

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE

SCIENTIFIQUE

جامعة ابن خلدون تيارت

UNIVERSITE IBN KHALDOUN TIARET

معهد علوم البيطرة

INSTITUT DES SCIENCES VETERINAIRES

قسم الصحة الحيوانية

DEPARTEMENT DE SANTE ANIMALE

Mémoire de fin d'études

En vue de l'obtention du diplôme de master complémentaire

Filières : sciences vétérinaires

Présente par :

Afrit Nassima

Thème :

**EFFETS DU MIEL D'EUPHORBE SUR
LES ULCERES GASTRIQUES CHEZ
LES RATS**

Jury :

Président : Dr Ayad Mohamed Amine

Encadreur : Khiati Baghdad

Examineur I : Hamedi Mohamed

Grade :

Maitre de conférences A

Professeur

Maitre de conférences B

Année universitaire : 2021/2022



REMERCIEMENT

J'espère que les quelques mots que je m'appête à écrire réussiront à retranscrire fidèlement mes sentiments.

J'aimerais à tout premier lieu remercier "ALLAH", le tout puissant, de m'avoir aidé à surmonter toutes les difficultés lors de mes études et qui m'avoir donné la patience, la volonté et le courage afin d'arriver à la finalité de ce modeste travail.

*Ma première pensée va tout naturellement à mon encadreur, le professeur **Khiafi Baghdad** qui m'a fait l'honneur de veiller et diriger ce travail. J'ai beaucoup apprécié sa confiance et sa grande disponibilité, ses conseils pertinents et judicieux m'ont permis de mener à terme ce projet. Je lui prie d'accepter mes sincères remerciements, mon profond respect et entiers dévouement.*





REMERCIEMENT

Aux membres de jury

Je suis particulièrement reconnaissante à Docteur Ayad Mohamed Amine, pour l'honneur qu'il m'a fait d'avoir accepté la présidence du jury de ma thèse. Qu'il soit assuré de ma respectueuse considération.

Je m'exprime mon sincère reconnaissance et ma profonde gratitude à docteur Hamedî Mohamed d'avoir accepté de juger ce mémoire.

Veillez trouver dans ce travail, le témoignage de ma profonde gratitude et mon respect admiratif qu'impose votre compétence.





REMERCIEMENT

A Docteur Aïssat Saad

Je vous remercie pour la spontanéité avec laquelle vous avez bien voulu m'aider et l'amabilité avec laquelle vous m'accorder une partie de votre temps précieux.

Votre gentillesse, votre compétence, votre sagesse, et votre sympathie inspirent une grande estime.

En choisissant de travailler sous votre direction, je rends hommage à votre savoir, à votre loyauté et à votre admirable humanisme.

Veillez croire, cher maître, en l'expression de ma profonde gratitude et de ma très sincère considération.





REMERCIEMENT

*Je remercie également tous les membres de la bibliothèque de l'institut pour leur convivialité spécialement **Hoda, Faïza, boualem, Mokhtaria,** et **Bilal** pour ces aides et ces patiences durant toute la période de la réalisation de mon travail dans la recherche bibliographique.*

Je remercie également tous le corps enseignant de département de la médecine vétérinaire qui m'ont encadré durant toutes les années d'études.

J'adresse mes vifs remerciements à mes collègues étudiants de ma promotion.

Enfin, que ceux et celles qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail, soient assurés de mes profondes sympathies.





DEDICACES

Au nom de dieu le clément et le miséricordieux .louange à dieu qui m'a aidé durant des années est éclairé et m'a ouvert les portes du savoir.

Avec émotion je dédie ce mémoire :

A mes chers parents : ma mère «KHARROUBI BADRA» ma vie et mon bonheur, la source de mes efforts, qui m'a toujours soutenue tout au long de mes études et parcours universitaire, et mon père « AFRIT SAHRAOUI» A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, qui m'a toujours donné l'espoir et la volonté de réussir,

À mon frère : Abderrahmane

À ma sœur solitaire : Hadjer khaïra

À mes chères amies et mes collègues de promotion

À la fin je dédie très chaleureusement tous enseignants de l'institut des sciences vétérinaire de Tiaret.

Sommaire

Remerciements	
Dédicace	
Sommaire	
Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Liste des photos	
Introduction	1
PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE	
Chapitre I : Aspects anatomiques et physiologiques de l'estomac	
1.1- Anatomie de l'estomac	5
1.2-histologie de l'estomac	6
1.3-bases physiologiques des sécrétions gastriques	8
1.3.1- La sécrétion acide	9
1.3.2 - La sécrétion de pepsine	9
1.3.3- La sécrétion de bicarbonate	10
1.4 - La barrière de défense de la muqueuse gastrique	10
1.4.1- La protection extrinsèque	11
1.4.1.1- le mucus et les bicarbonates	11
1.3.2- La protection intrinsèque	12
1.3.2.1- Les prostaglandines	13
1.3.2.2- Le flux sanguin	13
Chapitre II : Physiopathologie de la maladie ulcéreuse	
2.1- Définition	15
2.2- Physiopathologie de la maladie ulcéreuse	15
2.3- Les facteurs d'agression	15
2.3.1-La rétrodiffusion des ions H ⁺ dans la muqueuse	16
2.3.2- la pepsine	16
2.4 - Les facteurs pathogéniques	16
2.4.1-les facteurs endogènes	17
2.4.1.1- Les facteurs génétiques	17
2.4.1.2-L'hypersécrétion acide et motricité gastrique	17
2.4.2- Les facteurs exogènes	18

2.4.2.1- L'infection à l' <i>Helicobacter pylori</i>	18
2.4.2.2- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens	19
2.4.2.3- Le stress	20
2.4.2.4- Le régime alimentaire	22
2.5- Le diagnostic	22
2.5.1- Le diagnostic direct	22
2.5.1.1- Les tests à uréase	23
2.5.1.2- Test histologique	23
2.5.1.3- Technique d'amplification génique	23
2.5.2- diagnostic indirect	23
2.5.2.1- La sérologie	23
2.5.2.2- Test respiratoire à l'urée marquée au carbone 13	23
2.5.2.3- Détection d'anticorps et d'antigène	24
2.5.3- Autres diagnostic	24
2.5.3.1- Endoscopie	24
2.5.3.2- Radiologie	24
2.6- les complications de l'ulcère gastrique	25
2.6.1- Les hémorragies digestives	25
2.6.2- Les perforations aiguës	25
2.6.3- Les sténoses pyloro-bulbaires	25
2.6.4- La cancérisation	26
2.7- Les traitements	26
2.7.1- Le traitement médicamenteux	26
2.7.1.1- Les antisécrétoires (anti-acides)	26
2.7.1.2- Les anti-histaminiques	27
2.7.1.3- Les inhibiteurs de la pompe à protons	27
2.7.1.4- Les anticholinergiques	27
2.7.1.5- Les protecteurs de la muqueuse	28
a- Le sucralfate	28
b- Les analogues des prostaglandines	28
2.7.1.6- Traitement d'éradication de l' <i>H. pylori</i>	28
2.7.1.7- les effets indésirables des principaux traitements conventionnels de l'ulcère gastrique :	29

2.7.2- Traitement de l'ulcère peptique avec des produits naturels	30
2.7.2.1- Les plantes médicinales	31
2.7.2.2- Le miel	32
A- Définition	32
B- Composition	33
B.1- les sucres	33
B.2- Eau	34
B.3- Acidité et PH	35
B.4- Acides aminés et protéines	35
B.5- flavonoïdes et polyphénols	36
C-Quelques notions sur les propriétés cicatrisantes du miel	38
LA PARTIE EXPERIMENTALE	
A .Matériel	40
Les produits utilisés dans le protocole	40
Animaux et condition d'élevage	40
B- Etude de l'activité anti-ulcère	45
B.1- Préparation du médicament (oméprazol)	45
B .2- Préparation du miel dilué	45
B. 3- Masse corporelle des rats	45
B .4- Le model d'ulcération	45
B .5- Le sacrifice des rats	45
B.6- Mesure du PH du suc gastrique	46
B .7- Examen macroscopique	46
C- Résultats	46
D- Discussion	52
Conclusion	56

Liste des abréviations

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdien
AMPc: adénosine mono-phosphate cyclique
ATP: Acide adénosine-triphosphorique
Anti-H2: Antihistaminique type 2
CO2: Dioxyde de carbone
CL: Le chlore
COX: Cyclo-oxygénase
Ca²⁺: Le calcium
ELISA: Enzyme Linked immuno sorbed assay
HCL: Acide chlorhydrique
H⁺/K⁺-ATPase: la pompe à protons
H2O: Eau
HCO₃⁻: Ions de bicarbonates
HP : Helicobacter pylori
IL : Interleukines
IPP : Inhibiteurs de Pompe à Protons
K⁺ : Ions potassium
Na: le sodium
NO: Monoxyde d'azote
O₂: Oxygène
PGs: Les prostaglandines
PH : Potentiel hydrogène
TNF- α : Tumor Necrosis Factor α
TOGD: Transit Oeso-Gastro-Duodéal
UMVF: Université Médicale Virtuelle Francophone
UGD: Ulcère Gastro-Duodéal
UG: Ulcère Gastrique
UD: Ulcère Duodéal
VIP: polypeptide intestinal vasoactif
VIT B12: Vitamine B12

Liste des figures

- Figure 1** : Anatomie de l'estomac (<https://lecorpshumain.fr/categories/anatomie/lestomac>). **5**
- Figure 2** : Vascularisation de l'estomac ([https:// chirurgie – digestive –sat –aphp.fr](https://chirurgie-digestive-sat-aphp.fr)). **6**
- Figure 3** : Histologie de l'estomac (<ressource.unisciel.fr/physiologie/co/grain6b2.html>) **8**
- Figure 4** : La barrière du mucus et bicarbonate contre l'acide et la pepsine (Allen et al., 1993) **12**
- Figure 5** : Maladie des muqueuses liée au stress. Érosions antrales gastriques (Plummer et al., 2014). **21**
- Figure 6** : Maladie des muqueuses liée au stress. Ulcère pylorique avec caillot adhérent (Plummer et al., 2014). **21**
- Figure 7** : Composition moyenne du miel (Rossant, 2011). **34**

Liste des tableaux

Tableau 1 : Composition moyenne des miels européens (Hoyet, 2005).	37
Tableau 2 : Résultat de l'évolution du poids corporel avant et après l'expérimentation.	46
Tableau 3 : Aspect macroscopique d'estomac de rats normal, rats témoin (Ethanol), rat prétraité et traité par du miel 1 et 2% (effet protecteur) et rat traité par Oméprazol (0,18mg/kg).	47

Liste des photos

Photo 1: Rats dans des cages adaptées.	40
Photo 2: Lot 1 témoin négatif (eau distillée).	42
Photo 3: Lot 2 témoin positif (Oméprazol 20mg).	42
Photo 4: Lot 3 (miel 2%, effet gastro-protecteur).	43
Photo 5: Le gavage des rats.	43
Photo 6: Lot 4 (miel 1%, effet gastro-protecteur).	43
Photo 7: Lot 5 (miel 2%, effet thérapeutique).	44
Photo 8: Lot 6 (miel 2%, effet gastro-protecteur + effet thérapeutique).	44
Photo 9: Inflammation hémorragique au niveau des muqueuses stomacales.	48
Photo 10: Inflammations réduites au niveau des muqueuses stomacales.	49
Photo 11: Des hémorragies au niveau des muqueuses gastriques.	49
Photo 12: Lésions gastriques sévères.	49
Photo 13: Lésions gastriques sévères.	50
Photo 14: Absence d'inflammations des muqueuses gastriques prétraitées avec le miel 2% après induction.	50
Photo 15: Absence d'inflammations des muqueuses gastriques prétraitées avec le miel 2% avant et après induction.	51

Introducción

INTRODUCTION

L'estomac utilise des sucs gastriques afin de procéder à la décomposition des aliments avalés. Afin de le protéger de ces substances très fortes, il dispose d'une muqueuse assez épaisse qui le recouvre. Néanmoins, lorsque sa régénération peut être perturbée, son irrigation insuffisante ou la corrosivité assez importante, on peut apercevoir l'apparition d'une lésion. Ainsi, ce trou de quelques millimètres formé dans l'estomac correspond à l'ulcère partiel ou total. (Guardia et al., 1994).

Il convient de rappeler que les traitements médicamenteux disponibles dans le marché en vue de traiter cette pathologie sont relativement chers. De plus, ils peuvent être assez contraignants et engendrer des effets secondaires assez importants. (Czinner et al., 2001).

La prise en compte de ces différents éléments a amené les chercheurs à s'accorder sur le fait qu'il existe des solutions thérapeutiques naturelles et efficaces pour lutter contre la bactérie *Helicobacter pylori*. De plus, ils militent pour la suite des recherches et le fait de ne pas se contenter des traitements actuels qui sont considérés comme inaboutis. (Lutnicki, 2001).

De nombreux auteurs ont établi que le miel avait la capacité de favoriser les processus de cicatrisation par de multiples mécanismes. Rappelons également que le miel dispose de propriétés antibactériennes, antiseptique (Piezzi et al., 1995).

Comme le démontrent les études histologiques de la muqueuse gastrique et duodénale (Giordano, 1990), le miel est utilisé en médecine populaire comme agent cytoprotecteur des ulcères gastriques, pour le traitement externe des lésions cutanées et des ulcères dermiques et prévient les lésions de la muqueuse gastrique induites par l'éthanol et d'autres agents nécrosants, il empêche le développement des bactéries et il régénère le tissu cutané afin d'obtenir une meilleure cicatrisation. (Giordano et al., 1992).

Le miel agit directement sur la sphère digestive, et est efficace pour traiter les infections de l'estomac et de l'intestin, diminuer les inflammations ou ulcères gastriques, ainsi que les constipations passagères. Grâce à ses enzymes "diastases", il aide à la digestion et stimule l'estomac. (Hahn et al., 1997).

Cette action est notamment due à sa forte osmolarité qui lui permet d'attirer l'eau et drainer la lymphe et le plasma vers l'extérieur. Cela permet donc d'éliminer les débris et de nettoyer la plaie. Ainsi, les bienfaits du miel sur les ulcères ne peuvent être négligés. (Penissi, 1999 ; Gurbuz, 2000).

Ainsi, le but de notre étude est de promouvoir le miel algérien d'euphorbe dans le traitement des ulcères gastriques chez les animaux de laboratoires (Rats Wistar).

Partie
Bibliographique

Chapitre I

Aspect anatomique et physiologique de l'estomac

1.1-Anatomie de l'estomac :

L'estomac des monogastriques est uniloculaire, de forme et de volume variable selon l'espèce animal. Il se présente comme un sac aplati d'avant en arrière et situé transversalement dans la cavité abdominale. La partie gauche, fundique, logée dans la coupole diaphragmatique est plus haute que la droite, pylorique prolongée par le duodénum. La grande courbure est le point d'attache du grand omentum, en relation avec la rate et le colon, tandis que la petite courbure, caractérisée par l'incisure angulaire est le lieu d'insertion du ligament hépato-gastrique ou petit omentum (Gogny, 1994).

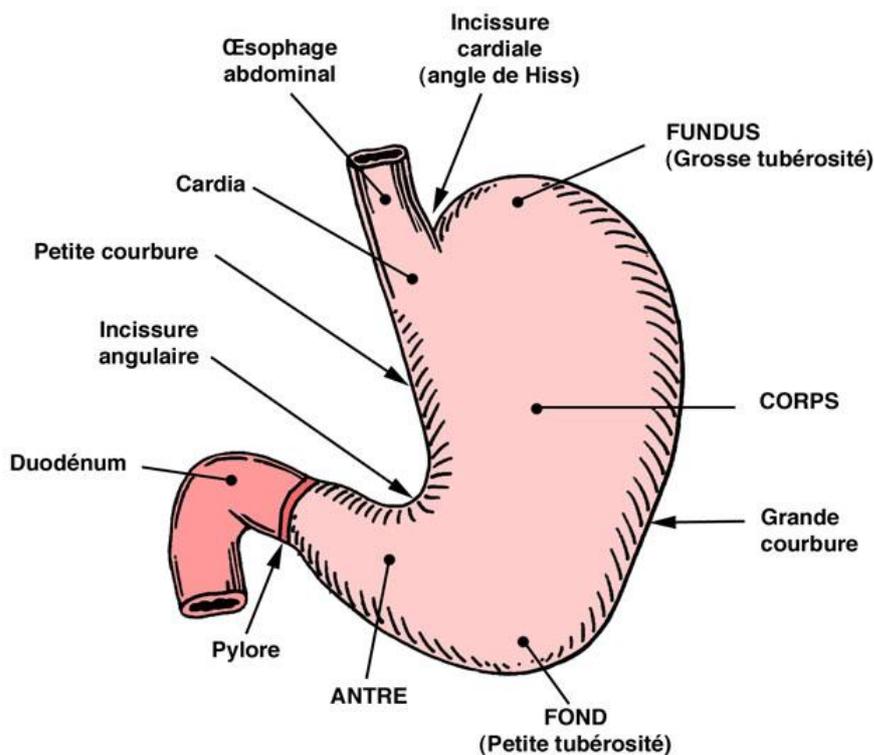


Figure1 : Anatomie de l'estomac.

(<https://lecorpshumain.fr/categories/anatomie/lestomac>)

La vascularisation gastrique dérive du tronc cœliaque. Trois artères principales partagent l'irrigation gastrique : l'artère gastrique gauche, de petite taille, se distribuant à la petite courbure et au cardia ; l'artère liénale, ou gastro-splénique, irriguant le fundus et la grande courbure ; et l'artère hépatique, donnant les artères gastriques droite et gastro-duodénale, délivrant le sang à toute la portion antrale et pylorique. Les veines souvent plus

nombreuses, sont satellites des artères et rejoignent la veine porte. Les shunts artério-veineux sont très nombreux, ce qui permet une grande souplesse d'adaptation du débit au besoin locaux.

