

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I
Frères Mentouri Constantine I University
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie
Département de Biologie Animale

كلية علوم الطبيعة والحياة
قسم بيولوجيا الحيوان

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Immunologie Moléculaire et Cellulaire

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

Evaluation de l'effet chimio-protecteur du jus de Gingembre, un anticancéreux naturel sur un modèle de carcinogénèse colique chez le rat

Présenté par : BENNACEUR Amani malak

Le 20/06/2023

CHAREF Abir

Jury d'évaluation :

Président du jury : ARIBI Boutheyna (MCA- UFMC 1).

Encadrant : RAHMOUNE Houria (MAA - UFMC 1).

Examineur : MECHATI Chahinez (MAA - UFMC 1).

**Année universitaire
2022 - 2023**



Remerciements

Que Dieu soit remercié le premier pour la bonne santé et la patience qu'il m'a donné pour réaliser ce travail

Au terme de ce travail, Nous tenons à exprimer toute notre reconnaissance à Mme RAMOUN Houria que nous ne remercierons jamais assez d'avoir facilité notre intégration, nous avoir encadré, guidé et conseillé.

Nos remerciements les plus respectueux à Mme ARBI Boutheyna qui nous a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de soutenance de ce mémoire.

Nous remercions également chaleureusement Mme MECHATI Chahinez d'avoir accepté d'examiner ce modeste travail.

Nos remerciements les plus sincères vont également à tout l'équipe de l'Animalerie du complexe CHAAB RESSAS, en particulier Monsieur BARRI L'aïd, de nous avoir orienté et conseillé pendant toute la durée de notre travaille pratique.

Nous remercions également toute personne ayant contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.





Dédicace

Je dédie ce mémoire à

Mes chères parents qui n'ont jamais cessé de me témoigner leur affection et de m'apporter leurs soutient depuis toujours.

Ma chère grand-mère pour son amour et ses sacrifices.

Mes chères tantes pour leurs encouragements et leur soutien.

*Ma chère petite sœur **SOUHA** et mon frère **ALAA** ma plus grande source de bonheur.*

*Ma chère **KAOUTHAR** qui m'a donné de l'énergie positive. Et mon ami **IBRAHIM**, qui a partagé avec moi tous les jours difficiles et beaux de l'étude*

*La plus belle **ABIR** mon amie et mon binôme qui a partagé avec moi les moments difficiles de ce travail*

*A tous mes professeurs spécialement mon encadrant Mme **RAMOUN**, un énorme merci!*

A la fin je dédie ce mémoire à ma famille et tous mes amis.





Dédicace

Je dédie ce modeste travail qui grâce à l'aide de Dieu

À MES CHERS PARENTS : Je vous remercie pour tout le soutien et l'amour que vous me portez depuis mon enfance et j'espère que votre bénédiction M'accompagne toujours. Que ce modeste travail soit l'exaucement de vos vœux Tant formulés, le fruit de vos innombrables sacrifices, bien que je ne vous en Acquitterai jamais assez.

A mon merveilleux petit frère ACHARAF qui sait toujours Comme il apporte joie et bonheur à toute la famille, Je vous souhaite une vie pleine de bonheur et de réussite.

je dédie ce mémoire aussi à: mes chères tantes pour leur soutien et leurs prières pour moi, que Dieu vous protège et vous préserve.

Ma partenaire, AMANI MALAK, qui a partagé avec moi les moments difficiles de ce travail. Les moments de travail avec elle ont été beaux et amusants. Je vous souhaite du succès.

A tous mes professeurs spécialement mon encadrant Mme RAMOUN, un énorme merci!

Enfin, à tous ceux qui ont participés de près ou de loin à la réalisation de ce travail.



Liste des Figures

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|----|
| Figure 1: Schéma de l'ensemble du tube digestif..... | 3 |
| Figure 2 : Anatomie du colon | 5 |
| Figure 3: Différentes couches de la paroi du côlon | 7 |
| Figure 4: Séquences d'évolution d'un adénome en cancer..... | 9 |
| Figure 5: les différents types d'ADK..... | 12 |
| Figure 6: Aspect général du <i>Gingiber officinale</i> Roscoe..... | 18 |
| Figure 7: Élevage des rats | 21 |
| Figure 8: Les rhizomes frais de Gingembre..... | 22 |
| Figure 9: Préparation du jus de Gingembre. | 22 |
| Figure 10 : Préparation du carcinogène | 23 |
| Figure 11: Administration de l'extrait par gavage (Lot 3 et 4)..... | 24 |
| Figure 12: Administration du carcinogène spécifique par voie intrapéritonéale..... | 25 |
| Figure 13: Mise en évidence du colon après anesthésie et sacrifice du rat..... | 25 |
| Figure 14: Prélèvements du colon et fixation du formol à 10%. | 26 |
| Figure 15: Coloration des segments coliques avec le bleu de méthylène (0.02%)..... | 26 |
| Figure 16: Effet de l'extrait frais de <i>Gingembre officinal</i> sur la multiplicité des FCA chez les rats traités par le carcinogène. | 30 |
| Figure 17: Distribution des foyers de cryptes aberrantes dans le colon proximal, moyen et distal chez les rats traités par le carcinogène et l'extrait de Gingembre. | 31 |
| Figure 18: Observation microscopique des FCA | 31 |

Liste des Tableaux

| | |
|---------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| Tableau 1 : Les facteurs de risque et les facteurs de protection de cancer du côlon | 14 |
| Tableau 2: Classification de la plante | 17 |
| Tableau 3: Répartition des lots de différents traitements..... | 24 |
| Tableau 4: Effet de l'extrait frais de <i>Gingembre officinale</i> sur l'induction et le nombre totale des FCA chez les rats traités par le carcinogène. | Erreur ! Signet non défini. |

Liste des Abréviations

A

ADN : Acide désoxyribonucléique

ADK : Adénocarcinome.

C

CCR : Cancer Colorectal.

CC : Cancer colique.

D

DMH : 1,2diméthylhydrazine.

DSS : Sulfate de dextran sodique

F

FCA : Foyers de cryptes aberrants.

G

Gn : Gingembre

M

MICI : Maladie inflammatoire chronique de l'intestin.

V

VIH : Virus de l'immunodéficience humain

Table des Matières

Abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction..... 1

Partie théorique

Chapitre I : Anatomie et Physiologie du gros intestin

| | |
|---------------------------------------------------|---|
| 1 Généralité sur le système digestif | 3 |
| 1.1 Définition | 3 |
| 1.2 Les différents segments du tube digestif..... | 3 |
| 2 Gros intestin | 4 |
| 2.1 Définition..... | 4 |
| 2.2 Anatomie du colon | 4 |
| 2.3 Rappels physiologiques sur le côlon | 5 |
| 2.3.1 Fonction de digestion..... | 5 |
| 2.3.2 Fonction d'absorption | 6 |
| 2.3.3 Fonction de sécrétion..... | 6 |
| 2.4 Rappel histologique sur le côlon..... | 6 |
| 2.4.1 Muqueuse..... | 6 |
| 2.4.2 Sous muqueuse | 6 |
| 2.4.3 Musculeuse..... | 7 |
| 2.4.4 Séreuse | 7 |
| 2.5 Les pathologies du côlon..... | 7 |

| | | |
|-------|---------------------------------|---|
| 2.5.1 | La maladie du crhon | 7 |
| 2.5.2 | Les polypes de l'intestin | 8 |
| 2.5.3 | Les diverticules | 8 |
| 2.5.4 | Cancer colorectal | 8 |

chapitre II : cancer colorectal

| | | |
|-------|---------------------------------------------|----|
| 1 | définition du cancer colorectal | 9 |
| 1.2 | Épidémiologie..... | 10 |
| 1.2.1 | Dans le monde | 10 |
| 1.2.2 | En Algérie..... | 10 |
| 3 | Anatomie pathologique | 10 |
| 3.1 | Localisation | 10 |
| 3.2 | Macroscopie | 10 |
| 3.3 | Microscopie | 11 |
| 4 | Les Phase de la carcinogenèse colique | 12 |
| 4.1 | Phase d'initiation..... | 12 |
| 4.2 | Phase de promotion | 13 |
| 4.3 | Phase de progression | 13 |
| 5 | Foyer de cryptes aberrantes | 13 |
| 6 | Facteur de risque et Prévention | 14 |
| 6.1 | Facteur de risque | 14 |
| 6.2 | Prévention :..... | 14 |
| 7 | Traitements du cancer colorectal | 15 |
| 7.1 | La chirurgie | 15 |
| 7.2 | La chimiothérapie | 15 |
| 7.3 | La radiothérapie..... | 15 |

| | |
|-------------------------------------------|----|
| 8 Symptômes et diagnostic | 16 |
| 8.1 Diagnostic du cancer colorectal | 16 |

Chapitre III : *Gingembre*

| | |
|---------------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| 1 Définition | 17 |
| 2 Classification | Erreur ! Signet non défini. |
| 3 Description botanique du gingembre | 18 |
| 3.1 Partie souterraine (rhizome)..... | 18 |
| 3.2 Partie aérienne..... | 18 |
| 4 Activités biologiques et utilisation du Zingiber officinale | 19 |
| 4.1 Activité antibactérienne et antivirale | 19 |
| 4.2 Propriété anti-inflammatoire | 19 |
| 4.3 Propriété antioxydante | 19 |
| 4.4 Propriété anticancéreuse | 20 |

partie pratique

| | |
|------------------------------------------------------|----|
| 1 Matériel et méthodes | 21 |
| 1.1 Matériel biologique et conditions d'élevage..... | 21 |
| 1.1.1 Élevage des rats..... | 21 |
| 1.2 Matériel Végétal..... | 22 |
| 2 Méthodes..... | 22 |
| 2.1 Préparation de jus de Gingembre | 22 |

| | | |
|-----|----------------------------------------------------------------|------------------------------------|
| 3 | Application des traitements : | 23 |
| 3.1 | inductions du cancer colique (lésions précancéreuses ou FCA) : | 23 |
| 3.2 | Préparation du carcinogène DMH | 23 |
| 4 | Traitement des rats : | 23 |
| 5 | Dissection et prélèvement des côlons : | 25 |
| 5.1 | Dissection : | Erreur ! Signet non défini. |
| 5.2 | Prélèvement : | Erreur ! Signet non défini. |
| 6 | Coloration et domptage de FCA (foyers de cryptes aberrantes) : | 26 |
| 6.1 | Critères de différenciation par rapport aux cryptes normales: | 27 |

résultats

| | | |
|---|------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|-----------|
| 1 | Influence du traitement sur la croissance corporelle des rats | 28 |
| 2 | Effet de l'extrait frais de <i>Gingembre officinalet</i> du carcinogène sur la formation et l'induction des foyers de cryptes aberrantes (FCA) | 28 |
| 3 | Effet de l'extrait frais de <i>Gingembre officinalet</i> du carcinogène sur là des foyers de cryptes aberrantes (FCA) | 29 |
| 4 | Localisation et distribution des foyers de cryptes aberrantes induit par le carcinogène | 30 |
| 5 | Effet du carcinogène sur la muqueuse colique | 31 |
| | Discussion | 32 |
| | Conclusion | 36 |

Référence Bibliographiques

Résumé

INTRODUCTION

Le corps humain est considéré comme une grande population de cellules différenciées, combinées structurellement et fonctionnellement pour remplir les fonctions essentielles à la survie de l'organisme tout entier (**Windmaier et Strang, 2004**). L'anatomie et l'histologie du tube digestif permet de confirmer que la digestion et l'absorption partagent la responsabilité de fournir l'énergie indisponible à l'organisme ainsi que de se débarrasser des déchets. Les mécanismes qui contrôlent ces processus peuvent se dérégler, conduisant ainsi à une destruction de la structure normale des différents segments de l'appareil digestif, entraînant l'apparition des cancers gastrique, notamment le cancer du côlon (**Neeman et al. 2005**).

Le cancer existe fort probablement depuis l'origine de la vie et reste la maladie jugée la plus grave, loin du sida et les maladies cardio-vasculaires. Les cancers digestifs représentent 20% des cancers diagnostiqués annuellement à l'échelle mondiale, ils constituent de ce fait une préoccupation majeure de la santé publique. Omniprésent et particulièrement violent, le cancer colorectal frappe toutes les populations, et ce, de manière non discriminatoire. Dans le monde, le CCR est le troisième cancer chez les deux sexes confondus (**Faivre et al., 2001**). En Algérie, la cause de la tumeur colorectale est classée en troisième position, après le cancer du poumon et de la vessie chez l'homme, et le cancer du sein et du col utérus, chez la femme (**Fabre et al., 2000**).

Les principaux facteurs de risque sont les maladies inflammatoires du tube digestif, un antécédent personnel ou familial d'adénome ou de cancer colorectal, les prédispositions génétiques, la consommation excessive de viande rouge, des épices ou de tabagisme et la sédentarité.

Le traitement du CCR repose sur la résection chirurgicale de la tumeur primaire, ainsi que des nœuds lymphatiques de la région, cette chirurgie peut être associée à la chimiothérapie et à la radiothérapie selon le stade et la localisation des tumeurs (**Hansen et al., 2012**).

