

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



# Mémoire de Master

Filière : Sciences Biologiques

Option : Biochimie et Biologie Moléculaire

Thème

## Étude de l'activité de la catalase dans les estomacs de souris ulcérés en présence ou absence d'oméprazole

Présenté par : REDOUANE Yasmina & TOUATI Meriem

### Composition du jury

M <sup>me</sup>	SLIMANI, S.	MAA	Présidente
M <sup>me</sup>	BAHLOUL-CHERAFT, N.	MAA	Promotrice
M <sup>me</sup>	AMIR-METROUH, H.	MCB	Examinatrice
M <sup>me</sup>	YOUS, F.	Doctorante	Invitée

Année universitaire: 2016/2017

## *Remerciements*

*Au terme de ce travail, nous tenons à exprimer nos remerciements les plus sincères et les plus profonds tous d'abord au bon dieu le tout puissant de nous avoir accordé santé, courage volonté et surtout patience pour accomplir ce modeste travail.*

*A M<sup>me</sup> BAHLOUL –CHERAFT N., qui a accepté de nous encadrer, on vous remercie pour tous vos conseils et remarques qui nous ont permis de mener à bien ce travail.*

*Nous tenons à remercier les membres du jury, Mme SLIMANI S Pour avoir accepté de présider le jury et d'évaluer notre travail.*

*On remercie vivement M<sup>me</sup> AMIR- METROUH H. pour avoir accepté d'examiner notre travail.*

*Nous tenons à remercier tout particulièrement Mr ATMANI et Mme ATMANI 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.*

*On remercie aussi M<sup>me</sup> YOUS F. pour sa gentillesse, son aide, sa disponibilité tout le long de notre travail et surtout pour sa patience, et ses conseils merci pour tout.*

*On tient à exprimer nous reconnaissances à tous les enseignants qui nous ont accompagnés durant tout le cursus universitaire.*

*Tous ceux qui ont contribués de près ou de loin à nos familles pour la réalisation de notre travail.*

## *Dédicaces*

*Que se travail témoigne de mes respects :*

*A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur,  
celui qui s'est toujours sacrifié pour ma réussite, que dieu te garde, à toi*

*Mon père.*

*A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon  
bonheur, à toi maman que j'adore.*

*A mes sœurs : Manal et Fahima et mes frères : Sofiane et Dahmane*

*Pour votre soutien et encouragements, vous occupez une place particulière dans mon cœur.  
Je vous dédie ce travail en vous souhaitant un radieux plein de bonheurs et de succès.*

*A tous ceux qui me sont chers de près et de loin*

*Ils vous trouver ici l'expression de mes sentiments de respect et de reconnaissance*

*Pour le soutien qu'ils n'ont cessé de me porter*

*A tous mes professeurs :*

*Leur générosité et leur soutien m'obligent de leurs témoigner mon profond respect*

*Et ma loyale considération.*

*A tous mes amis : Dihia, Yasmina, à ma chère cousin Meriem et ma binôme : Yasmina.*

*En souvenir de nos éclats de rire et des bons moments. En souvenir de tout ce qu'on a vécu.*

*Meriem*

## *Dédicaces*

*Que se travail témoigne de mes respects :*

*A l'homme de ma vie, mon exemple éternel, mon soutien moral et source de joie et de bonheur,  
celui qui s'est toujours sacrifié pour ma réussite, que dieu te garde, à toi*

*Mon père.*

*A la lumière de mes jours, la source de mes efforts, la flamme de mon cœur, ma vie et mon  
bonheur, à toi maman*

*A mes sœurs : Soraya, Aida, Aziza, mes frères : Zoubir, Farés et Mohamed.*

*Pour votre soutien et encouragements, vous occupez une place particulière dans mon cœur.  
Je vous dédie ce travail en vous souhaitant un radieux plein de bonheurs et de succès.*

*A tous ceux qui me sont chers de près et de loin*

*Ils vous trouver ici l'expression de mes sentiments de respect et de reconnaissance*

*Pour le soutien qu'ils n'ont cessé de me porter*

*A tous mes professeurs :*

*Leur générosité et leur soutien m'obligent de leurs témoigner mon profond respect*

*Et ma loyal considération.*

*A ma seule amie et ma binôme : Meriem.*

*En souvenir de nos éclats de rire et des bons moments. En souvenir de tout ce qu'on a vécu.*

*Yasmina*

## Table des matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction.....1

### CHAPITRE I : PARTIE BIBLIOGRAPHIQUE

**I.1. Estomac.....2**

I.1.1. Anatomie et histologie de l'estomac.....3

I.1.2. Mécanisme de la sécrétion de l'acide gastrique.....4

I.1.3. Régulation de la sécrétion gastrique.....5

**I.2. Ulcère.....6**

I.2.1. Définition.....6

I.2.2. Physiopathologie.....6

I.2.2.1. Facteurs agressifs du la muqueuse gastrique .....6

I.2.2.1.1. Infection par *Helicobacter pylori* ;;.....6

I.2.2.1.2. Antiinflammatoires non stéroïdiens.....6

I.2.2.1.3. Stress oxydatif.....7

I.2.2.1.4. Ethanol..... 8

I.2.3. Systèmes de défenses antioxydants ..... 8

I.2.3.1. Antioxydants non enzymatiques.....8

I.2.3.2. Antioxydants enzymatiques .....8

I.2.3.2.1. Catalase .....8

I.2.3.2.2. Structure..... 8

I.2.3.2.3. Localisation .....9

I.2.3.2.4. Mécanisme d'action .....9

**I.3. Traitement d'ulcère gastrique.....9**

I.3.1. Traitements médicamenteux.....10

I.3.1.1. Oméprazole..... 10

I.2.1.2. Mécanisme d'action.....11

I.3.2. Traitement non médicamenteux .....11

## **CHAPITRE II : MATERIEL ET METHODES**

<b>II.1. Matériel.....</b>	<b>12</b>
II.1.1. Réactifs et appareillages.....	12
II.1.2. Matériel animales.....	12
<b>II.2. Méthodes .....</b>	<b>13</b>
II.2.1. Modèle d'ulcération.....	13
II.2.2. Protocole d'induction de l'ulcère par l'éthanol. ....	13
II.3. Evaluation de l'activité anti-ulcère .....	14
II.3.1. Dosage de l'activité enzymatique de la catalase (CAT).....	15
II.3.2. Evaluation de la teneur des protéines dans l'homogénat d'estomac.....	16
II.4. Analyse statistique.....	16

## **CHPITRE III : RESULTATS ET DISCUSSION**

<b>III.1. RESULTATS.....</b>	<b>17</b>
III.1. Observation macroscopique des estomacs.....	17
III.2. Evaluation des lésions par le calcule de surface.....	18
III.3. Evaluation de l'activité de la catalase .....	19
<b>III.2. DISCUSSION.....</b>	<b>22</b>
<b>CONCLUSION ET PERSPECTIVES.....</b>	<b>26</b>
Références bibliographiques.....	27
Glossaire.	

## Liste des abréviations

**AINS** : anti-inflammatoire non stéroïdiens.

**AMPc** : Adénosine mono phosphate cyclique

**ATP** : adénosine triphosphate.

**ATPase** : pompe a proton.

**CAT** : catalase.

**CMC** : carbomethyl cellulose.

**COX** : cyclooxygénase.

**ECL** : Enterochromaffin-like cells.

**ERO** : espères réactifs de l'oxygène.

**H.P** : *Helicobacter pylori*.

**Gi** : protéine G inhibitrice.

**GPx** : glutathion peroxydases

**IL-6** : interleukine 6.

**IPP** : inhibiteurs de la pompe à protons.

**MPO** : mylolepyroxidase.

**NF-KB** : facteur nucléaire KB.

**NOS** : nitrique oxyde synthase.

**SOD** : superoxyde discutasse.

**TNF- $\alpha$**  : Tumor Nenrosis Factor  $\alpha$ .

**UGD** : ulcère gastrique duodéal.

**XO** : xanthine oxydase.

## *Liste des figures*

<b>Figure 1 :</b> Anatomie macroscopique interne de l'estomac.....	2
<b>Figure 2 :</b> Vue transversal de mucus gastrique, avec ses glandes gastriques et les types des cellules qui la compose.....	3
<b>Figure 3 :</b> Mécanisme de sécrétion de HCl par les cellules pariétales.....	4
<b>Figure 4 :</b> Régulation de la sécrétion gastrique.....	5
<b>Figure 5:</b> Facteurs protecteurs et agressifs du mucus gastrique.....	7
<b>Figure 6 :</b> Structure tétraédrique de la catalase .....	9
<b>Figure 7 :</b> Etapes du mécanisme d'action de la catalase.....	10
<b>Figure 8 :</b> Structure de l'oméprazole .....	11
<b>Figure 9 :</b> Photographes originales de l'élevage des souris. ....	12
<b>Figure 10:</b> Photographies originales montrant les différentes étapes de l'étude anti ulcère .....	14
<b>Figure 11 :</b> Photographies originales des estomacs de différents échantillons.....	18
<b>Figure 12 :</b> Effet de l'oméprazole sur le pourcentage d'ulcération induit par l'éthanol absolu .....	19
<b>Figure 13 :</b> Représentation graphique d'effet de l'oméprazole sur l'activité de la catalase. ....	20

## *Liste des tableaux*

<b>Tableau I :</b> Répartition des lots selon le traitement.....	13
<b>Tableau II :</b> Procédure appliquée pour le dosage de l'activité de la catalase .....	16
<b>Tableau III :</b> Le pourcentage d'ulcération et d'inhibition au niveau des estomacs de différents groupes.....	18

# *Introduction*

L'estomac est un organe digestif qui joue un rôle important dans la physiologie humaine et la pathophysiologie (Menche, 2009; Wells et McCracken, 2017). Dans des conditions normales, l'intégrité de la muqueuse est maintenue par des mécanismes de défense (Laine et *al.*, 2008).

L'ulcère gastroduodéal est défini comme une rupture dans la continuité de la muqueuse de l'estomac ou duodénum (Kumar et *al.*, 2012). Divers agents nuisibles sont impliqués dans la pathogenèse des lésions de la muqueuse gastrique, y compris la consommation d'alcool, l'acide chlorhydrique gastrique, les radicaux libres d'oxygène (Amirchahrokhi et Khalili, 2015). L'ulcère représente une menace majeure pour la population mondiale au cours des deux derniers siècles, affectant chaque année 4 millions de personnes dans le monde (Vandraminicosta et *al.*, 2014).

De nombreux médicaments sont utilisés pour le traitement des ulcères gastriques, tels que les antiacides, les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) ou les agents antihistaminiques (Jaikumar et *al.*, 2009). Les IPP agissent principalement pour supprimer la sécrétion d'acide gastrique dans les cellules pariétales de l'estomac, par l'inhibition de pompe  $H^+ / K^+ ATPase$ , (Yanajihara et *al.*, 2015), et peuvent protéger la muqueuse gastrique par des mécanismes liés à la réduction des dommages oxydatifs tissulaires (Blandizzi et *al.*, 2011).

L'oméprazole est un inhibiteur de la pompe à proton, qui exerce un effet antioxydant, anti inflammatoire, et connu pour son effet protecteur contre les lésions de la muqueuse gastrique induites par divers agent ulcérogènes (Ohta et *al.*, 2002).

