

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE

وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR ET DE LA RECHERCHE
SCIENTIFIQUE

جامعة فرحات عباس، سطيف

UNIVERSITE FERHAT ABBAS, SETIF

كلية العلوم، دائرة العلوم الحيوية

Faculté des Sciences

Département de Biologie

MEMOIRE

Présenté par:

Zineddine BOUTEFAHA

En vue de l'obtention du diplôme de:

MAGISTER

EN BIOCHIMIE ET PHYSIOLOGIE EXPERIMENTALES

Option : Effets Biologiques des Substances Naturelles

**Effets de la quercétine, de la flavone et de l'extrait méthanolique de
Lavandula stoechas L. sur la motilité gastro-intestinale chez le lapin
et la souris**

Soutenu le :

Devant le jury :

Président:	Pr. GHARZOULI Kamel	Professeur	Université de Sétif
Rapporteur:	Dr. AMIRA Smain	Maître de conférences	Université de Sétif
Examineurs:	Dr. KHENNOUF Seddik	Maître de conférences	Université de Sétif
	Dr. DEHAMNA Saliha	Maître de conférences	Université de Sétif

Résumé

Les bandelettes du muscle circulaire du corps de l'estomac montrent un tonus basal spontané de $0,34 \pm 0,07$ g. Ce tonus est diminué par la quercétine 30 μM (21%) et la quercétine 100 μM (20%). La contraction tonique induite par le carbachol 1 μM est diminuée par 31% et 44% en présence de la quercétine 30 et 100 μM respectivement. La quercétine 30 μM diminue le tonus du muscle incubé avec le tétraéthylammonium (TEA) 4 mM par 30% et celui des bandelettes incubées en présence de la yohimbine 1 μM par 26%. La flavone 30 μM diminue le tonus des bandelettes par 27% et la flavone 100 μM le diminue par 25%. La flavone 30 μM et 100 μM provoque une diminution de la contraction tonique induite par le carbachol 1 μM par 50% et 80% respectivement. La flavone 30 μM diminue le tonus des bandelettes incubées avec le TEA 4 mM par 25% et exerce une action inhibitrice par 28% sur les bandelettes incubées en présence de la yohimbine 1 μM . Ces résultats montrent que la quercétine et la flavone diminuent le tonus des muscles gastriques du lapin par un mécanisme qui ne semble pas impliquer les récepteurs α_2 -adrénergiques et les canaux potassiques.

L'extrait méthanolique de *Lavandula stoechas* montre un effet inhibiteur de la vidange gastrique et le transit intestinal chez la souris. Le gavage de l'extrait 100 et 200 mg/kg réduit la vidange gastrique par 23% et 34% respectivement et retarde le transit intestinal par 16% et 23% respectivement. L'injection de l'atropine (1mg/kg) avec ou sans extrait 200 mg/kg retarde la vidange gastrique. L'inhibition de l'oxyde d'azote synthase (NOS) par le L-nitro-n-arginine (L-NNA) (20 mg/kg) n'empêche pas le retard de la vidange gastrique induit par l'extrait 200 mg/kg, alors que le blocage des récepteurs alpha adrénergiques avec la yohimbine (1mg/kg) et la prazosine (1mg/kg) abolit l'effet inhibiteur de l'extrait. Des résultats similaires sont observés avec le transit intestinal à l'exception du traitement avec L-NNA ou l'effet inhibiteur de l'extrait 200 mg/kg est aboli. Ces résultats montrent que l'extrait méthanolique de *Lavandula stoechas* réduit la vidange gastrique et le transit intestinal chez la souris avec un mécanisme qui semble impliquer les voies adrénergique, cholinergique et nitrenergique pour le transit intestinal et les voies adrénergique et cholinergique pour la vidange gastrique.

Mots clés: contraction musculaire, quercétine, flavone, muscles gastro-intestinaux, *Lavandula stoechas*, vidange gastrique, transit intestinal.

Summary

Strips of circular muscle from the stomach body showed a spontaneous basal tone of 0.34 ± 0.07 g. The tone of the gastric muscle is reduced by quercetin 30 μ M (21%) and quercetin 100 μ M (20%). The tonic contraction induced by 1 μ M carbachol was decreased by 31% in the presence of 30 μ M quercetin and by 44% in the presence of 100 μ M quercetin. Quercetin 30 μ M decrease muscle tone incubated with 4 mM tetraethylammonium (TEA) by 30% and that incubated with 1 μ M of yohimbine by 26%. Flavone 100 μ M caused a decrease in the gastric muscle tone by 25% and reduced the tonic contraction induced by 1 μ M carbachol by 80%. Flavone 30 μ M decreased strips tone by 27% and flavones 100 μ M reduced it by 25%. The flavone 30 μ M and 100 μ M caused a decrease in the tonic contraction induced by 1 μ M carbachol by 50% and 80% respectively. Flavone 30 μ M decreased by 25% the tone of strips incubated with 4 mM TEA, and exerted a significant inhibitory action by 28% on those incubated in the presence of 1 μ M yohimbine. These results show that both, quercetin and flavone decrease the tone of gastric rabbit muscles by a mechanism that does not appear to involve α 2-adrenergic receptors and potassium channels.

The methanolic extract of *Lavandula stoechas* show an inhibitory effect on gastric emptying and intestinal transit in mice. The administration of the extract 100 mg/kg and 200 mg/kg reduced the rate of gastric emptying by 23% and 34% respectively, and delayed intestinal transit by 16% and 23% respectively. Atropine injection (1mg/kg) with or without extract 200 mg/kg delayed gastric emptying. Inhibition of nitric oxide synthase (NOS) with L-nitro-n-arginine (L-NNA) (20 mg/kg) did not prevent the delay of gastric emptying induced by the extract 200 mg/kg, while the blockade of alpha adrenergic receptors with yohimbine (1mg/kg) and prazosin (1mg/kg) abolished the inhibitory effect of the extract. Similar results were observed in the intestinal transit, with the exception of the treatment with L-NNA, where the inhibitory effect of the extract 200 mg/kg was prevented. This results show a delaying effect of *Lavandula stoechas* extract on gastric emptying and intestinal transit in mice with a mechanism that involve cholinergic, adrenergic and nitrengique pathways in intestinal transit, and cholinergic and adrenergic pathways in gastric emptying.

Key words: muscular contraction, quercetin, flavone, gastrointestinal muscles, *Lavandula stoechas*, gastric emptying, intestinal transit.

الملخص

تظهر أشرطة العضلات الدائرية لمعدة الأرنب تقلصا توتريا قاعديا قدره $0.07 + 0.34$ غ. ينتج عن إضافة 30 و 100 ميكرومول/لتر من الكارستين انخفاضا في التوتر العضلي بنسبة 21% و 20% على الترتيب. ينخفض التقلص التوتري المحفز بواسطة الكاربامول 1 ميكرومول/لتر في وجود الكارستين 30 ميكرومول/لتر بنسبة 31% و 44% في وجود الكارستين 100 ميكرومول/لتر. يؤدي الكارستين 30 ميكرومول/لتر الى خفض توتر العضلات المحضونة مع tetraethylammonium (TEA) 4 ميلي مول/لتر بنسبة 30% و 26% مع تلك المحضونة المحضونة مع yohimbine 1 ميكرومول/لتر. ينتج عن إضافة الفلافون بتركيزي 30 و 100 ميكرومول/لتر إنخفاضا في القوة التوترية للعضلات بنسبة 27% و 25% على الترتيب، كما يخفض التقلص التوتري المحفز بالكاربامول 1 ميكرومول/لتر نفس التركيزين بنسبة 50% و 80% على الترتيب. يؤدي الفلافون 30 ميكرومول/لتر الى انخفاض توتر العضلات المحضونة مع TEA 4 ميلي مول/لتر بنسبة 25%، وتلك المحضونة مع yohimbine 1 ميكرومول/لتر بنسبة 28%. تظهر نتائج هذه الدراسة أن الكارستين والفلافون يخفضان من التوتر العضلي للأشرطة الدائرية لمعدة الأرنب بآلية غير معتمدة على المستقبلات α_2 الأدرينارجية قنوات البوتاسيوم.

ييدي المستخلص الميثانولي لنبته *Lavandula stoechas* تأثيرا مثبتا على الإفراغ المعدي و على العبور المعوي لدى الفئران. ويؤدي حقن المستخلص بجرعتي 100 و 200 مغ/كغ الى انخفاض في معدلي الإفراغ المعدي بنسبة 23% و 34% على التوالي والعبور المعوي بنسبة 16% و 23% على التوالي. ينتج عن حقن Atropine (1 مغ/كغ) وحده أو مع المستخلص (200 مغ/كغ) انخفاضا في معدل الإفراغ المعدي. لم يمنع تثبيط انزيم nitric oxide synthase (NOS) بواسطة L-nitro-n-arginine (L-NNA) (20 مغ/كغ) من كبح التأثير التثبيطي للمستخلص على الإفراغ المعدي، على عكس تثبيط المستقبلات α_1 و α_2 الأدرينارجية بواسطة Prazosine (1 مغ/كغ) و Yohimbine (1 مغ/كغ) على التوالي. لوحظت نتائج مماثلة لتأثير المستخلص على العبور المعوي، باستثناء المعاملة بواسطة L-NNA الذي أدى الى إعاقة التأثير التثبيطي للمستخلص.

يتبين من النتائج المتحصل عليها أن المستخلص الميثانولي لنبته *Lavandula stoechas* يثبط الإفراغ المعدي والعبور المعوي عند الفئران بآلية معتمدة على المسارات الأدرينارجية والكولينرجية بالنسبة للإفراغ المعدي، والمسارات الأدرينارجية والكولينرجية و النتريرجية بالنسبة للعبور المعوي.

الكلمات المفتاحية: التقلص العضلي، الكارستين، الفلافون، عضلات المعدة والأمعاء، *Lavandula stoechas*، الإفراغ المعدي، العبور المعوي.

Liste des abréviations

Atrp	Atropine
CCh	Carbachol
DAG	Diacylglycerol
Fl	Flavone
5-HT	5-hydroxytryptamine, sérotonine
ICC	Cellules interstitielles de Cajal
IP₃	Inositol 1,4,5 triphosphate
L-NNA	L-nitro-n-arginine
M₂, M₃	Récepteurs muscariniques
MLCK	Kinase de la chaîne légère de la myosine
MLCP	Phosphatase de la chaîne légère de la myosine
Neurone AH	Neurone afterhyperpolarization
Neurone S	Neurone synaptique
NK	Neurokinine
NO	Monoxyde d'azote
NOS	Monoxyde d'azote synthase
Praz	Prazosine.
P_{2X}, P_{2Y}	Récepteurs purinergiques (ATP)
PACAP	Pituitary adénylate cyclase-activating polypeptide
Q	Quercétine
SP	Substance P
TEA	tétraéthylammonium
TK	Tachykinine
VIP	Péptide intestinal vasoactif
Yoh	yohimbine

Etude bibliographique

Introduction	1
1- Le tube digestif	3
2- L'innervation.....	5
2.1- Innervation extrinsèque autonome du tube digestif	5
2.1.1- Innervation extrinsèque motrice (efférente).....	5
2.1.2- Innervation extrinsèque sensitive (afférente).....	6
2.2- Le système nerveux entérique.....	8
2.2.1- Types de neurones dans le SNE.....	8
2.2.1.a- Classification fonctionnelles	10
1- Neurones sensitifs	10
2- Neurones moteurs	10
3- Interneurones.....	10
2.2.1.b- Propriétés électrophysiologiques et neurochimiques.....	11
2.2.2- Neurotransmetteurs: du système nerveux entérique	14
2.3- Les cellules interstitielles de Cajal.....	16
3- Motilité gastro-intestinale	17
3.1- Vidange gastrique	19
3.2- Contrôle de la contraction des muscles lisses gastrointestinaux.....	22
3.2.1- Structure des muscles lisses	22
3.2.2- La contraction musculaire.....	22
3.2.3- Mécanisme de la contraction.....	23
Effets des polyphénols	25
1- Les polyphénols	25
1.1- Les acides phénoliques	25
1.1.a- Les acides hydroxybenzoïques.....	25
1.1.b- Les acides hydroxycinnamiques	25
1.2- Les Tannins.....	26
1.3- Les flavonoïdes	28
1.3.1- Structure et classification des flavonoïdes.....	28
a- Chalcones et dihydrochalcones	28
b- Aurones	28
c- Flavones et Flavonols.....	30
d- Flavanones et flavanonols.....	30
e- Flavan-3-ols.....	30
f- Isoflavonoïdes.....	30
g- Anthocyanidines	30
2- Effets biologiques des polyphénols	32
2.1- Effet antioxydant.....	32
2.2- Effet anti-inflammatoire.....	33
2.3- Effet des polyphénols sur les muscles lisses.....	33
3- <i>Lavandula stoechas L</i>	34
3.1- Présentation et description	34
3.2- Composition chimique	34
3.3- Activités biologiques du genre <i>Lavandula</i>	35
Etude expérimentale	
Matériel et méthodes	37
I- Motilité gastrique.....	37
I.1- Les préparations tissulaires.....	37

I.2- Mise en place des préparations tissulaires	37
I.3- Protocoles expérimentaux.....	39
I.3.1- Effet de la quercétine et de la flavone sur le tonus des muscles circulaires de l'estomac	39
I.3.2- Effet de la quercétine et de la flavone sur la contraction tonique induite par le carbachol	39
I.3.3- Effet de la quercétine et de la flavone sur le tonus des bandelettes gastrique traitées par le TEA.....	39
I.3.4- Effet de la quercétine et de la flavone sur le tonus des bandelettes gastrique traitées par la yohimbine	40
I.3.5- Evaluation de la contraction tonique des bandelettes gastriques.....	40
II- Vidange gastrique et transit intestinal	40
II. 1 – Préparation de l'extrait de <i>L. stoechas</i>	40
II. 2 -Vidange gastrique.....	41
II. 3- Transit intestinal	42
II 4- Produits chimiques et solmution utilisées	42
III- Analyses statistiques	43
Résultats expérimentaux	44
I- Motilité gastrique.....	44
I-1 L'activité contractile spontanée	44
I-2 Contraction tonique induite par le carbachol.....	44
I-3 Effet de la quercétine et de la flavone sur le tonus des muscles circulaires de l'estomac	45
I-4 Effet de la quercétine et de la flavone sur la contraction tonique induite par le carbachol	47
I-5 Effet de la quercétine et de la flavone sur le tonus des bandelettes traitées par le TEA.....	50
I-6- Effet de la quercétine et de la flavone sur le tonus des bandelettes traitées par la yohimbine	50
II- Effet de l'extrait méthanolique de <i>Lavandula stoechas</i> sur la vidange gastrique et le transit intestinal	53
II-1 Effet de l'extrait sur la vidange gastrique	53
II-2 Effet de l'extrait sur le transit intestinal	56
Discussion	59
I- La Motilité gastrique	59
I.1- Effets des flavonoïdes sur le tonus des muscles lisses circulaires de l'estomac	59
I.2- Effets des flavonoïdes sur le tonus des bandelettes stimulées par le carbachol	60
I.3- Effets des flavonoïdes sur le tonus des bandelettes traitées par le TEA.....	61
I.4- Effets des flavonoïdes sur le tonus des bandelettes traitées par la yohimbine	62
II Effet de l'extrait méthanolique de <i>Lavandula stoechas</i> sur la vidange gastrique et le transit intestinal	63
II-1 Vidange gastrique.....	63
II-2 Transit intestinal.....	65
Conclusion et perspectives	67
Références bibliographiques	68

*Etude
bibliographique*

Introduction

Lors de l'alimentation, la motilité gastro-intestinale propulse les aliments, les fragmente et facilite leur mélange avec les sécrétions digestives en vue de leur digestion et de leur absorption.

L'estomac proximal joue un rôle de réservoir et constitue un élément essentiel de la vidange gastrique. Il exerce une pression sur le contenu gastrique, permettant la migration de celui-ci vers la région antrale. Dans l'estomac distal et la région pylorique, les contractions sont localisées ou propagées, afin de permettre un broyage des aliments (solides) et leur passage dans le duodénum. Lorsque le bol alimentaire arrive dans le duodénum, il stimule différents récepteurs chimiques susceptibles de moduler les contractions gastriques et d'induire une relaxation fundique, ayant pour effet de contrôler la vidange gastrique. L'intestin grêle est animé des mouvements qui permettent l'absorption et le mélange du chyme avec les sucs pancréatique et hépatique. Il existe deux types de mouvements au niveau de l'intestin grêle: la segmentation et le péristaltisme.

Le contrôle de la motilité gastro-intestinale implique des mécanismes neurologiques et hormonaux. L'innervation intrinsèque est principalement contrôlée par le plexus nerveux myentérique doté de neurones afférents et efférents, excitateurs (neurotransmetteurs: acétylcholine, substance P) ou inhibiteurs (neurotransmetteurs: oxyde nitrique, peptide vasoactif intestinal) qui influencent ainsi la dépolarisation des myocytes pour faciliter ou inhiber les contractions. Le plexus entérique est sous l'influence du système nerveux extrinsèque qui implique l'innervation parasympathique, principalement excitatrice et l'innervation sympathique, principalement inhibitrice.

Les polyphénols ont été décrits d'avoir des effets relaxants sur l'activité contractile de divers muscles lisses, tels que les muscles lisses vasculaires, les muscles du tractus gastro-intestinal, les muscles de la vessie et les muscles de l'utérus.

Un grand nombre de plantes médicinales possèdent des propriétés biologiques très intéressantes, qui trouvent application dans le traitement des troubles digestifs. La lavande a été traditionnellement utilisée comme plante aromatique, culinaire, cosmétique et dans des buts médicaux. Des propriétés antimicrobiennes, anti-inflammatoires, anti-carcinogènes, sédatives, anxiolytiques, analgésiques, antidépresseurs et antioxydantes ont été attribuées à cette plante.

Le but de ce travail est de:

- Déterminer l'effet de la quercétine et de la flavone sur le tonus basal des muscles lisses gastriques chez le lapin.

- Déterminer l'effet de ces deux flavonoïdes sur la contraction des muscles lisses gastriques traités par le carbachol, la yohimbine et le tétraéthyleamonium, afin de déterminer les mécanismes d'action possibles de ces flavonoïdes.
- Evaluer l'effet de l'extrait méthanolique de *L.stoechas* sur le taux de la vidange gastrique et le transit intestinal chez la souris, et déterminer son mécanisme d'action possible.

I- Le tube digestif

Le tube digestif est un tube creux qui s'étend de la cavité buccale à l'anus (canal alimentaire). C'est un tube musculéux continu qui parcourt l'ensemble de l'organisme. Sa principale fonction est de digérer la nourriture et la dégrader en fragments plus petits. De plus, il absorbe des fragments digérés dans le sang ou la lymphe en traversant la muqueuse.

I.1-Histologie du tube digestif

La paroi du tube digestif présente quatre couches fonctionnelles. De l'intérieur, c'est à dire de la lumière du tube, à l'extérieur, on distingue la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculéuse et la séreuse (Fig. 1) (Daniel et al., 2001).

a- **La muqueuse** est délimitée par un épithélium dont le type correspond à la fonction du segment, situé au dessus d'un chorion composé d'un tissu conjonctif lâche, très vascularisé, riche en cellules immunitaires organisées en formations lymphoïdes. La muqueuse se termine par la musculaire de la muqueuse, appelée muscularis mucosae, formée de cellules musculaires lisses.

b- **La sous-muqueuse** est le tissu de soutien de la muqueuse, composée d'un tissu conjonctif plus dense contenant des vaisseaux sanguins et un réseau des nerfs, le plexus de Meissner qui commande les sécrétions du tube digestif.

c- **La musculéuse** est une couche épaisse, formée de deux couches de fibres musculaires une couche circulaire interne et une couche longitudinale externe. Entre les deux couches, le plexus d'Auerbach commande la motricité du tube digestif. Une troisième couche moyenne de fibres obliques est présente dans l'estomac et limite sa distension dans le plan vertical.

d- **La séreuse** est une mince couche conjonctive dans laquelle circulent les vaisseaux et les nerfs qui vont pénétrer dans les couches plus internes de la paroi.

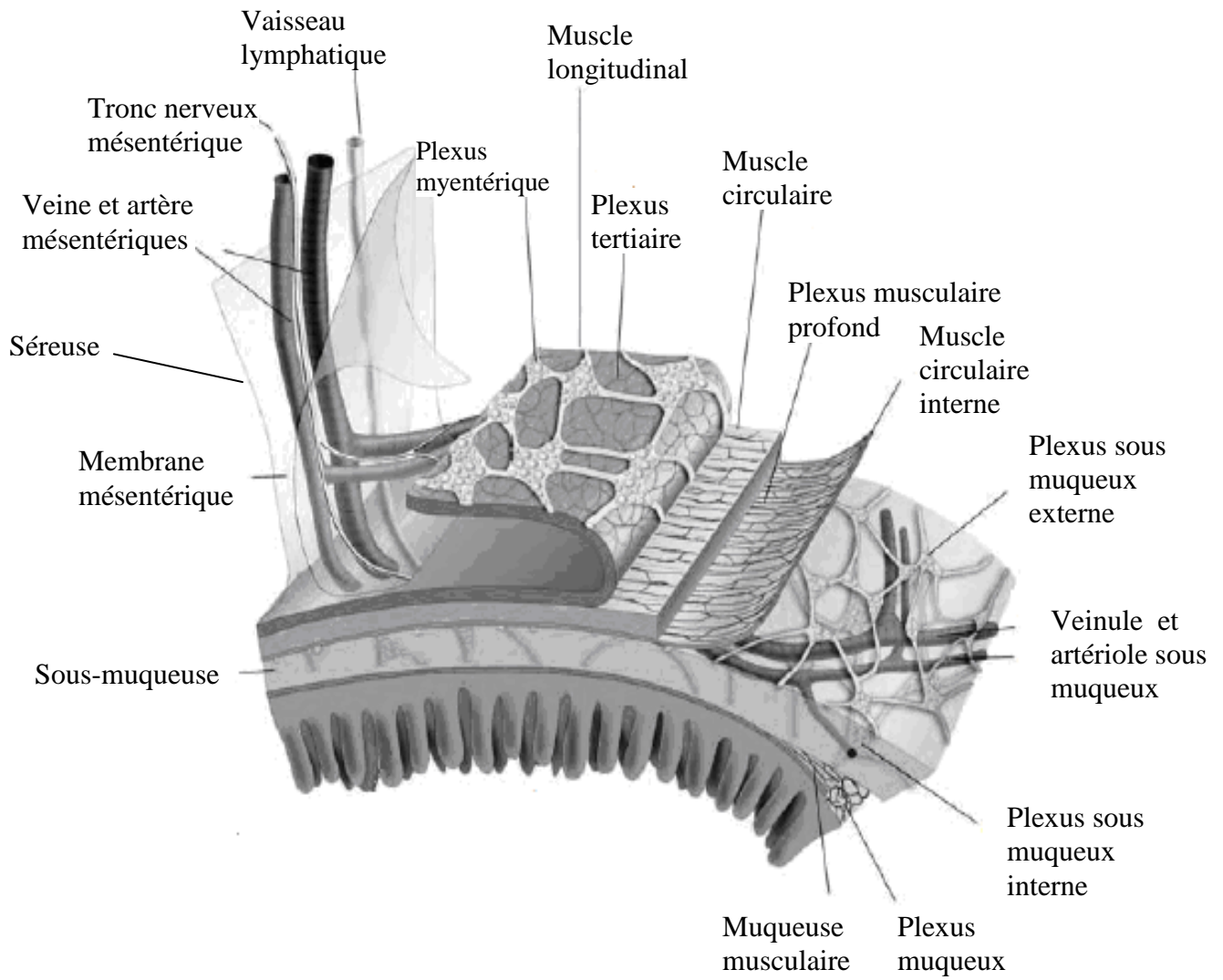


Figure 1. Histologie de la paroi du tube digestif (Furness, 2006).

2- L'innervation

La motilité du tube digestif est sous la dépendance du système nerveux central et des mécanismes neuro-hormonaux locaux.

2.1- Innervation extrinsèque autonome de tube digestif

Bien que le système nerveux entérique puisse fonctionner indépendamment du système nerveux central, ce dernier à un rôle important dans la coordination des différentes fonctions du système nerveux entérique (Goyal et Hirano, 1996).

2.1.1- Innervation extrinsèque motrice (efférente)

L'innervation extrinsèque motrice du tube digestif est double : l'activité parasympathique cholinergique qui cause généralement une stimulation des muscles lisses, et l'activité sympathique noradrénergique qui inhibe ces muscles (Holzer et al., 2001), à l'exception des sphincters dont elle stimule la contraction (Janig, 2009). Les neurones des systèmes sympathiques et parasympathiques influencent les muscles lisses indirectement en agissant sur les neurones du plexus myentérique (Hansen, 2003b).

Le système nerveux central exerce son rôle dans le contrôle des fonctions gastrointestinales par des voies parasympathiques provenant du noyau moteur dorsal du nerf vague (DMNX) et de la moelle sacrée, et des voies sympathiques provenant de la moelle épinière thoraco-lombaire (Janig, 2009).

Les voies parasympathiques sont composées du nerf vague qui contrôle les fonctions motrices et sécrétomotrices de la partie supérieure du tractus gastro-intestinal et du nerf pelvien qui innerve la partie distale du côlon et du rectum (Goyal et Hirano, 1996). L'innervation sympathique s'effectue par les nerfs splanchniques (Fig.2) (Van Oudenhove et al., 2004). Les neurones parasympathiques extrinsèques efférents (cholinergiques) sont des fibres pré-ganglionnaires agissant sur les neurones cholinergiques du système nerveux entérique. Dans le plexus myentérique, ils contrôlent l'activité motrice; dans le plexus sous-muqueux ils régulent l'activité sécrétrice des cellules glandulaires et la circulation viscérale (Konturek et al., 2004).

Les fibres sympathiques qui entrent dans le tube digestif sont adrénérergiques, post-ganglionnaires dont les corps cellulaires sont dans les ganglions prés-vertébraux. Ils ont au moins quatre cibles dans le tractus gastro-intestinal: les neurones sécrétomoteurs contenant le polypeptide intestinal vasoactif, les terminaisons nerveuses cholinergiques pré-synaptiques, les

vaisseaux sanguins sous-muqueux et les sphincters gastro-intestinaux. Les corps cellulaires des neurones adrénérgiques sont absents au niveau du plexus entérique (Goyal et Hirano, 1996).

2.1.2- Innervation extrinsèque sensitive (afférente)

Les fibres afférentes véhiculent l'information en provenance du tube digestif (sensibilité viscérale et chimique) vers le cerveau (Grundy et al., 2006). Il existe deux groupes de neurones afférents primaires extrinsèques qui innervent le tube digestif: afférents vagues et afférents spinaux (Van Oudenhove et al., 2004).

Les fibres afférentes vagues ont leurs corps cellulaires dans les ganglions noueux alors que ceux des fibres afférentes spinales sont situés dans les ganglions de la racine dorsale (Grundy et al., 2006). Le nerf vague et le nerf splanchnique sont impliqués dans l'innervation extrinsèque de l'estomac et de l'intestin proximal, tandis que le nerf pelvien innerve l'intestin distal (Hansen, 2003b).

Les terminaisons des neurones sensoriels vagues et spinaux se prolongent vers les muscles, la muqueuse, la séreuse, et les ganglions entériques (Grundy, 2006). Cela leur permis de répondre aux altérations chimiques et mécaniques au sein du tube digestif (Holzer et al., 2001).

Les fibres afférentes vagues sont impliquées généralement dans la transmission des signaux physiologiques, alors que les fibres afférentes spinales transportent les signaux pathophysiologiques (Grundy, 2006).

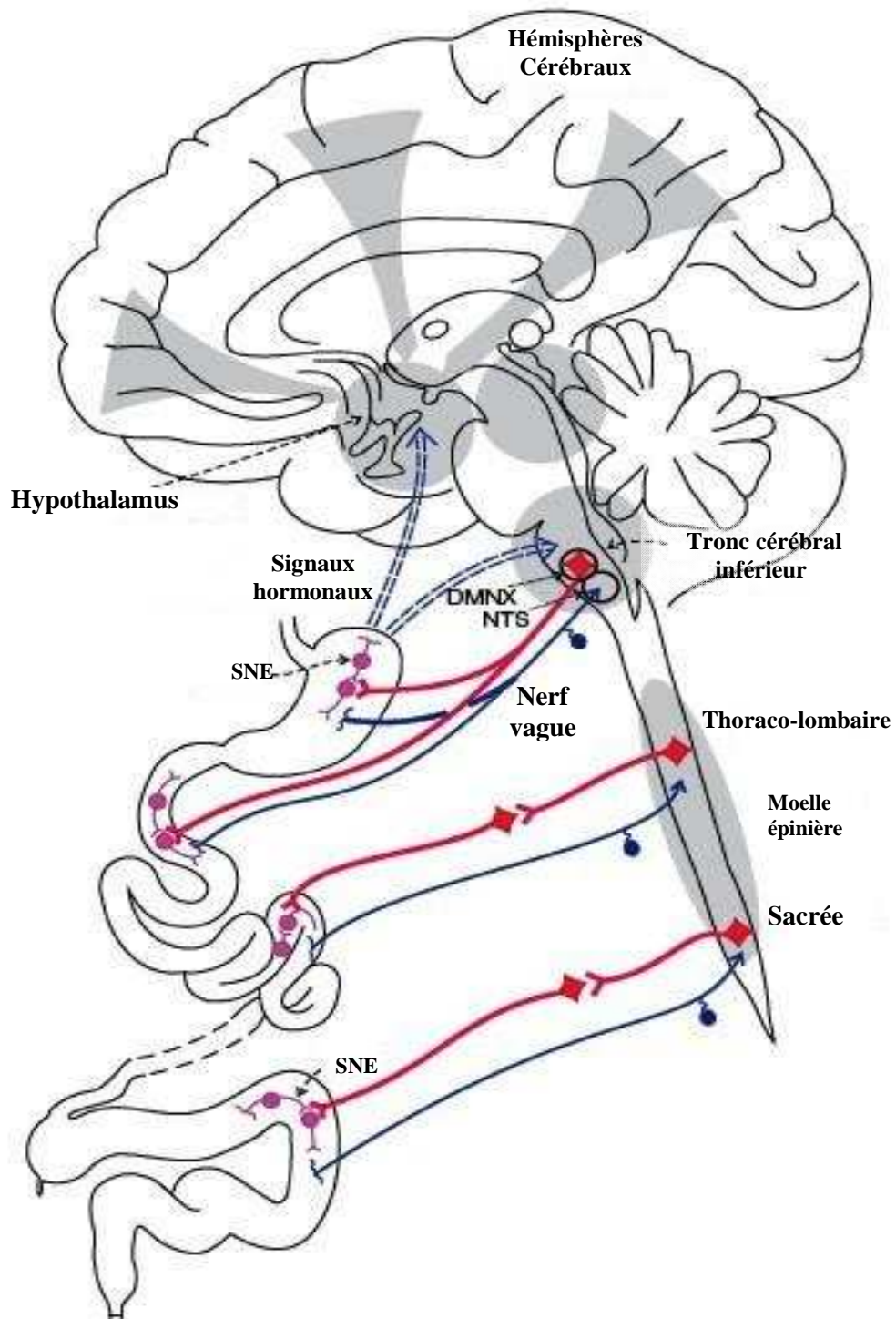


Figure 2. Voies nerveuses afférentes (bleu) et efférentes (rouge) qui connectent le tractus gastro-intestinal avec le cerveau (Janig, 2009).

