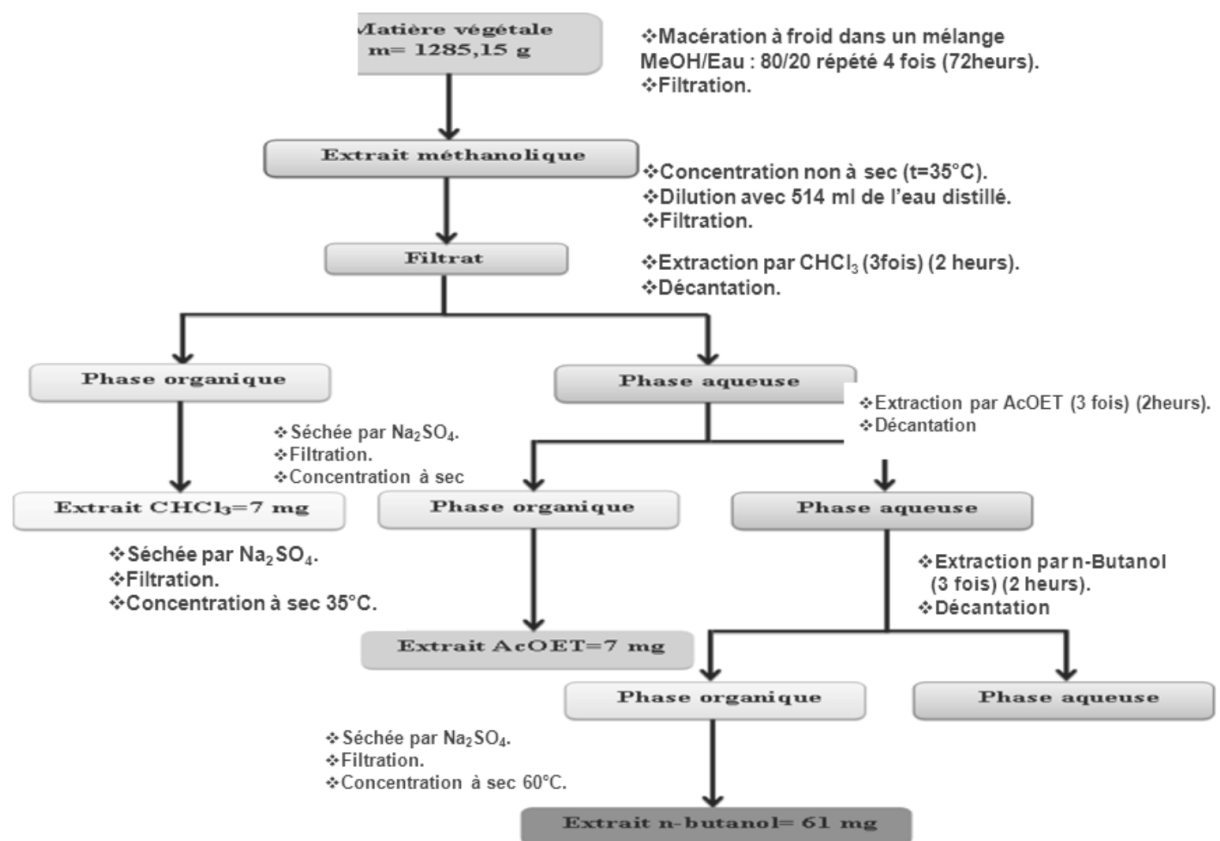


Figure 10 : Etapes de préparation de l'extrait n-butanol (Harborne, 1967).

Animaux de l'expérimentation

Des souris albinos suisses mâles pesant 25 à 30g, issus de l'aimalerie (université de Constantine) ont été utilisées dans l'étude. Toutes les expériences sur les animaux ont strictement respecté la charte sur l'éthique de l'expérimentation animale. Les animaux ont été gardés dans des cages métalliques et maintenus dans des conditions habituelles de

température (24-26 ° C) et d'humidité, avec des cycles lumière / obscurité. Ils ont été acclimatés pendant quelques jours. Les aliments ont été ainsi que de l'eau à volonté.

Principe

Ce travail a été entrepris dans le but d'inspecter l'action anti-ulcéreuse de l'extrait aqueux de *Centaurea sp.* Les ulcérations gastriques sont induites expérimentalement (**Kumar et al., 2013**) chez des souris mâles de 25 à 30 g par l'administration orale de l'éthanol. Nous avons examiné sur ce modèle le degré de protection de la muqueuse gastrique par cet extrait contre l'attaque de l'éthanol.

- **Modèle d'ulcère gastrique induit par l'éthanol**

Les souris ont été divisées en trois groupes ; Chaque groupe se compose de six animaux.

Tous Les animaux ont reçu un traitement pendant 7 jours.

Groupe 1 : Témoin (sain), eau physiologique p.o;

Groupe 2 : Témoin (éthanol).

Groupe 3 : Extrait 100mg/kg de poids corporel, p.o

Après un traitement de 7 jours à l'extrait aqueux de *Centaurea sp.*, les ulcères gastriques ont été induits chez les souris par administration de 0.5 mL/100g d'éthanol à 97% v / v p.o.

Les animaux étaient à jeun pendant 24 h avant l'administration de l'éthanol.

Administration de l'éthanol (90 % v/v) ensuite le sacrifice a été réalisé 15 minutes après.

L'estomac a été disséqué, ouvert le long de la plus grande courbure, rincé et fixé à plat sur un panneau.

Les érosions formées sur la partie glandulaire de l'estomac ont été inspectés, comptées et chacune a reçu un score de sévérité sur une échelle de 0-3, en fonction de la nature de l'ulcère observé.

0 = rien à signaler (RAS)

1 = rougeur ou érosion superficielle de la muqueuse.

2 = ulcère profond ou nécrose transmurale.

3 = ulcère présentant des perforations.

L'index de l'ulcère a été calculé à partir de ces observations selon la formule

suivante (Adinortey *et al.*, 2013) :

$$UI = (\text{Nombre d'ulcère grade 1}) \times 1 + (\text{Nombre d'ulcère grade 2}) \times 2 + (\text{Nombre d'ulcère grade 3}) \times 3$$

A partir de ces résultats, les pourcentages d'inhibition des différents traitements et extraits ont été calculés en utilisant la formule suivante :

$$\% \text{ Inhibition} = [(UI \text{ contrôle (+)} - UI \text{ prétraité}) / UI \text{ contrôle (+)}] \times 100$$

1.2.1. sacrifice des animaux, récupération de l'estomac et préparation de la fraction cytosolique

L'estomac est récupéré, rincé par l'eau physiologique saline 0.9 %, puis conservé à -4°. Le jour du travail (dosage), 0.5 g de tissu gastrique est additionné à 3ml de solution tampon Tris-EDTA phosphate 0.1 M pH; 7.4 contenant du KCl 1,15M, le mélange est homogénéisé à 1200 tours/minute par un homogénéiseur. L'homogénat est ensuite centrifugé à 1000 tours/minute pendant 15 minutes à 4C. Le surnageant est récupéré puis centrifugé à 9600 tours /minute pendant 45 minutes à 4C°. La fraction cytosolique est récupérée et utilisée pour les dosages du taux de molonyldialdéhyde (MDA), la concentration de glutathion réduit (GSH) et l'activité de la catalase (CAT).

2.METHODES

2.1.Evaluation des marqueurs du stress oxydant

Dosage du MDA

Préparation de la fraction cytosolique

Le tissu gastrique a été bien lavé avec le NaCl (0.9 %) et coupé en petits morceaux, pesés et homogénéisés (pour 1 g de l'estomac 9 mL de solution tampon phosphate (0.1 M pH 7.4) contenant KCl (1.15 %). L'homogénat est ensuite centrifugé à 3000 rpm pendant 10 min à 4°C, le surnageant récupéré a été et centrifugé à 9600 rpm pendant 45 minutes à 4 °C. Le dernier surnageant (fraction cytosolique) récupéré est utilisé pour le dosage des marqueurs du stress oxydatif .

Méthode de dosage

A 0.5 mL de la fraction cytosolique 10 % (KCl 1,15M) du tissu gastrique nous avons additionné 0.5 mL d'acide trichloracétique (TCA) 20% et 1 ml d'acide thiobarbiturique (TBA) 0.67 %. Le mélange est chauffé à 100°C pendant 15 minutes, refroidi puis additionné de 4 ml de *n*-butanol. Après centrifugation de 15 minutes à 3000 tours/min, la densité optique est déterminée sur le surnageant au spectrophotomètre, à 530 nm. La quantité du MDA dans l'échantillon est exprimée en nm/gramme de tissu gastrique. Elle est obtenue grâce à une courbe standard réalisée avec du 1,1,3,3-tetraetoxypropane dans les mêmes conditions (**Okahawa et al.,1979**).

