

Effet de *Mollugo nudicaulis* (Molluginaceae) sur la sécrétion de mucus, cicatrisation de l'estomac chez le rat

RANDRIAMAHAROA B.¹, ROUKIA D.², REBOZA A.M.³ RAJAONARISON J. F.⁴
Courriel : benjamin.maharoa@gmail.com

Résumé :

Mollugo nudicaulis appartient à la famille des Molluginaceae. Elle est utilisée en médecine traditionnelle malgache contre la douleur abdominale. L'objectif de cette étude est d'évaluer l'activité anti-ulcéreuse de *Mollugo nudicaulis* chez le rat. Le travail a été effectué sur des modèles *in vivo* et trois tests ont été réalisés : mucoprotecteur, cicatrisant et anti-sécrétoire. Les hyperhémies ont été provoquées par l'éthanol absolu, les lésions ont été observées après l'induction avec l'indométacine et la sécrétion d'acide a été stimulée par la ligature de pylore. Par ailleurs, des analyses phytochimiques de *Mollugo nudicaulis* ont été réalisées et ont permis de détecter des différents composés tels que les tannins, les saponines, les anthocyanes, les alcaloïdes, les composés phénoliques, les terpenoïdes et les stéroïdes. Les résultats obtenus montrent l'activité mucoprotecteur de *Mollugo nudicaulis* en diminuant jusqu'à $93,36 \pm 1,65$ % la surface des hyperhémies provoquées par l'éthanol absolu. Après 7 jours de traitement, *Mollugo nudicaulis* accélère la cicatrisation des lésions induite par l'indométacine à 30 mg/kg. La réduction de la lésion dans la muqueuse du lot témoin est de $7,51 \pm 1,38$ mm² et de $2,31 \pm 0,90$ mm² à la dose de 600 mg/kg pour *Mollugo nudicaulis*. Le test de réduction de l'acidité gastrique avec *Mollugo nudicaulis* ne présente pas cet effet. Les résultats obtenus apportent également une justification de l'utilisation traditionnelle des extraits aqueux de cette plante dans le traitement de l'ulcère gastrique dans la ville de Mahajanga.

Mots clés : acidité, lésions ulcéreuses, hyperhémies, mucoprotection, *Mollugo nudicaulis*

ABSTRACT

Mollugo nudicaulis belonging to the family Molluginaceae. It is used in traditional Malagasy medicine against abdominal pain. The objective of this study is to evaluate the anti-ulcer activity of *Mollugo nudicaulis* in rats. The work was performed on *in vivo* models and three tests were performed : mucoprotective, healing and anti-secretory. Hyperemia was caused by absolute ethanol, lesions were observed after induction with indomethacin and acid secretion was stimulated by pylorus ligation. In addition, phytochemical analyzes of *Mollugo nudicaulis* were performed and allowed to detect different compounds such as tannins, saponins, anthocyanins, alkaloids, phenolic compounds, terpenoids and steroids. The results obtained show the mucoprotective activity of *Mollugo nudicaulis* by decreasing the surface area of hyperhemias caused by absolute ethanol to 93.36 ± 1.65 %. After 7 days of treatment, *Mollugo nudicaulis* accelerates wound healing induced by indomethacin at 30 mg/kg. The reduction of the lesion in the mucosa of the control group is 7.51 ± 1.38 mm² and 2.31 ± 0.90 mm² at a dose of 600 mg/kg for *Mollugo nudicaulis*. As for the gastric acid reduction test, *Mollugo nudicaulis* does not exhibit this effect. The results obtained also provide a justification for the traditional use of aqueous extracts of this plant in the treatment of gastric ulcer in the city of Mahajanga.

Key words: acidity, ulcerative lesions, hyperhemias, mucoprotection, *Mollugo nudicaulis*

I. INTRODUCTION

Depuis des siècles, les plantes sont utilisées dans la médecine traditionnelle pour soigner les maladies courantes ou celles les plus graves. De nos jours, malgré le développement de la médecine moderne, environ 90% de la population mondiale utilisent encore uniquement des plantes brutes pour se soigner (SMALL, 2000). La valorisation scientifique de la médecine traditionnelle doit conduire notamment à la mise au point des médicaments à base de plante (ROKIA, 2014).

L'organisation mondiale de la santé (OMS) reconnaît la place de la médecine traditionnelle dans les soins de santé primaire. Pour des raisons culturelles, la population Malagasy n'a pas échappé à la médecine traditionnelle car la plupart des plantes à Madagascar ont des vertus thérapeutiques (DEBRAY, 1975).

