

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

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de Biologie Physico-chimique  
Spécialité Biochimie Fondamentale



Réf :.....

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

**MASTER**

*Thème*

**Evaluation de l'activité gastro-protectrice du  
Misoprostol et de la Curcumine sur l'ulcère  
gastrique induit par l'éthanol en mesurant  
l'activité enzymatique de glutathion peroxydase**

Présenté par :

**MAHIDDINE OUARDA & MAKHLOUFI YAMINA**

Soutenu le : **20 Juin 2018**

Devant le jury composé de :

Mme Atmani, D.

Mme Sebaihi, S.

Mme Debbach, N.

Mme Yous, F

MCA

MAA

MCB

Doctorante

Présidente

Encadreur

Examinatrice

Invitée

**Année universitaire : 2017 / 2018**

# Remerciements

*Louange à Dieu le Tout Puissant de nous avoir donné le courage et la patience  
de réaliser ce travail.*

*A Mme Sebaiti, S qui a acceptée de nous encadrer, on vous remercie pour  
tous vos conseils et remarques qui nous ont permis de mener à bien ce  
travail.*

*Nos sincères considérations et remerciements aux membres du jury :*

*Mme ATMANI D. pour nous avoir fait l'honneur de présider ce jury*

*Mme DEBBACHE N. d'avoir accepté de faire partie du jury et de donner de son temps  
pour examiner ce travail*

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

*Nous tenons à remercier tout particulièrement Mr ATMANI D et Mme ATMANI D  
de nous avoir permis de travailler au seins de leur laboratoire, et pour leurs  
gentilleses et leurs soutiens tout au long de la réalisation de ce travail, sans  
oublier tous les membres du labo de génétique.*

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

*Un grand merci à tous.*

*Yamina et Ouarda*

# Dédicace

*A l'aide d'Allah, le tout puissant, j'ai pu réaliser ce travail que je dédie :*

*A mes très chers parents en témoignage de ma reconnaissance pour leur patience, Leurs sacrifices, leur soutien tout au long de mes études (ma carrière sportive) et leurs efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Qu'Allah leurs prête santé et longue vie.*

*A ma deuxième maman ma grande sœur Radia qui m'a épaulée et soutenue durant tout le chemin de mes études ainsi son mari Hamid.*

*A ma sœur Nora qui m'a soutenue et encouragée pour m'unir à terme ce travail et son mari Ryad.*

*A ma sœur Kahina et Linda ainsi que son mari Saïd.*

*A mes Frères Mohand et Sofiane ainsi que mes belles sœurs Zina et Saïdia.*

*A mes neveux Walid, Mehdi, Adem et Imed, ainsi que mes nièces Lydia, Anaïs et alaâ.*

*A mes oncles, tantes, cousins et cousines spécialement Djohra, Sabrina, Mohand et lamine.*

*A mes chères amies (amis) : Houda, Yasmine, Rima, Anissa, Rofali, Tinhinane, Lola, Amine, Youcef et Toufik,*

*A toute la promotion Biochimie et Biologie moléculaire 2017.*

*A ma promotion Biochimie fondamentale et à tout le personnel du laboratoire de génétique.*

*A ma famille de judo spécialement mon club CJE*

*Enfin, merci à tous ceux qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail et à tous ceux que j'ai oublié, qu'ils m'en excusent...*

**Ouarda**

# Dédicace

*A l'aide d'Allah, le tout puissant, j'ai pu réaliser ce travail que j'ai le grand plaisir de dédier :*

*A mes très chers parents, aucune dédicace ne saurait exprimer la reconnaissance, l'amour, l'estime, le dévouement et le respect que j'ai toujours eu pour vous. Je vous remercie pour tous vos efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être.*

*Vous représentez pour moi le symbole de la bonté et la source de tendresse, vous êtes les êtres les plus chers à mon coeur. Puisse Dieu, le tout puissant, vous préserver et vous accorde santé, longue vie et bonheur.*

*A ma très chère soeur unique KATIA que j'aime beaucoup, je vous souhaite beaucoup de bonheur et de succès.*

*A mes Oncles et Tantes.*

*A mes Grands Parents.*

*A MES Cousines et Cousins spécialement MERIEM.*

*A MES Amies et Amis .*

*A ma très chère amie et binôme OUARDA ainsi que toute sa famille.*

*A tous mes professeurs*

*Leur générosité et leur soutien m'obligent de leurs témoigner mon profond respect  
Et ma loyale considération.*

*A toute la promotion Biochimie fondamentale et à tout le personnel du laboratoire de Génétique.*

*Enfin, à tous ceux qui ont contribués, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail trouvant ici l'expression de ma profonde gratitude. Et, merci à tous ceux que j'ai oublié, qu'ils m'en excusent...*

**YAMINA**

# SOMMAIRE

liste des abreviations

Liste des figures

Liste des tableaux

INTRODUCTION ..... 1

## CHAPITRE I: REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

I.1. L'ESTOMAC .....	2
I.1.1. Définition et anatomie.....	2
I.1.2. Histologie.....	2
I.1.3. Physiologie de l'estomac .....	3
I.1.3.1. Suc gastrique.....	4
I.1.3.2. Mécanisme de sécrétion de l'acide gastrique.....	4
I.1.3.3. Régulation de la sécrétion gastrique.....	5
I.2. Ulcère .....	6
I.2.1. Les facteurs agresseurs .....	7
I.2.2. Système de défense antioxydant .....	8
I.2.2.1. Antioxydants non enzymatiques.....	8
I.2.2.2. Antioxydants enzymatiques.....	9
I.2.2.2.1. Les types de glutathion peroxydase.....	11
I.3. Traitement d'ulcère gastrique.....	11
I.3.1. Traitement médicamenteux.....	11

## CHAPITRE II: MATERIEL ET METHODES

II.1. MATERIELS .....	14
II.1.1. Réactifs et appareillages .....	14
II.1.2. Animaux .....	14
II.2. Méthodes expérimentales.....	15
II.2.1. Etude de l'activité anti ulcère .....	15
II.2.1.1. Préparation du médicament (Misoprostol) et la Curcumine.....	15
II.2.1.1. Le modèle d'ulcération.....	15
II.2.2. Evaluation de l'activité anti-ulcéreuse .....	17
II.2.3. Dosage de l'activité enzymatique de la Glutathion Peroxydase.....	18
II.2.4. Calcule de l'activité enzymatique de la GPx.....	19
II.2.5. Analyse statistique :.....	19

# SOMMAIRE

## CHAPITRE III:RESULTATS ET DISCUSSION

III.1. L'activité anti-ulcèreuse .....	20
III.1.1. Evaluation macroscopique des lésions .....	21
III.1.2. Pourcentage d'ulcération et d'inhibition .....	24
III.2. Evaluation de l'activité enzymatique de GPx.....	27
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES</b> .....	30
<b>Liste Bibliographique</b> .....	31
<b>Glossaire</b>	

# *LISTE DES ABREVIATIONS*

- AINS** : Anti-inflammatoire non stéroïdiens.
- CAT** : Catalase.
- Cellules D**: Cellule à somatostatine.
- Cellules G**: Cellules neuroendocrines à gastrine.
- CMC**: Carboxyméthyl cellulose.
- COX** : Cyclo-oxygénases.
- ERO** : Espèces réactives de l'oxygène.
- GPx** : Glutathion peroxydase.
- GR**: Glutathion réductase.
- GSH** : Glutathion réduit.
- GSSG** : Glutathion disulfure.
- H.P** : *Helicobacter pylori*.
- H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>**: Le peroxyde d'hydrogène.
- HCl**: Acide chlorhydrique.
- HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>** : Bicarbonates.
- IPP** : Inhibiteurs de la pompe à proton.
- MPO** : Myéloperoxydase.
- NMRI** : Naval Medical Research Institute .
- O<sub>2</sub><sup>•-</sup>** : Anion superoxyde.
- OH<sup>•</sup>**: Radical hydroxyle.
- ROOH**: Hydroperoxydes de lipide.
- SEM**: Standard error of the mean.
- SOD** : Superoxide dismutases.
- TBS**: Tampon phosphate buffered saline.
- TCA**: Acide trichloroacétique.
- Tris/HCl**: Hydroxyméthyl aminométhane hydrochloride.

# *LISTE DES FIGURES*

<b>Figure 1 :</b> Anatomie interne et externe de l'estomac.....	2
<b>Figure 2 :</b> Differentes couches de la paroi gastrique avec les cryptes et glandes gastrique .	3
<b>Figure 3:</b> Mécanisme de la sécrétion du HCl par les cellules parietales. ....	5
<b>Figure 4:</b> Activation et mécanisme cellulaire de la sécrétion gastrique. ....	6
<b>Figure 5:</b> La Curcumine.....	9
<b>Figure 6 :</b> La structure tétramérique de la glutathion peroxydase .....	10
<b>Figure 7:</b> Mode d'action de la GPx. ....	10
<b>Figure 8:</b> Photographie originale de la boîte du médicament Misoprostol. ....	13
<b>Figure 9:</b> Lots de souris utilisées.....	15
<b>Figure 10:</b> Gavage intra -gastrique. ....	16
<b>Figure 11:</b> Les étapes du protocole d'ulcération .....	17
<b>Figure 12:</b> Photographie originale des Microplaques obtenues par le spectrophotometre. ....	18
<b>Figure 13:</b> a) Estomac ulcéré, b) Estomac sain (G:10×0,8). ....	21
<b>Figure 14:</b> Estomac ulcéré prétraité avec le Misoprostol.....	22
<b>Figure 15:</b> Analogie de structure entre le PGE1 et le Misoprostol.....	22
<b>Figure 16 :</b> Estomacs ulcérés prétraités par la Curcumine .....	23
<b>Figure 17:</b> Représentation graphique des pourcentages d'ulcération exprimé par la moyenne ± sem.....	24
<b>Figure 18 :</b> Représentation graphique des pourcentages d'inhibition exprimées en moyenne ±sem.....	25
<b>Figure 19:</b> L'effet du Misoprostol et la Curcumine sur l'activite de la glutathion peroxydase (GPx) dans le cas d'un ulcère gastrique. ....	27



# *LISTE DES TABLEAUX*

<b>Tableau I:</b> Les différentes classes de médicaments utilisés contre l'ulcère gastrique .....	12
<b>Tableau II:</b> Répartition des lots selon le traitement. ....	16
<b>Tableau III:</b> Les pourcentages d'ulcération et d'inhibition au niveau des estomacs de différents groupes. ....	26
<b>Tableau IV:</b> L'effet de la Curcumine et du Misoprostol sur l'activité de la glutathion peroxydase exprimé en moyenne $\pm$ sem. ....	28

# *Introduction*

Dans des conditions normales, l'intégrité de la muqueuse gastrique est maintenue par des mécanismes de défense dont : la sécrétion du mucus, la régénération cellulaire et la sécrétion des prostaglandines.

L'ulcère gastrique est une pathologie chronique très répandue qui touche approximativement 10% de la population mondiale (**Diniz et al., 2015**). Il se définit comme une érosion qui atteint initialement la muqueuse de l'estomac et qui peut gagner les couches les plus profondes de la paroi gastrique. Sa physiopathologie est fortement liée à un déséquilibre entre les facteurs de défense et les facteurs d'agression tels que : l'infection par l'*Helicobacter pylori*, le stress, la consommation d'alcool, certains médicaments et le tabagisme (**AL-Wajeih et al., 2017**). Dans les cas extrêmes, des hémorragies étendues peuvent être engendrées et mener à la mort (**Lakshmi Srinivas et al., 2013**).

Le traitement actuel d'ulcère gastrique repose sur l'utilisation de plusieurs médicaments tels que les antiacides, les inhibiteurs de la pompe à protons, les antihistaminiques et les prostaglandines comme le Misoprostol (**Jaikumar et al., 2009**). Cependant, beaucoup de ces médicaments peuvent produire des effets néfastes à savoir la thrombocytopénie, la néphrotoxicité et l'hépatotoxicité (**Martins et al., 2014**).

Par conséquent, il est nécessaire de trouver un nouvel agent anti-ulcéreux plus efficace et moins toxique capable de prévenir les lésions gastriques. La Curcumine semble être une molécule avec un énorme potentiel qui a prouvée son efficacité dans diverses pathologies et dont l'investigation dans le domaine de l'ulcère gastrique serait intéressante.

À cet effet, l'objectif de notre étude est d'évaluer l'activité gastro protectrice du Misoprostol et de la Curcumine sur l'ulcère gastrique induit par l'éthanol sur des souris albinos males en s'appuyant sur la mesure de l'activité enzymatique de la glutathion peroxydase.

