

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

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie  
Département de biologie physico-chimique  
Spécialité biochimie Appliquée.



Réf :.....

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

**MASTER**

*Thème*

**Activité anti-uréase de deux  
composés : la curcumine et l'acide  
borique**

Présenté par :

**ADRAR Lydia & ABELICHE Imane.**

Soutenu le : 26/06/2018

Devant le jury composé de :

M<sup>me</sup> Debbache N.

M<sup>me</sup> ATMANI D.

M<sup>elle</sup> AYOUNI K.

MCB

MCA

MAA

Président

Encadreur

Examineur

**Année universitaire : 2017 / 2018**

# Remerciements

*D'abord nous tenons à remercier, le bon dieu de nous avoir donné la force, le courage et la volonté pour réaliser et accomplir ce modeste travail.*

*Nous tenons à exprimer notre profonde gratitude et nos sincères remerciements à notre promotrice M<sup>me</sup> Atmani.D d'avoir accepté de nous encadrer. Votre sérieux, votre compétence et votre sens du devoir nous ont énormément marqués. Veuillez trouver ici l'expression de notre respectueuse considération et notre profonde admiration pour toutes vos qualités scientifiques et humaines.*

*Nos vif remerciement s'adresse également à M<sup>me</sup> Yous.F pour son aide précieuse et sa patience tout au long de ce mémoire*

*Nos Remerciements vont également à M<sup>me</sup> Debbach.N pour l'honneur qu'elle nous fait en acceptant de présider le jury qui va juger ce travail.*

*Nous adressons nos remerciements à M<sup>lle</sup> Ayouni.K pour avoir accepté d'examiner ce travail.*

*Enfin, nous tenons à remercier toutes les personnes ayant contribué de près ou de loin a la réalisation de ce travail.*

*Lydia et Imane*

# *Dédicace*

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

*A ma grande mère, une très grande pensée à elle. Que Dieu l'accueille  
dans son vaste paradis*

*A ma très chère mère, qui me donne toujours l'espoir de vivre et qui  
n'a jamais cessé de prier pour moi*

*A mon très cher père, pour ses encouragements, son soutien, surtout  
pour son amour et son sacrifice afin que rien n'entrave le déroulement  
de mes études.*

*A ma très chère sœur Salima, Pour son soutien et ses encouragements,  
pour les efforts qu'elle a entrepris afin de me voir réussir*

*A tous mes amies : Assia, Ouissam, Zineb, Thiziri, Wahiba, Sarah,  
Meriem.*

*A mes tantes, mes oncles, mes cousines et cousins*

*A ma chère amie et ma binôme : Lydia et à toute la promo de  
Biochimie Appliquée*

*À tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin dans la réalisation de ce  
travail.*

*Imane*



# *Dédicace*

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

*A ma très chère mère, qui me donne toujours l'espoir de vivre et qui  
n'a jamais cessé de prier pour moi*

*A mon très cher père, pour ses encouragements, son soutien, surtout  
pour son amour et son sacrifice afin que rien n'entrave le déroulement  
de mes études.*

*A mes très chères sœurs Naïma, Karima, Nabila, Sonia, Lamia, Nawel  
et Yassmina Pour leurs soutiens, leurs encouragements et les efforts  
qu'elles ont entrepris afin de me voir réussir*

*A mon frère Karim et ma belle sœur Nora*

*A mes nièces et mes neveux*

*A mes beaux frères*

*A mes tantes, mes oncles, mes cousines et cousins*

*A tous mes amies : Ouïssam, Zineb,  
Thiziri, Aïda, Lynda, Lydia, Dihia, hanane, Malika, Meriem, Tinhinane,  
Chahinez, Na-wel, Célia, Massicélia, Khalissa, Nassima, Souad*

*A ma chère amie et ma binôme : Imane et à toute la promo de  
Biochimie Appliquée*

*À tous ceux qui m'ont aidé de près ou de loin dans la réalisation de ce  
travail.*

*Lydia*



## **SOMMAIRE**

Liste des abréviations	
Liste des figures et tableaux	
Introduction .....	1
<b>Chapitre I : Revue bibliographique</b>	
I.1. Généralités sur l'estomac .....	2
I.1.1. Anatomie de l'estomac .....	2
I.1.2. Histologie de l'estomac .....	3
I.1.3. Physiologie de l'estomac .....	4
I.1.4. Protection de la muqueuse .....	6
I.2. Pathologies de l'estomac.....	7
I.2.1. L'ulcère.....	7
I.2.1.1. Physiopathologie de l'ulcère .....	7
I.2.1.2. Facteurs favorisant l'apparition de l'ulcère .....	8
a. Infection a l' <i>Helicobacter pylori</i> .....	8
b. AINS .....	11
I.2.2. Gastrites .....	11
I.3. Thérapeutiques de l'ulcère .....	12
I.3.1. Eradication d' <i>Helicobacter pylori</i> .....	12
I.3.2. Traitements antiulcéreux .....	12
I.4. Traitements naturels .....	13
<b>Chapitre II: Matériel et Méthodes</b>	
II.1. Composés testés.....	15
II.1.1. Curcumine .....	15
II.1.2. Acide borique .....	16
II.2. Méthodes .....	17
II.2.1. Etude de l'effet inhibiteur de l'acide borique et la curcumine sur l'uréase .....	17
II.3. Analyse statistique .....	18
<b>Chapitre III: Résultats et Discussion</b>	
III.1. Résultats .....	19
III.1.1. Etude de l'effet inhibiteur de l'acide borique et la curcumine sur l'uréase .....	19
III. 2. Discussion .....	20
Conclusion et perspectives .....	24
Références bibliographiques .....	25

## *Liste des abréviations*

- ❖ **Abs** : Absorbance
- ❖ **Ach** : Acétylcholine
- ❖ **AINS** : Anti inflammatoire non stéroïdienne
- ❖ **ATP** : Adénosine triphosphate
- ❖ **Cag-A** : Gène A associé à la cytotoxine
- ❖ **COX** : Cyclo-oxygénase
- ❖ **COX-1** : Cyclo-oxygénase 1
- ❖ **COX-2** : Cyclo-oxygénase 2
- ❖ **EC 3515** : Catalyseur enzymatique 3515
- ❖ **ECL** : Entérochromaffine-Like
- ❖ **H<sub>2</sub>** : Histamine
- ❖ **HCl** : Acide chlorhydrique
- ❖ **HCO<sub>3</sub><sup>-</sup>** : Ions de bicarbonates
- ❖ **H<sup>+</sup>/ K<sup>+</sup> ATPase** : Hydrogène potassium ATPase
- ❖ **HP** : *Helicobacter pylori*
- ❖ **IC<sub>50</sub>** : Concentration inhibitrice médiane à 50%
- ❖ **IKB $\alpha$** : Facteur nucléaire de l'amplification du gène polypeptide Kappa léger dans l'inhibiteur des cellules B, alpha
- ❖ **IL** : Interleukine
- ❖ **IL-1** : Interleukine 1
- ❖ **IL-8** : Interleukine 8
- ❖ **iNOS** : Oxyde nitrique synthase inductible
- ❖ **IPP** : Inhibiteur de la pompe à proton
- ❖ **K<sup>+</sup>** : Potassium
- ❖ **NaCl** : Chlorure de sodium
- ❖ **NF $\kappa$ B** : Facteur nucléaire kappa B
- ❖ **NH<sub>3</sub>** : Ammoniac
- ❖ **NI** : Nickel ions.
- ❖ **PAS** : Periodique acide Schiff
- ❖ **pH** : Potentiel d'hydrogène

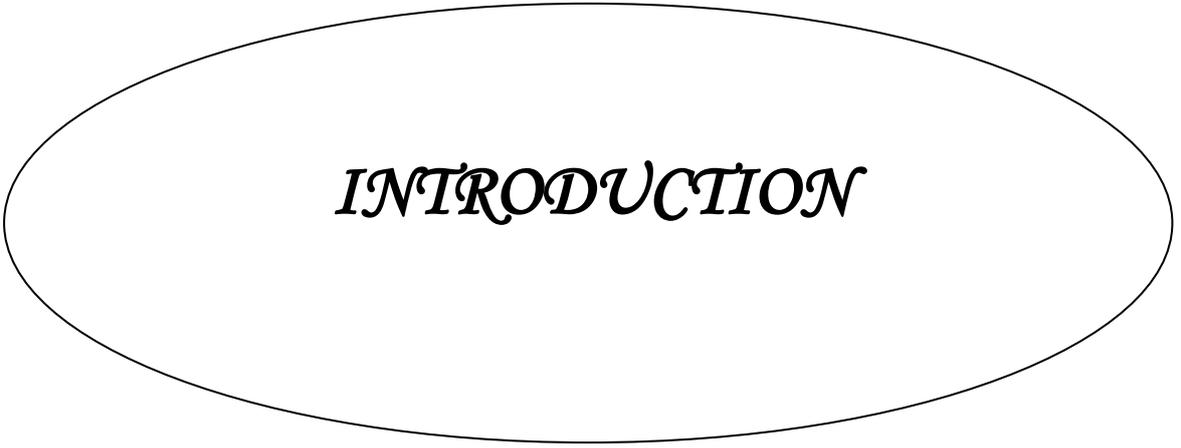
- ❖ **PG** : Prostaglandine
- ❖ **TNF** : Facteur nécrose tumoral
- ❖ **Vac A** : Gène associé vaculant A

## *Liste des figures*

<b>Figure 1</b> : Anatomie de l'estomac .....	2
<b>Figure 2</b> : Histologie de l'estomac .....	4
<b>Figure 3</b> : Sécrétion d'acide chlorhydrique par les cellules pariétales .....	5
<b>Figure 4</b> : Revêtement muqueux protecteur de l'estomac.....	7
<b>Figure 5</b> : <i>Helicobacter pylori</i> .....	9
<b>Figure 6</b> : Structures conservées des uréases .....	11
<b>Figure 7</b> : Structure de la curcumine .....	15
<b>Figure 8</b> : Plante, racine et rhizome de <i>Curcuma longa</i> .....	16
<b>Figure 9</b> : Structure chimique et la structure tridimensionnel de l'acide borique .....	17
<b>Figure 10</b> : Activité anti-uréase de l'acide borique et la curcumine à des concentrations différentes.....	19
<b>Figure 11</b> : Structure de l'urée .....	22
<b>Figure 12</b> : Structure de Thiourée .....	22

## *Liste des tableaux*

<b>Tableau I</b> : Muqueuse et glandes de l'estomac .....	6
---	---



*INTRODUCTION*

L'estomac est la partie la plus large du canal alimentaire qui joue un rôle important dans la physiologie humaine (**Mahadevan, 2014**). L'ulcère gastrique se définit en anatomopathologie comme une perte de substance muqueuse allant au delà de la couche musculaire muqueuse. Les étiologies de l'ulcère gastrique sont multiples : facteurs héréditaires, syndromes génétiques, facteurs psychologiques (stress), facteurs environnementaux (tabac, alcool, café) et médicamenteux (salicylés et les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)) (**Karila-Cohen et al., 2005**).