DMNX: noyau dorsal moteur du vague. **NTS:** noyau du tractus solitaire. **SNE:** système nerveux entérique

2.2- Le système nerveux entérique (SNE)

Le système nerveux entérique est la partie autonome du système nerveux qui contrôle les fonctions digestives, aussi bien pour l'activité motrice (péristaltisme et vomissements) que pour les sécrétions et la vascularisation (Costa et al., 2000). Il fonctionne de façon plus ou moins indépendante de système nerveux central (Van Oudenhove et al., 2004).

Dans le système nerveux entérique, les corps cellulaires des neurones sont groupés dans de petits ganglions qui sont reliés par un réseau de projections axonales réalisant ainsi deux plexus importants, appelés le plexus myentérique (ou plexus d'Auerbach), qui se trouve entre les muscles longitudinaux et les muscles circulaires, et le plexus sous-muqueux (ou plexus de Meissner), situé dans la sous-muqueuse (Fig.3). Le premier contrôle la motricité et le second contrôle les sécrétions (Goyal et Hirano, 1996).

Le système nerveux entérique de l'estomac diffère par rapport à d'autres régions du tube digestif, dont il est formé seulement d'un seul plexus ganglionnaire, puisque le plexus sous-muqueux est très peu abondant ou complètement absent (Schemann et al., 2008). L'innervation intrinsèque de l'estomac est donc, située principalement dans le plexus myentérique. La densité et la taille des ganglions myentériques augmentent du fundus vers l'antre (Brookes et Costa, 2002).

2.2.1 - Type de neurones dans le SNE

Au sein du système nerveux entérique, les neurones sont classés selon leurs fonctions, leurs morphologies, leurs propriétés électriques et leurs propriétés neurochimiques (Furness, 2006).

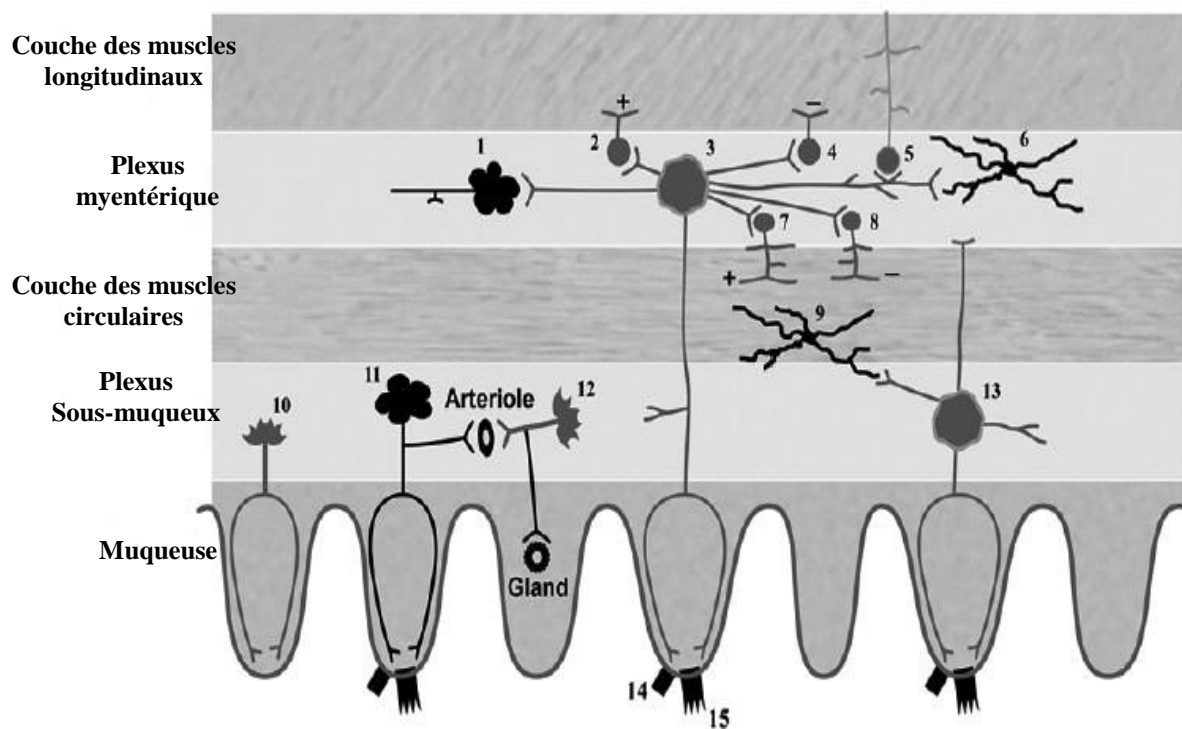


Figure 3. Types de neurones dans le système nerveux entérique (Mazzone et Farrugia, 2007).

1. interneurone; 2. Neurone moteur excitateur du muscle longitudinal; 3. Neurone afférent primaire intrinsèque; 4. Neurone moteur inhibiteur du muscle longitudinal; 5. Neurone intestinofugal; 6. Cellule interstitielle de Cajal du plexus myentérique; 7. Neurone moteur excitateur du muscle circulaire; 8. Neurone moteur inhibiteur du muscle circulaire; 9. Cellule interstitielle de Cajal du muscle circulaire; 10. Neurone cholinergique sécrétomoteur (non vasodilatateur); 11. Neurone cholinergique sécrétomoteur; 12. Neurone non cholinergique vasomoteur; 13. Neurone afférent primaire intrinsèque sous-muqueux; 14. Cellule muqueuse; 15. Cellule entérochromaffine.

2.2.1. a- Classification fonctionnelle

Les neurones entériques sont classés suivant leurs fonctions en neurones sensitifs, moteurs et interneurones (Furness, 2006).

1- Neurones sensitifs

Les neurones sensitifs (neurones afférents intrinsèques) sont des neurones de type *Dogiel II* situés dans les plexus myentérique et sous-muqueux. Ces neurones contiennent des récepteurs spécialisés qui détectent les changements de l'environnement (tension, contraction, stimuli chimiques), qui sont alors transmis le long des fibres nerveuses sensorielles à d'autres parties du système nerveux (Costa et al., 2000).

2- Neurones moteurs

Ce sont des neurones excitateurs et inhibiteurs qui innervent le muscle lisse longitudinal, circulaire et la musculaire muqueuse le long du tube digestif (Furness, 2006).

Les neurones moteurs excitateurs des muscles circulaires sont de type morphologique *Dogiel I*. Ils se projettent sur le muscle, où ils forment un arrangement dense de terminaisons nerveuses dans le plexus musculaire myentérique (Costa et al., 2000). Ils utilisent l'acétylcholine et les tachykinines comme neurotransmetteurs (Brookes et Costa, 2006). Les neurones moteurs inhibiteurs des muscles circulaires sont aussi de type *Dogiel I*. Ils se projettent sur le muscle circulaire où leurs axones sont intimement associés à ceux des neurones moteurs excitateurs dans le plexus myentérique. Ils utilisent de multiples neurotransmetteurs y compris l'oxyde d'azote (NO), le VIP, et l'ATP (Hozler et al., 2001). Les deux types de neurones agissent directement sur le muscle lisse ou indirectement par l'intermédiaire des cellules interstitielles de Cajal (Costa et al., 2000).

Les axones des neurones moteurs du muscle longitudinal projettent sur le muscle, leurs corps cellulaires sont généralement situés dans le plexus myentérique. Dans l'intestin grêle du cobaye, presque tous les neurones moteurs des muscles longitudinaux (plus de 97%) sont cholinergiques, et par conséquent excitateurs. Cela suggère que la couche musculaire longitudinale reçoit relativement peu d'innervation inhibitrice directe (Brookes et Costa, 2006).

3- Interneurones

Les interneurones sont interposés entre les neurones afférents primaires et les neurones moteurs ou sécrétomoteurs. Les interneurones impliqués dans des réflexes moteurs sont dirigés en voie orale ou anale et sont désignés comme ascendants ou descendant, respectivement. Ils forment des voies polysynaptiques le long du tube digestif. Plusieurs sous-groupes

d'interneurones ont été définis sur la base de leur contenu de neurotransmetteurs (Goyal et Hirano, 1996).

Une classe des interneurones ascendants et trois classes des interneurones descendants ont été identifiées (Brookes et Costa, 2006). Les interneurones ascendants sont principalement cholinergiques, tandis que les interneurones descendants ont un complexe de neurotransmetteurs, comprenant l'acétylcholine, l'oxyde d'azote, le péptide intestinal vasoactif, la 5-HT, et la somatostatine (Hansen, 2003b).

Une classification morphologique des neurones entériques a été établit par Dogiel. Il a décrit trois types de neurones portant son nom *Dogiel I*, *II*, et *III*. Elle est basée sur la morphologie de cellule nerveuse (forme et taille de la cellule, nombre de dendrites et d'axones) (Furness, 2006).

2.2.1. b- Propriétés électrophysiologiques et neurochimiques

Les neurones entériques expriment une combinaison de différents neurotransmetteurs, c'est la notion du codage chimique (Hansen, 2003a) (Tab. 1).

L'acétylcholine, les tachykinines, l'oxyde d'azote, l'ATP, le polypeptide intestinal vasoactif (VIP), le neuropeptide Y (NPY) et la sérotonine (5-HT), sont les neurotransmetteurs principaux du SNE (Hozler et al., 2001).

La transmission excitatrice dans le système nerveux entérique peut être divisée en deux catégories: transmission rapide par les récepteurs nicotiques d'acétylcholine, les purinocepteurs P2X et les récepteurs 5-HT₃, et la transmission lente via les récepteurs muscariniques de l'acétylcholine et les récepteurs des tachykinines NK1 et NK3 (Wood, 2006).

Deux types de neurones ont été identifiés selon leur caractère électrophysiologique: les neurones S (synaptique) et les neurones AH (after hyperpolarization) (Furness, 2006). Les neurones de type S ont la morphologie de type *Dogiel I* (Hansen, 2003a). Ils reçoivent des excitations rapides et ce sont des interneurones et des motoneurones (Furness, 2000).

Les neurones de type AH sont le plus souvent de type morphologique *Dogiel II* (Wood, 2006). Ils sont des neurones sensoriels intrinsèques et reçoivent des excitations lentes (Furness, 2000).

Tableau 1. Types de neurones dans le système nerveux entériques (Furness, 2006).

Définition fonctionnelle	Proportion	Forme	Codage chimique	Neurotransmetteurs
Neurones myentériques				
Motoneurones excitateurs du muscle circulaire	12 %	type Dogiel I	<i>court:</i> ChAT/ TK/ ENK/ GABA <i>long :</i> ChAT/ TK/ ENK/ NFP	Pour toutes les régions: ACh transmetteur primaire, TK est un co-transmetteur
Motoneurones inhibiteurs du muscle circulaire	16 %	type Dogiel I	<i>court:</i> NOS/ VIP/ PACAP/ ENK/ NPY/ GABA <i>long :</i> NOS/ VIP/ PACAP/ dynorphine/ BN/ NFP	Différents co- transmetteurs avec une importance variable: NO, ATP, VIP, PACAP
Motoneurones excitateurs du muscle longitudinal	25 %	type Dogiel I (petits neurones simples)	ChAT/calrétinine/ TK	ACh transmetteur primaire, TK co-transmetteur
Motoneurones inhibiteurs muscle longitudinal	~ 2%	type Dogiel I	NOS/VIP/GABA	Différents co-transmetteurs du avec une importance variable: NO, ATP, VIP, PACAP
Interneurones ascendants (réflexe local)	5%	type Dogiel I large	ChAT/ Calrétinine/ TK/ ENK	ACh transmetteur primaire, TK co-transmetteur
Interneurones descendants (réflexe local)	5%	type Dogiel I	ChAT/ NOS/ VIP ± BN ± NPY	ACh transmetteur primaire, ATP peut être co-transmetteur
Interneurones descendants (réflexe sécrétomoteur & réflexe de motilité)	2%	type Dogiel I	ChAT/ 5-HT	ACh et 5-HT transmetteurs primaires
Interneurones descendants (Complexes myoélectriques migrants)	4%	type Dogiel III (filamenteux)	ChAT/ SOM	ACh transmetteur primaire
Neurones afférents primaires intrinsèques myentériques (IPANs)	26%	type Dogiel II	ChAT/ TK/ orexin/ IB4/ NeuNcyt/ récepteur NK3, la plus part de calbindine	TK et AChCGRP transmetteurs primaires et ACh chez d'autres espèces
Neurones intestinofuges	<1%	type Dogiel I	ChAT/ BN/ VIP/ NOS/ CCK/ ENK	ACh transmetteur primaire VIP co-transmetteur
Motoneurones des cellules endocrines intestinales	/	type Dogiel I	/	Par exemple: les neurones innervant les cellules G

Définition fonctionnelle	Proportion	Forme	Codage chimique	Neurotransmetteurs
Neurones sous-muqueux				
Neurones sécrétomoteurs/vasodilatateurs non-cholinergiques	45%	type Dogiel I	VIP/ CART/ CRF/ GAL/ PACAP/ NMU. Chez l'humain ces neurones peuvent être cholinergiques	VIP transmetteur primaire
Neurones sécrétomoteurs/vasodilatateurs cholinergiques	15%	Radié	ChAT/ calretinine/ dynorphine	ACh transmetteur primaire
Neurones sécrétomoteurs/non vasodilatateurs cholinergiques	29%	Type IV	ChAT/ NPY/ CCK/ SOM/ CGRP/ dynorphine	ACh transmetteur primaire
Neurones Uni-axonal projetant au plexus myentérique	1%	Uni-axonal avec des dendrites minces	VIP (NOS?)	Interneurones myentériques probablement déplacés
Neurones afférents primaires intrinsèques sous-muqueux (neurones sensoriels)	11%	type Dogiel II	ChAT/ TK/ orexin/ IB4/ NeuNcyt/ calbindin	Transmetteurs ACh et peut-être TK
Motoneurones excitateurs de la musculaire muqueuse	/	type Dogiel I	ChAT/ TK	ACh transmetteur primaire
Motoneurones inhibiteurs de la musculaire muqueuse motoneurones entériques	/	type Dogiel I	NOS/VIP	La pharmacologie de la transmission paraît être similaire aux autres

ACh, acétylcholine; BN, bombesine; CCK, cholécystokinine; ChAT, choline acétyltransférase; CART, cocaïne and amphetamine-regulated transcript peptide; CGRP, calcitonin gene-related peptide; CRF, corticotrophin-releasing factor; ENK, enképhaline; GABA, acide gamma amino butyrique; GAL, galanine; GRP, gastrin-releasing peptide (bombesine de mammifères); 5-HT, 5-hydroxytryptamine; IB4, isolectine B4; NeuNcyt, immunoreactivité cytoplasmique pour la protéine nucléaire neuronale NeuN; NFP, protéine de neurofilament; NK, neurokinine; NOS, l'oxyde d'azote synthase; NPY, neuropeptide Y; PACAP, pituitary adénylyl cyclase activating peptide; SOM, somatostatine; TK, tachykinine; VIP, péptide intestinal vasoactif.

2.1.2- Neurotransmetteurs: du système nerveux entérique

En plus des neurotransmetteurs classiques, l'acétylcholine et l'adrénaline/noradrénaline, d'autres neurotransmetteurs impliqués dans la régulation nerveuse de la motilité gastro-intestinale ont été identifiés. Ces neurotransmetteurs non adrénériques, non cholinériques (NANC), peuvent être des peptides, des amines (sérotonine, dopamine), des acides aminés (GABA, glutamate), et des gaz (NO et CO) (Olssen et Holmgren, 2001).

L'acétylcholine

L'acétylcholine est le neurotransmetteur excitateur primaire du système nerveux entérique (Furness, 2006). Les deux types de récepteurs, M2 et M3, sont les récepteurs muscariniques prédominants du muscle gastro-intestinal (Lecci et al., 2002). L'activation des récepteurs M2, couplés à la protéine G, est liée à une inhibition de l'activité de l'adényl cyclase, ce qui réduit l'effet inhibiteur de cette enzyme sur la contraction musculaire, et à l'ouverture des canaux cationiques non sélectifs qui causent la dépolarisation du muscle et l'entrée de Ca^{2+} . L'activation des récepteurs M3 active à son tour la phospholipase C, et provoque la libération du calcium des réserves intracellulaires et l'activation de la protéine kinase C (Furness, 2006).

Les récepteurs nicotinniques sont de type ionotrope: ils sont présents au niveau des neurones myentériques. Ils causent une dépolarisation rapide de la membrane (potentiel post- synaptique excitateur rapide, EPSPs), ce qui facilite la communication rapide entre les neurones (Brookes et Costa 2002).

Les tachykinines

Le blocage pharmacologique de la transmission cholinérique ne supprime pas complètement la transmission excitatrice; une transmission résiduelle est observée et bloquée par les antagonistes des récepteurs des tachykinines (Kunze et Furness, 1999). En effet, les études pharmacologiques et immunohistochimiques ont montré que les tachykinines sont des neurotransmetteurs excitateurs, et qu'ils sont des co-transmetteurs avec l'acétylcholine (Furness, 2006). Au sein du SNE, les récepteurs NK1, NK2 et NK3, sont préférentiellement activés par la substance P (SP), la neurokinine A (NKA) et la neurokinine B (NKB), respectivement (Galligan, 2002).

La sérotonine

La 5-HT synthétisée, stockée et libérée par les cellules entérochromaffines et les neurones entériques, participe dans la transmission excitatrice à travers les récepteurs 5-HT3 et 5-HT4 localisés sur les neurones cholinériques (Briejer et al., 1995; Holzer et al., 2001).

La noradrénaline

C'est le neurotransmetteur principal des fibres post-ganglionnaires du système nerveux sympathique (De ponti et al., 1996). Les récepteurs adrénergiques sont de trois types $\alpha 1$, $\alpha 2$ et β (Brookes et Costa, 2002). Au niveau de l'estomac, la stimulation des récepteurs α -adrénergiques produit des effets excitateurs et inhibiteurs, dépendant de la portion de l'estomac, le degré de l'activité mécanique existante, la concentration des agonistes utilisés et de l'espèce (De Ponti et al., 1996). Plusieurs études ont montré que la stimulation des récepteurs α -adrénergiques produit généralement une relaxation musculaire par une action directe sur les récepteurs α -adrénergiques post-synaptiques localisés sur les muscles lisses et par une action indirecte sur les récepteurs $\alpha 2$ -adrénergiques pré-synaptiques localisées sur les terminaisons nerveuses des neurones cholinergiques entériques (Kelly et al., 1990; MacDonald et al., 1990; Verplanken et al., 1984). L'activation des récepteurs $\alpha 2$ -adrénergiques pré-synaptiques inhibe la libération de l'acétylcholine dans le système nerveux entérique (Tack et Wood, 1992).

La relaxation de l'estomac proximal par la stimulation directe ou par les stimuli nociceptifs des nerfs sympathiques gastriques est contrariée par le blocage spécifique des neurones adrénergiques (la guanéthidine ou le brétylium) (Mc Intyre et Thompson, 1992). L'activation des récepteurs $\alpha 2$ -adrénergiques inhibe la motilité gastrique, le transit gastro-intestinal et la motilité du côlon chez le rat (Asai et al., 1997; Umezawa et al., 2003).

L'oxyde d'azote

Le NO est un neurotransmetteur NANC du système nerveux central, périphérique et entérique (Goyal et Hirano, 1996). Il est produit par la NOS (l'oxyde d'azote synthase) localisée dans les neurones entériques et NO diffuse à travers la membrane cellulaire du muscle lisse pour activer la guanylate cyclase soluble dans le cytoplasme, provoquant la relaxation de la cellule (Furness, 2006).

L'inhibition de la NOS par le L-nitro-n-arginine (L-NNA) retarde la vidange gastrique chez la souris (De Winter 2002) et le transit de l'intestin grêle et du côlon chez le chien (Chiba et al., 2002). Chez l'homme, les inhibiteurs pharmacologiques de NOS augmentent la fréquence des contractions gastriques, diminuent le temps de vidange gastrique, et diminuent le volume du fundus avant et après les repas (Tack et al., 2002).

VIP/PACAP

Le VIP (péptide intestinal vasoactif) et le PACAP (pituitary adénylate cyclase-activating polypeptide) ont été proposés comme des médiateurs de la neurotransmission inhibitrice (Ekblad et Sundler, 1997). La stimulation des récepteurs du VIP active l'adénylate cyclase, menant à la

synthèse de l'AMPc et à l'activation de la protéine kinase A (Lecci et al., 2002). Le VIP peut également stimuler la libération de NO à partir des fibres nerveuses et des cellules musculaires lisses (Mashimo et al., 1996). Le PACAP, trouvé dans des neurones entériques, est également impliqué dans la relaxation du muscle intestinal (Furness, 2006)

L'ATP

L'ATP est une purine; ainsi, la transmission impliquant le triphosphate d'adénosine s'appelle purinergique. L'ATP agit sur les récepteurs P2Y couplés à la protéine G (metabotropes) et aux récepteurs P2X ionotropes. L'ATP agit sur les muscles lisses en tant que neurotransmetteur inhibiteur par l'intermédiaire des récepteurs P2Y, comme il est libéré en tant que neurotransmetteur excitateur et agit via les récepteurs de types P2Y et P2X (Bertrand, 2003). Il est bien établi maintenant que les neurones inhibiteurs utilisent des neurotransmetteurs, y compris l'ATP, l'oxyde d'azote et les peptides de la famille du VIP (Furness, 2006).

2.3- Les cellules interstitielles de Cajal (ICC)

Les muscles lisses de l'appareil gastro-intestinal montrent une activité électrique et mécanique spontanée, qui persiste en absence de toute stimulation. Cette activité résulte d'un groupe distinct de cellules, connu sous le nom de cellules interstitielles de Cajal (ICC), qui sont localisées entre les cellules musculaires, ou entre les plexus neuronaux et les couches musculaires (Hirst et Ward, 2003). Trois groupes fonctionnels d'ICC sont présents dans l'appareil gastro-intestinal (Hirst et Ward, 2003). Un groupe de cellules interstitielles de Cajal est présent dans la région myentérique (ICC-MY), entre les couches musculaires circulaires et longitudinales. Les ICC du deuxième group sont dispersées parmi les cellules musculaires lisses (ICC intramusculaire ou ICC-IM), et les ICC-DMP, qui constituent le troisième group, sont localisées à l'intérieur du plexus musculaire profond dans l'intestin grêle (Ward et Sanders, 2006). Chez l'homme et l'animal, il existe deux classes de cellules interstitielles de Cajal dans l'estomac, les ICC intramusculaires et les ICC myentériques et elles sont plus nombreux dans le corps et l'antra que dans le fundus (Huizinga, 2001; Radenković et al., 2005).

Les ICC sont couplées entre elles électriquement et aux cellules musculaires voisines via des jonctions gap (Sanders et al., 2006). Chaque dépolarisation produite par un groupe d'ICC dépolarisera passivement les cellules musculaires voisines. Si la dépolarisation est suffisamment importante pour activer les canaux calciques de type L du muscle lisse, une contraction va se produire. Réciproquement, si un groupe d'ICC produit une hyperpolarisation, les cellules musculaires voisines seront hyperpolarisées, ce qui les rend moins susceptibles à la contraction (Hirst et Edwards, 2006).

3- Motilité gastro-intestinale

Au niveau de l'estomac, les fonctions motrices comprennent la réception des aliments, le mélange de son contenu, le pétrissage et le brassage des aliments solides et la régulation de l'évacuation de son contenu vers le duodénum (Brookes et Costa, 2002).

L'estomac est divisé en deux régions fonctionnelles, proximale et distale, avec des sphincters à chaque extrémité, le cardia et le pylore (Hellström et al., 2006). L'estomac proximal, constitué du fundus et du corps, joue un rôle de réservoir, comme il exerce une pression sur le contenu gastrique, permettant la migration de celui-ci vers la région antrale (Brookes et Costa, 2002). A jeûn, les cellules musculaires lisses de cette région génèrent des contractions toniques importantes (Tack, 2007). L'inhibition de ces contractions induit une relaxation gastrique dite réceptrice lors de la déglutition et adaptatrice lors du remplissage de l'estomac (Schemann et al., 2008). Les neurones inhibiteurs responsables du relâchement gastrique ne sont pas adrénergiques; ce sont des neurones intrinsèques moteurs inhibiteurs qui utilisent les neurotransmetteurs inhibiteurs comme le NO, l'ATP, et le VIP (Furness, 2006).

La partie distale de l'estomac (l'antra) fonctionne comme une pompe péristaltique impliquée dans le mélange et le broyage du contenu gastrique, permettant son passage dans le duodénum à travers le pylore (Schemann et al., 2008). Les cellules musculaires de cette région génèrent des contractions phasiques qui permettent à cette partie de l'estomac de jouer son rôle péristaltique (Chang et al., 2003).

La motilité du jeûne est très différente de celle observée lors de l'alimentation. Pendant le jeûne, le tractus gastro-intestinal proximal est animé de contractions bien organisées constituant des 'complexes moteurs migrants' (CMM) (Camilleri, 2006), où l'on distingue trois phases successives. La phase I est une période de repos total (absence de contraction), elle est suivie par une période variable d'activité contractile irrégulière (contractions irrégulières, d'amplitude variable), appelée phase II. La phase III consiste ensuite en une période courte (cinq à dix minutes) de contractions intenses, fréquentes (trois à quatre par minute dans l'estomac) et régulières qui migrent de manière péristaltique distalement, avec une vitesse de un à deux centimètres par minute. Cette phase (III) est suivie encore par la phase I. Le rôle du CMM est de vider périodiquement l'estomac et l'intestin de son contenu afin d'éliminer les résidus alimentaires non digestibles, évitant ainsi une prolifération microbienne endoluminale (Tack, 2007).

Après l'ingestion d'un repas, le CMM disparaît, le fundus et la partie supérieure du corps gastrique fonctionnent comme réservoir du contenu de l'estomac. La relaxation adaptative donne

à l'estomac une capacité d'expansion permettant de stocker un repas complet sans qu'il y ait de changement au niveau de la tension musculaire. Ceci est suivi d'une contraction tonique propulsant le contenu à l'estomac (Hellström et al., 2006). Les ondes péristaltiques se propagent d'une manière distale à partir de leur origine dans le corps central vers le pylore. Ces contractions facilitent le broyage et le mélange des aliments avec le suc gastrique (Tack, 2007). Les substances contenues dans l'antrum sont à la fois propulsées à l'avant, et refoulées vers le corps de l'estomac pour l'obtention d'un bon mélange (Hellström et al., 2006).

La vidange, ou l'évacuation, de l'estomac dépend de la nature, du volume, de l'osmolarité et de la composition des aliments ingérés. Les liquides sont évacués de l'estomac plus rapidement que les solides (Hellström et al., 2006).

L'intestin grêle est animé des mouvements qui permettent l'absorption et le mélange du chyme avec le suc pancréatique. Il existe deux types de mouvements au niveau de l'intestin grêle: la segmentation et le péristaltisme.