L'innervation est essentiellement parasympathique, par les nerfs vagues ou pneumogastriques (Gogny, 1994).

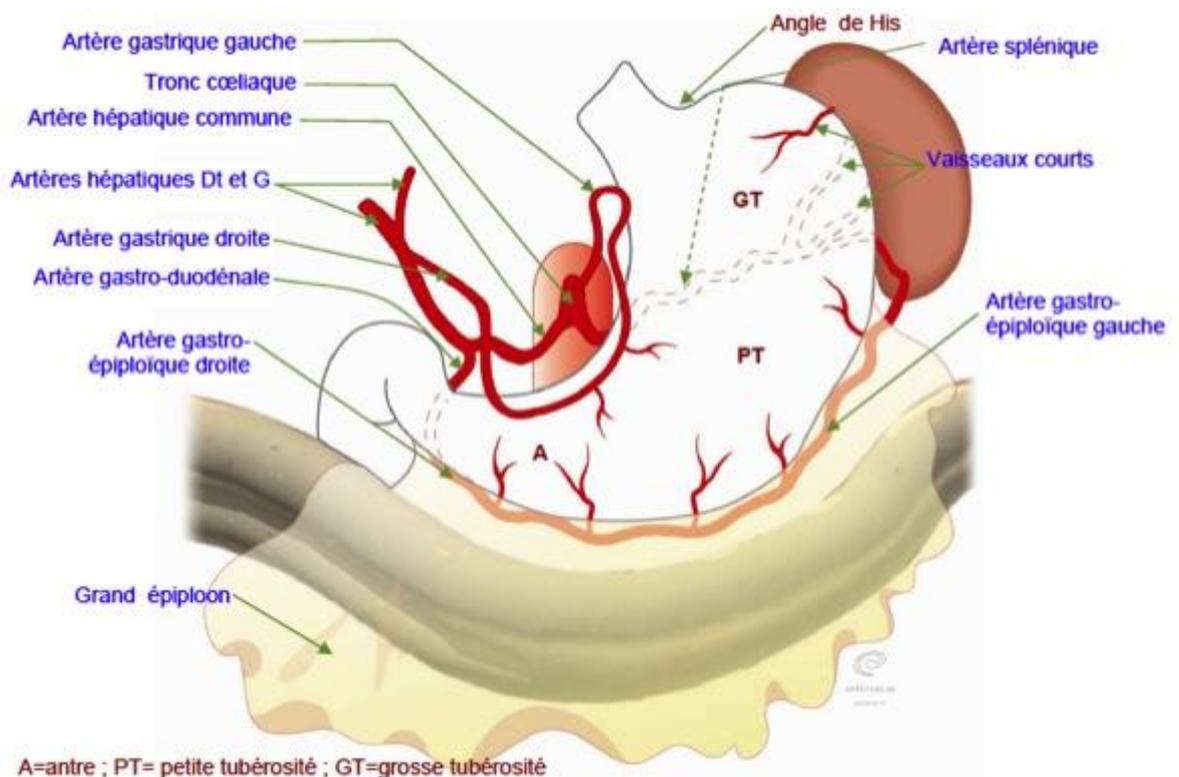


Figure2: vascularisation de l'estomac ([https:// chirurgie – digestive –sat –aphp.fr](https://chirurgie-digestive-sat-aphp.fr)).

1.2-Histologie de l'estomac :

La paroi gastrique présente quatre couches fonctionnelles distincte : la muqueuse, la sous -muqueuse, la musculuse et la séreuse.

La muqueuse responsable de la sécrétion gastrique, se divise histologiquement en trois Couches : un revêtement épithélial, un chorion et une musculaire muqueuse.

- Le revêtement épithélial est principalement chargé de la sécrétion et de l'absorption. Il renferme des glandes de fundus qui présentent quatre types cellulaires : les cellules principales, les cellules pariétales, les cellules à mucus et les cellules à gastrine (cellules G).
- Le chorion est le tissu conjonctif de soutien innervé et vascularisé contenant des glandes exocrines, des cellules lymphocytaires et des mastocytes.

- La musculaire muqueuse est une couche musculaire lisse qui produit des mouvements locaux responsables des replis de la muqueuse.

La sous muqueuse est un tissu de soutien, il contient des vaisseaux sanguins et lymphatiques, des nerfs ainsi que des ganglions du plexus de Meissner.

La musculuse comporte trois couches de fibres musculaires lisses l'une externe à fibres longitudinales et l'autre interne à fibres circulaires. La troisième couche moyenne de fibres obliques limite la distension de l'estomac dans le plan vertical.

La séreuse ou membrane péritonéale est formée d'une mince couche de tissu conjonctif attachée à la couche musculaire externe. Ce tissu conjonctif constitue un tissu de soutien des vaisseaux sanguin et des nerfs. (Benia et Amroune, 2006).

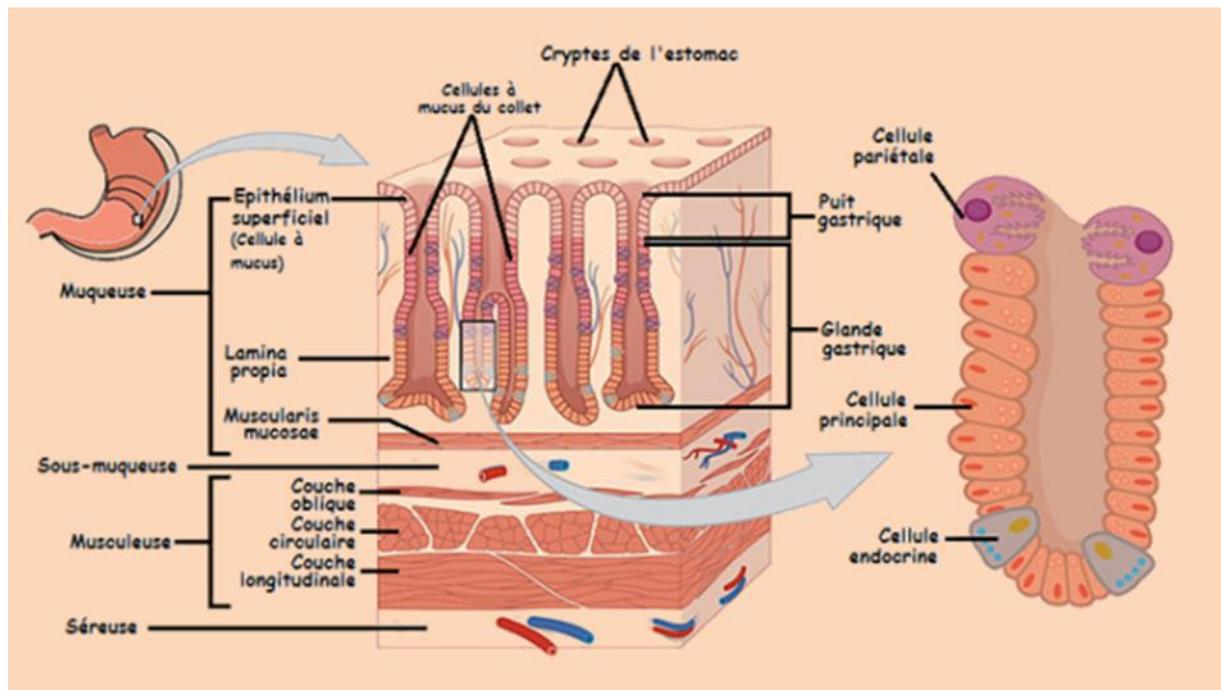


Figure3 : Histologie de l'estomac(ressource.unisciel.fr/physiologie/co/grain6b2.html)

1.3-Bases physiologiques des sécrétions gastriques :

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

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

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

1.3.1- La sécrétion acide :

Le mécanisme de la sécrétion d'acide chlorhydrique HCl constitue la base de la compréhension de la maladie ulcéreuse gastroduodénale (Dive, 1992 ; Pospai et al., 1997).

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

La gastrine et l'acétylcholine agissent directement sur les cellules pariétales ou les mastocytes, cette dernière libère de l'histamine qui active la sécrétion d'acide gastrique (Sobhani et al., 1999) qui représente un facteur majeur de la maladie ulcéreuse (Bado et Sobhani, 2011).

En présence de l'énergie qui est fournie sous forme d'ATP par l'ATPase, un des ions de la pompe à protons ($H^+/K^+-ATPase$) à mesure que les ions les H^+ échangés contre les ions K^+ dans la lumière de l'estomac est plus de 10⁶ fois supérieure à celui du sang (c'est le transport actif primaire), ainsi les ions hydrogènes qui sont sécrétés dans la lumière et les ions bicarbonates qui sont sécrétés dans le sang, abaissant l'acidité du sang veineux provenant de l'estomac (Sakmeche et Azzouz, 2016 ; N'dri, 2013).

Sous l'action de l'anhydrase carbonique, le CO_2 et le H_2O produisent l'ion HCO_3^- . Cet ion quitte la cellule pour se concentrer dans l'espace extracellulaire où il est échangé contre un ion (Cl^-) par un transporteur d'anions (N'dri, 2013). Il en résulte une accumulation intracellulaire d'ions Cl^- qui passent dans la lumière par un canal Cl^- . Ainsi, chaque ion H^+ sécrété est accompagné par l'arrivée d'un ion Cl^- dans la lumière (Silbernagl et Despopoulos, 2004).

1.3.2- La sécrétion de pepsine :

Il existe une sécrétion de base continue mais limitée de pepsinogène. Le stimulus le plus puissant d'une sécrétion supplémentaire est constitué par la stimulation vagale; c'est par cette voie qu'agissent l'hypoglycémie insulinaire, l'acétylcholine et composés apparentés; la phase vagale directe de la stimulation par l'alimentation produit un écoulement de suc ayant

une concentration élevée en pepsine. Cet effet se fait par l'intermédiaire de l'acétylcholine libérée au voisinage des cellules principales et de la gastrine circulante libérée par la muqueuse glandulaire pylorique (Davenport, 1976).

Le pepsinogène est un précurseur enzymatique inactif transformé par l'acidité gastrique en une enzyme protéolytique active, la pepsine. Cette pepsine ne permet cependant pas une décomposition complète des protéines alimentaires

mais laisse simplement subsister des morceaux grossiers (polypeptides avec 10-100 acides aminés) (Stevens et Lowe, 2006).

1.3.3- La sécrétion de bicarbonates :

La surface des cellules épithéliales gastriques des mammifères sécrète des ions HCO_3^- dans la lumière. La sécrétion de ces ions nécessite un gradient de Na^+ , une activité de la pompe Na^+/K^+ ATPase et un apport adéquat en O_2 .

Le mécanisme de sécrétion nécessite un échangeur $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$ localisé sur la membrane locale des cellules épithéliales. La capture des ions HCO_3^- en provenance de la circulation est facilitée par un co-transport membranaire $\text{Na}^+/\text{HCO}_3^-$. Chez l'homme, la sécrétion gastrique basale des ions HCO_3^- représente 10% de la sécrétion acide basale.

La stimulation physiologique de cette sécrétion est assurée par la sécrétion acide. Par ailleurs, elle peut être médiée par un réflexe nerveux et une libération de PGs et des facteurs humoraux tels que (le VIP, le NO et l'AMPc) L'administration de l'acetazolamide induit l'inhibition de l'hydratation de la molécule de et par conséquent, elle affecte la translocation membranaire des HCO_3^- (Benia et Amroune, 2005).

1.4-Barrière de défense de la muqueuse gastrique :

Pour lutter contre l'agression, la muqueuse a mis en place une barrière de défense. Cette barrière présente deux types de protection : une protection extrinsèque et une protection intrinsèque (Benia et Amroune, 2005).

1.4.1- La protection extrinsèque :

Cette protection peut être divisée en une protection pré-épithéliale (mucus et bicarbonates) et une protection sous épithéliale (débit sanguin muqueux).

1.4.1.1- Le mucus et les bicarbonates :

La concentration d'acide chlorhydrique dans l'estomac est un million de fois supérieure à celle du plasma (Werme, 2012). Comment l'estomac peut-il contenir un acide fort et une enzyme protéolytique sans en être lui-même victime. ? D'où le rôle protecteur de la couche de mucus.

La 1ère ligne de défense est la couche de mucus riche en bicarbonates. Cette couche se présente sous forme d'un gel de consistance viscoélastique, composée de glycoprotéines disposées en réseau et constituées de quatre sous unités unies entre elles à leur axe protéique par des ponts disulfures ; elles contiennent également des phospholipides qui confèrent au gel des propriétés hydrophobes (Koriko, 2019), ainsi qu'une résistance acide (Lichtenberger, 1995).

Ce gel est imperméable à des molécules de faible poids moléculaire telles que les ions, les solutés et la vitamine B12 (moins de 1000 Da) donc il constitue une barrière contre la diffusion des grosses molécules ; en particulier la pepsine (de 34000 Da) (Copeman et al., 1994).le mucus forme également une barrière imperméable contre les ions H⁺ et gêne leur rétrodiffusion. Son action est renforcée par les ions HCO⁻ 3 sécrétés qui se lient rapidement aux ions H⁺ piégés dans le réseau de mucus. Par conséquent, le pH devient basique au voisinage de la muqueuse en comparaison à son homologue luminal (Fig4) (Allen et al., 1993). Ce mucus est sécrété par les cellules à mucus. Il peut être dépolymérisé par la pepsine et donc passer sous forme soluble (Silbernalg et Lang, 2012).

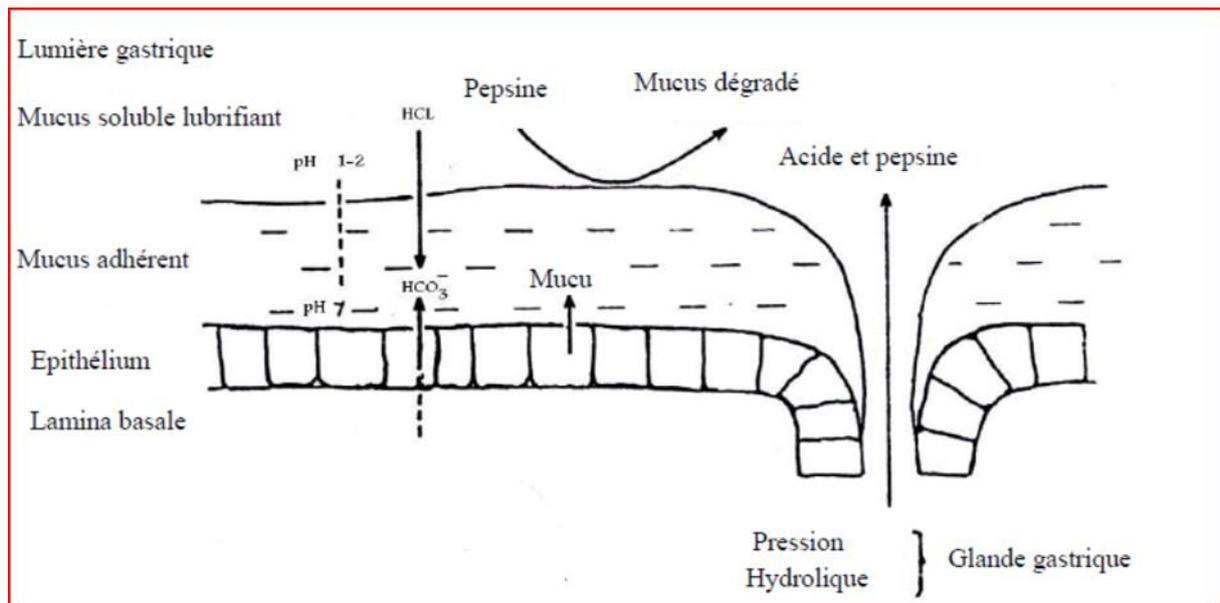


Figure 4 : La barrière de mucus-bicarbonate contre l'acide et la pepsine (Allen et al., 1993).

1.4.2-Protection intrinsèque :

A forte concentration d'acide dans la lumière gastrique ($\text{pH} < 1,7$), la protection extrinsèque est débordée et des ions H^+ arrivent au contact de l'épithélium. Par conséquent, d'autres éléments de protection incluant l'imperméabilité épithéliale aux ions H^+ , la régulation de pH et la correction après agression s'avèrent nécessaires (Hojgaard et al., 1996).

La deuxième ligne de défense de la muqueuse comprend, le glycocalyx et les cellules épithéliales. Adjacent au gel adhérent de mucus, le surfactant, constitué par une monocouche de phospholipides forme un revêtement hydrophobe qui augmente la résistance de la muqueuse à l'agression chimique ou mécanique. Sous le surfactant, le glycocalyx, situé à la face externe des cellules épithéliales, est essentiellement formé par des complexes d'hydrates de carbone. Très résistant aux enzymes protéolytiques, il renforce la protection des cellules épithéliales aux agents endoluminaux (Droy-Lefaix et al., 1985).

Les cellules épithéliales de surface avec leurs complexes jonctionnels et leur contenu en grains de mucus neutre, dernier obstacle à l'effet des agresseurs sur la muqueuse (Droy-Lefaix et al., 1989).

1.4.2.1-Les prostaglandines :

Exercent un rôle cytoprotecteur en stimulant la sécrétion de mucus gastrique et de bicarbonates, freinant la sécrétion des ions H⁺ par le biais de récepteurs spécifiques, participant au maintien du flux sanguin muqueux et en conservant l'intégrité de la barrière muqueuse gastrique et l'adaptation des cellules épithéliales en réponse aux agents agressifs (Dine et al., 2008).

