



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
RÉPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE



وزارة التعليم العالي و البحث 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 و الحياة

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 :

Etude de l'effet d'un régime irrégulier du Zingiber officinale sur le réarrangement de la matrice extracellulaire de différents segments de l'aorte chez les rats Albinos Wistar traité par une dose cytotoxique du DL-Méthionine.

Présenté et soutenu par :

Le : 22/06/2015

Benhellal Ahlem & Noui Randa

Jury d'évaluation :

Président du jury :	Boudah Abdenacer	MCA-ENSB Constantine3.
Rapporteur :	Zettal Housna	MAB-UAM Constantine2.
Examineurs :	Klibat Fahima	MAA-UFM Constantine.

*Année universitaire
2014 - 2015*

Remerciements

Avant tout chose nous remercions “*Allah*”, le tout puissant qui nous a éclairé le bon chemin et pour qui nous a donné la force et la patience.

Nous devons exprimer notre gratitude et reconnaissance tout d’abord à notre tutrice et l’encadreur: M^{elle} *Housna Zettaf*, Maitre Assistante Classe B, Département de Psychologie; Faculté de Psychologie et des Sciences del’Education, **Université Abdelhamide Mehri- Constantine2**, nous avons beaucoup appréciée sa confiance, sa grande disponibilité, ses précieux conseils a su instiller les implusions necessaire à l’accomplissement de ce travail de recherche.

Nous vous remercions le Professeur *M. Laid Dhimet*; le Doyen de la Faculté du Science de la Nature et de la Vie.

Nous vous remercions le Professeur *Youcef Nacib*, le chef de Département de Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire, pour les nombreux services qu’il nous a rendus Durant la réalisation de ce travail.

Nous vous remercions le professeur *Abederahman Bensegheni*, le responsable de notre Filière de Biochimie Moléculaire et Santé.

Nos sincères remerciements vont également aux membres de jury: *Boudah Abdenacer*; Maitre de Conférence Classe A, Ecole Nationale Supérieur en Biotechnologie; Université Constantine3; d’avoir bien voulu accepter de juger ce modeste travail.

M^{elle} *Fahima Kfabet*, Maitre Assistante Classe A, Département de Biochimie et Biologie Moléculaire et Cellulaire; Faculté Science de la Nature et de la Vie, Université Frères Mentouri Constantine ; d’avoir bien voulu accepter de juger ce modeste travail.

Otmani Khawla, Mebirouk Romaila, Doctorantes en Immune-Oncologie,
Département de Biologie Animale, Faculté Science de la Nature et de la Vie,
Université Frère Mentouri Constantine.

Nous remercions également tout les membres de l'animalerie et du laboratoire
Biochimie « Mr: *Najib* et Dr. Vétérinaire: *Boutheldjoun Karima né Bouali, Ammar*
,Nabil et *zahera* »

Nous remercions également le directeur des laboratoires de la pédagogie Mr « *Farid*
Benouar»

Nous tiens à remercier tous nos amis et collègues pour la présence permanente Durant
la période de ce travail et qu'ils nous ont aide à chaque fois que nous avons en besoin
spécialement : « *Yousera , Ali, Dc: Kenza, Dc :Imen, Meriem B, Alima , Maya ,*
missou, Youcef, Wafa , Oulia, Amina Ch, Djemel, Moun3im, Nabil, Yacine, Amina
k, Amina R, Nadia et » nous les remercie aussi pour les sympathique moment qu'on
a passé ensemble.

Enfin; que tous ceux qui ont contribuées; de près ou loin; directement ou
indirectement, à la réalisation de ce travail trouvent ici l'expression de notre profonde
gratitude.

Et merci à tous ceux qui nous avons oublié qu'il nos excusent.....

Dédicace

Avec un énorme plaisir ; un cœur ouvert et une immense joie ;

que je dédie mon travail :

A mes très chers, respectueux et magnifiques parents qui m'ont soutenu tout ou long de ma vie,

Trouvez en ce travail le fruit de votre dévouement, de votre patience et l'expression de ma gratitude et mon profond amour

A mes très chères sœurs : Houda et Rayen, vous m'avez toujours soutenu durant toutes mes études ; je vous souhaite une vie pleine de joie.

A mon très cher frère & beau frère: Hamza & Imed, en témoignage de la fraternité, je vous souhaite une vie pleine de joie et de bonheur.

A mes très chères amies : Maya, Missou, Meriém, Alima, faierouze, khawla, Imen, et Lina

A toute ma très chère famille surtout mes tentes : Ratiba & Hafiza.

A mon binome Ahlem.

Et A tout mes collague de la promotion de Master II Biochimie Moléculaire et Santé.

Randa

Dédicace

A l'aide d'Allah, le tout puissant qui nous éclaire le bon chemin

Je dédie ce modeste travail :

A mon très cher père

Aucun mot; aucune dédicace ne peut exprimer mon respect; ma considération et mon amour éternel pour les sacrifices que vous avez consentie pour mon instruction et mon bien être ; votre générosité ; votre bonneté ont été un exemple pour nous tous.

A ma très chère mère

La source de tendresse ; de noblesse et de réussite; qui m'a soutenu et encourager à aller de l'avant, qui m'a épargné toute inquiétude et tout souci tout au long de mes années d'études, et de prier pour moi. Puisse dieu; le tout puissant vous garder et vous procurer santé.

A mes chers frères et sœurs : Niama, Samir, Nedjema, Amel, Mounir et Rafik,

En témoignage de la fraternité, je vous souhaite une vie pleine de joie et de bonheur.

A mes très chers neveux: Raid, Raif, Radjih et Iyed.

A mes beaux frères: Moncof, Oukeba, Yaakoub.

A ma belle sœur Soumia pour sans soutien moral.

A tout le membre de ma famille et surtout a ma très chère cousine Yousera.

A mes chères amies.

A tout personnes qui m'ont encouragé ou aidé au long de mes études.

A mon binôme Randa.

A Wafa et Oulia qui ont partagé avec nous les moments difficiles de ce travail

A tout ce qui m'aiment et A tout ce que j'aime.

*Et A tout mes collagse de la promotion de **Master II Biochimie Moléculaire et Santé.***

Ahlem

Table des Matières:

Liste des abreviations

Liste des tableaux

Liste des figures

Introduction..... 01

Revue Bibliographique

1. Métabolisme de Méthionine cycle “Méthionine-Homocystéine”..... 03

1.1. Définition de Méthionine..... 03

1.2. Les intérêts de Méthionine au niveau cellulaire..... 03

1.3. Métabolisme de Méthionine «cycle méthionine-homocystéine»..... 03

1.4. Voie de méthylation “biosynthèse de l’homocystéine”..... 04

1.5. Catabolisme de l’homocystéine..... 04

1.5.1. La voie de trans-sulfuration..... 04

1.5.2. La voie de reméthylation..... 05

1.6. La cytotoxicité de la Méthionine..... 06

2. La matrice extracellulaire de l’aorte..... 07

2.1. Anatomie générale de l’aorte..... 07

2.2. Histologie de l’aorte..... 08

2.2.1. L’intima..... 08

2.2.2. La media..... 08

2.2.3. L’adventice..... 09

2.3. La matrice extracellulaire de l’aorte..... 10

2.3.1. Définition..... 10

2.3.2. Composantes structurales..... 11

2.3.2.1. La collagène..... 11

2.3.2.2. Protéoglycane..... 11

2.3.2.3. Elastine..... 11

2.3.2.4. Glycoprotéine..... 12

3. Le rearrangement de la matrice extracellulaire de l’aorte..... 12

3.1. Historique..... 12

3.2. Définition..... 12

3.3. Les caractéristiques du réarrangement de la matrice extracellulaire de l’aorte... 13

3.3.1. Mécanisme cellulaire et moléculaire du remodelage.....	13
3.3.1.1. Cellulaire.....	13
3.3.1.1.1. Le remodelage au niveau d'intima.....	13
3.3.1.1.2. Le remodelage au niveau de la media.....	14
3.3.1.2. Moléculaire.....	17
3.4. Les pathologies induites par le réarrangement de la matrice extracellulaire de l'aorte.....	18
3.4.1. Athérosclérose.....	18
3.4.2. Vieillessement.....	18
3.4.3. Anévrisme.....	18
4. Gingembre (<i>Zingiber officinale</i>).....	19
4.1. Historique.....	19
4.2. Description botanique.....	20
4.3. La repartition géographique et la production de Ginger.....	23
4.4. Les molécules bioactives et leurs intérêts.....	23
4.5. L'utilisation thérapeutique de gingembre.....	25

Partie Experimentale

Matériel & méthodes.....	27
1. Matériel biologique.....	27
1. 1. Les rats.....	27
1. 2. La plante.....	27
2. Méthodes.....	27
2.1. Préparation d'un régime du gingembre (<i>Zingiber officinale</i>).....	27
2.3. Sacrifice et prélèvement des échantillons.....	31
2.4. Etudes biochimique.....	32
2.4.1. Dosage plasmatique.....	32
2.4.1.1. CRP.....	32
2.4.1.2. Protéine totale (plasmatique).....	33
2.4.1.3. MDA plasmatique.....	35
2.4.2. Dosage tissulaire.....	36
2.4.2.1. MDA du Coeur.....	37
2.4.2.2. Protéine totale du Coeur.....	38
2.5. Etude histologique.....	40

2.5.1. Fixation des organes.....	40
2.5.2. Déshydratation.....	40
2.5.3. Réalisation des blocs inclusion.....	40
2.5.4. Coupe des organes.....	41
2.5.5. Coloration.....	41
2.5.6. Déshydratation.....	42
2.5.7. Montage.....	42
3. Résultats & Discussions.....	43
3.1. Résultats Physiologiques.....	43
3.2. Résultats Biochimiques.....	45
3.3. Résultats Histologiques.....	52
4. Conclusion & Perspectives.....	59
5. Annexes.....	62
Références Bibliographiques.....	64
Résumé.	

Liste des tableaux:

Tableau 1:	<i>Classification Botanique de Gingembre.....</i>	22
Tableau 2:	<i>Valeurs nutritionnelles du Gingembre.....</i>	25
Tableau 3:	<i>Les composants de l'aliment des rats.....</i>	30
Tableau 4:	<i>Les composants de l'eau minérale « GUEDILA » est de composition moyenne en mg/l.....</i>	30
Tableau 5:	<i>Données des concentrations du BSA pour faire une gamme étalon.....</i>	34
Tableau 6:	<i>Données des concentrations du BSA pour faire une gamme étalon.....</i>	39
Tableau7:	<i>Tableau récapitulatif des résultats du poids des rats.....</i>	43
Tableau8:	<i>Tableau recapitulative des resultants du dosages plasmatiques et tissulaires.....</i>	45

Liste des figures:

Figure 1	<i>La structure de l'homocystéine.....</i>	04
Figure 2	<i>Métabolisme de méthionine.....</i>	06
Figure 3	<i>Schéma de l'aorte.....</i>	07
Figure 4	<i>Structure de la paroi artérielle.....</i>	09
Figure 5	<i>La matrice extracellulaire des artères jeunes.....</i>	10
Figure 6	<i>L'endothélium, situé à l'interface entre le sang et les tissus, reçoit un certain nombre de signaux physiques et mécaniques, puis adapte son comportement et ses différentes fonctions.....</i>	14
Figure 7	<i>Représentation schématique de l'hypertrophie et du remodelage artériel. Dans les deux cas le rapport épaisseur /rayon est augmenté.....</i>	15
Figure 8	<i>Modifications de la lumière artériolaire par le remodelage.....</i>	16
Figure 9	<i>Modifications au cours du vieillissement et des pathologies artérielles.....</i>	19
Figure 10	<i>la production de gingembre en l'Inde.....</i>	20
Figure11	<i>Zingiber officinale Roscoe.....</i>	21
Figure12	<i>Rhizome de gingembre.....</i>	22
Figure 13	<i>Les composants bioactifs de gingembre.....</i>	24
Figure 14	<i>La variété de l'effet protecteur exercé par le gingembre.....</i>	26
Figure 15	<i>Les étapes photographiques de la préparation du régime du gingembre (Zingiber officinale).....</i>	28
Figure 16	<i>Les étapes photographiques du prélèvement sanguin.....</i>	31
Figure 17	<i>Les étapes photographiques du prélèvement des organes (cœur et l'aorte) chez les rats Albinos Wister.....</i>	32

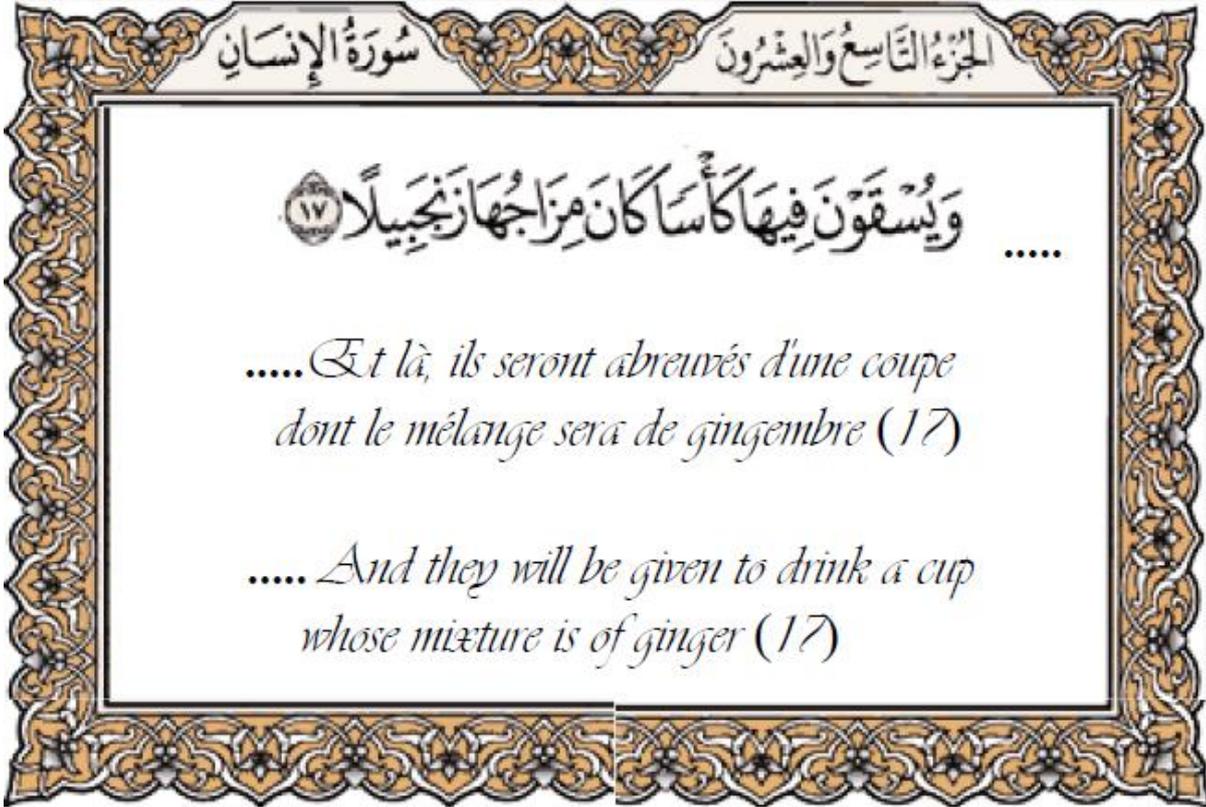
Figure 18	<i>Courbe étalon pour les protéines totales.....</i>	34
Figure 19	<i>Réaction entre MDA et TBA.....</i>	35
Figure 20	<i>Courbe étalon pour les protéines totales (fraction cytosolique du coeur).....</i>	39
Figure 21	<i>Evaluation pondérale des rats lors le période de traitement.....</i>	43
Figure 22	<i>Taux de CRP plasmatique étudiées chez les rats.....</i>	45
Figure 23	<i>Taux de MDA plasmatiques étudiés chez les rats.....</i>	47
Figure 24	<i>Taux de MDA du Coeur étudié chez les rats.....</i>	48
Figure 25	<i>Taux de protéines plasmatiques étudiés chez les rats.....</i>	50
Figure 26	<i>Taux de protéines du Coeur étudiés chez les rats.....</i>	51
Figure27	<i>Coupes longitudinales histologiques de l'aorte thoracique du lot C et Met.</i>	54
Figure 28	<i>Coupes longitudinales histologiques de l'aorte thoracique du lot Met-AO et Met-Z.</i>	55
Figure 29	<i>Coupes longitudinales histologiques de l'aorte abdominale du lot C, Met et Met-AO</i>	56
Figure 30	<i>Coupes longitudinales histologiques de l'aorte abdominale du lot Met-Z.</i>	57

