



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE



وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE

Université des Frères Mentouri Constantine
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة الإخوة منتوري قسنطينة
كلية علوم الطبيعة والحياة

قسم الكيمياء الحيوية و البيولوجيا الخلوية و الجزيئية
Département de Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie Moléculaire et santé

Intitulé :

Étude de l'effet d'un régime irrégulier du Zingiber officinale sur la peroxydation lipidique et l'inflammation chez les rats Albinos wistar traités par une dose cytotoxique du DL-Méthionine.

Présenté et soutenu par :

Le : 29/06/2015

M^{lle} Chaali Wafa

M^{lle} Benhellal Oulia

Jury d'évaluation :

Président du jury : Necib Youcef

Pr. UFM Constantine.

Rapporteur : Zettal Housna

MAB. UAM Constantine2.

Examineurs : Nouadri Tahar

MCA.UFM Constantine.

*Année universitaire
2014 - 2015*



Remerciements

*Nous tenons remercier **ALLAH** le tout puissant de nous avoir donné la santé et la volonté d'entamer et de terminer ce mémoire.*

*Tout d'abord, ce travail ne serait pas aussi riche et n'aurait pas pu avoir le jour sans l'aide et l'encadrement de **M^{lle} Housna Zettal**, Maitre Assistante Classe B. Département de Phtisiologie, Faculté de Psychologie et Sciences d'Education,*

*Université **Abed el Hamid Mehri-Constantine 2.***

Nous tenons tout d'abord à remercier Pour ses enseignements qui nous ont éclairés, pour ses encouragements et ses précieux Conseils, pour l'orientation, la confiance, la gentillesse, pour Sa patience et encore pour sa patience qui a Constitue un apport considérable ans lequel ce travail n'aurait pas pu être mené au bon port.

*Un grand merci pour **Monsieur le Prof. Dhimate Laid** le Doyen du Département de Microbiologie Faculté Science de la Nature et de la Vie,*

À l'Université des Frères Mentouri-Constantine

Nous remercions monsieur le chef du Département de Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire À l'Université des Frères Mentouri-Constantine

Prof. Necib Youcef.

Ainsi que tout le personnel et les enseignants du Département pour leur soutien Inestimable.

*Un grand merci à Mr : **Prof. Necib Youcef** le chef du Département de Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire A l'Université des Frères Mentouri-Constantine, Pour l'honneur qu'il nous fait en acceptant de présider ce jury.*

Nous vont également remercier les membres du jury

M. Nouadri Tahar. Maître de conférences A. Département de Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire. Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie. Université des Frères Mentouri Constantine Pour avoir accepté d'évaluer ce travail et pour toutes leurs remarques et Critiques.

A tous mes enseignants qui m'ont initié aux valeurs authentiques, en Signe d'un profond Respect et d'un profond amour.

Nous adresse mes remerciements aussi à notre responsable de l'animalerie

M. Akni Nadjib pour tout votre service.

Nous remercions tout spécialement Dr Vétérinaire M^{me} .Boutedljon Karima Né Bouali pour son aide.

Aux deux doctorantes M^{lle} .Otmani Khaoula, M^{lle} .Romaila Mebirouk, en Immuno-Oncologie pour leurs contributions et leurs aide, on vous souhaite du succès et de a réussite

Pour nos amis Ahlem, Randa, Meriem, Alima pour leur aide et précieux conseils.

Aux M^{lle} Kenza, M^{lle} Imene et M^{lle} Sabrina pour leurs contributions et

Leurs précieux conseils.

Nos vis remerciements s'adressent à nos familles pour leurs soutiens et leurs encouragements.

Nos vis remerciement également nos camarades de Master II et nos amis pour leurs aide.

Nos profonds remerciements vont également à toutes les personnes qui nous ont aidés et

Soutenue de près ou de loin pour que ce projet soit possible, je vous dis merci.

Merci à vous tous

Dédicace

Tout d'abord louange a **Allah** qui m'a guidé sur le droit chemin tout au long de mes études et
m'a inspiré les bons pas.

A mes parents **Tahar & Rahima**. aucun hommage ne pourrait être a la hauteur de l'amour
dont ils ne cessent de me comble que dieu leur procure bonne santé et longue vie.

A ma très chère sœur **Amel**, son mari **Bilel** et leurs enfants **Lamiss, Ramy, Iyed**.

A ma très chère sœur **Houda**, son mari **Hichem** et leurs filles **Lina Mayar**.

A ma très chère sœur **Abir**.

A Mes très chers frères **Imed, Walid, Ramy**.

Je vous dédie ce travail avec tous mes vœux de bonheur, de santé et de réussite.

A mon binôme **B.Oulfa**

A mes chères ami(e)s **B.Ahlem, N.Randa**

En témoignage de l'amitié qui nous uni et des souvenirs de tous les moments que nous avons passé
ensemble

A mes chers collègues

R.Amina, B.Meriem, G.Alima, Ch.Amina, Rayen, B.Sara, K.Amina, Kh.Khadeja

A tous mes collègues de promotion de master **BMS**

Je ne peux trouver les mots justes et sincères pour vous exprimer mon affection et mes pensées, vous êtes
pour moi des frères, sœurs et des amis sur qui je peux compter.

Et tout ce qui M'a encouragé tout au long de mes études.

A tous ceux que j'aime, sans lesquels tout ceci n'aurait aucun sens... **Wafa**



Dédicace

*En guise de reconnaissance envers **mon DIEU** le Tout Puissant*

Je dédie ce modeste travail à la communauté scientifique

Espérant qu'il lui sera utile.

À ma grand-mère qui restera toujours dans mon cœur

*À mes très chers parents, **Ahcen & Nadia** en témoignage de ma reconnaissance pour leur patience, leurs sacrifices et leur soutien tout au long de mes études. Qu'Allah leurs prête santé*

*À mes sœurs, **Zaineb et Maroua***

*À mes frères, **Djaouad et Ghoulam***

*À mes très chers Oncles, **Allem Moussa, Slimane, Salim et Benhbellal Adlene***

*À mes tantes, **Hafida, Adila et Nadia***

*À mes cousines et cousins: **Asma, Aya, Incherah, Noudjoud, Adem, Amdjed et Aymen***

*À ma très chère amie **Chahinez** et sa famille*

Je vous aime tous,

Merci pour l'encouragement

*À ma binôme **Wafa** et mes collègues **Ahlem et Randa** qui ont partagé avec moi la vie quotidienne au sein du laboratoire.*

*À tous mes amis: **Mohammed, Anis, Rumaissa, Sawsen, Amina R, Amina CH** en témoignage de mes sentiments les meilleurs*

*À tout le groupe de ma promotion **BMS** ainsi tous les étudiants de master et je leur souhaite beaucoup de réussite.*

À tous ceux que j'aime, sans lesquels tout ceci n'aurait aucun sens...

Oulfa

Table des matières

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction.....1

Revue bibliographique

Chapitre 1 : Métabolisme de Méthionine (Cycle Met-Homocystéine)

1. Métabolisme de Méthionine (Cycle Met-Homocystéine.....4

1.1. Définition de la Méthionine.....4

1.2. Métabolisme de Méthionine5

1.3. La toxicité de Méthionine au niveau cellulaire.....6

Chapitre 2 : Peroxydation lipidique

2. Peroxydation lipidique9

2.1. Définition de la peroxydation lipidique 12

2.2. Les étapes de la peroxydation lipidique 12

2.3. Les biomarqueurs de la peroxydation lipidique..... 13

2.4. L'effet de la peroxydation lipidique au niveau cellulaire 16

Chapitre 3 : L'inflammation

3. L'inflammation 18

3.1. Définition de l'inflammation 18

3.2. Les types de la réaction inflammatoire 19

3.3. Les étapes de la réaction inflammatoire 20

3.4. Les bio marqueurs de l'inflammation 22

Chapitre 4 : Gingembre : Zingiber officinale

4. Le Gingembre25

4.1. Historique du gingembre25

4.2. Description botanique du gingembre.....25

4.3. Culture et production du gingembre27

4.4. Étude des constituants du gingembre28

Partie pratique

Chapitre 1 : Matériel et méthodes

1. Matériel et méthodes31

1.1 Matériel.....31

1.1.1. Matériel biologique31

a. Matériel végétal31

b. Matériel animal	31
1.2. Méthodes	31
a. préparation du matériel végétal	31
b. Traitement des rats	33
2.Étude biochimique	37
2.1. Dosages	37
2.1.1. Dosages plasmatiques	37
2.1.2. Dosages tissulaires.....	41
3.Étude histologique	43
3.1. Dissection des rats	43
3.2. Prélèvements des organes	43
3.3. Examen après prélèvements	44
3.3.1. Fixation des organes	45
3.3.2. Déshydratation	45
3.3.3. Réalisation des blocs (inclusion)	45
3.3.4. Coupe des organes	46
3.3.5. Coloration	46
3.4. Observation au microscope	47
Chapitre 2 : Résultats et Discussion	
Résultats et discussion	48
1. Résultats Physiologiques	48
2. Résultats Biochimiques	49
2.1. Résultats du bilan inflammatoire	50
2.2. Résultats de la peroxydation lipidique.....	52
2.3. Résultats métaboliques	56
3. Résultats histologiques	60
Conclusion et perspective	76
Références bibliographiques	
Références électroniques	
Annexe	
Résumés	

Liste des figures

Figure 1 : La formule chimique de la Met.....	4
Figure 2 : Le cycle Met-Hcy	8
Figure 3 : La balance d'équilibre entre les systèmes pro et antioxydants.....	9
Figure 4 : Systèmes de défense antioxydant	11
Figure 5: Schéma général des marqueurs d'oxydation des lipides, des acides aminés et des acides nucléiques au cours du stress oxydant.....	15
Figure 6 : Conséquences cellulaires de la peroxydation lipidique	17
Figure 7: Les Composants des réponses inflammatoires.....	18
Figure 8 : Schéma récapitulatif de l'inflammation aiguë et de l'inflammation chronique.....	20
Figure 9 : Etape de l'inflammation.....	22
Figure 10 : La plante du Zingiber officinal et leurs compartiments.....	26
Figure 11 : Principaux constituants biologiques actifs du gingembre	30
Figure 12 : Les étapes photographiques de la préparation d'un régime du Zingiber officinale.....	32
Figure 13 : les étapes photographiques du prélèvement.....	36
Figure 14 : Courbe étalon pour les protéines totales	39
Figure15: Réaction entra MDA et TBA.....	39
Figure 16 : les étapes photographiques de prélèvements des organes	44
Figure17 : Évaluation pondérale des rats	48
Figure 18: Taux de CRP étudiées chez les rats.....	50
Figure 19: Taux de MDA plasmatique étudiées chez les rats.....	52
Figure 20: Taux de MDA du foie étudié chez les rats	53
Figure 21: Taux de MDA du cerveau étudié chez les rats.....	54

Figure 22: <i>Taux protéines plasmatique étudiées chez les rats.</i>	56
Figure 23: <i>Taux de protéines du foie étudié chez les rats</i>	57
Figure 24: <i>Les différents mécanismes potentiels par lesquels les principaux lipotropes peuvent prévenir les dépôts excessifs de lipides dans le foie</i>	58
Figure 25: <i>Taux de protéines du cerveau étudié chez les rats</i>	59
Figure 26: <i>Coupes longitudinales histologiques du foie lot C GX 250</i>	62
Figure 27: <i>Coupes longitudinales histologiques du foie lot Met GX 250</i>	63
Figure 28: <i>Coupes longitudinales histologiques du foie lot Met-AO GX 250</i>	66
Figure 29: <i>Coupes longitudinales histologiques du foie lot Met-Z GX 250</i>	67
Figure 30: <i>Coupes longitudinales histologiques du Cerveau lot C GX 250</i>	69
Figure 31 : <i>Coupes longitudinales histologiques du Cerveau lot Met GX 250</i>	72
Figure 32: <i>Coupes longitudinales histologiques du Cerveau lot Met-AO GX 250</i>	73
Figure 33: <i>Coupes longitudinales histologiques du Cerveau lot Met-Z GX 250</i>	74

Liste des Tableaux

Tableau 1 : <i>Quelques propriétés des cytokines pro inflammatoires majeures</i>	24
Tableau 2 : <i>Classification botanique du gingembre</i>	27
Tableau 3 : <i>importante importations (tonnes métriques) de gingembre en 2000 par pays d'origine</i>	28
Tableau 4 : <i>valeur nutritionnelle du gingembre</i>	29
Tableau 5 : <i>Données des concentrations du BSA pour faire une gamme étalon.</i>	38
Tableau 6 : <i>Données des concentrations du BSA pour faire une gamme étalon.</i>	43
Tableau 7 : <i>Récapitulatif des résultats physiologiques (Poids de l'animale)</i>	48
Tableau 8 : <i>Récapitulatif des résultats biochimiques et inflammatoire</i>	49

Liste des abréviations

ADN : acide désoxyribonucléique.

AGL : Acide gras libre.

AGNE : Acide gras non-estérifiés.

AGPI : Acide gras poly insaturé.

BADH : bétaine aldéhyde déshydrogénase.

BHMT : Bétaine homocystéine méthyltransférase.

BSA : Bovine sérum albumine.

CBS : Cystathionine β synthase.

CCL7 : chimiokines ligand 7.

CCR2 : chimiokines récepteurs 2.

CCR5 : chimiokines récepteurs 5.

CHDH : choline déshydrogénase.

CH₂ : Radicalaire carbène.

Cm : Centimètre.

CV : veine centroglobulaire.

Cys : Cystéine.

CRP: Protéine C Réactive.

DMG : Diméthylglycine.

E : Endothélium.

EDTA : Acide éthylène-diamine-tétracétique.

ERO : Espèce réactive de l'oxygène.

Fig : Figure.

g : gramme.

GSH : Gluthation réduit.

Hcy : Homocystéine.

HHcy : Hyperhomocystéinémie.

HPN : nutrition parentérale à domicile.

H₂O : Eau.

H₂O₂: Peroxyde d'hydrogène.

H₂S : Hydrogène sulfureux.

ICAM-1: Molécules d'adhésion intercellulaire-1.

IL-1 : l'interleukine-1.

IL-6 : l'interleukine-6.

IL-8: l'interleukine -8.

IsoP : Isoprostane.

KDa : Kilo dalton.

L: Radical lipidique.

LDL : Lipoprotéine de basse densité.

LH: Radical hydroxyl.

LOO: Radical lipoperoxyde.

LOOH : Hydroxylipoperoxyde.

LPS: Lipopolysaccharides.

MAT : Méthionine adénosyltransférase.

MDA : Malon dialdéhyde.

Met : Méthionine.

MIF : facteur inhibiteur de la migration.

MET : méthionine.

MET-AO : méthionine + acide oléique

MET-Z : méthionine + Zingiber

MS : Méthionine synthétase.

MSR : Méthionine synthase réductase.

MTC : médecine traditionnelle chinoise.

MTHF: Méthyltétrahydrofolate.

MTHFR : N₅,N₁₀-méthylèneTHF réductase.

N: Neutrophiles.

NH₃: Ammoniac.

O: Oxygène.

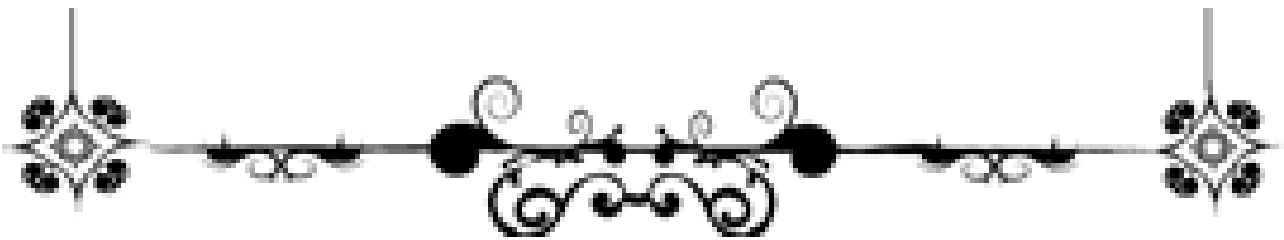
- O₂⁻**: Anion superoxyde.
- OH[•]**: Radical hydroxyle.
- PCT**: Procalcitonine.
- PLase A₂**: Phospholipase A₂.
- PrT** : Protéine totale.
- RM** : méthionine restriction.
- RO[•]**: Radical peroxyde.
- RS[•]**: Les radicaux thiol.
- SAH**: S-adenosylhomocystéine.
- SAM**: S-adenosylméthionine.
- Si** : sinusoides.
- SOD**: Superoxyde dismutase.
- SPLA₂**: Phospholipases A₂.
- TCII** : transcobalamine II.
- tHcy** : Taux d'hyperhomocystéinémie.
- THF** : Tétrahydrofolate.
- TNF A**: Tumor necrosis factor.
- VIT** : Vitamine.
- VIT.B1**: Thiamine.
- VIT.B2**: Riboflavine.
- VIT.B3** : Niacine.
- VIT.B6** : Pyridoxine.
- VIT.B9** : Acide folique.
- VIT.C** : vitamine c.
- WAT**: white adipose tissue.
- 4-HNE** : 4-hydroxynonéal.
- SH** : Les groupes thiols.
-



وَيُسْقَوْنَ فِيهَا كَأْسًا كَانَ مِزَاجُهَا زَنْجَبِيلًا ﴿١٧﴾



INTRODUCTION



Introduction :

La Méthionine (Met) est un acide aminé essentiel métabolisé principalement par le foie (**Martin-Duce et al ., 1988 ; Avila et al., 2000**) est un acide- α -aminé possédant une fonction thioéther (-SCH₃).

Bien que la Met a été étiqueté comme étant l'acide aminé le plus toxique par rapport à la croissance des animaux (**Benevenga & Steele, 1984**), la preuve chez les humains ne pointe pas vers une grave toxicité, sauf à des niveaux très élevés de consommation.

Les sources de Met sont les légumineuses, les œufs, les poissons, l'ail, les lentilles, les viandes, les oignons, le soja, le yaourt, le parmesan et le gruyère. Un apport alimentaire élevé de Met risque d'entraîner une augmentation de l'homocystéine (Hcy) si la réaction de reméthylation de l'Hcy en Met n'est pas fonctionnelle (**Pellanda, 2012**).

Si l'Hcy ne peut pas être convertie en cystéine (Cys) ou retournée à la forme de la Met, son niveau dans le corps augmente qui provoque un hyperhomocystéinémie (HHcy). La maladie d'Alzheimer et d'autres types de démence peuvent être observés plus fréquemment chez les patients présentant une augmentation de l'Hcy dans le sang (**www.maladies-cardio-vasculaires.fr**).

L'étiologie des maladies mentales est complexe. Elles sont le résultat d'une interaction entre un individu, sa vulnérabilité et un environnement qui recouvre de nombreux facteurs (sociaux, psychologiques, nutritionnels, toxiques, etc.). Les découvertes récentes ont permis de mettre en évidence certaines anomalies pouvant être à l'origine de ces troubles et bien souvent elles concernent directement le cerveau (**Mouchabac, 2008**).

Refsum et al, dit que l'HHcy est un facteur de risque indépendant de maladie cérébrovasculaire (**Refsum et al ., 1998 in Donald & Jacobsen. 2015**).

La formation de ROS pourrait conduire à la peroxydation des lipides qui déclenche une réponse inflammatoire (**Lynch et al ., 2000**).

Parmi les produits formés lors de la peroxydation lipidique, l'isoprostane, le malonyldialdéhyde (MDA) et le 4-hydroxynonéanal (4-HNE) ont été étudiés comme marqueurs de la Peroxydation lipidique (**Del Rio et al ., 2005**).

L'inflammation est une réponse protectrice aux défis extrêmes à l'homéostasie, telles que l'infection, le stress des tissus, et des blessures, Signaux, y compris inflammatoires cytokines, des chimiokinés, des amines biogènes, et eicosanoïdes, induisent une myriade de changements dans divers processus biologiques, allant de réponses vasculaires locales à des altérations de la température du corps (**Medzhitov, 2008 in Kotas & Medzhitov, 2015**).

L'étude des mécanismes qui participent à la régulation de la réponse inflammatoire a permis l'identification de nombreux médiateurs de l'inflammation. (**Fourcade & Sacrista, 2001**).

Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe, Zingibéracée) est l'un de la plante médicinale importante, Cet or naturelle a été consommé dans le monde entier comme une épice et un agent aromatisant de l'ancien temps (**Banerjee et al ., 2011**).

Après des études approfondies pharmacologiques, il a été conclu que le gingembre a importants effets anti-inflammatoires et antioxydants (**Malhotra & Singh, 2003 ; www.mcp.edu/herbal/default.htm**).

D'autres études sont nécessaires chez les animaux et les humains sur la cinétique de gingembre et de ses électeurs et sur les effets de leur consommation sur une longue période de temps (**Ali et al ., 2008**).

Notre travail sera réparti en deux sections, dont la première est une étude bibliographique. Dans son premier chapitre nous présenterons la Métabolisme de Méthionine (Cycle Met-Homocystéine), et ces effets toxiques.

Nous aborderons dans le deuxième chapitre la peroxydation lipidique, les étapes et les biomarqueurs de la peroxydation lipidique ainsi ces effets cellulaires.

Dans le troisième chapitre nous présenterons la notion, les types et les tapes du l'inflammation, et les biomarqueurs de l'inflammation.

Un dernier chapitre sera consacré à la description botanique du gingembre, son culture et production et les principales constituants biologiques.

La deuxième section est la partie expérimentale, dans une première réflexion, nous avons induites l'inflammation et la peroxydation lipidique au niveau du foie et du cerveau par une dose cytotoxique du DL-Méthionine (400mg/Kg du poids du rats/jour) chez le rat qui représente le modèle animal le mieux adapté et qui répond très favorablement à ce type d'expérimentale.

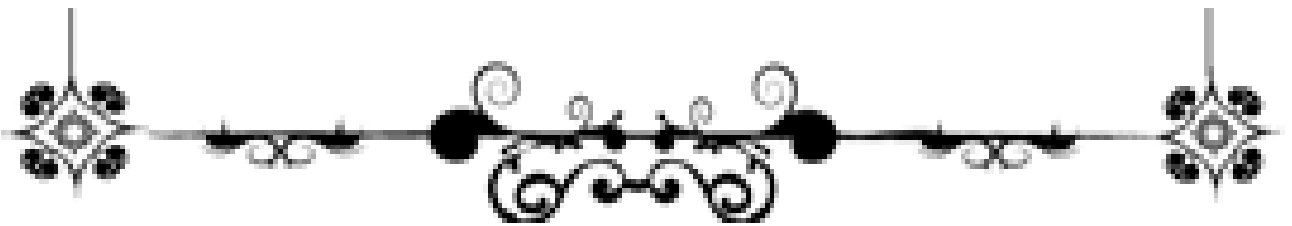
Nous avons dosé d'une part, la molécule CRP qui est un marqueur inflammatoire important et en quantifiant le MDA plasmatique et tissulaire (Foie et Cerveau) et d'autre part, nous avons recherchés d'éventuelles altérations histologiques au niveau du foie et du cerveau.

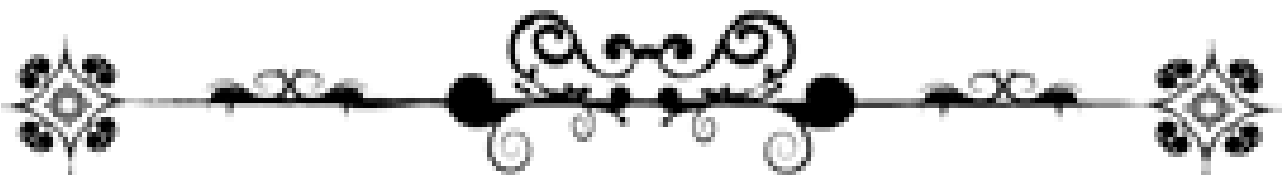
Dans la deuxième réflexion, nous avons tenté d'explorer les effets de la même dose de DL-Met (400mg/Kg du poids du rat/jour) mais associée à un régime du gingembre (*Zingiber officinale*) dans le but d'explorer et d'évaluer les effets thérapeutiques et correcteurs de ce régime face à une dose cytotoxique du DL-Met.

L'objectif du présent travail est d'apporter des éclaircissements sur la toxicité de la Met d'une part, et de mettre en évidence l'effet protecteur du gingembre sur les effets cytotoxiques induits par cet acide aminé chez des animaux d'expériences d'une autre part.



REVUE BIBLIOGRAPHIQUE

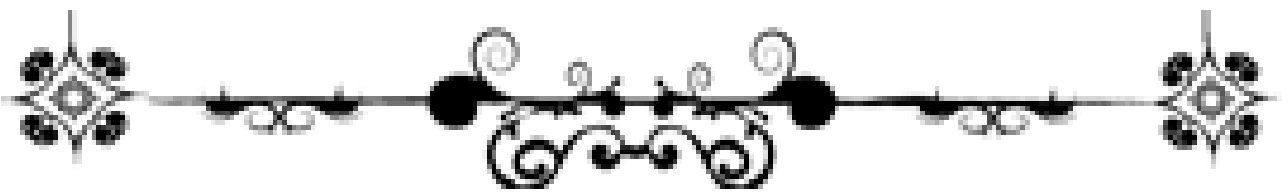




CHAPITRE 1

METABOLISME DE METHIONINE

(CYCLE MET-HCY)



1- Métabolisme de la Méthionine (Cycle Met-Hcy)

Les acides aminés contenant du soufre avaient déjà été détectés en (1847) au laboratoire de Liebig par Fleitmann (1848). Il a découvert l'instabilité thermique des protéines dans les solutions alcalines fortes, libérant H₂S et NH₃ (Willke, 2014).

Plus tard, Osborne (1902) détermina dans des protéines hautement purifiées deux acides aminés contenant du soufre et correctement attribués à l'un d'eux Cys. L'autre a été isolé pour la première fois de la caséine et décrit plus tard par Mueller (1923).

Trois ans plus tard Barger et Coyne (1928) ont identifié la formule chimique que l'acide α-méthylthiol-α-aminobutyrique et ont suggéré- en accord avec le Dr Mueller "le plus court nom méthionine" (Willke, 2014).

Dans les années suivantes le travail de plus en plus a été fait en ce qui concerne la détection, l'analyse ainsi que le rôle et l'importance de la Met dans les systèmes biologiques (Willke, 2014).

Aujourd'hui, le marché mondial de la Met obtenue par voie de synthèse chimique est voisin de 300 000 t/an. C'est de loin la source la plus importante de Met à côté d'apports d'origine naturelle (farine de poisson, tourteaux de soja...) (Chaintron, 1996).

1.1. Définition de la Méthionine:

La Met ou acide 2-amino-4-(méthylthio) butyrique, de formule chimique (Chaintron, 1996) (Fig.01), est un acide aminé utilisé dans la formation de protéines, est la matière de départ pour de nombreuses autres molécules biochimiques (Miller & ND, 2003).

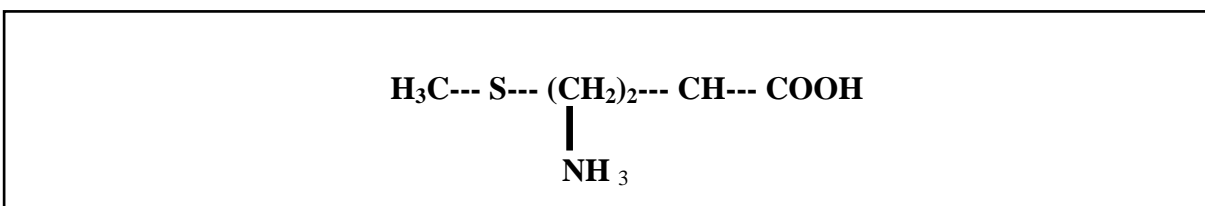


Figure 1: La formule chimique de la Met (Chaintron, 1996).

Ainsi, la Met est un acide aminé essentiel métabolisé principalement par le foie, où il est converti, par l'enzyme Met adénosyltransférase (MAT), dans S-adénosylméthionine (SAM), le principal donneur biologique de méthyle (Cantoni, 1975).

Environ 50% du métabolisme de la Met et jusqu'à 85% de toutes les réactions de méthylation se produit dans le foie (**Mato et al ., 2001**).

Ainsi, le taux d'élimination de la Met dans le sang après une charge orale de cet acide aminé est nettement réduite chez les patients atteints de cirrhose du foie (**Martin et al ., 1988; Avila et al., 2000**).

La Met existe sous deux isomères L- et D- Met, dont la forme L prédomine dans la nature. Les deux formes peuvent être métabolisées chez les animaux par une DL-racémase, qui est important pour l'application de la DL- Met racémique synthétisé chimiquement en tant qu'additif alimentaire dans l'industrie l'élevage (**Willke, 2014**).

DL-Met est un acide aminé qui a un rôle dans la défense du stress oxydatif. Elle est ajoutée comme ingrédient pour aliments pour animaux domestiques, est utilisée en tant que supplément à l'alimentation des volailles organique (**www.mpbio.com/product**).

L'étude sur les rats ont montré une supplémentation en Met augmente le régime alimentaire spécifiquement la production de ERO et mitochondrial dommages oxydatifs de l'ADN dans les mitochondries de foie de rat offre un mécanisme plausible pour son hépatotoxicité. DL-Met est utilisée en tant que supplément à l'alimentation des volailles organique (**www.mpbio.com/product**).

1.1. Métabolisme de Méthionine :

La Met est un acide aminé essentiel qui est principalement métabolisé dans le foie. La première étape dans le métabolisme de la Met est la formation de la SAM dans une réaction catalysée par MAT (**Finkelstein, 1990 ; Mato et al, 2002 in Purohit et al ., 2007**).

Dans des conditions normales, la plupart du SAM produite est utilisée dans les réactions de transméthylation, où par SAM est transformé à SAH en transférant le groupe méthyle à des accepteurs biologiques diverses (**Finkelstein, 1990 in Purohit et al ., 2007**).

SAH est ensuite converti en l'Hcy et adénosine dans une réaction réversible catalysée par la SAH-hydrolase (**Finkelstein, 1990 in Purohit et al ., 2007**).

Dans le foie, l'Hcy est métabolisé par les voies transsulfuration et transméthylation. Dans la voie de transsulfuration, l'Hcy condense avec la sérine pour former de la cystathionine dans une réaction catalysée par la cystathionine -synthase, qui exige vit B-6 en tant que cofacteur.

L'activité de cystathionine -synthase allostérique est régulée par SAM (**Finkelstein et al ., 1975 ; Taoka et al., 1999 in Purohit et al., 2007**).

La cystathionine est ensuite clivé par une autre vit B-6 - enzyme dépendante, -cystathionase, ce qui entraîne la libération de Cys libre, le précurseur limitant la vitesse pour la synthèse du GSH (**Finkelstein, 1990 ; Lu, 1999 in Purohit et al ., 2007**).

Dans la voie de la transméthylation, l'Hcy peut être converti en Met par deux réactions de substitution (**Finkelstein, 1990 ; Mato et al ., 2002 in Purohit et al., 2007**).

Normalement, l'utilisation de l'acide folique et par l'action de la Met synthétase (MS), un groupe méthyle est transféré à partir de N5 - méthyltétrahydrofolate (MTHF) de vit B-12 à méthylcobalamine former, qui à son tour transfère le groupe méthyle de l'Hcy pour produire la Met. En variante, lorsque MS est compromise par l'exposition à de l'éthanol (**Trimble et al ., 1993 ; Halsted et al., 1996 ; Barak et al., 1993 in Purohit et al., 2007**), un groupe méthyle est transféré à partir de la bétaine à l'Hcy pour former la Met dans une réaction catalysée par la bétaine-homocystéine méthyltransférerase (BHMT). La conversion de l'Hcy en Met est une réaction essentielle pour conserver la Met, détoxifier Hcy, et de produire SAM.

1.1. La toxicité de Méthionine au niveau cellulaire :

La Met est un acide aminé essentiel et central pour la croissance et le développement normal. Cependant, des études animales antérieures ont montré que la consommation maternelle excessive de la Met cause des restrictions de croissance, des dommages d'organes, et la croissance anormale de la mandibule chez les animaux nouveau-nés. Cependant, l'effet de la Met sur le développement excessif de la plaque de croissance crânienne est inconnue (**Römer et al ., 2012**).

Les moyens par lesquels la consommation de niveaux excessifs de Met conduit à une réduction de la croissance et des dommages aux tissus a été discuté (**Benevenga, 1974**).

Il a été conclu que les effets de la Met sur le transport des autres acides aminés ne peuvent pas rendre compte de la toxicité de la Met (**Benevenga, 1974**).

Les effets indésirables dus à la consommation de niveaux excessifs de Met semble être dû à un métabolisme aberrant du groupe méthyle (**Benevenga, 1974**).

Métabolisme de la Méthionine (Cycle Met-Hcy)

Des études, à la fois *in vitro* et *in vivo*, indiquent qu'au moins trois voies sont impliquées dans la conversion du groupe méthyle de CO₂. Une implique la synthèse de phospholipides choline et est apparemment saturé à de faibles concentrations de Met (**Benevenga, 1974**).

Autre implique la formation de sarcosine (N-méthylglycine) et peut représenter une partie du métabolisme de la Met à des concentrations plus élevées. Une voie compétitive inhibée par le S-méthyl-L-cystéine semble être responsable d'une majorité du métabolisme de la Met à des concentrations élevées de la Met (**Benevenga, 1974**).

Il est émis l'hypothèse que le produit toxique est un intermédiaire dans la dégradation de la Met via cette voie (**Benevenga, 1974**).

L'HHcy est la présence d'une concentration anormalement élevée de plasma ou du sérum " tHcy " (**Mudd et al ., 2000 in Perla-Kajan et al., (2007)**). Taux d'Hcy plasmatique est déterminé par plusieurs facteurs, parmi eux sont d'origine génétique, démographique, acquis, et les déterminants de style de vie.

Le problème de la toxicité Hcy a suscité beaucoup d'intérêt. Au niveau moléculaire, plusieurs mécanismes potentiels ont été proposés, y compris les mécanismes impliquant la formation d'ERO (**McDowell & Lang, 2000 in Perla-Kajan et al ., (2007)**), l'hypométhylation (**Hultberg et al., 2000 in Perla-Kajan et al., (2007)**), l'induction de la réponse de la protéine dépliée et la protéine N-homocystéinylation.