Pour plus de 70% de la population d'Afrique, cette médecine est la seule disponible, principalement dans les zones rurales (KEÏTA, 2003).

La flore Malagasy est l'une des plus riches de la planète avec environ 12 000 espèces à majorité endémique qui représentent 5% de la flore mondiale (FOUCHE, 2013).

Parmi les maladies traitées par la médecine traditionnelle, il y a l'ulcère gastrique qui est une affection identifiée chez toutes les espèces animales y compris l'homme. Actuellement, cette maladie touche presque 10% de la population mondiale avec une incidence globale de 3 nouveaux cas pour 100 000 habitants (ADIARATOU, 2014). A Madagascar, la prévalence de l'ulcère gastrique est de 2,3%. Alors, cette maladie est un problème de santé publique (IYYAMP, et coll., 2010).

L'ulcère gastrique est empiriquement traité par les plantes médicinales comme *Zingiber officinalis* (gingembre) (ZHONGGHI et coll., 2011), *Ipomoea batata* (patate douce) (VANDANA et MADHAV, 2012), *Tamarindus indica* (tamarin) (RAJA et coll. 2008).

Chez les humains, les femmes, les personnes âgées et les enfants sont les plus touchés par l'ulcère. Cependant, la race n'aurait aucune influence sur l'apparition et l'évolution de cette maladie (DEBRAY, 1975). L'ulcère gastrique peut se

définir brièvement comme une perte de substance de la paroi gastrique pouvant atteindre la musculature. Autrement dit, c'est une zone creuse de la paroi gastrique, extrêmement douloureuse, pouvant saigner et finalement perforer la paroi de l'estomac (ELSEVIER et MASSON, 2012).

L'apparition d'un ulcère au sein d'une muqueuse gastrique résulte d'un déséquilibre entre les facteurs agresseurs et protecteurs (ALINE, 2014).

Les facteurs agresseurs sont : la sécrétion d'ions H^+ , l'infection à *Helicobacter pylori*, les médicaments AINS, le tabagisme, l'abus d'alcool et le stress (BALTIMORE et MARYLAND, 2013). Les facteurs protecteurs sont : le mucus, les prostaglandines, l'intégrité de l'épithélium (BALTIMORE et MARYLAND, 2013).

Pour traiter l'ulcère, différentes classes d'antiulcéreux existent.

Les topiques gastro-intestinales stimulent la synthèse des prostaglandines (ex : misoprostol) et vont se fixer sur les protéines des cavités ulcéreuses, pour favoriser la cicatrisation (SCHORDERET et coll., 1992).

Les antiacides s'opposent aux ions H^+ du contenu gastrique soit en neutralisant l'acide sécrété, soit en jouant le rôle tampon.

Les anti-sécrétoires inhibent la sécrétion de l'acide gastrique : les anticholinergiques se fixent sur les récepteurs $RM1$ de l'Acétylcholine au niveau des cellules pariétales de l'estomac pour inhiber la sécrétion de l'ion H^+ . Cela augmente le pH dans la lumière gastrique (IYYAMP et coll., 2010). Les antihistaminiques antagonisent l'histamine d'une manière compétitive (LAHCEN, 2006). Les inhibiteurs de la pompe à proton (IPP) (ex : oméprazole) inhibent l'étape finale de la sécrétion des ions H^+ en libérant les protons qui sont remplacés contre les ions K^+ pour augmenter le pH et diminuer l'acidité intragastrique (LOICHOT et GRIMA, 2005).

Les mucoprotecteurs sont des molécules qui protègent la muqueuse gastrique, assurent également la sécrétion de mucus et les ions bicarbonates. (BOMMELAER et TOURUT, 1980).

Plusieurs plantes sont utilisées comme antiulcéreuses en Médecine traditionnelle malgache mais très peu ont fait l'objet d'études pharmacologiques à l'exception de : *Stenochlaena tenuifolia* (BLECHNACEAE) (felipomby), *Clidemia hirta* (MELASTOMATACEAE) (mazambody), *Harungana madagascariensis* (CLUSIACEAE) (harongana), et *Avicenia marina* (AVICENNIACEAE) (afiafy) (RABESON, 2004 ; RABESON et coll., 2005).