Liste des abréviations:

- ADN:** Acide Désoxyribo –Nucléique.
ATP: Adénosine Tri Phosphate.
ADP : Adénosine diphosphate.
AMP : Adénosine monophosphate
BCT: Le tronc brachiocéphalique.
BHMT : Bétain-homocystéine-methyltransferase
BSA : Bovin Serum Albumine.
B6: Vitamine B6
B12: Vitamine B12
Ca⁺²: Calcium.
CβS : Cystathionine β-Synthétase
CML: Cellules musculaires lisses.
CMLv: Cellules musculaires lisses vasculaires.
CRP: Protéine C-réactive.
DO: Densité Oblique.
GPS: Les glycoprotéine de structure
EDTA: Ethylène diamine tétra-acétique.
FGF : Fibroblast growth factor.
FGF-β: Transforming growth factor beta
GPS: Les glycoprotéine de structure.
HCL: Acide chlorhydrique
Hcy: Homocystéine.
HHcy: Hyperhomo-cystéinémie.
HTA: Hypertension artérielle.
H₂O₂: Peroxyde d'hydrogène.
IL-6 β: Interleukine-6 bêta.
KCL:Chlorure de Potassium
KDa: Kilodalton.
LCA: L'artère carotide commune gauche.
LDL: Low density lipoprotein.
LEE: Limitante élastique externe.
LEI: Limitant élastique interne.
LSA: L'artère sous- clavière gauche.
MAT: Méthionine adenosyl transférase
MDA : Malondialdéhyde.
MEC: Matrice extracellulaire.
MMP- 2 : Métalloprotéinase matricielle.
MT: Million de tonnes.
MTHFR: 5-méthyl tetrahydrofolate-réductase.

NaOH: Hydroxyde de Sodium.
NO: Oxyde Nitrique.
O₂^{•-}: Anion superoxide
OMS: Organisation mondiale de la santé
PDGF: plastelet derivated growth factor
PGs: Protéoglycannes.
PLP: Pyri-doxal 5'-phosphate.
SAH: S-adénosyl-homocystéine.
SAHH: S-adenosylhomocystéine-hydrolase
SAM: S-adénosyl méthionine.
ROS: Espece réactive de l'oxygène.
THF-5: 5 méthyltétrahydrofolate réductase
TNF- α : Tumor necrosis factor-alpha.
TBA: Acide thiobarbiturique.
TCA: Acide trichloroacetique.
UI: Unite international.
Vit : Vitamine.

قال الله تعالى:



صدق الله العظيم

Introduction :

La méthionine (Met) est un acide aminé essentiel et central pour la croissance, le développement normal (**Romer, 2012**), et le précurseur de l'homocystéine (Hcy), qui est synthétisé au cours du métabolisme de Met (**McCully, 1969**). Les principaux facteurs limitant sont les activités enzymatiques et leurs cofacteur vitaminiq (folates, vitamine B6, vitamine B12) (**Cacoub et al ., 2007**).

Depuis 30ans, de très nombreuses études cliniques tant rétrospectives que prospectives ont retrouvé une relation entre Met-Hcy et les maladies cardiovasculaires.

En **1969**, **McCully** a été le premier à émettre l'hypothèse qu'une augmentation de la concentration d'Hcy puisse être associé à une augmentation du risque de maladie cardiovasculaire.

L'hyperhomocystéinémie (HHcy) résultant d'une perturbation métabolique de l'une de ces deux voies (trans-sulfuration et reméthylation) (**Guillant et al ., 2003**), pourrait être un facteur de risque quantitatif, qui peut faire des modifications morphologiques des vaisseaux qui en résultent sont transitoires et réversibles, mais à long terme ces modifications de structure peuvent persister et contribuer à la physiopathologie de certaines maladies vasculaire et désordres cardiovasculaire (**Dzau, 1988 in Lepetit, 2005**).

La protéine C -reactive (CRP) est un marqueur hautement sensible de l'inflammation. Elle constitue une composante importante du processus athérosclérotique (**Hrira et al., 2011**)

Depuis longtemps la lutte contre les pathologies cardiovasculaire fait l'objectif de plusieurs recherches. Toutefois, l'emploi des plantes médicinales a connu un rapide déclin avec l'évènement de la médecine scientifique et l'apparition des médicaments modernes. Mais, à cause des effets indésirables de ces derniers, les gens se tournent de nouveau vers les plantes médicinales (**Gião et al., 2010**).

Leur popularité grandissante a amène les scientifiques à entreprendre de nouvelles recherches essayant d'identifier les principes actifs et mètrent au point une nouvelle variété de médicaments (**Gião et al., 2010**).

Bien que le gingembre (**Zingiber officinale**) a de multiples propriétés médicinales sont mettre a l'actif du rhizome (**Gigon, 2012**). Aujourd'hui, les pharmacopées de différents pays utilisent l'extrait du gingembre pour de nombreuses applications thérapeutiques (**Minaiyan et al ., 2006**).

A la lumière de ces données, notre travail a pour objectif d'apporter des éclaircissements sur la toxicité de la méthionine 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.

Notre travail sera réparti en deux sections, dont la première est une étude bibliographique. Dans son premier chapitre nous présentons la notion de la Met, son métabolisme « cycle Met-Hcy », ses intérêts, sa cytotoxicité.

Nous aborderons dans le deuxième chapitre la Matrice Extracellulaire (MEC) de l'aorte, la structure de l'aorte, les pathologies qui se trouvent au niveau de la MEC de l'aorte.

Dans son troisième chapitre nous montrons le réarrangement de la MEC et ses caractères.

Dernier chapitre sera consacré à la description botanique du gingembre, sa répartition géographique et sa production, ses molécules bioactives et leurs intérêts, son utilisation dans la médecine traditionnelle et ces propriétés biologiques.

La deuxième section est la partie expérimentale, dans une première réflexion nous avons évalué l'effet d'une dose cytotoxique du DL-Met (**400mg/kg/ poid du rat/j**) sur la MEC de l'aorte, en dosant d'une part la molécule de la CRP qui est un marqueur inflammatoire et cardiovasculaire important et en quantifiant le MDA plasmatique et tissulaire (cœur) et D'autre part nous avons recherché d'éventuelles altérations histologique au niveau de deux segments de l'aorte : l'aorte thoracique et l'aorte abdominale.

Le réarrangement de la MEC de l'aorte a été induite par ingestion de dose cytotoxique du DL-Met (**400mg/kg du poid du rat/j**) dans le but d'explorer et d'évaluer les effets thérapeutiques et correcteurs d'une dose cytotoxique du DL-Met installé chez nos animaux.

1. Métabolisme de Méthionine cycle" Méthionine-Homocystéine"

1.1. Définition de Méthionine :

La nature essentielle de la Met dans la nutrition humaine est due à leur rôle unique dans la synthèse des protéines et trans méthylation biologique (**Isralstam et al., 1970 in Finkelstein, 1974**).

La Met est le précurseur de l'Hcy, est un acide aminé soufré intermédiaire dans les voies de méthylation et trans-sulfuration (**McCully, 1969 in Troen et al., 2003**).

1.2. Les intérêts du 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 méthionine cause des restrictions de croissance, des dommages d'organes, et la croissance anormale de la mandibule chez les animaux nouveaux-nés (**Romer, 2012**).

Met qui est repris de la nourriture riche en protéines, est entre autres nutriments indispensables pour les réactions de trans méthylation biologique, la synthèse des polyamines, et la traduction des protéines et est métabolisé par le cycle de méthylation (**Brosnan, 2006 in Romer, 2012**).

1.3. Métabolisme du Méthionine « cycle méthionine –homocystéine » :

Dans les cellules de métabolisme de l'Hcy est dérivé de la méthionine après son utilisation en tant que donneur de groupe méthyle dans la réaction de méthylation biologique (**Troen et al., 2003**).

Dans le métabolisme de Met/Hcy, il existe une relation étroite entre le métabolisme de Met / Hcy et le métabolisme des folates, où la Met est transformée de nouveau en Hcy (**Fig.1**) (**Courcy, 2005**).

Hcy est un acide aminé soufré découverte en **1933** par **DU vigneandi** qui n'est pas retrouvé de la structure des protéines (**Guilland et al., 2003**), cette acide aminé produit par la déméthylation de la Met (**Cortes & Motti., 2001 in Levasseur et al., 2009**), c'est-à-dire est un intermédiaire de métabolisme cellulaire de la Met, il est présent essentielle dans une alimentation quotidienne équilibré (**Louvain, 2003**).

L'Hcy jouant un rôle clé dans le métabolisme de la Met, dans la synthèse des acides nucléiques, dans la méthylation des protéines ainsi que dans la synthèse des neurotransmetteurs et des phospholipides (**Brattstrom et al., 1984 in Levasseur et al., 2009**).

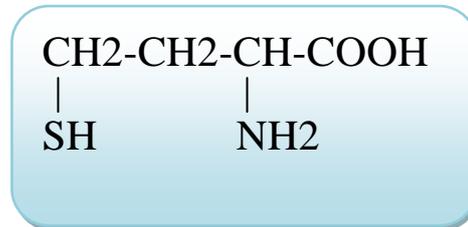


Figure 1: *La structure de L'Homocystéine (Levasseur et al., 2009).*

Le métabolisme de L'Hcy comme tous les métabolismes peut être catabolisée selon les voies métaboliques (**Cortese & Motti., 2001 in Levasseur et al., 2009**).

1.4. Voie de méthylation " biosynthèse de l' homocystéine " :

L'Hcy est formée par la voie enzymatique de synthèse de la S-adénosyl méthionine (SAM) (**Mudd et al., 1975 in Guillard et al., 2003**).

Il est le principal donateur de groupes méthyles dans de nombreuses réactions biologiques "ADN, protéines, hormones....etc." (**Demuth, 2000**).

1.5. Catabolisme de l' homocystéine :

L' Hcy est catabolisée par deux voies hépatique, d'égale importance sur le plan quantitatif des voies de trans-sulfuration et de reméthylation de métabolisme de la Met (**Fig.2**) (**Cortese et al., 2001 in Levasseur, 2009**).

1.5.1. La voie de trans-sulfuration :

Dans la trans-sulfuration, l'Hcy transfère son thiol en deux étapes à une sérine qui deviendra alors une cystéine (**Cortese et al., 2001 in Levasseur, 2009**).

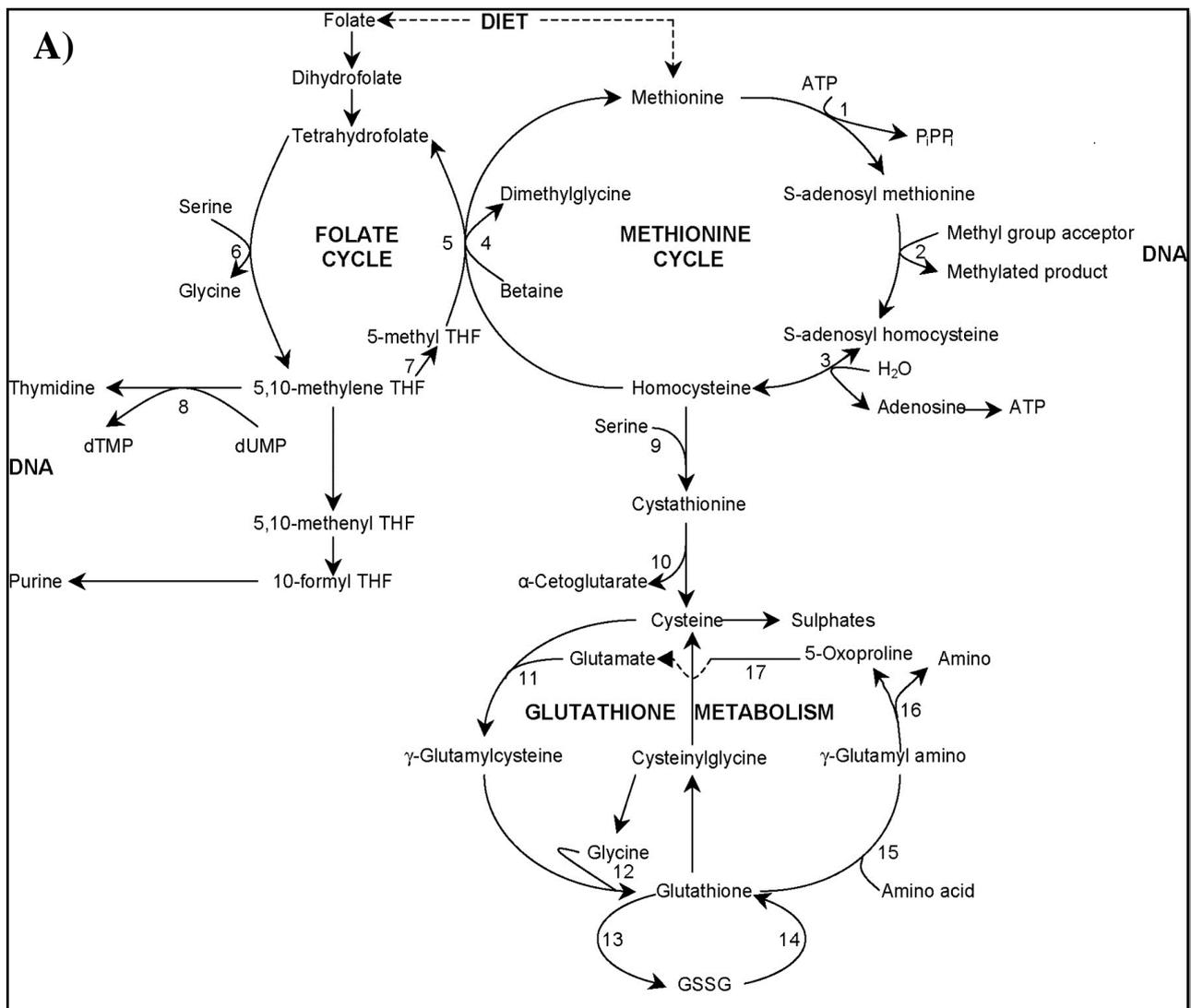
Dans cette voie l'Hcy se condense avec la sérine pour donner la cystathionine sous l'action de la cystathionine β -synthétase, dépendant de pyri-doxal 5'-phosphate (PLP), la forme active de la vitamine B6 la cystathionine est ensuite hydrolysée en cystéine et α -cetobuty-rate par une enzyme dépendant du PLP, la γ -cystathionase (**Mudd & Poole., 1975 in Guillard et al., 2003**).