La cause la plus fréquente des ulcères duodénaux et environ 70% des ulcères gastriques est l'infection par *Helicobacter pylori* (**Korwin, 1999**). Cette bactérie colonise spécifiquement la muqueuse gastrique et peut y survivre en raison de sa puissante activité uréasique qui neutralise l'acidité de l'estomac. *Helicobacter pylori* est en général transmise tôt dans l'enfance et persiste toute la vie en l'absence d'un traitement adéquat par des antibiotiques. Deux antibiotiques, clarithromycine et amoxicilline, avec un anti sécrétoire pour augmenter le pH, sont en général administrés pendant au moins sept jours. L'augmentation des échecs suite à la résistance croissante à la clarithromycine a généré de nouveaux protocoles d'antibiothérapie (**Mégraud, 2010**).

Les plantes médicinales représentent des sources intéressantes de nouvelles biomolécules, ayant maintenu leur popularité pour des raisons historiques, culturelles, et traditionnelles.

La curcumine est utilisée depuis des siècles comme épice et pour ses propriétés thérapeutiques (**Bernard et al., 2005**). La curcumine ou diféruoyl-méthane est le pigment principal du curcuma, aussi appelé safran des Indes et extrait de *Curcuma longa*. Il est connu pour ses effets bénéfiques sur la santé, y compris l'activité anti-uréasique (**Bernard et al., 2005**).

L'objectif de ce travail est d'évaluer *in vitro* l'effet inhibiteur de la curcumine et l'acide borique sur l'uréase de fève de JACK.



*CHAPITRE I: REVUE  
BIBLIOGRAPHIQUE*

## I.1. Généralités sur l'estomac :

L'estomac est un sac en forme de J situé entre l'œsophage et l'intestin grêle (figure1) destiné à accumuler les aliments et ensuite à évacuer par petites quantités vers le duodénum (Sherwood, 2015).

### I.1.1. Anatomie de l'estomac :

L'estomac est divisé en cinq régions (Figure1) :

-**Le fundus** : appelé aussi la grosse tubérosité, est la partie située plus haut que l'orifice œsophagien (Sherwood, 2015).

-**Le cardia** : orifice supérieur par lequel l'estomac reçoit les substances alimentaires qui doivent être soumises à son action (Sherwood, 2015).

-**Le Corps** : s'étend de l'orifice du cardia au niveau de l'encoche angulaire, c'est la plus grande partie de l'estomac (Mahadevan, 2014).

-**L'antre** : attaché le long de la courbe inférieure, il produit l'hormone gastrine qui est responsable de la phase hormonale de la sécrétion d'acide gastrique (Mahadevan, 2014).

-**Le pylore** : orifice inférieur par lequel les substances alimentaires passent dans l'intestin, après avoir subi des altérations. Il constitue l'extrémité de l'estomac, se divise en deux : un antre et un canal pylorique. La partie pylorique est située plus bas et à droite du plan médian. Elle est placée entre le foie d'une part et le pancréas et le colon, d'autre part (Sherwood, 2015).

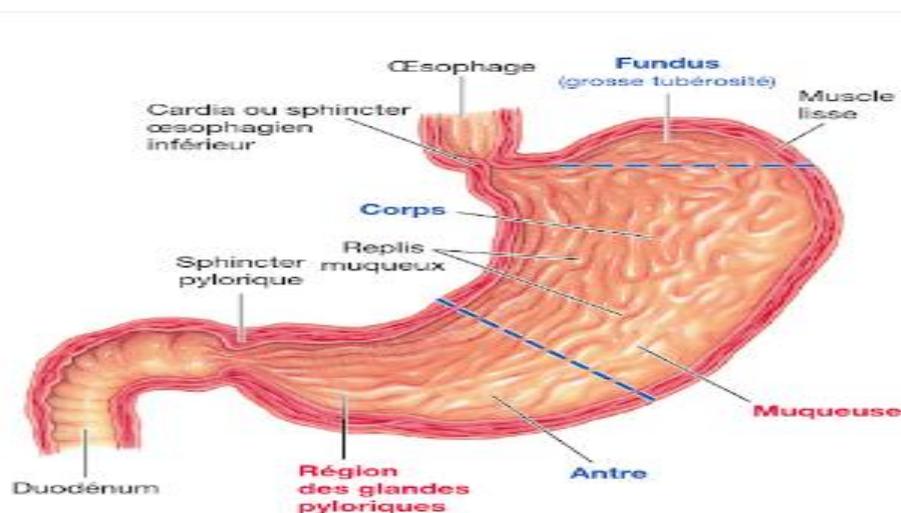


Figure 1 : Anatomie de l'estomac (Sherwood, 2015).

### I.1.2. Histologie de l'estomac :

L'entrée de l'estomac présente une zone étroite de 1 à 3 cm, la partie cardiale, dont la muqueuse, renferme des glandes particulières, les glandes cardiales. Ces dernières contiennent un seul type de mucocytes qui établissent une barrière de mucus entre le milieu gastrique acide et l'œsophage (**Lullmann-Rauch, 2008**).

La sortie de l'estomac, ou pylore, présente aussi une zone plus étendue, ne possédant que des glandes muqueuses particulières, les glandes pyloriques (**Lullmann-Rauch, 2008**).

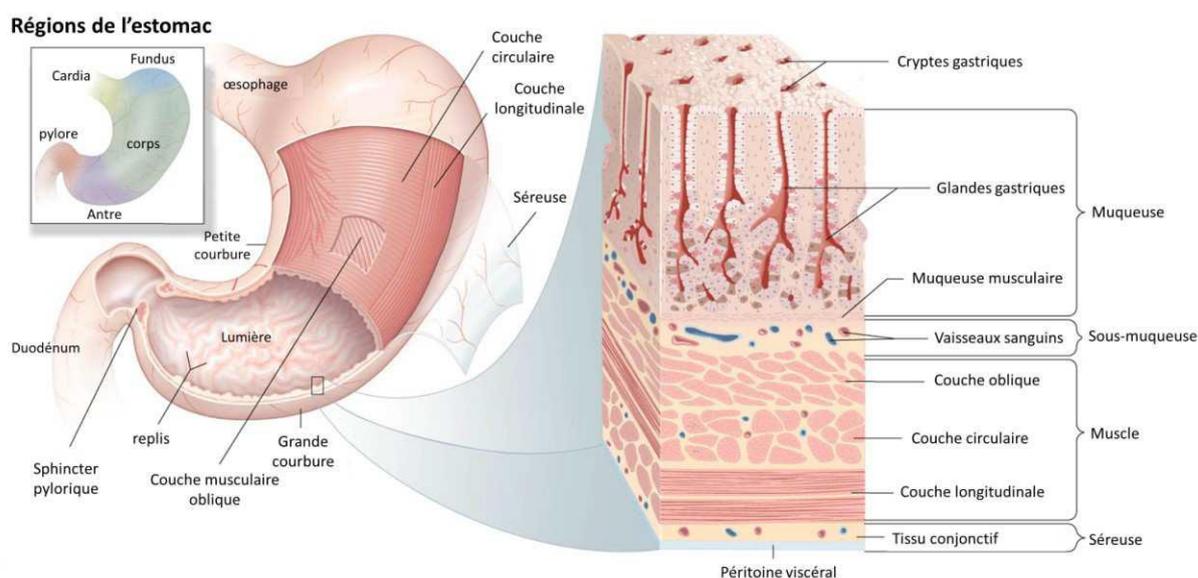
La paroi de l'estomac est formée de quatre tuniques qui caractérisent la majeure partie du tube digestif (figure 2) (**Marieb et Hoehn, 2014**).

**-Séreuse :** est la couche de protection la plus externe, constitué de tissu conjonctif fibreux dans le thorax et d'une membrane séreuse (**Brooker, 2000**).

**-Membrane musculieuse :** constituée par des fibres musculaires dont l'arrangement est très compliqué. Trois plans de fibres sont visibles : un plan superficiel formé par des fibres « longitudinales », un plan profond formé de fibres « circulaires » dans le sens du petit diamètre de l'estomac et un plan de fibres ou « anses paraboliques » nommés « elliptiques » (**Marieb et Hoehn, 2014**).

**- Sous-muqueuse :** elle est constituée de fibres conjonctives et élastiques pouvant contenir, comme le chorion, des lymphocytes. La laxité et l'élasticité de la sous-muqueuse permettent la disparition des replis épithéliaux au cours de la dilatation de l'œsophage pendant la déglutition (**Abraham, 2006**).

**- Muqueuse :** la muqueuse de l'estomac vide forme des replis, constituant le plissement gastrique, recouvert de cryptes gastriques. Une barrière muqueuse gastrique, produite par les cellules muqueuses superficielles, protège la surface de la muqueuse. Les cellules muqueuses superficielles contiennent des granulations apicales qui sont visibles avec un colorant spécifique le Periodic Acid-Schiff (PAS) et sont unies les unes aux autres par des jonctions serrées apicales (**Abraham, 2006**).



**Figure 2 : Histologie de l'estomac (Pascale, 2011).**

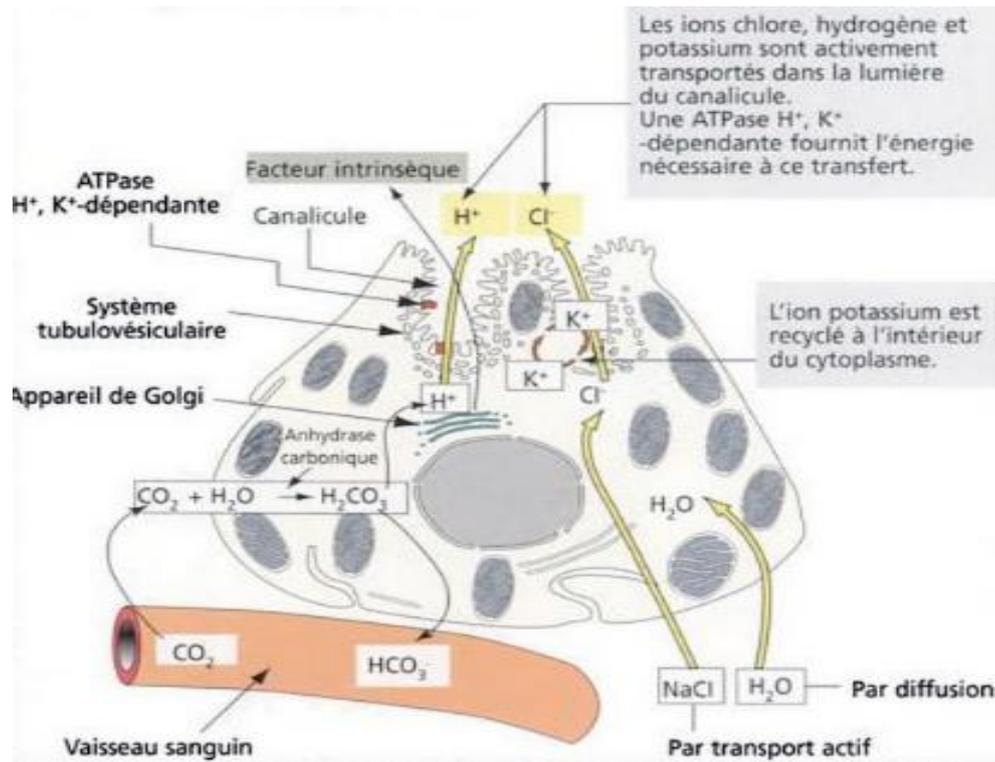
### **I.1.3. Physiologie de l'estomac :**

Le rôle le plus important de l'estomac est le stockage des aliments ingérés jusqu'à leur évacuation vers l'intestin grêle à une vitesse appropriée pour que la digestion et l'absorption soient assurées dans les meilleures conditions. L'estomac est le siège d'une série de réactions qui ont pour effet de dénaturer les aliments qu'il contient et de les réduire en une pâte visqueuse à laquelle on a donné le nom de chyme (Sherwood, 2015).