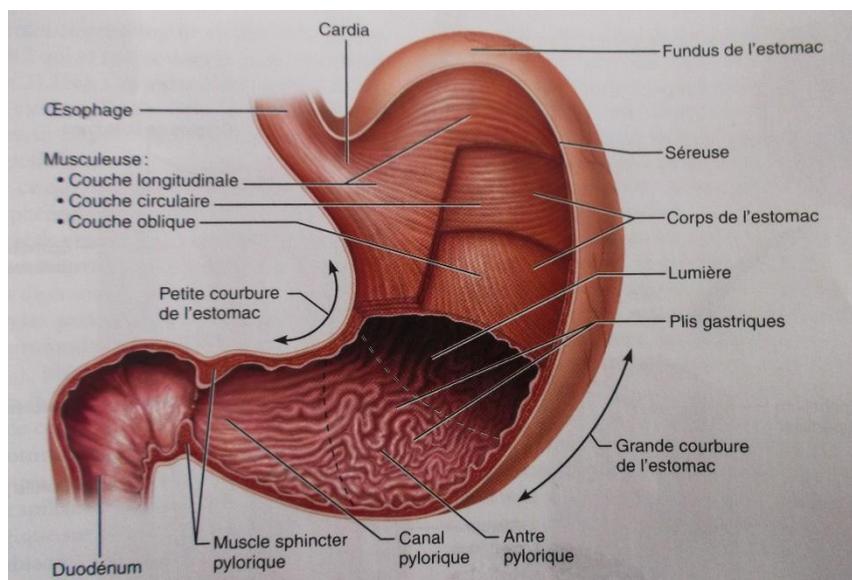
À cet effet, l'objectif de notre étude est d'évaluer l'activité gastro protectrice de l'oméprazole, sur un modèle des souris traitées avec l'agent ulcérogène l'éthanol, en mesurant l'activité enzymatique de la catalase en présence et en absence de l'oméprazole.

# *Partie Bibliographique*

## I.1. ESTOMAC

### I.1.1. Anatomie et histologie de l'estomac

L'estomac est la partie la plus dilatée du tractus gastro-intestinal (Vandamme et *al.*, 2010), il présente une forme en J situé entre l'œsophage et l'intestin grêle (Sherwood, 2015). L'estomac comprend quatre régions : le cardia, une zone de 2 à 3 cm de large entourant l'orifice œsophagien. Le fundus, s'étendant à gauche de l'orifice œsophagien. Le corps, une région centrale étendue et l'antrum pylorique, se terminant au niveau de l'orifice gastroduodénal (**figure1**) (Kierszenbaum, 2006).

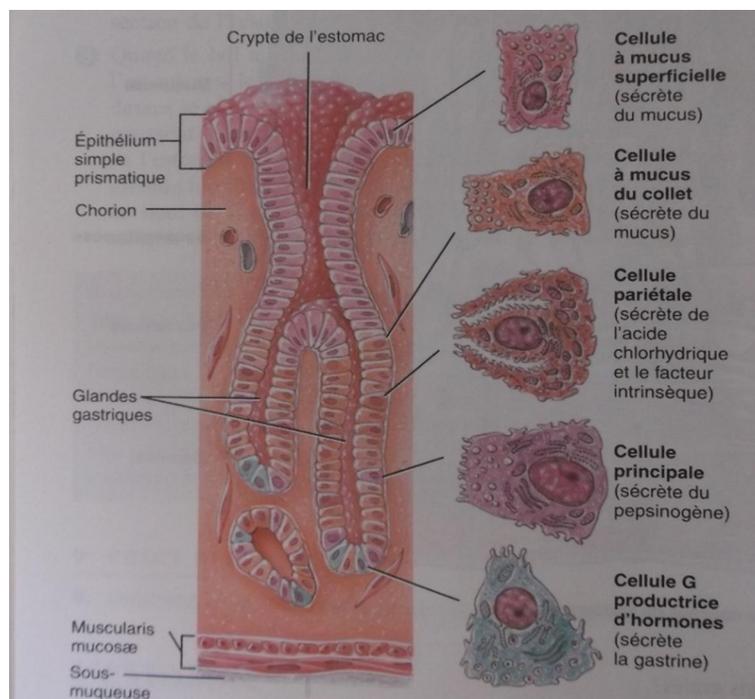


**Figure 1** : Anatomie macroscopique interne de l'estomac (Marieb et Hohen, 2010).

La paroi de l'estomac comprend les mêmes quatre grandes couches tissulaires que les autres régions de tube digestif (muqueuse, sous-muqueuse, musculuse et séreuse) (Tortora et Derrickson, 2017). La muqueuse gastrique présente au niveau d'un estomac vide, des plis longitudinaux allongés qui se dirigent ensemble vers le pylore. La surface de muqueuse gastrique est constituée d'un épithélium prismatique simple. Cet épithélium possède des replis profonds (cryptes) où siègent plusieurs glandes tubulaires qui produisent le suc gastrique (Menche, 2009). Les glandes gastriques sont constituées de différents types de cellules dont l'importance en nombre varie d'une région à une autre, produisant des sécrétions différentes (Gilles et Anctil, 2006). A savoir, les cellules à mucus du collet produisent un type de mucus acide (Marieb et Hoehn, 2010), les cellules principales secrètent les pepsinogènes et lipase gastrique (Lacour et Belon, 2015), les autres cellules à savoir, les cellules pariétales

(oxyntiques) secrètent de l'acide chlorhydrique (HCl) et le facteur intrinsèque nécessaire à l'absorption de la vitamines B12 (Marieb et Hoeh, 2010), et les endocrines en contact avec la lumière gastrique riches en cellules D (secrétant la somatostatine), et en cellules G (secrétant de la gastrine) présentes uniquement dans les glandes pylorique (**figure 2**) (Ader et Carré, 2006).

La sous muqueuse est constituée de tissus conjonctif aréolaire contenant de nombreux vaisseaux sanguins, des lymphatiques, et des nerfs, la musculuse qui possèdent trois couches de tissu musculaire, la séreuse est la couche de protection la plus externe, constituée de tissu conjonctif fibreux et d'une membrane séreuse (**figure 1**) (Brooker, 2000).

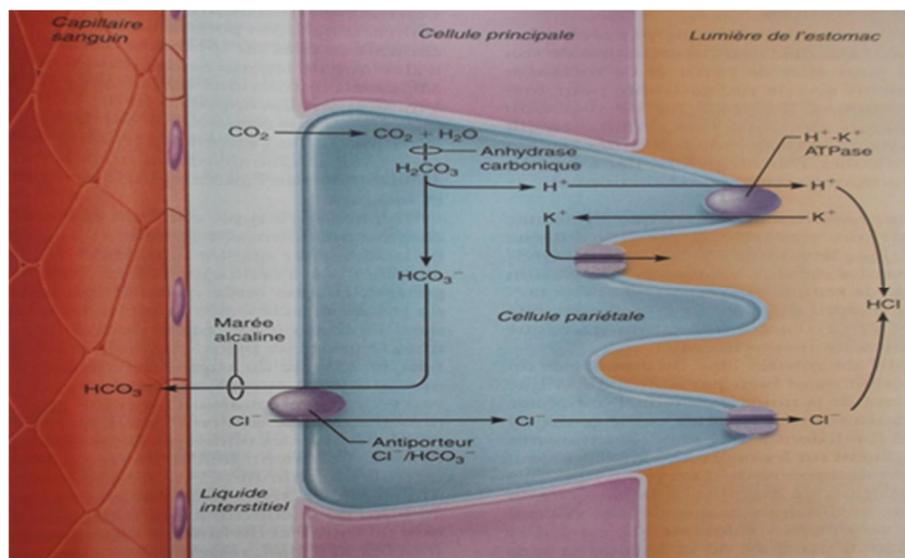


**Figure 2** : Vue transversale de mucus gastrique, avec ses glandes gastriques et les types des cellules qui la compose (Tortora et Derrickson, 2009).

### I.1.2. Mécanisme de la sécrétion de l'acide gastrique

Les cellules pariétales secrètent acide chlorhydrique HCl dans la cavité des cryptes qui se vident dans la cavité gastrique (Sherwood, 2006), sous la dépendance de trois stimulus : l'histamine, l'acétylcholine et la gastrine (Bourin et *al.*, 1993).

L'ion  $\text{Cl}^-$  du plasma est transféré activement dans la lumière gastrique contre un gradient de concentration et un gradient électrochimique alors que le transfert de l'ion  $\text{H}^+$  se fait activement contre un fort gradient de concentration, qui provient à partir la dissociation de l'acide carbonique  $\text{H}_2\text{CO}_3$  en  $\text{H}^+$  et  $\text{HCO}_3^-$  par une enzyme intracellulaire, l'anhydrase carbonique. Les bicarbonates ainsi formés passent dans le sang veineux, élevant transitoirement le pH sanguin après les repas. L'ion  $\text{H}^+$  est excrété grâce à l'énergie provenant de clivage de l'ATP au niveau de la membrane sécrétoire par une  $\text{H}^+/\text{K}^+$  ATPase, il est échangé contre un ion  $\text{K}^+$  issu de la lumière gastrique (Guénard et *al.*, 1991). Les ions  $\text{HCO}_3^-$  et  $\text{Cl}^-$  sont transportés dans des directions opposées par des antiporteurs  $\text{Cl}^-/\text{HCO}_3^-$  situés dans la membrane basolatérale. C'est ainsi que les ions  $\text{Cl}^-$  pénètrent dans la cellule pour ensuite passer dans la lumière de l'estomac, où ils contribuent à la formation du HCl (**figure 3**) (Marieb et Hoehn, 2010).



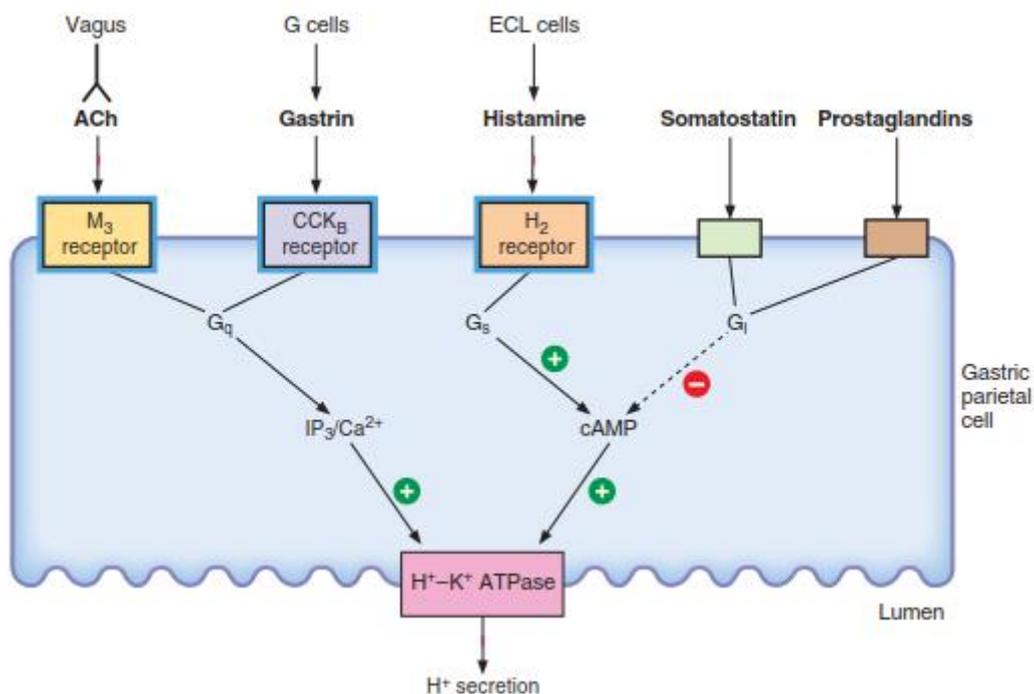
**Figure 3 :** Mécanisme de sécrétion de HCl par les cellules pariétales (Marieb et Hoehn, 2010).

