

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université A. MIRA - Bejaia

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Physico-chimique
Filière : Sciences Biologiques
Option : Biochimie Appliquée



Réf :.....

Mémoire de Fin de Cycle
En vue de l'obtention du diplôme

MASTER

Thème

**Etude de l'activité de la pompe
 H^+/K^+ -ATPase dans les estomacs de
souris ulcérés en présence ou absence
d'Oméprazole et Curcumine**

Présenté par :
BOUKHATA Nassima & TABTI Ouassima

Soutenu le : **20 Juin 2017**

Devant le jury composé de :

Mme. CHAHER N	MCB	Présidente
Mme. ATMANI D	MCA	Encadreur
Mme. ABDERRAHIM-KHAMTACHE S	MAA	Examinatrice

Année universitaire : 2016 / 2017

Dédicaces

*Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...
Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude, l'amour, le respect, la reconnaissance...
Aussi, c'est simplement que je dédie ce projet de fin d'étude...*

A mes chers parents,

Autant de phrases d'expression aussi éloquentes soient-elles ne sauraient exprimer ma gratitude et ma reconnaissance. Vous avez su m'inculquer le sens de la responsabilité, l'optimisme et de la confiance en soi face aux difficultés de la vie. Vos conseils ont toujours guidé mes pas vers la réussite.

Votre patience sans fin, votre compréhension et votre encouragement sont pour moi le soutien indispensable que vous avez toujours su m'apporter. Je vous dois ce que je suis aujourd'hui et ce que je serai demain et je ferai toujours de mon mieux pour rester votre fierté et ne jamais vous décevoir.

Que Dieu, le tout puissant, vous préserve, vous accorde santé, bonheur, quiétude de l'esprit et vous protège de tout mal.

A mon cher frère et mes chères sœurs,

Merci d'être toujours à mes côtés, par votre présence, par votre amour dévoué et votre tendresse, pour donner du goût et du sens à ma vie. En témoignage de mon amour et de ma grande affection, je vous prie de trouver dans ce travail l'expression de mon estime et mon sincère attachement. Je prie Dieu, le tout puissant, pour qu'il vous donne bonheur et prospérité.

A mon cher fiancé Rachid

Pour sa disponibilité à entendre mes frustrations et les sources de mon stress les plus affectueux, pour son soutien et sa compréhension. Sans ton aide, tes conseils et tes encouragements ce travail n'aurait vu le jour. Que dieu réunisse nos chemins pour un long commun serein.

A ma belle-famille TAAMOURT

Je vous remercie tout particulièrement pour votre soutien et affection. Puissiez-vous trouver dans ce travail le témoin de mon affection et estime.

*A ma chère cousine, amie et binôme Ouassima ainsi que toute sa famille.
A mes très chers amis (es), pour l'amitié qui m'a toujours unis.
A toutes mes collègues et amies de promotion.*

-NASSIMA-

Dédicaces

*A l'aide de « Allah » le tout puissant, qui m'a accordé
la force, le courage et les moyens afin de pouvoir réaliser ce travail.
J'ai l'agrément de dédier cet accomplissement :*

*A la mémoire de mon très cher père, qui peut être fier et trouver ici le résultat de longues
années de sacrifices et de privations pour m'aider à avancer dans la vie. Puisse Dieu faire
en sorte que ce travail porte son fruit et de l'accueillir dans son vaste paradis ; Merci pour
les valeurs nobles, l'éducation et le soutien permanent venu de toi.*

*A ma très chère mère, qui a œuvré pour ma réussite, de par son amour, son soutien, tous
les sacrifices consentis et ses précieux conseils, pour toute son assistance et sa présence
dans ma vie, reçois à travers ce travail aussi modeste soit-il, l'expression de mes
sentiments et de mon éternelle gratitude.*

*A mes très chers frères et très chères sœurs qui n'ont cessé d'être pour moi des exemples de
persévérance, de courage et de générosité.*

*A toute ma famille et mes proches.
A ma chère amie et collègue Nassima ainsi que toute sa famille.*

*A mes très chers amis (es) que j'aime beaucoup, à qui je souhaite le succès, pour l'amitié
qui nous a toujours unis.*

A toutes mes collègues et amies de promotion.

*A ceux qui m'ont toujours encouragé pour que je réussisse
dans mes études pour leurs sacrifices et leurs soutiens.
A ceux et celles qui m'ont aidé d'une façon ou d'une autre, de près ou de loin
dans mon travail, je les remercie du fond du cœur.*

-SIMA-

Remerciements

Nous remercions tout d'abord, louange à « Allah » qui nous avoir guidé sur le droit chemin tout au long du travail et de nous avoir inspiré les bons pas et les justes reflexes.

Sans sa miséricorde, ce travail n'aurait pas abouti.

*Nous tenons à exprimer toute nos reconnaissances et remerciements à **Mme ATMANI**, pour avoir acceptée la charge d'être promotrice de ce mémoire. Nous la remercions pour sa disponibilité, ses pertinents conseils, ses orientations et pour les efforts qu'elle avait consentis durant la rédaction de ce mémoire, ainsi pour son soutien moral et scientifique qui nous a permis de mener à terme ce projet.*

*Nous tenons à remercier spécialement **Mme YOUS** pour son aide et précieux conseils dans le laboratoire durant la période expérimentale et même pour ces aide à réaliser ce travail.*

Merci aux doctorants et techniciens de laboratoire de génétique et BPC.

*Notre profonde gratitude et nos remerciements vont également aux membres du jury : **Mme ABDERRAHIM-KHAMTACHE** pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant d'examiner ce modeste travail et **Mme CHAHER** pour l'honneur qu'il nous fait par sa présence en qualité de présidente du jury.*

Un très grand merci à tous

Sommaire

Liste des abréviations	
Liste des figures	
Liste des tableaux	
Introduction.....	1
CHAPITRE I : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE	
I.1- L'ESTOMAC.....	2
I.1.1- Définition et anatomie.....	2
I.1.2- Histologie.....	2
I.1.3- Physiologie.....	3
I.1.4- Les cellules pariétales.....	5
I.2- L'ULCERE.....	9
I.2.1- Physiopathologie de l'ulcère.....	9
I.3- LA THERAPEUTIQUE DE L'ULCERE.....	10
I.3.1- Les mécanismes physiologiques de protection anti-ulcère.....	11
I.3.2- Les traitements médicamenteux anti-ulcère.....	13
CHAPITRE II : MATERIELS ET METHODES	
II.1- MATERIEL ANIMAL.....	16
II.2- METHODES.....	16
II.2.1- Evaluation de l'activité anti-ulcère <i>in vivo</i> de l'Oméprazole et la Curcumine.....	16
II.2.2- Evaluation de l'activité de la H ⁺ /K ⁺ -ATPase <i>in vitro</i>	19
II.2.3- Evaluation comparative de l'activité antiacide <i>in vitro</i> du NaHCO ₃ en utilisant le modèle du suc gastrique artificiel.....	20
II.2.4- Analyse statistique.....	22
CHAPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION	
III.1- RESULTATS.....	23
III.1.1- Effet de l'Oméprazole et la Curcumine sur l'ulcère induit par l'éthanol <i>in vivo</i>	23
III.1.2- L'effet de l'Oméprazole et la Curcumine sur l'activité de H ⁺ /K ⁺ -ATPase <i>in vitro</i>	25
III.1.3- L'évaluation de la température sur le pH.....	26
III.2- DISCUSSION.....	29
CONCLUSION.....	35
Références bibliographiques.....	36
Glossaire	

Liste des abréviations

- ADN:** Acide désoxy ribonucléique.
- AINS:** Anti inflammatoire non stéroïdiens.
- AMPC:** Adénosine mono phosphate cyclique.
- ATP:** Adénosine triphosphate.
- CAT:**Catalase.
- Cellules D:** Cellule à somatostatine.
- Cellules G:** Cellules neuroendocrines à gastrine.
- CMC:** Carboxymethyl cellulose.
- COX-1, COX-2:**Cyclo-oxygénase 1et 2.
- ECL:** Enterochromaffin like.
- EGF:** Facteur épidermique de croissance.
- EROs:** Espèces réactives de l'oxygène.
- GPX:** Glutathion peroxydase.
- GR:** Glutathion réductase.
- GSH:** Glutathion.
- HCl:** Acide chlorhydrique.
- HCO₃:** Bicarbonate.
- H₂CO₃:** Acide carbonique.
- H⁺, K⁺-ATPase:** Hydrogène potassium adénosine triphosphatase.
- H₂O₂:** Peroxyde d'hydrogène.
- HO·:** Radical hydroxyle.
- HOCl:** Acidehypochloreux.
- H. pylori:*** *Helicobacter pylori*.
- HSP70:** Heat shock protein 70.
- IC50:** Concentrations inhibitrices 50%.
- IPPs:** Inhibiteurs de la pompe à protons.
- KCl:** Chlorure de potassium.
- MgCl₂:** Magnésium dichloride.
- NaCl:** Chlorure de sodium.

NaHCO₃: Bicarbonate de sodium.

NP-SH: Composants non-protéiques endogènes sulfhydriles

O₂^{•-}: Anion superoxyde.

O₂¹: Oxygène singulet.

PBS: Tampon phosphate salin.

PGs: Prostaglandines.

Pi: Phosphate inorganique.

Prot: Protéines.

ROOH: Hydroperoxydes de lipide.

SEM: Standard error of the mean.

SH: Sulfhydryles.

SOD: Superoxyde dismutase.

TCA: Acide trichloroacétique.

Tris/HCl: Hydroxyméthyl aminométhane hydrochloride.

Liste des figures

Figure 01: Anatomie de l'estomac	2
Figure 02: Structure histologique de la paroi gastrique.....	3
Figure 03: La cellule pariétale	5
Figure 04: Le mécanisme de la sécrétion d'acide chlorhydrique par la cellule pariétale	6
Figure 05: Représentation hypothétique de l'H ⁺ /K ⁺ -ATPase gastrique dans la membrane du canalicule sécrétoire de la cellule pariétale	7
Figure 06: Le contrôle de la sécrétion d'acide gastrique au niveau de la cellule pariétale...	8
Figure 07: La structure chimique de base des phénols.....	12
Figure 08: Les étapes de formation du complexe inhibiteur d'un IPP dans les canalicules sécrétoires	15
Figure 09: Elevage des souris au sein de l'animalerie (photographie originale)	16
Figure 10: Photographie originale de la voie d'administration (gavage intra gastrique)....	17
Figure 11: Photographie originale des étapes de dissection des souris	18
Figure 12: Photographie originale d'un modèle d'estomac artificiel	21
Figure 13: Photographie originale des estomacs (G 0,8x10); A: Estomac normal (contrôle négatifs); B: Estomac traité par l'éthanol (les lésions sont montrés par des flèches)	23
Figure 14: Photographie originale d'un estomac (G 0,8x10); A) traité avec de l'Oméprazole; B) traité avec la Curcumine (les lésions sont montrés par des flèches).....	24
Figure 15: Représentation de l'effet de l'Oméprazole et la Curcumine sur l'ulcère induit par l'éthanol chez les souris.	24
Figure 16: Représentation de l'effet de l'Oméprazole et de la Curcumine sur l'activité de la pompe à protons.	25
Figure 17: Représentation de l'effet de la température sur l'activité antiacide du bicarbonate de sodium (BS).	26
Figure 18: Représentation graphique de l'évaluation du pH du suc gastrique artificiel comparé à l'eau suivant le temps (min) à 37°C. BS: bicarbonate de sodium; ED: eau distillée.	27
Figure 19: Représentation en histogramme de l'effet de suc gastrique artificiel sur les concentrations de bicarbonate de sodium (BS)	28
Figure 20: Structure chimique A: Oméprazole; B:Curcumine.....	30

Liste des tableaux

Tableau I: Répartition des différents groupes selon le type de traitement administré 17

INTRODUCTION

L'ulcère gastrique est un problème mondial avec une incidence croissante caractérisé par une atteinte à l'intégrité de la muqueuse gastrique ou duodénale (**Miller, 1987**). Il est souvent causé par un déséquilibre entre les facteurs défensifs et les facteurs agressifs (**Miller, 1987**). L'un des facteurs agressifs majeurs dans le développement de l'ulcère est le stress oxydatif qui mène à l'hypersécrétion d'acide chlorhydrique par l'action de la pompe à protons H^+/K^+ -ATPase (**Phull et al., 1995**). Pour cela, cette dernière, qui fait partie des membranes des cellules pariétales de la muqueuse gastrique, est la cible thérapeutique des inhibiteurs de pompes à protons (IPPs) (**Sachs et al., 1995**).

L'Oméprazole est l'un des IPPs les plus utilisés dans le traitement des désordres liés à la sécrétion d'acide gastrique (**Ekstrom et al., 2004**). Il a fait son entrée sur le marché en 1989 provoquant une révolution dans la thérapeutique digestive (œsophage et estomac) en remplaçant les différents médicaments anti-sécrétoires (Cimétidine, Ranitidine, Bismuth) (**Soons et al., 1992**). Malgré son efficacité, il doit être pris pendant longtemps car son effet est transitoire. Les chercheurs commencent donc à s'intéresser à des molécules naturelles aussi efficaces que l'Oméprazole ou ses dérivés mais avec des effets plus durables. La Curcumine appartenant à la famille des zingibéracées est connu pour empêcher des problèmes gastriques principaux tels que l'hyperacidité et l'ulcère (**Siddaraju et Shylaja, 2007**).

L'étude courante est menée dans le but d'évaluer l'activité gastro-protectrice de la Curcumine comparée à l'Oméprazole contre l'ulcération induite par l'éthanol chez les souris. Des essais *in vitro* ont été aussi entrepris pour déterminer l'activité de la pompe à protons en présence ou absence des deux molécules par la mesure du phosphore inorganique (Pi) libéré par les cellules pariétales. L'étude de l'effet antiacide du bicarbonate de sodium ($NaHCO_3$) en employant un modèle d'estomac artificiel a été entreprise afin de déterminer l'effet du bicarbonate sur le pH, la durée et sa capacité de neutralisation de l'acide gastrique artificiel.

CHAPITRE I

*SYNTHESE
BIBLIOGRAPHIQUE*

I.1- L'ESTOMAC

I.1.1- Définition et anatomie

L'estomac est situé sous le diaphragme dans la région gauche de l'abdomen. Il est un renflement du tube digestif en forme de J qui relie l'œsophage au duodénum (figure 01) (Guénard ,1991). La face latérale convexe de l'estomac est nommée grande courbure de l'estomac tandis que sa face médiale concave est nommée petite courbure de l'estomac (Pocock et Richard, 2004). Les principales régions de l'estomac sont :

- Le cardia, la zone entourant l'abouchement de l'œsophage dans l'estomac.
- Le fundus gastrique, la région située sous le diaphragme et au-dessus du l'orifice du cardia.
- Le corps de l'estomac qui est la portion moyenne.
- La partie pylorique constituée de l'antra et le canal pylorique formé par une portion supérieure large et rétrécie qui se termine par le pylore et qui se ferme par le sphincter pylorique (Pocock et Richard, 2004).

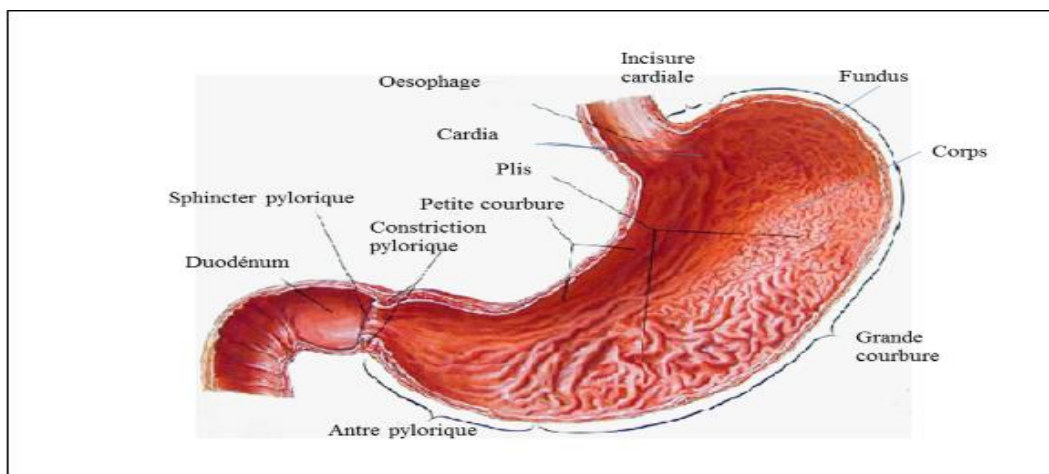


Figure 01: Anatomie de l'estomac (Moore et Dalley, 2001).

I.1.2- Histologie

L'estomac est caractérisé par une paroi très épaisse organisée en quatre couches (Figure 02):

- La muqueuse interne de l'estomac formée d'un épithélium qui s'invagine pour former de nombreux replis, les cryptes, au fond desquelles se trouvent les glandes gastriques (Fortin et al., 2008).
- La sous-muqueuse, séparée de la muqueuse par une fine couche musculaire et contient de nombreux vaisseaux sanguins et lymphatiques (Fortin et al., 2008).

- La musculuse constituée de trois couches une couche oblique interne, une couche circulaire moyenne et une couche longitudinale externe.
- La séreuse péritonéale est la tunique externe de l'estomac qui se compose de tissu conjonctif lâche et de péritoine viscéral (Marieb, 2000).

