

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de biologie physico-chimie
Filière: Sciences Biologiques
Option: Biochimie Physiopathologique



Mémoire de Master

Thème

Evaluation de l'activité de la Myéloperoxydase(MPO) dans un modèle d'ulcération induit par l'éthanol

Présenté par : MAZOUZ Meriem & OUGUERGOUZ Lydia

Soutenu le 21/06/2017

Devant le jury Composé de:

Mr Bribi. N	MCB	Président
Mme Debbache. N	MCB	Promotrice
Mme Kasmi. S	MAA	Examineur

Année universitaire : 2016/2017

Dédicaces

A l'aide de dieu tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie,

J'ai pu réaliser ce modeste travail que je dédie :

*A la mémoire de mon très cher grand père, qui ma toujours soutenu et encouragé jusqu'a son dernier souffle,
que dieu le tout puissant l'accueille en son vaste paradis et lui accorde sa sainte miséricorde,*

Tu resteras toujours dans mon cœur.

A mes chers parents ;

*Quoique je fasse, je ne pourrais vous remercier pour tous les sacrifices que vous avez fait pour moi et pour
vos encouragements qui m'ont poussé à accomplir ce travail.*

A mes cher frères Farid et Ghanou

pour leur soutien et leurs encouragements, pour les efforts qu'ils ont entrepris afin de me voir réussir,

A mes grand-mères ;

Pour leur amour, leur tendresse et leur affection.

A mes tantes ;

Fouzia, Karima et Naima. Qui ont toujours cru en moi et encourager .

A tous mes amis surtout ;

Fatima, Nadjet, wissam, Rima, Mina et nesrine, qui m'ont accompagné et encouragé durant ces années ;

A toute la promo de biochimie physiopathologie,

Surtout à mon adorable binôme Lydia ;

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

MERJEM

Dédicaces

A l'aide de dieu tout puissant, qui m'a tracé le chemin de ma vie,

J'ai pu réaliser ce modeste travail que je dédie :

A la mémoire de mon très cher grande mère seti Baya, qui m'a toujours soutenu et encouragé jusqu'à son dernier souffle, que dieu le tout puissant l'accueille en vaste paradis et lui accorde sa sainte miséricorde, Tu resteras toujours dans mon cœur.

A mes chers parents ;

Quoique je fasse, je ne pourrais vous remercier pour tous les sacrifices que vous avez fait pour moi et pour vos encouragements qui m'ont poussé à accomplir ce travail.

A mon cher mari B a c h i r

qui m'a accompagné et encouragé durant ces années.

A mon cher frère Amir et mes sœur Sarah et Imane

Pour leur soutien et leurs encouragements, pour les efforts qu'ils ont entrepris afin de me voir réussir,

A mes grand-mères ET mon grand-père,

Pour leur amour, leur tendresse et leur affection.

A mes tantes

Nora, Nadia, Nabila, Fatima, Lili, Saida, Qui ont toujours cru en moi, et encourager.

A mes oncles

Dada slimane, Dada bachire , khalil soufiene

A MES Cousine et Cousin

Ryma , basema, aya, anaise, lina, céline, sami, massi, yanisse, hana,, ryan, massi, momoh, badise, célian, alicia,

A tous mes amis :

Surtout Fatima, Nadjat, wissam, Rima, Mina, lamia, lila, qui m'ont accompagné et encouragé durant ces années ; Et a Djamilá, Hiba, et Naima

A toute la promo de biochimie physiopathologie,

Surtout à mon adorable binôme MERIEM;

A tous ceux qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Lydia

Remerciements

Nous remercions tout d'abord Dieu, le tout puissant de nous avoir donné la santé, la patience et la volonté pour achever ce modeste travail.

Nous tenons à exprimer notre ^ profond gratitude à notre promotrice, Mme DEBBACHE pour son encadrement de qualité, ses conseils, son orientation, sa disponibilité à toute épreuve, et pour la confiance qu'elle nous a accordé.

Nous lui sommes très reconnaissants d'avoir mis toute sa compétence à notre disposition, Pour ses conseils judicieux, sa patience et son suivi régulier à l'élaboration de ce travail.

Nos vif remerciement s'adresse également à Mme vous pour son aide précieuse et sa patience tout au long de ce mémoire.

Nos sincères considérations et remerciement sont aussi exprimés aux membres du jury :

Mr BRIBI. N, pour l'honneur qu'il nous a fait par sa présence en qualité de président du jury et Mme KASMI. S, pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptons d'examiner ce modeste travail.

Nos remerciements s'adressent également à Mm ATMANI pour la confiance qu'elle nous a accordée en nous accueillant au sein du laboratoire de génétique et pour ses précieux conseils.

Nos sincères remerciements vont également aux enseignantes du département BPC, pour leurs conseils et leurs critiques constructives, qui nous ont permis d'évoluer tout au long de notre cursus.

Un grand merci à tous.

Liste des figures

Figure 1 : Anatomie de l'estomac	2
Figure 2 : Les couches tissulaires de l'estomac	3
Figure 3 : Mécanisme de sécrétion de HCL par les cellules pariétales	5
Figure 4 : Représentation de l'ulcère gastrique	7
Figure 5 : Synthèse in vivo de la MPO	10
Figure 6 : produits formés à partir de HOCl	11
Figure 7 : Structure chimique de l'Oméprazole	13
Figure 8 : Le mécanisme d'action de l'Oméprazole	13
Figure 9: Elevage des souris au sein de l'animalerie (originale)	14
Figure 10 : Gavage intra gastrique (Originale)	16
Figure11 : Dissection, prélèvement, ouverture et observation de l'estomac (Originale).....	16
Figure 12 : Découpage de l'estomac et fixation au formol (Originale)	19
Figure 13 : Automate de déshydratation (Originale)	19
Figure 14 : Appareil d'enrobage (Originale)	20
Figure 15 : Microtome et plaque de platine (Originale)	20
Figure 16 : Rinçage des lames (Originale).....	21
Figure 17 : Montage des lames (Originale).....	22
Figure 18 : Microscope Optika (Originale).....	22
Figure 19 : Photographie originale de l'estomac d'une souris traité par CMC à 0,8% (sain).....	23
Figure 20 : Photographie originale des estomacs des souris traitées par éthanol à 90% (les lésions sont montrées par des flèches)	24
Figure 21 : Photographie originale des estomacs : A,B) : estomacs traité par l'Omeprazole à 20mg/Kg C,D) : estomacs traité par l'Oméprazole à 30mg /Kg.....	24
Figure 22 : Effet de l'administration orale du véhicule (CMC 0,8%), de l'Oméprazole (20et 30 mg/Kg) sur l'ulcère induit par éthanol chez des souris males.....	26
Figure 23 : Représentation en histogramme du pourcentage d'inhibition des lésions par l'Oméprazole (20et 30mg/Kg) sur l'ulcéré gastrique induit par l'éthanol à 90%.....	26

Figure 24 : Photographie originale des coupes histologiques des estomacs du groupe témoin observées sous microscope. (G : x 40)27

Figure 25 : Photographie originale des coupes histologiques des estomacs du groupe traité par l'éthanol à 90% observées sous microscope.(G :x 40) 28

Figure 26 : Photographie originale des coupes histologique des estomacs du groupe traité par l'Oméprazole à 30 mg/kg observées sous microscope. (G : x 40)..... 28

Figure 27 : Le taux de la MPO dans l'ulcère induit par l'éthanol chez le groupe témoin et celui traité par l'Oméprazole à 30mg /Kg 29

Liste des Tableaux

Tableau I : L'administration des différentes solution.....	15
---	----

Sommaire

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 1

CHAPITRE I : Synthèse Bibliographique

I.1- L'estomac	2
I.1.1-Anatomie	2
I.1.1.1-Morphologie	2
I.1.1.2-Histologie.....	2
I.1.2-Physiologie de l'estomac	3
I.1.2.1-suc gastrique	4
I.1.2.2-Mécanisme de sécrétion de d'acide gastrique	4
I.1.2.3-Régulation de la sécrétion gastrique	5
I.2- Pathologie gastrique	6
I.2.1-Ulcère gastrique	7
I.2.1.1-Physiopathologie et étiologie de l'ulcère.....	7
I.2.1.2- facteurs protecteurs de la muqueuse gastrique	7
I.2.2-Induction de l'ulcère par l'éthanol.....	8
I.2.3-La réaction inflammatoire	9
I.3- La Myéloperoxydase (MPO)	9
I.3.1-Synthèse de la MPO	9
I.3.2-L'activité enzymatique	10
I.3.2.1-Activité de chloration	10
I.3.2.2-Activité de peroxydase	11
I.3.3-Mécanisme d'action de la MPO	11
I.4-Thérapie de l'ulcère gastrique	12
I.4.1-Antibiotique efficaces sur l' <i>helicobacter pylori</i>	12
I.4.2-Les anti-sécrétoires	12
I.5- L'Oméprazole	13
I.5.1-Définition.....	13
I.5.2-Mécanisme d'action de l'Oméprazole	13

CHAPITRE II : Matériel et méthodes

II.1- Matériel expérimental	14
II.1.1-Animaux et condition d'élevage	14
II.1.2-Matériel de laboratoire	14
II.1.2.1-Produits chimiques	14
II.1.2.2-Matériels.....	14
II.2- Méthodes expérimentales	15

II.2.1-Etude de l'activité anti ulcère	15
II.2.1.1-Préparation du médicament (Oméprazole).....	15
II.2.1.2-Le modèle d'ulcération.....	15
II.2.1.3-Détermination du taux de la Myéloperoxydase (MPO)	17
II.2.2-Evaluation de l'activité anti-ulcère	18
II.2.3-Analyse statistique.....	18
II.3- Etude histopathologique	18

CHAPITRE III : Résultats et discussion

III.1- Résultats	23
III.1.1-Evaluation de l'activité antiulcéreuse de l'Oméprazole	23
III.1.1.1-Observation macroscopique des lésions	23
III.1.1.2-Observation microscopique des lésions	27
III.1.1.3-Evaluation des lésions par le dosage de la Myéloperoxydase (MPO)	28
III.2- Discussion	30

Conclusion.....	34
-----------------	----

Références bibliographique.....	35
---------------------------------	----

Glossaire

Liste des abréviations

$^1\text{O}_2$: Oxygène singulet.

AINS : Anti-inflammatoire non stéroïdiens.

AMPc : Adénosine monophosphate cyclique.

CMC: Carboxyméthyl cellulose .

COX : Cyclo-oxygénases

ERN : Espèces éactives de l'azote

H₂O₂: Le peroxyde d'hydrogène.

HCO³⁻: Bicarbonate.

HOCL : Acide hypochloreux.

HTAB: Hexadecyl trimethyl ammonium bromide.

IPP : Ihibiteurs de la pompe à proton.

MDA : Malondialdéhydes.

MPO : Myéloperoxydase.

NMRI : Naval Medival Research Institute .

NADPH : Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate .

O₂^{•-} : Anion superoxyde.

OH[•]: radical hydroxyle.

PBS: Tampon phosphate buffered saline.

PG : Les prostaglandines.

PNN₃: Polynucléaires neutrophiles.

ERO : Espèces réactives de l'oxygène.

SOD : Le superoxide dismutases.

Introduction

L'ulcère gastrique est l'une des pathologies digestives la plus répandue de nos jours. Cette maladie touche environ 10% de la population mondiale (**Roseli et al., 2013**). Elle se définit comme une perte de substance de la paroi gastrique atteignant en profondeur la musculature (**Guyton et Hall, 2000**). La physiopathologie de l'ulcère gastrique est liée à un déséquilibre entre les facteurs protecteurs et les facteurs nocifs, ce déséquilibre est souvent dû à des facteurs exogènes qui incluent l'infection à *Helicobacter Pylori*, la consommation d'alcool et d'anti-inflammatoires non stéroïdiens et le tabagisme (**AL-Wajeih et al., 2017**). Il a été rapporté que ces facteurs sont souvent à l'origine d'un affaiblissement des facteurs de défense, causant ainsi d'important dommage au niveau de la muqueuse gastrique, telles que des hémorragies étendues et surtout une inflammation (**Almeida et al., 2011**).

L'inflammation fait partie de la réponse normale de l'hôte à une infection ou une blessure, elle se caractérise par la production des molécules inflammatoires tels que les PNNs, qui sont la première ligne de défense de l'organisme grâce à la phagocytose et à la libération d'enzymes protéolytiques telle que la Myéloperoxydase (**Marie et al., 2006**). La consommation excessive d'alcool induit la synthèse d'un nombre important d'espèces réactives de l'oxygène qui déclenche une inflammation et ainsi le développement d'un ulcère gastrique (**Nair et al., 2009**).

Plusieurs médicaments ont été utilisés pour le traitement de l'ulcère gastrique tels que les antagonistes des récepteurs histaminique, les antiacides, les analogues des prostaglandines, anticholinergique et les inhibiteurs de la pompe à protons (**Batista et al., 2015**). L'Oméprazole occupe une place majeure dans le traitement des maladies digestives acido-dépendantes, dont l'action anti-sécrétoire est remarquablement efficace et prolongée, qui repose sur le blocage du transport gastrique des protons H^+ par l'ATPase (H^+, K^+) (**Mignon, 1994**).

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'effet gastroprotecteur de l'Oméprazole sur l'ulcère gastrique induit par l'éthanol sur des souris albinos males. Dans le but de déterminer le mécanisme d'action de l'Oméprazole, l'effet de ce dernier sur l'un des marqueurs de l'inflammation a été mesuré. Ainsi l'activité de la Myéloperoxydase a été évaluée chez des animaux ulcérés traités par l'Oméprazole. Pour cela notre étude est divisée en deux parties, la première sera consacrée à une synthèse bibliographique rappelant brièvement la physiologie et la physiopathologie gastrique, ainsi que les traitements synthétiques d'un ulcère gastrique, et la seconde partie expose les procédés expérimentaux suivis de la discussion des différents résultats obtenus.