Les enquêtes ethno-pharmacologiques menées auprès de la population et des Tradipraticiens de la ville de Mahajanga ont indiqué que la plante *Mollugo nudicaulis* de la famille des MOLLUGINACEES était utilisée traditionnellement, en décocté, pour soigner les maux d'estomac et le paludisme. Aucune étude scientifique n'a été faite sur cette plante présumée antiulcéreuse. Ainsi, ce travail a pour objectif d'étudier l'activité antiulcéreuse de la plante *Mollugo nudicaulis* sur des modèles animaux in vivo par des tests pharmacologiques visant à évaluer l'activité mucoprotectrice, cicatrisante et anti-sécrétoire.

II. MATERIELS ET METHODES

II.1 ETUDES PHYTOCHIMIQUES

II.1.1. Préparation de l'extrait

La plante entière de *Mollugo nudicaulis* a été récoltée dans la région Antsinanana, District de Vatamandry, au mois de Mai 2016. Elle a été séchée à l'ombre dans une salle bien aérée à la température ambiante pendant 15 jours. Une fois séchée, elle a été pulvérisée à l'aide d'un broyeur à marteau au LPGPC (Laboratoire de Pharmacologie Générale, de Pharmacocinétique et de Cosmétologie) de la Faculté des Sciences et des Technologies de l'Université d'Antananarivo. 200g de la poudre obtenue ont été macérées dans un mélange éthanol-eau (60:40) pendant 72 heures. Le macérât ainsi obtenu a été filtré dans un entonnoir à l'aide de papier filtre. Le filtrat a été évaporé à sec à l'aide d'un évaporateur. L'extrait sec obtenu a ensuite été pesé et conservé à l'abri de la lumière et de l'humidité et le rendement de l'extraction a été calculé selon la formule suivante :

$$\text{Rendement (\%)} = \frac{\text{poids de l'extrait}}{\text{poids de la poudre végétale}} \times 100$$

II.1.2. Criblage phytochimique

Un criblage phytochimique a été effectué pour déterminer les familles chimiques présentes dans l'extrait de *Mollugo nudicaulis*. Le test a été mené selon une méthode colorimétrique quantitative basée sur les propriétés d'une famille chimique qui réagit avec un réactif spécifique en donnant un précipité ou un changement de couleur ou une mousse après une agitation.

II.1.3. Etudes pharmacologiques

II.1.2.1 Animal d'expérience

Pour toutes les expériences, des rats de souche WISTAR, de sexe mâle ou femelle, âgés de 4 mois pesant entre 160 et 200 g provenant de l'Animalerie du Laboratoire LRBES (Laboratoire de Recherche en Biotechnologie, Environnement et Santé) ont été utilisés. Ils ont été nourris avec de la provende LFL 1420 et ont eu accès à l'eau à volonté. Au cours de l'expérience, tous les rats ont été mis à jeun pendant 24 heures avant la manipulation mais ont eu accès libre à l'eau.

Pour les tests, les animaux ont été divisés au hasard en 3 lots de 3 rats. Le lot témoin a reçu de l'eau distillée à raison de 10 ml/kg, le second et le troisième lots ont été traités respectivement, avec de l'extrait brut de *M. nudicaulis* à 300 et à 600 mg/kg. Tous les produits ont été administrés par voie orale.

II.1.2.2. Etude de l'effet mucoprotecteur de l'extrait de *M. nudicaulis*

Le but de cette manipulation a été de déterminer si l'extrait de *M. nudicaulis* serait capable de réduire les brûlures provoquées par l'alcool 90° sur la muqueuse gastrique. Les surfaces des hyperhémies ont été mesurées par planimétrie directe. L'effet mucoprotecteur a été déterminé en comparant les surfaces des hyperhémies des lots traités par rapport à celle du lot témoin. Les animaux ont été répartis au hasard en 4 lots de 3 rats. De l'eau distillée à la dose de 10 ml/kg (DIEHL et coll., 2001) a été administrée au lot témoin. Le lot de référence a reçu de l'Omeprazole à 20 mg/kg. L'extrait de *M. nudicaulis* à 300 et à 600 mg/kg a

été administré par voie orale aux 2 derniers lots traités. Après une heure, 1,5 ml d'éthanol 90° a été administré par voie orale chez tous les rats (NABAVIZADEH et coll., 2011). Une heure après de l'administration de l'éthanol, les rats ont été sacrifiés, l'estomac a été prélevé et ouvert suivant la grande courbure puis rincé avec de l'eau distillée. Pour chaque rat, l'estomac ainsi obtenu a été ensuite étalé sur une surface plane tout en respectant la forme et la structure de l'organe afin de mesurer les surfaces des hyperhémies. L'extrait de *M.nudicaulis* aurait une activité mucoprotectrice, si la surface des hyperhémies a diminuée chez les lots traités.