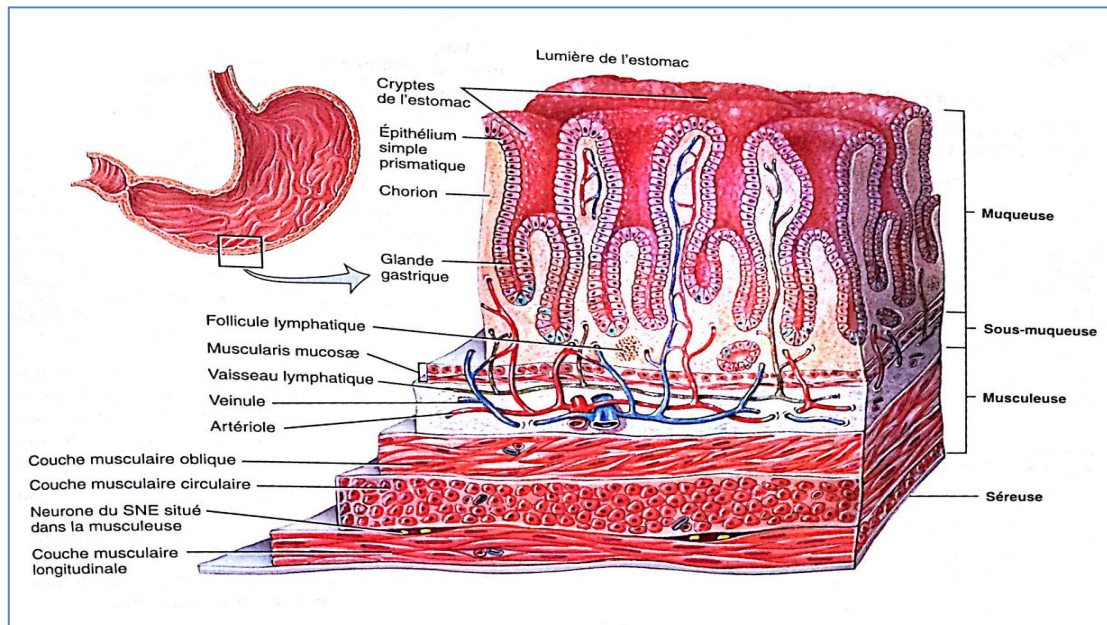


Figure 02: Structure histologique de la paroi gastrique (Tortora et Derrickson, 2010).

I.1.3- Physiologie

Les fonctions de l'estomac sont assurées par les composants de sa paroi, la muqueuse gastrique qui renferme les glandes sécrétoires, qui diffèrent selon la localisation au sein de l'estomac et cette sécrétion est dominée par la sécrétion acide chlorhydrique (HCl) (Bado et Sobhani, 2011).

I.1.3.1- Les sécrétions gastriques

Le rôle majeur de l'estomac est de transformer les aliments en chyme semi-liquide pour les rendre acceptables à l'intestin, cette transformation est possible grâce au suc gastrique qui est produit par les glandes gastriques situées au niveau de trois principaux types de muqueuses gastriques (Menche, 2006):

La muqueuse cardiale: se situe au niveau du cardia.

La muqueuse fundique: se situe dans la grosse tubérosité et le corps de l'estomac (Beaugerie et Sokol, 2014), formées essentiellement de trois types de cellules:

- Cellules pariétales: appelées aussi cellules bordantes ou oxyntiques qui sécrètent (HCl) et le facteur intrinsèque.

- Cellules principales: sécrètent le pepsinogène qui est la forme inactive de la pepsine, une enzyme protéolytique (**Tortora et Derrickson, 2010**).
- Cellules neuroendocrines : appelées cellules entero-chromaffin-like (ECL) produisent de l'histamine.

La muqueuse pylorique: se localise dans l'antrum qui sont contournées et constituées principalement de:

- Cellules à mucus du collet, qui sont largement prédominantes vers le milieu et le sommet des glandes, produisent un type de mucus à base de mucine (**Menche, 2006**).
- Cellules neuroendocrines à gastrine ou cellules G, la gastrine étant une hormone stimulant la synthèse de (HCl), elles sont localisées au tiers moyen des tubes glandulaires.
- Quelques autres cellules neuroendocriniennes (cellules EC qui sont nombreuses dans l'antrum et la région fundique sécrétant de la sérotonine et les cellules à somatostatine (cellules D), caractérisées par la présence de longs prolongements cellulaires qui les mettent en contact avec les capillaires sanguins et les cellules de voisinage (cellules G) sécrétant de la somatostatine (**Alison et al., 2006**).

I.1.3.2- Le suc gastrique

Le suc gastrique est un liquide acide, gluant et incolore. Le volume quotidien sécrété varie entre 1 et 1,5 litres, et le débit de la sécrétion est rythmé par les repas (**Ader et al., 2006**).

Le suc gastrique est formé principalement de pepsine, HCl, de mucus ainsi que de bicarbonate (HCO_3).

- Le pepsinogène est un précurseur enzymatique inactif transformé en une enzyme protéolytique active, la pepsine par l'acidité gastrique (**Stevens et Lowe, 2006**), cette dernière dégrade des protéides en peptides.
- Le mucus protège la paroi de l'estomac contre l'acidité.
- Le HCl est caractérisé par plusieurs fonctions en particulier la transformation du pepsinogène en pepsine (**Guénard, 1991**). De plus, ce dernier agit comme désinfectant contre les bactéries qui sont absorbées avec la nourriture (**Menche, 2006**).
- Les HCO_3 participent dans la défense de la muqueuse gastrique contre l'acidité (**Guénard, 1991**).
- Le facteur intrinsèque, est une glycoprotéine sécrétée par les cellules pariétales de la muqueuse de l'estomac. Très abondantes dans le suc. Il est nécessaire à l'absorption intestinale de la vitamine B₁₂ (ou cobalamine) (**Pocock et Richard, 2004**).

I.1.4- Les cellules pariétales

Les cellules pariétales sont de grosses cellules pyramidales avec un noyau central et un cytoplasme éosinophile pâle qui apparaît souvent vacuolaire, surtout au contour du noyau (figure 03) (Stevens et Lowe, 2006). Les cellules pariétales sont responsables de la sécrétion de HCl. Au repos, ces cellules exposent de nombreuses vésicules cytoplasmiques qui fusionnent avec la membrane apicale donnant ainsi un dense réseau de canalicules sécrétoires lorsque la cellule est stimulée (Ader *et al.*, 2006).

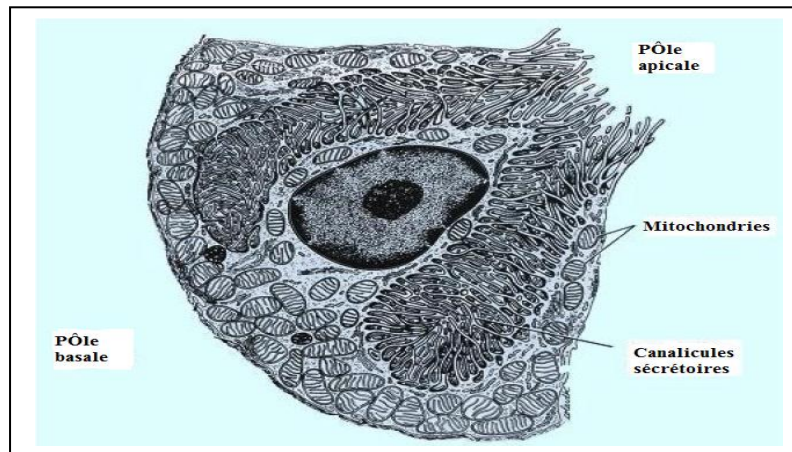


Figure 03: La cellule pariétale (Ito, 1987).

I.1.4.1- Mécanisme de sécrétion acide

Cette sécrétion est assurée par la pompe à protons ou hydrogène potassium adénosine triphosphatase (H^+/K^+ -ATPase), située sur la face luminale des canalicules sécrétoires de la cellule pariétale qui utilise l'adénosine triphosphate (ATP) comme source d'énergie nécessaire à sa phosphorylation.

Chaque cycle catalytique de phosphorylation conduit à un transfert d'ion d'hydrogène (H^+) vers la lumière gastrique et un ion de potassium (K^+) vers le cytoplasme pariétal. Ce phénomène de transport est également couplé à un canal membranaire permettant le transport de K^+ de la lumière gastrique ce transport étant lui-même électriquement couplé à un transport d'ion chlore (Cl^-) à travers un autre canal (Ader *et al.*, 2006).

Les ions H^+ proviennent de la dissociation d'acide carbonique (H_2CO_3), produit formé à partir de dioxyde de carbone (CO_2) et d'eau (H_2O) produisant H^+ et HCO_3^- par une anhydrase carbonique au niveau de la cellule pariétale, les HCO_3^- ainsi formés sont éjectés dans le sang tandis que l'ion H^+ est excrété grâce à l'énergie provenant du clivage de l'ATP par une H^+/K^+ -ATPase, il est alors échangé contre un ion K^+ venant de la lumière gastrique (figure 04) (Guénard, 1991).

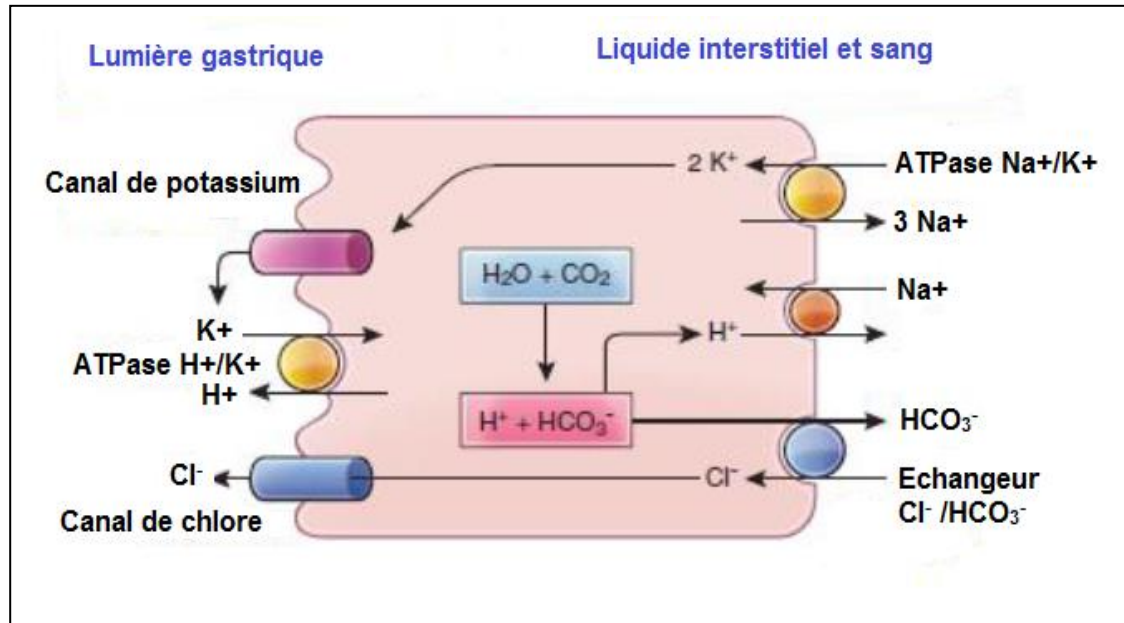


Figure 04: Le mécanisme de la sécrétion d'acide chlorhydrique par la cellule pariétale (Bado et Sobhani, 2011).

I.1.4.2- La pompe à protons

La pompe à protons est une enzyme transmembranaire, qui transporte l'ion H^+ en utilisant l'ion K^+ comme contre-ion, d'où son appellation «pompe à protons» ou H^+/K^+ -ATPase (Beaugerie et Sokol, 2014). Cette pompe comprend deux sous-unités distinctes, α et β qui sont associées sous forme dimérique ($\alpha\beta$) ou tétramérique ($\alpha\beta$)₂ (figure 05) (Canfield *et al.*, 1990). La sous-unité α représente la structure active, qui présente au moins 8 domaines transmembranaires, et remplit à la fois les fonctions enzymatiques et de transport transmembranaire des ions. Son fonctionnement peut être schématiquement décrit comme une alternance entre deux états conformationnels:

- Etat E1 (non phosphorylé), possédant des sites cytosoliques de faible affinité pour K^+ .
- Etat E2 (phosphorylé), présentant des sites extracellulaires de forte affinité pour K^+ .

La sous-unité β , joue, quant à elle, un rôle structural en assurant le maintien de la structure ainsi que le repliement de la sous-unité α (Bado et Sobhani, 2011).

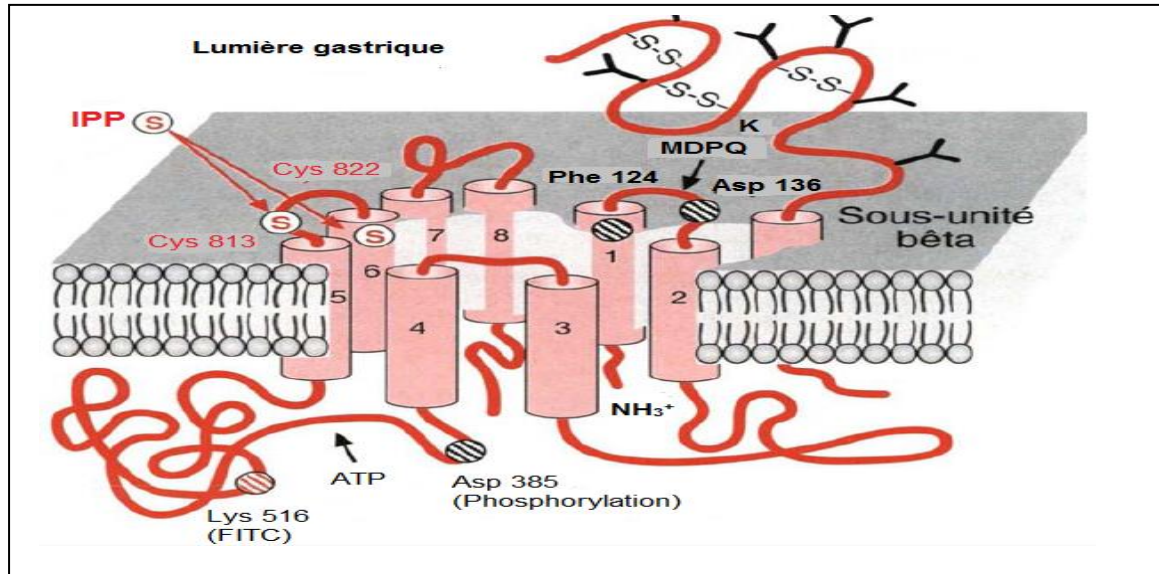


Figure 05: Représentation hypothétique de l' H^+/K^+ -ATPase gastrique dans la membrane du canalicule sécrétoire de la cellule pariétale (Lewin, 1995).

I.1.4.3- Mécanisme de régulation de la sécrétion acide

La régulation de la sécrétion de l'acide gastrique se déroule en trois phases :

- Une phase céphalique: suite à une stimulation du nerf vague déclenchée par la pensée, la vue, l'odeur ou le contact des aliments dans la bouche, qui initie la sécrétion d'acide gastrique avant l'arrivée des aliments dans l'estomac (Ader *et al.*, 2006).
- Une phase gastrique: l'arrivée des aliments dans l'estomac est le principal stimulateur des cellules à gastrine qui entraîne l'augmentation progressive de la sécrétion des ions H^+ (Lacour et Belon, 2015).
- Une phase intestinale: l'arrivée dans le duodénum d'un chyme acide diminue la sécrétion acide gastrique à un niveau bas par la sécrétion de la sécrétine mais probablement aussi d'autres peptides digestifs (Ader *et al.*, 2006).

L'activité sécrétoire des cellules pariétales est modulée en permanence par voie endocrine (gastrine, sécrétine), paracrine (histamine, somatostatine) et nerveuse (acétylcholine) (figure 06) (Ader *et al.*, 2006). La sécrétion du HCl est stimulée par l'ion Ca^{2+} qui est le principal modulateur de ces événements (ouverture du canal K^+) et par l'adénosine monophosphate cyclique (AMPC) (ouverture du canal Cl^-) (Dive, 1990). Les principaux stimulants de la sécrétion gastrique sont:

La gastrine: sécrétée par les cellules G des glandes antre-pyloriques, elle agit par voie endocrine soit directement sur la cellule pariétale ou indirectement par la stimulation de la

sécrétion de l'histamine par liaison au récepteur des cellules ECL (**Bado et Sobhani, 2011**).

L'histamine: sécrétée par les cellules ECL en réponse à la stimulation par la gastrine et l'activation parasympathique, elle agit sur la cellule pariétale par l'intermédiaire de récepteurs histaminique de type H₂ (**Ader et al., 2006**).

L'acétylcholine: libérée par les neurones post-ganglionnaires du système nerveux parasympathique (nerf vague), elle agit par voie nerveuse soit directement sur la cellule pariétale (récepteurs M₃), ou indirectement par stimulation de la sécrétion de la gastrine par les cellules G et des histaminocytes par les cellules ECL (**Beaugerie et Sokol, 2014**).

D'autre part les principaux inhibiteurs de la sécrétion gastrique sont:

La somatostatine: produite par les cellules D de l'antra pylorique qui représente le principal facteur inhibiteur de la sécrétion acide, elle agit par voie paracrine soit directement sur la cellule pariétale et indirectement sur les cellules ECL en inhibant la libération de l'histamine (**Beaugerie et Sokol, 2014**).