La segmentation consiste en une succession de contractions stationnaires sans déplacement longitudinal. Elles assurent le mélange du chyme et des sucs digestifs, et met le contenu de l'intestin en contact avec la muqueuse pour favoriser l'absorption (Gwynne et Bornstein, 2007). Le péristaltisme est une réponse réflexe des muscles lisses du tube digestif qui se déclenche quand la paroi est distendue par les substances présentes dans la lumière. La distension locale de l'intestin provoque une contraction circulaire à l'arrière du stimulus (réflexe exciteur ascendant) et une zone de relaxation à l'avant (réflexe inhibiteur descendant). L'activation séquentielle de ces deux réflexes favorise le péristaltisme, qui est responsable de la propulsion coordonnée du contenu intestinal (Tonini et al., 1996). Trois types de stimuli: la distension, la distorsion mécanique de la muqueuse, et la stimulation chimique peuvent susciter l'excitation orale et la relaxation anale de l'intestin (Kunze et Furness, 1999). Le système nerveux entérique sert de médiateur pour ces réflexes (péristaltisme et segmentation). Il contrôle le péristaltisme intestinal et implique les neurones sensoriels et les interneurons ainsi que les neurones moteurs excitateurs ascendants et inhibiteurs descendants (Brookes et al., 1992; Grider et Jin, 1994; Waterman et al., 1994)

L'étirement du muscle circulaire et la stimulation de la muqueuse active différentes voies sensorielles. La stimulation de la muqueuse active des neurones sensoriels intrinsèques dont les corps cellulaires sont dans la paroi intestinale et les terminaisons nerveuses dans la muqueuse; alors que l'étirement musculaire active les neurones sensoriels extrinsèques avec des corps cellulaires situés dans les ganglions de la racine dorsale et des projections axonales vers les neurones entériques (Grider et Jin, 1994).

La sérotonine provient des cellules entérochromaffines en réponse à la stimulation de la muqueuse intestinale, initie le péristaltisme par l'activation des récepteurs 5-HT₄ et 5-HT_{1p} des neurones sensoriels du plexus sous-muqueux (Pan et Gershon, 2000; Grider, 1996). Plusieurs neurotransmetteurs interviennent dans la régulation du péristaltisme. Le relâchement du muscle circulaire est assuré par les neurotransmetteurs inhibiteurs, le VIP, le PACAP et par le monoxyde d'azote (Grider et al., 1994). La contraction du muscle circulaire fait intervenir les neurotransmetteurs excitateurs, l'acétylcholine et les tachykinines (la substance P et la neurokinine A) (Holzer et al., 1998; Fujimiya et Inui, 2000).

3.1- La vidange gastrique

La vidange gastrique est un phénomène complexe, finement contrôlé, dont la finalité est de réguler l'arrivée des nutriments dans le duodénum.

Les mécanismes impliqués dans la vidange gastrique sont différents selon la composition chimique et physique des aliments (solides, semi solides, liquides nutritifs, et liquides non nutritifs) (Gentilcore et al., 2003). La vidange gastrique des liquides est plus rapide que celle des solides, leur évacuation est de type exponentiel avec un temps de demi-vidange de l'ordre de 20 minutes (Camilleri, 2006).

Le processus d'élimination des solides digestibles est de type biphasique (Fig. 4). Pendant la première phase, qui présente le temps de latence (20 à 40 min), les solides sont redistribués et décomposés en petites particules (1 à 2 mm) qui peuvent alors passer par le pylore pendant la phase linéaire de la vidange (Horowitz et al., 2004). La vidange des solides dure approximativement 3 à 4 heures, parfois plus, surtout si le repas est gras ou contient des particules de grande taille (Camilleri, 2006).

Le facteur principal dans la régulation de la vidange gastrique des aliments est le feedback inhibiteur, déclenché par des récepteurs distribués le long de l'intestin grêle (Horowitz et al., 2004). Ces récepteurs intestinaux répondent au pH, à l'osmolarité et à la distension, aussi bien qu'au contenu des aliments (Horowitz et al., 2004). L'oxyde d'azote, un neurotransmetteur inhibiteur important dans l'intestin, joue un rôle essentiel dans le rétrocontrôle de la vidange gastrique (Kuo et al., 2007). La présence des aliments dans l'intestin grêle est associée à la relaxation du fundus gastrique, à la suppression des contractions antrales, et à la stimulation des contractions pyloriques toniques et phasiques (Kuo et al., 2007). L'arrivée des aliments dans l'intestin induit la libération d'un certain nombre d'hormones qui peuvent influencer la vitesse de ce processus (Hellström et al., 2006; Strader et Woods, 2005).

En effet, les cholécystokinines inhibent la vidange gastrique et la prise alimentaire en activant les récepteurs CCK-1 (Dockray, 2006; Strader et Woods, 2005). Un mécanisme impliquant la stimulation des récepteurs du CCK des fibres vagues afférentes et l'activation d'une voie cholinergique efférente vagale a été proposé comme mode d'action de la CCK (Moran et Kinzig, 2004). Le rôle important de la CCK dans l'inhibition de la vidange gastrique est montré par l'administration exogène de la CCK, où l'inhibition persiste tant que l'infusion de CCK est présente (Moran et Kinzig, 2004). La gastrine est sécrétée par les cellules endocrines G de la partie antro-pylorique sous l'influence du contact de la muqueuse avec les aliments, particulièrement les protéines (Dockray, 2006). Elle favorise la relaxation fundique et diminue la pression intra-gastrique induisant un ralentissement de la vidange gastrique (Hunt et Ramsbottom, 1967). La motiline est sécrétée par les cellules endocrines de la muqueuse du jéjunum supérieur. La motiline et son agoniste, l'érythromycine, stimulent l'activité contractile intestinale et régulent la motilité inter-digestive en déclenchant la phase III du MMC et augmentent l'activité motrice gastrique (Bruley Des Varannes et al., 1995). La motiline augmente le taux de la vidange gastrique des liquides chez le chien. Cependant, chez des volontaires sains, elle inhibe la vidange gastrique des repas liquides (Ruppin et al., 1975).

La prise alimentaire stimule la sécrétion du glucagon-like peptide-1 (GLP-1) par les cellules L du tractus digestif (Wynne et al., 2005). Le GLP-1 entraîne une diminution de la prise de nourriture par le ralentissement de la vidange gastrique chez l'homme, donnant une sensation de satiété (Delgado-Aros et al., 2002). Le peptide YY libéré par les cellules L entéro-endocrines de l'intestin, exerce une action inhibitrice sur la vidange gastrique et le transit intestinal (Wren et Bloom, 2007; Englander et Greeley, 2006). De plus, La ghréline, est un polypeptide sécrété en majeure partie par l'estomac et à un moindre degré, par divers organes (Wren et Bloom, 2007). Elle stimule la motilité, augmente la prise alimentaire et la sécrétion acide gastrique (Camilleari, 2006).

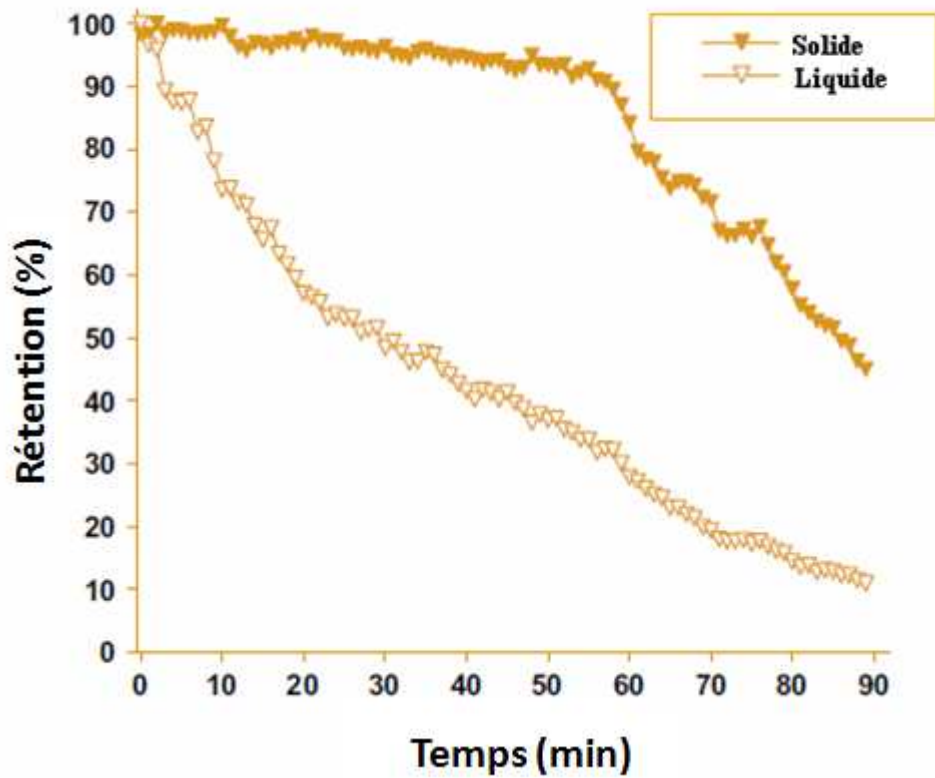


Figure 4. Courbe illustrant la vidange gastrique d'un repas, solide (omelette marquée) et liquide (boisson non alcoolisée marquée), chez un volontaire en bonne santé. La vidange de liquide commence immédiatement d'une façon exponentielle, alors que la phase linéaire de vidange du solide commence après un temps de latence. (Hellström et al., 2006).

3.2- Contrôle de la contraction des muscles lisses gastro-intestinaux

La motricité coordonnée du tube digestif est contrôlée par les propriétés mécaniques et électriques intrinsèques du muscle lisse, et par les modifications induites par des signaux nerveux sous la dépendance de l'innervation intrinsèque et extrinsèque, ainsi que par des signaux hormonaux (Bitar, 2003).

3.2.1- Structure des muscles lisses

Les cellules musculaires lisses du tube digestif sont des éléments contractiles en forme de fuseau. Elles ont une taille de 200 à 300 μm et un diamètre de 5 à 15 μm (Bitar, 2003). Leur contraction est involontaire et sous le contrôle du système nerveux autonome. Ces cellules sont localisées essentiellement dans les parois vasculaires, les parois digestives, les parois des conduits respiratoires, urinaires, génitaux et beaucoup d'autres structures (Stalhand et al., 2008). Trois types de filaments peuvent être distingués dans la cellule musculaire lisse: les filaments minces d'actine, les filaments épais de myosine et les filaments intermédiaires (Hansen, 2003b). L'actine est organisée en un filament à deux brins attaché au corps denses où la tropomyosine se fixe dans le sillon central de l'hélice de l'actine (Bitar, 2003). Les filaments de myosine sont issus de l'association de différentes protéines: un paire de chaînes lourdes de myosine 230 kDa et deux paires de chaînes légères de myosine (MLCs) 20 kDa et 17 kDa (Harnett et Biancani, 2003). Les chaînes lourdes forment une superspire (queue + bras) terminée par une structure globulaire entourée par deux molécules de MLC. Chaque tête globulaire contient un site de fixation de l'actine et une activité ATPase (Bitar, 2003).

3.2.2- La contraction musculaire

La contraction musculaire est engendrée par le glissement des filaments d'actine par rapport aux filaments de myosine, mouvement nécessitant de l'ATP et du calcium. Le calcium joue un rôle clé dans la contraction des muscles lisses. En effet, l'état contractile du muscle lisse est réglé par la concentration cytosolique du calcium libre (Harnett et Biancani, 2003). La contraction est initiée par l'élévation du taux de Ca^{2+} intracellulaire résulte de la pénétration du calcium extracellulaire et de la libération du calcium stocké dans le réticulum sarcoplasmique (Bolton et al., 1999).

3.2.3- Mécanisme de la contraction

L'activation des récepteurs tyrosine kinase ou des récepteurs couplés à la protéine G induit l'activation de la phospholipase C γ et la phospholipase C β respectivement (Vorotnikov et al., 2002). Ces deux enzymes hydrolysent le phosphatidyl inositol-4,5-biphosphate (PIP₂) en IP₃ et diacylglycérol (DAG) (Murthy, 2006). Le DAG active la protéine kinase C (PKC) et l'IP₃ libère le calcium stocké dans le réticulum sarcoplasmique.

L'IP₃ libéré va se fixer sur des canaux calciques récepteurs de l'IP₃ (R-IP₃) localisés sur la membrane du réticulum sarcoplasmique, ce qui va ouvrir les canaux et ainsi libérer le calcium (Murthy, 2006). L'activation de la PKC par le DAG conduit à la phosphorylation de la chaîne régulatrice légère de la myosine (MLC₂₀) et à la contraction du muscle lisse (Abdel-latif, 2001).

L'élévation du taux du calcium intracellulaire déclenche le processus de libération du Ca²⁺ induit par le Ca²⁺ (calcium induced calcium release) et entraîne une sortie supplémentaire de calcium du réticulum sarcoplasmique (Bolton et al., 1999). Le calcium va se complexer à la calmoduline, le complexe active la MLCK (Makhlouf et Murthy, 2006). Une fois activée, la MLCK va phosphoryler la chaîne régulatrice légère de la myosine sur la sérine 19, la phosphorylation est nécessaire à l'interaction actine-myosine et donc à la contraction (Murthy, 2006).

La phosphorylation de MLC₂₀ et l'état contractile sont équilibrés par l'action de la phosphatase de la chaîne légère de la myosine (MLCP) qui va déphosphoryler la MLC₂₀ et ainsi provoquer la relaxation par la rupture de l'interaction actine-myosine. L'activité de la MLCP est régulée par des voies qui régulent la sensibilité au Ca²⁺. L'une de ces voies est régulée par la protéine G (la Rho-GEF: GDP-GTP exchange factor; RhoA et l'activation des deux isoformes de la RhoK: ROCK1 et ROCK2). La PKC ainsi que la Rho kinase peuvent phosphoryler la CPI-17 (PKC-potentiated inhibitory protein) sur la thréonine 38 qui inhibe à son tour l'unité catalytique de la MLCP (PP1c) qui déphosphoryle normalement la MLC₂₀ et par conséquent provoque la relaxation du muscle. La Rho kinase peut aussi phosphoryler la sous unité régulatrice de la MLCP (MYPT) sur la thréonine 696 et 853. La phosphorylation de la MYPT diminue l'activité de la MLCP et sa capacité de déphosphoryler la MLC₂₀. D'autres kinases y compris ZIPK (zipper-interacting kinase) peuvent aussi phosphoryler la CPI-17 et la MYPT (Fig. 5) (Sanders, 2008).

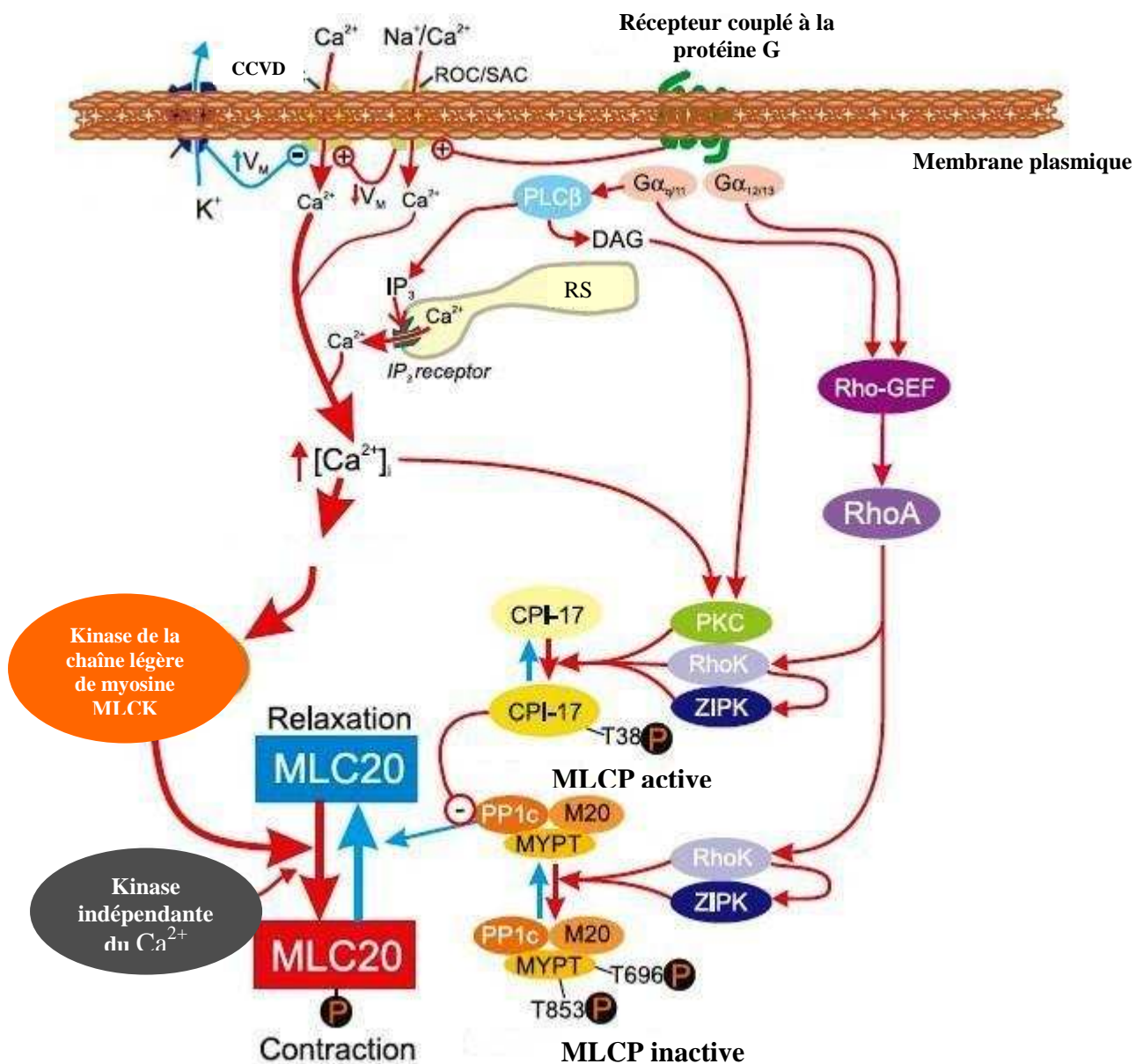


Figure 5. Représentation schématique des voies majeures impliquées dans le couplage excitation-contraction dans les muscles lisses gastro-intestinaux (Sanders, 2008).

CCVD: Canaux calciques voltage-dépendants. **ROC:** Canaux cationiques non sélectifs commandés par le récepteur. **SAC:** Canaux sensibles à l'étirement. **MLC20:** Chaîne régulatrice légère de la myosine. **IP₃:** Inositol 1, 4, 5 triphosphate. **DAG:** Diacylglycérol. **Rho-GEF:** GDP-GTP exchange factor. **CPI-17:** PKC-potentiated inhibitory protein. **ZIPK:** Zipper-interacting kinase. **MYPT:** Sous unité régulatrice de la MLCP. **PP1c:** L'unité catalytique de la MLCP. Les flèches rouges montrent les voies qui stimulent la contraction et les flèches bleus indiquent les voies qui stimulent la relaxation.

II. Effets des polyphénols

1- Les polyphénols

Les polyphénols constituent une famille de molécules organiques caractérisées, comme leur nom l'indique, par la présence de plusieurs groupements phénols associés en structures plus ou moins complexes généralement de haut poids moléculaire. Ces composés sont les produits du métabolisme secondaire des plantes (Rahman et al., 2006).

Les polyphénols naturels regroupent un vaste ensemble de substances chimiques comprenant au moins un noyau aromatique, et un ou plusieurs groupes hydroxyles, en plus d'autres constituants (Vermerris et Nicholson, 2006). Ils peuvent aller de molécules simples, comme les acides phénoliques, à des composés hautement polymérisés comme les tanins (Bravo, 1998).

Plus de 8000 composés polyphénoliques sont connus, ils sont principalement synthétisés à partir des hydrates de carbone via la voie de l'acide shikimique et la voie de l'acétate (Ross et Kasum, 2002). Les acides phénoliques, les tannins et les flavonoïdes constituent les classes majeures des polyphénols.

1.1- Les acides phénoliques

Les acides phénoliques sont divisés en deux classes: les acides phénoliques dérivés de l'acide benzoïque et les acides phénoliques dérivés de l'acide cinnamique (Fig.7) (Lafay et Izquierdo, 2008).

a- Les acides hydroxybenzoïques

Les acides hydroxybenzoïques présentent une structure générale en C₆-C₁. Les acides galliques, ellagiques, protocatéchique et 4-hydrobenzoïque sont les acides hydroxybenzoïques principaux (Lafay et Izquierdo, 2008).

La concentration des acide hydroxybenzoïque dans les fruits et les légumes est généralement basse, à l'exception de certains fruits rouges, radis noir et oignons, qui peuvent contenir des dizaines de milligrammes par kilogramme de poids frais (Manach, 2004).

b- Les acides hydroxycinnamiques

Les acides hydroxycinnamiques communs sont les acides caféique, férulique, p-coumarique, et sinapique (Lafay et Izquierdo, 2008). Ces acides sont rarement présents à l'état libre, ils s'accumulent souvent sous forme de dérivés glycosylés ou d'esters de l'acide quinique, shikimique et tartrique (Manach, 2004).

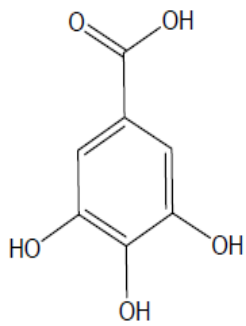
1.2- Les Tannins

Les tannins sont des molécules polyphénoliques hydrosolubles de poids moléculaire compris entre 300 et 3000 Da (Mingshu et al., 2006). Ils sont présents dans tous les organes de la plante: racine, écorce, feuille, fleur, fruits, graines et bois (Khanbabae et Van ree, 2001).

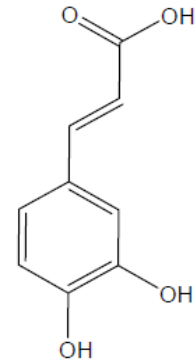
Les tannins sont des molécules hautement hydroxylées et peuvent former des complexes insolubles avec les carbohydrates et les protéines. Cette propriété est responsable de la saveur astringente des aliments riches en tannins qui est due à la précipitation des protéines salivaires (Bravo, 1998).

Les tannins sont divisés en trois groupes: les tannins hydrolysables, les tannins condensés et les tannins complexes (Fig.8) (Vermerris et Nicholson, 2006).

Les tannins condensés ou proanthocyanidines sont des oligomères et des polymères de flavan-3-ols telles que la catéchine ou l'épicatéchine qui sont liées entre eux par des liaisons carbone-carbone (Fig.8 a). Ils peuvent être dégradés, dans un milieu fortement acide et chaud, en anthocyanidines colorées et d'autres produits (Bennick, 2002). Les tannins hydrolysables sont des esters des polyols (habituellement le glucose) avec des acides phénoliques simples, tels que l'acide gallique ou l'acide hexahydroxydiphenique (Fig.8 b), et sont aisément, hydrolysés dans des conditions acides ou basiques par des estérases (Shimada, 2006). Les tannins complexes sont formés d'une molécule de catéchine liée à une unité de gallotannin ou une unité d'ellagitannin (Fig.8 c) (Vermerris et Nicholson, 2006).

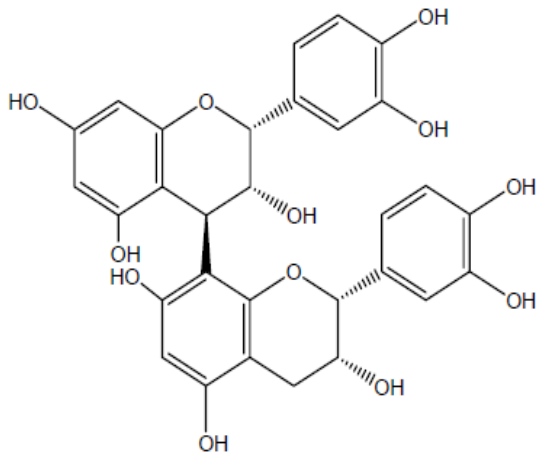


Acide hydroxybenzoïque (gallique)

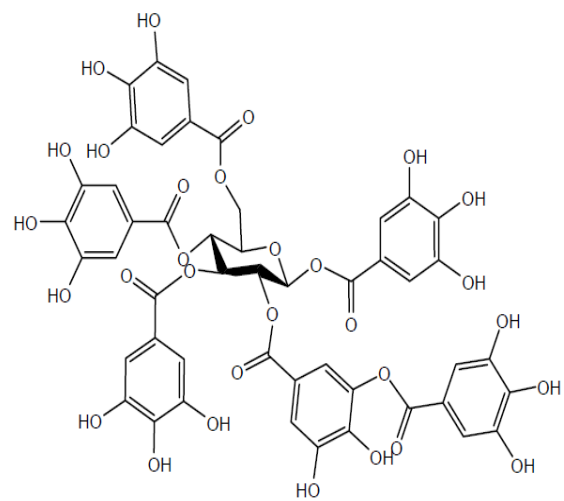


Acide hydroxycinnamique (caféique)

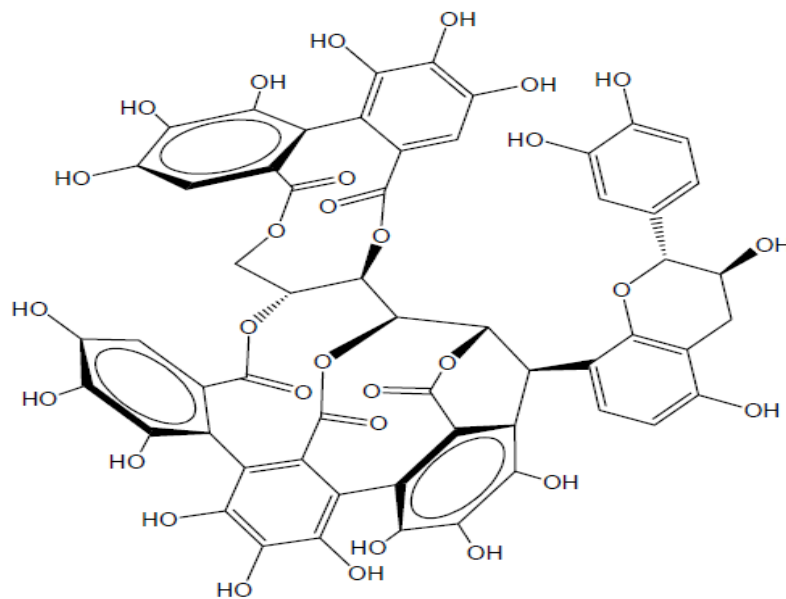
Figure 7. Les acides phénoliques



a. Tannins condensés



b. Tannins hydrolysables



c. Tannins complexes

Figure 8. Les trois classes des tannins (Vermerris et Nicholson, 2006).

1.3- Les flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des composés naturels largement distribués dans le règne végétal et sont couramment consommés quotidiennement sous forme de fruits, légumes et boissons (Di Carlo et al., 1999). Les flavonoïdes constituent un groupe de plus de 6 000 composés naturels qui sont quasiment universels chez les plantes vasculaires (Erlund, 2004).

1.3.1 - Structure et classification des flavonoïdes

Les flavonoïdes sont des composés polyphénoliques comprenant 15 atomes de carbone formant une structure C6-C3-C6, soit deux noyaux aromatiques reliés par un pont de 3 carbones (Fig. 9) (Ross et Kasum, 2002). Tous les flavonoïdes dérivent de l'enchaînement benzo- γ -pyrone et peuvent être classés selon la nature des différents substituants présents sur les cycles de la molécule et du degré de saturation du squelette benzo- γ -pyrone (Di Carlo et al., 1999). Ils peuvent se présenter sous forme d'aglycones ou d'hétérosides portant un ou plusieurs résidus osidiques (Ross et Kasum, 2002). Selon la position à laquelle le cycle B est attaché au noyau benzo- γ -pyrone de la molécule, on distingue: les flavonoïdes, dont la substitution se fait en position 2 et les isoflavonoïdes qui présentent la substitution en position 3 (Hendrich, 2006). Il existe plusieurs groupes de flavonoïdes dont les principaux sont les flavones, les flavonols, les flavan-3-ols, les isoflavones, les flavanones et les anthocyanidines

a - Chalcones et dihydrochalcones

Les chalcones sont caractérisées par la présence d'une chaîne tri-carbonée linéaire qui relie les deux cycles. Cette chaîne contient une double liaison, tandis que celle des dihydrochalcones est saturée (Vermerris et Nicholson, 2006) (Fig.10).

b - Aurones

Les aurones sont des pigments jaunes présents dans les fleurs, issus de la cyclisation des chalcones par la formation d'un hétérocycle de cinq carbones (Vermerris et Nicholson, 2006) (Fig.11).

c - Flavones et Flavonols

Les flavonols sont les composés flavonoïdiques les plus répandus dans les aliments, dont les principaux sont la quercétine et le kaempferol (Fig. 12a) (Manach et al., 2004). Les flavones et les flavonols ont une structure similaire de cycle C avec une double liaison en position C2-C3. Les flavones se distinguent des flavonols par le manque d'un groupement OH en position C-3.

Les flavones les plus abondantes dans les plantes sont la lutéoline et l'apigénine (Fig. 12b) (Hollman et Arts, 2000).

d - Flavanones et flavanonols

Ces composés se caractérisent par l'absence de la double liaison C2-C3 (Lwashina, 2000). Les flavanonols diffèrent des flavanones par la présence de deux groupements hydroxyles en C3 et C3', d'où le nom de dihydroflavonols (Fig. 12c et d) (Vermerris et Nicholson, 2006).

e - Flavan-3-ols

Les flavanols sont (en commun avec des anthocyanidines) caractérisés par l'absence d'un groupe oxygène en position 4 de l'hétérocycle C (Hollman et Arts, 2000). Ces composés vont des simples monomères (+)-catéchine et (-)-épicatéchine, jusqu'aux oligomères de procyanidines. Les flavan-3-ols peuvent être estérifiés avec l'acide gallique pour former l'épigallocatechine (EGC), l'épicatéchine gallate (ECG), et l'épigallocatechine gallate (EGCG). (Hackman et al., 2008)

f - Isoflavonoïdes

Les isoflavonoïdes constituent une des classes des flavonoïdes. Ils ont la structure C6-C3-C6 mais le noyau B est lié au C3 du noyau C (Fig. 12f) (Vermerris et Nicholson, 2006). Les isoflavonoïdes prédominants sont la genistéine et la daidzéine qui se trouvent principalement dans les légumes (Erlund, 2004).

g - Anthocyanidines

Les anthocyanes sont un groupe de molécules solubles dans l'eau, auxquels on attribue la pigmentation rouge, bleu ou encore violette de plusieurs fruits et légumes (Erlund, 2004). Les anthocyanidines communes sont la pelargonidine, la cyanidine, la péonidine, la delphinidine, la pétunidine et la malvidine (Fig. 12e) (Vermerris et Nicholson, 2006).