### I.1.3. Régulation de la sécrétion gastrique

La régulation des cellules pariétales sécrétrices de HCl présente de nombreuses facettes, la sécrétion de HCl est stimulée par trois substances chimiques qui agissent toutes par l'intermédiaire de systèmes de seconds messagers. L'acétylcholine libérée par les neurofibres parasympathiques et la gastrine sécrétée par les cellules G agissent toutes les deux en faisant augmenter le taux intracellulaire de  $\text{Ca}^{2+}$  (Marieb et Hoehn, 2010).

L'histamine qui est libérée par des cellules semblables aux cellules entérochromaffines en réponse à la présence de gastrine, agit par l'intermédiaire de l'AMP cyclique (AMPC). Quand une seule des trois substances chimiques se lie à la membrane plasmique des cellules pariétales, la sécrétion de HCl est peu abondante, mais lorsque les trois se fixent simultanément aux récepteurs correspondants, la quantité de HCl déversée augmente (Marieb et Hoehn, 2010).

En plus de ces facteurs stimulants, la somatostatine, qui est libérée des cellules D du tractus gastro-intestinal, inhibe la section de  $H^+$  de trois manières : soit, la somatostatine inhibe directement la sécrétion de  $H^+$  par les cellules pariétales via une protéine  $G_i$  ; soit elle inhibe la libération de gastrine à partir de cellules G, ce qui diminue l'effet stimulant de la gastrine ;ou bien elle inhibe la libération d'histamine à partir de cellules de type entérochromaffine, diminuant ainsi l'effet stimulant de l'histamine. Les prostaglandines inhibent également la sécrétion de  $H^+$  par une protéine  $G_i$  (**figure 4**) (Costanzo, 2012).



**Figure 4 :** La régulation de la sécrétion gastrique (Costanzo, 2012).

Les stimulus qui ont pour effet d'accroître ou d'inhiber la sécrétion gastrique provient de trois sites, l'encéphale, l'estomac et l'intestin grêle. D'où le nom des trois phases de la sécrétion gastrique, phases céphalique, gastrique et intestinale (Marieb et hoehn,2010).

La phase céphalique, correspond à l'augmentation de la sécrétion gastrique de HCl et de pepsinogène qui a lieu par rétroaction positive avant même qu'il y ait des aliments dans l'estomac (Sherwood, 2006). La phase gastrique, est déclenchée en présence de la nourriture dans l'estomac. La phase intestinale est la phase de vidange de l'estomac en direction de duodénum, où la sécrétion gastrique est stimulée, ensuite inhibée par l'hormone sécrétine (Menche, 2006).

## **I.2. ULCERE**

### **I.2.1. Définition**

L'ulcère gastroduodéal (UGD) est une perte de substance de la paroi gastrique ou duodénale avec atteinte en profondeur de musculature. L'UGD chronique est caractérisé par l'existence d'un socle scléro-inflammatoire contenant des névromes (croissance de fibres nerveuses) et des lésions d'endarterite (inflammation de la tunique artérielle) (Lacour et Belon, 2015).

### **I.2.2. Physiopathologie**

La physiologie de la lésion de la muqueuse gastrique résulte d'un déséquilibre entre les facteurs de protection et les facteurs agressifs. Différents agents nocifs sont impliqués dans la pathogenèse des lésions de la muqueuse gastrique, y compris la consommation de l'alcool (éthanol), l'acide chlorhydrique gastrique, les radicaux libres d'oxygènes, les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS), le stress et l'infection par *Helicobacter pylori* (**figure 5**) (Amirshahrokhi et Khalili, 2015).

#### **I.2.2.1. Facteurs agressifs de la muqueuse gastrique**

##### **I.2.2.1.1. Infection par *Helicobacter pylori***

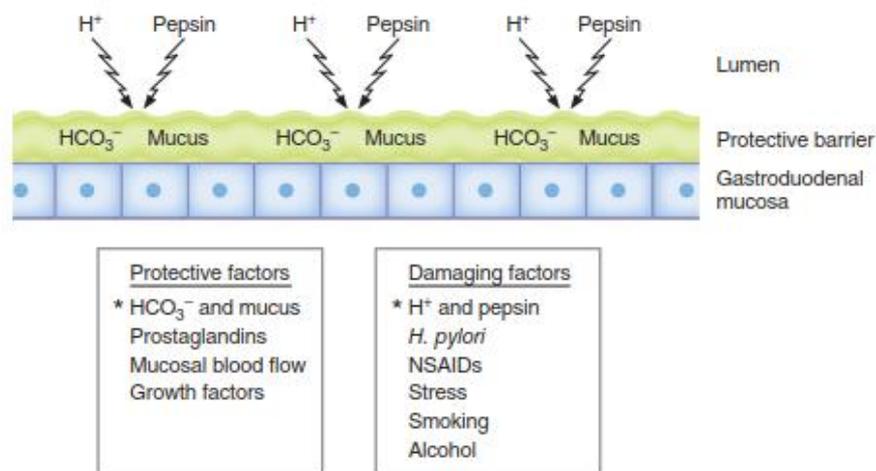
*H. pylori* est un bacille spiralé microaérophile non invasif Gram-négatif qui a la capacité de coloniser et aussi de provoquer une inflammation chronique dans la muqueuse gastrique (Chai, 2011).

### I.2.2.1.2. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Un autre facteur important directement lié à la lésion gastrique provoquée par une altération de la défense de la muqueuse est l'utilisation accrue des anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) qui provoquent des ulcères et des complications gastro-intestinales par l'inhibition de la cyclooxygénase (COX), une enzyme clé dans la biosynthèse des prostaglandines (Chai, 2011).

### I.2.1.3. Stress oxydatif

Au cours du stress oxydatif gastrique, le déséquilibre des facteurs agressifs et protecteurs de l'estomac joue un rôle essentiel dans l'hémorragie gastrique et la formation d'ulcère (**Figure 5**). La surproduction des espèces réactives de l'oxygène (ERO) a été considérée comme l'un des principaux facteurs pathogènes qui entraîne directement des dommages oxydatifs, y compris la peroxydation des lipides, l'oxydation des protéines et des lésions de l'ADN, qui peuvent conduire à la mort cellulaire (Chai, 2011).



**Figure 5** : Les facteurs protecteurs et agressifs de la mucus gastrique (Costanzo, 2012).

### I.2.1.4. Ethanol

L'éthanol est largement utilisé pour induire l'ulcère gastrique expérimental à cause de sa reproductible 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 Na<sup>+</sup> et K<sup>+</sup>, une augmentation de la sécrétion de la pepsine et une perte d'ions H<sup>+</sup> dans la lumière, conduisant ainsi à la nécrose cellulaire et à la formation d'ulcère (Pellizzon, 2013).

Par ailleurs une ingestion excessive d'éthanol prédispose à la formation de l'ulcère gastrique aigu par l'infiltration des neutrophiles, la surexpression du facteur nucléaire-kB (NF-kB) et la libération de cytokines pro-inflammatoires. En outre, les réponses inflammatoires accompagnées par la production d'espèces réactives d'oxygène (ERO) sont responsables également des dommages cellulaires et de la mort. Les ERO provoquent des altérations oxydantes des constituants cellulaires essentiels à savoir les protéines, les lipides et les acides nucléiques, qui amplifient encore les signaux inflammatoires, entraînant une lésion tissulaire (Zheng et *al.*, 2016).

### **I.2.3. Systèmes de défenses antioxydants**

L'organisme est équipé de tout un système complexe de défenses antioxydants enzymatiques et non enzymatiques, localisé dans les compartiments intra- et extracellulaire. (Berger, 2006).

#### **I.2.3.1. Antioxydants non enzymatiques**

Les systèmes antioxydants non enzymatiques sont composés principalement de substances de faibles poids moléculaire montrant des fonctions réductrices ou capables de piéger les radicaux libres. À savoir, les composés phénoliques apportés par l'alimentation, le glutathion qui, sous sa forme réduite est considéré comme le détoxifiant major. Il agit comme un donneur d'électrons capable d'inactiver certains types des ERO (Amiard et Amiard-Triquet, 2006).

Les vitamines liposolubles, E et A sont capables de capter certains ERO tels que l'anion superoxyde ou le radical hydroxyle dès leur formation et ainsi éviter les effets du stress oxydant (Amiard et Amiard-Triquet, 2006).

#### **I.2.3.2. Antioxydants enzymatiques**

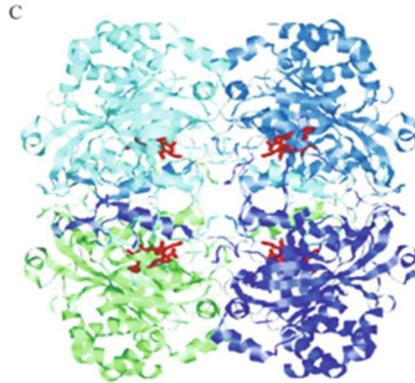
Le système antioxydant enzymatique présente la première ligne de défense de la cellule, il comprend la superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT) et la glutathion peroxydase (GPx) (Hwang et *al.*, 2006).

##### **I.2.3.2.1. Catalase**

La catalase est une enzyme qui joue un rôle important dans la protection des cellules contre les effets toxiques du peroxyde d'hydrogène (Goyal et Bansak, 2010).

### I.2.3.2.2. Structure

La catalase est une enzyme tétraédrique, composée de quatre sous unités identiques de 60 kDa, elle contient un groupe ferriprotoporphyryne unique par sous unité et a une masse moléculaire d'environ 240 kDa (**figure 6**) (Matés et *al.*, 1999).



**Figure 6:** Structure tétraédrique de la catalase (Goyal et Bansak, 2010).

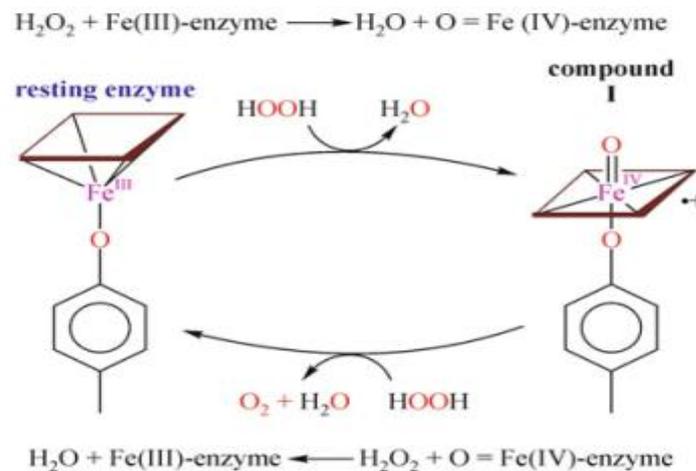
### I.2.3.2.3. Localisation

La catalase est une enzyme intracellulaire présente dans la plupart des cellules aérobies. Le gène codant pour la catalase est constitué de 13 exons et se trouve sur le chromosome 11p13 (Bartostz, 2005). Cette enzyme est largement distribuée dans notre corps, avec une forte concentration dans le foie, les reins et les érythrocytes et son expression est régulée aux différents niveaux à savoir le niveau transcriptionnel, post-traductionnel et traductionnel) (Nishikawa et *al.*, 2009).