La sécrétine: hormone digestive duodénale, elle est libérée dans le sang en réponse à l'arrivée des nutriments dans le duodénum et participe à l'inhibition de la sécrétion pariétale acide car elle favorise la sécrétion de la somatostatine (**Ader et al., 2006**).

Les prostaglandines (PGs): agissent par voie paracrine, particulièrement PGA₁, PGE₁ et PGE₂, qui inhibent les sécrétions acides basales. Les PGs agissent directement sur les cellules pariétales via des récepteurs spécifiques couplés à une inhibition de l'accumulation intracellulaire d'AMPC induite par l'histamine (**Bado et Sobhani, 2011**).

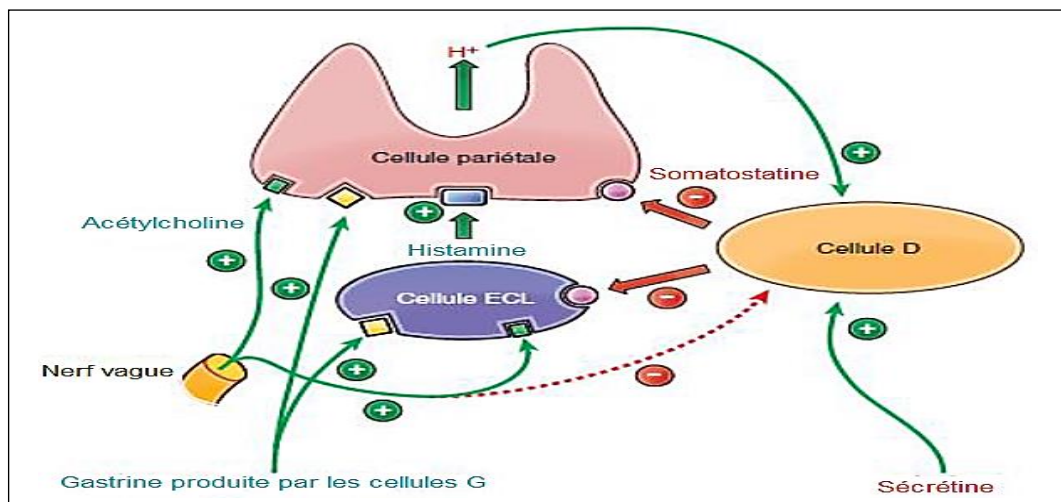


Figure 06: Le contrôle de la sécrétion d'acide gastrique au niveau de la cellule pariétale (**Beaugerie et Sokol, 2014**).

I.2- L'ULCÈRE

L'ulcère gastrique est une maladie chronique récidivante caractérisée par une perte de substance du revêtement épithélial, cutané ou muqueux, sans tendance à la cicatrisation spontanée (**Baghad et al., 2010**).

I.2.1- Physiopathologie de l'ulcère

L'ulcère se développe quand il y a un déséquilibre entre les facteurs agressifs et protecteurs sur la surface luminale des cellules épithéliales, les facteurs agressifs étant l'infection par la bactérie *Helicobacter pylori* (*H. pylori*), HCl et les anti-inflammatoires non-stéroïdiens (AINS). L'ischémie, l'hypoxie, le tabagisme et l'alcool sont tous des générateurs de stress oxydant contribuent aussi à l'étiologie de l'ulcère. D'autre part, les facteurs défensifs incluent le bicarbonate, la couche de mucus et les PGs (**Kalant et al., 2007**). Notre attention se concentre sur le stress oxydant et les AINS, les principales causes de l'ulcère.

I.2.1.1-Facteurs agressifs

- **Le stress oxydant**

Le stress oxydant est engendré par un déséquilibre entre les antioxydants/pro-oxydants cellulaires soit par déficit des antioxydants ou par suite d'une surproduction des espèces réactives de l'oxygène (EROs). Cette dernière provoque des lésions directes sur les molécules biologiques (ADN, protéines, lipides et glucides) (**Yoshikawa et al., 2000**), ce qui mène à plusieurs maladies (cancer, maladies cardiovasculaires et dégénératives, ulcère...). En effet, les EROs dans le tube digestif sont produites par les réactions enzymatiques contribuant à la digestion ainsi que toute molécule consommée (médicament ou autre) qui provoque leur formation. Ces EROs qui incluent des composés radicalaires tels que le superoxyde ($O_2\cdot^-$), le radical hydroxyle ($HO\cdot$), les hydroperoxydes de lipide (ROOH) et les composés non radicalaires réactifs comprenant l'oxygène singulet (1O_2), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et l'acide hypochloreux (HOCl), attaquent la paroi gastro-intestinale causant des lésions qui génèrent l'ulcère gastrique (**Bedard et Krause, 2007**).

- **Les anti inflammatoire non stéroïdiens**

Les AINS inhibent la voie de la synthèse des PGs catalysées par la cyclooxygénase (COX) qui est à la base de l'action anti-inflammatoire. La COX existe sous deux iso-formes, COX-1 et COX-2 et catalyse la conversion de l'acide arachidonique en PGs. La COX-1 est impliquée dans la modulation de la sécrétion acide et la protection de la muqueuse gastrique alors que l'expression de COX-2 se produit dans certains types de cellules par les

agents pro-inflammatoires ou mitogènes, y compris les cytokines, et en réponse aux dommages des tissus (**Ferraz et al., 1997**). Il existe plusieurs mécanismes d'induction de l'ulcère par les AINS:

- L'inhibition de la COX-1 mène à une diminution de la sécrétion de mucus et de HCO_3^- , réduit l'écoulement muqueux de sang et cause des dommages vasculaires
- L'inhibition de la formation de PG a comme conséquence une augmentation rapide et significative du nombre de neutrophiles adhérant à l'endothélium, qui cause alternativement la stase micro-vasculaire et les lésions de la muqueuse par l'ischémie et la libération des EROs (**Halter et al., 2001**).
- Les AINS augmentent la perméabilité gastro-intestinale permettant aux facteurs agressifs du lumen d'accéder à la muqueuse (**Halter et al., 2001**).
- Les AINS découplent la phosphorylation oxydante mitochondriale, qui est associée aux changements de la morphologie mitochondriale et une diminution de l'ATP intracellulaire nécessaire pour le maintien du Potentiel d'hydrogène (pH) intracellulaire (**Mahmud et al., 1996**).

I.2.1.2- Facteurs protecteurs

Le mélange d'acide-pepsine du suc gastrique dénature et digère les protéines alimentaires. Cependant, le mur de l'estomac et du duodénum, constitué de protéines, doit être protégé contre l'action nocive du suc gastrique. Les mécanismes suivants y sont impliqués:

1. Un film de mucus colloïdal de 0,1-0,5mm d'épaisseur protège la surface de l'épithélium gastrique.
2. La sécrétion des ions HCO_3^- à la suite du fonctionnement de la pompe à protons contribue à protéger contre les ions H^+ qui ont pénétré le lumen gastrique. Les PGs sont des stimulants importants de la sécrétion de HCO_3^- .
3. En outre, l'épithélium de l'estomac lui-même empêche en grande partie la pénétration des ions H^+ . Ces propriétés sont régulées par le facteur épidermique de croissance (EGF) contenu dans la salive (**Silbernagl et Lang, 2000**).

I.3- LA THERAPEUTIQUE DE L'ULCERE

Plusieurs classes d'agents cytoprotecteurs exogènes et endogènes, ces derniers sont présents dans une grande variété de cellules, y compris la muqueuse gastrique qui est avérée efficace dans la gestion des désordres d'acidité gastrique (**Odashima et al., 2002**).

I.3.1- Les mécanismes physiologiques de protection anti-ulcère

- Les composants sulfhydriles endogènes non-protéiques (NP-SH)

La vasoprotection semble être le mécanisme commun de la gastroprotection par les composés liés aux groupes sulfhydryles (SH) parce qu'ils diminuent les dommages vasculaires induits par les EROs et augmentent l'écoulement de la muqueuse gastrique dans le sang. En effet, une augmentation du NP-SH limite la production des EROs (**Glavin et Szabo, 1992**).

- Les protéines du choc thermique (HSP)

Les protéines du choc thermique (HSP) sont impliquées dans les mécanismes de défense de la muqueuse gastrique au niveau intracellulaire (**Choi et al., 2009**), la famille HSP70 fonctionne comme chaperon moléculaire et réduit la dénaturation et l'agrégation provoquées par la tension des protéines intracellulaires. En plus, de ses activités surveillantes, Hsp70 exerce une action cytoprotective en protégeant des mitochondries et par l'interférence du programme apoptotique provoqué par le stress (**Rokutan, 2000**).

- Antioxydants

Un antioxydant est défini comme une substance qui agit même à faible dose, à ralentir ou inhiber le phénomène d'oxydation (**Shimizu et al., 2004**) qui représente la première défense contre les lésions provoquées au système gastro-intestinal par les EROs (**Pinto et al., 2010**). Les antioxydants peuvent être endogènes ou exogènes:

- Antioxydants enzymatiques endogènes

Les antioxydants enzymatiques principaux sont: la superoxyde dismutases (SOD), la catalase (CAT), la glutathion peroxydase (GPX), la glutathion réductase (GR) et la superoxyde réductase qui est une oxydoréductase présente seulement dans les micro-organismes anaérobies et facultatifs; la SOD et la catalase stimulent les principales défenses antioxydants contre les EROs. La GPX joue un rôle important dans la protection des cellules contre les effets nocifs de la décomposition de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂) (**Bhattacharyya et al., 2014**).

- Antioxydants non-enzymatiques endogènes

Le glutathion est présent dans toutes les cellules eucaryotes sous sa forme réduite GSH, la thioredoxine et la mélatonine sont aussi des antioxydants endogènes qui jouent un rôle dans la neutralisation des espèces réactives oxygénées. Les antioxydants non-enzymatiques exogènes sont représentés par la vitamine C, vitamine E, les caroténoïdes, les minéraux

(Zinc, cuivre, manganèse, fer et sélénium) et les polyphénols tels que les flavonoïdes (Bhattacharyya *et al.*, 2014). Ces derniers, d'origine végétale, sont des constituants essentiels des plantes médicinales souvent utilisées traditionnellement pour le traitement de maladies diverses telles que l'ulcère (Farzaei *et al.*, 2015).

- La phytothérapie et l'ulcère

L'extraction de principes actifs des plantes a permis de passer progressivement d'une phytothérapie traditionnelle souvent empirique, à une thérapie moderne, acceptée scientifiquement. Les vertus des plantes médicinales sont attribuées à leur contenu en polyphénols, connus dans le domaine scientifique pour leurs activités anti-tumorales, anti-inflammatoires antiallergiques et anti-cancer. Ils sont également actifs sur l'obésité, le diabète (Atmani *et al.*, 2009). La structure chimique de base des polyphénols (figure 07) est caractérisée par un ou plusieurs noyaux aromatiques hydroxylés. Les polyphénols sont classés en différents groupes en fonction du nombre de noyaux aromatiques qui les composent et des substitutions qui les relient (Boros *et al.*, 2010).

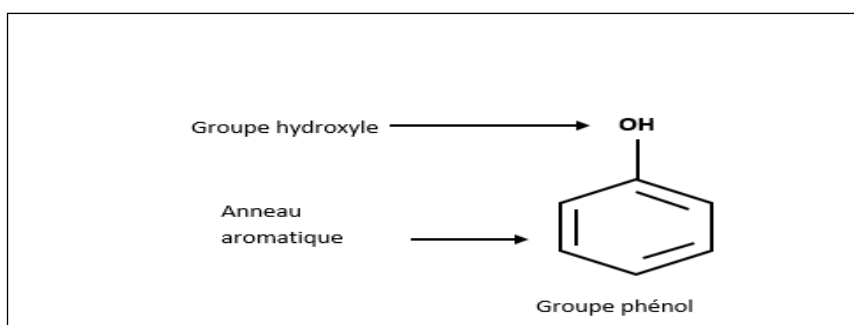


Figure 07 : La structure chimique de base des phénols (Boros *et al.*, 2010).

Les composés phénoliques peuvent être répartis en deux grands groupes : les flavonoïdes et les non-flavonoïdes.

-Les flavonoïdes :

Ce sont les composés les plus abondants parmi tous les composés phénoliques comprenant 15 atomes de carbone formant une structure C6-C3-C6, soit deux noyaux aromatiques reliés par un pont de 3 carbones. On distingue les flavonols, flavanones, flavones, anthocyanidines, isoflavones, flavanols (catéchines et proanthocyanidines).

-Les non-flavonoïdes :

Les principaux non-flavonoïdes d'importance alimentaire sont les acides phénoliques, les acides hydroxycinnamiques et les stilbènes et les Curcumonoïdes (Xiao *et al.*, 2011).

Les Curcumonoïdes: La Curcumine appartient à cette classe de polyphénols hydrophobes dérivé du rhizome de l'herbe *Curcuma longa*. La Curcumine (diferuloylméthane), dont la structure chimique est $C_{21}H_{20}O_6$, représente le composé principal trouvé dans le safran des Indes. Ce dernier a démontré des activités antioxydantes, anti-inflammatoires, antimicrobiennes, et anticancéreuses (**Sharma et al., 2005**).

La thérapeutique antiulcéreuse des polyphénols repose sur les activités suivantes:

- Les polyphénols présentent un fort potentiel thérapeutique sur l'infection de *H. Pylori*, en empêchant l'activité des enzymes essentielles de ce microbe pathogène comme celle de l'uréase, empêchant ainsi son adhérence au tissu gastrique. Ils contribuent aussi au blocage des changements morphologiques induits par *H. Pylori* dans les cellules épithéliales gastriques (**Farzaei et al., 2015**).

- Les phénols glycosidiques ont un effet anti-sécrétoire tandis que les quinones ont des propriétés cytoprotectives en augmentant la synthèse des PGs (**Lee et al., 2010**).

- Les flavonoïdes protègent la muqueuse gastro-intestinale contre des lésions produites par divers modèles expérimentaux d'ulcère et contre différents agents nécrotiques dont le mécanisme d'action a été révélé dans certains cas. En effet, dans le cas de la quercétine, ce flavonol a un mécanisme anti-sécrétoire, des propriétés antihistaminiques, soit par la diminution des niveaux d'histamine ou bien par l'empêchement du dégagement de l'histamine de la cellule mastocyte gastrique (**Kelly et al., 2009**). La quercétine inhibe aussi la pompe à protons, en diminuant ainsi la sécrétion d'acide gastrique. Les chalcones possèdent des effets cytoprotecteurs, qui augmentent l'écoulement muqueux du sang, stimulent la synthèse des muco-substances dans la muqueuse gastrique et augmentent des niveaux des PGs (**Kelly et al., 2009**).

I.3.2- Les traitements médicamenteux anti-ulcère

Les traitements médicamenteux de l'ulcère visent plusieurs mécanismes.

- **Les antiacides** (Gelox®, Maalox®) neutralisent chimiquement le HCl présent dans la lumière gastrique, après sa sécrétion par les cellules pariétales, ce qui permet d'augmenter le pH luminale à un niveau raisonnable (**Zerbib et Galmiche, 2011**).

- **Les pansements oeso-gastro-intestinaux** (le sucralfate) (Keal®, Ulcar®) agit comme antiulcéreux et protecteur de la muqueuse digestive. En effet, ce dernier se transforme en une substance visqueuse dans le tractus digestif et se fixe spécifiquement sur les lésions de la muqueuse oeso-gastro intestinale (**Zerbib et Galmiche, 2011**).

- **L'éradication de *H. pylori*** qui repose sur la trithérapie de combinaison d'un inhibiteur de la pompe à protons (le plus efficace) avec deux antibiotiques (clarithromycine et le métronidazole) améliore les symptômes et le statut de la maladie (**Gisbert et Calvet, 2011**).

- **Les anti-sécrétoires** tels que :

* Les antihistaminiques H₂: (Azantac®, Raniplex®), ces derniers inhibent la sécrétion gastrique par blocage des récepteurs de l'histamine au niveau de la cellule pariétale. Il en résulte alors une baisse de l'acidité gastrique basale et une diminution de la capacité de sécrétion acide maximale.

* Les prostaglandines physiologiques (Cytotec®, Artotec®) stimulent la production du mucus qui protège la paroi gastrique et contribue à un effet freinateur de la sécrétion d'acide gastrique (**Zerbib et Galmiche, 2011**).

* Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPPs) qui est une classe thérapeutique qui traite des pathologies liées à l'acidité gastrique au niveau de l'estomac. Les IPPs tels que l'Oméprazole et le Picoprazole appartiennent à un groupe de molécules dont le mécanisme d'action cible la pompe à protons des cellules pariétales gastriques (**Vallot et Mathieu, 2007**).

I.3.2.1- Effets pharmacologiques des IPPs - mécanisme d'action

Les IPPs sont des pro-médicaments qui se transforment dans l'environnement acide de l'estomac en une forme active, diminuant ainsi l'acidité gastrique. Leur mode d'action se résume par leur liaison covalente à l'enzyme H⁺/K⁺-ATPase d'une façon irréversible (figure 08). Cette classe est composée de cinq molécules : l'esomeprazole, le lansoprazole, l'oméprazole, le pantoprazole et le rabéprazole (**Morin et al., 2010**). Le mécanisme d'action de ces inhibiteurs comporte trois étapes s'enchaînant rapidement : accumulation, activation et fixation covalente :

- L'accumulation : les IPPs s'accumulent sous forme inactive dans l'espace canaliculaire acide de la cellule pariétale.

- L'activation : le groupement sulfoxyde du médicament est réduit en sulfénamide grâce au pH acide de l'espace canaliculaire. Le sulfénamide possède un soufre réactif interagira avec la pompe à protons.