La vie de l'homme et des plantes se côtoient depuis l'antiquité. Les plantes médicinales ont été utilisées comme une source importante de composés thérapeutiques dans les systèmes de soins de santé traditionnels ainsi que dans les marchés des herbes et des produits pharmaceutiques (**Kumar et al., 2011**).

Toutefois, l'emploi des plantes médicinales a connu un déclin avec le progrès de la médecine et l'apparition des médicaments modernes comme les antibiotiques, hormones, corticoïdes et autres produits de synthèse (**Gião et al., 2010**). Mais, l'échec des traitements pharmaceutiques conventionnels, surtout

dans le cas des maladies chroniques, la forte incidence des effets indésirables qui leur sont associés et l'insuffisance des infrastructures sanitaires dans les pays en voie de développement font qu'une large tranche de la population mondiale a retourné à la médication à base des plantes pour se soigner (**Bouxi**, 2012).

Parmi ces plantes médicinales, « *Zingiber officinal* » une espèce de plantes originaire d'Inde, du genre *Zingiber* de la famille des *Zingiberaceae* dont on utilise le rhizome en cuisine et en médecine traditionnelle. Ce rhizome est consommé dans le monde entier comme une épice et un agent aromatique, sa richesse en métabolites secondaires et plus spécifiquement **Shagaol** et **Gingerol** lui confèrent plusieurs effets biologiques dont les activités anti-inflammatoires, antimicrobiennes, anticancéreuses et antioxydantes (**Gigon**, 2012).

- ✚ L'objectif de notre travail est d'extraire le jus des rhizomes du Gingembre et de tester son effet chimioprotecteur chez des rats présentant des lésions précancéreuses induites chimiquement par un carcinogène.

Le présent travail est structuré en trois parties:

- ✚ Dans la première partie, nous aborderons une synthèse bibliographique sur :
 - L'anatomie, l'histologie et la physiologie du côlon,
 - Le cancer colique,
 - La plante *Gingembre Officinale*.
- ✚ Dans la deuxième partie expérimentale, nous exposerons le matériel et les méthodes adoptés dans ce travail.
- ✚ Enfin, la troisième partie est consacrée aux résultats obtenus et discussions suivis des perspectives pour la valorisation de ce travail et une conclusion générale.

PARTIE

THÉORIQUE

A decorative border surrounds the text, featuring a light green vine with small pink leaves and several hearts in shades of purple, blue, and pink. The hearts are of various sizes and are scattered along the vine, which forms a rectangular frame around the central text.

CHAPITRE I:

ANATOMIE ET

PHYSIOLOGIE DU

GROS INTESTIN

1 Généralités sur le système digestif

1.1 Définition

L'appareil digestif est formé par l'ensemble des organes qui assurent la transformation des aliments afin d'en permettre l'assimilation par les cellules de l'organisme.

Il comprend une série d'organes creux dont l'ensemble forme le tube digestif et des organes pleins annexés à ce dernier, les glandes annexes. Le tube digestif commence à la bouche et se termine à l'anus. La partie du tube digestif située dans l'abdomen est entourée par une enveloppe spéciale, le péritoine. (Michel, 2015)

1.2 Les différents segments du tube digestif

Il se compose de :

Pharynx, œsophage, foie, estomac, le pylore, le jéjunum, iléon, l'appendice, le colon, le rectum, canal anal (Heath *et al.*, 2006).

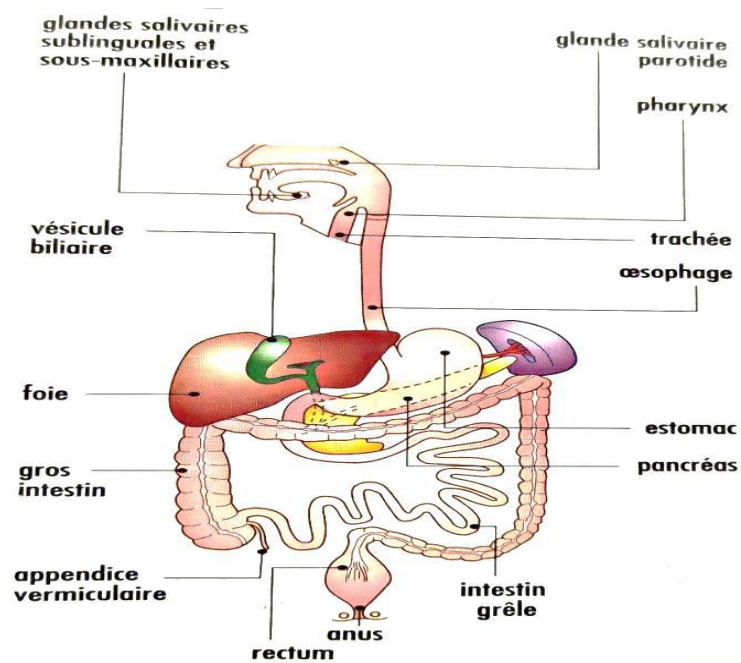


Figure 1: Schéma de l'ensemble du tube digestif (Michel, 2015)

2 Gros intestin

2.1 Définition

Le côlon, appelé dans le langage courant gros intestin, correspond à la partie du tube digestif située entre l'intestin grêle et le rectum. Il forme avec le cæcum le gros intestin, et il mesure en moyenne 1,5 mètre. Il est situé après l'intestin grêle, fait suite au cæcum et se prolonge par le rectum.

Le colon se divise en quatre segments : le colon droit ou colon ascendant, le colon transverse, le colon gauche ou colon descendant puis le colon sigmoïde (**Serge et Leduc, 2016**).

2.2 Anatomie du côlon

De son origine à sa terminaison, le gros intestin comporte les parties suivantes :

- le cæcum : partie renflée, en cul-de-sac, placé dans la fosse iliaque droite, au niveau duquel s'abouchent l'intestin grêle et l'appendice.
- Côlon ascendant : monte verticalement et se continue avec le Côlon transverse avec lequel il forme l'angle hépatique.
- Côlon transverse : traverse de droite à gauche toute la cavité abdominale et se continue avec le Côlon descendant avec lequel il forme l'angle splénique. Au Côlon transverse est fixé le tablier graisseux ou grand épiploon.
- Côlon descendant : descend verticalement dans le flanc gauche.
- Côlon sigmoïde : est mobile et forme une boucle dans la cavité abdominale.
- le rectum : enfin est la partie terminale du tube digestif. Il est situé à l'intérieur du petit bassin. (**Michel, 2015**)

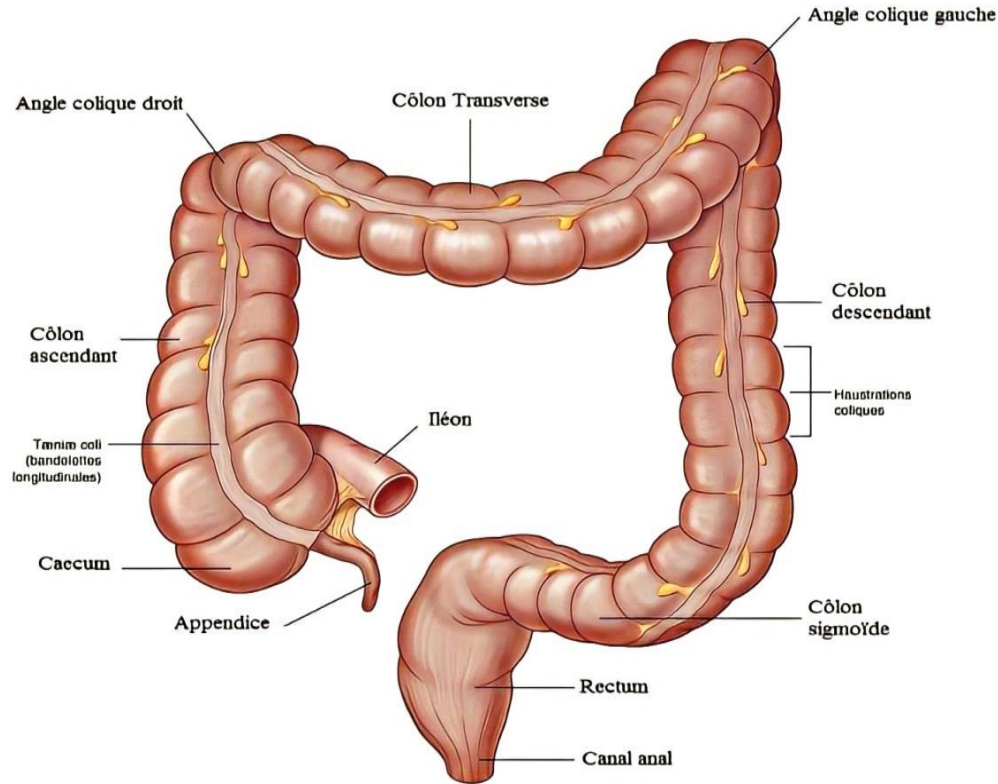


Figure 2 : Anatomie du colon (Richard *et al.*, 2010)

2.3 Rappels physiologiques sur le côlon

Le côlon remplit plusieurs fonctions : il termine le processus d'absorption et produit certaines vitamines, forme les fèces et les expulse de l'organisme (Guyton et Hall, 2002).

2.3.1 Fonction de digestion

La dernière étape de la digestion a lieu dans le côlon, sous l'effet des bactéries qui sont présentes dans la lumière du côlon. Le chyme est préparé pour l'élimination par l'action des bactéries qui font fermenter les glucides restants et dégagent de l'hydrogène, ainsi, elles transforment les protéines restantes en un acide aminé et dégradent les acides aminés en substances plus simples (l'indole, scatole, sulfure d'hydrogène et les acides gras). Ces bactéries décomposent également la bilirubine en pigment plus simple qui donne aux fèces leurs couleurs brunes (Gillian et Christopher, 2004) ; (Tortora, 2007).

2.3.2 Fonction d'absorption

Le côlon absorbe les vitamines synthétisées par la flore bactérienne, l'eau et certains électrolytes (**Marieb, 2008**). La plus grande partie de l'absorption se produit dans la moitié proximale du côlon, ce qui explique son nom de côlon absorbant, alors que le côlon distal sert essentiellement au stockage, d'où son nom de côlon de stockage (**Guyton et Hall, 2002**) ; (**Sherwood, 2006**).

2.3.3 Fonction de sécrétion

La muqueuse du côlon possède de nombreuses cryptes de Lieberkuhn qui sont dépourvues de villosités (Absence de glande). L'unique sécrétion du côlon est du mucus alcalin dont le rôle est de protéger la muqueuse colique contre les agressions chimiques (**Guenard, 2001**) ; (**Sherwood, 2006**)

2.4 Rappelle histologique sur le côlon

WELSH et DHEM (2004) rappellent que le côlon est constitué de quatre tuniques : La muqueuse, la sous muqueuse, la musculuse, la séreuse.

2.4.1 Muqueuse

La muqueuse qui est la couche la plus interne, est constituée d'un épithélium de revêtement qui s'invagine en glandes ou cryptes de Lieberküniens et d'un tissu conjonctif sous-jacent très lâche, riche en tissu lymphoïdes, le chorion. Les glandes de Lieberkuhn sont constituées de plusieurs types de cellules : les cellules caliciformes, qui sécrètent le mucus intestinal, les cellules absorbantes et les cellules souches, qui permettent le renouvellement cellulaire. Cette muqueuse est le siège d'échanges entre la lumière intestinale et l'intestin. Ces échanges concernent essentiellement les ions (sodium, potassium, bicarbonate, chlore) et l'eau.

2.4.2 Sous muqueuse

La sous muqueuse est constituée de tissu conjonctif et contient le plexus nerveux de Meissner ainsi que des vaisseaux sanguins et lymphatiques.

2.4.3 Musculeuse

La musculuse comporte deux couches de tissus musculaires lisses qui assurent les mouvements permettant l'excrétion des matières fécales. Entre ces deux couches se situe le plexus nerveux d'Auerbach.

2.4.4 Séreuse

La séreuse ou adventice forme la couche tissulaire la plus externe du gros intestin, c'est une membrane très fine sécrétant un liquide aqueux, facilitant son glissement contre les organes présents dans l'abdomen.