1.4.2.2-Le flux sanguin :

La dernière ligne de défense est enfin une bonne irrigation sanguine de la muqueuse. Le sang emporte rapidement les ions H⁺ ou fournit un apport d'ions et de substrats du métabolisme énergétique (Silbernalg et Lang, 2012).

Chapitre II

La physiopathologie de la maladie ulcéreuse

2.1-Définition :

L'ulcère gastroduodéal (UGD) aussi appelé l'ulcère de l'estomac est une lésion de la paroi digestive et limité par une réaction inflammatoire (Pospai et Vallot, 1999 ; Bernier, 1987). On peut définir l'ulcère comme une perte de substance pariétale correspondant à une destruction localisée dans la muqueuse gastrique ou duodéal (Gimenez et al., 2000), se traduit par l'interruption de la muqueuse et de la musculature associée à des lésions vasculaires et à une hypertrophie nerveuse (Labayle et al., 2001). Les ulcères gastroduodéaux surviennent quand il y a un déséquilibre entre les facteurs de protection de la muqueuse gastrique (mucus, bicarbonates, flux sanguin muqueux) et les facteurs d'agression chlorhydropeptique de l'estomac (HCl, Pepsine, Gastrine) (Gimenez et al., 2000).

2.2- Physiopathologie des ulcères gastroduodéaux :

Les mécanismes sont polyfactoriels en résultant d'un déséquilibre au niveau de la muqueuse gastrique entre les facteurs de défense et d'agression. La diminution du flux sanguin muqueux est à l'origine des événements qui vont finalement altérer les mécanismes de défense de la muqueuse (Dive, 1992 ; Pospai et al., 1997).

L'Ulcer gastroduodéale résulte du déséquilibre entre l'agression chlorhydropeptique de la sécrétion gastrique et les mécanismes de défense (barrière muqueuse) en un point précis de la muqueuse. La barrière muqueuse a une composante pré-épithéliale (mucus, sécrétion de bicarbonates et phospholipides), épithéliale (cellules de surface) et sous-épithéliale (flux sanguin muqueux). Les prostaglandines (Prostaglandines) synthétisées en permanence dans la muqueuse stimulent ces mécanismes de protection (UMVF, 2009).

2-3-Facteurs d'agression :

Les deux principaux facteurs d'agression de la muqueuse sont l'acide chlorhydrique et la pepsine (Benia et Amroune, 2006).

2-3-1- La rétrodiffusion d'ions H⁺ dans la muqueuse :

La sécrétion d'HCl est responsable de l'établissement d'un gradient de concentration en ions H⁺ très élevé entre la lumière gastrique et les cellules épithéliales superficielles. Ce gradient favorise la rétrodiffusion de ces ions. Cette rétrodiffusion se renforce par la diminution du pH d'une part et en cas de perturbation de la circulation sanguine (Benia et Amroune, 2006). Cette sécrétion d'HCl est le facteur physiopathologique essentiel « pas d'acide, pas d'ulcère ». La corrosion qui résulte de cette rétrodiffusion et de la pénétration des ions H⁺ dans la paroi gastrique ou duodénale suivie d'une digestion de la pepsine (Kodjoh, 2014).

Une hyperchlorhydrie peut avoir plusieurs causes (Barbe, 1993) :

- Une augmentation de la masse des cellules pariétales, corollaire de l'hypersécrétion acide observée chez 30% des ulcéreux duodénaux
- Une hypersécrétion de gastrine due à une hyperplasie ou à un hyperfonctionnement des cellules à gastrine antrales.
- Une hypertonie vagale entraînant une augmentation de l'acétylcholine, de la gastrine, de l'histamine et traduisant la composante psychique (stress) qui existe chez certains sujets.
- Une hypersensibilité des cellules pariétales aux substances sécretogues.

2-3-2- La pepsine :

Dans la lumière gastrique, la pepsine digère la couche de mucus adhérent à la paroi gastrique grâce à son activité estérasique pour produire des mucines dégradées. Elle érode la couche superficielle seulement et contribue à l'amincissement de celle-ci par mucolyse de surface. Cette action mucolytique et cytolytique ne peut s'exercer qu'après acidification de la barrière muqueuse suite à la rétrodiffusion préalable des ions H⁺ (Benia et Amroune, 2006).

2-4-Facteurs pathogéniques :

L'action chlorhydropeptique agressive est renforcée par l'intrication d'autres facteurs pathogéniques qui peuvent être classés en facteurs endogènes et facteurs exogènes.

2.4.1-Les facteurs endogènes :

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

2.4.1.1-Les facteurs génétiques :

La maladie ulcéreuse est une affection à hérédité récessive liée au sexe, touchant plus souvent les hommes (Benia et Amroune, 2006). L'hypothèse d'une « susceptibilité génétique » à la maladie ulcéreuse, est attestée par : - L'existence de formes familiales d'UD retrouvée dans 20 à 50% des cas, et dans environ 25% des cas des ulcères gastriques. - L'existence d'une concordance entre jumeaux homozygotes (50%). - Le groupe sanguin « O » multiplie le risque d'ulcère duodénal de 1,5 à 2,5 fois. Cette association est plus discrète en cas d'ulcère gastrique (Cours de Résidanat, 2019).

2.4.1.2-L'hypersécrétion acide et motricité gastrique :

L'hypersécrétion acide peut être le résultat d'une augmentation de la masse cellulaire pariétale ou une augmentation de la sensibilité de la cellule pariétale aux différents stimuli (Exp : la gastrine) ce qui constitue un facteur pathogénique chez les sujets qui souffrent de ce problème (Benia et Amroune, 2006).

L'ulcère duodénal du syndrome de Zollinger- Ellison est exceptionnel. Il est lié à une hypersécrétion d'acide induite par une sécrétion tumorale de gastrine (gastrinome) (UMVF, 2009).

Dans L'estomac il existe un parallélisme étroit entre d'une part sa motricité et d'autre part la régulation de ses fonctions sécrétrices (Kahia, 2015). Dans l'ulcère de l'estomac, un ralentissement de l'évacuation est observé entraînant une stase gastrique. Ce retard peut accentuer la libération de la gastrine et la sécrétion acide, ce qui renforce l'agression (Benia et Amroune, 2006).

2.4.2- Les facteurs exogènes :**2.4.2.1-L'infection par l'Helicobacter pylori :**

En 1982 Marshall et Warren ont réussi à cultiver à partir de biopsies de muqueuse gastrique une bactérie spiralée initialement nommée *Campylobacter pyloridis*. Elle fut définitivement identifiée comme un nouveau germe et appelée *Helicobacter pylori* du fait de ses particularités génomiques et fonctionnelles notamment enzymatiques. Cette découverte a conduit à admettre que l'estomac jusqu'alors considéré comme peu propice à la multiplication bactérienne en raison de son pH très acide pouvait être le siège d'une croissance bactérienne (Société Nationale Française de Gastro-Entérologie 1995). Par la suite l'ulcère est devenu une maladie infectieuse en 2005;. L'infection à *H. pylori* est contractée le plus souvent dans l'enfance par voie oro-orale ou féco-orale, avec une incidence qui a régulièrement diminué suite à l'amélioration des conditions d'hygiène (Chermat, 2020).

Il semblerait que le seul réservoir significatif de l'HP serait l'estomac humain, quoique la bactérie peut être retrouvée au niveau de la plaque dentaire, de la salive, de l'œsophage, du duodénum, du rectum et des selles, (Chagri, 2016).

Ce bacille à gram négatif a la propriété de résister à l'acidité gastrique grâce à sa forte activité uréasique. En effet, l'uréase bactérienne hydrolyse l'urée gastrique et produit de l'ammoniac qui tamponne l'HCl et crée ainsi un microenvironnement favorable à la survie de la bactérie. Celle-ci traverse la couche de mucus et colonise la surface des cellules gastriques superficielles localisées principalement au niveau de l'antrum (Benia et Amroune, 2006).

La sévérité de l'infection et son évolution clinique sont associées aux différents facteurs notamment le statut immunitaire de l'hôte. La réponse inflammatoire initiale à l'infection à *H. pylori* entraîne la sécrétion d'un large panel de cytokines, notamment l'interleukine-1 β (IL-1 β), l'IL-8 et l'IL-17A (Outlioua, 2021).

En dehors de la réponse immunitaire à la colonisation de la muqueuse gastrique par *H. pylori*, la bactérie en elle-même provoque plusieurs dégâts au niveau de l'estomac par ses

facteurs de virulences qui induisent une destruction de l'architecture du tissu et endommagement la couche protectrice de l'estomac (Nejati et al., 2018).

Les cytokines (chimiokine) inflammatoires ainsi produites accentuent ce dommage sans pour autant éliminer la bactérie. Il en résulte une zone affaiblie dans la couche épithéliale protectrice de la muqueuse qui permet à l'acide gastrique et aux enzymes digestives de pénétrer dans la muqueuse située sous les cellules épithéliales et provoquent la formation d'une plaie ouverte : l'ulcère (Fleming, 2007).

2.4.2.2- Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) :

La capacité d AINS à provoquer des ulcérations et des saignements dans le tractus gastro-intestinal supérieur a été documentée pour la première fois par l'étude endoscopique de Douthwaite et Lintott en 1938.

La toxicité digestive des AINS concerne surtout l'estomac et le duodénum proximal. Elle se révèle souvent par une complication hémorragique. L'intensité des lésions et la gravité des complications s'accroissent avec l'âge. Les lésions induites par les AINS sont des érosions ou des ulcérations superficielles, généralement multiples, plus souvent localisées sur la muqueuse antrale (Oueldelhachemi, 2012).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens inhibent la COX, qui transforme les phospholipides membranaires en prostaglandines. Les prostaglandines agissent sur l'inflammation en inhibant la migration des polynucléaires et l'adhésion des plaquettes, qui sont les étapes initiales du processus inflammatoire. Les prostaglandines modulent également la réparation tissulaire et la fibrose (Lamarque et Delchier, 1999).

Les AINS peuvent endommager la muqueuse gastroduodénale via plusieurs mécanismes, notamment l'effet irritant topique de ces médicaments sur l'épithélium, l'altération des propriétés de barrière de la muqueuse, la suppression de la synthèse des prostaglandines gastriques, la réduction du flux sanguin de la muqueuse gastrique et les interférences avec la réparation des blessures superficielles. La présence d'acide dans la lumière de l'estomac contribue à la pathogenèse des ulcères et des saignements induits par les AINS, en altérant le processus de réparation, en interférant avec l'hémostase et en inactivant

plusieurs facteurs de croissance qui sont importants dans la défense et la réparation des muqueuses (Wallace, 2000).

2.4.2.3- Le stress :

L'ulcération de stress a été décrite pour la première fois en 1969 lorsque des lésions focales de la muqueuse du fundus gastrique ont été signalées lors d'examens post-mortem chez 7 (sur 150) patients gravement malades (Skillman et al., 1969).

Les manifestations digestives du stress sont polymorphes. L'ulcère gastrique et/ou duodénal en est l'expression la plus caractéristique. Il s'agit d'ulcères aigus qui se constituent brutalement prenant parfois une allure grave (Ouedfel, 1990).

La relation entre le stress et l'ulcère s'établit par voie neuro-hormonale, et passe vraisemblablement par des changements de la vascularisation. Ces modifications conduisent à une hypersécrétion chlorhydropeptique qui provoque un détournement de la circulation par des shunts artério-veineux d'où des zones ischémiques apparaissant, de sécrétion et de la motricité de l'estomac (Benia et Amroune, 2006).

Des études endoscopiques ont depuis identifié qu'entre 74 et 100 % des patients gravement malades présentent des érosions muqueuses liées au stress et une hémorragie sous-épithéliale dans les 24 heures suivant l'admission (Figure 5 A) (Mutlu et al., 2001).



Figure 5: Maladie des muqueuses liée au stress.

Érosions antrales gastriques (Plummer et al., 2014)

Ces lésions sont généralement superficielles et asymptomatiques, mais peuvent s'étendre dans la sous-muqueuse et la musculature propria et éroder des vaisseaux plus gros, provoquant des saignements manifestes et cliniquement significatifs (Figure 5B) (Plummer et al., 2014).

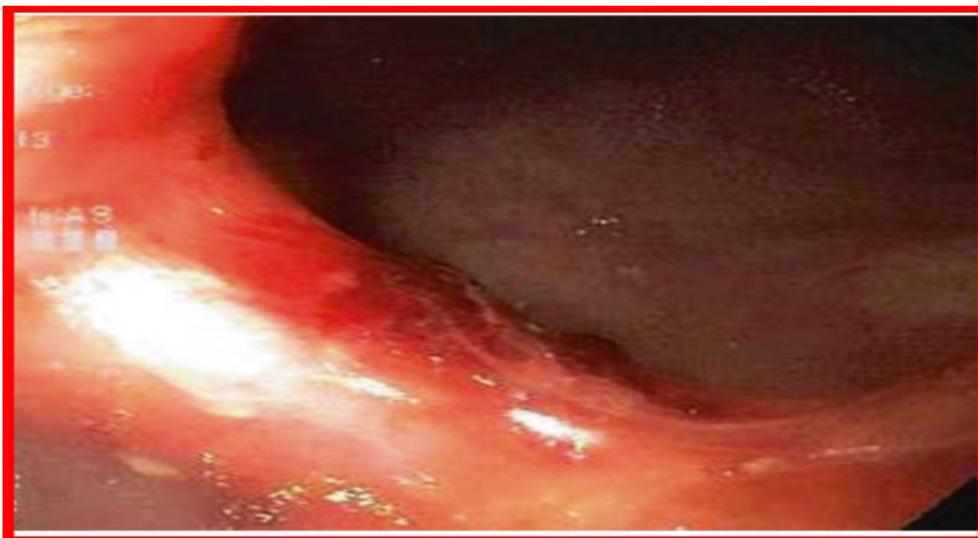


Figure6 : Maladie des muqueuses liée au stress.

Ulcère pylorique avec caillot adhérent (Plummer et al., 2014).

2.4.2.4- Le régime alimentaire :

Parmi les expositions environnementales qui pourraient stimuler la sécrétion gastrique ou endommager la muqueuse gastrique, l'alimentation a reçu beaucoup d'attention. Cependant, bon nombres d'études épidémiologiques portant sur la consommation d'alcool de café ou de thé, de sel ou d'aliments salés, d'aliments orientaux (épicés), le lait et les fruits ont produit des résultats incohérents (Ikuko et al., 1992).

Par la suite également, aucune étude n'a établi de lien probant entre l'alimentation et l'ulcère peptique. Les patients atteints d'ulcère décrivent souvent une dyspepsie associée à l'ingestion de certains aliments, principalement des aliments épicés, mais les preuves que ces aliments provoquent une ulcération sont pratiquement inexistantes, le café, le thé et les colas sont de puissants sécrétagogues d'acide gastrique, mais les études épidémiologiques n'ont pas établi de lien entre ces boissons et maladie de l'ulcère peptique (Hood et al., 1999).

Cependant d'autres études semblent plus nuancées. Le café, même décaféiné, augmenterait la production d'acide gastrique, entraînant des irritations des muqueuses. Il en irait de même pour les boissons gazeuses qui, en plus d'augmenter la production d'acide, sont gazeuses et provoquent une distension gastrique, et sont liées à la dyspepsie (Marotta et Floch, 1993).

Il est à noter qu'il important de prendre en compte les tolérances individuelles, en faisant attention à l'existence d'idées fausses sur les aliments et leurs actions dans l'organisme (Vomero et Colpo, 2014).

2.5- Le diagnostic :

Le diagnostic de l'ulcère doit toujours être établi avant d'entreprendre tout traitement ; la fibroscopie est indispensable pour confirmer le diagnostic, préciser le siège de l'ulcère et affirmer sa bénignité grâce aux biopsies, le test de confirmation de l'infection par l'H. pylori doit également être établi (Balian, 2011).

2.5.1- Le diagnostic direct :**2.5.1.1-Tests à uréase :**

Il est considéré comme l'un des moyens de diagnostics de première ligne de l'infection à l'*H.pylori* chez les patients bénéficiant d'une endoscopie haute (Burri et Meier, 2011 ; Lahmidani et al., 2013). Ils sont basés sur la mise en évidence de l'activité uréasique d'une biopsie contaminée par *H. pylori* (Monterio et Megrand, 1999).

2.5.1.2-Examen histologique :

Lorsque la densité bactérienne est élevée la sensibilité et la spécificité de l'examen histologique avoisinent, D'autre part, la sensibilité diminue lorsque le nombre de bactéries est faible (Drumm et al., 2000).

2.5.1.3-Technique d'amplification génique :

L'amplification génique (polymérisation en chaîne : PCR) a une excellente sensibilité et spécificité pour le diagnostic de l'infection (Burri et Meier, 2011 ; Lamarque et al., 2012; Karidia et al., 2015). C'est une technique qui permet d'obtenir rapidement de multiples copies d'un fragment d'ADN spécifique de la bactérie cible dans des prélèvements gastriques ou autres tel que la salive et les selles (Lamarque et al., 2012).

2.5.2-Diagnostic indirect :**2.5.2.1- La sérologie :**

La sérologie est le test non invasif le plus simple et le plus disponible, elle est facilement applicable chez l'enfant, d'où le grand intérêt en pédiatrie, elle permet la détection des anticorps anti *H. pylori* dans le sang ou dans la salive, certains l'utilisent pour contrôler l'éradication de cette germe (Dominique, 2003).