Revue Bibliographiques

I.1- L'estomac

I.1.1-Anatomie

I.1.1.1-Morphologie

L'estomac est la partie la plus dilatée du tractus gastro-intestinal, et présente une forme de J majuscule, mesure 25cm de long et peut accueillir en moyenne 1,5 Litre de nourriture. L'estomac est placé entre l'œsophage abdominal et le duodénum, il se situe dans les régions épigastrique, ombilicale et de l'hypochondre gauche de l'abdomen (**Drake et al., 2006**).

L'estomac est subdivisé en quatre régions : Le cardia, le fundus gastrique, le corps de l'estomac, la portion pylorique, cette dernière est divisée en antre pylorique et en canal pylorique.

Les autres éléments de l'estomac sont : La grande courbure, la petite courbure, l'incisure cardiale et l'incisure angulaire (**Ernest et al., 1979**) (Figure 1).

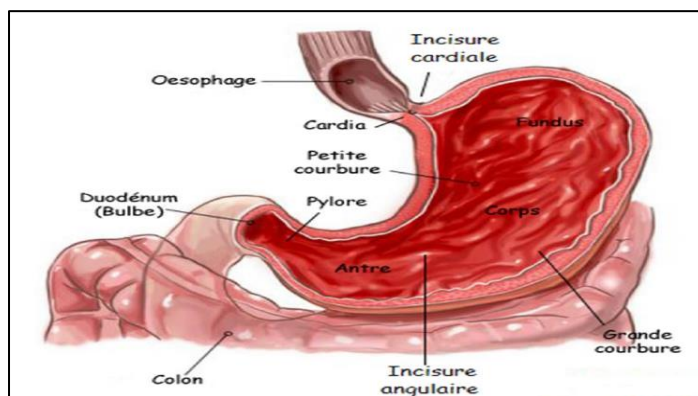


Fig. 1 : Anatomie de l'estomac (**Rouviere, 2002**) .

I.1.1.2-Histologie

La paroi de l'estomac est formée de quatre couches :

➤ **Une muqueuse** : couche profonde, épaisse de 0,3 à 1mm, elle comporte un revêtement épithélial soutenu par un tissu conjonctif appelé chorion (**Stevens et Lowe, 2006**). Cette couche possède quatre types cellulaires différents :

- ✓ Les cellules principales, qui produisent le pepsinogène et la lipase gastrique.
- ✓ Les cellules pariétales (cellules bordantes) qui sécrètent de l'acide chlorhydrique, et les facteurs intrinsèques.

✓ Les cellules à mucus (cellules du collet), ont un rôle de protection de la surface de l'estomac contre l'agressivité de l'acide chlorhydrique. Elles réduisent notamment du mucus et les bicarbonates.

- Les cellules neuroendocrines gastrique (cellules G), sécrètent la gastrine sous la stimulation du système parasympathique et des peptides gastriques.
- **La sous muqueuse** : est le tissu de soutien de la muqueuse elle contient un tissu conjonctif, des nerfs destinés à la muqueuse et surtout des vaisseaux sanguins et lymphatiques (Oberdiac et Mineur, 2010).
- **La musculuse** : couche très puissante, elle assure la fonction de brassage des aliments, elle comporte trois couches de tissus musculaires lisses qui sont : une couche longitudinale, une couche circulaire et une couche oblique (Tortora et Derrickson, 2010).
- **La séreuse** : correspond à la partie externe de la paroi (Oberdiac et Mineur, 2010). (Figure2).

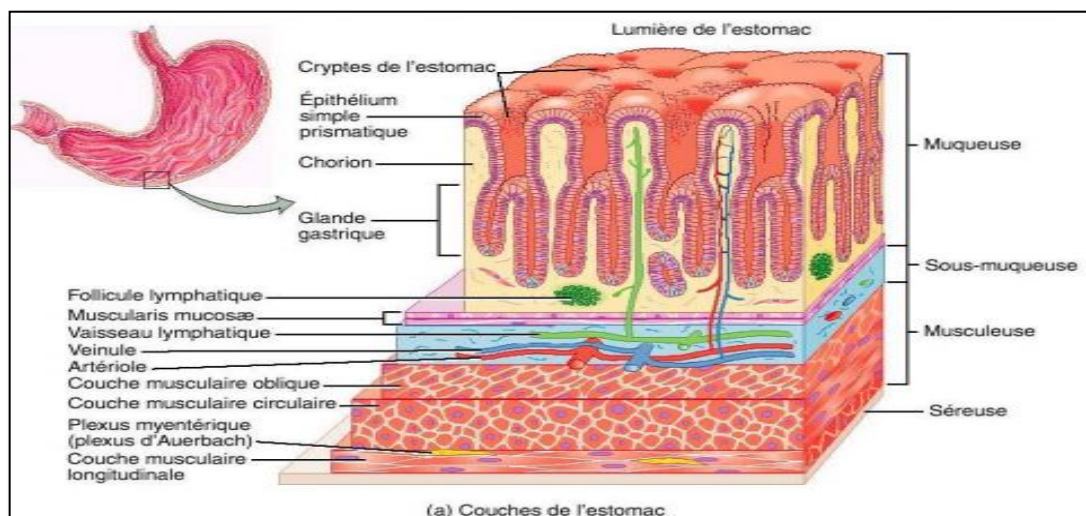


Fig. 2 : Les couches tissulaires de l'estomac (Tortora et Derrickson, 2010).

I.1.2- Physiologie de l'estomac

L'estomac est le siège de la dégradation de la nourriture, mais il joue aussi le rôle de zone de stockage pour les aliments ingérés (Elaine et Marieb, 2008). Il transforme le bol alimentaire en une bouillie liquide (le chyme) via la sécrétion du suc gastrique afin de le rendre acceptable pour l'intestin (Christèle, 2008).

I.1.2.1-Suc gastrique

Le suc gastrique est un liquide acide (pH entre 1,5 et 2,5), incolore et visqueux, produit par les glandes du fundus et le corps de l'estomac. L'estomac secrète en moyenne 2 à 2,5 litre de suc gastrique par vingt-quatre heures chez les jeunes sujets, avec 400 ml sécrétés pendant les 12 heures de repos nocturne. Il est constitué principalement de substances minérales et organiques (**Bado et Sobhani, 2011**).

➤ **Les substances minérales**

✓ **L'acide chlorhydrique** : sécrété dans la lumière des glandes par les cellules pariétales, il permet de tuer de nombreuses bactéries ingérées avec les aliments (**Menche, 2006**).

✓ **Bicarbonates** : sont sécrétés par les cellules à mucus, participant à la défense de la muqueuse gastrique contre l'acidité (**Lacour et Belon, 2015**).

➤ **Les substances organiques**

✓ **Pepsinogène** : sécrété par les cellules principales. Ce sont les formes inactives de la pepsine qui sont activées par l'acidité gastrique (**Silbernagl et Despopoulos, 2001**).

✓ **Le mucus** : glycoprotéine très hydrophile, élaborée par les cellules à mucus, il forme à la surface de l'épithélium un film continu qui assure une protection physique et chimique de la muqueuse contre l'acidité (**Silbernagl et Despopoulos, 2001**).

✓ **Les facteurs intrinsèques** : sont des glycoprotéines sécrétées par les cellules pariétales. Ils sont indispensables à l'absorption intestinale de la vitamine B12 (**Drout et al., 1991**).

✓ **Les lipases gastriques** : sécrétées par les cellules principales. Elle sont actives en milieu acide, et hydrolyse les triglycérides (**Drout et al., 1991**).

I.1.2.2-Mécanisme de sécrétion de l'acide gastrique

La sécrétion de l'acide chlorhydrique (HCL) se fait sous l'action d'une H^+/K^+ ATPase ou pompe à proton. Cette dernière est constituée de deux sous unités alpha et bêta sous forme dimérique ou tétramérique, (**Lewin, 1995**), exprimées sur la face luminale des canalicules (**Ader et al., 2006**),

La sécrétion acide débute par l'insertion des canalicules dans la membrane luminale des cellules pariétales et l'ouverture des canaux Cl^- et K^+ . L'augmentation de la concentration locale de K^+ active la H^+/K^+ ATPase qui permet la libération des protons. Ces derniers, proviennent de la dissociation de H_2CO_3 formé à partir du CO_2 et de H_2O sous l'action de l'anhydrase carbonique (Dive, 1990).

Au fur et à mesure que les ions d'hydrogènes sont pompés vers l'extérieure (la lumière stomacale), les ions bicarbonates HCO_3^- sont éliminés dans le sang en échange d'ions Cl^- au pôle basolatérale de la cellule (Marieb et Hoehn, 2010). L'arrêt de la sécrétion acide sera lié au repli dans la cellule des canalicules sécrétoires (Lacour et Belon, 2015) (Figure 3).

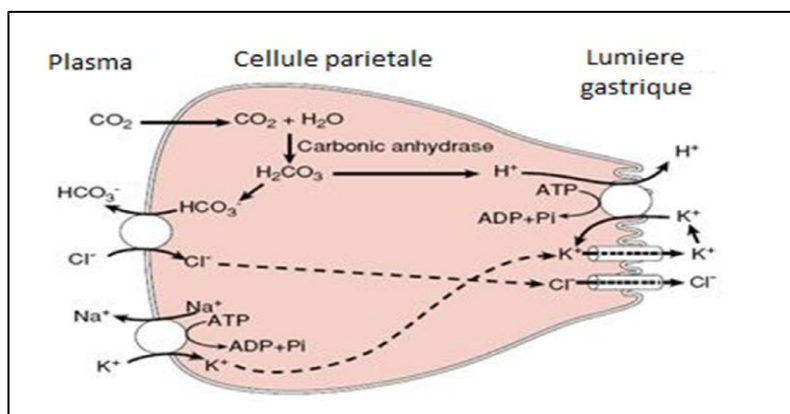


Fig. 3 : Mécanisme de sécrétion du HCL par les cellules pariétales (Rouviere, 2002).

I.1.2.3-Régulation de la sécrétion gastrique

La sécrétion du suc gastrique est régie par des facteurs nerveux et hormonaux. La vue, l'odeur et le gout des aliments déclenchent les réflexes de la partie parasympathique du système nerveux autonome, qui induisent l'inhibition ou la stimulation de la sécrétion gastrique (Chvallier, 2005).

Les trois stimulants de la sécrétion gastrique sont :

➤ **L'histamine** : produite par les histaminocytes et les mastocytes de la paroi gastrique, elle agit sur la cellules pariétales par voie paracrine, en se fixant sur des récepteurs histaminiques de type H_2 provoquant une augmentation de la sécrétion de HCl (Vallot et al., 1996).

➤ **La gastrine** : produite par les cellules G de l'antre pylorique, sa sécrétion est stimulée par la présence d'aliments dans la cavité gastrique, elle est inhibée par l'augmentation de la concentration de H^+ via la somatostatine. Elle agit par la voie endocrine sur les cellules pariétales elles-mêmes et sur les histaminocytes en stimulant la libération de l'histamine (**Buagerie et al., 2014**).

➤ **L'acétylcholine** : libérée par la stimulation du nerf vague, elle agit directement sur les cellules pariétales et indirectement en stimulant les histaminocytes et les cellules à gastrine (**Ader et al., 2006**).

Les principaux inhibiteurs de la sécrétion acide sont :

➤ **La somatostatine** : un puissant inhibiteur de la pepsine et de la gastrine, sécrétée par les cellules D, à la suite de l'augmentation de la concentration des ions H^+ dans la cavité gastrique (**Pearson et Hutton, 1998**).

➤ **La sécrétine** : est une hormone digestive duodénale qui inhibe la sécrétion et la motilité gastrique au cours de la phase gastrique de la sécrétion (**Marieb et Hoehn, 2010**).

➤ **Prostaglandine** : produite par la cyclo-oxygénase, elle inhibe la sécrétion acide, elle a un rôle cyto-protecteur en stimulant la sécrétion du mucus gastrique et du bicarbonate (**Dine et al., 2008**).

I.2-Pathologie gastrique

Les ulcères d'estomac sont des troubles gastro-intestinaux largement répondeu dans le monde. Comme tout autre organe, l'estomac est sujet à plusieurs pathologies inflammatoires, telle que : la maladie de Bierner, la gastrite et aussi l'ulcère gastrique qui est considéré comme étant l'une des affections les plus fréquentes du système digestif de nos jour (**Mignon, 1994**).

Notre étude s'intéresse à l'ulcère gastrique.

I.2.1- Ulcère gastrique

L'ulcère gastrique résulte de l'érosion de la muqueuse atteignant surtout le corps et le fundus de l'estomac mais pouvant également survenir au niveau de l'antrum, du duodénum et d'œsophage distal (Menche, 2006) (Figure 4).

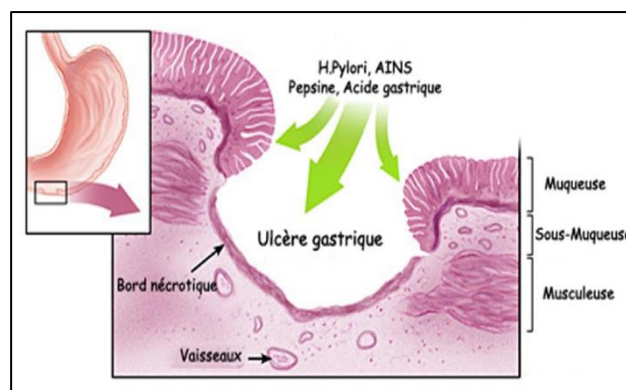


Fig. 4: Représentation de l'ulcère gastrique (Labayle et al., 2001).

I.2.1.1- Physiopathologie et étiologie de l'ulcère

L'ulcère gastrique est une maladie fréquente, dont l'étiologie est multifactorielle (Saha et al., 2016), l'augmentation de la capacité sécrétoire acide qui est liée à une augmentation de la masse cellulaire pariétale, et la diminution de la barrière muqueuse aboutie au déclenchement de la progression de cette maladie (Mignon, 1994). Les facteurs prédisposant identifiés pour l'ulcérogénèse gastrique incluent l'infection bactérienne qui est induite principalement par *Helicobacter pylori*, la consommation excessive d'alcool, le stress et l'utilisation de médicaments anti-inflammatoires non stéroïdiens (Ribeiro et al., 2016).