*Revue*

*Bibliographique*

## I.1. L'ESTOMAC

### I.1.1. Définition et anatomie

L'estomac est une poche stomacale est un organe musculaire qui fait partie du tube digestif, il se situe entre l'œsophage et le duodénum qui se trouve dans la partie supérieure de l'abdomen en forme faciale de J majuscule (Moore et Dalley, 2011), il commence au cardia et se termine dans l'intestin par le pylore (Drake *et al.*, 2006) (Figure1).

L'estomac peut être subdivisé en quatre régions : le cardia, le corps de l'estomac, le fundus gastrique et la partie pylorique.

Les éléments externes de l'estomac sont : la grande courbure, la petite courbure ; l'incisure angulaire et l'incisure cardiale (Marieb et Hoehn, 2010).

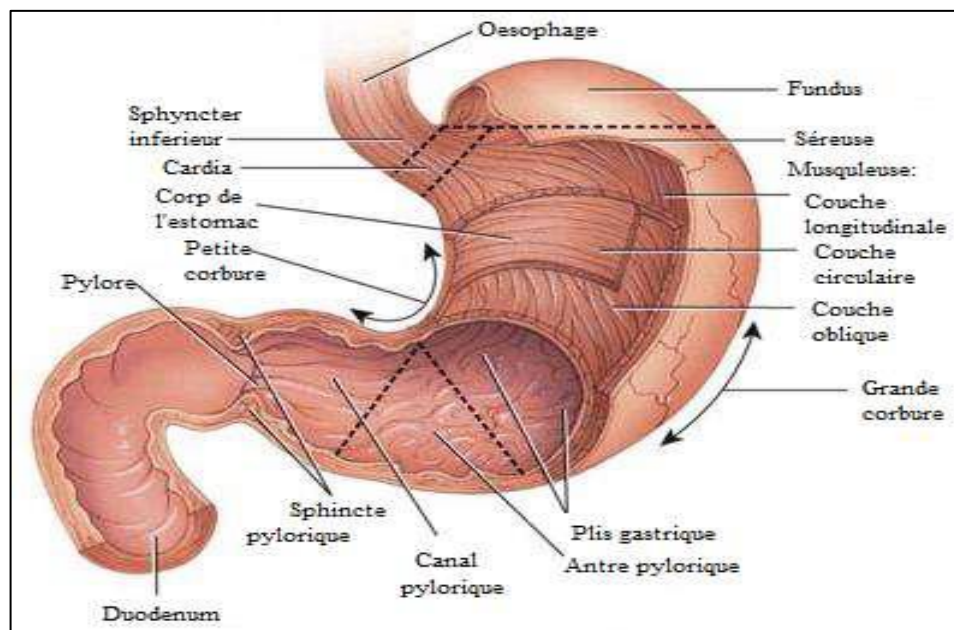


Figure 1 : Anatomie interne et externe de l'estomac (Tortora et Derrickson, 2010).

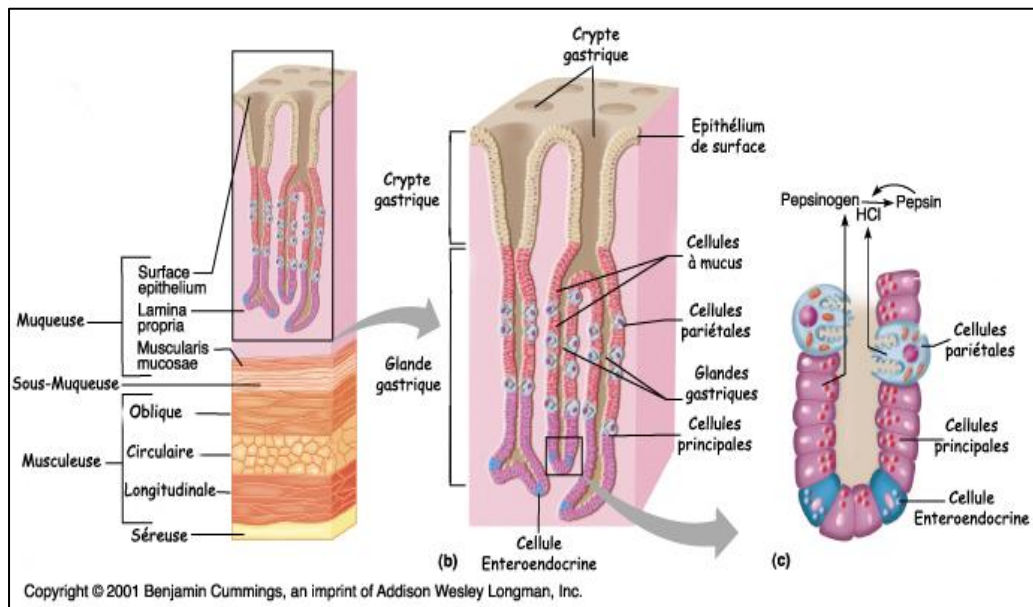
### I.1.2. Histologie

L'estomac est constitué de plusieurs couches, représentées de l'intérieur vers l'extérieurs par : la muqueuse, la sous-muqueuse, la musculuse et la séreuse (Figure 2).

- ❖ **La muqueuse** : est une couche épaisse, résistante et est le siège de la sécrétion gastrique, elle comporte un revêtement épithélial soutenu par un tissu conjonctif

appelé chorion (**Stevens et Lowe, 2006**). Cette couche possède quatre types cellulaires différents à savoir les cellules principales, les cellules pariétales, les cellules à mucus et les cellules neuroendocrines.

- ❖ **La sous-muqueuse** : formée du tissu conjonctif lâche, contient des nerfs, des vaisseaux sanguins et des vaisseaux lymphatiques.
- ❖ **La musculuse** : possède trois couches de tissu musculaire lisses qui sont : une couche longitudinale externe, une couche circulaire moyenne et une couche oblique interne qui est en grande partie restreinte au corps de l'estomac, elle assure la fonction de brassage des aliments (**Tortora et Derrickson, 2010**).
- ❖ **La séreuse** : le péritoine, constituant le moyen d'attache de l'estomac aux autres organes, à des vaisseaux et à des nerfs (**Pearson et Hutton, 1998**).



**Figure 2 :** Différentes couches de la paroi gastrique avec les cryptes et glandes gastrique (**Mariab, 2010**).

### I.1.3. Physiologie de l'estomac

Le principal rôle de l'estomac est de transformer les aliments à l'état de chyme semi-liquide afin de les rendre acceptables pour l'intestin. L'agent de cette transformation est le suc gastrique. Ce dernier est produit uniquement au niveau du fundus et du corps de l'estomac (**Menche, 2006**).

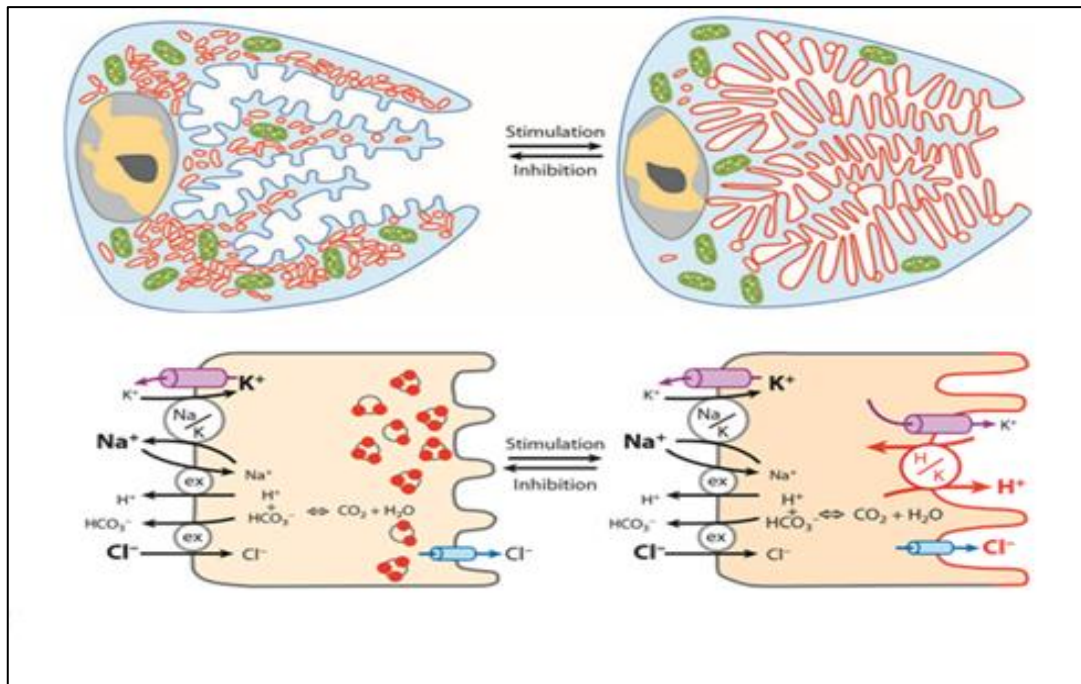
### I.1.3.1. Suc gastrique

Le suc gastrique est un liquide acide (pH compris entre 1,5 et 2,5), incolore et visqueux, le volume quotidien sécrété varie entre 2 et 2,5 litres, et le débit de sécrétion est rythmé par les repas. **(Beaugerie et al., 2014)**. Il est principalement constitué de substances organiques, à savoir le pepsinogène, le mucus, les facteurs intrinsèques et la lipase gastrique, les bicarbonates et les acides chlorhydriques comme substances minérales. **(Lacour et Belon, 2015)**.

### I.1.3.2. Mécanisme de sécrétion de l'acide gastrique

Une enzyme de l'estomac a été identifiée sur la membrane luminale de la cellule pariétale, l'ATPase ( $H^+/K^+$ ) ou pompe à proton, cette dernière est constituée de deux sous unités alpha et bêta associées sous forme dimériques ou tétramériques **(Lacour et Belon, 2015)**.

L'ion  $H^+$  provient du métabolisme énergétique, produit l'ATP par l'activité cellulaire. Au cours de ce métabolisme, les protons produits sont utilisés par des accepteurs de protons, le  $CO_2$  provenant du métabolisme énergétique s'associe avec de l'eau pour former l'anhydrase carbonique ( $H_2CO_3$ ), cette anhydrase fournit l'ion  $H^+$  qui est récupéré par la pompe à proton et libéré dans la lumière gastrique, les ions  $H^+$  s'associe à l'ion  $Cl^-$  pour former le HCl, l'ion  $Cl^-$  provient directement de l'espace interstitiel et libéré par deux pompes :  $HCO_3^-/H^+$  et  $H^+/Cl^-$  **(Guénard et al., 1991)** (Figure 3).