2.5.2.2-Teste Respiratoire à l'urée marquée au carbone 13 :

Ce test détecte une infection active par la mise en évidence d'une activité uréasique, qui est marquée par un isotope non radioactif du carbone et à mesurer et marquer l'activité dans l'air expiré de C13 résultant de la dégradation de l'urée par l'uréase de l'H. pylori (Bentaher, 2017).

2.5.2.3-Détection d'AC et d'AG :

La méthode immuno-enzymatique (ELISA) est la plus couramment utilisée pour détecter les anticorps anti- H. pylori dans le sérum (De Korwin, 2003 ; Spalinger, 2012). Ainsi la détection de la présence d'antigènes de H. pylori dans les selles par une technique ELISA ou immuno-chromatographique (Monterio et Megrand, 1999), est utilisable à tous les âges, et est sans doute la méthode la plus pratique en pédiatrie, Cependant la détection des anticorps IgG anti H. pylori dans la salive et l'urine à l'intérêt d'être encore moins invasive qu'un prélèvement sanguin utilisée par le test ELISA (Bentaher, 2017 ; Spalinger, 2012).

2.5.3-Autre diagnostic :

Il y a deux explorations sont utiles dans le diagnostic de l'ulcère évolutif :

2.5.3.1. Endoscopie :

La fibroscopie gastroduodénale est l'examen de choix pour le diagnostic de l'ulcère gastroduodéal, Il s'agit de la technique la plus sensible et la plus spécifique pour le diagnostic et la surveillance de la maladie ulcéreuse pour rechercher les lésions associées à H. pylori (Besnard et al., 2000 ; Duché, 1992).

2.5.3.2-Radiologie :

L'ulcère siège en général sur la petite courbure horizontale, se traduit par une ulcération entourée d'une zone à limites floues qui correspond au halo de l'oedème, il est donc vu de face (Bernier, 1987).

2.6-Les complications de l'ulcère gastrique :**2.6.1-Les hémorragies digestives :**

Il s'agit de la complication la plus fréquente, l'hémorragie peut être dû à une rupture d'une artère ou d'une artériole au fond de l'ulcère, à un saignement muqueux péri-ulcéreux ou à ces deux mécanismes associés. Certains facteurs peuvent favoriser la survenue d'une hémorragie digestive chez un ulcéreux tel que la prise d'aspirine, AINS, les traitements anticoagulants (Sokic et al., 2007).

L'hémorragie peut être le seul et unique symptôme d'un ulcère. Les ulcères hémorragiques peuvent entraîner le vomissement de sang acidifié qui ressemble à du marc de café ou le passage de selles noires. Lorsqu'un ulcère saigne et continue de saigner sans être traité, l'individu peut devenir anémique (Anonyme, 2020).

2.6.2-Les perforations aiguës :

Cette complication est beaucoup moins fréquente dans l'ulcère gastrique. La perforation d'ulcère est marquée par une douleur brutale et intense, de siège initialement épigastrique diffusant ensuite dans tout l'abdomen. L'évolution peut se faire vers la guérison ou le développement d'un abcès sous phrénique imposant alors l'intervention chirurgicale. Elle est accompagnée de nausées, souvent de vomissement et de signes de choc. Elle est favorisée par un traitement par AINS (Oueldelhachmi, 2012).

2.6.3-Les sténoses pyloro-bulbaires :

La sténose complique plutôt les ulcères duodénaux, le signe clinique essentiel de la sténose est la survenue de vomissements alimentaires post prandiaux tardifs, souvent précédés d'épigastalgies, et soulagé par l'expulsion du contenu intragastrique. Ces vomissements deviennent de plus en plus espacés et volumineux. Le diagnostic de la sténose ulcéreuse est fait grâce à :

-L'endoscopie : montre le siège de la sténose qui est en général bulbaire et infranchissable par la fibroscopie.

-L'examen radiologique de l'estomac ou la TOGD (transit oesogastroduodéal) : très utile pour évaluer la réalité et l'importance de la sténose.

Le traitement de la sténose ulcéreuse comprend la correction des troubles Hydro-électrolytiques, l'évacuation de l'estomac et le traitement de la maladie Ulcéreuse (Oueldelhachmi, 2012).

2.6.4-La cancérisation :

Cette complication concerne uniquement l'ulcère gastrique. Aucun signe clinique ne permet de la prévoir, ce qui impose une surveillance endoscopique et histologique régulière de tout ulcère gastrique (Oueldelhachmi, 2012).

2.7- Le Traitement :

2.7.1-le traitement médicamenteux :

Deux classes de médicaments sont le plus souvent prescrites pour le traitement de la maladie ulcéreuse. Il s'agit notamment des anti-sécrétoires qui inhibent l'effet agresseur chlorhydropeptique et les protecteurs de la muqueuse qui ont pour rôle d'augmenter sa résistance (Adoue, 2016).

2.7.1.1- Les antisécrétoires (anti-acides) :

Ils inhibent la production d'acide chlorhydrique par la cellule pariétale qui est située dans les glandes fundiques. Cette cellule possède sur la membrane basale trois types de récepteurs répondant à la stimulation de la gastrine, de l'histamine et de l'acétylcholine. Cette stimulation déclenche une série de réactions dont la finalité est la sécrétion de l'acide chlorhydrique à la faveur d'une enzyme (H^+ / K^+ ATPase) appelée également la pompe à protons. L'inhibition de la production des ions est obtenue soit on bloquant les récepteurs membranaires par les antihistaminiques, et les anticholinergiques soit en inhibent la pompe à protons (Carole, 1995).

2.7.1.2 Les anti- histaminiques :

Ils sont des antagonistes des récepteurs H₂, plus couramment appelés anti-H₂, ils inhibent la sécrétion de suc gastrique (acide) activée par la prise d'aliments, en se fixant sur les récepteurs membranaires H₂ de l'histamine des cellules pariétales gastriques, en bloquant ces dernier de façon sélective, aussi peut être utilisée dans des associations médicamenteuses visant à éradiquer *Helicobacter pylori* (Wiart, 2015 ; N'dri, 2013).

2.7.1.3- Les inhibiteurs de la pompe à protons :

Les inhibiteurs de la pompe à protons agissent en réduisant la sécrétion gastrique par inhibition de la pompe ATPasique H⁺/K⁺ des cellules pariétales, s'opposant au transport du proton vers la lumière gastrique. Ils inhibent également l'uréase ou l'ATPase de *H.pylori* et ils pourraient à eux seuls réduire l'inoculum bactérien antral (Gisbert JP, Khornami S, Calvert X et al).

Les principales molécules de cette classe sont l'oméprazole et lansoprazole. A l'heure actuelle, Ils sont les seules molécules Susceptibles d'inhiber totalement la sécrétion acide. Leur inhibition s'exerce aussi bien sur l'inhibition de la sécrétion acide d'origine vagale et histaminique en comparaison aux anti-H₂. Cependant chez les patients de réanimation, même de fortes doses d'oméprazole (supérieures à 240 mg par jour) administrées par voie veineuse sont incapables de faire passer le pH gastrique au-dessus de 4 (Benia et Amroune, 2006).

2.7.1.4- Les anticholinergiques :

Ces agents pharmacologiques agissent principalement sur les récepteurs M₁ de l'estomac et inhibent la sécrétion acide, essentiellement en diminuant le volume sécrété sans pour autant modifier la concentration en ions H⁺. Ils ne possèdent pas d'effets significatifs sur le pH gastrique. Leurs efficacité sur la sécrétion acide est comparable aux effets des anti-H₂.

D'autant plus, ils exercent un effet cytoprotecteur par la stimulation de la synthèse locale de PGs Comme conséquence. La capacité tampon du mucus gastrique est augmentée via une augmentation de la sécrétion de mucus et de bicarbonates.

Les anticholinergiques peuvent aussi améliorer le débit sanguin muqueux, indépendamment de leurs effets sur la sécrétion des PGs. La tropine et la pirenzopine sont des puissants anticholinergiques (Benia et Amroune, 2006).

2.7.1.5- Les protecteurs de la muqueuse :

a- Le sucralfate :

Le Sucralfate est un antiulcéreux topique agissant en formant un complexe avec le suc gastrique sous forme d'emplâtre, protégeant ainsi la paroi de l'estomac de l'acidité gastrique. Il n'a pas d'activité anti sécrétoire à proprement parler, mais il est utilisé en cas de troubles digestifs de moyenne intensité (Wuart, 2015).

b- les analogues des prostaglandines :

Les analogues des prostaglandines, en plus d'inhiber la sécrétion d'HCl gastrique, protègent la muqueuse gastrique en augmentant la sécrétion de mucus et de bicarbonate par leur liaison aux récepteurs des prostaglandines des cellules pariétales. Ils agissent aussi en augmentant le débit sanguin au niveau de la muqueuse gastrique. Ils favorisent également la régénération de l'épithélium. Le misoprostol, l'agent le plus utilisé de cette classe, est un analogue synthétique des prostaglandines E1. Son utilisation est basée sur le fait que les anti-inflammatoires non stéroïdiens causeraient des ulcères en inhibant la synthèse des prostaglandines diminuant ainsi la capacité protectrice de la barrière muqueuse gastrique (Beaulieu, 2015).

2.7.1.6- Traitement d'éradication de l' H. pylori :

Le traitement d'éradication d'H.pylori repose sur une stratégie dite la trithérapie. Cette trithérapie incluse : un antisécrétoire associé à deux antibiotiques pendant 7 jours, un inhibiteur de la pompe à protons à double dose en deux prises (l'oméprazole, la lansoprazole et la pantoprazole) et deux antibiotiques les plus prescrits sont les: amoxicilline, clarithromycine et métronidazole ou clarithromycine et métronidazole ou tinidazole. L'absence de cicatrisation après un traitement de 3 à 4 mois doit faire discuter l'indication

chirurgicale en raison du risque de se développer d'un cancer gastrique méconnu (Benia et Amroune, 2006).

2.7.1.7- les effets indésirables des principaux traitements conventionnels de l'ulcère gastrique :

Malgré leurs effets bénéfiques par certains côtés, les traitements conventionnels des ulcères peptiques, tels que les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) et les antagonistes des récepteurs de l'histamine-2 (H2), ont démontré des effets indésirables, des rechutes et diverses interactions médicamenteuses (Kuna et al., 2019).

Il a été longtemps considéré que les effets secondaires des IPP, tels que maux de tête, diarrhée, constipation et gêne abdominale, sont mineurs et faciles à gérer. Il en est autrement aujourd'hui, en effet, des études récentes ont suggéré une forte relation entre l'utilisation des IPP et plusieurs effets indésirables graves. Certains des effets indésirables des IPP sont liés à leur suppression de la sécrétion d'acide gastrique, permettant aux pathogènes microbiens ingérés qui auraient été détruits par l'acide gastrique de coloniser le tractus gastro-intestinal supérieur et provoquer des infections. Des rapports suggèrent que l'utilisation des IPP pourrait augmenter le risque d'infections entériques telles que la salmonelle et *Campylobacter*, pneumonie communautaire (Lambert et al., 2015), infections à *Clostridium difficile* (Kwok et al., 2012), et péritonite bactérienne spontanée (Deshpande et al., 2012).

La suppression par les IPP de la sécrétion de l'acide gastrique peut également affecter l'absorption de certaines vitamines, minéraux et médicaments. Il existe des rapports de patients sous IPP développant une carence en vitamine B12 et en fer anémie par carence (Lam et al., 2013). Les IPP pourraient également augmenter le risque d'ostéoporose et de fractures osseuses en interférant avec l'ionisation et la solubilisation des sels de calcium nécessaires à leur absorption (Koivisto et al., 2005).

Des données biochimiques, cellulaires, ex vivo et in vivo révèlent que les IPP couramment prescrits pourraient augmenter le stress oxydatif, réduire la fonction vasodilatatrice et altérer les mécanismes vasoprotecteurs. Une telle perturbation de l'homéostasie vasculaire peut expliquer l'augmentation des événements cardiovasculaires

indésirables majeurs et de la mortalité associées à l'utilisation prolongée d'IPP dans de vastes essais cliniques de patients atteints de syndrome coronarien aigu (Ghebremariam et al., 2014).

Les antagonistes des récepteurs de l'histamine-2 (H2RA) diminuent la sécrétion d'acide en inhibant les récepteurs de l'histamine-2 sur les cellules pariétales gastriques. Historiquement, la cimétidine était le premier H2RA disponible. La ranitidine, la famotidine et la nizatidine sont les plus populaires. Les antagonistes des récepteurs H2 sont généralement bien tolérés. Les effets indésirables sur le système nerveux central sont plus fréquents chez les personnes âgées (anxiété, confusion, étourdissements, maux de tête). La cimétidine peut provoquer certains effets endocriniens indésirables, en particulier chez l'homme (diminution de la libido, impuissance, gynécomastie) (Kester et al. ; 2012).

D'un autre côté, les antagonistes des récepteurs H2 peuvent interférer avec l'absorption d'autres médicaments en modifiant la vidange gastrique, en se liant directement à un autre médicament ou en modifiant le pH intragastrique. Il a été rapporté que la cimétidine retarde la vidange gastrique, tandis que la ranitidine et la nizatidine l'accélèrent. Certains médicaments qui sont des bases faibles, tels que les antifongiques kétoconazole et itraconazole, nécessitent un environnement acide pour une absorption optimale. Lorsque le pH augmente en réponse aux antagonistes des récepteurs H2, l'absorption de ces médicaments diminue (Schubert, 2004).

2.7.2- Traitement de l'ulcère peptique avec des produits naturels :

Les traitements conventionnels de l'ulcère gastrique ont permis le développement rapide de puissants médicaments antiulcéreux au cours des dernières décennies. Les antagonistes des récepteurs H2, et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ainsi que la thérapie d'éradication d'*Helicobacter pylori* ont été essentiels à la cicatrisation de l'ulcère à la prévention des complications et la réduction des récurrences. Cependant, malgré ces progrès, certains patients souffrent de récurrence ou d'intraitabilité malgré un traitement antiulcéreux continu. Il a été constaté que la gastroprotection provenant de certains produits naturels était très efficace dans la qualité de la cicatrisation de l'ulcère, ainsi que l'amélioration des symptômes cliniques avec moins d'effets secondaires (Kangwan et al., 2014).

2.7.2.1- Les plantes médicinales :

Les plantes médicinales sont utilisées depuis l'aube de la civilisation pour maintenir la santé et traiter les maladies. L'organisation mondiale de la santé estime qu'environ les trois quarts de la population mondiale utilisent actuellement des herbes et d'autres formes de médecines traditionnelles pour traiter leurs maladies, car l'utilisation de ces composés est considérée comme sûre (Who, 2003 ; Kuruvilla, 2002).

Les plantes à activité anti-ulcérogène ont été utilisées soit comme matières premières obtenues par extraction avec des solvants, soit comme composés isolés individuels (Amani et al., 2013).

L'effet gastroprotecteur du rhizome de *Zingiber Officinale* Roscoe (Zingiberaceae) été évalué dans différents modèles d'ulcères gastriques induits par l'éthanol et l'acide acétique chez le rat. Les résultats ont prouvé que l'extrait présentait une inhibition dose-dépendante de l'indice d'ulcère et qu'il prévenait également les dommages oxydatifs de la muqueuse gastrique (Arun et al., 2010).

L'extrait méthanolique de *Cissus quadrangularis* (communément appelé raisin veldt ou épine dorsale du diable) administré par voie orale à des rats révélés des effets protecteurs contre l'ulcère gastrique meilleurs que la ranitidine sur des modèles d'ulcère gastrique induit par l'aspirine chez le rat (Shanthi et al., 2010).

Coriandrum sativum, a été évalué pour son activité gastroprotectrice. Le prétraitement par voie orale s'est avéré fournir une protection dose-dépendante contre les effets ulcérogènes de différents agents nécosants sur les lésions histopathologiques induites par l'éthanol (Al-Mofleh et al., 2006).

Les extraits d'*Anthemis melanolepis* Boiss (Asteraceae), *Cerastium candidissimum* Caryophyllaceae), *Chamomilla recutita* (Asteraceae), *Conyza albida* (Asteraceae), *Dittrichia viscosa* (L.) W.Greuter (Asteraceae), *Origanum vulgare* L. (Lamiaceae) et *Stachys alopecuroides* (L.) Benth. (Lamiaceae) se sont avérées actives contre une souche standard et 15 isolats cliniques de *H. pylori* (Stamatis et al., 2003).

Parmi la riche flore mondiale inexploitée, un grand nombre d'espèces ont des usages médicinaux folkloriques. Extraits de plante *Angelica archangelica*, *Carum carvi*, *Chelidonium majus*, *Iberis amara*, *Matricaria recutita*, *Melissa officinalis*, *Homotha piperita*, *Silybum marianum* (Khayyal et al., 2001).

Anthemis nobilis, *Brassica oleracea*, *Matricaria chamomilla*, *Maytenus aquifolium*, *Symphytum officinalis*, *Sorocea blomplandii*, *Zolernia ilicifolia* (Alonso, 1998), et *Glycyrrhiza glabra* (Haraguchi et al., 2000) sont utilisés pour le traitement des ulcères gastriques et produisent une activité anti-ulcérogène dose-dépendante associée à une diminution de la production d'acide et une augmentation de la sécrétion de mucine, une augmentation de la libération de PGE2 et une diminution des leucotriènes. L'activité anti-ulcérogène des extraits de *Rhizophora mangle* L. était en effet due, au moins en partie, à la présence de tanins (Perera et al., 2001).