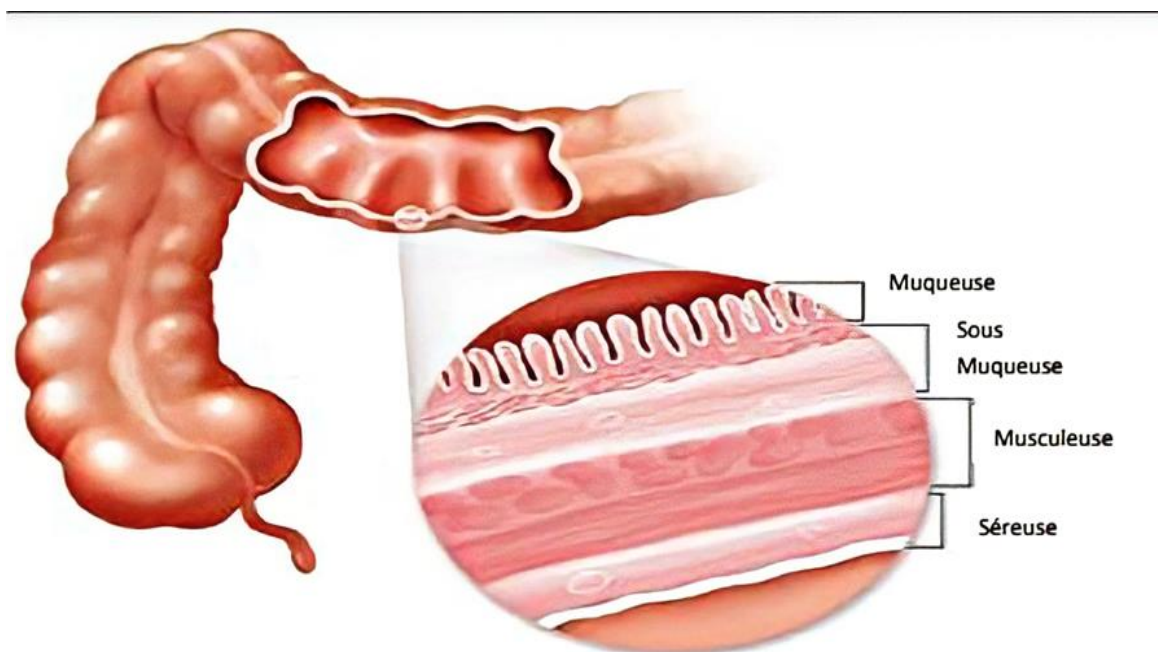


Figure 3: Différentes couches de la paroi du côlon (Lamber et Minabe, 1976)

2.5 Les pathologies du côlon

Le côlon peut être le siège de plusieurs pathologies, certaines dites fonctionnelles comme :

2.5.1 La maladie du crhon

Est une maladie inflammatoire chronique de l'intestin (MICI) qui peut atteindre toute partie de l'appareil digestif (de la bouche à l'anus) et éventuellement la peau, cette maladie est

caractérisée par une inflammation le plus souvent retrouvée au niveau de l'iléon et du côlon, qui serait d'origine multifactorielle, faisant intervenir entre autres une composante génétique et le microbiome (**Deepa, 2017**).

2.5.2 Les polypes de l'intestin

Situés sur la muqueuse du gros intestin. Ils mesurent généralement quelques millimètres, parfois 1 à 2 centimètres. On distingue trois types de polypes :

- Les polypes adénomateux, les plus fréquents.
- Les polypes hyperplasiques.
- Les polypes inflammatoires.

Ils sont dans ce cas majoritairement liés à une maladie inflammatoire comme la maladie de crhon ou la colite ulcéreuse (**Elidemontesi, 2009**).

2.5.3 Les diverticules

Est une hernie de la muqueuse colique à travers la musculature (3ème couche de la paroi du côlon), repoussant la séreuse (membrane qui sécrète un liquide proche du sérum sanguin) est très fréquente, surtout après 60 ans (**Jesus, 2017**).

2.5.4 Cancer colorectal

Le CCR prend naissance dans les cellules du côlon ou du rectum. La tumeur cancéreuse (maligne) est un groupe de cellules cancéreuses qui peuvent envahir les tissus voisins et les détruire. La tumeur peut aussi se propager (métastases) à d'autres parties du corps (**Sundling et al., 2016**).

A decorative border surrounds the text, featuring a light green vine with pink leaves and various heart shapes in shades of pink, purple, and blue. The hearts are scattered along the vine, with some being larger and more prominent than others.

CHAPITRE II :
CANCER COLIQUE

1 Définition du cancer colorectal

Le CCR, cancer le plus fréquent du tube digestif, résulte de l'accumulation de mutations dans différents gènes au sein des cellules constitutives de la couche la plus interne de la paroi colique appelée « muqueuse ».

Ces mutations sont responsables de la prolifération excessive et anarchique de ces cellules qui aboutit à la formation de petites tumeurs initialement bénignes appelées « adénomes » ou « polypes adénomateux »

Ces polypes peuvent se transformer secondairement en tumeurs malignes , c'est-à-dire cancéreuses (également appelées « adénocarcinomes ») ayant la capacité d'infiltrer progressivement l'épaisseur de la paroi colique puis de diffuser à distance du colon pour donner naissance à des métastases (fig.4) (Gramont, 2012).



Figure 4: Séquences d'évolution d'un adénome en cancer (De Gramont *et al.*, 2012)

1.2 Epidémiologie

1.2.1 Dans le monde

Selon **SEDKAOUI (2015)**, le CCR est la troisième cause de mortalité dans le monde, après les cancers du poumon chez l'homme et du sein chez la femme, avec plus de 600000 cas de décès, soit 8% de l'ensemble des décès.

Géographiquement, il a été constaté une grande variation de son incidence à travers le monde dont près de 55 des cas surviennent dans les pays les plus développées.

Ainsi, les plus hauts taux sont observés en Australie/ Nouvelle-Zélande (44,8 et 32,2 par 100.000 habitants chez les hommes et les femmes, respectivement), et les plus faibles en Afrique de l'Ouest (4,5 et 3,8 pour 100.000 habitants).

1.2.2 En Algérie

En Algérie, selon **BOUNEGJAR et SMAILI (2012)**, le CCR est au deuxième rang, pour les deux sexes. Chez l'homme, la prévalence est de 1180 cas, soit 7,1% après le cancer du poumon. Chez la femme, la prévalence a été de 1082 cas, soit 7,1% après le cancer du sein et du col utérin.

3 Anatomie pathologique

3.1 Localisation

La tumeur peut se localiser dans les différentes parties de côlon (cæcum, côlon droit, côlon transverse, côlon gauche et sigmoïde) et de rectum (bas rectum et haut rectum). L'incidence du cancer du côlon gauche est supérieure à celle du CCR droit ; plus de 50% de l'ensemble des cancers coliques sont localisés au sigmoïde (**Millat, 2005**).

3.2 Macroscopie

Trois formes anatomiques sont classiquement décrites : les formes bourgeonnantes, les formes ulcéreuses et celles infiltrantes. Il existe des formes mixtes : ulcéro-bourgeonnantes et ulcéro- infiltrantes(**Lombard, 1993**).

3.3 Microscopie

L'analyse histologiquement permet la mise en évidence un ADK dans 94% des cas (**Zeitoun et al. 2014 ; Camilo et al. 2016**) :

a. Adénocarcinome lieberkhunien : présente une prolifération tumorale de glandes de lieberküniens, il est gradé en trois :

- **Grade 1** : bien différencié, contenant ≥ 95 % de structures glanduliformes
- **Grade 2** : moyennement différencié, contenant de 50 à 95% de structures glanduliformes.
- **Grade 3** : peu différencié, contenant < 50 % de structures glanduliformes.

b. Adénocarcinome colloïde ou mucineux (17%) :

Présence de proliférations glandulaires tumorales baignant dans des plages de mucine (la composante mucineuse doit dépasser 50% de la tumeur).

c. Adénocarcinome avec un contingent de cellules en bague à chatons associé (4%) :

Représente une prolifération de cellules indépendantes à cytoplasme vacuolaire et à noyau poussé en périphérie. Les autres types histologiques possibles sont :

- Lymphomes malins non hodgkiniens (2%)
- Carcinomes épidermoïdes (0.1%)
- Leiomyosarcome, tumeurs endocrines...

La plupart des tumeurs colorectales sont des ADK résultant majoritairement de la Transformation maligne d'un polype adénomateux, tumeur épithéliale bénigne (60 à 80% des cas) (**Dancourt, 2004**).

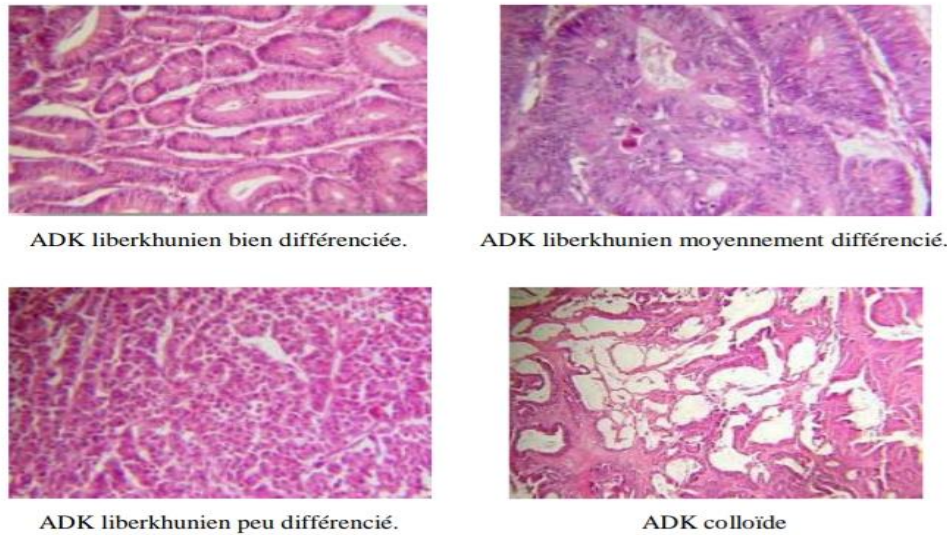


Figure 5: les différents types d'ADK (Sedkaoui, 2015)

4 Les Phases de la carcinogenèse colique

La carcinogenèse colique est un processus d'initiation et de transformation de cellules normale suite à des modifications génétiques et épigénétiques de l'ADN (**Kinzler et Vogelstein, 1996, Smith *et al.*, 2002**). Ce processus est très long et très complexe, pouvant être brièvement simplifié en trois grandes étapes :

4.1 Phase d'initiation

Elle résulte d'une interaction brève et irréversible entre un agent cancérigène et le matériel génétique du tissu cible ; la réaction engendre une lésion moléculaire (ou mutation) qui transforme certaines cellules en cellules quiescentes, phénotypiquement indistinctes des autres cellules, mais qui mémorisent une altération génétique qui sera exprimée lors d'une stimulation ultérieure.

Cette mutation est due à une absence de réparation ou une réparation incomplète ou non conforme de l'ADN. Les proto-oncogènes et les gènes suppresseurs de tumeurs ont un rôle fondamental dans l'apparition du cancer, puisqu'ils coordonnent le développement et la

division cellulaire. Par mutation, ils deviennent des oncogènes en favorisant la prolifération cellulaire (**Troll et Wiesner, 1985**).

4.2 Phase de promotion

Au cours de cette phase, une prolifération des cellules transformées (acquises des mutations) après l'initiation, forment alors des tumeurs, sous l'action d'un agent promoteur qui n'est en lui-même ni mutagène ni cancérigène. En outre, il n'a d'effet biologique que s'il est appliqué en permanence ; quand l'action du stimulus promoteur est supprimée, ses effets disparaissent (**Alberts et al., 2002**).

4.3 Phase de progression

Cette phase correspond donc à l'étape de passage d'une tumeur bénigne à la malignité tumorale et est associée à un changement caryotypique, à une augmentation du taux de multiplication, la dissémination des cellules tumorales dans l'organisme par effraction de l'organe original qui va entraîner des métastases (**Pitot et al., 2006**).

5 Foyer de cryptes aberrantes

La première étape du développement du CC est l'apparition d'une hyper prolifération de l'épithélium colique. Au plan morphologique, la première anomalie décelable est le foyer de cryptes aberrantes (FCA) (**Pretlow, Barrow et al., 1991**).

Il s'agit de cryptes au calibre élargi entourées d'un épithélium épaissi avec une mucosécrétion diminuée. Ces FCA existent sous la forme d'une hyperplasie, c'est-à-dire une augmentation de la prolifération anormale des cellules normales dans un tissu, ou d'une dysplasie, caractérisée par des anomalies cellulaires, nucléaires et cytoplasmiques associées à des anomalies architecturales des glandes. Dans le côlon, la dysplasie est caractérisée par une stratification des noyaux, des mitoses dans les deux tiers supérieurs des cryptes et une raréfaction des cellules caliciformes et représentent à peu près 5% des FCA et est l'équivalent de micro-adénome. Les FCA ne sont pas visibles en routine en coloscopie. Leur détection nécessite l'utilisation de vidéo-endoscopes à optique grossissante (zoom) et de colorants (chromo endoscopie au bleu de méthylène). La prolifération cellulaire anormale tend à l'accumulation des cellules dans la muqueuse et aboutit à la formation d'un polype.

6 Facteur de risque et Prévention

6.1 Facteur de risque

Les facteurs de risque Le CCR atteignent en majorité des personnes âgées d'environ 70, certains facteurs de risque exposent au cancer avant cet âge liés généralement à des facteurs héréditaires (le risque de CCR est environ 2 fois plus fréquent dans la famille d'un patient atteint de ce cancer) (Thierry *et al.*, 2018).