Les ulcères gastriques se produisent suite à un déséquilibre entre les niveaux des facteurs de défense et les facteurs destructeurs. Le stress oxydatif, la défaillance du système antioxydant, l'accumulation des neutrophiles, l'augmentation des cytokines inflammatoires ont tous été impliqués dans la physiopathologie des ulcères gastriques (Araujo et al., 2011).

I.2.1.2-Facteur protecteur de la muqueuse gastrique

➤ **Le Mucus :** Le mucus est un gel adhérent, formé de glycoprotéines, qui recouvre l'épithélium de surface gastrique. Il empêche le passage des enzymes protéolytiques et la

diffusion des ions H^+ dans la muqueuse gastrique. De plus il aide à réduire les infections bactériennes et participe à la réparation de l'épithélium gastrique en favorisant la migration des cellules vers les régions lésées. Sa sécrétion est activée par les prostaglandines (Zalewsky, 1979).

➤ **La sécrétion des bicarbonates (HCO_3^-)** : Sont sécrétés par les cellules à mucus et restent confinés en majorité dans la couche de mucus sous la stimulation des prostaglandines (Lacour et Balon, 2015).

➤ **Le flux sanguin muqueux** : Il est essentiel pour fournir les nutriments de l'oxygène aux cellules, mais aussi pour évacuer les ions hydrogènes résiduels (Silbernalg et Lang, 2012).

➤ **Les prostaglandines (PG)** : Produites par les cyclooxygénases (COX). A une faible quantité elles stimulent la sécrétion du mucus et du bicarbonate (HCO_3^-) par les cellules à mucus. Par contre, à des concentrations plus élevées, elles inhibent l'accumulation d'AMPc induite par l'histamine, ce qui engendre l'inhibition de la sécrétion de l'acide chlorhydrique (Karmen et Schmidt, 1985).

I.2.2-Induction de l'ulcère par l'éthanol

L'estomac est le principal site du métabolisme de l'éthanol. L'administration de ce dernier induit la diminution des mécanismes gastroprotecteurs notamment, la diminution des sécrétions de la muqueuse gastrique et du flux sanguin. Par conséquent, l'augmentation des médiateurs pro inflammatoires et la migration des neutrophiles vers le site de l'inflammation. Ces polynuclées libèrent de nombreux enzymes tels que la MPO qui génère des ERO, L'augmentation de la production des ERO induit un stress oxydatif, déclenchant ainsi la peroxydation des acides gras polyinsaturés situés sur la membrane cellulaire, ce qui conduit à des érosions au niveau de la muqueuse gastrique (Santana et al., 2015 ; Pulli et al., 2013; Ben barka et al., 2017).

Vu l'implication de la réaction inflammatoire dans la pathogénèse de l'ulcère gastrique, nous avons jugé important d'introduire des définitions de la réaction inflammatoire et détailler un marqueur de l'inflammation qui est la Myéloperoxydase. Cette dernière est surexprimée dans le cas d'un ulcère gastrique.

I.2.3- La réaction inflammatoire

L'inflammation ou réaction inflammatoire est la réponse des tissus vivants, vascularisés à une agression d'origine physique, chimique ou biologique dont le but est de maintenir son intégrité (**Pasquier, 1995**). Les signes de l'inflammation sont : rougeur, chaleur, douleur et œdème (**Mathieu et Fonteneau, 2008**).

I.3- La Myéloperoxydase (MPO)

La MPO est une peroxydase hémique (EC 1.11.1.7) est le produit du gène situé sur le bras long du chromosome 17 q23.1, mesure environ 11 kb et se compose de 11 introns et 12 exons (**Van der Veen et al., 2009**). L'enzyme est présente en concentrations importantes dans les granules primaires des cellules polynucléaires neutrophiles (PNN_s) (**Kisic et al., 2016**). Elle est largement utilisée comme un marqueur biochimique pour l'infiltration des neutrophiles dans la muqueuse gastrique blessée (**Li et al., 2015**).

I.3.1-Synthèse de la MPO

La protéine précurseur de 75 à 80 kDa est N-glycosylée dans le réticulum endoplasmique pour former une apopro-MPO inactive de 90 kDa. Cette dernière, forme un complexe dans le réticulum endoplasmique avec la calréticuline et calnexine qui joue le rôle de protéines chaperonne.

L'apopro-MPO incorpore un groupe prosthétique hémique à Fe^{3+} et devient la pro-MPO active de 90 kDa en quittant le réticulum endoplasmique pour un compartiment pré-granulaire, l'enzyme devient mature. En effet, un premier clivage protéolytique de l'extrémité N-terminale permet la formation d'une protéine de 75 kDa. Enfin, un second clivage protéolytique permet la formation d'une protomère constituée d'une chaîne lourde α de 57 kDa et d'une chaîne légère β de 12 kDa.

L'association de deux protomères par un pont disulfure au sein des granules permet d'obtenir l'enzyme MPO mature (**Sertejn et al., 2003**) (Figure 5).

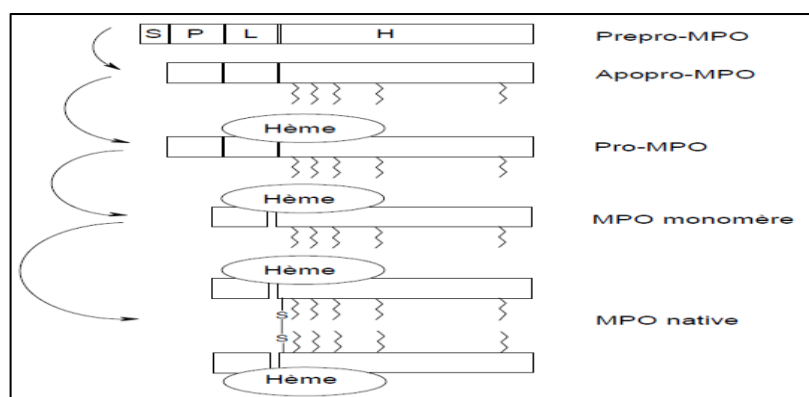


Fig. 5 : Synthèse *in vivo* de la MPO

S : Peptide signal, P : Pro-peptide ; L : Chaîne légère ; H : Chaîne lourde (Yon-Kahn et Hervé, 2005).

I.3.2- Activité enzymatique de la MPO :

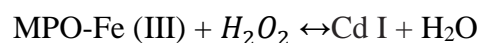
La Myéloperoxydase catalyse la réaction suivante :



En utilisant le peroxyde d'hydrogène comme substrat oxydant, la myeloperoxidase sous forme pro-MPO et MPO mature exerce une activité de peroxydase et une activité de chloration (Jungbluth, 2008). Ces deux activités complexes sont indissociables car elles sont à l'origine de composés intermédiaires communs.

I.3.2.1-Activité de chloration :

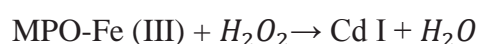
L'enzyme native (MPO-Fe(III)) peut être oxydée en son composé I (Cd I), ce dernier est une MPO qui porte un radical libre sur un acide aminé de la chaîne protéique ce qui lui confère une grande capacité oxydante. Cependant, il réagit avec l'ion chlorure (Cl) pour former l'acide hypochloreux HOCl et ainsi restituer l'enzyme native MPO-Fe(III) (Jungbluth, 2008).



I.3.2.2-Activité de peroxydase :

Le Cd I peut également réagir avec divers substrats réducteurs (notés DH), (Sertejn *et al.*, 2003 ; Furtmüller *et al.*, 2006). Il forme alors une espèce radicalaire D[•] et le composé II (Cd II). Ce dernier n'a plus de radical contrairement au Cd I.

Le retour à l'état de MPO native se fait alors grâce à l'oxydation d'une nouvelle molécule de DH. Il y a donc production d'une autre molécule D[•] rapporte une conversion du composé II en MPO native par l'anion superoxyde. (Sertejn *et al.*, 2003 ; Furtmüller *et al.*, 2006).



I.3.3-Mécanisme d'action de la MPO

L'acide hypochloreux (HOCl) produit par la MPO à partir du peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) est un oxydant fort, bactéricide et pouvant agir sur de nombreuses molécules (Sertejn *et al.*, 2003),

Par la réaction de H₂O₂ avec HOCl, la MPO serait à l'origine de la formation d'oxygène singulet ¹O₂, qui est très énergétique et capable d'oxyder la majorité des substrats organiques et de débiter une lipoperoxydation des lipides membranaires selon (Klebanoff *et al.*, 2005) (Figure 6).

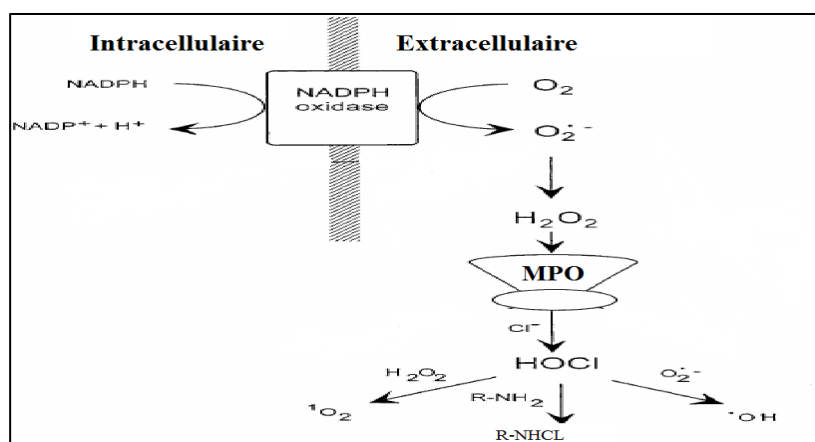


Fig. 6: produits formés à partir de HOCl (Klebanoff *et al.*, 2005).

I.4- Thérapie de l'ulcère gastrique

Il existe deux classes de traitements de l'ulcère gastrique

I.4.1-Antibiotiques efficaces sur *Helicobacter pylori*

Le principe de l'éradication repose sur l'association d'un anti-sécrétoire et d'antibiotiques. Après cette bithérapie, il convient de poursuivre le traitement anti sécrétoire seul afin d'obtenir une bonne cicatrisation de l'ulcère (Velin et michetti, 2006).

I.4.2- Les anti-sécrétoires

Les médicaments anti-sécrétoires gastriques réduisent le débit de l'acide chlorhydrique, cette réduction favorisant la cicatrisation des ulcères. Principalement les anti-sécrétoires sont :

➤ **Les antiacides** : ce sont des médicaments à base d'aluminium et de magnésium ils ont un pouvoir tampon qui neutralisent les protons. Ils protègent la muqueuse gastrique, soit par pouvoir couvrant, soit par modification du mucus gastrique contre l'action de l'acide chlorhydrique (Gimenez et al., 2000).

➤ **Pansement gastrique** : ils forment un gel visqueux qui protège la muqueuse de l'acidité. Ils agissent en neutralisent les ions H^+ qui sont en excès (Gay, 2013).

➤ **Anti histaminique gastrique** : ils inhibent la sécrétion acide en bloquant de façon sélective les récepteurs membranaires H_2 de l'histamine des cellules pariétales (Eriksson, 1995).

➤ **Analogues des prostaglandines** : ces analogues des prostaglandines possèdent un effet anti sécrétoire en réduisant la sécrétion du HCl et en stimulant la sécrétion de la gastrine (Karmen et schmidt, 1985).

➤ **Les inhibiteurs de la pompe à protons** : les IPP sont les principaux médicaments utilisés pour traiter l'ulcère gastrique, Ils agissent directement en bloquant la pompe à protons H^+/K^+ ATPase de la cellule pariétale gastrique (Gimenez et al., 2000).

I.5- L'Oméprazole

I.5.1-Définition

L'Oméprazole est un benzimidazole substitué, c'est une base lipophile avec un PKa égale à 4, il est le principal inhibiteur de la pompe à protons (**Mignon, 1994**) (Figure 7).

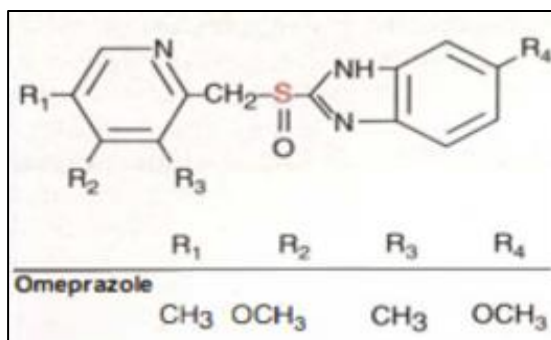


Fig. 7 : Structure chimique de l'Oméprazole (**Lewin, 1995**).

I.5.2-Mécanisme d'action

Il n'agit pas directement par contact avec la muqueuse gastrique mais après absorption intestinale puis distribution dans l'organisme sous forme non ionisée dans la zone canaliculaire des cellules pariétales.

Au milieu acide il est transformé en composé active, un Sulfenamide et forme des liaisons covalentes avec les groupements sulfhydriles de la pompe H^+/K^+ ATPase et cela provoque une inactivation irréversible de l'enzyme.

Cette inhibition conduit à la diminution de la sécrétion de l'acide quelle que soit la nature de la stimulation (**Lewin, 1995**) (Figure 8).

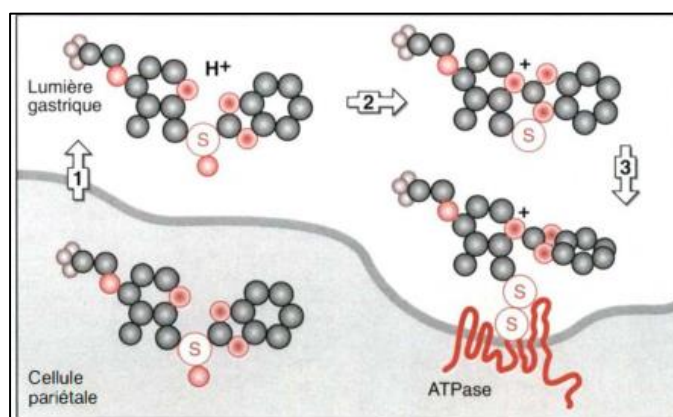


Fig. 8 : Le mécanisme d'action de l'Oméprazole (**Lewin, 1995**)

Matériels et Méthodes

II- Matériels et méthodes

II.1-Matériel expérimental

II.1.1-Animaux et conditions d'élevage

Pour l'évaluation de l'activité antiulcéreuse de l'Oméprazole, des souris albinos mâles de type NMRI, dont le poids corporel varie entre 25 et 30g, avec une moyenne d'âge égale à 6 ± 2 semaines ont été utilisées ; ces animaux proviennent de l'animalerie de l'université d'A. Mira de Bejaia. L'expérimentation a été réalisée au niveau du laboratoire de génétique de l'université de Bejaia.