Dosage de l'activité de la SOD cytosolique

L'activité de la SOD cytosolique est déterminée selon la méthode de Marklund, 1985.

Principe

Le principe repose sur la capacité de l'inhibition de l'autoxydation du pyrogallol par la SOD.

Méthode de dosage

Le dosage est réalisé dans un volume final de 3 mL. A 2.85 ml de tampon Tris HCL (0.1M, pH : 7.8) nous avons additionné 0.1 ml de la fraction cytosolique de l'échantillon (tissu gastrique), 25 µl de la catalase (30 µmole/l préparé dans un tampon phosphate 0.1M, pH : 9) et 25 µL pyrogallol (24 mM préparé dans mM de HCl). Le changement de l'absorbance est mesuré à 420 nm après chaque minute dans un intervalle de temps de trois minutes.

Calcul

L'activité de l'enzyme est exprimée en Unité/mg de protéine tissulaire (tissu gastrique). Une unité de l'activité de la SOD est définie comme l'enzyme qui causerait l'inhibition de 50 % de l'autoxydation de pyrogallol.

L'activité de l'enzyme est calculée selon l'équation suivante :

$$\text{Inhibition totale} = \frac{\text{Densité optique de blanc} - \text{Densité optique de l'échantillon}}{\text{Densité optique de blanc}} \times 100$$
$$\text{U de SOD / mg Pro} = \frac{\text{L'inhibition totale}}{n \times 50}$$

n : mg de protéines en mg présentent dans le volume de l'échantillon utilisé.

Dosage de l'activité de la catalase cytosolique

L'activité de la catalase cytosolique est déterminée selon la méthode de (Clairborne, 1985).

Principe

Le principe repose sur la disparition de l'H₂O₂ à 25°C par la présence de la source enzymatique dans la fraction cytosolique.

Méthode de dosage

Le dosage est réalisé dans un volume final de 3 mL. A 2.95 mL d'une solution d'H₂O₂ 19 mM (préparée dans un tampon phosphate 0.1M, pH : 7.4) nous avons additionné 50 µL de la fraction cytosolique de l'échantillon. La réaction est contrôlée par une lecture continue du changement d'absorbance à 240 nm après chaque minute dans un intervalle de temps de deux minutes.

Calcul

L'activité de l'enzyme est calculée en utilisant un coefficient d'extinction molaire : 0.043 cm⁻¹ mM⁻¹. Les résultats sont exprimés en U/mg de protéine gastrique (U: µmol d'H₂O₂ consommé par minute par mg de protéines).

Résultats et discussion

RESULTATS ET DISCUSSION :

RESULTAT

1. Activité gastroprotéctrice (Modèle éthanol)

1.1. Indices d'ulcère

L'administration de l'éthanol à la dose de 0,5 ml/100g a montré des ulcères superficiels et profonds ainsi que des dommages importants chez les souris ayant reçu l'éthanol. Cependant, les animaux traités par l'extrait de *Centaurea sp* à une dose de 100mg/kg ont montré une réduction significative (44% ; $P < 0,05$) du nombre d'ulcères (Tableau III).

Tableau III: Effet de l'extrait aqueux *Centaurea sp* sur l'ulcère gastrique induit par l'éthanol.

Groupe	Dose	Ulcère index	% inhibition	Ulcère
Témoin sain	-	-	-	
Témoin éthanol	0.5ml/100g	5.927	-	
Extrait + éthanol	100mg/kg	2.711	44%	

1.2. Etude macroscopique :

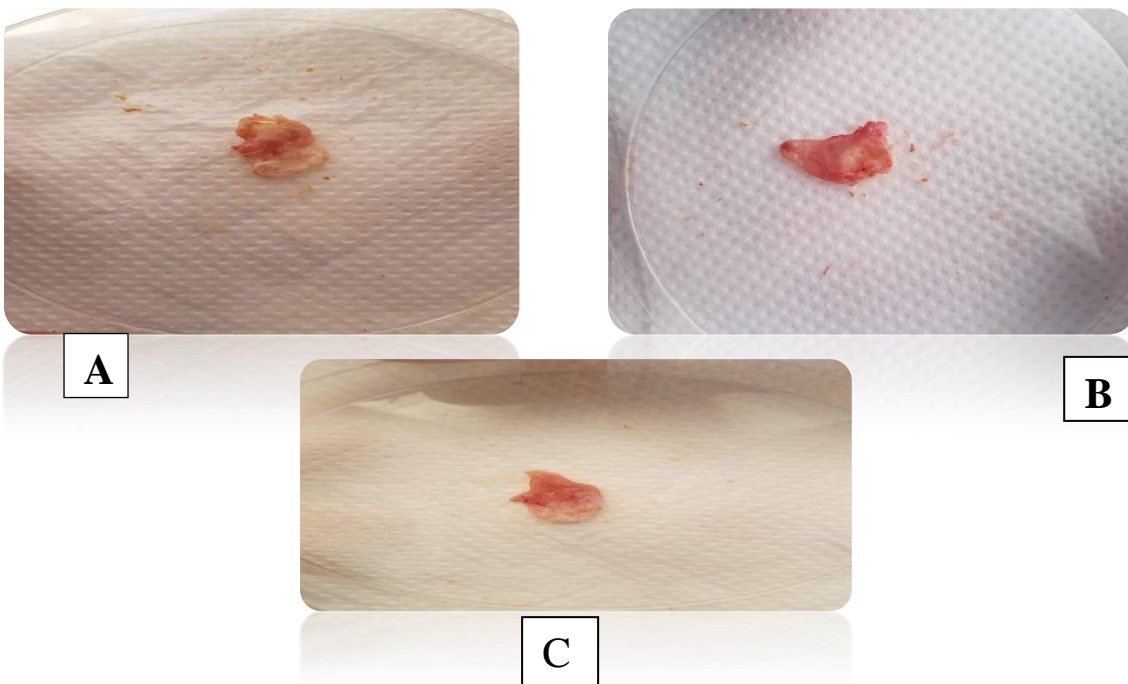


Figure 11 : (A) témoin, estomac sain, (B) ethanol estomac ulcéré, (C) ethanol+extrait.

Groupe (A) témoin sain : absence de dommages, d'hémorragie ou d'ulcérations, l'estomac a gardé un aspect normal.

Groupe (B) toxique éthanol : de fortes irritations, rougeurs et de multiples érosions et ulcérations, ainsi que des lésions hémorragiques, après l'administration de l'éthanol.

Groupe (C) éthanol + extrait : le traitement par l'extrait n-butanol de *Centaurea sp* a diminué de façon non-négligeable le degré des dommages gastriques, des ulcérations moins importantes et des lésions réduites

1. Effet sur la concentration du molonydialdéhyde (MDA)

La figure 12 représente la variation du taux gastrique en MDA chez des souris ayant reçu l'éthanol uniquement et des souris traitées avec l'éthanol plus l'extrait butanolique de la *Centaurea sp*, par rapport aux témoins sains.

Pour cette étude, la concentration en MDA a été déterminée sur la fraction cytosolique de l'estomac. Nous avons constaté que chez les souris ayant reçu l'éthanol, l'atteinte gastrique (ulcère) provoquée est associée à une peroxydation lipidique exprimée par l'augmentation significative (166.110 ± 7.379 nmol/gtissu) du taux du MDA au niveau gastrique. Par contre, un traitement de 7 jours par l'extrait de la *Centaurea sp* a significativement baissé le taux du MDA à 110.2 ± 6.233 nmol/gtissu, par rapport aux témoins ayant reçu l'éthanol seul.