### I.2.3.2.4. Mécanisme d'action

Le cycle de réaction de la catalase commence par l'état ferrique élevé (Fe III), qui réagit avec la molécule de peroxyde pour former un composé I intermédiaire, un radical cationique de porphyrine contenant du Fe(IV). L'un des protons de la molécule de peroxyde d'hydrogène est enlevé d'une extrémité de la molécule et placé à l'autre extrémité. Le proton est transféré via un résidu d'histidine dans le site actif. Cette action polarise et brise la liaison O-O dans le peroxyde d'hydrogène. Dans l'étape suivante, une seconde molécule de peroxyde d'hydrogène est utilisée comme réducteur pour régénérer l'enzyme, produisant de l'eau et de l'oxygène. L'oxydation d'un donneur d'électrons (ici H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) renvoie le composé I une espèce

de Fe (IV) hautement oxydant, à l'état de repos natif Fe (III) (**figure 7**) (Goyal et Bansak, 2010).



**Figure 7** : Etapes du mécanisme d'action de la catalase (Goyal et Bansak, 2010).

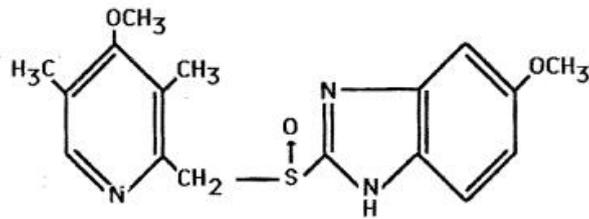
### I.3. TRAITEMENT D'ULCERE GASTRIQUE

#### I.3.1. Traitements médicamenteux

Le traitement médical vise à calmer les douleurs, à cicatriser l'ulcération en agissant sur la réduction du pouvoir agressif de la sécrétion acide et le renforcement de la défense de la muqueuse (Calop et *al.*, 2008) à savoir ; les pansements gastriques qui agissent localement sur l'ulcération par un effet protecteur et topique en renforçant les défenses de la muqueuse ; les antiacides qui agissent localement grâce à la présence d'aluminium, de magnésium et/ou de calcium qui diminuent l'acidité gastrique par capacité tampon et neutralisation de HCl. L'éradication d'*H.pylori* repose actuellement sur une thérapie associant un antisécrétoire et deux antibiotiques (Calop et *al.*, 2008). En outre les antisécrétoires qui sont représentés par les anti-H2 (cimétidine, ranitidine, famotidine, nizatidine), et les inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) tel que l'oméprazole sont plus utilisés (Gotrand et Turk, 2016).

##### I.3.1.1. Oméprazole

L'oméprazole appartient à la famille des binimidazoles substituées. Sa structure chimique (Souquet,1988) comporte un centre de chiralité (atome de soufre) avec deux isomères R et S et le mélange racémique (**figure 8**) (Kirkiacharian, 2010).



**Figure 8 :** Structure de l'oméprazole (Souquet, 1988).

### **I.3.1.2. Mécanisme d'action :**

L'oméprazole est un inhibiteur spécifique de l' $H^+/K^+$  ATPase de la cellule pariétale (Souquet, 1988).

L'oméprazole étant un médicament de base, est concentré dans l'environnement des canalicules des glandes oxyntiques. Ce médicament est converti à sulfinamide (forme active du médicament) en pH acide et inhibe  $H^+/K^+$  ATPase à la membrane apicale des cellules pariétales irréversiblement. Il inhibe ainsi la voie finale commune de sécrétions de  $H^+$  en réponse à l'histamine, à la gastrine ou à l'acétylcholine, et supprime également toutes les phases de sécrétions gastriques (céphalique, gastrique, intestinale) (Montal, 2010).

### **I.3.2. Traitement non médicamenteux :**

De nombreux composés chimiques ont été isolés à partir de plantes médicinales ayant une activité anti-ulcéreuse (Seleyem et *al.*,2007 ; Singh et *al.*,2012 ; Kumar et *al.*,2012). Parmi ces composés bioactifs chimiques capables d'offrir une gastro-protection figurent les alcaloïdes, les saponines, les xanthones, les triterpènes et les tanins (Martins et *al.*, 2001).

Ainsi, l'objectif de cette étude est d'évaluer l'effet gastro-protecteur de l'oméprazole *in vivo* en mesurant l'activité enzymatique de la catalase des estomacs des souris ulcérées avec l'éthanol absolu.

*Matériel et  
Méthodes*

## II.1. MATERIEL

### II.1.1 Réactifs et appareillages

#### ➤ Réactifs

Eau physiologie (NaCl 0.9 %), eau distillée, chloroforme, oméprazole (gélules de 20mg), solution de peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>), éthanol (90 %), carbométhyl cellulose (CMC) 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>), acide phosphorique (H<sub>3</sub>PO<sub>4</sub>), solution de Bradford.

#### ➤ Appareillages

Plaque chauffant et agitatrice (VELP), balance de précision (RADWAG), homogénéisateur (Heidolph) vortex (VELP), centrifugeuse (SEGMA2-16 PK), loupe binoculaire (CARL ZEISS 0.8 × 10), appareil photos (CANON X 16 pixels), sonde de gavage, Kit de dissection, spectrophotomètre (SHIMADZU), pH mètre (HANNA).

### II.1.2. Animaux

Des souris males albinos de type MNRI, provenant de l'institut pasteur d'Alger, d'un poids de 25-30g, ont été utilisées pour l'évaluation de l'activité gastro-protectrice de l'oméprazole.

Les animaux ont été élevés au niveau de l'animalerie de l'université de Bejaia A. Mira dans des conditions favorables à leur croissance et leur développement (**figure 9**) : température 25-27 C°, un cycle de lumière 12h/12h avec un accès libre à la nourriture (aliment bouchon) et à l'eau de robinet et l'aération par ventilation.



**Figure 9** : Photographie originale de l'élevage des souris.

## II.2. METHODES

### II.2.1. Modèle d'ulcération

Dans le but d'étudier l'activité gastro-protectrice de l'oméprazole, un modèle d'ulcération a été appliqué chez les souris, celui des lésions induites par l'éthanol absolu.

### II.2.2. Protocole d'induction de l'ulcère par l'éthanol

L'ulcération a été induite par l'éthanol absolu selon le protocole décrit par Robert et *al* (1979). Ce test consiste à administrer l'éthanol absolu aux souris par voie intra-gastrique.

Des souris males marquées dont le poids entre 25-30g, ont été réparties en trois lots de cinq souris d'une façon aléatoire, et ont été privées de la nourriture 14 heures précédant chaque test et de l'eau 1 heure avant l'expérimentation.

Les étapes suivies dans le protocole d'ulcération sont mentionnées dans le tableau suivant :

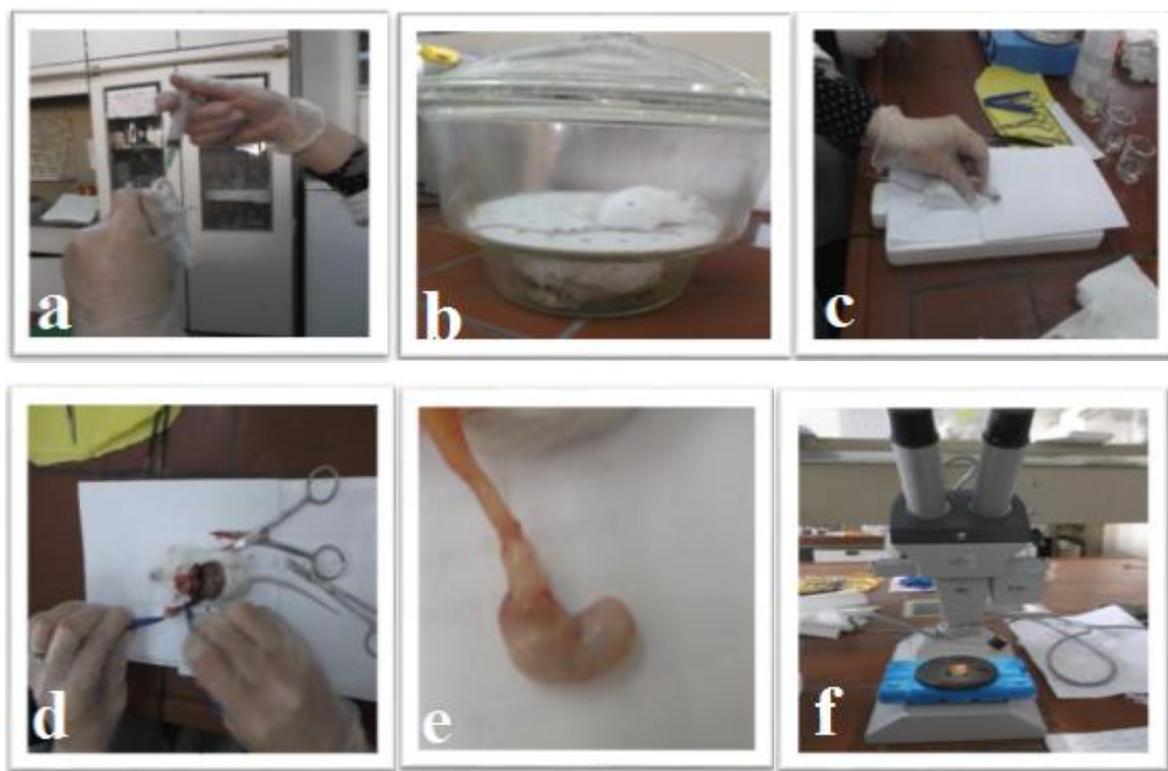
**Tableau I :** La Répartition des lots selon le traitement.

Lots	Traitement
<b>Groupe de souris témoin.</b>	Traité avec le CMC 0,8%.
<b>Groupe de souris traité avec l'éthanol.</b>	traité avec le CMC 0.8%, après 1h avec l'éthanol absolu .
<b>Groupe de souris prétraité avec l'oméprazole.</b>	Prétraité avec l'oméprazole (20mg/kg), après 1h avec l'éthanol absolu.

Après 30 min de traitement des différents groupes de souris, les souris ont été sacrifiées par dislocation cervicale sous anesthésie au vapeur de chloroforme (**Figure 10**).

Les estomacs ont été prélevés, et ouverts le long de la grande courbure et rincés avec de l'eau physiologique froide et chaque estomac a été bien étalé sur une lame puis observé sous une loupe binoculaire au grossissement (0,8×10).

Les photographies ont été prises par un appareil photo numérique et les estomacs ont été ensuite conservés à -80°C jusqu'à l'utilisation.



**Figure 10** : Photographies originales montrant les différentes étapes de l'étude anti-ulcère (a : gavage intra-gastrique; b : anesthésie à la vapeur de chloroforme ; c : la dislocation cervicale ; d : prélèvement de l'estomac ; e : estomac ulcéré ; f : observation à la loupe de l'estomac).

### II.3. Évaluation de l'activité anti-ulcère

Les photos des échantillons d'estomacs ont été enregistrées sur ordinateur pour être analysées par le logiciel ImageJ. Ce dernier permet d'évaluer l'action protectrice de l'oméprazole sur l'ulcère induit par l'éthanol, en mesurant les surfaces des zones lésées et la surface totale de chaque estomac. Ainsi deux pourcentages ont été calculés :

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

$$\% \text{ inhibition d'ulcération} = \frac{(\text{USc}-\text{USt})}{\text{USc}} \times 100$$

**USc** : surface ulcérée du contrôle.

**USt**: surface ulcérée du test.

### II.3.1. Dosage de l'activité enzymatique de la catalase (CAT)

#### ❖ Préparation de l'homogénat

Les estomacs ont été broyés dans un tampon phosphate (0.1M, pH=7.4) froid dans un rapport 1 :10 (v : v), puis homogénéisés à l'aide d'un homogénéisateur électrique.