Les composés actifs des plantes, les flavonoïdes, les triterpènes et les tanins peuvent être considérés comme des composés actifs possibles contre les lésions gastriques en agissant comme facteurs de protection ou en augmentant l'activité antioxydante. Trois mécanismes distincts de protection par les flavonoïdes ont été identifiés : l'altération du métabolisme du GSH, l'extinction des espèces réactives de l'oxygène et l'inhibition de l'influx de Ca²⁺ qui signale la dernière étape de la cascade de mort cellulaire induite par le glutamate (Ishige et al., 2001).

2.7.2.2- Le miel :

A- Définition :

Du point de vue de la législation, le miel est défini comme « la denrée produite par les abeilles mellifiques à partir du nectar des fleurs ou de certaines sécrétions provenant de parties vivantes de plantes ou se trouvant sur elles, qu'elles butinent, transforment, combinent avec des matières propres, emmagasinent et laissent mûrir dans les rayons de la ruche. A l'exception du miel filtré, aucun pollen ou constituant propre au miel ne doit être retiré, sauf si cela est inévitable lors de l'élimination de matières organiques et inorganiques étrangères », Cette denrée peut-être fluide, épaisse ou cristallisée. ». De plus, l'ajout de l'adjectif « pur »

associé au mot « miel » est interdit car c'est un produit 100% naturel, sans additif alimentaire (Blanc, 2010).

B-composition :

La composition du miel varie d'une variété à l'autre, et est influencée par de nombreux facteurs tels que la nature du sol et du végétal, le moment et le mode de la récolte, le mode d'extraction et de conservation, la race d'abeille, l'état physiologique de la colonie et surtout le type de nourrissage (Bogdanov et al., 2006).

B.1-Les sucres :

Les sucres sont les majeurs constituants du miel, ils comptent pour 95% de sa matière sèche (Manyi-Loh et al., 2011). Les principaux sucres sont le glucose et le fructose et à un très moindre degré le saccharose. Le rapport d'un type de sucre à l'autre dépend de la source, c'est-à-dire du pâturage de fleurs, et dans une certaine mesure de l'enzyme invertase, qui décompose le sucre ordinaire dans le raisin et les fruits. Cette enzyme est située dans la fleur dont les abeilles récoltent le nectar, mais elle est également présente dans le corps de l'abeille (Tafere, 2021).

En outre, environ 25 sucres différents ont été détectés. Les principaux oligosaccharides dans les miels de fleurs sont les disaccharides : maltose, turanose, erlose. Le miel de miellat contient en plus les trisaccharides, melezitose et raffinose. Des traces de tétra et de pentasaccharides ont y été également isolés (Bogdanov, 2011).

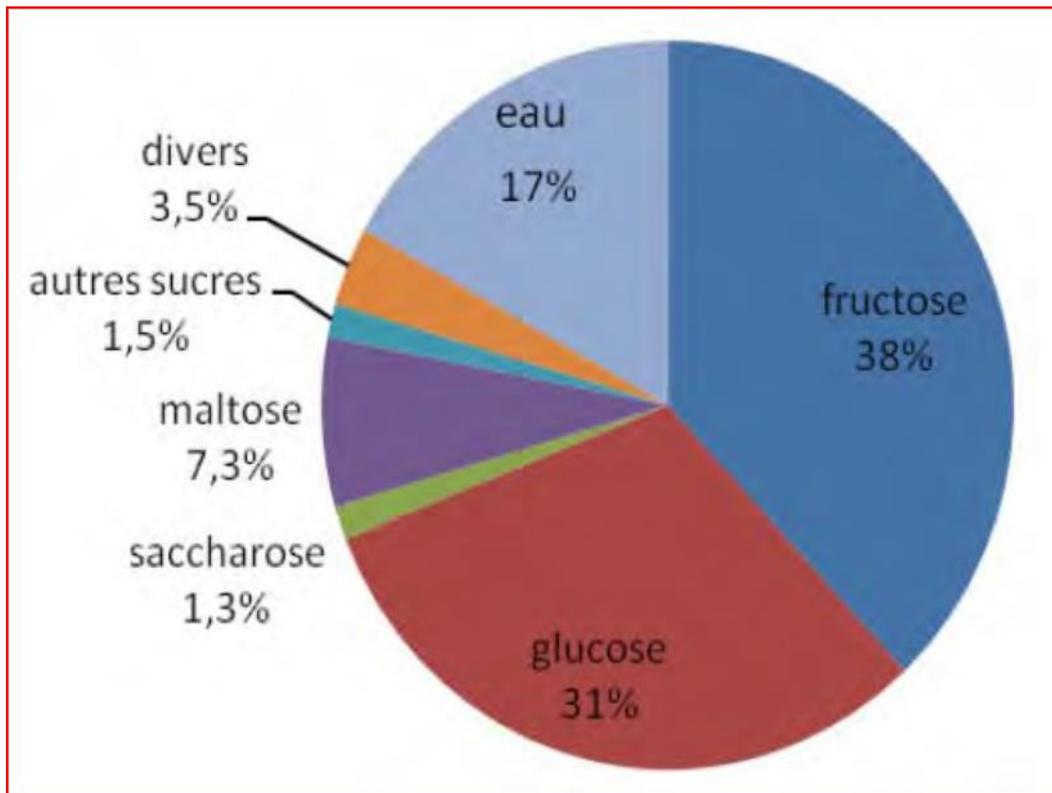


Figure 7 : Composition moyenne du miel (Rossant, 2011).

B-2- Eau :

Quantitativement, l'eau est la deuxième composante la plus importante du miel. La teneur en eau du miel dépend de facteurs divers tels que l'origine botanique et géographique du nectar, les conditions pédologiques et climatiques, la saison de récolte, l'intensité du flux de nectar, le degré de maturation, la manipulation par les apiculteurs et l'extraction pendant la période de récolte ainsi que les conditions de traitement et de stockage (De-Melo et al., 2017).

La teneur en eau du miel est un aspect qualitatif qui détermine la capacité du miel à rester frais et à éviter la détérioration par la fermentation des levures. Les miels à très faible teneur en humidité sont difficiles à manipuler et à transformer (Estupiñan et al., 1998).

A l'inverse, les miels dont le taux d'humidité est supérieur à 18% ont tendance à fermenter, car la pression osmotique du sucre n'est pas assez puissante pour éviter la prolifération des levures osmophiles (tolérantes au sucre) (Bogdanov et Martin, 2002).

B.3- Acidité et pH :

La plupart des miels sont acides. Le pH des miels de fleurs varie entre 3,3 et 4,6. Une exception est le miel de châtaignier avec une valeur de pH relativement élevée de 5 à 6. Les miels de miellat, en raison de leur teneur en minéraux plus élevée, ont une valeur de pH plus élevée, variant entre 4,5 et 6,5 (Bogdanov, 2011).

La teneur en acides du miel est relativement faible mais elle est importante pour le goût du miel. La plupart des acides sont ajoutés par les abeilles. Le principal acide est l'acide gluconique, un produit de l'oxydation du glucose par le glucose oxydase (Echigo et Takenaka, 1974). Les acides suivants ont été trouvés en quantités mineures : formique, acétique, citrique, lactique, maléique, malique, oxalique, pyroglutamique et succinique (Mato et al., 2003).

B.4- Acides aminés et protéines :

Les protéines sont présentes dans le miel à partir du nectar et du pollen en tant que parties intégrantes des plantes. Les protéines du miel peuvent se présenter sous la forme d'une structure très complexe ou sous la forme de composés simples, c'est-à-dire des acides aminés (Alvarez-Suarez et al., 2013).

La teneur en acides aminés et en protéines est relativement faible, au maximum 0,7 %. Le miel contient presque tous les acides aminés physiologiquement importants. Le principal acide aminé est la proline qui mesure la maturité du miel. La teneur en proline des miels normaux doit être supérieure à 200 mg/kg. Des valeurs inférieures à 180 mg/kg signifient que le miel est probablement frelaté par addition de sucre (Bogdanov, 2006).

Une petite fraction des protéines présentes dans le miel sont des enzymes telles que l'invertase, l' α - et β -glucosidase, la catalase, la phosphatase acide, la diastase et le glucose oxydase (Sakbosnar et Sakac, 2012).

L' α -amylase et la β -amylase sont des diastases qui transforment l'amidon en glucose. Les invertases (fructo-invertase et gluco-invertase) sont responsables de la transformation du saccharose du nectar en lévulose et dextrose du miel. La glucose-oxydase donne naissance à

du peroxyde d'hydrogène (eau oxygénée), facteur antibiotique naturel et à de l'acide gluconique (Le Bihan, 2016).

B.5- flavonoïdes et polyphénols :

Les flavonoïdes et les polyphénols, qui agissent comme antioxydants, sont les deux principales molécules bioactives présentes dans le miel. Des preuves récentes ont montré la présence de près de trente types de polyphénols dans le miel (Syazana et al., 2012).

En général, les composés les plus phénoliques et flavonoïdes du miel sont l'acide gallique, l'acide syringique, l'acide ellagique, l'acide benzoïque, l'acide cinnamique, l'acide chlorogénique, l'acide caféique, l'isorhamnétine, les acides féruliques, la myricétine, la chrysin, l'acide coumarique, l'apigénine, la quercétine, le kaempférol, l'hespérétine , galangine, catéchine, lutéoline et naringénine (Carlos et al., 2011).

-Tableau 1: Composition moyenne des miels européens (Hoyet, 2005).

Composition	Pourcentage total	Type de composés	Principaux composants
Eau	15 à 20% (moyenne 17%)		
Hydrates de carbone	75 à 80 %	Monosaccharides	Glucose (33%) Fructose (39%)
		Disaccharides	Maltose (0,9%), Isomaltose, Saccharose (2,3%)
		Polysaccharides	Erllose, Raffinose, (mélézitose), (kojibiose), (dextrantriose), (mélibiose)
Substances diverses	1 à 5 %	Acides (0,1 à 0,5%)	Gluconique (0,1 à 0,4 %), (maléique), (succinique), (oxalique), (glutamique), (pyroglutamique), (citrique), (glucuronique), formique (0,01 à 0,05%)
		Protéines et acides aminés (0,2 à 2%)	Matières albuminoïdes, matières azotées, (proline), (tyrosine), (leucine), (histidine), (alanine), (glycine), (méthionine), (acide aspartique)
		Vitamines	B,C, (A,D,K)
		Enzymes provenant des glandes hypopharyngiennes	Amylases α et β , gluco-invertase, glucose oxydase
		Enzymes provenant du nectar	(Catalase), (amylases), (phosphatases acides)
		Minéraux	K, Ca, Na, Mg, Mn, Fe, Cu, (Co, B, Si, Cr, Ni, Au, Ag, Ba, P, Cs)
Arômes		Esters	Méthylantranylates, acétates, méthyléthylcétone...
		Aldéhydes et acétones	Formaldéhyde, acétaldéhyde...
		Alcools	Méthanol, éthanol, isobutanol, 2-phényléthanol...
Flavones			Flavanol, catéchine, quercétine
Lipides	Traces	Acides gras	(Acides palmitique, butyrique, caprique, caproïque, valérique)
Les substances indiquées entre parenthèses sont à l'état de traces; les % sont donnés par rapport au poids total du miel			

C. Quelques notions sur les propriétés cicatrisantes du miel :

Le miel est connu pour guérir une grande variété de maux et peut être utilisé comme un puissant agent anti-inflammatoire et cicatrisant. Ces bioactivités vitales du miel sont beaucoup moins connues que ses activités antibactériennes, antioxydantes et autres activités biologiques. Cependant, de nombreux essais cliniques ont été rapportés que, lorsque le miel est appliqué sur la plaie, il diminue l'inflammation, il a un effet apaisant et cicatrisant (Hadagali et Chua, 2014).

Grâce à son effet osmotique élevé le miel va drainer les exsudats à partir des tissus sous-jacents à la manière de l'hydrogel osmotique. Le pH des plaies chroniques en particulier est généralement alcalin avec des exsudats caustiques susceptibles de dégrader la peau péri-lésionnelle. La diminution du pH de la plaie apparaît donc favorable à la cicatrisation. Le miel agit également par son effet antibactérien lié à l'osmolarité, à la libération de peroxyde d'hydrogène (voie peroxyde) et/ou à la présence de MGO ou β -défensine (Le Bihan, 2016).

Le miel est de plus en plus accepté comme agent pour le traitement des ulcères, des escarres et d'autres infections (Cooper et Molan, 2002). Le soutien à l'utilisation du miel comme traitement des ulcères gastro-duodénaux et de la gastrite provient du folklore traditionnel ainsi que des rapports des temps modernes. Le miel peut favoriser la réparation de la muqueuse intestinale endommagée, stimuler la croissance de nouveaux tissus et agir comme agent anti-inflammatoire (Molan, 2001).

Au cours de la cicatrisation, le miel stimule la formation du tissu de granulation et facilite l'épithélialisation (Salcido, 2008). Il a été démontré que le miel stimule les monocytes pour produire des cytokines inflammatoires (TNF- α , IL-1 β et IL-6), ayant un rôle important et favorable dans la phase inflammatoire du processus de cicatrisation (Tonks et al., 2003).

Le miel stimule la prolifération des kératinocytes (élément primordial du processus d'épithélialisation), en régule de façon positive l'expression des cytokines TNF- α , IL-1 β et TGF- β ainsi que la matrix metalloproteinase-9 (Majtan et al., 2010).

La partie II :

La partie expérimentale

Partie Expérimentale

A. MATERIEL :

1. Les produits utilisés dans le protocole :

- Le miel d'euphorbe utilisé dans cette expérience comme une substance naturelle pour lutter contre les ulcères gastriques, il a été récolté dans la région de Laghouat en septembre 2021.

- Oméprazol qui est un médicament gastro protecteur.

- Ethanol utilisé comme agent ulcérogène.

2. Animaux et conditions d'élevage :

L'expérimentation a été réalisée au niveau du service de chirurgie de l'institut des Sciences Vétérinaires de Tiaret.

Les animaux utilisés dans notre étude sont 30 rats blancs Wistar, tous des mâles de poids compris entre 223-306 g.

Pendant la phase d'adaptation l'ensemble des rats réparties dans des cages recevaient une alimentation concentrée granulés et de l'eau à volonté. **(Photo.1)**



Photo 1 : Rats dans des cages adaptées.

Partie Expérimentale

Les rats ont été divisés en six groupes de 5 répartis comme suit :

Groupe 1 : Rats sains : N'ont reçu que du sérum physiologique pendant 7 jours avant l'induction. (**Contrôle négatif**).

Groupe 2 : Rats induits par un ulcère gastrique : L'ulcération a été induite après une administration orale d'oméprazole (200 mg/kg de poids corporel) pendant 07 jours (**Témoin positif**).

Groupe 3 : Rats qui ont reçus du miel d'euphorbe dilué à 2 % (effet protecteur) : Avant l'induction de l'ulcère gastrique, le miel d'euphorbe (2%) a été administré pendant 7 jours.

Groupe 4 : Rats qui ont reçus du miel d'euphorbe dilué à Miel 1% (effet protecteur) : Avant l'induction de l'ulcère gastrique, du miel d'euphorbe (1%) a été administré pendant 7 jours.

Groupe 5 : (Groupe thérapeutique) : Le miel d'euphorbe à 2%, a été administré pendant 7 jours après l'induction de l'ulcère gastrique.

Groupe 6 : (Groupe thérapeutique) : Le miel d'euphorbe à 1%, a été administré pendant 7 jours avant et après l'induction de l'ulcère gastrique.

N.B : 24h avant l'induction de l'ulcère, les rats étaient en diète hydrique. Ils ont ingéré les substances suivantes (Miel dilué, Oméprazol et l'éthanol) à travers une sonde métallique adapté à l'espèce.

La méthode suivie est celle décrite par un ensemble d'auteurs : **Li et al., 2013 ; Wang, et al., 2007 ; Jubri et al.,2013 et Al-Yahya et al.,2013.**

Partie Expérimentale

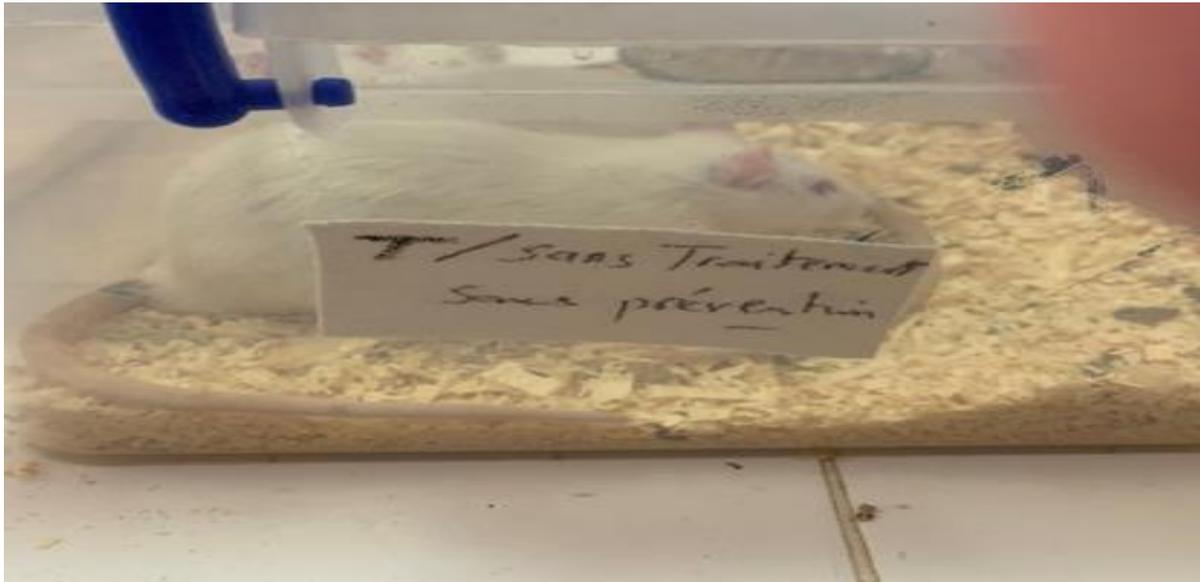


Photo 2 : lot 1 témoin négatif (eau distillée)



Photo 3 : Lot 2 Témoin positif (Oméprazol 20mg).