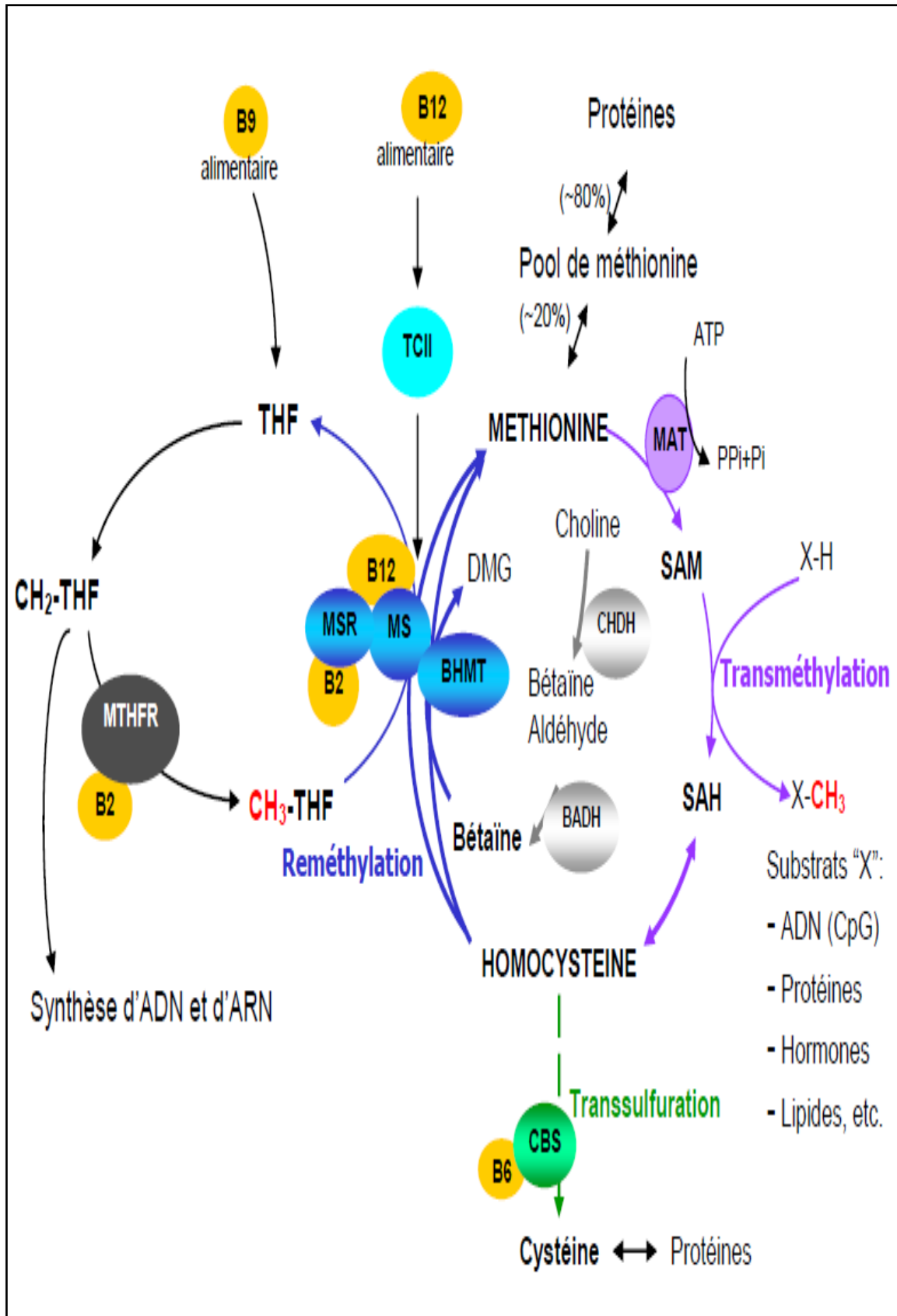
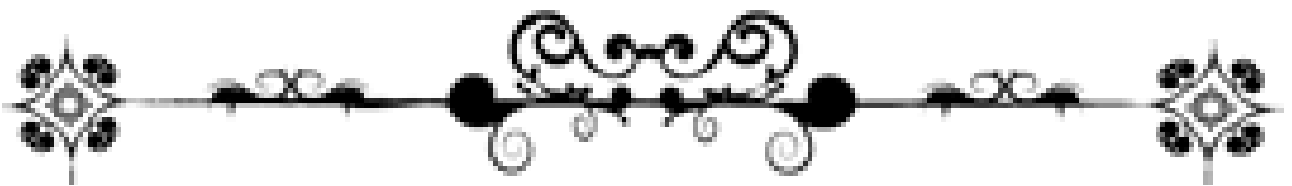
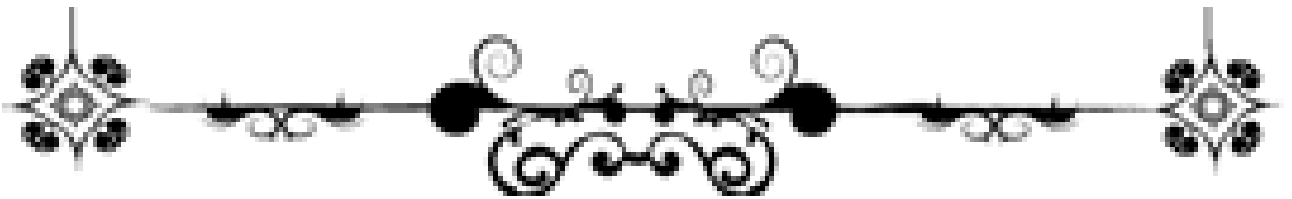


Figure 2: Le Métabolisme de la Met-Hcy (Pellanda, 2012).



CHAPITRE 2

PEROXYDATION LIPIDIQUE



2- La peroxydation lipidique

Les radicaux libres (RL) sont des molécules instables et fortement réactives (Suresh Kumar et al., 2008 in Krim M, 2014), entraînant le stress oxydant (Ratnam et al., 2006 in Krim M, 2014), qui est défini comme étant un déséquilibre profond de la balance entre les systèmes oxydants et les capacités antioxydants de l'organisme en faveur des premiers, ce qui conduit à des dommages cellulaires irréversibles (Pincemail et al., 1999).

Il peut se produire en raison de la surproduction d'oxydants, la diminution de la défense antioxydant ou une combinaison de ces deux facteurs (Ece et al., 2007 in Krim M, 2014) (Fig.03).

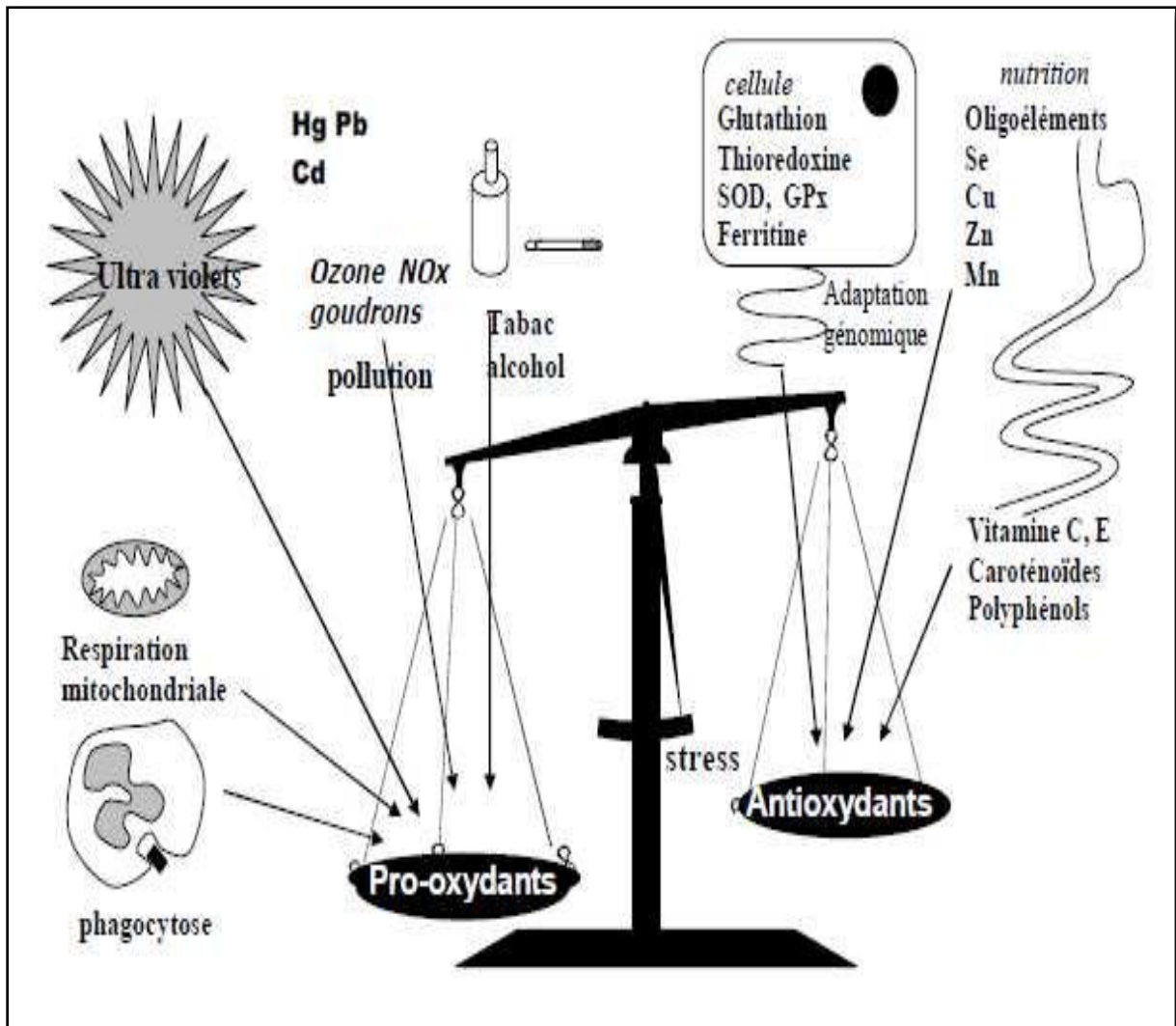


Figure 3: La balance d'équilibre entre les systèmes pro et antioxydants (Favier, 2006).

Alors, l'organisme dispose d'un vaste réseau de défense (les antioxydants) qui empêchent les ERO d'exercer leurs effets délétères. Il existe deux sources de défenses (**Pincemail et al, 2009**) :

- Système de défenses antioxydants enzymatique: Est une source endogène et se compose de molécules de petite taille (glutathion, acide urique), d'enzymes (SOD, glutathion peroxydase, catalase) ou de protéines (ferritine, transferrine, cérulé plasmine, albumine, protéines de choc thermique, hème oxygénase). A cela s'ajoutent quelques oligo-éléments comme le sélénium, le cuivre et le zinc qui sont des cofacteurs importants pour l'activité de certaines enzymes anti oxydantes (**Pincemail et al ., 2009**).

- Système de défenses antioxydants non enzymatique : Est une source apportée par alimentation via les fruits et légumes, source de vitamines C, E, caroténoïdes, ubiquinone, poly phénols ou acide lipoïque (**Pincemail et al ., 2009**).

Les protéines ainsi que les lipides sont les cibles principales des ERO (**Serdar et al ., 2006 in Krim M, 2014**) (**Fig. 4**), qui sont produites d'une manière accrue lorsque la régulation du métabolisme de l'oxygène est perturbée (stress oxydant), ces espèces sont responsables, d'une manière directe ou indirecte, de nombreux dommages oxydatifs du niveau moléculaire (acides nucléiques, protéines, lipides,..) (**Gardès et al., 2003**), ainsi, les ERO causent la peroxydation lipidique, l'oxydation des protéines et les altérations de l'ADN (**Deaton & Marlin, 2003 in Krim M, 2014**).

2.1. Définition de la peroxydation lipidique :

La peroxydation lipidique est un phénomène général qui se produit dès la présence de l'oxygène. Tous les lipides contenant des acides gras insaturés quelle que soit leur origine (huiles végétales, huiles de poissons, graisses animales, membranes cellulaires, lipoprotéines) sont concernés (Cillard J & Cillard P, 2006).

Les membranes lipidiques sont particulièrement affectées en cas du stress oxydatif. En raison de leurs doubles liaisons, les AGPI sont particulièrement sensibles à la peroxydation (Moraes et al., 2009 ; Crestani et al., 2007 in Polard T. 2010).

En effet, quand un lipide polyinsaturé est oxydé, la formation du radical peroxyde lipidique qui en résulte peut à son tour oxyder une nouvelle chaîne non saturée et propager la réaction (Moraes et al., 2009 ; Crestani et al., 2007 in Polard T. 2010).

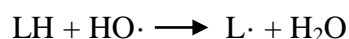
Les membranes peroxydées perdent leur fluidité et leur perméabilité. De plus la plupart des produits de la lipopéroxydation (radicaux alkoxy, aldéhyde, alcanes, époxyde et alcools) sont toxiques et certains sont mutagènes. Ils peuvent former des adduits à l'ADN (Moraes et al., 2009, Crestani et al., 2007 in Polard T. 2010).

2.2. Les étapes de la peroxydation lipidique :

La peroxydation lipidique des AGPI, libérés des glycérophospholipides membranaires par la Phospholipase (PLase A₂) se subdivise en trois phases : initiation, propagation et terminaison (Fig.5) et conduit à des eicosanoïdes (c'est-à-dire des molécules ayant 20 carbones saturés) très actifs du point de vue biologique.

2.2.1. Initiation :

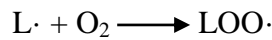
Parmi les ERO, il est proposé que le radical hydroxyle et l'oxygène singulet puissent agir comme initiateurs. L'attaque, par le radical hydroxyle, d'un acide gras polyinsaturé (LH dans la figure) conduit à la formation d'un radical lipidique (L·) et à la stabilisation d'OH· en H₂O



Il est possible que d'autres radicaux puissent également initier la peroxydation lipidique (Pré, 1992).

2.2.2. Propagation :

Il y a d'abord formation d'un radical lipoperoxyde :



qui en réagissant avec un autre LH, engendre simultanément un hydroxylipoperoxyde (LOOH), assurant ainsi la propagation du processus (**Schoneich et al ., 1989**).

Les formes ionisées des métaux de transition participent activement à cette phase de propagation. LOO· peut être directement produit par l'action de l'oxygène singulet sur les lipides insaturés. LO· est beaucoup plus réactif que LOO· et perpétue la peroxydation lipidique (**Schoneich et al ., 1989**).

Les réducteurs tels l'acide ascorbique, O₂^{·-}, ou la Cys accélèrent la lipopéroxydation par les métaux de transition. Les radicaux thyl (RS·), issus de l'action de HO· sur les thiols (-SH) cystéiniques des protéines contribuent à amplifier le processus de peroxydation lipidique (**Schoneich et al ., 1989**).

2.2.3. Terminaison :

Chaque L· est à l'origine d'une centaine de molécules de LOOH. La phase de terminaison consiste en la formation de composés stables issus de la rencontre de deux espèces radicalaires (**Halliwell et al ., 1992**).

Cette phase ne survient qu'après un certain temps car la probabilité de rencontre entre deux radicaux libres est beaucoup plus faible que celle entre radical libre et AGPI (leurs concentrations étant de beaucoup supérieures). Plus le milieu est riche en piègeurs physiologiques de radicaux libres, plus ce temps est court (**Wade & Van Rij, 1985**).

2.3. Les biomarqueurs de la peroxydation lipidique :

Le stress oxydant a été impliqué dans différentes situations pathologiques. La difficulté est de choisir tel ou tel marqueur pour apprécier son importance *in vivo* car on se heurte à des problèmes analytiques de spécificité et de sensibilité. Les lipides oxydés, formés au cours de la peroxydation lipidique, illustrent bien cette problématique (**Michel et al., 2008**).

Parmi ces marqueurs on peut citer des produits primaires comme les hydro peroxydes, ou des produits secondaires terminaux comme le MDA, le 4-HNE et les isoprostanes (IsoP) (Michel et al ., 2008) (Fig.6).

Ils sont tous mesurables dans les liquides biologiques et les méthodes analytiques utilisées sont parfois complexes et nécessitent au préalable des phases d'extraction et de purification. Les F₂-isoprostanes sont certainement les marqueurs les plus spécifiques de la peroxydation lipidique mais aussi les plus difficiles à doser (Michel et al ., 2008).

2.4. MDA :

Est un produit de décomposition oxydative de lipides insaturés. Comme produit secondaire du métabolisme de l'acide arachidonique (Stocker & keaney, 2004 in Michel et al ., 2008).

L'excès de MDA produit dans un tissu peut se combiner aux groupements aminés libres des protéines (essentiellement les résidus lysines), conduisant à la formation de produits d'addition susceptibles d'altérer les propriétés biologiques des protéines concernées (Stocker & keaney, 2004 in Michel et al ., 2008).

En outre, les protéines modifiées par MDA sont immunogènes et peuvent conduire à la formation d'anticorps dirigés en particulier contre les résidus lysines modifiés par le MDA (Stocker & keaney, 2004 in Michel et al ., 2008).

2.5. Le 4-HNE :

Est un aldéhyde formé par l'attaque radicalaire d'AGPI ω -6 (acides arachidonique, linoléique et linoléinique) et il est considéré comme un second messenger toxique des ERO (Eckl et al ., 1993 ; Esterbauer et al., 1991 in Michel et al., 2008).

Le 4-HNE est très réactif vis-à-vis des protéines et donne en particulier des produits d'addition stables avec Histidine, Lysine et Cystéine ; ces produits d'addition sont aussi dénommés produits de lipoxydation avancée et conduisent à l'apparition de groupement carbonyles dans les protéines (Uchida & Stadtman, 1992 in Michel et al ., 2008).

2.6. Les IsoP :

Sont des biomarqueurs du stress oxydant. Ce sont des eicosanoïdes cycliques formés d'une manière non-enzymatique *in vivo*, lors de la peroxydation lipidique d'AGPI libres ou estérifiés dans les phospholipides membranaires (Morrow et al ; 1990, Bessard et al ; 2001 in Michel et al ., 2008).

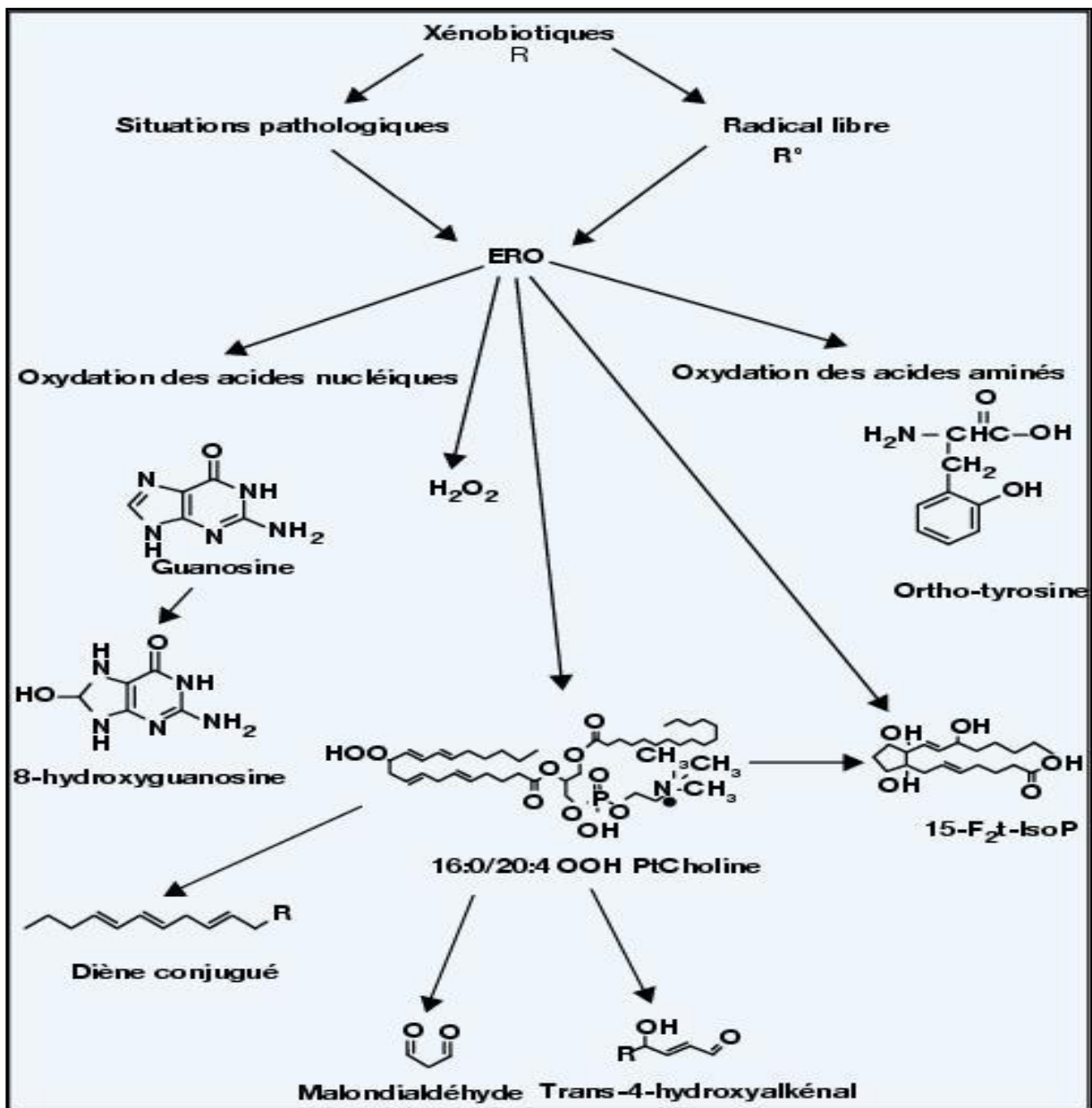


Figure 5: Schéma général des marqueurs d'oxydation des lipides, des acides aminés et des acides nucléiques au cours du stress oxydant (De Zwart et al ., 1999).

2.4. L'effet de la peroxydation lipidique au niveau cellulaire :

Les radicaux lipidiques, les hydrolioperoxydes et leurs «aldéhydes de coupure» perturbent de façon importante la cohésion des membranes cellulaires et se traduisent par les effets suivants :

- Baisse de leur fluidité (Dobretsov et al ., 1977 in Faburé. 2009).
- Baisse des activités enzymatiques.
- Modifications structurales des récepteurs à leur surface qui en empêchent la reconnaissance.
- Augmentation de leur perméabilité aux H⁺ ainsi qu'aux Ca⁺⁺ (pouvant mener à la rupture de l'acide désoxyribonucléique (ADN)) (Orrenius et al ., 1989 in Faburé. 2009).

Au niveau des mitochondries et des lysosomes, la peroxydation lipidique se manifeste par un gonflement de ces organelles pouvant mener à leur lyse. L'oxydation des acides aminés et des protéines est générale. Pour ne citer que quelques exemples : l'oxydation réversible des groupes thiols, de la Met en sulfoxyde et en sulfane; celle des aminoacides cycliques, tryptophane, histidine, proline (Brennan et al ., 1994 in Faburé. 2009).

Les modifications structurales engendrées chez les protéines peuvent être la cause d'une modification d'activité ou d'antigénicité, de même que d'une fragilité accrue à une protéolyse ultérieure par les protéases (Brennan et al ., 1994 in Faburé. 2009).

L'oxydation de l'ADN peut mener à de multiples lésions telles que coupure de chaîne, formation de dimères cyclobutaniques, oxydation des bases puriques et pyrimidiques, et pontages des protéines nucléiques (Brennan et al ., 1994 in Faburé. 2009). Les produits de la peroxydation lipidique sont également capables d'interagir avec l'ADN et peuvent conduire à des coupures double-brin ou mono-brin (Vaca et al ., 1988 ; Dix & Mmett, 1983 in Faburé. 2009) (Fig.6).

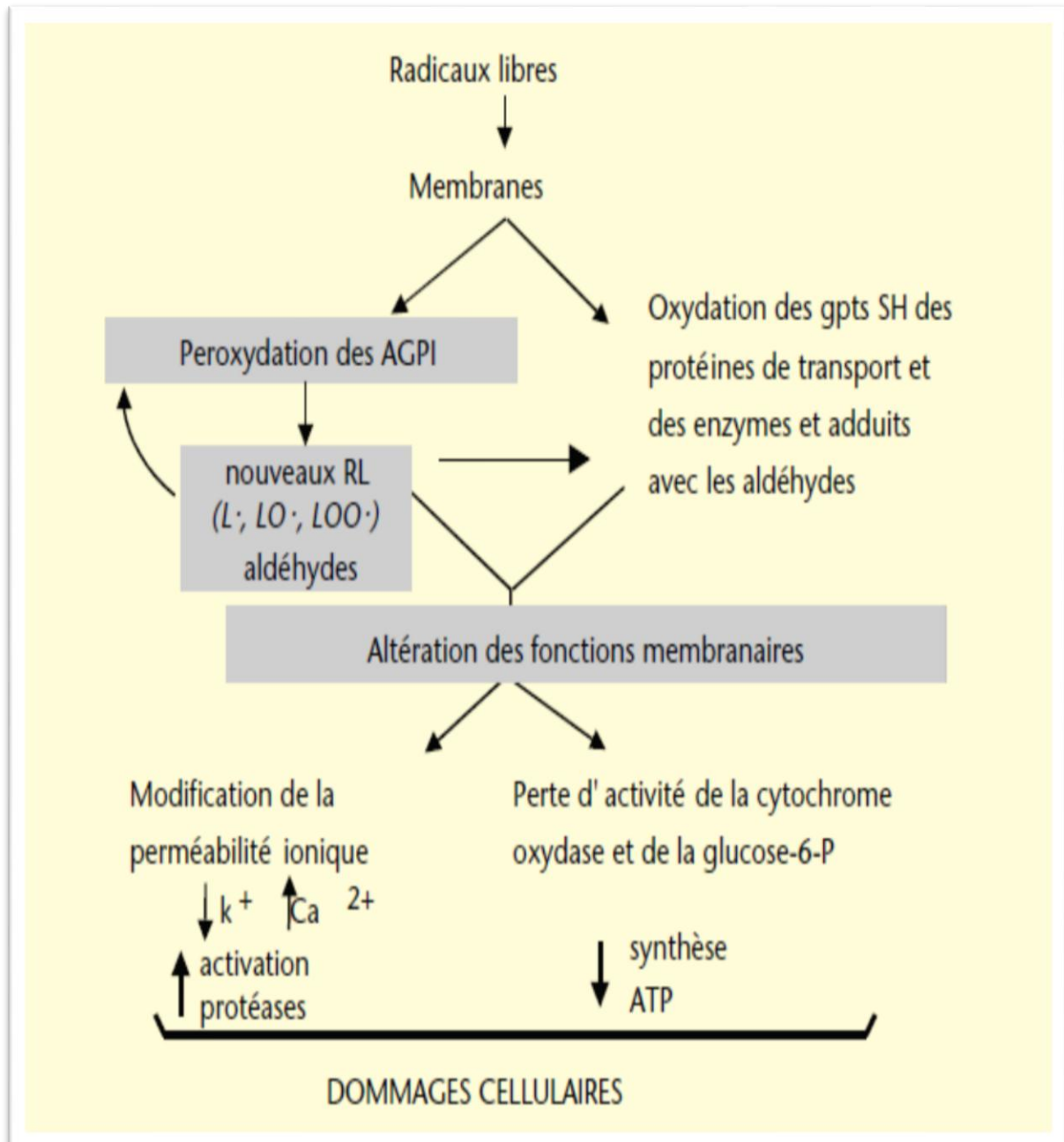
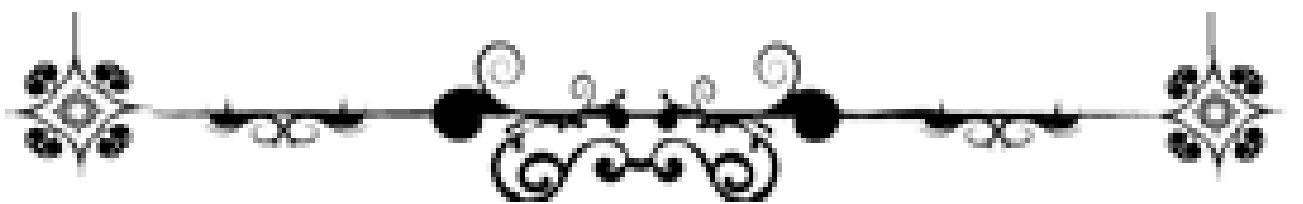


Figure 6: Conséquences cellulaires de la peroxydation lipidique (Cillard J & Cillard P, 2006).



CHAPITRE 3
L'INFLAMMATION



3. L'inflammation :

3.1. Définition :

L'inflammation est connue depuis très longtemps, dès l'époque des Egyptiens ! Le docteur romain, Cornelius Celsius, l'avait définie il y a 2000 ans par les signes cardinaux suivants : Rougeur, œdème, chaleur, douleur (**Mathieu & Guimezanes, 2012**).

La réaction inflammatoire c'est la deuxième ligne de défense naturelle contre les agents infectieux qui ont réussi à traverser le revêtement cutané-muqueux (**Corbeau, 2008**), Celle-ci peut être d'origine extérieure comme une blessure, une infection, un traumatisme ou provenir de l'intérieur de l'organisme lui-même comme c'est le cas dans des pathologies auto-immunes (**santé medecine.net**).

Il s'agit généralement d'un processus bénéfique et essentiel pour l'organisme (**Mathieu & Guimezanes, 2012**) : Son but est d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires (**Rousselet et al., 2005**) (**Fig.7**).

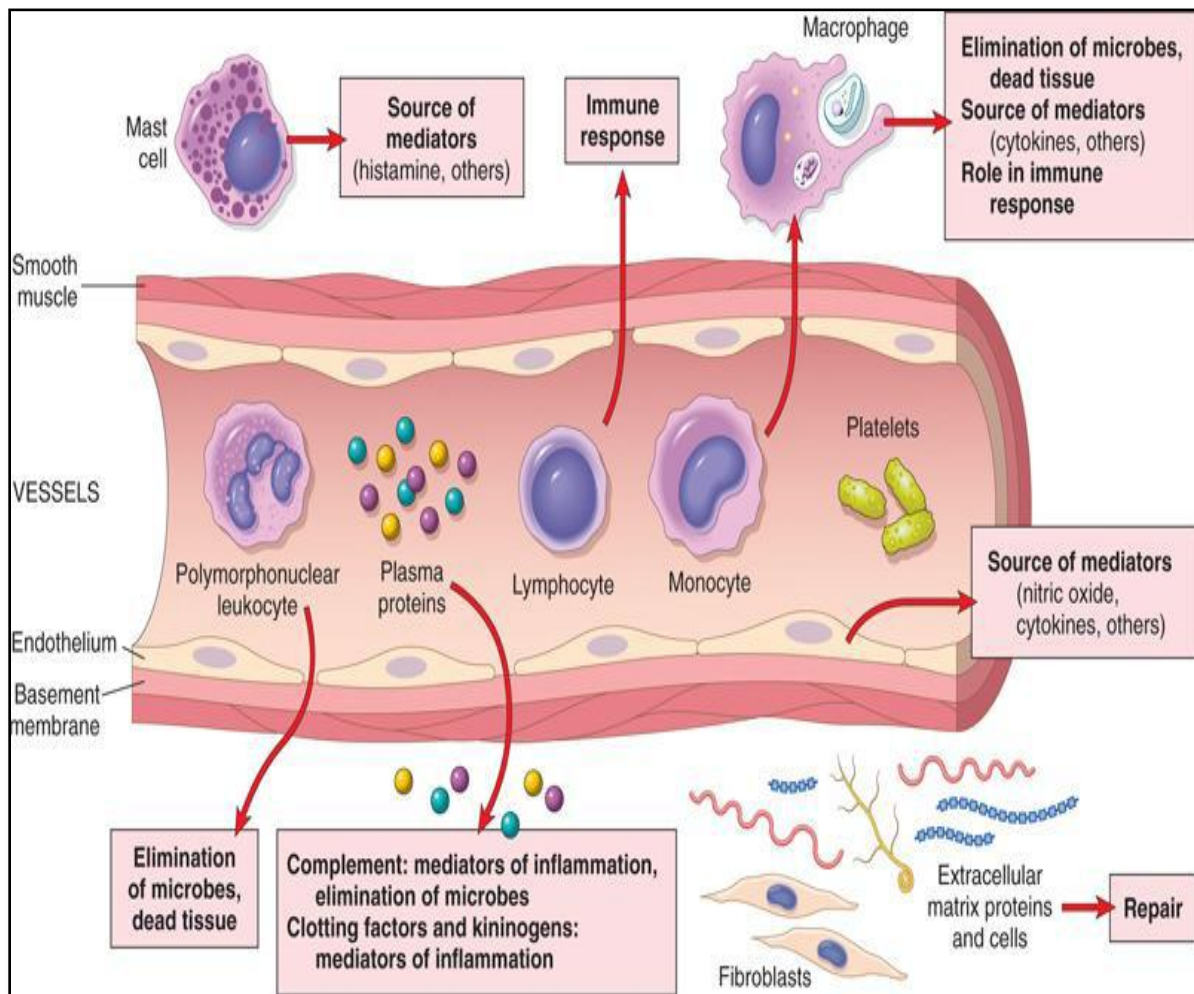


Figure 7 : Les Composants des réponses inflammatoires (**Gérard-abadjin, 2012**).

3.2. Types de la réaction inflammatoire :

3.2.1. Inflammation aiguë :

L'inflammation aiguë systémique est une réaction de défense de l'organisme à des agressions aussi variées qu'une infection bactérienne, un choc hémorragique, une nécrose tissulaire ou un traumatisme chirurgical (**Salier et al ., 1997**).

Il s'agit de la réponse immédiate à un agent agresseur, de courte durée (quelques jours ou Semaines), d'installation souvent brutale et caractérisée par des phénomènes vasculo-exsudatifs intenses.

Les inflammations aiguës guérissent spontanément ou avec un traitement, mais peuvent laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante (**Rousselet et al ., 2005**) (**Fig.8**).

3.2.2. Inflammation chronique :

L'inflammation chronique est une réponse inflammatoire de la durée prolongée - semaines, des mois, voire indéfiniment, qui a étendu évolution dans le temps est due à la persistance du stimulus responsable de l'inflammation dans le tissu, utilisation répétitive de médicaments anti-inflammatoires, un système immunitaire affaibli, ou de l'alimentation du nerf incorrecte.

L'inflammation chronique provoque inévitablement des lésions tissulaires et est accompagné de tentatives simultanées à la guérison et la réparation.

Le cours nature, l'étendue et l'heure exacte de l'inflammation chronique est variable et dépend de l'équilibre entre l'agent causal et les tentatives de l'organisme pour le supprimer (**Bennett, 1993**) (**Fig.8**).

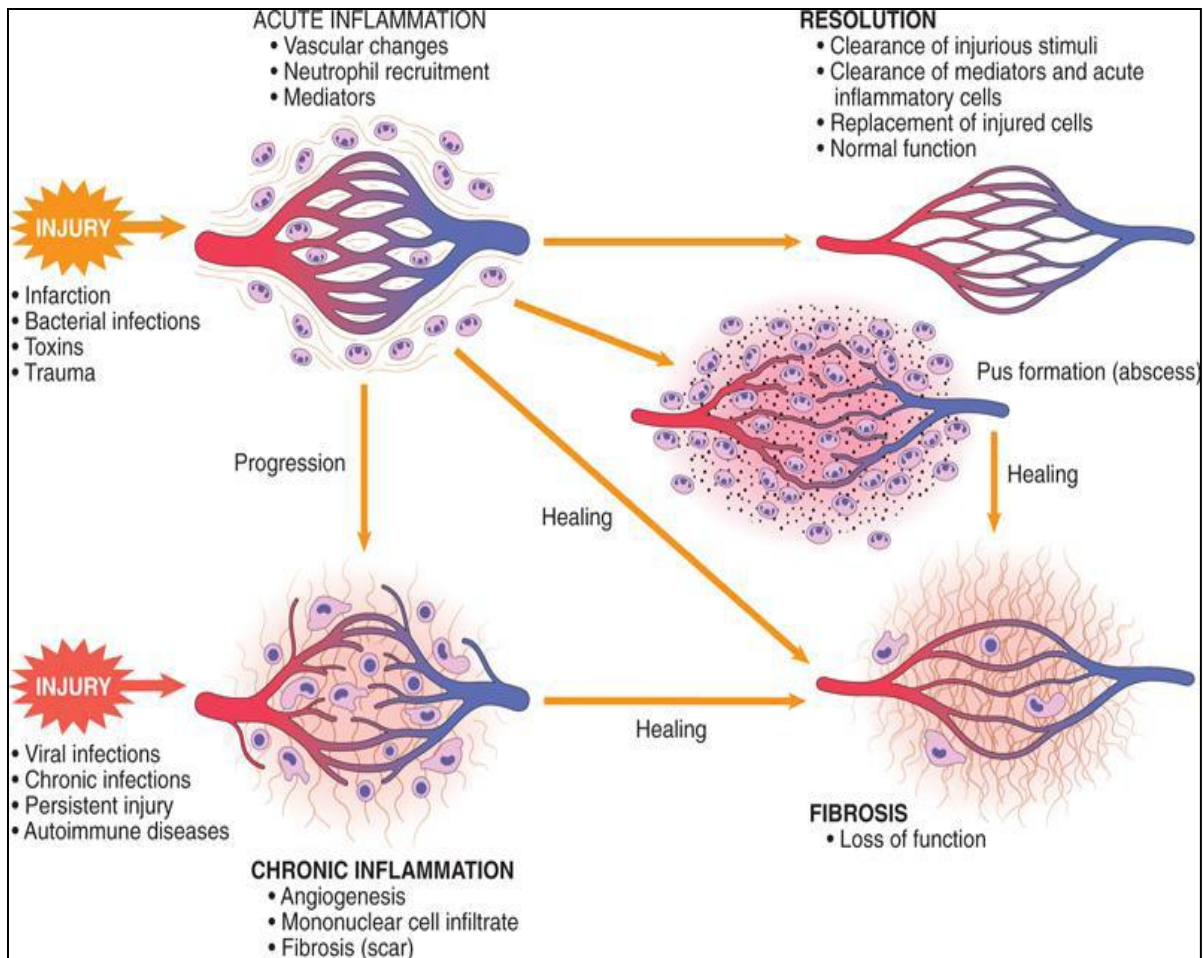


Figure 8 : Schéma récapitulatif de l'inflammation aiguë et de l'inflammation chronique (Gérard-abadjin, 2012).