Tableau 1: les factures de risque et les facteurs de protection de cancer du côlon
(Thierry *et al.*, 2018)

| Les facteurs protecteurs | Les facteurs de risque |
|-----------------------------------------------------------------------------------------|--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Alimentation Fibres alimentaires (légumes ; vitamines A, C, D, E) | alimentation : régimes riches en protéines (viandes rouges, brûlées), graisses saturées, graisses animales (œufs, charcuterie, viandes grasses), sucres (blé, riz, maïs) |
| Poids normal Activité physique | Age obésité sédentarité excès calorique |
| | Tabac Alcool |
| participer à une campagne de dépistage se faire dépister en cas d'antécédents familiaux | facteurs héréditaires présence de polypes adénomateux maladies inflammatoires du tube digestif (maladie de Crhon) |
| Aspirine et médicaments anti-inflammatoires | |

6.2 Prévention

La prévention primaire repose essentiellement sur le contrôle des facteurs de risque (arrêt du tabagisme et réduction de la consommation d'alcool), la modification des habitudes de vie (augmentation de l'activité physique, de la part des fibres dans l'alimentation et de la

consommation de laitages, réduction de la consommation de viandes et de charcuterie) et la normalisation du poids. Les facteurs protecteurs sont donc la pratique d'une activité physique (CC uniquement) une alimentation riche en fibres, et notamment avec la consommation de céréales complètes(**Clicours.com**).

7 Traitements du cancer colorectal

Selon le stade du CCR, son emplacement, et son type histologique, on peut avoir recours à différents traitements, palliatifs ou curatifs, selon le but visé :

7.1 La chirurgie

La chirurgie correspond à une résection colique, appelée « Colectomie », qui consiste à retirer la zone du colon touchée avec une marge de sécurité de 5 cm autour de la tumeur (**Garnier et Delamare, 1972**).

Dans le cas où la tumeur a envahi les ganglions ou tissus voisins du colon, la chirurgie est accompagnée d'une chimiothérapie dite « adjuvante ». S'il y a des métastases, deux chirurgies sont réalisées, une pour la tumeur primitive et l'autre pour les métastases, avec un traitement chimio thérapeutique entre les deux (**INCa, 2010**).

7.2 La chimiothérapie

La chimiothérapie peut être prescrite à tous les stades du CCR à l'exception du cancer in situ. Elle est prescrite après une chirurgie dans le but de limiter les risques de récurrence, dans ce cas, elle est dite adjuvante.

Dans le cas d'un CCR métastatique, elle est prescrite soit avant l'opération (néo adjuvante) afin de la faciliter, soit en traitement principal lorsque cette dernière n'est pas engageable, on parle alors de chimiothérapie palliative (**Carol et Oncolie, 2009**).

7.3 La radiothérapie

Utilisée pour le cancer du rectum, la radiothérapie consiste à irradier la tumeur par des rayonnements afin de détruire les cellules cancéreuses et freiner la progression tumorale tout en épargnant les tissus sains, on parle de traitement locorégional (**Parente, 2010**).

8 Symptômes et diagnostic

8.1 Diagnostic du cancer colorectal

- Les signes principaux

- Les troubles du transit intestinal : constipation d'apparition récente, une diarrhée ou une alternance diarrhée/constipation.

- Les hémorragies à types melænas, « cancer du côlon droit » et de rectorragie indolore, isolée pour les localisations basses.

- Les douleurs abdominales : c'est un signe très fréquent, à type colique typique ou à types de tension ou de gêne.

•Les autres signes

- Une anémie ferriprive.

- Altération de l'état général : il s'agit de signes moins caractéristiques tels que des douleurs pelviennes ou périnéales, ou de troubles urinaires(**Bedouin et al., 1983 ; Elias et al., 1994**).

- La symptomatologie est typique avec des troubles digestifs plus ou moins importants qui imposent une consultation médicale dès qu'ils deviennent chroniques. Le pharmacien d'officine peut jouer un rôle essentiel de conseil pour prévenir les facteurs de risque (**Actualités pharmaceutiques, 2018**).



CHAPITRE III :

GINGEMBRE

1 Définition

Le terme « Gingembre » est dérivé du nom anglais ginvere. Cette plante est aussi appelée Zingiberies en grec et Zingiberi en latin (**Bode et Dong, 2011**), bien que dans la médecine indienne le Zingiber officinale soit connue en tant que «vishwabhesaj», qui veut dire «remède universel» (**Specket al., 2014**).

Depuis plus de 3000 ans, cette plante médicinale ou bien épice orientale a traversé la mer Méditerranée pour la première fois grâce aux phéniciens pour arriver en Europe durant l'Empire romain dès le premier siècle (**Gigon, 2012**).

Le Gingembre a une réponse après dans l'Égypte antique comme un composant des techniques de momification. La production de gingembre comme une racine tonique est apparue depuis plus de 5000 ans chez les Indiens et les Chinois pour traiter de nombreuses affections. Aujourd'hui, cette plante est cultivée dans les régions tropicales humides, bien que l'Inde reste le plus grand producteur (**Bode et Dong, 2011**).

2 Classification

Cette plante est classée comme suit :

Tableau 2: classification de la plante (Joladet al., 2005)

| | | | |
|--------------------|---------------|----------------|----------------------------|
| Règne | Végétal | Ordre | Zingiberales |
| Sous-règne | Trachéophytes | Famille | Zingiberaceae |
| Classe | Liliopside | Genre | Zingiber |
| Sous-classe | Zingiberidae | Espèce | <i>Zingiber Officinale</i> |

3 Description botanique du gingembre

Zingiber officinale de la famille Zingiberaceae est une plante herbacée vivace tropicale d'une hauteur de 90 cm en culture, poussant dans des zones humides ensoleillées (Braga *et al.*, 2006).

3.1 Partie souterraine (rhizome)

Son épais rhizome est horizontal, mesure en moyenne 10 cm de longueur, 2 cm de largeur et 1,5 cm d'épaisseur, il est constitué de tubercules globuleux ramifiés, qui ressemblent aux doigts de la main, possède une chair jaune pâle, juteuse, d'odeur aromatique avec une saveur chaude et piquante (Faivre *et al.*, 2006).

3.2 Partie aérienne

Cette partie est composée de feuilles linéaires lancéolées de 15 à 20 cm de longueur et de 2.5 cm de largeur. D'une tige pouvant aller de 1,5 m à 3m de longueur. Il existe deux sortes de tiges ; les tiges stériles, hautes de 60 à 120 cm, comportant 8 à 12 feuilles ; les tiges fertiles, beaucoup plus courtes, 15 à 25 cm terminés par une inflorescence vert pâle portant des fleurs à ovaire infère et à staminode pétaloïde (Euring, 2015).

Cette plante développe des fleurs très parfumées, blanches et jaunes avec des rayures rouges sur les lèvres. Dont La floraison a lieu entre août et novembre. Ses fruits sont des capsules trivalves contenant des graines noires (Faivre *et al.*, 2006).



Figure 6: Aspect général du *Zingiber officinale* Roscoe (Gigon, 2012).

4 Activités biologiques et utilisation du *Zingiber officinale*

Le Gingembre est l'une des épices les plus utilisées dans le monde, surtout dans les pays D'Asie du Sud-est. C'est aussi une plante médicinale largement utilisée dans la médecine chinoise, l'Ayurveda et la médecine grecque (**Rong et al., 2009**).

Depuis l'antiquité, le rhizome du Gingembre a été utilisé en médecine alternative grecque, romaine, asiatique, indienne, sri-lankaise, tibétaine, méditerranéenne et arabe. Le Gingembre est utilisé pour traiter les rhumes, les maux de tête, les nausées, les troubles gastriques, l'arthrite. Il a été recommandé pour l'utilisation en tant que carminatif, diaphorétique, antispasmodique, expectorant, stimulant circulatoire, stimulant de l'appétit, anti-inflammatoire, diurétique.

4.1 Activité antibactérienne et antivirale

Les recherches récentes sur l'huile, les oléorésines, les extraits et les molécules actives du gingembre présentent diverses propriétés, soit activité antivirale, respiratoire, anti VIH1 soit activité antibactérienne. (**Schnitzler et al., 2007 ; Lee et al., 2008 ; Chang et al., 2013**).

Il réduit les symptômes de la fièvre, les états grippaux, la toux, les angines, l'asthme et les allergies (**Platel et Srinivazan, 2004**).

4.2 Propriété anti-inflammatoire

Les composants anti-inflammatoires du Gingembre sont le gingérol, le shogaol, le paradol et la zingérone, ils permettent d'abaisser certaines douleurs (**Bartels et al., 2015**).

- Les douleurs musculaires et articulaires (l'arthrite, l'arthrose et les rhumatismes) ;
- Les blessures et les fractures ;
- Les œdèmes et les douleurs intestinales (**Grzanna et al., 2005**).

Les gingérols inhiberaient la synthèse des prostaglandines et des leucotriènes augmentant ainsi l'aspect antiulcéreux et anti-inflammatoire (**Faivre et al., 2006**).

4.3 Propriété antioxydante

L'activité antioxydante du Gingembre est due principalement aux 6-gingérol, 6-shogaol, 8-gingérol et 10-gingérol (**Sharma et al., 2009 ; Atashak et al., 2014**). Le Gingembre

est très intéressant sur le plan cosmétique puisqu'il contient plusieurs composés antioxydants. Ces derniers protégeant les cellules contre les dommages causés par les radicaux libres. Il contient également du cuivre, nécessaire à la formation du collagène, des études ont montré son effet sur les rides et l'élasticité de la peau (**Baobab, 2011**). Aussi, la consommation du Gingembre aide à lutter contre l'action des radicaux libres et de prévenir les maladies neurodégénératives et certains cancers comme le cancer de la prostate (**Aggarwal et Shishodia, 2006 ; karna et al., 2012**). L'intérêt supplémentaire est que certains de ces antioxydants résistent à la cuisson, et sont même activés par la chaleur, ce qui pourrait expliquer l'augmentation de l'activité antioxydante du Gn cuit (**Shobana et Naidu, 2000**).

4.4 Propriété anticancéreuse

L'effet chimio préventif du gingembre sur le cancer a été observé dans les recherches sur le cancer de la peau, le cancer gastro-intestinal, le CC et le cancer du sein. Son effet implique un mécanisme qui aide à piéger les radicaux libres, aux voies antioxydantes, à l'altération des expressions géniques et à l'induction de l'apoptose, entraînant ainsi une diminution de l'initiation, de la promotion et de la progression tumorale (**Ramakrishnan, 2013; Ghasemzadeh et al., 2015**).

PARTIE PRATIQU

Objectifs et intérêts de l'expérience

À partir des recherches menées sur la plante de gingembre, cette dernière offre plusieurs possibilités adaptées à une utilisation dans le domaine de la pharmacie : antibactérienne et antivirale, anti-inflammatoire, antioxydante et anticancéreuse. Le but de notre étude était d'évaluer l'activité chimio-préventive de l'extrait de la plante Gingembre sur le cancer colique chez le rat induit par le carcinogène Diméthylhydrazine (DMH).

1 Matériels et méthodes

1.1 Matériel biologiques et conditions d'élevage

1.1.1 Élevage des rats

Cette étude a été réalisée sur 21 rats femelles blancs Albinos de la souche Wistar, pesant entre 174 à 240 g. Ces rats ont été soumis à une période d'adaptation de 20 jours au niveau de l'animalerie de la faculté des sciences de la nature et de la vie, l'université Constantine 1 à une température de 22°C et une photopériode naturelle.

Les rats sont élevés dans des cages en plastique qui sont tapissées d'une litière constituée de copeaux de bois. Les cages ont été entretenues de façon permanente et régulière deux à trois fois par semaine et nettoyées à fond pour éviter la contamination microbienne et se débarrasser des mauvaises odeurs pour assurer le confort et le bon état hygiénique des rats.



Figure 7: Élevage des rats

1.2 Matériel Végétal

Les rhizomes frais utilisés dans ce travail sont achetés au niveau du marché local.



Figure 8: Les rhizomes frais de Gingembre.

2 Méthodes

2.1 Préparation du jus de Gingembre

Les rhizomes du gingembre sont lavés soigneusement afin d'éliminer les impuretés et les Poussières, puis coupés en petits morceaux et broyés dans un mixeur électrique jusqu'à l'obtention d'un homogénat de gingembre, ce dernier est filtré à l'aide d'une compresse pour en extraire un jus.

L'extrait (jus de gingembre) obtenu est mis en flacon et placé au réfrigérateur. Cette opération est refaite chaque semaine.



Figure 9: Préparation du jus de Gingembre.

3 Application des traitements

3.1 Induction du cancer colique (lésions précancéreuses ou FCA)

Le cancer colique a été provoqué par le carcinogène du côlon DMH (1,2- diméthylhydrazine). C'est un cancérigène hautement spécifique de l'épithélium colique qui induit les étapes d'initiation et de promotion de la cancérogenèse colorectale produisant des lésions tumorales colorectales de manière dose dépendante chez le rat (Martina et Anton, 2005).

3.2 Préparation du carcinogène DMH

Une quantité de poudre de DMH dont la dose est de (20mg/kg) est dissout dans du NaCl (0.9%).