Partie Expérimentale



Photo 4 : Lot 3 (miel 2% effet gastro-protecteur).



Photo 5 : Le gavage des rats.



Photo 6 : Lot 4 (miel 1% effet gastro-protecteur).

Partie Expérimentale



Photo 7 : Lot 5 (miel 2% effet thérapeutique).



Photo 8 : Lot 6 (miel 2% effet gastro-protecteur + effet thérapeutique).

Partie Expérimentale

B. Etude de l'activité anti ulcère :

B.1. Préparation du médicament (Oméprazol).

L'Oméprazol est un médicament qui a été utilisé à dose de 20 mg /kg, la solution de l'Oméprazol a été préparée par dissolution de la poudre dans de l'eau physiologique.

B.2. Préparation du miel dilué à (1% et 2%).

La solution du miel a été préparée par dilution (v/v).

B.3. Masse corporelle des rats.

Afin de suivre le gain pondéral des animaux le long de l'expérimentation, les animaux des différents groupes sont pesés avant et après l'expérience. La masse corporelle est mesurée à l'aide d'une balance (REF).

B.4. Le modèle d'ulcération.

Dans le but d'étudier l'effet gastro protecteur de l'Oméprazole, une méthode d'ulcération a été induite chez les rats en utilisant l'éthanol comme agent ulcérogène. L'ulcération a été observée chez tous les animaux ayant reçu de l'éthanol.

B.5. Sacrifice des rats.

Sept jours après le traitement des différents groupes, les rats ont été sacrifiées sous l'effet au chloroforme.

Les estomacs ont été prélevés suite à une dissection ventro-médiane, puis ouverts selon la grande courbure et lavés dans une solution saline froide et enfin étalés pour mieux observer les lésions formées.

Les observations ont été réalisées à l'œil nu après les avoir photographies les estomacs ont été ensuite conservés au formol pour une éventuelle étude microscopique.

Partie Expérimentale

B.6. Mesure du pH du suc gastrique.

La méthode est décrite par Dashputre et Naikwade (2011) pour mesurer le pH du suc gastrique. Le suc gastrique de chaque rat a été centrifugé pendant 10 min à 2000 t/min. Ensuite, le culot a été retiré et son pH a été mesuré par une bandelette (UNIVERSAL TEST PAPER).

B.7. Examen macroscopique.

Les estomacs ouverts ont été lavés avec du NaCl à 0,9 % et examinés pour des lésions macroscopiques dans la partie glandulaire. Le tissu gastrique a été examiné à la recherche de lésions des muqueuses, exprimées en indice d'ulcère (UI) selon (Joharatnam-Hogan et al., 2019).

C. Résultats :

Les résultats de suivi du poids corporels sont résumés dans le tableau suivant :

Tableau 2 : Résultats de l'évolution du poids corporel avant et après l'expérimentation.

Groupes	Avant l'expérimentation (g)	Fin de L'expérimentation (g)	Différence de poids (g)
Groupe 0	264,33	249,66	14,67
Groupe 1	291,16	256,4	34,76
Groupe 2	270	253,8	16,2

Partie Expérimentale

Groupe 3	253,83	233	20,83
Groupe 4	251,33	232,4	18,93
Groupe 5	251,25	244,8	6,45

Après 07 jours de l'expérimentation dans les mêmes conditions nous avons noté une diminution de poids corporel entre 6.45 et 34.75 g respectivement.

Nous avons constaté une diminution de poids corporel des rats témoins après l'administration de l'éthanol 96° (34.76 g) et supérieur par rapport aux rats témoins (sans traitement).

Par contre les rats traités par le miel et l'Oméprazol ont présentés une diminution de poids corporel entre 6.45 et 20.83 % dans la même période.

Tableau 3 : Aspect macroscopique d'estomac de rat normal, rat témoin (Ethanol), rat prétraité et traité par miel 1 et 2% (effet protecteur) et rat traité par Oméprazol. (0.18mg/kg).

Groupes	Interprétation	Examen macroscopique (score)
Groupe 1	Présence d'inflammations hémorragiques et des lésions au niveau des muqueuses stomacales.	Score entre 2 et 3

Partie Expérimentale

<p>Groupe 2</p>	<p>Après administration par voie orale d'éthanol absolu, œdèmes hémorragiques ont été observés au niveau de la muqueuse gastrique des rats.</p>	<p>Score entre 2 et 3</p>
<p>Groupe 3 Groupe 4</p>	<p>Les groupes des rats des groupes tests prétraités (effet protecteur) par le miel à des concentrations de 1 et 2%, ont montré une protection et une réduction des lésions gastriques induites comparée au groupe oméprazol.</p>	<p>score 1 et 3</p>
<p>Groupe 5 Groupe 6</p>	<p>Les groupes des rats groupe tests traités (effet thérapeutique) par le miel à des concentrations de 1 et 2%, ont montré une absence des lésions au niveau des muqueuses gastriques.</p>	<p>Score 0</p>



Photo 9 : inflammation hémorragique au niveau des muqueuses stomacales.

Partie Expérimentale



Photo 10 : inflammations réduites au niveau des muqueuses stomacale



Photo 11 : Des hémorragies au niveau des muqueuses gastriques.



Photo 12 : Lésions gastriques sévères.

Partie Expérimentale

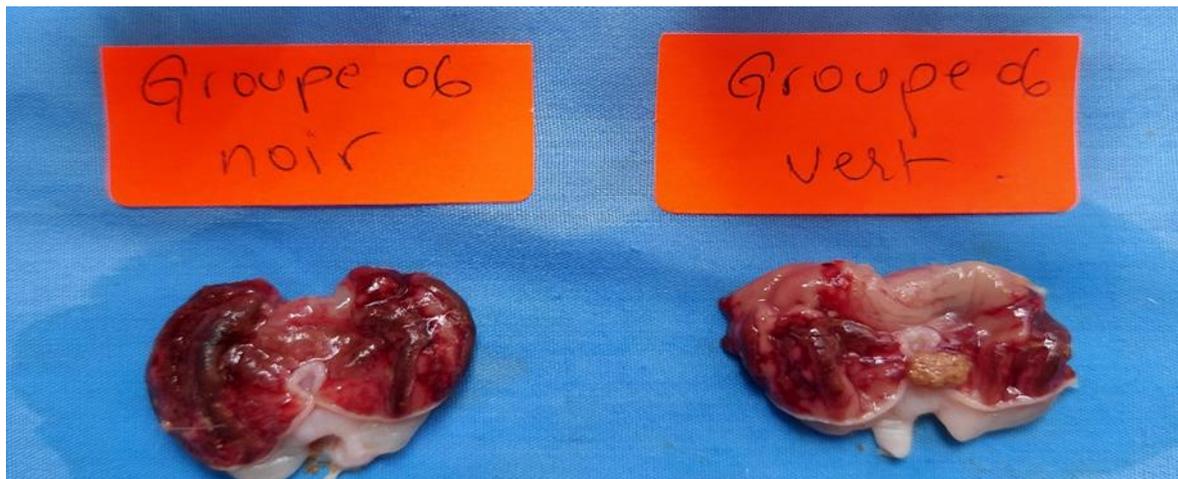


Photo13 : Lésions gastriques sévères.



Photo 14: absence d'inflammation des muqueuses gastriques prétraitées avec le miel 2% après induction.

Partie Expérimentale



Photo 15: Absence d'inflammation des muqueuses gastriques prétraitées avec le miel 2% avant et après induction.

Partie Expérimentale

D. DISCUSSION :

Selon Labayle et coll (2001), L'ulcère, qu'il soit gastrique ou duodéal, est une perte de substance plus ou moins profonde au niveau de la muqueuse.

Selon Lachaux (2020). Il existe deux types de protecteurs gastriques. Les anti-sécrétoires gastriques qui inhibent la sécrétion d'acide chlorhydrique par les cellules pariétales gastriques et les anti-acides sont des pansements digestifs qui ont la propriété de diminuer l'acidité gastrique, par leur pouvoir tampon et neutralisant.

Le traitement de la maladie ulcéreuse notamment repose sur différents médicaments. Parmi ces médicaments, Omeprazole, qui possède des effets anti-sécrétoires qui sont les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP). (Souquet, 1988).

Par voie orale chez le rat, l'oméprazole prévient les ulcérations liées l'acide acétique, l'éthanol ou l'aspirine (Souquet, 1988). Selon le même auteur, l'utilisation de l'oméprazole pour des périodes brèves de quelques semaines ne s'est accompagné d'aucunes complications notables.

Cependant, du fait de leur forte inhibition de la sécrétion gastrique en acide, ils donnent des effets secondaires. Les effets indésirables les plus fréquemment sont les diarrhées, les nausées, es vomissements, les douleurs abdominales et les maux de tête. (Roulet et al., 2012).

C'est pourquoi dans les pays en voie de développement se penchent vers la médecine alternative, en utilisant différentes substances naturelles, ces dernières ont constitué une source importante de molécules bioactives dotées d'effets thérapeutiques puissants.

Parmi ces substances bioactives le miel. Les propriétés biologiques du miel ont été documentées, il y a bien longtemps, et plus récemment par les différentes recherches qui ont conduit à de nombreuses publications.

Partie Expérimentale

Une étude menée par Descottes, (2009), assure que l'application du miel dans les plaies n'est pas douloureuse, bien au contraire, elle entraînerait une réduction partielle de la douleur avec une durée moyenne de traitement égale à 21 jours. En outre, les travaux de Khiati et al, (2014) ont montré que le miel d'euphorbe était très efficace dans le traitement des plaies chez les animaux.

Le miel a montré son effet gastro protecteur in vivo, il a été utilisé pour la première fois chez une jeune fille de 20 ans qui avait subi une résection importante de l'intestin grêle, suite au drainage d'un abcès de paroi important, la patiente présentait une perte de substance au niveau de la partie centrale de sa plaie abdominale. Une application de miel au niveau de cette cavité a conduit en huit jours à une cicatrisation pratiquement complète (Hoyet 2005).

Le miel est capable d'inhiber la croissance d'*Helicobacter pylori* (Osato et al., 1999 ; AI Somai et al., 1994) qui provoque des gastrites, des ulcères gastriques et des ulcères duodénaux.

Une étude comparative également menée par (Alazragi et al., 2021) a démontré que l'ulcère traité par le miel présente un effet gastroprotecteur le plus puissant et confirme qu'il a un rôle prometteur dans la protection contre le développement des ulcères gastriques.

Une autre étude menée par Yazan et al (2018) apporte que le traitement par le miel a présenté des propriétés antiulcéreuses contre l'ulcère gastrique induit par l'éthanol.

Le prétraitement avec le miel est significativement réduit ($p < 0,05$) à la fois à la surface totale de l'ulcère et l'indice d'ulcère par rapport au groupe témoin positif et le pourcentage d'inhibition de l'ulcère dans le groupe prétraité au miel était de 65,56 % par rapport au groupe positif (groupe de contrôle).

De nombreux travaux expérimentaux ont démontré les propriétés cicatrisantes du miel (Bergman, 1983) et les mécanismes impliqués commencent à être élucidés.

Il a été clairement démontré que plusieurs mécanismes sont impliqués dans les propriétés cicatrisantes du miel.

Partie Expérimentale

De nombreux composants semblent stimuler la multiplication cellulaire et sont capables, au cours de la cicatrisation, de moduler la réaction inflammatoire selon (Tonks, 2003).

D'après Suguna, (1992) et Descottes, (2009), il favorise le développement d'une néovascularisation dans le tissu cicatriciel ainsi que la synthèse de collagène en activant vraisemblablement le Transforming Growth Factor- β 1 (qui présente un puissant pouvoir réparateur).

Tous ces mécanismes activent de façon favorable la cicatrisation et font du miel un pansement (Gupta, 2011).

Notre étude a montré que l'ulcère traité par le miel d'euphorbe présente un effet gastroprotecteur. Contrairement à ce qui est observé dans groupe Omeprazol.

De manière intéressante, nos données ont montré que l'effet bénéfique du miel d'euphorbe sur l'ulcère pourrait donc, sous réserve d'un conditionnement pharmaceutique, avoir sa place dans les soins des ulcères gastriques dans notre contexte.

Conclusion

Conclusion

CONCLUSION :

Les résultats de notre étude suggèrent l'importance du miel d'euphorbe pour son usage dans la cicatrisation des lésions ulcéreuses.

Les résultats obtenus pour l'effet cicatrisant, pourraient être attribués à l'activité des composés phénoliques.

Des recherches complémentaires sont nécessaires pour identifier et isoler les molécules bioactives.

Références bibliographiques

Référence bibliographiques

Références bibliographique

Ader JL. Carre F. Dinh Xhuan AT. Et al. Physiologie Paris Ed.Masson 2003 ; 251 -254.

Bado A et Sobhani I, 2011, Physiologie de la sécrétion gastrique, Elsevier Masson SAS, 9-000- C10, 6(4), 1–14, Paris France.

Blecher U, Gold B.D, 1999, Gastritis and peptic ulcer disease in childhood. Eur j pediatri; 158: 541-546.

Dive CH, 1992, Physiopathologie de la maladie ulcéreuse In gastro-entérologie ; Ed Marketing/Ellipsesp 310-318.

Gogny M.- Structure et fonction de l'estomac.- Encyclopédie vétérinaire, parie, 1994, Gastro-entérologie 0600, 5p.

N'dri N'guessan Mathieu, 2013, Effet écorces de tiges de Terminalia Superba Engl, et Diels (Combretaceae) sur l'activité anti-ulcéreux chez le rat, Univ Nangui Abrogoua, Cote D'ivoire, pg49.

Prucksunand C, Indrasukhsri B, et al. Phase II clinical trial on effect of the long turmeric (*Curcuma longa* Linn) on healing of peptic ulcer. Southeast Asian J Trop Med Public Health 2001 Mars; 32(1):208-15.

Sakmeche Chahrazed et Azzouz Fatima, 2016, Effet protecteur de chamelle et de la caroube sur l'ulcère gastrique induit par l'indométacine chez la rate Wister, Univ Abdelhamid Ibn Badis, Mostaganem, 58pg.

Silbernagl S et Despopoulous A, 2004, Atlas de poche de physiologie. 3è Edition Flammarion Médecine-Sciences, Paris, p 1856.

Référence bibliographiques

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

12- Pospai D, Vissuzaine C, Vatie, J, Mignon M. : physiopathologie de la maladie ulcéreuse gastroduodenal à l'ère de *Helicobacter pylori*. Encycl. Med Chir. (Elsevier, Paris), Gastr°ntérologie, 9-020-A10, 1997 ; 1-16.

13-- Benia H. et Amroune. (2005), L'ulcère gastrique, Université de M'SILA. Mémoire des études supérieures en Biologie (DES).

14- Davenport HW (1976). Physiologie de l'appareil digestif ; 2e Edition Masson ; 246P

15- Gimenez F, Brazier M, Calop J, Dine T, Tchiakpé L, Claerbout J.F, 2000, Traitement de l'ulcère gastro-duodéal dans Pharmacie Clinique et Thérapeutique, Edition Masson, Paris, 1065 p.

16- Labayle D, Talbert M, Willoquet G, 2001, Guide de Pharmacologie, partie II, III, IV Hépatogastro-entérologie. 4èmeEdition Lamarre, Paris, 1820 p.

17- Sokic Milutinovic A. Krstis M. Popovic A. Mijalovic N. Djuranovic S. Culafic DJ. Role of *Helicobacter pylori* infection and use of NSAIDS in the ethiopathogenesis of upper gastrointestinal bleeding. Acta Chir Iugosl. 2007; 54(1):51-62.

18-Anonyme, (2020) ulcère gastroduodénale (information pour les patients), société gastrointestinale, Canada.

19-Adoue Selma (2016) Etude ethnobotanique des plantes médicinales dans la région méridionale des Aurès. Université Mohamed Khider Biskra, Mémoire de Magistère.

20-Carole Gruge(1995), Curcuma Longa L. Université de limoges, Thèse de Doctorat.

21-Gisbert JP, Khornami S, Calvert X et al. Meta-analyses: proton pump inhibitor H2-receptor antagonists, their efficacy with antibiotics in *Helicobacter pylori* eradication.