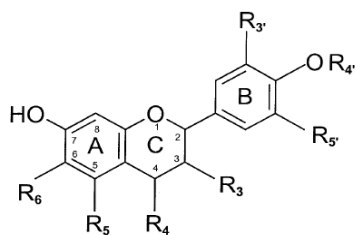


Figure 9. Structure générale et numérotation des flavonoïdes (Beecher, 2003).



Figure 10. Chalcones et dihydrochalcones (Vermerris et Nicholson, 2006).

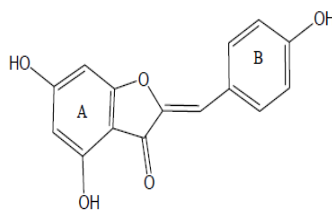
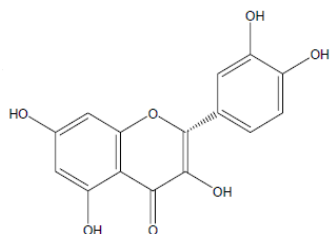
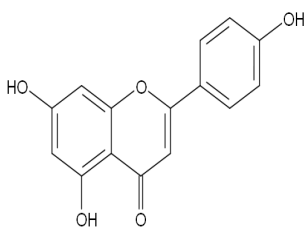


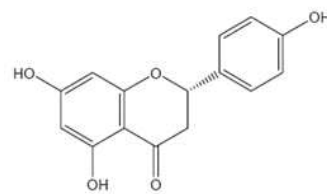
Figure 11. Aurones (Vermerris et Nicholson, 2006).



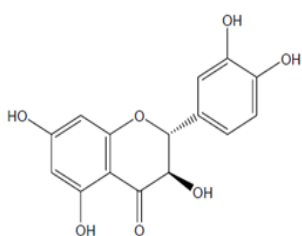
a- Flavonols (Quercétine)



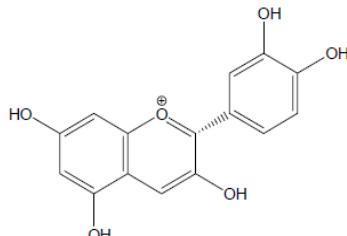
b- Flavones (Apigénine)



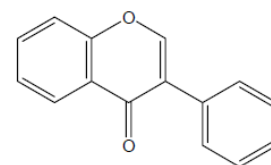
c- Flavanones (Naringénine)



d- Flavanonols (Taxifoline)



e- Anthocyanidines (Cyanidine)



f- Isoflavonoïdes (Isoflavone)

Figure 12. Différentes classes de flavonoïdes (Vermerris et Nicholson, 2006).

2 - Effets biologiques des polyphénols

Les polyphénols prennent une importance croissante grâce à leurs activités biochimiques et pharmacobiologiques bénéfiques, comme entre autres, des effets antioxydants, antiallergiques, anti-inflammatoires, anti-thrombotiques, anti-tumoraux et hépatoprotecteurs (Middleton et al., 2000).

2.1- Effet antioxydant

La propriété des polyphénols la mieux décrite est leur activité antioxydante et leur capacité à piéger les radicaux libres. D'après Halliwell (1994), les mécanismes d'action d'un antioxydant peuvent comprendre: le piégeage direct des ROS (espèces réactives oxygénées), l'inhibition des enzymes et la chélation des traces métalliques responsables de la production de ROS.

En effet, il est rapporté que la consommation du vin ou des polyphénols du vin rouge ou du jus de raisin pourpre augmente la capacité antioxydante du plasma et réduit l'oxydabilité des LDL (lipoprotéines de basse densité) circulants (Fuhrman et al., 1995; Nigdikar et al., 1998; Stein et al., 1999). En plus de retarder l'oxydation des LDL, les polyphénols, comme l'acide caféique, peuvent agir en tant qu'agents cyto-protecteurs contre l'apoptose des cellules endothéliales en bloquant la signalisation déclenchée par les LDL oxydés (Vieira et al., 1998).

Les polyphénols ont une action inhibitrice sur les enzymes responsables de la production des radicaux libres. En effet, la xanthine oxydase, une source biologique importante du radical superoxyde, est inhibée par plusieurs flavonoïdes comme la chrysrine, la quercétine et le kampférol (Nagaw et al., 1999). D'autres études ont montré que les flavonoïdes sont aussi de bons inhibiteurs d'autres enzymes responsables de la production des radicaux libres comme la cyclooxygénase et la lipooxygénase (Cho et al., 2004; Manthey et al., 2000; Middleton et al., 2000).

Les polyphénols sont également capables de chélater les ions métalliques comme les ions Fe^{2+} et Cu^{+} qui sont essentiels pour certaines fonctions physiologiques, mais sont aussi responsables de la production du radical hydroxyle par la réduction du peroxyde d'hydrogène (Heim et al., 2002; Hendrich, 2006).

2.2 - Activité anti-inflammatoire

Sous l'action de la cyclo-oxygénase et la lipo-oxygénase, l'acide arachidonique est converti respectivement en prostaglandines et leucotriènes induisant ainsi des phénomènes inflammatoires.

Les mécanismes moléculaires impliqués dans l'activité anti-inflammatoire des polyphénols incluent: l'inhibition des enzymes liées à l'inflammation comme la cyclo-oxygénase et la lipooxygénase, comme ils peuvent agir sur d'autres niveaux moléculaires (Yoon et Baek, 2005).

Landolfi et son groupe (1994) ont montré que la flavone, la chrysin, l'apigénine, et la phlorétine diminuent l'activité de la cyclo-oxygénase et inhibent l'agrégation des plaquettes. La quercétine, en particulier, inhibe l'activité de la cyclo-oxygénase et de la lipo-oxygénase, diminuant, de ce fait, la formation des métabolites inflammatoires (Kim et al., 1998). Les composés phénoliques de l'huile d'olive inhibent la génération des leukotriènes B₄ en agissant sur la 5-lipo-oxygénase (De la Puerta et al., 1999).

L'apigénine, et la quercétine (0.5–50 μ M) sont des bons inhibiteurs de la production de NO par un effet dépendant de la concentration. D'autre part, la quercétine, la galangine, l'apigénine, et la naringénine provoquent une diminution remarquable de la libération des prostaglandines 2 et de l'expression de la cyclo-oxygénase-2 d'une manière concentration-dépendante (Raso et al., 2001).

2.3 - Effet des polyphénols sur les muscles lisses

Les polyphénols montrent des effets relaxants sur l'activité contractile de divers muscles lisses, tels que les muscles lisses vasculaires (Ajay et al., 2003; Mendes et al., 2003; Herrera et al., 1996), les muscles de la vessie (Dambros et al., 2005) et les muscles de l'utérus (Revuelta et al., 1997).

Jeon et ses collaborateurs (2007) ont rapporté que la flavone induit une relaxation dose-dépendante des muscles lisses vasculaires. Ils ont conclu que la flavone induit cette relaxation, endothélium-indépendante, en inhibant la phosphorylation de la sous-unité régulatrice de la chaîne régulatrice légère de la myosine (MLC20). Il est également démontré que l'épigallocatechine-3-gallate (EGCG) relâche les anneaux aortiques du rat après une augmentation transitoire de la tension. Cette relaxation est due en partie à l'inhibition de la phosphodestérase et par conséquent, de l'augmentation du taux de AMPc et de GMPc, qui peuvent diminuer l'influx du calcium et la libération du calcium des réserves intracellulaires des cellules aortiques du rat (Alvarez et al., 2006).

Dans le tractus gastrointestinal, les polyphénols montrent une action inhibitrice des contractions des cellules musculaires lisses. En effet, Cappasso et ses collaborateurs (1991) ont rapporté que 13 flavonoïdes ont un effet inhibiteur sur les contractions de l'iléon induites par la PGE₂, le LTD₄, l'acétylcholine et le BaCl₂. Pour les contractions induites par la PGE₂, l'effet inhibiteur est observé pour l'apigénine, la quercétine, le kampférol et la chrysin. L'apigénine, la

quercétine et le kampférol sont aussi des inhibiteurs actifs des contractions induites par LTD₄. Les auteurs ont proposés que l'effet de ces flavonoïdes implique le calcium. Ceregrzyn et Kuwahara (2003) ont rapporté que l'épigallocatechine gallate (EGCG) induit une diminution dose-dépendante de l'activité spontanée du jéjunum de la souris. L'EGCG diminue la fréquence et l'amplitude des contractions. Un mécanisme dépendant de la guanylate cyclase est peut-être partiellement, impliqué dans l'action de L'EGCG.

Au niveau de l'estomac il est montré que l'apigénine et la quercétine (1 μM –100 μM) provoquent une relaxation des muscles lisses gastriques de la souris d'une manière concentration-dépendante, l'action de l'apigénine est plus puissante que la quercétine. Dans un milieu dépourvu du calcium ou en présence de la nifédipine (bloqueur des canaux calciques voltage-dépendants de type L), l'effet myorelaxant de l'apigénine et de la quercétine est diminué de manière significative ce qui suggère que cet effet est principalement due à leur capacité à inhiber l'entrée du calcium via les canaux calciques voltage-dépendants (Retondo et al., 2009)

Les polyphénols agissent également sur le transit intestinal exerçant ainsi des effets anti diarrhéique. En effet, l'extrait méthanolique des feuilles de *Alchornea cordifolia* exerce un effet anti-diarrhéique chez la souris. Cette action est attribuée aux flavonoïdes et aux tannins contenus dans la plante. L'extrait de *Alchornea cordifolia* retarde le transit intestinal, réduit le nombre des fèces diarrhéiques, stimule l'absorption de l'eau et réduit la sécrétion des électrolytes (Agbor et al., 2004). Di Carlo et al. (1993) ont montré que l'administration intra-péritonéale de quelque flavonoïdes (apigénine, flavone, kampférol, morine, myricétine, naringine et rutine; 12.5-50 mg/kg) réduit le transit intestinal de 28 à 69% chez la souris. D'autres flavonoïdes (naringénine, silibinine, silymarine et taxifoline, 100-200 mg/kg) réduisent le transit intestinal de 23 à 41%, tandis que l'hespéritine, la catéchine et la phloridzine (plus de 200 mg/kg) n'ont aucun effet. Les flavonoïdes (quercétine, apigénine, naringénine et genistéine) exercent une action inhibitrice sur le péristaltisme intestinal in-vitro. L'action de la naringénine et de la genistéine est plus puissante que celle de la quercétine et de l'apigénine. En effet, la naringénine et la genistéine à une concentration de 10 μM augmentent significativement le seuil de la pression péristaltique; tandis que l'apigénine et la quercétine nécessitent une concentration plus élevée (100 μM) (Gharzouli et Holzer, 2004).

3- *Lavandula stoechas* L.

3.1 - Présentation et description



Figure 13. *Lavandula stoechas*

Le nom Lavande dérive du latin " lavare ", qui signifie laver. Elle appartient à la famille des Labiées (Lamiaceae) (Chu et Kemper, 2001). Le genre *Lavandula* se compose d'environ 32 espèces, qui sont dans la plupart d'origine méditerranéenne (Upson, 2002). *L. stoechas* est une plante tendre, qui préfère les endroits ensoleillés et les sols riches (Chu et Kemper, 2001). Elle est largement distribuée dans les îles canaries, l'Islande et à travers, tout le Tell méditerranéen, l'Afrique du Nord, sud west de l'Asie, Afrique tropicale avec une disjonction vers l'Inde (Upson et al., 2000).

3.2 Composition chimique

Le constituant principal du genre *Lavandula* est l'huile volatile. En effet, toutes les espèces de *Lavandula* sont des plantes fortement aromatiques, qui produisent des mélanges complexes de huiles essentielles (Upson et al., 2000).

Les constituants chimiques potentiellement actifs du genre *Lavandula* sont :

- Monoterpènes : α -pinène, β -pinène, β -ocimène, camphre, limonène, p-cymène, sabinène, terpinène
- Monoterpènes alcools: α -terpinéol, bornéol, lavandulol, linalool, p-cymène-8-ol,

transpivocarveol

- Monoterpène aldéhydes: aldéhyde de cumin
- Monoterpène ethers: 1,8-cinéole
- Monoterpène esters: acétate de linalyl, acétate de terpényl
- Monoterpène cétones: carvone, coumarine, cryptone, fenchone, méthylheptenone, noctanone, nopinone, p-méthylacétophénone
- Benzenoïdes: eugénol, coumarine, carvacrol, acide hydroxycinnamique, acide rosmarinique, thymol
- Sesquiterpenes: caryophyllène, oxyde de caryophyllène, α -photosantanol, α -santalal, α -norsantalénone
- Traces de nombreux autres composés (Chu et Kemper, 2001).

L'huile essentielle de *Lavandula stoechas* de l'Algérie, analysée au stade de pleine floraison, contient: α -Pinène à 1.0 %, *p*-Cymène à 6.5%, Fenchone à 31.6%, Camphre à 22.4%, et Lavandulyl acétate à 3.0 %, comme principaux constituants avec une variation quantitative et qualitative par rapport a d'autres pays (Dob et al., 2006).

Le genre *Lavandula* est relativement riche en constituants phénoliques. Environ dix-neuf flavones et huit anthocyanines ont été trouvées dans cette plante. Deux esters de l'acide hydroxycinnamique, l'acide rosmarinique et l'acide chlorogénique, sont régulièrement présents dans les feuilles des espèces de *Lavandula* (Harborne et Williams, 2002). Les flavonoïdes identifiés de *L.stoechas* suivant Upson et al. (2000) sont: apigénine 7-glucoside, lutéoline, lutéoline 7-glucoside et lutéoline 7-glucuronide.

3.3 Activités biologiques du genre *Lavandula*

Pendant les années récentes, l'étude des produits naturels, comme les huiles essentielles de la lavande, continue à attirer l'attention des chercheurs afin de détecter des utilisations cliniques possibles.

La lavande a été traditionnellement utilisée comme plante aromatique, culinaire, décorative, cosmétique et dans des buts médicaux (Maganga, 2004). Les huiles essentielles obtenues de différentes espèces de *Lavandula* (*latifolia* L., *angustifolia* L., *stoechas* L.) sont fréquemment utilisées pour leurs bénéfiques thérapeutiques attribuées à leurs actions antibactériennes, antifongiques, carminatives, sédatives et d'antidépresseurs (Barocelli et al., 2004).

Une activité anti-inflammatoire et analgésique significative de la fraction polyphénolique et celle des huiles essentielles de l'espèce *Lavandula angustifolia* est remarquée contre l'œdème de

patte du rat induit par le carragénine (Hajhashemi et al., 2003). Les études sur les effets antioxydants de la lavande ont eu des résultats variables, mais la plupart soutiennent un rôle modeste comme antioxydant, moins efficace que celui d'autres membres de la famille des Labiatae (Chu et Kemper, 2001). Dans une étude sur *L. angustifolia*, aucun de six différents types d'extraits n'ont montré une activité antioxydante dans un test de bêta-carotène (Dapkevicius et al., 1998), alors qu'une autre étude signale que la lavande présente des propriétés antioxydantes, où les extraits aqueux et éthanolique de *Lavandula stoechas* L. montrent une activité antioxydante puissante sur la peroxydation de l'émulsion de l'acide linoléique, un potentiel réducteur, une forte activité antiradicalaire exercée contre les anions de superoxyde et une activité de chélation et de capture d'ions ferreux (Gülçin et al., 2004).

L'espèce *Lavandula* a montré également un effet spasmolytique sur l'iléon du cobaye *in vitro* (Reiter et Brandt, 1985). Cependant, selon Jabeen et ses collaborateurs (2007), *L. stoechas* montre un double effet sur les muscles lisses de l'intestin, la fraction aqueuse de l'extrait a un effet spasmogène via l'activation des récepteurs muscariniques, tandis que la fraction de l'esprit du pétrole exerce un effet spasmolytique en bloquant les canaux calciques voltage-dépendants.

*Matériels et
méthodes*

Matériels et méthodes

I- motilité des bandelettes gastriques

Les animaux utilisés dans les expériences sont des lapins des deux sexes et ayant un poids moyen de 1082 g. Les lapins sont fournis par des fermiers locaux. Les animaux sont mis dans des cages où ils disposent de la nourriture et de l'eau à volonté.

Le lapin est sacrifié par exsanguination au niveau de la carotide. Après laparotomie ventro-médiane, l'estomac est immédiatement prélevé. L'organe est ensuite débarrassé de son contenu après son ouverture le long de la grande courbure. Le tissu est lavé et incubé dans le milieu physiologique préalablement aéré et chauffé à 37°C.

I.1- Préparations tissulaires

Après le lavage, le tissu de la partie proximale de l'estomac est étalé sur un bloc de cire dentaire dont le côté sereux est en haut. À l'aide de quatre aiguilles le tissu est fixé à ses quatre coins pour faciliter la coupure des bandelettes.

La muqueuse est soigneusement enlevée. Des bandelettes des muscles circulaires de longueur variant de 1.5 à 2 cm et de largeur de 2 mm sont coupées en position parallèle à la direction des fibres musculaires circulaires. Un fil noué en boucle est placé sur une extrémité de la bandelette du tissu, et un autre fil est ligaturé sur l'autre extrémité.

I.2- Mise en place des préparations tissulaires

Les bandelettes coupées sont incubées dans des chambres à organe de 5 ml contenant le milieu physiologique aéré et chauffé à 37°C. Quatre chambres sont utilisées simultanément: trois pour les substances tests et la quatrième est utilisée comme témoin. Chaque bandelette est maintenue en position verticale en fixant l'extrémité inférieure au crochet d'une tige introduite dans la chambre et l'autre extrémité est reliée par un fil au bras du transducteur de force. Le transducteur est relié à un amplificateur/conditionneur de signaux qui transmet le signal à une carte de conversion analogique/digitale gérée par programmation (Chart V4.2, Powerlab, ADInstruments, Castle Hill, Australie) (Fig. 14).

Après la calibration du transducteur de force, le tissu est soumis à une force initiale de 1 g en ajustant son étirement grâce à un micro-positionneur solidaire du transducteur. Les bandelettes sont stabilisées pendant 30 minutes durant lesquelles le milieu physiologique est renouvelé chaque 15 minutes.

Afin de vérifier la viabilité du tissu, les bandelettes sont stimulées par le carbachol ($1 \mu\text{M}$) pour un temps de contact qui ne dépasse pas 3 minutes. Après l'élimination du carbachol de la chambre par lavage, le tissu est laissé se stabiliser pendant une période de 15 minutes.

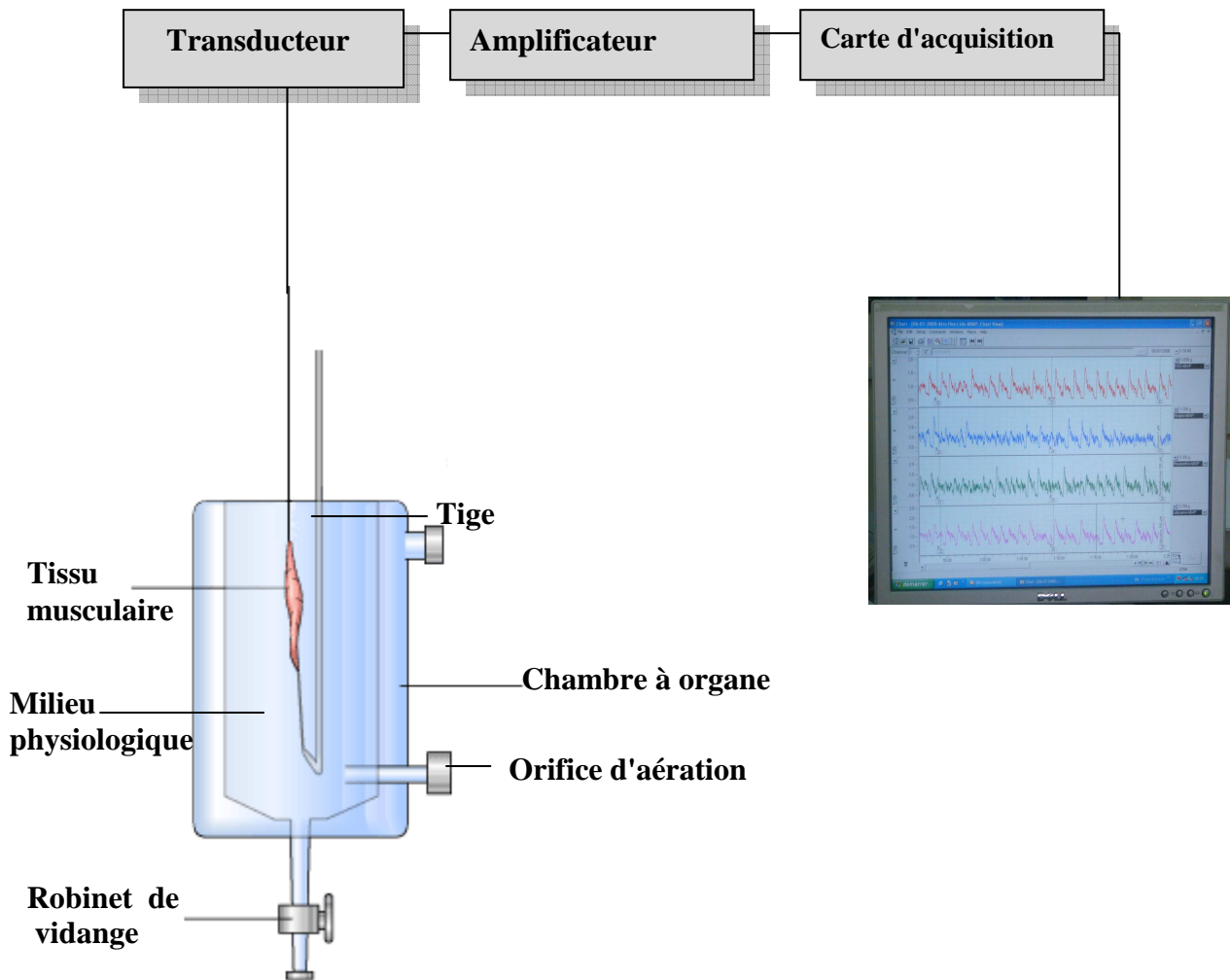


Figure 14. Schéma du dispositif de montage et d'enregistrement de la contraction du muscle lisse des bandelettes.

I.3- Protocoles expérimentaux

I.3.1- Effet de la quercétine et de la flavone sur le tonus des muscles circulaires gastriques

A la fin de la période basale de 15 minutes, la quercétine et la flavone (100 mM) sont préparées dans le DMSO, diméthylsulfoxyde. Elles sont diluées dans le DMSO (50%) et ajoutées au milieu physiologique contenant les bandelettes, afin d'obtenir les concentrations suivantes dans les chambres: 1, 30 et 100 μM (un volume de 5 μl est ajouté dans chaque chambre). L'addition des concentrations est de manière non-cumulée et la durée d'action de chaque concentration est de 15 minutes. Une chambre est réservée aux additions du véhicule qui est le DMSO.

I.3.2- Effet de la quercétine et de la flavone sur la contraction tonique des muscles circulaires gastriques induite par le carbachol

Ce test permet de vérifier l'influence des flavonoïdes sur la contraction induite par le carbachol. La contraction des bandelettes de muscles circulaires est stimulée par du carbachol 1 μM , agoniste muscarinique (Retondo et al., 2009). Cette stimulation provoque une contraction tonique du muscle. Lorsque la contraction est au plateau (10 minutes après l'addition du carbachol), les flavonoïdes (quercétine et flavone) sont ajoutés au milieu physiologique. Différentes concentrations de flavonoïdes sont appliquées séparément (1, 30 et 100 μM). La durée d'action de chaque concentration est de 15 minutes.

I.3.3- Effet de la quercétine et de la flavone sur le tonus des muscles circulaires gastriques traités par le TEA

Pour étudier l'implication des canaux potassiques dans le mode d'action des flavonoïdes, le tétraéthylammonium (TEA, inhibiteur non spécifique des canaux potassiques) (Calderone et al., 2004) est ajouté au milieu physiologique après une période de stabilisation de 15 minutes. Les bandelettes gastriques sont incubées pour une durée de 15 minutes avec le TEA 4 mM à raison de 66 μl suivie par l'addition des flavonoïdes (quercétine et flavone) au milieu physiologique, à une concentration de 30 μM . La durée d'action des chaque flavonoïdes est de 15 minutes.

I.3.4- Effet de la quercétine et de la flavone sur la le tonus des bandelettes gastriques traitées par la yohimbine

Afin d'évaluer l'influence des récepteurs α 2-adrénergiques dans l'action des flavonoïdes, ces récepteurs sont bloqués par leur inhibiteur spécifique, la yohimbine (Asai et al., 1997)

A la fin de la période basale, les bandelettes des muscles gastriques sont traitées par l'antagoniste α 2-adrénergique, la yohimbine 1 μ M. Après 2 minutes de l'addition de la yohimbine, les flavonoïdes (quercétine et flavone) sont ajoutés au milieu physiologique à une concentration de 30 μ M. Chaque flavonoïde reste dans les chambres d'incubation pour une durée d'action de 15 minutes.

I.3.5- Evaluation de la contraction tonique des bandelettes gastrique

L'évaluation est effectuée sur une période qui correspond aux deux dernières minutes d'enregistrement de chaque traitement. L'estimation est effectuée à l'aide de procédures implantées dans le programme Chart (ADInstruments).

L'effet de la quercétine et de la flavone sur le tonus basal est comparé par rapport à la période basale qui précède le traitement. L'effet de la quercétine et de la flavone sur la contraction induite par le carbachol 1 μ M est effectuée par rapport au plateau (contraction tonique) de la contraction. Les résultats sont exprimés en pourcentage.

II. Vidange gastrique et transit intestinal

Des souris des deux sexes, ayant un poids moyen de 30 g sont utilisées. Elles sont fournies par l'Institut Pasteur, Alger. Les animaux sont mis dans des cages où ils disposent de la nourriture et de l'eau à volonté. Vingt quatre heures avant l'expérience, les animaux sont privés de la nourriture; l'eau reste à leur disposition jusqu'à 5 min avant l'expérimentation. Au cours de la période de jeûne, les animaux sont placés individuellement dans des cages à fond grillagé pour éviter la coprophagie.

II. 1 -Préparation de l'extrait de *L.stoechas*

Les fleurs de la plante ont été récoltées à 15 kilomètres du sud est de la ville de JIJEL à 300m au-dessus de la mer. La plante a été identifiée par le professeur J. L. Rios (Département de Pharmacologie, Université de Valence, Espagne). Les fleurs ont été séchées à l'ombre, broyées et extraites par du méthanol, dans le département ci-dessus, comme suit:

Vingt grammes (20 g) de poudre de fleurs ont été extraits avec du méthanol pur (250 ml x 3) à température ambiante pendant 24 heures. Les liquides extractifs ont été filtrés et

évaporés sous vide. Un extrait était obtenu et lyophilisé (2.058 g, rendement 12.9 %) et conservés au congélateur et à l'abri de la lumière jusqu'à son utilisation.

II. 2 -Vidange gastrique

La vidange gastrique est mesurée selon la méthode décrite par Amira et al. (2005). Les animaux sont traités par le gavage de 0.1 ml/20g (50, 100, et 200 mg/kg) de solution test de l'extrait de *L. stoechas* avant l'administration du repas d'essai. Ce repas non nutritif est composé de la cellulose carboxyméthylque 1.5% (CMC) dissoute dans le rouge phénol 0.1% (un indicateur coloré non absorbable).

Une heure après l'administration de l'extrait, 0.3 ml du repas est administré par gavage et 20 minutes plus tard, les animaux sont sacrifiés par dislocation cervicale. Les animaux témoins reçoivent une dose équivalente de solution saline (Fig.15). Après laparotomie, l'estomac est immédiatement ligaturé au niveau du pylore et du cardia pour conserver la totalité du contenu stomacal. L'estomac et la totalité de l'intestin grêle (du pylore jusqu'à la jonction iléo-cæcale) sont excisés et prélevés.

L'estomac est homogénéisé avec son contenu dans 25 ml d'eau distillée (Ultra-Turrax T 25, IKA, Germany). Après une heure d'attente à la température ambiante, 8 ml du surnageant sont ajoutés à 1ml d'acide trichloracétique 30 % pour précipiter les protéines. Le mélange est centrifugé à 1600 g pendant 30 minutes à 4°C (Rotina 35R, Hettich, Germany) et un volume de 3 ml du surnageant est mélangé à 1 ml de NaOH 2N pour lire sa densité optique à 560 nm (Shimadzu UV-1602, Japon).