#### **I.1.3.1. Structures sécrétoires :**

Il existe différents types de cellules sécrétrices appelées glandes gastriques (Tableau I) :

- **Cellules pariétales** : aussi appelées les cellules bourdantes ou oxyntiques sont situées au niveau du corps et du fundus (Marieb et Hoehn, 2014). Elles sécrètent du HCl et des facteurs intrinsèques (figure 3). Le cytoplasme des cellules pariétales contient de nombreuses tubulovésicules et un réseau canaliculaire intracellulaire en continuité avec la lumière de la glande gastrique (Abraham, 2006).



**Figure 3** : Sécrétion d'acide chlorhydrique par les cellules pariétales (Abraham, 2006).

- **Cellules principales** : encore appelées cellules à pepsine ou cellules à zymogène, elles se localisent près de la base des glandes gastriques et se reconnaissent à leur noyau condensé en position basale et à leur cytoplasme granulaire dont la basophilie intense reflète le contenu important en ribosomes (Richard *et al.*, 2015). Elles produisent le pepsinogène dont son rôle est la digestion des protéines, les premières molécules de pepsinogène qu'elles libèrent sont activées par le HCl qui se trouve dans la région apicale de la glande. La pepsine catalyse elle-même la conversion du pepsinogène en pepsine (Marieb et Hoehn, 2014).
- **Cellules à mucus** : les cellules à mucus du collet sécrètent le mucus et forment un revêtement qui protège l'épithélium gastrique (Sherwood, 2015).

**Tableau I : Muqueuse et glandes de l'estomac (Sherwood, 2015).**

	Type de cellule sécrétrice	Produit de sécrétion	Stimulus de la sécrétion	Rôles de produits de sécrétion
<b>Cellules Exocrines</b>	Cellules pariétales	HCl, facteur intrinsèque	Acétylcholine, gastrine, histamine	Activation de pepsinogène
	Cellules principales	Pepsinogène	Acétylcholine Gastrine	Une fois activée commence la digestion des protéines
	Cellules à mucus	Mucus alcalin	Stimulation mécanique par le contenu	Protection de la muqueuse contre les agressions

**I.1.3.2. Muqueuse gastrique :**

C'est une barrière qui est faite des composants suivants et empêche l'acide contenu dans l'estomac de léser celui-ci :

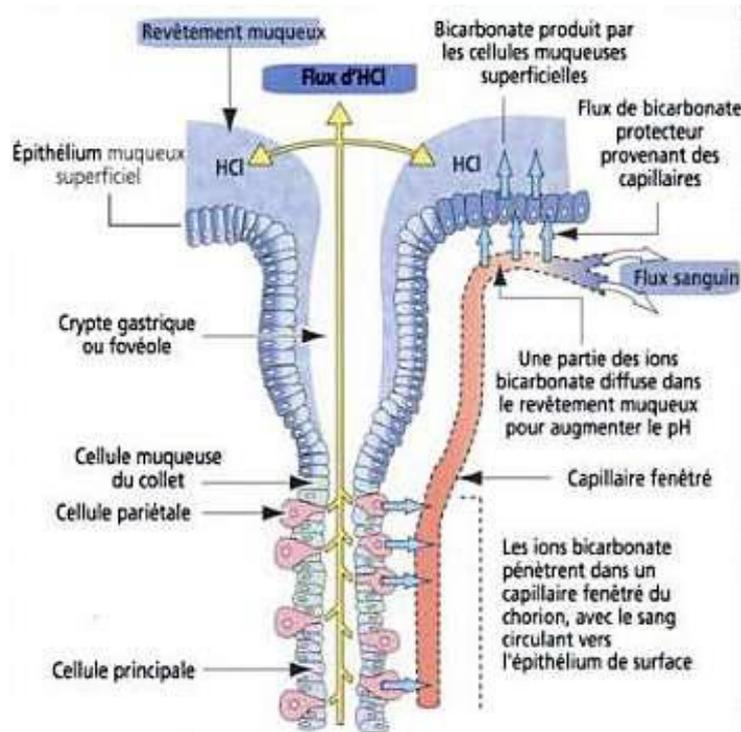
- La membrane luminale des cellules de la muqueuse gastrique est imperméable à l' $H^+$  de sorte que l'HCl ne peut pas entrer dans les cellules.
- Les cellules sont reliées par des jonctions serrées qui ne laissent pas l'HCl passer entre elles.
- La couche de mucus couvrant la muqueuse est une protection supplémentaire.
- Le mucus riche en  $HCO_3^-$ , sert également de barrière chimique qui neutralise l'acidité au contact de la muqueuse, et même quand le pH de la lumière est égal à 2, le pH de mucus est de 7 (Sherwood, 2015).

**I.4. Protection de la muqueuse gastrique :**

La muqueuse gastrique est couverte de mucus produit par les cellules de l'épithélium de surface et par les cellules à mucus. Le mucus est une barrière de protection contre les agressions éventuelles susceptibles de léser la muqueuse (Figure 4) :

- ✓ Il protège contre des agressions mécaniques par son effet lubrifiant.

- ✓ Il protège contre l'auto digestion de l'estomac par la pepsine en inactivant celle qui est au contact de la couche qu'il forme à la surface de la muqueuse.
- ✓ Étant alcalin, il protège contre l'attaque acide en neutralisant le HCl de sorte que le pH est neutre au contact de la muqueuse (Sherwood, 2015).



**Figure4 :** Le revêtement muqueux protecteur de l'estomac (Abraham, 2006).

## I.2.Pathologies de l'estomac :

L'estomac peut être atteint par plusieurs pathologies, les plus importantes sont les suivantes :

### I.2.1. L'ulcère :

L'ulcère gastrique est un trouble fréquent où une discontinuité dans la muqueuse gastrique est observée. Il est causé par de nombreux facteurs comme le stress, les médicaments tels que : AINS, l'alcool... (Devi *et al.*, 2007).

L'ulcère est aussi fréquent chez l'homme que chez la femme. L'âge moyen d'apparition des ulcères est 65 ans. C'est une pathologie fréquente avec un pic d'incidence vers la soixantaine (Karila-Cohen *et al.*, 2005).

#### I.2.1.1.Physiopathologie de l'ulcère :

L'ulcération est provoquée par un déséquilibre entre les facteurs agressifs (sécrétion acide gastrique, enzymes peptidiques, médicaments anti inflammatoire non stéroïdiens,

facteurs environnementaux (tabac, alcool, café...), facteurs génétiques (antécédents familiaux) et facteurs psychologiques (stress) et les facteurs protecteurs (sécrétion muqueuse gastrique et sécrétion alcaline locale) (**Karila-Cohen et al., 2005**).

### **I.2.1.2. Facteurs favorisant l'apparition d'un ulcère :**

Les deux causes principales d'ulcères gastroduodénaux chez l'adulte sont l'infection bactérienne par *H. pylori* (85-90 % des ulcères duodénaux, 70 % des ulcères gastriques) et les effets indésirables de certains médicaments comme les AINS, dont phénylbutazone, célécoxib, parécoxib (**Bontems et Kalach, 2009**).

#### **a. Infection par *Helicobacter pylori* :**

L'infection à *H. pylori* est une infection bactérienne chronique la plus répandue au monde, responsable de presque tous les ulcères duodénaux et environ 70 % des ulcères gastriques (**Korwin, 1999**). Son nom Helico signifie hélicoïdale (sa forme en hélice), alors que bacter vient de bactérie. Pylori se réfère au Pylore (région de l'estomac frontière du duodénum) (**Bontems et Kalach, 2009**).

*Helicobacter pylori* est un microorganisme Gram négatif flagellaire micro-aérophile spécialement adapté pour la vie dans la couche de mucus qui recouvre les cellules épithéliales gastriques (figure 5) (**Bontems et Kalach, 2009**). *H. pylori* semble responsable des lésions directes des cellules épithéliales par des sécrétions qui détruisent la muqueuse superficielle. Ceci permet le contact entre les sécrétions acides et la muqueuse gastrique provoquant la formation d'un ulcère aigüe (**Srivastava et al., 2015**). Plus important encore, elle secrète des facteurs virulents tels que l'uréase, la protéine Vac A codée par le gène associé vaculant A (Vac A) (**Srivastava et al., 2015**). Isolée pour la première fois en 1982 par Marshall et Warren. *H. pylori* colonise spécifiquement la muqueuse gastrique et peut y survivre, en raison de sa puissante activité uréasique qui neutralise l'acidité de l'estomac. Grâce à sa forme hélicoïdale et à ses flagelles, la bactérie se glisse à travers les muqueuses de l'estomac et s'ancre aux cellules épithéliales (tissu en plusieurs couches) grâce à des adhésines (protéines fixatrices) (**Bontems et Kalach, 2009**). Le mode de transmission de *H. pylori* n'est pas bien connu. Étant donné que la bactérie a été isolée dans des selles, ainsi que dans la salive et sur des plaques dentaires, ceci laisse supposer qu'une transmission est possible par voie oro-orale ou par voie féco-orale (**Joutei et al., 2010**). Il est admis que *H. pylori* est acquise le plus

souvent durant l'enfance, et si l'infection n'est pas traitée, elle persiste toute la vie (**Bontems et Kalach, 2009**).



**Figure 5 : *Helicobacter pylori* (Emle, 2016).**

Les lésions induites par l'ulcère provoquent une inflammation. En effet, l'hôte répond à l'infection par la production d'anticorps et une variété de cytokines, y compris l'interleukine IL-1, le facteur de nécrose tumorale (TNF)- $\alpha$ , l'oxyde nitrique inductible (iNOS), et la cyclooxygénase (COX-2) qui sont corrélés avec des symptômes inflammatoires. En outre, l'infection par *H. pylori* induit la sécrétion de l'IL-8 à travers l'activation du facteur de transcription facteur nucléaire kappa-B (NFkB), l'augmentation de la production d'IL-8 dans la muqueuse gastrique le recrutement de neutrophiles sur le site de l'infection, les enzymes libérées par les neutrophiles conduisent à une inflammation du tissu gastrique. L'inflammation chronique peut éventuellement provoquer un cancer gastrique par conséquent *H. pylori* est classée comme cancérogène (**Koosirirat et al., 2010**).