Les souris ont été élevées dans des cages spéciales en polystyrène et réparties en groupes avec un accès libre à l'eau de robinet et à l'alimentation de type bouchon. Les souris ont été mises sous des conditions de température ambiante qui varie entre (25-27°C) et un cycle de lumière et d'obscurité de 12h/12h par jours (Figure 9).



Fig.9 : Elevage des souris au sein de l'animalerie (**Originale**).

II.1.2 - Matériel de laboratoire

II.1.2.1-Produits chimiques

Ethanol à 90% (C_2H_6O), eau distillée, eau physiologique ($NaCl$ 0.9%), CMC (carboxy méthyl cellulose), chloroforme, l'Oméprazole (20 et 30mg/Kg), HTAB (Hexadecyl trimethyl ammonium bromide), $K_2HPO_4 \cdot 3H_2O$ (Potassium phosphate dibasic trihydrate), H_2KO_4P (potassium phosphate monobasic), peroxyde d'hydrogène (H_2O_2 30%), O-Dianisidine dihydrochloride ($C_{14}H_{16}N_2O_2$), PBS (0,1M)

II.1.2.2-Matériels

Sonde de gavage, plaque agitatrice (VELP), vortex (VLEP), loupe binoculaire (CARL ZEISS 0.8x10), balance de précision (RADWAG) (min 10mg- max 220g) et balance

RADWAG (min 0.02g- max 600g), pH mètre (HANNA), Appareil photo CANON X16 pixel, micropipette, agitateur de microplaque (BOUCO), lecteur de microplaque (BioTok), Centrifugeuse (SiGMA), Homogénéisateur (VELP), verrerie et trousse de dissection.

II .2 - Méthode expérimental

II .2.1- Etude de l'activité anti ulcère

II.2.1.1- Préparation du médicament (Oméprazole)

L'Oméprazole est le médicament qui a été utilisé à dose de 20 et 30mg /kg, la solution de l'Oméprazole a été préparée par dissolution de la poudre dans du CMC à 0,8%

II.2.1.2- Le modèle d'ulcération

Dans le but d'étudier l'effet gastro protecteur de l'Oméprazole, une méthode d'ulcération a été induite chez les souris en utilisant l'éthanol comme agent ulcérogène.

➤ Induction de l'ulcère par l'éthanol

Les souris ont été privées de nourriture 12h avant le traitement puis privées d'eau 1h avant tout traitement, la répartition des souris a été faite en 4 groupes (n=6), et les ulcères ont été induits par l'administration intra gastrique de l'éthanol à 90% (10ml/kg) suivant le modèle décrit par **Robert et al. (1979)**.

Les souris des différents groupes ont été pesées et marquées avant toute administration. Les solutions (Tableau) ont été administrées par voie intra-gastrique en utilisant une sonde de gavage (10ml/kg) (Figure 10).

Tableau I : L'administration des différentes solutions

Groupe	Les solutions administrées
Le groupe I	Témoin n'ayant reçu que le CMC à 0,8%.
Le groupe II	Les souris ont été gavées avec du CMC, une heure avant l'administration de l'éthanol.
Le groupe III et IV	Les souris ont reçus respectivement l'Oméprazole à 20mg /kg et 30mg/kg, une heure avant l'administration de l'éthanol à 90 %.



Fig. 10 : Gavage intra-gastrique (**Originale**).

➤ **Sacrifice des animaux**

Une heure après le traitement des différents groupes, les souris ont été sacrifiées par la dislocation cervicale sous l'anesthésie au chloroforme.

Les estomacs ont été prélevés et subissent une dissection ventro-médiane, puis ouverts selon la grande courbure et lavés avec de l'eau physiologique froide NaCl (0,9 %) et enfin étalés sur une lame en verre.

Les observations ont été réalisées à l'œil nu à l'aide d'une loupe binoculaire ensuite les estomacs ont été conservés à -80°C jusqu'à utilisation (Figure 11).

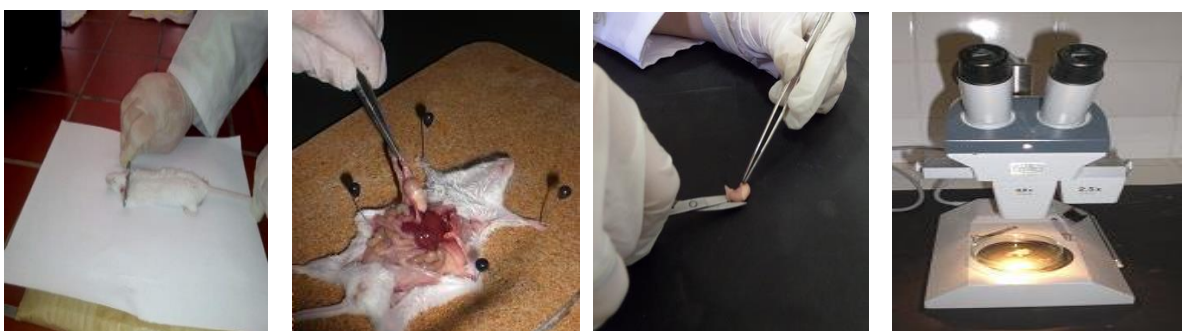


Fig. 11 : Dissection, prélèvement, ouverture et observation de l'estomac (**Originale**).

➤ **Broyage des estomacs**

Les estomacs ont été broyés dans un tampon phosphate pH= 6 à l'aide d'un mortier sur de la glace, puis homogénéisés à l'aide d'un homogénéisateur électrique.

L'homogénéat a été réparti dans des tubes et centrifugé à 4°C durant 10 min à 12500 rpm. Les surnageants obtenus ont été récupérés dans des eppendorfs pour une utilisation ultérieure.

II.2.1.3- Détermination du taux de la MPO

Les niveaux de la MPO, une enzyme impliquée dans le processus inflammatoire, ont été évalués dans le but de déterminer l'effet de l'Oméprazole sur ce marqueur d'inflammation.

Ainsi, le dosage de la MPO a été réalisé suivant la procédure décrite par **Redriguez-Palacios et al. (2015)** avec quelques modifications :

➤ Préparation des solutions

➤ Tampon PBS

Le tampon PBS (0,1M ; pH= 6) a été préparé.

➤ Solution HTAB :

Hexadecyl trimethyl ammonium bromide est un tampon qui a pour but la lyse des tissus et la libération de la MPO de l'intérieur des cellules inflammatoires. Le HTAB est dissout dans le PBS, puis chauffé à 50 ° C.

➤ Solution H₂O₂

Une solution de H₂O₂ préparée dans de l'eau distillée a été refroidie avant utilisation.

➤ Solution d'O-Dianisidine dihydrochloride

La solution de O-Dianisidine dihydrochloride est préparée dans du PBS, le mélange obtenu est vortexé avant l'utilisation. La solution est fraîchement préparée avant le teste de la MPO.

Dans une microplaque de 96 puits, le surnageant de chaque échantillons est mis dans des puits et additionné d'un volume de H₂O₂ suivie de l'addition de O-Dianisidine dihydrochloride qui est le substrat de l'enzyme. A l'aide d'un agitateur de microplaques, les solutions ont été mélangées pendant une minute. La cinétique enzymatique de la MPO a été suivie à 450nm pendant 5 minutes à l'aide d'un lecteur de microplaque.

II.2.2-Evaluation de l'activité anti-ulcère

Des photos d'échantillons d'estomacs ont été enregistrées sur l'ordinateur et analysées par le logiciel image J qui permet de mesurer la surface totale de l'estomac et la surface de la régions ulcérée (Zakaria et al., 2011).

Le pourcentage d'ulcération a été calculé par la formule suivante :

$$\% \text{ D'ulcération} = (\text{surface totales des lésions} / \text{la surface totale de l'estomac}) \times 100.$$

L'activité anti ulcère a été définie comme le pourcentage d'inhibition des lésions gastriques mesurée selon la formule décrite par Hano et al. (1976) :

$$\% \text{ inhibition} = (\text{Surface ulcérée du contrôle} - \text{Surface ulcérée du teste} / \text{Surface ulcérée du contrôle}) \times 100.$$

II.2.3-Analyse statistique

Les résultats de l'ensemble des tests réalisés ont été exprimés en moyenne (M) \pm SEM pour chaque groupe. Les analyses ont été réalisées en utilisant le logiciel Graph Pad Prism (5,0), les différences sont considérées significatives à : * $p < 0,05$, et hautement significatives à ** $p < 0,01$, et très hautement significatives à *** $p < 0,001$.

II.4-Etude histopathologique

Dans le but de confirmer les résultats biochimiques, une étude histopathologique a été entreprise et une partie de l'estomac a été récupérée et mise dans du formol puis soumise aux étapes de préparation des coupes histologiques :

➤ Préparation des lames

L'étude histologique a été réalisée au sein du laboratoire de génie biologie des cancers Aboudaw de Bejaïa selon la technique décrite par Hould, (1984) qui consiste en plusieurs étapes :

➤ La fixation

De fines coupes longitudinales d'environ 2 à 3 mm ont été réalisées sur les échantillons d'estomacs préalablement prélevés et conservés. Les coupes ont été mises dans des cassettes d'inclusions puis fixées au Formol (10%) pendant 24 heures (Figure 12).

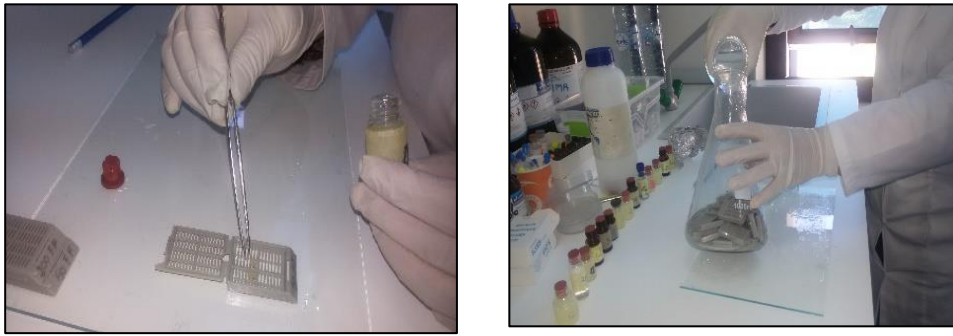


Fig. 12 : Découpage de l'estomac et fixation au formol (**Originale**)

➤ La déshydratation

Elle consiste à extraire l'eau des milieux intra et extracellulaire des échantillons qui est remplacée par la paraffine. Cette étape a été réalisée de façon automatique à l'aide d'un appareil de traitement de tissus appelé «Automate», programmé sur un cycle de 18 heures. L'appareil réalise trois étapes successives de déshydratation, de désalcoolisation, d'éclaircissement et d'inclusion. Pour cela, les Cassettes contenant les prélèvements découpés sont d'abord passées dans huit bacs d'alcool éthylique à concentration croissantes de 70 à 100 % pour une déshydratation en douceur et non brutale qui risque de rétracter les cellules (Figure 13).



Fig. 13 : Automate de déshydratation (**Originale**).

Ensuite les prélèvements sont plongés dans deux bacs de xylène afin d'éliminer toute trace d'éthanol qui éclairci les pièces et qui n'est pas miscible à la paraffine. Ce passage au xylène dur environ 1 heures. Pour achever ce cycle de traitement, les échantillons passent par deux bacs de paraffine liquide qui est une substance homogène, solidifiable et chimiquement neutre qui pénètre à l'échelle cellulaire dans le tissu à étudier, c'est l'inclusion.

➤ **L'enrobage**

Cette étape consiste à disposer les prélèvements dans les cassettes de manière à sceller la face de la coupe en la recouvrant de paraffine fondue à l'aide de moules d'enrobage. Une fois solidifiée, on obtient des blocs de paraffine contenant les prélèvements qui sont ainsi protégés contre les agressions traumatiques, l'humidité et le dessèchement (Figure 14).



Fig. 14 : Appareil d'enrobage (Originale).

➤ **La confection des coupes**

Cette étape a été réalisée à l'aide d'un appareil «Microtome», doté d'une lame qui fait ressortir de très fins rubans de coupe qui sont étalées sur des lames dans de l'eau chauffée à 55°C sur une platine pour défroisser le ruban. Après l'étalement, les lames portant les coupes ont été égouttées et séchées dans une étuve à 37°C pendant une nuit (Figure15).



Fig. 15 : Microtome et plaque de platine (Originale).

➤ **La coloration**

Le principe fondamental de la coloration histopathologique repose sur l'affinité particulière de certains tissus ou composés cellulaires pour une substance colorante donnée.

Cette étape est très importante car elle permet de différencier les parties élémentaires de la cellule, tels que le noyau et le cytoplasme (Figure 16).



Fig. 16 : Rinçage des lames (**Originale**).

Dans ce cas, la coloration a été réalisée en immergeant les lames durant 5 minutes dans de l'Hématoxyline, qui colore le noyau en bleu violet foncé, préalablement mise 30 minutes dans du xylène pour déparaffiner et 10 minutes dans de l'alcool.

Après lavage, les lames sont trempées durant 3 minutes dans de l'éosine pour une coloration de fond ciblant le cytoplasme donnant ainsi une vue de l'ensemble du tissu et de la structure de la lésion. Les lames ont été passées à nouveau sous l'eau courante, puis plongées dans un borrel d'alcool puis dans un borrel contenant un mélange d'alcool et de xylène ensuite dans deux borrels de xylène.