1.5.2. La voie de reméthylation :

L'Hcy reméthylée en Met selon deux réactions enzymatiques :

- 5- méthyl tetrahydrofolate-homocystéine méthyl transférase (méthionine synthétase), qui demande le besoin des :
 - Folates et la vitamine B12 comme cofacteur.
 - Bétaine-homocystéine méthyl transférase qui demande le besoin de la bétaine et le métabolite de la choline (**Demuth, 2000**).

La reméthylation implique la 5- méthyl tetrahydrofolate-réductase (MTHFR) : la vitamine B12 comme coenzyme permet la resynthèse de la Met à partir de L'Hcy (**Cortese & Motti ., 2001 in Levasseur et al., 2009**).



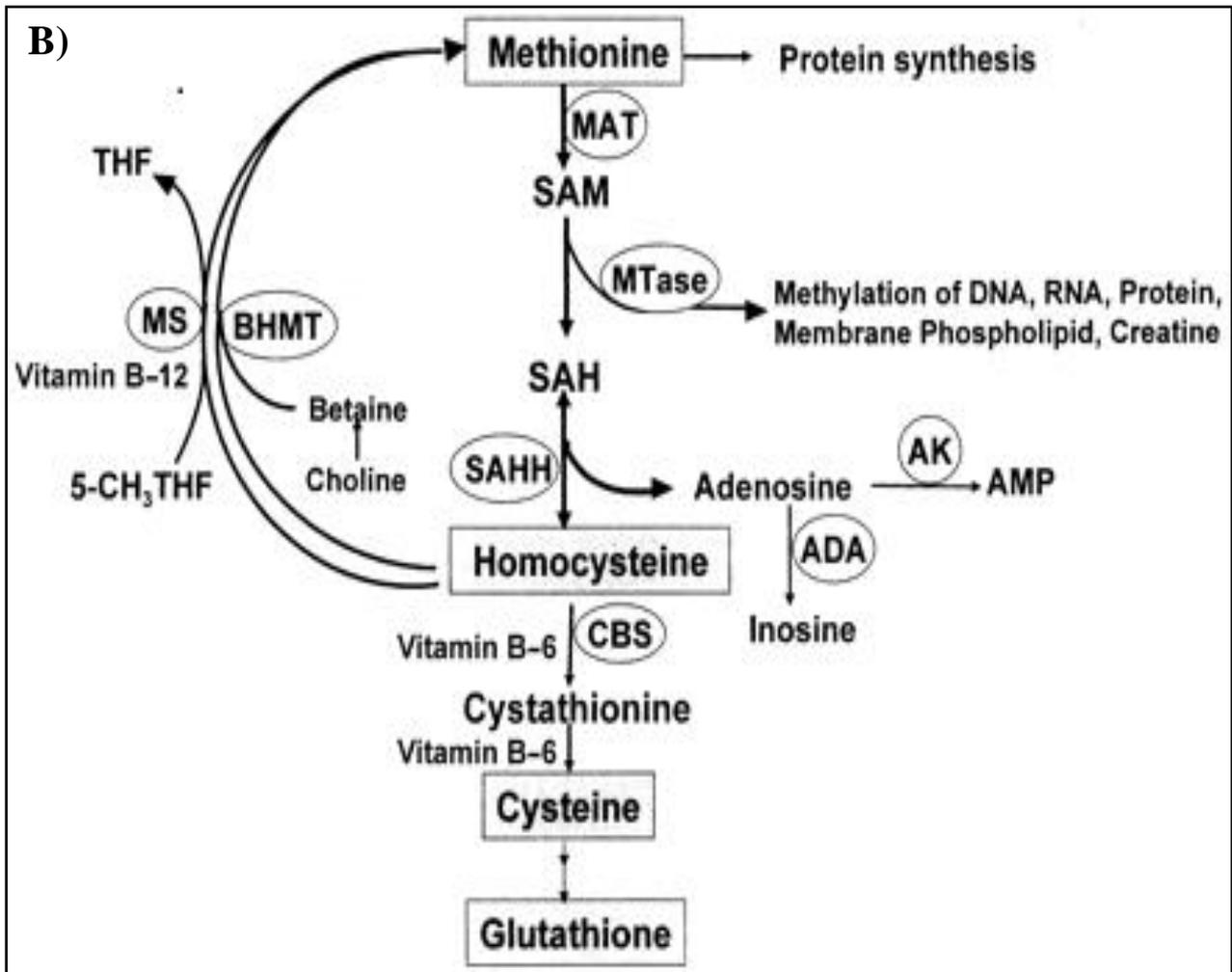


Figure 2 : Métabolisme de la méthionine.

1.6. La cytotoxicité de la Méthionine :

Le mécanisme possible de la toxicité de l'Hcy, hyperhomocystéinémie (HHCy) est un facteur de risque pour les maladies cardiovasculaire dans la population générale (Alessandra et al., 2003), il a été modifié génétiquement la première fois en 1995 par Watanabe et al (Watanabe et al., 1995).

L' HHCy résultant d'une perturbation métabolique de l'une de ces deux voies (trans-sulfuration, reméthylation) (Guilland et al., 2003).

La concentration de l' Hcy présent dans le sang en micro molaire, peut avoir des effets toxiques de mécanismes généraux possibles, ces mécanismes comprennent le stress oxydatif (accumulation de son précurseur, la S-adenosyl- homocystéine, un inhibiteur puissant des réactions de trans-méthylation) (Alessandra et al., 2003).

2. La matrice extracellulaire de l'aorte

2.1. Anatomie générale de l'aorte :

L'aorte est la plus grosse artère du corps humain (Gray, 1918 in Sylvie, 2014).

Il est commun de caractériser l'aorte en deux parties : l'aorte thoracique, qui naît directement après le ventricule Gauche et duquel elle est séparée par la valve aortique, et l'aorte abdominale qui est son prolongement, à partir du diaphragme et jusqu'à la bifurcation des artères fémorales (Fig. 3) (Johnston et al., 1991; Gray, 1918 in Sylvie, 2014).

Chez les adultes sains, les diamètres aortiques moyens rapportés sont : de 35 à 39 mm au niveau de la racine, de 25 à 37 mm au niveau de l'aorte ascendante, de 14 à 29 mm au niveau de l'aorte descendante (Johnston et al., 1991 & Gray; 1918 in Sylvie, 2014).

Chez un adulte saï au repos, le débit sanguin est en moyenne 6,4 L/min (70-90 ml de sang éjecté par systole pour une moyenne de 65 pulsations/min) (Ganong, 2005 in Sylvie, 2014).

La pression artérielle oscille en moyenne entre 120 mm Hg en systole et 70 mm Hg en diastole. La vitesse du sang dans l'aorte ascendante saine est en moyenne de 40 cm/s, les valeurs oscillant de 120 cm/s en systole à des valeurs faiblement négatives en diastole.

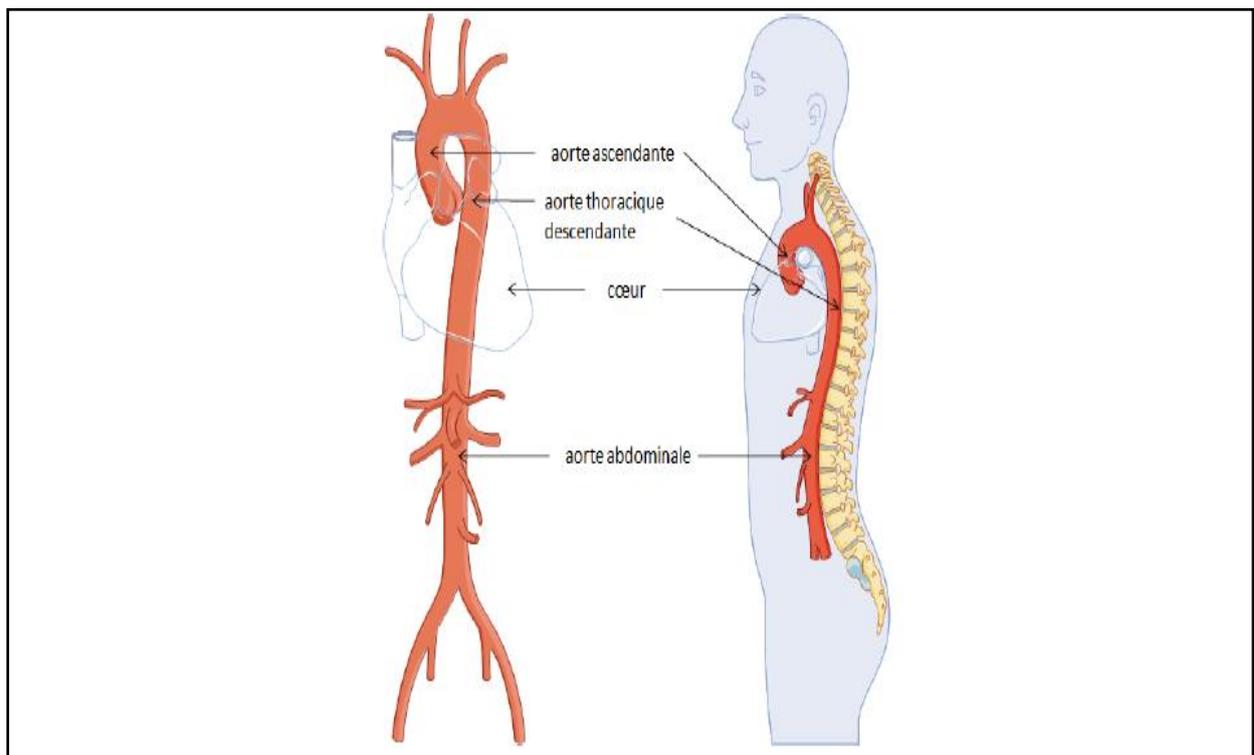


Figure 3 : Schéma de l'aorte (www.orpha.net).

.2.2. Histologie de l'aorte :

Les vaisseaux sanguins possèdent tous une architecture de base commune .Ils sont constitués de morphologiquement distinctes, de l'intérieur vers l'extérieur du vaisseau : l'intima, le média et l'adventice (**Fig. 4**).

Chacune de ces tuniques est constituée d'un type cellulaire différent et d'une MEC spécifique .l'importance et la complexité de ces trois tuniques dépendent du vaisseau sanguin et peuvent être très importants ou réduites à une simple monocouche cellulaire.les vaisseaux, comme tous les autres organes sont vasculaires et innervés (**Alexander, 1998 in Lepetit, 2005**).

2.2.1. L'intima :

L'intima est la partie la plus interne de la paroi, est principalement constituée de l'intérieur vers l'extérieur, d'une monocouche de cellules endothéliales et d'un fine couche de tissus conjonctif appelée lame basale. (**Alexander, 1998 in Lepetit, 2005**).

Ces cellules endothéliales sont directement en contact avec le sang circulant et donc avec les métabolites, les hormones, les facteurs neurohumoraux (**Alexander, 1998 in Lepetit, 2005**).

2.2.2. La média :

Le média, partie intermédiaire de la paroi est séparée de l'intima par la limitant élastique interne (LEI) .C'est la partie la plus épaisse de la paroi vasculaire (**Alexandre, 1998 in Lepetit, 2005**).

Elle contient exclusivement des CML et une MEC constituée majoritairement d'élastine de collagène (**Wolinsk, 1967 in Stéphane, 1997**).

Les cellules sont organisées en feuillet et sont parallèles les unes aux autres, sont associées entre elles par une charpente de tissus conjonctif, les CML de la media ont un double rôle, contractile et sécrétoire (**Alexandre, 1998 in Lepetit, 2005**).

La MEC du média contient également du collagène de types I et III et des protéoglycanes. De par sa composition cellulaire et matricielle, le média est responsable de la contraction et de l'élasticité vasculaires, d'élastine de collagène (**Pugsley, 2000 in Moreau, 2010**).

2.2.3. L'adventice :

L'adventice, partie la plus externe de la paroi est peu ou très présente selon le type de vaisseaux. Son organisation est à peu près la même quelque soit le type de vaisseau. (Alexandre, 1998 in Lepetit, 2005).

L'adventice est constitué de fibroblastes et d'un tissu conjonctif lâche, formé de fibres de collagène et de quelques fibres élastiques épaisses (Braquet et al.; 1994 & Beagehold 1998 in Schneider, 2011).

L'adventice des artères est parcouru par ce système capillaire qui apport les nutriments à la cellule les plus éloignées de la lumière du vaisseau. Il permet par ailleurs la fixation des vaisseaux aux tissus de voisinage (Alexandre, 1998 in Leptit, 2005).

Des études récentes ont montré que l'adventice est un compartiment capable de détecter les lésions ou dégâts de la paroi vasculaire et contient des cellules pro génitrices pouvant se différencier en CMLVs pour repeupler la média et l'intima (Stenmark, 2006 & Torsney, 2005 in Moreau, 2010).