Une des particularités de *H. pylori* est sa capacité à produire une quantité importante d'uréase. L'uréase, une métalloenzyme (urée amidohydrolase EC 3.5.1.5) dépendante du nickel, catalyse l'hydrolyse de l'urée pour former l'ammoniac et le gaz carbonique (réaction 1) (**Carlini et Ligabue-Braun, 2016**). L'hydrolyse d'une molécule de l'urée entraîne la libération de deux molécules d'ammoniac et une molécule de dioxyde de carbone.

uréase



Cette production d'uréase assure la survie de *H. pylori* malgré l'acidité gastrique. Ce phénomène fait suite à la libération des ions ammonium neutralisant le pH acide gastrique qui sert entre autres à tuer les bactéries. Cela crée un nuage neutralisant autour de *H. pylori*, la protégeant de l'acide dans l'estomac. L'ammonium est toxique pour les cellules épithéliales,

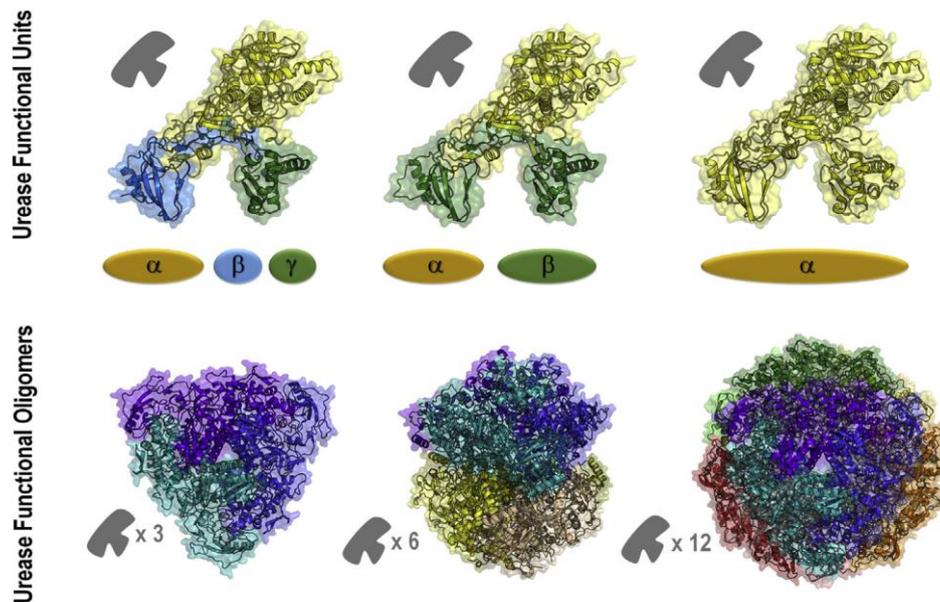
et va, avec d'autres produits sécrétés par *H. pylori* (protéases, catalases, phospholipases etc.), attaquer les cellules gastriques, déclenchant de ce fait le processus de formation d'ulcère (**Rasafimahera et al., 2012**).

L'uréase constitue donc un facteur de virulence essentiel de la pathogénicité gastrique de *Helicobacter pylori*. Cette enzyme est l'acteur majeur de la résistance à l'acidité et joue donc un rôle central dans la colonisation et la persistance de la bactérie chez l'hôte. L'uréase a jusqu'à récemment été considérée comme une enzyme constitutive et permanente. Des découvertes récentes ont révélé que l'activité de cette protéine abondante a été modulée à différents niveaux. Ces mécanismes régulateurs sont à l'origine de l'insertion de nickel dans le site actif de l'uréase avec contrôle à la fois de la disponibilité et de l'incorporation de cet ion métallique dans les sous-unités structurales, dont la production elle-même est induite dans certaines conditions (**Stingl et Hilde, 2005**).

Un autre niveau de régulation est la disponibilité du substrat uréique, l'urée, qui est contrôlée par UreI, un canal activé par l'acide qui est codé par le groupe de gènes de l'uréase. Il a été calculé que, dans des conditions *in vitro* sans nickel ajouté, seule une faible proportion des sites actifs de l'uréase contient du nickel, mais qu'elle est insuffisante pour une résistance complète à l'acide. Cela a soulevé la question de savoir pourquoi cet organisme produit de l'enzyme bien au-delà de ses besoins. Un modèle a été proposé dans lequel le rôle de l'excès est de maintenir un pool d'ions  $\text{Ni}^{2+}$  actifs intracellulaires qui peuvent être hérités par les cellules filles afin de fournir une activation suffisante, même en cas de carence en nickel à long terme (**Stingl et Hilde, 2005**). Jusqu'à 30% de l'enzyme s'associe à la surface des cellules intactes pour la détection des bactéries voisines. Dans des conditions physiologiquement pertinentes, l'activité de l'enzyme reste non affectée jusqu'à pH 3. Des dosages d'activité dans des conditions différentes indiquent que le groupe des 12 sites actifs sur l'assemblage supramoléculaire est critique pour la survie de l'enzyme à un pH bas. La structure fournit un nouvel exemple d'un assemblage moléculaire adapté à la résistance à l'acide (**Nam-Chul et al., 2001**).

Les uréases ont une structure d'unité fonctionnelle conservée, bien qu'elles soient formées par un nombre variable de sous-unités. Une unité fonctionnelle peut être formée par un trimère d'hétérosous-unités (comme dans *B. pasteurii*, PDB id 2UBP), par un dimère d'hétérosous-unités (comme dans *H. pylori*, PDB id 1E9Z) ou par une seule unité (comme

dans *Canavalia ensiformis*, PDB id 3LA4). Ces unités fonctionnelles, à leur tour, peuvent former des complexes plus grands, tels que des trimères (PDB id 2UBP), des hexamères (PDB id 3LA4), ou des dodécamères (PDB id 1E9Z) (figure 6) (Carlini et Liguabue-Braun, 2016).



**Figure 6 :** Structures conservées des uréases (Carlini et Liguabue-Braun, 2016).

### b. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens :

Les AINS affectent la voie de l'acide arachidonique en inhibant les cyclooxygénases (COX) et le thromboxane. Les produits de la COX-1 sont impliqués dans la fonction plaquettaire, la régulation du débit sanguin rénal ainsi que les mécanismes de défense de la muqueuse gastro-intestinale. Par contre, la COX-2 est responsable de la production des prostaglandines régulant les mécanismes de la douleur et de l'inflammation (Leclercq et Malaise, 2004).

**I.2.2.Gastrites :** Les gastrites correspondent en anatomie pathologie à des lésions inflammatoires de la muqueuse gastrique, et les gastropathies à des pathologies non inflammatoires de la muqueuse de l'estomac. Les gastrites sont habituellement classées en gastrites aiguës ou chroniques (Chatelain *et al.*, 2014).

### I.3. Thérapeutiques de l'ulcère :

#### I.3.1. Eradication de l'*Helicobacter pylori* :

Malgré le fait que *H. pylori* soit sensible à de nombreux antibiotiques, son élimination reste difficile, probablement du fait de sa localisation au sein du mucus gastrique acide, ce qui réduit l'activité locale des antibiotiques (**Bommelaer et Stef, 2009**).

L'éradication de *H. pylori* diminue l'incidence des ulcères gastroduodénaux et réduit la récurrence des complications ulcéreuses sous aspirine à faible dose. Le traitement de l'infection à *H. pylori* doit être complété par un traitement anti-sécrétoire curatif, principalement un IPP, en cas d'ulcère compliqué, le mécanisme d'action des IPP se résume par une inhibition totale et irréversible de l'activité de transport de l'ATPase ( $H^+$ ,  $K^+$ ) (**Bouvenot et Charles, 2011**). En cas de non-cicatrisation de l'ulcère, le traitement par IPP est poursuivi pour une durée totale de 12 semaines. En cas de non-éradication d'*H. pylori*, un traitement complémentaire par tétra-thérapie est institué, incluant de l'oméprazole qui est un IPP, du citrate de bismuth, du métronidazole et de la tétracycline pendant 14 jours (**Tran et Quandalle, 2002**).

#### I.3.2. Traitements antiulcéreux :

##### Les traitements contre l'ulcère regroupent :

Les anti-sécrétoires qui sont des antagonistes des récepteurs  $H_2$  (anti  $H_2$ ) sont souvent l'objet d'automédication, ils sont déconseillés en cas de grossesse et d'allaitement. Les anti-sécrétoires sont aussi des inhibiteurs de la pompe à protons (IPP) : bien tolérés et dépourvus d'effets indésirables significatifs. Ils sont inclus dans le traitement d'éradication d'*H. pylori* (**Gay et al., 2013**).

##### Les antiacides et pansements gastriques :

Ils agissent d'une manière symptomatique. Les antiacides à très forte dose peuvent entraîner la cicatrisation de l'ulcère mais leur utilisation a été supplantée par les anti-sécrétoires (**Gay et al., 2013**).

Cependant les thérapies existantes ont de manière générale des effets indésirables et reviennent très chers. Cette situation a poussé la recherche de manière continue afin de trouver de nouvelles alternatives thérapeutiques d'origine naturelle.

#### I.4.Traitements naturels :

De nos jours, les plantes médicinales revêtissent une importance incommensurable et constituent de véritables pharmacies naturelles afin d'entretenir notre peau, protéger notre corps, prévenir nos maux voire les guérir même. Les métabolites secondaires des plantes, en particulier les composés phénoliques, font l'objet de nombreuses recherches *in vivo*, comme *in vitro*. Par exemple, les différentes parties de plantes médicinales comme *Acacia nilotica*, *Calotropis procera*, *Fagonia arabica L*, *Adhatoda vasica*, *Casuarina equisetifolia* sont utilisées dans la médecine traditionnelle pour le traitement des nausées, diarrhées, l'asthme, la fièvre ainsi que l'ulcère. Dans le dernier cas, ces plantes ont démontré un effet anti *Helicobacter pylori* et anti uréase (Muhammad *et al.*, 2013).

##### I.4.1.L'acide borique :

L'acide borique ( $H_3BO_3$ ) est un acide faible qu'on trouve dans la nature (minéraux, eau de mer et fruits), et peut être produit en faisant réagir des minéraux de borate avec de l'acide sulfurique. L'acide borique a diverses utilisations comme insecticide, conservateur, lubrifiant et agent industriel (Inaki et Van de Wiel, 1995).

La structure du complexe d'uréase avec de l'acide borique a été déterminée à une résolution de 2,10 Å. Le complexe montre une inhibition compétitif au centre bimétallique, avec la molécule  $B(OH)_3$  pontant les ions Ni et laissant en place l'hydroxyde de pontage. L'acide borique peut être considéré comme un substrat analogue de l'urée, et la structure supporte l'hypothèse que l'hydroxyle réagissant avec le Ni est le nucléophile dans le processus enzymatique de l'hydrolyse de l'urée (Benini *et al.*, 2004).

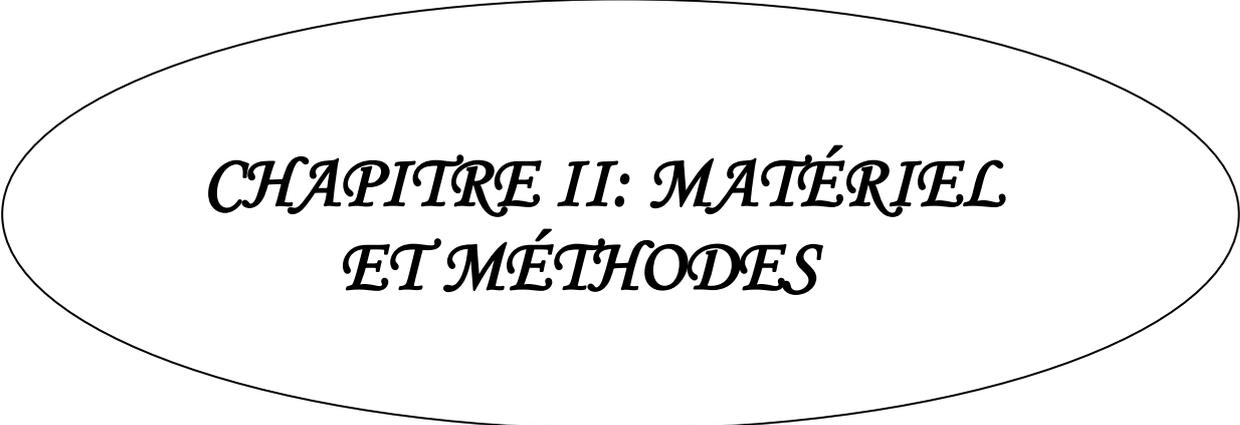
La carence en bore dans les plantes est la plus répandue dans le monde et elle entraîne des pertes importantes dans la production végétale et la qualité des cultures. La carence biologique affecte la croissance végétative et reproductive des plantes, entraînant l'inhibition de l'expansion cellulaire, la mort du méristème et une fertilité réduite. Le Boron est essentiel pour la croissance des plantes supérieures, sa fonction primaire étant de fournir une intégrité structurale à la paroi cellulaire des plantes. Les autres fonctions comprennent le maintien de la membrane plasmique et d'autres voies métaboliques (Benini *et al.*, 2004).