➤ **Le montage**

Le montage est la dernière étape avant l'observation microscopique, il s'agit de recouvrir l'étalement avec une lamelle en utilisant un milieu de montage permanent. Cela a été réalisé en utilisant le «Eukitt» qui est une résine synthétique ayant un indice de réfraction très élevé du point de vue optique et qui conserve assez longtemps l'éclat des colorations (Figure 17)



Fig. 17 : Montage des lames (Originale).

➤ **Lecture microscopique des lames**

L'observation des lames a été réalisée en utilisant un microscope à fond clair, au principe de la microscopie de base permettant d'observer les lames ayant des structures colorées. Ces dernières ont été photographiées et enregistrées directement à l'aide d'un appareil photos intégré relié à un ordinateur (Figure 18).



Fig. 18 : Microscope Optika (Originale).

Resultats et Discussion

III.1- Résultats

L'effet gastro protecteur de l'Oméprazole a été effectué sur des souris albinos males de type NMRI, présentant un ulcère gastrique induit expérimentalement. Trois analyses ont été réalisées dans le but d'évaluer cet effet gastro protecteur, en premier une analyse macroscopique des lésions internes des estomacs visibles sous loup ce qui nous a permis de calculer le pourcentage des régions de l'estomac ayant subi des lésions. En seconde partie une étude biochimique a été entreprise pour doser un marqueur de l'inflammation, il s'agit du dosage des taux gastriques de la MPO. Pour confirmer les résultats obtenus par les tests précédents, une étude histo-pathologique a été réalisée.

III.1.1- Evaluation de l'activité antiulcéreuse de l'Oméprazole

III.1.1.1- Observation macroscopique des lésions

Le groupe de souris ayant reçu le véhicule (CMC) n'a présenté aucune ulcération, et l'observation de la muqueuse sous loupe montre un aspect normal (Figure 19).



Fig. 19 : Photographie originale de l'estomac d'une souris traitée par CMC à 0,8% (sain)

L'éthanol à 90% administré par voie intra-gastrique a engendré de fortes lésions gastriques au niveau de la partie mucosale de l'estomac des souris. Ces dernières ont développées des ulcérations, des rougeurs de la muqueuse, des œdèmes, des hémorragies, des érosions et des perforations (Figure 20).

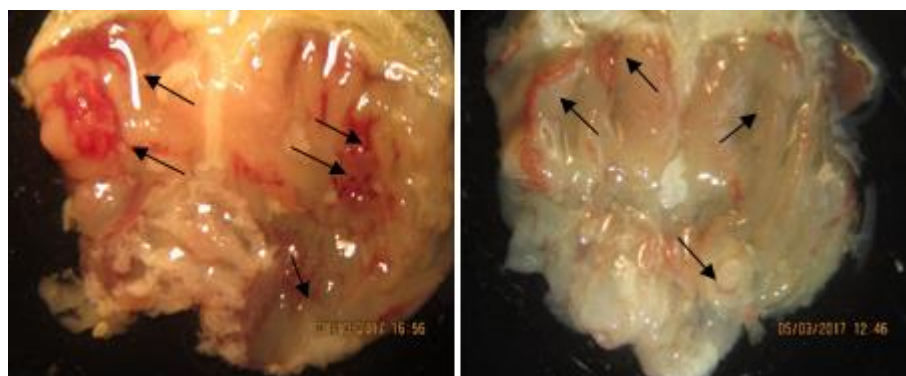


Fig. 20 : Photographie originale des estomacs des souris traitées par éthanol à 90%. (Les lésions sont montrées par les flèches)

Les groupes de souris prétraités par l'Oméprazole à des concentrations de 20 et 30 mg /kg ont montrés une réduction des lésions gastriques induites par l'agent ulcérogène comparé au groupe traité par éthanol seul (Figure 21). Une relation dose-effet a été observée car la dose 30 mg/Kg de l'Oméprazole a complètement protégé l'estomac des lésions provoquées par l'éthanol, les estomacs ont un aspect sain, alors qu'une protection partielle a été observée au niveau des estomacs des groupes traités par l'agent ulcérogène et l'Oméprazole à 20 mg/Kg.

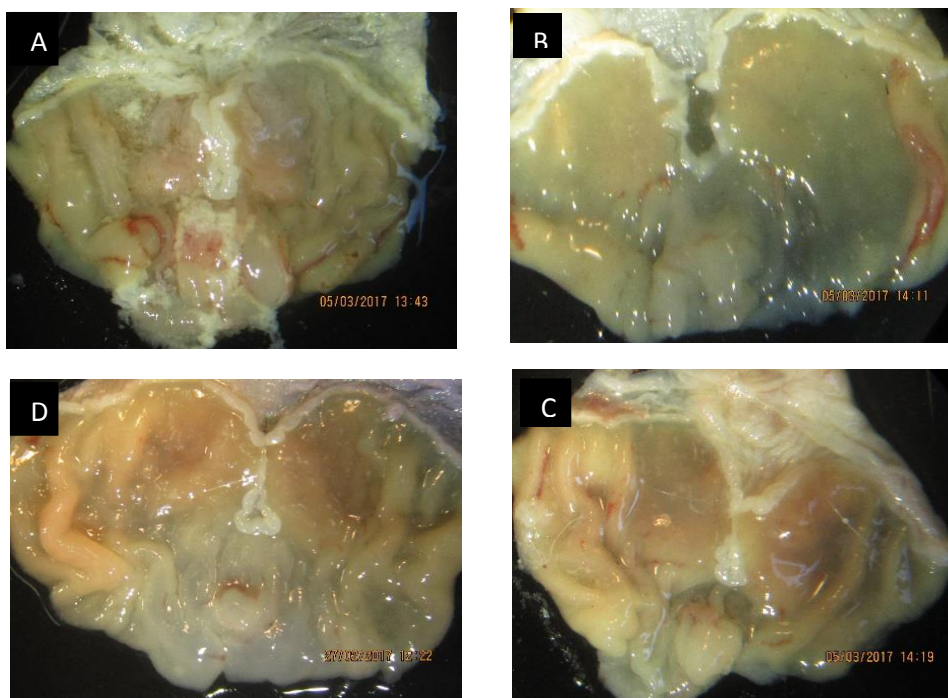


Fig. 21 : Photographie originale des estomacs : A,B) : estomac traité par l'Oméprazole à 20mg/kg
C,D) : estomac traité par l'Oméprazole à 30mg /kg

❖ Evaluation du degré d'ulcération et d'inhibition par calcul des surfaces

Les résultats obtenus par l'observation des estomacs sous loupe seront comparés à ceux des calculs des surfaces lésées. Ainsi, l'estimation des surfaces lésées et des surfaces totales de l'estomac, ont été réalisées par le logiciel Image J qui a permis d'évaluer l'effet gastroprotecteur de l'Oméprazole à deux concentrations contre les lésions induites par l'éthanol (Figure 22).

Les résultats des calculs des surfaces lésées ont montrés aussi que le groupe traité par l'éthanol à 90% a enregistré un pourcentage d'ulcération maximal ($27,13 \pm 4,01\%$) qui a révélé une différence très hautement significative ($p < 0,001$) par rapport au groupe témoin, ce qui prouve l'activité ulcérogène de l'éthanol. Alors qu'une baisse très significative ($p < 0,01$) des surfaces lésées a été enregistrée au niveau des estomacs des souris du groupe traité par l'Oméprazole à 20 mg /kg ($15,65 \pm 0,023\%$), comparativement au groupe traité par éthanol. D'autre part le groupe traité par l'Oméprazole à 30 mg/kg a exhibé une réduction très hautement significative ($p < 0,001$) du pourcentage d'ulcération des surfaces lésées avec un pourcentage d'ulcération de ($5,4 \pm 1,85\%$), comparativement à celui enregistré au niveau du groupe traité par l'agent ulcérogène.

L'activité gastroprotectrice de l'Oméprazole testé à 20 et 30 mg/kg a été comparé au groupe témoin. L'analyse révèle une différence très hautement significatives ($P < 0,001$) entre le groupe témoin et le groupe traité avec l'Oméprazole à 20mg/kg, par contre aucune différence n'a été enregistrée entre le groupe traité par Oméprazole à 30 mg/kg et le groupe témoin. Ces résultats plaident en faveur du rôle gastroprotecteur de l'Oméprazole qui est dépendant de sa concentration.

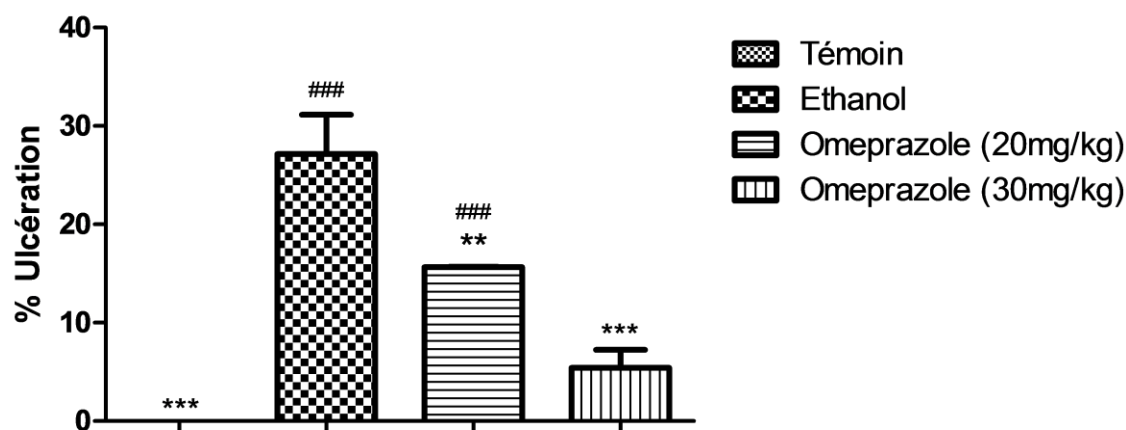


Fig. 22 : Effet de l’administration orale du véhicule (CMC 0,8%), de l’Oméprazole (20et 30 mg/kg) sur l’ulcère induit par éthanol chez des souris males.Le pourcentage d’ulcération (surface totale des lésions) est exprimé en moyenne ± SEM pour n = 6. ***p < 0,01 ; **p <0,01 ; *p< 0 ,05significativement différent par rapport au groupe éthanol, et ###P <0,001 ;#P <0,01 ;#P <0,05 significativement différent par rapport au groupe témoin,

Des pourcentages d’inhibitions des ulcérations éthanol-dépendantes enregistrés par l’Oméprazole aux concentrations testées (20 et 30mg/kg), ont démontrés une protection dépendantes de la concentration, avec un pourcentage d’inhibition de 42,33 ± 8,54 % et 80,07 ± 6,83 % respectivement (Figure 23).

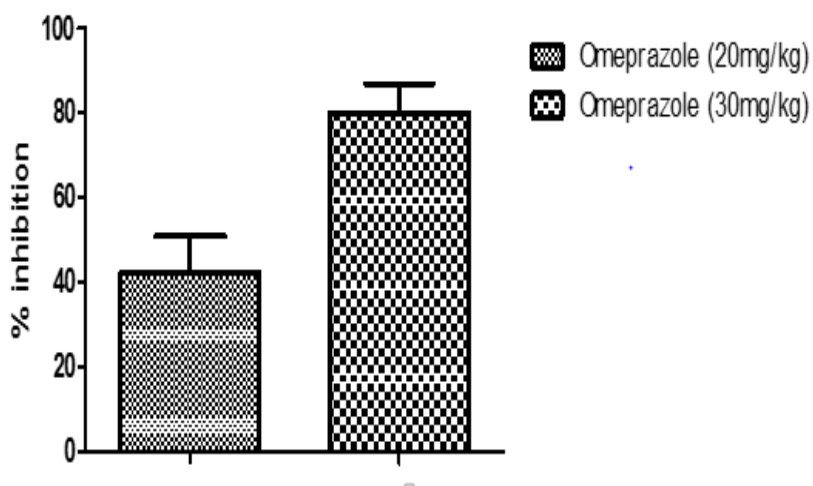


Fig. 23 : Représentation en histogramme du pourcentage d’inhibition des lésions par l’Oméprazole (20et 30mg/kg) sur l’ulcère gastrique induit par l’éthanol à 90%.

D'après les résultats obtenus ci-dessus, la dose de 30mg/kg a été sélectionnée afin d'effectuer les analyses suivantes.

III.1.1.2- Observation microscopique des lésions

Dans le but de confirmer les résultats obtenus au cours de l'observation macroscopique des lésions gastriques, une étude histologique réalisée sur les estomacs prélevés, a permis de mieux évaluer l'activité gastro protectrice de l'Oméprazole.

En effet, cette étude a révélé une organisation architecturale d'un estomac sain où la muqueuse de la sous muqueuse, de la séreuse sont d'un aspect normal, au niveau des estomacs de souris du groupe témoin (Figure 24).

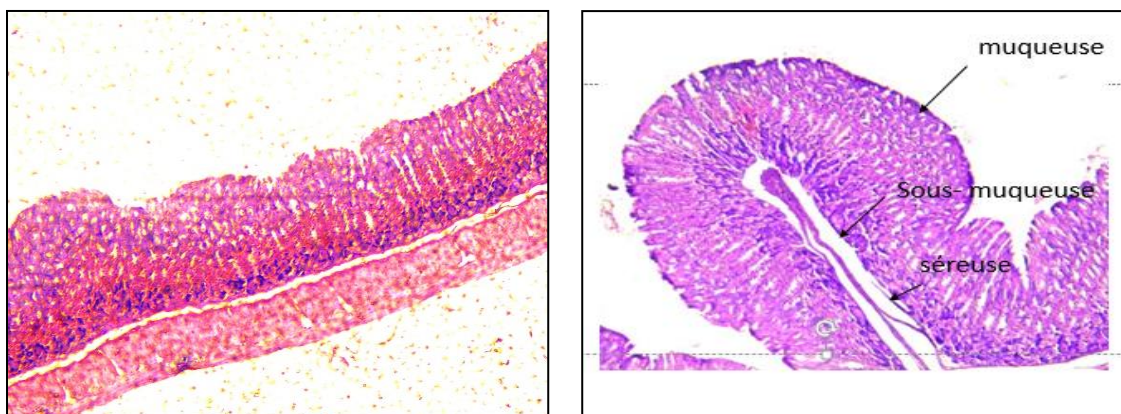


Fig. 24 : photographie Originale des coupes histologiques des estomacs du groupe témoin observées sous microscope. (G : x 40), réalisée à 2 μ m.