- L'inhibition : se résume par une liaison covalente irréversible entre la fonction sulfénamide d'un IPP et le groupement thiol de la cystéine 813 de la sous-unité α de la pompe à protons qui se trouve sur la surface luminale de la cellule pariétale (**Lewin, 1995**).

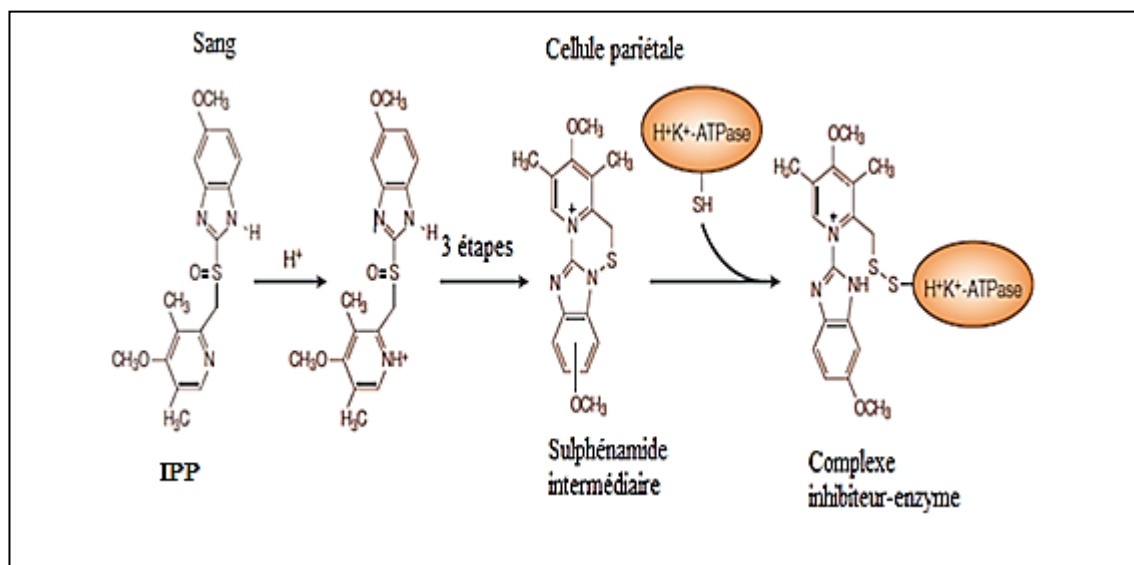


Figure 08: Les étapes de la formation du complexe inhibiteur d'un IPP dans les canalicules sécrétoires (Besancon, 1993).

I.3.2.2- Pharmacocinétique

Les IPPs ont des propriétés pharmacocinétiques semblables dans l'ensemble, mais ils présentent cependant quelques particularités propres à chaque molécule, notamment en ce qui concerne leur biodisponibilité par voie orale et la réversibilité de leurs liaisons aux pompes à protons. Ils sont tous instables en milieu acide et leur absorption au niveau de l'intestin grêle est rapide. Le métabolisme des inhibiteurs de la pompe à protons est exclusivement hépatique. Ils ont une demi-vie d'élimination plasmatique d'environ une heure et l'excrétion se fait sous forme de métabolites, elle se répartit d'à peu près 80% par voie urinaire et 20% par voie fécale (Vallot et Mathieu, 2007).

I.3.2.3- Effets indésirables

Les effets indésirables les plus fréquemment rencontrés sont d'ordre gastro-intestinal. Les IPPs sont responsables des interactions potentielles avec le fer, la vitamine B12 et le calcium et de la survenue des nausées ou vomissements, flatulences, constipation, douleurs abdominales et des diarrhées (Morin *et al.*, 2010).

CHAPITRE II

MATÉRIEL ET MÉTHODES

II- MATERIEL ET METHODES

II.1-MATERIEL ANIMAL

Des souris albinos de type NMRI (Naval Medical Research Institute) (mâles et femelles), provenant de l'institut Pasteur d'Alger, dont l'âge varie de 6 à 10 semaines et le poids allant de 35 à 40g ont été utilisées. Les animaux ont été placés dans des cages à température ambiante de (25-27°C) et un cycle de lumière de 12h par jour, avec un accès libre à l'eau et à l'alimentation de type bouchon (figure 09).



Figure 09: Elevage des souris au sein de l'animalerie (photographie originale).

II.2-METHODES

II.2.1- Evaluation de l'activité anti-ulcère *in vivo* de l'Oméprazole et la Curcumine

a) Principe

Le principe de cette méthode repose sur l'évaluation de l'effet anti-ulcéreux de l'Oméprazole et la Curcumine. Les lésions gastriques ont été induites par un agent ulcérogène qui est l'éthanol (EtOH). Ce dernier, administré par voie intra gastrique, a la capacité de pénétrer rapidement dans la muqueuse gastrique, provoquer l'augmentation de la perméabilité de cette muqueuse ainsi que le dégagement des produits vasoactifs (**Pihan et al., 1987**).

b) Protocole

Le protocole utilisé est celui de **Robert et al. (1979)** avec quelques modifications. Brièvement, un effectif de 24 souris mâles réparties en 04 groupes de 06 chacun ont été privées de nourriture 12h avant le traitement par l'éthanol.

L'Oméprazole (20 mg/Kg) et la Curcumine (200mg/kg) ont été dissous dans du

carboxyméthyle cellulose (CMC à 0,8 %) et ont été administré par gavage à l'aide d'une sonde gastro-œsophagienne (figure 10) 1h avant l'administration de l'éthanol (75%) selon le tableau I.



Figure 10: Photographie originale de la voie d'administration (gavage intra gastrique).

Tableau I: Répartition des différents groupes selon le type de traitement administré.

Groupe	Traitement
I. Contrôle négatif	CMC 0,8 %
II. Ethanol	CMC 0,8 % Ethanol (75%)
III. Oméprazole	Oméprazole (20 mg /kg) Ethanol (75%)
IV. Curcumine	Curcumine (200 mg/kg) Ethanol (75%)

II.2.1.1- Sacrifice des animaux et observation macroscopiques

Une heure après le traitement des différents groupes, les souris ont été sacrifiées par dislocation cervicale sous anesthésie au chloroforme. Les estomacs ont été prélevés suite à une dissection ventro-médiane, puis ont été ouvertes selon la grande courbure, lavés avec une solution PBS froide, le sang et les graisses ont été éliminés. Les estomacs ont été étalés sur un verre de montre pour mieux observer les lésions formées. Les observations ont été réalisées à l'aide d'une loupe binoculaire (G 0,8). Des photographies ont été prises à l'aide d'un appareil numérique (figure 11).

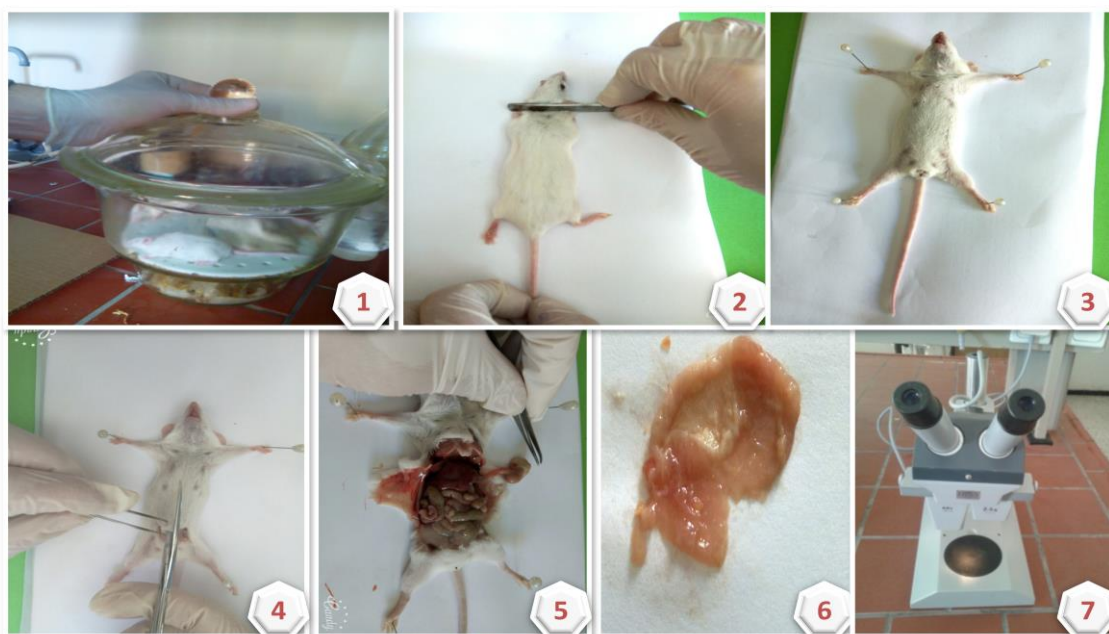


Figure 11: Photographie originale des étapes de dissection des souris.

II.2.1.2- Evaluation de l'activité anti ulcère

La surface des lésions gastriques induites par l'éthanol dans les différents groupes a été mesurée à l'aide du programme image J.

Les résultats obtenus nous ont permis de calculer deux paramètres différents:

-Le pourcentage d'ulcération par la formule suivante:

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

-Le pourcentage de protection ou d'inhibition de l'ulcère pour le groupe traité avec l'Oméprazole et la Curcumine a été calculé selon la formule suivante :

$$\% \text{ Inhibition} = ((U_{Sc} - U_{St}) / U_{Sc}) \times 100$$

USc: surface ulcérée du contrôle non traité par les deux composés testés.

USt: surface ulcérée du test (**Bhargava et al., 1973**).

II.2.2- Evaluation de l'activité de la H⁺/ K⁺-ATPase *in vitro*

L'évaluation de la pompe à protons (H⁺/ K⁺-ATPase) qui est intégrée dans la membrane des cellules pariétales nécessite son isolement.

II.2.2.1- Isolement de la pompe à protons H⁺/ K⁺-ATPase

-L'ATPase gastrique a été préparée à partir des tissus muqueux gastriques de plusieurs souris saines. Les estomacs ont été prélevés, et les couches intérieures ont été grattées pour récupérer les cellules pariétales, homogénéisées au frais, suivi de trois cycles de congélation /décongélation.

-Le mélange a été ensuite centrifugé à 600 g pendant 10 minutes. Le surnageant a été prélevé et a subi une deuxième centrifugation à 10,000 g pendant 10 minutes. Le surnageant a été centrifugé à 30,000 g pendant une heure.

-Après cette dernière centrifugation, le surnageant a été écarté et le culot a été dilué dans du tampon Tris/HCl (60 mM) à un pH 7,4 contenant du MgCl₂ (2 mM) et du KCl (10 mM) (**Smolka et al., 2004; Lutfiah et al., 2015**). La teneur en protéines de l'extrait cellulaire a été déterminée selon la méthode de Bradford (1976).

II.2.2.2- Evaluation de l'inhibition de l'H⁺/K⁺-ATPase

Le protocole adopté est basée sur la quantification du phosphore (Pi) libéré par la pompe H⁺/K⁺-ATPase selon la méthode de (**Chen et al., 1956**) avec quelques modifications.

-Dans ce protocole, l'Oméprazole (0,5-8 mg/ml) et la Curcumine (5-40 mg/ml) ont été pré-incubés avec le mélange réactionnel contenant l'extrait enzymatique pendant 60 min à 37°C.

-La fonction de la pompe à protons a été initiée par addition du substrat d'ATP (2 mM)

puis incubé pendant 30 min à 37°C. L'activité enzymatique a été arrêtée par l'addition d'une solution d'acide trichloroacétique (TCA) à 12%.

-Après une incubation de 10 min à température ambiante la solution a été centrifugée pendant 10 min à 196g. Une solution de sulfate ferreux d'ammonium (10 % d'acide ascorbique; 2,5% d'ammonium molybdate et 6N d'acide sulfurique) a été ajouté au surnageant récupéré. L'absorbance de l'échantillon a été mesuré à 820 nm après 45 minutes d'incubation.

II.2.2.3- Détermination de l'activité de l'H⁺/K⁺-ATPase

L'activité spécifique de la H⁺/K⁺-ATPase a été calculée en présence et en absence d'inhibiteur gastrique spécifique (Oméprazole/Curcumine) de la H⁺/K⁺-ATPase et a été exprimée en µMoles Pi libéré/min/mg de protéines. D'autres part, le pourcentage d'inhibition a été calculé selon l'équation suivante:

$$\% \text{ d'inhibition} = (\text{Ac} - \text{At}) / \text{Ac} \times 100$$

Ac:Absorbance du témoin (en l'absence de l'Oméprazole et la Curcumine).

At: Absorbance du test (en présence de l'Oméprazole et la Curcumine)(Yen et Hsieh, 1998).

II.2.3- Evaluation comparative de l'activité antiacide *in vitro* du NaHCO₃ en utilisant le modèle du suc gastrique artificiel

Le principe de cette méthode repose sur l'évaluation du pouvoir antiacide du bicarbonate de sodium (NaHCO₃) comparé à l'eau distillée selon le protocole décrit par Sandhya *et al.* (2015). Les paramètres comme la détermination du pH de bicarbonate de sodium (NaHCO₃) qui neutralisent les acides gastriques, la mesure du volume et la capacité de neutralisation des acides gastrique. Le NaHCO₃ est généralement employé dans le traitement de l'ulcère comme antiacide.

II.2.3.1- Préparation de suc gastrique artificiel et du NaHCO₃

2g de NaCl et 3,2g de pepsine ont été dissous dans 500 ml d'eau distillée puis 7,0 ml d'HCL ont été ajoutés dans de l'eau distillée (500 ml) pour faire une solution de 1000 ml de

l'acide gastrique artificiel de pH 1,2.

Différentes quantités de NaHCO_3 ont été pesées et dissoutes dans 90 ml d'eau distillée.

II.2.3.2- Détermination du pH

Le pH à 20 et 37°C d'un mélange de solutions qui contient 90 ml de solution de NaHCO_3 ou d'eau distillée et 100 ml de suc gastrique artificiel a été déterminé. Cette opération a été répétée six fois.

II.2.3.3-Détermination de l'effet neutralisant de NaHCO_3 sur l'acide gastrique artificiel

Suivant le modèle de **Vatier *et al.* (1992)** avec quelques modifications, 90 ml de la solution de NaHCO_3 à différentes concentrations (0,39; 6,25 et 250 mg) ou d'eau distillée ont été ajoutés à 100 ml de suc gastrique artificiel à (pH=1,2). 3 ml /min du suc gastrique artificiel ont été rajouté dans le mélange des deux solutions déjà préparé (NaHCO_3 et suc gastrique artificiel), une quantité égale du mélange réactionnel a été vidangée au même moment. Un bain-marie a été utilisé pour maintenir la température à 37°C et un pH-mètre a été joint pour surveiller les valeurs du pH. Le temps ainsi que le volume ont été déterminé pour atteindre un pH de 1,2 (figure 12).

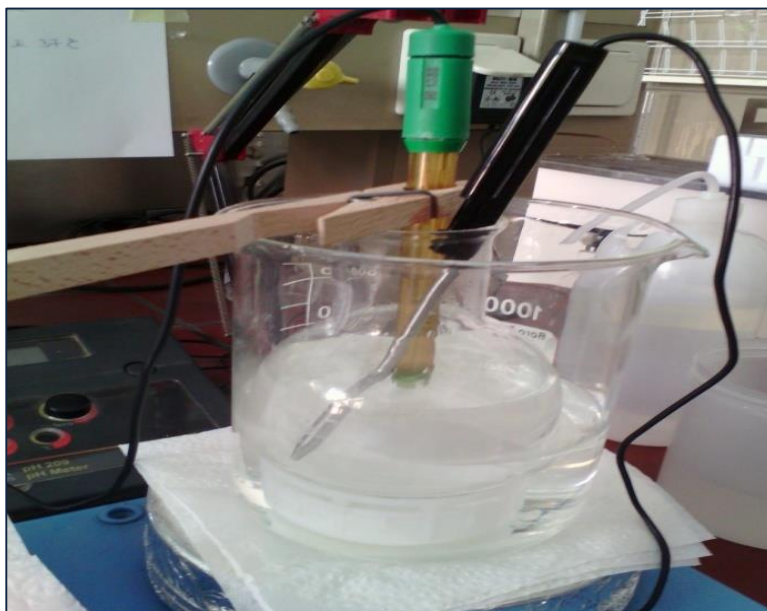


Figure 12: Photographie originale d'un modèle d'estomac artificiel.

II.2.3.4- La détermination de la capacité de neutralisation par le NaHCO₃

Le modèle de **Fordtran *et al.* (1973)** de la titration *in vitro* a été suivie. Une solution de 90 ml de bicarbonate de sodium à température 37 °C a été placée dans un bécher. La solution de NaHCO₃ a été titré avec du suc gastrique artificiel dans le but d'arriver à un pH= 3.

Le volume utilisé (V) du suc gastrique artificiel a été noté comme suit:

$$\text{Nombre d'ions d'hydrogène (H}^+\text{)} = 0,06309 \text{ (mM)} \times V \text{ (ml)}$$

II.2.4- Analyse statistique

Les résultats sont exprimés en moyenne (M) ± écart-type (SD) pour les expériences *in vitro* ou moyennes (M) ± (SEM) pour chaque groupe *in vivo*. Les données ont été statistiquement évaluées par le logiciel Graph Pad Prism 5, en utilisant le test one way ANOVA suivi par le test de Tukey pour comparer les valeurs entre elles, avec des différences considérées hautement significatives à ***p <0,0001. Les concentrations inhibitrices à 50% (IC 50) ont été également calculées en utilisant le logiciel Origin.