Les homogénats ont été centrifugés à 10000g/min pendant 10 min à 4°C, les surnagants ont été récupérés puis conservés à -80°C jusqu'à l'utilisation. (Aebi, 1983).

#### ❖ Principe

Le dosage de l'activité enzymatique de la catalase (CAT) a été appliqué selon la méthode de d'Aebi (1983) avec quelques modifications.

Cette enzyme dégrade le peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène, selon la réaction suivante (Orban, 2008) :



L'activité de la CAT est calculée en terme d'unité internationale par minute et par milligramme de protéine (U/min/mg de protéines)

#### ❖ Procédure :

L'activité de CAT a été mesurée à 240 nm à l'aide d'un spectrophotomètre, par la variation de la densité optique consécutive à la dismutation du H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> à une température d'incubation de 25°C pendant 1 minute (Tableau II).

**Tableau II** : Procédure appliquée pour le dosage de l'activité de la catalase.

Réactif	Blanc µl	Essai µl
<b>Tampon phosphate 0.1 M ; pH= 6.8</b>	400	380
<b>H<sub>2</sub>O<sub>2</sub></b>	1600	1600
<b>Surnagent</b>	0	20

La catalase étant une enzyme à cinétique non Michaélienne, donc non saturable, l'activité catalase sera estimée en calculant la constante de vitesse de premier ordre de disparition de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (Aebi H, 1983). La constante de vitesse de disparition de H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> (K) est définie telle que :

$$K = \frac{2.303}{T} \times \log \frac{A1}{A2}$$

**T**: intervalle de temps en minute ;

**A1** : absorbance au temps zéro ;

**A2** : absorbance après une minute.

### II.3.2. Évaluation de la teneur des protéines dans l'homogénat d'estomac

#### ➤ Dosage des protéines

##### ❖ Principe

La mesure de la quantité de protéine dans l'homogénat a été réalisée par un dosage spectrophotométrique selon la méthode de Bradford et *al* (1976) en utilisant le bleu de Coomassie (G 250) comme réactif. Ce dernier réagit avec les groupements amines (-NH<sub>2</sub>) d'arginine et dans une moindre mesure histamine, lysine et les acides aminés aromatiques pour former un complexe qui absorbe dans le bleu (Bradford et *al.*, 1976).

##### ❖ Mode opératoire

Dans des épandrons on prélève 5 µl du surnageant à l'aide d'une micropipette, ensuite on ajoute 95 µl d'eau distillée, puis 1000 µl de solution de Bradford ont été additionnés au mélange, qui sera vortexé. Après incubation pendant 10 min à l'obscurité les absorbances sont mesurées à une longueur d'onde de 595 nm, contre le blanc, pour mesurer la quantité totale de protéines dans le surnageant.

### II.4. Analyse statistique

Les résultats sont exprimés en moyenne (M) ± SEM, avec n=5, pour chaque groupe. Les données ont été statistiquement analysées par le logiciel GRAPH PAD prisme version 5, en effectuant le test one way ANOVA, suivi par le test Dunette pour une comparaison entre les valeurs de groupe oméprazole et celles du groupe témoin, avec des significations statistiques de \*\*p<0.01 et \*\*\*p<0.001.

## *Résultats et discussion*

## III. 1. Résultats

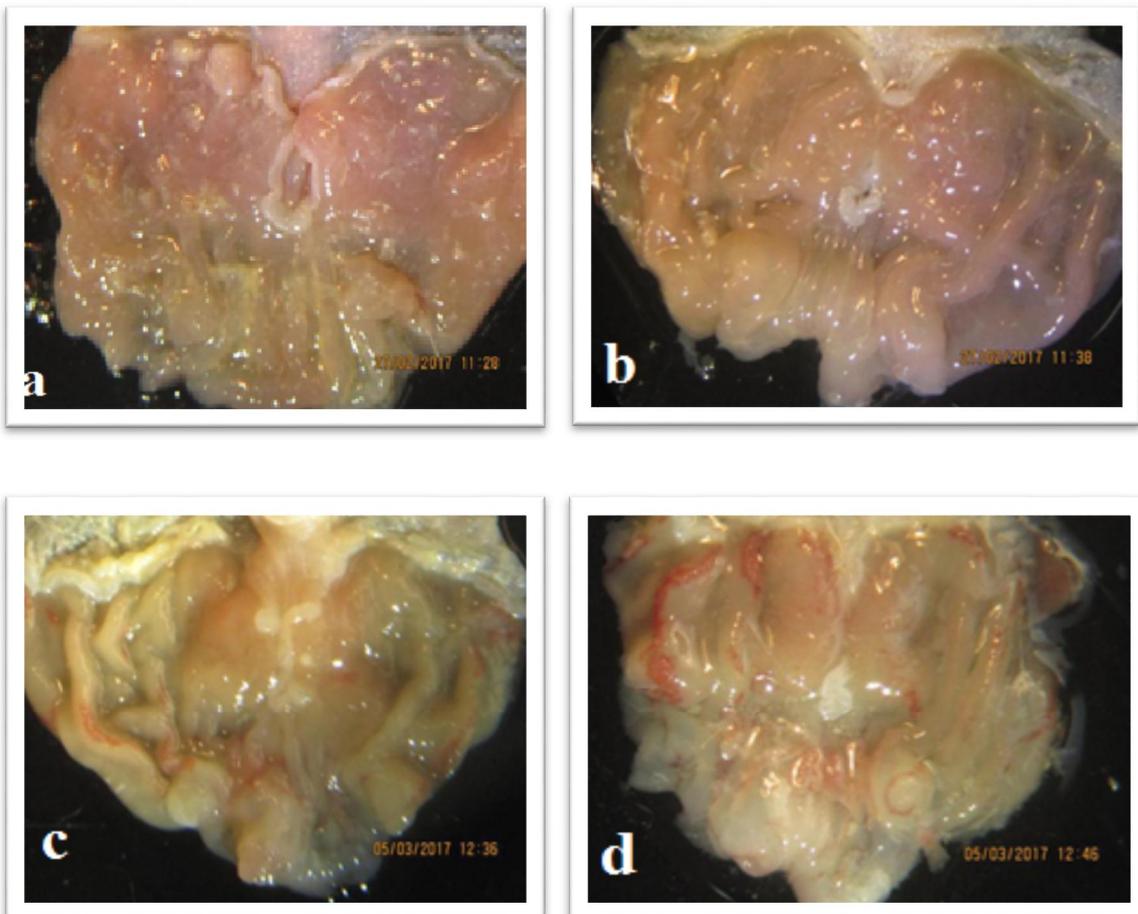
### III.1.1. Observation macroscopique des estomacs

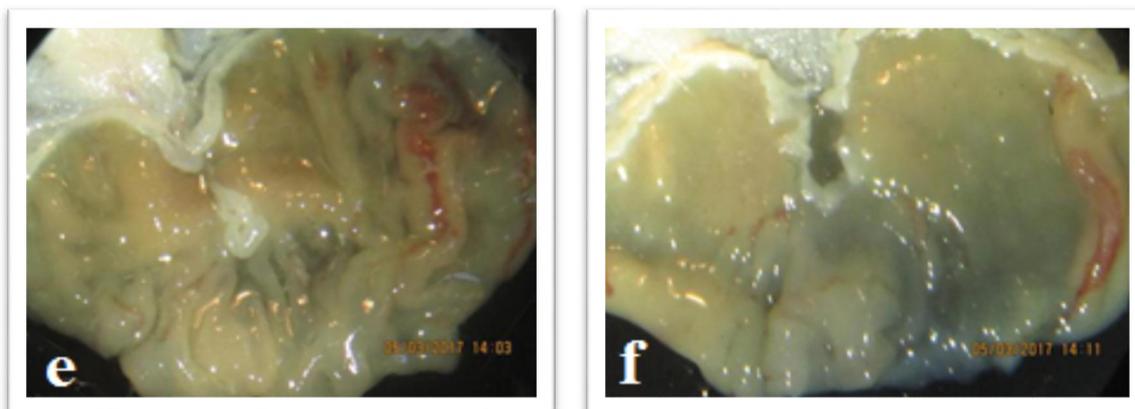
Dans le but d'évaluer l'effet gastro-protecteur de l'oméprazole sur la muqueuse gastrique des souris de différents groupes testés, des observations macroscopiques ont été réalisées.

Les résultats obtenus montrent que les estomacs de groupe de souris témoin traités avec le CMC (0,8%), ne présentent aucune ulcération. (**Figure 11 : a;b**).

Alors que, l'administration intra-gastrique de l'éthanol absolu à des souris traitées avec l'éthanol absolu a engendré des lésions gastriques, nécrotiques caractéristiques avec œdèmes, rougeur et érosion des muqueuses (**Figure 11 : c;d**).

Par ailleurs l'administration de l'oméprazole a induit une protection des estomacs des souris prétraitées avec l'oméprazole (20mg/Kg) avec une réduction significative des lésions gastriques induites par l'éthanol absolu (**Figure 11 : e;f**).





**Figure 11** : Photographies originales des estomacs de différents échantillons ;(a-b estomacs de souris groupe témoin ; c-d estomacs de souris groupe éthanol ; e-f estomacs de souris groupe oméprazole).

### III.1.2. Évaluation des lésions par le calcul de surface

L'évaluation de l'effet gastro protecteur de l'oméprazole a été également réalisé en estimant la surface des lésions induites par l'administration gastrique de l'éthanol au niveau des estomacs en utilisant le logiciel imageJ.

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

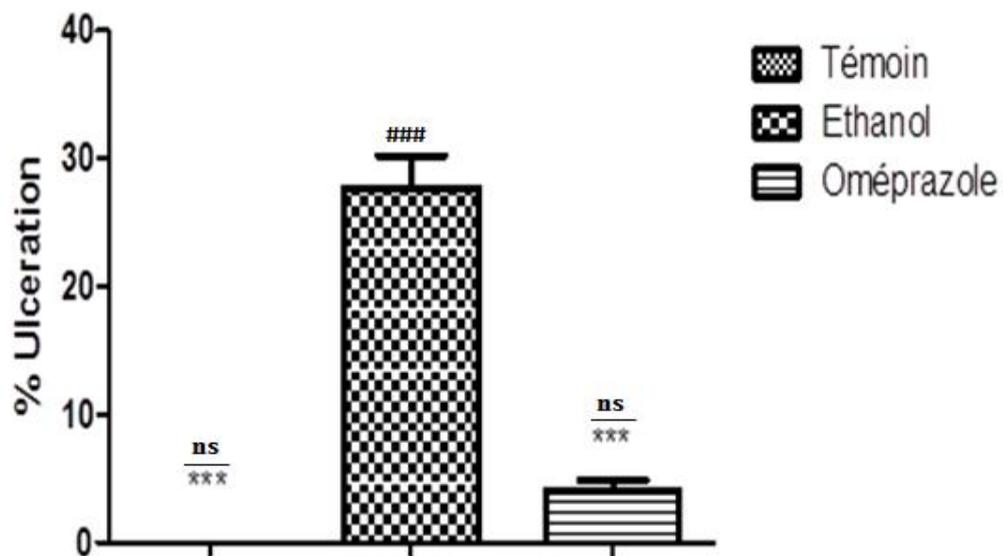
Groupes/Traitement	% d'ulcération	%inhibition
Témoin CMC (0,8%).	0.008±0.006 ***	-
Groupe positive (éthanol absolu)	27.721±2.506 ###	-
Test (Oméprazole 20 mg/Kg)	3.990±0.844 ***	85.604

Les valeurs du tableau pour chaque groupe (n=5) correspondent à la moyenne ± SEM;  
 \*\*\* P<0,001 différence très hautement significative par rapport au groupe éthanol.  
 ### P<0,001 différence très hautement significative par rapport au groupe témoin.