**I.4.2. La curcumine :**

La curcumine est un polyphénol non toxique et sa vaste utilisation dans la médecine traditionnelle a été développée, cette molécule possède des propriétés anti-inflammatoires et anticancéreuses après administration orale ou topique. En plus de sa capacité anti-oxydante, elle agit à de nombreux niveaux de signalisation cellulaire, sur différentes enzymes, dans l'immunité, le processus d'athérosclérose, l'angiogenèse ou l'adhésion cellulaire (**Bernard et al., 2005**).

La curcumine est un agent thérapeutique potentiel contre l'infection par *H. pylori*, l'action préférentielle de la curcumine sur les facteurs virulents (urée B, Vac A-p55 et Cag A) reste à être élucidée (**Srivastava et al., 2015**).

L'objectif de ce travail a été basé pour démontrer l'effet inhibiteur de la curcumine sur l'uréase.



*CHAPITRE II: MATÉRIEL  
ET MÉTHODES*

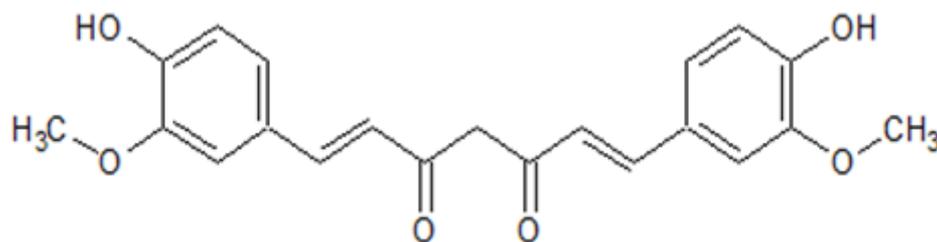
## II. Matériel et Méthodes

### II.1. Composés testés :

Dans notre étude, la curcumine et l'acide borique ont été sélectionnés dans le but d'évaluer leur activité anti-uréasique.

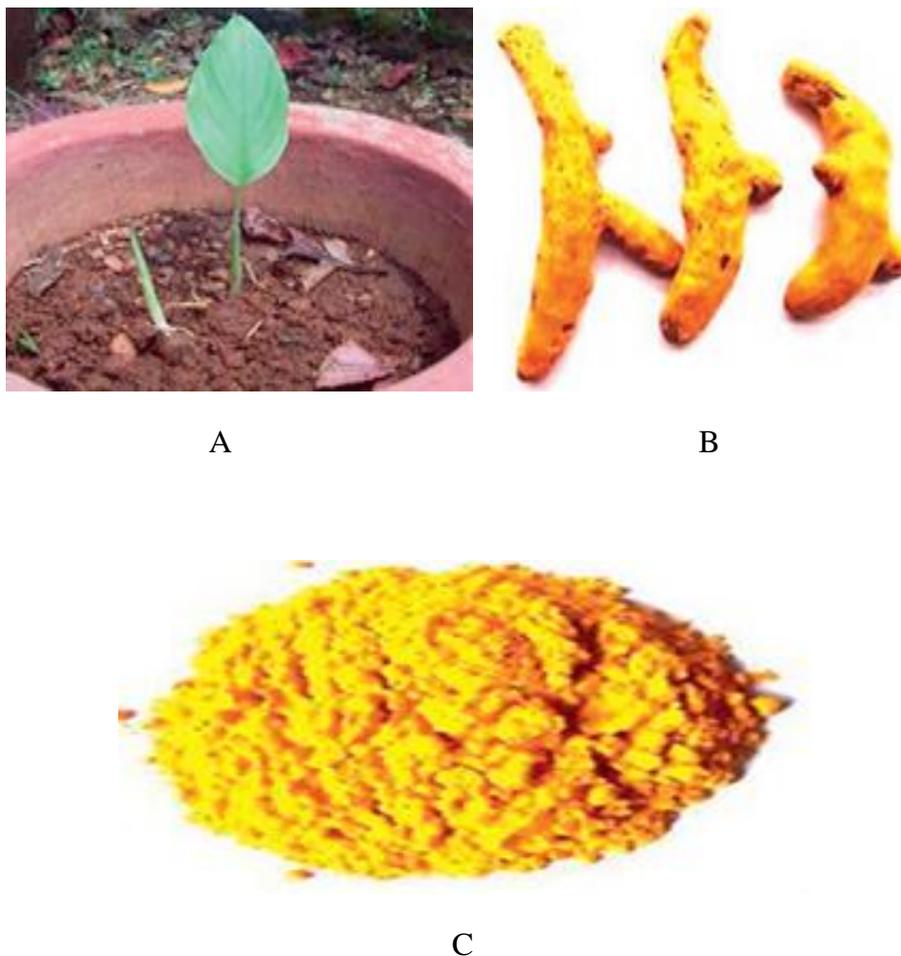
#### II.1.1. La curcumine :

La curcumine 1,7-Bis-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-hepta-1,6-diene-3,dione (figure 7), est un constituant phytochimique jaune obtenu à partir des racines (figure 8 B) d'une plante *Curcuma longa* (figure 8 A) qui appartient à la famille des zingibéracées. La poudre montrée dans la (figure 8 C) représente le broyat des racines séchées (Pescosolido *et al.*, 2014).



**Figure 7 :** Structure de la curcumine (Bengmark *et al.*, 2009).

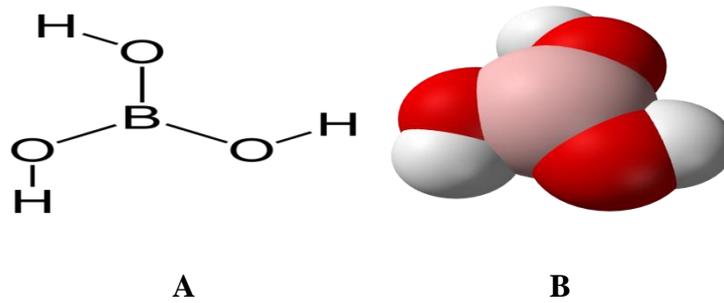
La curcumine C<sub>21</sub>H<sub>20</sub>O<sub>6</sub> est un pigment responsable de la couleur jaune de la poudre des racines, soluble dans l'huile, acétone, méthanol, éthanol et dichlorométhane, mais insoluble dans l'eau. Elle est aussi instable sous des conditions de pH acide et neutre, ayant un poids moléculaire de 368,38 g/mol et un point de fusion de 183°C (Kumavat *et al.*, 2013).



**Figure 8** : Plante (A), racine (B) et poudre (C) de *Curcuma longa* (Hegde *et al.*, 2013).

### II.1.2.Acide borique :

L'acide borique  $H_3BO_3$  est un acide faible sous forme de poudre ou de granulés blancs, inodore. Il est utilisé en médecine comme un antiseptique. Il est modérément soluble dans l'eau, alcool, le méthanol, l'éthanol, glycérol, ayant un poids moléculaire de 61,83 g/mol et un point de fusion de 171°C. La figure 9 (A.B) montre sa structure (Inaki et Van de wiel, 1995).



**Figure 9 :** La structure chimique(A) et la structure tridimensionnel (B) de l'acide borique (Inaki et Van de Wiel, 1995).

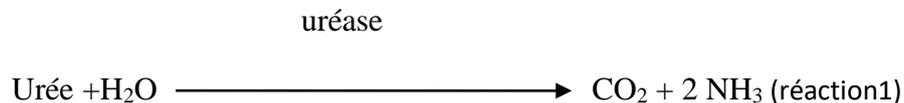
## II.2. Méthodes :

### II.2.1. Etude de l'effet inhibiteur de l'acide borique et la curcumine sur l'uréase :

Afin de tester l'effet inhibiteur de la curcumine et l'acide borique sur l'uréase, le protocole de **Weatherburn, (1967)** avec quelques modifications a été adopté.

La transformation de l'urée par l'uréase entraîne une augmentation temporaire du pH par la production de l'azote ammoniacal (réaction1). Le phénol rouge est utilisé comme révélateur pour la détection du changement de pH.

#### Réaction1 :



La méthode consiste à :

- Ajouter 20ul d'acide borique (0,7-90 µg/ml) ou la curcumine (0,7-11,25 µg/ml) dissous dans le tampon phosphate pH 6,8 à 20 µl de l'uréase (4 UI) dissous dans du tampon phosphate pH 7,4.
- Le mélange a été incubé pendant 10min à 37°C dans l'étuve.
- Le substrat (urée) à (0,05 M) a été ensuite ajouté, suivi par 20 µl de phénol rouge (0.02 %).
- Une solution témoin a été préparée de la même façon en l'absence des deux composés (la curcumine et l'acide borique).
- Après ré-incubation pendant 3h à 37°C l'apparition d'une couleur rose a été observée, dont l'absorbance a été mesurée à 540 nm.
- Le pourcentage d'inhibition a été calculé comme suit :

$$\% \text{ d'inhibition} = (\text{Abs}_0 - \text{Abs}) / \text{Abs}_0 * 100$$

Où :

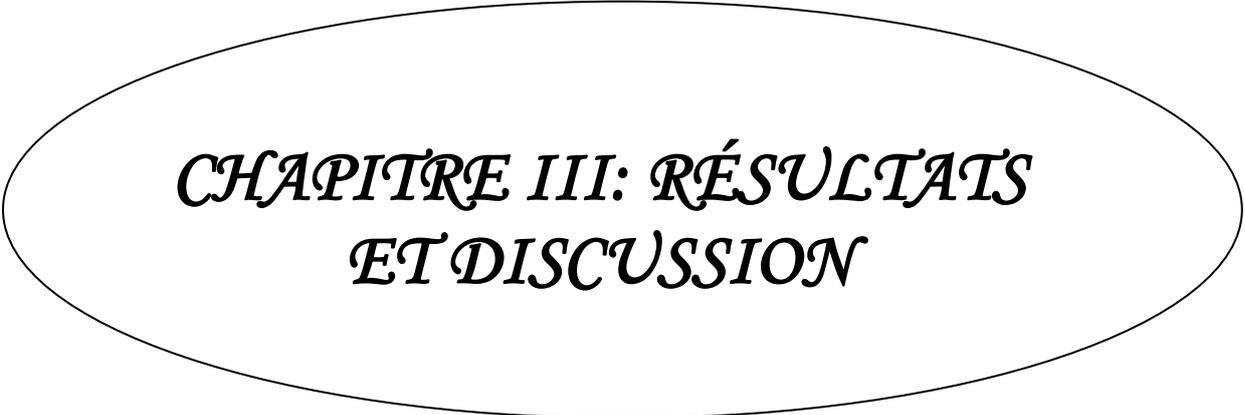
**Abs<sub>0</sub>** : Absorbance du témoin.