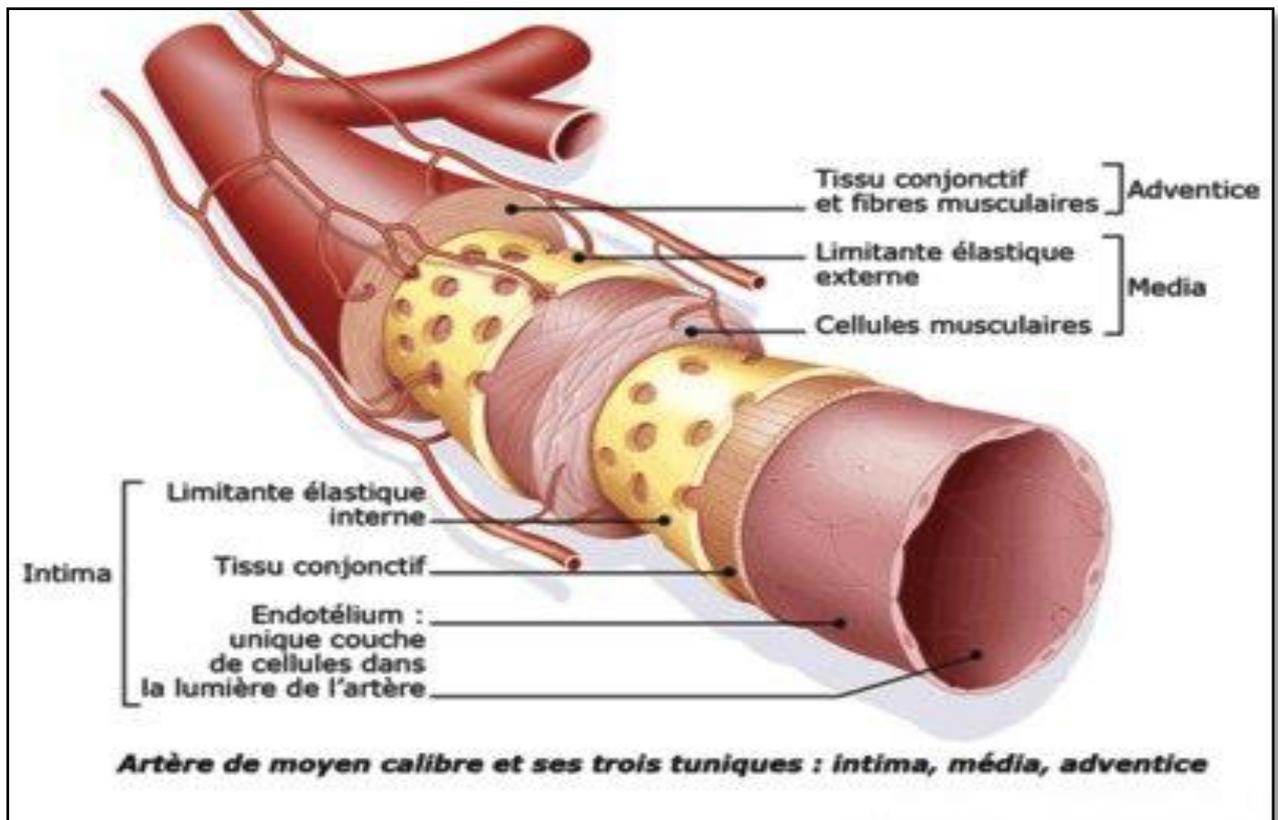


Figure 4 : Structure de la paroi artérielle (<http://www.sanofi.fr>).

2.3. La matrice extracellulaire de l'aorte :

2.3.1. Définition :

La MEC est un assemblage de macromolécules (de nature protéique et glucidique) qui lient entre elles des cellules homologues ou hétérologues et les organisent en tissus (seuls les êtres unicellulaires n'ont pas de MEC) (**Jacob, 2006**).

La MEC est plus ou moins importante et de composition très différente selon le tissu considéré où les compositions macromoléculaires et les architectures structural de la matrice extracellulaires sont typiquement et spécifiquement pour chaque tissu (**Muiznieks & Kelley, 2013 in Jacob, 2006**) : le derme et les tendons sont presque exclusivement constitués de matrice extracellulaire, le cerveau en contient très peu. (**Jacob, 2006**).

Les macromolécules de la MEC sont regroupées en quatre catégories : les collagènes, les protéoglycanes, l'élastine et les glycoprotéines de structure. La proportion de chacun de ces éléments est très variable selon le tissu considéré (**Jacob, 2006**).

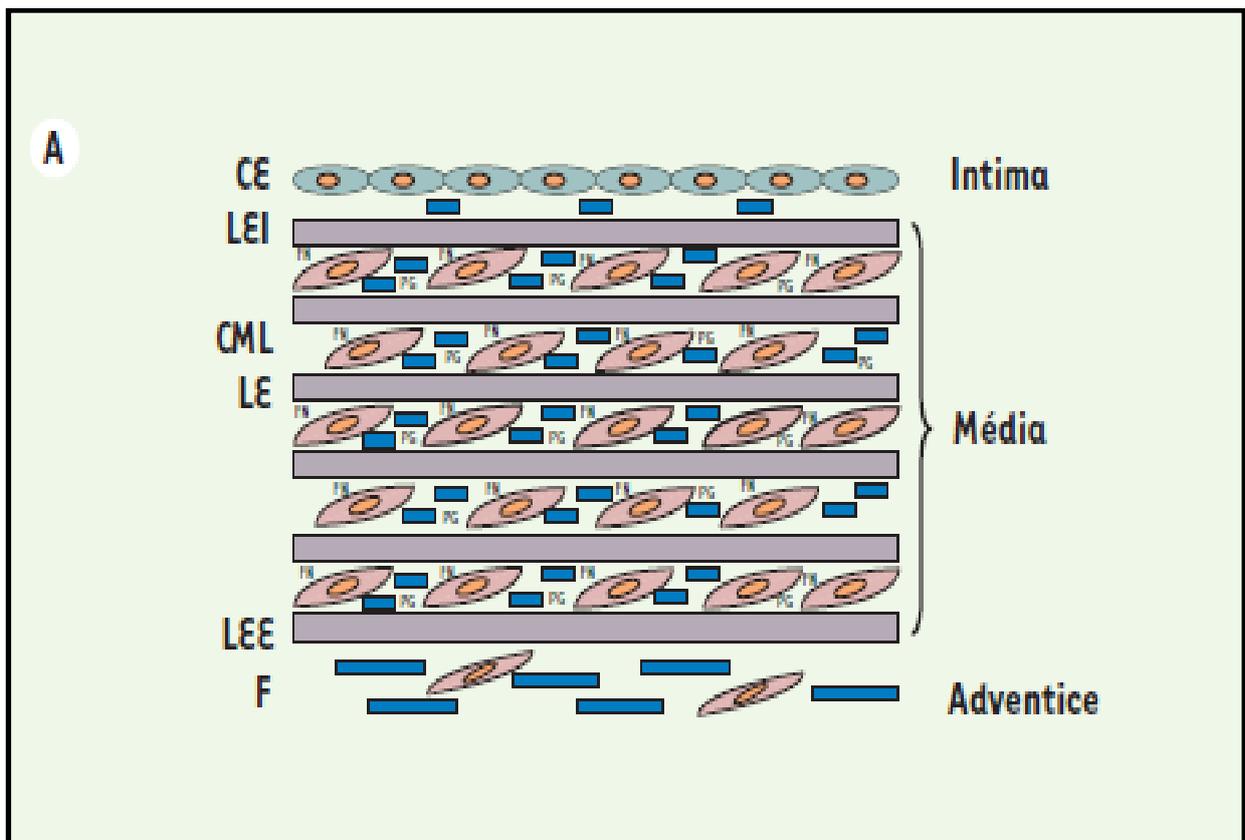


Figure 5 : La matrice extra cellulaire des artères jeunes (**Jacob; 2006**).

2.3.2. Composantes structurales :

2.3.2.1. Le collagène :

Le collagène est la protéine la plus abondante du règne animal et représente **30%** des protéines totales chez l'humain (**Brodsky, 1997 in Moreau, 2010**).

Il existe deux types de collagène, les collagènes fibrillaires et les collagènes non –fibrillaires.

Chaque molécule de collagène est un homotrimère ou un hétérotrimère composé de trois chaînes α , ayant un ou plusieurs domaines en triple hélice.

La répétition du triplet (Gly-X-Y, X étant le plus souvent une proline et Y une hydroxyproline) sur les trois chaînes α permet cette conformation en triple hélice (**Lozzo, 1998 in Jacob, 2006**).

2.3.2.2. Protéoglycane :

Les protéoglycanes, anciennement désigné par le terme mucopolysaccharides, sont des chaînes protéiques sur lesquelles sont liées une à plusieurs dizaines de chaînes glycosaminoglycanes. (**Lozzo, 1998 in Jacob, 2006**).

Les protéoglycanes sont capables d'interagir avec d'autres molécules de la MEC, en plus de participer à son assemblage. De plus, ils confèrent différentes propriétés aux tissus, comme l'hydratation et la filtration.

L'hydratation est due aux glycosaminoglycanes, qui, étant chargés négativement, sont capables de lier plusieurs molécules d'eau. Au niveau cellulaire, ils peuvent réguler différentes activités, telles que la prolifération, la différenciation, l'adhésion et la migration.

Ils sont également impliqués dans la rétention, la rétention lipidique et le développement de l'athérosclérose (**Derbali, 2010 & Williams;1995 in Moreau, 2010**).

2.3.2.3.Élastine :

L'élastine est le composant majeur des fibres élastiques ; elle est associée à des microfibrilles composées de glycoprotéines de structure comme les fibrillines et les MAGP (microfibril-associated glycoprotéines). (**Kielty et al., 2002 in Jacob, 2006**).

Il s'agit d'une protéine insoluble, amorphe, hydrophobe et fortement réticulée. Le Précurseur de l'élastine est la trop élastine, une protéine soluble de **72-kDa** synthétisée principalement par les CMLVs, mais également par les fibroblastes et les cellules endothéliales (**Arribas et al., 2006 in Moreau, 2010**).

2.3.2.4. Glycoprotéines :

Les glycoprotéines de structure sont des protéines sur lesquelles sont greffées de courtes chaînes glucidiques (**Chothia & Jones, 1997 in Jacob, 2006**).

Les principales glycoprotéines matricielles sont la fibrinectine, la vitronectine, la thrombospondine, la ténacines, l'entactines, nidogène et la laminine. Elles sont toutes présentes au niveau de la MEC des parois vasculaires (**Ruaslahti, 1987 in Lepetit, 2005**).

3. Le réarrangement de la matrice extracellulaire de l'aorte

3.1. Historique :

Le concept de remodelage vasculaire est apparu à la fin des années 1980 (**Baumbach, 1989 in Lepetit, 2005**), il a été proposé initialement par Baumbach et Heistad pour expliquer comment la lumière des artérioles cérébrales pouvait être réduite, sans augmentation de la surface sectionnelle de la paroi (**Baumbach & Heistad, 1989 in Laurent & al., 1997**).

Et fut décrit pour la première fois sur des artérioles cérébrales de rats hypertendu par Baumbach et coll (**Baumbach, 1989 in Lepetit, 2005**).

3.2. Définition :

Le réarrangement de la MEC de l'aorte traduit des modifications irréversibles de la structure des vaisseaux d'adulte, ou à des lésions vasculaires.

En effet, la paroi vasculaire est capable de percevoir des modifications de son environnement, d'intégrer ces signaux par des communications intracellulaire et de modifier sa structure et sa fonctions grâce à la production locale de médiateurs (**Gibbon, 1994 in Lepetit, 2005**).

Il existe un remodelage vasculaire lent, progressif et irréversible du au vieillissement de l'organisme. Le système cardiovasculaire n'est pas épargné et le compartiment artériel supporte des modifications importantes au cours du temps (**Lakhta, 1987 in Lepetit, 2005**).

Les modifications morphologiques des vaisseaux qui en résultent sont transitoires et réversibles mais à long terme ces modifications de structure peuvent persister et contribuer à la physiopathologie de certaines maladies vasculaire et désordres cardiovasculaire (**Dzau , 1988 in Lepetit, 2005**).

3.3. Les caractéristiques du réarrangement de la matrice extracellulaire de l'aorte :

3.3.1. Mécanisme cellulaire et moléculaire du remodelage :

Les travaux sur la physiologie de MEC de l'aorte ont fait distinguer deux concepts majeurs dans les pathologies vasculaires : le dysfonctionnement endothélial et le remodelage de la paroi artérielle concernant plus particulièrement la média (**Lepetit, 2005**).

3.3.1.1. Cellulaire :

3.3.1.1.1 Le remodelage au niveau d'intima :

➤ L'endothélium :

L'endothélium occupe une place stratégique d'interface entre le sang et les organes vascularisés. Il est sensible aux facteurs transportés par le plasma, au contact avec les éléments figuré du sang en particulier les plaquettes et les leucocytes et enfin aux pressions infligées par le débit sanguin (**Lepetit, 2005**).

Il joue un rôle fondamental dans la régulation des mécanismes de l'hémostase, de l'inflammation, de la prolifération cellulaire et de la contractilité vasculaire (**Nabel, 1991 in Lepetit, 2005**) Parce qu'il est sain et surtout continu il protège une surface endoluminale non adhésive pour les cellules circulantes et antithrombotique (**Rodgers, 1988 in Lepetit, 2005**).

Cependant, suite à une augmentation des forces de cisaillement, il peut abandonner le contrôle de l'adhésion des plaquettes et leucocytes générant ainsi des thromboses et des processus inflammatoires. Son altération conduit également à l'exposition directe les CML sous jacentes aux facteurs circulants vasoactifs, prothrombotique, inflammatoire et mitogénitique et profibrosants (**Lepetit, 2005**).

Bien que l'endothélium a une participation essentielle dans les pathologies vasculaire, le compartiment de la paroi subissent le plus de remaniement est la média (**Lepetit, 2005**).

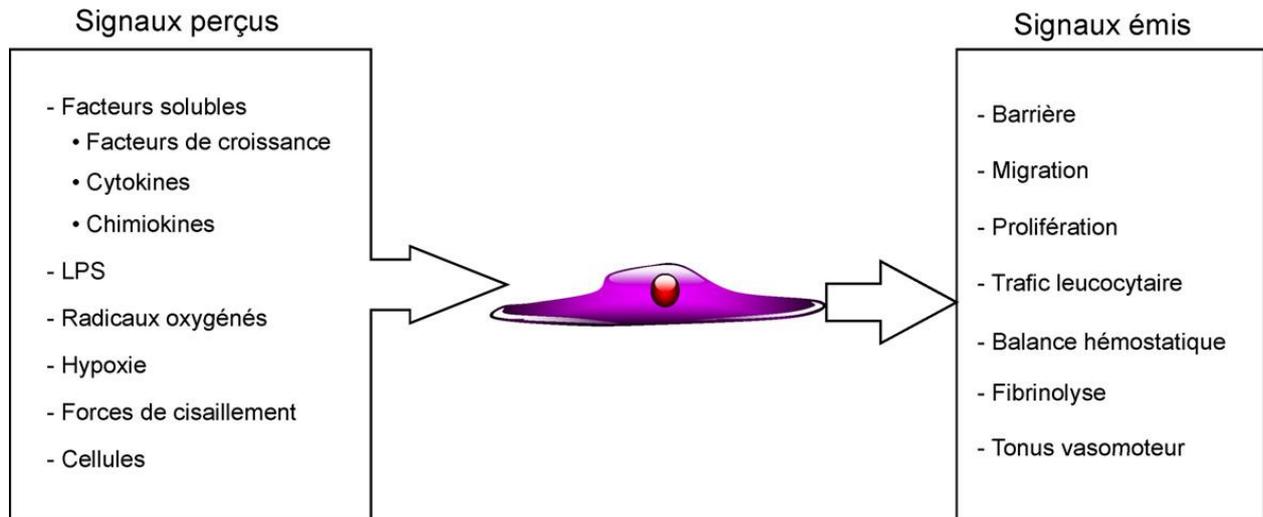


Figure 6 : L'endothélium, situé à l'interface entre le sang et les tissus, reçoit un certain nombre de signaux physiques et mécaniques, puis adapte son comportement et ses différentes fonctions (Ait-Oufella et al., 2008).

3.3.1.1.2. Le remodelage au niveau de la média:

➤ Les cellules musculaires lisses:

CML sont douées d'une grande plasticité, le processus de remodelage vasculaire se caractérise principalement par un réarrangement des CML, parallèlement à l'augmentation de production de composant MEC (Lepetit, 2005).