**Figure 3:** Mécanisme de la sécrétion du HCl par les cellules pariétales (John *et al.*, 2013).

### I.1.3.3. Régulation de la sécrétion gastrique

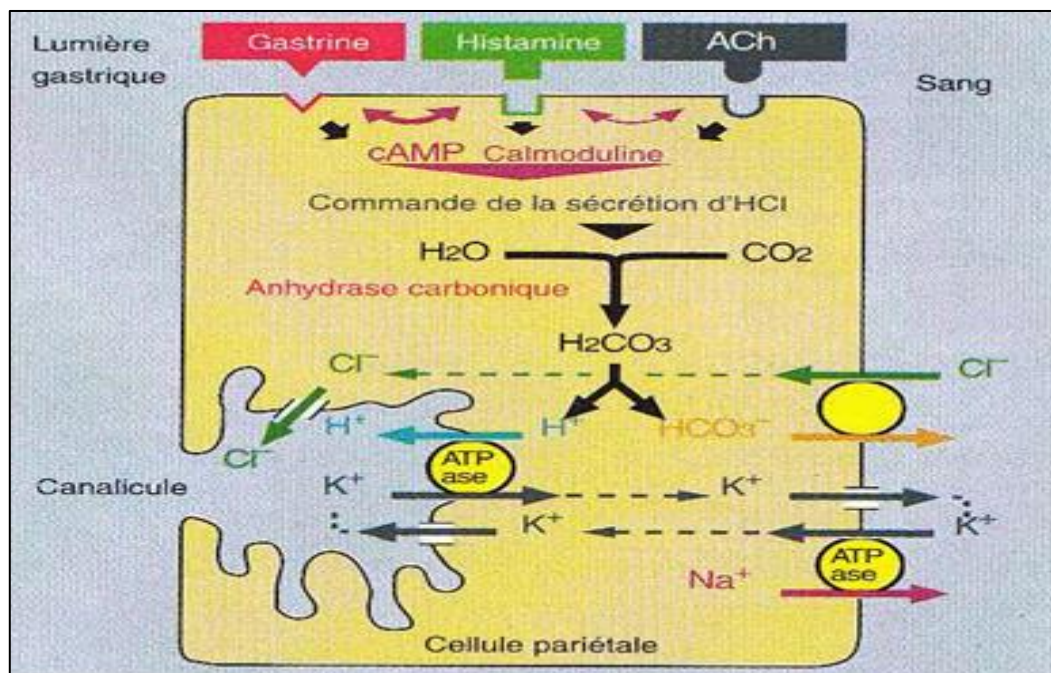
La sécrétion du suc gastrique est contrôlée par des facteurs hormonaux et nerveux, la vue, l'odeur et le goût des aliments déclenchent des réflexes de la partie parasympathique du système nerveux autonome, qui induisent l'inhibition ou la stimulation de la sécrétion gastrique (Elaine et Marieb, 2008). Les principaux stimulants de la sécrétion gastrique sont :

- **La gastrine :** Sécrétée par les cellules G des glandes auto – 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 aux récepteurs des cellules ECL (Bado et Sobhani, 2011).
- **L'acétylcholine :** libérée par la stimulation du nerf vague. Elle agit directement sur les cellules pariétales (récepteurs M3) et indirectement en stimulant les histaminocytes et les cellules à gastrines.
- **L'histamine :** est produite par les histaminocytes ou cellules entérochromaffine-like. Elle agit par voie paracrine, en se fixant sur les récepteurs H<sub>2</sub> des cellules pariétales pour augmenter l'AMP<sub>C</sub> intracellulaire (Belon et Lacour, 2015).



Les principaux inhibiteurs de la sécrétion gastriques sont :

- ❖ **La sécrétine** : est une hormone digestive duodénale qui inhibe la sécrétion et la motilité gastrique au cours de la phase gastrique de la sécrétion (Marieb et Hoehn, 2010).
- ❖ **Les prostaglandines (PGs)** : agissent par voie paracrine, particulièrement PGAL, PGE1 et PGE2 qui inhibent les sécrétions acides basales. 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).
- ❖ **La somatostatine** : est le principal agent freineur de la sécrétion d'acide gastrique, sécrétée par les cellules D et agit sur les récepteurs membranaires spécifiques des cellules ECL, pariétales et cellules G (Marieb et Hoehn, 2010) (Figure 4).



**Figure 4:** Activation et mécanisme cellulaire de la sécrétion gastrique (Robert et Schmidt, 1999)

## I.2. Ulcère

L'ulcère gastrique est une maladie fréquente, se traduit par une perte de substance d'un revêtement épithélial, cutané ou muqueux ; sans tendance à la cicatrisation spontanée (Baghad *et al.*, 2010).

L'ulcère gastrique est dû à un déséquilibre entre les facteurs d'agression de la muqueuse (sécrétion chlorhydrique) et les facteurs protecteurs (la muqueuse) (**Zeitoun et al., 2014**).

### **I.2.1. Les facteurs agresseurs**

#### ➤ ***Helicobacter pylori* (H.P)**

L'*Helicobacter pylori* est une bactérie bacille gram négatif, c'est l'une des principales causes de la maladie ulcéreuse, elle résiste à l'acidité gastrique grâce à la production d'uréase qui hydrolyse l'urée du liquide gastrique en ammoniac élevant ainsi le pH autour du microbe (**Gisbert et Calvet, 2011**).

#### ➤ **Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens sont l'une des classes thérapeutiques les plus utilisées dans le monde. Leur action passe par une diminution du flux sanguin muqueux, par diminution de la production des prostaglandines du fait de l'inhibition de la cyclo-oxygénase (COX-1 et COX-2) (**Ballinger et Patchett, 1997**).

#### ➤ **L'éthanol**

L'éthanol est largement utilisé pour induire l'ulcère gastrique expérimental à cause de sa reproductibilité facile et sa capacité à pénétrer rapidement dans la muqueuse gastrique. Il agit également en réduisant la sécrétion de bicarbonate et la production de mucus, ce qui entraîne un débit accru de  $\text{Na}^+$  et  $\text{K}^+$ , une augmentation de la sécrétion de la pepsine et une perte d'ions  $\text{H}^+$  dans la lumière, conduisant ainsi à la nécrose cellulaire et à la formation d'ulcère.

Dans certains modèles d'animaux comme les souris, l'ulcère peut être provoqué par l'administration d'éthanol additionné d'acide chlorhydrique (HCl et OH) (**Zheng et al., 2016**).

## I.2.2. Systèmes de défense antioxydants

Les antioxydants sont des substances capables de neutraliser ou de réduire les dommages causés par les radicaux libres dans l'organisme et permettent de maintenir au niveau de la cellule des concentrations non cytotoxique d'ERO (Favier., 2013). Il existe une quantité innombrable d'antioxydants et ceux-ci peuvent être non enzymatique ou enzymatique (Favier, 2003).

### I.2.2.1. Antioxydants non enzymatiques

Ce groupe d'antioxydants est constitué de plusieurs composés capables de réagir directement ou indirectement avec les ERO comme les vitamines C et E, les polyphénols...etc. Aussi, le maintien de ces systèmes non enzymatiques nécessite la présence d'un certain nombre d'oligoéléments : cuivre, manganèse, zinc et sélénium en particulier (Amiard et Triquet, 2008).

#### ❖ Polyphénols

Les polyphénols nommés aussi composé phénoliques sont des antioxydants capables de piéger des radicaux libres et d'inhiber la peroxydation lipidique en réduisant les radicaux hydroxyl, superoxyde et peroxy. Ils sont aussi capables de piéger les ions métalliques, car ils ont des propriétés chélatrices (Spencer *et al.*, 2007).

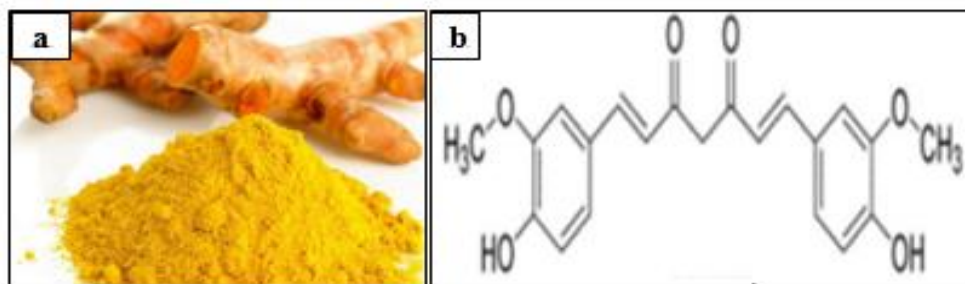
Les composés phénoliques peuvent être répartis en deux groupes : les flavonoïdes et les non-flavonoïdes.

- **Les flavonoïdes** : sont les composés les plus abondants parmi tous les composés phénoliques. Ils interviennent dans la pigmentation des fleurs et dans les processus de défense contre le rayonnement UV, les herbivores et les attaques microbiennes.

On distingue les flavonols, flavanones, flavones, anthocyanidines, isoflavones et flavanols (catéchines et proanthocyanidines) (Pincemail *et al.*, 2007).

- **Les non flavonoïdes** : les principaux non-flavonoïdes d'importance alimentaire sont les acides phénoliques, les acides hydroxycinnamiques et les stilbènes et les curcumonoïdes.

- **Les Curcumonoïdes** : La Curcumine appartient à cette classe de polyphénols, c'est un pigment à longue histoire d'utilisation notamment dans la médecine asiatique traditionnelle, de formule chimique (C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub>), caractérisée par une structure unique (Pincemail *et al.*, 2007) (Figure 5).



**Figure 5:** La Curcumine.

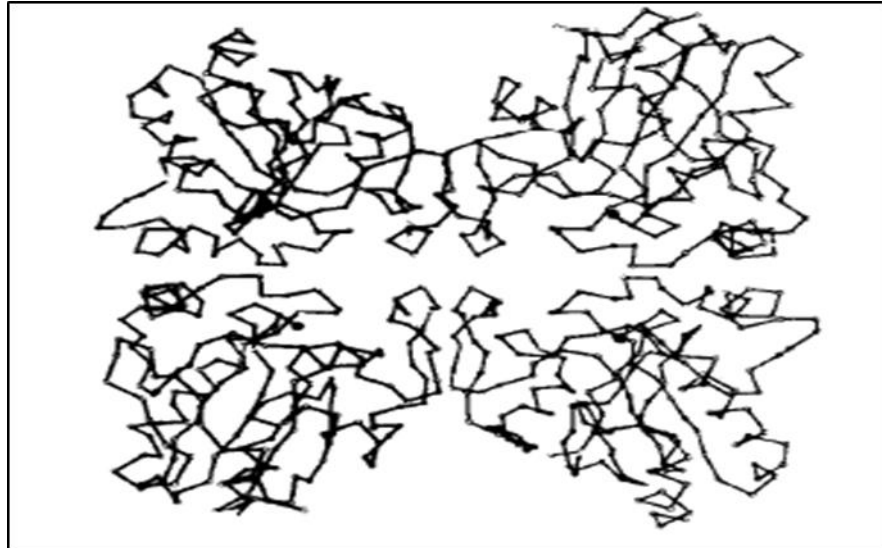
(a) La Curcumine en poudre ;(b) La structure de Curcumine (Bengmark *et al.*, 2009)

### I.2.2.2. Antioxydants enzymatiques

Les antioxydants enzymatiques reposent sur la superoxyde dismutase (SOD), catalase et glutathion peroxydase (Ratnam *et al.*, 2006).

#### ✓ Glutathion peroxydase

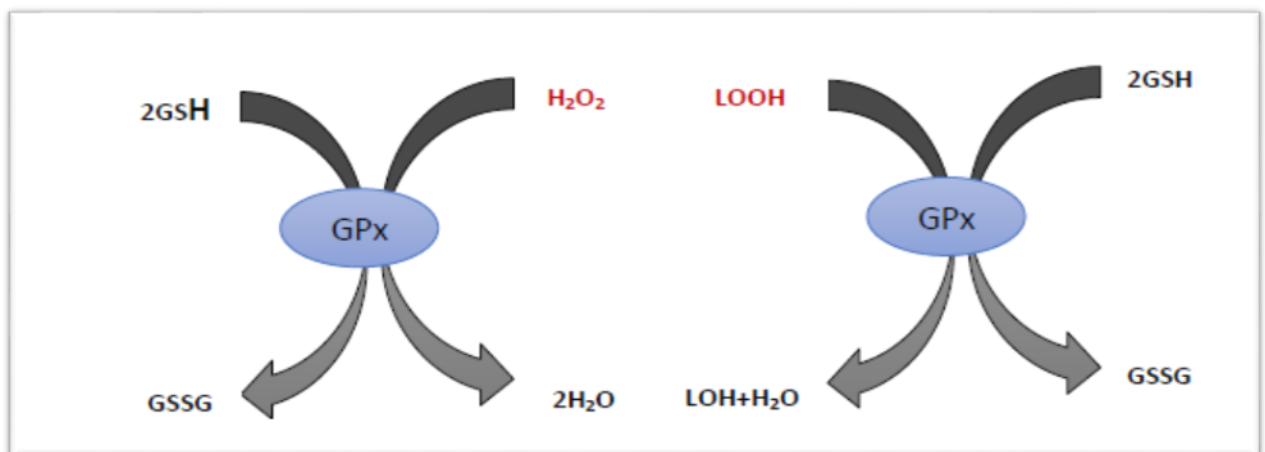
La GPx (EC. 1.11.10.19) est une enzyme dépendante du sélénium, se trouve dans le cytosol et au niveau des mitochondries (Akbas *et al.*, 2005). Elle contient un seul résidu séléno-cystéine (Se-Cys) dans chacune de ces quatre sous-unités identiques, ce qui est essentiel pour l'activité enzymatique. Il existe plusieurs isoenzymes de la GPx trouvées chez les mammifères. Bien que leur expression soit ubiquitaire, les niveaux de chaque isoforme varient selon le type de tissu (Matés, 2000). La GPx utilise le glutathion comme un donneur de proton (H<sup>+</sup>), et le GSH sera oxydé en glutathion oxydé (GSSG). La régénération du GSH est catalysée par la glutathion réductase (GR) (Serdaret *et al.*, 2006) (Figure 6).