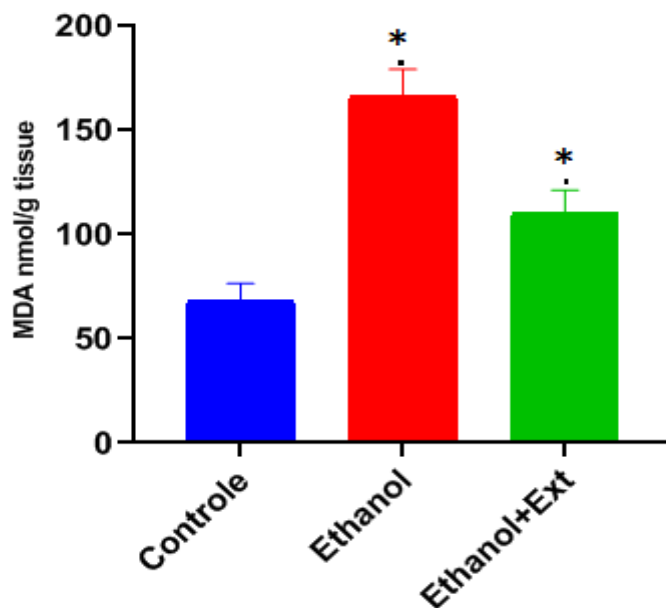


Figure 12 : effet de l'extrait n butanolique de centaurea sp sur le taux du MDA gastrique.

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart-type, n = 3.

ns. : Différence non significative $P > 0.05$; significative * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$.

2. Activité de la catalase (CAT) gastrique

L'activité de la catalase a été déterminée sur une fraction cytosolique de l'estomac. La figure 13 présente les résultats de l'influence d'un traitement de 7 jours à l'extrait aqueux de *centaurea sp* sur l'activité de la catalase dans l'estomac. Dans notre étude nous avons constaté une réduction significative ($P < 0.05$) de l'activité de la catalase au niveau de l'estomac chez les souris témoins ayant reçu l'éthanol (46.29 ± 1.685 nmol/min/mg), par rapport à celles des rats sains témoins (132.7 ± 7.181 nmol/min/mg)

D'autre part, on a constaté que le traitement des souris par l'extrait aqueux de *Centaurea sp* pendant 7 jours (100 mg/Kg) a permis une augmentation significative ($P < 0.05$) de l'activité de la catalase cytosolique réduite (82.46 ± 5.160) par rapport au groupe ayant reçu l'éthanol, mais elle reste encore inférieure à celle des rats sains témoins.

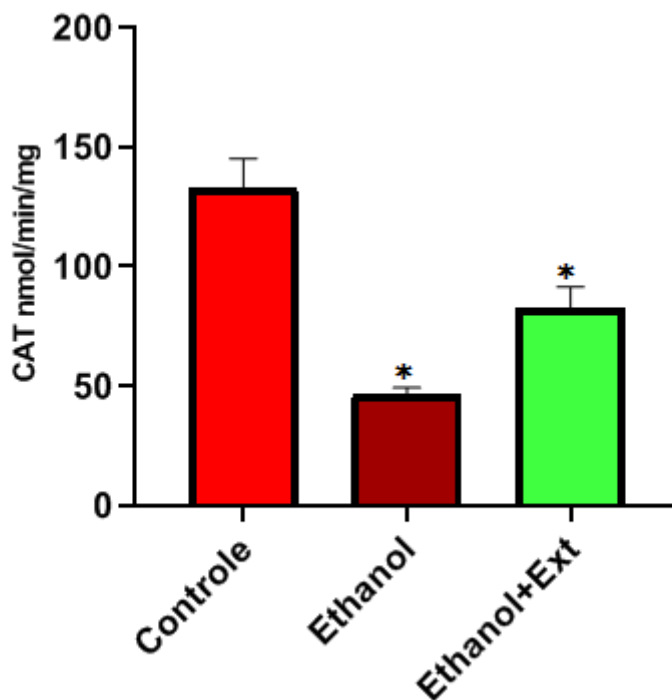


Figure 13 : l'effet de l'extrait n butanolique de centaurea sp sur l'activité de la CAT.

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart-type, n = 3.

ns. : Différence non significative $P > 0.05$; significative * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$.

3. Activité de la superoxyde dismutase (SOD) gastrique

Après l'administration d'éthanol, on a évalué l'effet de l'extrait butanolique de *Centaurea sp* sur l'activité de la superoxyde dismutase (SOD) dans les tissus gastriques . L'activité de l'enzyme SOD chez les souris ayant reçu l'éthanol (0.5ml/100g) a significativement ($P < 0.05$) diminué (0.912 ± 0.094 U/mg prot) par rapport au contrôle sain (2.514 ± 0.246 U/mg prot). Le prétraitement des souris avec l'extrait butanolique de *Centaurea sp* a restauré de manière significative l'activité de la SOD (1.687 ± 0.154 U/mg prot) par rapport au contrôle de l'ulcère.

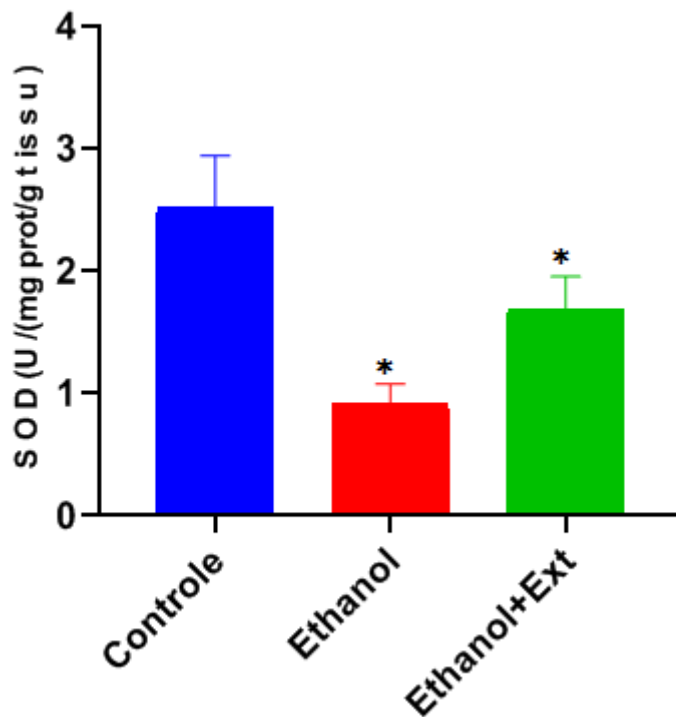


Figure 14 : activité de la superoxyde dismutase (SOD) gastrique.

Les résultats sont exprimés en moyenne \pm écart-type, n = 3.

ns. : Différence non significative $P > 0.05$; significative * $P < 0.05$; ** $P < 0.01$.

DISCUSSION :

Il est largement admis que l'ulcère gastrique résulte d'un déséquilibre entre les facteurs défensifs agressifs. Les principaux facteurs agressifs comprennent l'acide, la pepsine, *Helicobacter pylori* AINS, éthanol, ROS, tandis que les principaux facteurs défensifs sont la mucine, le bicarbonate, l'oxyde nitrique et les facteurs de croissance (**Sumbul et al., 2010, Kansara et Sakhreliya, 2013**). La consommation excessive d'alcool peut induire une gastrite, des érosions gastriques hémorragiques, un œdème muqueux, une exfoliation cellulaire et une infiltration de cellules inflammatoires (**Hussain et al., 2015**). L'éthanol est bien connu comme agent nécrosant puissant qui détruit les facteurs défensifs de la muqueuse, conduisant à l'épuisement du mucus de la paroi gastrique (**Wallace, 2001**). Il est également rapporté que l'exposition aiguë de la muqueuse gastrique de rats à l'éthanol peut entraîner des lésions gastriques similaires à celles qui se produisent dans l'ulcère gastrique : par conséquent, les ulcères gastriques induits par l'éthanol ont été largement utilisés pour l'évaluation de l'activité gastro-protectrice (**Boligon et al., 2014**).

Dans la présente étude, on a observé que l'administration de l'éthanol à des souris provoquait des lésions macroscopiques dans le tissu gastrique, telles que la perte de couleur normale et du mucus avec la présence de pétéchies, hémorragie et œdème. Ces lésions sont probablement liées à la déplétion du mucus et à un effet constrictif sur les veines et les artères de la muqueuse gastrique, entraînant congestion, inflammation et lésion tissulaire. Afin de confirmer les résultats de l'effet antiulcéreux, les estomacs ont également été évalués en utilisant un examen macroscopique. L'observation des estomacs chez les animaux en bonne santé (animaux non traités) n'a montré aucuns dommages, alors que les souris exposées à l'éthanol présentaient des lésions au niveau gastrique. La lésion causée par l'administration d'éthanol est caractérisée par un décollement sévère de l'œdème de l'épithélium de surface, la formation de lésions gastriques et l'hémorragie. Le traitement par des extraits de *Centaurea* a inversé l'effet néfaste de l'éthanol en préservant l'épithélium et le système vasculaire. Cet effet se traduit par une diminution de l'indice d'ulcère et un pourcentage assez élevé de protection.