**Abs** : Absorbance de l'échantillon.

### **II.3. Analyse statistique :**

Les résultats expérimentaux sont exprimés en moyennes de 6 valeurs  $\pm$  écart-type. L'analyse statistique a été conduite par le test ANOVA (le logiciel Graph Pad Prism version 5). Les différences significatives ont été déterminées à \* $p < 0,05$ , hautement significatives à \*\* $p < 0,01$  et très hautement significatives à \*\*\* $p < 0,001$ .

Les IC<sub>50</sub> ont été calculés pour l'acide borique et la curcumine, en utilisant le logiciel Origin.



*CHAPITRE III: RÉSULTATS  
ET DISCUSSION*

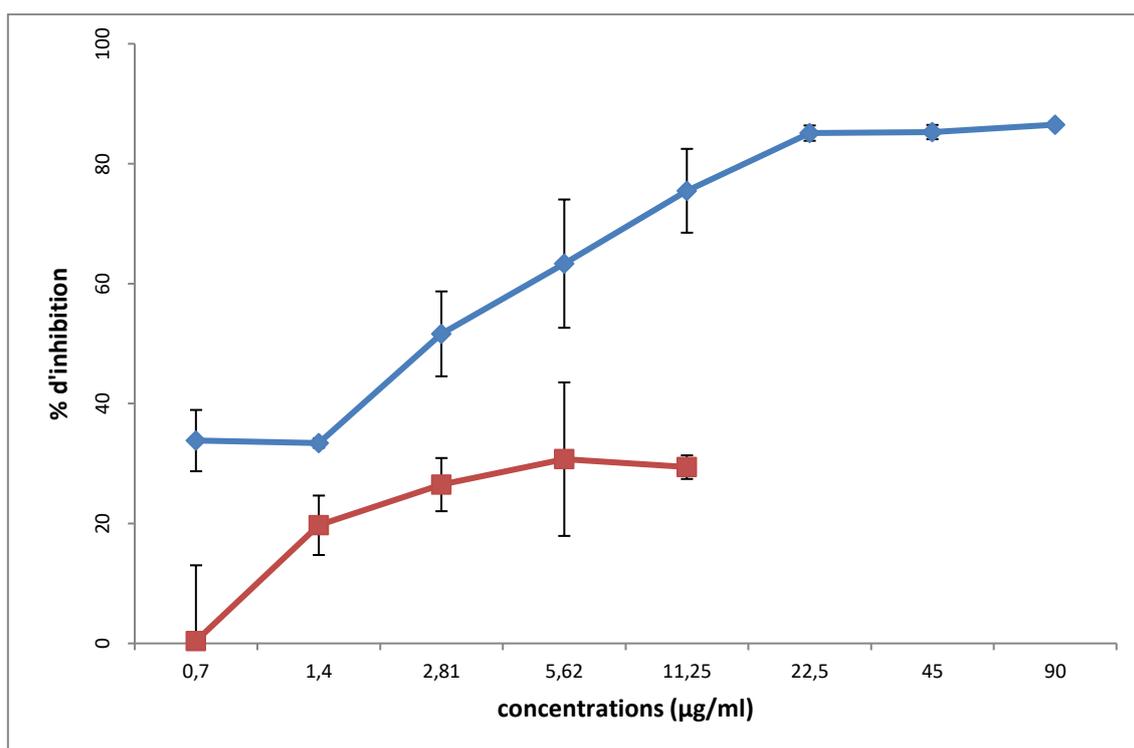
### III. Résultats et discussion :

#### III.1. Résultats :

Notre étude avait pour but d'évaluer l'effet inhibiteur de la curcumine sur l'uréase, le choix de la curcumine se justifie à des connaissances ancestrales qui ont démontré l'activité inhibitrice de ce polyphénol notamment l'étude menée par **Ahmed *et al.* (2017)** qui a validé l'effet inhibiteur de la curcumine sur l'uréase. L'acide borique quand a lui est un acide faible assez peu soluble dans l'eau.

##### III.1.1. Etude de l'effet inhibiteur de l'acide borique et la curcumine sur l'uréase :

Après incubation de l'uréase avec l'acide borique (0,7-90  $\mu\text{g/ml}$ ) et la curcumine (0,7-11,25  $\mu\text{g/ml}$ ) pendant 3h à une température 37°C, les absorbances ont été mesurées à 540nm. Les pourcentages d'inhibition ont été calculés et sont représentés dans la figure n° 10 ci-dessous.



**Figure 10 :** L'activité anti-uréase de l'acide borique (bleu) et la curcumine (rouge) à des différentes concentrations.

### III.2. Discussion :

Les ulcères sont des lésions dépassant la musculaire muqueuse de l'estomac ou du duodénum, et sont principalement causés par une infection par l'*Helicobacter pylori* ou l'utilisation d'AINS (Tack *et al.*, 2014).

L'*Helicobacter pylori* s'installe dans la muqueuse de l'estomac grâce à sa forme spiralée qui lui permet de s'enfuir dans la couche protectrice du mucus, mais également de la réponse immunitaire qu'elle induit. Grâce à une uréase qu'il produit, l'*Helicobacter pylori* déclenche une hydrolyse de l'urée, qui lui permet de constituer une barrière alcaline contre l'acide gastrique (Guillermo, 2003).

Concernant l'éradication de *Helicobacter pylori*, les trithérapies de 7 jours combinant des inhibiteurs de la pompe à protons et deux antibiotiques clarithromicine, amoxicilline, ou metronidazole, sont recommandées comme première ligne de défense contre cette infection (Ontsira, 2016). Les effets indésirables les plus fréquemment rapportés avec cette classe médicamenteuse sont les diarrhées, les nausées et vomissements, les douleurs abdominales et les maux de tête. Ils touchent moins de 5 % des patients traités par IPP et disparaissent rapidement à l'arrêt du traitement (Roulet *et al.*, 2012).

Au cours de cette dernière décennie, l'augmentation de la demande des produits naturels bioactifs a exploité les propriétés de la grande famille de polyphénols qui trouvent des applications dans différents domaines, agro-alimentaires, cosmétologies et pharmacologies.

Les inhibiteurs de l'uréase caractérisés jusqu'ici peuvent être divisés en deux catégories principales, en fonction du mode de l'interaction avec l'enzyme. La première classe contient les molécules phosphorodiamidate (phosphates, thiols, sulfites, fluorures ainsi que l'acide hydroxamique, l'acide citrique et l'acide borique) qui se lient directement aux ions Ni (II) dans le site actif de l'enzyme. La deuxième classe est composée de molécules telles que le 2-mercapto-éthanol et 1.4 benzoquinone qui se lient à la cystéine 322 conservée de l'enzyme (Mazzei *et al.*, 2017).

Afin d'estimer l'effet de la curcumine et l'acide borique sur l'uréase une méthode d'évaluation Weatherburn, (1967) a été choisie qui nous a permis d'estimer les pourcentages d'inhibition.

L'acide borique  $H_3BO_3$  qui fait partie de la première classe d'inhibiteurs, est une molécule simple, abondante dans les océans, antiseptique, utilisé contre l'acné, antibactérienne et insecticide (Prieur, 2001).

L'inhibition de l'uréase est un important facteur dans l'éradication de *H. pylori*. Cette enzyme a une structure bi-métallique centrée qui se lie à une gamme de molécules en fonction de la cinétique, la dynamique, le mécanisme d'action et les interactions secondaires possibles impliqués dans ce phénomène (**Carlini et Liguabue-Braun, 2016**).

Les études précédentes ont montré que l'acide borique est un inhibiteur compétitif qui est probablement dû à sa similarité avec le substrat de l'enzyme, l'urée (**Mobley et Hausinger, 1989 ; Lata, 2012**).

Dans cette étude, le calcul du pourcentage d'inhibition de l'acide borique (figure 10) a indiqué une inhibition dose-dépendante, à partir de la dose de 1,40 µg/ml (43,19 %) et qui atteint son maximum à 22,5 µg/ml (85,09 %) avec un IC<sub>50</sub> de 5,93 µg/ml. Cette forte inhibition montre que l'acide borique peut représenter un bon candidat en tant que traitement contre *H. pylori*. Néanmoins, à cause de ses effets toxiques (vomissements et diarrhée), la communauté médicale a finalement abandonné son utilisation (**Siegel et al., 1986**). Pour cela, les chercheurs ont intensifié leurs recherches pour trouver des molécules naturelles dépourvue de toxicité et d'effets secondaires, comme la curcumine.

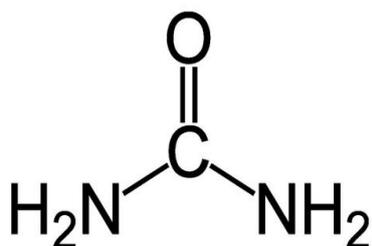
La curcumine a été utilisée en médecine traditionnelle contre plusieurs maladies, telles que l'ulcère gastrique (**Lonchamp, 2002**), les rhumatismes, les maladies de la peau, douleurs corporelles, maladies hépatiques, fièvre intermittente, inflammation, la sinusite et l'asthme (**Livia et al., 2017**). La cause la plus fréquente des ulcères gastriques est l'infection par *Helicobacter pylori* (**Korwin, 1999**). La curcumine a été évaluée comme un agent potentiel contre cette bactérie. La curcumine inhibe des processus cellulaires gravement impliqués dans la pathogénie de l'inflammation gastrique chronique induite par *H. pylori*, cet effet anti-inflammatoire est produit par l'inhibition de l'activation de NF-κB et la dégradation d'IκBα (**Foryst-Ludwig et al., 2004**). Une étude chez la souris a montré que la curcumine administrée par voie orale provoquait une inhibition significative de l'inflammation gastrique induite par l'infection par *H. pylori* (**Vetvicka et al., 2016**).

Le mécanisme d'action de la curcumine sur *H. pylori* peut être dû à son activité anti-uréasique. Les études qui ont testé cette activité sont rares voir limitées à l'étude de **Ahmed et al. (2017)**, qui a obtenu un IC<sub>50</sub> (19,74 µg/ml) très proche de celui obtenu dans notre étude (19,34 µg/ml). Par contre, certains dérivés synthétiques de la curcumine ont donné une meilleure inhibition (**Ahmed et al., 2017**), avec des IC<sub>50</sub> de 11,43; 13,90 et 13,53 µg/ml. Ces dérivés ont été synthétisés pour leur meilleur biodisponibilité par rapport à la curcumine (**Ahmed et al., 2017**).

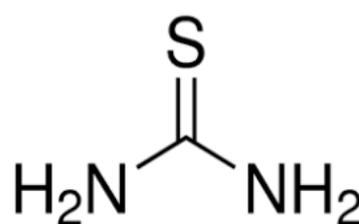
L'inhibition de la curcumine s'est stabilisée à 30,72 % à la dose de 5,62µg/ml ce qui révèle que cette dernière est la concentration optimale.