Les animaux de référence qui représentent 0% de la vidange gastrique reçoivent 0.1 ml/20 g d'une solution de NaCl isotonique une heure avant l'administration du repas pour être sacrifiés immédiatement. L'estomac des animaux est traité de la même manière que décrite plus haut. Le pourcentage de la vidange gastrique est calculé selon la formule suivante:

Vidange gastrique (%) = (DO référence - DO échantillon) x 100 / DO référence

Après avoir déterminé les doses les plus efficaces de l'extrait sur le taux de la vidange gastrique et le passage intestinal, une autre série d'expériences a été appliquée en utilisant la dose choisie (200 mg/kg) avec l'atropine (1 mg/kg) (Amira et al. 2005), L-NNA (20 mg/kg) (Patil et Chitme, 2001), la yohimbine (1 mg/kg) (Adeyemi et Akindele, 2008) et la prazosine (1 mg/kg) (Wendel et al. 2008) afin d'évaluer une interférence possible de l'extrait avec les neurotransmetteurs qui contrôlent la motilité gastro-intestinale. Les substances pharmacologiques utilisées sont administrées 15 minutes avant le gavage du repas (Fig. 14).

L'atropine, la yohimbine et la prazosine sont injectées par voie sous-cutanée, et L-NNA par voie intrapéritonéale.

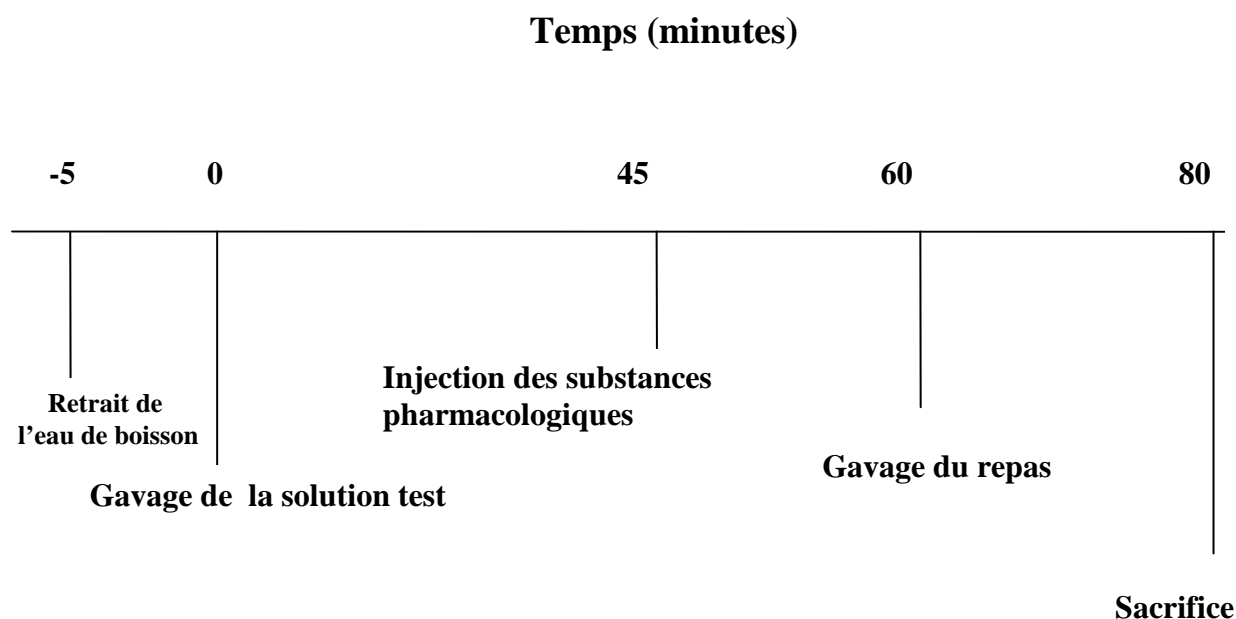


Figure 15. Schéma représentant les traitements effectués sur les souris durant l'expérience.

II.3 - Transit intestinal

Le pourcentage du transit intestinal est exprimé par le rapport entre la distance parcourue par le rouge phénol et la longueur totale de l'intestin.

L'intestin est placé sur du papier filtre humidifié avec de solution saline et débarrassé des attaches méésentériques. Sa longueur totale ainsi que la distance parcourue par le rouge phénol sont mesurées. Pour confirmer la position exacte de la progression du repas, quelques gouttes de NaOH 0.1N sont ajoutées au front du contenu intestinal.

II.3- Produits chimiques et solutions utilisées

Les produits chimiques utilisés sont de qualité analytique. Ils sont fournis par Sigma (St Louis, USA).

Le milieu physiologique est préparé selon la composition présentée par Kwon et al. (2000). Pour préparer un litre de ce milieu, 100 ml de la solution A sont mélangés avec 200

ml de la solution B et 2.522 g de glucose sont ajoutés avant d'ajuster le volume à 1 litre avec de l'eau distillée.

La solution A est composée de NaCl 1260 mM, KCl 60 mM, MgCl₂ 12 mM, CaCl₂ 20 mM, EDTA 0.1 mM. La solution B correspond à la solution de HEPES (acide N-[2-hydroxyethyl] piperazine-N`-[4-butanesulfonique] 52.5 mM ajustée à pH 7.4 avec de la NaOH 1 M (pH-mètre Orion EA 940, Boston, USA).

Une solution stock de carbachol 100 mM (carbamylcholine chlorure, Sigma) est préparée dans l'eau distillée et répartie en aliquots conservés au congélateur. Les dilutions de la solution stock sont réalisées avec le milieu physiologique pour obtenir la solution de travail.

La quercétine et la flavone sont préparées dans le DMSO (diméthylsulfoxyde). Le TEA (300 mM), L-NNA (6 mg/ml), la yohimbine (0.3 mg/ml) et la prazosine (0.3 mg/ml) sont préparés dans l'eau distillée et l'atropine (0.3 mg/ml) dans le NaCl. Le repas non nutritif est composé de la cellulose carboxyméthylrique 1.5% (CMC) dissoute dans le rouge phénol 0.1%.

III- Analyses statistiques

Les résultats sont exprimés sous forme de moyenne \pm SEM (n = nombre d'animaux). La comparaison est effectuée par le test de Student pour valeurs appariées lorsqu'il s'agit d'un même tissu (avant et après traitement).

Le test t de Student est utilisé pour évaluer la signification des effets de différents traitements sur la vidange gastrique et le transit intestinal chez les souris. La différence est considérée statistiquement significative au risque 5% ($p \leq 0.05$).

*Résultats
expérimentaux*

Résultats expérimentaux

I- Motilité des bandelettes gastriques

I-1 L'activité contractile spontanée

Les bandelettes des muscles circulaires du corps de l'estomac sont caractérisées par une activité contractile spécifique où les oscillations sont rarement présentes, donc on a étudié un seul paramètre qui est le tonus. Les bandelettes des muscles circulaires du corps de l'estomac montrent un tonus basal spontané de 0.34 ± 0.07 g (n= 24).

I-2 Contraction induite par le carbachol

La stimulation des bandelettes de l'estomac par le carbachol, agoniste cholinergique, se traduit par l'apparition d'une contraction biphasique. Cette réponse est formée d'une contraction brève, la contraction phasique suivie d'une contraction prolongée, la contraction tonique, qui dure tant que le tissu reste en contact avec l'agoniste. L'addition du carbachol $1 \mu\text{M}$ aux bandelettes entraîne une contraction tonique significative du tissu 3.88 ± 0.25 g (n = 12) (Fig.20).

I-3 Effet de la quercétine et de la flavone sur le tonus des muscles circulaires de l'estomac

Les flavonoïdes utilisés (quercétine et flavone) sont ajoutés aux bandelettes des muscles circulaires de l'estomac à différentes concentrations (1, 30 et $100 \mu\text{M}$). La durée d'action des concentrations est de 15 minutes. L'effet de ces flavonoïdes est représenté dans les figures 16 - 19.

La quercétine $1 \mu\text{M}$ diminue le tonus de $0,30 \pm 0,03$ g (n = 4) à l'état basal à $0,26 \pm 0,04$ g (n = 4), ce qui correspond à une diminution de 13%. La quercétine $30 \mu\text{M}$ diminue le tonus de $0,38 \pm 0,05$ g (n = 4) à $0,30 \pm 0,04$ g (n = 4), correspondant à une diminution de 21%. L'addition de la quercétine $100 \mu\text{M}$ provoque une diminution de tonus de 20% (n = 4). La diminution est significative pour les concentrations $30 \mu\text{M}$ et $100 \mu\text{M}$ ($P \leq 0.05$; Fig.17).

L'effet de la flavone sur le tonus basal des bandelettes de l'estomac est similaire à celui de la quercétine, elle provoque une diminution du tonus. Les trois concentrations utilisées de flavone (1, 30 et $100 \mu\text{M}$) montrent un effet inhibiteur sur le tonus des bandelettes. L'effet relaxant de la flavone $30 \mu\text{M}$ et de la flavone $100 \mu\text{M}$ est statistiquement significatif ($P \leq 0.05$; Fig.19).

La flavone $1 \mu\text{M}$ diminue le tonus de $0,32 \pm 0,04$ g à $0,29 \pm 0,02$ g (n = 5), ce qui correspond à une diminution de 13%. La flavone $30 \mu\text{M}$ le diminue de $0,29 \pm 0,03$ g à $0,21 \pm$

0,04 g (n = 4) et la flavone 100 μ M le diminue de $0,37 \pm 0,03$ g à l'état basal à $0,28 \pm 0,02$ g (n = 5), correspondant à une diminution de 27% et de 25%, respectivement.

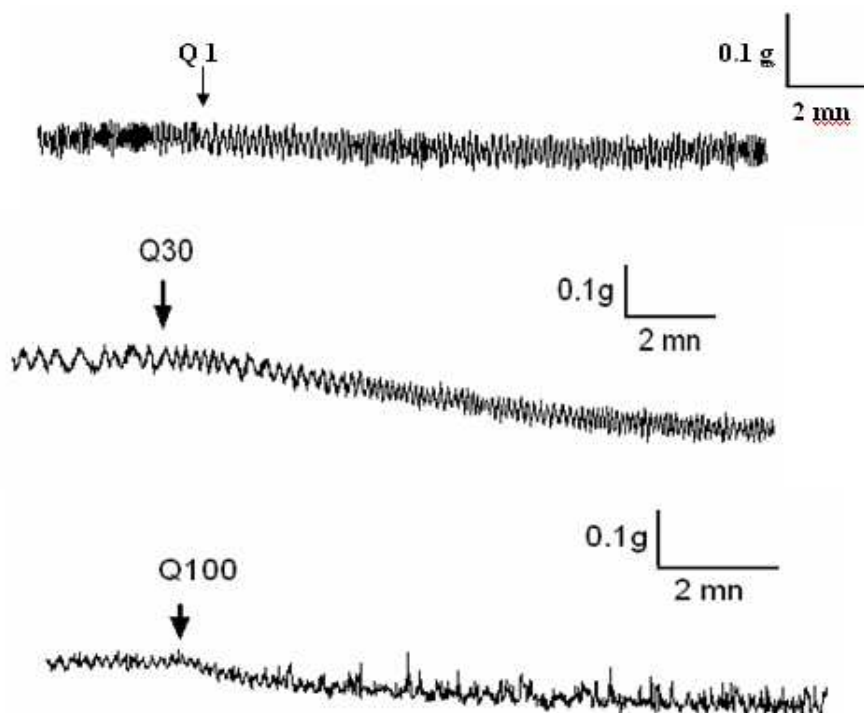


Figure 16. Enregistrement typique de l'effet de la quercétine sur les bandelettes des muscles circulaires de l'estomac.

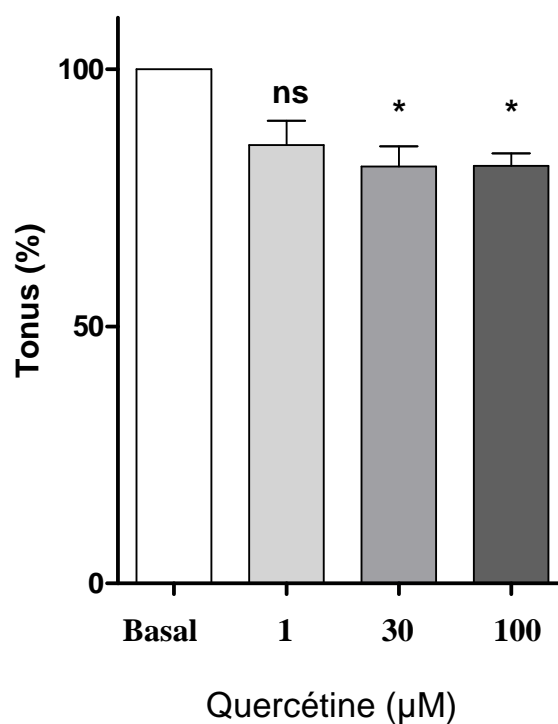


Figure 17. Effet de la quercétine sur le tonus des bandelettes muscles circulaires de l'estomac. La durée d'action de chaque concentration est de 15 minutes. Les valeurs sont la moyenne \pm SEM (n = 4) exprimées en pour cent. * $P \leq 0.05$ par rapport au basal.

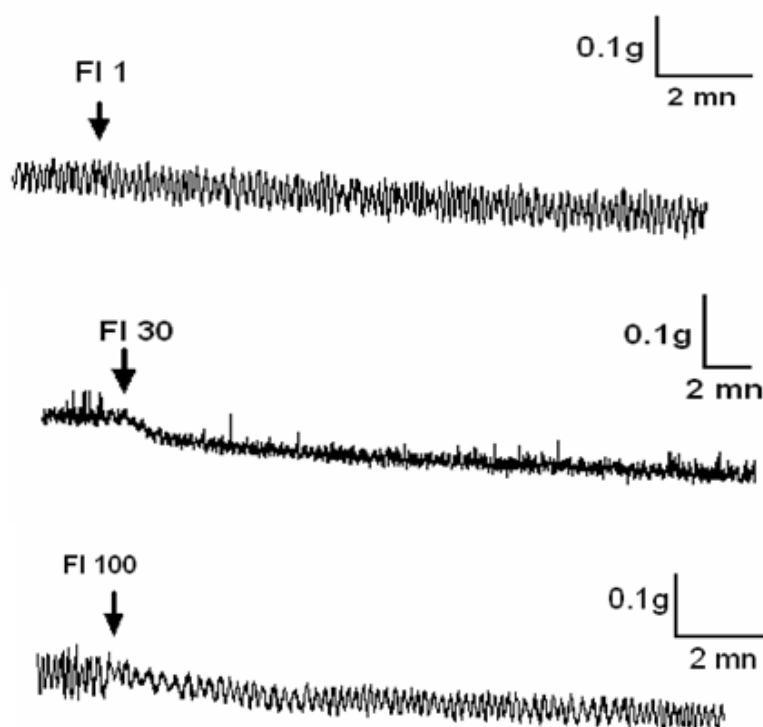


Figure 18. Enregistrement typique de l'action de la flavone sur les bandelettes de muscles circulaires de l'estomac.

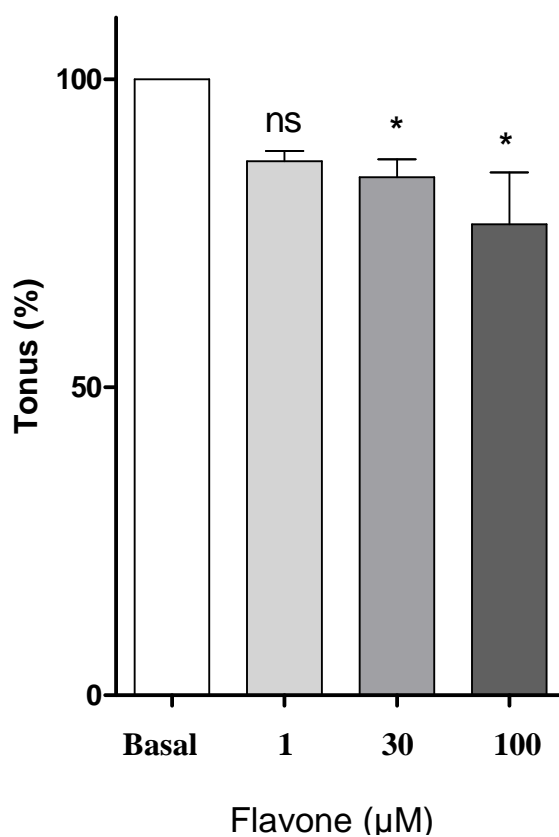


Figure 19. Effet de la flavone sur le tonus des bandelettes des muscles circulaires de l'estomac. L'action de la flavone dure 15 minutes. Les valeurs sont la moyenne \pm SEM (n = 4-5) exprimées en pour cent.
 * $P \leq 0.05$ par rapport au basal.

I-4 Effet de la quercétine et de la flavone sur la contraction tonique induite par le carbachol

Les bandelettes des muscles circulaires de l'estomac sont stimulées par le carbachol 1 μM . Cette stimulation provoque une contraction phasique brève qui dure à peu près 50 secondes suivie d'une contraction tonique prolongée, qui dure tant que le tissu reste au contact de l'agoniste. Lorsque la contraction tonique est au plateau, les flavonoïdes (quercétine et flavone) sont ajoutés au milieu physiologique à différentes concentrations, 1, 30 et 100 μM . La durée d'action de chaque concentration est de 15 minutes (Fig. 20 - 22).

La quercétine 1 μM diminue le tonus du muscle stimulé par le carbachol 1 μM de $2,88 \pm 0,66 \text{ g}$ à $2,45 \pm 0,59 \text{ g}$ ($n = 4$), une diminution correspondante à 15%. La quercétine 30 μM diminue le tonus de $1,94 \pm 0,59 \text{ g}$ à $1,33 \pm 0,48 \text{ g}$ ($n = 4$). L'addition de la quercétine 100 μM également diminue le tonus de $1,85 \pm 0,31 \text{ g}$ ($n = 4$) à $1,03 \pm 0,21 \text{ g}$ ($n = 4$). La diminution est significative pour les concentrations 30 μM et 100 μM qui correspondent à 31% et 44% respectivement ($P \leq 0,05$; Fig. 21).

La flavone montre un effet inhibiteur dépendant de la concentration sur les bandelettes des muscles circulaires préalablement stimulés par le carbachol 1 μM . Le tonus est diminué de $4,79 \pm 0,67$ à $4,57 \pm 0,61 \text{ g}$ ($n = 5$) après l'addition de la flavone 1 μM ; mais cette diminution n'est pas significative et correspond à 5% ($P > 0,05$). Par contre, la flavone 30 μM et la flavone 100 μM diminuent le tonus des bandelettes stimulées, d'une manière très significative ($P \leq 0,05$; Fig. 23) où la flavone 30 μM diminue le tonus de $5,61 \pm 0,81 \text{ g}$ à $2,82 \pm 0,46 \text{ g}$ (50 %; $n = 5$) et la flavone 100 μM le diminue de $3,23 \pm 0,61 \text{ g}$ à $0,63 \pm 0,07 \text{ g}$ (80 %; $n = 5$).

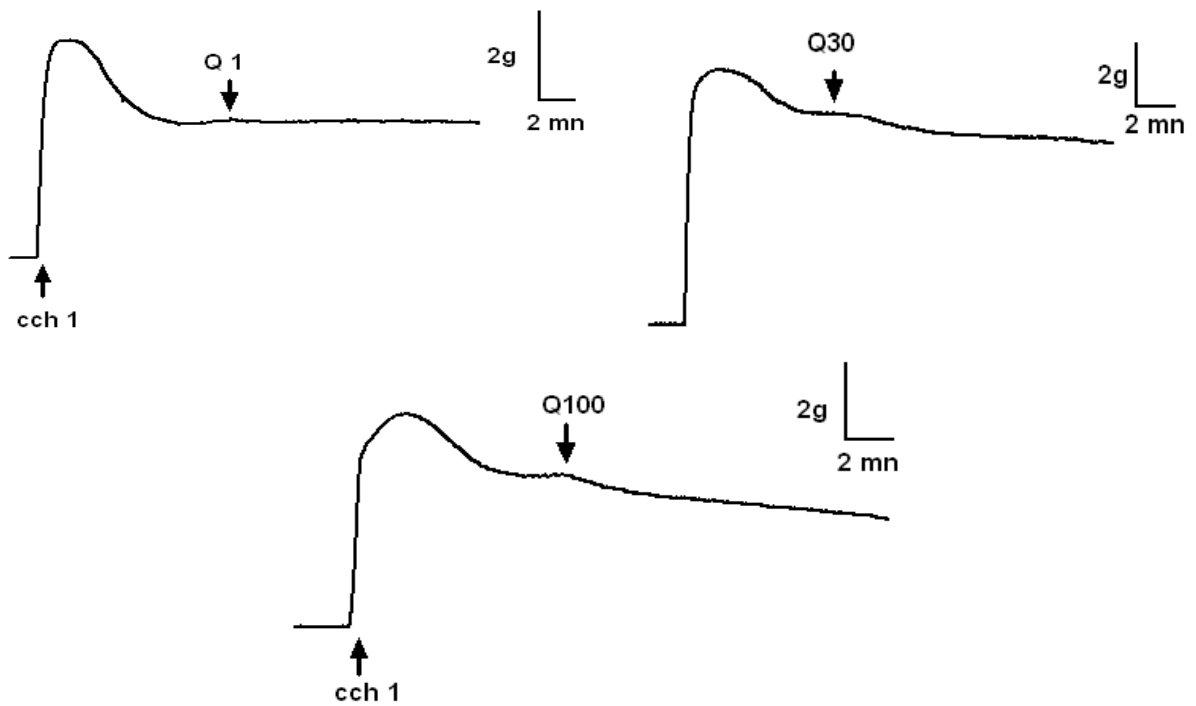


Figure 20. Enregistrement typique de l'action de la quercétine sur les bandelettes de muscles circulaires de l'estomac, stimulés par le carbachol.

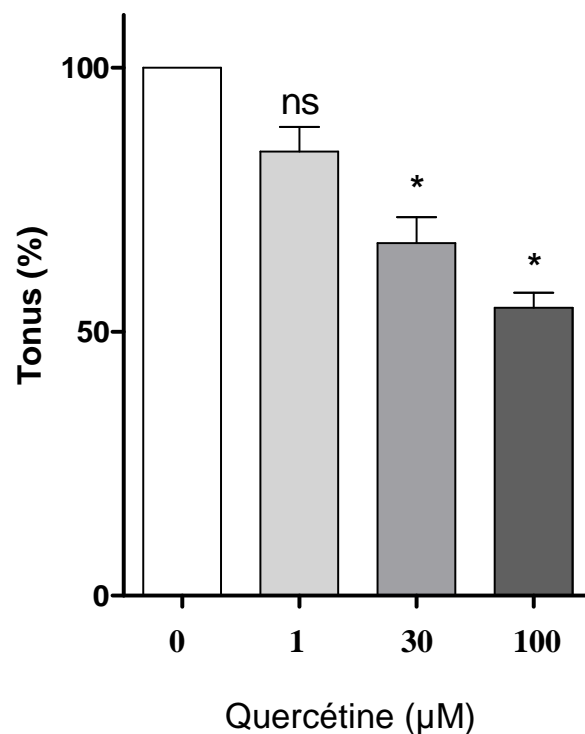


Figure 21. Effet de la quercétine sur le tonus des bandelettes stimulées par le carbachol 1 μM. La quercétine est ajoutée au milieu physiologique lorsque la contraction est au plateau. La durée d'action de chaque concentration est de 15 minutes. Les valeurs sont la moyenne \pm SEM (n = 5) exprimées en %. La comparaison est effectuée par rapport à la période témoin (2 minutes avant l'addition de la flavone). * $P \leq 0.05$.

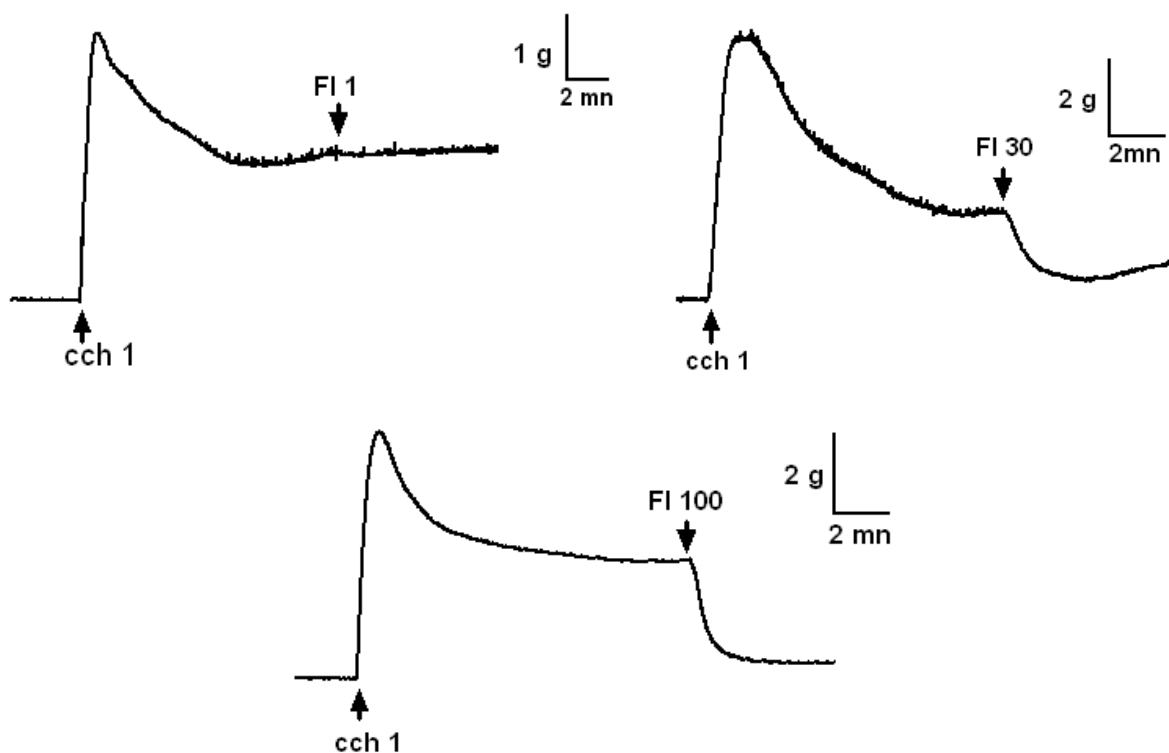


Figure 22. Enregistrement typique de l'action de la flavone sur les bandelettes des muscles circulaires de l'estomac, stimulés par le carbachol.

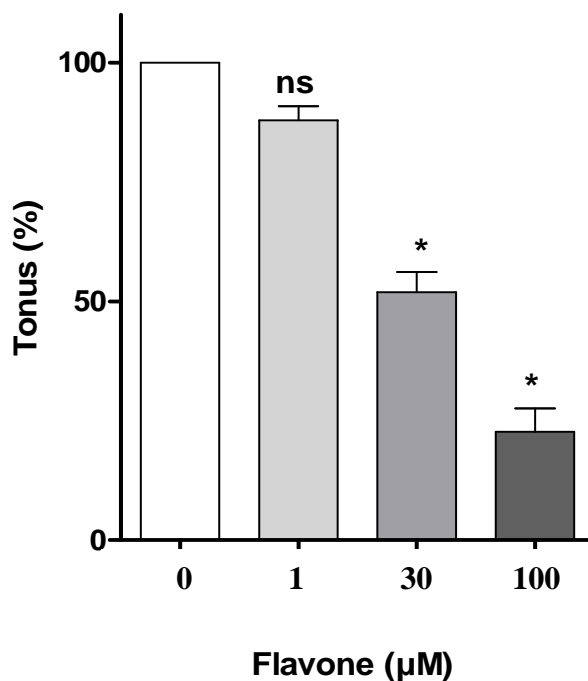


Figure 23. Effet de la flavone sur le tonus des bandelettes stimulées par le carbachol $1\mu\text{M}$. Le flavonoïde est ajouté au milieu physiologique lorsque la contraction est au plateau. La durée d'action de chaque concentration est de 15 minutes. Les valeurs sont la moyenne \pm SEM ($n = 5$) exprimées en pour cent. La comparaison est effectuée par rapport à la période témoin (2 minutes avant l'addition de la flavone). * $P \leq 0.05$.

I.5- Effet de la quercétine et de la flavone sur le tonus des bandelettes traitées par le TEA

Les bandelettes sont incubées pendant 15 minutes en présence du tétraéthylammonium (TEA) 4 mM qui bloque les canaux potassiques, puis chaque flavonoïde (quercétine et flavone) est ajouté au milieu physiologique à une concentration de 30 μ M (Fig. 24). Durant la durée d'incubation du TEA 4 mM avec les bandelettes gastriques, aucun effet significatif n'a été observé sur le tonus des bandelettes ($P > 0.05$; Fig. 24).

La quercétine 30 μ M provoque une diminution significative du tonus du muscle incubé avec la TEA 4 mM; de 0.37 ± 0.04 g ($n = 4$) à l'état basal, à 0.26 ± 0.02 g après l'addition de la quercétine, une diminution qui correspond à 30% ($P \leq 0.05$; Fig. 25).

L'addition de la flavone 30 μ M aux bandelettes incubées avec le TEA 4 Mm, provoque également une diminution significative de 25% du tonus du muscle ($P \leq 0.05$; Fig. 25). Le tonus des bandelettes témoins est de 0.31 ± 0.04 g et atteint 0.23 ± 0.03 g ($n = 4$) après l'application de la flavone 30 μ M.

I.6- Effet de la quercétine et de la flavone sur le tonus des bandelettes traitées par la yohimbine

Les flavonoïdes (quercétine et flavone) sont ajoutés au milieu physiologique contenant les bandelettes à une concentration de 30 μ M. L'addition des flavonoïdes est effectuée après 2 à 3 minutes de l'application de la yohimbine 1 μ M, un antagoniste $\alpha 2$ -adrénergique (Fig.26). La yohimbine 1 μ M ne montre aucun effet significatif sur le tonus des bandelettes gastriques ($P > 0.05$; Fig. 26).