L'éthanol est à l'origine d'une surproduction d'espèces réactives de l'oxygène, comme l'anion superoxyde O_2^- ; l'hydrogène peroxyde H_2O_2 et le radical hydroxyl $OH\cdot$ qui

favorisent la peroxydation lipidique et la formation d'ulcérations hémorragiques. De même, le HCl induit des lésions gastriques en augmentant l'acidité de l'estomac et par l'activation de la voie NFkB (Asai *et al.*, 2011) aboutissant au déclenchement de la réaction inflammatoire en libérant des médiateurs pro-inflammatoires (histamine), aggravant ainsi les lésions. La perte de couleur normale du mucus avec la présence des pétéchies, un signe de nécrose, les hémorragies et les oedèmes sont le résultat de la pénétration rapide de l'éthanol dans la muqueuse gastrique (Roseli *et al.*, 2013). Ces lésions sont très probablement liées à l'épuisement de mucus et à un effet constrictif sur des veines et des artères de la muqueuse gastrique, diminuant le flux sanguin et produisant ainsi la congestion et l'inflammation (Boligon *et al.*, 2014).

La CAT et SOD sont la première ligne de défense contre les ROS. La CAT convertit les radicaux peroxyde (H_2O_2) en une substance sûre comme l'eau (Kwiecien *et al.*, 2002). La SOD dont le rôle est de catalyser la dismutation des ions superoxydes en peroxyde d'hydrogène et en oxygène moléculaire. (Delattre *et al.*, 2005).

Pour évaluer le stress oxydatif dans l'ulcère gastrique induit par l'éthanol chez la souris, plusieurs paramètres oxydants et antioxydants ont été évalués. Les résultats de la présente étude ont montré que l'administration d'éthanol induisait un stress oxydatif important, comme en témoignent la peroxydation lipidique et la diminution de la capacité antioxydante, due à l'atténuation des activités de la CAT et la SOD.

Le traitement par l'extrait n-butanol de *Centaurea sp* a significativement diminué le taux de MDA, l'indice d'ulcère et a augmenté celui de la CAT et SOD, ceci suggère que les effets gastroprotecteurs de *Centaurea sp* sont dûs, au moins en partie, à son activité antioxydante, nos résultats sont en accord avec ceux publiés par (Khanavi *et al.*, 2012) et (Lukovic *et al.*, 2013) où ils avaient démontré un potentiel antioxydant chez certaines espèces du genre *Centaurea*. En fait, plusieurs constituants phytochimiques tels que ceux présents probablement chez le genre *Centaurea sp* (composés phénoliques et flavonoïdes) possèdent des propriétés antioxydantes et protègent l'estomac contre l'ulcérogénèse (Borrelli et Izzo, 2000; Zakaria *et al.*, 2014, 2016). La barrière de la muqueuse gastrique joue un rôle crucial dans la protection contre l'ulcère gastrique. Les substances ulcérogènes induisent la dissipation de la couche de gel de mucus et provoquent ainsi une ulcération (Al-Batran *et al.*, 2013; Adzu *et al.*, 2015). Dans la présente étude, un prétraitement avec *Centaurea sp* dans le modèle d'ulcère induit par l'éthanol, a augmenté de manière significative la teneur en mucus gastrique, indiquant que la gastroprotection de *Centaurea sp* est également médiée par la conservation du mucus

gastrique couche. D'autres mécanismes possibles de protection gastrique peuvent inclure la voie de la cyclooxygénase, la voie nitreurgique, l'inhibition de la sécrétion gastrique et le renforcement du flux sanguin vers la muqueuse. L'effet protecteur de *Centurea sp* Est très probablement médié par ses constituants phytochimiques tels que les acides phénoliques, les flavonoïdes, les terpénoïdes et ainsi de suite...

En effet, de nombreuses études ont attribué à ces phytoconstituants l'activité gastroprotectrice de la plante et le ou les mécanismes d'action semblent varier selon le type de composés. Les acides phénoliques font partie des phytochimiques les plus étudiés. Les acides phénoliques sont naturellement abondant, consommé comme supplément diététique à base de plantes. (Robert *et al.*, 2007) et (Sen *et al.*, 2013) ont montré que ces composés exercent leurs effets antiulcéreux sur les lésions gastriques induites par l'éthanol et par ligature de l'aspirine plus pylorus en atténuant les facteurs offensifs et en augmentant les facteurs défensifs muqueux, tout en activant les mécanismes antioxydants et en inhibant les mécanismes oxydants toxiques dans les tissus stomacaux. (Abdelwahab, 2013) a révélé le mécanisme gastroprotecteur de quelques un de ces composés dans l'ulcérogenèse induite par l'éthanol, il a affirmé que leurs mécanisme d'action comme antiulcéreux est dû à leurs effets sur la sécrétion d'acide gastrique, la promotion de la protection muqueuse par des facteurs endogènes (NO, PGE2 et TNF- α), l'inhibition de l'apoptose, de la production de cytokines pro-inflammatoires et l'inhibition de la libération d'histamine par les mastocytes. (Yen *et al.*, 2002) ont aussi rapporté l'excellente activité antioxydante de ces composés. Aussi, les effets antiulcérogènes les plus connus des polyphénols actuellement se font via leurs propriétés anti-oxydantes via différentes méthodes de protection de la muqueuse (Martin *et al.*, 1998; Kahraman *et al.*, 2012), (Thirunavukkarasu *et al.*, 2010; Dos Reis Livero *et al.*, 2016; Fahmy *et al.*, 2015). Ces résultats sont en ligne avec les résultats de la présente étude.

Récemment, un engouement sans précédent s'est développé chez les scientifiques pour les composés phénoliques, mais non-flavonoïde. Ces composés présents chez quelques plantes, hormis leurs activité antioxydante reconnue, de nombreuses études ont montré qu'ils possèdent des propriétés anti-inflammatoires (Dacunha *et al.*, 2004), anti-tumourales (Guo *et al.*, 2013) et antibactériennes (Lima *et al.*, 2016). (Yang *et al.*, 2013) ont démontré qu'ils atténuent les réponses inflammatoires induites par TLR4 telles que la production de NO et de PGE2 chez les cellules RAW264.7 traitées au LPS et améliore les symptômes de gastrite aiguë induite par HCl / ou EtOH.

D'autre part, Plusieurs flavonoïdes empêchent les lésions de la muqueuse gastrique produites par diverses méthodes d'ulcère expérimental, en protégeant la muqueuse gastrique contre divers agents nécrotiques, il a été démontré qu'ils augmentaient la teneur en prostaglandine mucoale (**Parmar et Ghosh 1981, Konturek et al., 1986a, b, Alcaraz et Tordera 1988**). Il a également été rapporté que certains types de flavones naturels, , préviennent l'ulcération de la muqueuse gastrique chez les modèles animaux, ceux induits par l'éthanol, la ligature pylorique ou l'ulcère chronique induit par l'acide acétique (**Parmar 1983, Martín et al., 1993**). Motilva *et al* ont démontré que ce type de composés ont réduit de manière significative l'indice d'ulcère et ont augmenté à la fois la quantité de mucus et sa teneur en glycoprotéines. Des protéines totales améliorées, des hexosamines, des glycoprotéines neutres et des macromolécules sulfatées ont été trouvées. Le rôle possible de la prostaglandine dans cette gastroprotection induite par ce type de flavone a été démontré par la découverte que l'inhibition de la biosynthèse des prostaglandines par prétraitement avec l'indométhacine inversait, en partie, la protection conférée par ces composés. Cette étude confirme que ces flavonoïdes, n'augmentent pas les taux de PGE₂, mais préviennent quand même la nécrose gastrique induite par l'éthanol absolu. Il y a de plus en plus de preuves que les effets bénéfiques de nombreux médicaments renforçant la muqueuse se produisent par des mécanismes autres que la prostaglandine (**Glavin et Szabo 1992**), y compris la production de glutathion endogène, (**Szabo et al., 1981**), les polyamines (**Mozsik et Javor 1988**) et les gastroprotecteurs plus récemment caractérisés, comprenant le facteur relaxant dérivé de l'endothélium (oxyde nitrique) (**McNaughton et al., 1989**) et la dopamine (**Glavin et Szabo., 1990**). Il est possible que le maintien du système vasculaire et la circulation sanguine normale soient le principal mécanisme de cytoprotection, la gastroprotection exercée par les composés phénoliques pourrait probablement se faire par la régulation de la libération de substances vasoactives telles que les leucotriènes. En outre, les radicaux libres peuvent être impliqués dans la pathogenèse de la lésion aiguë de la muqueuse gastrique, y compris la formation de lésions induites par l'éthanol (**Salim 1990, Glavin et Szabo 1992**). Ainsi, en piégeant ces radicaux pourrait stimuler le processus de guérison. Les données présentes à ce sujet confirment que les composés phénoliques présentent un effet mucoprotecteur dans le modèle expérimental que nous avons étudié (ulcère induit par l'éthanol). Cela pourrait s'expliquer en partie par un mécanisme complexe non dépendant des prostaglandines, impliquant des propriétés de piégeage des radicaux libres, l'inhibition de la peroxydation lipidique et l'amélioration des propriétés physicochimiques du mucus et le renforcement de ses défenses et de ses constituants.