CHAPITRE III

RÉSULTATS ET DISCUSSION

III.1- RESULTATS

III.1.1- Effet de l'Oméprazole et la Curcumine sur l'ulcère induit par l'éthanol *in vivo*

Pour mettre en évidence l'effet gastroprotecteur de l'Oméprazole et de la Curcumine sur des souris albinos, un ulcère gastrique a été induit par gavage intra-gastrique de l'éthanol (75 %).

Dans le but d'évaluer cet effet gastroprotecteur, deux analyses ont été réalisées, une analyse macroscopique des estomacs basée sur une observation des lésions gastriques visibles sous une loupe et une évaluation du degré d'ulcération (Image J) et d'inhibition de l'ulcère par l'Oméprazole et la Curcumine.

III.1.1.1- Observations macroscopiques

Les observations macroscopiques sous une loupe ont montré que les souris ayant reçues l'éthanol ont développé dans la partie mucoale de l'estomac des lésions gastriques marqués avec des stries hémorragiques, œdèmes et des érosions (figure 13B), par rapport aux estomacs des souris traités par le CMC, qui ont présenté un aspect normal (figure 13A).

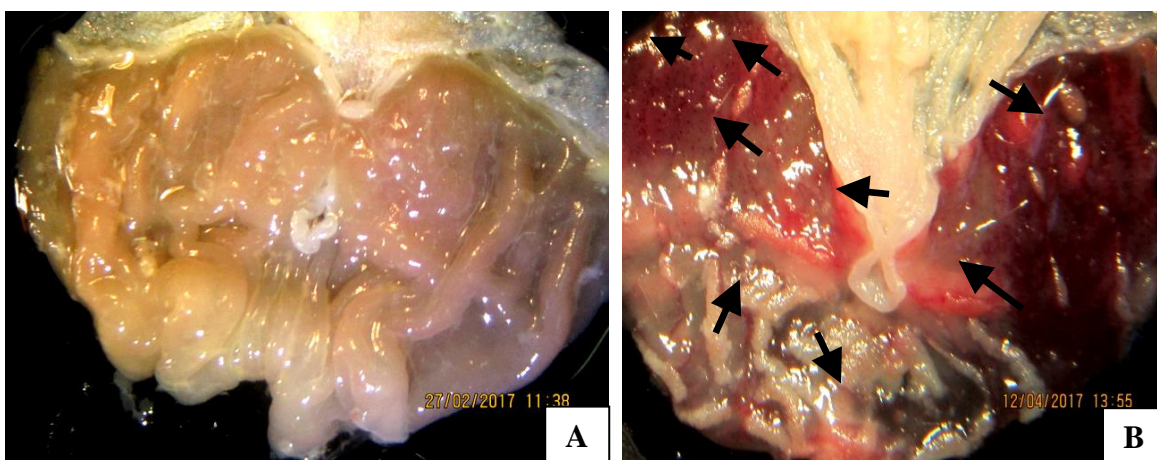


Figure 13: Photographie originale des estomacs (G 0,8x10); A: Estomac normal (contrôle négatifs); B: Estomac traité par l'éthanol (les lésions sont montrés par des flèches).

Par contre, on note chez le groupe (III) de souris prétraitées par le médicament connu (Oméprazole) à une dose unique de 20 mg/kg, une réduction marquée des lésions et l'absence d'une grande partie de foyers hémorragiques comme le montre la figure 14A.

La figure 14B a aussi montré une protection partielle de la Curcumine contre l'effet agressif de l'éthanol avec certains foyers hémorragiques qui sont maintenus.

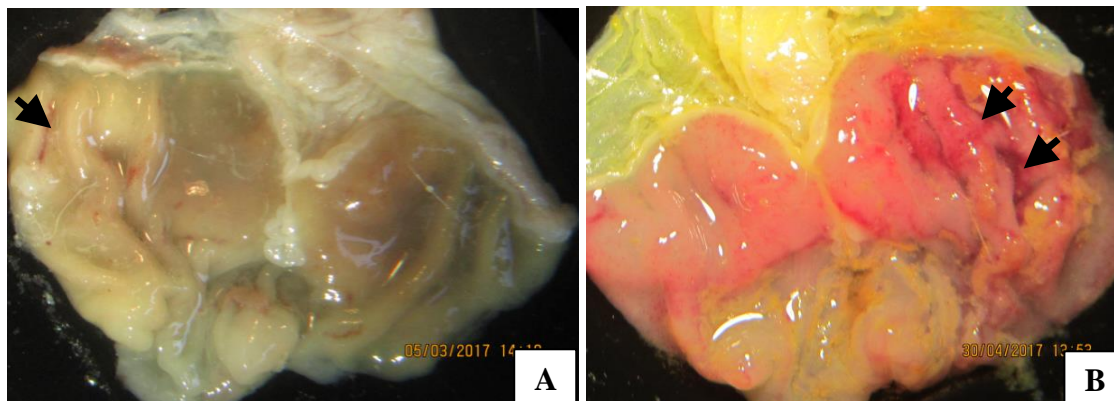


Figure 14: Photographie originale d'un estomac (G 0,8x10); A) traité avec de l'Oméprazole; B) traité avec la Curcumine (les lésions sont montrés par des flèches).

III.1.1.2- Evaluation du degré d'ulcération et d'inhibition de l'ulcère

L'approximation des surfaces lésées relativement aux surfaces totales, à l'aide du logiciel Image J, a permis d'évaluer l'effet gastroprotecteur du médicament Oméprazole et la Curcumine contre les lésions induites par l'agent ulcérogène (figure 15).

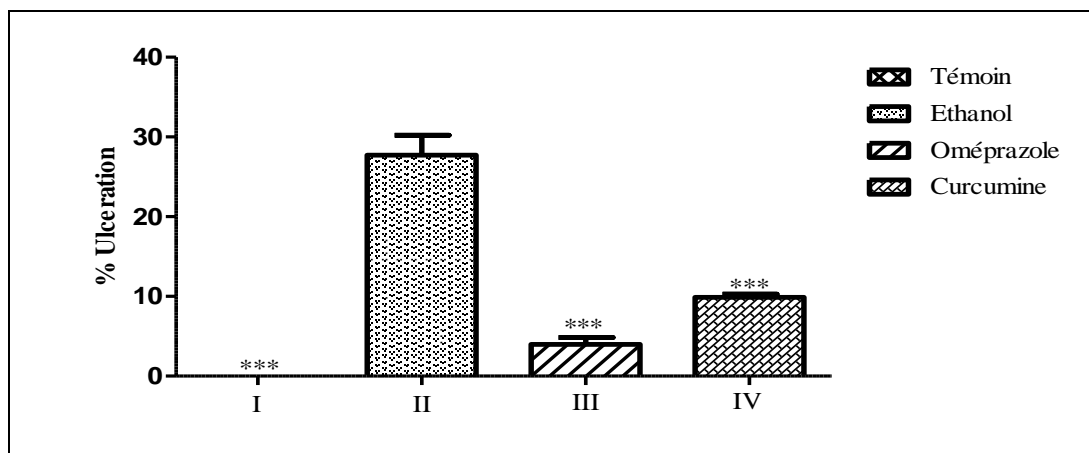


Figure 15: Représentation de l'effet de l'Oméprazole et la Curcumine sur l'ulcère induit par l'éthanol chez les souris. Le pourcentage d'ulcération est exprimé en moyenne \pm SEM (n=6), analysé par le test one-way ANOVA, suivi du test de Tukey *** $p < 0,0001$ comparé au groupe éthanol.

Le pourcentage d'ulcération par l'éthanol correspond à $27,72 \pm 2,50$ (figure 15) qui a été réduit par le traitement avec l'Oméprazole (20 mg/kg) (groupe III) à $3,99 \pm 0,84$ ce qui correspond à un pourcentage d'inhibition de 85,60 des ulcères. L'Oméprazole a été plus efficace que la Curcumine (200mg/kg) qui a été administré au groupe IV qui a donné un pourcentage de surfaces ulcérées de $9,88 \pm 0,39$ et une inhibition d'ulcère de 64,33%.

III.1.2- L'effet de l'Oméprazole et la Curcumine sur l'activité de H⁺/K⁺-ATPase *in vitro*

L'effet de l'Oméprazole ainsi que la Curcumine connu pour ses vertus gastro-intestinales, a été évalué sur l'activité de la pompe à protons, cette dernière a été extraite des cellules pariétales des estomacs des souris albinos. Une analyse basée sur la mesure du (Pi) libéré par la pompe gastrique H⁺/K⁺-ATPase a permis l'évaluation de l'inhibition par ces deux composés de cette pompe. Les résultats d'inhibition de la pompe à protons H⁺/K⁺-ATPase par l'Oméprazole et la Curcumine à des concentrations différentes respectivement (0,5-8 mg/ml) et (5-40 mg/ml) et l'analyse de ces résultats par le test ANOVA sont représentés dans la figure 16 ci-dessous.

La comparaison entre la détermination du phosphore libéré (Pi) en présence de l'Oméprazole ou de la Curcumine a montré une meilleure activité de l'Oméprazole (IC₅₀=14,21 µg/ml) par rapport à la Curcumine (IC₅₀=99,50 µg/ml). En effet, une libération minimale de (Pi) a été détectée chez l'Oméprazole à une dose de 8 mg/ml (157,66±0,77 µM/min/mg prot) comparable à celle de la Curcumine à la dose de 40 mg/ml (190,66±4,87 µM/min/mg prot).

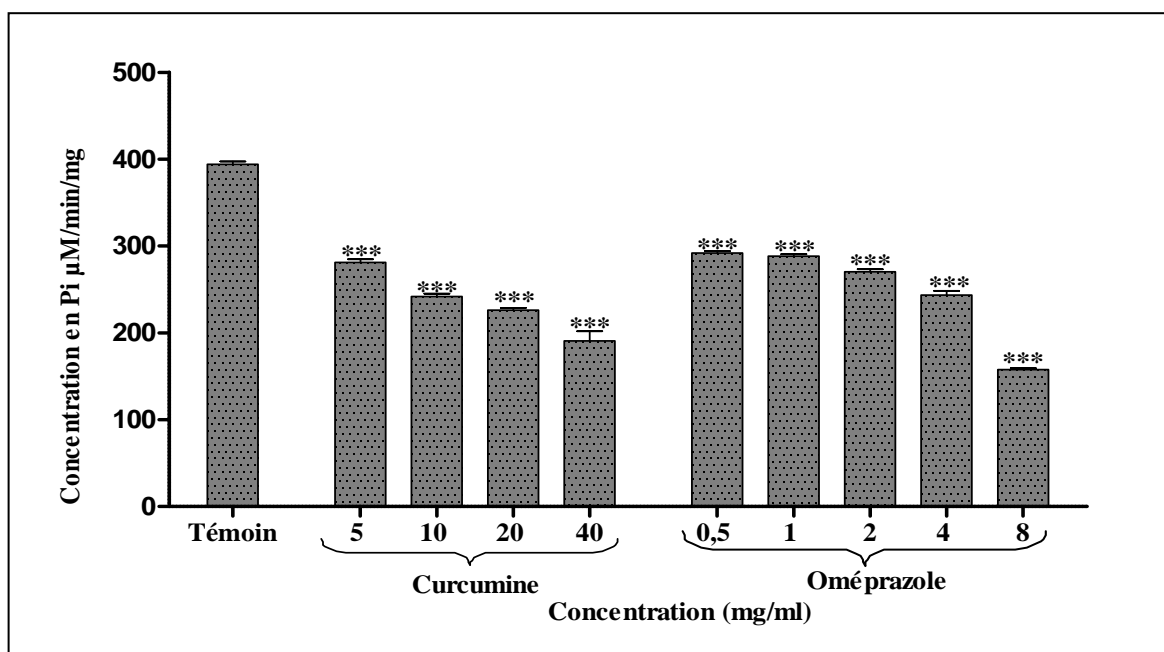


Figure 16: Représentation de l'effet de l'Oméprazole et de la Curcumine sur l'activité de la pompe à protons. L'activité de (Pi) est exprimé en moyenne ±SD pour n=5 (Oméprazole) et n=7 (Curcumine); le test de one-way ANOVA, suivi du test du Tukey a montré une différence significative à ***p<0,0001 comparé au groupe témoin.

Le calcul des pourcentages d'inhibition de la H^+/K^+ -ATPase gastrique ont indiqué une inhibition dose-dépendante à partir de la dose de 1 mg/ml (28 %) et qui atteint son maximum à 8 mg/ml (60,75 %). La concentration de 0,5 mg/ml a donné une inhibition comparable à celle de 1 mg/ml ce qui révèle que cette dernière est une concentration optimale.

D'autre part, la Curcumine a inhibé la pompe à protons de façon dose-dépendante avec des pourcentages d'inhibition de 27,58; 37,89; 41,75 et 51,03 pour les concentrations de 5; 10; 20 et 40 mg/ml, respectivement.

III.1.3- L'évaluation de la température sur le pH

Dans notre étude, nous avons constaté une différence significative pour le pH effectué à 20°C et à 37°C (Figure 17), ce qui prouve le réel impact de la température sur ce paramètre.

En effet, le pH du $NaHCO_3$ à 37 °C a été de 1,47; 1,53 et 2,01 aux concentrations respectives de 0,39; 6,25 et 250 mg. Par contre, les pH déterminés à 20 °C ont été de 6,8; 7,26 et 8,68 aux mêmes concentrations. D'autre part, les pH de l'eau distillée ont été de 5 à 37 °C et 5,91 à 20 °C.

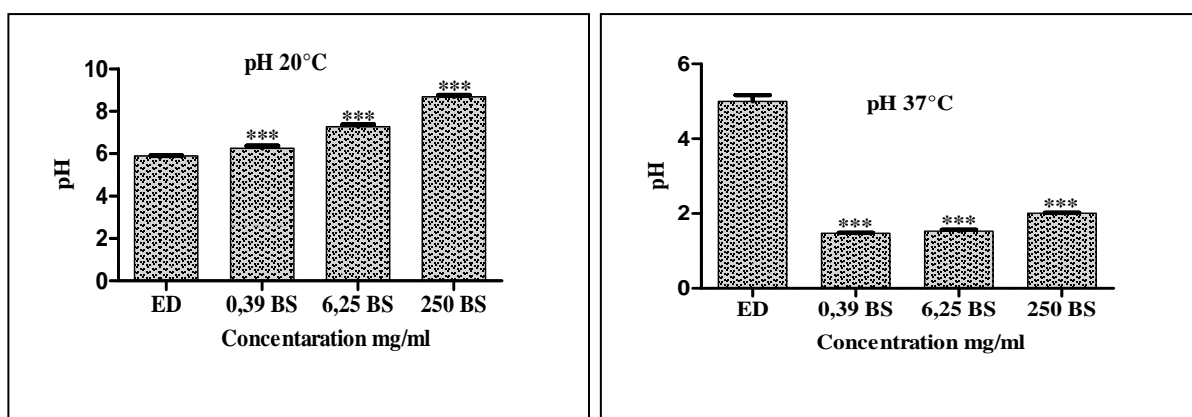


Figure 17: Représentation de l'effet de la température sur l'activité antiacide du bicarbonate de sodium (BS). Le pH est exprimé en moyenne \pm SD pour $n=6$ (BS). Le test de one-way ANOVA, suivi du test de Tukey a montré une différence significative à $***p<0,0001$ comparé au groupe témoin.

III.1.3.1- La détermination du pH, du volume et la durée de l'effet neutralisant du NaHCO_3

La détermination de la durée de l'effet de neutralisation sur l'acide gastrique artificiel a été réalisée en employant le modèle de Vatie. Nos résultats ont indiqué que le BS 250 mg était la concentration la plus efficace une fois comparée à l'eau distillée. Cette concentration a montré une longue durée de l'effet neutralisant (73 min) ce qui correspond à la neutralisation de 219 ml de suc gastrique artificiel. D'autre part, les temps requis pour la neutralisation de 201 et 180 ml de suc gastrique ont été de 67 et 60 min, respectivement, en utilisant les concentrations respectives de NaHCO_3 de 6,25 et 0,39 mg. D'autre part, le volume de neutralisation par l'eau distillée a été de 153 ml pour une durée de 51 min (figure 18).