D'après le tableau III, les résultats obtenus montrent d'une part un pourcentage d'ulcération hautement significative ( $P < 0.001$ ) au niveau des estomacs de souris de groupe traité par éthanol absolu avec une valeur de  $27.721 \pm 2.506$  % ; d'autre part une réduction très hautement significative ( $P < 0.001$ ) des surfaces lésées, a été observée chez le groupe prétraité avec l'oméprazole (20mg/kg) avec un pourcentage d'ulcération de  $3,990 \pm 0,844$ % comparativement au pourcentage noté au niveau des estomacs des souris de groupe d'éthanol. Ainsi le groupe de souris prétraité avec l'oméprazole (20mg/kg) exhibe un pourcentage d'inhibition d'ulcération très hautement significatif ( $p < 0.001$ ) avec une valeur de 85.604 %

Il est à noter qu'aucune différence significative n'a été enregistrée entre le pourcentage d'ulcération, noté au niveau des estomacs de souris de groupe prétraité avec l'oméprazole, avec celui exhibé par le groupe témoin traité par le CMC ( $0,8\%$ ) ( $0.008 \pm 0.006$  %).

Alors qu'une différence très hautement significative ( $p < 0,001$ ) a été enregistrée entre le pourcentage d'ulcération exhibé par le groupe de souris traité avec l'éthanol absolu par rapport à celui de groupe de souris témoin.

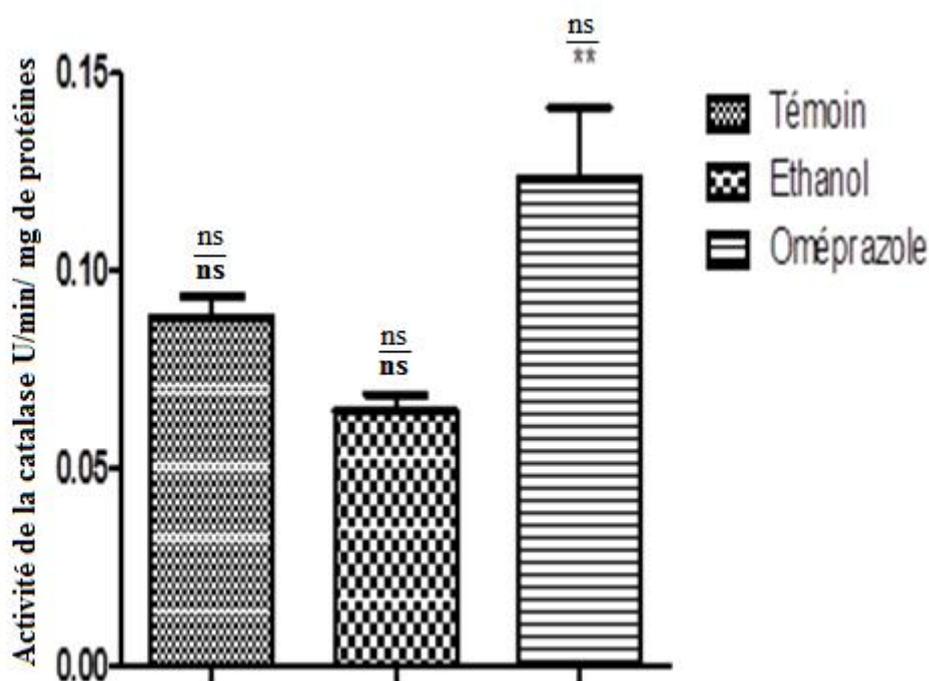


**Figure 12 :** Représentation en histogramme de l'effet de l'oméprazole sur le pourcentage d'ulcération. Les données sont représentées en moyenne  $\pm$  SEM pour  $n=5$  ; \*\*\* $P < 0,001$  différence très hautement significative par rapport au groupe éthanol. ###  $P < 0,001$  différence très hautement significative par rapport au groupe témoin.

### III.1.3. Evaluation de l'activité enzymatique de la catalase

Un dosage d'une enzyme antioxydante, la catalase (CAT) a été effectué dans le but d'évaluer l'effet gastro-protecteur d'un médicament, oméprazole sur des souris ulcérées avec l'éthanol absolu.

Les résultats de la figure suivante représentent l'effet de l'oméprazole sur l'activité de la catalase.



**Figure 13** : Représentation graphique de l'effet de l'oméprazole sur l'activité de la catalase. Les données sont représentées en moyenne  $\pm$  SEM pour  $n=5$ ; \*\*  $P<0,01$  différence hautement significative par rapport à l'éthanol.

Les résultats du dosage de la catalase (CAT), montrent que l'activité de cette enzyme est non significative dans la muqueuse gastrique des souris traitées par l'éthanol absolu avec une valeur de  $0.064 \pm 0.004$  U/min/mg de protéine, par rapport à la valeur correspondante au groupe témoin traité par le CMC (0.8%)  $0.088 \pm 0.006$  U/min/mg de protéine (**Figure 13**).

De même, aucune différence significative n'a été notée entre l'activité enzymatique de la catalase entre le groupe de souris prétraité avec l'oméprazole (20mg/Kg) et celui de groupe témoin.

Cependant, l'administration de ce médicament (20mg/Kg) à des souris, une heure avant l'induction d'ulcération par l'éthanol absolu, a induit une amélioration d'une manière hautement significative  $p < 0,01$  de l'activité enzymatique avec une valeur de  $0.123 \pm 0.017$  U/min/mg de protéine par rapport à l'activité enregistrée au niveau des estomacs de souris ayant reçu une dose unique de l'éthanol absolu. Marquant, de ce fait une surexpression de cette enzyme.

### III.2. Discussion

La muqueuse gastrique est constamment exposée à des stimuli potentiellement nocifs d'origine endogènes (acide, pepsine, bile) et exogènes (alcool, drogues) (Chanda et *al.*, 2011). Plusieurs facteurs exogènes sont utilisés dans l'expérimentation pour induire les dommages gastriques à savoir, le stress (Banerjee et *al.*, 1998), l'infection par l'*Helicobacter pylori* (Sanogo, 2014), l'alcool (Abdulla et *al.*, 2013) etc.

Dans cette étude, l'éthanol absolu, a été choisi comme inducteur de cette pathologie, vu son effet néfaste sur l'estomac, le foie, pancréas et le taux élevé de mortalité causé dans le monde (Stermer, 2002).

L'administration intra-gastrique d'une seule dose de l'éthanol absolu à des souris de groupe éthanol, a induit au bout d'une demi-heure l'apparition des lésions gastriques caractérisées par des œdèmes, d'érosion et une muqueuse rouge (**Figure 11**), tous étant des signes d'ulcération. Ces lésions décrites précédemment ont été rapportées par Abdulla et ses collaborateurs (2013). En plus, ce groupe de chercheurs ont montré que l'éthanol absolu a considérablement endommagé la muqueuse gastrique, entraînant une augmentation de l'infiltration de neutrophiles dans la muqueuse gastrique, signes d'affection inflammatoire (Abdulla et *al.*, 2013).

Les observations macroscopiques notées au niveau des estomacs de souris prétraitées avec l'oméprazole (20mg/Kg), une heure avant l'induction de l'ulcération par l'éthanol, ont réduit d'une manière très hautement significative ( $p < 0,001$ ) des lésions observées au niveau des estomacs de souris de groupe éthanol.

Dans le modèle expérimental de l'ulcère induit par l'éthanol, un médicament très utilisé dans le traitement des maladies ulcéreuses, l'oméprazole a été utilisé. Ce dernier présente une protection contre les lésions de la muqueuse à des doses qui n'inhibent pas la sécrétion de mucus (Salama et *al.*, 2014).

Ainsi, les observations macroscopiques précédentes, ont été confirmées par les résultats des pourcentages d'ulcération et d'inhibition obtenus (Tableau III). Où l'oméprazole a significativement ( $p < 0.01$ ) réduit le pourcentage d'ulcération (3.990 %) exprimant de ce fait un pourcentage d'inhibition de 85.604%.

Ce résultat montre l'effet protecteur de l'oméprazole sur la muqueuse gastrique contre l'agent exogène l'éthanol. Kim et ses collaborateurs (2011) ont rapporté des résultats similaires à celles obtenus dans cette présente étude.

La tolérance de la muqueuse gastrique provient de plusieurs mécanismes de défense *via* la sécrétion de mucus, de bicarbonate, la différence de potentiel de muqueuse gastrique et le flux sanguin de la muqueuse (Chanda et *al.*, 2011). Le déséquilibre entre les mécanismes protecteurs et agressifs de la muqueuse est la principale cause de l'ulcère peptique (Abdulla et *al.*, 2013). Dans ce cas pathologique, la réduction de sécrétion de mucus induit l'activation des enzymes génératrices des ERO tel que : nitrique oxyde synthase (NOS), la xanthine oxydase (XO), myolepyroxidase(MPO), créant ainsi un stress oxydatif (Banergee et *al.*, 2013).

Pour faire face à cette situation, le corps humain dispose d'un système antioxydant exogène (vitamine E et C, les flavonoïdes) et endogène, Ce dernier est représenté par des enzymes à savoir, la super-oxyde dismutase (SOD), la glutathion peroxydase (GPx) et la catalase (CAT) (Abdulla et *al.*, 2010).

Les résultats de l'activité enzymatique de la catalase (figure13) obtenus montrent des activités de  $0.064 \pm 0.004$  U/min/mg de protéines et  $0.088 \pm 0.006$  U/min/mg de protéines chez des souris traitées avec l'éthanol absolu et chez le groupe de souris témoin ayant reçu le CMC (0,8%), respectivement, sans aucune différence significative. Ce résultat peut être expliqué d'une part par la résistance des estomacs de souris à l'éthanol, d'autre part, par l'implication rapide et active du potentiel antioxydant enzymatique autre que la catalase. En effet, Valko et *al.*, 2007, ont rapporté que la glutathion peroxydase est en compétition avec la catalase pour le substrat  $H_2O_2$  et c'est la source majeure de protection contre les faibles niveaux de stress oxydant (Valko et *al.*, 2007).

La chute de l'activité de catalase peut conduire à l'accumulation de peroxyde d'hydrogène et, par conséquent, provoquer l'oxydation des composants les plus importants des cellules (Giergiel et *al.*, 2015).

Une étude a montré que les ERO sont parmi les facteurs importants de la pathogenèse des lésions de la muqueuse gastrique induite par l'éthanol (Kanter *et al.*, 2005). En effet, les lésions tissulaires commencent par la formation de l'anion superoxyde ( $O_2^{\cdot-}$ ), le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) et le radical hydroxyle ( $\cdot OH$ ) en augmentant la peroxydation des lipides de la membrane cellulaire (Suleyman *et al.*, 2007, Singh *et al.*, 2012). Les produits toxiques finaux de la peroxydation induisant une atteinte de l'intégrité structurale et fonctionnelle de la membrane cellulaire, brisent les brins d'ADN et dénaturent les protéines cellulaires (Singh *et al.*, 2012).