**Figure 6 :** La structure tétramérique de la glutathion peroxydase (**Rudolf *et al.*, 1979**).

Elle joue un rôle clé dans la protection de l'organisme contre les dommages oxydatifs (**Bhabak *et al.*, 2010**). Les GPx sont les seules enzymes à pouvoir neutraliser de très faibles concentrations de  $H_2O_2$ , selon la réaction ci-dessous, en utilisant le glutathion pour former du  $H_2O$  et transformer le glutathion en sa forme oxydée.

La GPx catalyse la réduction d'une variété d'hydroperoxydes organiques (ROOH) ou inorganique ( $H_2O_2$ ), en utilisant le glutathion (**Matés, 2000**) (Figure 7).



**Figure 7:** Mode d'action de la GPx. LOOH : hydroperoxyde ; LOH : composé lipidique réduit. (**Matés, 2000**).

### **I.2.2.2.1. Les types de glutathion peroxydase**

Il existe 8 isoenzymes chez l'homme caractérisées par des fonctions similaires mais avec des modes d'action et des sites d'action différents (Matés, 2000). Elles peuvent être classées en deux grands groupes :

#### ➤ **Les GPxs sélénio-dépendantes**

Les GPxs sélénio-dépendantes sont caractérisées par la présence d'un atome de sélénium au niveau de leur site actif. Ce résidu sélénium est lié à une cystéine et forme le 21ème acide aminé. Il est responsable d'éliminer la présence de toute forme de peroxydes qui endommagent les lipides qui peuvent émerger. On a 5GPx sélénio-dépendantes sont : GPx1, GPx2, GPx3, GPx4, GPx5 (Serdaret *et al.*, 2006).

#### ➤ **Les GPxs sélénio-indépendantes**

Caractérisées par l'absence de sélénium au niveau de leur site actif. les ARNm de ces enzymes ne possèdent pas de codon UGA codant pour une sélénio-cystéine mais un codon UGC codant une simple cystéine. Il existe 3 GPxs sélénio –indépendantes qui sont : GPx6, GPx7, GPx8 (Serdaret *et al.*, 2006).

## **I.3. Traitement d'ulcère gastrique**

### **I.3.1. Traitement médicamenteux**

Il existe deux classes de traitements de l'ulcère gastrique à savoir, les antibiotiques efficaces sur l'*Helicobacter pylori* et les anti-sécrétoires (Tableau I).

**Tableau I:** Les différentes classes de médicaments utilisés contre l'ulcère gastrique.

	Catégorie	Mécanisme d'action (Gimenez et al, 2005)	Exemples (Aziz et al., 2012)
Les anti-sécrétoires	Les Anti-histaminiques	Inhibent la sécrétion acide en bloquant de façon sélective les récepteurs H <sub>2</sub> de l'histamine des cellules pariétales.	Cimétidine Ranitidine Famotidine
	Les inhibiteurs de La pompe à protons (IPP)	Bloquent l'activité de l'enzyme H <sup>+</sup> /K <sup>+</sup> ATPase ultime maillon du processus sécrétoire de l'acide chlorhydrique.	Oméprazole Lanzoprazole Pantoprazole
Les protecteurs de la muqueuse	Les Prostaglandines	Inhibent la sécrétion acide par un effet direct sur la cellule pariétale, il a à la fois des effets antisécrétoires et cytoprotecteurs contre les lésions provoquées par divers facteurs.	Misoprostol
	Sucralfate	Inhibe la diffusion de l'acide dans la muqueuse et prévient les lésions déclenchées par les agents ulcérogènes.	Ulcarr
	Anti-acide	Ne sont utilisés que comme traitement d'appoint car s'ils soulagent la douleur, ils n'accélèrent pas la cicatrisation.	Sels d'aluminium et de magnésium
Eradication d' <i>Helicobacter pylori</i>	Les Antibiotiques	Sont recommandés pour l'éradication de <i>Helicobacter pylori</i> .	Le métronidazole L'amoxicilline La clarithromycine

**❖ Misoprostol**

Le Misoprostol appartient à la famille des analogues de la prostaglandine E1 ayant une action anti-sécrétoire et gastro protectrice à la fois. Il diminue la sécrétion acide et augmente la sécrétion du mucus, prescrit sous le nom commercial de [Cytotec® 200µg] (Figure 8) (Vidal ,1996 ; Lullmann et Mohr, 2003).



**Figure 8:** Photographie originale de la boîte du médicament Misoprostol.



*Matériel*

*Et*

*Méthodes*

## II.1. MATÉRIELS

### II.1.1. Réactifs et appareillages

#### ❖ Réactifs

Eau distillée, eau physiologie (NaCl ; 0.9%), chloroforme, éthanol (90%) (C<sub>2</sub>H<sub>6</sub>O), carbométhyl cellulose (0,8%), Hydrogénophosphate de potassium (K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>), Phosphate de potassium monobasique (KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>), solution de Bradford, Misoprostol H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, Tris(trishydroxyméthylaminom), GSH(glutathion), TCA(Acidtrichloroacétique), DTNB(Acide dithiobisnitrobenzoïque)(1mM), Bicarbonate de sodium (NaHCO<sub>3</sub>), Curcumine (95%).

#### ❖ Appareillages

Balance de précision (RADWAG); Homogénéisateur (HEIDOLPH); Vortex (VELP); Centrifugeuse (SIGMA 2-16 PK), Spectrophotomètre (SHIMADZU UV-1800); Sonde de gavage; Appareil photo (SONY X16 Pixels); Loupe binoculaire (CARL ZEISS 0.8 × 10); Plaque chauffante et agitatrice (VELP); pH mètre (HANNA); Lecteur de microplaque (Bio Tok).

### II.1.2. Animaux

Des souris males albinos de type NMRI, ayant un poids qui varie entre 24-30g avec une moyenne d'âge (6± 2) semaines ont été utilisées. L'expérimentation a été réalisée au niveau du laboratoire de génétique de l'université de Bejaia.

Les souris ont été élevées dans des cages spéciales en polystyrène et réparties en groupes avec un accès libre à l'eau et à l'alimentation de type bouchon. Les rongeurs ont été mis sous des conditions de température ambiante variant entre (25-27°), d'humidité variant entre (60-70%), et un cycle de lumière de 12 heures par jour (Figure 9).



**Figure 9:** Lots de souris utilisées (photographie originale).

## II.2. Méthodes expérimentales

### II.2.1. Etude de l'activité anti ulcéreuse

#### II.2.1.1. Préparation du médicament (Misoprostol) et de la Curcumine

- **Solution de Misoprostol** : Broyer un comprimé de 200 $\mu$ g de Misoprostol puis l'introduire dans la solution CMC (0,8%).

- **Solution de Curcumine** : des doses de 12 ,5/25/50 mg/kg de Curcumine dans 10 ml de la solution CMC.

##### II.2.1.1.1. Le modèle d'ulcération

Dans le but d'étudier l'effet gastro-protecteur du Misoprostol et la Curcumine, une méthode d'ulcération a été induite chez les souris en utilisant l'éthanol comme agent ulcérogène.

##### ➤ Induction de l'ulcère par l'éthanol

Des souris males ont été pesées, marqués, et privées de la nourriture 14 heures précédant chaque test et de l'eau, 2 heures avant l'expérimentation.

La répartition des souris a été faite en 6 groupes (n=4) (Tableau II). L'ulcères a été induits par l'administration intra gastrique de l'éthanol à 90% suivant le modèle décrit par (Rober *et al.* 1979) (Figure 10).

**Tableau II:** Répartition des lots selon le traitement.

Lots	Témoins	Contrôle ulcérés	Test	Standard
Traitement	CMC à 0,8%	CMC a 0,8%	Curcumine	Misoprostol
			12,5mg/kg    25mg/kg    50mg/kg	
Ulçère	Non Induit	Induit	Induit	Induit

➤ **Sacrifice des animaux**

Une heure après l'induction des ulcères, les souris ont été sacrifiées par dislocation cervicale sous anesthésie par le chloroforme.

Les estomacs ont été prélevés suite à une dissection ventro-médiane, puis ont été ouverts selon la grande courbure, lavés avec de l'eau physiologique froide NaCl (0,9) et bien étalés sur des lames puis observés sous loupe binoculaire (G:10×0,8).

Après l'observation des photographies des estomacs ont été prises à l'aide d'un appareil photo-numérique. Ensuite les estomacs ont été conservés à -80°C, afin d'être utilisés pour l'étude enzymatique ultérieurement (Figure 11).



**Figure 10:** Gavage intra -gastrique (Photographie Originale).



**Figure 11:** Les étapes du protocole d'ulcération (photographies originales).

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

Les photographies des échantillons d'estomacs ont été enregistrées sur ordinateur pour être analysées à l'aide du programme Image J. Ce dernier permet d'évaluer l'action protectrice du Misoprostol et la Curcumine sur l'ulcère induit par l'éthanol, en mesurant les surfaces des zones lésées et la surface totale de chaque estomac (Zakaria *et al.*, 2001). Une fois les surfaces sont calculées, deux paramètres peuvent en ressortir :

- ❖ **Le pourcentage d'ulcération** : calculé par la formule suivante :

$$\text{Pourcentage d'ulcération} = \left( \frac{\text{la surface totale de toutes les lésions}}{\text{la surface totale de l'estomac}} \right) \times 100$$

- ❖ **Le pourcentage d'inhibition** : calculé pour chaque groupe traité par la formule :

$$\text{Pourcentage d'inhibition} = \left( \frac{USc - USt}{USc} \right) \times 100$$

USc : surface ulcérée du contrôle.

USt: surface ulcérée du test.

### II.2.3. Dosage de l'activité enzymatique de la Glutathion Peroxydase

#### ➤ Préparation de l'homogénat

Le dosage de la glutathion peroxydase a été fait sur les homogénats des estomacs qui ont été broyés à froid en présence de la solution TBS (tris/NaCl, pH 7,4). Après centrifugation, les surnageants ont été récupérés puis conservés à -80°C jusqu'à leurs utilisation.

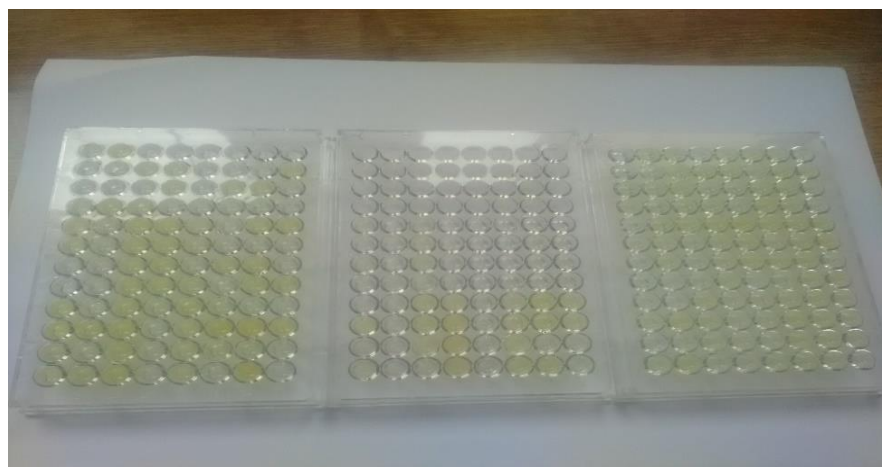
#### ➤ Principe

L'activité de la glutathion peroxydase (GPx) a été mesurée suivant la méthode de **Flohé et Gunzler. (1984)** avec quelques modifications. Cette dernière est basée sur la réduction de peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) en présence du glutathion réduit (GSH).



#### ➤ Mode opératoire

Pour un dosage spectro-photométrique, on mélange 0,2 ml d'homogénat, 0,4ml de GSH et 0,2ml de la solution tampon TBS (Tris/NaCl, pH=7,4). Le mélange est ensuite centrifugé pendant 10min à 10000g (4°C). Après incubation à 37°C pendant 5 min, on ajoute 0,2ml de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (1,3mM) et on laisse agir durant 10min. L'arrêt de la réaction se déroule en additionnant 0,5ml de TCA (1%). Au surnagent, on ajoute 150µl de TBS (pH8) et 31 µl de DTNB (10mM). 5 minutes plus tard, on effectue la lecture des absorbances à 412nm contre le blanc (Figure 12).