Référence bibliographiques

- 22- Salwa Oued El Hachemi, (2012)** . Ulcère gastroduodéal prise en charge thérapeutique et accompagnement à l'officine, Université Mohammed V, Rabat, Maroc. Thèse de Doctorat en pharmacie.
- 23--Joel G. Hardman, Lee E. Limbered, Perry B. Molinof, Raymond W. Ruddon, Alfred Goodman Gilman, (1998)**. Les bases pharmacologiques de l'utilisation des Médicaments. McGraw-Hill
- 24-Nurul Syazana MS, Gan SH, Halim AS, Shah NS, Gan SH, Sukari HA**. Analysis of volatile compounds of Malaysian Tualang (*Koompassia excelsa*) honey using gas chromatography mass spectrometry. *Afr J Tradit Complement Altern Med*. 2012;10:180–8.
- 25-Echigo, T; Takenaka, T (1974)** Production of organic acids in honey by honeybees. *J.Agric.Chem.Soc.Japan* 48 (4): 225-230.
- 26-Mato, I; Huidobro, J F; SimaL-Lozano, J; Sancho, M T (2003)** Significance of nonaromatic organic acids in honey. *Journal of Food Protection* 66 (12): 2371-2376.
- 27- Cooper RA, Molan PC, Harding KG**. Honey and gram positive cocci of clinical significance in wounds. *J Appl Microbiol*. 2002;93:857–863
- 28-Estupiñan, S., Sanjuan, E., Millan, R., & Gonzalez-Cortés, M.A. (1998)**. Honey quality parameters I. Microbiology, physicochemical properties and aging. *Alimentaria*, 296, 89–94
- 29- Hoyet C (2005)**. Le miel : de la source a la therapeutique. Thèse pour Le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie. Universite Henri Poincare - Nancy I~
- 30- Molan PC**. Why honey is effective as a medicine. 2. The scientific explanation of its effects. In: Munn P, Jones R, editors. *Honey and Healing*. UK: International Bee Research Association; 2001
- 31- Hadagali, M.D., Chua, L.S.** The anti-inflammatory and wound healing properties of honey. *Eur Food Res Technol* 239, 1003–1014 (2014).
- 32-<https://doi.org/10.1007/s00217-014-2297-6>**

Référence bibliographiques

33- **Bogdanov S (2011)** The Honey Book, Chapter 5 Honey Composition Bee Product Science, www.bee-hexagon.net . Consulté le 26/06/2022.

34- **Rossant A (2011)** Le miel : un composé complexe aux propriétés surprenantes. These pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie. Université de Limoges Faculté de Pharmacie

35- **Annaëlle Le Bihan.** Les pansements au miel dans la cicatrisation des plaies aiguës et chroniques. Sciences du Vivant [q-bio]. 2016. dumas-01756927

36- **Sak-Bosnar, M. & Sakac, N. (2012).** Direct potentiometric determination of diastase activity in honey. Food Chemistry, 135, 827–831.

37- **Carlos AU, David H, Carmen G.** Role of honey polyphenols in health. J ApiProduct ApiMedical Sci. 2011;3:141–59.

38- **Adriane Alexandre Machado De-Melo, Ligia Bicudo de Almeida, María Teresa Sancho, Ana Pascual-Maté (2018).** Composition and properties of Apis mellifera honey: A review. Journal of Apicultural Research. 57(1)

39- **Bogdanov S, Jurendic T, Sieber R et al. (2006).** Honey for nutrition and health: A review.

40- **Am. J. CoAdriane Alexandre Machado De-Melo, Ligia Bicudo de Almeida, María Teresa Sancho, Ana Pascual-Maté (2018).** Composition and properties of Apis mellifera honey: Nutr., 27: 677-689

41- **Alvarez-Suarez, J.M.; Tulipani, S.; Romandini, S.; Bertoli, E.; Battino, M.** Contribution of honey in nutrition and human health: A review. Mediterr. J. Nutr. Metab. 2010, 3, 15–23

Référence bibliographiques

42-Ishige K, Schubert D & Sagara Y (2001). Flavonoids protect neuronal cells from oxidative stress by three distinct mechanisms. *Free Radical Biology and Medicine*, 30 (Suppl 4): 433-466.

43-Khayyal M, el-Ghazaly M, Kenawy S, Seif-el-Nasr M, Mahran L, Kafafi Y & Okpanyi S (2001). Antiulcerogenic effect of some gastrointestinally acting plant extracts and their combination. *Arzneimittel-Forschung*, 51 (Suppl 7): 545-553.

44- Alonso J (1998). Tratado de Fitomedicina. In: Alonso J (Editor), *Bases Clínicas y Farmacológicas*. ISIS Editora, Buenos Aires, Argentina, 198, 422, 424, 690, 693, 735.

45-Haraguchi H, Yoshida N, Ishikawa H, Tamura Y, Mizutani K & Kinoshita T (2000). Protection of mitochondrial functions against oxidative stresses by isoflavans from *Glycyrrhiza glabra*. *Journal of Ethnopharmacology*, 52 (Suppl 2): 219-223.

46-Sánchez Perera L, Ruedas D & Gomez B (2001). Gastric antiulcer effect of *Rhizophora mangle* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 77: 1-3.

46-Mark P Plummer^{1,2*}, Annika Reintam Blaser³, Adam M Deane Stress ulceration: prevalence, pathology and association with adverse outcomes *Critical Care* 2014, 18:213.

47-Alvarez-Suarez J, Giampieri F, Battino M. Honey as a source of dietary antioxidants: structures, bioavailability and evidence of protective effects against human chronic diseases. *Current medicinal chemistry* 20 (2013): 621-638.

48-Bogdanov S. Honey composition. *The honey book* (2009): 27-36

49-Bogdanov S (2011). The book of honey. Bee Product Science. www.bee-hexagon.net

50-Dessie Ashagrie Tafere, Chemical composition and uses of Honey: A Review . *J Food Sci Nutr Res* 2021; 4 (3): 194-201

51-Manyi-Loh CE, Clarke AM, Ndip RN. Identification of volatile compounds in solvent extracts of honeys produced in South Africa. *Afr J Agric Res.* 2011;6:4327–

Référence bibliographiques

- 52- Ishige K, Schubert D & Sagara Y (2001).** Flavonoids protect neuronal cells from oxidative stress by three distinct mechanisms. *Free Radical Biology and Medicine*, 30 (Suppl 4): 433-466.
- 53- Khayyal M, el-Ghazaly M, Kenawy S, Seif-el-Nasr M, Mahran L, Kafafi Y & Okpanyi S (2001).** Antiulcerogenic effect of some gastrointestinally acting plant extracts and their combination. *Arzneimittel-Forschung*, 51 (Suppl 7): 545-553.
- 54- Alonso J (1998).** Tratado de Fitomedicina. In: Alonso J (Editor), *Bases Clínicas y Farmacológicas*. ISIS Editora, Buenos Aires, Argentina, 198, 422, 424, 690, 693, 735.
- 55- Haraguchi H, Yoshida N, Ishikawa H, Tamura Y, Mizutani K & Kinoshita T (2000).** Protection of mitochondrial functions against oxidative stresses by isoflavans from *Glycyrrhiza glabra*. *Journal of Ethnopharmacology*, 52 (Suppl 2): 219-223.
- 56- Sánchez Perera L, Ruedas D & Gomez B (2001).** Gastric antiulcer effect of *Rhizophora mangle* L. *Journal of Ethnopharmacology*, 77: 1-3.
- 57-Stamatis, G., Kyriazopoulos, P., Golegou, S., Basayiannis, A., Skaltsas, S., Skaltsa, H., 2003.** In vitro anti-*Helicobacter pylori* activity of Greek herbal medicines. *J. Ethnopharmacol.* 88 (2-3), 175-179.
- 58- Al-Mofleh IA, Alhaider AA, Mossa JS, Al-Sohaibani MO, Qureshi S, Rafatullah S. (2006).** Protection of gastric mucosal damage by *Coriandrum sativum* L. pretreatment in Wistar albino rats. *Environmental Toxicology and Pharmacology*, 22, 64-69.
- 59-I Shanthi, G., Vijay kanth, G., Hitesh, L., Ganesan, M., 2010.** Antiulcerogenic activities of the Methanolic extract of *Cissus quadrangularis* in wistar. *The Inter. J. Toxicol.* 7(2), ISSN:1559-3916.
- 60- Arun, K., Rao, Ch.V., Kumar, V.M., Ayaza, A., Naiyera, S., Irfan.M., 2010.** Antiulcerogenic and ulcer healing effects of *Zingiber officinale* (L.) On experimental ulcer

Référence bibliographiques

models: possible mechanism for the inhibition of acid formation. *Int. J. Pharm. Res.* 1(2), 75–85

61- Who,(2003). Who Traditional Medicine Fact Sheet No. 134. Who: Geneva.

Kuruvilla A. (2002) Herbal formulations as pharmacotherapeutic agents. *Indian Journal of Experimental Biology*, 40, 7-11.

62- Amani S. Awaad a, Reham M. El-Meligy a, *, Gamal A. Soliman 2013. Natural products in treatment of ulcerative colitis and peptic ulcer. *Journal of Saudi Chemical Society* 17 (1à) 101-124.

63-Napapan Kangwan, Jong-Min Park, Eun-Hee Kim, Ki Baik Hahm. Quality of healing of gastric ulcers: Natural products beyond acid suppression. *World J Gastrointest Pathophysiol* 2014 February 15; 5(1): 40-47

64-Nathália Dalcin VOMERO, Elisângela COLPO (2014) Nutritional care in peptic ulcer. *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 27(4):298-302

65-Marotta K, Floch MH. Diet and nutrition in ulcer diases. *Med. Clin. North Am.*1993;77:88-17.

66. W. Li, H. Huang, X. Niu, T. Fan, Q. Mu, H. Li Protective effect of tetrahydrocoptisine against ethanol-induced gastric ulcer in mice *Toxicol. Appl. Pharmacol.*, 272 (2013), pp. 21.

67. K. Takagi, S. Okabe. The effects of drugs on the production and recovery processes of the stress ulcer *Jpn. J. Pharmacol.*, 18 (1968), pp. 9-18, 10.1254/jjp.18.9.

68. G.-Z. Wang, G.-P. Huang, G.-L. Yin, G. Zhou, C.-J. Guo, C.-G. Xie, et al. Aspirin can elicit the recurrence of gastric ulcer induced with acetic acid in rats *Cell. Physiol. Biochem.*, 20 (1–4) (2007), pp. 205-212.

Référence bibliographiques

- 69. Z. Jubri, N.B.A. Rahim, G.J.** Aan Manuka honey protects middle-aged rats from oxidative damage Clinics, 68 (11) (2013), pp. 1446-1454.
- 70. M. Al-Yahya, R. Mothana, M. Al-Said, M. Al-Dosari, N. Al-Musayeib, M. Al-Sohaibani, et al.** Attenuation of CCl₄-induced oxidative stress and hepatonephrotoxicity by Saudi Sidr honey in rats Evid. Based Complement. Altern. Med., (2013).
- 71- N. Dashputre, N. Naikwade** Evaluation of anti-ulcer activity of methanolic extract of *Abutilon indicum* Linn leaves in experimental rats Int. J. Pharmaceut. Sci. Drug Res., 3 (2011), pp. 97-100. Ameliorating and protective effects mesalazine on ethanol-induced gastric.
- 72- Nicolas Kodjoh (2014).** Clinique Universitaire d'Hépatogastroentérologie Centre National Hospitalier et Universitaire, Cotonou, Bénin. Formation Permanente. Développent et santé.
- 73- N. Joharatnan Hogan, F. Cafferty, R. Hubner, D. Swinson, S. Sothi, K. Gupta, et al.** Aspirin as an adjuvant treatment for cancer: feasibility results from the Add-Aspirin randomised trial Lancet Gastroenterol. Hepatol., 4 (11) (2019), pp. 854-862.
- 74- Barbe F (1993).** Le traitement de l'hyperacidité gastrique et de l'ulcère gastroduodéal. These pour le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie. Université de Limoges, Faculté de Pharmacie.
- 75- Lachaux, A. (2020).** Protectors gastriques et risque d'allergie alimentaire. Revue Française d'Allergologie, 60(4), 186–187.
doi:10.1016/j.reval.2020.02.007 Milkoio.
- 76- Souquet, J.C. (1988).** La deuxième génération des antisécrotoires gastriques: l'oméprazole. La Revue de Médecine Interne, 9(5), 538–544. doi:10.1016/S0248-8663(88)80022-5
- 77- Roulet, L.; Vernaz, N.; Giostra, E.; Gasche, Y.; Desmeules, J. (2012).** Effets

Référence bibliographiques

indésirables des inhibiteurs de la pompe à proton : faut-il craindre de les prescrire au long cours ?. La Revue de Médecine Interne, 33(8), 439–445

78- Khiati, Baghdad; Bacha, Salima; Aissat, Saad; Ahmed, Moussa (2014). The use of Algerian honey on cutaneous wound healing: a case report and review of the literature. Asian Pacific Journal of Tropical Disease, 4(), S867–S869

79- Hoyet le miel : de la source a la therapeutique.2005 http://docnum.univ-lorraine.fr/public/SCDPHA_T_2005_HOYET_CLEMENCE.pdf

80- OSATO M., REDDY S.G., GRAHAM D.Y. Osmotic effet of honey on growth and viability of Helicobacter pylori. Digestive diseases and sciences, mars 1999,(14), 462-4.

81-Al somai N., Coiey K., Moian P.c., Hancock B.M. Susceptibility of Helicobacter pylori to the antibacterial activity of Manuka honey. Journal of the Royal Society of Medicine, 1994, 87 (1), 9-12.

82- Descottes B (2009). Cicatrisation par le miel, l'expérience de 25 années. Phytothérapie 7:112–6 Reem Alazragi;Ghadeer Al-Ghamdi;Rasha H. Hussein; (2021). Comparative study of the protective and therapeutic effects of Manuka and Saudi Sidr honey on experimentally induced gastric ulcer in rats . Materials Today: Proceedings, (in press).

83- Yazan, L.S.; Zainal, N.A.; Ali, R.M.; Zali, M.; Shyfiq, M.F.; Sze, O.Y.; Sim, T.Y.;Gopalsamy, B.; Ling, V.F.; Sapuan, S. Antiulcer Properties of Kelulut Honeyagainst Ethanol-Induced Gastric Ulcer. Pertanika J. SciTechnol. 2018, 26, 121–132.–.

84- A. Bergman, J. Yanai, J. Weiss, et al. Acceleration of wound healing by topical application of honey. An animal model Am J Surg, 145 (1983), pp. 37376.

85- L. Suguna, G. Chandrakasan, K. Thomas Joseph. Influence of honey on collagenmetabolism during wound healing in rats J Clin Biochem Nutr, 13 (1992), pp. 7-12.

Référence bibliographiques

- 86- S.S. Gupta, O. Singh, P.S. Bhagel, et al.** Honey dressing versus silver sulfadiazene dressing for wound healing in burn patients: a retrospective study *J Cutan Aesthet Surg*, 4 (2011), pp. 183-187
- 87- Guardia T, Guzmán J, Pestchanker M, Guerreiro E & Giordano O (1994).** Mucus synthesis and sulfhydryl groups in cyto- protection mediated by dehydroleucodine, sesquiterpene lactones. *Journal of Natural Products*, 57: 507-509.
- 88- Piezzi R, Guzmán J, Guardia T, Pestchanker M, Guerreiro E & Giordano O (1995).** Dehydroleucodine prevents ethanol-induced necrosis in the mouse duodenal mucosa. A histological study. *Biocell*, 19: (Suppl 1): 27-33.
- 89- Giordano O, Guerreiro E, Pestchanker M, Guzmán J, Pastor D & Guardia T (1990).** The gastric cytoprotective effect of several sesquiterpene lactones. *Journal of Natural Products*, 53: 803-809.
- 90- Giordano O, Pestchanker M, Guerreiro E, Guzmán J, Pastor D & Guardia T (1992).** Structure activity relationship in the gastric cytoprotective effect of several sesquiterpene lactones. *Journal of Medicinal Chemistry*, 35: 2452-2458.
- 91- Hahn K, Park I, Kim Y, Kim J, Cho S, Lee S & Young J (1997).** Role of rebamipide on induction of heat-shock proteins and protection against reactive oxygen metabolite-mediated cell damage in cultured gastric mucosal cells. *Free Radical Biology and Medicine*, 22 (Suppl 4): 711-716.
- 92- Lutnicki K, Szpringer E, Czerny K & Ledwozyw A (2001).** Effects of ethanol and arachidonic acid pathway inhibitors on the effectiveness of gastric mucosa cytoprotection. *Folia Morphologica*, 60 (Suppl 1): 47-56.
- 93- Czinner E, Hagymasi K, Blazovics A, Kery A, Szoke E & Lemberkovics E (2001).** The in vitro effect of *Helichysi flos* on microsomal lipid peroxidation. *Journal of Ethnopharmacology*, 77: 31-35.
- 94- Kanner J & Lapidot T (2001).** The stomach as a bioreactor: dietary lipid peroxidation in the gastric fluid and the effects of plant-derived antioxidants. *Free Radical Biology and Medicine*, 31 (Suppl 11): 1388-1395.

Référence bibliographiques

- 95- Gurbuz I, Akyuz C, Yesilada E & Sener B (2000).** Anti-ulcerogenic effect of Momor- dica charantia L. fruits on various ulcer models in rats. Journal of Ethnopharma- cology, 71: 77-82.
- 96- Penissi A & Piezzi R (1999).** Effect of de- hydroleucodine on mucus production. A quantitative study.
- 97- Werme Karidia (2012).** Diagnostic Moléculaire de Helicobacter pylori par PCR au Centre Médical Saint Camille et au Cerba / Labiogene (Ouagadougou). Master en Biologie Appliquée option: Bactériologie, Virologie, Université Catholique de l’Afrique de l’Ouest.
- 98- M. Copeman, J. Matuz, A. J. Leonard, J. P. Pearson, P. W. Dettmar, A. Allen.**The gastroduodenal mucus barrier and its role in protection against luminal pepsins: The effect of 16,16 dimethyl prostaglandin E2, carbopol-polyacrylate, sucralfate and bismuth subsalicylate. Journal of Gastroenterology and Hepatology (1994) 9, S55-S59.
- 99- A. Allen, G. Flemström, A .Garner, E. Kivilaakso (1993).** Gastroduodenal mucosal protection. Physiol Rev. Oct;73(4):823-57.
- 100- Silbernalg, S. et Lang, F. (2012).** Atlas de poche de physiopathologie. 2^{ème} édition. Paris: Flammarion Médecine science.156p.
- 101- L Hojgaard, A Mertz Nielsen, S J Rune .**Peptic ulcer pathophysiology: acid, bicarbonate, and mucosal function Scand. J Gastroenterol Suppl. 1996;216:10-5.
- 102- Dine. T, Claerbout, J.F. et Rave, M. (2008).** Traitement de l’ulcère gastro -Duodénale. Pharmacie clinique et thérapeutique. 3ème édition Paris : Elsevier Masson. 215 p.
- 103- Pospai D et Vallot T, 1999, Mignon M.** Traitement actuel des ulcères gastroduodénaux Encyclopédie médico-chirurgicale 9- 023-B-10, Elsevier, Paris.
- 104- Bernier J.J, 1987,** Gastroentérologie tome 1. Flammarion médecine sciences, paris. P 270- 289.