Figure 10 : Préparation du carcinogène

4 Traitement des rats

Les rats ont été répartis en 4 lots expérimentaux, le traitement a été réalisé pour une période de 5 semaines, comme suit:

Tableau 3: répartition des lots de différents traitements

| | |
|------------------------------------|----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------|
| Lot 1 : Témoin | Rats témoins n'ayant reçu aucun traitement. |
| Lot 2 : DMH | Rats ont reçu une injection intrapéritonéale du carcinogène à raison de 20mg/kg de poids corporel une fois par semaine pendant deux semaines. |
| Lot3 : (DMH+Gn200mg/kg) | Rats traités par le carcinogène + l'extrait (jus de Gn). <ul style="list-style-type: none">• l'extrait de Gn est administré par gavage en premier pendant une semaine (jour par jour) à raison de 200 mg/kg du poids corporel pendant 5 semaines.• le carcinogène est ensuite administré une semaine après (selon le protocole du 2ème lot), parallèlement avec le traitement par l'extrait de la plante. |
| Lot 4 : (DMH+TP400mg/kg) | Rats traités par le carcinogène + l'extrait Gn(jus), selon le même protocole du 3ème lot. |

**Figure 11:** Administration de l'extrait par gavage (Lot 3 et 4).



Figure 12: Administration du carcinogène spécifique par voie intrapéritonéale

(Lot 2 + 3 + 4)

5 Dissection et prélèvement des côlons

Une fois le traitement terminé, les rats sont anesthésiés avec du chloroforme sous une cloche pendant 2 à 3 minutes. Ensuite les rats sont fixés en décubitus dorsal sur une plaque en liège. Une incision est réalisée de l'orifice uro-génital jusqu'au cou. Après, les colons sont soigneusement et immédiatement prélevés, nettoyés, et rincés avec du NaCl à 0,9 % et débarrassés de leurs tissus adipeux. Ensuite, les colons sont ouverts longitudinalement et coupés en trois parties égales, proximal, moyen et distale, puis sont fixées à plat dans du formol à 10% pendant une période de 24h jusqu'à l'observation microscopique.



Figure 13: Mise en évidence du colon après anesthésie et sacrifice du rat.

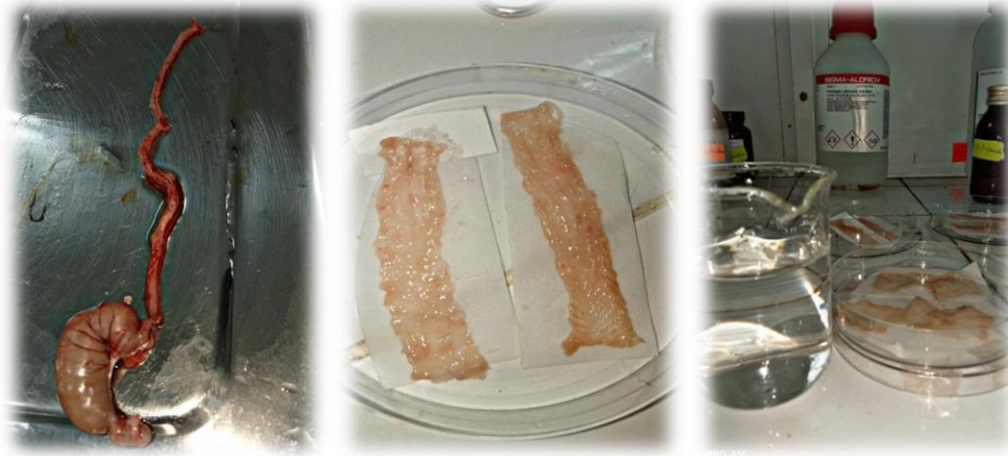


Figure 14: Prélèvements des colons et fixation dans du formol à 10%.

6 Coloration et domptage de FCA (foyers de cryptes aberrantes)

Vingt-quatre heures après la fixation au formol, le côlon est d'abord rincé à l'eau distillée, puis la muqueuse est enduite de quelques gouttes de bleu de méthylène à 0.02 % pendant 10 minutes, puis rincée à l'eau distillée. Le côlon est placé sur des lames pour être observé au microscope (10x10). Cette opération est effectuée au fur et à mesure de la lecture des lames, car les côlons se dessèchent rapidement.

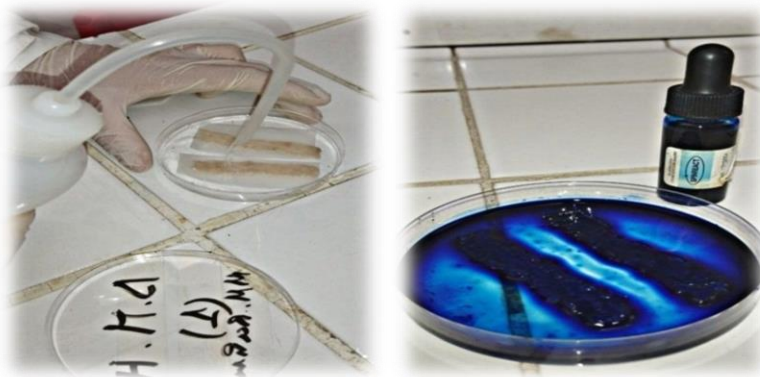


Figure 15: Coloration des segments coliques avec le bleu de méthylène (0.02%)

6.1 Critères de différenciation par rapport aux cryptes normales

Ils sont composés d'une, deux, trois, quatre ou plusieurs cryptes regroupées en foyer.

- Ils présentent une coloration plus foncée.
- Un aspect élargi avec une augmentation de l'espace intercryptique entourée d'un épithélium épaissi.
- Une taille supérieure aux cryptes environnantes normale.
- Une structure surélevée par rapport au reste des cryptes.

On peut classer les cryptes comme FCA si elles possèdent au moins deux critères parmi les trois principaux suivants : une coloration plus intense, une paroi épaisse et une forme allongée.

RÉSULTATS

1 Influence du traitement sur la croissance corporelle des rats

Nos résultats montrent une évolution non significative de poids corporel chez les rats des lots Témoin, DMH, DMH+Gn200mg/kg et DMH+Gn400mg/kg.

Tableau 4: variation du poids corporel (g) initial et final et du gain de poids chez les rats témoins et traités après 6 semaines de traitements.

| | Témoin | DMH | DMH+ Gn200mg/kg | DMH+ Gn400mg/kg |
|------------------|-------------|-------------|--------------------|--------------------|
| Poids initial(g) | 203.7±3.141 | 197.3±18.10 | 195.2±25.10 | 204.7±22.39 |
| Poids final (g) | 205±209 | 200.3±17.35 | 212.3±26.17 | 217±21.18 |
| Gain de poids(g) | +1.3 | +3 | +17.1 | +12.3 |

2 Effet de l'extrait frais de *Gingembre officinale* et du carcinogène sur le nombre totale et l'induction des foyers de cryptes aberrantes (FCA)

L'effet préventif des deux doses (Gn200mg/kg et Gn400mg/kg) de l'extrait frais sur l'incidence et le nombre total des FCA chez les rats traités par le carcinogène est présenté dans le Tableau(05), nos résultats révèlent, que l'incidence des lésions précancéreuses présente 100% chez les animaux traités par le carcinogène et la dose 400mg/kg.

Par contre, il présente 70% chez les rats traités par la dose 200mg/kg de l'extrait frais de la plante.

En outre, le nombre total des FCA par côlon chez les lots traités par (Gn200mg/kg et Gn400mg/kg) est non significativement diminué par rapport au lot DMH.

Tableau 5: Effet de l'extrait frais de *Gingembre officinale* sur l'induction et le nombre totale des FCA chez les rats traités par le carcinogène.

| Lots | Incidence | Nombre totale des FCA/colon |
|------------------------|------------------|------------------------------------|
| Témoin | 0/6 | 0 |
| DMH | 6/6 | 151.7±120.7 |
| DMH+ Gn200mg/kg | 5/6 | 41.60±13.15 |
| DMH+Gn400mg/kg | 6/6 | 46.83±28.32 |

3 Effet de l'extrait frais de *Gingembre officinale* et du carcinogène sur multiplicité des foyers de cryptes aberrantes (FCA)

L'effet préventif des deux doses (Gn200mg/kg et Gn400mg/kg) de l'extrait frais sur la multiplicité des FCA chez les rats traités par le carcinogène est mentionné dans la figure 14.

Nos résultats montrent que l'administration de l'extrait frais à atténuer la multiplicité des lésions précancéreuses, ceci apparait dans la diminution significative des FCA à 2 cryptes. Et aussi la diminution remarquable des FCA à 3 cryptes et des FCA > 4 cryptes par rapport au lot de DMH.

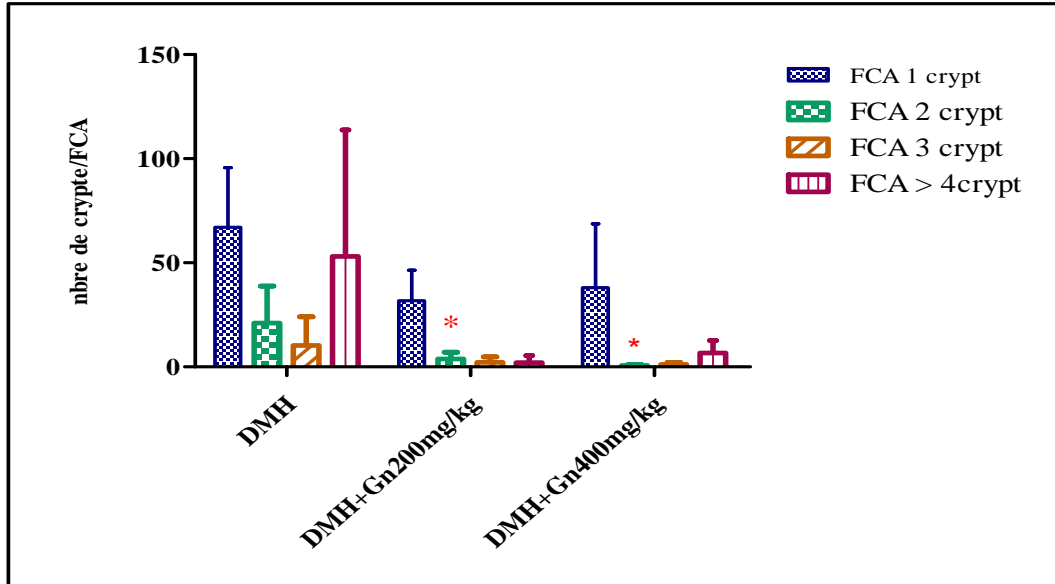


Figure 16: Effet de l'extrait frais de *Gingembre officinal* sur la multiplicité des FCA chez les rats traités par le carcinogène.

*($P < 0.05$) : Différence significative comparant au DMH.

4 Localisation et distribution des foyers de cryptes aberrantes induit par le carcinogène

Les résultats de la figure 15 révèlent que la majorité des FCA sont localisés dans le côlon Distal, nos résultats montrent qu'il existe une dominance non significative du nombre de FCA dans le côlon distal par rapport au côlon proximal et côlon moyen chez les rats traités par le DMH.

De plus, chez les rats traités par (DMH+Gn 200 mg/kg) la majorité des FCA sont localisés dans le côlon proximal par rapport au côlon moyen et côlon distal.

En outre, la majorité des FCA sont localisés dans le côlon moyen par rapport au côlon proximal et côlon distal chez les rats traités par (DMH+Gn400mg/kg).

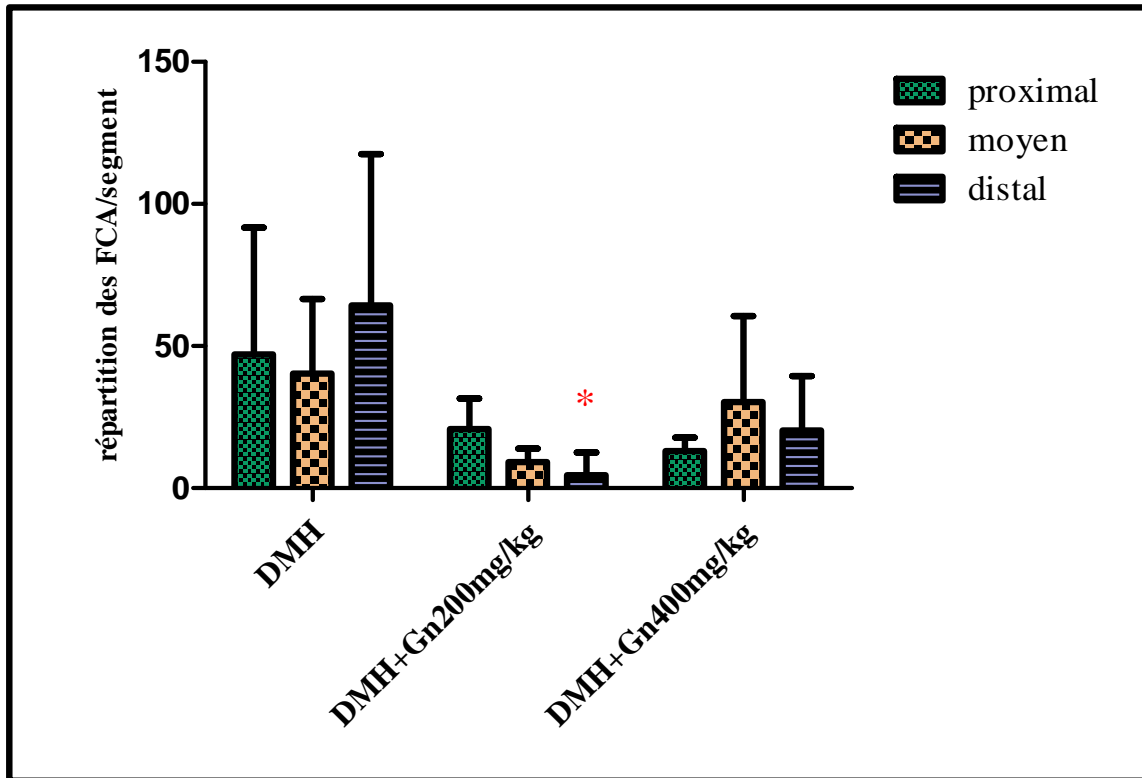


Figure 17: Distribution des foyers de cryptes aberrantes dans le colon proximal, moyen et distal chez les rats traités par le carcinogène et l'extrait de Gingembre.