Pour estimer la propriété protectrice de l'extrait de *M.nudicaulis*, l'indice de protection a été calculé comme suit (CHENS et coll., 2005) :

$$P (\%) = \frac{IU(\text{Temoin}) - IU(\text{Traité})}{IU(\text{temoin})} \times 100$$

Où P indique le pourcentage de protection de la muqueuse et l'Indice d'Ulçère (IU) présente la surface des hyperhémies (CHENS et coll., 2005).

II.1.2.3. Etude de l'effet cicatrisant de l'extrait de *M. nudicaulis* au niveau de la muqueuse gastrique

Cette manipulation a pour but d'étudier l'activité de l'extrait de *M. nudicaulis* sur les plaies gastriques provoquées par la prise répétitive de l'indométacine (AINS). Les surfaces des lésions ont été mesurées par planimétrie directe. L'effet cicatrisant de l'extrait de *M. nudicaulis* a été déterminé en comparant les surfaces des lésions des lots traités par rapport à celle du lot témoin. Dans cette partie du travail, 30 mg/kg d'indométacine ont été administrés par voie orale chez les rats tous les matins à la même heure pendant 6 jours. L'indométacine est un anti-inflammatoire non stéroïdien (AINS) capable de provoquer l'ulcère (WALLACE, 2000). Quatre heures après l'administration par voie orale de l'indométacine, le lot témoin a reçu de l'eau distillée et les 2 autres lots ont été traités avec 300 et 600 mg/kg de l'extrait de *M. nudicaulis*. L'extrait de *M. nudicaulis* aurait une activité cicatrisante, si la surface des lésions a été diminuée chez les lots traités.

III. RESULTATS

III.1. PARTIE PHYTOCHIMIQUE

III.1.1. Rendement de l'extrait de *M. nudicaulis*

A partir de 200 g de poudre de la plante de *M. nudicaulis*, 19,25 g d'extrait hydroalcoolique ont été obtenus, soit un rendement de 9,62%.

III.1.1.1. Composition chimique de l'extrait de *M. nudicaulis*

Le Tableau I présente les résultats du criblage phytochimique effectué sur l'extrait de *M. nudicaulis*. On remarque que les tannins, les saponines, les anthocyanes et les alcaloïdes sont présents en moyenne quantité tandis que les composés phénoliques, les terpénoïdes et les stéroïdes, sont présents en faible quantité.

Tableau I. Les familles chimiques présentes dans l'extrait *M. nudicaulis*

Les familles	Résultats
Les tannins	++
Les saponines	++
Les anthocyanes	++
Les alcaloïdes	++
Les composés phénoliques	+
Les terpénoïdes	+
Les stéroïdes	+

III.2. ETUDES PHARMACOLOGIQUES

III.2.1. Effet mucoprotecteur de l'extrait de *M. nudicaulis*

La paroi de l'estomac normal d'un rat est recouverte d'un film blanchâtre et ne présente pas d'inflammation ni de lésion. Après une administration par voie orale d'éthanol 90°, il apparaît des hyperhémies au niveau de la muqueuse gastrique des rats. Pour les rats ayant reçu de l'extrait de *M. nudicaulis* et de

L'Omeprazole, la surface de l'hyperhémie diminue ($p < 0,05$). En effet, la surface d'hyperhémie est de $13,98 \pm 1,89 \text{ mm}^2$, pour les rats ayant reçu l'alcool 90° et l'eau distillée. Chez les rats traités avec l'extrait de *M. nudicaulis* à la dose de 300 et 600 mg/kg, la surface varie de $4,49 \pm 1,56 \text{ mm}^2$ à $0,51 \pm 0,28 \text{ mm}^2$, respectivement. Chez les rats ayant reçu de l'Omeprazole à la dose de 20 mg/kg, la surface des hyperhémies est de $0,35 \pm 0,08 \text{ mm}^2$.

L'inhibition de l'agression de l'éthanol 90° au niveau de la muqueuse ou sa protection de la muqueuse est exprimée en pourcentage. La protection est considérée à 0% pour le lot témoin. Pour le lot traité avec 300 mg/kg, l'extrait de *M. nudicaulis* protège la muqueuse gastrique à $67,14 \pm 12,70\%$. Celle du lot traité avec 600 mg/kg est de $93,36 \pm 1,65\%$. Pour les rats du lot de référence qui ont reçu 20 mg/kg de l'Omeprazole, la muqueuse est protégée à hauteur de $97,50 \pm 0,44\%$ (Figure 1).