Plusieurs études notamment celle de **Farzaneh et al. (2012)** ont suggéré un effet inhibiteur des extraits de plantes de la famille zingibéracées sur l'uréase, le rhizome de *Alpinia officinarum* présente un pourcentage d'inhibition de 41,75 %, le fruit de *Elettaria cardamomum* (13,16 %) et les grains de *Curcuma zedoaria* (4,70 %). Ces études montrent que la molécule de curcumine pure est un meilleur inhibiteur de l'uréase surtout dans le cas de *Elettaria cardamomum* et *Curcuma zedoaria*. Ceci peut s'expliquer par la compétition entre les molécules d'un extrait pour le site actif de l'enzyme.

Les IC<sub>50</sub> obtenus par l'acide borique et la curcumine sont 5,93 et 19,34 µg/ml, respectivement, ce qui démontre que l'acide borique est un inhibiteur plus efficace contre l'uréase. D'autre part, un IC<sub>50</sub> plus bas (1,721 µg/ml) a été trouvé pour la thiourée (**Ahmed et al., 2017**) montrant que cette dernière est un meilleur inhibiteur de l'enzyme. Ce résultat est prévisible vu la meilleure similarité de structure entre la thiourée (Figure 12) et l'urée (Figure 11) qu'avec l'acide borique (Figure 9). Cette similarité de structure réside dans la forme tridimensionnelle de ces molécules. Par contre, la structure de la curcumine n'est pas proche de celle de l'urée ce qui explique son mode d'inhibition mixte révélé par l'étude de **Ahmed et al. (2017)**.



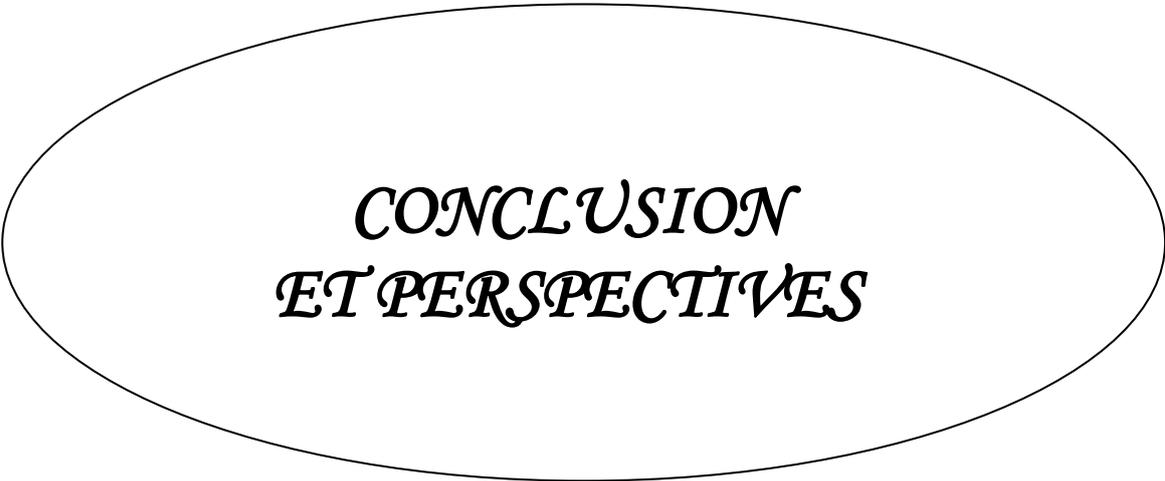
**Figure 11** : Structure de l'urée  
(**Benini et al., 2004**)



**figure 12** : Structure de Thiourée  
(**Truter, 1997**)

D'un autre part, il a été démontré que les flavonoïdes comme les glycosides de coumarine des racines de l'*Oleoidedaphne* qui présentent une activité anti-urésique (**Ibrar et al., 2013**), à laquelle on attribue leur effet gastro-protecteur contre l'infection par *Helicobacter pylori* (**Borrelli et Angelo, 2000**).

Cette présente étude a confirmé l'inhibition de l'uréase de la fève (Jack bean) par curcumine et préconise son utilisation médicale contre *H. pylori*. Bien que l'efficacité de cette molécule est moindre que celle de la molécule de référence, l'acide borique, son effet anti-inflammatoire permettra de soigner les symptômes de l'inflammation gastrique en plus de l'éradication de *H. pylori*. Aussi, la curcumine est une molécule non toxique dépourvue d'effets secondaires (**Srivastava et al., 2015**).



*CONCLUSION  
ET PERSPECTIVES*

L'infection par *Helicobacter pylori* est fréquente, car elle a la capacité de survivre dans des environnements extrêmement acides (l'estomac) grâce à l'activité enzymatique de son uréase. Cette bactérie peut causer une gamme de maladies gastriques allant de la gastrite chronique, l'ulcère gastrique jusqu'à l'adénocarcinome.

La phytothérapie connaît un regain d'intérêt cette dernière décennie lié au besoin d'un retour aux thérapeutiques dites naturelles, par conséquent, la recherche dans ce domaine constitue l'intérêt des laboratoires de recherche scientifique.

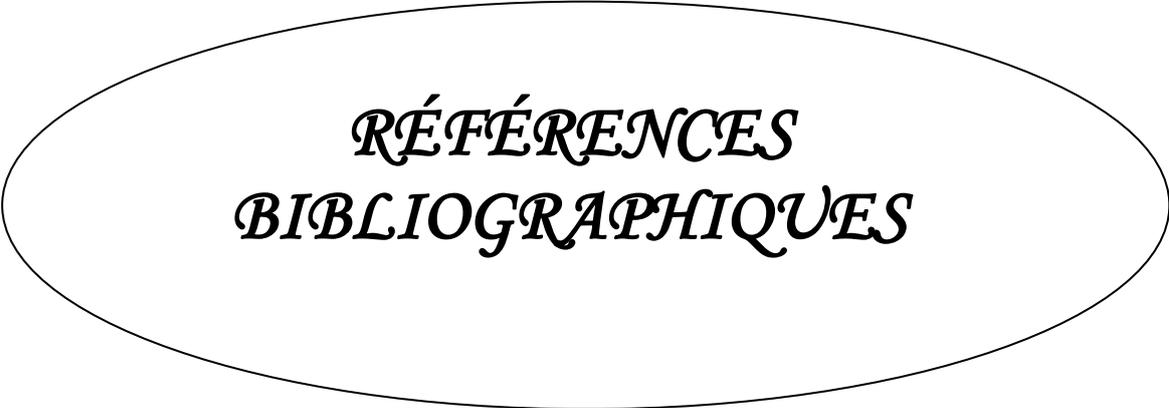
Ce travail avait pour but d'évaluer l'effet de la curcumine et l'acide borique sur l'uréase afin d'estimer leur capacité de combattre l'infection par *H. pylori*.

La curcumine est un composé polyphénolique extrait d'une plante médicinale, *Curcuma longa*. La curcumine possède plusieurs propriétés médicinales importantes : antioxydants, anti-inflammatoires, antimicrobiennes et antiulcéreux. L'acide borique est un acide faible utilisé en médecine comme un antiseptique.

Les résultats ont révélé que la curcumine (0,7-11,25 µg/ml) et l'acide borique (0,7-90 µg/ml) présentent un important potentiel anti-uréasique. Les IC<sub>50</sub> obtenus pour l'acide borique et la curcumine sont 5,93 et 19,34 µg/ml, respectivement, ce qui démontre que l'acide borique est un inhibiteur plus efficace contre l'uréase, car la structure de l'acide borique ressemble à celle de l'urée.

L'intérêt pour la curcumine en tant que composé efficace contre l'infection par *Helicobacter pylori* doit donc se concentrer sur :

- ❖ Des tests d'activités antibactériennes contre l'*Helicobacter pylori*.
- ❖ Elargir le spectre de recherche pour l'étude des activités anti-inflammatoires de la curcumine, vu que *H. pylori* cause des inflammations chroniques de l'estomac.
- ❖ Tester l'effet curatif et thérapeutique de la curcumine.



*RÉFÉRENCES  
BIBLIOGRAPHIQUES*

## A

- ❖ **Abraham L. (2006).** *Histologie et biologie cellulaire : une introduction à l'anatomie pathologique.* Bruxelles : Edition De Boeck supérieur. 410-412 p.
- ❖ **Ahmed M., Muhammad A., Abdul H., Muhammad N., Abdullah M et Muhammad M. (2017).** Isoxazole, N-substituted pyrazoles and pyrimidine containing curcumin derivatives: Urease inhibition and molecular modeling studies. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 490 (2): 434-440.

## B

- ❖ **Bengmark S., Mesa M et Gil A. (2009).** Plant-derived health - the effects of turmeric and curcuminoids. *Nutricion Hospitalaria*, 24 (3): 273-281.
- ❖ **Benini S., Wojciech R., Keith S., Stefano M et Stefano C. (2004).** Molecular details of urease inhibition by boric acid: insights into the catalytic mechanism. *Journal of the American Chemical Society*, 126 (12): 3714-3715.
- ❖ **Bernard M., Rémi C et Luc C. (2005).** Les aliments traditionnels : remèdes de bonne femme ou pharmacopée du XXI<sup>e</sup> siècle l'exemple de la curcumine. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 40 (6) : 325-333.
- ❖ **Bommelaer G et Stef A. (2009).** Ulcère gastroduodéal : avant et après *Helicobacter pylori*. *Gastroentérologie Clinique et Biologique*, 33 : 626-634.
- ❖ **Bontems P et Kalach N. (2009).** Ulcères et érosions gastroduodénaux chez l'enfant, ulcère gastrique chez l'enfant. *Archives de pédiatrie*, 16: 861-862.
- ❖ **Borrelli F et Angelo A. (2000).** The plant kingdom as a source of anti-ulcer remedies. *Phytotherapy research*, 14: 581-591.
- ❖ **Bouvenot G et Charles C. (2011).** *Guide du bon usage du médicament.* Paris : Lavoisier médecine sciences publications. 263 p.
- ❖ **Brooker C. (2000).** *Le corps humain : étude, structure et fonction.* Bruxelles : Edition De Boeck. 289 p.

## C

- ❖ **Carlini C et Ligabue-Braun R. (2016).** Ureases as multifunctional toxic proteins: a review. *Toxicon*, 110: 90-109.
- ❖ **Chatelain D., Christophe A et Jean F. (2014).** Les classifications des gastrites : mise au point. Anatomie et cytologie pathologique. *Revue francophone des laboratoires*, 458: 31-40.

**D**

- ❖ **Devi R., Shoba N., Ganapathy V., Chennam S et Shyamala D. (2007).** Gastroprotective effect of *Terminalia arjuna* bark on diclofenac sodium induced gastric ulcer. *Chemico-Biological Interactions*, 167: 71-83.

**E**

- ❖ **Emle C. (2016).** *Helicobacter pylori*: actualités et nouvelles recommandation thérapeutiques. *Option Bio*, 27 : 21-22.

**F**

- ❖ **Farzaneh N., Faraz M., Mehran H., Kowsar B., Massoud A et Behnam Y. (2012).** Large scale screening of commonly used Iranian traditional medicinal plants against urease activity. *Journal of Pharmaceutical Sciences*, 20 (1): 72-80.
- ❖ **Foryst-Ludwig A., Manfred N., Wulf S et Michael N. (2004).** Curcumin blocks NF- $\kappa$ B and the motogenic response in *Helicobacter pylori*-infected epithelial cells. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 316 (4): 1065–1072.