*($P < 0.05$) : Différence significative comparant au DMH.

5 Effet du carcinogène sur la muqueuse colique

Après lecture au microscope des côlons prélevés sur les rats, on observe que :
Les rats témoins présentent une muqueuse colique avec des cryptes intestinales normales.
Les rats ayant reçu le carcinogène ainsi que les rats traités par le DMH et l'extrait frais du Gingembre développent des FCA sur la muqueuse de leurs côlons.

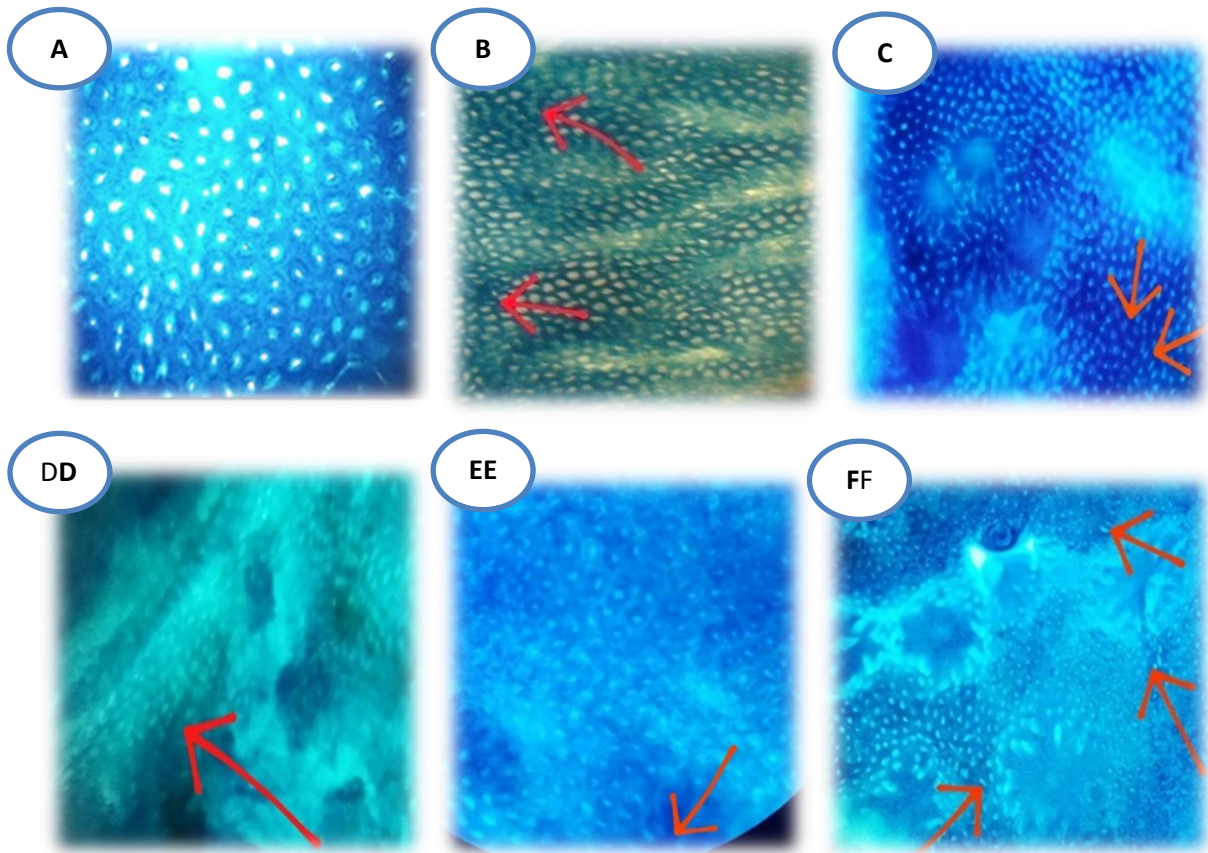


Figure 18 : Observation microscopique des FCA.

(A) muqueuse colique saine d'un rat témoin.

(B) (F) : FCA à 2 cryptes aberrantes.

(C) : FCA à 3 cryptes aberrantes.

(D) : FCA à 4 cryptes aberrantes.

(E) : FCA multicryptique.

DISCUSSION

Le gingembre est largement utilisé comme additif alimentaire en Inde, où l'incidence du cancer du côlon est faible par rapport à la population occidentale. Jusqu'à présent, peu d'études ont évalué l'effet du gingembre sur les changements biochimiques survenant chez les rats porteurs de tumeurs coliques (**Manju et Nalini, 2014**).

Dans ce même contexte, nous avons tenté de tester l'effet du gingembre contre la formation et l'évolution des lésions précancéreuses induites chez les rats en utilisant les foyers de cryptes aberrantes comme biomarqueurs.

En effet, le rhizome de gingembre contient de l'oléorésine composée de shogaol et de gingérol, qui peuvent accélérer le transit intestinal. Il contient aussi des huiles essentielles, de l'amidon, des multivitaminés (B1, B2, B3, C) et des minéraux (manganèse, phosphore, magnésium, calcium, sodium, fer) pour un effet rafraîchissant (**Gigon, 2012**).

De plus, il a été démontré que plusieurs constituants du gingembre, dont le gingérol, le shogaol et la zingérone, possèdent des activités antioxydantes *in vitro* et possèdent également de nombreuses activités pharmacologiques et physiologiques intéressantes *in vivo* telles que des effets anti-inflammatoires, analgésiques, anti carcinogènes et cardiotoniques (**Manju et Nalini, 2014**).

Dans une étude menée par (**Karaca et al., 2010**), chez des souris C57BL/6 pendant 12 semaines, l'injection de DMH a provoqué 100% de dysplasie épithéliale et des lésions précancéreuses, un large éventail de tumeurs dans le tractus gastro-intestinal des souris, en outre, la majorité des tumeurs ont été trouvés dans l'intestin grêle et le côlon selon les études respectives (**Rowlat et al., 1969 ; Newmark et al., 2001**).

Nos résultats indiquent que la croissance corporelle des rats de tous les lots expérimentaux a subi une évolution physiologique et aucune perte de poids n'a été enregistrée.

Dans une étude menée par (**Shanshan et al., 2021**), sur des souris présentant une colite ulcéreuse induite chimiquement par le DSS (Sulfate de dextran sodique), qui est un promoteur de la cancérogénèse colique, les résultats ont indiqué que le gingembre a non seulement rétabli la perte de poids chez les souris atteintes de colite d'une part, mais également à inhibé la

progression de la colite, a atténué les lésions du côlon, et a régulé le microbiome fécal. Ceci a été expliqué par le fait que le gingembre a pu améliorer la colite en restaurant la diversité et les fonctions du microbiome intestinal.

Par ailleurs, le traitement par le DMH induit la formation et la multiplicité des FCA, ce qui reflète le stade d'initiation du cancer du côlon chez le rat (**Venkatachalam et al., 2016**).

Dans la présente étude, nous avons obtenu des résultats similaires, effectivement, l'incidence des lésions précancéreuses a été estimée par 100% chez les groupes DMH et (DMH+400mg/kg), et 70% chez le groupe (DMH+200mg/kg), après 6 semaines de traitement.

Concernant la formation des FCA, le jus du gingembre a pu réduire le nombre total de ces lésions ainsi que la multiplicité, ceci est apparu clairement dans la diminution significative des foyers à 2 cryptes par rapport au groupe DMH.

Nos résultats sont en accord avec ceux de **Manju et Nalini (2014)**, qui ont montré que le nombre de tumeurs ainsi que l'incidence du cancer colique ont été considérablement réduits lors du traitement au gingembre.

De même, la supplémentation en zingérone chez les rats traités au DMH a entraîné une diminution significative de l'incidence des tumeurs et de la formation de FCA avec modulation simultanée de la peroxydation des lipides tissulaires et du statut antioxydant. Ceci suggère que la zingérone inhibe efficacement la carcinogenèse du côlon induite par le DMH chez les rats Wistar (**Vinothkumar et al., 2014**).

Le gingembre est doté des potentialités biologiques, c'est un anti-inflammatoire puissant qui agit en inhibant la biosynthèse des prostaglandines et des leucotriènes (**Ghosh et al., 2011**). De même, le gingembre inhibe la prolifération cellulaire du cancer du côlon (**Yan et al., 2013**).

Dans cette étude, nos résultats ont révélé aussi que les FCA sont répandues dans le colon distal par rapport au colon proximal et au colon moyen chez les rats traités par le DMH, en revanche, chez les rats traités par (DMH +Gn 200 mg/kg) la majorité des FCA sont répandues dans le côlon proximal par rapport au côlon moyen et côlon distal alors que la majorité des FCA est répandue dans le côlon moyen par rapport au côlon proximal et côlon distal chez les rats traités par (DMH +Gn400mg/kg). Nos résultats se rapprochent de l'étude de **McLellan et**

Bird(1988), qui a démontré que les FCA sont majoritaires dans les segments distaux du colon du rat que dans le colon proximal.

CONCLUSION

Conclusion

La plante de gingembre officinale, qui appartient à la famille des Zingiberaceae, est l'une des plantes les plus importantes qui possède de nombreuses valeurs médicinales et nutritionnelles. Il est considéré aussi comme une herbe sûre avec des effets secondaires minimes. Cela nous a poussés à mener cette étude qui vise à évaluer l'effet anticancéreux de l'extrait frais de cette plante chez les rats Albinos Wistar femelles présentant des lésions précancéreuses induites par le carcinogène DMH.

Les résultats obtenus nous ont permis de tirer les conclusions suivantes :

- ❖ l'injection intrapéritonéale de DMH à raison de 35 mg/kg de poids corporel chez les rats provoque l'apparition des lésions précancéreuses de types FCA, facilement détectables en microscopie optique, après coloration du côlon au bleu de méthylène.
- ❖ Le gavage des rats par l'extrait frais de la plante à raison de (200mg/kg et 400mg/kg) semble diminuer le nombre des FCA, la multiplicité des cryptes par FCA à un stade précoce de la carcinogénèse colique.
- ❖ La majorité des lésions (FCA) ont été réparties dans les différents segments coliques comme suit :
 - ✚ Une dominance non significative du nombre de FCA dans le côlon distal par rapport au côlon proximal et côlon moyen chez les rats traités par le DMH.
 - ✚ chez les rats traités par (DMH+Gn 200 mg/kg) la majorité des FCA sont localisés dans le côlon proximal par rapport au côlon moyen et côlon distal.
 - ✚ Et chez les rats traités par (DMH+Gn 400 mg/kg) la majorité des FCA sont localisés dans le côlon moyen par rapport au côlon proximal et côlon distal.

À partir de ces résultats, nous concluons que :

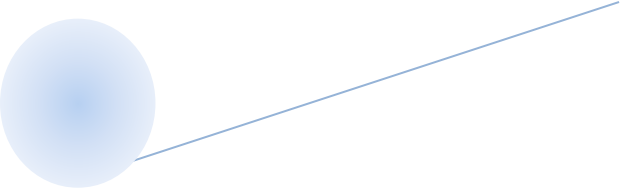
Cette plante a le potentiel d'être développée pour la future phytothérapie, mais elle nécessite des explorations supplémentaires, et de prolonger la durée du traitement afin d'évaluer l'effet du traitement prophylactique sur l'apparition des adénocarcinomes.