Conclusion et perspectives

Conclusion er perspectives

L'histoire de l'humanité nous a appris que les plantes médicinales ont toujours joué un rôle vital contre diverses maladies. Diverses plantes et extraits de plantes ont une activité anti-ulcéreuse significative dans des modèles animaux. Ils peuvent présenter une alternative très intéressante aux médicaments de références. Notre intérêt est porté sur l'ulcère gastrique, une maladie grave et très répandue qui peut avoir des conséquences grave sur la santé de l'individu. L'objectif de notre travail a été d'inspecter l'activité anti-ulcéreuse de l'extrait n-butanol de la partie aérienne de la plante du genre *Centaurea sp* ; une plante médicinal largement utilisée dans la médecine traditionnelle en Algérie pour ses diverses vertus thérapeutiques.

Les résultats obtenus lors de cette étude sont encourageants, et ne constituent que le début d'une longue et fleurissante recherche. Ils ont permis de valoriser *Centaurea sp* en tant que plante anti-ulcéreuse qui a démontré son efficacité à une faible dose en tant que stimulatrice des défenses gastriques pour prévenir les dommages sur l'estomac que peut causer l'alcool, cependant, ce travail devrait être compléter dans le futur par des études qui concernent les points suivants :

- La composition chimique et la mise en évidence des molécules bioactives contenues dans les extraits de cette plante.
- Etudier l'efficacité de cet extrait sur les autres paramètres du stress oxydatif comme la GPX ou encore la GST .
- Essayer de comprendre le mécanisme d'action exacte de ces composés bioactifs par des études plus poussés.
- L'utilisation d'autres modèles comme celui de *H. pylori* ou la réserpine afin d'essayer aussi de mettre en évidence une action curative aux cotés de l'action préventive.

*Références
Bibliographique*

Références bibliographiques

A

Abreu I.A. and Cabelli D.E. (2010). Superoxide dismutases-a review of the etalassociated mechanistic variations. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1804, 263-274.

Achat S. (2013). Extraction, pouvoir antioxydante et interactions avec des ions métalliques. *Doctorat en science Alimentaires. Université d'vignon*, 5-7.

Adinortey MB, Ansah C, Galyuon I, Nyarko A. (2013). *In vivo* models used for evaluation of

Adzu B, Balogun SO, Pavan E, Ascêncio SD, Soares IM, Aguiar RW, Ribeiro RV et al. 2015. Evaluation of the safety, gastroprotective activity and mechanism of action of standardised leaves infusion extract of *Copaifera malmei* Harms. *J Ethnopharmacol.* 4; 175:378-89.

Aebi, H. (1984). Catalase. In: Packer, L. ed. *Methods in enzymol. Academic press,*

Afsset. (2010). Avis et rapport de l'Afsset relatif à l'évaluation des risques del'éthanol en population professionnelle; 2010. p. 336.

Al Batran R, Al-Bayaty F, Al-Obaidi MMJ, Abdualkader AM, Hadi HA et al. 2013. In Vivo Antioxidant and Antiulcer Activity of *Parkia speciosa* Ethanolic Leaf Extract against Ethanol-Induced Gastric Ulcer in Rats. *PLOS ONE*, volume8, issue 5, e64751.

Alcool et Santé-Bibliothèque nationale de Québec, (2007).

Alison, M. R., M. Brittan, et al. (2006). "Markers of adult tissue-based stem cells." *Handb Exp Pharmacol*(174): 185-227.

Ames B.N., Shigenaga M.K. and Hagen T.M. (1993). Oxidants, antioxidants and degenerative diseases of aging. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 90, 7915–22.

Amirshahrokhi, K. et Khalili, A.R. (2015). The effect of thalidomide on ethanol-induced gastric mucosal damage⁴ in mice: Involvement of inflammatory cytokines and nitric oxide. *Chemico-Biological Interactions*, 225: 63-69.

Ansari K.N. (1997). The free radicals-the hidden culprits-an update. *Indian Journal of Medical Sciences*, 51, 319-336.

Arda-Pirincci P., Bolkent S., Yanardag R. (2006). The Role of Zinc Sulfate and Metallothionein in Protection Against Ethanol-Induced Gastric Damage in Rats. *Dig. Dis. Sci*;51:2353–2360.

Athiroh N, Permatasari N, Sargowo D, Widodo M A. (2014). Antioxidative and blood pressure lowering effects of *Scurrula atropurpurea* on deoxycorticosterone acetate-salt hypertensive rats. *Biomarkers and Genomic Medicine*, 6: 32-36.

B

- Bado, A., Sobhani, I., physiologie de la sécrétion gastrique. (2011).** Elsevier Masson SAS, Paris, Gastro-entérologie, 9-000-C-10, pp1-13.
- BaroukiR. (2006).** Stress oxydant et vieillissement. *Médecine/Sciences*, 22, 266-72.
- BartoszG. (2003).** Generation of reactive oxygen species in biological systems. *Comments on Toxicology*, 9, 5-21.
- BaudinB. (2006).** Stress oxydant et pathologies cardiovasculaires. *MT Cardio*. 2(1):43-52,
- Beaugerie, L., Sokol, H., Goirand, f., & Roman, S. (2014).** *Les fondamentaux de la pathologie digestive*. Paris: Masson. 288.
- Belkacemi O. (2011).** La consommation d'aliments fonctionnels riches en antioxydants et le statut antioxydant total chez la personne âgée. *Programme des Sciences Cliniques. Université de sherbrooke*.
- Benaissabouguerne, (2012).** conception et synthese de dérivés phénoliques hautemnt fonctionnalisés et étude de leurs propriété biologique vis-à-vis des maladies cardiovascuaires (athérosclérose), toulouse.
- Bigard, M. A. (1999).** ulcère gastrique et ulcère duodéal (Syndrome de Zollinger- Ellison exclu): Épidémiologie, physiopathologie, diagnostic, évolution, traitement. *La Revue du praticien*, vol.49, no.5, pp.547-554.
- Birben E, Sahiner U M, Sackesen C, Erzurum S, Kalayci O. (2012).** Oxidative stress and antioxidant defense. *World Allergy Organization Journal*, 9-12.
- BlancM., MoinardC. and CynoberL. (2005).** "Monoxyde d'azote." Radicaux libres et stress oxydant.
- Blanpain, C., V. Horsley. (2007).** "Epithelial stem cells: turning over new leaves."
- Bode C., Bode J.C. (1997).** Alcohol's Role in Gastrointestinal Tract Disorders. *Alcohol. Health Res. World* ;21:76–83.
- Bode JC, Bode C, Thiele D. (1979).** Alcohol metabolism in man : effect of intravenous fructose infusion on blood ethanol elimination rate following stimulation by phenobarbital treatment and chronic alcohol consumption. *Klin Wochenschr*, 57 : 125-130
- Bolignona AA, De Freitas RB, Bruma TF, Waszuk EP, Klimac zewskic CV, Avilac DS. (2014).** Antiulcerogenic activity of *Scutia buxifolia* on gastric ulcers induced by ethanol in rats. *Acta pharmaceutica Sinica B*; 4(5):358-367.
- Boligon, A.A, De Freitas, R.b, D E Brum, Wakzuk, E.P, Klimaczewski, C.V, De Avila, Athayde, M.L et Bauermann, L. F. (2014).** Antiulcérogène activité de *Scutia buxifolia* sur les ulcères gastriques induits par l'éthanol chez les rats. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 4 (5): 358-367.

Bonamin F, Moraes TM, Dos Santos RC, Kushima H, Faria FM, Silva M, Junior IV .(2014). The effect of a minor constituent of essential oil from *Citrus aurantium*: the role of β -myrcene in preventing peptic ulcer disease. *Chemico Biolo Iterac*; 212: 11-19.