**Figure 12:** Photographie originale des microplaques obtenues par le spectrophotomètre.

### II.2.4. Calcul de l'activité enzymatique de la GPx

La détermination de l'activité enzymatique de la GPx se fait à l'aide de la formule suivante :

$$Q = \frac{(DO \text{ échantillon} - DO \text{ étalon}) \times 0,04}{DO \text{ étalon}}$$

**Q** : Quantité de GSH disparue (oxydée).

**DO échantillon** : Densité optique de l'échantillon.

**DO étalon** : Densité optique de l'étalon.

**0.04** : Concentration du substrat (GSH).

$$L'activité de la GPx (\mu M \text{ GSH} / \text{min} / \text{mg protéines}) = \frac{Q}{\text{mg protéines}}$$

### II.2.5. Analyse statistique :

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

*Résultats*

*Et*

*Discussion*



### III. Résultats et discussion

Bien que diverses études ont été réalisées afin d'évaluer l'effet protecteur du Misoprostol contre les dommages de la muqueuse gastrique (**James et al., 1989**), ce traitement synthétique a des effets secondaires notables, ce qui nous a mené à nous diriger vers l'usage d'un traitement issue de plantes médicinales qui est la Curcumine .

La plante qui a fait l'objet de notre étude est caractérisée par son principe actif, c'est un polyphénol hydrophobe dérivé du safran des indes. De nombreux effets thérapeutiques de Curcumine ont été confirmé par de nombreux travaux scientifique (**Preetha et al., 2008**), notamment l'étude menée par **Strimpakos et Sharma. (2008)** qui a mise en évidence l'effet anti inflammatoire et antioxydant de la Curcumine et celle de **Aggarwal et al. (2006)** qui a démontrée l'effet protecteur de la Curcumine vis à vis des troubles gastro-intestinaux.

L'effet préventif de la Curcumine et du Misoprostol contre l'ulcère gastrique a été évalué en tenant compte de deux paramètres : évaluation de l'activité anti-ulcéreuse qui inclue (une analyse macroscopique basée sur l'observation des lésions extérieurs à l'œil nu et l'estimation des pourcentages d'ulcération et d'inhibition) et la détermination de l'activité de la glutathion peroxydase.

#### III.1. L'activité anti-ulcère

Une dizaine de minutes après l'administration de l'éthanol, les souris s'affaiblissent et commencent à s'immobiliser et à gémir, contrairement aux souris témoins qui ne représentent aucun signe étrange. Ces changements comportementaux témoignent l'action néfaste de l'éthanol.

Pour ce qui est du lot traité par la Curcumine et du lot traité par le misprostol, un ralentissement du mouvement des souris a également été observé.

L'éthanol est une substance de petit poids moléculaire absorbée par simple diffusion. Cette diffusion est lente au niveau gastrique et la majeure partie est absorbée au niveau de l'intestin grêle (**Jones et Jonson, 1994**). Plusieurs études ont confirmées son potentiel ulcérogène qui induit des lésions ulcérées, des érosions et des saignements pétéchiaux sur la couche gastrique mucoale (**Tung et al., 2017**). Notamment, son administration provoque une augmentation de la production hépatique des dérivés réduits de l'oxygène  $O_2^{\cdot-}$ ,  $H_2O_2$  et

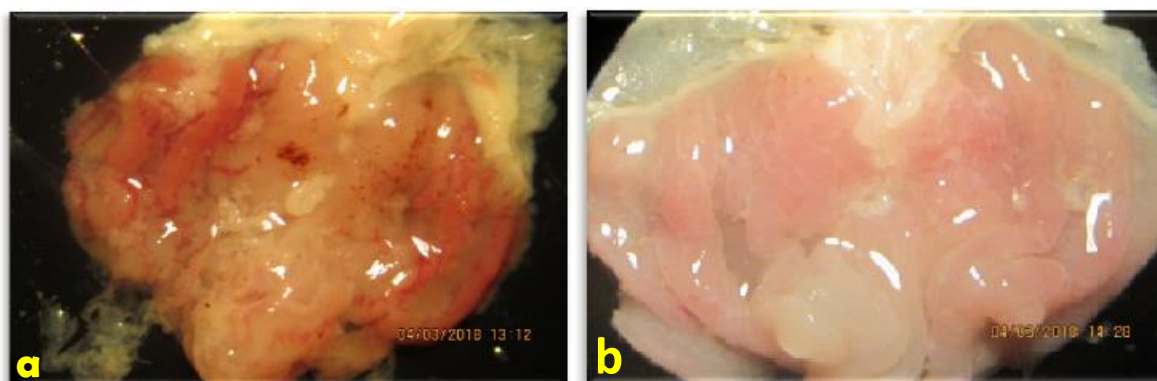
•OH au niveau cellulaires, par différents systèmes enzymatiques (Nordmann *et al.*, 1992). A l'inverse, on trouve une défense antioxydante contre les effets cytotoxiques de l'éthanol.

### III.1.1. Evaluation macroscopique des lésions

A la lumière de nos résultats, nous pouvons affirmer que l'administration intra gastrique de l'éthanol chez les souris du lot ulcéré a un effet nocif sur le tissu gastrique en causant des lésions hémorragiques, une décoloration de la muqueuse gastrique, des œdèmes et de la friabilité de la muqueuse causée par la perte des cellules épithéliales dans l'estomac (Jelski *et al.*, 2009).

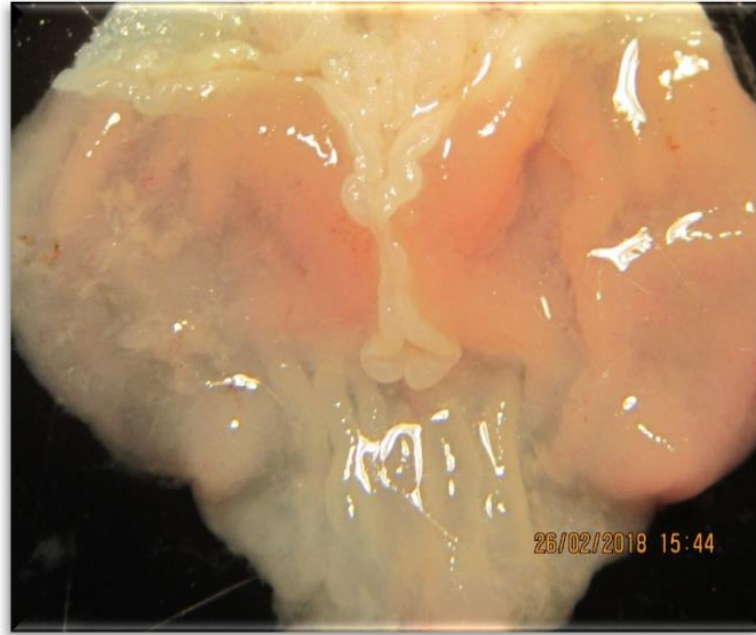
Ces observations sont similaires à celles des différentes études menées par (Roseli *et al.*, 2003, Jelski *et al.*, 2009, Rovani *et al.*, 2015 ) qui ont optées pour l'éthanol comme agent ulcérogène (Figure 13 a).

L'observation à l'œil nu des estomacs témoins a révélé des muqueuses saines, dépourvues de lésions hémorragiques avec un maintien de la morphologie normale des estomacs. Le même résultat a été montré par Ibrahim *et al.* (2012), qui n'a observé aucune destruction de la muqueuse gastrique sur les estomacs des rats n'ayant pas reçu l'éthanol (figure 13 b).



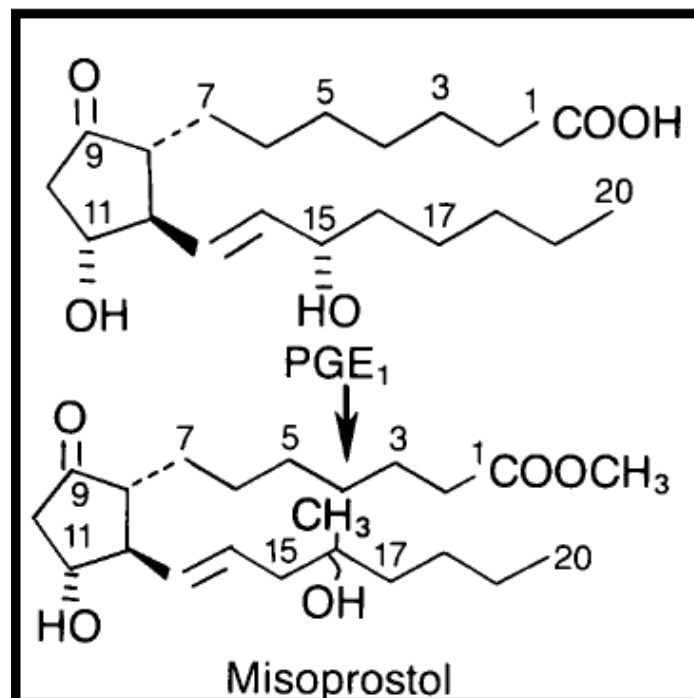
**Figure 13:** a) Estomac ulcéré, b) Estomac sain (G : 10×0,8) (Photographie originale).

Les estomacs des lots ulcérés prétraités avec le traitement de référence (le Misoprostol ont enregistré une altération minimale légèrement visible de la muqueuse gastrique, ce qui prouve son effet gastro protecteur. Ce résultat prouve l'efficacité protectrice du Misoprostol qui a contré le pouvoir agressive de l'éthanol en assurant un effet gastro protecteur (Figure 14).



**Figure 14:** Estomac ulcéré prétraité avec le Misoprostol (**Photographie originale**).

Le Misoprostol, est un analogue synthétique des prostaglandines possédant une structure chimique différente de celle de PGE<sub>1</sub> par la présence d'un méthylester en C1 et le transfert du groupement hydroxyle du C15 au C16 avec l'ajout d'un méthyl (Tang *et al.*, 2007) (Figure 15).

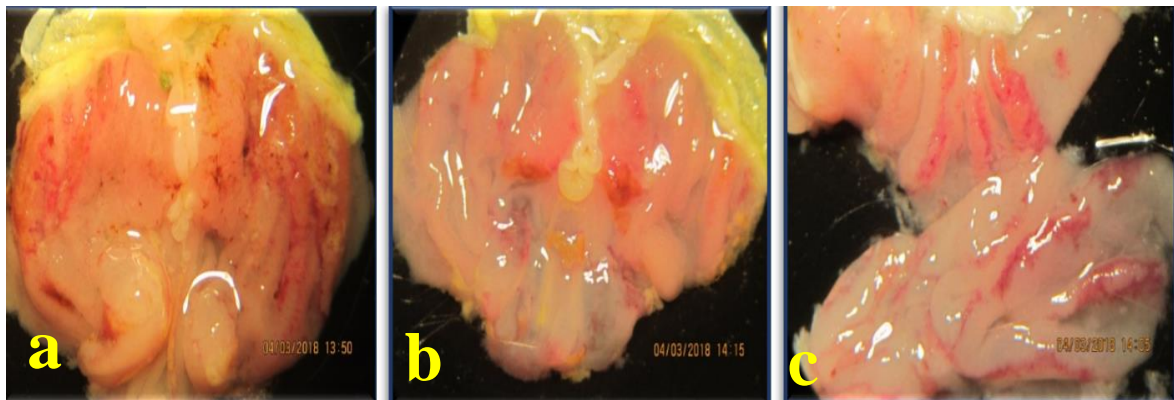


**Figure 15:** Analogie de structure entre le PGE<sub>1</sub> et le Misoprostol (James *et al.*, 1989).

Après une administration orale, la biodisponibilité du Misoprostol est faible car il subit un métabolisme hépatique pré-systémique avant d'atteindre la circulation générale. La demi-vie d'élimination ( $t_{1/2}$ ) est courte, se situant entre 20 et 30 minutes (Tang *et al.*, 2002, Aubert *et al.*, 2014).

Le Misoprostol se lie à des récepteurs membranaires des prostaglandines E1 et active plusieurs protéines G pour augmenter le taux du calcium. Il diminue la sécrétion acide et augmente la sécrétion du mucus (Tamiji et Crawford, 2010).

Afin de minimiser les effets indésirables des traitements médicamenteux, plusieurs remèdes traditionnels à base de plantes sont proposés par les tradithérapeutes dans le traitement des ulcères (Aklirikou *et al.*, 1995). Les études *in vitro* et *in vivo* chez l'animal ont démontré que la Curcumine est un agent anti-inflammatoire, anti-cancer et antioxydant, elle protège aussi contre la cataracte, l'ulcère gastrique et nombreuses autres pathologies. (Aggarwal *et al.*, 2006).