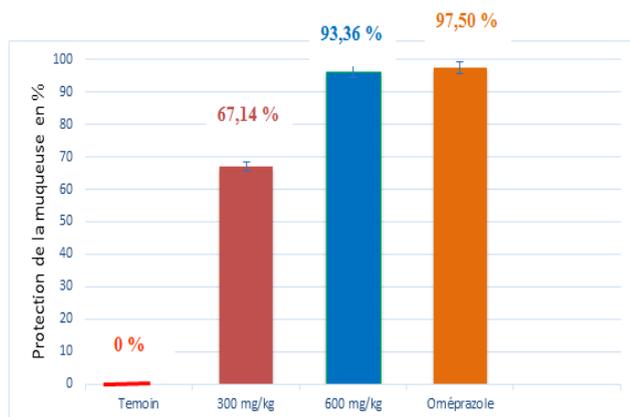
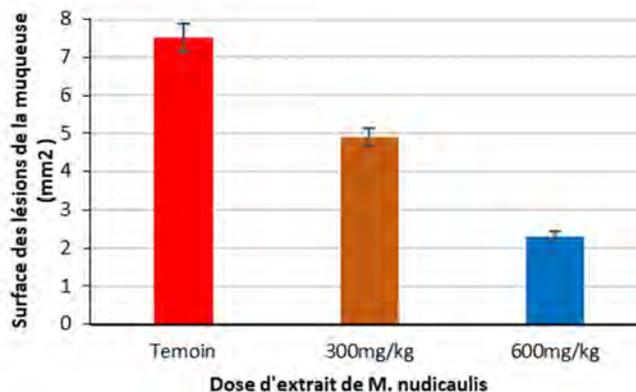


Figure 1. Effet protecteur de la muqueuse des rats témoins (), des rats traités avec 300 mg/kg () et 600mg/kg d'extrait de *M. nudicaulis* () et avec l'Omeprazole ().

III.2. Effet cicatrisant de l'extrait de *M. nudicaulis*

L'administration répétée par voie orale de l'indométacine provoque l'apparition des lésions au niveau de la muqueuse gastrique des rats. Chez les rats non-traités, $7,51 \pm 1,38 \text{ mm}^2$ de lésion sont mesurées, 7 jours après l'administration de l'agent ulcérogène (indométacine). Pour les lots traités avec l'extrait de la plante *M. nudicaulis* à la dose 300 et 600 mg/kg, les surfaces des lésions

observées après le même délai sont respectivement de $4,88 \pm 1,19 \text{ mm}^2$ et $2,31 \pm 0,90 \text{ mm}^2$, respectivement. La différence est significative entre les résultats obtenus chez les lots traités et ceux du lot témoin ($p < 0,05$).



IV. DISCUSSION

L'étude phytochimique de l'extrait de *M. nudicaulis* a permis de déterminer la présence modérée des saponines, des tannins, des alcaloïdes et des anthocyanes. Les terpénoïdes, les stéroïdes et les composés phénoliques ont été identifiés en proportion faible. Ces composés identifiés pourraient conférer à cette plante plusieurs propriétés biologiques y compris la propriété antiulcéreuse.

Le déséquilibre entre l'agression et la protection de la paroi gastrique est la principale origine de l'ulcère gastrique.

D'après les résultats obtenus, la surface des hyperhémies diminue en fonction de la dose administrée ($p < 0,05$) (Fig. 4 et 5). Ces effets sur la protection de la muqueuse sont similaires pour l'extrait de *M. nudicaulis* à 600 mg/kg et celui de l'Omeprazole ($p > 0,05$). Cette baisse de la surface des hyperhémies signifie que l'extrait de *M. nudicaulis* a un mucoprotecteur. Cette diminution abondante pourrait être due à la présence des tannins qui favorisent l'augmentation de la perméabilité vasculaire de la muqueuse gastrique (DEBOSREE, 2015). Ainsi, l'extrait de *M. nudicaulis* protège la muqueuse gastrique contre les agents ulcérogènes.

Nous avons remarqué qu'il y avait apparition de film blanchâtre qui tapisse la surface stomacale. Les saponines de l'extrait de *M. nudicaulis* pourraient être responsables de la production de ce

film qui protège la muqueuse. Cela concorde avec les travaux de Francesca Borrelli et Angelo Izzo (2000) qui expliquent l'apparition de cette couche protectrice en augmentant la résistance de la muqueuse.