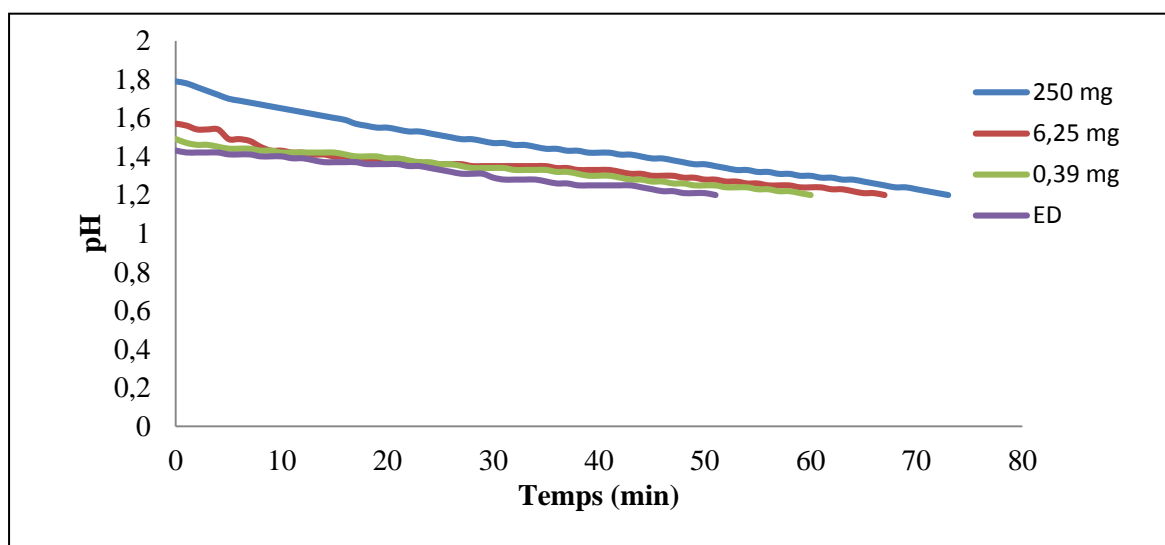


Figure 18: Représentation graphique de l'évolution du pH du suc gastrique artificiel comparé à l'eau suivant le temps (min) à 37°C. BS : bicarbonate de sodium; ED: eau distillée.

III.1.3.2- La détermination de la capacité de neutralisation du NaHCO_3 à des concentrations différentes par le suc gastrique artificiel

La capacité de neutralisation en utilisant le modèle *in vitro* de la titration (Fordtran) afin d'avoir un $\text{pH}=3$ a été réalisé. La solution de BS-250 mg possède une meilleure activité que les autres concentrations par sa capacité de neutraliser 67,66 ml d'acide gastrique. Le nombre d'ions H^+ nécessaires à cette neutralisation a été de 4,26 mmoles, comparé à l'eau distillée (1,13 ml d'acide gastrique neutralisé avec 0,07 nombre d'ions de H^+ consommé) qui a le plus bas pouvoir de neutralisation (figure 19).

Les résultats ont montré aussi que le NaHCO_3 à 6,25 et 0,39 mg a neutralisé 2,99 ml et 1,98 ml de suc gastrique, respectivement, avec des consommations d'ions H^+ respectives de 0,18 et 0,12 mmoles.

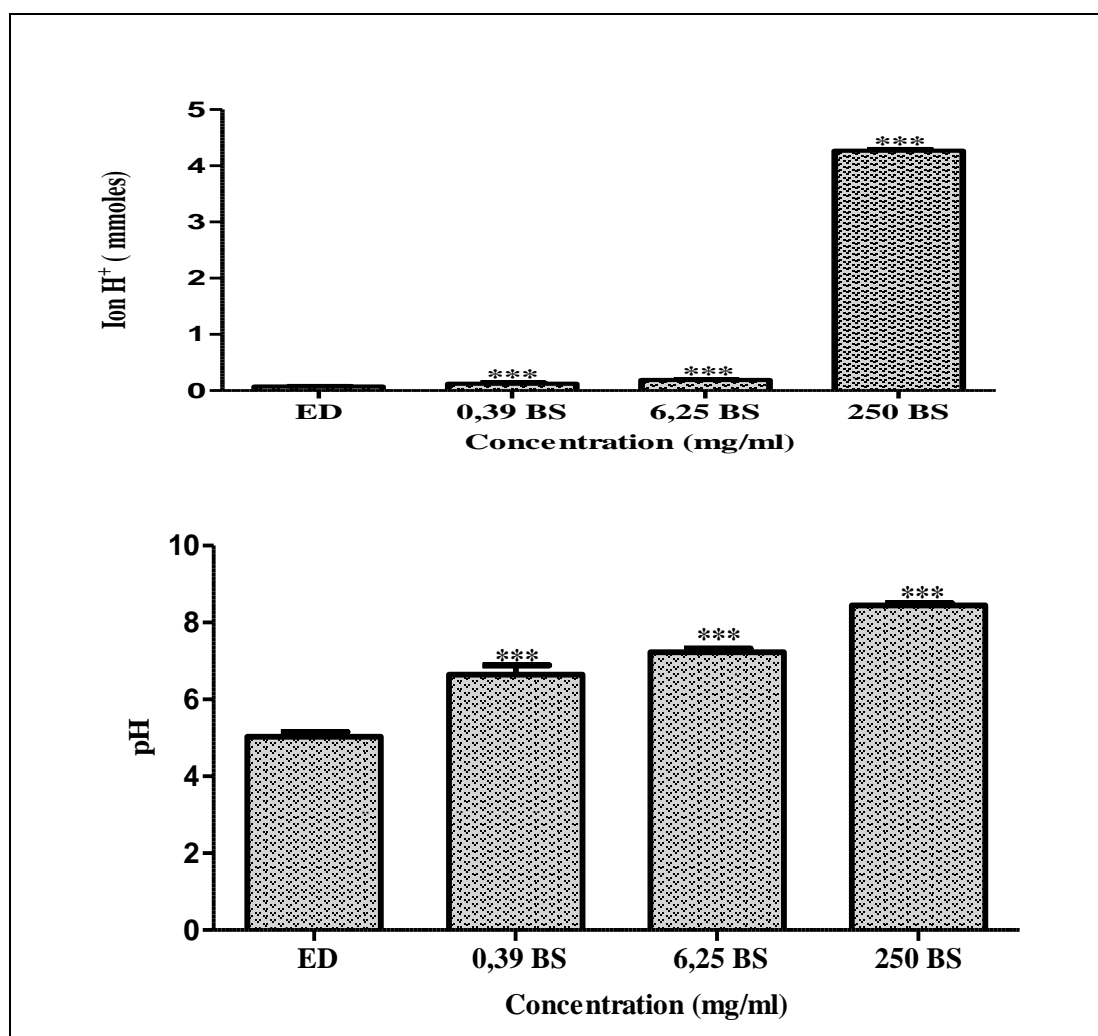


Figure 19: Représentation en histogramme de l'effet de suc gastrique artificiel sur les concentrations de bicarbonate de sodium (BS). Le pH et le volume de suc artificiel en (ml) ajouté ainsi le nombre d'ions hydrogène consommé en (mmoles) ont été exprimé en moyenne \pm SD pour $n=6$ (nombre de titration), suivant le test de one-way ANOVA, suivi du test du Tukey *** $p < 0,0001$ comparé au groupe eau distillée (ED).

III.2- DISCUSSION

III.2.1- Effet de l'Oméprazole et la Curcumine sur l'ulcère induit par l'éthanol *in vivo*

L'ulcère gastroduodéal est un problème fréquent qui se développe quand l'équilibre entre les facteurs gastro-protecteurs et agressifs est perdu ; les facteurs agressifs principaux impliquent l'acide, la pepsine, *H. pylori* et les sels de bile. Les facteurs de la défense impliqués sont le mucus, la sécrétion du NaHCO_3 et les prostaglandines (PGs) (**Sandhya et al., 2015**).

Les observations macroscopiques des estomacs de souris du groupe II (traité par l'éthanol) ont montré des lésions, des foyers hémorragiques qui sont caractéristiques d'un ulcère (figure 13B) avec un pourcentage de surface lésée de $27,72 \pm 2,50$, contrairement aux estomacs sains qui ne manifestent aucune de ces caractéristiques (figure 13A). Ces résultats correspondent à ceux de **Lakshmanan et al. (2012)** qui ont rapporté un pourcentage d'ulcération de $32,42 \pm 2,82$ après l'administration par voie orale de 1 ml d'éthanol chez des souris.

D'après **Jelski et al. (2009)**, l'administration par voie orale de l'éthanol est nocive pour l'estomac puisqu'il a des effets sur la muqueuse gastrique et produit des lésions hémorragiques linéaires, des œdèmes, de la friabilité muqueuse, l'infiltration inflammatoire des cellules et la perte de cellules épithéliales dans l'estomac.

La pathogénie des dommages muqueux gastriques induits par l'éthanol se produit par divers médiateurs tels la lipooxygénase, les cytokines, les radicaux libres, et la peroxydation lipidique qui représentent les conséquences des dommages tissulaires qui contribuent à la formation d'ulcère. En outre, l'étude récente de **Golbabapour et al. (2013)** a montré que la génération des espèces réactives de l'oxygène par l'éthanol a un rôle significatif dans la formation de l'ulcère. Il a été aussi démontré par **Zhao et al. (2009)** que l'éthanol contribue à réduire le contenu du PGE2 muqueux qui est la plus abondante au niveau gastro-intestinale et joue un rôle important dans la protection de l'estomac (**Brzozowski et al., 2005**). Les résultats de cette dernière étude avaient confirmé ceux de **Miller (1983)**.

Les lésions observées dans le groupe II (figure 13B) n'ont pas été retrouvées dans les estomacs prétraités avec l'Oméprazole (20 mg/Kg) (figure 14A) et la Curcumine (200 mg/Kg) (figure 14B) dont les structures respectives sont représentées dans la figure 20.

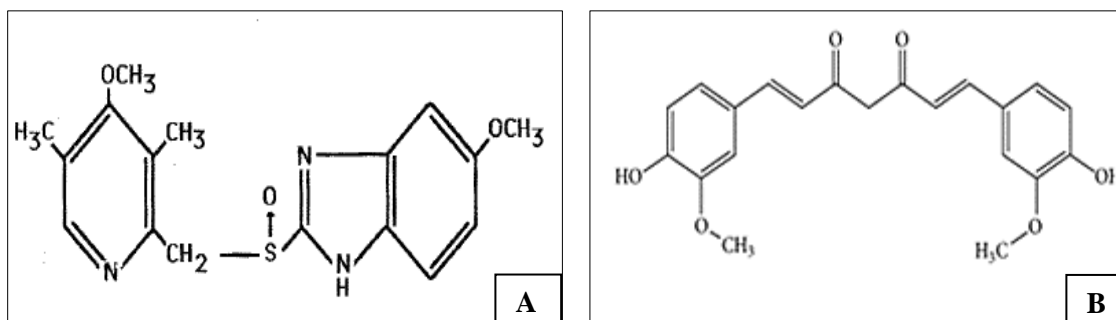


Figure 20: Structure chimique A: Oméprazole (**Souquet, 1988**) B: Curcumine (**Maheshwari et al., 2006**).

En effet, l'Oméprazole (20 mg/kg) a montré un haut degré de protection de l'estomac vis-à-vis de l'éthanol avec une réduction du pourcentage moyen de l'ulcère ($3,99 \pm 0,84$). L'Oméprazole qui est le dérivé du benzimidazole est parmi les IPPs les plus efficaces (**Souquet, 1988**). Il possède plusieurs caractéristiques importantes; tout d'abord, ses propriétés lipophiles qui lui procure la capacité de pénétrer facilement à travers la membrane cellulaire. En second lieu, c'est une base faible, ce qui lui confère la capacité de se concentrer en compartiments acides dans lesquels il est néanmoins instable (**Souquet, 1988**).

Des chercheurs ont montré que l'Oméprazole empêche la réduction des taux de PGs dans la muqueuse gastrique par l'éthanol, ce qui indique que la génération muqueuse des PGs est impliquée dans le mécanisme d'action thérapeutique de l'Oméprazole (**Konturek et al., 1983**).

D'autre part, l'Oméprazole offre une protection à la muqueuse gastrique par la suppression presque complète de la sécrétion acide (**Ode et Asuzu, 2011**). Ce médicament produit un sulphénamide qui se lie avec les groupes sulfhydriles de résidus de cystéine 813 dans le domaine extracellulaire du H^+ / K^+ -ATPase; en empêchant son activation. La liaison avec l'enzyme est peu ou pas réversible *in vivo*. Pour que la sécrétion de protons recommence, il faut en effet une nouvelle synthèse de l'enzyme (**Besancon, 1993**).

La curcumine a été rapportée par **Kim et al. (2005)** comme ayant un effet gastroprotecteur par l'intermédiaire de plusieurs mécanismes, comme le blocage du récepteur de l'histamine H_2 et de la sécrétion acide gastrique par son activité inhibitrice de la pepsine.

Dans notre étude, la Curcumine a montré une protection avec une surface moyenne de l'ulcère de $9,88 \pm 0,39$ % qui s'est avérée moins efficace que l'Oméprazole. Ces résultats ne

sont pas en accord avec ceux de **Chattopadhyay et al. (2006)** qui ont montré que la Curcumine était plus efficace causant une protection de 95 % à 25 mg/kg. Cette différence d'efficacité peut être due à la différence de qualité de Curcumine utilisée (degré de pureté, et la durée de conservation). Une autre étude menée par **Rouhollahi et al. (2014)** le pré-traitement des souris avec l'extrait de rhizomes de *Curcuma purpurascens* à des doses de 200 et 400 mg/kg a atténué la formation de la surface ulcéreuse de $455 \pm 12,24$ et $325 \pm 10,67$ mm², respectivement. L'inhibition de l'apparition de la surface ulcérée a été de 48 et 63 % respectivement, moins efficace que l'Oméprazole (20 mg/kg) qui a donné 77 % d'inhibition.

Par contre, les résultats d'**Abdul-Aziz (2011)** ont montré une meilleure efficacité de la Curcumine par rapport à l'Oméprazole (l'index préventif était de 85,75 et 71,71 %, respectivement), contrairement aux nôtres et ceux de **Rouhollahi et al. (2014)**.

Jovanovic et al. (2001) et **Braga et al. (2003)** suggèrent que la Curcumine régule l'hyperacidité, protège les parois de l'estomac contre les lésions gastriques en bloquant les EROs et aussi les dommages gastriques induites par l'éthanol, empêche la croissance de *H. pylori* et accélère la guérison des lésions des tissus ulcérés. La capacité antioxydante de la Curcumine due aux groupes phénoliques OH et CH₂ qui sont des donneurs d'électrons contribue considérablement à contrecarrer l'effet pro-oxydant de l'éthanol en neutralisation et exerce notamment une protection vis à vis de la peroxydation lipidique (**Braga et al., 2003**).

On déduit que l'Oméprazole et la Curcumine empêchent potentiellement le développement des lésions dans le mur gastrique pendant la phase aiguë des maladies d'ulcère gastrique, mais l'Oméprazole était plus efficace dans son effet que la Curcumine par un pourcentage d'inhibition de 85,60 et 64,33; respectivement.

III.2.2- L'effet de l'Oméprazole et la Curcumine sur l'activité de H⁺/K⁺-ATPase *in vitro*

Les cellules pariétales sont riches en mitochondries et consomment plus d'ATP, libérant de ce fait du phosphate inorganique qui agit indirectement sur l'activité de la pompe à protons (H⁺/K⁺) dans la formation et le transport d'ion H⁺ pour la formation d'acide gastrique (**Samuel et al., 2010**).

Dans cette étude, la capacité de l'Oméprazole et la Curcumine d'empêcher H⁺/K⁺-ATPase

de produire le (Pi) a été étudiée *in vitro* par l'isolement des estomacs des souris.

On a observé un bon effet sur l'activité de la pompe à protons avec des valeurs dose dépendantes pour l'Oméprazole et la Curcumine, déduisant que l'Oméprazole a pu, de manière très hautement significative (***) $p < 0,0001$, à inhiber l' H^+ / K^+ -ATPase responsable de la sécrétion de l'acide.

L'étude effectuée permet de conclure que la concentration minimale qui donne un bon effet de l'Oméprazole est de 1 mg/ml (28 %), cet effet est accentué à 8 mg/ml d'Oméprazole (60,75 %).

Les études de **Fujisaki et al. (1991)** ont conclu que la dissociation du complexe enzyme-inhibiteur est probablement un résultat de l'effet endogène du glutathion, qui mène à la réactivation de l'enzyme et au dégagement du sulfure d'Oméprazole. Cette étude peut expliquer l'effet thérapeutique de courte durée de l'Oméprazole.

La Curcumine a aussi effectué une inhibition de la pompe à protons de façon efficace et dose-dépendante qui a exhibé à 5 et 10 mg/ml des activités inhibitrices de 27,58 % et 37,89 %, respectivement, et atteint le maximum de 51,03 % à 40 mg/ml. **Siddaraju et Dharmesh (2007)** ont rapporté que le Curcuma Gingembre-mangue (*Curcuma amada*) contient des quantités significatives de composés phénoliques à effet antioxydant et qui empêche l'activité de l' H^+ / K^+ -ATPase et la croissance de *H. pylori*.

Pour la concentration 5 mg/ml, la Curcumine a indiqué une équivalence d'inhibition (27,58 %) presque similaire aux doses 0,5 et 1 et 2 mg/ml de l'Oméprazole (27; 28 et 32,50 %, respectivement). Les doses de 10 mg/ml de Curcumine (37 %) et 4 mg/ml (39 %) d'Oméprazole ont montré un effet comparable. La disparité dans l'efficacité des deux molécules est donc révélée à des concentrations élevée. Ceci peut être dû au fait que la Curcumine est très peu absorbée au niveau digestif et rapidement métabolisé par le foie ramenant à son élimination dans la bile. Les recherches portent actuellement sur les différentes façons d'améliorer l'absorption de la Curcumine dans l'organisme: association avec d'autres substances, ou conditionnement particulier de la Curcumine (**Sharma et al., 2005**).

III.2.3- La détermination du pH, du volume et la durée de l'effet neutralisant du $NaHCO_3$

Etant donné que la pompe à protons ne fonctionne que dans un pH acide, les traitements

prescrits pour l'ulcère tentent d'associer l'Oméprazole et les antiacides. C'est pour cette raison qu'une autre expérience a été menée dans le but de mesurer le changement de pH en présence du NaHCO_3 . L'expérience menée a consisté en la préparation d'un suc gastrique artificiel (pH 1,2) et son traitement avec le NaHCO_3 qui agit en neutralisant cet excès d'acidité. Les résultats obtenus sont très hautement significatifs car le bicarbonate de sodium a diminué l'acidité grâce à sa composition riche en sodium, en transformant l'acide chlorhydrique en chlorure de sodium (NaCl).