Bonnefont-RousselotD, TherondP, DelattreJ. (2003). Radicaux libres et antioxydants. In : DelattreJ,DurandG, JardillierJC. Ed. Biochimie pathologique: aspects moléculaires et cellulaires. Paris : Médecine-sciences Flammarion ;; 59-81.

Borelli F, Izzo AA. (2000). The plant kingdom as a source of anti-ulcer remedies. *Phytotherapy Research*; 14: 581-591.

Borelli F, Izzo AA. (2000). The plant kingdom as a source of anti-ulcer remedies. *Phytotherapy Research*; 14: 581-591.

Brown D.J., (1985). The pharmacokinetics of alcohol excretion in human perspiration. *Exptl. Clin.Pharmacol.*, 7 : 539-544.

Brucker M., Faucher M. (1997). Pharmacologic Management of Common Gastrointestinal Health Problems in Women. *J. Nurse. Midwifery*;42:145–162.

Brzozowski, T., Konturek, P.C., Pajdo, R., Ptak-Belowska, A., Kwiecien, S., et al. (2008). Physiological mediators in nonsteroidal anti-inflammatory drugs (NSAIDs)- induced impairment of gastric mucosal defense and adaptation. Focus on nitric oxide and lipoxins. *Journal of Physiology and Pharmacology*, Vol.59, no.2, pp.89–102.

Bubonja-Sonje M, Giacometti J, Abram M. (2011). Antioxidant and antilisterial activity of olive oil, cocoa and rosemary extract polyphenols. *Food Chemistry*, 127 : 1821-1827.

Bujanda L. (2000). The Effects of Alcohol Consumption upon the Gastrointestinal Tract. *Am. J. Gastroenterol* ;9: 5:3374–3382.

Burd, L., Rachael, H., Selfridge, B. S., Klug, M. G., & Juelson, T. (2007). Fetal alcohol spectrum disorder in the Canadian corrections system. *The Journal of FAS International*, e14, 1-10.

C

Cadirci E., Suleyman H., Aksoy H., Halici Z., Ozgen U., Koc A., Ozturk N. (2007). Effects of *Onosma Armeniacum* Root Extract on Ethanol-Induced Oxidative Stress in Stomach Tissue of Rats. *Chem. Biol. Interact* ;170:40–48.

Calop, J., Aulagner, G., Fernandez, C. et Limat, S. (2008). Pharmacie clinique et thérapeutique, 3^{ème} édition. Elsevier Masson, p 218 ;220 ;221.
Cell **128**(3): 445-458.

Chai, R.J., Vukovic, J., Dunlop, S., Grounds, M.D., and Shavlakadze, T. (2011). Striking denervation of neuromuscular junctions without lumbar motoneuron loss in geriatric mouse muscle. *PLoS ONE* 6, e28090.

Chen, H., Liao, H., Liu, Y., Zheng, Y., Wu, X., Su, Z., ... & Su, Z. (2015). Protective effects of pogostone from *Pogostemonis Herba* against ethanol-induced gastric ulcer in rats. *Fitoterapia*, vol.100, pp.110-117.

ChenL., HUJ.Y. and WangS.Q. (2012). The rôle of antioxdants in photoprotection : a critical review. *Journal of American Academy of Dermatology*, 67(5), 1013-1024.

Choi, E.Y., Hwang, H. J., Kim, I.H., Nam, T.J. (2009). Protective effects of a polysaccharide from *Hizikia fusiformis* against ethanol toxicity in rats. *Food Chemical Toxicology*, vol.47, no.1, pp.134-139.

Costanzo,L.S. (2012). *Physiology Cases and Problems*. 4ème edition. Lippincott Williams & Wilkins, 254-255 p.

D

De Korwin, J. D., et Lehours, P. (2010). *Helicobacter pylori*: notions fondamentales, épidémiologie, méthodes diagnostiques. *EMC-Gastro-Entérologie. janv*, vol.5, no.3, pp.1-16.

Deaton CHM, Marlin DJ. (2003). Exercise-associated oxidative stress. *Clin Tech Equine Pract* ; 2(3) : 278-91.

Deby-DupontG., DebyC., LamyM. (1999). Neutrophil myeloperoxidase : its role in health and disease.

Delattre J, Beaudoux JL , Bonnefont- Rousselot D. (2005). "Radicaux libres et stress antioxydant, aspects biologiques et pathologiques." 60-80.

DeMela, MuradF, and SeifalianAM. (2011). Nitric Oxide: A Guardian for Vascular Grafts. *Chem. Rev.*111(9):5742-5767,

Dimaline R., Varro A. (2007). Attack and Defence in the Gastric Epithelium—A Delicate Balance. *Exp. Physiol* ;92:591–601.

Dine, T., Claerbout, J.F. et Rave, M. (2008). Traitement de l'ulcère gastro-Duodénale. *Pharmacie clinique et thérapeutique*. 3ème édition Paris : Elsevier Masson. P 215.

Dixon MF, Genta RM, Yardley JH, et al. (1996). Classification and grading of gastritis : the Updated Sydney System. *Am J Surg Pathol* 1996;20(10):1161-81.

Dixon MF, Genta RM, Yardley JH. (1996). Classification and grading of gastritis : the Updated Sydney System. *Am J Surg Pathol*;20(10):1161-81.

E

Ece A, Gürkan F, Celik F, Boşna k M, YelS, Balik H, Erel O. (2007). Paraoxonase, total antioxydantactivity and peroxide levels in marasmic children: relationships with leptin. *Clin Biochem*, 40(9-10) : 634

Eiserich JP, Patel RP, O'Donnel VB. (1998). Pathophysiology of nitric oxide and related species: free radical reactions and modification of biomolecules . *Molec. Aspects. Med.*, 19:222,

Ellman G. (1959). Tissue sulfhydryl groups. *Arch. Biochem. Biophys.* 82: 70 -7.

Esra Birben, Umit Murat Sahiner, Cansin Sackesen, Serpil Erzurum et Omer Kalayci. (2012), Oxidative Stress and Antioxidant Defense :“ in : *World Allergy Organization Journal* 5.1, p. 9–19 (cf. p. 39).

F

Fadel O, El Kirat K, Morandat S. (2011). The natural antioxidant rosmarinic acid spontaneously penetrates membranes to inhibit lipid peroxidation in situ. *Biochim Biophys Acta*, 1808: 2973–2980.

Favier A. 2006. Stress oxydant et pathologies humaines. *Ann. Pharm. Fr.*, 64 : 390- 396

Fraga CG, Galleano M, Verstraeten S V, Oteiza P I. (2010). Basic biochemical mechanisms behind the health benefits of polyphenols. *Mol Aspects Med*, 31: 435–445.

Fusco D, Colloca G, LoMonaco MR, Cesari M. (2007). Effects of antioxidant supplementation on the aging process. *Clin Interv Aging*,; 2(3) : 377-87.

G

Gardès-Albert M, Bonnefont-Rousselot D, Abedinzadeh Z, Jore D. (2003). Espèces réactives de l’oxygène, Comment l’oxygène peut-il devenir toxique ?. *L’actualité chimique*, 91-96.

Gardès-Albert M. and Jore D. (2005). "Aspects physicochimiques des radicaux libres centrés sur l'oxygène." Radicaux libres et stress oxydant. Paris, Lavoisier: pp 1-23.

Gérard Dubois .(2013). Auditions 2013 de la commission addictions de l’Académie nationale de médecine .

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

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

Gottrand, F. et Turck, D. (2016). *Gastroentérologie pédiatrique*. Doin -John Libbey Eurotext, 20 p.

Goullé JP. (1999). Alcoolémie : aspects médico-légaux. Journée scientifique « alcools et glycols » de la société française de toxicologie analytique, Paris, 8 décembre 1999. *Ann Toxicol Anal*; (Numéro spécial):54—66.

Guslandi M. (1987). Effects of Ethanol on the Gastric Mucosa. *Dig. Dis*;5:21–32.