En plus, la présence des anthocyanes pourraient stimuler la sécrétion de mucus par une biosynthèse des mucopolysaccharides et de prostaglandine (MAGISTRETTI et coll. 2008). Or, l'extrait que nous avons étudié contient ces familles chimiques. Plusieurs composés sont connus efficacement comme gastro-protecteurs : les tannins, les saponines, les anthocyanes et les alcaloïdes (FALCÃO et coll. 2008).

Pour le test cicatrisant, les lésions de la muqueuse gastrique pourraient être dues au blocage de la libération des prostaglandines sous l'action de l'indométacine (ADEBAYO, 2013).

L'extrait de *M. nudicaulis* a un effet cicatrisant car elle diminue la surface des lésions provoquées par l'indométacine. Cette cicatrisation pourrait être due à la présence des composés phénoliques dans l'extrait (ANAND et coll., 2014). Cela est vérifié par le travail de Mohammad et ses collaborateurs (2015) qui ont expliqué l'implication des composés phénoliques dans la cicatrisation des lésions au niveau de la muqueuse. Ces composés phénoliques favorisaient la cytoprotection, la réépithélialisation, la néovascularisation, la régulation de la prostaglandine et les autres facteurs de défense de l'estomac. La propriété protectrice de ces familles chimiques a permis aux lésions de se cicatriser rapidement.

De nombreux travaux ont démontré que les plantes utilisées traditionnellement comme hémostatiques y compris *M. nudicaulis*, possèdent des propriétés d'activation de système immunitaire. Cette activation serait due à la présence des alcaloïdes qui seraient responsables de la guérison des plaies ainsi que l'ulcère gastrique (NERGÅRD, 2005). Les alcaloïdes sont aussi présents en moyenne quantité dans l'extrait de la plante que nous avons étudié.

En plus, la présence des familles chimiques gastro-protectrices qui sont les tannins et les saponines facilitent la cicatrisation des lésions (ADIARATOU et coll., 2014).

À propos des traitements statistiques de nos résultats pour le test mucoprotecteur, le lot ayant reçu l'extrait de *M. nudicaulis* et de l'Omeprazole ont montré une diminution significative de la surface hyperhémique. Par contre, aucun effet significatif n'a été observé sur le lot traité par l'extrait de *M. nudicaulis* à 600 mg/kg et par l'Omeprazole. Quant au traitement cicatrisant, la différence significative a été observée entre les résultats obtenus chez les lots traités et celui du lot témoin.

V. CONCLUSION

Grace aux tannins, aux saponines et aux anthocyanes, l'extrait de *M. nudicaulis* protège la muqueuse contre les facteurs agresseurs. Quant aux composés phénoliques tels que les terpéniques et les stéroïdiques, ils agissent probablement en synergie et peuvent intervenir dans le traitement de l'ulcère gastrique surtout dans l'accélération de la cicatrisation des lésions ulcéreuses. Les résultats obtenus démontrent que l'extrait de *M. nudicaulis* peut intervenir dans le traitement de l'ulcère gastrique. Ils apportent également une justification de l'utilisation traditionnelle des extraits aqueux de la plante dans le traitement de l'ulcère gastrique dans la ville de Mahajanga. Cette étude mérite d'être poursuivie et approfondie. Ainsi, nos perspectives seront focalisées dans l'identification du ou des constituants chimiques responsables de cette activité pharmacologique afin d'envisager le développement sous forme de phytomédicament contrôlé de cette plante.

BIBLIOGRAPHIES

ADEBAYO G., IGBOKWE V., SHAFE M., AKINTAYO C., MBAKA D. (2013). Antiulcer effect of *Ocimum gratissimum* on indomethacin induced ulcer and percentage of superoxyde dismutase on wistar rats. *J. Med. and Med-Sci.*, 4 (1): 8-12.

ADIARATOU T., KOROTIMI K., ADAMA D., MAHAMANE H., ROKIA S. ET DRISSA D. (2014). Effet protecteur des feuilles de *Opilia celtidifolia* contre l'ulcère induit par l'éthanol chez le rat. *Int. J. Biol. Chem. Sci.* 8(6): 2416-2423.