Normalement, elles répondent aux stimulations hormonales ou hémodynamiques par une contraction ou relaxation (**phénotype contractile**) (Lepetit, 2005). Mais parfois elles peuvent soit s'ypertrophier, soit se mettre à proliférer et à migrer vers l'intima (**phénotype synthétique**) (Lepetit, 2005).

L'**hypertrophie** se caractérise par une augmentation de la masse cellulaire résultant d'une élévation de la synthèse protéique consécutive soit à une longue exposition à des facteurs vasoconstricteurs tel que l'angiotensine II, la trombine, les catécholamines et l'endothéline, soit en réponse à une augmentation de pression dans les larges des vaisseaux (HTA) (Lepetit, 2005).

L'**hyperplasie** se caractérise par prolifération excessive due à une stimulation par des agents de croissance par exemple : le PDGF, le FGF, le TGF- β consécutive à une lésion vasculaire (Berk, 2001 in Lepetit, 2005).

Le TGF- β a aussi la particularité d'être un facteur profibrosant induisant la synthèse de composé matriciel, tel que le versican, le collagène, la fibronectine par les CML vasculaire (**Berk, 2001 in Lepetit, 2005**). Ainsi que au cours du vieillissement, l'intima et la média s'épaississent (**Jacob, 2006**) (**Fig.7**).

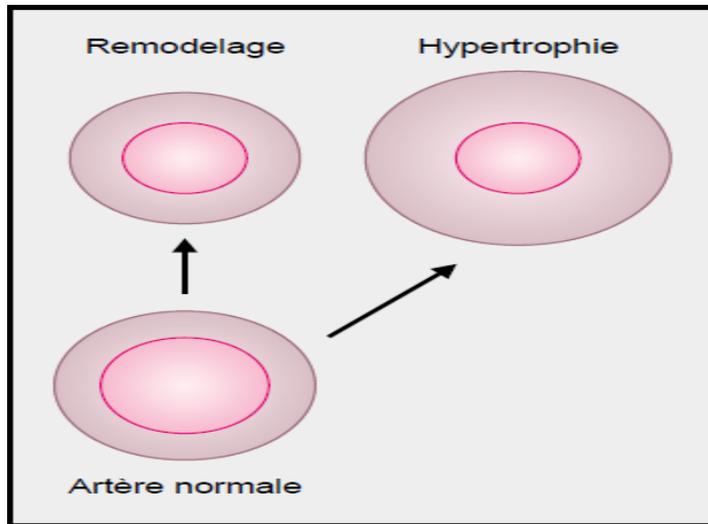


Figure 7: Représentation schématique de l'hypertrophie et du remodelage artériel. Dans les deux cas le rapport épaisseur /rayon est augmenté (**Laurent et al., 1997**).

Le plus souvent, le remodelage aboutit à la diminution ou à l'augmentation de la lumière des vaisseaux et, que la section pariétale est augmentée, inchangée ou réduite, on distingue plusieurs types de remodelage (**Fig. 8**) :

- **Hypertrophie** : au cours de ce remodelage la quantité de matériau étant augmenté (**Laurent et al; 1997**), qui induit par une augmentation de pression (**Gibbon, 1994 in Lepetit, 2005**).
- **eutrophie** : le rapport épaisseur/ rayon est modifié sans changement de la quantité ou des caractéristiques du matériau pariétal (**Laurent & al., 1997**).
- **hypotrophie** : induit par une diminution de pression (la quantité des matériaux diminue) (**Laurent et al., 1997**).
- **Hyperplasique** : la formation d'une néointima en réponse à une lésion endothéliale (**Gibbon, 1994 in Lepetit, 2005**).
- ✚ lorsque la lumière est réduite, il s'agit de remodelage « interne » (**inward remodeling**), et lorsque la lumière est augmentée, il s'agit de remodelage « externe » (**outward remodeling**), (**Laurent et al., 1997**).

Le remodelage hypertrophie correspond à un épaissement du **média sans modification** du rayon externe du vaisseau alors que le remodelage **eutrophie** correspondant à la réduction du diamètre externe de l'artère par une réorganisation structurale des éléments cellulaires et non cellulaire de la paroi vasculaire, sans modification de l'épaisseur du média. Ces deux types de remodelage participent au développement d'une HTA et contribuent à son aggravation (Mulvany, 1996 in Lepetit, 2005).

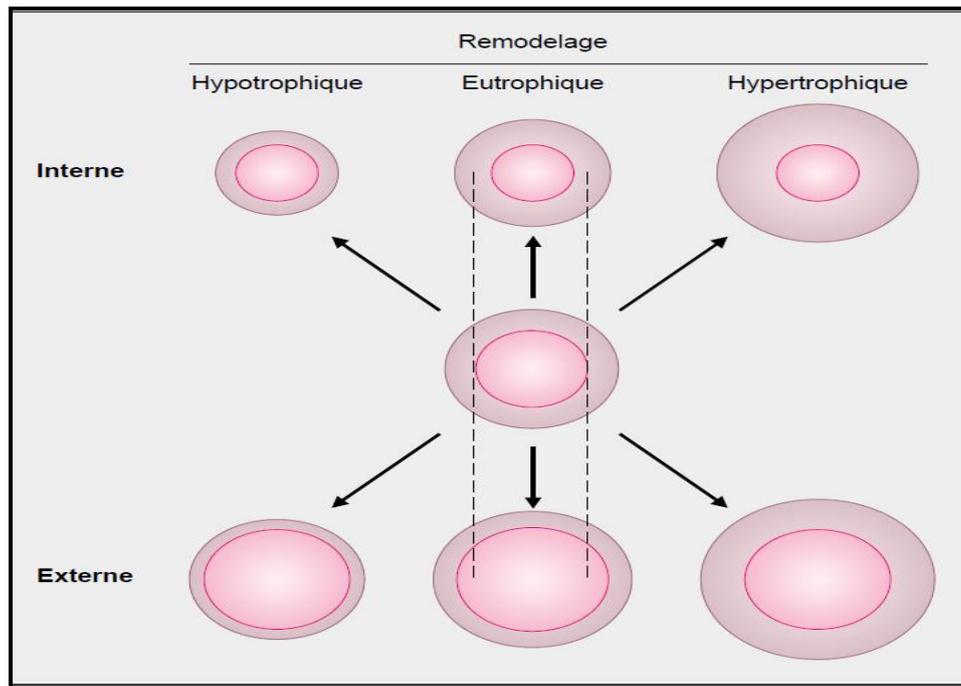


Figure 8 : *Modifications de la lumière artériolaire par le remodelage (Laurent et al., 1997).*

La diminution de la lumière des vaisseaux peut survenir suite à une agression de l'endothélium qui entraîne la formation d'une néointima. Ce type de remodelage correspond à un phénomène de réparation non contrôlée.

Les lésions néointima les correspondent à de nouvelles structures vasculaires composées des CML, et d'éléments matriciels, localisés entre la média et l'intima des vaisseaux. L'infiltration de cellules inflammatoires et thromboses sont souvent associées à ce type de remodelage (Lepetit, 2005).

3.3.1.2. Moléculaire :

Le remodelage vasculaire est un processus actifs et complexe qui englobe différents mécanisme tel que la mort, la migration et la prolifération cellulaire ainsi que dégradation et la production de MEC. **(Lepetit, 2005).**

L'équilibre entre synthèse et dégradation de la MEC apparait ainsi centrale dans les phénomènes de remodelage vasculaire, aux quel participe l'ensemble des cellules vasculaire et circulantes en synthétisant des composés matriciels et protéase (et leur inhibition) qui les dégradent **(Lepetit, 2005).**

Le catabolisme des macromolécules de la MEC fait intervenir diverses protéases. Certaines (la métalloprotéinase matricielle MMP-2, par exemple), est synthétisée et sécrétée par les cellules mésenchymateuses et les cellules épithéliales **(Jacob, 2003 in Jacob, 2006).**

Mais, de par le contrôle de l'étape d'activation du zymogène et l'inhibition de son activité par les inhibiteurs synthétisés par les mêmes cellules, l'activité de la MMP-2 est très faible et le catabolisme de la MEC, lent.

Au cours du développement de diverses pathologies liées au vieillissement, d'autres enzymes (élastinolytiques, collagénolytiques...) sont détectables dans les tissus lors des phases inflammatoires aiguës ou chroniques. Celles ci sont synthétisées et sécrétées par les cellules inflammatoires (polymorphonucléaires neutrophiles, macrophages) ou néosynthétisées par les cellules musculaires lisses stimulées par les cytokines pro-inflammatoires (IL-1 β , TNF- α ...) **(Galis &Khatres, 2002 in Jacob, 2006)**

Les activateurs du plasminogène tPA ou uPA peuvent participer à la dégradation de la MEC si la concentration tissulaire de plasminogène est augmentée **(Michel, 2003 in Jacob, 2006)**

La plasmine formée dégrade directement (les glycoprotéines de structure, par exemple) ou indirectement (en activant les métalloprotéinases matricielles) divers composants de la MEC **(Michel, 2003 in Jacob, 2006).**

La protéolyse péricellulaire des glycoprotéines d'adhésion induit l'anoïkis des cellules, c'est-à-dire l'apoptose consécutive à la rupture des communications entre les cellules et leur environnement **(Michel, 2003 in Jacob, 2006)**

Ce processus est en partie responsable de la disparition des cellules musculaires lisses de la paroi anévrismale **(Michel, 2003 in Jacob, 2006)**

La dégradation des macromolécules de la MEC génère la formation de peptides dont les matrikines qui ont des propriétés biologiques propres et modulent la prolifération et la migration cellulaire, la production des protéases et l'apoptose des cellules **(Maquart et al, 2005 in jacob, 2006).**

3.4. Les pathologies induites par le réarrangement de la matrice extracellulaire de l'aorte :

3.4.1. Athérosclérose :

Le terme *athérome*, du grec *athera* (« bouillie de farine ou de gruau »), est proposé pour la première fois par Von Haller en **1755**. L'OMS (**1954**) définit l'athérosclérose comme une association variable de remaniements de l'intima des artères de gros et moyen calibre consistant en une accumulation locale de lipides, de glucides, de sang et de produits sanguins,

De tissu fibreux et de dépôts calcaires, le tout s'accompagnant de modifications du média (**Giral, 1998 in Traoré, 2008**).

L'athérosclérose est loin d'être une maladie des temps modernes, puisque des plaques d'athérome ont été identifiées sur des corps momifiés égyptiens (**Traoré, 2008**).

3.4.2. Vieillessement:

Le vieillissement dans les grands artères, ces les principales altérations observées chez l'homme comme chez les animaux, sont l'augmentation de la lumière artérielle, l'épaississement de l'intima-media, l'augmentation de la rigidité artérielle et le dysfonctionnement des cellules endothéliales (**Lakatta & Levy, 2003**).

3.4.3. Anévrisme :

Dans l'anévrisme les élastiques sont intensément hydrolysées et les CML disparaissent, l'épaisseur du média diminuée et l'artère se dilate ; l'adventice s'épaissit du fait de la synthèse de collagène par les fibroblastes. Un thrombus est le plus souvent associé à la paroi anévrismale (**Jacob, 2006**).

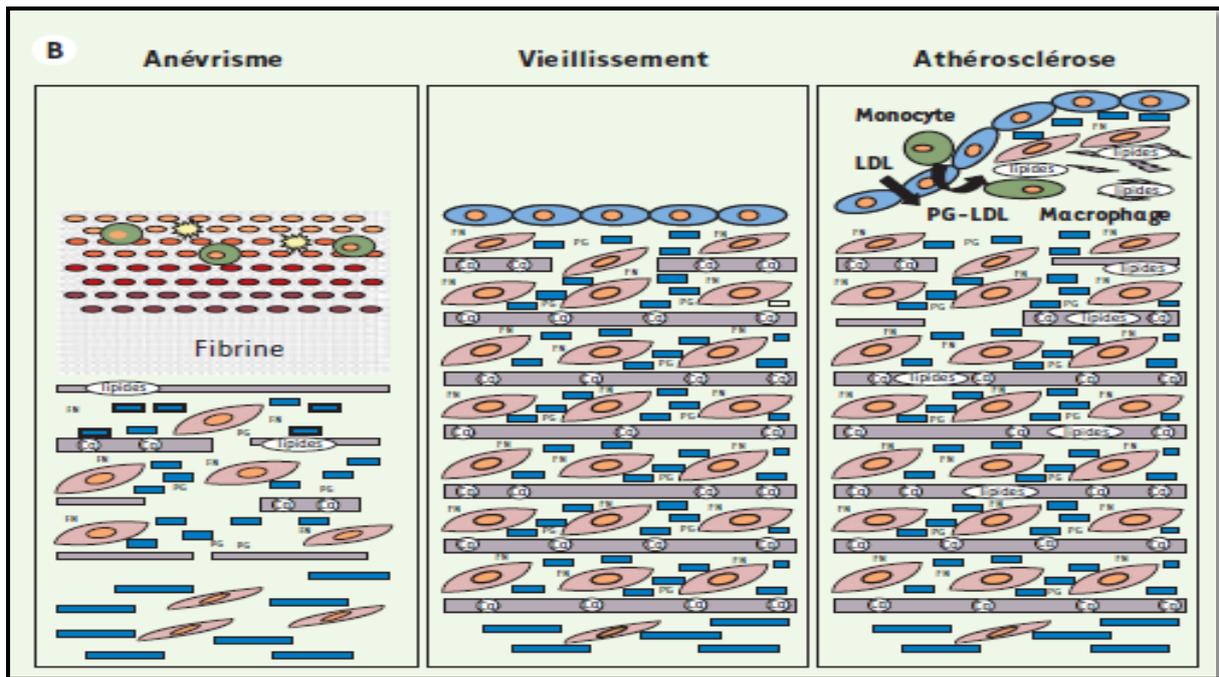


Figure 9 : Modifications au cours du vieillissement et des pathologies artérielles (Jacob ; 2006).

4. Gingembre (*Zingiber officinale*) :

4.1. Historique :

Le gingembre c'est une plante condimentaire et médicinale depuis plus de **3000** ans, cette épice orientale a probablement traversé la première fois la mer Méditerranée grâce aux phéniciens pour gagner l'Europe durant l'Empire romain dès le premier siècle (Gigon, 2012).

Elle entrainait déjà dans la composition des techniques de momification pratiquées dans l'Egypte antique, de là, le gingembre s'est ensuite rapidement répandu grâce à son commerce à partir de toute l'Asie du Sud-Est, jusqu'en Afrique de l'Ouest et aux Caraïbes (Gigon, 2012).

Les Indiens et les Chinois sont soupçonnés d'avoir produit du gingembre comme une racine tonique depuis plus de **5000** ans pour traiter de nombreuses affections, et cette plante est maintenant cultivée dans les régions tropicales humides, avec l'Inde étant le plus grand producteur (Bode & Dong, 2011) (Fig10). Le gingembre a été utilisé comme agent aromatisant longtemps avant l'histoire à être officiellement enregistré (Bode & Dong, 2011).

Il avait un rôle très important dans le commerce et a été exporté de l'Inde à l'Empire romain il y a plus de **2000** ans, où il a été particulièrement apprécié pour ses propriétés médicinales. Le gingembre a continué à être un produit très recherché en Europe, même après la chute de l'Empire romain,

avec des marchands arabes contrôler le commerce gingembre et autres épices pendant des siècles (**Bode & Dong, 2011**).