Gutteridge JM, Mitchell J. (1999). Redox imbalance in the critically ill. *Br Med Bull*; 55(1) :49-75

H

- Haleng J, Pincemail J, Defraigne JO. (2007).** Le stress oxy-dand. *Rev Med Liège*, 62 : 628-638.
- Halliwell B, Gutteridge JM. (1988).** Free radicals and antioxidant protection: mechanisms and significance in toxicology and disease. *Hum Toxicol*; 7:7-13.
- Havsteen, H.B. (2002).** The biochemistry and medical significance of the flavonoids.
- Health Council of the Netherlands. (2004).** Nature and Health. Health Council of the Netherlands.
- Helander, H. F. (1981).** "The cells of the gastric mucosa." *Int Rev Cytol* 70: 217-289.
- Henrotin Y., Kurz B. and Aigner T. (2005).** Oxygen and reactive oxygen species in cartilage degradation: friends or foes? *Osteoarthritis Cartilage*, **13 (8)**, 643-54.
- Hoffmann, W. (2005).** "Trefoil factors TFF (trefoil factor family) peptide-triggered signals promoting mucosal restitution." *Cell Mol Life Sci* **62(24)**: 2932-2938.
- HOMMER, D.W. (2003)** Male and female sensitivity to alcoholinduced brain damage. *Alcohol Research & Health* 27(2):181–185, PMID: 15303629
- Hussain L, Akash MSH, Naseem S, Rehman K, Kwaja Z, Ahmed KZ. (2015).** Anti-ulcérogénic effects of *Salmalia Malabaricain*. Gastric ulceration-Pilot Study. *Adv Clin Exp Med*; 24(4):595-605.

I

INRS. (2007). institut national de la recherche et de la santé .

J

- Jacob R.A. (1995)** The integrated antioxidant system. *Nutrition Research*, 15 (5), 755-66.
- Jain A, Kaczanowska S, Davila E. (2014).** IL-1 Receptor-Associated Kinase Signaling and Its Role in Inflammation, Cancer Progression, and Therapy Resistance. *Front Immunol*. 5: 553.
- Jeon, W.Y., Lee, M.Y., Shin, I. S., Jin, S. E., et Ha, H. (2015).** *Curcuma aromatica* Water Extract Attenuates Ethanol-Induced Gastritis via Enhancement of Antioxidant Status. *Evidence- Based Complementary and Alternative Medicine*.

K

- Karoui, A., Allouche, F., Deghrigue, M., Agrebi, A., Bouraoui, A., et Chabchoub, F. (2014).** Synthesis and pharmacological evaluation of pyrazolopyrimidine derivatives: anti-inflammatory agents with gastroprotective effect in rat. *Medicinal Chemistry Research*, vol.23, no.3, pp. 1591-1598.

Khadiy B, Tine E, Destain J, Cissé N, Thonart P. (2010). Etude comparative des composés phénolique, du pouvoir antioxydante de différentes variétés de sorgho sénégalais et des enzymes amylolytiques de leur malt. *Biotechnol.Agron.Sok. Environ*, 14 (1) :131-139.

Khakoo SI, Lobo AJ, Shepherd NA, (1994) . Histological assessment of the Sydney classification of endoscopic gastritis. *Gut*;35(9): 1172-5.

KohenR. and NyskaA. (2002). Oxidation of biological systems: oxidative stress phenomena, antioxidants redox reactions and methods for their quantification. *Toxicologic Pathology*, 30, 620-650.

Kokate CK, Purohit AP, Gokhale SB. (1998). Pharmacognosy. 13th ed. Pune: Nirali Prakashan Publisher; 2007. p. 35.

Kruidenier L. and Verspaget H.W. (2002). Oxidative stress as a pathogenic factor in inflammatory bowel disease - radicals or ridiculous? *Alimentatry Pharmacology and Therapeutics*, 16,1997-2015.

Kusano C. and Ferrari B. (2008). Total Antioxidant Capacity: a biomarker in biomedical and nutritional studies. *Journal of Cell and Molecular Biology*, 7(1), 1-15.

Kwecien S, Brozowski T, Konturek SJ. (2002). Effects of reactive oxygen species action on gastric mucosa in various models of mucosal injury. *J Physiol Pharmacol*; 53: 39-50.

L

Lacour, R et Belon, J. P. (2015). *physiologie*. Elsevier-Masson. 229-235p.

Laguerre M, Lecomte J, Villeneuve P. (2007). Evaluation of the ability of antioxidants to counteract lipid oxidation: Existing methods, new trends and challenges. *Progress in Lipid Research*, 46 : 244-282.

Lahouel M. (2005). Interaction Flavonoïdes-Mitochondrie et rôle de la Propolis dans la

Lambert J., Heath S., Even G., Campion D., Slegers K., Hiltunen M., Combarros O.(2009) . Genome-wide association study identifies variants at CLU and CR1 associated with Alzheimer's disease. *Nature Genetics*, 41, 1094–1099.

Lammers SMM, Mainzer DEH, Breteler MHM. (1995). Do alcohol pharmacokinetics in women vary due to the menstrual cycle ? *Addiction*, 90 : 23-30.

Lands WEM. (1998). A review of alcohol clearance in humans. *Alcohol*, 15 : 147-160.

Lesgards J.F., Durand P., Lassarre M., Stocker. P., Lesgards G., Lanteaume A., Prost M. and Lehucher-Michel M.P. (2002). Assessment of lifestyle effects on the overall antioxidant capacity of healthy subjects. *Environmental Health Perspectives*, 110, 479-486.

Lieber CS, De Carli LM. (1999). Ethanol oxydation by hepatic microsomes adaptive increase after ethanol feeding. *Science*, , 162 : 917–918.

Ljeber J.(2000) . Mécanisme d'action/effets généraux DE L'éthanol de hepatologie .

Lopez GV, Batthyany C, Blanco F, Botti H, Trostchansky A, Migliaro E, Radi R, Gonzalez M, Cerecetto H, and Rubbo H. (2005). Design, synthesis, and biological characterization of potential antiatherogenic nitric oxide releasing tocopherol analogs. *Bioorganic & Medicinal Chemistry*. 13:5787–5796,

Louvet, A. (2010). Hépatogastro-entérologie chirurgie digestive, collection med line, pp 99-111.

Maity P., Biswas K., Roy S., Banerjee R.K., Bandyopadhyay U. (2003). Smoking and the Pathogenesis of Gastroduodenal Ulcer-Recent Mechanistic Update. *Mol. Cell. Biochem*;253:329–338.

M

Manuelle, C. (2008). Les fonctions vitales du corps humain : Anatomie – physiopathologie. France : édition Lamarre. P 260-261.

Marieb, E., Hoehn, K. (2014). Anatomie et physiologie humaines. France, Pearson Education. 9^{ème} édition. P, 1504.

Marieb, E.N. et Hoehn, K. (2010). *Anatomie et physiologie humaines*. 8^{ème} édition. Québec : Pearson. 1004p

Martínez-Cayuela M. (1995). Oxygen free radicals and human disease. *Biochimie*. 77, 147-161.

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

Masaki H. (2010). Role of antioxidants in the skin: anti-aging effects. *J Dermatol Sci*; 58(2) :85-90.

Matés JM. (2000). Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology. *Toxicology*; 153(1-3) : 83-104.

Matés JM, Pérez-Gómez C, Núñez de Castro I. (1999). Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin Biochem*; 32(8) : 595-603.

Medina-Navarro R, Durán-Reyes G, Díaz-Flores M, Vilar-Rojas C. (2010). Protein Antioxidant Response to the Stress and the Relationship between Molecular Structure and Antioxidant Function. *PLoS ONE*; 5(1) : e8971.

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

Mena S., Ortega A. and Estrela J. M. (2009). Oxidative stress in environmental-induced carcinogenesis.

Menche, N. (2006). Anatomie physiologie biologique. 3^{ème} édition. Paris : Maloine. P 335.

Mezey E. (2000). Influence of sex hormones on alcohol metabolism *Alcohol Clin Exp Res*, 24 : 421

Murphy M.P., Packer M.A., Scarlett J.L. and Martin S.W. (1998). Peroxynitrite: a biologically significant oxidant. *General Pharmacology*, **31**, 179-186.

O

Oberdiaca, P., et Mineur, L. (2010). Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : L'estomac. *Cancer/Radiothérapie*, vol.14, P.336–339.

Okhawa H, Ohishi N, Yagi K. (1979). Assay of lipid peroxides in animal tissues by Orlando., 105: 121-126.

Owen DA. (2003). Gastritis and carditis. *Mod Pathol*;16(4):325-41.

Owen DA. (2003). Gastritis and carditis. *Mod Pathol*;16(4):325-41.

P

Palozza P, Simone R, Picci N, Buzzoni L, Ciliberti N, Natangelo A, Manfredini S, Vertuani S. Design, (2008). synthesis, and antioxidant potency of novel alpha-tocopherol analogues in isolated membranes and intact cells. *Free Radic Biol Med*; 44(7) : 1452-64.