Référence bibliographiques

105- **Université Médicale Virtuelle Francophone(2009)**. Item 290 : Ulcère gastrique et duodéal. Gastrite.ampus.cerimes.fr/hépto-gastro-entérologie/enseignement/item290/site/html/1.html .Consulté le 20/06/2022.

106- **Dive CH**. Physiopathologie de la maladie ulcéreuse In gastro-entérologie ; Ed Marketing/Ellipses 1992. p 310-318. 25.

107- **Cours de Résidanat Sujet (2019)**: 74 L'ulcère gastrique et duodéal. N° Validation : 0874201963.

[chrome extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.medecinesfax.org/useruploads/files/74% 20ulcere.pdf](https://chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcglclefindmkaj/https://www.medecinesfax.org/useruploads/files/74%20ulcere.pdf) .

108- **Chermat R. (2020)**. Maladie ulcéreuse gastro-duodénale. Module de Gastro-entérologie, Service de Médecine Interne CHU Sétif. Année universitaire 2019 – 2020.

109- **Chagri L. 2016**. L'ulcère gastroduodéal à Helicobacter pylori : Le contrôle de l'éradication par le teste respiratoire à l'urée marquée au carbone 13 étude respective de 398 cas à rabat. Doctorat, Pharmacie, faculté de médecine et pharmacie, université Mohammed 5 Rabat, 60.

110- **Elyes Kahia**. Les maladies du système digestif haut: physiopathologie, diagnostic et place des IPP dans la prise en charge thérapeutique. Sciences pharmaceutiques. 2015. dumas-01187977

Mutlu GM, Mutlu EA, Factor P: Chest 2001, 119:1222–1241.

111- **Fleming SL**, (2007) The Discovery of Helicobacter pylori. In: Alcamo, E. and Heymann, D. (eds.) Deadly Diseases and Epidemics: Helicobacter Pylori. New York: Chelsea House Publications.

112- **Outlioua A (2021)**. Exploration des cytokines pro-inflammatoires et de l'inflammation. NLRP3 dans les infections intracellulaires : cas de H. pylori et des virus à ARN. Thèse de

Référence bibliographiques

doctorat de l'université Paris-Saclay . Ecole Doctorale n°582 : cancérologie : biologie - médecine – santé.

113- **ouadfel***, **h. benmoussa****, **a. assem***, **m. amraoui***, **a. el mesnaoui***, **a. koutani*****, **a. jalil***, **i. elallame***, **s. balafrej***. L'ulcère gastrique perforé de stress a propos de deux observations j. médecine du maghreb 1990 n°22.

114- **Wallace JL (2000)**. How do NSAIDs cause ulcer disease? Baillière's Clinical Gastroenterology Vol. 14, No. 1, pp. 147±159,

115- **D. Lamarque***, **J.C. Delchier*(1999)**. Toxicité gastro-duodénale des anti-inflammatoires non stéroïdiens : rôle des nouvelles molécules et d'Helicobacter pylori. La Lettre de l'Hépto-Gastroentérologue - n° 2 - vol. II -.

116- **Société Nationale Française de Gastro-Entérologie(1995)**. Maladie ulcéreuse et gastrites à l'heure d'Helicobacter pylori. chrome-extension://efaidnbmnnnibpcajpcgclefindmkaj/https://urgences-serveur.fr/IMG/pdf/helico.pdf.

117- **Skillman JJ, Bushnell LS, Goldman H, Silen W:** Respiratory failure, hypotension, sepsis, and jaundice. A clinical syndrome associated with lethal hemorrhage from acute stress ulceration of the stomach. Am J Surg 1969, 117:523–530.

118- **Mutlu GM, Mutlu EA, Factor P:** GI complications in patients receiving mechanical ventilation. Chest 2001, 119:1222–1241.

119- **Ikuko Kato, Abraham M. Y. Nomura, Grant N. Stemmermann, and Po-Huang Chyou A, 1992.** Prospective Study of Gastric and Duodenal Ulcer and Its Relation to Smoking, Alcohol, and Diet . American Journal of Epidemiology Vol. 135, No 5.

120- **Hugh M. Hood et al** Screening for Helicobacter pylori and non-steroidal Anti-inflammatory Drug use in Medicare Patients Hospitalized with Peptic ulcer Disease. Arch Intern Med 1999:Pg. 149-154.

Référence bibliographiques

121- **Marotta K, Floch MH.** Diet and nutrition in ulcer diases. *Med. Clin. North Am.*1993; 77:88-17.

122- **Mark P Plummer^{1,2*}, Annika Reintam Blaser³, Adam M. Deane** Stress ulceration: prevalence, pathology and association with adverse outcomes *Critical Care* 2014, 18:213.

123- **Nathália Dalcin Vomero, Elisângela Colpo, (2014).** Nutritional care in peptic ulcer. *ABCD Arq Bras Cir Dig.* 27(4):298-302.

124- **Nejati, S., A. Karkhah, H. Darvish, M. Validi, S. Ebrahimpour and H. R. Nouri** (2018). "Influence of Helicobacter pylori virulence factors CagA and VacA on pathogenesis of gastrointestinal disorders." *Microb Pathog* 117: 43-48.

125- **Douthwaite AH & Lintott Sam. (1938).** Gastroscopic observation of the effect of aspirin and certain other substances on the stomach. *Lancet.* 2: 1222-1225.

126- **Droy-Lefaix MT (1989).** Mécanismes de défense de l'estomac et Campylobacter pylori. *Gastroenterol Clin Biol*, 13, 13 B-17 B.

127- **Beaulieu P., Pichette V., Desroches J., Souich P., 2015.** Précis de pharmacologie. 2^{ème} édition, les presses de l'université, Montréal, Canada, 1043p.

128- **Balian A, 2011,** Ulcère gastrique et duodéal. In : Hépatogastro-entérologie. 2eme édition. Paris : Elsevier Masson. p. 79-83.

129- **Burri E et Meier R, 2011,** Ulcères peptiques – mise à jour 2011. *Forum Med Suisse*, 11(49):897–906.

130- **Bentaher Assia, 2017,** L'ulcère gastroduodéal à Helicobacter pylori : Aspects épidémiologique et phytothérapeutique traditionnel en Nord-Est Algérien, Univ Ferhat Abbas Sétif 1, pg 189.

131- **De Korwin J.D, Lehours P, 2010,** Helicobacter pylori : notions fondamentales, épidémiologie, méthodes diagnostiques. *Gastro-entérologie*, 60.

Référence bibliographiques

132- **Drumm B, K oletzko S, Odera G, 2000**, H.pylori infection in children: A consensus statement J. Pediatr. Gastroenterology nutr. 30:207-13.

133- **Dominique Jean- de Korwin et al, 2003**, Avantage et inconvénients des différentes méthodes diagnostic de l'infection à H. pylori. Gastroenterol. Clin. Biologique; 27: 380-390.

134- **Duché M, 1992**, ulcères gastroduodénaux chez l'enfant- Editions techniques-Encyclo. Méd.chir (Paris, France), pédiatrie, 4018 T10, 9p.

135- **Karidia W, Cyrille B, Issiaka O, Albert T.Y, Djénèba O, Florencia D, Rémy M, Charlemagne G, Nikiema J.B, Jacques S, 2015**, Molecular diagnostics of Helicobacter pylori by PCR in patients in gastroenterology consultation at Saint Camille Medical Centre in Ouagadougou. The Pain African Medical Journal, 21: 123.

136- **Bernier J.J, 1987**, Gastroentérologie tome 1. Flammarion médecine sciences, paris. P 270- 289.

137- **Besnard M, Faure C, Navarro J, 2000**, ulcers peptiques de l'estomac et du duodenum. Gastroentérologie pédiatrique. Paris : médecine flammarion sciences; p 167-86.

138- **Lahmidani N, Aqodad N, ElYousfi M, Mellouki I, ElAbkari M, Ibrahim A, Benajah D, 2013**, Performances diagnostiques du test rapide à l'uréase dans la détection de l'infection à Helicobacter pylori en période hémorragique, Acta Endoscopica, 43 : 14-18.

139- **Monterio L et Megrand F, 1999**, « Par quels moyens rechercher H.P avant et après éradication ? » Gastroenterol.Clin.Biol 1999 ; 23 (suppl) : C3 -C19.

Mustapha Pascale, 2011, Etude des interactions entre Helicobacter pylori et les cellules épithéliales gastrique, Université de Poitiers, pg 149.

140- **Spalinger M.J, 2012**, Diagnostic et traitement de l'infection à Helicobacter pylori chez l'enfant. Paediatrica, (3):23.

Référence bibliographiques

141- **Wiert Marie, 2015**, Prescription en milieu hospitalier des inhibiteurs de la pompe à protons : a tort ou à raison ?, Univ de Lille 2, Lille ; France, pg 98.

Wichtl M et Anton R, 2003, Plantes thérapeutiques - Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique. Éd. Tec et Doc et EMI, 692.

142- **Lamarque D, Burucoa C, Courillon-Mallet A, de Korwin JD, Delchier JC, Fauchere JL, Kalach N, Labigne A, Lehours P, MEgraud F, Raymond J**. Révision des recommandations françaises sur la prise en charge de l'infection par *Helicobacter pylori*. Hepato Gastro 2012 ; 19 : 475-502. doi: 10.1684/hpg.2012.0761.

143- **Mitchell L.Schubert (2004)**. H2-Receptor Antagonists. Encyclopedia of Gastroenterology. Pp 395-401.

144- **Mark Kester, Kelly D.Karpa, Kent E.Vrana, (2012)**. 11 - Gastrointestinal Pharmacology. Elsevier's Integrated Review Pharmacology (Second Edition) (Second Edition). 2012, Pages 173-180.

145- **Kuna Lucija, Jelena Jakab, Robert Smolic, Nikola Raguz-Lucic , Aleksandar Vcev and Martina Smolic (2019)**. Review Peptic Ulcer Disease: A Brief Review of Conventional Therapy and Herbal Treatment Options. J. Clin. Med. 8, 179.

146- **Ghebremariam, Y.T.; Lee, J.C.; LePendou, P.; Erlanson, D.A.; Slaviero, A.; Shah, N.H.; Leiper, J.M.; Cooke, J.P**. Response to letters regarding article, "unexpected effect of proton pump inhibitors: Elevation of the cardiovascular risk factor asymmetric dimethylarginine". Circulation 2014, 129, e428.

147- **Lam, J.R.; Schneider, J.L.; Zhao, W.; Corley, D.A**. Proton pump inhibitor and histamine 2 receptor antagonist use and vitamin B12 deficiency. JAMA 2013, 310, 2435–2442.

148- **Koivisto, T.T.; Rautelin, H.I.; Voutilainen, M.E.; Heikkinen, M.T.; Koskenpato, J.P.; Färkkilä, M.A**. First-line eradication therapy for *Helicobacter pylori* in primary health

Référence bibliographiques

care based on antibiotic resistance: Results of three eradication regimens. *Aliment. Pharmacol. Ther.* 2005, 21, 773–782.

149- **Lambert, A.A.; Lam, J.O.; Paik, J.J.; Ugarte-Gil, C.; Drummond, M.B.; Crowell, T.A.** Risk of community-acquired pneumonia with outpatient proton-pump inhibitor therapy: A systematic review and meta-analysis. *PLoS ONE* 2015, 10, e0128004.

150- **Kwok, C.S.; Arthur, A.K.; Anibueze, C.I.; Singh, S.; Cavallazzi, R.; Loke, Y.K.** Risk of clostridium difficile infection with acid suppressing drugs and antibiotics: Meta-analysis. *Am. J. Gastroenterol.* 2012, 107, 1011–1019.

151- **Deshpande, A.; Pasupuleti, V.; Thota, P.; Pant, C.; Mapara, S.; Hassan, S.; Rolston, D.D.; Sferra, T.J.; Hernandez, A.V.** Acid-suppressive therapy is associated with spontaneous bacterial peritonitis in cirrhotic patients: A meta-analysis. *J. Gastroenterol. Hepatol.* 2013, 28, 235–242.

-Les sites Web :

1-<https://lecorpshumain.fr/categories/anatomie/lestomac>. Consulté le 27 /06/2022.

2- vascularisation de l'estomac ([https:// chirurgie – digestive –sat –aphp.fr](https://chirurgie-digestive-sat-aphp.fr)). Consulté le 27/06/2022.

3- <https://ressources.unisciel.fr/physiologie/co/grain6b2.html>. Consulté le 28/06/2022.

RESUME

Résumé

L'ulcère est la perturbation gastro-intestinale la plus fréquente résultant d'une défense inadéquate de la muqueuse gastrique. Plusieurs médicaments sont disponibles sur le marché pour lutter contre la maladie; Cependant, ces médicaments sont associés à des effets secondaires inutiles. Le miel d'euphorbe est connu par sa capacité anti-inflammatoire, analgésique et antibactérienne ainsi que sa capacité à favoriser la cicatrisation des plaies.

Cette étude vise à évaluer l'effet préventif et curatif du miel d'euphorbe à des concentrations différentes sur l'ulcère gastrique induit par l'éthanol chez des rats Wistar. Pour ce fait, nous avons adopté à une recherche expérimentale effectuée sur 30 rats réparties en 6 lots de 5 rats pour chacun, dont deux groupes expérimentaux sont traités par le miel d'euphorbe à des concentrations de (1% et 2%) avant l'induction de l'ulcère avec l'éthanol, et deux autres groupes qui sont traités avec le miel à une concentration de 2% après induction, un groupe témoin positif traité par l'oméprazole (20mg/kg), et un groupe témoin négatif traité par l'eau distillée.

L'administration par gavage des solutions du miel a réduit de manière significatif la formation des lésions au niveau de la muqueuse gastrique par rapport au témoin négatif, ainsi que la cicatrisation des lésions ulcéreuses cela peut être dû à une diminution de production des facteurs d'agressions et /ou une augmentation de synthèse des facteurs de protection.

Mots clés : ulcère gastrique, miel d'euphorbe, éthanol, cicatrisation.

الملخص

القرحة هي الاضطرابات المعدية المعوية الأكثر شيوعاً الناتجة عن عدم كفاية الدفاع عن الغشاء المخاطي في المعدة. تتوفر العديد من الأدوية في السوق لمكافحة المرض ؛ ومع ذلك ، ترتبط هذه الأدوية بآثار جانبية غير ضرورية. يُعرف عسل الفربيون بقدرته المضادة للالتهابات والمسكنة للألام والمضادة للبكتيريا بالإضافة إلى قدرته على تعزيز التئام الجروح.

تهدف هذه الدراسة إلى تقييم التأثير الوقائي والعلاجي لعسل الفربيون بتركيزات مختلفة على قرحة المعدة التي يسببها الإيثانول في فئران ويستار. لهذه الحقيقة اعتمدنا بحثاً تجريبياً تم إجراؤه على 30 فأراً مقسمة إلى 6 دفعات في كل واحدة منها 5 فئران ، منها مجموعتان تجريبيتان عولجت بعسل الفربيون بتركيزات (1% و 2%) قبل اثار القرحة بالإيثانول ، ومجموعتين أخريين تم علاجهما بالعسل بتركيز 2% بعد اثار القرحة، ومجموعة شاهدة إيجابية عولجت بأوميبرازول (20 مجم / كجم) ومجموعة شاهدة سلبية عولجت بالماء المقطر.

قلل تناول محاليل العسل بشكل كبير من تكون التقرحات في الغشاء المخاطي في المعدة مقارنة بالتحكم السلبي ، وكذلك شفاء الجروح التقرحية ، وقد يكون هذا بسبب انخفاض إنتاج عوامل الهجمات و / أو زيادة في تركيب عوامل الحماية.

الكلمات المفتاحية : قرحة المعدة ، عسل الفربيون ، الإيثانول ، الشفاء.

Summary

Ulcer is the most common gastrointestinal disturbance resulting from inadequate defense of the gastric mucosa. Several drugs are available in the market to fight the disease; however, these drugs are associated with unnecessary side effects. Euphorbia honey is known for its anti-inflammatory, analgesic and antibacterial capacity as well as its ability to promote wound healing.

This study aims to evaluate the preventive and curative effect of euphorbia honey at different concentrations on ethanol-induced gastric ulcer in Wistar rats. For this fact, we have adopted an experimental research carried out on 30 rats divided into 6 batches of 5 rats for each, of which two experimental groups are treated with euphorbia honey at concentrations of (1% and 2%) before the induction of the ulcer with ethanol, and two other groups which are treated with honey at a concentration of 2% after induction, a positive control group treated with omeprazole (20mg/kg), and a negative control group treated with distilled water.

The administration by gavage of honey solutions significantly reduced the formation of lesions in the gastric mucosa compared to the negative control, as well as the healing of ulcerative lesions; this may be due to a decrease in the production of factors of attacks and/or an increase in the synthesis of protective factors.

Key words: gastric ulcer, euphorbia honey, ethanol, healing.