3.3. Etapes de la réaction inflammatoire :

La réaction inflammatoire est un processus dynamique comportant plusieurs étapes Successives : la réaction vasculo-exsudative, la réaction cellulaire, la détersion, la phase Terminale de réparation et cicatrisation (Rousselet et al ., 2005).

3.3.1 Réaction vasculo-exsudative :

Elle se traduit cliniquement par les quatre signes cardinaux classiques de l'inflammation aiguë: rougeur, chaleur, tuméfaction, douleur. Elle comporte trois phénomènes : une congestion active, un œdème inflammatoire (l'exsudat), une diapédèse leucocytaire. (Rousselet et al ., 2005) (Fig.9).

3.3.2 Réaction cellulaire :

Le foyer inflammatoire s'enrichit rapidement en cellules provenant :

- du sang (polynucléaires, monocytes et lymphocytes), après diapédèse, ces cellules quittent le territoire péri-vasculaire et migrent vers le foyer lésionnel par chimiotactisme.
- du tissu conjonctif local (fibroblastes, cellules endothéliales, mastocytes et macrophages résidents).
- Accumulation de polynucléaires dont la durée de vie est courte (3-4 jours).

Leurs Enzymes sont libérées dans le foyer inflammatoire.

- Les monocytes deviennent des macrophages activés capables de phagocytose, de Sécrétion de nombreux médiateurs et de coopération avec les lymphocytes pour le Développement de la réaction immunitaire (présentation de molécules antigéniques aux Lymphocytes).
- Transformation des lymphocytes B en plasmocytes sécrétant des immunoglobulines.
- Activation des lymphocytes T: sécrétion de nombreux médiateurs ; acquisition de Propriétés cytotoxiques ; coopération avec les lymphocytes B.
- Modification des fibroblastes en myofibroblastes: acquisition de propriétés contractiles et de synthèse des constituants de la matrice extracellulaire (**Rousselet et al ., 2005**)(Fig.9).

3.3.3. Détersion :

Elle succède progressivement à la phase vasculo-exsudative, et est contemporaine de La phase cellulaire. La détersion peut être comparée à un nettoyage du foyer lésionnel :

C'est L'élimination des tissus nécrosés (issus de l'agression initiale ou du processus inflammatoire Lui-même), des agents pathogènes et du liquide l'exsudat (**Rousselet et al ., 2005**) (Fig.9).

3.3.4. Réparation et cicatrisation :

La réparation tissulaire suit une détersion complète. Elle aboutit à une cicatrice si le tissu lésé ne peut régénérer ou à une restitution intégrale du tissu : il ne persiste alors plus aucune trace de l'agression initiale et de l'inflammation qui a suivi (**Rousselet et al ., 2005**) (Fig.9).

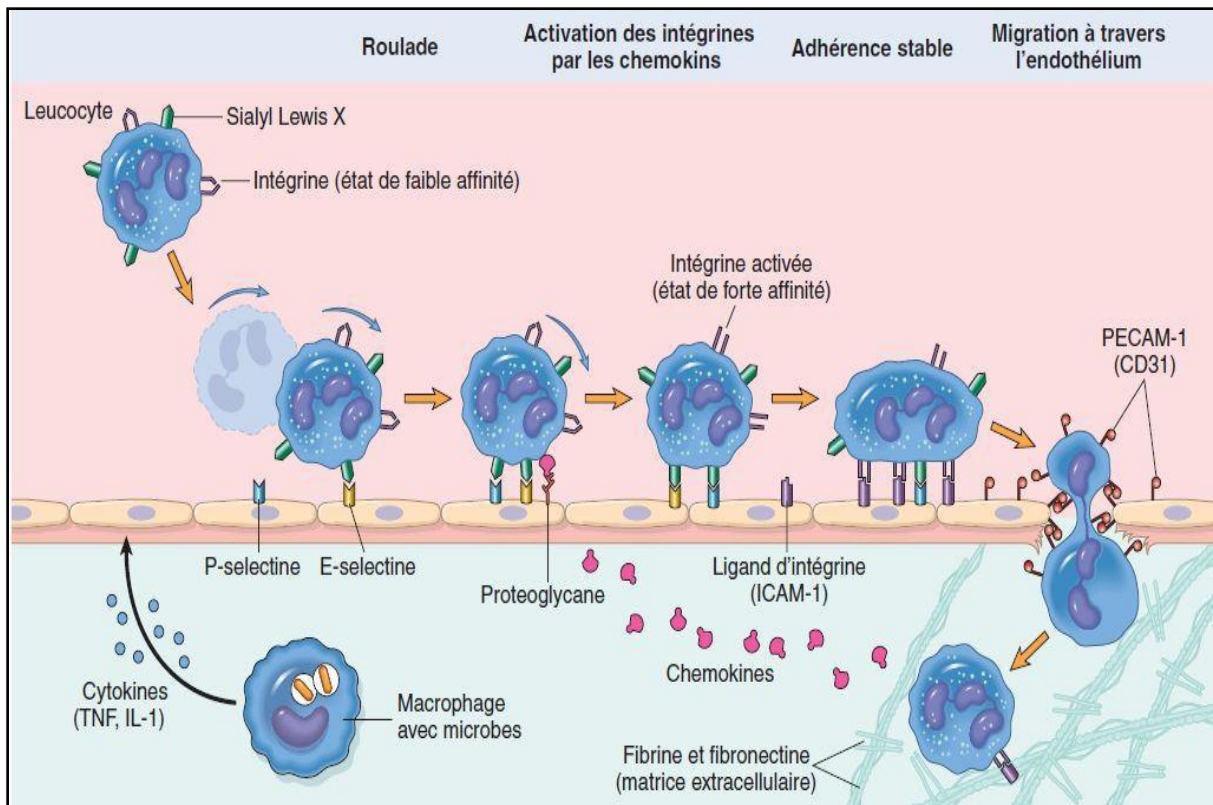


Figure 9 : Etape de l'inflammation (Gérard abadjin, 2012).

3.4. Les Biomarqueurs de l'inflammation :

- **Protéine C réactive (CRP) :**

La CRP est une protéine de 117,5 kDa qui est composée de 5 monomères (Hachulla, 1989 in Fourcade & Sacrista, 2001).

Elle a la propriété de précipiter avec le polysaccharide C du pneumocoque, chez les espèces humain.

C'est une protéine de la phase aiguë de l'inflammation qui est synthétisée par l'hépatocyte.

Sa synthèse est essentiellement stimulée par l'interleukine 6 (IL-6), mais également par l'IL-1 β et le TNF alpha.

Sa concentration plasmatique normale est inférieure à 6 mg. L-1.

Son ascension est précoce dès la 10e heure en cas de réaction inflammatoire, et sa concentration peut atteindre 1 000 fois la valeur basale en 48 heures (Fourcade & Sacrista, 2001).

- **Phospholipases A₂ secretée (SPLA₂):**

Les Phospholipases A₂ sont des enzymes qui hydrolysent les glycérophospholipides membranaires en position sn-2 du glycérol, entraînant la libération d'un acide gras libre et d'un lysophospholipide (**Fourcade & Sacrista, 2001**).

Cette enzyme de 14 kDa comporte 124 acides aminés. Son activité est calcium-dépendante strictement extracellulaire.

Elle est sécrétée par un grand nombre de cellules dont les mastocytes, les polynucléaires neutrophiles, les plaquettes, les monocytes, les macrophages, les cellules endothéliales, les cellules musculaires lisses, et les cellules mésangiales rénales.

La principale source plasmatique de l'enzyme dans l'inflammation systémique est inconnue. (**Fourcade & Sacrista, 2001**).

- **La Procalcitonine :**

La pro calcitonine (PCT) est un pro peptide de 12,6 kDa qui est clivé en calcitonine par protéolyse. Lors de la réaction inflammatoire, elle est probablement synthétisée par le foie et par les monocytes (**Fourcade & Sacrista, 2001**).

La PCT c'est un bon facteur pronostic au cours du choc septique, et permet de vérifier précocement l'efficacité du traitement (**Fourcade & Sacrista, 2001**).

- **Cytokines :**

De nombreuses cytokines sont retrouvées au sein des foyers inflammatoires.

Ce sont des molécules solubles produites par un grand nombre de cellules.

Parmi les nombreuses cytokines, l'interleukine-1(IL-1) et le TNF jouent un rôle primordial dans la mise en place du processus inflammatoire.

Elles sont surtout produites par les macrophages, mais d'autres cellules sont capables de sécréter de l'IL-1 et du TNF (**Cavaillon, 1995**) (**Tab.1**).

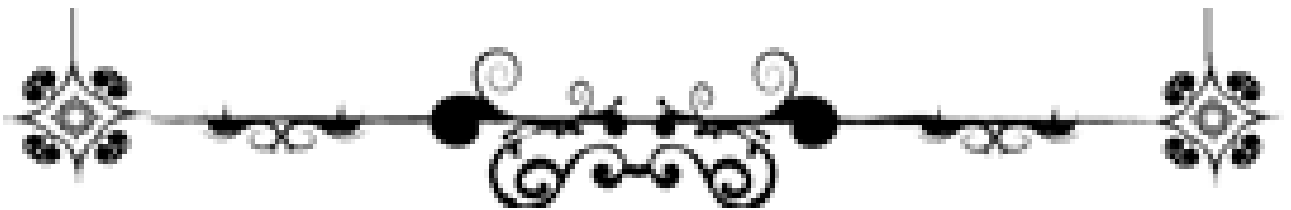
Tableau 1: *Quelques propriétés des cytokines pro-inflammatoires majeures (Corraza, 2013).*

Médiateurs	Sources	Fonctions
Exogènes		
FMLP	Bactéries mitochondries	N : chimioattractant, ↑dégranulation, explosion oxydative.
LPS	Bactéries gram négatives	E : induction des molécules d'adhésion, induction des cytokines et chimiokines. N : induction des cytokines et chimiokines.
Endogènes		
peptidique		
C5 _a	Complément	E : ↑ perméabilité N : chimioattractant, ↑explosion oxydative, induction de la production de leucotrienés et prostaglandines
IL-1	Macrophages neutrophiles	E : ↑ perméabilité, induction des molécules d'adhésion, induction de l'il-8. N : ↑ phagocytose, dégranulation, explosion oxydative.
TNF- α	Macrophages neutrophiles	E : ↑ perméabilité, induction des molécules d'adhésion, induction de l'il-8. N : chimioattractant, ↑ phagocytose, dégranulation, explosion oxydative.
IL-8	Endothélium neutrophiles fibroblastes	N : chimioattractant, ↑ phagocytose, dégranulation, explosion oxydative.
lipidiques		
LTB ₄	Endothélium neutrophiles	E : vasodilation, ↑ perméabilité N : chimioattractant, ↑dégranulation, explosion oxydative.
PAF	Endothélium neutrophiles	E : vasodilation, ↑ perméabilité N : chimioattractant, ↑dégranulation, explosion oxydative.
Effet sur	l'endothélium (E)	Sur les neutrophiles (N)



CHAPITRE 4

GINGEMBRE : ZINGIBER OFFICINALE



4. Le Gingembre :

4.1. L'historique du Gingembre :

Le gingembre est une espèce de plantes originaire de l'Inde. La médecine traditionnelle chinoise (MTC) la recommande depuis plus de 2500 ans (www.hunzaroma.com).

Il est cultivé depuis l'antiquité aux Philippines, est utilisé depuis des millénaires dans le monde entier comme plante médicinale et condiment (www.hunzaroma.com).

Le gingembre entraine aussi dans la composition des techniques de modification pratiquées dans l'Égypte antique (Gigon, 2012).

C'est Confucius en 551-449 av. JC qui mentionne le premier le gingembre.

Les Grecs et les Romains anciens en faisaient usage. Vers 1280, Marco Polo découvre le gingembre et l'introduit en Europe lors d'un voyage en Chine (www.hunzaroma.com).

Aujourd'hui, le gingembre rapidement répandu a tout l'Asie jusqu'en Afrique et aux Caraïbes mais plus en Inde et en Chine; il est estimé que l'Inde, la consommation quotidienne moyenne est de 8 à 10 grammes de gingembre rôtis frais (www.mcp.edu/herbal/default.htm)

4.2. Description Botanique du gingembre :

Le gingembre est une plante herbacée vivace, atteignant jusqu'à 90 cm de hauteur en culture (Mishra et al., 2012) (Fig.10.A).

La partie souterraine utilisée est le rhizome, celui-ci se divise dans un seul plan et il est constitué de tubercules globuleux ramifiés (Gigon, 2012) (Fig.10.B).

Les rhizomes sont aromatiques, lobés épais, jaunâtre pâle, portant simple suppléant distiques étroites feuilles lancéolées oblongs (Mishra et al., 2012).

Herbe se développe plusieurs pousses latérales en touffes, qui commencent à sécher lorsque la plante arrive à maturité les feuilles sont longues et 2-3 cm de large avec des bases de gainage, la lame effilée progressivement à un point (Mishra et al., 2012) (Fig.10.C).

L'inflorescence solitaires, pédoncules radicale pointes oblong-cylindriques latérales (Mishra et al., 2012).

Dans l'automne de l'usine, les bourgeons à fleurs apparaissent.

Ces bourgeons sont positionnés sur des tiges qui poussent à environ 90 cm (Mishra et al., 2012).

Chaque rhizome mère peut former entre 4-6 tiges de fleurs, à la fin de chaque tige de fleur est d'un vert, ovale, bourgeon de fleur en forme de cône (Mishra et al ., 2012).

Les fleurs sont délicates. 1 Cm de diamètre comme une orchidée, avec une langue moucheté marron rouge ou pourpre distincte (www.hunzaroma.com) (Fig.10.D).

Ses fruits sont des capsules trivalves contenant des graines noires (Gigon, 2012) (Fig.10.E.F). Le Tableau 2 indique la classification botanique du gingembre :



Figure 10 : La plante du *Zingiber officinale* et leurs compartiments.

Tableau 2: Classification botanique du gingembre (Mahmodi-Hashemi & Sheikhi, 2012; Gigon, 2012).

Nom vernaculaire	Gingembre (Français);Ginger(Anglais) Adrakam, Ardraka(Sanskrit); Adrak,Sunthi,Sonth(Hindi); Sunthi(Kannada); Nisam(Marathi) ; Sunt(Gujarati)
Autres noms utilisés	épice blanche, ginger, jenjanb
Nom latin	Zingiber officinale (Roscoe)
Règne	Plantae
Sous-règne	Trachéobionta
Division	Angiospermes
Sous-classe	Zingibéridées
Classe	Monocotylédones
Sous-classe	Zingibérales (ou Scitaminales)
Famille	Zingibéracées
Sous-famille	Zingibéroïdées
Genre	Zingiber
Espèce	Officinale

4.3. Culture et production du gingembre:

Le gingembre est largement cultivé dans tout l'Inde, le Bangladesh, Taiwan, la Jamaïque et au Nigeria. Cette plante vivace pousse dans les climats chauds (Kokate et al., 1996 in Mahmodi-Hashemi & Sheikhi, 2012). Sa répartition géographique concerne toute l'Asie, les Caraïbes, l'Afrique et le Brésil, mais plus de 50 % de sa production mondiale provient de l'Inde et de la Chine (Gigon, 2012).

Chine et Thaïlande sont les principales sources de gingembre pour la plupart des pays importateurs (Mazaud et al., 2002) (Tab.3).

Tableau 3 : Importante importations (tonnes métriques) de gingembre en 2000 par pays d'origine (Mazaud et al ,2002).

	chine	Thaïlande	Brésil	Inde	Malaisie	Indonésie	Nigeria	Autres	Total
Japon	69,448	30,227	-	99	-	730	-	3,626	104,379
U.S.A	10,565	1,808	3,312	323	-	62	310	1,272	19,035
U.K	1,796	3,804	2,258	244	-	-	800	1,408	10,337
Arabie Saoudite	5,120	1,215	-	939	-	536	245	193	8,248
Singapour	5,301	897	-	3	1,334	-	-	31	7,566
Malaisie	5,574	536	-	-	-	1,239	-	303	7,652
Corée	6,784	-	-	-	-	-	-	21	6,805
Pays-Bas	1,444	1,735	1,436	124	-	-	1,229	1,013	6,981
Canada	2,362	684	474	143	-	-	-	1,017	4,680
Allemagne	922	307	232	26	-	-	296	527	2,310

4.4. Etude des constituants du gingembre :

Les études physicochimique et des propriétés fonctionnelles de gingembre ont montré que (Amani et al ., 2004), Les constituants de gingembre sont nombreux et varient selon le lieu d'origine, le type, la variété, les conditions agronomiques, le durcissement des méthodes de séchage, et les conditions de stockage (Medappa , 2003), et si les rhizomes sont frais ou sec (Chrubasik , 2007 in Mishra et al ., 2012).

Le gingembre frais contient 80,9% d'humidité, 2,3% de protéines, 0,9% de matières grasses, 1,2% de minéraux, de fibres et de 2,4% à 12,3% de glucides.

Les minéraux présents dans le gingembre sont le fer, calcium et le phosphore. Il contient aussi des vitamines telles que la thiamine, la riboflavine, la niacine et la vitamine C.

Le rhizome en poudre contient 3-6% d'huile grasse, protéines de 9%, 60-70% de glucides, 3-8% de fibres brutes, environ 8% de cendres, 9-12% d'eau et 2-3% d'huile volatile (Polaza, 2003) (Tab.4).

Tableau 4 : Valeur nutritionnelle du gingembre (Gigon, 2012).

Racine de gingembre, brut	Valeur nutritive pour 100 g
Énergie 20 Kcal, 50 KJ	
Hydrates de carbone	17,77 g
Sucres	1,7 g
Fibres alimentaires	2 g
Graisses	0,75 g
Protéines	1,82 g
Vitamines (vit.) et minéraux	
Thiamine (vit. B1) : 0,025 mg	2%
Riboflavine (vit. B2) : 0,034 mg	2%
Niacine (vit. B3) : 0,075 mg	5%
Acide pantothénique (vit. B5) : 0,203 mg	4%
Pyridoxine (vit. B6) : 0,16 mg	12%
Acide folique (vit. B9) : 11 .g	3%
Vit. C : 5 mg	8%
Calcium : 16 mg	2%
Fer : 0,6 mg	5%
Magnésium : 43 mg	12%
Phosphore : 34 mg	5%
Potassium : 415 mg	9%
Zinc : 0,34 mg	3%

L'odeur du gingembre dépend principalement de son huile volatile, dont le rendement varie de 1 % à 3 % (Langner et al ., 1998; Evans, 2002 in Ali et al ., 2008).

L'huile volatile est constituée de pènes principalement mono et sesquiter-; camphène, bêta-phellandène, curcumène, cinéole, acétate de géranyle, terpinéol, terpènes, le bornéol, le géraniol, limonène, linalol , l'alpha-Zingi (30-70%), la bêta-sesquiphellandrene (15-20%), le bêta-bisabolène (10- 15%) et alpha-farnesene (Zadeh & Kor,2014).

Examiné gingembre frais de culture biologique et identifié 63 composés, dont 31 avaient déjà été signalés en tant que constituants de gingembre et 20 étaient composés inconnus jusqu'alors (Jolad et al, 2004 in Ali et al ., 2008).

Les composants identifiés inclus gingérols, shagaols, 3-dihydroshogaols, paradols, dihydroparadols, dérivés acétyle de gingérols, gingerdiols, mono - dérivés et di-acétyle de gingerdiols, 1-dehydrogingerdiones diarylheptanoïdes, et les dérivés d'éther de méthyle de certains de ces composés (Jolad, 2004 in Ali et al ., 2008).

En plus de [6] -gingérols (1), [4] -, [7] -, [8] -, et [10] -gingérols ont été identifiés, ainsi que méthyle [4] -gingérols et méthyle [8] -gingeon.

[4] -, [6] -, [8] - [10] - et [12] -shagaols ont été caractérisés, tout comme les méthyl [4] -, un groupe méthyle [6] -et méthyle [8] -shagaols.

Paradols sont 5-déoxygingérols.

[6] -Paradols(11), avec [7] - [8] - [9] - [10] - [11] -, et [13] -paradols ont été détectés dans le gingembre frais, comme ce fut méthyl [6] -paradols (Jolad, 2004 in Ali et al ., 2008) (Fig.11).

Certains appartiennent à la famille des vanilloïdes, ils sont accompagnés de gingédiols, De zingérones, de dé hydro-zingérones, de paradols, de cétones et d'esters correspondants.

Les constituants phytochimiques âcres et non-volatils du gingembre comprennent les Composants biologiquement actifs, prédominés par le gingérol, le shagaol, le paradol et le Zingérone (Gigon, 2012).

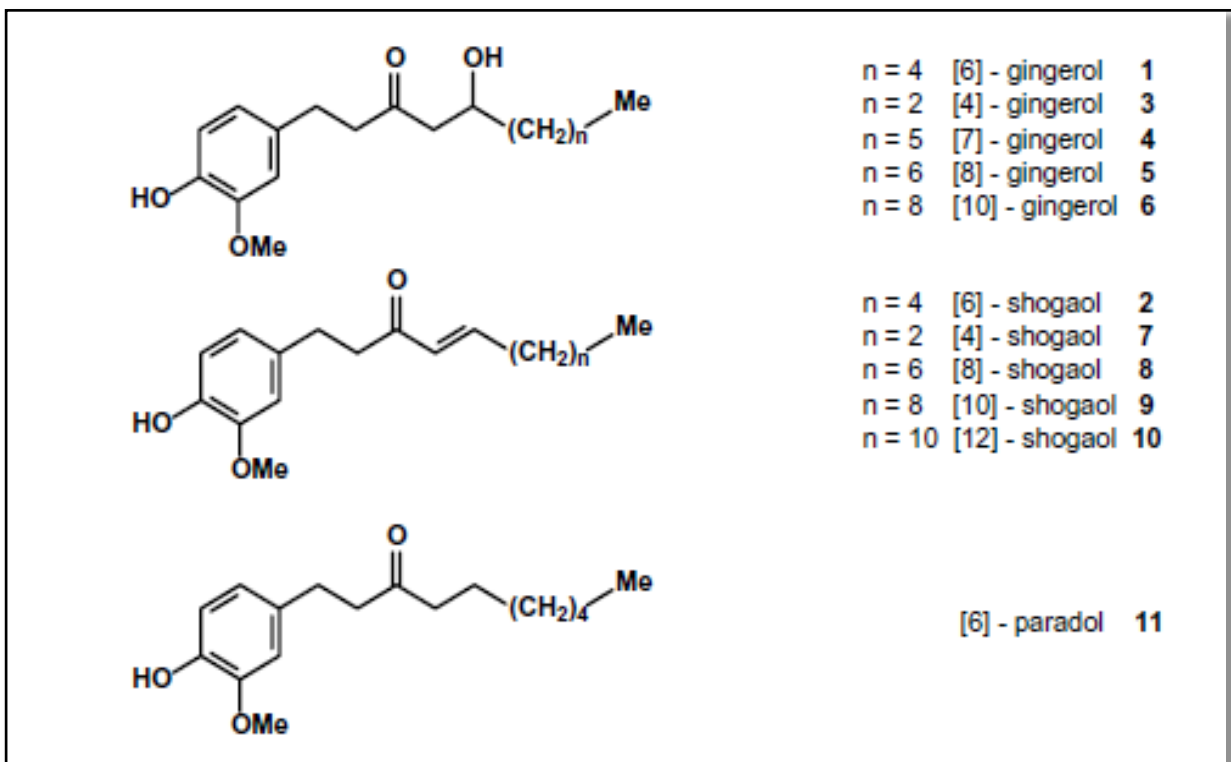
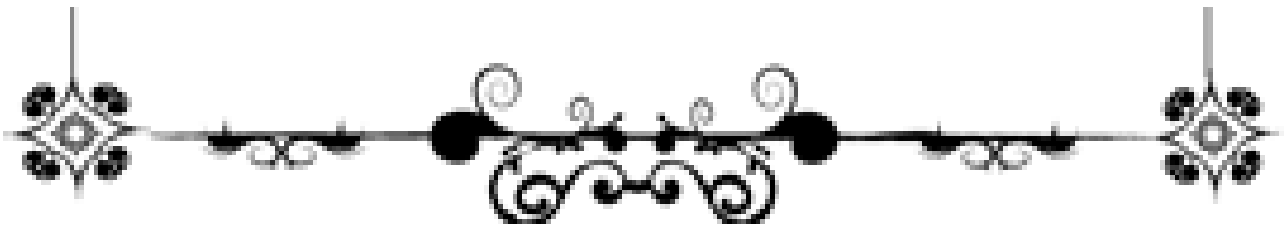


Figure 11 : Principaux constituants biologiques actifs du gingembre (Ali et al ., 2008).



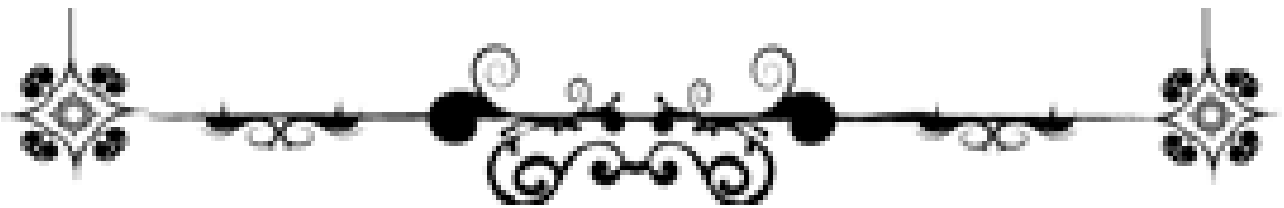
PARTIE PRATIQUE





CHAPITRE 1

MATERIEL ET METHODES



1. Matériel et méthodes :

1.1 Matériel :

1.1.1. Matériel biologique :

a. Matériel végétal :

Nous avons acheté 25 grammes de rhizomes de gingembre frais d'origine chinoise sur le marché local, et nous avons conservé les racines dans le réfrigérateur à 4°C., jusqu'à utilisation.

b. Matériel animal :

Notre étude expérimentale a été réalisée sur 27 rats mâles Albinos wistar âgé (12-14 Semaines), ayant un poids moyen de 160-185g au début des expérimentations.

Les (27) rats provenant de l'animalerie de la faculté science de la nature et de la vie, université des Frères Mentouri- Constantine, âgés de 3-4 mois avec un poids de 200±10 g.

Les animaux sont élevés au sein de l'animalerie de la faculté science de la nature et de la vie, université des Frères Mentouri- Constantine.

1.2. Méthodes :

a. préparation du matériel végétal :

- Nous avons acheté 25 g de rhizomes de gingembre frais (**Fig. A**).
- On lave plusieurs fois avec de l'eau distillée (**Fig. B**).
- Nous enlevons le gingembre de pelage (**Fig. C**).
- Ensuite, nous avons coupé le gingembre en petits morceaux (**Fig. D**).
- Ginger est broyée après la coupe dans un mixeur (EL ARABY) de manière douce, tout en laissant certaines molécules de taille moyenne (**Fig. E, F**).
- Un volume de gingembre avec un volume de farine de l'alimentation on le mélange pour obtenir finalement un régime alimentaire (**Fig. G, H**).
- Le mélange est mis dans une feuille d'aluminium.
- On le conserve dans le réfrigérateur à une température de 4, Deux jours avant, il semblait à utiliser.

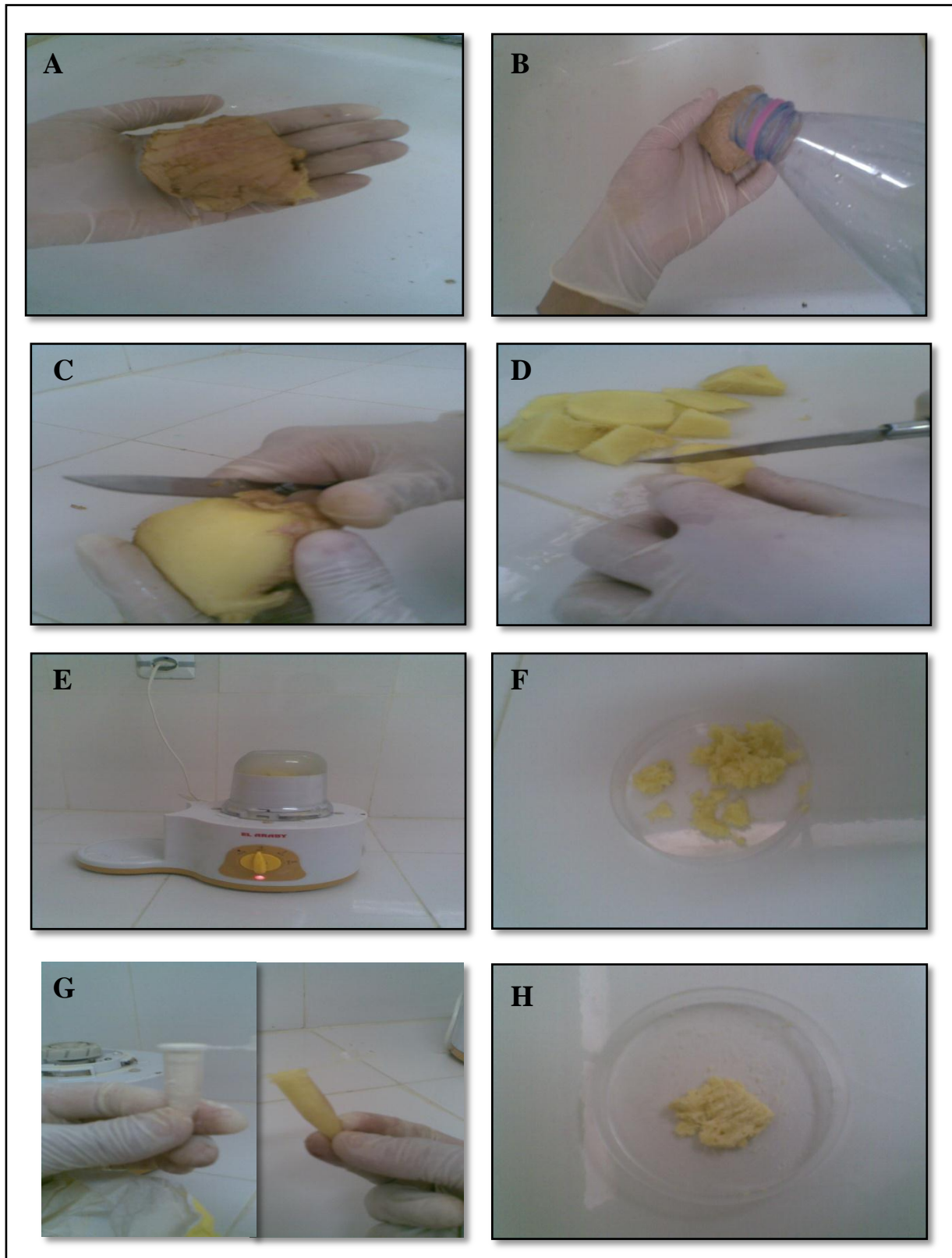


Figure 12 : *Les étapes photographiques de la préparation d'un régime du Zingiber officinale.*

b. Traitement des rats:

Les animaux mâles ont été répartis en 4 lots expérimentaux de 7 rats chacun, cette répartition s'est faite selon l'homogénéité de leurs poids, leurs âges.

Ces animaux ont été mis dans des cages plastiques munies d'un couvercle, d'une mangeoire, d'un biberon d'eau minérale et d'un porte étiquette où sera mentionné le nom du lot et le traitement subi ainsi que les dates des expérimentations.

Les animaux qui ont été répartis en 4 lots expérimentaux avec des traitements spécifiques pour chacun dont :

- **Lot 1 :**

Le groupe témoin a reçu des boulettes de farine (400mg/kg poids du rat/j) les boulettes sont préparées par la farine+l'eau minérale ; l'administration des boulettes de farine était réalisée par voie orale depuis 6 semaines du traitement.

Le groupe témoin est destinée aux animaux répartis en lots désignés par C (C : Control).

- **Lot 2 :**

La méthionine était donnée par ingestion en fonction du poids de l'animal (400 mg/kg poids du rat/j) (voie orale) pendant 6 semaines du traitement (**Sharma et al ., 2007**) ; Cette quantité est mélangée avec la farine+ l'eau minérale pour former finalement des boulettes de méthionine, est destinée aux animaux répartis en lots désignés par Met (Met : méthionine).

- **Lot 3 :**

La méthionine était donnée par ingestion en fonction du poids de l'animal (400 mg/kg poids du rat/j) (voie orale) associée avec l'acide oléique (oméga 9) (100µg /Kg du poids du rat/j) ; L'acide oléique était donné par gavage (voie orale) pendant 2 semaines (5^{ème} et 6^{ème} semaines) du traitement (**Suresh & Das, 2003**).

Ils sont désignés par Met-AO (méthionine+acide oléique).

- **Lot 4 :**

La méthionine était donnée par ingestion en fonction du poids de l'animal (400 mg/kg poids du rat/j) (voie orale) pendant 6 semaine associée un régime du gingembre (*Zingiber officinale*) (0,1%/Kg du poids du rat/j) ; le régime du gingembre était donné par voie orale pendant 2 semaines (5^{ème} et 6^{ème} semaines) du traitement (**Ahmed et al.,2000**). Ils sont désignés par Met-Z (méthionine+ *Zingiber officinale*).

Ces lots traité recevant le régime standard (250g d'aliment, 500ml d'eau minérale chaque jour).

Les animaux ont été régulièrement pesés chaque jour, à la même heure et ce depuis le début des traitements jusqu'à la fin des expériences.

Également pour suivre l'évolution du poids en fonction de l'aliment, la quantité de l'aliment consommé est enregistré quotidiennement et la moyenne d'aliment consommé a été calculée chaque fin de semaine.

Pour l'identification des rats, ils ont été numérotés par des marqueurs chaque jour pendant l'expérimentation dans chaque lot.

L'alimentation standard est de composition :

Protéines	15%
Lipides	2.5%
Cellulose	8%
Minérales	8%
Humidité	13%
Vitamine A	150.000 UI
Vitamine D3	200.000 UI
Vitamine E	3mg
Fer	6mg
Cu	1.2mg
Zn	14.400mg
Cobalt	60mg
Mn	10.800mg
Iode	150mg
Sélénium	30mg
Ca ⁺²	1mg
Phosphore	0.8mg

L'eau minérale standard (GUEDILA) est de composition moyenne en mg/L :

Composition	Mg/litre
Calcium	78
Magnésium	37
Sodium	29
Potassium	2
Sulfates	95
Chlorures	40
Nitrates	4.5
Nitrites	0.01
PH	7.35
R.S à 180%C	564

Chaque étape du traitement était suivie d'un prélèvement sanguin au niveau des sinus caverneux du rat (**Fig. A**).

Les rats sont mis à jeun pendant une nuit (**Fig. B**).

Une fin capillaire est introduite dans le sinus, et un volume de 2.5 à 3 ml de sang est collecté dans des tubes EDTA et héparines (**Fig. C, D**).

Suite au prélèvement, les tubes ont été centrifugés (centrifugeuse : Hettch EBA 8S) pendant 10min à 5000 tours/min (**Fig. E, F**).

Puis le plasma collecté de chaque rat était distribué dans les tubes Eppendorf portant des étiquettes identiques et gardé au congélateur -30°C jusqu'à l'utilisation (**Fig. G, H**).