Praveen et al. (2011) ont montré que les antiacides systémiques comme le bicarbonate de soude agissent instantanément et dure une trentaine de minutes environ.

Howden (2005) a prouvé que le NaHCO_3 joue un rôle essentiel en protégeant l'Oméprazole contre la dégradation, permettant aussi l'absorption rapide de ce dernier, menant à une action plus rapide de l'effet-anti sécrétoire, tandis que le mécanisme *in vivo* putatif de l'action de bicarbonate de soude demeure théorique. Après l'ingestion de l'Oméprazole, le composant de bicarbonate de soude cause une élévation rapide du pH intra gastrique, fournissant un stimulus provisoire pour la gastrine libérée et stimulant l'activité des cellules pariétales. Cette action mène au blocage irréversible des pompes à protons par l'Oméprazole.

Notre travail a été effectué en employant un modèle d'estomac artificiel, et la neutralisation de ce dernier par les antiacides synthétiques comme le NaHCO_3 en comparant avec l'eau distillée a été effectué. Les résultats obtenus ont montré qu'à la température de 37 °C, l'efficacité antiacide du NaHCO_3 a été plus élevée qu'à 20 °C. Ces résultats sont en désaccord avec les études faites par **Panda et Khambat (2013)** et **Sandya et al. (2016)** que l'efficacité du NaHCO_3 est constante aux températures de 25 et 35 °C ; 25 et 37 °C.

La durée de neutralisation d'un antiacide est très importante pour la détermination de son efficacité, car plus la durée est longue plus le médicament est efficace à long terme. Son efficacité à la concentration de 250 mg est considérée la plus élevée avec une durée maximale de 73 min correspondant à un pH de 1,79. On peut noter que l'eau distillée a eu un effet minime sur la durée de neutralisation qui est uniquement égale à 51 min pour un pH ne dépassant pas 1,43.

La méthode de titration impliquée dans ce travail a montré que le suc artificiel est neutralisé à la concentration de 250 mg de NaHCO_3 tant pour la neutralisation du suc

gastrique que pour la titration où 4,26 mmoles d'ions de H^+ ont été consommées. Concernant les paramètres du volume mesuré et de la titration, nos résultats sont en similaires à ceux de **Panda et Khambat (2013)**. Ces derniers ont rapporté des valeurs presque comparables à nos résultats pour la concentration de 250 mg avec un volume de neutralisation de 72 ml et 4,55 mmoles d'ions H^+ . Le modèle d'estomac artificiel répond au fonctionnement physiologique régulier de l'estomac humain. Ce travail a contribué à déterminer les conditions optimales de traitement par les antiacides.

Combinés avec les résultats de la pompe à protons, les antiacides peuvent être un atout thérapeutique important dans le traitement de l'ulcère gastrique.

CONCLUSION

L'ulcère gastrique est une maladie répandue dans le monde qui peut aboutir à des cancers gastriques et même à la morbidité. Les inhibiteurs de la pompe à protons en particulier l'Oméprazole sont employés intensivement pour le traitement de désordres liés à l'ulcère gastrique à cause de son efficacité. Les métabolites secondaires font l'objet de nombreuses recherches, notamment le cas des polyphénols végétaux qui sont largement utilisés en thérapeutique comme anti-inflammatoires, antioxydants ; l'exemple de la Curcumine qui est employé par les indigènes des utilisations traditionnelles, les inspections scientifiques de ces plantes ont confirmé la sûreté de cette plantes en tant que médecine complémentaire.

Notre procédure expérimentale a été réalisée en appliquant le modèle d'ulcération induit par un agent ulcérogène, l'éthanol, pour tester le pouvoir préventif en tant qu'inhibiteurs de la pompe à protons H^+/K^+ -ATPase, de l'Oméprazole comparé à la Curcumine.

De plus, l'activité de la pompe à protons a été déterminée *in vitro* par l'Oméprazole et la Curcumine en mesurant le (Pi) libéré. Les résultats obtenus ont montré une meilleure efficacité de médicament vis-à-vis de la Curcumine qui présentant respectivement une IC50 de 14,21 et 99,50 $\mu\text{g/ml}$.

L'étude comparative entre l'antiacide NaHCO_3 et l'eau dans le modèle de l'estomac artificiel a démontré une activité significative de NaHCO_3 à la dose (250 mg) par rapport à l'eau, qui nous a permis de conclure l'existence d'un mécanisme d'action qui aboutit à une diminution de la sécrétion acide dans l'estomac, et de rester en dors de l'ulcère.

Cependant, cela reste une étude préliminaire qui nécessite des études complémentaires et approfondies dont de nombreuses perspectives peuvent être envisagées :

- L'induction des ulcères par d'autres agents ulcérogènes comme *H. pylori* et le traitement par de nouveaux médicaments d'origine naturelle et dépourvues d'effets secondaires.
- Détermination du mode d'action des IPPs plus précisément leurs activités anti-inflammatoires, et anti-sécrétoires d'acide séparément et combinés.
- Confirmation de l'activité de bicarbonate de sodium *in vivo* sur des ulcères provoqués par d'autres agents ulcérogènes et il serait intéressant de comparer à d'autres médicaments afin d'établir le mécanisme d'action.

REFERENCES
BIBLIOGRAPHIQUES

-A-

- ⊕ **Abdul-Aziz, K.K. (2011).** Comparative evaluation of the anti-ulcer activity of Curcumin and Omeprazole during the acute phase of gastric ulcer. *Food and Nutrition Sciences*, 2: 628-640.
- ⊕ **Ader, J.L., Carré, F., Dinh-xuan, A.T., Ductos, M., Kubis, N., Mercier, J., Mion, F., Préfaut, C. et Romans, S. (2006).** Physiologie. 2^{ème} édition. Paris: Masson. p269-272.
- ⊕ **Alison, M.R., Brittan, M., Lovell, M.J. et Wright, N.A. (2006).** Markers of adult tissue-based stem cells. *Handbook of Experimental Pharmacology*, 174: 185-227.
- ⊕ **Atmani, D., Chaher, N., Berboucha, M., Ayouni, K., Lounis, H., Boudaoud, H., Debbache, N. et Atmani, D. (2009).** Antioxidant capacity and phenol content of selected Algerian medicinal plants. *Food Chemistry*, 112: 303-309.

-B-

- ⊕ **Bado, A. et Sobhani, I. (2011).** Physiologie de la sécrétion gastrique. *Gastro-entérologie*, 10: 9.
- ⊕ **Baghad, I., Bellabah, A., Cherkaoui, A., Loukili, O. et Chihab, F. (2010).** Les complications des ulcères gastro-duodénaux au cours du Ramadan. *Gastroenterology*, 170: 380-383.
- ⊕ **Beaugerie, L. et Sokol, H. (2014).** Les fondamentaux de la pathologie digestive. Paris : Elsevier Masson. p18-32.
- ⊕ **Bedard, K. et Krause, K.H. (2007).** The NOX family of ROS-generating NADPH oxidases: physiology and pathophysiology. *Physiological Reviews*, 87: 245-313.
- ⊕ **Besancon, M., Shin, J.M., Mercier, F., Munson, K., Miller, M., Hersey, S. et Sachs, G. (1993).** Membrane topology and Omeprazole labeling of the gastric H⁺, K⁺-adenosine triphosphatase. *Biochemistry*, 32: 2345-2355.
- ⊕ **Bhargava, K.P., Gupta, M.B. et Tangri, K.K. (1973).** Mechanism of ulcerogenic activity of Indomethacin and oxyphenbutazone. *European Journal of Pharmacology*, 22: 191-195.
- ⊕ **Bhattacharyya, A., Chattopadhyay, R., Mitra, S. et Crowe, S.E. (2014).** Oxidative stress: an essential factor in the pathogenesis of gastrointestinal mucosal diseases. *Physiological Reviews*, 94: 329-354.

- ⊕ **Boros, B., Jakabova, S., Dornyei, A., Horvath, G., Pluhare, Z., Kilar, F. et Felinger, A. (2010).** Determination of polyphenolic compounds by liquid chromatography–mass spectrometry in *Thymus* species. *Journal of Chromatography A*, 1217: 7972-7980.
- ⊕ **Braga, M.E., Leal, P.F., Carvalho, J.E. et Meireles, M.A. (2003).** Comparison of yield, composition, and antioxidant activity of turmeric (*Curcuma longa* L.) extracts obtained using various techniques. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 51(22): 6604-11.
- ⊕ **Brzozowski, T., Konturek, P.C., Konturek, S.J., Brzozowska, I. et Pawlik, T. (2005).** Role of prostaglandins in gastroprotection and gastric adaptation. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 56(5): 33-55.
- C-
- ⊕ **Canfield, V.A., Okamoto, C.T., Chow, D., Dorfman, J., Gros, P., Forte, J.G. et Levenson, R. (1990).** Cloning of the H, K-ATPase 13-subunit: tissue-specific expression, chromosomal assignment, and relationship to Na, K-ATPase subunits. *Journal of Biological Chemistry*, 265(1): 9878-84.
- ⊕ **Chattopadhyay, I., Bandyopadhyay, U., Biswas, K., Maity, P. et Banerjee, R.K. (2006).** Indomethacin inactivates gastric peroxidase to induce reactive-oxygen-mediated gastric mucosal injury and curcumin protects it by preventing peroxidase inactivation and scavenging reactive oxygen. *Free Radical Biology and Medicine*, 40: 1397-1408.
- ⊕ **Chen, P.S., Toribara, T.Y. et Warner, H. (1956).** Microdetermination of phosphorus. *Analytical Chemistry*, 28: 1756-1758.
- ⊕ **Choi, S.R., Lee, S.A., Kim, Y.J., Ok, C.Y., Lee, H.J. et Hahm, K.B. (2009).** Role of heat shock proteins in gastric inflammation and ulcer healing. *Journal of Physiology and Pharmacology*, 60: 5-17.
- E-
- ⊕ **Ekstrom, P., Carling, L., Wttherus, S., Wingren, P., Anker-Hansen, O. et Lundegardh, G. (2004).** Prevention of peptic ulcer and dyspeptic symptoms with omeprazole in patients receiving continuous non-steroidal anti-inflammatory drug therapy. *Scandinavian Journal of Gastroenterology*, 31(8): 753-8.
- D-
- ⊕ **Dive, C. (1990).** La maladie ulcéreuse. 5^{ème} édition. Paris : Doin. p29-30.

-F-

- ⊕ **Farzaei, M.H., Abdollahi, M. et Rahimi, R. (2015).** Role of dietary polyphenols in the management of peptic Ulcer. *World Journal of Gastroenterology*, 21(21): 6499-6517.
- ⊕ **Ferraz, J.G., Sharkey, K.A., Reuter, B.K., Asfaha, S., Tigly, A.W., Brown, M.L., Mcknight, W. et Wallace, J.L. (1997).** Induction of cyclooxygenase 1 and 2 in rat stomach during endotoxemia: role in resistance to damage. *Gastroenterology*, 113(1): 195-204.
- ⊕ **Fordtran, J.S., Morawski, S.G. et Richardson, C.T. (1973).** In vivo and in vitro evaluation of liquid antacids. *New England Journal of Medicine*, 288: 923-928.
- ⊕ **Fortin, J., Fortin, F., Batigne, S. et Amico, S. (2008).** Le corps humaines, comprendre notre organisme et son fonctionnement. Amérique : Québec. p108.
- ⊕ **Fujisaki, H. Shibata, H., Murakami, M., Fujimoto, M., Wakabayashi, T. et Makoto, I.Y. (1991).** Inhibition of acid secretion by E3810 and omeprazole, and their reversal by glutathione. *Biochemical Pharmacology*, 42: 321-328.

-G-

- ⊕ **Gisbert, J.P. et Calvet, X. (2011).** Review article: the effectiveness of standard triple therapy for *Helicobacter pylori* has not changed over the last decade, but it is not good enough. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 34: 1255-1268.
- ⊕ **Glavin, G. et Szabo, S. (1992).** Experimental gastric mucosal injury: Laboratory models reveal mechanisms of pathogenesis and new therapeutic strategies. *Federation of American Societies for Experimental Biology Journal*, 6: 825-831.
- ⊕ **Golbabapour, S., Gwaram, N.S., Hassandarvish, P., Hajrezaie, M., Kamalideghan, B., Abdulla, M.A., Ali, H.M., Hadi, A.H.A. et Majid, N.A. (2013).** Gastroprotection studies of Schiff base zinc (II) derivative complex against acute superficial hemorrhagic mucosal lesions in rats. *Public Library of Science One*, 8(9): 10-1371.
- ⊕ **Guénard, H. (1991).** Physiologie humaine. Paris: Pradel. p270-266.

-H-

- ⊕ **Halter, F., Tarnawski, A., Shamassmann, A. et Peskar, B. (2001).** Cyclooxygenase 2-implications on maintenance of gastric mucosal integrity and ulcer healing: controversial issues and perspectives. *Gastroenterology Section*, 49(3): 443-453.

- ⊕ **Howden, C.W. (2005).** Review article: immediate-release proton pump inhibitor therapy–potential advantages. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 22(3): 25-30.

-I-

- ⊕ **Ito, S. (1987).** Functional gastric morphology. 2^{ème} édition. New York: Raven Press. p 817-851.

-J-

- ⊕ **Jelski, W. Kozlowski, M., Laudanski, J., Niklinski, J. et Szmikowski, M. (2009).** The activity of class I, II, III, and IV Alcohol Dehydrogenase (ADH) Isoenzymes and Aldehyde Dehydrogenase (ALDH) in esophageal cancer. *Digestive Diseases and Sciences*, 54(4): 725-730.
- ⊕ **Jovanovic, S.V., Boone, C.V., Steenken, S., Trinoga, M. et Kaskey, R.B. (2001).** How Curcumin Works Preferentially with Water Soluble Antioxidants. *Journal of the American Chemical Society*, 123(13): 3064-3068.

-K-

- ⊕ **Kalant, H., Grant, D. M. et Mitchell, J. (2007).** Principles of Medical Pharmacology. 7^{ème} édition. Canada: Elsevier. p557-559.
- ⊕ **Kelly, S., Guilherme, E., Meri, E., Anderson, L.F., Alba, R., Clélia, A., José, M. et Leônia M. (2009).** Flavonoids with Gastroprotective Activity. *Molecules*, 14: 979-1012.
- ⊕ **Kim, D.C., Kim, S.H., Choi, B.H., Baek, N.I., Daeho, K.D., Kim, M.J. et Kim, K.T. (2005).** *Curcuma longa* extract protects against gastric ulcers by blocking H2 histamine receptors. *Biochemical Pharmacology*, 28(12): 2220-2224.
- ⊕ **Konturek, S.J., Brozowski, T. et Radecki, T. (1983).** Protective action of oméprazole, a benzimidazole derivate, on gastric mucosal damage by aspirin and ethanol in rats. *Digestion*, 27: 159-164.

-L-

- ⊕ **Lacour, B., et Belon, J.P. (2015).** Physiologie. Paris: Elsevier Masson. p298.
- ⊕ **Lakshmanan, H., Raman, J. et Nanjian, R. (2012).** Gastroprotective effect of *Senecio candicans* DC on experimental ulcer models. *Journal of Ethnopharmacology*, 140: 145-150.
- ⊕ **Lee, B., Nugroho, A., Bachri, M.S., Choi, J., Lee, K.R., Choi, J.S., Kim, W., Lee, K., Lee, J. et Park, H. (2010).** Anti-ulcerogenic effect and HPLC analysis of the

caffeoylquinicacid-rich extract from *Ligularia stenocephala*. *Biological and Pharmaceutical Bulletin*, 33(3): 493-497.

- ⊕ **Lewin, M.J.M. (1995)**. Les inhibiteurs de la pompe à protons gastriques : mode d'action et intérêt thérapeutique. *Médecine /Sciences*, 11: 62-71.
- ⊕ **Lutfiah, U., Jusman, W.A. et Sadikin, M. (2015)**. H, K-ATPase and carbonic anhydrase response to chronic systemic rat gastric hypoxia. *Medical Journal of Indonesia*, 24: 133-8.

-M-

- ⊕ **Maheshwari, R.K. Singh, A.K. Gaddipati, J. et Srimal, R.C. (2006)**. Multiple biological activities of curcumin: A short review. *Life Sciences*, 78: 2081-7.
- ⊕ **Mahmud, T., Scott, D.L. et Bjarnason, I. (1996)**. A unifying hypothesis for the mechanism of NSAID related gastrointestinal toxicity. *Annals of the Rheumatic Diseases*, 55(4): 211-13.
- ⊕ **Marieb, E.N. (2000)**. Biologie humaine anatomie et physiologie. 6^{ème} édition. Bruxelles : De boeck. p413.
- ⊕ **Menche, N. (2006)**. Anatomie physiologie biologie. 3^{ème} édition. Paris: Maloine. p335.
- ⊕ **Miller, T.A. (1983)**. Protective effects of prostaglandins against gastric mucosal damage: current knowledge and proposed mechanisms. *American Journal of Physiology*, 245(5): 601-623.
- ⊕ **Miller, T.A. (1987)**. Mécanismes de lésions de la muqueuse liée au stress. *American Journal of Medicine*, 83: 8-14.
- ⊕ **Moore, K.L. et Dalley, A. F. (2001)**. Anatomie médicale: aspects fondamentaux et applications cliniques. 4^{ème} édition. Bruxelles : De boeck et larcier. p226.
- ⊕ **Morin, N., Parent, M., Gélinas, V., Gauvin, G. et Couture, I. (2010)**. Un inhibiteur de la pompe à protons pour tous. *Pharmactuel*, 43(4): 237-249.