Chez le groupe traité par éthanol à 90%, les coupes histologiques révèlent une désorganisation de l'architecture de l'estomac désigné principalement par :

Un effilochage de la muqueuse et son infiltration vers le suc gastrique (A), présence des signes majeurs de l'inflammation tels que l'œdème et les foyers hémorragique (B), et la présence des infiltrations polynucléaires (c) (Figure 25).

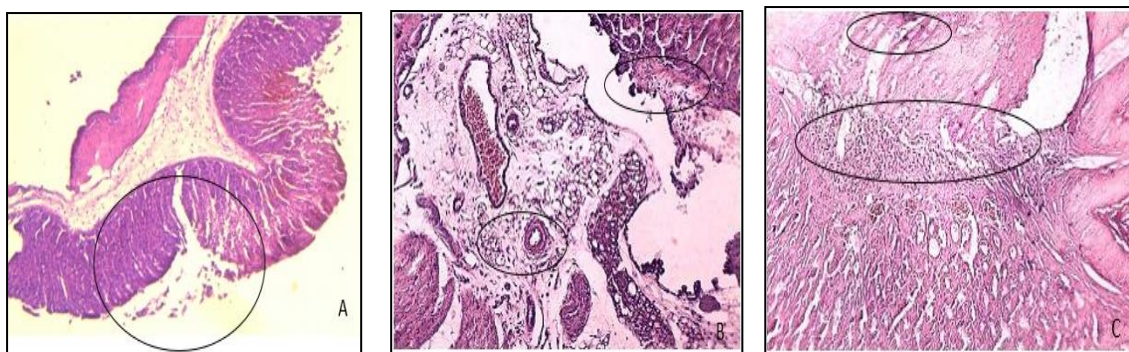


Fig. 25 : photographie originale des coupes histologiques des estomacs du groupe traité par l'éthanol 90% observées sous microscope. (G : x 40), réalisée à 2 μ m.

Chez les groupes traités par l'Oméprazole à 30 mg/kg, l'étude histologique a révélé la diminution remarquable des lésions. Il a été observé une organisation architecturale normale des estomacs semblable à ce d'un estomac sain, et aucune altération n'a été signalée au niveau de la muqueuse gastrique chez ce groupe (Figure 26).

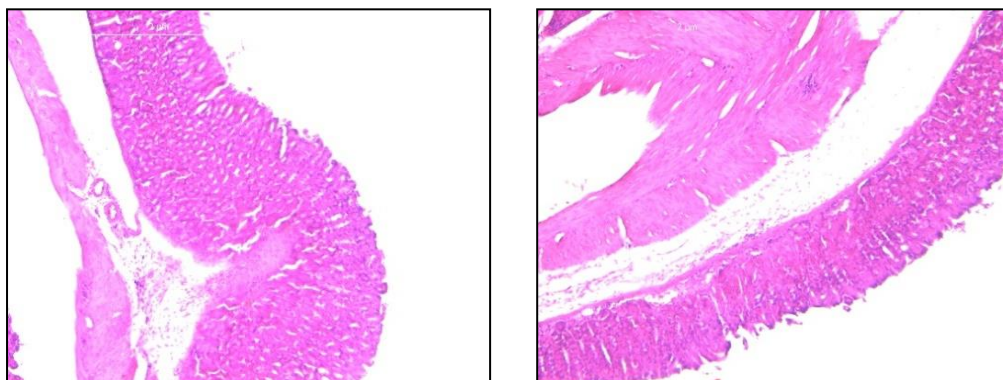


Fig. 26 : photographie originale des coupes histologiques des estomacs du groupe traitées par l'Oméprazole à 30mg /kg observées sous microscope. (G : x 40), réalisée à 2 μ m.

III.1.1.3- Evaluation des lésions par le dosage de la MPO

L'analyse statistique des différents résultats du dosage de la MPO a montré une élévation très significative ($p < 0,01$) du taux de la MPO chez le groupe témoin et celui traité par l'Oméprazole à 30mg/kg, comparativement au groupe traité par éthanol à 90%.

D'autre part, une différence très significative du taux de la MPO ($p < 0,01$) chez le groupe traité par l'éthanol à 90%, par rapport au témoin. Cependant le groupe traité par l'Oméprazole à 30mg /kg ne révèle aucune différence significative par rapport au groupe témoin (Figure 27).

Le groupe traité par l'éthanol a montré une activité très élevée en MPO avec ($7132,02 \pm 1307,13$ u/g de tissus) qui est significativement différente ($P < 0,01$) par rapport à l'activité de la MPO ($2277,81 \pm 393,74$ u/g de tissus) enregistrée au niveau des homogénats des estomacs de souris non traitées. En parallèle, aucune différence significative n'a été notée au niveau de l'activité MPO ($2608,11 \pm 373,48$ u/g de tissus) des homogénats d'estomac de souris du groupe test traité par l'Oméprazole à 30mg/kg par comparaison au groupe témoin.

L'analyse statistique révèle aussi des différences très significatives ($P < 0,01$) entre le groupe traité par l'éthanol et celui traité par le médicament, révélant l'effet gastroprotecteur du médicament à travers son action sur l'activité de la MPO.

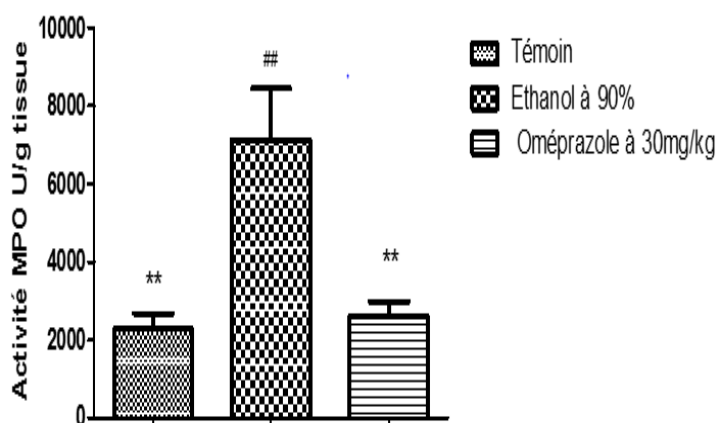


Fig. 27 : Le taux de la MPO dans l'ulcère induit par l'éthanol chez le groupe témoin et celui traité par l'Oméprazole à 30mg /kg. Les valeurs sont représentées par la moyenne \pm SEM (erreur standard moyenne); $n=5$ pour chaque groupe. *** $P < 0,001$; ** $P < 0,01$; * $P < 0,05$; significativement différent par rapport au groupe éthanol et ### $P < 0,001$; ## $P < 0,01$; # $P < 0,05$, par rapport au groupe témoin.

III.2-DISCUSSION

L'estomac est un organe vital du corps humain du fait de son rôle digestif qui permet d'apporter les nutriments essentiels à toutes les cellules. Parfois cet organe est exposé à certaines pathologies qui créent un déséquilibre de son fonctionnement. L'ulcère reste l'atteinte la plus récurrente est la plus prédominante des manifestations gastro-intestinales (Guyton et Hall, 2000).

L'ulcère gastrique est un trouble fréquent du système gastro-intestinal. La pathogenèse des ulcères gastriques est attribuée à un déséquilibre entre les facteurs protecteurs (mucus, bicarbonate, prostaglandine, flux sanguin, le système antioxydant, composés sulfhydrique, oxyde nitrique et la prolifération cellulaire) et les facteurs agressifs (l'acide chlorhydrique, *Helicobacter pylori*, la pepsine, le stress, l'alcool, et l'utilisation continue des anti-inflammatoires non- stéroïdiens AINS) (Saliva junior et al., 2016).

Il existe de nombreux modèles expérimentaux d'induction de l'ulcère gastrique tel que l'éthanol qui est le modèle le plus utilisé (Li et al., 2015), ce dernier a été sélectionné à fin d'induire des lésions ulcéreuses. Dans la présente étude l'effet gastroprotecteur a été examiné en testant un médicament généralement prescrit pour traiter les pathologies gastriques. Ainsi, l'Oméprazole a été sélectionné et trois paramètres ont été ciblés pour évaluer son effet gastroprotecteur contre les lésions induites par l'éthanol. Il s'agit d'une analyse macroscopique, suivie d'une examination microscopique et une analyse biochimique d'une enzyme pro-inflammatoire, la Myéloperoxydase.

Le modèle d'exposition adopté prend en compte l'importance de cette voie d'où le choix de la voie intra-gastrique dont le but est de mimer l'exposition de la population, à savoir les consommateurs de l'alcool. Le modèle expérimental choisi est la souris la distribution et le mécanisme d'action des anti-inflammatoires seraient proches des phénomènes observés chez l'Homme, vu que la souris est l'espèce la plus comparable à l'humain sur le plan métabolique.

L'effet gastroprotecteur l'Oméprazole (20 et 30 mg/Kg) a été étudié après une administration intra gastrique de la dose à tester suivie d'une administration de l'éthanol à (90%).

Les observations macroscopiques des estomacs ont montrés des lésions caractéristiques chez le groupe traité par éthanol à 90%, avec une surface moyenne d'ulcération de (27,13±4,01), tel que des hémorragies, des pétéchies, perte de couleur du mucus, une muqueuse rouge et des érosions, qui étaient absentes chez le groupe témoin. Ces lésions sont les résultats de la pénétration de l'éthanol dans la muqueuse gastrique, les même observations ont été rapportées par plusieurs autres études (**Li et al., 2013; Li et al., 2015; Xe et al., 2016; Steven et al., 2016**).

L'éthanol est à l'origine de la diminution des mécanismes gastro protecteurs, notamment, la diminution des sécrétions de la muqueuse gastrique et du flux sanguin et l'augmentation de l'acidité dans l'estomac aboutissent au déclenchement de la réaction inflammatoire. Ceci est suivi d'une augmentation de la formation d'espèces réactives d'oxygène (ERO) comme l'anion supeoxyde O_2^- , l'hydrogène peroxyde H_2O_2 , le radical hydroxyle $OH^·$, qui favorisent la peroxydation lipidique et la formation des lésions gastriques. (**Asia et al., 2011 ; Almasaudi et al., 2015 ; Saliva junior et al., 2016**).

Dans cette étude, il a été montré que les groupes traités par l'Oméprazole à 20 et 30 mg/kg a révélé une baisse très significatives et très hautement significatifs des lésions, avec des pourcentages d'ulcération de (15,65 ± 0,023%) et de (5,40 ± 1,85%) respectivement, par rapport au groupe traité par l'éthanol à 90% avec un pourcentage d'ulcération de (27,13±4,01%). L'Oméprazole a protégé l'estomac de façon dose-dépendante, De plus, le groupe traité par l'Oméprazole à 30mg/kg a restauré la structure gastrique comparable à celle du groupe témoin. Ces résultats sont soutenus par ceux obtenus par les études menés par **Al-sayed. (2014)** et **Jacob. (2015)**.

Dans la présente étude l'Oméprazole a inhibé le développement des lésions gastriques induites par l'éthanol, et cela en réduisant la sécrétion de l'acide gastrique, qui est considéré comme le principe facteur impliqué dans cette pathologie gastrique (**Radial et al., 2016**).

Dans les travaux réalisés par **Fornai et al. (2011)**, il a été suggéré que les effets anti-ulcères exercés par l'Oméprazole dépendent de l'inhibition de la sécrétion acide. En effet cet inhibiteur de la pompe à protons agit sur l'activité de transport de l'ATPase H^+/K^+ par l'intermédiaire d'une liaison covalente avec la sous-unité α qui paralyse l'enzyme en configuration phosphorylée. A l'état de base ces médicaments sont inactifs, le groupe

sulfoxyde qui est à l'origine de leur pouvoir inhibiteur doit d'abord être réduit pour engendrer un cycle sulfénamide. Ce cycle possède un soufre réactif qui peut alors établir des liaisons SS avec des cystéines libres de la sous unité α , la cible pharmacologique est donc située sur la face luminale du canalicule sécrétoire et la transformation de ces médicaments en forme Sulfénamide active a lieu dans le même canalicule sous l'influence des ions H^+ .

Dans le but d'évaluer le degré d'inflammation induit par éthanol, la Myéloperoxydase (MPO) est utilisée comme marqueur d'infiltration des polynucléaires neutrophiles dans le foyer hémorragique.

Les résultats obtenus ont montré une différence très significative du taux de la MPO chez le groupe traité par l'Oméprazole à 30mg/kg, par rapport au groupe traité par l'éthanol à 90%, et aucune différence n'a été enregistrée entre le groupe traité par l'Oméprazole à 30mg /kg et le groupe témoin. En effet le taux de la MPO augmente chez le groupe traité par l'éthanol, cette élévation est due à l'inflammation gastrique provoquée par l'éthanol et la relation proportionnelle entre l'activité de la MPO et le degré de l'inflammation.

Les polynucléaires neutrophiles sont les premières cellules à arriver dans le foyer hémorragique, la dégranulation de ces derniers libère la MPO qui catalyse la formation d'acide hypochloreux (HOCl) favorisant la peroxydation lipidique qui induit des lésions gastrique et l'amplification de la réaction inflammatoire (**Hui et al., 2016**).

L'Oméprazole a diminué l'inflammation et par conséquent, la diminution du taux de la MPO dans l'homogénat de l'estomac. Ces résultats sont soutenus par les études de **Hui et al. (2016)** et **Ozay et al. (2017)**.

L'analyse microscopique a été réalisée dans le but d'évaluer le degré d'ulcération induit par l'éthanol et l'effet de l'Oméprazole au niveau cellulaire, et ainsi pourvoir confirmer les observations macroscopiques.

La perte de substance au niveau de la muqueuse gastrique, l'effilochage de la muqueuse et sont infiltration vers le suc gastrique, la présence de l'œdème, les foyers hémorragiques, l'infiltration des polynucléaires et des débris cellulaires son des lésions caractéristiques de l'induction de l'ulcère par l'éthanol rapportés dans cette étude. Les résultats obtenus sont en

concordance avec ceux trouvés dans la bibliographie (**Rios et al., 2010; Liu et al., 2016; Ben barka et al., 2017**).