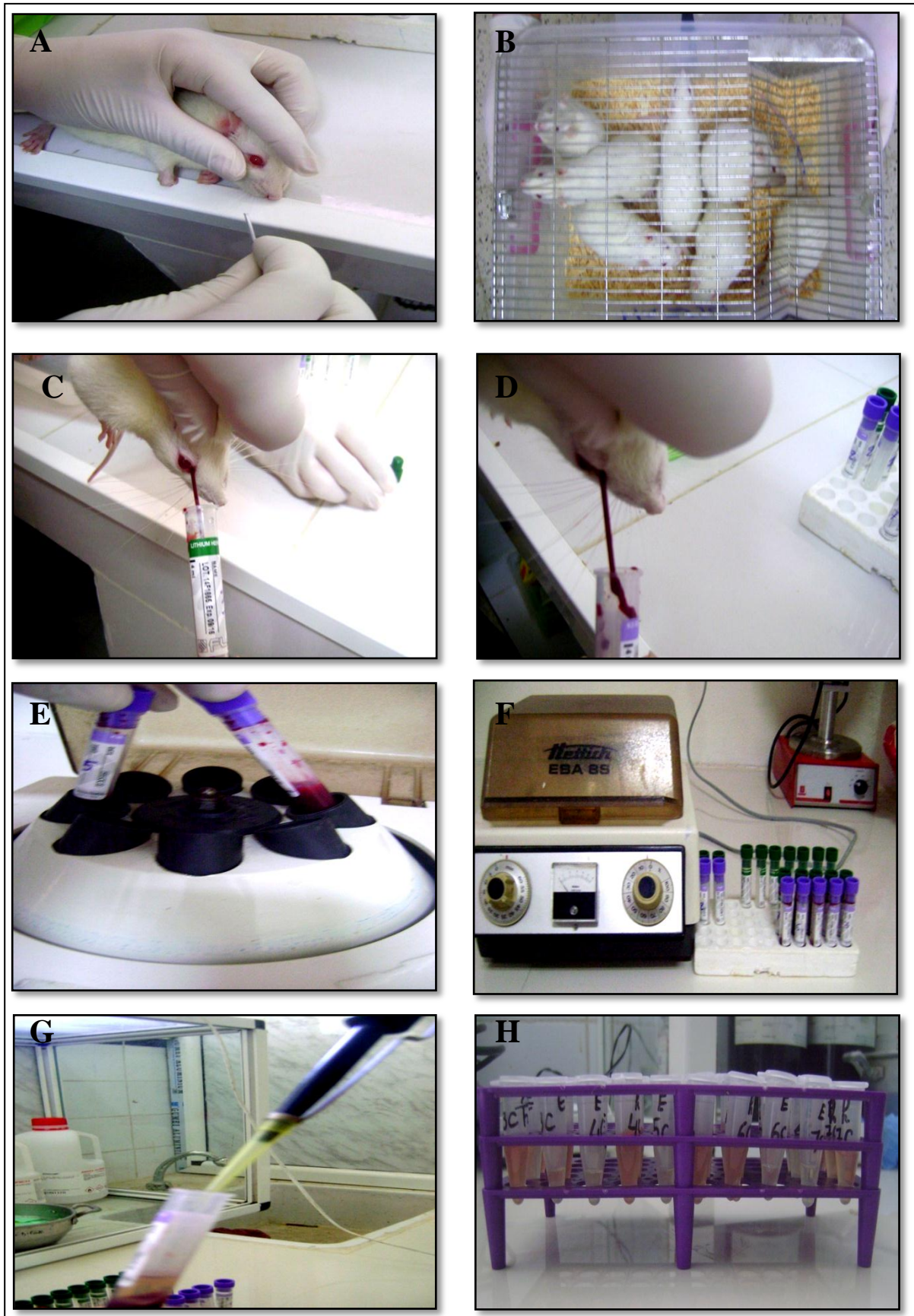


Figure 13 : les étapes photographiques du prélèvement.

2. Étude biochimique :

2.1. Dosages :

2.1.1. Dosages plasmatiques:

- **CRP :**

Au niveau du plasma (EDTA), la CRP était mesurée par une technique d'immunodosage turbidimétrie sur particule de latex utilisant Kit C- Réactive Protéine (Latex) (CRPLX) COBAS Intégra (**IBN SINA, Constantine**).

Le dosage du CRP était fait par l'analyseur (**COBAS INTEGRA 400/700/800**).

– **Principe :**

Le principe de cette méthode a été basé sur :

La présence de protéine C-Réactive dans l'échantillon provoque l'agrégation des particules de latex recouvertes d'anticorps anti-protéine C-Réactive (AcPR).

L'augmentation de turbidité due à l'agrégation est proportionnelle à la concentration de protéine C-Réactive. $CRP + AcPR \rightarrow \text{complexe}$.

Le précipité est mesuré par turbidimétrie à 552nm.

- **Protéines totales :**

Le dosage des protéines solubles se fait selon la technique de Bradford (1976) (**Oseas da Silva et al, 2006**) utilisant le bleu de Coomassie.

-Principe :

Après fixation du colorant sur les protéines, le maximum d'absorption du colorant se déplace de 465 à 595nm ; c'est l'augmentation de l'absorption à 595 nm qui est mesuré par cette technique de dosage.

Cette technique est rapide et reproductible ; la coloration est stable pendant 1 heure.

* Préparation du réactif de BRADFORD :

- 3.5mg de bleu de Coomassie (Brilliant bleu G-250) ;
- 3.5 ml d'éthanol 95° ;
- 7.9 ml d'acide phosphorique 85% ;
- Qsp 100ml d'eau distillé.

La solution est mélangée pour 15 minutes jusqu'à la solubilisation du CBBG, filtré puis stockées dans un flacon sombre.

* Préparation du BSA : (Bovine Sérum Albumine)

Diluer 10.0 mg de BSA dans 50ml dans un tampon phosphate (PH= 7.2).

* Préparation du tampon phosphate (PH=7.2) :

- 1.3 g du potassium phosphate dihydrogène ;
- 50ml d'eau distillé ;
- Ajusté le PH du tampon avec une solution du NaOH de 100Mm.
- Compléter le volume du tampon jusqu'au 100ml par l'eau distillée.

* Préparation de la gamme étalon :

La quantité de protéines de l'échantillon est déterminée par référence à une courbe d'étalonnage établie avec le sérum albumine (BSA) entre 0 et 125 µg/ml, chaque dosage est réalisé dans une cuve de spectrophotomètre comme suit :

Tableau 5: *Données des concentrations du BSA pour faire une gamme étalon.*

BSA (µg/ml) en µl.	0	125	250	375	500	625	750	875	1000
Eau distillé en µl.	1000	875	750	625	500	375	250	125	0
réactif de BRADFORD en ml.	3	3	3	3	3	3	3	3	3

Homogénéisation par renversement ou au vortex. Attendre 5 minutes (stabilisation de la coloration), on fait la première lecture. Après 1 heure d'incubation où la coloration est bien stabilisée, on fait la deuxième lecture à 595 nm qui seront reportée sur la gamme.

Pour choisir le volume de chaque test on fait différentes dilutions du plasma : 25µl, 50µl, 125µl, 250µl du plasma témoin d'un rat.

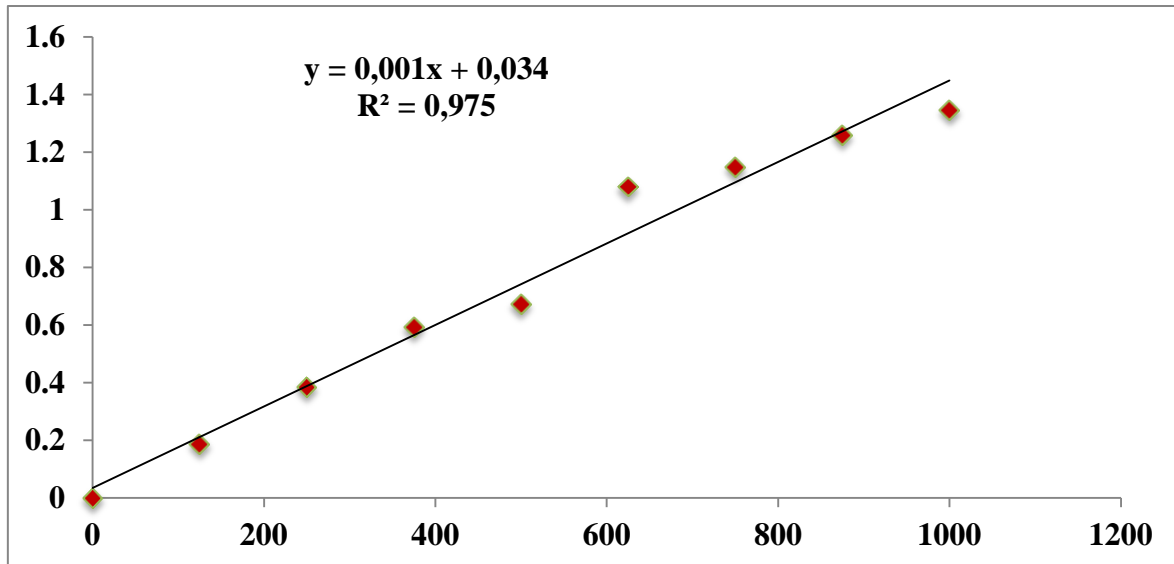


Figure 14 : Courbe étalon pour les protéines totales.

- **MDA plasmatique** : (selon la technique de Lefèvre et al, 1998)

La principale source de malondialdéhyde ou MDA est la peroxydation des lipides insaturés des membranes lipoprotéines.

Le plasma contient peu de MDA libre. La majeure partie du MDA est libérée au cours du dosage à partir des formes conjuguées et des lipides peroxydés.

Ces derniers sont décomposés en MDA et en d'autres aldéhydes de réactivité proche lors de l'étape du chauffage à 100°C en milieu acide.

-Principes de la méthode :

Deux molécules d'acide thiobarbiturique (TBA) se fixe sur une molécule de MDA, à 100°C en milieu acide pour donner un pigment coloré absorbant à 530 nm, extractible par les solvants organiques comme le butanol.

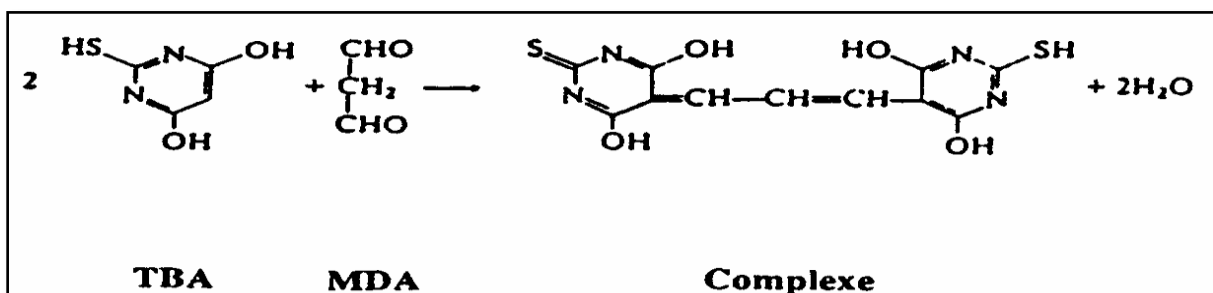


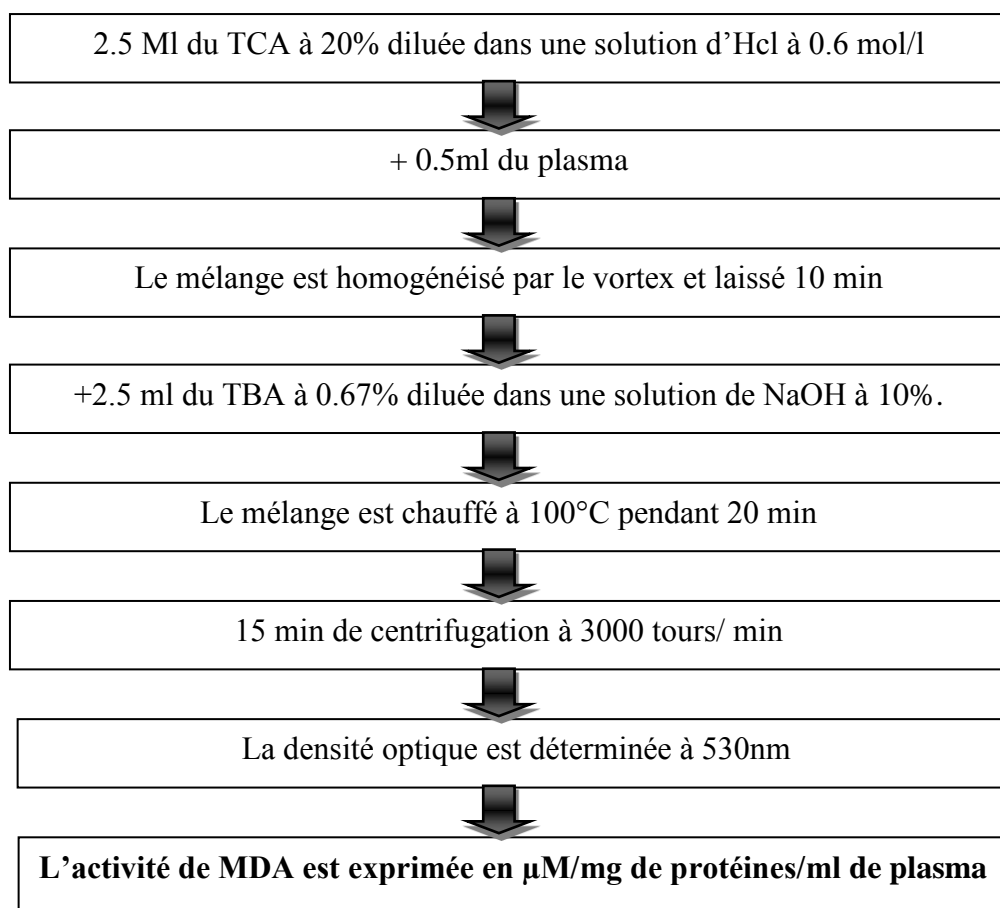
Figure15: Réaction entra MDA et TBA

Pour le dosage de MDA plasmatique, nous avons pris 2.5 ml du TCA à 20% diluée dans une solution d'Hcl à 0.6 mol/l + 0.5ml du plasma dans un tube à essai, homogénéisé le mélange par le vortex et laissé 10 minutes, après on ajoute 2.5 ml du TBA à 0.67% diluée dans une solution de NaOH à 10%.

Le mélange est chauffé à 100°C pendant 20 minutes, refroidis puis additionné de 4ml de n-butanol.

Après centrifugation de 15 minutes à 3000 tours/ minutes, la densité optique est déterminée sur le surnageant au spectrophotomètre à 530nm.

L'activité de MDA est exprimée en $\mu\text{M}/\text{mg}$ de protéines/ml de plasma.



2.1.2. Dosages tissulaires :

Les dosages de MDA et protéines totales sont effectués sur des fractions cytosoliques à partir des fragments de foie congelés à -30°C .

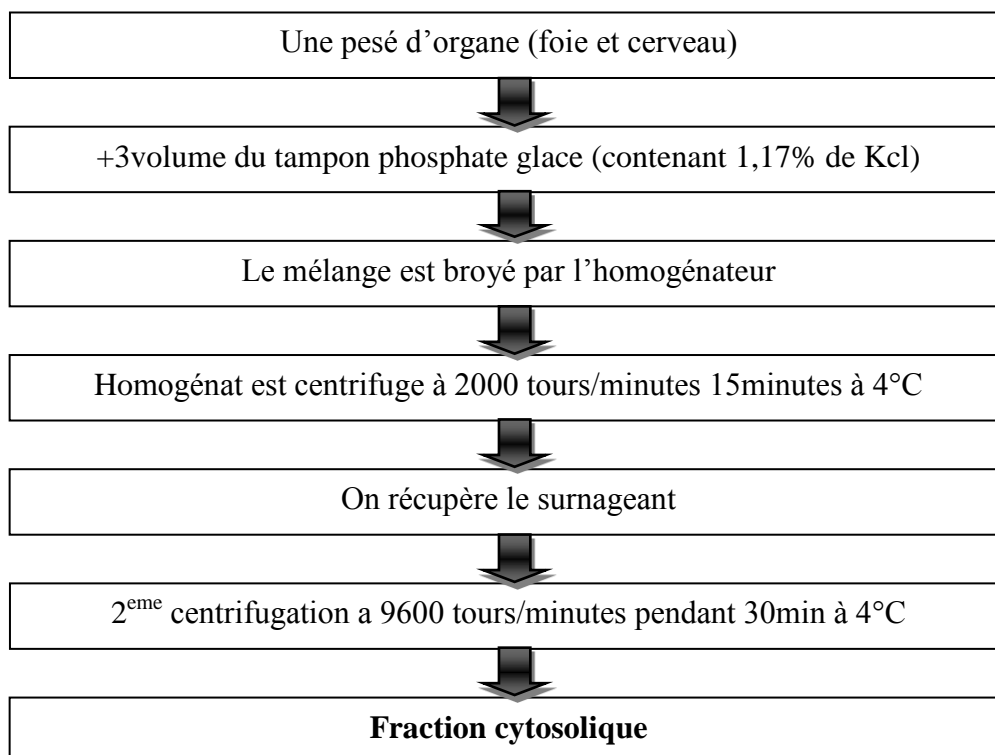
- **Préparation des fractions cytosoliques :**

Nous avons préparé ces fractions selon la technique d'Iqbal et al, (2003).

Nous avons utilisé 1g de foie additionné à trois volumes du tampon phosphate glacé de 0.1M (PH= 7.4) contenant 1.17% de KCL puis broyage par l'homogénéateur.

On présente l'homogénat dans des tubes secs identifiés, après on fait une centrifugation de l'homogénat à 2000 tours/minutes pendant 15 minutes à 4°C .

On récupère le surnageant par des micropipettes sur lequel, on fait une deuxième centrifugation à 9600 tours/minutes pendant 30 minutes à 4°C , et on obtient finalement les fractions cytosoliques.



A partir de ces fractions, on peut faire les dosages de MDA et protéines totales tissulaires.

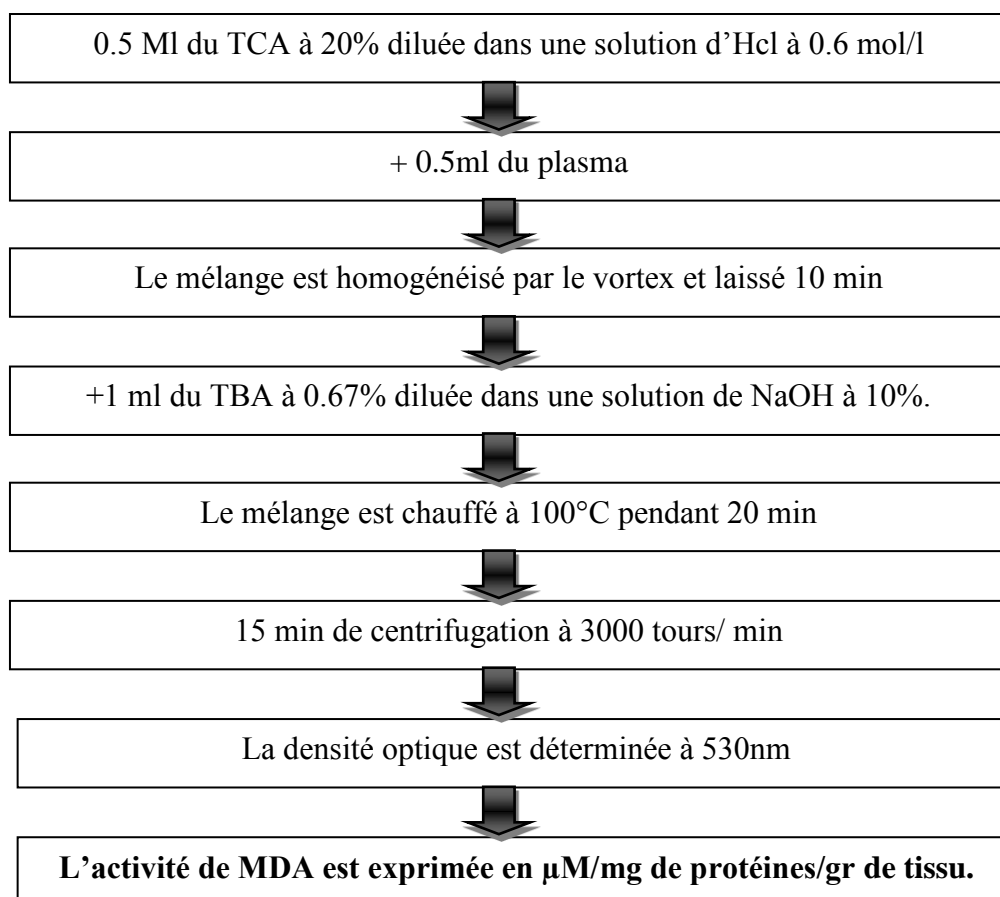
- **MDA des tissus:**

Pour le dosage du MDA du foie et du cerveau (nous avons utilisé la technique de Lefèvre et al ., 1998), nous avons pris 0.5 ml du TCA à 20% diluée dans une solution d'Hcl à 0.6 mol/l + 0.5ml du plasma dans un tube à essai, homogénéisé le mélange par le vortex et laissé 10 minutes, après on ajoute 1 ml du TBA à 0.67% diluée dans une solution de NaOH à 10%, ensuite homogénéisé le mélange par le vortex.

Le mélange est chauffé à 100°C pendant 20 minutes au bain-marie, refroidi puis additionné de 2ml de n-butanol.

Après centrifugation de 15 minutes à 3000 tours/ minutes, la densité optique est déterminée sur le surnageant au spectrophotomètre à 530nm.

L'activité du MDA est exprimée en $\mu\text{M}/\text{mg}$ de protéines/gr de tissu.



• Protéines totales du foie :

Pour le dosage des protéines totales au niveau des tissus, On choisit le volume de 125 μ l de fraction cytosolique comme volume de chaque test par rapport à tous les lots.

Tableau 6: *Données des concentrations du BSA pour faire une gamme étalon.*

Fraction cytosolique du foie en μ l.	0	125	250	375	500	625	750
Eau distillé en μ l.	750	625	500	375	250	125	0
réactif de BRADFORD en ml.	3	3	3	3	3	3	3

Homogénéisation par renversement ou au vortex. Attendre 5 minutes (stabilisation de la coloration), on fait la première lecture.

Après 1 heure d'incubation où la coloration est bien stabilisée, on fait la deuxième lecture à 595 nm.

3. Etude histologique :

3.1. Dissection des rats :

3.2. Prélèvement des organes :

L'étude histologique a été réalisée à la fin des expérimentations, après sacrifice des animaux et prélèvement de tissus utilisées dans cette étude : foie, cerveau.

Après la dissection, le foie et le cerveau ont été prélevés et débarrassés de leurs tissus adjacents puis pesés (**Fig. C, D, E, F**).

On les a mis séparément dans des boîtes à pétri et lavé plusieurs fois au l'eau physiologique à 9% (**Fig. G, H**).

Une partie du foie, et cerveau ont été stockés au congélateur à -30 °C pour le dosage. Le reste du foie et le cerveau ont été fixés dans le Formol à 10% pour effectuer les coupes histologiques (**Fig. I, J**).

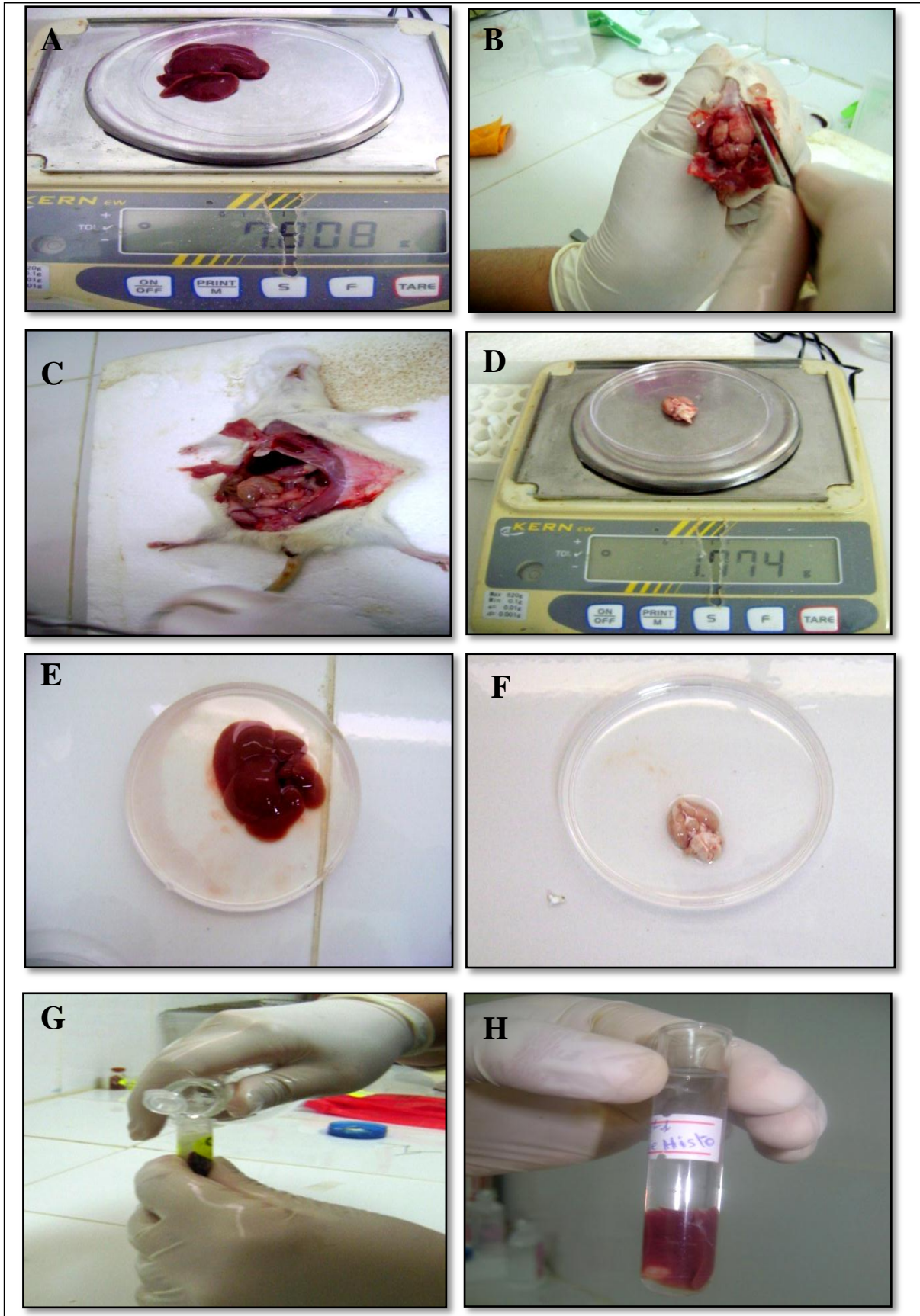


Figure 16 : les étapes photographiques de prélèvements des organes.

3.3.1. Fixation des organes :

C'est l'étape la plus importante qui permet de produire de bonnes coupes histologiques.

Il s'agit de conserver aussi exactement que possible les éléments histologiques pour respecter la structure tissulaire.

Les liquides fixateurs sont très nombreux, nous avons utilisé le Bouin ; il est utilisé pour les pièces histologiques, de petite taille préférentiellement en première intention (pénétration lente). Convient à la microscopie optique uniquement.

3.3.2. Déshydratation :

Les organes sont retirés du pilulier, et mis dans 3 bains de lavage d'eau distillé stérile pendant 5 minutes chacun pour les débarrasser de l'excès du fixateur.

Les pièces doivent être soigneusement déshydratées avant leur inclusion dans la paraffine.

La déshydratation est réalisée manuellement par une série des bains successifs d'alcool à concentration croissante 50%, 75%, 80%, 95% pendant 45 minutes pour chacun et 100% pendant une nuit, afin d'enlever complètement l'eau des tissus.

3.3.3. Réalisation des blocs (inclusion) :

Le but de cette opération est de faire pénétrer dans les pièces une substance semi dure : la paraffine, de façon à créer une homogénéité de consistance favorable pour la coupe tout en respectant l'intégrité des tissus.

Le paraffinage a lieu grâce à un appareil d'inclusion (**Leica EG 1160**).

Placer les échantillons dans le 1er moule métallique (1er bain) contenant les cassettes identifiées dans l'appareil d'inclusion muni d'un compartiment alimenté en chaleur pour faire couler la paraffine (56°-58°).

A la fin du bain transvaser l'échantillon dans le béccher suivant et laisser à nouveau 40 minutes, effectuer un 3ème bain dans les mêmes conditions.

A la fin du 3ème bain les pièces couvertes de paraffine liquide, sont laissées refroidir sur une plaque à froid, ainsi, on obtient les blocs qui seront utilisés pour donner de fines coupes. Les blocs sont conservés au froid jusqu'à la coupe des pièces.

3.3.4. Coupe des organes :

Cette étape permet d'obtenir des coupes destinées à l'examen au microscope. Ces coupes doivent être assez complexes permettant de faire passer les pièces à couper devant le rasoir, à chaque passage celui-ci enlève une tranche d'épaisseur réglable (4-6 μ m).

Mettre en place sur le microtome (**Leica RM 2125 RT**) la cassette, convenablement orienté, pour présenter correctement la face à couper devant le rasoir.

Celui-ci est à son tour placé et orienté de façon à attaquer la pièce après quelques passages. Pour enlever l'excès de paraffine, lorsque la pièce est affranchie et qu'elle paraît complète dans la coupe sur toute son étendue, on règle l'épaisseur de couper avec le dispositif spécial. Le mouvement remis en marche, à chaque passage de la pièce, il se fait une coupe (4-6 μ m d'épaisseur) qui se colle automatiquement au bord de la coupe précédente.

On obtient ainsi un ruban de coupe. Le ruban fractionné est posé à la surface de l'eau par un léger mouvement de balayage dans un bain-marie (Tissu-TEK.II) où la température devra être de 5-9°C.

Laisser la coupe à la surface de l'eau juste le temps nécessaire pour l'aplanir.

Avant de placer les lames à l'étuve (Jouan N1070), égouttez-les brièvement verticalement pour retirer l'excédent d'eau, puis séchez les lames à plat sur une plaque chaude (Labonord), et finalement les lames peuvent être rangées dans des racks en positions droite, puis séchées à l'étuve. Généralement, les températures ne devront pas excéder 65°C pendant 10 à 30 minutes.

Les lames ont été toutes marquées sur leur bord par un stylo à diamant.

3.3.5. Coloration :

Les colorations sont réalisées à l'aide de colorants donc ne fonctionnant que sur des tissus hydratés. Les lames doivent donc être déparaffinées avant leur réhydratation dans des bains décroissant de l'alcool.

- **Déparaffinage des coupes**

Plonger les lames dans 6 bains de xylène 2 minutes chacun, pour dissoudre la paraffine.

- **Réhydratation des coupes**

Pour faire disparaître le xylène faire passer la lame dans 3 bains d'alcool absolu 100% puis un bain de 95% pendant 2 minutes chacun, faire passer les lames dans l'eau courante pendant 2 minutes.

- **Coloration à l'hématoxyline**

Les coupes étant bien hydratées par l'eau, on les plonge dans un bain d'hématoxyline pendant 2 minutes, faire un lavage à l'eau courante.

L'hématoxyline est un colorant basique, colore les structures acides de la cellule en bleu violacé (exp : ribosomes, noyau).

- **Coloration à l'éosine**

Plonger les lames dans le bain d'éosine pendant 2 minutes, puis effectuer un lavage à l'eau courante 2 bains successifs.

L'éosine est un colorant acide et donc colore les structures basiques de la cellule (exp : la plupart des protéines cytoplasmiques et donc le cytoplasme) en rouge ou en rose.

- **Déshydratation**

Faire passer les lames dans l'alcool absolu 100% deux fois, 95%, puis dans le xylène (3 bains), ensuite on fait le montage.

- **Montage**

Déposer une goutte d'une solution permettant l'adhésion (eu kit) sur la lame, et recouvrir d'une lamelle couvre-objet propre et sèche en l'inclinant progressivement de façon que la solution s'étende peu à peu et recouvre la coupe sans emprisonner les bulles d'aires.

La solution ne doit pas déborder, la lamelle est adhérente et la préparation prête pour l'observation microscopique.

3.4. Observation au microscope :

Les coupes sont observées au microscope optique équipé d'un appareil Photographique à différents grossissements (GX100, GX250, GX400).



CHAPITRE 2
RESULTATS ET DISCUSSION



Résultats et discussion :

1. Résultats physiologiques :

Tableau 7: Récapitulatif des résultats physiologiques (Poids de l'animale).

	C	Met	Met-AO	Met-Z
S1	172,10gr ± 10,88	166,81gr ± 4,61	181,93 gr ± 7,58	200,77gr ± 6,40
S2	191,42gr ± 12,54	179,26 gr ± 3,21	202,21 gr ± 3,71	209,54 gr ± 6,88
S3	207,30gr ± 3,63	187,52 gr ± 3,63	202,16 gr ± 6,23	224,62 gr ± 4,62
S4	218,61gr ± 2,04	199,68 gr ± 3,46	218,68 gr ± 5,37	234,90gr ± 8,05
S5	225,68 gr ± 2,11	205,82gr ± 2,39	228,04 gr ± 2,99	246,80gr ± 3,3
S6	226,66 gr ± 2,90	213,7 gr ± 4,15	246,80gr ± 3,37	257,80gr ± 2,61

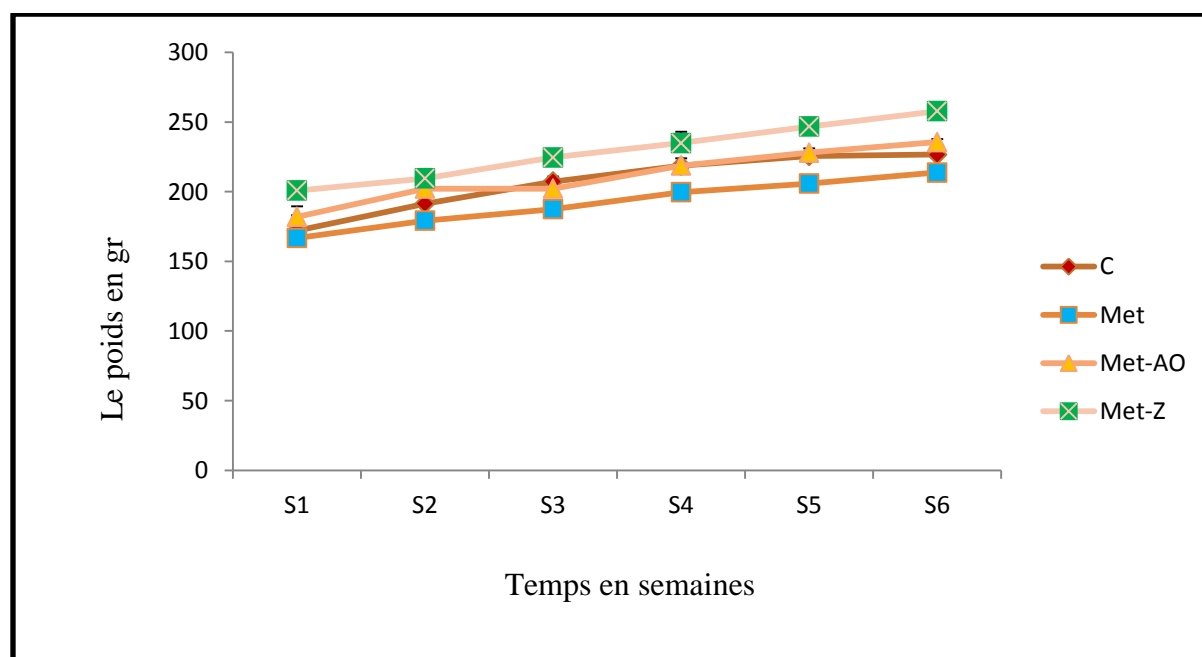


Figure 17 : Évaluation pondérale des rats durant la période du traitement.