Le gingembre a été tellement appréciée aussi par les Espagnols qu'ils ont établi des plantations de gingembre en Jamaïque dans les années **1600** (**Kemper, 1999**).

Bien que dans les **XIII^e** et **XIV^e** siècles, la valeur d'un livre de gingembre était l'équivalent du coût d'un mouton. En époque médiévale, il a été importé sous forme conservée pour être utilisé dans les bonbons. La reine Elizabeth I d'Angleterre est créditée de l'invention de l'homme en pain d'épice, qui est devenu une friandise de Noël populaire (**Bode & Dong, 2011**).

Mais aujourd'hui le gingembre est cultivé de manière extensive de l'Asie à l'Afrique et les Caraïbes. (**Bode & Dong, 2011**).

Le nom actuel de gingembre vient du moyen Anglais **ginvere**, mais remonte à plus **3000** années au mot sanscrit **Srngaveram** cette épice ce qui signifie « racine de corne » sur la base de son apparence. En grec ; il a été appelé **Zingiberis**, et en latin **Zingiberi** (**Bode & Dong, 2011**), bien qu'en l'Inde, dans la médecine ayurvédique, le Zingiber officinale est connu en tant que «**vishwabhesaj**», qui veut dire «**remède universel**» (www.egk.ch).



Figure 10 : la production de gingembre en l'Inde (*Le gingembre, passeportsante.net*).

4.2. Description Botanique :

Le gingembre est une plante tropicale herbacée vivace poussant dans les régions ensoleillées et humides (**Gigon ; 2012**). L'espèce compte environ **100** variétés que l'on ne rencontre plus que rarement à l'état sauvage du moins en ce qui concerne le Zingiber officinale (www.egk.ch), se

dressant sur une tige de **1.50** mètre en moyenne, mais pouvant atteindre 3 mètre de haut (**Gigon, 2012**) (**Fig. 11**).

La multiplication du gingembre se fait par division des rhizomes à la fin du printemps. La phase de croissance des plantes dure **10** mois si l'on veut qu'elles donnent de beaux rhizomes d'excellente qualité (**www.egk.ch**).

Bien que Le gingembre est constitué de deux parties : la partie souterraine, appelée le rhizome est noueuse et branchue qui est utilisé pour culinaire et médicinale ; et la partie aérienne est formée de feuilles et d'une tige (**kemper, 1999**). Le rhizome est constitué de tubercules globuleux ramifiés (**Gigon, 2012**) (**Fig. 12**), sa couleur de peau est beige pâle et sa chair est jaune pâle juteuse (**Gigon, 2012**) (**Fig.12**), sa cassure est fibreuse et granuleuse, l'odeur est aromatique avec saveur chaude et piquante (**Gigon, 2012**).

Les feuilles sont persistantes, lancéolées et pointues pouvant atteindre une vingtaine de centimètres. L'inflorescence se présente en courts épis axillaires très serrés, à tige couvert d'écailles, avec des fleurs parfumées, de couleur blanche à jaunâtre munies de bractées pourpres. (**Gigon, 2012**).

La floraison a lieu entre les mois d'août et de novembre. Les fruits sont des capsules trivalves contenant des graines noires. Il lui faut un temps humide, chaud et ensoleillé pour croître, c'est pourquoi on le trouve généralement dans les pays tropicaux, en raison de son aspect esthétique et de son adaptabilité en climat chaud, le gingembre est souvent utilisé pour l'aménagement paysager dans les régions subtropicales (**Gigon, 2012**).



Figure 11: *Zingiber officinale* Roscoe (**Gigon, 2012** ; *Le gingembre*, passeportsante.net)



Figure 12: Rhizome de gingembre (<http://www.institut-mingmen.fr>; *Le gingembre, passeportsante.net*).

Tableau 1: Classification Botanique de gingembre (Gigon, 2012 & Kemper, 1999).

Nom Français :	Gingembre commun.
Autre nom utilisé :	Le gingembre africain, Cochin gingembre, ganjiang, gengibe, Ingwer, le gingembre jamaïcain Épice blanche, jenjanb, Ginger
Nom Latin :	Zingiber officinale(Roscoe)
Règne :	Plantae
Sous-règne :	Trachéobionta
Division :	Angiospermes
Classe:	Monocotylédones
Sous-classe :	Zingibéridées
Ordre :	Zingibérales
Famille :	Zingibéracées
Sous-famille :	Zingibéroidées
Genre :	Zingiber

4.3. La répartition géographique et la production de Ginger :

Le gingembre est principalement cultivé en l'Inde et dans tout le Sud-Est asiatique, notamment en Chine, en Indonésie et aux Philippines, mais aussi en Afrique tropicale (Nigeria). Sa répartition géographique concerne toute l'Asie, les Caraïbes, l'Afrique et le Brésil, mais plus de sa production mondiale est localisée en l'Inde et la Chine (**Gigon, 2012**).

En **2005**, la Chine dominait la production mondiale avec **25%** de parts du marché, ce qui représente **275 000** million de tonnes (**MT**), suivie par l'Inde (**230 000 MT**), l'Indonésie (**151 000 MT**), le Nigéria (**110 000 MT**), et le Népal (**94 000 MT**). Le Bangladesh, Thaïlande, les philippines, le Cameroun et la Corée du Nord ont produit (**118 145 MT**) de gingembre en **2005** (**Gigon , 2012**).

4.4. Les molécules bioactives et leurs intérêt :

Le rhizome, très riche en amidon (**60%**), renferme des protéines , des graisse de type acide oléique et linoléique (**10%**), de l'huile essentielle (a raison de **10** a **25 ml/kg** de rhizome), un complexe oléorisineux et une enzyme, la zingibiane (**Gigon, 2012**).

Le gingembre c'est une source riche des huiles essentielles contenant principalement des sesquiterpènes (Zingébrol, Zingébréne, Phellandréne, curcuméne, bisaboléne et le linalol) et des monoterpènes (alpha-pinéne, camphéne, limonène, béta-phellandréne) (**Malhotra & Singh, 2003**).

Alors que la composition de ses 'huiles essentielles varie beaucoup selon l'origine géographique (**Gigon, 2012**).

Et l'oléorésine contient des composés phénoliques responsables du gout piquant : shagoal, 6-gingirol ,paradol, zingérone (**Gigon, 2012**).

Bien que l'oléorésine contient des composés responsables de la saveur très marqué de la drogue sèche, les diarylheptanoïde. Ceux-ci, en principe non volatil, sont des 1-(3'-methoxy-4'hydroxy-phényl)-5-hydroxy-alcan-3-ones .Certains appartiennent a la famille des vanilloïdes et sont connus sous le non de 3-,6-,8-,10- et 12-gingérols, ces composée ont une chaine latérale de longueur variable, respectivement de 7,10,12,14 ou 16 carbone ;ils sont accompagnés de gingédiols, de Zingérone, de déhydrozingérones, de paradols, de cétone et d'estrs (**Gigon, 2012**).

Le zingérone et les shogaols sont des produits de la dégradation du 6- gingérol soumis à la chaleur ou à la dessiccation (**Gigon, 2012**).

Parmi tout ces composants bioactifs les composants les plus importants sont : paradol, isogingérol, gingérols et shogaols, en particulier [6] -gingerol et [6] -shogaol, respectivement (**Fig:13**). Le contenu de chaque composant est clairement dépendant de la source et la préparation du rhizome de gingembre (**Malhotra & Singh, 2003**). Ainsi que Les valeurs nutritionnelles du gingembre sont listées dans le tableau ci-dessous (**Tab. 2**).

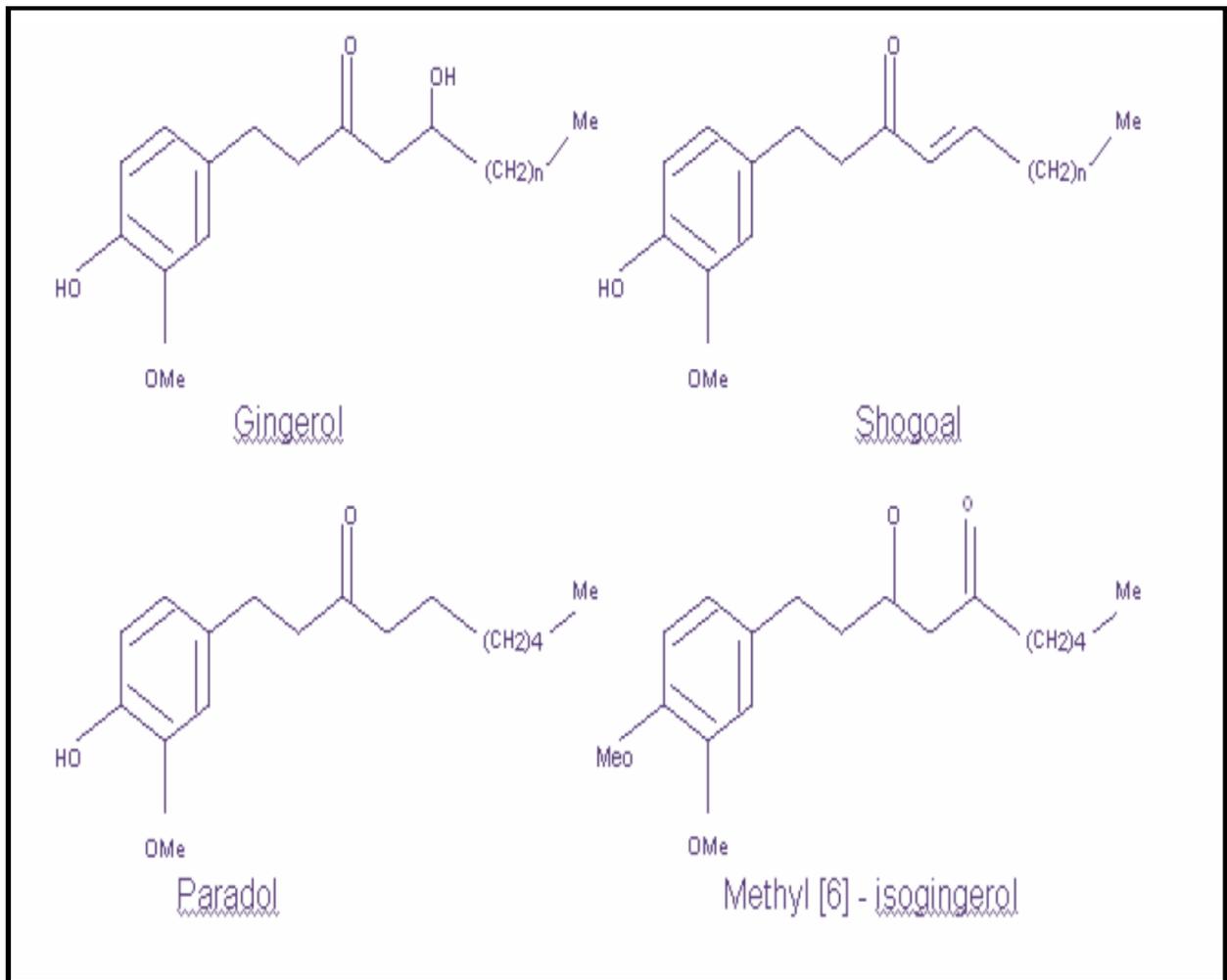


Figure 13: les composants bioactifs de gingembre (**Banerjee et al., 2011**).

Tableau 2 : Valeurs nutritionnelles du Gingembre (Gigon, 2012).

Racine de Gingembre, brut, Valeur nutritive pour 100 g (3,5 oz) Energie 20 Kcal, 80 KJ	
Hydrate de carbone	17,77 g
-Sucre : 1,7 g	
-Fibres alimentaire : 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) : 11µg	3 %
Vit. C : 5mg	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 %

4.5. L'utilisation thérapeutique de gingembre :

L'utilisation de médicaments «naturels» ou alternatives a nettement augmenté au cours des dernières années (Malhotra & Singh, 2003).

Le gingembre entre dans la formulation de produits cosmétiques comme les poudres de massage, etc. Le gingembre est très intéressant sur le plan cosmétique vu qu'il contient plusieurs dizaines de composés antioxydants (Fortes propriétés antioxydantes). Réputés pour protéger les cellules des dommages causés par les radicaux libres, un des responsables du vieillissement cutané. Il contient également du cuivre, nécessaire à la formation du collagène (protéine servant

à la structure et la réparation des tissus cutanés). Des études ont montré son effet sur les rides et l'élasticité de la peau (**Baobab des saveurs, 2011**).

Le gingembre possède de multiples propriétés médicinales sont mettre a l'actif du rhizome (**Fig.14**),cette plante d'une composition exceptionnelle révèle des propriétés antitumorales (**Gigon, 2012**), soulage les douleurs (migraines, règles, spasmes digestifs, troubles gastriques), stimule l'appétit et agit sur les désordres intestinaux de type nausées, ballonnements, gaz, douleurs, Anti-inflammatoire et antiviral : aide à lutter contre la fièvre, les états grippaux et les allergies (**Malhotra & Singh, 2003**), un remède de réchauffement et une herbe anti-cholestérol.

Ginger est largement utilisé dans l'Ayurveda pour bloquer excessive coagulation (ce est à dire de la maladie cardiaque), soulage les douleurs rhumatismales, musculaires et articulaires en cas d'arthrite, d'entorse, de fracture (**kemper, 1999**), prévient les vomissements lors d'une grossesse ,bien que de nombreux essais clinique randomisés et en double insu, menés sur des femmes enceintes ,ont démontré que le gingembre était significativement plus efficace que la vitamine B6 et aussi efficace qu'un traitement de référence comme le dimenhydrate sur les nausées et les vomissements.

Cette propriété antiémétique s'est confirmée pour la prévention des patientes en chirurgie postopératoire (gynécologie, laparoscopie), en prévention du mal des transports et en complément des chimiothérapies anticancéreuses (**Gigon, 2012**).

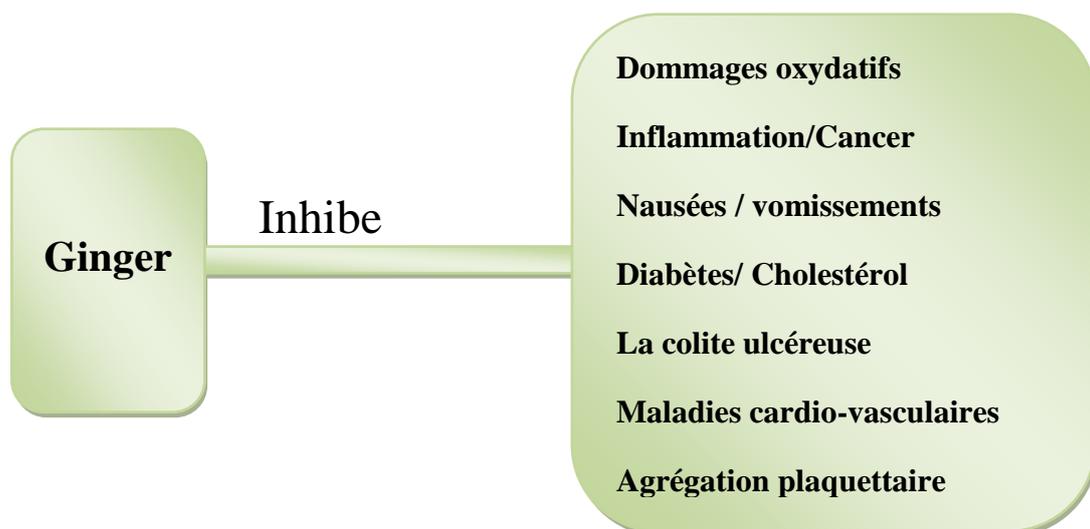


Figure 14: la variété de l'effet protecteur exercé par le gingembre (**Bode & Dong, 2011**).