-O-

- ⊕ **Odashima, M., Otaka, M., Jin, M., Konishi, N., Sato, T., Kato, S., Matsubashi, T., Nakamura, C. et Watanabe, S. (2002)**. Induction d'une protéine de choc thermique de 72 kDa dans des cellules de la muqueuse gastrique de rat cultivé et de la muqueuse gastrique de rat par la l-carnosine de zinc. *Plenum*, 47(12): 2799-2804.

- ⊕ **Ode, O.J. et Asuzu, O.V. (2011).** Investigation of *Cassia singueana* leaf extract for antiulcer effects using ethanol-induced gastric ulcer model in rats. *International Journal of Plant Animal and Environmental Sciences*, 1: 1-7.

-P-

- ⊕ **Panda, P. et Khambat, P. (2013).** Evaluation of antacid activity of *Garcinia indica* fruit rind by a modified artificial stomach model. *Bulletin of Environment Pharmacology and Life Sciences*, 2(7): 38- 42.
- ⊕ **Phull, P.S., Green, C.J. et Jacyna, M.R. (1995).** Une vision radicale de l'estomac: le rôle des radicaux libres dérivés de l'oxygène et des anti-oxydants dans les maladies gastroduodénales. *European Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 7: 265-274.
- ⊕ **Pihan, G., Regillo, C. et Szabo, S. (1987).** Free radicals and lipid peroxidation in ethanol or aspirin induced gastric mucosal injury. *Digestive Diseases and Sciences*, 32: 1395-1401.
- ⊕ **Pinto, A.F., Rodrigues, J.V. et Teixeira, M. (2010).** Reductive elimination of superoxide: structure and mechanism of superoxide reductases. *Biochimica et Biophysica Acta*, 1804: 285-297.
- ⊕ **Pocock, G. et Richard, C.D. (2004).** Physiologie humaine : Les fondements de la médecine. Paris: Masson. p409.
- ⊕ **Praveen, S., Vidyasagar, G., Anil, B., Sunder, S., Santosh, G., Ashish, A., Swapnil, G. et Mangal, S.P. (2011).** Antiulcer activity of leaves extract of *Murraya Koenigii* in experimentally induced ulcer in rats. *Pharmacology Online*, 2: 818-824.

-R-

- ⊕ **Robert, A., Nezamis, J.E., Lancaster, C. et 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.
- ⊕ **Rokutan, K. (2000).** Role of heat shock proteins in gastric mucosal protection. *Journal of Gastroenterology and Hepatology*, 15: 12-19.
- ⊕ **Rouhollahi, E., Moghadamtousi, S.Z., Hamdi, O.A.A., Fadaeinasab, M., Hajrezaie, M., Awang, K., Looi, C.Y., Abdulla, M.A. et Mohamed, Z. (2014).** Evaluation of acute toxicity and gastroprotective activity of *Curcuma purpurascens* BI. Rhizome against ethanol-induced gastric mucosal injury in rats. *Complementary and Alternative Medicine*, 14(378): 1472-6882.

-S-

- ⊕ **Sachs, G., Shin, J.M., Briring, C., Wallmark, B. et Hersey, S. (1995).** The pharmacology of the gastric acid pump: the H⁺, K⁺ ATPase. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 35: 277-305.
- ⊕ **Samuel, A.O., Neetu, S., Samuel, B.O., Vaibhav, M. et Gautam, P. (2010).** Anti-ulcer and antioxidant activities of *Hedrantherabarteri* {(Hook F.) Pichon} with possible involvement of H⁺, K⁺ ATPase inhibitory activity. *Indian Journal of Medical Research*, 132: 442-449.
- ⊕ **Sandhya, S., Venkata, R.K. et Vinod, K.R. (2015).** A comparative evaluation of *in vitro* antacid activity of two *Tephrosia* species using modified artificial stomach model. *Hygeia Journal for Drugs and Medicines*, 7(2): 9-17.
- ⊕ **Sharma, R.A., Gescher, A.J. et Steward, W.P. (2005).** Curcumin: The story so far. *European Journal of Cancer*, 41: 1955-1968.
- ⊕ **Shimizu, H., Kiyohara, Y., Kato, I., Kitazono, T., Tanizaki, Y., Kubo, M., Ueno, H., Ibayashi, S., Fujishima, M. et Iida, M. (2004).** Relationship between plasma glutathione levels and cardiovascular disease in a defined population: the Hisayama study. *Journal of Stroke and Cerebrovascular Diseases*, 35(9): 2072-2077.
- ⊕ **Siddaraju, M.N. et Dharmesh, S.M. (2007).** Inhibition of Gastric H⁺, K⁺-ATPase and *Helicobacter pylori* Growth by Phenolic Antioxidants of *Curcuma amada*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 55: 7377-7386.
- ⊕ **Silbernagl, S. et Lang, F. (2000).** Color atlas of pathophysiology. New York: Thieme. p144.
- ⊕ **Smolka, A.J., Goldenring, J.R., Gupta, S. et Hammondi, C.E. (2004).** Inhibition of gastric H, K-ATPase activity and gastric epithelial cell IL-8 secretion by the pyrrolizine derivative ML 3000. *Bio Medical Central Gastroenterology*, 4: 4.
- ⊕ **Soons, P.A., van den Berg, G., Danhof, M., van Brummelen, P., Jansen, J.B., Lamers, C.B. et Breimer, D.D. (1992).** Influence of single- and multiple dose omeprazole treatment on nifedipine pharmacokinetics and effects in healthy subjects. *European Journal of Clinical Pharmacology*, 42: 319-24.
- ⊕ **Souquet, J.C. (1988).** La deuxième génération des anti-sécrétoires gastriques : l'Oméprazole. *Revue de Médecine Interne*, 9: 538-44.
- ⊕ **Stevens, A. et Lowe, J. (2006).** Histologie humaine. 3^{ème} édition. Paris: Elsevier. p222.

-T-

- ⊕ **Tortora, G. J. et Derrickson, B. (2010).** Manuel d'anatomie et de physiologie humaine. 2^{ème} édition. Bruxelles: De boeck. p478.

-V-

- ⊕ **Vallot, T. et Mathieu, N. (2007).** Action des inhibiteurs de la pompe à protons sur la sécrétion gastrique acide : mécanisme, effets des traitements au long cours. *Gastro-entérologie*, 10: 9-23.
- ⊕ **Vatier, J., Malikova-Sekera, E., Vitre, M.T. et Mignon, M. (1992).** An artificial stomach-duodenum model for the in vivo evaluation of antacids. *Alimentary Pharmacology and Therapeutics*, 6: 447-458.

-X-

- ⊕ **Xiao, Z.P., Peng, Z.Y. Peng, M.J., Yan, W.B., Ouyang, Y.Z. et Zhu, H.L. (2011).** Flavonoids health benefits and their molecular mechanism. *Mini-Reviews in Medicinal Chemistry*, 11: 169-177.

-Y-

- ⊕ **Yen, G. et Hsieh, C. (1998).** Antioxidant activity of extracts from *Duzhond* (*Eucommiaulloides*) towards various lipid peroxidation models in vitro. *Journal of Agricultural Food Chemistry*, 46: 3952-3957.
- ⊕ **Yoshikawa, T., Yamamoto, Y. et Naito, Y. (2000).** Free radicals in chemistry, Biology and Medicine. London: Oica International. p580.

-Z-

- ⊕ **Zerbib, F. et Galmiche, J.P. (2011).** Traitement du reflux gastro-oesophagien de l'adulte. *Gastro-entérologie*, 10: 9-202.
- ⊕ **Zhao, W., Zhu, F., Shen, W. Fu, A., Zhenq, L., Yan, Z., Zhao, L. et Fu, G. (2009).** Protective effects of DIDS against ethanol-induced gastric mucosal injury in rats. *Acta Biochimica et Biophysica Sinica*, 41(4): 301-308.

Glossaire

Apoptose: (ou mort cellulaire programmée) est le processus par lequel des cellules déclenchent leur auto destruction en réponse à un signal.

Cellules Enterochromaffine (ECL): sont un type de cellules neuroendocrines trouvées dans les glandes gastriques de la muqueuse gastrique sous l'épithélium.

Chyme: masse alimentaire élaborée dans l'estomac par la digestion.

Cobalamine: ou vitamine B₁₂, est une vitamine hydrosoluble essentielle au fonctionnement normal du cerveau et à la formation du sang.

Cytokines: sont des substances solubles de signalisation cellulaire.

Diaphragme: muscle qui sépare la poitrine de l'abdomen.

Hypoxie: forme légère d'anoxie ou une diminution de la quantité d'oxygène distribuée aux tissus par le sang.

Ischémie: la diminution de l'apport sanguin artériel à un organe.

Maladies dégénératives: sont des maladies (souvent génétiques) dans lesquelles un ou plusieurs organes sont progressivement dégradés.

Nécrose: est une forme de dégât cellulaire qui mène à la mort prématurée et non programmée des cellules dans le tissu vivant.

Nerf vague: est le nerf crânien le plus étendu, qui s'étend de la tête jusqu'à le thorax et abdomen.

Pepsinogène: il s'agit d'une proenzyme inactif de la pepsine.

Péritoine: est une membrane séreuse continue (formée par une couche simple de cellules épithéliales).

Protide: est une molécule composée d'un assemblage complexe d'acides aminés.

Pylore: est la région de l'estomac qui connecte ce dernier au duodénum.

Quercétine: ou quercétol est un flavonoïde de type flavonol présent chez les plantes comme métabolite secondaire.

Stase: Arrêt, ralentissement de la circulation d'un liquide organique.

Sphincter du pylore: est un anneau puissant de muscles qui permet le passage de nourriture de l'estomac au duodénum.

Système parasympathique: se dit de l'un de deux éléments du système nerveux autonome (orthosympathique et entérique) qui agit par l'intermédiaire de l'acétylcholine.

Thiorédoxine: est une enzyme d'oxydoréduction dont on trouve plusieurs variantes dans pratiquement toutes les cellules vivantes.

Ubiquitaires: qualifie une molécule pouvant se trouver dans tous les types de cellules d'un être vivant.

Uréase: est présente chez des bactéries, des levures et chez certaines plantes. Cette enzyme est un critère biochimique de différenciation très utilisé lors de l'identification bactérienne.

Résumé

Les inhibiteurs de la pompe à protons (IPPs) comme l'Oméprazole ont été largement utilisés pour le traitement des désordres liés à la sécrétion de l'acide gastrique. Cependant, dû à leur effet transitoire et toxique, les recherches de substituts naturels est indispensable. La Curcumine est connue pour ses propriétés antioxydantes. Le but de la présente étude a été d'évaluer l'activité gastro-protectrice de la Curcumine comparée à l'Oméprazole dans un modèle animale. Le mode d'action de ces deux molécules en tant qu'inhibiteurs de la pompe à protons ($H^+/K^+-ATPase$) a été testé in vitro. L'effet antiacide du bicarbonate de sodium a été aussi examiné.

L'ulcère a été induit par de l'éthanol (75%) chez des souris albinos réparties en quatre lots qui ont reçu respectivement: le véhicule (CMC à 0,8%) (lot témoin), l'éthanol (contrôle), l'Oméprazole (20 mg/kg) (contrôle positif) et la Curcumine (200 mg/kg) (lot test). L'activité de la $H^+/K^+-ATPase$ a été estimée par la détermination du phosphore inorganique (P_i) libéré. Le pH du $NaHCO_3$ et de son effet neutralisant sur l'acide gastrique artificiel a été déterminé et comparé à l'eau.

D'après les observations macroscopiques, l'Oméprazole a réduit significativement (85,60%) des lésions observées chez les souris ulcérées alors que la Curcumine a été moins efficace (64,33%). De même, l'activité de la $H^+/K^+-ATPase$ a été inhibée plus efficacement par l'Oméprazole ($IC_{50}= 14,21 \mu g/ml$) que par la Curcumine ($IC_{50}=99,55 \mu g/ml$). Tous les traitements comprenant (0,39 ; 6,25 et 250 mg), de $NaHCO_3$ ont montré des effets significatifs de neutralisation d'acides et une durée sensiblement neutralisante avec une capacité antiacide plus élevée en comparaison avec l'eau.

En conclusion, ces résultats indiquent que la Curcumine est un agent moins efficace que l'Oméprazole dans l'inhibition de la $H^+/K^+-ATPase$ gastrique et que le bicarbonate à différentes concentrations a montré un effet neutralisant efficace de l'acide.

Mots clés : Oméprazole, Curcumine, anti-ulcère, pompe à protons, $ATPase$ gastrique H^+/K^+ , bicarbonate de sodium.

Abstract

Inhibitors of the proton pump (PPI) like Omeprazole are largely used for the treatment of disorders related to gastric acid secretion. However, due to their transitory effect and toxicity, the research for natural substitutes is essential. Curcumin is known for its strong antioxidant properties. The aim of the present study was to evaluate the gastro-protective activity of Curcumin compared to Omeprazole in an animal model. The mechanism of action of these two molecules as proton pump inhibitors ($H^+/K^+-ATPase$) was also tested in vitro. The antacid effect of sodium bicarbonate was equally investigated.

Ulcer was induced by ethanol (75%) in albino mice randomly divided into 4 groups that received respectively: the vehicle CMC at 0,8% (negative control), ethanol only (control group), Omeprazole (20mg/kg) (positive control) and Curcumin (200mg/kg) (test group). The activity of gastric $H^+/K^+-ATPase$ was determined by measuring the release of inorganic phosphorus (P_i). The pH of $NaHCO_3$ and its neutralizing effect on artificial gastric acid was determined and compared with water.

Macroscopic observations revealed that Omeprazole reduced significantly (85,60%) gastric lesions in the ulcerated mice whereas Curcumin was less efficient (64,33%). The activity of $H^+/K^+-ATPase$ was better inhibited by Omeprazole ($IC_{50}=14,21 \mu g/ml$) than by Curcumin ($IC_{50}= 99,55 \mu g/ml$). All treatments including (0,39; 6,25 and 250 mg) of $NaHCO_3$ showed significant acid neutralizing effects and consistent neutralization with antacid capacities when compared with distilled water.

In conclusion, these results indicate that inhibition of the gastric $H^+/K^+-ATPase$ by Curcumin was less efficient than that of Omeprazole and that the bicarbonate with various concentrations indicated an effective neutralizing effect.

Keywords: Omeprazole, Curcumin, anti ulcer, proton pumps, gastric $H^+/K^+-ATPase$, sodium bicarbonate.

ملخص

مثبطات مضخة البروتونات (IPPs) مثل الأوميبرازول قد استخدمت على نطاق واسع لعلاج الاضطرابات المرتبطة بإفراز حمض المعدة. لكن و نظرا لتأثيرها المؤقت والضرار، أصبح من الضروري البحث عن بدائل طبيعية. كالركمين المعروفة بخصائصها المضادة للأكسدة. الهدف من هذه الدراسة هو تقييم النشاط الوقائي للقرحة المعدية للركمين بالمقارنة مع الأوميبرازول على نموذج حيواني. تم اختبار طريقة عمل هاتين الجزيئيتين كمثبطتين لمضخة البروتون ($H^+/K^+-ATPase$) في المخبر. و تم أيضا فحص تأثير بركيونات الصوديوم المضاد للحموضة.

تعرضت الفئران من نوع البينوس إلى قرحة المعدة باستعمال الإيثانول (75%)، وتم تقسيمها إلى أربع مجموعات عولجت على التوالي (0,8% CMC) (المجموعة السلبية)، الإيثانول (المجموعة المراقبة)، أوميبرازول (20 ملغ/كغ) (المجموعة الايجابية) و الركمين (200 ملغ/كغ) (المجموعة المقارنة). إن نشاط مضخة ($H^+/K^+-ATPase$) قدرت من خلال تحديد نسبة ال P_i المحرر، و تم تحديد pH بركيونات الصوديوم و قدرته في تعديل اثر حمض المعدة الاصطناعي مقارنة مع الماء.

وفقا للملاحظات العينية، الأوميبرازول خفض بنسبة كبيرة (85,60%) من قرحة المعدة التي لوحظت في الفئران في حين أن الركمين كانت أقل فعالية (64,33%). في نفس الوقت، كان نشاط $H^+/K^+-ATPase$ مثبط بفاعلية أكبر من طرف الأوميبرازول بقيمة IC_{50} (14, 21 ملغ/كغ) و (99, 55 ملغ/كغ) للركمين. كل العلاجات التي تضم (0,39، 6,25 و 250 ملغ / كغ) من بركيونات الصوديوم أظهرت نتائج ايجابية في تعديل الحموضة ومدة معادلتها محسوسة مع أعلى قدرة مضادة للحموضة مقارنة مع الماء.

وفي الختام، تشير هذه النتائج إلى أن الركمين عامل أقل فعالية في تثبيط ($H^+/K^+-ATPase$) بالمقارنة مع الأوميبرازول و بركيونات الصوديوم بتراكيز مضخة مختلفة التي أظهرت تأثير فعال في تعديل الحمض.

الكلمات المفتاحية: أوميبرازول، الركمين، مضاد القرحة المعدية، مضخة البروتونات $H^+/K^+-ATPase$ ، بركيونات الصوديوم.