Par ailleurs, l'éthanol est capable de se diffuser dans la muqueuse gastrique et léser à la fois les cellules épithéliales et endothéliales. Ainsi, les cellules inflammatoires accumulées autour de la muqueuse endommagée (Xu *et al.*, 2015), libèrent un grand nombre de cytokines inflammatoires telles que le TNF- $\alpha$  et l'IL-6 à une concentration importante. Il est suggéré que les cytokines pro-inflammatoires du TNF- $\alpha$  et l'IL-6 sont importantes pour réguler la gravité des ulcères gastriques, ce qui peut améliorer les effets du stress oxydatif en induisant une génération et une cytotoxicité mitochondriales (Hwang *et al.*, 2015).

L'analyse statistique montre une différence significative ( $p < 0.01$ ) entre les résultats de l'activité enzymatique de la catalase notées chez des souris prétraitées avec l'oméprazole ( $0.123 \pm 0.017$  U/min/mg de protéines) par rapport à celle notée chez les souris de groupe éthanol ( $0.064 \pm 0.004$  U/min/mg de protéines), où une amélioration de statut antioxydant enzymatique a été exhibé avec une surexpression de cette enzyme antioxydant (CAT). L'implication de cette enzyme antioxydant endogène, dans les lésions gastriques causées par l'éthanol est interprétée par Salama et ses collaborateurs par la conversion du peroxyde d'hydrogène en eau (Salama *et al.*, 2014).

Ce résultat peut être également expliqué par la capacité de l'oméprazole à augmenter l'activité des enzymes endogènes : la superoxyde dismutase (SOD), glutathion peroxydase (GPx) et la catalase (CAT) chez les animaux (Xu *et al.*, 2015).

En effet, l'oméprazole, est connu pour son rôle non seulement comme un inhibiteur de la pompe à protons, mais aussi comme un agent anti-inflammatoire, un antioxydant ou un stimulateur de la sécrétion de mucus gastrique (Ohta *et al.*, 2002).

Ce médicament peut empêcher la perte de perméabilité à la membrane et le dysfonctionnement des protéines cellulaires, assurant ainsi la survie cellulaires (Banerjee et *al.*, 2003). Par ailleurs, Tander et ces collaborateurs (2005), ont démontré que l'oméprazole réduit également la chimiotaxie des leucocytes polymorphonucléaires (PMNL) et la production d'ERO.

*Conclusion et perspectives*

L'utilisation de l'oméprazole comme médicament dans le traitement d'ulcère gastrique est très répondeu dans le monde grâce à ses propriétés gastro-protectrice.

Le but de cette présente étude est d'évaluer l'effet gastro-protecteur et antioxydant de l'oméprazole sur l'ulcère gastrique, en mesurant l'activité enzymatique de la catalase en présence et en absence de ce médicament.

Notre procédure expérimentale a été réalisée en appliquant un modèle d'ulcération en utilisant l'éthanol absolue, l'agent ulcérogène le plus utilisé pour tester le pouvoir anti-ulcère de l'oméprazole.

Le prétraitement des souris avec une seule dose d'oméprazole a réduit l'ulcère gastrique induit par l'administration intra-gastrique de l'éthanol, avec un pourcentage d'inhibition d'ulcération de 85,604%, d'autre part, une activité enzymatique de la catalase hautement significative a été enregistrée ( $0.123 \pm 0.017$  U/min/mg de protéines) au niveau des estomacs de souris traitées avec l'oméprazole par rapport au groupe de souris éthanol ayant une valeur de  $0.064 \pm 0.004$  U /min/mg de protéines avec une surexpression de cette enzyme anti-oxydante.

Les résultats obtenus montrent un bon effet gastro-protecteur de l'oméprazole via l'amélioration de statut antioxydant par la surexpression de l'activité enzymatique de la catalase

Cette étude n'est qu'une étude préliminaire, d'autres études complémentaires sont nécessaires pour :

- Etudier l'effet curatif de l'omeprazole en évaluant son effet sur la sécrétion acide.
- Compléter l'étude par des études histologiques.
- Identifier le processus moléculaire de l'effet de l'oméprazole sur l'activité enzymatique de la catalase.
- Evaluer l'effet de l'omeprazole sur les autres activités enzymatique anti-oxydantes à savoir, superoxyde dismutase et glutathion peroxydase.
- Etudier l'effet gastro-protecteur de quelques plantes médicinales en appliquant le modèle d'ulcération de cette étude.

*Références  
Bibliographiques*

## Références bibliographiques

### A

- ❖ **Abdel-Fattaha, N.A. et Abdel-Rahman, M.S. (2000).** Effects of omeprazole on ethanol lesions. *Toxicology Letters*, 118: 21-30.
- ❖ **Abdulla, M.A., Golbabapour, S., Hajrezaie, M., Hassandarvish, P., A. Majid, N., A. Hadi, A.H. et Nordin, M. (2013).** Acute Toxicity and Gastroprotective Role of *M. pruriens* in Ethanol-Induced Gastric Mucosal Injuries in Rats. *BioMed Research International*, 2013: 1-13.
- ❖ **Ader, J.L., Carré, F. (2006).** Physiologie générale. Elsevier Masson, 270 p.
- ❖ **Aebi, H. (1983).** Catalase. In: Bergmeyer, H. ed. *Methods in enzymatic Analysis*. New York, Academic Press, 3: 276-286 p.
- ❖ **Amiard J.C. et Amiard-Triquet C. (2008).** *Les biomarqueurs dans l'évaluation de l'état écologique des milieux aquatiques*. Lavoisier, 27-28 p.
- ❖ **Amirshahrokhi, K. et Khalili, A.R. (2015).** The effect of thalidomide on ethanol-induced gastric mucosal damage<sup>4</sup> in mice: Involvement of inflammatory cytokines and nitric oxide. *Chemico-Biological Interactions*, 225: 63-69.

### B

- ❖ **Banerjee, R.K., Ali, E., Biswas, K., Bandyopadhyay, U., Chattopadhyay, I. et Varadaraj, A. (2003).** A Novel Antioxidant and Antiapoptotic Role of Omeprazole to Block Gastric Ulcer through Scavenging of Hydroxyl Radical. *The Journal of Biological Chemistry*, 278 (13) 10993–11001.
- ❖ **Banerjee, R.K., Maity, P., Biswas, K., Roy S. et Bandyopadhyay, U. (2003).** Smoking and the pathogenesis of gastroduodenal ulcer-recent mechanistic update. *Molecular and Cellular Biochemistry*, 253: 329-338.
- ❖ **Bartosz, G. (2005).** Superoxide Dismutases and Catalase. *The Handbook of Environmental Chemistry*. Springer-Verlag Berlin Heidelberg, 2: 109-149.
- ❖ **Bourin, M., Lièvre, M., Allain, H. (1993).** *Cours de pharmacologie*. 3<sup>ème</sup> édition. Ellipses, 225p.
- ❖ **Bradford, M. (1976).** A rapid and sensitive method for the quantities of microgram quantities of protein utilizing the principal of protein binding. *Analytical biochemistry*, 7: 248-254.

- ❖ **Brooker, C. (2000).** *Le corps humain: Étude, structure et fonction.* De Boeck Supérieur, 296p.

## C

- ❖ **Calop, J., Aulagner, G., Fernandez, C. et Limat, S. (2008).** Pharmacie clinique et thérapeutique, 3<sup>ème</sup> édition. Elsevier Masson, p 218 ;220 ;221.
- ❖ **Chanda, S., Baravalia, Y. et Kaneria, M. (2011).** Protective effect of *Polyalthia longifolia* var. pendula leaves on ethanol and ethanol/HCl induced ulcer in rats and its antimicrobial potency. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, p 673-679.
- ❖ **Costanzo,L.S. (2012).** *Physiology Cases and Problems.* 4<sup>ème</sup> edition. Lippincott Williams & Wilkins, 254-255 p.

## D

- ❖ **De Oliveira Martins, D.T., de Souza Almeida, E.S., Filho, V.C., Niero, R., Clasen, B.K, et Balogun, S.O. (2011).** Pharmacological mechanisms underlying the anti-ulcer activity of methanol extract and canthin-6-one of *Simaba ferruginea* A. St-Hil in animal models. *Journal of Ethnopharmacology*, 134: 630-636.

## G

- ❖ **Giergiel, M., Jamiol, M., Wawrzykowski, J. et Kankofer, M. (2015).** Age-related Changes in Activity of Catalase in Selected Bovine Muscles. *Acta Scientiae Veterinariae*, 43: 1-7.
- ❖ **Gilles, R., Anctil, M. (2006).** *Physiologie animale.* De Boeck Supérieur, 269 p.
- ❖ **Gottrand, F. et Turck, D. (2016).** *Gastroentérologie pédiatrique.* Doin -John Libbey Eurotext, 20 p.
- ❖ **Guénard, H. (1993).** *Physiologie humaine.* Parsel, 266 p.

## H

- ❖ **Hwang, T.S., Choi, H.K. et Han, H.S. (2007).** Differential expression of manganese superoxide dismutase, copper/zinc superoxide dismutase, and catalase in gastric adenocarcinoma and normal gastric mucosa. *The Journal of Cancer Surgery*, 33: 474-479.

## J

- ❖ **Jaikumar, S., Asokan, B.R., Sengottuvelu, S. et Ramaswamy, S. (2009).** Antiulcer activity of polyherbal formulation-RO7D on experimentally induced ulcer in rats. *Pharmacologyonline*, 3: 419-423.

## K

- ❖ **Kaithwas, G., Khinchi, P., Saha, S. et Saraf, A.S. (2014).** Combination therapy of gamma-aminobutyric acid derivative promotes proton pump inhibitor based healing of reflux esophagitis in animal model. *Pharmacological Reports*, 66: 165-168.
- ❖ **Kanter, M., Demir, H., Karakaya, C. et Ozbek, H. (2005).** Gastroprotective activity of *Nigella sativa* L oil and its constituent, thymoquinone against acute alcohol-induced gastric mucosal injury in rats. *World Journal Gastroenterology*, 11(42): 6662-6666.
- ❖ **Kierszenbaum, A.L. (2006).** *Histologie et biologie cellulaire: Une introduction à l'anatomie pathologique, Biologie cellulaire et moléculaire*. De Boeck Supérieur, 410 p.
- ❖ **Kim, J.M., Choi, S.M., Kim, D.H., Oh, T.Y., Ok Ahn, B., Won Kwon, J. et Bae Kim, W. (2011).** Combined Use of Omeprazole and a Novel Antioxidative Cytoprotectant for the Treatment of Peptic Ulcer. *Arzneim.-Forsch./Drug Research*, 55 (7): 387-393.
- ❖ **Kirkiacharian, S., (2010).** *Guide de chimie médicinale et médicaments*. Lavoisier, 89 p.
- ❖ **Kumar, S., Rana, A.C., Sharma, N. et Kaur, D. (2012).** Herbal Drugs With Anti-Ulcer Activity. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 02 (03):160-165.

## L

- ❖ **Lacour, B. et Belon, J.P. (2015).** *Physiologie*. Elsevier Health Sciences France, 231;235p.
- ❖ **Laine, L., Takeuchi, K. et Tarnawski, A. (2008).** Growth factors and signal transduction pathways trigger regeneration of gastric mucosa during ulcer healing. *Gastroenterology*, 135(1): 40-60.

## M

- ❖ **Marieb, E.N. et Hoehn, K. (2010).** *Anatomie et physiologie humaine*. 8<sup>ème</sup> édition. Pearson, 1004-1005-1010 p.
- ❖ **Matés, J. M., Gómez, P.C. et De Castro, I.N. (1999).** Antioxidant Enzymes and Human Diseases. *Clinical Biochemistry*, 32 (8): 595–603.