La quercétine 30 μ M induit une diminution significative de 26 % du tonus du muscle incubé avec la yohimbine 1 μ M ($P \leq 0.05$; Fig. 27). Le tonus des muscles passe de 0.39 ± 0.03 g ($n = 4$) à 0.29 ± 0.04 g après l'addition de la quercétine 30 μ M ($n = 4$).

La flavone 30 μ M diminue significativement le tonus des muscles incubés avec la yohimbine 1 μ M. Le tonus des bandelettes passe de 0.54 ± 0.06 g à 0.39 ± 0.02 g après l'addition de la flavone 30 μ M ($n = 4$), ce qui correspond à une diminution de 28 % ($P \leq 0.05$; Fig. 27).

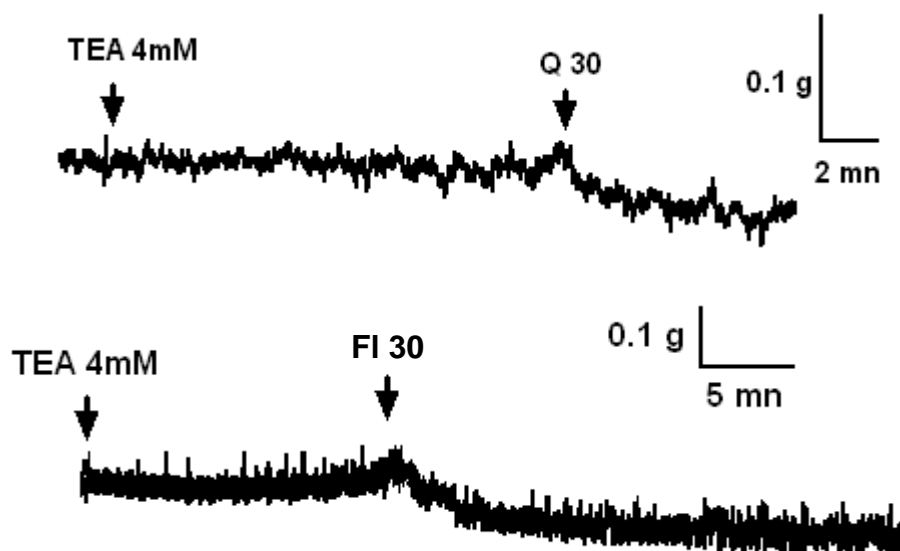


Figure 24. Enregistrement typique de l'effet de la quercétine 30 μM (Q 30) et la flavone 30 μM (FI 30) sur le tonus des bandelettes de l'estomac traitées par le TEA 4 mM.

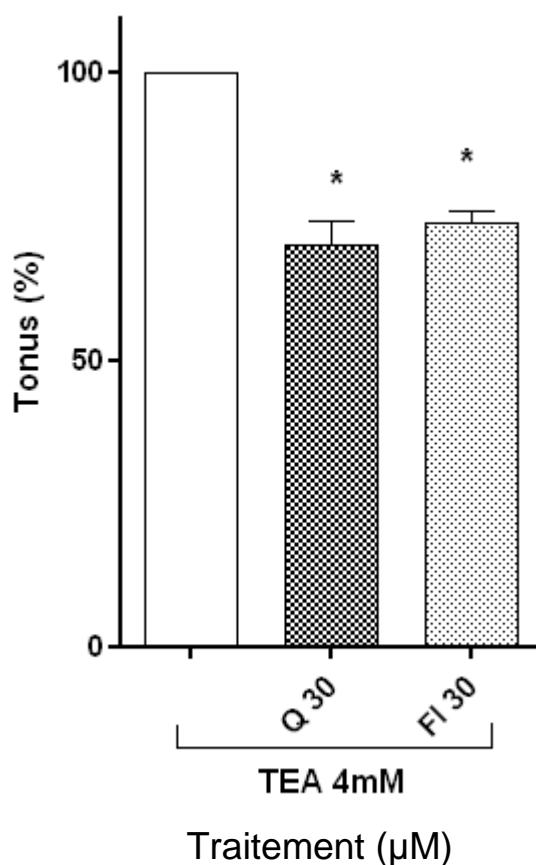


Figure 25. Effet de la quercétine (Q 30) et de la flavone (FI 30) sur le tonus des bandelettes traitées par le TEA 4 mM. La durée d'action du TEA est de 15 minutes suivie par l'addition du flavonoïde au milieu physiologique. Les valeurs sont la moyenne \pm SEM ($n = 4$) exprimées en pour cent. * $P \leq 0.05$ par rapport à la période témoin (2 minutes avant l'addition du flavonoïde).

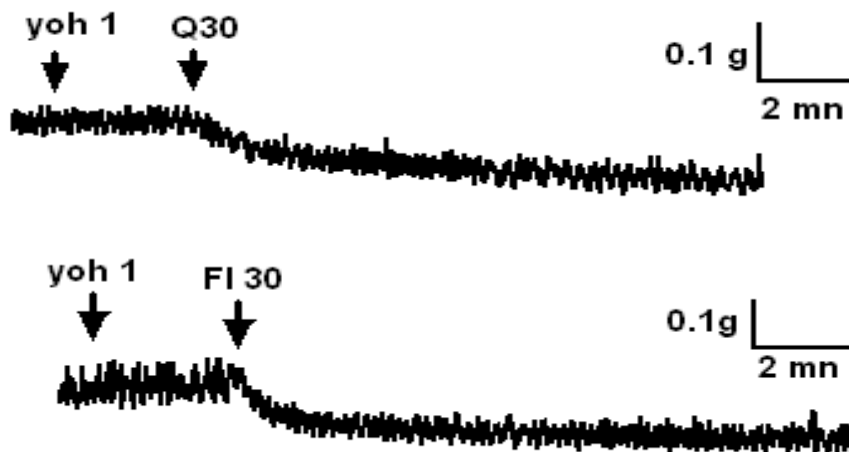


Figure 26. Enregistrement typique de l'effet de la quercétine 30 μM (Q30) et la flavone 30 μM (Fl 30) sur les bandelettes de muscles de l'estomac traitées par la yohimbine 1 μM .

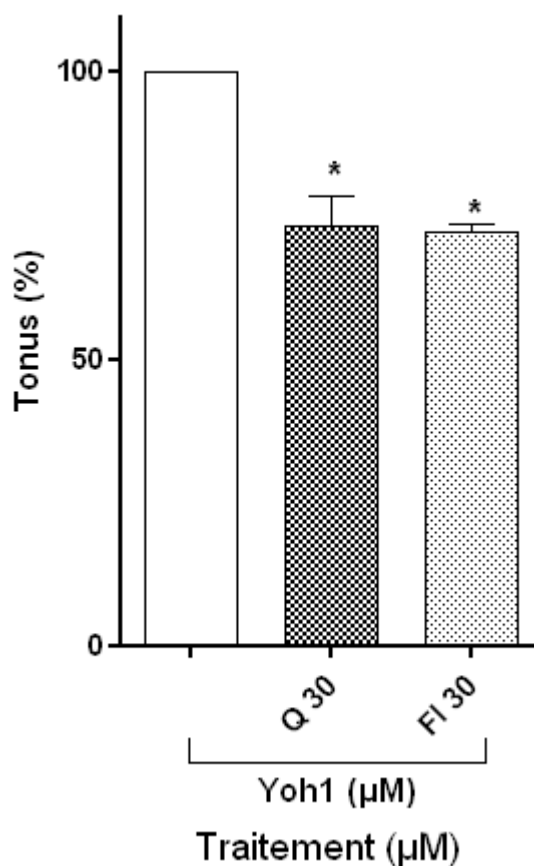


Figure 27. Effet de la quercétine (Q 30) et de la flavone (Fl 30) sur le tonus des bandelettes traitées par la yohimbine 1 μM . Les flavonoïdes sont ajoutés au milieu physiologique après 2 à 3 minutes de l'addition de la yohimbine. Les valeurs sont la moyenne \pm SEM (n = 4) exprimées en pour cent. * $P \leq 0.05$ par rapport à la période témoin (2 minutes avant l'addition du flavonoïde).

II-1 Effet de l'extrait sur la vidange gastrique

Les animaux sont traités par le gavage de 0.1 ml/20g de solution test de l'extrait avant l'administration du repas d'essai. La vidange gastrique est mesurée après 20 minutes de séjour de la solution de rouge phénol dans l'estomac

Le taux de la vidange gastrique chez les souris témoins qui sont traitées par du NaCl isotonique une heure avant le gavage du rouge phénol est de 77% (n=10).

L'extrait de *L. stoechas* 50 mg/kg, administré une heure avant le gavage du rouge phénol, n'a pas d'effet significatif sur le taux de la vidange gastrique ($P > 0.05$; Fig. 28) où le taux de la vidange est de 73.01% (n=14). Cependant, l'administration de l'extrait 100 mg/kg et 200 mg/kg réduit significativement le taux de la vidange gastrique ($p \leq 0.05$), les valeurs moyennes du taux de la vidange sont 60.17% (n =13) et 50.71% (n =11) pour les deux doses respectivement. Il n'existe pas de différence significative entre ces deux dernières doses (Fig.28).

Dans une autre série d'expériences, l'extrait de *L. stoechas* est administré (200 mg/kg) en présence de différentes substances pharmacologiques, afin de déterminer le mécanisme d'action de l'extrait sur la vidange gastrique et le transit intestinal.

L'injection de l'atropine (1 mg/kg) seule réduit d'une manière hautement significative le taux de la vidange gastrique (diminution de 61%; $P \leq 0.05$; n = 4). L'administration de l'extrait 200 mg/kg, chez les souris injectées par l'atropine, réduit d'avantage la vidange gastrique (taux de vidange 19%), mais il n'ya pas de différence significative entre les deux traitements ($P > 0.05$; Fig. 29).

L'injection de L-NNA (20 mg/kg) seul, inhibiteur de l'oxyde d'azote synthase, diminue très significativement le taux de la vidange gastrique (taux de vidange 40%; $P \leq 0.05$; n = 4). Sous l'inhibition de l'oxyde d'azote synthase, le gavage de l'extrait 200 mg/kg diminue significativement le taux de la vidange gastrique (taux de vidange 7%; $P \leq 0.05$; Fig. 29).

La vidange gastrique n'est pas significativement altérée sous l'influence de l'antagoniste $\alpha 2$ -adrénergique, la yohimbine (1 mg/kg), soit en absence de l'extrait (taux de vidange 59%) ou en présence de l'extrait (taux de vidange 53%) ($P > 0.05$; Fig. 29).

Le blocage des récepteurs $\alpha 1$ -adrénergiques par l'injection de la prazosine (1 mg/kg) induit une diminution significative du taux de la vidange gastrique (diminution de 25 %) ($p \leq 0.05$; n = 4). Cependant, l'extrait 200 mg/kg, administré chez des souris traitées par la prazosine, n'exerce pas d'effet significatif sur la vidange gastrique (taux de vidange 51%; $P > 0.05$; Fig. 29).

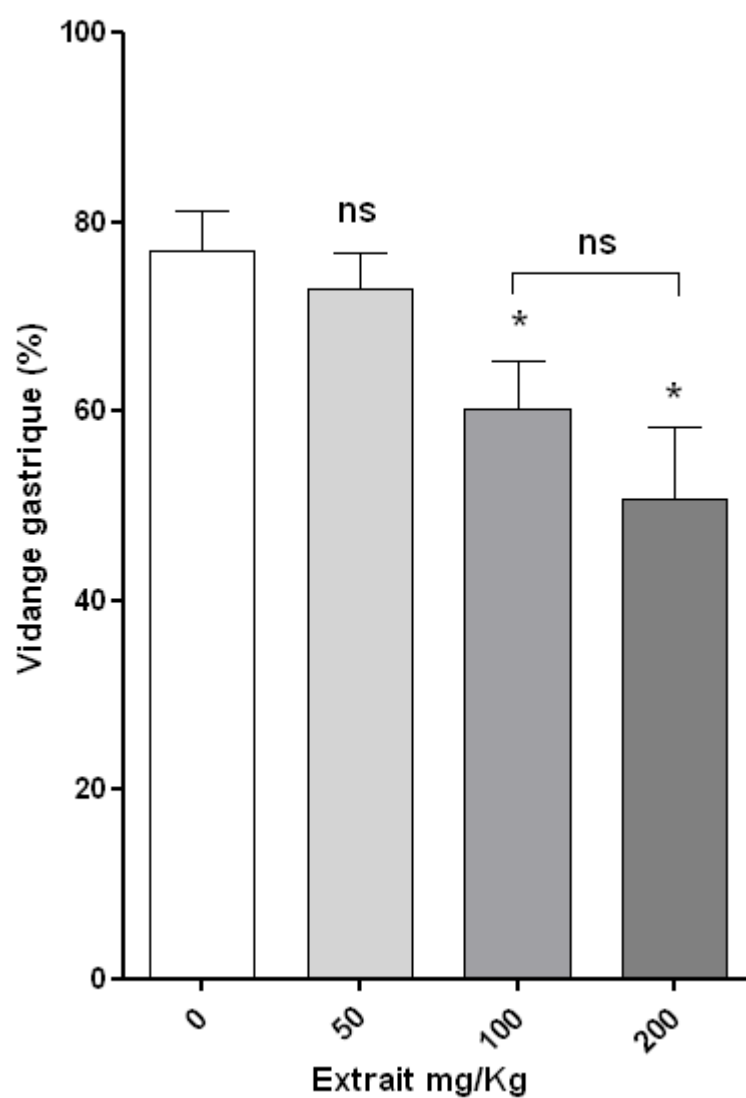


Figure 28. Effet de différentes doses (50, 100, 200 mg/kg) de l'extrait de *L. stoechas* administré par gavage sur le taux de la vidange gastrique. L'extrait est remplacé par 0.1 ml de solution saline pour les animaux témoins (0 mg/kg). Les valeurs sont la moyenne \pm SEM (n = 10 à 14) exprimées en pour cent. * $P \leq 0.05$ par rapport au témoin.

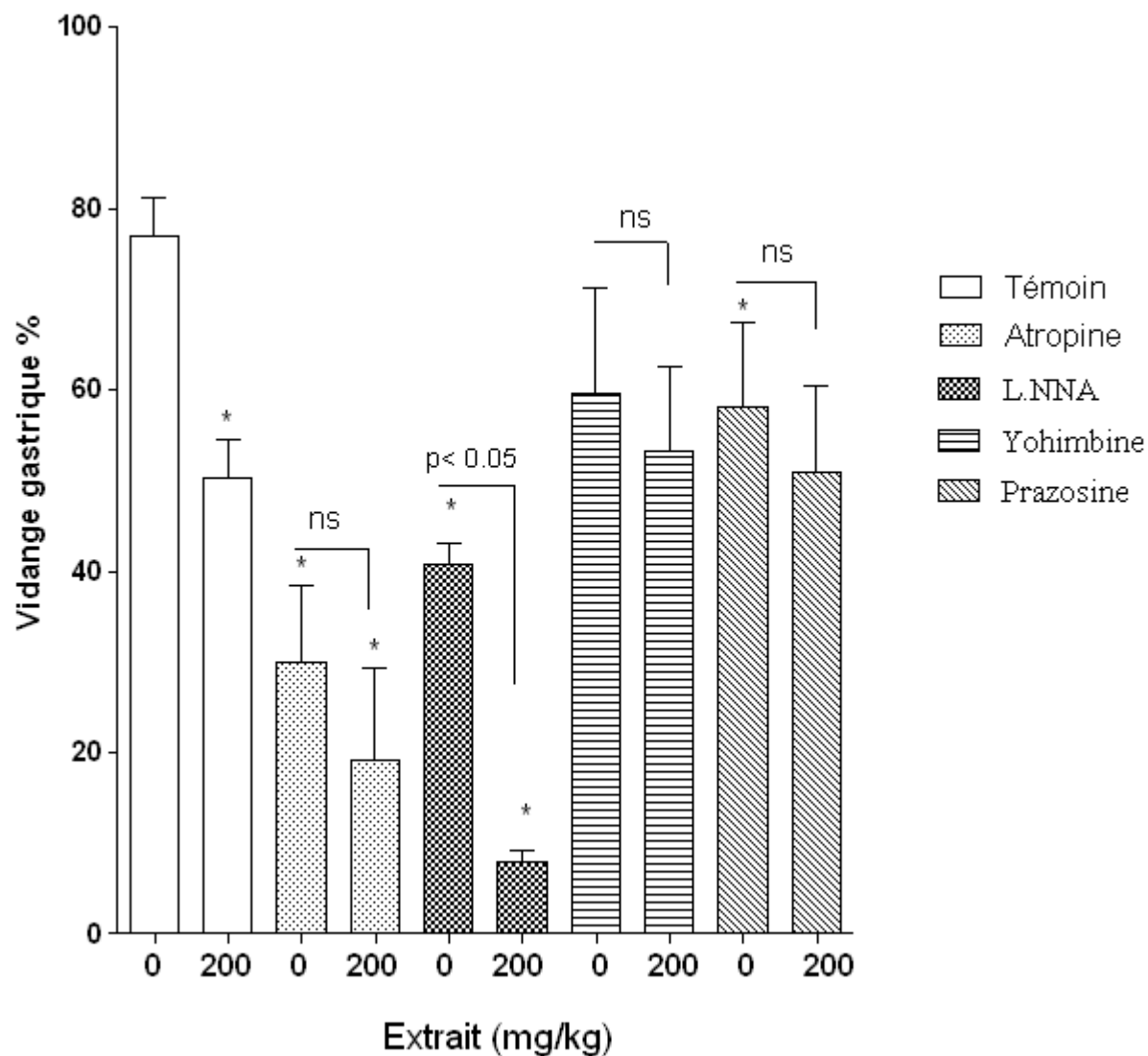


Figure 29. Effet de l'atropine, L-NNA, la yohimbine et la prazosine sur la vidange gastrique en absence et en présence de l'extrait 200 mg/Kg. Les animaux reçoivent, 0.1 ml de solution saline ou 0.1 ml/20g de la solution test (200 mg/Kg), 1 heure avant l'administration de 0.3 ml du rouge phénol. Les valeurs sont la moyenne \pm SEM (témoin n = 10; traitements n = 4 à 5) exprimées en pour cent. * $P \leq 0.05$ par rapport au témoin correspondant.

II-2 Effet de l'extrait sur le transit intestinal

Le pourcentage du transit intestinal est exprimé par le rapport entre la distance parcourue par le rouge phénol et la longueur totale de l'intestin.

Chez les souris témoins, le transit intestinal observé est de $69 \pm 4.3\%$ ($n = 10$). Le gavage de l'extrait 50 mg/kg n'a pas d'effet significatif sur le transit intestinal ($p > 0.05$) et la valeur moyenne dans ce cas est de $60.9 \pm 2.5\%$ ($n = 14$) (Fig.30).

L'administration de l'extrait 100 mg/kg et 200 mg/kg réduit le transit intestinal d'une manière significative ($p \leq 0.05$; Fig. 30). Chez les souris traitées par l'extrait 100 mg/kg, la valeur moyenne du transit intestinal est de $52.9 \pm 3.0\%$ ($n = 14$) et celle des souris traitées par l'extrait 200 mg/kg est de $46.5 \pm 2.4\%$ ($n = 11$). Il n'existe pas de différence significative entre ces deux dernières doses.

Une diminution significative ($p \leq 0.05$; $n = 4$) du transit intestinal est observée chez les souris injectées par l'atropine (1 mg/kg) ($36.2 \pm 2.7\%$). L'administration de l'extrait 200 mg/kg sous le blocage des récepteurs muscariniques par l'atropine provoque aussi une diminution significative du transit par rapport à l'extrait seul ($33.2 \pm 5.7\%$). Cependant, il n'existe pas de différence significative entre les deux groupes ($p > 0.05$; Fig. 31).

L'inhibition de l'oxyde d'azote synthase (NOS) par l'injection du L-NNA (20 mg/kg) a significativement diminué le transit intestinal en absence de l'extrait ($49.1 \pm 4.9\%$) et en présence de l'extrait 200 mg/kg ($40.3 \pm 1.8\%$) ($p \leq 0.05$; $n = 5$; Fig. 31).

Le traitement avec la yohimbine (1 mg/kg) induit une diminution significative du transit intestinal en absence de l'extrait ($35.1 \pm 2.6\%$) et en présence de l'extrait ($32.8 \pm 7.53\%$) ($n = 4$; $p \leq 0.05$). L'application de la yohimbine (1 mg/kg) abolit l'effet inhibiteur de l'extrait 200 mg/kg (Fig. 31). L'injection de la prazosine (1 mg/kg) réduit significativement le transit intestinal ($40.2 \pm 5.1\%$ seul et $36.5 \pm 6.8\%$ en présence de l'extrait) ($p \leq 0.05$; $n = 4$; Fig. 31).

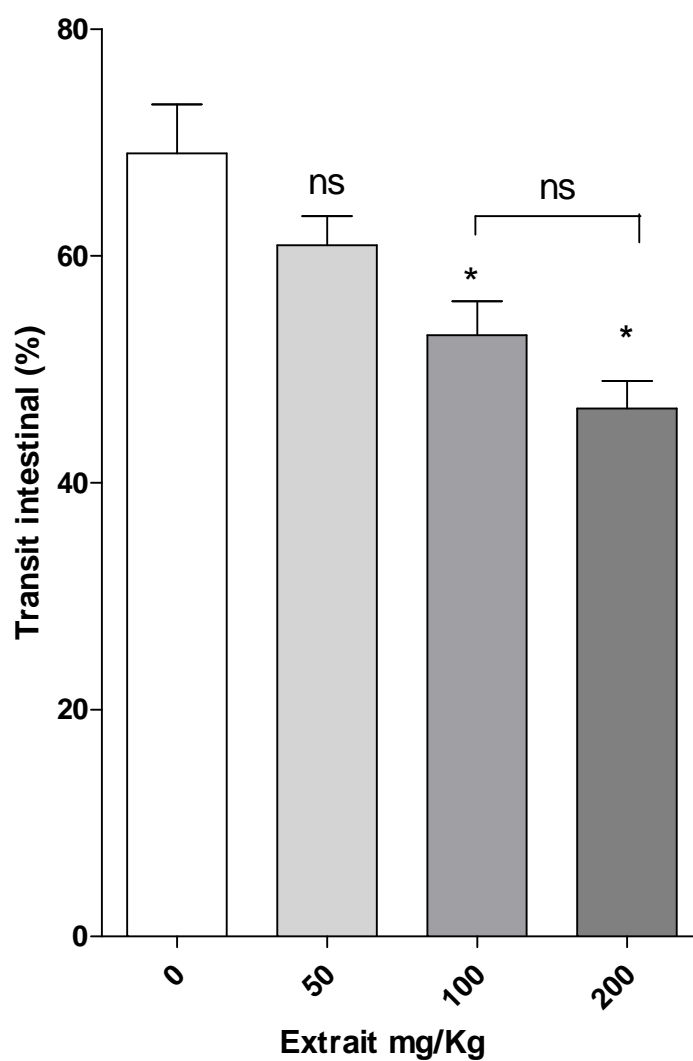


Figure 30. Effet de différentes doses de l'extrait de *L. stoechas* (0, 50, 100 et 200 mg/kg) administré par gavage, sur le transit intestinal. L'extrait est remplacé par 0.1 ml de solution saline pour les animaux témoins (0 mg/kg). Les valeurs sont la moyenne \pm SEM (n = 10 à 14) exprimées en %. * $P \leq 0.05$ par rapport au témoin (0 mg/kg).

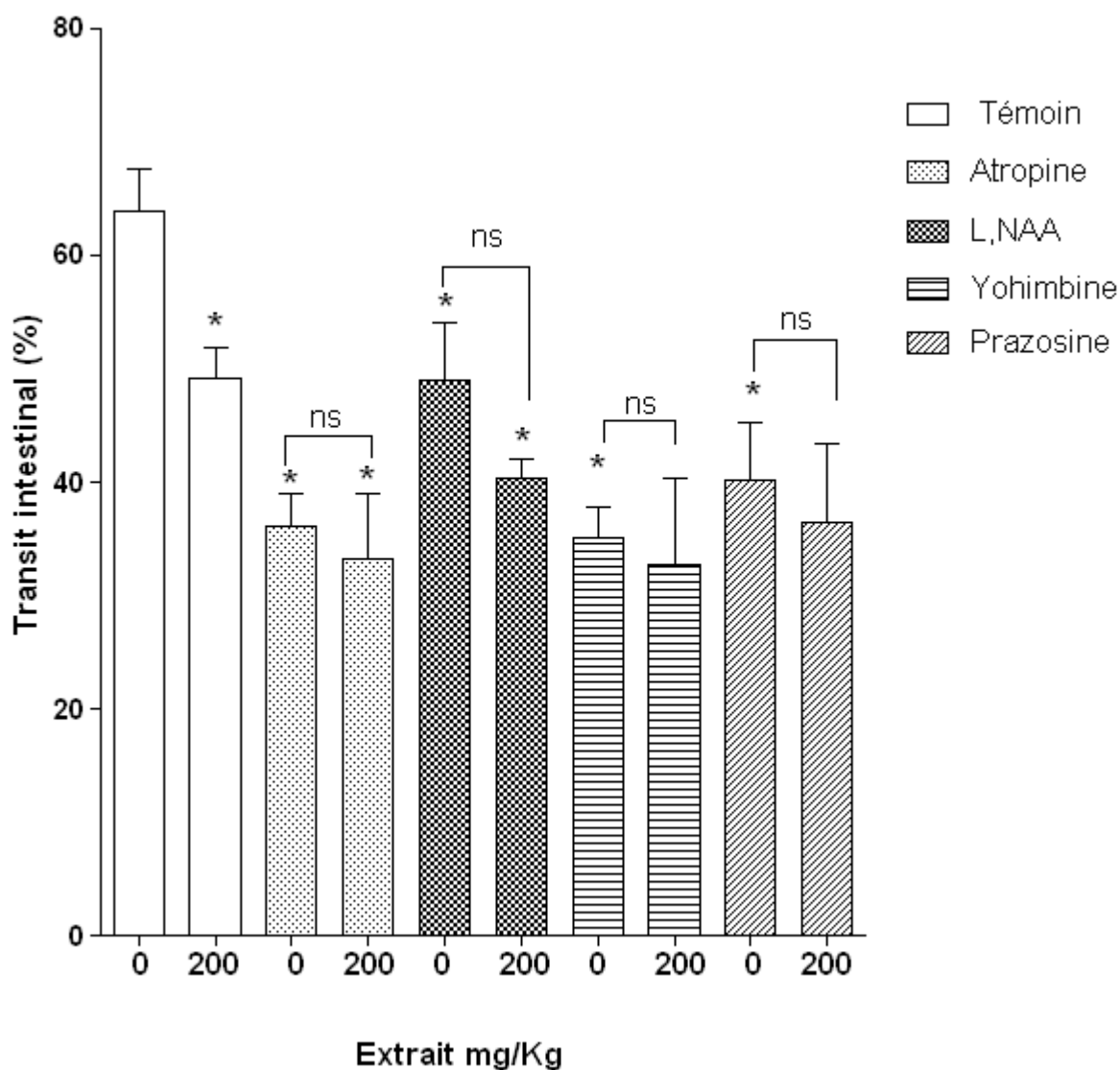


Figure 31. Effet de l'atropine, L-NNA, la yohimbine et la prazosine sur le transit intestinal en absence et en présence de l'extrait 200 mg/Kg. Les animaux reçoivent 0.1 ml de solution saline ou 0.1 ml/20g de la solution test (200 mg/Kg) 1 heure avant l'administration de 0.3 ml du rouge phénol. Les valeurs sont la moyenne \pm SEM (témoin n = 10; traitements n = 4 à 5) exprimées en pour cent. * $P \leq 0.05$ par rapport au témoin correspondant.

Discussion

I- La Motilité gastrique

I.1- Effets des flavonoïdes sur le tonus des muscles lisses circulaires de l'estomac

Les muscles lisses gastriques sont animés en permanence d'une activité électrique de base régulière (dépolarisation rythmique), générée par un réseau voisin de cellules connu sous le nom de cellules interstitielles de Cajal (CIC). Celles-ci dépolarisent de proche en proche les myocytes avoisinants (Hirst et Ward, 2003; Suzuki, 2000).

La distribution des CIC dans l'estomac montre les variations régionales où les différentes parties montrent des différences essentielles dans le caractère de leur activité contractile spontanée. Les contractions des muscles lisses de la région antrale de l'estomac sont principalement phasiques, celles du fundus sont principalement toniques, alors que les muscles du corps montrent les deux types de contraction (Petkov et Boev, 1999). Le fundus ne montre pas d'activité électrique spontanée et répond à la stimulation externe principalement avec des contractions toniques (Suzuki, 2000). Le fundus et le corps contiennent des CIC intramusculaires (CIC.IM) qui sont répartis parmi les cellules musculaires lisses circulaires et longitudinales (Burns et al. 1997). Les CIC intramusculaires du fundus, contrairement à d'autres CIC gastriques, sont incapable de générer une activité électrique rythmique (Beckett et al. 2004). Les ondes lentes gastriques sont lancées dans le corps avant de se propager vers l'antra et le pylore (Hashitani et al. 2005). L'antra montre des ondes lentes électriques qui déclenchent des contractions phasiques (Petkov et Boev, 1999). Chez le cobaye, la fréquence des ondes lentes observées dans le corps isolé est de 5 cpm, 3 cpm dans l'antra isolé et 1 à 2 cpm dans les muscles circulaires isolés de l'antra (Hashitani et al. 2005). Dans la présente étude, les bandelettes des muscles circulaires utilisées appartiennent au corps de l'estomac et l'activité contractile spontanée est absente.