**Figure 16 :** Estomacs ulcérés prétraités par la Curcumine (Photographie originale). (a) 12.5 mg/kg; (b) 25 mg/kg; (c) 50 mg/kg.

Les estomacs prétraités avec la Curcumine 12,5 mg/kg ont exhibé des lésions sévères qui se sont manifestés par des inflammations aiguës, traduisant ainsi l'incapacité de concentration à protéger contre les dommages de l'éthanol (Figure 16 a).

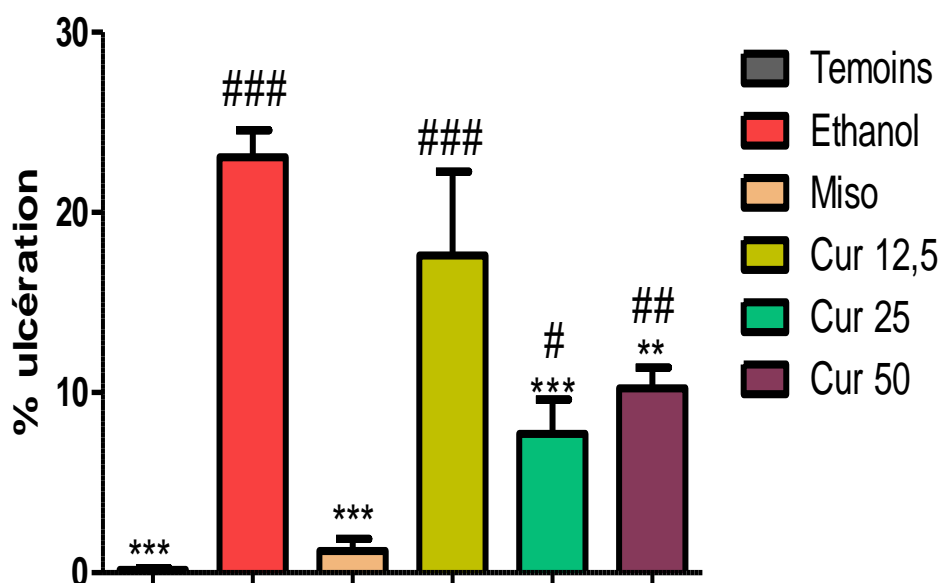
Les souris qui ont reçus la Curcumine à une concentration de 25mg/kg ont présenté des muqueuses plus protégées avec des petites lésions à peine visibles prouvant aussi son effet gastro protecteur (Figure 16 b).

En revanche, les estomacs prétraités avec la Curcumine à 50 mg/kg ont révélé un état inflammatoire moins prononcé avec une réduction significative de la superficie des lésions gastriques mais légèrement supérieures à celles observées chez les souris prétraitées avec la concentration de 25mg/kg (Figure 16 c).

La Curcumine agit sur de multiples cibles, et influence ainsi de nombreuses cascades moléculaires et biochimiques. Parmi ses cibles moléculaires : les facteurs de transcriptions, les facteurs de croissances et leurs récepteurs, les cytokines, les enzymes, les gènes régulant la prolifération cellulaire et l'apoptose (Aggarwal *et al.*, 2006).

### III.1.2. Pourcentage d'ulcération et d'inhibition

Pour bien confirmer nos résultats exposés au-dessus qui sont appuyés sur des observations macroscopique, des pourcentages d'ulcération et d'inhibition ont été calculés et présentés sur la (figure 17) et le tableau III.



**Figure 17:** Représentation graphique des pourcentages d'ulcération exprimés par la moyenne  $\pm$  SEM. \*\* ( $p < 0,01$ ), Différence hautement significative comparée au control ulcéré ; \*\*\* ( $p < 0,001$ ), Différence très hautement significative comparé au control ulcéré ; # ( $p < 0,05$ ), Différence significative comparée au témoin ; ## ( $P < 0,01$ ), Différence hautement significative comparée au témoin ; ### ( $p < 0,001$ ), Différence très hautement significative comparée au témoin.

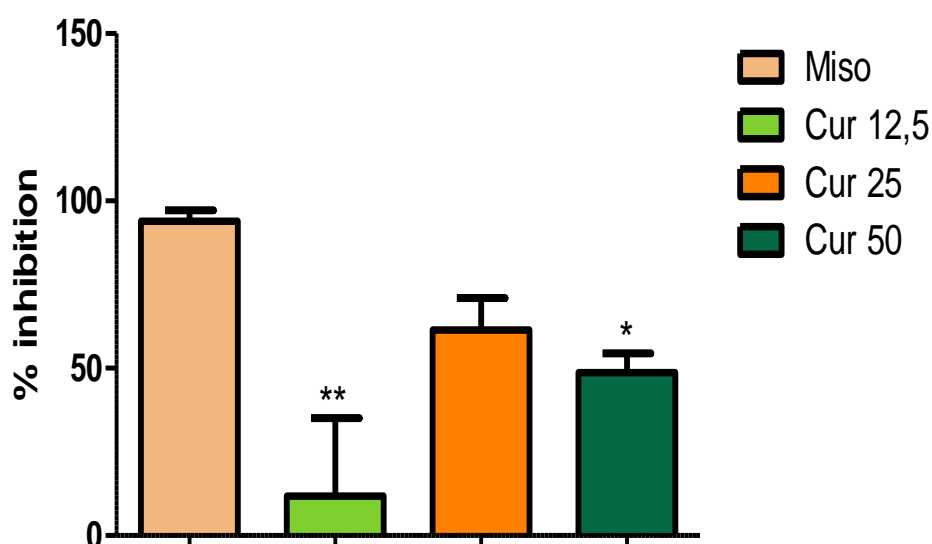
Il ressort de la figure 6 que les estomacs du lot ulcéré ont présentés un pourcentage d'ulcération très hautement significatif ( $p < 0,001$ ) avec une valeur égale à  $23,06 \pm 1,5\%$  et ceux de groupe prétraité avec la Curcumine 12,5 mg/kg ont exhibés un pourcentage d'ulcération égale à  $17,61 \pm 4,65\%$  comparé au témoin.

D'autre part, une réduction hautement significative ( $p < 0,01$ ) des lésions ulcérées ont été enregistrés sur les estomacs prétraités avec la Curcumine à 50 mg/kg avec un pourcentage d'ulcération égale à  $10,24 \pm 1,14\%$ .

Les estomacs prétraités avec la Curcumine 25 mg/kg ont montrés une différence significative ( $p < 0,05$ ) comparée au témoin ce qui est traduit par une réduction très hautement significative des dommages d'éthanol avec une valeur de  $7,7 \pm 1,91\%$ .

Aucune différence significative n'a été remarquée entre le groupe prétraité avec le Misoprostol et le lot témoin d'un pourcentage de  $1,21 \pm 0,66\%$  et une différence très hautement significative ( $p < 0,001$ ) par rapport à l'éthanol.

Une différence très hautement significative ( $p < 0,001$ ) a été aussi observée chez le groupe témoin avec un pourcentage d'ulcération égale à  $0,17 \pm 0,08\%$  comparée au lot éthanol.



**Figure 18 :** Représentation graphique des pourcentages d'inhibition exprimés en moyenne  $\pm$ SEM. \*\* ( $p < 0,01$ ), Différence hautement significative comparée à Misoprostol, \* ( $p < 0,05$ ), Différence significative comparée à Misoprostol.

En s'appuyant sur les résultats présentés ci-dessus (Figure 18), les souris prétraitées par le Misoprostol ont révélées un pourcentage d'inhibition le plus élevé avec une valeur de  $93,91 \pm 3,33\%$ , suivi de pourcentage d'inhibition observé chez les sujets traités par la Curcumine 25mg/kg qui est égal à  $61,4 \pm 9,58\%$ .

La Curcumine à 12,5 mg/kg n'a pas eu un pouvoir inhibiteur prononcé avec un pourcentage égal à  $11,76 \pm 23,31$ . Alors que, les souris prétraitées avec la Curcumine 50 mg/kg ont présentées une différence significative ( $p < 0,05$ ) avec une valeur de  $48,7 \pm 5,75\%$  par rapport au groupe du Misoprostol.

Les pourcentages d'ulcérations ainsi que ceux d'inhibition sont récapitulés dans le tableau suivant :

**Tableau III:** Les pourcentages d'ulcération et d'inhibition au niveau des estomacs de différents groupes.

groupe	témoins	Contrôles ulcérés	Curcumine			Misoprostol
			12,5mg/kg	25mg/kg	50mg/kg	
% d'ulcération	0,17%***	23,06%###	17,61%###	7,70%***#	10,24***##	1,21%***
% d'inhibition	-	-	11,75% **	61,40%	48,70%*	93,91%

Au regard de nos résultats, nous pouvons conclure que la Curcumine possède un effet gastro-protecteur contre l'ulcère, entre autre à la concentration de 25mg/kg qui présente une meilleure action protectrice.

Les résultats obtenus par la Curcumine concordent avec ceux d'autre travaux notamment celui mené par **Chattopadhyay et al. (2006)** qui a constaté que l'administration de la Curcumine a des rats auxquels l'ulcère gastrique a été préalablement induit par l'éthanol à 50% a assurée une meilleure protection contre l'ulcère à la dose de 25mg/kg avec une valeur de 95%. Dans la même recherche ont retrouvé une protection de 50% chez les rats prétraités par la Curcumine 50 mg/kg contre les dommages gastriques induits par le stress.

Dans une récente étude menée par **Renata et al. (2017)** ont constaté que l'administration de 10 mg/kg et 50 mg/kg de Curcumine aux rats ulcérés par l'administration de l'éthanol à 75%, révèle des pourcentages d'inhibition de 26% et 67% et ces derniers sont plus élevés comparés aux pourcentages d'inhibition présentés dans notre étude et qui

sont respectivement égales à 11,75% et 48,7%. Cette différence est sûrement liée à la concentration de l'éthanol utilisé, dans notre cas l'éthanol utilisé est celui de (90%).

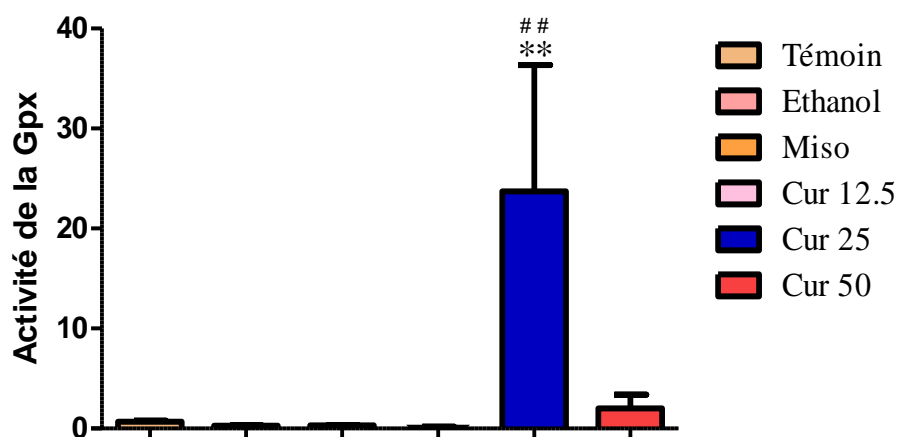
La Curcumine est un polyphénol et l'ingrédient actif du curcuma dont la principale propriété est son pouvoir cytoprotecteur (Kamguia *et al.*, 2011). Des études sur d'autres plantes ont montré que la présence des tanins (Aguwa et Nwankoso, 1988), des flavonoïdes (Dahiru *et al.*, 2006) justifieraient cette propriété.

### III.2. Evaluation de l'activité enzymatique de GPx

L'implication des radicaux libres de l'oxygène en physiopathologie humaine donne une place prépondérante à un ensemble d'enzymes particulièrement importantes dans la protection contre le stress oxydant tel que les glutathion peroxydases (GPx).

La GPx est une enzyme dépendante du sélénium (Akbas *et al.*, 2005). Elle décompose le peroxyde d'hydrogène en utilisant le glutathion comme donneur d'hydrogène (Bédane, 2008).

Une analyse biochimique basée sur l'étude de l'activité de la glutathion peroxydase (GPx) a été prise en considération afin d'évaluer l'effet préventif de la Curcumine et du Misoprostol sur l'ulcère gastrique.