Les lames des coupes histologiques réalisées au niveau des estomacs du groupe prétraité avec l'Oméprazole à 30 mg/kg, ont montrées une architecture normale de la muqueuse gastrique semblable à celle d'un estomac sain, cela confirme l'implication de l'éthanol dans l'augmentation de l'acidité gastrique, et le rôle protecteur de l'Oméprazole sur le modèle choisis, nos résultats obtenus vont dans le même sens que ceux **Lind et al. (1983)** et **Zheng et al. (2014)** ayant déjà montré l'effet de l'Oméprazole.

Il ressort de cette étude que l'administration intra gastrique d'éthanol à 90% chez des souris, une heure après un traitement à l'Oméprazole, confirme le rôle protecteur de ce médicament dont l'un des mécanismes d'action pourrait être attribué à l'inhibition de la MPO en plus de son action sur la pompe à proton.

Conclusion

L'utilisation des médicaments a connu un essor important ces dernières années grâce aux propriétés thérapeutiques qu'ils procurent.

Cette étude avait pour but d'évaluer l'effet gastroprotecteur de l'Oméprazole sur l'ulcère induit par l'éthanol. L'effet gastroprotecteur a été évalué en mesurant le taux de la MPO libérée dans le foyer hémorragique au niveau de la muqueuse gastrique, qui est le produit de la dégranulation des polynucléaires neutrophiles lors de l'inflammation induit par l'exposition des tissus à l'éthanol.

Le prétraitement des souris par l'Oméprazole à dose de 30mg/Kg a réduit de manière très significative le taux de la MPO et à préserver la structure normale de la muqueuse gastrique après exposition à l'éthanol. Ces résultats sont comparables à ceux obtenus avec le témoin, Cependant la dose de 20mg/ml s'est révélée moins efficace. Un effet dose dépendant été obtenu dans cette étude.

L'analyse des résultats obtenus montre que l'Oméprazole présente un potentiel gastro protecteur permettant ainsi de valider son utilisation pour traiter les maladies à caractère inflammatoire comme l'ulcère.

Cela reste une étude préliminaire qui nécessite des études complémentaires et approfondies.

Dont de nombreuses perspectives peuvent être envisagées :

- ✓ Evaluation des paramètres enzymatiques par des tests spécifiques pour l'estimation des activités anti-inflammatoire de l'Oméprazole par ciblage des facteurs clés de l'inflammation afin d'établir le mécanisme d'action.

- ✓ Confirmation de l'activité de l'Oméprazole sur des ulcères provoqués par d'autres agents ulcérogène.

- ✓ Approfondir cette étude par la mesure des paramètres antioxydants tel que la SOD, et évaluer les niveaux des MDA, marqueurs de la peroxydation lipidique.

- ✓ Etant donné le rôle important joué par l'Oméprazole dans les mécanismes gastroprotecteurs, ce dernier possède des effets néfastes, ainsi les études futures devraient s'intéresser à des produits bioactifs d'origine naturelle moins toxiques pour substituer les traitements chimiques.

Références Bibliographiques

A

- Ader, J.L., Carre, F., Xuan, A.T.D., Duclos, M., Kubis, N., Mercier, J., Mion, F., Prefaut, C., Roman, S. (2006). *Physiologie*. 2^{ème} édition .Paris: Masson. 247.
- Almasaudi, S. B., El-Shitany, N. A., Abbas, A. T., Abdel-dayem, U. A., Ali, S. S., Al Jaouni, S. K., Harakeh, S. (2015). Antioxidant, anti-inflammatory, and antiulcer potential of manuka honey against gastric ulcer in rats. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016: 1-10.
- Al-Sayeda, E., El-Nagab, N.R. (2014). Protective role of ellagitannins from *Eucalyptus citriodora* against ethanol-induced gastric ulcer in rats: Impact on oxidative stress, inflammation and calcitonin-gene related peptide . *Journal of Phytomedicine*, 1-11.
- Al-Wajeeh, N. S., Hajerezaie, M., Noor, S. M., Halabi, M. F., Al-Henhena, N., Azizan, A. H. S., Kamran, S., Hassandarvish, P., Shwter, A.N., karimian, H., Mohd Ali, H., Abdulla, M. A. (2017). The gastro protective effects of *Cibotium barometz* hair on ethanol-induced gastric ulcer in Sprague-Dawley rats. *BMC veterinary research*, 13(1): 27.
- Almeida, E.S., Filhob, V.C., Nierob, R., Clasenb, B.K., Baloguna, S.O., OliveiraMartines, D.T. (2011). Pharmacological mechanisms underlying the anti-ulcer activity of methanol extract and canthin-6-one of *Simaba ferruginea* A. St-Hil. in animal models. *J Ethnopharm*, 134: 630-636.
- Araujo, D. A., Takayama, C., de-Faria, F. M., Socca, E. A., Dunder, R. J., Manzo, L. P., Luiz- Ferreira, A., Alba, R. M., Souza-Brito, A. R. (2011). Gastroprotective effects of essential oil from *Protium heptaphyllum* on experimental gastric ulcer models in rats. *Revista Brasileira de Farmacognosia*, 21(4): 721-729.
- Asai, M., Kawashima, D., Katagiri, K., Takeuchi, R., Tohnai, G et Ohtsuka, k. (2011). Protective effect of a molecular chaperone inducer, paeoniflorin, on the HCl and Ethanol triggered gastric mucosal injury. *Life Science*, 88: 350-375.

B

- Bado, A., Sobhani, I. (2011). *Physiologie de la sécrétion gastrique*. *Gastroentérologie*, 1-14.
- Barka, Z. B., Tlili, M., Alimi, H., Miled, H. B., Rhouma, K. B., Sakly, M., Ksouri, R., Schneider, J.Y., Tebourbi, O. (2017). Protective effects of edible *Rhus tripartita* (Ucria) stem extract against ethanol-induced gastric ulcer in rats. *Journal of Functional Foods*, 30: 260-269.
- Bastista, L.M., Lima, G.R.D.M., De Almeida, A.B.A., Magri, L.D.P., Calvo, T.R., Ferreira, A. L., Brito, A.R.M.S. (2015). Ulcer healing and mechanism (s) of action involved in the gastroprotective activity of fractions obtained from *Syngonanthus*

arthrotrichus and Syngonanthus bisulcatus. BMC complementary and alternative medicine, 15(1): 391.

- Beaugerie, L., Sokol, H., Goirand, f., Roman, S. (2014). les fondamentaux de la pathologie digestive. Paris : Masson, 288.

C

- Chevallier, J.M. (2005). Anatomie. Le tronc. Paris : Flammarion Médecine-Science, 170.
- Christèle, M. (2008). les 5 fonctions vitales du corps humain: Anatomio-physiopathologie. LAMARRE, 260.

D

- Dine, T., Claerbout, J.F., Rave, M. (2008). Traitement de l'ulcère gastro- Duodénale. Pharmacie clinique et thérapeutique. Paris : Masson, 215-221.
- Dive, Ch. (1990). La maladie ulcéreuse : Progrès en hepato-gastr entérologie. Paris : Doin éditeur, 25-43.
- Drake, R.L., Vogl, W., Mitchell, M. (2006). Gray's Anatomie pour les étudiants. Elsevier-Masson, 281-283.
- Drout, L., Guenard, H., Jammes, Y., Labadie, P., Leroy, M. (1991). Physiologie humaine .1^{ère} édition Paris: Edition pradel, 255.

E

- Elaine, N., MARIEB, E. (2008). Biologie humaine: principes d'anatomie et de physiologie. Editions du renouveau pédagogique, 513 – 518.
- Eriksson, S., Langstrom, G., Rikner, L. . (1995). Omeprazole and H2-receptor antagonists in the acute treatment of duodenal ulcer, gastric ulcer and reflux oesophagitis: a meta-analysis. Gastroenterology, 7: 467–475.
- Ernest, G., Gray, D.J., O'rahilly, R. (1979). Anatomie. Doin, Paris, 360-364.

F

- Fornai, M., Colucci, R., Antonioli, L., Awwad, O., Ugolini, C., Tuccori, M., Fulceri, F., Natale, G., Basolo, F., Blandizzi, C. (2011). Effects of esomeprazole on healing of nonsteroidal anti-inflammatory drug (NSAID)-induced gastric ulcers in the presence of a continued NSAID treatment: Characterization of molecular mechanisms. *Pharmacological research*, 63(1): 59-67.
- Furtmüller, P. G., Zederbauer, M., Jantschko, W., Helm, J., Bogner, M., Jakopitsch, C., Obinger, C. (2006). Active site structure and catalytic mechanisms of human peroxidases. *Archives of biochemistry and biophysics*, 445(2):199-213.

G

- Gay, B. (2013). *Thérapeutique en médecine générale*. Paris : Masson. 2ème édition, 1-50.
- Gimenez, F., Brazier, M., Calop, J., Dine, T., Tchiakpé, L., Claerbout, J.F. (2000). *Traitement de l'ulcère gastro-duodenal*. pharmacie Clinique et thérapeutique, Edition Masson, Paris, 1000-1065.
- Gougerot-Pocidalò, M. A., Elbim, C., Dang, P. M., El Benna, J. (2006). Déficits fonctionnels primitifs des polynucléaires neutrophiles. *La Presse Médicale*, 35(5): 871-878.
- Guyton, C., Hall, E. (2000). *Textbook of Medical physiology*. Philadelphia, 10: 397-398.

H

- Hui, S., Fangyu.,w. (2016). Protective effects of bilobalide against ethanol-induced gastric ulcer in vivo/vitro. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 4578: 1- 9.
- Hould, R. (1984). *Techniques d'histopathologie et cytopathologie*. Montréal : Décarie.

J

- Jaccob, A. A., (2015). Protective effect of N-acetylcysteine against ethanol-induced gastric ulcer: A pharmacological assessment in mice. *Journal of Intercultural Ethnopharmacology*, 4(2): 90.
- Jungbluth, G. (2008). *Les espèces réactives de l'oxygène et leurs principales implications dans la physiopathologie canine (Doctoral dissertation)*, 1: 1- 35

K

- Karmen, L., Schmidt, J. (1985). Prostaglandin cytoprotection against ethanol- induce gastric injury in the rat. *Gastroenterology*, 41(4): 649-659.
- Kusic, B., Miric, D., Dragojevic, I., Rasic, J., Popovic, L. (2016). Role of myeloperoxidase in patients with chronic kidney disease. *Oxidative medicine and cellular longevity*, 2016: 1-10
- Klebanoff, S. J. (2005). Myeloperoxidase: friend and foe. *Journal of leukocyte biology*, 77(5): 598-625.

L

- Labayle, D., Talbert, M., Willoquet, G. (2001). *Hépatogastro-entérologie*. Paris: Lamarre, 820.
- Lacour., Belon. (2015). *Physiologie*. Elsevier Masson, Paris, 298.
- Lewin, J. (1995). Les inhibiteurs de la pompe à protons gastrique: mode d'action et intérêt thérapeutique. *Medecine Sciences*, 11: 62- 71.
- Li, W., Huang, H., Niu, X., Fan, T., Mu, Q., Li, H. (2013). Protective effect of tetrahydrocoptisine against ethanol-induced gastric ulcer in mice. *Toxicology and applied pharmacology*, 272(1): 21-29.
- Li, W., Yao, H., Niu, X., Wang, Y., Zhang, H., Li, H., Mu, Q. (2015). Protective effect of δ -amyronone against ethanol-induced gastric ulcer in mice. *Immunobiology*, 220(6): 798-806.
- Lind, T., Cederberg, C. H. R. I. S. T. E. R., Ekenved, G. U. N. N. A. R., Haglund, U., Olbe, L. . (1983). Effect of Omeprazole a gastric proton pump inhibitor on pentagastrin stimulated acid secretion in man. *Gut*, 24(4): 270-276.
- Liu, J., Wang, F., Luo, H., Liu, A., Li, K., Li, C., Jiang, Y. (2016). Protective effect of butyrate against ethanol-induced gastric ulcers in mice by promoting the anti-inflammatory, anti-oxidant and mucosal defense mechanisms. *International immunopharmacology*, 30: 179-187.

M

- Marieb, E.N., hoehn, K. (2010) .*Anatomie et physiologie humaines* .8ème édition Québec: Pearson, 985.

- Mathieu, M. J., & Fonteneau, J. M. (2008). Le manuel porphyre du préparateur en pharmacie. Prophyre. 55-59
- Menche, N. (2006). Anatomie physiologie biologie. 3éme édition. Paris: Maloine, 335.
- Mignon, M. (1994). Gastro-entérologie. berti éditions, Alger, 584-703
- Martoja, R., Martoja-Pierson, M. (1967). Initiation aux techniques de l'histologie animale, 1-345.

N

- Nair, V., Arjuman, A., Gopalakrishna, H.N., Dorababu, P., Mirshad, P.V., Bhargaven, D., Chatterji, D. (2009). Evaluation of the anti-ulcer activity of NR-ANX-C (a polyherbal formulation) in aspirin & pyloric ligation induced gastric ulcers in albino rats. Indian J MedRes, 132: 218-223.

O

- Oberdiac, P., et Mineur, L. (2010). Dose de tolérance à l'irradiation des tissus sains : l'estomac. Cancer/Radiothérapie, 14: 336–339.
- Özey, R., Türkoğlu, M. E., Gürer, B., Dolgun, H., Evirgen, O., Ergüder, B. İ., Hayirli, N., Gurses, L., Şekerci, Z. (2017). The Protective effect of Omeprazole Against Traumatic Brain Injury: An Experimental Study. World Neurosurgery, 1-36.

P

- Padmanabhan, P., Jangle, S.N. . (2012). Evaluation of in-vitro anti-inflammatory activity of herbal preparation, a combination of four medicinal plants. Journal of Basic and Applied Medical Sciences, 2: 109 -116.
- Pasquier, C. (1995). Stress oxydatif et inflammation. Revue française des laboratoires, 276: 87-92.
- Pearson, J., Hutton, D. . (1998). Structure and Function of the Stomach .encyclopedia of Human Nutrition, 2: 929-938.
- Pulli, B., Ali, M., Forghani, R., Schob, S., Hsieh, K. L., Wojtkiewicz, G., Linnoila, J.J., Chen, J. W. (2013). Measuring myeloperoxidase activity in biological samples. PloS one, 8 : 7976.