Les résultats de la masse corporelle des rats enregistrée, indiquent un gain importante du poids des animaux pour les quatre lots depuis la première semaine dans les lots : C (172,102±10,878), Met (166,805 ±4,609), Met-AO (181,931±7,579), Met-Z (200,769 ±6,401), puis une augmentation du poids chez les trois lots dans la deuxième semaine C (191,417 ± 12,542) Met (179,263± 3,207) Met-Z (209,54 ± 6,879) mais une diminution du poids chez les rats de lot Met-AO (202,21 ± 3,706).

Le poids moyen des rats continu à augmenter chez tous les quatre lots C, Met, Met-AO, Met-Z depuis la troisième semaine jusqu'à la sixième semaine.

Notre étude montre que les rats en recevant un traitement de méthionine augmentent le gain du poids de l'animal pendant la période du traitement.

Selon l'étude de (**Prudhon et al ., 1977**), la supplémentation du régime de base avec 0,2% de DL-Met chez les lapins a entraîné un croisement significatif de la vitesse de croissance.

Des travaux qui ont été réalisés par **Ahmed et leurs collaborateurs en1997**, montrent que le sérum de cholestérol HDL est augmenté de façon significative chez les rats nourris gingembre (*Zingiber officinale*).

Nous avons constaté une croissance normale des rats, aucun changement significatif n'a été enregistré durant la période de traitement chez le lot traité par le gingembre (*Zingiber officinale*) malgré l'étude de (**Mahmoud & Elnour, 2013**) montre que le gingembre a une grande capacité pour réduire le poids du corps sans inhiber le niveau de la lipase pancréatique, ou affectant la concentration de bilirubine, avec effet positif sur l'augmentation du niveau de la catalase peroxysomale et HDL-cholestérol.

2. Résultats biochimiques :

Tableau 8: Récapitulatif des résultats biochimiques et inflammatoire.

	C	Met	Met-AO	Met-Z
CRP (UI/ml)	0,548 ±0,300	0,949±1,010	1,092±1,122	0,414±0,224
MDA plasmatique (µM/mg Pr/ml)	18.6±5.922	22.517±9.565	17.41 ±3.412	20.76±5.619
MDA du foie µM/mg Pr/g de tissu	7,461±2,194	14,179±4,129	8,167±3,508	9,474±2,488
MDA du cerveau µM/mg Pr/g de tissu	4.390±1.901	5.227±1.818	1.943±1.087	5.798±2.692
PrT plasmatique mg/ml	253.705±5.723	264.773 ±5.667	263.902 ±5.069	270.991±6.062
PrT du cerveau mg/g de tissu	223.398±9.029	212.952±10.153	219.977±6.833	225.363 ±6.459
PrT du foie mg/g de tissu	309,225±38,495	344,27±33,009	493,375±8,213	475,767±20,119

2.1. Résultats du bilan inflammatoire :

- **CRP:**

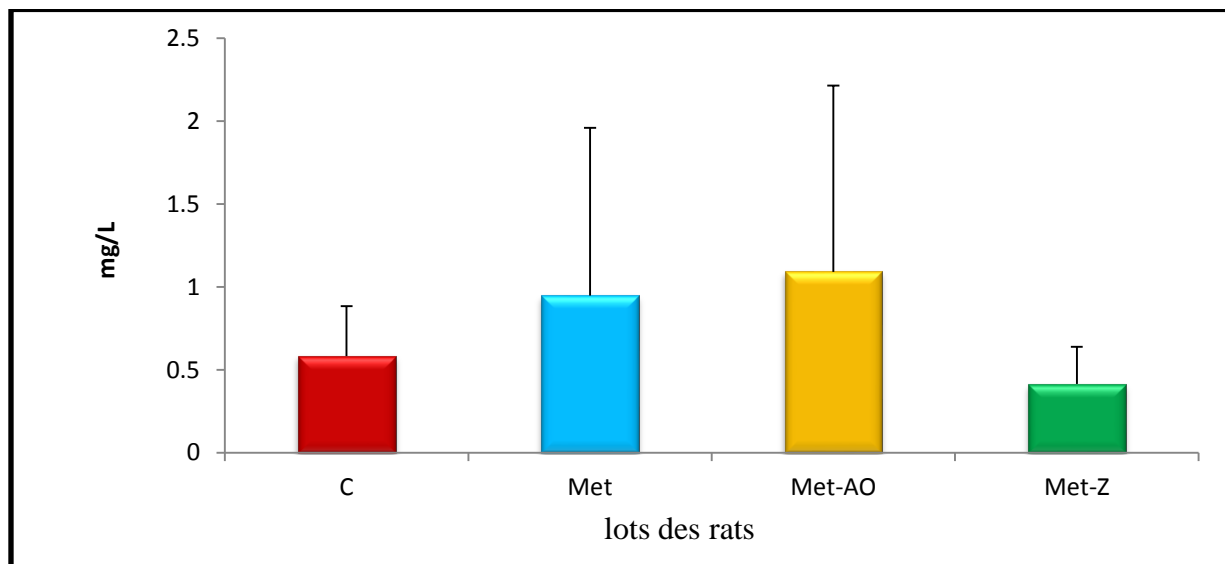


Figure 18: Taux de la CRP étudié chez les rats.

Le taux de la CRP du groupe Met (0,949mg/L±1,010) est très élevé par rapport au groupe C (0,548mg/L ±0,300).

Le taux de la CRP du groupe Met-AO (1,092 mg/L±1,122) est élevé par rapport au groupe Met (0,949 mg/L ±1,010) et très élevée par rapport au groupe C (0,548mg/L ±0,300).

Les taux de la CRP du groupe Met-Z (0,414 mg/L±0,224) est très basse par rapport au groupe Met (0,949mg/L±1,010) et baisse par rapport au groupe C (0,548mg/L ±0,300).

Les présentes études de (**Wanders et al., 2014**), fournissent des preuves convaincantes où consommation à long terme d'un régime de méthionine produit un remodelage de l'expression des gènes inflammatoires dans le foie et tissu adipeux (WAT).

Selon les études de (**Perrone et al 2012 ., in Wanders et al ., 2014**) , les effets de la restriction de méthionine (RM) sur l'inflammation systémique n'ont pas été explorés en détail. Dans une récente évaluation des réponses à court terme MR (par exemple, 3 mois) chez le rat.

D'après (**Perrone et al 2012 ., in Wanders et al ., 2014**), la diminution de l'expression de l'ARNm de récepteurs de chimiokines 2 et 5 (CCR2 et CCR5), ligand chimiokines 7 (CCL7)

et la protéine de liaison de lipopolysaccharide a été signalée WAT (IWAT) a été signalé. Une augmentation significative de l'expression de macrophages facteur inhibiteur de la migration (MIF) a été observée dans le foie, mais non WAT.

Dans une étude de (**Pontes-Arruda, 2009**) sur les adultes qui avaient besoin de nutrition parentérale à domicile (HPN), aucun changement dans les niveaux de cytokines plasmatiques ou d'autres marqueurs de l'inflammation ont été observés après 3 mois d'utilisation de Clin oléique (La CLINOLEIC de l'émulsion lipidique contient une concentration élevée d'acides gras mono-insaturés, compte tenu de sa composition (80% d'huile d'olive et 20% d'huile de soja)

Les études de (**Barta et al ., 2006 in mashhadi et al ., 2013**), montrent que le gingembre et de ses produits augmentent le système immunitaire (Barta et al, 2006 in mashhadi et al, 2013).

D'après les études récentes de (**Shukla & Singh, 2007 in Mahluji et al, 2013**) ont signalé que le gingembre a des effets anti-inflammatoires.

Selon les données des littératures (**Tjendraputra et al ., 2001 & Verma et al ., 2004 in mashhadi et al ., 2013**), le Gingerol, shagaol, et d'autres substances structurellement liées à gingembre inhibe la prostaglandine et la biosynthèse de leucotriènes par la suppression de la 5-lipoxygénase ou prostaglandine synthétase. En outre, ils peuvent également inhiber la synthèse de cytokines pro-inflammatoires telles qu'IL-1, TNF- α et IL-8.

2. Résultats de la peroxydation lipidique :

- MDA plasmatique:

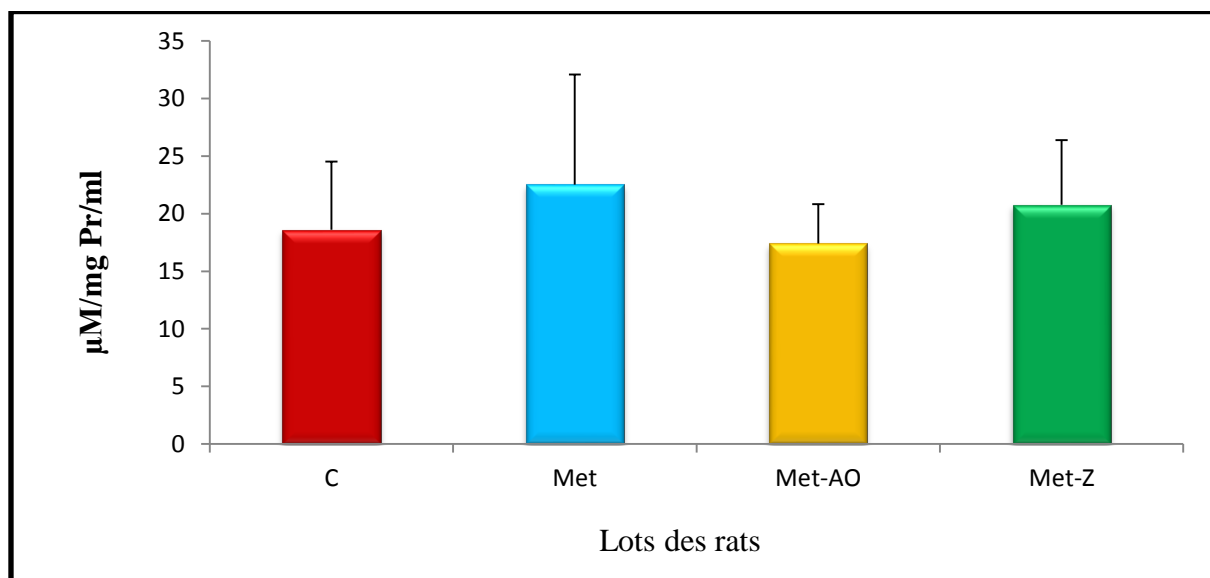


Figure 19: Taux du MDA plasmatiques étudié chez les rats.

Le taux du MDA plasmatique du groupe Met ($22.517\mu\text{M}/\text{mg Pr}/\text{ml} \pm 9.565$) est élevé par rapport au groupe C ($18.6\mu\text{M}/\text{mg Pr}/\text{ml} \pm 5.922$).

Le taux du MDA plasmatique du groupe Met-AO ($17.41\mu\text{M}/\text{mg Pr}/\text{ml} \pm 3.412$) est très basse par rapport au groupe Met ($22.517\mu\text{M}/\text{mg Pr}/\text{ml} \pm 9.565$) et baisse par rapport au groupe C ($18.6\mu\text{M}/\text{mg Pr}/\text{ml} \pm 5.922$).

Le taux du MDA plasmatique du groupe Met-Z ($20.76\mu\text{M}/\text{mg Pr}/\text{ml} \pm 5.619$) est baisse par rapport au groupe Met ($22.517\mu\text{M}/\text{mg Pr}/\text{ml} \pm 9.565$) et élevé par rapport au groupe C ($18.6\mu\text{M}/\text{mg Pr}/\text{ml} \pm 5.922$).

- MDA du foie:

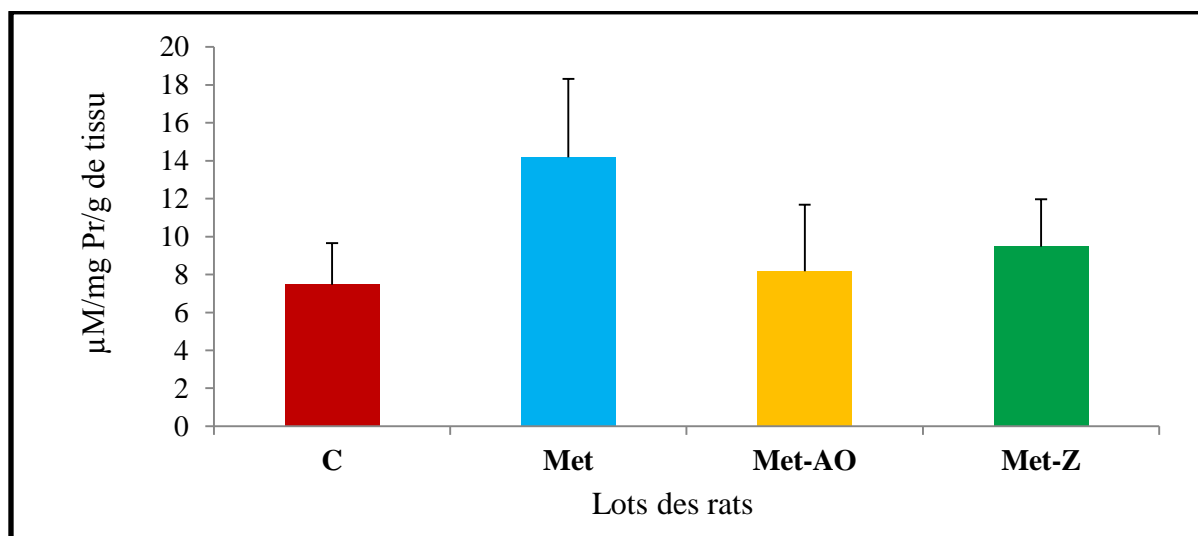


Figure 20: Taux du MDA du foie étudié chez les rats.

Le taux du MDA du foie du groupe Met (14,179µM/mg Pr/g±4,129) est très élevé par rapport au groupe C (7,461µM/mg Pr/g ± 2,194).

Le taux du MDA du foie du groupe Met-AO (8,167µM/mg Pr/g±3,508) est très basse par rapport au groupe Met (14,179µM/mg Pr/g ±4,129) et élevé par rapport au groupe C (7,461µM/mg Pr/g ± 2,194).

Le taux du MDA du foie du groupe Met-Z (9,474µM/mg Pr/g ±2,488) est très basse par rapport au groupe Met (14,179µM/mg Pr/g±4,129) et élevé par rapport au groupe C (7,461µM/mg Pr/g ± 2,194).

- MDA Cerveau

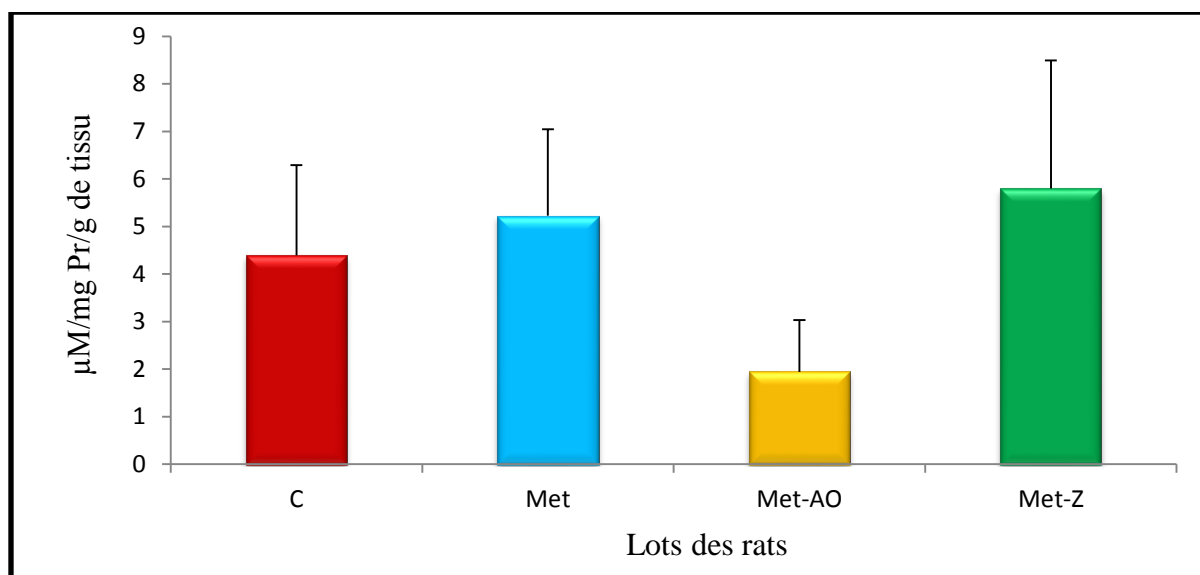


Figure 21: Taux du MDA du cerveau étudié chez les rats.

Le taux du MDA du cerveau du groupe Met ($5.227\mu\text{M}/\text{mg Pr/g} \pm 1.818$) est élevé par rapport au groupe C ($4.390\mu\text{M}/\text{mg Pr/g} \pm 1.901$).

Le taux du MDA du cerveau du groupe Met-AO ($1.943\mu\text{M}/\text{mg Pr/g} \pm 1.087$) est très basse par rapport au groupe Met ($5.227\mu\text{M}/\text{mg Pr/g} \pm 1.818$) et groupe C ($4.390\mu\text{M}/\text{mg Pr/g} \pm 1.901$).

Le taux du MDA du cerveau du groupe Met-Z ($5.798\mu\text{M}/\text{mg Pr/g} \pm 2.692$) est élevé par rapport au groupe Met ($5.227\mu\text{M}/\text{mg Pr/g} \pm 1.818$) et trop élevé par rapport au groupe C ($4.390\mu\text{M}/\text{mg Pr/g} \pm 1.901$).

Dans notre étude on a observé une augmentation du taux du MAD plasmatique et tissulaire (foie et cerveau) chez le lot traité par une dose cytotoxique de DL-Met, a cause de la Met qui entrer dans le cycle Met-Hcy, qui est un acide aminé essentiel. Les troubles du métabolisme de la méthionine (l'élévation de l'Hcy) résultent une HHcy manifeste ou la situation d'HHcy qui est accompagnée d'un taux élevé des radicaux libres qui vont produire une peroxydation lipidique.

Selon l'étude de (Caylak et al ., 2007), les niveaux du MDA plasmatique étaient significativement plus élevés par rapport aux témoins, cette étude montre que le degré de la

peroxydation des lipides dans le foie a été étudiée en mesurant le taux de malondialdéhyde (MDA), un indicateur de la peroxydation lipidique.

Autre étude de (**Connie et al ., 2006**) montre que le niveau du MDA a été significativement plus élevée dans le foie des rats hyperhomocystéinémiques, ce qui reflète une augmentation de la peroxydation des lipides dans le foie.

D'autre étude de (**Bouzouf et al ., 2005**) montre que le taux du MDA ont été significativement augmentés dans le cerveau de rats de méthionine-traités par rapport aux rats témoins.

Nous avons observé aussi une diminution du taux du MDA plasmatique et tissulaire (foie et cerveau) chez le lot qui recevant l'Acide oléique, cette diminution montre que L'acide oléique a des propriétés anti-oxydant parce qu'il corrige la peroxydation lipidique.

L'acide oléique comme les AG non estérifiés, est lié aux protéines plasmatiques (surtout albumine) pour faciliter leur transport ou leur translocation dans le sang périphérique (**Bouin, 2006**), et d'après la communication de (**Mira, 2008**), l'albumine plasmatique joue un rôle d'un antioxydant, elle est composée de 585 acides aminés, elle contient dans sa forme réduite. 17 ponts disulfures et un groupement thiol au niveau de sa cystéine 34 qui est responsable de 80% de l'activité thiol (antioxydant) du plasma. C'est pour cela toux du MDA plasmatique du lot Met-AO est moins que celui du lot Met.

Une diminution du taux du MDA plasmatique et du MDA du foie chez le lot traité par le Gingembre (*Zingiber officinale*) a été enregistrée, cette diminution alors montre que le gingembre élimine la peroxydation lipidique.

L'étude de (**Ahmed et al ., 2008**) montre que la consommation de gingembre a également été rapporté pour réduire la peroxydation des lipides et normaliser les activités de la superoxyde dismutase et de la catalase, de même que le GSH et la glutathion peroxydase, la glutathion réductase, et glutathion-S-transférase, chez le rat.

Selon les résultats d'étude de (**Zhang et al ., 2009**) ont montré que le MDA plasmatique de poussins gingembre nourris considérablement diminué.

Et une étude de (**Chandra –Mohan et al., 2003**) indique que le niveau élevé de MDA pendant la carcinogénèse implique la peroxydation des phospholipides dans la membrane

cellulaire causant des dommages cellulaires, et diminution du niveau de MDA chez les rats traités par CDE-extrait de gingembre indique l'effet protecteur de gingembre, et sur la base des résultats de la présente étude, la supplémentation en supprimée gingembre carcinogène du foie en piégeant la formation de radicaux libres, et en réduisant la peroxydation lipidique (Mohd-Yusof et al., 2009).

On a noté une augmentation du taux du MDA du cerveau au niveau du lot de Met-Z, alors il n'a pas corrigé la peroxydation lipidique.

Malgré une étude de (Oboh et al., 2012) montre que l'incubation de l'homogénat de tissu cérébral en présence de Fe a provoqué une augmentation significative de la teneur en malondialdéhyde (MDA) du cerveau. Cependant, l'extrait aqueux à partir de deux variétés de gingembre a provoqué une diminution significative de la teneur MDA du cerveau d'une manière dépendante de la dose.

3. Résultats Métaboliques :

- **Protéines totales plasmatique:**

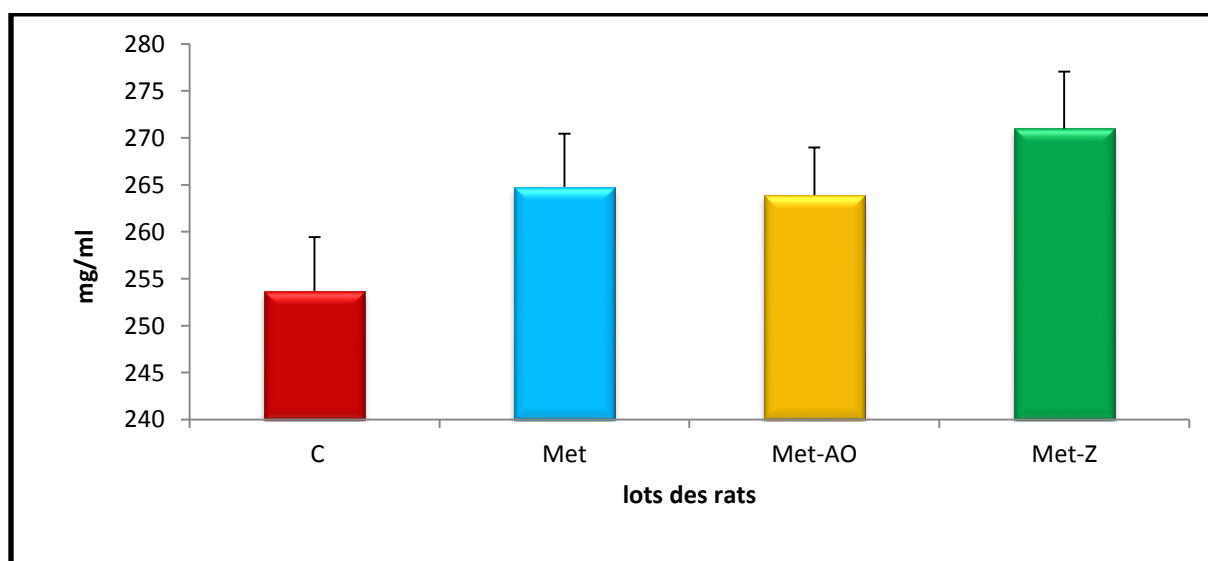


Figure 22: Taux de protéines totales plasmatiques étudié chez les rats.

Le taux de protéines totales plasmatiques du groupe Met (264.773mg/ml ±5.667) est très élevé par rapport au groupe C (253.705mg /ml±5.723).

Le taux de protéines totales plasmatiques du groupe Met-AO (263.902mg/ml \pm 5.069) est baisse par rapport au groupe Met (264.773mg/ml \pm 5.667) et trop élevé par rapport au groupe C (253.705mg /ml \pm 5.723).

Le taux de protéines totales plasmatiques du groupe Met-Z (270.991mg/ml \pm 6.062) est trop élevé par rapport au groupe Met (264.773mg/ml \pm 5.667) et C (253.705mg /ml \pm 5.723).

Selon le travail (**Demuth et al ., 2000**), suggère que l'Hcy plasmatique, dont la concentration physiologique est compris entre 5 et 15 μ mol /l, circule sous forme liée au protéine (albumine) 75% à 80% de l'Hcy plasmatique totale .

D'après la communication de **Mira (2008)**, L'albumine est la protéine la plus abondante du plasma. Synthétisée par le foie, cette protéine plasmatique d'un poids moléculaire de 66 KDa représente environ 50 % des protéines plasmatiques (concentration plasmatique de l'ordre de 35-50 g/l chez l'adulte) et joue un rôle contre le stress oxydant.

D'après **Blouin (2006)**, les AG non estérifiés sont véhiculés par l'albumine. D'après la communication de **Mira (2008)** l'albumine est la protéine la plus abondante du plasma. Synthétisée par le foie, cette protéine plasmatique d'un poids moléculaire de 66KDa représente environ 50% des protéines plasmatique (concentration plasmatique de l'ordre de 35-50g/l chez l'adulte).

- **Protéines totales du foie :**

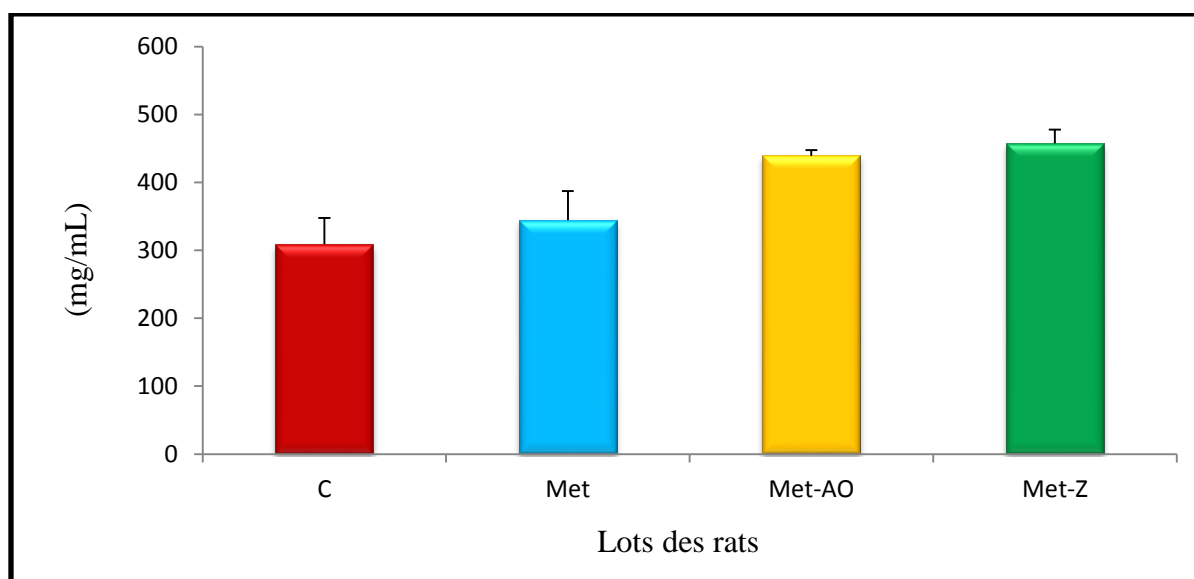


Figure 23: Taux de protéines du foie étudié chez les rats.

Le taux de protéines totales du foie du groupe Met (344,274mg/g±43.009) est élevé par rapport au groupe C (309,225mg/g±38.495).

Le taux de protéines totales du foie du groupe Met-AO (439.357mg/g±8.213) est élevé par rapport aux groupe Met (344,274mg/g±43.009) et groupe C (309,225mg/g±38.495).

Les taux de protéines totales du foie du groupe Met-Z (457.766mg/g±20.119) est très élevé par rapport aux groupe Met (344,274mg/g±43.009) et groupe C (309,225mg/g±38.495).

Selon les études de (Fardet et al ., 2012) suggèrent que les composés bioactifs d'origine alimentaire (Méthionine) capables de réduire les dépôts lipidiques hépatiques (lipotropes), ces derniers elles quittent le foie et elles circulent dans le plasma liée aux lipoprotéines (HDL, LDL, VLDL) (Fig.24).

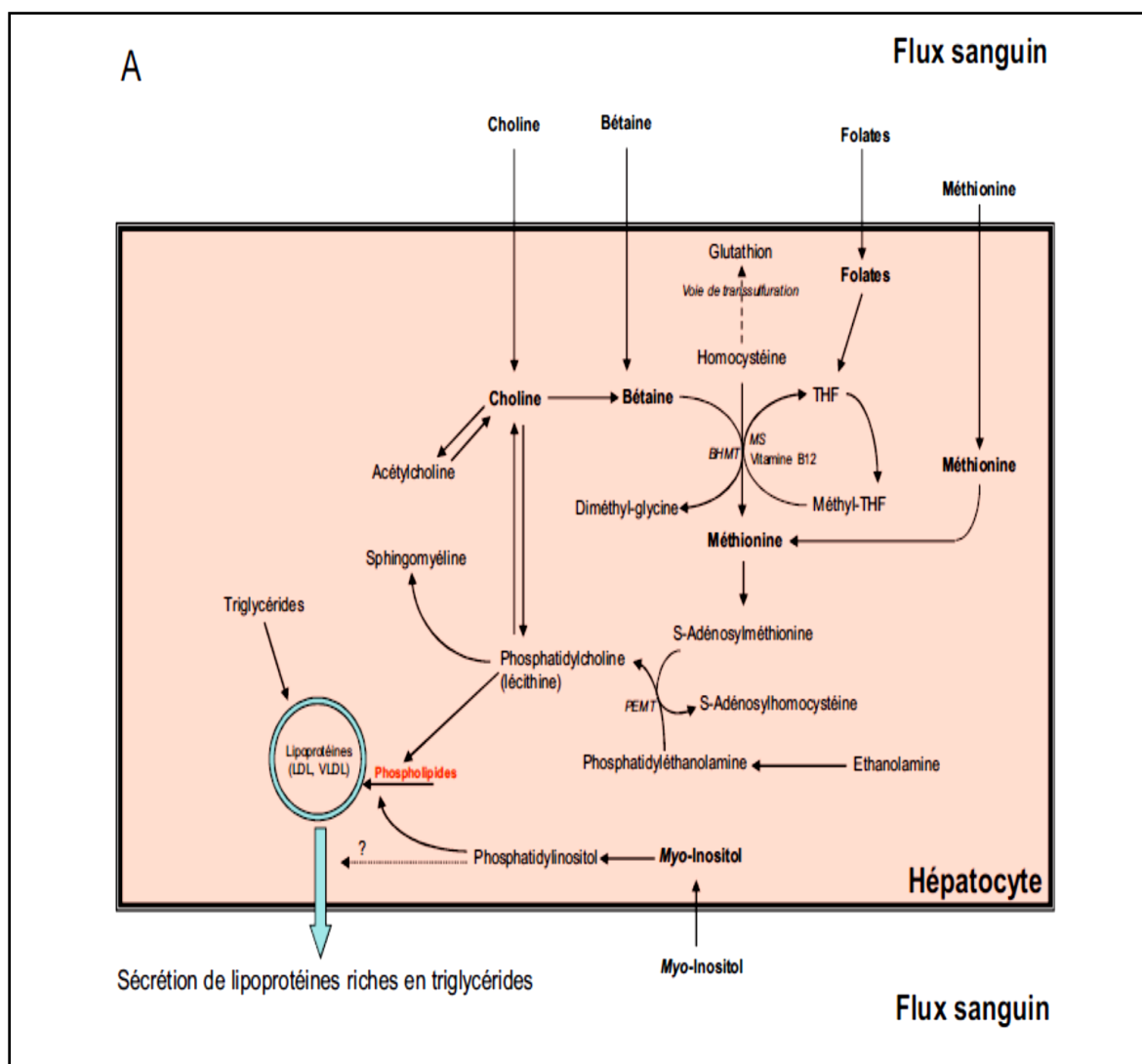


Figure 24: *Les différents mécanismes potentiels par lesquels les principaux lipotropes peuvent prévenir les dépôts excessifs de lipides dans le foie (Fardet & Chardigny, 2012 in Fardet et al ., 2012*

Selon (Bardi et al ., 2013), le Zingiber officinale est une plante médicinale traditionnelle contre divers troubles, y compris les maladies du foie.

D'après (Fardet & Chardigny, 2012), montrent cependant que d'autres composés végétaux portraient être considères comme des lipotropes (curcumine).

Selon (Bayala et al ., 2014), la composition chimique de huile essentiel du Zingiber officinale montre que curcumine représente (16,67%) provoque des effets lipotropiques potentiels selon (Fardet & Chardigny, 2012).

- **Protéines totales et du cerveau :**

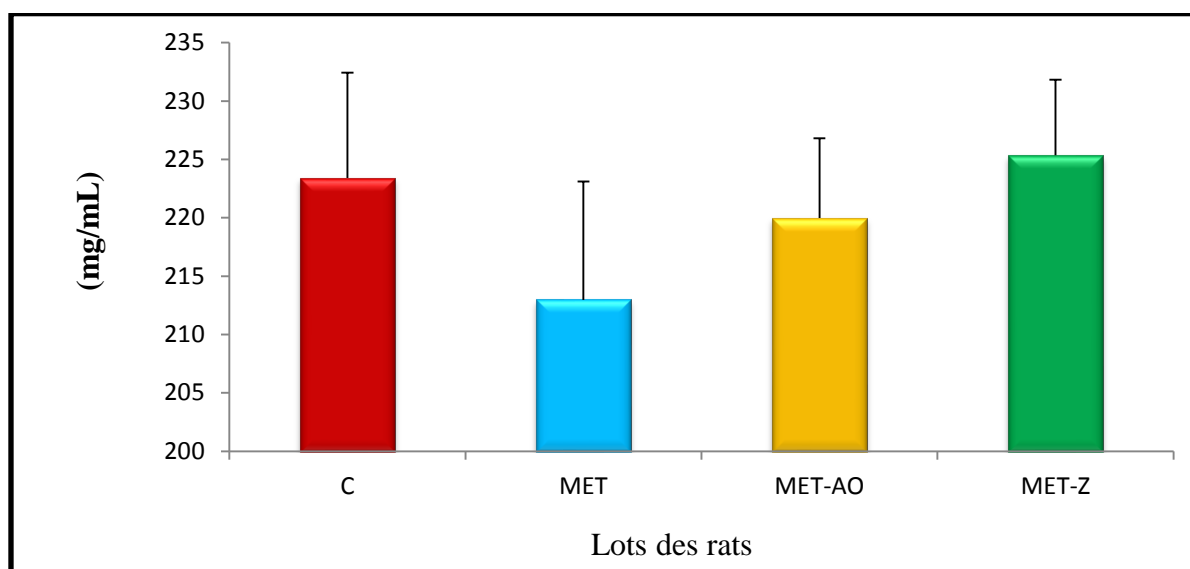


Figure 25: *Taux de protéines du cerveau étudié chez les rats.*

Le taux de protéines totales du cerveau du groupe Met (212.952mg/ml±10.153) est très baisse par rapport au groupe C (223.398 mg/ml ±9.029).

Le taux de protéines totales du cerveau du groupe Met-AO (219.977 mg/ml±6.833) est très élevé par apport au groupe Met (212.952 mg/ml ±10.153) et baisse par rapport au groupe C (223.398 mg/ml ±9.029).

Les taux de protéines totales du cerveau du groupe Met-Z (225.363 mg/ml \pm 6.459) sont très élevés par rapport aux groupe Met (212.952 mg/ml \pm 10.153) et groupe C (223.398 mg/ml \pm 9.029).

Selon les études de (Stefanillo et al ., 2007 in Viggiano et al .,2012), montrent que dans l'Hcy diminue le pouvoir antioxydant dans le hippocampe de rat tels que glutathion peroxydases (Upchurch et al .,1997 in Viggiano et al .,2012).