ALINE A., ROBSON B., THIELE F., EMILY P., CLAUDIA V., DAIANA S., MARGARETH L., LILIANE F. (2014). Antiulcerogenic activity of *Scutia buxifolia* on gastric ulcers induced by

- ethanol in rats. *Acta Pharmaceutica Sinica B*. 4(5):358–367.
- ANAND M., RAJENDRAN V., VENKATA B., KUMAR P. (2014). A comparative evaluation of the antiulcer activity of the extracts of seed and skin of *Vitis vinifera* (grape) in wistar albino rats. *Intl. jclin. diag. res.* 2(2) : i.
- BALTIMORE et MARYLAND. (2013). *Peptic Ulcer Disease*. Copyright All Rights Reserved. 600 North Wolfe Street, 2128
- BERARDI R. R. (2002). *Peptic Ulcer Disease*. Ed. Elsevier (New York) 8: 603-624.
- BOMMELAER G., TOURUT R. (1980). Cytoprotection de la muqueuse: mythe ou réalité? *Gastroenterol.Clin. Biol.*, 4:415-417.
- CHENS.H., LIANG Y., CHAO J., TSAI L., CHANG C., WANG C., PAN S. (2005). Protective effects of Ginkgo biloba extract on the ethanol-induced gastric ulcer in rats. *World J. Gastroenterol.*, 11 (24): 3746-3750.
- DEBOSREE G. (2015). Tannins from Foods to Combat Diseases. *Int J Pharm Res & Rev.* 4(5):40-44 ISSN: 2278-6074.
- DIELH -HEINZ K., (2010). A good practice guide to the administration of substances and removal of blood, including rats and volume. *J. Appl. Toxicol.*, 21 (2001): 15-23.
- DEBRAY M. (1975). *Médecine et pharmacopée traditionnelles à Madagascar*. Ex Département de phytothérapie ORSTOM, Tananarive : Focus documentaire n° : 21760. p : 1-18.
- ELSEVIER et MASSON. (2012). *Abrégé d'hépatogastro-entérologie*. CDU-HGE p4
- FALCÃO H., LEITE J., BARBOSA F., ATHAYDE F., CHAVES, MOURA, FERREIRA, ALMEIDA, SOUZA-BRITO, DINIZ, M.F.F.M. (2008). Gastric and duodenal antiulcer activity of alkaloids. A review. *Molecules*, 13, 3198–3223.
- FOUCHE J., ANDRIAMANALINTSOA D., David B. (2013). *Le jardin botanique de Ranopiso : lieu de conservation et de connaissance ethnopharmacologique en Androy (Madagascar)*. *Ethnopharmacologia*, n°50.
- FONG H.H.S., TIN-WA M., FARNSWORTH R. (1977). *Phytochemical screening plants*. *Rev. Pharmacol., University of Illinois Chicago (USA)*. 257: 6-7.
- FRANCESCA B. et ANGELO I. (2000). The Plant Kingdom as a Source of Anti-ulcer Remedies. *Phytother. Res.* 14, 581–591.
- FRIEDMAN L. S., PETERSON WL. (1998). *Peptic ulcer and related disorders*. Ed. Mc Graw-Hill Inc (New York).p:1596–1616.
- GOVIND P., SAURAT J. (2010). Antiulcer activity of *Nerium indicum* in rats. *Res. J. Pharmacol.*, 4 (3):66-88.
- GIMENEZ F., BRAZIER M., CALOP J., DINE T., TCHIAKPE L., CLAERBOUT J. (2000). *Traitement de l'ulcère gastroduodéal dans Pharmacie et Thérapeutique*. Ed. Masson, Paris, Chap.20, pp. 215-217.
- HARSHALDA T., VAISHALI M., AWARI D., HUKKERI V., METHA P., VAWHAL P. (2011). Screening of antiulcer activity of *Caesalpinia pulcherrima* L. Bark against aspirin induced ulcer in rat. *World J.Med.Sci.*, 6(4):168-172.
- IYYAMP.S. KANDASWAMY M., SUBRAMANIANS. (2010). Antiulcerogenic and ulcer healing effects of Indian propolis in experimental rat ulcer models. *J. Apiprod. Api.Med. Sci.*, 2(1): 21-28.
- KEÏTA A. (2003). Etude de trois plantes utilisées dans le traitement traditionnel de l'ulcère gastroduodéal dans le District de Bamako: *Borassus aethiopicum* Mart (Palmeae), *Sclerocaryabirrea* (A.Rich.) (Anacardiaceae) et *Ximenia americana* L. (Olacaceae). *Bibliothèque de la Faculté de Médecine de Pharmacie et d'Odontostomatologie, Bamako*
p 21.
- KONTUREK S. J., (2003). Gastric secretion-from pavlov's nervism to popielski's histamine as direct secretagogue of oxyntic glands. *J. Phys. Pharmacol.*, 54 (3): 43-68.
- LAHCEN M. (2006). *Pharmacologie gastrointestinale. Module médicament 2 : pharmacodynamie*, CNAM.