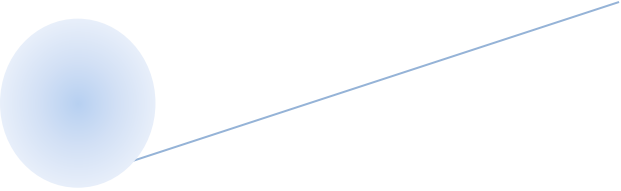
RÉFÉRENCES

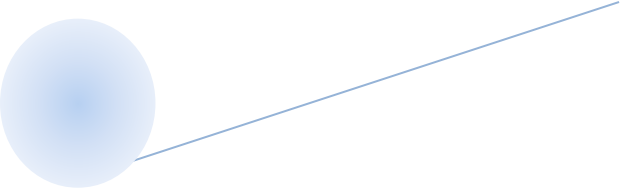
References Bibliographiques

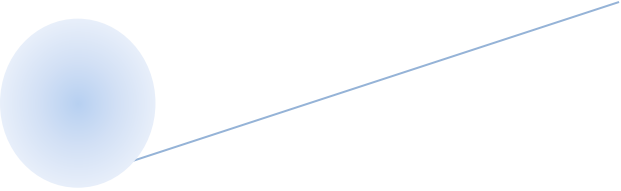
1. Actualités pharmaceutiques 57 (577), 22-23, 2018.
2. **Aggarwal B.B. et Shishodia S., 2006** - Molecular targets of dietary agents for prevention and therapy of cancer. *BiochemPharmacol May.*, 14(10):1397-421p.
3. **Alan S., MBBS., FRCPath., James S., Lowe., BMedSci., et al., 2006** –histologie humaine. 3ème édition, Ed. Elsevier Masson, 480 p.
4. **Alberts B, Johnson A, Lewis J, Raff M, Roberts K. et Walter P., 2002** -Molecular Biology of the Cell. Fourth Edition. New-York: Garland Science 23:42-46.
5. **Atashak S., Peeri M., Azarbayjani M. A., et Stannard S. R., 2014** - Effects of ginger (Zingiber Officinale Roscoe) supplementation and resistance training on some blood oxidative stress markers in obese men. *Journal of Exercise Science & Fitness.*, 12, 26-30 p.
6. **Baobab des saveurs., 2011.** Fiche technique de la poudre gingembre. Sénégal Beagehold MA. (1998). Heterogeneity of endothelial function within the circulation. *CurropinNephrolHypert*, 7:71-8 p
7. **Bartels E.M., Folmer V. N., Bliddal H. R. D. Altman Juhl C., Tarp S., Zhang W. et Christensen R. (2015).** Efficacy and safety of ginger in osteoarthritis patients: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials, osteoarthritis and cartilage, 23: 13-21.
8. **Bedouin Det Kerbrat P. (1983).** Les cancers colorectaux. Cancérologie. France ; édition les LILAS, collection heure de France. (10) : 154-8.
9. **Braga M. E. M., Moreschi S. R. M., Meireles M. A. A. 2006**-Effects of Supercritical Fluid Extraction on Curcuma longa L. and Zingiber Officinale R. *Starches, Carbohydrate Polymers*, 63: 340-346.
10. **Bode AM. Dong I F F. et Wachtel-Galor S., 2011** - *Etude de l'effet d'un régime irrégulier du Zingiber officinale sur le réarrangement de la matrice extracellulaire de différents segments de l'aorte chez les rats Albinos Wistar traité par une dose cytotoxique du DL-Méthionine.* Mémoire Master (2015), Herbal Medicine-Bimolecular and chemical Aspects, 2ed Edition CRC Press, 20 p.
11. **Bounesjar A. et Smaili F., 2012** - GROS PLAN sur le cancer colorectal. *Santé Mag*, PP. 38- 28.

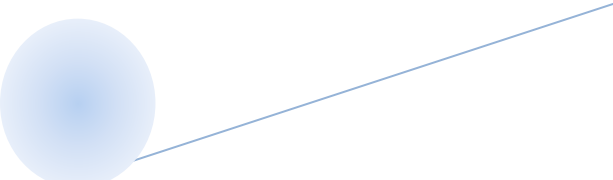
- 
12. **Bouxi H., 2012** - *Les plantes médicinales et diabète de type 2 (à propos de 199 cas)*.
Thèse de doctorat, Faculté de médecine et de pharmacie, Université sidi Mohammed ben Abdallah de Fès (Maroc).
 13. **Chang J. S., Wang K. C., Yeh C. F., Shieh D. E et Chiang L. C., 2013** - Fresh Ginger (Zingiber Officinale) has Anti-viral Activity against Human Respiratory Syncytial Virus in Human Respiratory Tract Cell Lines, *Journal of Ethnopharmacology*, 145: 146- 151 p.
 14. **Chang WWL., 1978** - Histogenesis of symmetrical 1,2- Diméthylhydrazine-induced neoplasms of the colon in the Mouse², *J Nat Cancer Ins*,60:1405–18.
 15. **Clicours.com.**
 16. **D. Gallot., 2006** « Anatomie chirurgicale du côlon », EMC Techniques chirurgicales - Appareil digestif.
 17. **Dancourt V. et Faivre J., 2004** - Epidémiologie et dépistage des cancers colorectaux. *Rev Prat*, 54 (2) : 13542.
 18. **De Gramont A., Housset M., Norddinger B. et Rougier P., 2012** -*Le cancer colorectal en question*. Fondation ARCAD ; 2ème Edition. PP. 1-73.
 19. **DeepaReddy, Corey A. Siegel, Bruce E. Sands et Sunanda Kane**, « Possible association between isotretinoïn and inflammatory boweldisease », *The American Journal of Gastroenterology*, vol. 101, no 7, **1er juillet 2006**, p. 1569–1573 (ISSN 0002-9270, PMID 16863562, DOI 10.1111/j.1572-0241.2006.00632.x, lire en ligne [archive], consulté le 15 février 2017).
 20. **Dr Serge Rafal., 2016** -Ben mon Côlon!, Leduc s. Editions 2016.
 21. **Elide montesi.,2009** - Diminuer la mortalité du cancer colorectal : une nécessité. *Revue de la médecine générale* ,260 :52-59.
 22. **Fabre E, Spano JP, Atlan D, Braud AC, Mitry E. et Paniset.**
 23. **Faivre J., 2000**- Cancer of the colon: an update. *Bull cancer*, suppl 4:5-20.
 24. **Faivre Cl., Lejeune L., Staub H et Goetz P.,2006** -Zingiber officinale Roscoe, *Phytothérapie*, 2 : 99-102 p.
 25. **Maloine., 1972** - *Garnier et Delamare. Dictionnaire des termes techniques de médecine*. 19eme Ed, RELIE(cartonnage editeur), 1215 p.

- 
26. **Garnier et Delamare., 1972** - *Dictionnaire des termes techniques de médecine*. Éditions Maloine.
 27. **Ghasemzadeh A., Jaafer H. Z. E. et Rahmat A., 2015** - Optimization protocol for the extraction of 6-gingerol and 6-shogaol from *Zingiber Officinale* var. *rubrum* The lade and improving antioxidant and anticancer activity using response surface. *BMC Complementary and Alternative Medicine*. 15:1-10.
 28. **Gião, M., Pestana, D., Faria, A., Guimarães, J., Pintado, M., Calhau, C., et al., 2010** - Effects of Extracts of Selected Medicinal Plants upon Hepatic Oxidative Stress. *Journal of Medicinal Food*, 13(1), 131-136. <https://doi.org/10.1089/jmf.2008.0323>.
 29. **Gigon F., 2012** - Le Gingembre, Une Epice Contre la Nausée. *Phytothérapie*, 1: 87-91.
 30. **Gigon. F., 2012** - Le gingembre, une épice contre la nausée. *Phéto.*, 10:87-91 p.
 31. **Gillan P. et ChistopherRD., 2004** - La physiologie humaine. Edition Masson P435-438.
 32. **Ghosh S, Banerjee HI, Mullick J. er Banerjee., 2011**- Species-specific AFLP markers for identification of *Zingiber Officinale*, *Z. montanum* and *Z. zerumbet* (Zingiberaceae). *Genet Mol Res* 8:218-29.
 33. **Gramont, A. Housset, M. Norddinger, B. et Rougier, P 2012** - *Le cancer colorectal en Question*, Fondation ARCAD, 2 ème Ed: 1-73.
 34. **Grzanna .R, Lindmark .L et Frondoza .CG., 2005** - «Ginger an herbal medicinal product with broad anti-inflammatory actions,» *Journal Medical of Food*, 125-132 p.
 35. **Guenard H.** Physiologie humaine. Créé en 2001 <http://www.wikipedia.Org/wiki/latin>, (consulté le 12 avril 2023). P. 440.
 36. **Guo S, Geng W. Chen S. Wang. Rong X. Wang S., 2021** - Ginger Alleviates DSS-Induced Ulcerative ColitisSeverity by Improving the Diversity and Function of Gut Microbiota. *Front. Pharmacol*, 12:632569.
 37. **Guyton Q. et Hall A., 2002** - *Précis de physiologie médicale*. 2ème Edition. P. 808.
 38. **Hansen L., Skeie G., Landberg R., Lund E., Palmqvist R., Johansson Iet al., 2012**- Rectal Cancer: 20% Risk Reduction Thanks to Dietary Fibre Intake. Systematic Review and Meta-Analysis. *Intake of dietary*.
 39. **Heath., Lowe., Stevens., Young., 2006** - *Atlas d'histologie fonctionnelle de weater*. 2e edition p:263.
 40. **Institut national du cancer Rapport scientifique. (2010-2011).**

- 
41. **Jesus Cardenas**, Directeur médical de Doctissimo, **08 mars 2017**.
 42. **Jolad SD, Lantz RC, Chen G.J., Bates RB, Timmermann BN.,2005** - Commercially Processed dry ginger (Zingiber Officinale) : composition and effects on LPS stimulated PGE2 Production. *Phytochemistry*, 66 (13):1614-35 p.
 43. **Karaca O, Ertekin T, Canöz Ö et al., 2010**- Experimental colon tumorigenesis induced by 1,2 diméthylhydrazine in Balb/C mice. *Turkish Clin J Med Sci.*,30:1015–24.
 44. **Karna P., Chagani S., Gundala S. R., Rida P. C., Asif G., Sharma V et al., 2012** - Benefits of whole ginger extract in prostate cancer. Feb, doi: 10.1017 / S0007114511003308. Epub 2011 Aug 18, 107(4): 473-84.
 45. **Kinzler and Vogelstein, 1996,Smith, Carey, 2002, Jones.et Baylin.(2002)**.
 46. **Kumar, G., Karthik, L., & Rao, K. B., 2011** -A review on pharmacological and phytochemical properties of Zingiber Officinale Roscoe (Zingiberaceae). *Journal of Pharmacy Research*, 4(9), 2963-2966.
 47. **Lee, S. H., Cekanova, M., &Baek, S. J.** Multiple mechanisms are involved in 6-gingerol-induced cell growth arrest and apoptosis in human colorectal cancer cells. *Molecular Carcinogenesis*. Créé en 2008. 47(3), 197-208. <https://doi.org/10.1002/mc.20374>. (consulté le 20 avril 2023).
 48. **Lee H. S., Kim S. S., Kim G. J., Lee J. S., Kim E. J., Hong K. J.,2008** - Antiviral Effect of Ingenol and Gingerol during HIV-1 Replication in MT4 Human T Lymphocytes, *Antiviral Research*, 78: 44.
 49. **Lombard R, Platet et Barth X.,1993** - Le cancer du côlon. édition technique.Encyclo.méd. chir. gastroentérologie, 9-068-A-1 0, cancérologie, 60-9-050-A-1 0;11.
 50. **MARIEB N., 2008** - Biologie humaine, (*principe d'anatomie et de physiologie*). 8ème édition Pearson éducation : PP 504-518.
 51. **Martina P.ans Anton C., 2005** - Les tumeurs colorectales induites par la diméthylhydrazine chez le rat. Institut de pathologie, Centre d'expérimentation médicale, Faculté de médecine, Université de Ljubljana, Slovénie. 39(1) : 61-70.
 52. **McLellan E.A. and Bird R.P., 1988** - Aberrant crypts: Potential preneoplastic lesions in the murine colon. *Cancer*. (48):6187–6192.

- 
53. **Michel Lacombe., 2015** -*L'ABRÉGÉ D'anatomie et de physiologie humaines.* 7^o éd. Édition Lamarre.
54. **Millat B., 2005** - Traitement des cancers coliques en occlusion : chirurgie oustentse-mémoires de l'Académie Nationale de Chirurgie, 4 (2) : 12-14.
55. **Nambiar PR, Girnun G, Lillo NA et al., 2003**- Preliminary analysis of azoxymethane induced colon tumors in inbred mice commonly used as transgenic/knockout progenitors. *Int J Oncol*;22:145–50.
56. **Neeman A., Scotte F., COLONNA P et Andrieu JM., 2005** - Cancérologie. Edition Masson. PP. 236.
57. **Newmark HL, Yang K, Lipkin M et al., 2001** - A western-style diet induces benign and malignant neoplasms in the colon of normal C57Bl/6 mice. *Carcinogenesis*, 22:1871–5.
58. **Parswa Ansari, Occlusion intestinale, le Manuel MSD,2017** - fiche d'informations.
59. **Pitot H.C., Goldsworthy T, Moran S.,2006** - The natural history of carcinogenesis: Implications of experimental carcinogenesis in the genesis of human cancer. *Journal of Supramolecular Structure and Cellular Biochemistry*, 17 (2):133-146.
60. **Platel K et Srinivasan K., 2004**- Digestive stimulant action of species: a myth or reality *Indian.J Med Res May*, 119(5):167-79 p.
61. **Pretlow TP, Barrow JB, et al., 1991** - Aberrant crypts: putative preneoplastic foci in human colonic mucosa. *Cancer Res* 51(5): 1564-7.
62. **Rajenderan V. Rajamanickam V. Mani S and Namasivayam N.** *Journal of Cancer Prevention*Vol. 23, No. 5 (SEPTEMBER 2014), pp. 361-371 (11 pages).
63. **Ramakrishnan R., 2013**- Anticancer properties of Zingiber Officinale–ginger. *Pharmaceutical Sciences (IJMPS)*, 3:11-20.
64. **Rong X., Peng G., Suzuki T., Yang Q., Yamahara J., Li Y., 2009** - A 35-day gavage safety assessment of ginger in rats. *Regulatory Toxicology and Pharmacology.* 54(2): 118-123.
65. **Rowlatt C, Franks LM, Sheriff MU, Chesterman FC., 1969** - Naturally occurring tumors and other lesions of the digestive tract in untreated C57BL mice. *J Nat Cancer Inst*, 43:1353–64.