D'après (Medina & Taberner, 2002), le rôle principale de l'albumine est de transporter les acides gras, il a été proposé que l'albumine joué un rôle pendant le développement du cerveau pourrait être lié au transport des acides gras, trois d'entre eux montrant une haute affinité, en particulier pour l'acide oléique. Et d'après la communication de Mira (2008), l'albumine est une protéine plasmatique d'un poids moléculaire de 66 KDa représente environ 50 % des protéines plasmatiques (concentration plasmatique de l'ordre de 35-50 g/l chez l'adulte).

Selon les études de (Wattanathom et al ., 2011) suggèrent que Zingiber officinale diminue le stress oxydant où il augmente l'activité des enzymes antioxydant comme SOD et catalase dans le cortex cérébral et l'hippocampes.

3. Résultats histologiques :

- **Foie :**

L'Histologique de foie du lot C (Fig.26), présente des travées hepatoctaires (LP) qui longe les sinusoides (SI) hépatiques, tapissées de cellules endothéliales. Ces travées sont composées d'une ou deux rangées d'hépatocytes en forme polygonale dont le noyau est très net au très fort grossissement. Le sang circule dans la sinusoides hépatique, puis atteint la veine centrolobulaire (CV). Travées et sinusoides sont disposées radialement autour de cette veine.

Lot Met : l'histologie hépatique montre des altérations morphologie et structurale de ce tissu, à savoir (Fig.27) :

Cependant, on note L'élévation du nombre des sinusoides au niveau de la veine centrale ; la présence des vésicules lipidiques ; des cellules inflammatoires infiltrées ; nécrose bien déterminée ; accumulation des lipides intra cytoplasmique.

D'après les travaux de **Woo et al, (2006)** où il a confirmé l'ingestion d'un régime supplémenté en Met (1,7%) pendant 4 semaines chez les rats provoque des altérations structurales et morphologiques au niveau du foie, les études de **Yalçinkaya et al, (2009)** confirmé les travaux de **Woo** où un régime supplémenté en Met (2%) pendant 6 mois chez les rats provoque aussi des altérations structurales au niveau du foie :des cellules immunitaires infiltrées,....micro stéatose.

Lot Met-AO :

L'histologie hépatique du lot Met-AO montre aussi des altérations structurales (**Fig.28**), cependant, on note l'élévation du nombre des sinusoides au niveau de la veine centrale et même au niveau de tout le tissu, des cellules inflammatoires infiltrées, nécrose bien déterminé, microsteatose.

D'après les travaux de **Wu et al, 2012** où il a confirmé que l'acide oléique augmente l'expression du PPAR δ où ce dernier joue un rôle dans la régulation du métabolisme des lipides.

Le lot Met-Z:

On note la présence des altérations structurales de ce tissu (**Fig.29**), on observe aussi :

Des cellules inflammatoires infiltrées moins importante, des travées et des sinusoides très développés plus nécrose hémorragique bien déterminée.

Selon les études de (**Bardi et al.,2013**) Où elle provoque la cirrhose au niveau du foie par TAA (thioacetamide) et (elle fait la correction de cette maladie par l'extrait éthanolique du Zingiber officinale), ce dernier diminue la progression du fibrose mais dose et temps dépendante (**Choi et al., 2013**) , aussi montre que l'histologie du foie présente une installation de l'inflammation par LPS (Lipopolysaccharides) chez les souris, cette inflammation a été corrigée par le Zingiber officinale dont l'absence de l'infiltration des cellules immunitaires au niveau du tissu hépatique et il ne reste qu'au niveau de la veine porte.

Selon l'étude de (**Patrick-Iwuanyanwu et al ., 2007**) qu'ont été étudiés les effets de gingembre sur les dommages au foie chez les rats mâles Wistar, ont été montrés que le MDA du foie a été significativement diminué chez les rats prétraités avec du gingembre.

D'autre étude récente de (Altug et al., 2013) qu'ont été étudiés les effets de gingembre (*Zingiber officinale*) extraits sur des dommages au foie jaunisse obstructive expérimental produit par voie biliaire principale ligature montre qu' il n'y a aucune preuve des effets protecteurs, inhibitrices et la diminution de l'extrait de gingembre sur la blessure de foie dans la jaunisse obstructive expérimentale.

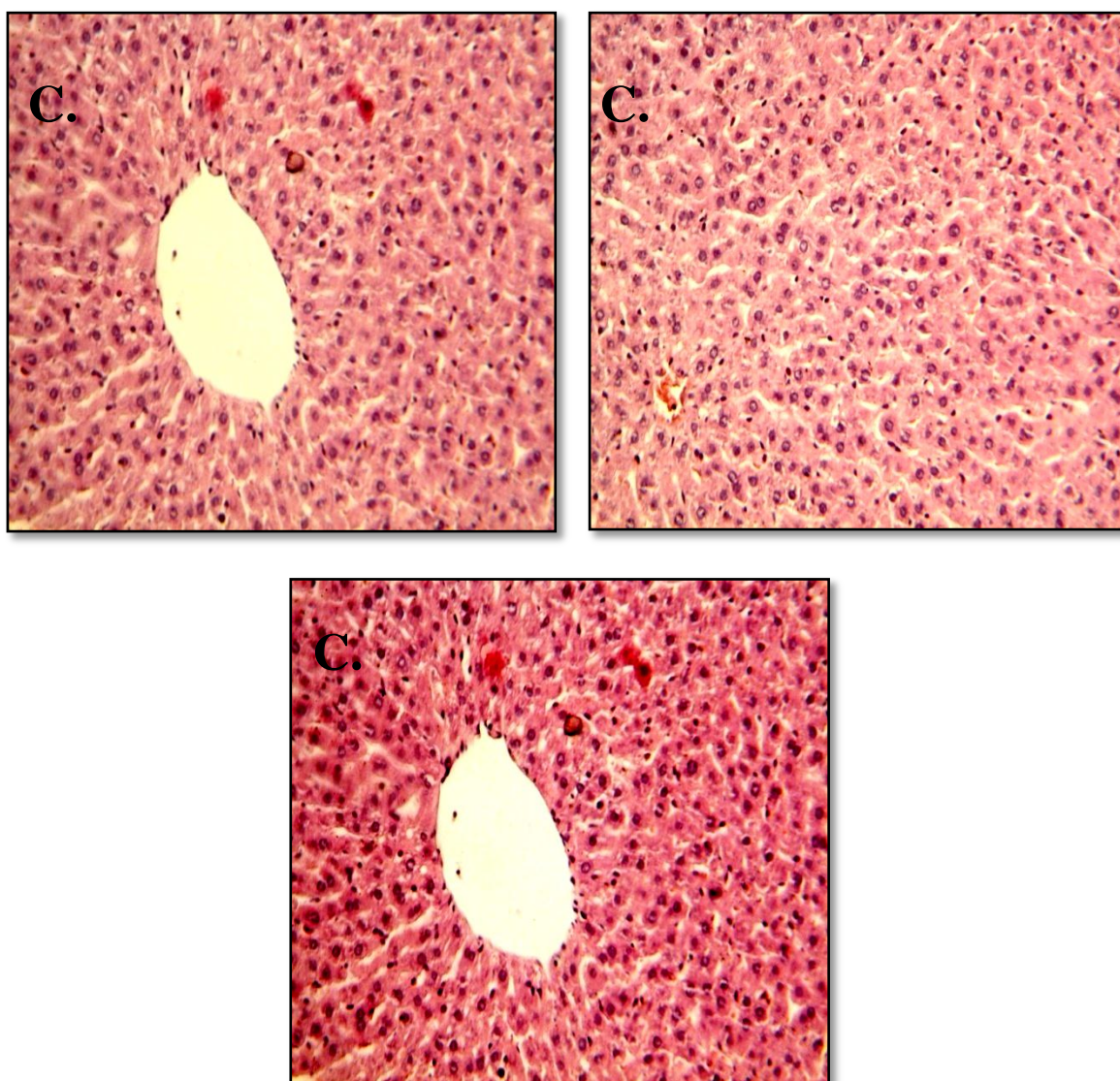
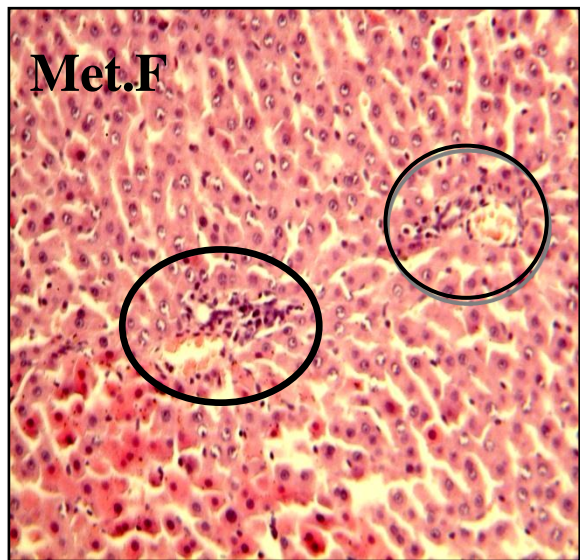
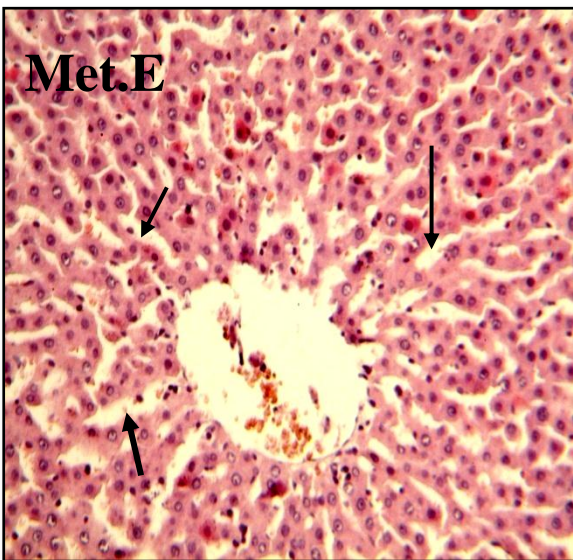
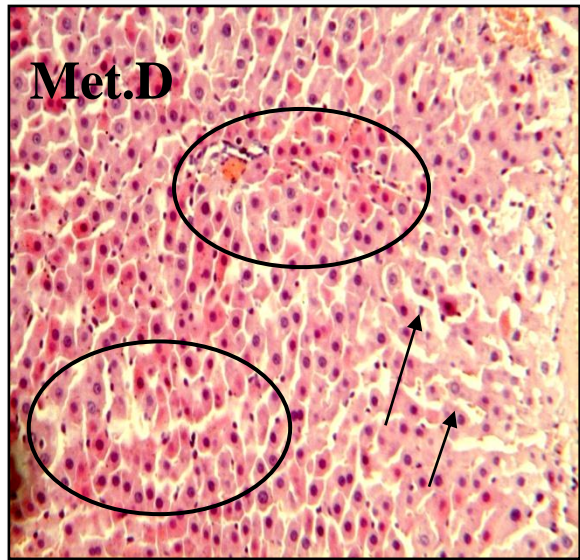
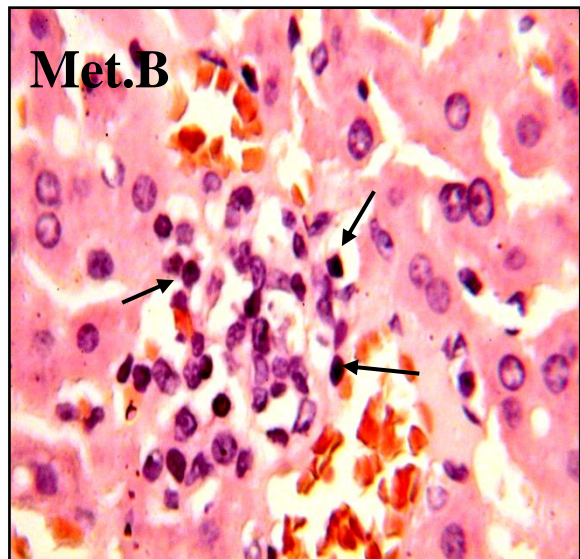


Figure 26 : *Coupes longitudinales histologiques du foie lot C GX 250*



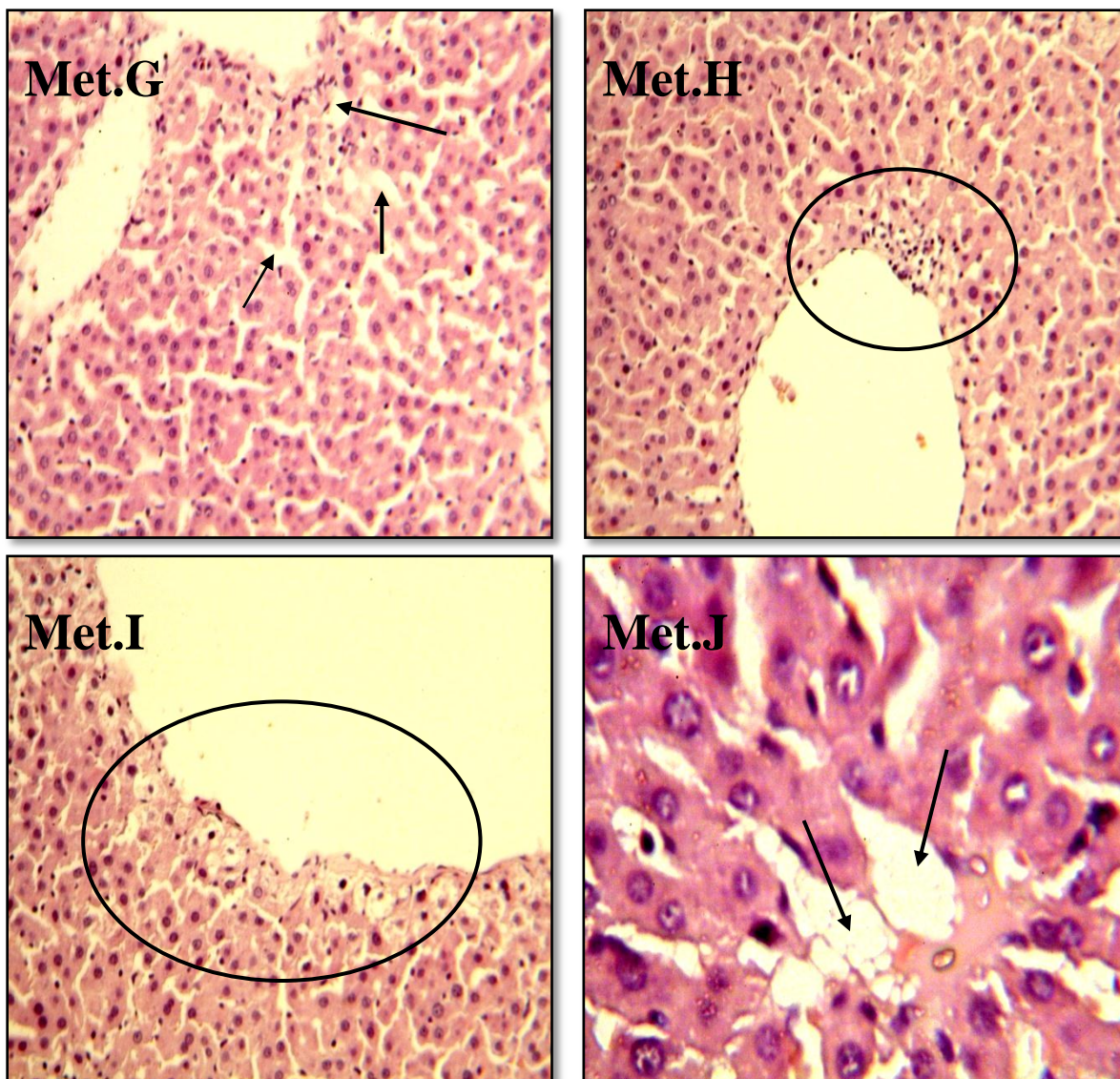
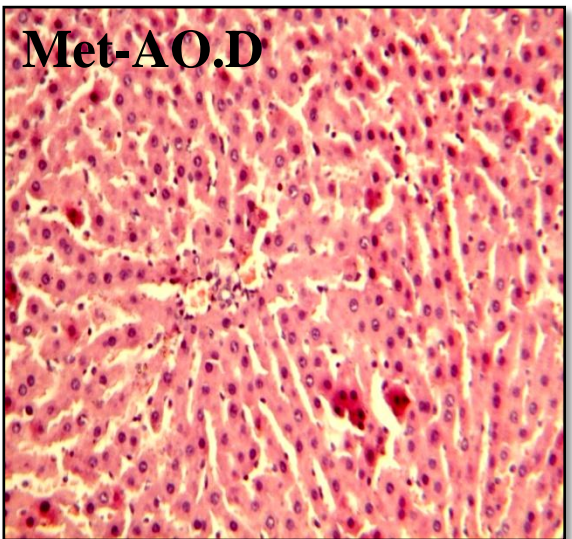
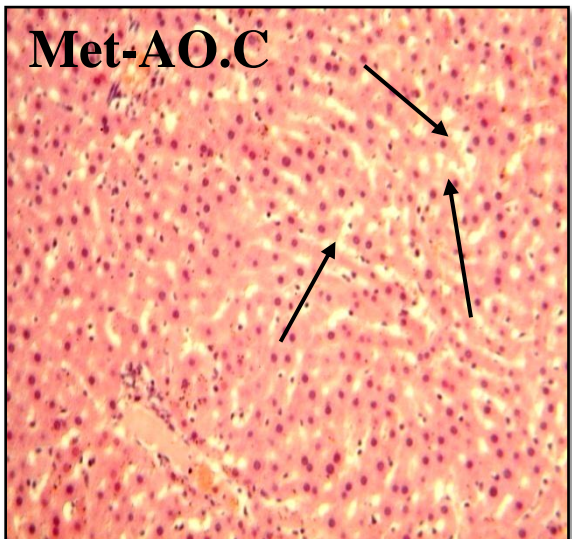
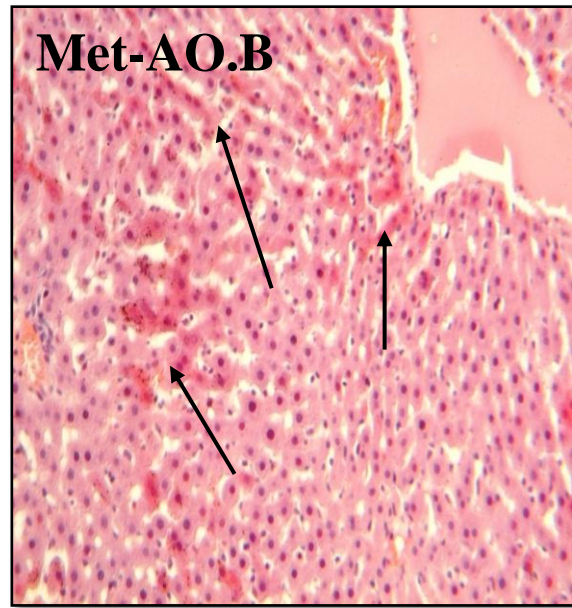
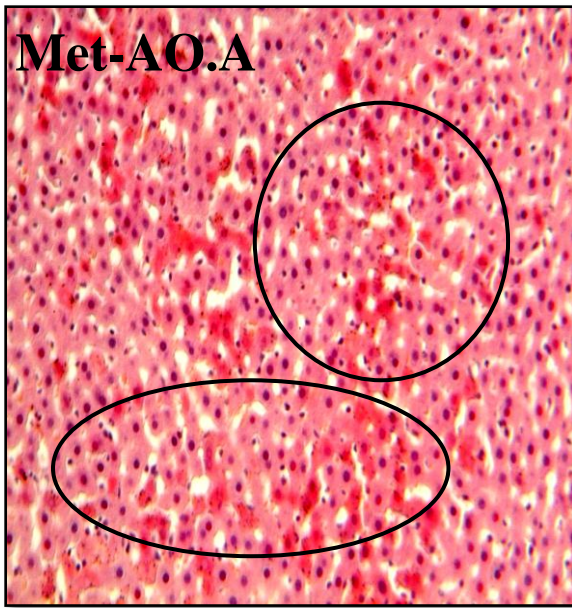


Figure 27: *Coupes longitudinales histologiques du foie lot Met GX 250*



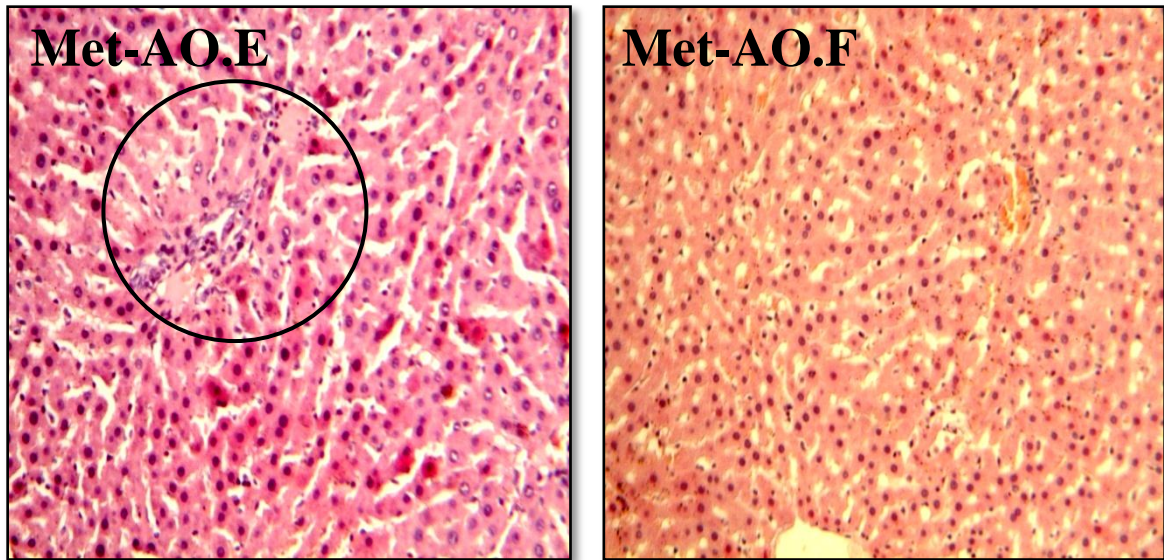
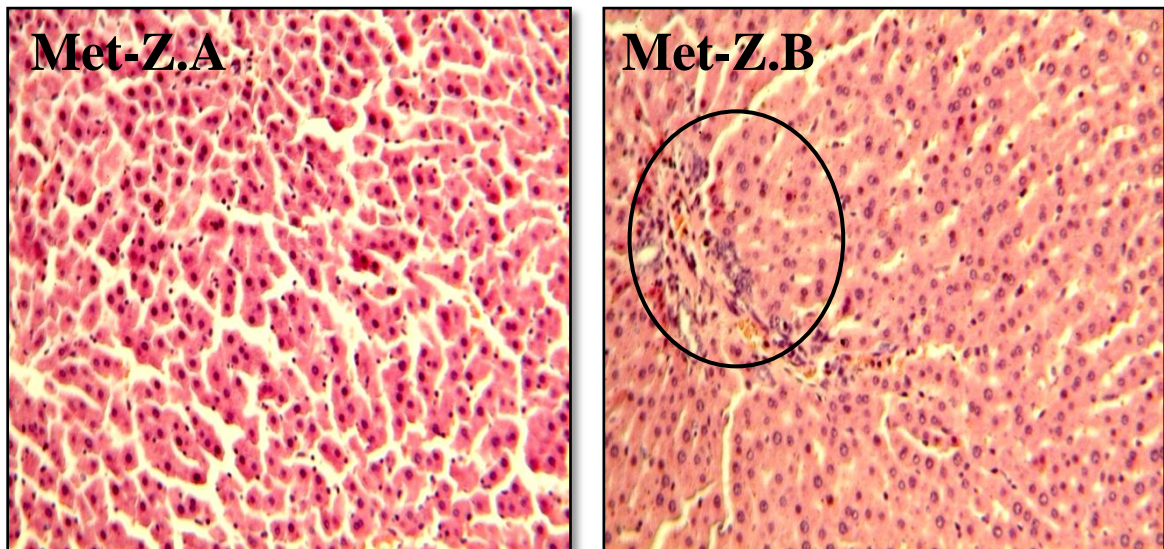


Figure 28: *Coupes longitudinales histologiques du foie lot Met-AO GX 250*



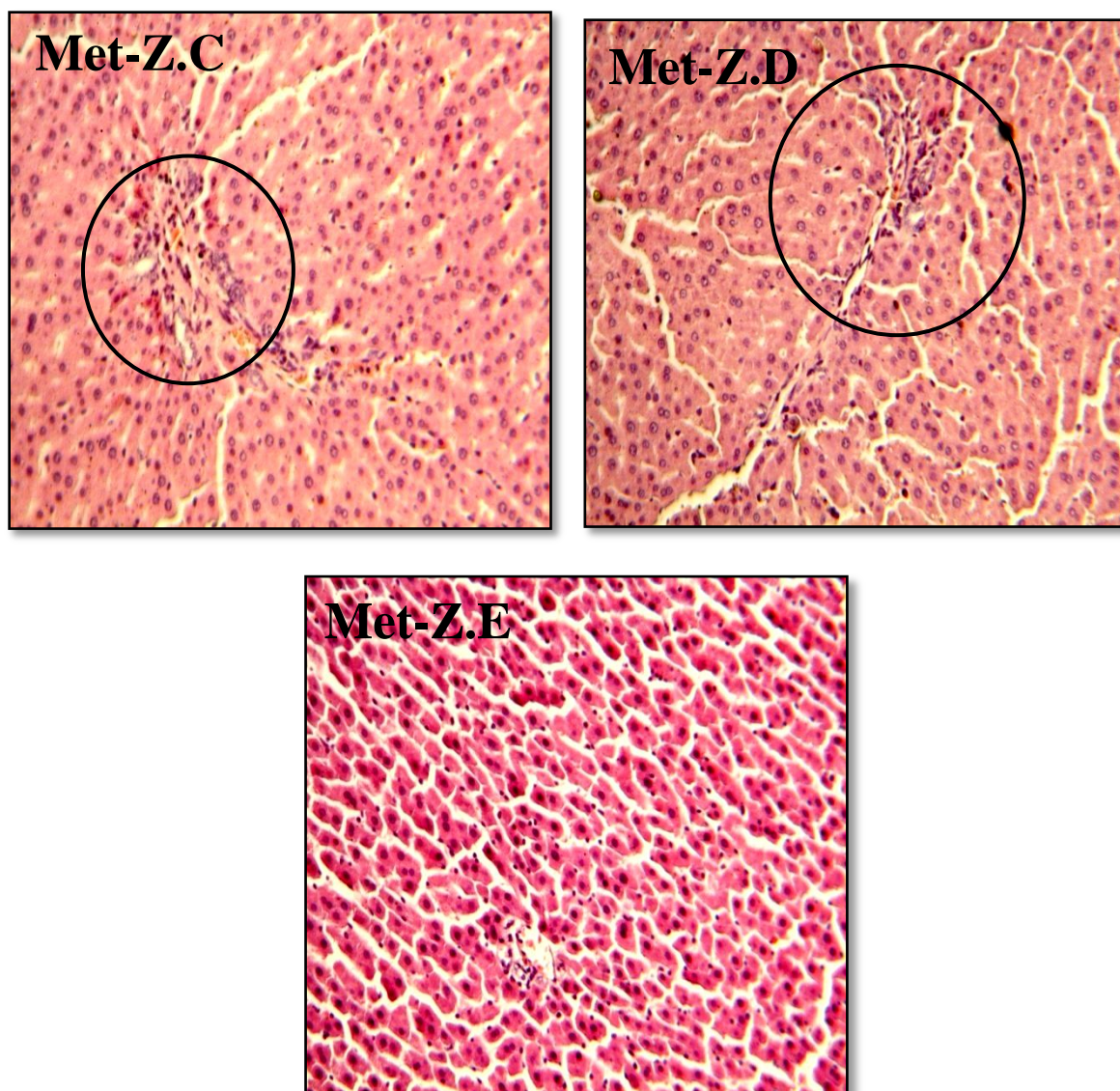


Figure 29: Coupes longitudinales histologiques du foie lot Met-Z GX 250

- **Cerveau :**

Lot C :

L'histologie du cerveau (les deux hémisphères) montre une morphologie structurale classique de ce tissu (**Fig.30**).

Lot Met :

L'histologie du cerveau (les deux hémisphères) montre une altération structurale de ce tissu (**Fig.31**), à savoir :

- Nécrose (Basophiles neuronales) ;
- Des vésicules lipidiques avec différent volume au niveau de la substance blanche.

Lot Met-AO :

Montre aussi des altérations structurales (**Fig.32**) :

- Nécrose;
- Des vésicules lipidiques avec différent volume au niveau de la structure blanche ;

Lot Met -Z:

On note:

- l'absence de vésicules lipidique (**Fig.33**).

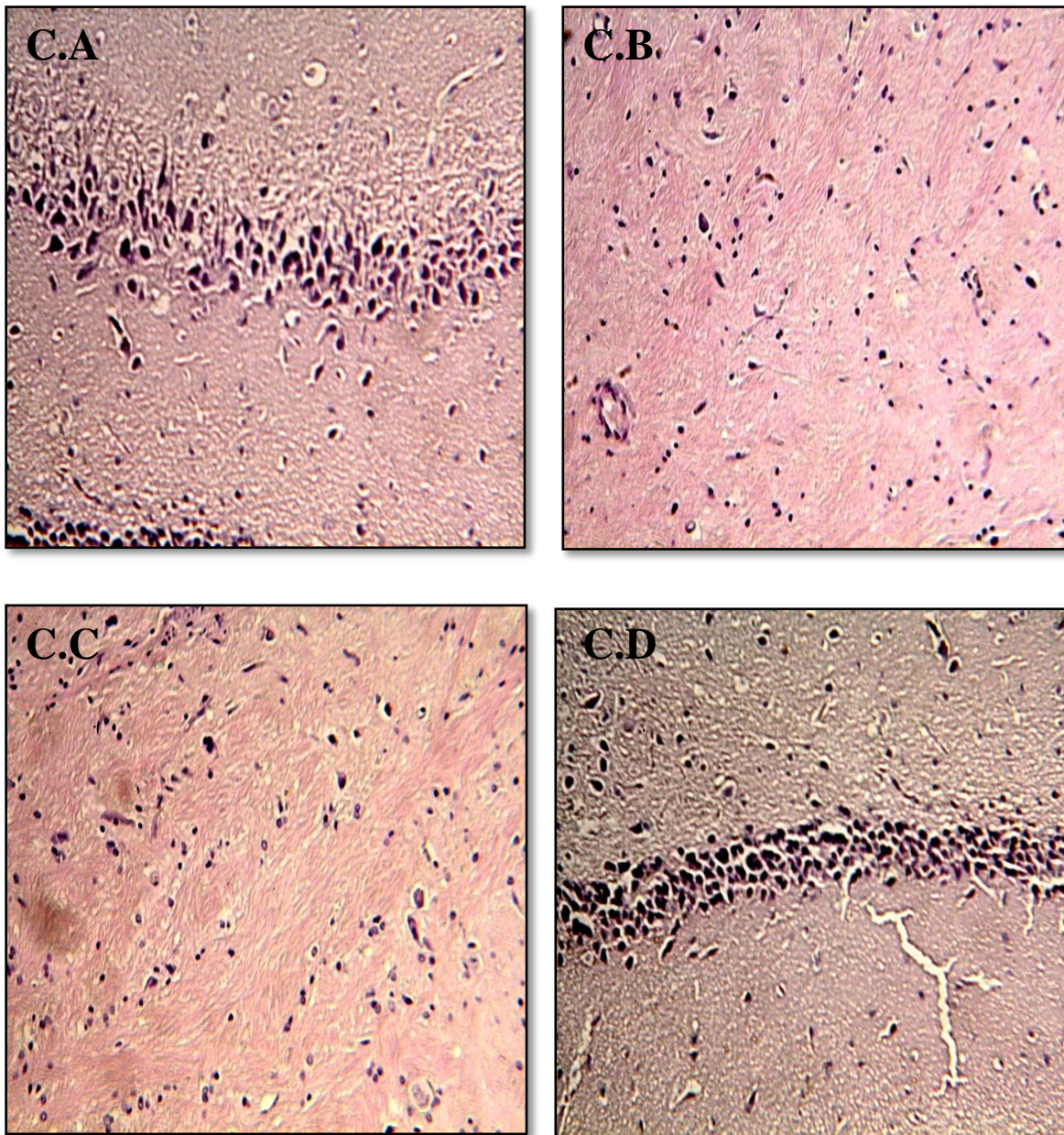
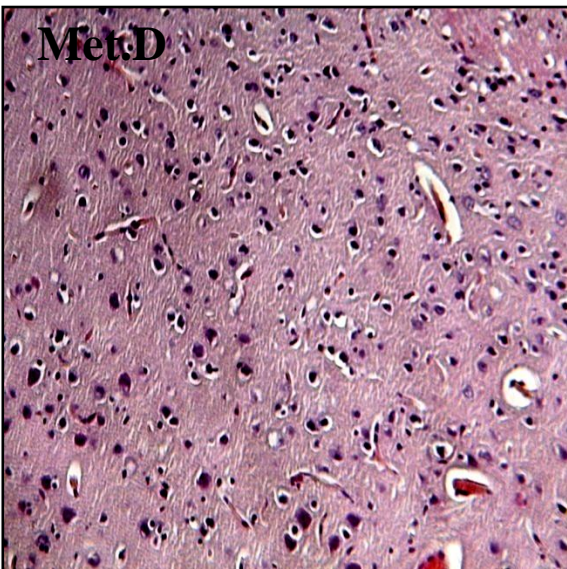
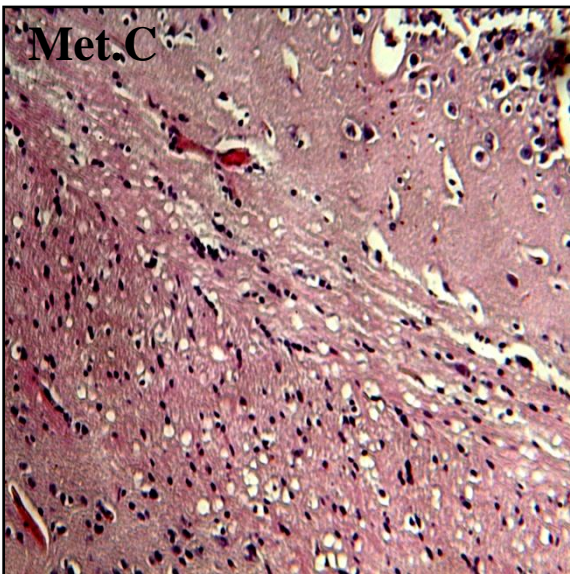
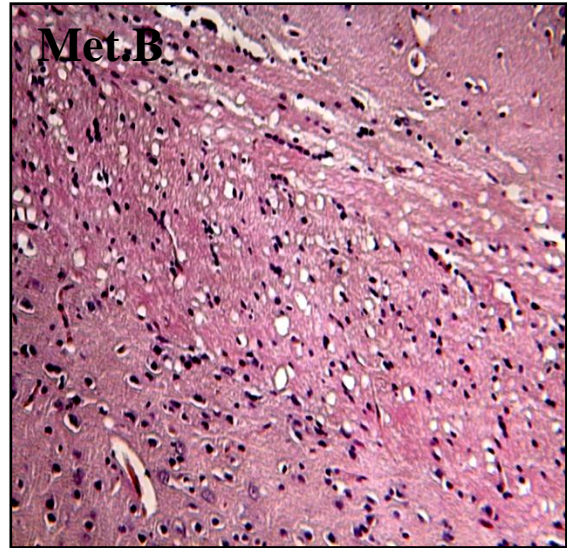
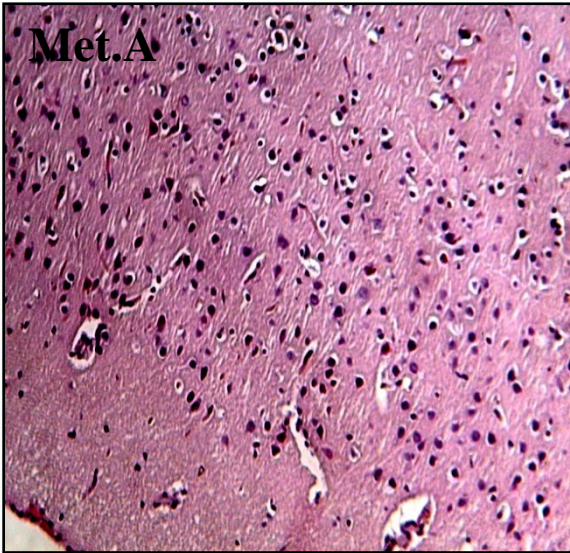
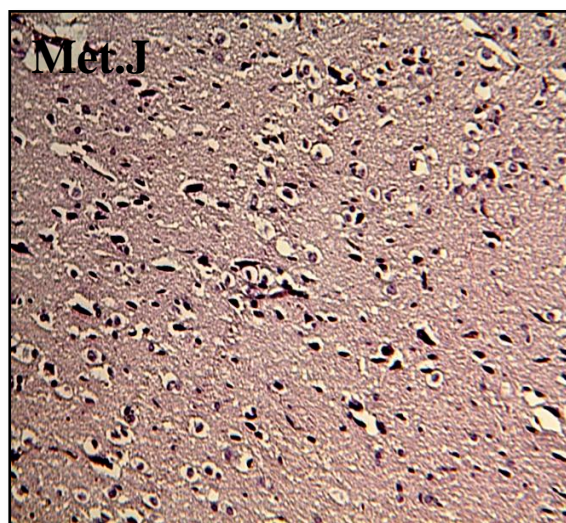
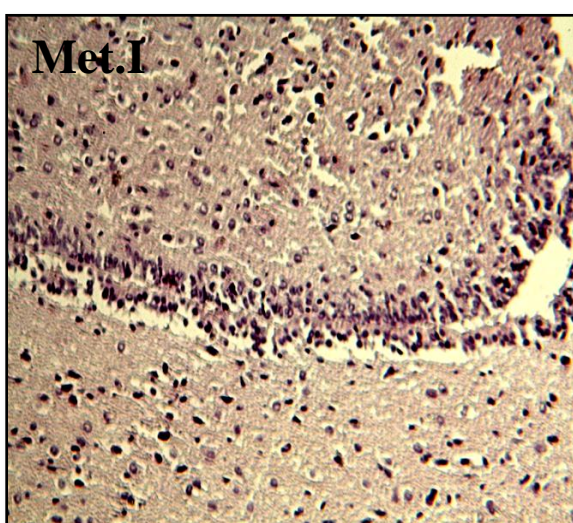
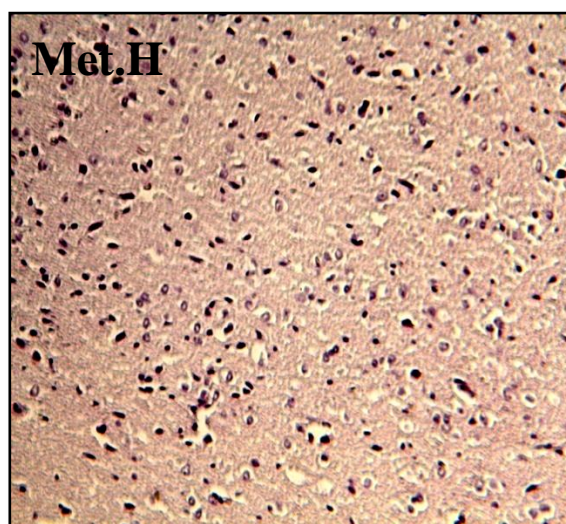
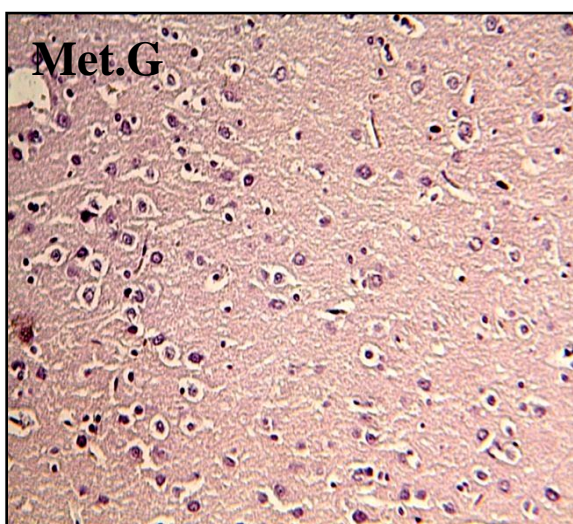
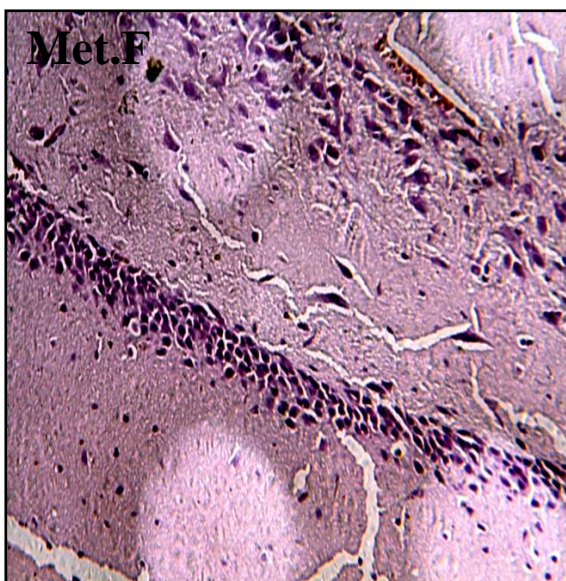
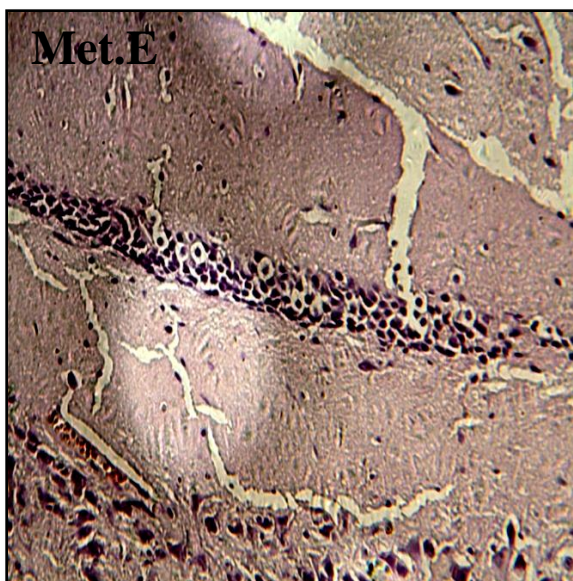