Pan J.-S., He S.-Z., Xu H.-Z., Zhan X.-J., Yang X.-N., Xiao H.-M., Shi H.-X., Ren J.-L. (2008). Oxidative Stress Disturbs Energy Metabolism of Mitochondria in Ethanol-Induced Gastric Mucosa Injury. *World J. Gastroenterol*;14:5857–5867.

Parmar NS, Parmar S. (1998). Anti-ulcer potential of flavonoids. *Indian J Physiol Pharmacol.*;42:343–51.

Pocock. G et Richards. CD. (2004). Physiologie humaine : les fondements de la médecine. Paris : édition Masson. P 409-411.

Prior RL, Cao G. (1999). In vivo total antioxidant capacity: comparison of different analytical methods. *Free Radic Biol Med*, 27(11-12) : 1173-81

R

Radi R. (2004). Nitric oxide, oxidants, and protein tyrosine nitration. *Proc. Natl. Acad. USA.* 101:4003-4008.

Rahman K . (2007). Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clin Interv Aging*, ; 2(2) : 219–36.

Ramé A et Théron S. (2006). Anatomie et physiologie. France : Elsevier masson. P 208-209.

Ratnam VD, Ankola DD, Bhardwaj V, Sahana DK, RaviKumar MNV. (2006). Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective. *J Control Release*, ;113(3) : 189-207.

Rostami-Motamed, H., Taati, M., Dezfoulian, O., Alirezaei, M., et Moghaddasi, M. (2015). The Effects of Moderate Exercise on Ethanol-Induced Gastric Injuries in Rats. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*, vol.17, no.10, pp.7.

Roza, A.L., Hiruma-Lima, C.A., Takahira, R.K., Padovani, C.R., Pellizzon, C.H. (2013). Effect of menthol in experimentally induced ulcers: Pathways of gastroprotection. *Chemico-biological inter*, 206 (2), 272–278.
Rugge M, Pennelli G, Pillozzi E, et al., Gastritis : the histology report. *Dig Liver Dis* 2011;43 Suppl 4 :S373-84.

S

Scheibmeir HD, Christensen K, Whitaker SH, Jegaethesan J, Clancy R, Pierce JD. (2005). A review of free radicals and antioxidants for critical care nurses. *Intensive Crit Care Nurs*,; 21(1) : 24-8.

Sen S, Asokkumar K, Umamaheswari M, Sivashanmugam AT, and Subhadradevi V. (2013). Antiulcerogenic Effect of Gallic Acid in Rats and its Effect on Oxidant and Antioxidant Parameters in Stomach Tissue. *Indian J Pharm.* 75(2): 149–155.

Sen S, Chakraborty R. (2011). The role of antioxidants in human health. In: *Oxidative stress: Diagnostics, prevention, and therapy* (ACS symposium series). Silvana A, Hepel M, editors. Washington DC: *American Chemical Society*, (1): 1–37.

Serdar Z, Aslan K, Dirican M, Sarandö IE, Yeşilbursa D, Serdar A. (2006). Lipid and protein oxidation and antioxidant status in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Clin Biochem* ; 39(8) : 794-803.

Sertejn D., Grulke S., Franck T., Mouithys-Mickalad A. and Deby-Dupont G. (2003). La myéloperoxydase des neutrophiles, une enzyme de défense aux capacités oxydantes. *Annaledes Médecine Vétérinaire*, 147.

Sertejn D., Mouithys-Mickalad A., Franck T., Grulke S., Lamy M, Deby C. and Deby-Dupont G. (2002). La nature chimique et la réactivité de l'oxygène. *Annale de Médecine Vétérinaire*, 146,137-53.

Sherwood, L. (2015). *Physiologie humaine Anatomie / Physiologie*. De Boeck Supérieur, 447; 451 ; 453 p.

Sidahmed HM, Hashim NM, Amir J, Abdulla MA, Hadi AH, Abdelwahab SI . (2013). Pyranocycloartobioxanthone A, a novel gastroprotective compound from *Artocarpus obtusus jarret* against ethanol-induced acute gastric ulcer *in vivo*. *Phytomedicine*; 20: 834-843.

Sies H. (1999). Glutathione and its role in cellular functions. *Free Radic Biol Med*, ; 27(9-10) :916-21

Silbernagl, S et Lang, F. (2012). *Atlas de poche de physiopathologie*. Paris : 2eme édition. P 156.

Silen, W. and S. Ito. (1985). "Mechanisms for rapid re-epithelialization of the gastric mucosal surface." *Annu Rev Physiol* 47: 217-229.

Song KW, Talamas FX, Suttman RT, Olson PS, Barnett JW, Lee SW, Thompson KD, Jin S, Hekmat-Nejad M, Cai TZ, Manning AM, Hill RJ, Wong BR. (2009). The kinase activities of interleukin-1 receptor

associated kinase (IRAK)-1 and 4 are redundant in the control of inflammatory cytokine expression in human cells. *Molecular Immunology* 7: 1458-1466.

Spirit M.J. (2017). Stress-Related Mucosal Disease: Risk Factors and Prophylactic Therapy. *Clin. Ther*;26:197–213. doi: 10.1016/S0149-2918(04)90019-7.

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

Stewart SH, Finn PR, Pihl RO. (1995). A dose-response study of the effects of alcohol on the perceptions of pain and discomfort due to electric shock in men at high familial genetic risk for alcoholism. *Psycho.pharmacol.*, 119 : 261–267.

SureshKumar K., Ganesan K., SubbaRao PV.(2008). Antioxidant potential of solvent extracts of *Kappaphycus alvarezii* (Doty) Doty—An edible seaweed. *Food Chem* ; 107(1) : 289-95.

thiobarbituric acid reaction. *Analytical Biochemistry*, 95: 351–358.

Thomas M, Halsall J, Peters JJ. (1982). Role of hepatic acetaldehyde dehydrogenase in alcoholism : demonstration of persistent reduction of cytosolic activity in abstaining patients. *Lancet*, 2 : 1057-1059.

Tortora, G. J., Derrickson, B. (2017). *Manuel d'anatomie et de physiologie humaines*. De Toxicology, vol.47, no.1, pp.134-139.

Université de Constantine.

V

Valko, M., C. J. Rhodes, J. Moncol, M. Izakovic and M. Mazur .(2006). Free radicals, metals and antioxidants in oxidative stress-induced cancer. *Chemico-Biological Interactions*, 160(1), 1-40.

Vaubourdolle M, Guechot J, Chazoullievres O, Poupon RE, Giboudeau J. (1991). Effects of dihydrotestosterone on the rate of ethanol elimination in healthy men. *Alcohol Clin Exp Res* 1991, 15 : 238-240.

W

Wallace JL.(2001). Pathogenesis of NSAID-induced gastroduodenal mucosal injury. *Best pract Res Clin Gastroenterol*; 15(5): 691-703.

WardmanP. and CandeiasL.P. (1996). Fenton Chemistry: An Introduction. *Radiation Research*, 145.

Y

Ye Z W, Zhang J, Townsend D M, Tew K D. (2014). Oxidative stress, redox regulation and diseases of cellular differentiation. *Biochim Biophys Acta.*, 1850(8):1607-21.

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

Zakaria ZA, Balan T, Azemi AK, Omar MH, Mohtarrudin N. (2016). Mechanism(s) of action underlying the gastroprotective effect of ethyl acetate fraction obtained from the crude methanolic leaves extract of *Muntingia calabura*. *BMC Complement Altern Med.* 16: 78.

Zakaria ZA, Balan T, Azemi AK, Omar MH, Mohtarrudin N. (2016). Mechanism(s) of action underlying the gastroprotective effect of ethyl acetate fraction obtained from the crude methanolic leaves extract of *Muntingia calabura*. *BMC Complement Altern Med.* 16: 78.

Zakaria ZA, Balan T, Suppaiah V, Ahmad S, Jamaludin F. (2014). Mechanism(s) of action involved in the gastroprotective activity of *Muntingia calabura*. *J Ethnopharmacol*; 151(3):1184–1193.

Zakaria ZA, Balan T, Suppaiah V, Ahmad S, Jamaludin F. (2014). Mechanism(s) of action involved in the gastroprotective activity of *Muntingia calabura*. *J Ethnopharmacol*; 151(3):1184–1193.

Zakhari S. (2006). Overview: how is alcohol metabolized by the body? *Alcohol Res Health* 29:245–54.

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