**Figure 19:** L'effet du Misoprostol et la Curcumine sur l'activité de la glutathion peroxydase (GPx) dans le cas d'un ulcère gastrique. \*\* ( $p < 0,01$ ), Différence hautement significative comparée au control ulcéré ; ## ( $P < 0,01$ ), Différence hautement significative comparée au témoin.



**Tableau IV:** L'effet de la Curcumine et du Misoprostol sur l'activité de la glutathion peroxydase exprimé en moyenne  $\pm$  SEM.

Lots	Moyenne $\pm$ SEM ( $\mu$ M GSH/mg prot)
Témoin	0,67 $\pm$ 0,11
Ethanol	0,28 $\pm$ 0,03
Misoprostol	0,31 $\pm$ 0,01
Curcumine 12,5 mg/kg	0,09 $\pm$ 0,07
Curcumine 25 mg/kg	23,72 $\pm$ 12,64**
Curcumine 50 mg/kg	2,00 $\pm$ 1,37

D'après les résultats illustrés dans la (Figure 19) et le (tableau IV), l'activité de la glutathion peroxydase est significative chez le groupe éthanol, avec une valeur égale à  $0,28 \pm 0,03$  ( $\mu$ M GSH/mg prot) comparée au groupe témoin traité uniquement avec le CMC (0,8%)  $0,67 \pm 0,11$  ( $\mu$ M GSH/mg prot).

Les estomacs prétraités par le Misoprostol à leur tour ne présentent aucune différence significative par rapport au témoin avec une activité égale à  $0,31 \pm 0,01$  ( $\mu$ M GSH/mg prot).

Cependant l'activité de la glutathion peroxydase des estomacs prétraités avec la Curcumine 12,5 mg/kg a été si faible avec une valeur de  $0,09 \pm 0,07$  ( $\mu$ M GSH/mg prot), d'autre part la concentration de 50mg/kg a révélé une activité légèrement augmentée par rapport aux estomacs témoins avec une valeur de  $2 \pm 1,37$  ( $\mu$ M GSH/mg prot).

La Curcumine à la concentration 25mg/kg a provoqué une augmentation hautement significative de l'activité de glutathion peroxydase avec une valeur remarquable égale à  $23,72 \pm 12,64$  ( $\mu$ M GSH/mg prot). Ce résultat prouve l'action positive de la Curcumine à cette concentration sur le stress oxydatif via l'augmentation de l'activité de la GPx.

Les ERO générés dans les tissus sont efficacement piégés par le système enzymatique antioxydant comme la GPx, ainsi que les antioxydants non enzymatique tel que le GSH (Schlorff *et al.*, 1999). En outre, le rapport GSH/GSSG est un excellent marqueur du stress oxydant ; plus la valeur de ce rapport est basse, plus le stress oxydant est élevé (Halleng *et al.*, 2007), la réaction est réversible grâce à une autre enzyme Glutathion réductase qui sert

à recycler le GSSG en GSH (**Lalaouni et al., 2007**) ce qui maintien le taux de GSH et GPx dans les tissus.

La diminution de l'activité de la GPx dans notre étude peut être due à l'accumulation intracellulaire des ERO produites en réponse à l'agent ulcéreux l'éthanol et ce résultat est en accord avec le résultat présenté par **Szelenyi et Brune, (1988)** qui ont démontrés que la diminution en taux de GPx est due à la formation des ERO et la peroxydation lipidique qui joue un rôle significatif dans la pathogénie induite par l'éthanol.

Les polyphénols sont impliqués dans divers pathologies liées au stress oxydant grâce à leurs composition en antioxydant (**Rock, 2003**). La Curcumine est un polyphénol qui assure son activité antioxydante par l'activation des enzymes antioxydantes comme la catalase et la glutathion peroxydase.

D'après nos résultats, la Curcumine a montré un effet sur l'activité de la glutathion peroxydase mais à la concentration 25 mg/kg et une activité à 50 mg/kg supérieure à celle représentée par le témoin  $23,72 \pm 12,64$ ,  $2 \pm 1,37$ ,  $0,67 \pm 0,11$  ( $\mu\text{M}$  GSH/mg prot) respectivement.

La diminution de l'activité de la glutathion peroxydase à faible dose est peut-être due à l'inefficacité de cette concentration à stimuler les gènes responsable de l'activation de la GPx d'après une étude menée par **Devi et al. (2007)** les plantes médicinales n'agissent pas directement sur les enzymes antioxydantes mais en stimulant leurs gènes, et peut être aussi que cette dose n'a pu activé que certaines enzymes telle que la catalase et la SOD, **Kumar et al. (2012)** qui ont montré que ces dernières sont la première ligne de défense contre le stress oxydant.

En parallèle l'activité à 50 mg/kg est peut être justifiée par l'encombrement stérique, la biodisponibilité de la curcumine et l'accumulation de la GSH au niveau intracellulaire qui est en accord avec l'étude menée par **Wortelboer et al. (2003)** qui a montré que la Curcumine stimule la synthèse de la GSH ; nous pouvons aussi dire que cela est dû à la concurrence entre la GPx et la catalase d'après l'étude mené par **Valko et al. (2007)** la GPx est en compétition avec la catalase pour le substrat  $\text{H}_2\text{O}_2$  et c'est la source majeure de protection contre les faibles niveaux de stress oxydant.

*Conclusion*

*Et*

*Perspectives*

L'ulcère gastrique est l'une des pathologies digestives les plus répandues de nos jours, c'est une lésion de la muqueuse gastrique, résultant d'un déséquilibre entre les facteurs offensifs et défensifs.

Cette étude est conçue pour évaluer l'effet protecteur de la Curcumine à différentes concentrations (12.5/25/50mg/kg) et le Misoprostol sur l'ulcère gastrique induit par l'éthanol absolu chez des souris albinos male. De plus, des paramètres macroscopiques et biochimiques ont été étudiés.

L'ensemble des résultats obtenus lors de cette étude ont montré que le Misoprostol à 200µg est un bon agent protecteur contre les lésions gastriques avec un pourcentage d'inhibition très hautement significatif d'une valeur de 93.91% bien que que le Misoprostol ne présente aucun effet sur l'activité de la glutathion peroxydase. De ce fait, notre étude a confirmé la non implication du Misoprostol dans l'activité de cette enzyme antioxydante.

D'autre part, la Curcumine a révélé un effet gastroprotecteur à la concentration 25mg/kg avec une augmentation très significative de l'activité de la GPx 23.72 (µM GSH/mg prot), ce qui prouve son action antioxydante très prononcée.

A la lumière de nos résultats concernant l'effet de la Curcumine et du Misoprostol sur l'activité anti ulcéreuse et l'activité de la glutathion peroxydase, il serait ainsi souhaitable d'enrichir les recherches sur la Curcumine et son implication dans le pouvoir anti-ulcère :

- Etudier la toxicité de la Curcumine in vivo afin d'éviter tout surdosage de prise de ce traitement.
- Soutenir l'étude par des études anatomo-pathologiques.
- Evaluer l'effet de la Curcumine et du Misoprostol sur les autres activités enzymatique antioxydantes qui n'ont pas encore exploré.
- Etudier le mécanisme d'action de la Curcumine sur l'activité de la glutathion peroxydase et les interactions moléculaires avec des logiciels de modélisation.

*Liste*  
*Bibliographique*

*A*

**Aggarwal B.B., Bhatt I.D., Ichikawa H., Ahn K.S., Sethi G., Sandur S.K., Sundaram C., Seeram N., Shishodia S. et al. (2006).** Curcumin- Biological and Medicinal Properties. *Book. Fm.* P. 298- 300.

**Aguwa C.N & Nwankoso. (1988).** Preliminary studies on the root extract of *Nautea latifolia Smith*, for antiulcer properties. *Nigerian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 4: 16-23.

**Akbas S.H., Yegin A., Ozben T. (2005).** Effect of pentylenetetrazol-induced epileptic seizure on the antioxidant enzyme activities, glutathione and lipid peroxidation levels in rat erythrocytes and liver tissues. *Clinical Biochemistry*, 38(11) : 1009-14.

**Amiard J.C & Amiard-Triquet C. (2008).** Les biomarqueurs dans l'évaluation de l'état écologique des milieux aquatiques. *Lavoisier*, 27-28 p.

**Athayde M.L & Bauermann L.F. (2014).** Antiulcerogenic activity of *Scutiabuxifolia* on gastric ulcers induced by ethanol in rats. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 4: 358-367.

**Aubert J., Bejan-Angoulvant T., Jonville-Bera A.P. (2014).** Pharmacologie du Misoprostol (données pharmacocinétiques, tolérance et effets tératogènes). *Journal de Gynécologie Obstétrique et Biologie de la Reproduction*, 43(2) : 114-122.

**Aziz K., Bonnet D., Foppa B. (2012).** *Hépto-gastro-entérologie*. Paris : édition Masson. 2<sup>ème</sup> édition. P. 322-323.

*B*

**Bado A & Sobhani I. (2011).** Physiologie de la sécrétion gastrique. *Gastroentérologie*, 1-14 p.

**Baghad I., Bellabah A., Cherkaoui A., Loukili O., Chihab F. (2010).** Les complications des ulcères gastro-duodénaux au cours du Ramadan. *Gastroenterology*, 170: 380-383.

**Ballinger, A., Patchett, S. (1997).** *Guide de médecine clinique*. Maloine, Paris. P 235-39.

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

**Bédane C. (2008).** Photodermatologie : Photobiologie cutanée, photoprotection et photothérapie. Edition Wolters Kluwer .France. P. 20.

**Boligon A.A ., Freitas R.B ., Brum T.F., Waczuk E.P., Klimaczewski C.V., Ávila D.S., Athayde M.L., Bauermann L.F. (2014).** Antiulcerogenic activity of *Scutiabuxifolia* on gastric ulcers induced by ethanol in rats. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 4: 358-367.

### C

**Chattopadhyay I., Bandyopadhyay U., Kaushik B., Pallab M., Ranajit KB. (2006).** Indomethacin inactivates gastric peroxidase to induced reactive-oxygene-mediated mucosal injury and curcumin protects it by preventing peroxidase inactivation and scavenging reactive oxygene. *Free radical biology & medecine*, 40:1397-1408.

**Czekaj R., Majka, J., Magierowska K., Sliwowski Z., magierowska M.P.R., Ptak-belowska A., Surmiak M., Kwiecien S., Brzozowski T. (2017).** Mechanisms of curcumin-induced gastro protection against ethanol-induced gastric mucosal lesions. *Journal of gastroenterology*, 53(5):618-630.

### D

**Dahiru D., Orubiyi J.A., Umaru H.A. (2006).** Phytochemical screening and antiulcerogenic effect of *Moringa oleifera* aqueous leaf extract. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 3:70-5.

**Devi R.S., Narayan S., Vani G., Devi C. S. S. (2007).** Gastroprotective effect of Terminalia arjuna bark on diclofenac sodium induced gastric ulcer. *Chemico-Biological Interactions*, 167(1): 71-83.

**Drake R.L., Vogl W., Mitchel M. (2006).** Gray's Anatomie pour les étudiants. Elsevier-Masson. P. 281-283.

### E

**Elaine N & MARIEB E. (2008).** Biologie humaine: principes d'anatomie et de physiologie. Editions du renouveau pédagogique. P. 513-518.

*F*

**Flohe L., Gunzler W.A. (1984).** Assays of glutathione peroxidase. *Methods Enzymol*, 105 : 114-21.

*G*

**Ghedira K. (2005).** Les flavonoïdes : structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique. *Phytothérapie* : 4 : 162-169.

**Gimenez F., Brazier M., Calop J., Dine T., Tchiakpé L., Claerbout J. (2000).** *Traitement de l'ulcère gastro-duodéal dans la Pharmacie Clinique*. Paris: Masson. 1065 p.

**Gisbert J.P & 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.

**Guénard, H. (1993).** *Physiologie humaine*. Parsel, 266 p.

*H*

**Haleng J., Pincemail J.O., desraign C., charlier., Chapelle J.P. (2007).** Le stress oxydant. *Revue Medicale De Liege*, 62 (10) : 628-638.

*I*

**Ibrahim A.A., Qader S.W., Abdulla M.A., Nimir A.R., Abdelwahab S.I., AL-Bayaty. (2012).** Effects of pithecellobiudin jiringa extract against ethanol-induced gastric mucosal injuries in sprague-dawley rats. *Molecules*, 17: 2796-2811.

*J*

**James B. J., Robert.T., Bailey. Jr. (1989).** Misoprostol: A Prostaglandin E<sub>1</sub> analog with antisecretory and cytoprotective properties. *The annals of Pharmacotherapy*, 23.