La quercétine et la flavone ont montré des effets inhibiteurs à partir de 30 μ M sur le tonus des bandelettes des muscles circulaires de l'estomac du lapin. Les mécanismes précis par lesquels les flavonoïdes exercent leurs actions restent peu clairs. L'effet myorelaxant des flavonoïdes est attribué à l'altération de la disponibilité du calcium utilisé par la machinerie contractile du muscle lisse. Cependant, les flavonoïdes peuvent également perturber l'activité de certaines enzymes impliquées dans les voies de signalisation intracellulaire ou agir sur les canaux ioniques, comme ils peuvent impliquer d'autres médiateurs chimiques (oxyde d'azote, prostaglandines) dans leur action (Ajay et al., 2003; Calderone et al., 2004; Duarte et al., 1993; Middleton et al., 2000; Saponara et al., 2006). En effet, il a été proposé que les

flavonoïdes inhibent des kinases impliquées dans la contraction musculaire, la phosphodiesterase, et perturbent la mobilisation du calcium intracellulaire en particulier par l'inhibition de sa libération du réticulum sarcoplasmique (Agullo et al., 1997; Ajay et al., 2003; Saegusa et al., 2003).

Dans l'appareil gastro-intestinal, les flavonoïdes réduisent la contraction du muscle lisse déclenchée par plusieurs spasmogènes, probablement par un mécanisme lié à leurs action sur les mouvements de calcium a travers la membrane cellulaire (Capasso et al., 1991; Di Carlo et al., 1999).

I. 2- Effets des flavonoïdes sur le tonus des bandelettes stimulées par le carbachol

Il est connu que l'acétylcholine et le carbachol induisent la dépolarisation et par conséquent la contraction des muscles lisses gastro-intestinaux. Au niveau du tube digestif, l'acétylcholine agit principalement via les récepteurs muscariniques M2 et M3 pour contracter le muscle lisse (Unno et al., 2005). Le prétraitement des muscles gastriques de la souris par le 4-DAMP (1-diméthyle-4-diphényléacétoxypiperidinium), qui bloque les récepteurs muscariniques M3, réduit la depolarisation induite par le carbachol (Kim et al., 2003)

Les récepteurs M3 sont couplés à la protéine Gq et activent la phospholipase C β générant ainsi l'IP3 et le DAG (Prestwich et Bolton, 1995). L'IP3 est responsable de la libération du calcium de stocks intracellulaires, et le DAG active la PKC, provoquant la contraction musculaire (Abdel-latif, 2001). Les récepteurs M2 sont fonctionnellement couplés à la protéine Gi et leur activation inhibe l'adényle cyclase, diminuant ainsi le taux de l'AMPc (Unno et al., 2006).

L'application du carbachol aux bandelettes des muscles circulaires de l'estomac du lapin se traduit par une contraction biphasique: une contraction phasique rapide suivie d'une contraction tonique prolongée.

Au niveau du colon du rat et de l'estomac du cobaye, les contractions toniques des muscles lisses induites par le carbachol sont largement dépendantes du calcium d'origine extracellulaire, tandis que la contraction phasique est due à la libération du calcium des réserves intracellulaire (Takeuchi et al., 2001; Parekh et Brading, 1991). En effet, la contraction tonique des muscles gastriques du cobaye, provoquée par le carbachol 10^{-4} M est devenue négligeable dans un milieu dépourvu du calcium (Parekh et Brading, 1991). Cependant, il a été montré que les contractions des muscles gastriques induites par le

carbachol sont, seulement partiellement, réduites par le blocage des canaux calciques voltage-dépendants par la nifédipine, suggérant que ces contractions induites sont également dépendantes de la libération du calcium des stocks intracellulaires (Rotondo et al., 2009). La persistance des contractions toniques, des muscles lisses gastriques, induites par le carbachol après le blocage des canaux calciques voltage-dépendants par la nifédipine est expliquée par l'influx transmembranaire du Ca^{2+} extracellulaire à travers d'autre type de canaux calciques (Canaux cationiques non sélectifs commandés par le récepteur, ROC) (Takeuchi et al., 2001; Parekh et Brading, 1991).

Dans la présente étude, une contraction tonique des bandelettes est obtenue après l'addition du carbachol 1 μM au milieu d'incubation. Le traitement de ces bandelettes par la quercétine 30 et 100 μM montre une diminution significative de la contraction tonique induite par le carbachol 1 μM . La flavone 30 et 100 μM ont le même effet que celui de la quercétine. Etant donné que la contraction tonique des muscles lisses gastriques induite par le carbachol est largement dépendante de l'influx transmembranaire du calcium extracellulaire (Rotondo et al., 2009; Parekh et Brading, 1991), l'effet de la quercétine et de la flavone peut donc impliquer une inhibition de l'entrée du calcium à l'intérieure de la cellule musculaire.

En effet, Rotondo et ses collaborateurs (2009) ont rapporté que l'incubation des muscles lisses gastriques dans un milieu dépourvu du calcium réduit significativement l'effet myorelaxant de la quercétine et de l'apigénine, ce qui signifie que les deux flavonoïdes exercent leur action myorelaxante par l'inhibition de l'entrée du calcium via les canaux calciques voltage-dépendants.

Ce résultat est également observé dans l'iléon du porc où l'action relaxante de la quercétine est attribuée à la réduction de l'influx du calcium à travers les canaux calciques et l'inhibition de la libération du calcium intracellulaire du réticulum sarcoplasmique (Galvez et al., 1996).

I. 3- Effets des flavonoïdes sur le tonus des bandelettes traitées par le TEA

Les canaux potassiques jouent un rôle important dans la régulation du potentiel membranaire et la modulation du potentiel d'action des muscles lisses. Le caractère dépendant de ces canaux repose sur le potentiel de la membrane, le niveau d'ATP cytoplasmique et les concentrations de calcium Ca^{2+} transmembranaires (Vogalis, 2000).

Les canaux K^+ activés par la dépolarisation, les canaux K^+ sensibles à l'ATP et les canaux K^+ à rectification entrante entraînent une sortie de K^+ et donc hyperpolarisent le

muscle lisse, contribuant à la relaxation (Thorneloe et Nelson, 2005). L'activation de différents types de canaux potassiques a été proposée comme un des mécanismes impliqués dans l'action vasodilatatrice de quelques composés naturels appartenant aux différentes classes chimiques de flavonoïdes (hespéritine, lutéoline, naringénine, 5-hydroxyflavone, 7-hydroxyflavone) (Calderone et al., 2004; Saponara et al., 2006).

L'implication des canaux potassiques dans le mode d'action de la quercétine et de la flavone est vérifiée par le blocage de ces canaux. L'application du TEA 4 Mm aux bandelettes des muscles circulaires n'a pas influencé l'effet inhibiteur de la quercétine 30 μ M ni celui de la flavone 30 μ M. Cela suggère que les canaux potassiques ne sont pas impliqués dans l'effet inhibiteur de la quercétine et de la flavone. En effet, Amira et ses collaborateurs (2008) ont exclu l'intervention de ces canaux dans l'effet myorelaxant de quelques flavonoïdes (apégénine, genistéine, quercétine, rutine, catéchine, naringénine) sur les muscles gastriques de la souris.

I. 4- Effets des flavonoïdes sur le tonus des bandelettes traitées par la yohimbine

Les récepteurs α 2-adrénergiques ont un rôle physiologique dans la régulation de la fonction gastro-intestinale. Ils sont présents dans les muscles lisses du tube gastro-intestinal où ils jouent leur rôle en inhibant l'adényl cyclase et diminuant ainsi le taux de l'AMPC (Zhang et al., 1992; De ponti et al., 1996). L'activation des récepteurs α 2-adrénergiques inhibe la motilité gastrique et le transit gastro-intestinal (Asai et al., 1997). L'application de l'agoniste α 2-adrénergique, la clonidine, réduit l'activité contractile induite par le champ électrique des bandelettes des muscles circulaires du fundus (10 μ M) et de l'antré (100 μ M) du cobaye, cette action est antagonisée par la phentolamine (antagoniste des récepteurs α -adrénergiques). L'agoniste sélectif des récepteurs α 2-adrénergiques (UK 14,304) a des effets similaires à la clonidine suggérant l'implication de ces récepteurs (James et al., 2004). Contrairement à son action inhibitrice sur la motilité du côlon chez le rat *in vivo*, la clonidine n'exerce pas d'effet inhibiteur sur les contractions du côlon *in vitro*, ce qui a été expliqué par son action sur les récepteurs α 2-adrénergiques situés hors du côlon, au niveau du système nerveux central (Umezawa et al., 2003).

Il a été démontré que l'effet inhibiteur de certains flavonoïdes (apigénine, flavone, kampférol, morine, myricétine, naringine et rutine; 12.5-50 mg/kg; i.p) sur le transit intestinal chez la souris est antagonisé par la yohimbine, ce qui suggère l'implication des récepteurs α 2-adrénergiques dans le mode d'action des flavonoïdes testés (Di Carlo et al., 1993). Pour

vérifier la participation des récepteurs $\alpha 2$ -adrénergiques dans le mécanisme d'action de la quercétine et de la flavone, ces récepteurs ont été bloqués par la yohimbine 1 μ M. L'effet relaxant de la quercétine 30 μ M et de la flavone 30 μ M reste significatif sous le blocage des récepteurs $\alpha 2$ -adrénergiques par la yohimbine 1 μ M, ce qui exclut la participation de ce type de récepteurs dans l'effet myorelaxant de la quercétine et de la flavone sur les bandelettes des muscles circulaires de l'estomac du lapin. Il est possible que le mode d'action de la quercétine et de la flavone sur la motilité gastrique in vivo est différent à celui in vitro.

II Effet de l'extrait méthanolique de *Lavandula stoechas* sur la vidange gastrique et le transit intestinal

II-1 Vidange gastrique

La vidange gastrique est un phénomène très complexe et très finement régulé qui aboutit à un contrôle qualitatif et quantitatif de l'arrivée des constituants du repas dans l'intestin grêle, site de leur absorption. Des réflexes neuronaux avec le contrôle hormonal coordonnent la fonction motrice gastrique.

Le passage du chyme de l'estomac au duodénum est pulsatile et déterminé par l'équilibre entre la force des contractions de l'antré, le degré de relâchement du pylore, et la résistance du duodénum (Tack, 2007). Dans les conditions physiologiques, la régulation nerveuse de la motilité gastrique dépend essentiellement du nerf vague qui joue son rôle régulateur à la fois par une action directe, excitatrice, cholinergique mais aussi par le biais de boucles réflexes vago-vagales (Horowitz et al., 2004)

Le système nerveux entérique joue un rôle important dans le contrôle de la vidange gastrique. En effet, il est montré chez les chiens que le blocage local du système nerveux entérique (atropine, hexaméthonium, tétrétoxine) arrête la propagation du complexe moteur migrant (Sarna et al., 1981).

Dans la présente étude, le taux de la vidange gastrique chez les souris est diminué après l'administration orale de l'extrait méthanolique de *L.stoechas* d'une manière dose dépendante. Pour les doses de 100 et 200 mg/kg, la diminution est significative. Le ralentissement de la vidange gastrique peut résulter de la diminution du tonus fundique et de la réduction de la pression de l'antré et du duodénum proximal (Horowitz et al., 1994).

Une action relaxante de l'extrait de *L.stoechas* a été remarquée sur les muscles du jéjunum du lapin, et elle a été expliquée par le blocage des canaux calciques voltage-dépendants (Gilani et al., 2000).

L'atropine, antagoniste muscarinique, diminue d'une manière très significative le taux de vidange gastrique. En effet, il est rapporté que les antagonistes cholinergiques, telle que l'atropine, diminuent l'activité contractile de l'antré et ralentissent la vidange gastrique (Parkman et al., 1999; Chiba et al., 2002). L'effet inhibiteur de l'extrait sur le taux de la vidange gastrique est inhibé après le blocage des récepteurs cholinergiques par l'atropine, ce qui suggère l'implication des récepteurs muscariniques dans l'action inhibitrice de l'extrait sur la vidange gastrique.

L'oxyde d'azote est présent dans le système nerveux entérique de l'appareil gastro-intestinal et agit comme médiateur non adrénérique non cholinergique (NANC) (Sanders et Ward, 1992). L'inhibition de la production du NO retarde la vidange gastrique chez la souris (De Winter 2002), la vidange des liquides chez les rats (Plourde et al., 1994) et la vidange des solides chez les chiens (Orihata et Sarna, 1994). Sous le blocage de NO synthase par le L-NAME, Ishiguichi et ses collaborateurs (2000), ont montré que les contractions basales du pylore et du duodénum sont plus importantes que celles de l'antré, ce qui empêche l'évacuation du chyme.

Le traitement des souris par l'inhibiteur de l'oxyde d'azote synthases (L-NNA) induit un ralentissement significatif de la vidange gastrique. L'effet retardant de l'extrait de *L. stoechas* 200 mg/kg sur la vidange gastrique est facilité par le blocage de l'oxyde d'azote synthases par L-NNA, ce qui exclut l'implication de l'oxyde d'azote dans le mécanisme par lequel l'extrait retarde la vidange gastrique.

Il est montré que les récepteurs $\alpha 2$ -adrénériques ont un rôle physiologique dans la régulation des fonctions gastro-intestinales. En effet, Asai et ses collaborateurs (1997) ont rapporté que l'activation de ces récepteurs inhibe la motilité gastrique et le transit gastro-intestinal. Selon Fülöp et al. (2005), les récepteurs adrénériques de type $\alpha 2A$ peuvent être responsables de l'inhibition de la vidange gastrique.

Dans la présente étude, les souris traitées par l'antagoniste $\alpha 2$ -adrénérique, la yohimbine, et l'antagoniste $\alpha 1$ -adrénérique, la prazosine, montrent une diminution non significative de la vidange gastrique. Chez les rats, le blocage des récepteurs adrénériques $\alpha 1$ et $\alpha 2$ par la prazosine et la yohimbine respectivement, n'a pas modifié significativement le taux de la vidange gastrique (Czimmer et al., 2006).

L'injection de la yohimbine antagonise l'effet retardant de l'extrait de *L. stoechas* sur la vidange gastrique. Ce qui suggère que l'activation des récepteurs $\alpha 2$ -adrénériques est peut-être impliquée dans le mécanisme d'action de l'extrait de *L. stoechas*. D'autre part, sous le blocage des récepteurs $\alpha 1$ -adrénériques, l'extrait 200 mg/kg ne montre aucun effet

significatif sur le taux de la vidange gastrique, suggérant l'implication de ces récepteurs dans le ralentissement de la vidange gastrique induit par l'extrait de *L. stoechas*.

Les résultats de la présente montrent que l'effet inhibiteur de l'extrait de *L. stoechas* sur la vidange gastrique chez la souris peut impliquer les voies cholinergiques et adrénergiques. Cependant, la voie nitrergique ne semble pas être impliquée dans le mode d'action de l'extrait.

II-2 Transit intestinal

Le péristaltisme est un réflexe physiologique du système digestif contrôlé par un système neuronal complexe qui vise à relâcher le muscle intestinal en aval et le contracter en amont. Le transit intestinal est contrôlé par des mécanismes neuronaux et myogènes (Huizinga, 1998). Plusieurs médiateurs et neurotransmetteurs interviennent dans la régulation de ce phénomène moteur. L'acétylcholine est le neurotransmetteur excitateur principal dans le système nerveux entérique, tandis que le NO est le neurotransmetteur principal des neurones moteurs inhibiteurs (Waterman et Costa, 1994).

L'administration orale de l'extrait méthanolique de *L. stoechas* chez les souris, provoque une diminution du transit intestinal d'une manière dose-dépendante, où les doses 100 et 200 mg/kg inhibent significativement le transit intestinal. Selon l'étude de Gilani (2000) et ses collaborateurs, l'extrait brut de *L. stoechas* exerce un effet spasmolytique sur l'iléon du lapin. L'inhibition du transit intestinal par l'extrait est peut-être due à la relaxation des muscle lisses intestinaux et donc à l'absence des forces propulsives.

Le traitement des souris par l'atropine, antagoniste cholinergique, diminue significativement la vitesse du transit intestinal. En effet, Drago et ses collaborateurs (2002) ont montré un effet retardant de l'atropine sur le transit intestinal chez le rat. Sous le blocage des récepteurs muscariniques par l'injection de l'atropine, l'effet inhibiteur de l'extrait 200 mg/kg sur le transit intestinal devient non significatif, ceci suggère l'intervention de la voie cholinergique, via les récepteurs muscariniques, dans l'effet inhibiteur de l'extrait de *L. stoechas*.

Les études effectuées sur les animaux montrent une action inhibitrice du NO sur la motilité intestinale. En effet, l'inhibition du NOS par L-NNA diminue d'une manière significative le transit intestinal chez le chien (Chiba et al., 2002) et le transit du côlon chez le rat (Mizuta et al., 1999). Dans cette étude, l'inhibition de l'oxyde d'azote synthase (NOS) par L-NNA réduit légèrement le transit intestinal. Il a été montré que l'inhibition de la NOS par le L-NAME (N ω -nitro-L-arginine méthyle ester), n'a pas altéré significativement le transit intestinal chez la souris (De Winter et al., 2002).

L'application de l'extrait 200mg/kg de *L. stoechas* sous l'inhibition de l'oxyde d'azote synthase par L-NNA montre une légère diminution, mais non significative, du transit intestinal. L'absence de l'effet significatif de l'extrait sur le transit suggère que la voie nitrique est peut-être impliquée dans le mode d'action de l'extrait sur le transit intestinal chez la souris.

L'implication de la voie adrénergique dans le mode d'action de l'extrait est vérifiée par le blocage des récepteurs α_1 et α_2 -adrénergiques par l'injection de la prazosine et de la yohimbine, respectivement. Il est rapporté que l'activation des récepteurs α_2 -adrénergiques inhibe le transit intestinal chez la souris (Hsu, 1980). La clonidine (agoniste des récepteurs α_2 -adrénergiques) exerce un effet retardant du transit intestinal, cet effet est contrarié par l'application des antagonistes α_2 -adrénergiques (Asai, 1997; Ruwart et al., 1980). Sous le blocage des récepteurs α_1 et α_2 -adrénergiques par la yohimbine et la prazosine, respectivement, l'action inhibitrice de l'extrait de *L. stoechas* sur le transit intestinal devient non significative ce qui suggère l'implication de la transmission adrénergique dans l'action inhibitrice de l'extrait sur le transit intestinal chez la souris.

Les résultats obtenus montrent un effet retardant de l'extrait méthanolique de *L. stoechas* à 200 mg/kg sur le transit intestinal chez la souris. Les voies adrénergique, cholinergique et nitrique peuvent-être impliquées dans le mode d'action de l'extrait.

Conclusion

Des bandelettes des muscles circulaires lisses de la partie proximale de l'estomac du lapin sont utilisées. L'action des flavonoïdes est étudiée sur le tonus basal et la contraction tonique induite par le carbachol 1 μ M, le TEA 4mM et la yohimbine 1 μ M.

Les résultats obtenus montrent que les deux flavonoïdes (quercétine et flavone) inhibent le tonus basal des bandelettes, et inhibent la contraction tonique induite par le carbachol 1 μ M et le tonus des bandelettes musculaires traitées par le TEA 4mM et la yohimbine 1 μ M. Les récepteurs α 2-adrénergiques et les canaux potassiques ne semblent pas être impliqués dans le mode d'action de ces flavonoïdes.

L'action de l'extrait méthanolique de *Lavandula stoechas* sur la vidange gastrique et le transit intestinal chez la souris est étudiée dans la deuxième partie de ce travail. L'effet de l'extrait est vérifié sur des souris traitées par l'atropine, L-NNA, la yohimbine et la prazosine, afin de déterminer son mécanisme d'action.

L'extrait méthanolique de *Lavandula stoechas* exerce une action inhibitrice sur la vidange gastrique et le transit intestinal. L'action inhibitrice de l'extrait (200 mg/kg) sur la vidange gastrique est abolie après l'application de l'atropine, la yohimbine et la prazosine, et reste significative sous l'action de L-NNA suggérant l'implication des voies cholinergiques et adrénergiques dans le mécanisme d'action de l'extrait sur la vidange gastrique. Cependant, les voies adrénergique, cholinergique et nitrergique semblent être impliquées dans son mode d'action sur le transit intestinal.

Perspectives

A l'avenir, il sera intéressant:

- D'élargir l'étude à d'autres flavonoïdes et de tester s'ils ont le même mécanisme d'action (relation activité-structure).
- De vérifier l'effet des flavonoïdes en absence du calcium dans le milieu et de tester d'autres voies d'action possibles (peptides opioïdes, ATP, VIP, prostaglandines).
- D'extraire les molécules de *L. stoechas* impliquées dans son action inhibitrice de la motilité gastro-intestinale (huiles essentielles par distillation, analyse chimiques des composés phénoliques par chromatographie en phase liquide à haute performance, spectrométrie de masse, résonance magnétique nucléaire...)
- D'élargir la liste des substances pharmacologiques afin de déterminer les mécanismes d'action précis de l'extrait (tetrodotoxine, nifédipine, naloxone, apamine, indométacine, acide cyclopiazonique).

Références

bibliographiques

Références bibliographiques

- Abdel-latif A.A. (2001). Cross talk between cyclic nucleotides and phosphoinositide hydrolysis, protein kinases, and contraction in smooth muscle. *Exp. Biol. Med.*, 226.3: 153-163.
- Adeyemi O.O., Akindele A.J. (2008). Antidiarrhoeal activity of the ethyl acetate extract of *Baphia nitida* (Papilionaceae). *J. Ethnopharmacol.*, 116: 407–412.
- Agbor G.A., Léopold T., Jeanne N. Y. (2004). The antidiarrhoeal activity of *Alchornea cordifolia* 33. *Phytother. Res.*, 18: 873-876.
- Agullo G., Gamet-Payraastre L., Manenti S., Viala C., Rémésy C., Chap H., Payraastre B. (1997). Relationship between flavonoid structure and inhibition of phosphatidylinositol-3 kinase: a comparison with tyrosine kinase and protein kinase C inhibition. *Biochem. Pharmacol.*, 53: 1649-1657.
- Ajay M., Gilani A.H., Mustapha M.R. (2003). Effects of flavonoids on vascular smooth muscle of the isolated rat thoracic aorta. *Life Sci.*, 74: 603-612.
- Alvarez E., Campos-Toimil M., Justiniano-Basaran H., Lugnier C., Orallo F. (2006). Study of the mechanisms involved in the vasorelaxation induced by (-)-epigallocatechin-3-gallate in rat aorta. *Br. J. Pharmacol.*, 147: 269-280.
- Amira S., Soufane S., Gharzouli K. (2005). Effect of sodium fluoride on gastric emptying and intestinal transit in mice. *Exp. Toxicol. Pathol.*, 57: 59–64.
- Amira S., Rotondo A., Mulè F. (2008). Relaxant effects of flavonoids on the mouse isolated stomach: structure–activity relationships. *Eur. J. Pharmacol.*, 599 126–130.
- Asai T., Mapleson W.W., Power I. (1997). Differential effect of clonidine and dexmedetomidine on gastric emptying and gastrointestinal transit in the rat. *Br. J. Anaesth.*, 78: 301-307.
- Barocelli E., Calcina F., Chiavarini M., Impicciatore M., Bruni R., A. Bianchib, Ballabeni V. (2004). Antinociceptive and gastroprotective effects of inhaled and orally administered *Lavandula hybrida* Reverchon "Grosso" essential oil. *Life Sci.*, 76: 213–223.
- Barquist E., Zinner M., Rivier J., Taché Y. (1992). Abdominal surgery-induced delayed gastric emptying in rats: role of CRF and sensory neurons. *Am. J. Physiol.*, 262: G616-G620.
- Beecher G.R. (2003). Overview of dietary flavonoids: nomenclature, occurrence and intake. *J. Nutr.*, 133: 3248S–3254S.
- Beckett E.A., Bayguinov Y.R., Sanders K.M., Ward S.M., Hirst G.D.S (2004). Properties of unitary potentials generated by intramuscular interstitial cells of Cajal in the murine and guinea-pig gastric fundus. *J. Physiol.*, 559: 259–269.
- Bennick A. (2002). Interaction of plant polyphenols with salivary proteins. *Crit. Rev. Oral. Biol. Med.*, 13(2): 184-196.
- Bertrand P.P. (2003). ATP and sensory transduction in the enteric nervous system. *Neuroscientist*, 9(4):243–260.
- Bitar K.N. (2003). Function of gastrointestinal smooth muscle: From signaling to contractile proteins. *Am. J. Med.*, 115 (3A): 15S–23S.

- Bolton T.B., Prestwich S.A., Zholos A.V., Gordienko D.V. (1999). Excitation-contraction coupling in gastrointestinal and other smooth muscles. *Ann. Rev. Physiol.*, 61: 85-115.
- Bravo L. (1998). Polyphenols: chemistry, dietary sources, metabolism, and nutritional significance. *Nutr. Rev.*, 56(11): 317-333.
- Briejer M.R., Akkermans L.M., Schuurkes J.A. (1995). Interactions of serotonin with multiple receptors and neurotransmitters in the guinea-pig isolated colon. *Arch. Int. Pharmacodyn. Ther.*, 329: 121-133.
- Brookes S.J., Song Z.M., Steele P.A., Costa M. (1992). Identification of motor neurons to the longitudinal muscle of the guinea-pig ileum. *Gastroenterology*, 103: 961-973.
- Brookes S., Costa M. (2002). Innervation of the gastrointestinal tract. Taylor & Francis. (London) 535p.
- Brookes S.J.H., Costa M. (2006). Functional histoanatomy of the enteric nervous system. In: Johnson L., Barrett K.E., Merchant J.L., Ghishan F.K., Said H.M., Wood J.D., (Eds.) *Physiology of the gastrointestinal tract* : 4^{ème} ed. Vol. 1. (pp 577-602). London. Elsevier Academic Press.
- Bruley Des Varannes S., Parys V., Ropert A., Chayvialle JA., Roze C., Galmiche J.P. (1995). Erythromycin enhances fasting and postprandial proximal gastric tone in humans. *Gastroenterology* 109: 32-39.
- Burns A.J., Herbert T.M., Ward S.M., Sanders K.M. (1997). Interstitial cells of Cajal in the guinea-pig gastrointestinal tract as revealed by c-Kit. *Cell. Tissue Res.*, 290: 11–20.
- Calderone V., Chericoni S., Martinelli C., Testai L., Nardi A., Morelli I., Breschi M. C., Martinotti E. (2004). Vasorelaxing effects of flavonoids: investigation on the possible involvement of potassium channels. *Naunyn Schmiedebergs Arch. Pharmacol.*, 370: 290–298.
- Camilleri M. (2006). Integrated upper gastrointestinal response to food intake. *Gastroenterology*, 131: 640–658.
- Capasso A., Pinto A., Sorrentino R., Capasso F. (1991). Inhibitory effects of quercetin and other flavonoids on electrically-induced contractions of guinea pig isolated ileum. *J. Ethnopharmacol.*, 34:279-281.
- Ceregrzyn M., Kuwahara A. (2003). The effect of epigallocatechin gallate on intestinal motility in mice. *Envir. Heal. Prev. Med.*, 8: 47-51.
- Chang H.Y., Mashimo H., Goyal R.K. (2003). Musings on the Wanderer: What's New in Our Understanding of Vago-Vagal Reflex? IV. Current concepts of vagal efferent projections to the gut. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 284: G357–G366.
- Chiba T., Bharucha A.E., Thomforde G.M., Kost L.J., Phillips S.F. (2002). Model of rapid gastrointestinal transit in dogs: effects of muscarinic antagonists and a nitric oxide synthase inhibitor. *Neurogastroenterol. Mot.*, 14: 535–541.
- Cho H., Yun C.W., Park W.K., Kong J.Y., Kim K.S., Park Y., Lee S., Kim B.K. (2004). Modulation of the activity of pro-inflammatory enzymes, COX-2 and iNOS, by chrysin derivatives. *Pharmacol. Res.*, 49: 37–43
- Chu C.J., Kemper K.J. (2001). Lavender (*Lavandula* spp). *Longwood herbal force*.32p.

Costa M., Brookes S.J., Hennig G.W. (2000). Anatomy and physiology of the enteric nervous system. *Gut*, 47:15-19.

Czimmer J., Million M., Tache Y. (2006). Urocortin 2 acts centrally to delay gastric emptying through sympathetic pathways while CRF and urocortin 1 inhibitory actions are vagal dependent in rats. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 290: G511– G518.

Dambros M., De Jongh R., Van Koevinge G.A., Bast A., Van Kerrebroeck P.E.V. (2005). Galangin protects pig detrusor nerves from repetitive field stimulation and anoxia/glucopenia injury. *Urology*, 66: 1327–1331.

Daniel E.E., Kwan C.Y., Janssen L. (2001). Pharmacological techniques for the *in vitro* study of intestinal smooth muscles. *J. Pharmacol. Toxicol.*, 45: 141-158.

Dapkevicius A., Venskutonis R., Van Beek T.A., Linssen J.P.H. (1998). Antioxidant activity of extracts obtained by different isolation procedures from same aromatic herbs grown in Lithuania. *J. Sci. Food. Agric.*, 77: 140-146.

De la Puerta R., Gutierrez V.R., Hoult J.R.S. (1999). Inhibition of leukocyte 5-lipoxygenase by phenolics from virgin olive oil. *Biochem. Pharmacol.*, 57: 445–449.

De Ponti F., Giaroni C., Cosentino M., Lecchini S., Frigo G. (1996). Adrenergic mechanisms in the control of gastrointestinal motility: from basic science to clinical applications. *Pharmacol. Ther.*, 69(1): 59-78.