Figure 30: *Coupes longitudinales histologiques du Cerveau lot C GX 250*





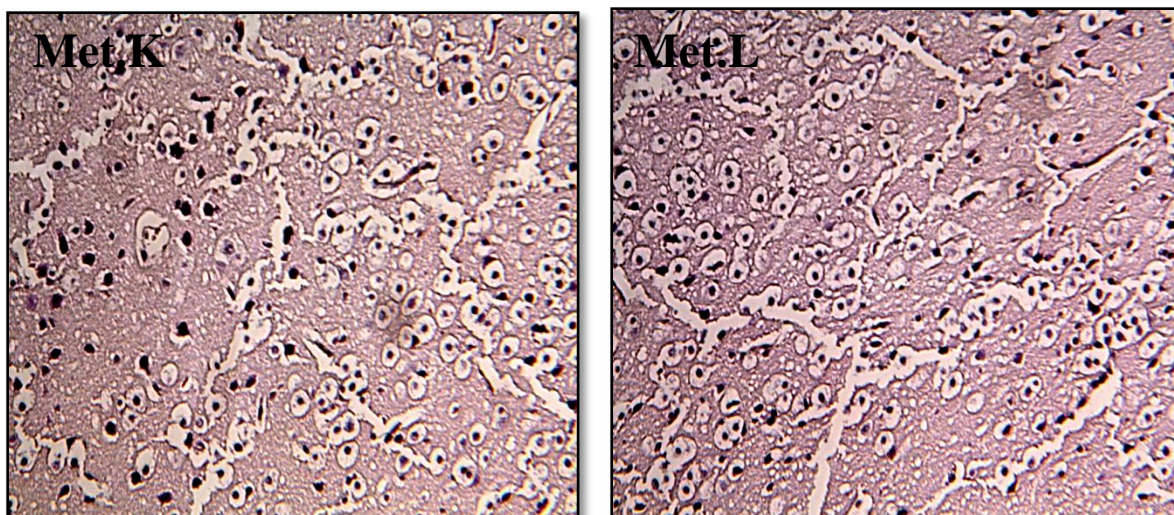
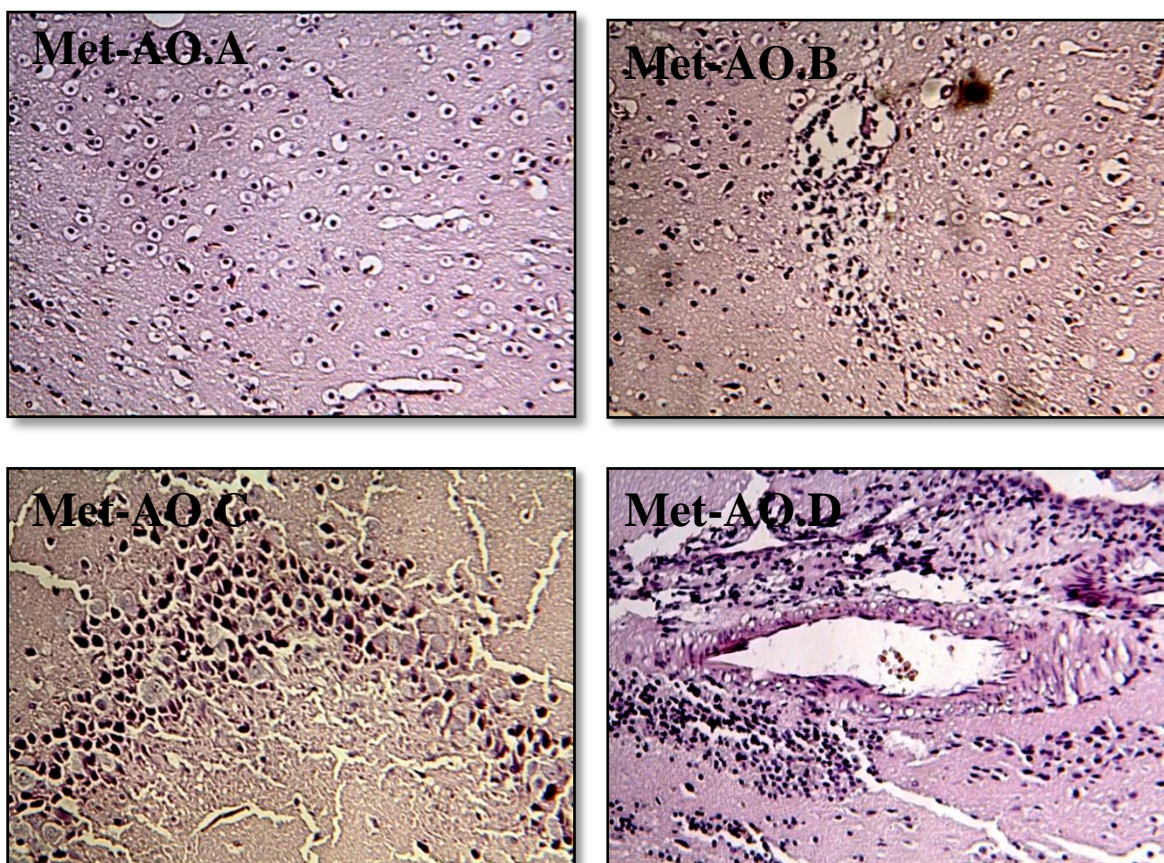


Figure 31: Coupes longitudinales histologiques du Cerveau lot Met GX 250



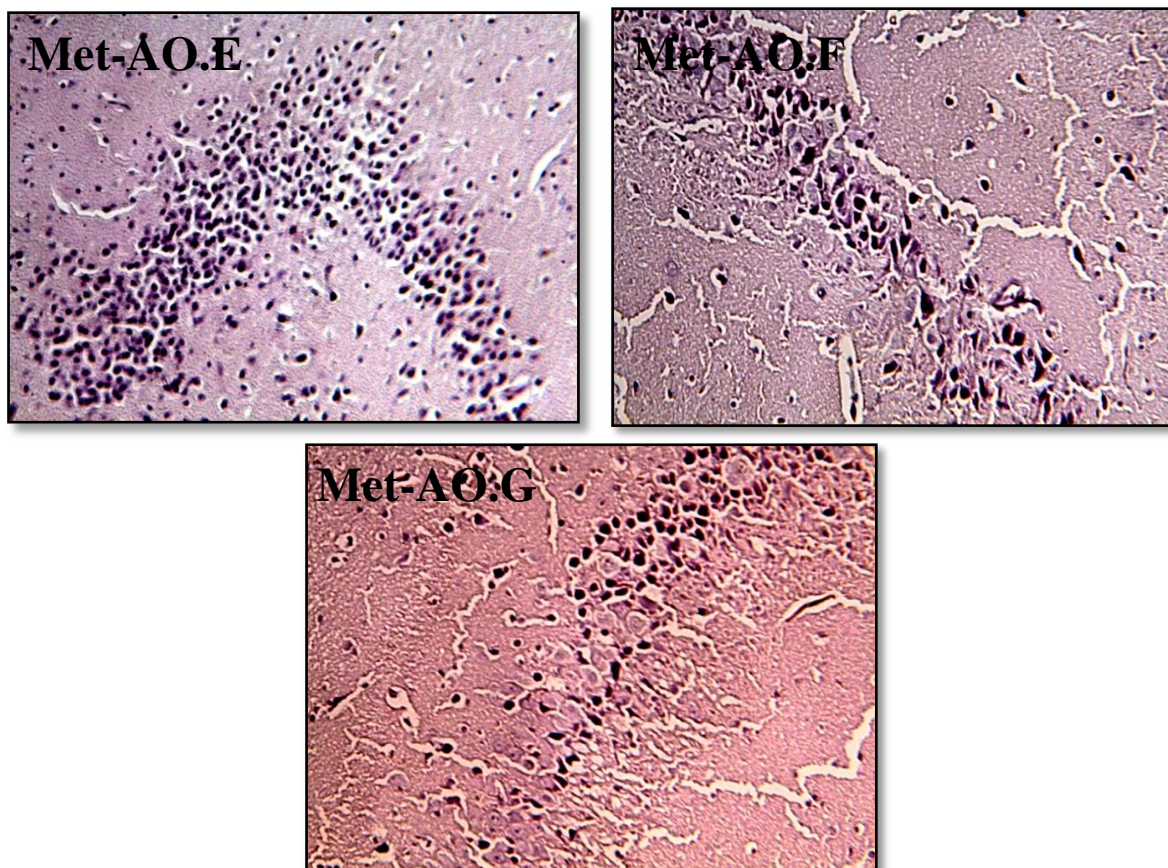
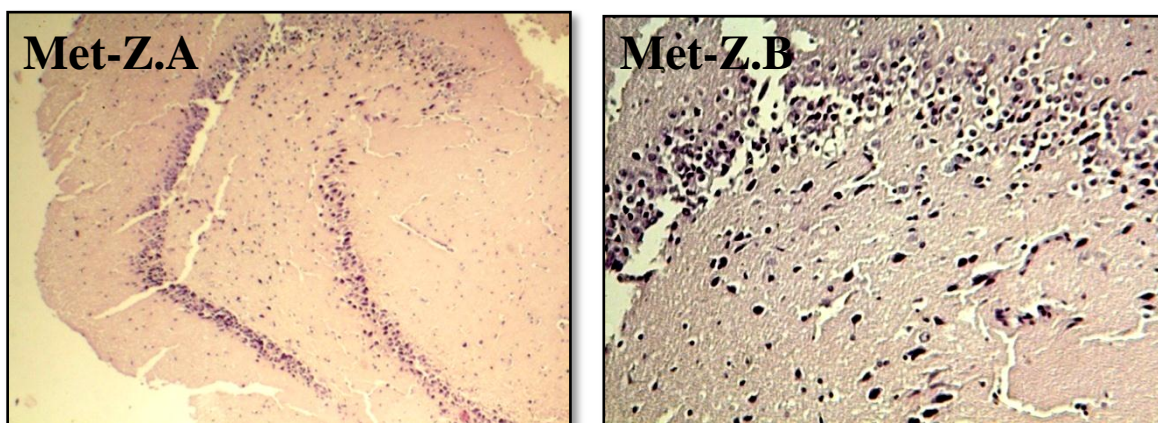


Figure 32: Coupes longitudinales histologiques du Cerveau lot Met-AO GX 250



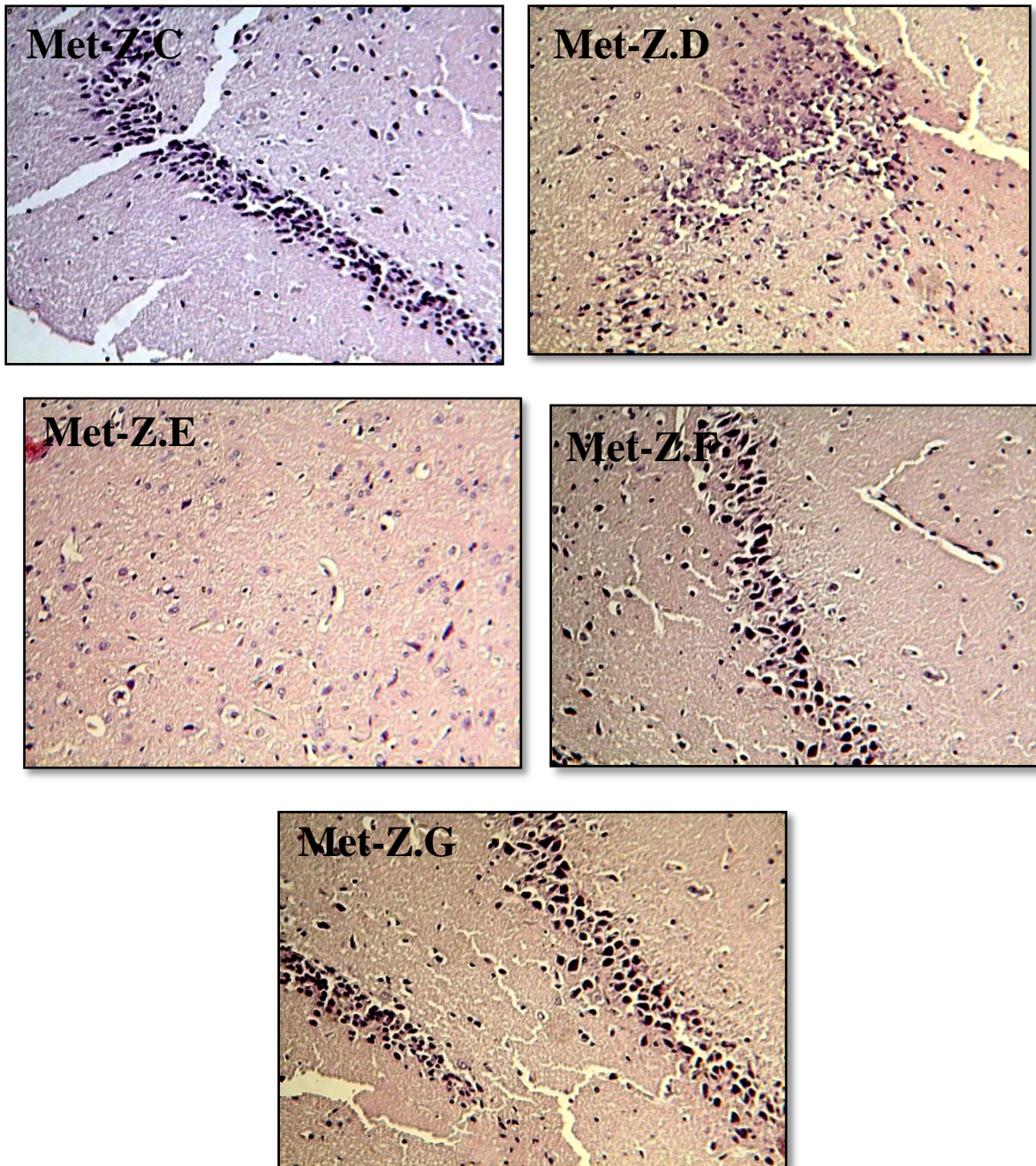


Figure 33: Coupes longitudinales histologiques du Cerveau lot Met-Z GX 250.

Les neurones basophiles est un indicateur de lésion neurologique comme la preuve adjacente de la nécrose neuronale a éosinophiles, endothéliales capillaires hypertrophie, et la présence d'un filtrat inflammatoires particulièrement les cellules micro gliales actives.

La vacuolisation de la matière blanche est importante car elle doit être différenciée de véritables lésions de la substance blanche tels que des modifications dégénérative liées à l'âge, de l'œdème.

La dégénérescence de l'axone intramyélinique et une démyélinisation (**Little P & Rao DB, 2011**).

D'après les études de (**Koz et al, 2010**) où il confirme l'effet de l'ingestion d'une dose toxique de méthionine (1g /kg poids du rat/j) chez les rats femelles gestante (l'effet de méthionine sur le cerveau des fœtus), dont la dose cytotoxique de la méthionine augmente le stress oxydant, la mort cellulaire et l'apoptose.

Sugland, 2005 suggère que l'HHcy modère provoque des perturbations neurodégénératives comme les maladies d'Alzheimer et Parkinson.

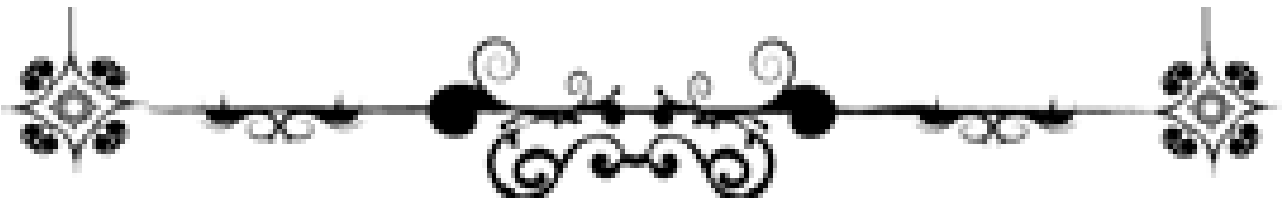
D'après le travail de **Zhu et al ., (2005)**, la culture des cellules neuronales de l'hippocampes et le cortex avec la présence de l'acide oléique montre l'apoptose de ces cellules où la dose et le temps joue un rôle important.

Selon les études de (**Mehdizadeh et al, 2012**) suggèrent que Zingiber officinale augmente la densité des neurones au niveau des hippocampes chez les rats.

D'autres études montrent que 6-shagoal molécule bioactive purifiée à partir du Zingiber officinale joue un rôle important où elle diminue la quantité de la protéine PARP (protéine apoptotique) et augmente l'expression de la Bcl-2 protéine anti-apoptotique dans le Corps spinal altéré chez les rats (**Kyung et al, 2006**).



CONCLUSION ET PERSPECTIVES



Conclusion et perspectives :

L'Hcy est une acide aminé sulfurée provenant exclusivement du catabolisme de la Met (retrouve dans les aliments riches en protéines l'élévation anormale de la Met dans le sang provoque un Hhcy)

Au cours de cette dernière décennie deux hypothèses ont été formulées l'hypothèse lipiquide et l'hypothèse inflammatoire.

D'après les données récentes de littérature Hcy pourrait promouvoir une inflammation muqueuse chronique par le biais d'un stress oxydatif et activation de facteurs pro-inflammatoire.

Un taux sanguin élevé d'Hcy favorise des taux élevés d'acide arachidonique et la prostaglandine, qui sont des produits chimiques que votre corps utilise pour promouvoir l'inflammation taux élève hey augment de manière significative l'oxydation des RL dans votre corps et les dommages qui viennent avec elle.

Les résultats du traitement des doses élevées de méthionine montre :

Une augmentation de la CRP par des doses élevées de méthionine, cette augmentation corrigée par un régime du Zingiber officinale.

Au vu des objectifs fixés au départ nous dégagons les conditions suivantes :

Une augmentation de la CRP par des doses élevées de la DL-Met cette augmentation corrigé par un régime du zingiber (Zingiber officinale) qui possède des propriétés anti inflammatoire.

Selon les études de littérature, le gingembre est un précieux allié pour soulager les inflammations et des propriétés anti inflammatoires de certains constituants du gingembre sont reconnues constituants du gingembre sont reconnues depuis fort longtemps et sont bien documentées in vitro, parmi les composés connus mentionnons principalement les gingérols dont les effets bénéfiques ont également observés chez l'animal.

Mais aussi les shogaols et les paradols qui exerceraient leurs effets par différents mécanismes d'action.

La dose cytotoxique de DL-Met provoque une augmentation du taux CRP qui n'est pas corrigé par l'acide oléique.

Il existe également des études qui suggèrent que l'acide oléique lui-même, le principal acide gras dans l'huile d'olive, peut réduire les niveaux de marqueurs inflammatoires importants comme le CRP.

il a été démontré que la consommation d'acide gras insaturés trans a des taux élevés pendant quelques semaines, et positivement associée à des biomarqueurs reflétant une inflammation systémique ,avec une augmentation de 73% du taux sanguin de la CRP (marqueur précoce , sensible et spécifique de l'inflammation) ; 17% du taux sanguin de IL-6 qui stimule la sécrétion des protéines de la phase d l'inflammation mais l'acide oléique n'est pas corrigé l'inflammation que la période de traitement insuffisante.

Les résultats obtenus ont permis de mettre en évidence l'action protectrice du gingembre et sa capacité à modulés les effets toxiques causes par la DL-Met.

Cette recherche nécessite d'autres études approfondis pour mieux se concentrer sur les effets révèles :

Il s'examiner l'effet d'un dose cytotoxique de la MET dans un autre endroit dans le cerveau (cervelet, tronc cérébral, hémisphère cérébral gauche.....).

Parmi les biomarqueurs de l'inflammation qu'on a utilisé (CRP), fait intéressent utilisé d'autre biomarqueurs comme (Fas récepteur protéine C, Toll-like récepteurs 2 et 4, IL -6...)

Fait intéressent d'utilisé d'autre biomarqueurs de peroxydation lipidique :

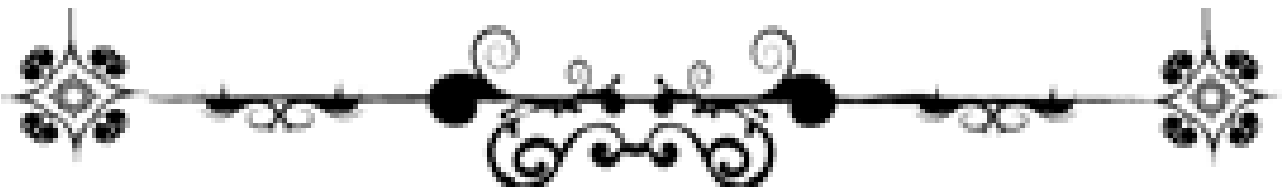
(4-HNE) 4-hydroxynoméral

Il serait souhaitable du change le régime du Zingiber officinale par extrait huile essentiel

Dans notre étude on a étudié les intérêts de AO et les d acides gras nous utilisé d'autres acides gras comme oméga 3 et oméga 6.



RESUMES



Abstract:

In the present study and on one hand we initially investigated the effect of high dose cytotoxic of DL-Methionine (DL-Met) on biochemical parameters in liver, brain and plasma of rats. We also performed histological examination in liver and brain. On the other hand, we also evaluated the effect of Zingiber officinale irregular diet on biochemical parameters and histological examination in liver and brain from male wistar rats treated by high dose cytotoxic of DL-Methionine. **27** Albino wistar rats males aged **12-14** weeks were divided into three groups, fed a diet rich in DL-Methionine Met(**400mg/kg bwt /day**), Met-AO (**400 mg/kg bwt/day +1000 µg/kg bwt/day oleic acid**), Met-Z (**400mg/kg bwt/ day +0,1%/kg bwt/ day** Zingiber officinale diet) and a control group C, for **6** weeks. When the treatment period was expired, the animals were anesthetized with chloroform. Blood samples were collected for **CRP, MDA** and **PrT** determination, however liver and brain specimens were collected for histological and biochemical analysis. Our results show that Zingiber officinale diet may exert damage effects in high dose cytotoxic of DL-Methionine induced liver and brain injury. Treatment with a cytotoxic dose of **DL-Met** was increased **CRP, MDA** level in plasma, liver and brain and **PrT** level in plasma and liver but decreased **PrT** level in brain. Treatment with oleic acid was increased **CRP, PrT** level in plasma, liver and brain but decreased **MDA** level in plasma, liver and brain. Treatment with Zingiber officinale irregular diet was increased **MDA** level in brain and **PrT** in plasma, liver and brain but decreased **CRP** and **MDA** level in plasma and liver. In this study, biochemical parameters in plasma and tissue were not associated with liver and brain injury in rats treated by a dose cytotoxic of DL-Methionine associated with Zingiber officinale irregular diet and oleic acid.

Key words: DL-Methionine, Zingiber officinale irregular diet, oleic acid, liver, brain, inflammation, lipid peroxidation.

Résumé:

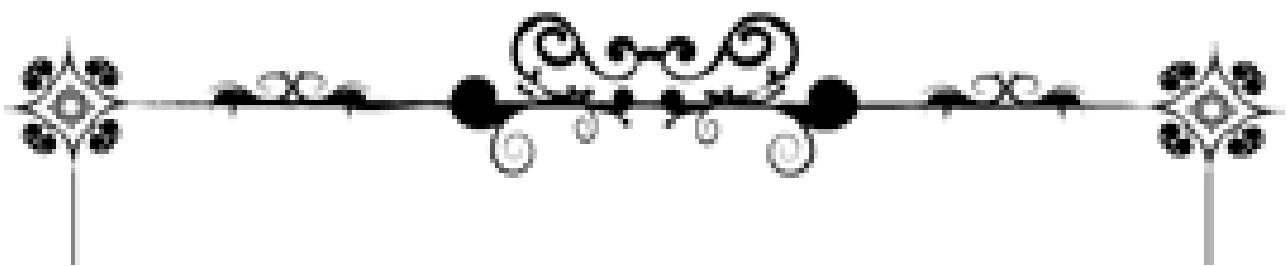
Dans cette étude, nous avons d'abord étudié d'une part l'effet d'une dose cytotoxique du DL-Méthionine sur les paramètres biochimique du plasma, foie et cerveau des rats Albinos wistar, nous avons effectuée également un examen histologique du foie et cerveau à partir des rats males Albino wistar traités par une dose cytotoxique du **DL-Méthionine**. **27** rats males Albino wistar, âgés de **12-14** semaines ont été divisés en **3** groupes, nourris avec un régime riche en méthionine Met (**400mg/kg du poids du rat/j**), Met-AO (**400mg/kg du poids du rat/j + 1000µg/kg du poids du rat/j** acide oléique), Met-Z (**400mg/kg du poids du rat/j+ 0,1%/kg du poids du rat/j** régime du Zingiber officinale) et un groupe témoin C, pendant 6 semaines. Lors la période du traitement a été expiré, les animaux ont été anesthésiés avec du chloroforme. Des échantillons de sang ont été prélevés pour la **CRP**, **MDA** et la détermination du **PrT** ; toute fois les échantillons du foie et cerveau pour les examens biochimique et histologique. Nos résultats à suggèrent que le régime irrégulier du Zingiber officinale associé avec une dose cytotoxique du **DL-Méthionine** peut provoquer des altérations du foie et du cerveau. Le traitement avec une dose cytotoxique du DL-Met a été augmenté la **CRP**, le taux de **MDA** dans le plasma, le foie et le cerveau et les **PrT** dans le plasma et le foie, mais elle a été diminuée **PrT** dans le cerveau. Le traitement avec l'acide oléique a été augmenté la **CRP**, **PrT** dans le plasma, le foie et le cerveau, mais il a été diminué les taux de **MDA** dans le plasma, le foie et le cerveau. Le traitement avec Zingiber officinale a été augmenté le taux de **MDA** dans le cerveau et **PrT** dans plasma, le foie et le cerveau, mais il a été diminué les taux de **MDA** et **CRP** dans le plasma et le foie. Dans cette étude, les paramètres biochimiques et tissulaires ne sont pas associés avec les altérations de du foie et cerveau chez les rats traités par une dose cytotoxique du **DL-Méthionine** supplémenté d'un régime irrégulier du Zingiber officinale et l'acide oléique.

Mots clés: DL-Méthionine, régime irrégulier du Zingiber officinale, acide oléique, foie, cerveau, inflammation, peroxydation lipidique.

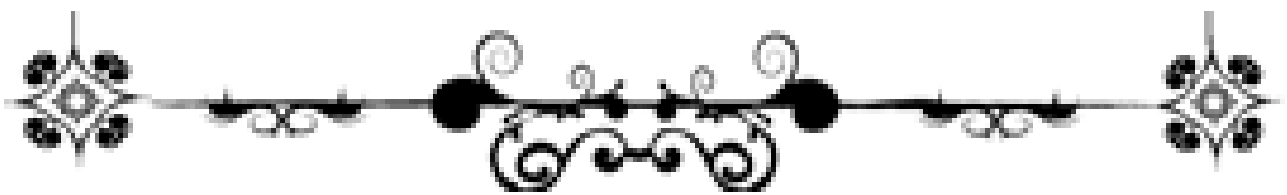
الملخص:

في هذه الدراسة قمنا من جهة بدراسة التأثير السمي لجرعة سامة من **DL-Méthionine** على تحاليل بيوكيميائية بلازمية و كبدية و مخية لجرذان من نوع **Albinos wistar** و قمنا أيضا بدراسة مقاطع نسيجية لكل من الكبد و المخ لجرذان ذكور من نوع **Albinos wistar** تتراوح أعمارهم ما بين 12-14 أسبوع قسمت إلى ثلاثة مجموعات غذيت بحمية غنية ب **DL-Méthionine** Met (400مغ/كغ) من وزن الجرذ/اليوم) و **Met-AO** (400مغ/كغ) من وزن الجرذ/اليوم + 1000مغ/كغ من وزن الجرذ/اليوم حمض الأوليك) و **Met-Z** (400مغ/كغ) من وزن الجرذ/اليوم + 0.1% كغ من وزن الجرذ/اليوم حمية غير منتظمة للزنجبيل (**Zingiber officinale**) و مجموعة شاهد C لمدة 6 أسابيع. بعد انتهاء مدة العلاج قمنا بتخدير الجرذان بواسطة الكلوروفورم. أخذت عينات من دم هذه الجرذان لتحليل **CRP** و **MDA** وتحديد كمية **PrT**. تجمع عينات الكبد و المخ من اجل المقاطع النسيجية. النتائج المحصل عليها بينت أن حمية الزنجبيل **Zingiber officinale** مع جرعة سمية ل **DL-Méthionine** أدت إلى تغييرات و إصابات الكبد و المخ. نجد أن **DL-Méthionine** يزيد من كمية **CRP** و **MDA** البلازمي و الكبدي و المخي إضافة إلى زيادة البروتين البلازمي و الكبدي لكن البروتين المخي يتناقص. نتائج المعالجة بحمية الزنجبيل **Zingiber officinale** أظهرت تناقص لمستوى **CRP** و **MDA** البلازمي و الكبدي لكن **MDA** المخي يتزايد و نسجل زيادة في البروتين الكبدي و المخي و البلازمي. نتائج المعالجة بحمض الأوليك (**Acide oléique**) نجد تناقص لمستوى **MDA** في البلازما و الكبد و المخ و زيادة لمستوى **CRP** و **PrT** البلازمي و الكبدي و المخي. في هذه الدراسة التحاليل البيوكيميائية البلازمية و النسيجية غير مرتبطة بنتائج المقاطع النسيجية عند الجرذان المعالجة ب **DL-Méthionine** مضافة له حمية الزنجبيل **Zingiber officinale** و حمض الأوليك (**Acide oléique**).