Matériel et méthodes :

1. Matériel biologique :

1.1. Les rats :

Notre travail a porté sur des rats mâles Wister Albinos âgés de (12 à 14 semaines) ayant un poids moyen entre **160-185g** au début des expérimentations.

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

Ces animaux ont été mis dans des cages en plastiques munies d'un couvercle, d'une mangeoire, d'un biberon d'eau minérale et d'une porte étiquette où seront mentionnés le nom du lot et le traitement subi ainsi que les dates des expérimentations. Ils sont acclimatés aux conditions de l'animalerie de l'Université Frères Mentouri-Constantine, pendant toute la période du traitement.

1.2. La plante :

Nous sommes allés chez le marché du San Juan et nous avons acheté 25g du rhizome de gingembre Frais son genre « Zingiber officinale » ; d'origine de la chine.

2. Méthodes :

2.1. Préparation d'un régime du gingembre (Zingiber officinale) :

On a laissé les **25g** de rhizome de gingembre qui nous avons acheté, **2** jours dans le frigo avant les utilisées.

- Alors on a été lavées plusieurs fois les 25g du rhizome de gingembre avec l'eau distillé (**Fig.15 : A**)
- On a été les épluchés (**Fig.15: B**) et les coupés de petits morceaux à l'aide d'un couteau (**Fig.15: C**).
- On a été les râpés avec un mixeur (**Fig.15: D et E**) jusqu'à l'obtention d'une homogénat du gingembre.
- L'homogénat du gingembre est mélangé avec la farine alimentaire (un volume de gingembre = un volume de la farine alimentaire) (**Fig.15: Fet G**).

- on les mit dans un papier d'aluminium et les conservées dans un réfrigérateur à la température 4°C jusqu'à le début de l'expérimentation.

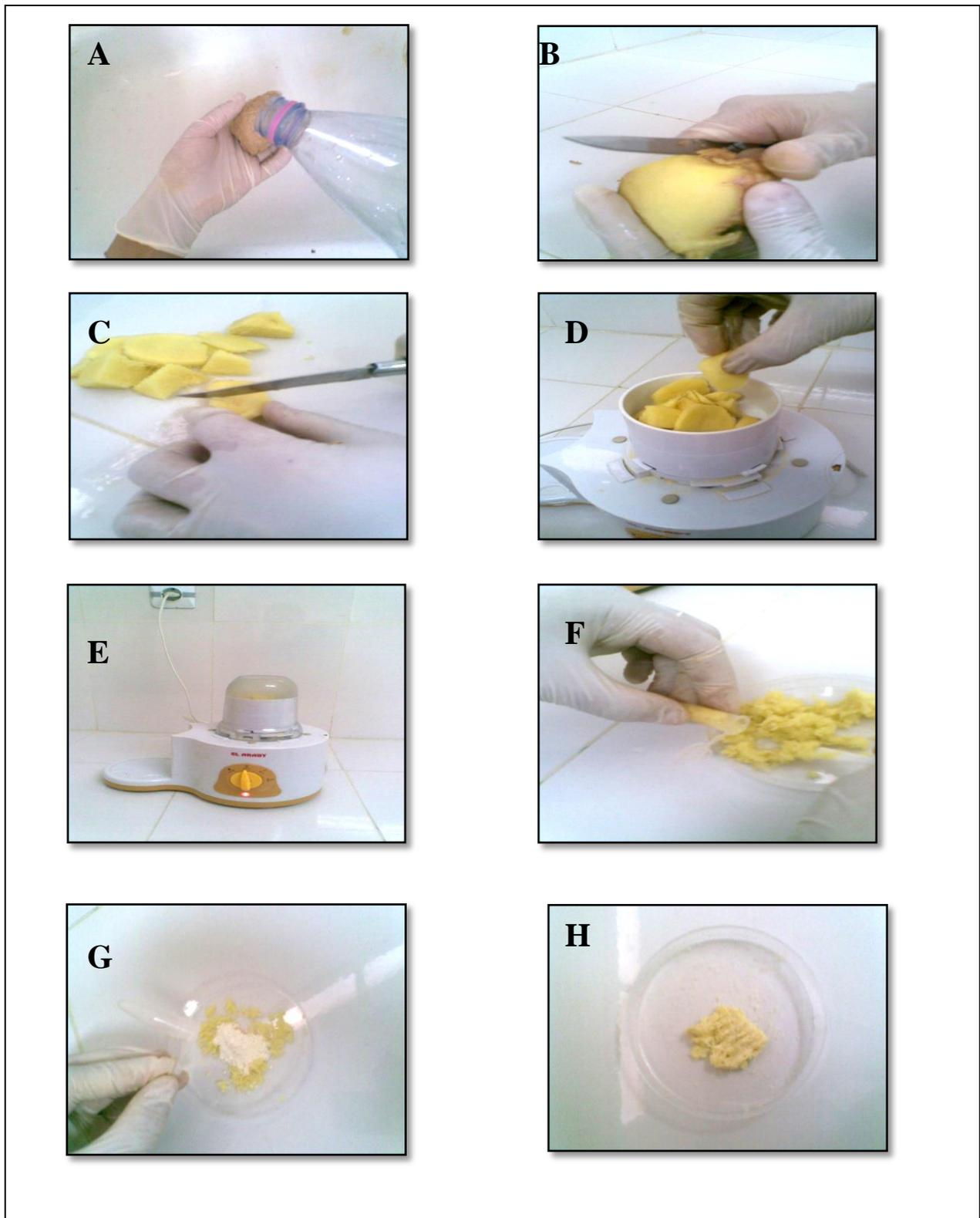


Figure 15: *Les étapes photographiques de la préparation du régime du gingembre (Zingiber officinale).*

2.2 Traitement des rats :

L'étude est réalisée sur un groupe de **27** rats réparties sur quatre lots expérimentaux avec traitements spécifiques pour chacun dont :

- **Lot 1** : lot contrôle (on donne des boulettes de farine) était donnée par ingestion (voie orale), en fonction du poids de l'animal à raison de (**400 mg/kg poids du rat/j**). La quantité de la farine est mélangée avec l'eau minérale pour former finalement des boulettes de farine, est destinée aux animaux répartis en lots désignés par **C (C =contrôle)**.
- **Lot 2** : lot traité avec la DL-Méthionine ; la méthionine était donnée par ingestion (voie orale), (**400 mg/kg poids du rat/j**) (**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 désigné par **Met (Met= méthionine)**.
- **Lot 3** : lot traité par la DL- Méthionine + Acide Oléique ; la méthionine était donné par ingestion (voie orale) (**400 mg/kg poids du rat/j**). Cette quantité est mélangée avec la farine + l'eau minérale pour former finalement des boulettes de méthionine, est destinée aux animaux répartis en lots désigné par **Met (Met= méthionine)**, pendant **6** semaines, supplémenté de l'acide oléique (oméga **9**) (**1000µg/kg du poids du rat/j**) (**Suresh & Das, 2003**) pendant **2** semaines (**5^{ème}** et **6^{ème}** semaines du traitement) ; l'acide oléique était donné par gavage (voie orale).
- **Lot 4** : lot traité par la DL-méthionine + un régime gingembre (*Zingiber officinale*) ; la méthionine était donnée par ingestion (voie orale) (**400 mg/kg poids du rat/j**). Cette quantité est mélangée avec la farine + l'eau minérale pour former finalement des boulettes de méthionine, est destinée aux animaux répartis en lots désigné par **Met (Met= méthionine)**, pendant 6 semaines, supplémenté d'un régime du gingembre (*Zingiber officinale*) (**0.1%/kg du poid du rats/j**) pendant 2 semaines (**5^{ème}** et **6^{ème}** semaines du traitement) (**Ahmed et al.,2000**), le régime du gingembre (*Zingiber officinale*) était donné par ingestion (voie orale).

Serons traités, étaient confronté au lot témoin recevant le régime standard (**250g** d'aliment, et **500 ml** d'eau minérale chaque jour.

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

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

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

❖ **Tableau 3 :** *Les composants de l'aliment des rats :*

Protéine	15%
Lipides	2,5%
Cellulose et Minérales	8%
Humidité	13%
Vit A	150.000 UI
Vit D	3 200.000 UI
Vit E	3 mg
Fer	6 mg
Cu	1,2 mg
Zn	14,4 00 mg
Cobalt	60 mg
Mn	10, 800 mg
Iode	150mg
sélénium	30 mg
Ca ⁺² et phosphore	0.8%-1%

Tableau 4 : *Les composants de l'eau minérale « GUEDILA » est de composition moyenne : mg/l*

Compositions	Milligramme/litre.
Calcium	78
Magnésium	37
Sodium	29
Potassium	2
Sulfates	95
Chlorures	40
Nitrates	4,5
Nitrites	< 0,01
PH	7 ,35
Résidu sec à 180°C	564

2.3 Sacrifice et prélèvements des échantillons :

➤ Sacrifices des animaux

Après 6 semaines de traitement, le prélèvement sanguin a été effectué à jeun au niveau du sinus caverneux des rats (**Fig.16 : A**), le sang est collecté dans des tubes **Hépariné** et **EDTA** (**Fig.16: B**), les tubes sont immédiatement centrifugés (**Fig.16: C**), le plasma récupéré a été identifié et distribué dans des tubes **Eppendorf** (**Fig.16: D et E**) puis conservé à -20°C jusqu'au moment de l'analyse.

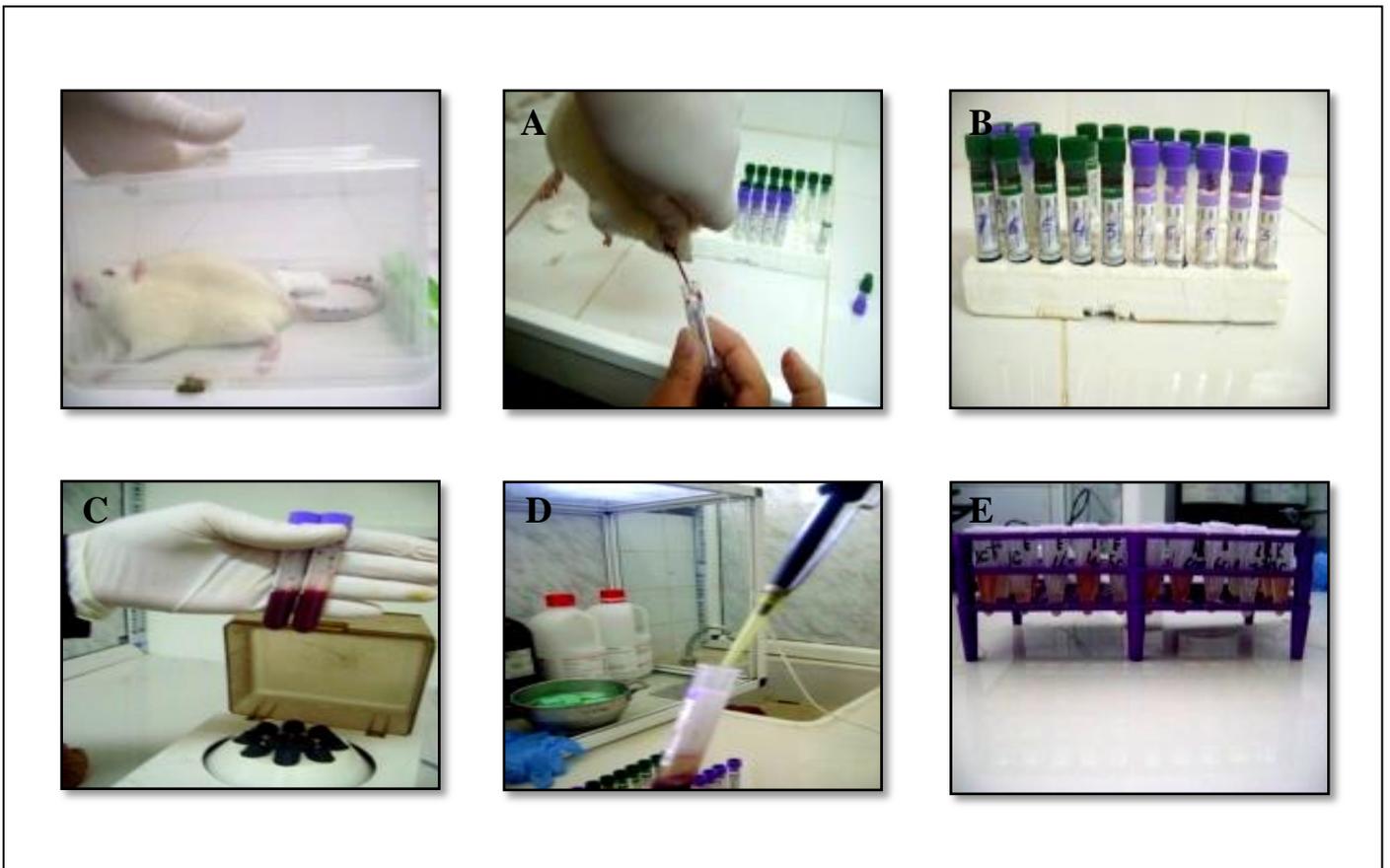


Figure 16: *Les Etapes Photographiques Du Prélèvement Sanguin.*

➤ Prélèvement de certains organes:

Après la dissection et sacrifice des animaux (**Fig.17:A**), les organes (Aorte et Cœur) ont été prélevés (**Fig.17: B**). On les mit séparément dans des boîtes de Pétri et lavé plusieurs fois à l'eau physiologique à 9‰ (NaCl) (**Fig.17:C et D**), et les pesés (**Fig.17:E**), puis on les a débarrassés de tout tissu adjacent, le cœur est conservé à -30°C pour faire les dosages biochimiques et l'aorte est fixé dans le formol à 10% pour faire les coupes histologique (**Fig.17:F**).