- ❖ **Menche, N. (2009).** *Anatomie physiologie biologique*. 4<sup>ème</sup> édition. Malcoine, 465 p.
- ❖ **Mondal, S. (2010).** *Basic Undergraduate Pharmacology*. Academic Publishers, 216 p.

## N

- ❖ **Nishikawa, M., Hashida, M., et Takakura, Y. (2009).** Catalase delivery for inhibiting ROS-mediated tissue injury and tumor metastasis. *Advanced Drug Delivery Reviews*, 61: 319-326.

## O

- ❖ **Ohta, Y., Kobayashi, T., Inui, K., Yoshino, j. et Nakazawa, S. (2002).** Protective effect of omeprazole against acute gastric mucosal lesions induced by compound 48/80, a mast cell degranulator, in rats. *Pharmacological Research*, 46 (1): 75-84.
- ❖ **Orban, J.C. (2011).** Oxygène, stress oxydant. *Désordres métaboliques et réanimation*. Springer-Verlag France, 429-430 p.

## R

- ❖ **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.
- ❖ **Rozza, A.L., Hiruma-Lima, C.A., Takahira, R.K., Padovani, C.R. et Pellizzon, C.H. (2013)** Effect of menthol in experimentally induced ulcers: Pathways of gastroprotection. *Chemico-Biological Interactions*, vol 206: p 272–278.

## S

- ❖ **Salama, S.M., Nordin, N., Golbabapour, S., Hajrezaie, M., Hassandarvish, P., Kamalidehghan, B.A., Majid, M., Hashim, M.N., Omar, H., Fadaienasab, M., Karimian, H., Taha, H., M.Ali, H. et Abdulla, A.M. (2014).** Anti-Ulcerogenic Effect of Methanolic Extracts from *Enicosanthellum pulchrum* (King) Heusden against Ethanol-Induced Acute Gastric Lesion in Animal Models. *Journal Plos One*, 9: 1-13.
- ❖ **Sanogo R. (2014).** *Pteolopsis suberosa* Engl. and Diels (Combretaceae): a plant with antiulcer and anti-*Helicobacter pylori* activity .Hegel, 4(2): 148-153.
- ❖ **Sherwood, L. (2015).** *Physiologie humaine Anatomie / Physiologie*. De Boeck Supérieur, 447; 453 p.

- ❖ **Singh, N., Verma, V.K., Saxena, P. et Singh, R. (2012).** Anti-Ulcer and Antioxidant Activity of *Moringa Oleifera* (Lam) Leaves against Aspirin and Ethanol Induced Gastric Ulcer in Rats. *International Research Journal of Pharmaceuticals*, 02(02): 46-57.
- ❖ **Souquet, J.C. (1988).** La deuxième génération des anti-sécrétoires gastriques : l'oméprazole. *Rev Med Interne*, 9: 538-44.
- ❖ **Stermer, MD.E. (2002).** Alcohol Consumption and the Gastrointestinal Tract. *IMAJ*, 4: 200-202.
- ❖ **Suleyman, H., Cadirci, E., Aksoy, H., Halici, Z., Ozgen, U., Koc, A. et Ozturk, N. (2007).** Effects of *Onosma armeniacum* root extract on ethanol-induced oxidative stress in stomach tissue of rats. *Chemico-Biological Interactions*, 170: 40-48.
- ❖ **Suzuki, M., Mori, M., Miura, S., Suematsu, M., Fukumura, D., Kimura, H., et Ishii, H. (1996).** Omeprazole attenuates oxygen-derived free radical production from human neutrophils. *Free Radical Biology & Medicine*, 21(5): 727-731.

## T

- ❖ **Tander, B., Biçakçi, Ü., Aritürk, E., Aydin, B.K., Aydin, O., Rizalar, R., Eren, Z. et Bernay, F. (2005).** Effects of omeprazole and gentamicin on the biochemical and histopathological alterations of the hypoxia /reoxygenation induced intestinal injury in newborn rats. *Pediatric Surgery International*, 21: 800-805.
- ❖ **Tortora, G. J., Derrickson, B. (2017).** *Manuel d'anatomie et de physiologie humaines*. De Boeck Supérieur, 555 p.

## V

- ❖ **Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Mark, T.D., Mazur, C.M. et Telser, J. (2007).** Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39: 44-84.
- ❖ **Vandamme., Rival., Pabst et Heitz. (2010).** *Initiation à la connaissance du médicament*. Lavoisier, 173 p.
- ❖ **Vendramini-Costa, D.B., Monteiro, K.M., Iwamoto, L.H., Jorge, M.P., Tinti, S.V., Pilli, R.A. et De Carvalho, J.E. (2014).** Gastroprotective effects of goniotalamin against ethanol and indomethacin-induced gastric lesions in rats: Role of prostaglandins, nitric oxide and sulfhydryl compounds. *Chemico-Biological Interactions*, 224: 206-212.

## W

- ❖ **Wells J. M., et McCracken, K.W. (2017).** Mechanisms of embryonic stomach development. *Seminars in Cell & Developmental Biology*, 1-24 p.

## X

- ❖ **Xu, C., Hu, X.T., Ding, C. et Zhou. N. (2015).** Quercetin protects gastric epithelial cell from oxidative damage in vitro. *European Journal of Pharmacology*, p 1-10.

## Y

- ❖ **Yanagiharaa, G.R., de Paivaa, A.G., Netoa, M.P., Torres, L.H., Shimanod, A.C., Louzadae, M.J.Q., Annonia, R. et De Oliveira Penonia, Á.C. (2015).** Effects of long-term administration of omeprazole on bone mineral density and the mechanical properties of the bone. *Revista Brasileira Ortopedia*, 50(2):232-238.

## Z

- ❖ **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.
- ❖ **Zheng, Y.F., Xie, J.H., Xu, Y.F., Liang, Y.Z., Mo Z.Z., Jiang, W.W., Chen, X.Y., Liu, Y.H., Yu, X.D., Huang, P. et Su, Z.R. (2014).** Gastroprotective effect and mechanism of patchouli alcohol against ethanol, indomethacin and stress-induced ulcer in rats. *Chemico-Biological Interactions*, 222: p 27–36.

# *Glossaire*

## Glossaire

- Anhydrase carbonique : enzyme qui catalyse la réaction de la formation de bicarbonate.
- Cellule ECL : c'est la première cellule endocrine identifiée dans le système endocrinien.
- Cellule D : sont des cellules productrices de somatostatine. On les trouve dans l'estomac, l'intestin et les îlots pancréatiques.
- Cellule G : un type de cellule dans l'estomac et le duodénum qui sécrète de la gastrine, située dans les glandes pyloriques.
- Cellules endothéliales : Les cellules endothéliales sont celles qui tapissent la face interne des vaisseaux. Ce sont donc des cellules qui sont en contact direct avec le sang et qui assure l'intégrité des vaisseaux. Ces cellules sont capables de s'adapter à de fortes pressions.
- Cellules épithéliales : Les cellules épithéliales sont les cellules qui forment l'épithélium. Il s'agit d'un tissu organique dit de "revêtement" car il recouvre la surface externe ou interne de divers organes.
- Erosion : lésion élémentaire, correspond à une perte de substance de la couche superficielle de la muqueuse.
- Gastrine : est une hormone sécrétée par les cellules de la muqueuse antrale (partie inférieure de l'estomac), elle stimule la sécrétion d'acide (HCl) dans le fundus gastrique.
- Hémorragie : écoulement du sang en dehors de la circulation sanguine.
- Infiltration de neutrophiles : diffusion ou accumulation de neutrophile dans un tissu en réponse à une variété de cellule libéré au niveau du site inflammatoire.
- Lésion : modification de la structure d'un tissu vivant sous l'influence d'une cause morbide. La chimiotaxie : est le mouvement d'un organisme en réponse à un stimulus chimique .
- Nécrose : mort anormale et non programmé d'une cellule ou tissu.
- Œdème : infiltration du tissu conjonctif ou cavité séreuse, d'un liquide appelé exsudat prévenant du sang.
- Pepsine : enzyme naturellement présent dans l'organisme, plus particulièrement dans le suc.

- Protéine Gi : protéines G inhibitrice sont une des familles principales des protéines G associées à un récepteur. Il s'agit entre autres du récepteur muscarinique à l'acétylcholine, situé au niveau des muscles cardiaques.
- Socle Scléro-inflammation
- System parasympathique : responsable des fonctions automatiques de l'organisme, il est associé à acétylcholine.
- Endarterite : inflammation de la tunique interne d'une artère

## Résumé :

L'oméprazole est un médicament inhibiteur de la pompe à proton utilisé dans le traitement de l'ulcère gastrique. Cette étude a pour objectif d'évaluer l'effet gastro-protecteur de ce médicament *in vivo* en mesurant l'activité enzymatique de la catalase. L'administration de l'oméprazole pour des souris par voie intra-gastrique a réduit significativement ( $p < 0.001$ ) l'ulcère gastrique induit par l'éthanol avec un pourcentage d'inhibition d'ulcération 85.604%. L'activité enzymatique de la catalase en présence de ce médicament a hautement augmenté d'une valeur de  $0.0123 \pm 0.017$  U/min/mg de protéine par rapport à celle notée chez des souris de groupe éthanol ( $0.064 \pm 0.004$  U/mg de protéine). Les résultats de cette étude ont montré que l'oméprazole exerce un effet gastro-protecteur efficace dans le traitement de l'ulcère gastrique et provoque une surexpression de la catalase.

**Mots clés :** Oméprazole, ulcère, éthanol, catalase, souris.

## Abstract:

Omeprazole is a drug proton pump inhibitor used in the treatment of gastric ulcer. The purpose of this study is to evaluate the effect of this drug on the enzymatic activity of catalase *in vivo*. Administration of omeprazole for mice intragastrically significantly reduced the gastric ulcer induced by ethanol with a percentage inhibition of ulceration 85.604%. The enzymatic activity of catalase in the presence of this drug has significantly increased by  $0.0123 \pm 0.017$  U / min / mg of protein compared with control group mice ( $0.088 \pm 0.005$  U / mg of protein). The results of this study demonstrated that omeprazole Effective gastroprotective effect in the treatment of gastric ulcer and causes overexpression of catalase.

**Key words:** Omeprazole, ulcer, ethanol, catalase, mice.

## ملخص

الأوميبيرازول هو دواء مثبط لمضخة البروتون المستخدم في علاج القرحة المعدية. تهدف هذه الدراسة إلى تقييم تأثير هذا الدواء على نشاط انزيم الكاتلاز (في الجسم الحي). ادخال الأوميبيرازول للفئران عن طريق الفم أدى إلى تخفيض القرحة المعدية بنسبة كبيرة التي سببها الايثانول مع نسبة تثبيط التقرح التي تعادل 85.604%. وقد ارتفعت نسبة النشاط الأنزيمي للكاتلاز في وجود هذا الدواء بقيمة  $0,123 \pm 0,017$  و / دقيقة / ملغ من البروتين بالمقارنة مع تلك التي لوحظت في مجموعة الفئران المصابة ( $0,064 \pm 0,004$  و / ملغ من البروتين). وأظهرت نتائج هذه الدراسة أن الأوميبيرازول يوفر وقاية للمعدة وفعال أيضا في علاج القرحة المعدية ويسبب أيضا زيادة في ظهور الكاتلاز.

**الكلمات المفتاحية:** الأوميبيرازول، القرحة المعدية، إيثانول، الكاتلاز، الفئران.