**G**

- ❖ **Gay B., Jean-Noel B., Albert T et Jacques B. (2013).** *Thérapeutique en médecine général*. Paris : Global média santé. 844 p.
- ❖ **Guillermo C. (2003).** Chlorure d'or : intérêt de son utilisation dans la mise évidence de l'*Helicobacter pylori* par la coloration de warthin starry,essais comparatifs sur des coupes d'estomac de chien. *Revue française d'histotechnologie*, 16 (1): 33-41.

**H**

- ❖ **Hegde K., Haniadka R., Alva A., Periera-Colaco M et Baliga M. (2013).** Turmeric (*Curcuma longa*) the Golden Curry Spice as a Nontoxic Gastroprotective Agent. *Bioactive food as dietary interventions for liver and gastrointestinal disease*, 22: 337-348.

**I**

- ❖ **Ibrar A., Khan I et Abbas N. (2013).** Structurally Diversified Heterocycles and Related Privileged Scaffolds as Potential Urease Inhibitors: A Brief Overview. *Archiv der Pharmazie*, 346(6): 423-446.
- ❖ **Inaki D et Van de Wiel M. (1995).** *Introduction à la chimie générale*. Luxembourg : De Boeck Supérieur. 2: 238.

## J

- ❖ **Joutei H., Hilali A., Fechtali T., Rhallabiet N et Benomar H. (2010).** L'infection à *Helicobacter pylori* chez 755 patients présentant des symptômes digestifs : Institut Pasteur du Maroc 1998-2007. *Eastern Mediterranean Health Journal*, 16(7) :778-782

## K

- ❖ **Karila-Cohen P., Petit T., Teissier J et Merran S. (2005).** Ulcère gastrique. *Journal de radiologie*, 86 :387-391.
- ❖ **Koosirirat C., Sukanya L., Don C., Kriangkrai C et Jiraprapa W. (2010).** Investigation of the anti-inflammatory effect of *Curcuma longa* in *Helicobacter pylori* infected patients. *International Immunopharmacology*, 10 (7): 815-818.
- ❖ **Korwin J. (1999).** Les maladies gastroduodénales et l'infection à l'*Helicobacter pylori*. *Revue française des laboratoires*, 1999 (316) : 41-46.
- ❖ **Kumavat S., Yogesh S., Priyanka B., Preetesh M., Khusbu S et Pallavi D. (2013).** Degradation studies of curcumine. *International journal of pharmacy review and research*, 3 (2): 50-55.

## L

- ❖ **Lata S. (2012).** Urease inhibitors. *Indian journal of biotechnology*, 11: 381-388.
- ❖ **Leclercq P et Malaise M. (2004).** Le médicament du mois. Etoricoxib (Arcoxia). *Revue Médical de liège*, 59 (5) : 345-349.
- ❖ **Livia C., Henrique A., Fariab M et Sergio A. (2017).** Curcumin bioactive nanosizing: Increase of bioavailability. *Industrial Crops and Products*, 109: 493-497.
- ❖ **Lonchamp E. (2002).** *Curcuma domestica.V (Zingibéracées)*. Thèse pour le diplôme d'état de docteur en pharmacie de l'Université Joseph Fourier, filière pharmacie, p. 44.
- ❖ **Lullmann-Rauch R. (2008).** *Hisologie*. Bruxelles : Edition De Boeck supérieur. 391 p.

## M

- ❖ **Mahadevan V. (2014).** Anatomy of stomach. *Surgery-Oxford international edition*, 32(11): 571-574.
- ❖ **Marieb E et Hoehn K. (2014).** *Anatomie et physiologie humaine*. France : Pearson Education. 1017-1020 p.
- ❖ **Mazzei L., Cianci M., Francesco M., Gabor L., Palombo M et Ciurli S. (2017).** Inactivation of urease by catechol: Kinetics and structure. *Journal of inorganique biochemistry*, 166: 182-189.

- ❖ **Mégraud F. (2010).** Infection à *Helicobacter pylori* : bonnes pratiques. *La Presse Medical*, 39 (7-8): 815–822.
- ❖ **Mobley H et Hausinger R. (1989).** Microbial Ureases: Significance, regulation and molecular characterization *microbiological reviews*, 53(1): 85-105.
- ❖ **Muhammad A, Farooq A, Fauqia N, Tahir M et Nazamid S. (2013).** Anti-*Helicobacter pylori* and urease inhibition Activities of some traditional medicinal plants. *Molecules*, 18: 2135-21490.

### N

- ❖ **Nam-Chul H., Oh S., Sung J., Cha K., Lee M et Oh B. (2001).** Supramolecular assembly and acid resistance of *Helicobacter pylori* urease. *Nature Structural Biology*, 8: 505-509.

### O

- ❖ **Ontsira E. (2016).** *Resistance de Helicobacter aux antibiotiques et d'autre substance antimicrobiens. Aspects moléculaires des mécanismes de detection.* Pour obtenir le grade de docteur de l'université marin ngouabi de brazzaville, Congo filière microbiologie et immunologie, p. 105.

### P

- ❖ **Pascale M. (2011).** *Etude des interactions entre Helicobacter pylori et les cellules épithéliales gastriques.* Thèse Pour l'obtention du grade de docteur de l'Université de Poitiers, Faculté de médecine et de pharmacie, Ecole doctorale : Biosanté, p. 12.
- ❖ **Pescosolido N., Giannotti R., Plateroti A., Pascarella A et Nebbioso M. (2014).** Curcumin: Therapeutical potential in ophthalmology. *Planta Medica*, 80 (4): 249-259.
- ❖ **Prieur B. (2001).** Étude de l'activité prébiotique potentielle de l'acide borique. *Compte rendus de l'académie des sciences-séries IIC Chemistry*, 4 (8-9) : 667-670.

### R

- ❖ **Razafimahefa S., Rabenjanahary T., Rakotoarivelo R., Rakotozafindrabe R., Zerbib F., Ramanampamonjy R et Rajaona R. (2012).** Infection a *Helicobacter pylori*: revue de la littérature et realites à madagascar. *La revue médicale de Madagascar*, 2(2) : 125-131.
- ❖ **Richard W., Young B., O'dowd G et woodford P. (2015).** *Atlas d'histologie fonctionnelle de wheater.* France : Edition De Boeck supérieur. 455 p.

- ❖ **Roulet L., Vernaz N., Giostra E., Gasche Y et Desmeules J. (2012).** Effets indésirables des inhibiteurs de la pompe à proton : faut-il craindre de les prescrire au long cours. *La Revue de médecine interne*, 33:439-445.

## S

- ❖ **Sherwood L. (2015).** *Physiologie humaine*. Bruxelles : Edition De Boeck supérieur. 447-455 p.
- ❖ **Siegel E., Pharm D et Suman W. (1986).** Boric acid toxicité. *Pediatric Clinics of North America*, 33(2): 363-365.
- ❖ **Srivastava A., Vikas K et Bijoy K. (2015).** Insights from the molecular docking of curcumin to the virulent factors of *Helicobacter pylori*. *Bioinformation*, 11(10): 447-453.
- ❖ **Stingl K et Hilde D. (2005).** Staying alive overdosed: How does *Helicobacter pylori* control urease activity?. *International journal of medical microbiology*, 295 (5): 307-315.

## T

- ❖ **Tack J., Louis E., Persy V et Urbain D. (2014).** Utilisation optimale des inhibiteurs de la pompe à protons dans le cadre des soins primaires. *Revue médicale de Liège*, 69 (3) : 139-145.
- ❖ **Tran T et Quandalle P. (2002).** Traitement des perforations d'ulcère gastroduodéal par suture simple suivie de l'éradication de *Helicobacter pylori*. *Éditions scientifiques et médicales Elsevier*, 127: 32-4.
- ❖ **Truter R. (1997).** Comparison of photographic and counter observations for the X – ray crystal structure analysis of thiourea. *Acta crystallographica*, 22(4): 556-559.

## V

- ❖ **Vetvicka V., Vetvickova J et Rafael F. (2016).** Effects of curcumin on *Helicobacter pylori* infection. *Annals of translational medicine*, 4(24): 479-485.

## W

- ❖ **Weatherburn M. (1967).** *Enzymatic method for urea in urine*. Analytical Chemistry. 971-974 p.

## Résumé

L'ulcère gastrique est lié à un déséquilibre entre les facteurs protecteurs et les facteurs nocifs. Ce déséquilibre est souvent dû à des facteurs exogènes qui incluent les anti-inflammatoires non stéroïdiens et l'infection par *Helicobacter pylori* qui secrète des facteurs virulents tels que l'uréase. La Curcumine est un composé extrait de *Curcuma longa* (famille des zingibéracées) largement utilisé en médecine traditionnelle, pour ses effets antioxydants, anti-inflammatoires et anti-ulcère. Le but de la présente étude a été d'évaluer l'effet de la curcumine et l'acide borique sur l'uréase. Le calcul du pourcentage d'inhibition de l'acide borique a indiqué une inhibition dose-dépendante avec un  $IC_{50}$  de 5,93  $\mu\text{g/ml}$ , plus efficace que celle de la curcumine ( $IC_{50}=19,34 \mu\text{g/ml}$ ). Ces résultats suggèrent que l'acide borique et la curcumine sont de bons candidats pour combattre l'infection par *H. pylori*.

**Mots clés :** curcumine, acide borique, ulcère, activité anti-uréase.

## Abstract

Gastric ulcer is related to an imbalance between protective and harmful factors. This imbalance is often due to exogenous factors which include non steroidal anti-inflammatory drugs and *Helicobacter pylori* infection which secretes virulent factors such as urease. Curcumin is a compound extracted from *Curcuma longa* (Zingiberaceae family) widely used in traditional medicine, for its antioxidant, anti-inflammatory and anti-ulcer effects. The purpose of this study was to evaluate the effect of curcumin and boric acid on urease. The estimation of percentage inhibition of boric acid indicated a dose-dependent inhibition with an  $IC_{50} = 5,93 \mu\text{g/ml}$ , more efficient than that of Curcumin ( $IC_{50}=19,34 \mu\text{g/ml}$ ). These results suggest that boric acid and curcumin are good candidates to combat infection caused by *H. pylori*.

**Keys words:** curcumin, boric acid, ulcer, anti-urease activity.

## ملخص

ترتبط قرحة المعدة بعدم التوازن بين العوامل الواقية والضارة. هذا الاختلال غالباً ما يرجع إلى عوامل خارجية تشمل العقاقير غير الستيرويدية المضادة للالتهاب و عدوى الملوية البوابية التي تفرز عوامل خبيثة مثل اليورياز. الكركمين هو مركب مستخرج من كركم لونغا (عائلة زنجبيرياسي) يستخدم على نطاق واسع في الطب التقليدي، لما له من تأثيرات مضادة للأكسدة ومضاد للالتهاب ومضاد للقرحة. كان الغرض من هذه الدراسة هو تقييم تأثير الكركمين وحمض البوريك على اليورياز. يشير تقدير النسبة المئوية لتثبيط حمض البوريك إلى تثبيط يعتمد على الجرعة مع  $IC_{50}=5,93$  ميكروغرام / مل، أكثر كفاءة من ذلك من الكركمين ( $IC_{50} = 19,34$  ميكروغرام / مل). هذه النتائج تشير إلى أن حمض البوريك والكركمين مرشحين لمكافحة العدوى التي تسببها الملوية البوابية.

**الكلمات المفتاحية:** الكركمين، حمض البوريك، القرحة، اليورياز، مكافحة نشاط اليورياز.