Delgado-Aros S., Kim D.Y., Burton D.D., Thomforde G.M., Stephens D, Brinkmann B.H., Vella A., Camilleri M. (2002). Effect of GLP-1 on gastric volume, emptying, maximum volume ingested, and postprandial symptoms in humans. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 282: G424–G431.

De winter B.Y., Bredenoord A.J., De man J.G., Moreels T.G., Herman A.G., Pelckmans P.A. (2002). Effect of inhibition of inducible nitric oxide synthase and guanylyl cyclase on endotoxin-induced delay in gastric emptying and intestinal transit in mice. *Shock*, 18(2): 125–131.

Di Carlo G., Autore G., Izzo A.A., Maiolino P., Mascolo N., Viola P., Diurno M.V., Capasso F. (1993). Inhibition of intestinal motility and secretion by flavonoids in mice and rats: structure-activity relationships. *J. Pharm. Pharmacol.*, 45(12): 1054-1059.

Di Carlo G., Mascolo N., Izzo A.A., Capasso F. (1999). Flavonoids: old and new aspects of a class of natural therapeutic drugs. *Life. Sci.*, 65(4): 337-353.

Dob T., Dahmane D., Agli M., Chelghoum C. (2006). Essential oil composition of *Lavandula stoechas* from Algeria. *Pharmaceutical Biology*. 44(1): 60–64.

Dockray G.J. (2006). Gastrointestinal hormones: gastrin, cholecystokinin, somatostatin, and ghrelin. In: Johnson L., Barrett K.E., Merchant J.L., Ghishan F. K., Said H.M., Wood J.D., (Eds.) *Physiology of the gastrointestinal tract* : 4^{ème} ed. Vol. 1. (pp 91-120). London. Elsevier Academic Press.

Drago F., Macaudo S., Salehi S. (2002). Small doses of melatonin increase intestinal motility in rats. *Dig. Dis. Sci.*, 47(9): 1969–1974.

Duarte J., Perez-Vizcaino F., Utrilla P., Jimenez J., Tamargo J., Zarzuelo A., (1993). Vasodilatory effects of flavonoids in rat aortic smooth muscle. Structure-activity relationships. *Gen. Pharmacol.*, 24: 857–862.

Ekblad E., Sundler F. (1997). Motor responses in rat ileum evoked by nitric oxide donors vs. field stimulation: modulation by pituitary adenylate cyclase-activating peptide, forskolin and guanylate cyclase inhibitors. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 283: 23-28.

Englander E.W., Greeley G.H. (2006). Postpyloric gastrointestinal peptides. In: Johnson L., Barrett K.E., Merchant J.L., Ghishan F.K., Said H.M., Wood J.D. (Eds.) *Physiology of the gastrointestinal tract* : 4^{ème} ed. Vol. 1. (pp 121-159). London. Elsevier Academic Press.

Erlund I. (2004). Review of the flavonoids quercetin, hesperetin, and naringenin. Dietary sources, bioactivities, bioavailability, and epidemiology. *Nutr. Res.*, 24: 851–874.

Fuhrman B., Lavy A., Aviram M. (1994). Consumption of red wine with meals reduces the susceptibility of human plasma and low-density lipoprotein to lipid peroxidation. *Am. J. Clin. Nutr.*, 61: 549-554.

Fujimiya M., Inui A. (2000). Peptidergic regulation of gastrointestinal motility in rodents. *Peptides*, 21: 1565-1582.

Fülöp K., Zádori Z., Rónai A.Z., Gyires K. (2005). Characterisation of α 2-adrenoceptor subtypes involved in gastric emptying, gastric motility and gastric mucosal defence. *Eur. J. Pharmacol.*, 528: 150–157.

Furness J.B. (2000). Types of neurons in the enteric nervous system. *J. Auto. Nerv. Sys.*, 81: 87-96.

Furness J.B. (2006). The enteric nervous system. Blackwell Publishing. (Oxford) 274 p.

Galligan J.J. (2002). Pharmacology of synaptic transmission in the enteric nervous system. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2: 623-629.

Galvez J., Duarte J., Sanchez de Medina F., Jiménez J., Zarzuelo A. (1996). Inhibitory effects of quercetin on guinea-pig ileum contractions. *Phytother. Res.*, 10: 66-69.

Gentilcore D., O'Donovan D., Jones K. Horowitz L., M. (2003). Nutrition therapy for diabetic gastroparesis. *Curr. Diab. Rep.*, 3: 418–426.

Gharzouli K., Holzer P. (2004). Inhibition of guinea-pig intestinal peristalsis by the flavonoids quercetin, naringenin, apigenin and genistein. *Pharmacology*, 70: 5-14.

Gilani A.H., Aziz N., Khan M.A., Shaheen F., Jabeen Q., Siddiqui B.S., Herzig J.W. (2000). Ethnopharmacological evaluation of the anticonvulsant, sedative and antispasmodic activities of *Lavandula stoechas* L. *J. Ethnopharmacol.*, 71: 161–167.

Goyal R.K., Hirano I. (2003). The enteric nervous system. *N. Engl. J. Med.*, 334: 1106-1115.

Grider J.R., Jin J.G. (1994). Distinct populations of sensory neurons mediate the peristaltic reflex elicited by muscle stretch and mucosal stimulation. *J. Neurosci.*, 14(5): 2654-2660.

Grider J.R., Katsoulis S., Schmidt W.E., Jin J.G. (1994). Regulation of the descending relaxation phase of intestinal peristalsis by PACAP. *J. Auton. Nerv. Syst.*, 50: 151-159.

Grider J. R., Kuemmerle J. F., Jin J.G. (1996). 5-HT released by mucosal stimuli initiates peristalsis by activating 5-HT₄/5HT_{1p} receptors on sensory CGRP neurons. *Am. J. Physiol.*, 270: G778-G782.

Grundy D. (2006). Signalling the state of the digestive tract. *Auton. Neurosci.*, 125: 76-80.

- Grundy D., Al-chaer E.D., Aziz Q., Collins S.M., Ke M., Taché Y., Wood J.D. (2006). Fundamentals of neurogastroenterology: basic science. *Gastroenterol.*, 130: 1391-1411.
- Gulçin İ., Şat İ.G., Beydemir Ş., Elmastaş M., Küfrevioğlu O.İ. (2004). Comparison of antioxidant activity of clove (*Eugenia caryophyllata* Thunb) buds and lavender (*Lavandula stoechas* L.). *Food Chem.* 87: 393–400.
- Gwynne R.M., Bornstein J.C. (2007). Mechanisms underlying nutrient-induced segmentation in isolated guinea pig small intestine. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 292: G1162-G1172.
- Hashitani H., Garcia-Londono A.P., Hirst G.D.S., Edwards F.R. (2005). Atypical slow waves generated in gastric corpus provide dominant pacemaker activity in guinea pig stomach. *J. Physiol.*, 569, 459–465.
- Hackman R.M., Polagruto J.A., Zhu Q.Y., Sun B., Fujii H., Keen C.L. (2008). Flavanols: digestion, absorption and bioactivity. *Phytochem. Rev.*, 7: 195–208.
- Hajhashemi V., Ghannadi A., Sharif B. (2003). Anti-inflammatory and analgesic properties of the leaf extracts and essential oil of *Lavandula angustifolia* Mill. *J. Ethnopharmacol.*, 89: 67–71
- Halliwell B. (1994). Free radicals and antioxidants: a personal view. *Nutr. Rev.*, 52: 253-265.
- Hansen M.B. (2003a). The enteric nervous system I: organisation and classification. *Pharmacol. Toxicol.*, 92: 105-113.
- Hansen M.B. (2003b). Neurohumoral control of gastrointestinal motility. *Physiol. Res.*, 52: 1-30.
- Harborne J.B., Williams C.A. (2002). Phytochemistry of the genus *Lavandula*. In: Lis-Balchin M., (Ed.) *Lavender The genus Lavandula*. Vol. 29. (pp 86-99). London. Taylor & Francis.
- Harnett K.M., Biancani P. (2003). Calcium-dependent and calcium-independent contractions in smooth muscles. *Am. J. Med.*, 115 (3A): 24S-30S.
- Heim K.E., Tagliaferro A.R., Bobilya D.J. (2002). Flavonoïd antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *J. Nutr. Biochem.*, 13: 572-584.
- Hellström P.M., Gryback P., Jacobsson H. (2006). The physiology of gastric emptying. *Best Pract. Res. Clin. Anaesthesiol.*, 20(3): 397-407.
- Hendrich A.B. (2006). Flavonoid-membrane interactions: possible consequences for biological effects of some polyphenolic compounds. *Acta. Pharmacol. Sin.*, 27(1): 27–40.
- Herrera M.D., Zarzuelo A., Jiménez J., Marhuenda E., Duarte J. (1996). Effects of flavonoids on rat aortic smooth muscle contractility: Structure-activity relationships. *Gen. Pharmacol.*, 27(2): 273-277.
- Hirst G.D.S., Ward S.M. (2003). Interstitial cells: involvement in rhythmicity and neural control of gut smooth muscle. *J. Physiol.*, 55(2): 337–346.
- Hirst G.D.S., Edwards F.R. (2006). Electrical events underlying organized myogenic contractions of the guinea pig stomach. *J. Physiol.*, 576(3): 659–665.
- Hollman P.C.H., Arts I.C.W. (2000). Flavonols, flavones and flavanols-nature, occurrence and dietary burden. *J. Sci. Food Agric.*, 80: 1081-1093.

- Holzer P., Lippe I.T., Heinemann A., Bartho L. (1998). Tachykinin NK1 and NK2 receptor-mediated control of peristaltic propulsion in the guinea-pig small intestine *in vitro*. *Neuropharmacology*, 37: 131–138.
- Holzer P., Schicho R., Holzer-Petsche U., Irmgard T.L. (2001). The gut as a neurological organ. *Wien. Klin. Wochenschr.*, 113/ 17–18: 647–660.
- Horowitz M., Dent J., Fraser R., Sun W., Hebbard G. (1994). Role and integration of mechanisms controlling gastric emptying. *Dig. Dis. Sci.*, 39: S7–S13.
- Horowitz M., Jones K.L., Akkermans L.M.A., Samsom M. (2004). Gastric function. In: 'Gastrointestinal Function in Diabetes Mellitus'. John Wiley & Sons, pp: 117-176.
- Hsu W.H. (1982). Xylazine-induced delay of small intestinal transit in mice. *Eur. J. Pharmacol.*, 83: 55-60.
- Huizinga J.D. (2001). Physiology and pathophysiology of the interstitial cell of cajal: from bench to bedside ii. gastric motility: lessons from mutant mice on slow waves and innervation. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 281: G1129–G1134.
- Huizinga J.D., Berezin I., Sircar K., Hewlett B., Donnelly G., Berclck P., Ross C., Algoufi T., Fitzgerald P., Der T., Riddell R.H., Collins S.M., Jacobson. K. (2001). Development of interstitial cells of cajal in a full-term infant without an enteric nervous system. *Gastroenterol.*, 120: 561-567.
- Huizinga J.D., Ambrous K., Der-Silaphet T. (1998). Co-operation between neural and myogenic mechanisms in the control of distension-induced peristalsis in the mouse small intestine. *J. Physiol.*, 506(3): 843- 856.
- Hunt J.N., Ramsbottom N. (1967). Effect of gastrin II on gastric emptying and secretion during a test meal. *Br. Med. J.*, 4: 386-387.
- Ishiguchi T., Nishiok S., Takahashi T. (2000). Inhibitory neural pathway regulating gastric emptying in rats. *J. Auton. Nerv. Syst.*, 79: 45-51.
- Jabeen Q., Aziz N., Afzal Z., Gilani A. H. (2007). The spasmogenic and spasmolytic activities of *lavandula stoechas* are mediated through muscarinic receptor stimulation and calcium channel blockade. *Int. J. Pharmacol.*, 3(1): 61-67.
- James A.N., Ryan J.P., Parkman H.P., 2004. Effects of clonidine and tricyclic antidepressants on gastric smooth muscle contractility. *Neurogastroenterol. Motil.*, 16: 143–153.
- Jänig W. (2009). Autonomic nervous system: central control of the gastrointestinal tract. *Encyclopedia of Neuroscience*, 1: 871-881.
- Jeon S.B., Kim G., Kim J.I., Seok Y.M., Kim S.H., Suk K., Shin H.M., Lee Y.H., Kim I.K. (2007). Flavone inhibits vascular contraction by decreasing phosphorylation of the myosin phosphatase target subunit. *Clin. Exp. Pharmacol. Physiol.*, 34: 1116–1120.
- Kelly J., MacDonald A. (1990). Relaxant effect of alpha-adrenoceptor agonist in the rat isolated gastric fundus. *J. Pharm. Pharmacol.*, 42: 30–34.
- Khanbabaee K., Van Ree T. (2001). Tannins: classification and definition. *Nat. Prod. Rep.*, 18: 641–649.

- Kim H.P., Mani I., Iversen L., Ziboh V.A. (1998). Effects of naturally-occurring flavonoids and biflavonoids on epidermal cyclooxygenase and lipoxygenase from guinea-pigs. *Prostag. Leukotr. Ess.*, 58: 17-24.
- Kim T.W., Koh S.D., Ördög T., Ward S.M., Sanders K.M. (2003). Muscarinic regulation of pacemaker frequency in murine gastric interstitial cells of Cajal. *J. Physiol.*, 546(2): 415–425
- Konturek S.J., Konturek J.W., Pawlik T., Brozozowki T. (2004). Brain-gut axis and its role in the control of food intake. *J. Physiol. Pharmacol.*, 55(1): 137-154.
- Kunze W.A., Furness J.B. (1999). The enteric nervous system and regulation of intestinal motility. *Annu. Rev. Physiol.*, 61: 117-142.
- Kuo P., Rayner C.K., Horowitz M. (2007). Gastric emptying, diabetes, and aging. *Clin. Geriatr. Med.*, 23: 785–808.
- Kwon S.C., Ozaki H., Karaki H. (2000). NO donor sodium nitroprusside inhibits excitation-contraction coupling in guinea pig taenia coli. *Am. J. Physiol.*, 279: G1235–G1241.
- Landolfi R., Mower R.L., Steiner M. (1984) Modification of platelet function and arachidonic acid metabolism by bioflavonoids. Structure-activity relations. *Biochem. Pharmacol.*, 33: 1525-1530.
- Lafay S., Izquierdo A.G. (2008). Bioavailability of phenolic acids. *Phytochem. Rev.*, 7: 301-311.
- Lecci A., Santicioli P., Maggi C.A. (2002). Pharmacology of transmission to gastrointestinal muscle. *Curr. Opin. Pharmacol.*, 2: 630-641.
- Lis-Balchin M., Hart S., (1997). A preliminary study of the effect of essential oils on skeletal and smooth muscle in vitro. *J. Ethnopharmacol.*, 58(3): 183–187.
- Lwashina T. (2000). The structure and distribution of the flavonoids in plants. *J. Plant Res.*, 113: 287-299.
- MacDonald A., Kelly J., Dettmar P.W. (1990). Pre- and postjunctional alpha-adrenoceptor-mediated responses in the rat gastric fundus in vivo. *J. Pharm. Pharmacol.*, 42: 752–757.
- Maganga A. (2004). Influence of variety and organic cultural practices on yield and essential oil content of lavender and rosemary in interior BC. (STOPA). Ecorational technologies, Kamloops, BC. 23p.
- Makhlouf G.M., Murthy K.S. (2006). Cellular physiology of gastrointestinal smooth muscle. In: Johnson L., Barrett K.E., Merchant J.L., Ghishan F.K., Said H.M., Wood J.D, (Eds.) *Physiology of the gastrointestinal tract*: 4^{ème} ed. Vol. 1. (pp 523-532). London. Elsevier Academic Press.
- Manach C., Scalbert A., Morand C., Rémésy C., Jiménez L. (2004). Polyphenols: food sources and bioavailability. *Am. J. Clin. Nutr.*, 79: 727–47.
- Manthey J.M. (2000). Biological properties of flavonoïds pertaining to inflammation. *Microcirc.*, 7: S28-S34.
- Mashimo H., He X.D., Huang P.L., Fishman M.C., Goyal R.K. (1996). Neuronal constitutive nitric oxide synthase is involved in murine enteric inhibitory neurotransmission. *J. Clin. Invest.*, 98: 8-13.
- Mazzone A., Farrugia G. (2007). Evolving concepts in the cellular control of gastrointestinal motility: neurogastroenterology and enteric sciences. *Gastroenterol. Clin. N. Am.*, 36: 499-513.

- McIntyre A.S., Thompson D.G. (1992). Review article: adrenergic control of motor and secretory function in the gastrointestinal tract. *Aliment. Pharmacol. Ther.*, 6: 125-142.
- Mendes A., Desgranges C., Chèze C., Vercauteren J., Freslon J.L. (2003). Vasorelaxant effects of grape polyphenols in rat isolated aorta. Possible involvement of a purinergic pathway. *Fund. Clin. Pharmacol.*, 17: 673-681.
- Middleton E., Kandaswami C., Theoharides T.C. (2000). The effects of plant flavonoids on mammalian cells: implications for inflammation, heart disease and cancer. *Pharmacol. Rev.*, 52: 673-751.
- Mingshu L., Kai Y., Qiang H., Dongying J. (2006). Biodegradation of gallotannins and ellagitannins. *J. Basic Microbiol.*, 46(1): 68-84.
- Mizuta Y., Takahashi T., Owyang C. (1999). Nitrgic regulation of colonic transit in rats. *Am. J. Physiol.*, 277: G275-G279.
- Moran T.H., Kinzig K.P. (2004). Gastrointestinal satiety signals II. Cholecystokinin. *Am. J. Physiol. Gastrointest. Liver Physiol.*, 286: G183-G188.
- Murthy K.S. (2006). Signaling for contraction and relaxation in smooth muscle of the gut. *Annu. Rev. Physiol.*, 68: 345-74.
- Nagao A., Seki M., Kobayachi H. (1999). Inhibition of xanthine oxydase by flavonoids. *Biosci. Biotechnol. Biochem.*, 63(10): 1787-1790.
- Nigdikar S.V., Williams N.R., Griffin B.A., Howard A.N. (1998). Consumption of red wine polyphenols reduces the susceptibility of low-density lipoproteins to oxidation in vivo. *Am. J. Clin. Nutr.*, 68: 258-265.
- Olsson C., Holmgren S. (2001). The control of the gut motility. *Comp. Biochem. Physiol.*, 128: 481-503.
- Orihata M, Sarna SK. (1994). Inhibition of nitric oxide synthase delays gastric emptying of solid meals. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 271: 660-70.
- Pan H., Gershon M.D. (2000). Activation of intrinsic afferent pathways in submucosal ganglia of the guinea pig small intestine. *J. Neurosci.*, 20(9): 3295-3309.
- Parekh A.B., Brading A.F. (1991). The sources of calcium for carbachol-induced contraction in the circular smooth muscle of guinea-pig stomach. *Br. J. Pharmacol.*, 104: 412-418
- Parkman H.P, Trace D.M., Knight L.C., Brownb K.L., Maurerb A.H., Fishera R.S. (1999). Cholinergic effects on human gastric motility. *Gut*, 45: 346-54.
- Patil B.M., Chitme H.R. (2001). Role of nitric oxide in 5-HT induced intestinal motility and diarrhea. *Indian J. pharm. Sci.*, 63(3): 213-221.
- Petkov G.V., Boev K.K. 1999. Control of the phasic and tonic contractions of guinea pig stomach by a ryanodine-sensitive Ca²⁺ store. *Eur. J. Pharmacol.*, 367: 335-341.
- Plourde V., Quintero E., Suto G., Coimbra C., Tach Y. (1994). Delayed gastric emptying induced by inhibitors of nitric oxide synthase in rats. *Eur. J. Pharmacol.*, 256: 125-129.

- Prestwich S.A., Bolton T.B. (1995). G-protein involvement in muscarinic receptor-stimulation of inositol phosphates in longitudinal smooth muscle from the small intestine of the guinea-pig. *Br. J. Pharmacol.*, 114: 119-126.
- Radenković G., Nikolić I., Todorović V. (2001). Interstitial cells of cajal pacemakers of the intestinal musculature. *Facta Universitatis*, 12 (1): 1–5.
- Rahman I., Biswas S.K., Kirkham P.A. (1998). Regulation of inflammation and redox signaling by dietary polyphenols. *Biochem. Pharmacol.*, 72: 1439–1452.
- Raso G.M., Meli R., Di Carlo G., Pacilio M., Di Carlo R. (2001). Inhibition of inducible nitric oxide synthase and cyclooxygenase-2 expression by flavonoids in macrophage J774A.1. *Life Sci.*, 68: 921-931.
- Reiter, M., Brandt W. (1985). Relaxant effects on tracheal and ileal smooth muscles of the guinea-pig. *Arzneim.-Forsch/ Drug Res.* 35: 408-414.
- Revuelta M.P., Cantabrana B., Hidalgo A. (1997). Depolarization-dependent effect of flavonoids in rat uterine smooth muscle contraction elicited by CaCl₂. *Gen. Pharmacol.*, 29: 847-857.
- Rotondo A., Serio R., Mulè F. (2009). Gastric relaxation induced by apigenin and quercetin: Analysis of the mechanism of action. *Life Sci.*, 85: 85–90.
- Ruppin H., Domschke S., Domschke W., Wunsch E., Jaeger E., Demling L. (1975). Effects of 13-nle-motilin in man inhibition of gastric evacuation and stimulation of pepsin secretion. *Scand. J. Gastroenterol.* 10: 199–202.
- Ruwart M.J., Klepper M.S., Rush B.S. (1980). Clonidine delays small intestinal transit in the rat. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 212: 487- 490.
- Saegusa Y., Sugiyama A., Takahara A., Nagasawa Y., Hashimoto K. (2003). Relationship between phosphodiesterase inhibition induced by several *Kampo* medicines and smooth muscle relaxation of gastrointestinal tract tissues of rats. *J. Pharmacol. Sci.*, 93: 62-68.
- Sanders K.M. (2008). Regulation of smooth muscle excitation and contraction. *Neurogastroenterol. Motil.*, 20(1): 39–53.
- Sanders K.M., Koh S.D., Ward S.M. (2006). Interstitial cells of cajal as pacemakers in the gastrointestinal tract. *Annu. Rev. Physiol.*, 68: 307–343.
- Sanders K.M., Ward S.M. (1992). Nitric oxide as a mediator of nonadrenergic noncholinergic neurotransmission. *Am. J. Physiol.*, 262: G379-G392.
- Saponara S., Testai L., Iozzi D., Martinotti E., Martelli A., Chericoni S., Sgaragli G., Fusi F., Calderone V. (2006). (+/-)-Naringenin as large conductance Ca²⁺-activated K⁺ (BKCa) channel opener in vascular smooth muscle cells. *Br. J. Pharmacol.*, 149: 1013–1021.
- Sarna S., Stoddard C., Belbeck L., McWade.D. (1981). Intrinsic nervous control of migrating myoelectric complexes. *Am. J. Physiol.*, 241: G16- G23.
- Schemann M., Rohn M., Michel K. (2008). Motor control of the stomach. *Eur. Rev. Med. Pharmacol. Sci.*, 12(1): 41-51.
- Shimada T. (2006). Salivary proteins as a defense against dietary tannins. *J. Chem. Ecol.*, 32: 1149–1163.

- Stalhand J., Klarbring A., Holzapfel G.A. (2008). Smooth muscle contraction: mechanochemical formulation for homogeneous finite strains. *Prog. Biophys. Mol. Biol.*, 96: 465–481.
- Stein J.H., Keevil J.G., Wiebe D.A., Aeschlimann S., Folts J.D. (1999). Purple grape juice improves endothelial function and reduces the susceptibility of LDL cholesterol to oxidation in patients with coronary artery disease. *Circulation*, 100: 1050-1055.
- Strader A.D., Woods S.C. (2005). Gastrointestinal hormones and food intake. *Gastroenterology*, 128: 175–191.
- Surprenant A. (1994). Control of the gastrointestinal tract by enteric neurons. *Annu. Rev. Physiol.*, 56: 117-140.
- Suzuki H. (2000). Cellular mechanisms of myogenic activity in gastric smooth muscle. *Jpn. J. Physiol.*, 50: 289–301.
- Tack J. (2007). Gastric motor disorders. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 21(4): 633-644.
- Tack J., Demedts I., Meulemans A., Schuurkes J., Janssens J. (2002). Role of nitric oxide in the gastric accommodation reflex and in meal induced satiety in humans. *Gut*, 51:219–224.
- Tack J.F., Wood J.D. (1992). Actions of noradrenaline on myenteric neurons in the guinea pig gastric antrum. *J. Auton. Nerv.Syst.*, 41:67–77.
- Takeuchi T., Sumiyoshi M., Kitayama M., Hirayama N., Fujita A., Hata F. (2001). Origin of Ca²⁺ necessary for carbachol-induced contraction in longitudinal muscle of the proximal colon of rats. *Jpn. J. Pharmacol.*, 87: 309-317.
- Thorneloe K.S., Nelson M.T. (2005). Ion channels in smooth muscle: regulators of intracellular calcium and contractility. *Can. J. Physiol. Pharmacol.*, 83: 215–242.
- Tonini M., Costa M., Brookes S.J.H., Humphreys C.M.S. (1996). Dissociation of the ascending excitatory reflex from peristalsis in the small guinea-pig intestine. *Neuroscience*, 73: 287-297.
- Umezawa T., Guo S., Jiao Y, Hisamitsu T. (2003). Effect of clonidine on colonic motility in rats. *Auton. Neurosci.*, 107: 32–36.
- Unno T., Matsuyama H., Sakamoto T., Uchiyama M., Izumi Y., Okamoto H., Yamada M., Wess J., Komori S. (2005). M2 and M3 muscarinic receptor-mediated contractions in longitudinal smooth muscle of the ileum studied with receptor knockout mice. *Br. J. Pharmacol.*, 146: 98–108.
- Unno T., Matsuyama H., Okamoto H., Sakamoto T., Yamamoto M., Tanahashi Y., Yan H.D., Komori S. (2006). Muscarinic cationic current in gastrointestinal smooth muscles: signal transduction and role in contraction. *Auton. Autacoid. Pharmacol.*, 26, 203–217
- Upton T.M., Grayer R.J., Greenham J.R., Williams C.A., Al-Ghamdi F., Chen F.H. (2000). Leaf flavonoids as systematic characters in the genera *Lavandula* and *Sabaudia*. *Biochem. Syst. Ecol.*, 28: 991-1007.
- Upton T. (2002). The taxonomy of the genus *Lavandula* L. In: Lis-Balchin M., (Ed.) *Lavender The genus Lavandula*. Vol. 29. (pp 02-34). London. Taylor & Francis.
- Van Oudenhove L., Demyttenaere K., Tack J., Aziz Q. (2004). Central nervous system involvement in functional gastrointestinal disorders. *Best. Pract. Res. Clin. Gastroenterol.*, 18(4): 663–680.
- Vermerris W., Nicholson R. (2006). Phenolic compound biochemistry. Springer. (Dordrecht) 276 p.

- Verplanken P., Lefebvre R., Bogaert M. (1984). Pharmacological characterization of alpha adrenoceptors in the rat gastric fundus. *J. Pharmacol. Exp. Ther.*, 231: 404-410.
- Vieira O., Blanc I.E., Meilhac O., Basile J.P., Laranjinha J., Almeida L., Salvayre R. Salvayre A. N. (1998). Effect of dietary phenolic compounds on apoptosis of human cultured endothelial cells induced by oxidized LDL. *Br. J. Pharmacol.*, 123: 565-573.
- Vogalis F. (2000). Potassium channels in gastrointestinal smooth muscle. *J. Auton. Pharmacol.*, 20(4): 207-219.
- Vorotnikov A.V., Krymsky M.A., Shirinsky V.P. (2004). Signal transduction and protein phosphorylation in smooth muscle contraction. *Biochemistry*, 67(12): 1309-1328.
- Ward S.M., Sanders K.M. (2006). Involvement of intramuscular interstitial cells of Cajal in neuroeffector transmission in the gastrointestinal tract. *J. Physiol.*, 576(3): 675-682.
- Waterman S.A., Costa M. (1994). The role of enteric inhibitory motoneurons in peristalsis in the isolated guinea-pig small intestine. *J. Physiol.*, 477(3): 459-468.
- Waterman S.A., Tonini M., Costa M. (1994). The role of ascending excitatory and descending inhibitory pathways in peristalsis in the isolated guinea-pig small intestine. *J. Physiol.*, 481(1): 223-232.
- Wendel G.H., María A.O.M., Guzmán J.A., Giordano O., Pelzer L.E. (2008). Antidiarrheal activity of dehydroleucodine isolated from *Artemisia douglasiana*. *Fitoterapia*, 79: 1-5.
- Wood J.D. (2006). Cellular neurophysiology of enteric neurons. In: Johnson L., Barrett K.E., Merchant J.L., Ghishan F.K., Said H.M., Wood J.D, (Eds.) *Physiology of the gastrointestinal tract* : 4^{ème} ed. Vol. 1. (pp 629-663). London. Elsevier Academic Press.
- Wren A.M., Bloom S.R. (2007). Gut hormones and appetite Control. *Gastroenterology*, 132: 2116-2130.
- Wynne K., Stanley S., McGowan B., Bloom S. (2005). Appetite control. *J. Endocrinol.*, 184: 291-318.
- Yoon J.H., Baek S.J. (2005). Molecular targets of dietary polyphenols with anti-inflammatory properties. *Yonsei. Med. J.*, 46(5): 585-596.
- Zhang L., Keef K.D., Bradley M.E., Buxton I. L.O. (1992). Action of α 2A-adrenergic receptors in circular smooth muscle of canine proximal colon. *Am. J. Physiol.*, 262: GS17-GS24.