- 
66. **Schnitzler P., Koch C., Reichling J., 2007-** Susceptibility of Drug-Resistant Clinical Herpes Simplex Virus Type 1 Strains to Essential Oils of Ginger, Thyme, Hyssop, and Sandalwood, *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*, 51: 1859-1862 p.
67. **SEDKAOUI C., 2015** -*Chimiothérapie et thérapie ciblée dans le cancer colorectal métastatique*. Thèse de doctorat, Université Mouloud Mammeri, Faculté de Médecine, Tizi-Ouzou, P. 203.
68. **Sharma C., Ahmed T., Sasidharan S., Ahmed M., Hussain A., 2009-** Use of Gemcitabine and Ginger Extract Infusion May Improve the Efficiency of Cervical Cancer Treatment, *African Journal of Biotechnology*, 8: 7087-7093 p.
69. **Sherwood L., 2006** -*physiologies humain*. Edition Deboeck. PP. 502-504.
70. **Shobana S., Naidu A., 2000** - Antioxydant activity of selected India spices Prostaglandins Leukotrienes and Essential Fatty Acids 62(2): 107-110.
71. **Speck B. Fotsch U. Fotsch C., 2014** -*Connaissance des herbes, Gingembre Zingiber officinale*. E GK-caisse de santé. *Siège principale Brislachstrasse 2 /4242 Laufen*, 4 p.
72. **Sundling KE, Zhang R, Matkowskyj KA., 2016** -*Pathologic features of primary colon, rectal, and anal malignancies*. Bentrem D & Benson AB (Eds.).
73. **Thierry A., Florence H., Yann P., Julien T., 2018** -*cancer colorectal en question*. Fondation ARCAD 4^{ème} Ed: 20-21.
74. **Tigrine C, 2014** -*Effets anticancéreux et chimio protecteur de l'extrait polyphénoliques, riche en flavonoïdes, des feuilles de Cléome arabica*. Thèse doctorat, Université Ferhat Abbas Sétif 1, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Département de biochimie, P: 113.
75. **Tortora D, 2007** -*Principe d'anatomie et de physiologie*. Edition. Dee Boeck, P107, Université de Nice Sophia –Antipolis, UFR SCIENCES. École Doctorale des Sciences de la Vie et de la Santé Edition 85. P. 150.
76. **Troll W, Wiesner R., 1985** - The role of oxygen radicals as a possible mechanism of tumor promotion. *Annual Review of Pharmacology and Toxicology*, 25: 509 - 528.
77. **Vaiyapuri M. Namasivayam N., 2005** – Chemo preventive effect of zingerone against colon carcinogenesis induced by 1,2-dimethylhydrazine in rats. *Clinica Chimica Acta* Volume 358, Issues 1–2, August, Pages 60-67.

- 
78. **Venkatachalam K, Gunasekaran S, Namasivayam N., 2016** - Biochemical and molecular mechanisms underlying the chemopreventive efficacy of rosmarinic acid in a rat colon cancer. *Eur J Pharmacol*; 791:37–50.
79. **Welsch U. et Dhem A., 2004** - précis d'histologie. Édition Lavoisier, PP.343-344.
80. **Widmaier, E.P., Hershel, R. and Strang, K.T., 2004** - *Vander, Sherman, and Lucano's Human Physiology*, The mechanisms of body function, 9th Edition, McGraw-Hill, 207-266.
81. **Yan L, Kim-Turgeon D, Benjami, D, Elkhansa-Sidahmed M., 2013** - Effect of ginger root on cyclooxygenase-1 and 15-hydroxyprostaglandin dehydrogenase expression in colonic mucosa oh humans at normal and increased risk for colorectal cancer. *Eur j Cancer Prev*, 22: 455-460.
82. **Zeitoun J-D., Chryssostalis A et Lefevre J., 2014**–Hépatologiegastro-entérologiechirurgie digestive, VG, 190.

Résumé

Notre travail vise à évaluer l'effet protecteur et l'activité anticancéreuse de l'extrait de Gingembre officinale frais contre le développement des lésions pré néoplasiques dans la muqueuse colique, qui sont les foyers de cryptes aberrantes (FCA) induites chimiquement chez le rat par le carcinogène **DMH**.

Notre étude a été réalisée sur un groupe de 21 rats femelles Albinos Wistar qui ont été répartis en 04 lots: un lot témoin, les lots : **2(DMH)**, **3(DMH+200mg/kg)** et **4(DMH+400mg/kg)** ont reçu une injection intrapéritonéale de **20 mg/kg** du cancérigène une fois par semaine pendant 2 semaines. Les lots 3^e et 4^e ont reçu une semaine avant l'injection de DMH les doses **200mg/kg** et **400mg/kg** d'extrait frais de *gingembre officinal* respectivement, administré par gavage durant 06 semaines.

Les résultats obtenus ont montré une légère élévation de la croissance corporelle chez tous les rats.

Nos résultats ont révélé aussi que tous les rats traités par le DMH seul, ou DMH combiné à l'extrait frais de Gingembre ((**DMH+400mg/kg**), ont développé des lésions précancéreuses (FCA) après 6 semaines de traitement. En revanche, l'incidence des FCA chez les rats traités par (**DMH+200mg/kg**) était 70%. De plus, le nombre total des FCA par côlon ainsi que la multiplicité chez les rats traités par (**200mg/kg et 400mg/kg**) de Gingembre officinale, ont été diminué par rapport aux rats traités par le DMH, ceci apparait dans la diminution significative des FCA à 2 cryptes. Et aussi la majorité des lésions étaient présents dans le côlon distal des rats traité par le DMH.

En conclusion, l'extrait de *Gingembre officinale* possède un rôle protecteur contre la formation et la progression des lésions pré-néoplasique induites chimiquement chez le rat.

Key words: *Zingiber officinale*, 1,2 Diméthylhydrazine (DMH), FCA, Rats, cancer du colon, extrait frais du gingembre.

Summary

Our work aims to evaluate the protective effect and the anticancer activity of fresh *Zingiber Officinale* extract against the development of pre-neoplastic lesions in the colon membrane that are aberrant crypt foci (ACF) chemically induced in rats by the carcinogen DMH.

Our study was carried out on a group of 21 female Albinos Wistar rats which were divided into 04 groups: a control group, the groups: **2(DMH)**, **3(DMH+200mg/kg)** and **4(DMH+400mg/kg)** received intraperitoneally of **20mg/kg** DMH injection once a week for 2 weeks. Group 3 and 4 were given one week before DMH injection, doses of **200mg/kg** and **400mg/kg** fresh officinal ginger extract administered by gavage for 06 weeks.

The results obtained showed a slight elevation of body growth in all rats.

Our results also revealed that all rats treated with DMH alone, or DMH combined with fresh ginger extract (**DMH+400mg/kg**), developed precancerous lesions (**ACF**) after 6 weeks of treatment, the incidence of ACF in rats treated with (**DMH+200mg/kg**) was 70%. In addition, the total number of ACFs per colon and the multiplicity in rats treated with (**200mg/kg and 400mg/kg**) of officinal ginger was reduced compared to rats treated with DMH, this appears in the significant decrease in ACFs at 2 crypts. And also the majority of lesions were present in the distal colon of DMH treated rats.

In conclusion, Ginger extract has a protective role against the formation and progression of chemically induced pre-neoplastic lesions in rats.

Key words: *Zingiber Officinale*, 1,2 Dimethylhydrazine (DMH), ACF, Rats, Colon cancer, Fresh Ginger extract.

الملخص

يهدف عملنا إلى تقييم التأثير والنشاط المضاد للسرطان لمستخلص *Zingiber Officinale*, الطازج ضد تطور جروح ما قبل الأورام في غشاء القولون, والتي تمثل بؤر الأقبية المشوهة (FCA) المستحدثة كيميائياً عند الجرذان بواسطة مادة مسرطنة.

أجريت دراستنا على مجموعة من 21 جرذ من إناث **Albinos Wistar** والتي قسمت إلى 4 مجموعات:

مجموعة الشاهد, المجموعات 2, (DMH), المجموعات 3 (200مغ/كغ+DMH), و (400مغ/كغ+DMH), والتي تلقت حقنة داخل الصفاق لجرعة 20 مغ/كغ من المادة المسرطنة مرة في الأسبوع ولمدة أسبوعين, المجموعتان 3 و 4 تلقتا على التوالي 200 مغ/كغ و 400 مغ/كغ, من مستخلص الزنجبيل الطازج عن طريق الفم لمدة 6 أسابيع وذلك أسبوعاً قبل حقن DMH

أظهرت النتائج المتحصل عليها زيادة طفيفة في وزن جميع الجرذان. كما بينت النتائج أن جميع الجرذان التي عولجت ب DMH فقط أو DMH مع مستخلص الزنجبيل (400مغ/كغ) أصيبت بالجروح بعد 6 أسابيع من المعاملة, بالمقابل في المجموعة المعاملة بالجرعة (200 مغ/كغ) كانت الإصابة بنسبة 70%.

بالإضافة إلى ذلك, العدد الكلي لبؤر الأقبية المشوهة (FCA) وتعدد الأقبية المشوهة انخفض عند الجرذان المعاملة بمستخلص الزنجبيل الطازج, ويظهر هذا في الانخفاض المعنوي للبؤر ذات 2 أقبية. كما ظهرت أغلب الجروح على مستوى القولون البعيد عند الجرذان المعاملة ب DMH.

في الختام, مستخلص الزنجبيل له دور وقائي ضد تكوين وتطور جروح ما قبل الأورام المستحدثة كيميائياً عند الجرذان.

الكلمات المفتاحية: Zingiber Officinale, 1,2diméthylhydrazine (DMH), (FCA), جرذان, سرطان القولون, مستخلص الزنجبيل الطازج

Année universitaire : 2022-2023

Présenté par : BENNACEUR Amani malak

CHAREF Abir

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Immunologie Moléculaire et Cellulaire

Intitulé : Evaluation de l'effet chimio-protecteur du jus de Gingembre, un anticancéreux naturel sur un modèle de carcinogénèse colique chez le rat

Résumé

Notre travail vise à évaluer l'effet protecteur et l'activité anticancéreuse de l'extrait de *Gingembre officinale* frais contre le développement des lésions pré néoplasiques dans la muqueuse colique, qui sont les **foyers de cryptes aberrantes (FCA)** induites chimiquement chez le rat par le carcinogène **DMH**.

Notre étude a été réalisée sur un groupe de 21 rats femelles Albinos Wistar qui ont été répartis en 04 lots: un lot témoin, Un lot DMH qui a reçu une injection intrapéritonéale 20mg/kg du cancérigène une fois par semaine pendant 2 semaines. Les lots 3^e et 4^e ont reçu respectivement une combinaison de **(DMH+200mg/kg)** et **(DMH+400mg/kg)** d'extrait frais de *gingembre officinal* administré par gavage durant 06 semaines.

Les résultats obtenus ont montré une légère élévation de la croissance corporelle chez tous les rats.

Nos résultats ont révélé aussi que tous les rats traités par le DMH seul, ou DMH combiné à l'extrait frais de Gingembre (**(DMH+400mg/kg)**), ont développé des lésions précancéreuses (**FCA**) après 6 semaines de traitement. En revanche, l'incidence des FCA chez les rats traités par la dose **(DMH+200mg/kg)** était 70%. De plus, le nombre total des FCA par côlon chez les rats traités par **(200mg/kg et 400mg/kg)** de *Gingembre officinale*, et diminué par rapport aux rats traités par le DMH ce qui montrent que l'administration de l'extrait frais à atténuer la multiplicité des lésions précancéreuses, ceci apparait dans la diminution significative des FCA à 2 cryptes. et aussi la majorité des FCA étaient présents dans le côlon distal des rats traité par le DMH,

En conclusion, l'extrait de *Gingembre officinale* possède un rôle protecteur contre la formation et la progression des lésions pré-néoplasique induites chimiquement chez le rat.

Mots-clefs: *Gingembre officinale*, cancer colique, FCA, DMH.

Laboratoire de recherche :
.....

Président du jury : ARIBI Boutheyna (MCA - UFMC 1).

Encadrant : RAHMOUNE Houria (MAA - UFMC 1).

Examineur : MECHATI Chahinez (MAA - UFMC 1).