**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.



**John G., Forte., Lixin Z. (2010).** Apical Recycling of the Gastric Parietal cell H,K-ATPase. *Physiol*,72: 273-296.

**Jones A.W., Jönsson K.A. (1994).** Food-induced lowering of blood ethanol profiles and increased rate of elimination immediately after a meal. *Journal of Forensic Sciences*, 39: 1084- 1093.

### *K*

**Kamguia G.H., Fokunang C., Ngameni B., Njnkio N.B., Tombe F.E. (2011).** Effet cytoprotecteur de l'extrait aqueux des racines de *Dorstenia pislurus* sur l'ulcère gastrique chez les rats males de la souche Wister. *Health sciences and disease*, 12 (4).

**Kumar U., Mishra M., Prakash V. (2012).** Assessment of antioxidant enzymes and free radical scavenging activity of selected medicinal plants. *Free Radicals and Antioxidants*, 2(3): 58-63.

### *L*

**Lacour & Belon. (2015).** Physiologie. Elsevier Masson, Paris. 298 p.

**Lalaouni A., Henderson C., Kupper C., Grant MH. (2007).**The interaction of chromium (VI) with macrophages: depletion of glutathione and inhibition of glutathione reductase. *Toxicology*, 236(1-2) : 76-81.

**Lullman H & Mohr K. (2003).** *Atlas de poche de pharmacologie*. 3<sup>ème</sup> édition. Flammarion, p. 320-322.

### *M*

**Marieb E.N & Hoehn K. (2010).** Anatomie et physiologie humaines. 8<sup>ème</sup> édition. Québec : Pearson. 985 p.

**Mates J.M. 2000.** Effects of antioxidant enzymes in the molecular control of reactive oxygen species toxicology. *Toxicology*, 153 : 83-104.

**Menche N. (2006).** Anatomie physiologie biologique. 3<sup>ème</sup> édition. Paris : Maloine.335 p.

**Moore K & Dalley A. (2011).** Anatomie Médicale. In : *Aspects fondamentaux et application clinique*.4<sup>ème</sup> édition. Paris: Boeck. 242 p.

*N*

**Napo K., Akmikokou AK., Gbreassor M. (1995).** Action anti-ulcèreuse de quelques plantes médicinales. p. 55-58.

**Nordman R., Ribière C., Rouach H. (1992).** Implication of free radical mechanisms in ethanol-induced cellular injury. *Free radical biology & Medicine*, 12: 219-240.

*P*

**Pearson J & Hutton D. (1998).** Structure and Function of the Stomach .encyclopedia of Human Nutrition, 2: 929-938.

**Preetha A ., Chitra S., Sonia J., Ajaikumar B. K., Bharat B. Aggarwal.(2008).** Curcumin and cancer: An “old-age” disease with an “age-old” solution Revue Elsevier. *Cancer Letters*. P. 267-133.

*R*

**Ratnam V.D ., Ankola DD, Bhardwaj V., Sahana DK, Ravi K .( 2006).** Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective. *J Control Release*, 113(3) :189-207.

**Robert A., Nezamis J.E., Lancaster C., Hauchar A.J. (1979).** Cytoprotection by prostaglandins in rats: prevention of gastric necrosis produced by alcohol, HCl, NaOH, hypertonic NaCl and thermal injury. *Gastroenterology*, 77: 433-43.

**Robert F., Schmidt. (1999).** Physiologie. De Boeck université. 2<sup>ème</sup> édition. Pari. 252 p.

**Rock E. (2003).** Stress oxydant, micronutriments et santé. Inra – CRNH, unité des maladies métaboliques et micronutriments 63122 St Genès Champanelle. *Université d’été de nutrition Clermont- Fenand*, 37-42 p.

**Roseli A.S., Ribeiro A., Polyana B.F., Diniz A., Estevama C.S., Malone S., Pinheiro B., Ricardo L.C., Albuquerque-junior C. et al. (2013).** Gastroprotective activity of the ethanol extract from the inner bark of *Caesalpinia pyramidalis* in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 147:383-388.

**Rovani BT., RB Freitas., Augusti PR., Araldi.S., Quaatrin A., Emanuelli M., Rocha MP., Freitas L. (2015).** Prooxidant activity of norbixin in model of acute gastric ulcer induced by ethanol in rats. *Human and Experimental Toxicology*, 35(7):737-46.

**Rudolf L., Otto E., Klaus B., Alwyn J. (1979).** Structure Analysis and Molecular Model of the Selenoenzyme Glutathione Peroxidase at 2-8 Å Resolution, *J. Mol. Biol*, 134 :199-218.

## *S*

**Schlorff EC., Husain K., Somani SM. (1999).** Dose-and time-dependent effects of ethanol on plasma antioxidant system in rat. *Alcohol*, 17(2): 97-105.

**Serdar Z, Aslan K, Dirican M, Sarandol E, Yeşilbursa D, Serdar A. (2006).** Lipid and protein oxidation and antioxidant status in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Clin Biochem*, 39(8) : 794-803

**Spencer J.P.E. (2003).** Metabolism of tea Flavonoids in the gastrointestinal tract. *The Journal of Nutrition*, 133 (10) : 3255S- 3261S.

**Stevens A & Lowe J. (2006).** Tubes digestifs. In: *Histologie humaine*. 3eme édition. Paris: Elsevier. p. 223-228.

**Strimpakos A.S & Sharma R.A. (2008).** Comprehensive Invited Review. Curcumin: Preventive and Therapeutic Properties in Laboratory Studies and Clinical Trials. *Antioxidants and Redox Signaling*, 10 (3): 511- 534.

**Szelenyi I & Brune K. (1988).** Possible role of oxygen free radicals in ethanol-induced gastric mucosal damage in rats. *Dig Dis Sci*, 33:865-871.

## *T*

**Tamiji J& Crawford D.A. (2010).** Prostaglandin E2 and misoprostol induce neurite retraction in Neuro-2a cells. *Neurological Sign*, 398(3): 450-456.

**Tang O.S., Schweer H., Seyberth H.W., Lee S.W.H., Ho P.C. (2002).** Pharmacokinetics of different routes of administration of misoprostol. *Human Reproduction Oxf Engl*, 17: 332-6.

**Tang O.S., Gemzell-Danielsson K., Ho P.C. (2007).** Misoprostol: pharmacokinetic profiles, effects on the uterus and side-effects. *International Journal of Gynecology & Obstetrics*, 99:160-7.

**Tortora & Derrickson. (2010).** Manuel d'anatomie et de physiologie humaine. 2<sup>ème</sup> édition. Bruxelles : De Boek. 478 p.

*V*

**Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Mark T.D., Mazur C.M., Telser, J. (2007).** Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39: 44-84.

**Vidal (1996).** Le dictionnaire des médicaments. 96<sup>ème</sup> édition. Editions du Vidal, p. 319.

*W*

**Wortelboer H.M., Usta M., Van Der Velde A.E. (2003).** Interplay between MRP inhibition and metabolism of MRP inhibitors: the case of curcumin. *Chemical Research in Toxicology*, 16:1642-51.

*Z*

**Zakaria, Z. A., Hisam, E. A., Rofiee, M. S., Norhafizah, M., Somchit, M. N., Teh, L. K., Salleh, M. Z. (2011).** In vivo antiulcer activity of the aqueous extract of Bauhinia purpurea leaf. *Journal of ethnopharmacology*, 137: 1047-1054.

**Zeitoun J.C., Chryssostalis A., Lefevre A. (2014).** Chapitre 7 Anatomie de l'estomac. In : *Hépatologie Gastro-entérologie Chirurgie digestive*. Paris: édition Vernazobres- Grego. 21 p.

**Zheng, H., Chen, Y., Zhang, J., Wang, L., Jin, Z., Huang, H., Man, S. et Gao, W. (2016).** Evaluation of protective effects of costunolide and dehydrocostuslactone on ethanol induced gastric ulcer in mice based on multi-pathway regulation. *Chemico-Biological Interactions*, P. 3-4 .

## GLOSSAIRE

- ❖ **Antrum** : partie initiale de la pièce pylorique de l'estomac.
- ❖ **Canal pylorique** : partie de la région pylorique qui connecte l'estomac au duodénum.
- ❖ **Cellules Enterochromaffine (ECL)**: sont un type de cellules neuroendocrines trouvées dans les glandes gastriques de la muqueuse gastrique sous l'épithélium.
- ❖ **Erosion** : lésion élémentaire, correspond à une perte de substance de la couche
- ❖ **Grande courbure** : qui est le lieu d'insertion du ligament gastrosplénique et du grand
- ❖ ***Helicobacter pylori*** : qui est une bactérie qui joue un rôle de premier plan dans la survenue de l'ulcère de l'estomac et du duodénum.
- ❖ **OEdème** : est le gonflement d'un tissu, sous l'effet d'une accumulation inhabituelle de Liquide séreux, en général du sérum sanguin, à l'intérieur de divers tissus.
- ❖ **Pepsinogène** : il s'agit d'une proenzyme inactif de la pepsine.
- ❖ **Lésion** : Modification de la structure d'un tissu vivant sous l'influence d'une cause morbide.
- ❖ **Nécrose** : mort anormale et non programmé d'une cellule ou tissu.
- ❖ **Œsophage** : partie du tube digestif qui s'étend jusqu'au cardia.
- ❖ **Hémorragie** : écoulement du sang en dehors de la circulation sanguine.

## Résumé

Dans la présente étude, la propriété antiulcéreuse de la Curcumine et du Misoprostol a été évaluée en mesurant l'activité de la glutathion peroxydase. L'administration de 200µg du Misoprostol par la voie intra gastrique a révélé une protection très hautement significative ( $p<0,001$ ) avec un pourcentage d'inhibition de  $93,91\pm 3,33\%$  contre l'ulcère induit par l'éthanol. De même que la Curcumine qui a révélé une protection hautement significative à la dose de 25mg/kg. Cette dose administrée de la Curcumine a augmentée d'une façon significative l'activité de GPx avec une valeur de  $23,72 \pm 12,64$  ( $\mu\text{M GSH/mg prot}$ ). Les résultats obtenus ont permis de dire que le Misoprostol protège la muqueuse gastrique en stimulant la régénération de mucus par contre la Curcumine assure sa protection en activant les enzymes antioxydantes tel que la GPx.

**Mots clés :** Ulcère gastrique, Curcumine, Ethanol, Misoprostol, GPx

## Abstract

In the present study, the anti ulcer property of Curcumin and Misoprostol was evaluated by measuring the activity of the glutathione peroxidase. The administration of 200µg of Misoprostol revealed a very highly protection against ulcer induced by ethanol ( $p<0,001$ ) with percentage of ulcer inhibition of  $93,91\pm 3,33\%$ . As well as the Curcumin revealed a highly significant protection with the amount of 25mg/kg. This administered dose of Curcumin increased significantly the activity of GPx with a value of  $23,72 \pm 12,64$  ( $\mu\text{M GSH/mg prot}$ ). The results obtained made it possible to say that the ulcer inhibitory activity of Misoprostol is due to its ability to stimulate the regeneration of mucus giving a cytoprotective activity. Also, Curcumin protect gastric mucous membrane by activating the antioxydant enzymes such as GPx.

**Key words:** gastric ulcer, curcumin, ethanol, misoprostol, GPx

## الملخص

في هذه الدراسة، تم تقييم خاصية الميزوبروستول والركمين ضد القرحة المعدية وذلك من خلال قياس نشاط الجلوتاثيون بيروكسيداز. استهلاك 200 ميكرو غرام من الميزوبروستول أدى الى حماية جد فعالة ضد ( $p<0,001$ ) القرحة المعدية الناتجة عن الايثانول مع تثبيط بنسبة  $3,33\pm 93,91\%$  من جهة أخرى الركمين كشفت عن خاصيتها الكبيرة في حماية المعدة عند الجرعة 25مغ/كغ. هذه الجرعة زادت بشكل ملحوظ من نشاط الانزيم GPx بقيمة  $23,72 \pm 12,64$  ( $\mu\text{MGSH/mg prot}$ ). النتائج المتحصل عليها اثبتت فعالية الميزوبروستول في حماية الغشاء المخاطي وذلك من خلال رفع كمية افرازات المخاط، اما الركمين فتحمي المعدة من خلال تفعيل انزيمات مضادة للأكسدة مثل GPx.

**الكلمات المفتاحية:** القرحة المعدية, الركمين, الايثانول, الميزوبروستول, GPx.