- LAMARQUE D., TRAN V., BREBAN M. (2003). Quelles sont les modifications gastriques induites par l'infection aigue et chronique par l'*Helicobacter pylori* ? *Gastroenterol. Clin. Biol.*, 27: 391-400.
- LICHTENBERGER L.M. (1999) Gastroduodenal mucosal defense. *Curr. Opin. Gastroenterol.* 15: 463–472.
- LOICHOT C., GRIMA M. (2005). Mécanismes d'action des médicaments ». *Faculté de Médecine de Strasbourg, Module de Pharmacologie Générale*, 1: 1-17.
- MAGISTRETTI M. J., CONTI M., CRISTONI A. (2008). Antiulcer activity of an anthocyanidin from *Vaccinium myrtillus*. *Arzneim Forsch.* 38: 686 ± 690.
- MOHAMMAD H., FARZAEI, MOHAMMAD A., ROJA R. (2015). Role of dietary polyphenols in the management of peptic ulcer. *World J Gastroenterol.* 7; 21 (21): 6499-6517.
- NABAVIZADEH F., ALIZADEH M.A., ADELI S., GOLESTAN M., MOLOUDIAN H., KAMALINEJAD M. (2011). Gastroprotective effects of *Stachys lavandulifolia* extract on experimental gastric ulcer. *Afr. J. Pharm. Pharmacol.* 5 (2): 155-159.
- NERGÅRD CS. (2005). Immuno modulating pectic polymers. Thesis for the degree of Doctor Scientiarum, University of Oslo, Norway, p. 80.
- RAJA N., JEGAN N., J WESLEY. (2008). Antiulcerogenic activity of alcoholic extract of the leaves of *Tamarindus indica* on experimental ulcer models. *Pharmacology online*, 3: 85-92.
- ROKIA S. (2014). *Pteleopsis suberosa* Engl. and Diels (Combretaceae): a plant with antiulcer and anti-*Helicobacter pylori* activity. *Hegel Vol.4 N° 2*.
- RABESON N. (2004). Etude de l'activité anti-ulcéreuse de *Clidemia hirta* ou *Mazambody* (Melastomatacées) sur 2 modèles animaux (rat et souris). *Mémoire de D.E.A., Antananarivo*, 6-35.
- RABESON N., RANDRIANARIVO E., RALAIARIMANANA N., RAKOTOARISON O., RANDRIANTSOA A. (2005). Etude des effets d'extraits de *clidemia hirta* (Melastomaceae) et *Stenochlaena tenuifolia* (Blechnaceae), sur l'ulcère expérimental chez la souris. *Ethnopharmacologia*, 36,61-67.
- SCHORDERET M., VATIER J., VALLOT T. (1992). *Pharmacologie gastro intestinale des concepts fondamentaux aux applications thérapeutiques*. Ed.2, Frison-Roches, Paris, p.932.
- SHIRISHA B., SUBASH V. (2012). Animal models in experimental gastric ulcer screening. *Int.J.Pharmacol. Screening Methods*, 2 (2):82-87.
- SUNIL K., ARMANDEEP K., ROBIN S., RAMICA S. (2012). Pepti ulcer: a revewon etiology and pathogenis. *Int. Res. J. Pharm.*3 (6): 34-38.
- SMALL E. (2000). Les cultures médicinales canadiennes. Les presses scientifiques du CNRC. Ed. Stanké. Pp 281.
- VANDANA P., MADHAV S. (2012). Anti-ulceractivity of *Ipomoea batata* tubers (sweetpotato) *Functional Foods in Health and Desease*, 2 (3): 48-61.
- WALLACE J. (2000). How do NSAIDs cause ulcer disease? *Baillière's Clin. Gastroentérol.*14 (1): 147-159.
- ZHONGGHI W., JUNICHI H., XINHUI W., AKIKO M., TAKAHIRO T., NORIMASA M., TSATSUO W. (2011). Protective effects of ginger against aspirin-Induced gastric ulcers in rats. *YonagoActamedica*, 54: 11-19.