R

- Radial, S., Andrews, F.M., Nielsen, S.G. (2016). Pharmacokinetic and pharmacodynamic effects of two omeprazole formulations on stomach pH and gastric Ulcer scores, 1-37.
- Ribeiro, A. R. S., Diniz, P. B., Pinheiro, M. S., Albuquerque-Júnior, R. L., Thomazzi, S. M. (2016). Gastroprotective effects of thymol on acute and chronic ulcers in rats: The role of prostaglandins, ATP-sensitive K⁺ channels, and gastric mucus secretion. *Chemico-biological interactions*, 244: 121-128
- Rios, E. R. V., Rocha, N. F. M., Venâncio, E. T., Moura, B. A., Feitosa, M. L., Cerqueira, G. S., Leal, M.A.K.L., Francisca, W.J.D., Sousa, F.C., França Fonteles, M. M. (2010). Mechanisms involved in the gastroprotective activity of esculin on acute gastric lesions in mice. *Chemico-Biological Interactions*, 188(1): 246-254
- Robert, A., Nezamis, J. E., Lancaster, C., & Hanchar, A. J. (1979). Cytoprotection by prostaglandins in rats. Prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl, and thermal injury. *Gastroenterology*, 77: 433-443.
- Rodriguez-Palacios, A., Cominelli, F. . (2015). Stereomicroscopy and 3D-target myeloperoxidase intestinal phenotyping following a fecal flora homogenization protocol. *Protocol Exchange*, 1-24.
- Roseli, A.S., Ribeiro, A., Polyana, B.F., Diniz, A., Estevama, C.S., Malone, S., Pinheiro, B., Ricardo, L.C., Albuquerque-junior, C., Thomazzi, S.M. (2013). Gastroprotective activity of the ethanol extract from the inner bark of *Caesalpinia pyramidalis* in rats. *Journal of Ethnopharm*, 147, 383-388.
- Rouvière, H. . (2002). *Anatomie humaine descriptive, topographique et fonctionnelle*. Paris: Masson, 725.

S

- Saha, L., Bhatia, A., Chakrabarti, A., (2016). Gastroprotective effect of bezafibrate, a peroxisome proliferator activated receptor α agonist and its mechanism in a rat model of aspirin-induced gastric ulcer. *Advances in Digestive Medicine*, 3(3): 101-110.
- Santana, A. P. M., Tavares, B. M., Lucetti, L. T., Gouveia, F. S., Ribeiro, R. A., Soares, P. M., Lopes, G.F., Medeiros, R.G., Souza, M. H. (2015). The nitric oxide

donor cis-[Ru (bpy) 2 (SO 3) NO](PF 6) increases gastric mucosa protection in mice— Involvement of the soluble guanylate cyclase/K ATP pathway. Nitric Oxide, 45: 35-42.

- Serteyn, D., Grulke, S., Franck, T., Mouithys-Mickalad, A., Deby-Dupont, G. (2003). La myéloperoxydase des neutrophiles, une enzyme de défense aux capacités oxydantes. Ann. Méd. Vét, 147 : 79-93.
- Silbernagl, S., Despopoulos, A. (2001). Atlas de poche de physiologie. 3ème édition. Flammarion, Paris, 233-237.
- Silbernagl, S., Lang, F. (2012). Atlas de poche de physiopathologie. 2ème édition. Paris : Flammarion médecine science, 156.
- Silva Junior, I. F., Balogun, S. O., de Oliveira, R. G., Damazo, A. S., de Oliveira Martins, D. T. (2016). Piper umbellatum L.: A medicinal plant with gastric-ulcer protective and ulcer healing effects in experimental rodent models. Journal of Ethnopharmacology, 192: 123-131.
- Steven, O. O., Uwadiogwu, A. P., Chinonyelum, A. N., Chukwu, N. D., Obianuju, O. A., Kingsley, U. I., Chekwube, E. B. (2016). Preliminary studies on the anti-ulcer potentials of Vitex doniana crude extracts on experimental rat model of ethanol induced gastric ulcer. Asian Pacific Journal of Tropical Disease, 6(9): 736-740.
- Stevens, A. et Lowe, J. (2006). Histologie humaine. Paris: Elsevier, 222.

T

- Tortora, Derrickson. (2010). Manuel d'anatomie et de physiologie humaine. 2ème édition Bruxelles : De Boeck, 478.

V

- Vallot, T. M. (1996). Endocrinologie digestive pratique : bases cliniques et théoriques. John Libbey Eurotext, 30: 95-126.
- Van der Veen, B. S., de Winther, M. P., Heeringa, P. (2009). Myeloperoxidase: molecular mechanisms of action and their relevance to human health and disease. Antioxidants & redox signaling, 11(11): 2899-2937.
- Velin, D., Michetti, P. (2006). Immunology of Helicobacter Pylori infection. Digestion, 73:116-123.

X

- Xu, P., Yang, L., Yuan, R. Y., Ye, Z. Y., Ye, H. R., Ye, M. . (2016). Structure and preventive effects against ethanol-induced gastric ulcer of an expolysaccharide from Lachnum sp. International journal of biological macromolecules, 86: 10-17.

Y

- Yon-Kahn, J., & Hervé, G. (2005). *Enzymologie moléculaire et cellulaire*, tomes 1. Grenoble: EDP Sciences, 366-857.

Z

- Zakaria, Z. A., Hisam, E. A., Rofiee, M. S., Norhafizah, M., Somchit, M. N., Teh, L. K., Salleh, M. Z. (2011). In vivo antiulcer activity of the aqueous extract of *Bauhinia purpurea* leaf. *Journal of ethnopharmacology*, 137: 1047-1054.
- Zalewsky, C. A., Moody, F. G. . (1979). Mechanisms of mucus release in exposed canine gastric mucosa. *Gastroenterology*, 77(4): 719-729.
- Zheng, Y. F., Xie, J. H., Xu, Y. F., Liang, Y. Z., Mo, Z. Z., Jiang, W. W., Su, Z. R. (2014). Gastroprotective effect and mechanism of patchouli alcohol against ethanol, indomethacin and stress-induced ulcer in rats. *Chemico-biological interactions*, 222: 27-36.

Calréticuline : une des protéines chaperons solubles du réticulum endoplasmique permettant avec la calnexine un maintien des protéines non totalement repliées dans le réticulum, ce sont des lectines capables de fixer les oligosaccharides acquis par les protéines dont la conformation spécial n'est adaptée.

Canal pylorique : partie de la région pylorique qui connecte l'estomac au duodénum.

Cardia : nommé ainsi en raison de sa proximité avec le cœur, est la zone de transitions entre l'œsophage et l'estomac.

Chyme : c'est un liquide qui se trouve dans l'estomac avant le passage de la valve du pylore et l'entrée au duodénum.

Corps de l'estomac : qui est la plus grande région de l'estomac.

Cytokines : correspondent à des glycoprotéines, comparables aux hormones, qui peuvent être membranaires, ou sécrétées suite à une stimulation. Parmi elles on trouve le TNF- α , les interleukines, les chimiokines et les interférons.

Épithélium : tissu mince formé de couches de cellules juxtaposées qui recouvre le corps, les cavités internes ou constitue les glandes (épithélium glandulaire, épithélium buccal).

Erosion : lésion élémentaire, correspond à une perte de substance de la couche superficielle de la muqueuse.

Fundus gastrique : qui est la région située au- dessus de l'orifice du cardia.

Gastrine : hormone régulatrice de la digestion sécrétée par la muqueuse de l'estomac et du duodénum.

Gastrite : inflammation de la muqueuse de l'estomac, sans qu'il ait de véritable ulcération.

Grande courbure, qui est le lieu d'insertion du ligament gastrosplénique et du grand omentum

Helicobacter pylori : qui est une bactérie qui joue un rôle de premier plan dans la survenue de l'ulcère de l'estomac et du duodénum.

Hémorragie : écoulement du sang en dehors de la circulation sanguine.

Incisure angulaire, qui est inflexion dans la petite courbure

Incisure cardiale, qui est l'angle supérieur créé par la pénétration de l'œsophage dans l'estomac

Lipase gastrique : enzyme des sucs digestifs qui hydrolyse les lipides.

Maladie de Biermer : La maladie de Biermer correspond à une maladie due à une carence en vitamine B12, elle-même consécutive à un manque de sécrétion de facteur intrinsèque.

Nécrose : mort anormale et non programmé d'une cellule ou tissu.

Œdème : est le gonflement d'un tissu, sous l'effet d'une accumulation inhabituelle de liquide séreux, en général du sérum sanguin, à l'intérieur de divers tissus.

Omentum : correspond à deux feuille de péritoine et qui relie deux viscères.

Pepsinogène : proenzyme de la pepsine sécrété par des cellules de la muqueuse gastrique.

Peroxydase héminique : ou peroxydase hème-dépendante, est une oxydoréductase contenant de l'hème comme cofacteur dans le rôle d'accepteur d'électron afin de catalyser diverses réactions d'oxydation.

Peroxydation lipidique : est l'oxydation des lipides insaturés, soit par des espèces radicalaires de l'oxygène, soit catalysée par des enzymes.

Pétéchie : est une petite tache de couleur rouge à violacée, due à l'infiltration du sang (hémorragie mineure).

Petite courbure, qui est le lieu d'insertion du petit omentum

Polynucléaires neutrophiles : désignent un type de globules blanc qui naissent dans la moelle osseuse et ont pour rôle la défense de l'organisme luttant contre les corps étrangers.

Portion pylorique : qui est la portion distale de l'estomac elle est divisée en antra pylorique et en canal pylorique.

Stress oxydant : est un type d'agression des constituants de la cellule du aux espèces réactives oxygénées ((ROS ; reactive oxygen species)) et aux espèces réactives azotées

oxydantes ces espèces peuvent être ou non des radicaux les trois plus connues sont l'anion superoxyde, le peroxyde d'hydrogène et le radical hydroxyle

Système parasympathique : système nerveux autonome.

Tumeurs : prolifération pathologique de cellules causant une augmentation de volume circonscrite.

Résumé

L'objectif de ce travail est d'évaluer l'effet gastroprotecteur de l'Oméprazole qui est le médicament le plus utilisé dans la médecine moderne. L'ulcère gastrique a été induit par l'éthanol. L'Oméprazole a été administré par voie intra-gastrique à des doses de 20 et 30 mg/kg une heure avant l'induction de l'ulcère. Il a été montré que l'éthanol a augmenté le pourcentage d'ulcération (27,13%), ainsi que le niveau de la Myéloperoxydase chez le groupe traité par éthanol comparé au groupe témoin. Les groupes traités avec les différentes doses 20 et 30mg /kg de l'Oméprazole ont montrés des pourcentages d'inhibition de 42,33%, 80,07% respectivement. Les niveaux de la MPO ont été très significativement réduits en comparaison avec le groupe éthanol, la concentration de 30 mg/kg s'est révélé la plus efficace dont l'effet était comparable à celui du témoin. Ces résultats montrent que l'Oméprazole à un effet protecteur de la muqueuse gastrique par son potentiel anti-inflammatoire et anti-sécrétoire.

Mots clés : ulcère, L'Oméprazole, gastroprotecteur, éthanol, Myéloperoxydase, anti-inflammatoire.

Abstract

In the present study, was investigated gastroprotective effect of Omeprazole, which is the drug most, used in modern medicine. Gastric ulcer was induced by ethanol. Omeprazole was administered intragastrically at doses of 20 and 30 mg/kg, one hour before the induction of ulcer. It has been shown that ethanol has increased the percentage of ulceration (27, 13%), as well as the level of MPO in the ethanol group compared to the control group. The groups treated with the different doses 20 and 30 mg /kg of Omeprazole showed percent inhibition of 42.33%, 80.07% respectively. MPO levels were significantly reduced compared to the ethanol group, the concentration of 30mg/kg was found to be the most effective with an effect comparable to that of the control. These results show that Omeprazole has a protective effect of the gastric mucosa through its anti-inflammatory and anti- secretary potential

Key words: Ulcer, Omeprazole, Gastroprotective, Ethanol, Myeloperoxidase, Anti-inflammatory.

ملخص

الهدف من دراستنا هو تقييم تأثير الوقائي على المعدة للأوميبرازول، الذي هو الدواء الأكثر استعمال في الطب الحديث . تم إحداث القرحة بواسطة الإيثانول، في هذه التجربة تم استخدام فئران ذكور، هذه الأخيرة تم معالجتها بالجرعات المختلفة 20 و 30مغ/كغ من الأوميبرازول ساعة قبل إحداث القرحة، لقد تبين أن الفئة التي تعرضت للإيثانول تملك نسبة عالية من هذه القرحة (27,13%)، وبالمثل أيضا إزداد كمية MPO ، الذي يعتبر نتيجة تسلل خلايا متعددة النوة في المكان الملتهب عند الفريق المعرض للقرحة مقارنة بالفريق الشاهد. إن الفريقين اللذان عولجا بالجرعات المختلفة من الأوميبرازول 20 و 30مغ/كغ تبين نسبة التبيط التالية: 42,33% و 80,07% على التوالي. لقد لوحظ إنخفاض بشكل كبير جدا في مستويات MPO عند هذين الفريقين المعالجين بالأوميبرازول مقارنة بالفريق المعالج بالإيثانول. إن تركيز 30مغ/كغ هو الأكثر فعالية، لقد تبين أن تأثيره ممثل للفريق الشاهد. تشير هذه النتائج أن الأوميبرازول يملك تأثير وقائي على المعدة و ذلك بحماية الغشاء المخاطي للمعدة و قدرته على منع الإفرازات، ومنع ظهور الإلتهابات.

الكلمات المفتاحية : القرحة المعدية ،أوميبرازول، الحماية المعدية ، الإيثانول ، ميلوبيروكسيديز ، مضاد الإلتهابات،