الكلمات المفتاحية: **DL-Méthionine**, بيروكسيد الدهون, الالتهاب, حمض الأوليك, حمية غير منتظمة للزنجبيل **Zingiber officinale**, الكبد, المخ.



REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES



Ahmed R S and Sharma S B. (1997). Biochemical studies on combined effects of garlic (*Allium Stivum* Linn) and ginger officinale Rose in Albino rats. *Indian Journal of Experimental Biology*; 35(8): 841-43.

Ahmed R S, Seth V, Banegree B D. (2000). Influence of ditry ginger (*Zingiber officinales* Rosc) on antioxidant defense system in rat: Comparaison with ascorbic acid. *Indian journal of Experimental Biology*; 38(6): 604-6.

Ahmed R S, Suke S G, Seth V, Chakraborti A, Tripathi A K, Banerjee B D. (2008). Protective effects of dietary ginger (*Zingiber officinales* Rosc) on lindane-induced oxidative stress in rats. *Phytother Res*; 22(7): 902–6.

Ali B H, Blunden G, Musbah O. Tanira, Nemmar A. (2008). Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): A review of recent research. *Food and Chemical Toxicology*; 46: 409-420.

Altug E, Sonmez K, Turkyilmaz Z, Karabulut R, Gulbahar O, Yilmaz G, Ercin U, Can Basaklar A. (2013). Effect of ginger extract on liver damage in experimental obstructive jaundice produced by main bile duct ligation. *Acta Chir Belg*; 113(1):8-13.

Amani, Tetchi F A, Coulibaly A. (2004). Propriétés physico-chimiques de l'amidon de gingembre (*Zingiber officinale* roscoe) de Côte d'Ivoire. *Tropicultura* ; 22(2):77-83.

Avila M A, Berasain C, Torres L, Martin-Duce A, Corrales F J, Yang, H. et al. (2000). Reduced mRNA abundance of the main enzymes involved in methionine metabolism in human liver cirrhosis and hepatocellular carcinoma. *J Hepatol*; 33: 907-14.

Banerjee S, Mullick H I, Banerjee J. (2011). *Zingiber officinale*: a natural gold. *International Journal of Pharma and Bio Sciences*; 2:0975-6299.

Bennett W. (1993). National Kidney Foundation.

Benevenga N J. (1974). Toxicities of methionine and other amino acids. *Food Chem*; 22 (1): 2-9.

Benevenga N J and Steele R D. (1984), Adverse effects of excessive consumption of amino acids. *Annu Rev Nutr*; 4: 157–81. In **Garlick J P. (2006).** Toxicity of Methionine in Humans. *The journal of nutrition*; 136(61): 722S-1725S.

Barak A J, Beckenhauer H C, Junnila M, Tuma D J. (1993). Dietary betaine promotes generation of hepatic S-adenosylmethionine and protects the liver from ethanol-induced fatty

infiltration. *Alcohol Clin Exp Res*; **17**: 552–5. In **Purohit V, Abdelmalek M, Barve Sh, Norlin J, Charles H, Kaplowitz N, et al. (2007)**. Role of S-adenosylmethionine, folate, and bétaïne in the treatment of alcoholic liver disease: summary of a symposium. *The American journal of Clinical nutrition*; **86**: 14-24.

Bardi D A, Halabi M F, Abdullah N A, Rouhollahi E, Hajrezaie M, Abdullah M A. (2013). In vivo Evaluation of Ethanolic Extract of Zingiber officinale Rhizome for its Protective effect against liver Cirrhosis. *BioMed Research International*; **2013**: 1-10.

Bayala et al. (2014). Chemical composition, anti-oxydant, anti-inflammatory and anti-proliferative activities of essential oils of plants from Burkina faso. *Journal Plos One*; **9(3)**:e92122.

Bessard J, Cracowski J L, Stanke-Labesque F, et al. (2001). Determination of isoprostaglandin F₂alpha type 3 in human urine by gas chromatography-electronic impact mass spectrometry. Comparison with enzyme immunoassay. *J Chromatogr B Biomed Sci Appl*; **754**: 333-43. In **Michel F, Bonnefont-Rousselot D, Mas E, Drai J, Thérond P. (2008)**. Biomarqueurs de la peroxydation lipidique : aspects analytiques. *Ann Biol Clin* ; **66(6)** :605-20.

Blouin J M, Chaves V E, Bortoli S, Forest C. (2006). Effet des acides gras sur l'inflammation et le cancer. *Ocl* ; **13** :331-336.

Bouzouf M, Martinez-Cruz F, Molinero P, Guerrero J M, Osuna C. (2005). Melatonin prevents hyperhomocysteinemia and neural lipid peroxidation induced by methionine intake. *Curr Neurovasc Res*; **2(2)**:175-8.

Brennan R J, Swoboda B E, Sciesti R H. (1994). Oxidative mutagens induce intrachromosomal recombination in yeast. *Mutat Res* ; **308**: 159-167. In **Faburé J. (2009)**. Étude de l'accumulation et des effets des composés organiques volatils (BTEX) chez les bryophytes. *Université de LILLE NORD de France* : 52-53.

Cantoni GL. (1975). biochemical methylations: selected aspects. *Annu. Rev. Biochem* ; **44** :435-441.

Cavaillon J M. (1993). Cytokines et inflammation. *Bio Med Central*; **24 (4)**:368-369.

Caylaka E, Aytekinb M, Halifeoglu I. (2007). Antioxidant effects of methionine, a-lipoic acid, N-acetylcysteine and homocysteine on lead-induced oxidative stress to erythrocytes in rats. *Science Direct. Experimental and Toxicologic Pathology*: 1-6.

Chandra –Mohan K V P and Nagini S. (2003). Dose- response effects of tomato lycopene on lipid peroxidation and enzymic antioxidant in the hamster buccal pouch carcinogenesis model. *Nutr Res*; **23**:1403-16.

Chaintron G. (1996). Méthionine. *Techniques de l'ingénieur*: 1-9.

Choi Y Y, Kim M H, Hong J, Yang W M. (2013). Dried Ginger (*Zingiber officinale*) inhibits inflammation in a lipopolysaccharide induced mouse model. Evidence- Based complementary and Alternatives. *Medicine*; **2013**: 1-9.

Chrubasik JE, Roufogalis BD, Chrubasik D. (2007). Evidence of effectiveness of herbal anti-inflammatory drugs in the treatment of painful osteoarthritis and chronic low back pain. *Phytother Res.*; **21**:675-683. In **Mishra R K, Kumar A, Kumar A. (2014).** Pharmacological Activity of *Zingiber officinale*. *International journal of pharmaceutical and chemical sciences. 1(3)*,1422-1427.

Cillard J and Cillard P. (2006). Mécanismes de la peroxydation lipidique et des anti-oxydations. *OCL*; **13**: 24-29.

Connie-Woo W H, Prathapasinghe-Gamika A, Siow-Yaw L, Karmin O. (2006). *Biochimica et Biophysica Acta (BBA) - Molecular Basis of Disease: Hyperhomocysteinemia induces liver injury in rat: Protective effect of folic acid supplementation. ScienceDirect;1762(7): 656–65.*

Crestani M, Menezes C, Gluszczak L, Santos Miron D d, Spanevello R, Silveira A, et al. (2007). Effect of clomazone herbicide on biochemical and histological aspects of silver catfish (*Rhamdia quelen*) and recovery pattern. *Chemosphere* ; **67** : 2305-11. In **Polard T. (2010).** Caractérisation des effets génotoxiques sur poissons de produits phytosanitaires en période de crue. *Université TOULOUSE III*: 38-39.

Deaton C H M and Marlin D J. (2003). Exercise associated oxidative stress. *Clin Tech Equine Pract*; **2(3)**: 278-91. In **Krim M. (2014).** *Université BADJI MOKHTAR- Annaba* : 4.

Del Rio D, Stewart A, Pellefrini N. (2005). A review of recent studies on malondialdehyde as toxic molecule and biological marker of oxidative stress. *Nutr. Metab. Cardiovasc. Dis* ; **1**: 316-328. In **Yahiaoui Z. (2012).** Effet d'un extrait aqueux lyophilisé de *Portulaca oleracea* sur le transport des lipides, chez des rats soumis à un régime enrichi en cholestérol. *Université d'ORAN*: 11.

Demuth K, Drunat S, Louis paul J, Maotti N.(2000).Hyperhomocysteinémie et athérosclérose. *medecine/sciences* ;**16** :1081-90.

De Zwart L L, Meerman J H N, Commandeur J N M, Vermeulen N P. (1999). Biomarkers of free radical damage. Applications in experimental animals and in humans. *Free Radic Biol Med*; **26**: 202-26.

Dix TA and Mmett L J. (1983). Metabolism of polycyclic aromatic hydrocarbon derivatives to ultimate carcinogens during lipid peroxidation. *Science*; **221**: 77-79. In **Faburé J. (2009).** Étude de l'accumulation et des effets des composés organiques volatils (BTEX) chez les bryophytes. *Université de LILLE NORD de France* : 52-53.

Dobretsov G, Borschebskaya T, Petrov V, Vladimirov Y. (1977). The increase of phospholipid bilayer rigidity after lipid peroxidation. *Febs Lett* ; **84**: 125-129. In **Faburé J. (2009).** Étude de l'accumulation et des effets des composés organiques volatils (BTEX) chez les bryophytes. *Université de LILLE NORD de France* : 52-53.

Ece A, Gürkan F, Celik F, Boşnak M, Yel S, Balik H, Erel O. (2007). Paraoxonase, total antioxidant activity and peroxide levels in marasmic children: relationships with leptin. *Clin Biochem*; **40(9-10)**: 634-9. In **Krim M. (2014).** L'importance des antioxydants (Gingembre) dans la réduction des effets toxiques induits par les chromates chez les rats. *Université BADJI MOKHTAR- Annaba* : 4.

Eckl P M, Ortner A, Esterbauer H. (1993). Genotoxic properties of 4-hydroxyalkenals and analogous aldehydes. *Mutat Res*, **290**: 183-92. In **Michel F, Bonnefont-Rousselot D, Mas E, Draï J, Thérond P. (2008).** Biomarqueurs de la peroxydation lipidique : aspects analytiques. *Ann Biol Clin*; **66(6)**: 605-20.

Esterbauer H, Schaur RJ, Zollner H. (1991). Biochemistry of 4-hydroxynonenal, malondialdehyde and related aldehydes. *Free Radic Bio Med*; **11**: 81-128. In **Michel F, Bonnefont-Rousselot D, Mas E, Draï J, Thérond P. (2008),** Biomarqueurs de la peroxydation lipidique : aspects analytiques . *Ann Biol Clin* ; **66(6)**: 605-20.

Evans W C. (2002). Ginger. Trease and Evans Pharmacognosy, 15th ed. WB Saunders. *Edinburgh*: 277–280. In **Ali B H, Blunden G, Musbah O, Tanira, Nemmar A. (2008).** Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): A review of recent research. *Food and Chemical Toxicology*; **46**: 409-420.

Fardet A and Chardigny J M. (2012). Plant-based foods as a source of lipotropes for human nutrition: a survey of in vivo studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*.

<http://dx.doi.org/10.1080/10408398.2010.549596>

Fardet A and Chardigny J M. (2012). Plant-based foods as a source of lipotropes for human nutrition: a survey of in vivo studies. *Crit Rev Food Sci Nutr*.

<http://dx.doi.org/10.1080/10408398.2010.549596>. In **Fardet A, Marthin J F, Chardigny J M. (2012).** Caractérisation du potentiel lipotropique des produits alimentaires d'origine végétale. *Cahiers de nutrition et de diététique* ; **47** :291-302.

Fardet A, Marthin J F, Chardigny J M. (2012). Caractérisation du potentiel lipotropique des produits alimentaires d'origine végétale. *Cahiers de nutrition et de diététique* ; **47** :291-302.

Favier A. (2006). Stress oxidant et pathologies humaines. *Ann Pharm Fr*; **64**: 390-96.

Finkelstein J D, Kyle W E, Martin J L, Pick A M. (1975). Activation of cystathionine synthase by adenosylmethionine and adenosylethionine. *Biochem Biophys Res Commun*; **66**:81–7. In **Purohit V, Abdelmalek M, Barve Sh, et al. (2007).** Role of S-adenosylmethionine, folate, and betaine in the treatment of alcoholic liver disease: summary of a symposium. *The American journal of Clinical nutrition*; **86**: 14-24.

Finkelstein J D. (1990). Methionine metabolism in mammals. *J Nutr Biochem*; **1**:228 –37. In **Purohit V, Abdelmalek M, Barve Sh, et al. (2007),** Role of S-adenosylmethionine, folate, and betaine in the treatment of alcoholic liver disease: summary of a symposium. *The American journal of Clinical nutrition*; **86**: 14-24.

Fourcade O and Sacrista S. (2001). Utilisation des marqueurs de l'inflammation en réanimation. *Mapar* ; 616-623.

Gardès-Albert M, Bonnefont-Rousselot D, Abedinzadeh Z, Jore D. (2003). Mécanismes biochimique. Espèces réactives de l'oxygène. *L'actualité chimique*: 91-96.

Gerard Abadjin A. (2012). Basic Pathologie.9th Ed.

Gigon F. (2012). Le gingembre, une épice contre la nausée. *Phytothérapie*; **10**:87-91.

Hachulla E. (1989). Inflammatory proteins and systemic diseases. *Rev Med Interne*; **10**:235-45. In **Fourcade O, Sacrista S. (2001).** Utilisation des marqueurs de l'inflammation en réanimation. *Mapar* ; 616-623.

Halliwell B, Cross CE, Gutteridge JM. (1992). Free radicals, antioxidants, and human disease: where are we now?. *J Lab Clin Med*; **119**: 589-620.

Halsted C H, Villanueva J, Chandler C J, Stabler S P, Allen R H, Muskhelishvili L, James S J, Poirier L. (1996). Ethanol feeding of micropigs alters methionine metabolism and increases hepatocellular apoptosis and proliferation. *Hepatology*; **23**:497–505. In **Purohit V, Abdelmalek M, Barve Sh, Norlin J, Charles H, Kaplowitz N, et al. (2007).** Role of S-adenosylmethionine, folate, and betaine in the treatment of alcoholic liver disease: summary of a symposium. *The American journal of Clinical nutrition*; **86**:14-24.

Hultberg B, Andersson A, Isaksson A. (2000). Hypomethylation as a cause of homocysteine-induced cell damage in human cell lines. *Toxicology* 147: 69–75. In **Perla-Kajan J, Twardowski T, Jakubowski H. (2007).** Mechanisms of homocysteine toxicity in humans. *Amino Acids*; **32**: 561–572.

ITC. (2002). International Trade Center UNCTAD/WTO. Global Spice Market: Imports - 1996-2000. Geneva: ITC, 2002. xxii, 80. In **Mazaud F, Röttger A, Steffel k.(2002).** GINGER: Post-Production Management for Improved Market Access. *Food and Agriculture Organization of the United Nations*: 1-20.

Koz S T, Gonwy N T, Demir N, Nedzvetsky V S, Etem E, Baydas Giyasettin. (2010). Effects of maternal hyperhomocystein induced by methionine intake on oxidative stress and apoptosis in pup rat brain. *Int.J.Devl. Neuroscience*; **28**: 325-29.

Kyung K S, Gon J H, Geun K Y, Suk W J, Ho K J. (2006). 6-Shagarol, a natural product, reduces cell death and restores motor function in rat spinal cord injury. *Eur.J.Neuro-Sci*; **24(4)**: 1042-1052. In **Mehdizadeh M, Dobaghian F, Nejhad A, Fallah-huseini H,**

Choopami S, Shekarriz N et al. (2012). Zingiber officinale alters 3, 4-methylene dioxyméthamphetamine induced neurotoxicity in rat Brain. *Cell Journal*; **14(3)**: 177-184.

Jakubowski H. (2007). Mechanisms of homocysteine toxicity in humans. *Amino Acids*; **32**: 561–572.

Jolad S D , Lantz R C , Solyon A M , Chen, G J , Bates R B , Timmermann B N . (2004). Fresh organically grown ginger (*Zingiber officinale*): composition and effects on LPS induced PGE2 production. *Phytochemistry* ; **65**:1937–1954. In **Ali B H, Blunden G, Musbah O. Tanira, Nemmar A. (2008).** Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): A review of recent research. *Food and Chemical Toxicology*; **46**: 409-420.

Langner E, Greifenberg S, Gruenwald J. (1998). Ginger: history and use. *Adv. Ther.* **15**:25–44. In **Ali B H, Blunden G, Musbah O. Tanira, Nemmar A. (2008).** Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe): A review of recent research. *Food and Chemical Toxicology*; **46**: 409-420.

Little P and Rao D B. (2011). Non neoplastic lesion Atlas. *National Toxicology Program (NTP)*.

Lu SC. (1999). Regulation of hepatic glutathione synthesis: current concept and controversies. *FASEB J*; **13**: 1169– 83. In **Purohit V, Abdelmalek M, Barve Sh, Norlin J, Charles H, Kaplowitz N, et al. (2007).** Role of S-adenosylmethionine, folate, and betaine in the treatment of alcoholic liver disease: summary of a symposium. *The American journal of Clinical nutrition*; **86**: 14-24.

Lynch S M, Campione A L, Moore M K. (2000). Plasma thiols inhibit hemin-dependent oxidation of human low-density lipoprotein. *Biochim Biophys Acta*. **1485**:11–22.

Mahmodi-Hashemi M and Sheikhi M. (2012). Nano physical and thermochemical parameters investigation of essential oils Ginger (*Zingiberene* and *Gingerol*). *JNCA*: 1-20.

Mahmoud R H and Elnour W A. (2013). Comparative evaluation of the efficacy of ginger and orlistat on obesity management, pancreatic lipase and liver peroxisomal catalase enzyme in male albino rats. *Pharmacol Sci*; **17(1)**:75-83.

Malhotra S and Singh A P. (2003). Medicinal proprieties of Ginger (*Zingiber officinale* Rosc). *Natural Product Radiance*; **2(6)**:296-301.

Martin-Duce A, Ortiz P, Cabrero C, Mato J M. (1988). S-Adenosylmethionine synthetase and phospholipid methyltransferase are inhibited in human cirrhosis. *Hepatology*; **8**: 65-68.

Mathieu M, Guimezanes A. (2012). Séminaire Ketty Schwartz « Inflammation et maladies : clés de compréhension ».

Mato J M, Avila M A, Corrales F J. (2001). Biosynthesis of S-Adenosylmethionine. In *Homocysteine in Health and Disease* (Carmel R, and Jacobsen D W, eds.). *Cambridge University Press, Cambridge, UK*: 47-62. In **Mato J M, Corrales F J, Lu S C, Avila M A.**

(2002). S-Adenosylmethionine: a control switch that regulates liver function. *FASEB J*; **16**:15–26.

Mato J M, Corrales F J, Lu S C, Avila M A. (2002). S-Adenosylmethionine: a control switch that regulates liver function. *FASEB J*; **16**:15–26. In **Purohit V, Abdelmalek M, Barve Sh, Norlin J, Charles H, Kaplowitz N, et al. (2007).** Role of S-adenosylmethionine, folate, and betaine in the treatment of alcoholic liver disease: summary of a symposium. *The American journal of Clinical nutrition*; **86**: 14-24.

McDowell I F and Lang D. (2000). Homocysteine and endothelial dysfunction: a link with cardiovascular disease. *J Nutr*; **130**: 369S–372S. In **Perla-Kajan J, Twardowski T, Jakubowski H. (2007).** Mechanisms of homocysteine toxicity in humans. *Amino Acids*; **32**: 561–572.

Mehdizadeh M, Dobaghian F, Nejhad A, Fallah-huseini H, Choopami S, Shekarriz N et al. (2012). Zingiber officinale alters 3, 4-methylene dioxyméthamphetamine induced neurotoxicity in rat Brain. *Cell Journal*; **14(3)**: 177-184.

Medina JM and Tabernero A. (2002). Astrocyte-synthesized oleic acid behaves as a neurotrophic factor for neurons. *Journal of physiology*; **96**: 265-71.

Medzhitov R. (2008). Origin and physiological roles of inflammation. *Nature*; **454**:428–435. In **Kotas M E and Medzhitov R. (2015).** Homeostasis, Inflammation, and Disease Susceptibility. *Cell*; **160**:816-827.

Michel F, Bonnefont-Rousselot D, Mas E, Draï J, Thérond P. (2008). Biomarqueurs de la peroxydation lipidique. *Ann Biol Clin*; **66(6)**:605-20.

Miller-Alan L and N D. (2003). Homocysteine & Cognitive: The Methionine-Homocysteine Cycle and Its Effects on Cognitive Diseases. *Altern Med Rev*; **8(1)**: 7-19.

Mira J P. (2008). L'albumine endogene:un pouvoir anti-oxydant majeur. *Réanimation* ; **3** :7-9.

Mishra R K, Kumar A, Kumar A. (2012). Pharmacological Activity of Zingiber officinale.*ijpcs*; **1(3)**:1422-1427.

Mohd-Yusof Y A, Ahmad N, Das S, Sulaiman S, Murad A M. (2009). Chemopreventive efficacy of ginger (*Zingiber officinale*) in ethionine induced rat hepatocarcinogenesis. *AJTCAM*; **6(1)**: 87–93.

Moraes B S, Loro V L, Pretto A, Da Fonseca M B, Menezes C, Marchesan E, Reimche G B, de Avila L A. (2009). Toxicological and metabolic parameters of the teleost fish (*Leporinus obtusidens*) in response to commercial herbicides containing clomazone and propanil. *Pestic. Biochem. Phys* ; **9(2)** : 57-62. In **Polard T. (2010).** Caractérisation des effets génotoxiques sur poissons de produits phytosanitaires en période de crue. *Université TOULOUSE III*: 38-39.

Morel Y and Barouki R. (1998). *Influence du stress oxydant sur la régulation des gènes.* Centre universitaire des Saints-Pères. Paris; **14** : 713-21.

Morrow J D, Hill K E, Burk R F, et al. (1990). A series of prostaglandin F₂- like compounds are produced in vivo in humans by a non-cyclooxygenase. Free radical-catalyzed mechanism. *Proc Natl Sci USA* ; **87** : 9383-7. In **Michel F, Bonnefont-Rousselot D, Mas E, Draï J, Théron P. (2008).** Biomarqueurs de la peroxydation lipidique : aspects analytiques. *Ann Biol Clin*; **66(6)**:605-20.

Mouchabac S. (2008). Homocystéine, hyperhomocystéinémie et depression. *Neuropsychiatrie. Tendances et Débats* ; **32** :9-18.

Mudd S H, Finkelstein J D, Refsum H, et al. (2000). Homocysteine and its disulfide derivatives: a suggested consensus terminology. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*; **20**: 1704–1706. In **Perla-Kajan J, Twardowski T, Jakubowski H. (2007).** Mechanisms of homocysteine toxicity in humans. *Amino Acids*; **32**: 561–572.

Oboh G, Akinyemi A J, Ademiluyi A O. (2012). Antioxidant and inhibitory effect of red ginger (*Zingiber officinale* var. *Rubra*) and white ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) on Fe(2+) induced lipid peroxidation in rat brain in vitro. *Exp Toxicol Pathol*; **64(1-2)**:31-6.

Orrenius S, Mc Conkey D, Bellomo G, Nicotera P. (1989). Role of Ca⁺⁺ in toxic cell killing. *Trends Pharmacol Sci* ; **10**: 281-285. In **Faburé J. (2009).** Étude de l'accumulation et

des effets des composés organiques volatils (BTEX) chez les bryophytes. *Université de LILLE NORD de France* : 52-53.

Patrick-Iwuanyanwn K C, Wegwu M O, Ayalogu E O. (2007). Prevention of CCl₄-Induced Liver Damage by Ginger, Garlic and Vitamine E. *Pakistan Journal of Biological Sciences*;10(4):617-621.

Pellanda H. (2012). Expression des enzymes de la reméthylation de l'homocystéine et effets épigénétiques de la mycotoxine FB1 (fumonisine) dans l'hépatocarcinome. *Universite de LORRAINE*:42.

Perrone C E, et al. (2012). Genomic and Metabolic Responses to Methionine-Restricted and Methionine-Restricted, Cysteine-Supplemented Diets in Fischer 344 Rat Inguinal Adipose Tissue, Liver and Quadriceps Muscle. *J Nutrigenet. Nutrigenomics*; 5:132–157. In **Wanders D. (2014).** Transcriptional impact of dietary methionine restriction on systemic inflammation: relevance to biomarkers of metabolic disease during aging. *Biof*; 40(1): 13–26.

Pincemail J, Meurisse M, Limet R, Defraigne J O. (1999). L'évaluation du stress oxydatif d'un individu: une réalité pour le médecin. *Vaisseaux, Coeur, Poumons*, 4 (5).

Pincemail J, Le Goff C, Charlier C, Gillion P, Cheramy-Bien J P, Van-Honacker E, Chapelle J P, Defraigne J O. (2009). Evaluation biologique du stress oxydant : Application en routine clinique. *Nutrition & Endocrinologie*: 17-31.

Polaza K. (2003). Ginger: it's role in xenobiotic metabolism. *Icmr buletin* ; 6:57-63.

Pontes-Arruda A. (2009). Biological benefits of an oleic acid-rich lipid emulsion for parenteral nutrition. *Clinical Nutrition*; 4(1):19–23.

Pré J. (1992). Radicaux libres et peroxydation lipidique, Aspects biologiques généraux. *Sem Hôp Paris*; 68(41): 1430-1437.

Prudhon M, Colin M, Lebas F. (1977). Effet de l'addition de méthionine au régime sur les caractéristiques du comportement alimentaire du lapin en croissance. Station de Physique animale France. *Ann Zootech* ; 26(3) : 421-28.

Ratnam D V, Ankola D D, Bhardwaj V, Sahana D K, Kumar N M V R. (2006). Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective. *J. Control Release*; 113:189-207. In **Krim M. (2014).** L'importance des antioxydants (Gingembre) dans la réduction des effets toxiques induits par les chromates chez les rats. *Université BADJI MOKHTAR- Annaba* : 4.

Refsum H, Ueland P, Nygård O, Vollset S E. (1998). Homocysteine and cardiovascular disease. *Annu Rev Med*; **49**: 31–62. In **Donald W, Jacobsen. (2015).** Hyperhomocysteinemia and Oxidative Stress Time for a Reality Check?. *Arterioscler Thromb Vasc Biol*: 1524-4636.

Regland B. (2005). Schizophrenia and single-carbone metabolism. *Prog. Neuropsychopharmacol. Biol. Psychiatry*; **29**: 1124-1132. In **Matté C, Mackedanz V, Stefanello F, Scherer E B S, Andreatza AC, Zanott C, (2009).** Chronic hyperhomocysteinemia alters antioxidant defenses and increases DNA damage in brain and blood of rats: Protective effect of folic acid. *Neurochemistry International*; **54**: 7-13.

Römer P, Weingärtner J, Desaga B, Kubein-Meesenburg D, Reicheneder C, Proff P. (2012). Effect of excessive methionine on the development of the cranial growth plate in newborn rats. *INFO NA*; **57(9)**: 1225-1230.

Rousselet M C, Vignaud J M, Hofman P, Chatelet F P. (2005). Inflammation et pathologie inflammatoire [Enligne] .medicate.timone.univmrs.fr/webcours/umvf/.../chpitre3/ chapitre3. Htm. consulte-le: [10-02-2014].

Salier J P, Rouet P, Banine F, Claeysens S. (1993). Transcription des gènes de protéines plasmatiques dans le foie au cours de l'inflammation aiguë systémique. *médecine/sciences* ; **13** : 335-44.

Sharma M, Rai S K, Tiwari M, et al. (2007). Effet of hyperhomocysteinemia on cardiovascular risk factors and initiation of atherosclerosis in wistar rats. *European Journal of Pharmacology*; **574**: 49-60.

Schöneich C, Asmus K D, Dillinger U, von Bruchhausen F. (1989). Thiyl radical attack on polyunsaturated fatty acids: a possible route to lipid peroxidation. *Biochem Biophys Res Commun*; **161(1)**: 113-120.

Serdar Z, Aslan K, Dirican M, Sarandöl E, Yeşilbursa D, Serdar A. (2006). Lipid and protein oxidation and antioxidant status in patients with angiographically proven coronary artery disease. *Clin Biochem*; **39(8)**: 794-803. In **Krim M. (2014).** L'importance des antioxydants (Gingembre) dans la réduction des effets toxiques induits par les chromates chez les rats. *Université BADJI MOKHTAR- Annaba* : 4.

Stocker R and Keaney Jr. (2004). Role of oxidative modification in atherosclerosis. *Physiol Rev* ; **84**: 1381-478. In **Michel F, Bonnefont-Rousselot D, Mas E, Draï J, Thérond P. (2008).** Biomarqueurs de la peroxydation lipidique : aspects analytiques. *Ann Biol Clin*; **66(6)**: 605-20.

Suresh Y and Das. (2003). long-chain polyunsaturated fatty acids and chemically induced diabetes mellitus=effect of omega-6 fatty acids. *Nutrition*; **19**:93-114.

Suresh-Kumar K, Ganesan K, Subba-Rao P V. (2008). Antioxidant potential of solvent extracts of *Kappaphycus alvarezii* (Doty) Doty—An edible seaweed. *Food Chem*; **107(1)**: 289-95. In **Krim M. (2014).** L'importance des antioxydants (Gingembre) dans la réduction des effets toxiques induits par les chromates chez les rats. *Université BADJI MOKHTAR-Annaba* : 4.

Taoka S, Widjaja L, Banerjee R. (1999). Assignment of enzymatic functions to specific regions of the PLP-dependent heme protein cystathionine beta-synthase. *Biochemistry*; **38**:13155– 61. In **Purohit V, Abdelmalek M, Barve Sh, et al. (2007).** Role of S-adenosylmethionine, folate, and betaine in the treatment of alcoholic liver disease: summary of a symposium. *The American journal of Clinical nutrition*; **86**: 14-24.

Thérond P. (2008). Biomarqueurs de la peroxydation lipidique : aspects analytiques. *Ann Biol Clin*; **66(6)**:605-20.

Trimble K C, Molloy A M, Scott J M, Weir D G. (1993). The effect of ethanol on one-carbon metabolism: increased methionine catabolism and lipotropic methyl-group wastage. *Hepatology*; **18**:984-9. In **Purohit V, Abdelmalek M, Barve Sh, Norlin J, Charles H, Kaplowitz N, et al. (2007).** Role of S-adenosylmethionine, folate, and betaine in the treatment of alcoholic liver disease: summary of a symposium. *The American journal of Clinical nutrition*; **86**: 14-24.

Uchida K and Stadtman E R. (1992). Modification of histidine residues in proteins by reaction with 4-hydroxynonenal. *Proc Natl Acad Sci USA* ; **89**: 4544-8. In **Michel F, Bonnefont-Rousselot D, Mas E, Draï J, Thérond P. (2008).** Biomarqueurs de la peroxydation lipidique : aspects analytiques. *Ann Biol Clin*; **66(6)**: 605-20.

Vaca C E, Wilhelm J, Hams-Ringdahl M. (1988). Interaction of lipid peroxidation products with DNA. A review. *Mutation Res* ; **195**: 137-149. In **Faburé J. (2009).** Étude de

l'accumulation et des effets des composés organiques volatils (BTEX) chez les bryophytes. *Université de LILLE NORD de France* : 52-53.

Wade C and Van-Rij A M. (1985). In vivo lipid peroxidation in man as measured by the respiratory excretion of ethane, pentane, and other low molecular weight hydrocarbons. *Anal Biochem*; **150**: 1-7.

Wanders D. (2014). Transcriptional impact of dietary methionine restriction on systemic inflammation: relevance to biomarkers of metabolic disease during aging. *Biof*; **40(1)**: 13–26.

Wattanathom J, Jittiwat J, Tongun T, Muchimapura S, Ing-Kaninan K. (2011). Zingiber officinale mitigates brain damage and improves memory impairment in focal cerebral ischemic rat. *Evid Based Complement Altern Med*; **2011**:429505. In **Mehdizadeh M et al. (2012).** Zingiber officinale Alters 3,4-methylenedioxymethamphetamine-Induced Neurotoxicity in Rat Brain. *Cell journal*; **14**: 177-184.

Willke Th. (2014). Methionine Production - a Critical Review. *Thünen-Institute of Agricultural Technology Germany*; **98**: 9893-9914.

Woo C W H, Prathapasinghe G A, Siow Y L, Karmin O. (2006). Hyperhomocystenemia liver injury in rat: Protective effect of folic acid supplementation. *Bioch Bioph Acta*; **1762**: 656-65.

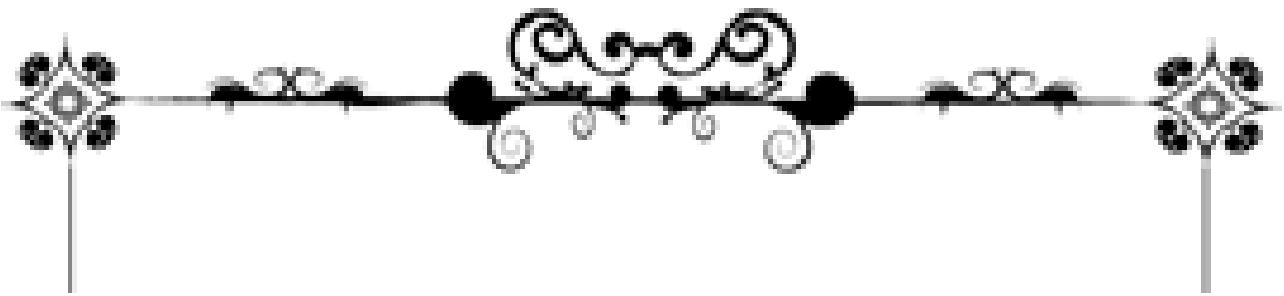
Wu H T, Chen W, Cheng K CH, Ku P M, Yeh C H, Cheng J T. (2012). *Journal of Nutritional Biochemistry*; **23**: 1264-70.

Yalçinkaya S, Unluçerçi Y, Giris M, Olgaç V, Dogru-Abbasoglu S, Uysal M. (2009). Oxidative and nitrosative stress and apoptosis in the liver of rats fed on high methionine diet: Protective effect of taurine. *Nutrition*; **25**: 436-44.

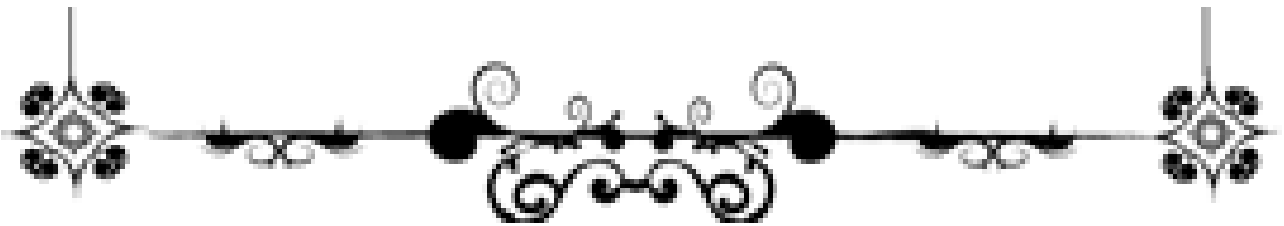
Zadeh J B and Kor M M. (2014). Physiological and pharmaceutical effects of Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) as a valuable medicinal plant. *European Journal of Experimental Biology*; **4(1)**:87-90.

Zhang G F, Yang Z B, Wang Y, Yang W R, Jiang S Z, Gai G S. (2009). Effects of ginger root (*Zingiber officinale*) processed to different particle sizes on growth performance, antioxidant status and serum metabolites of broiler chickens. *Poultry Science*; **88**: 2159-2166.

Zhu Y, Schwarz S, Ahlemeyer B, Grzeschik S, Klumpp S, Krieglstein J. (2005). Oleic Acid causes apoptosis and dephosphorylates Bad. *Neurochemistry International*; **46**: 127-35.



REFERENCES ELECTRONIQUES



Références électroniques

Santé medecine.net.

www.intechopen.com.

www.hunzaroma.com.

www.maladies-cardio-vasculaires.fr.

www.mcp.edu/herbal/default.htm.

www.mpbio.com/product.