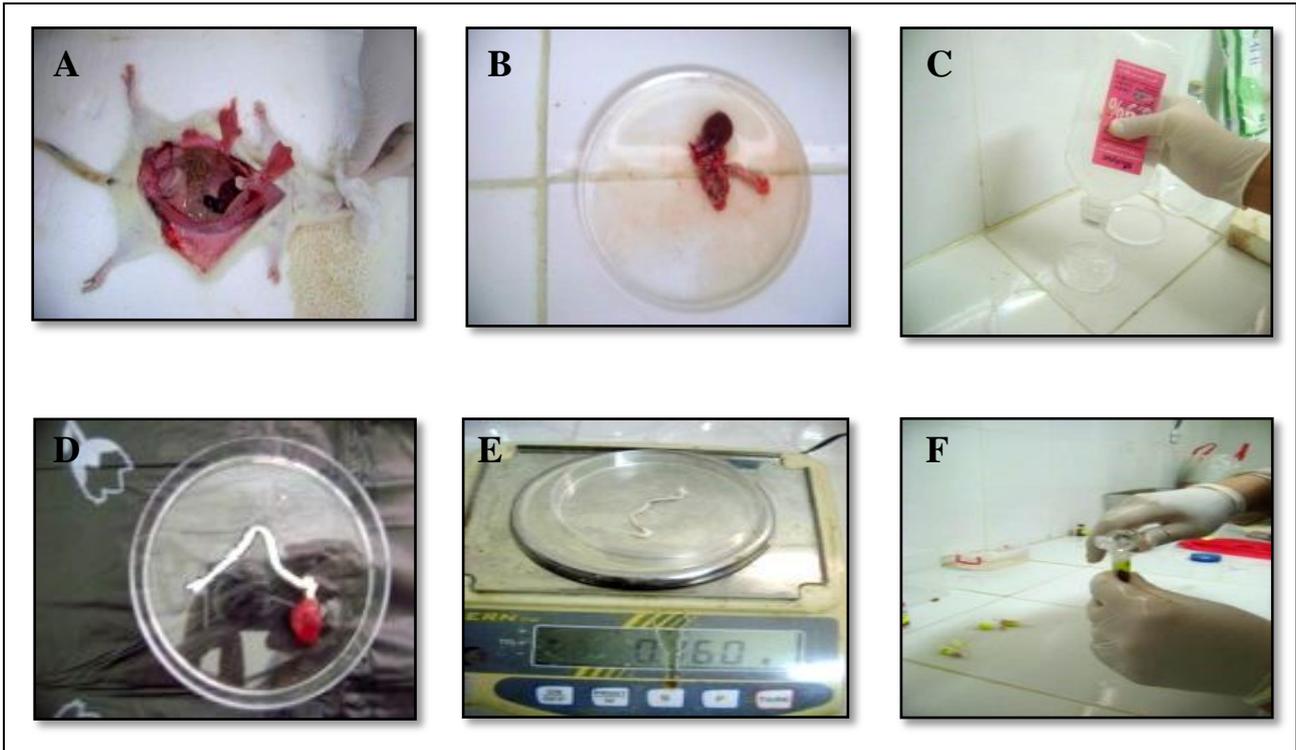


Figure 17: *Les étapes photographiques du prélèvement des organes (cœur et l'aorte) chez les rats Albinos Wister.*

2.4. Etudes biochimique :

2.4.1. Dosage plasmatiques :

2.4.1.1 CRP :

Au niveau du plasma (**EDTA**), la CRP a été mesurée par la technique d'immunosage turbidimétrie sur particule de latex utilisant Kit C-Réactive Protéine (**latex**) (**CRPLX**) COBRAS intégra (**IBN SINA, Constantine**). Le dosage du CRP a été fait par l'analyseur (**COBRA INTEGRA /400/700/800**).

➤ Principe:

Le principe de cette méthode est basé sur : la présence de la 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 la protéine C-Réactive.



Le précipité est mesuré par tubidimètre à **552nm**.

2.4.1.2. Protéines totales (plasmatique) :

Le dosage des protéines solubles se fait selon la technique de **BRADFORD (1979) (Oseas dasiva et al ; 2006)** utilise le bleu de Coomassie.

➤ Principe :

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

Cette technique est rapide et reproductible, la coloration est stable pendant une heure.

❖ Préparation du réactif de BRADORD :

- **3,5mg** de bleu de Coomasie (Brilliant bleu G-250),
- **3,5ml** d'éthanol **95°**,
- **7,9ml** d'acide phosphorique **85%**,
- **QSP 100ml** d'eau distillé.

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

❖ préparation de BSA (Bovine Sérum Albumine) :

Diluer **10.0mg** de BSA dans **50ml** dans un tampon phosphate (**PH = 7,2**)

❖ Préparation du tampon phosphate (PH = 7,2) :

- 1,3g** du potassium phosphate dihydrogène.
- 50ml** d'eau distillé.
- Ajuste le PH du tampon avec une solution du **NaOH** de **100 µl**.
- Compléter le volume du tampon jusqu'au **100 ml** par l'eau distillé.

❖ **Préparation de la gamme étalon :**

La quantité de protéine 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	1000
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 **595nm** qui sera reporté sur la gamme.

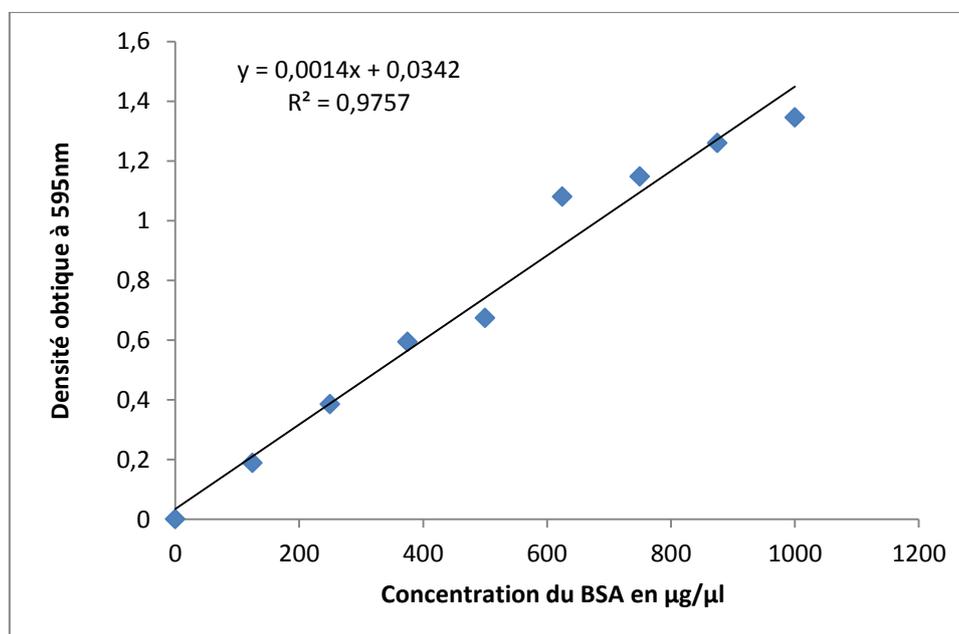


Figure 18 : *Courbe étalon pour les protéines totales (plasmatique).*

2.4.1.3 MDA plasmatique : (selon la technique de Lefèvre et al. ; 1998).

Le principe contient peu de MDA libre, la majeure partie du MDA est libérée au cours du dosage à partir des formes conjuguées et de 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.

➤ Principe:

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

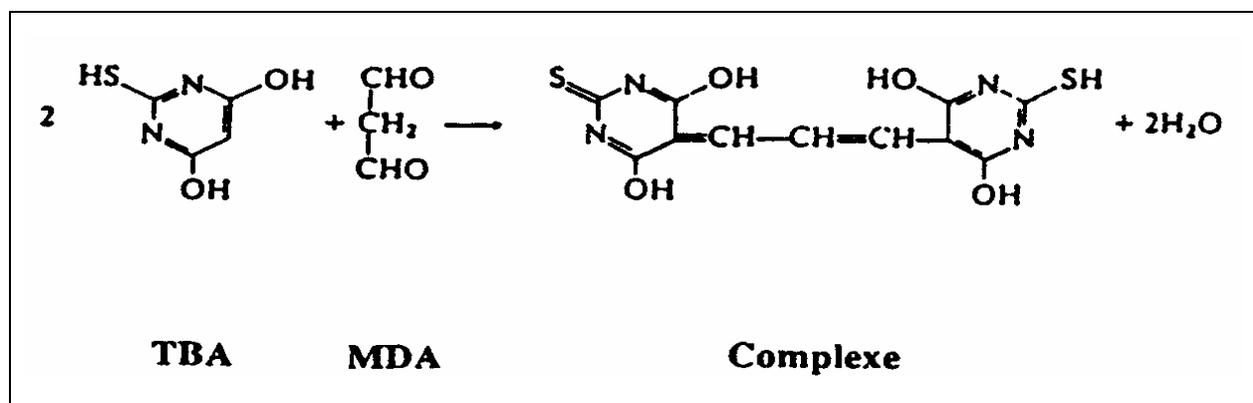
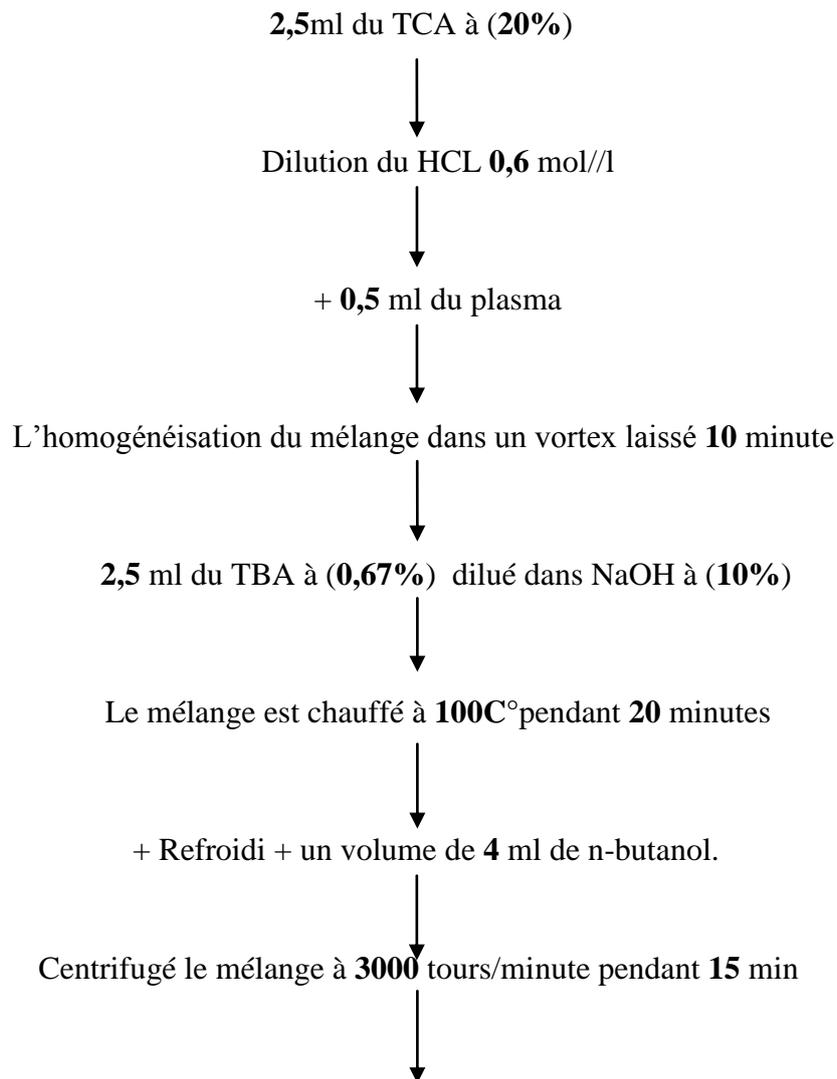


Figure19 : Réaction entre MDA et TBA.

Pour le dosage du MDA plasmatique, nous n'avons pris 2,5ml du TCA à 20% dilué dans une solution d'HCl à 0,6mol/l + 0,5ml du plasma dans un tube à essai ; homogénéisé le mélange par le vortex et laissé 10 minutes. Après ajouter 2,5ml du TBA à 0,67% dilué dans une solution de NaOH à 10%. Le mélange est chauffé à 100°C pendant 20 minutes et refroidi. Un volume de 4ml de n-butanol est additionné ensuite.

Après une 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 µM/mg de protéine/ml de plasma.

✚ MDA Plasmatique :



La densité optique est déterminée sur le surnageant au spectrophotomètre à **530nm**.

2.4.2. Dosage tissulaires :

Les dosages de MDA et protéines totales sont effectuées sur des fractions cytosoliques à partir des fragments du cœur congelée à **-30°C**.

❖ Préparation des fractions cytosoliques :

Nous avons préparé ces fractions selon la technique de **(Iqbal et al ; 2003)**.

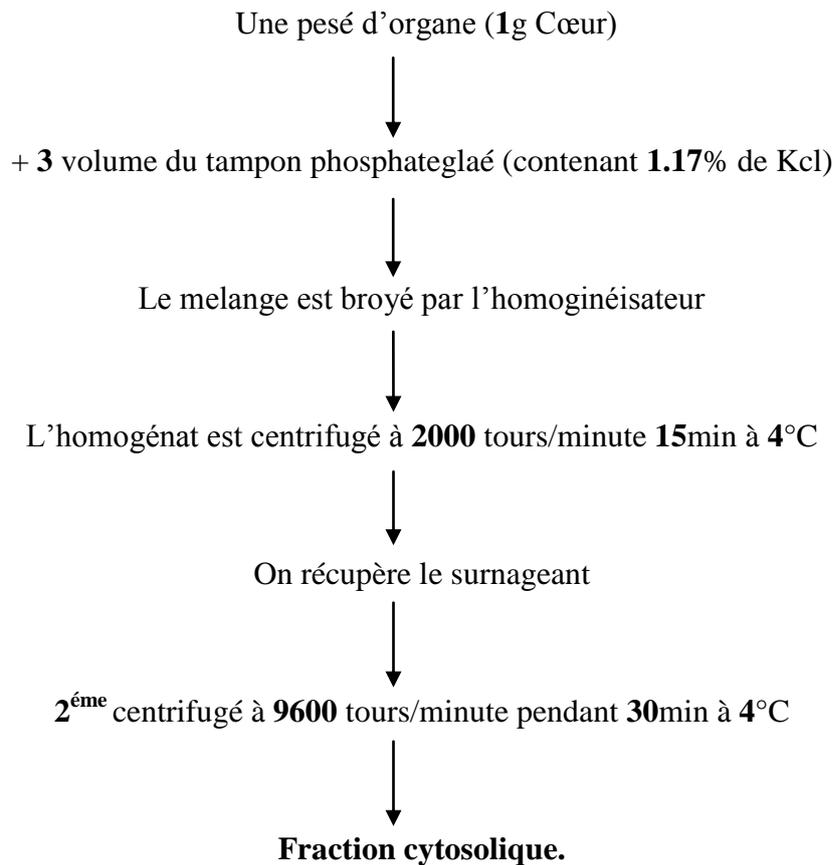
Nous avons utilisé **1g** de cœur additionné à trois volumes du tampon phosphate glacé de **0.1M (PH= 7.4)** contenant **1.17%** de Kcl /puis broyage par l'homogénéiseur.

L'homogénat se présent dans des tubes secs identifiés, à **2000** tours/ minutes pendant **15** minutes à **4°C**.

Le surnageant est récupéré par des micropipettes sur lesquelles une deuxième centrifugation à **9600** tours/ minutes pendant **30** minutes à **4°C**, on obtient finalement **les fractions cytosoliques**.

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

+ **Fraction cytosolique :**



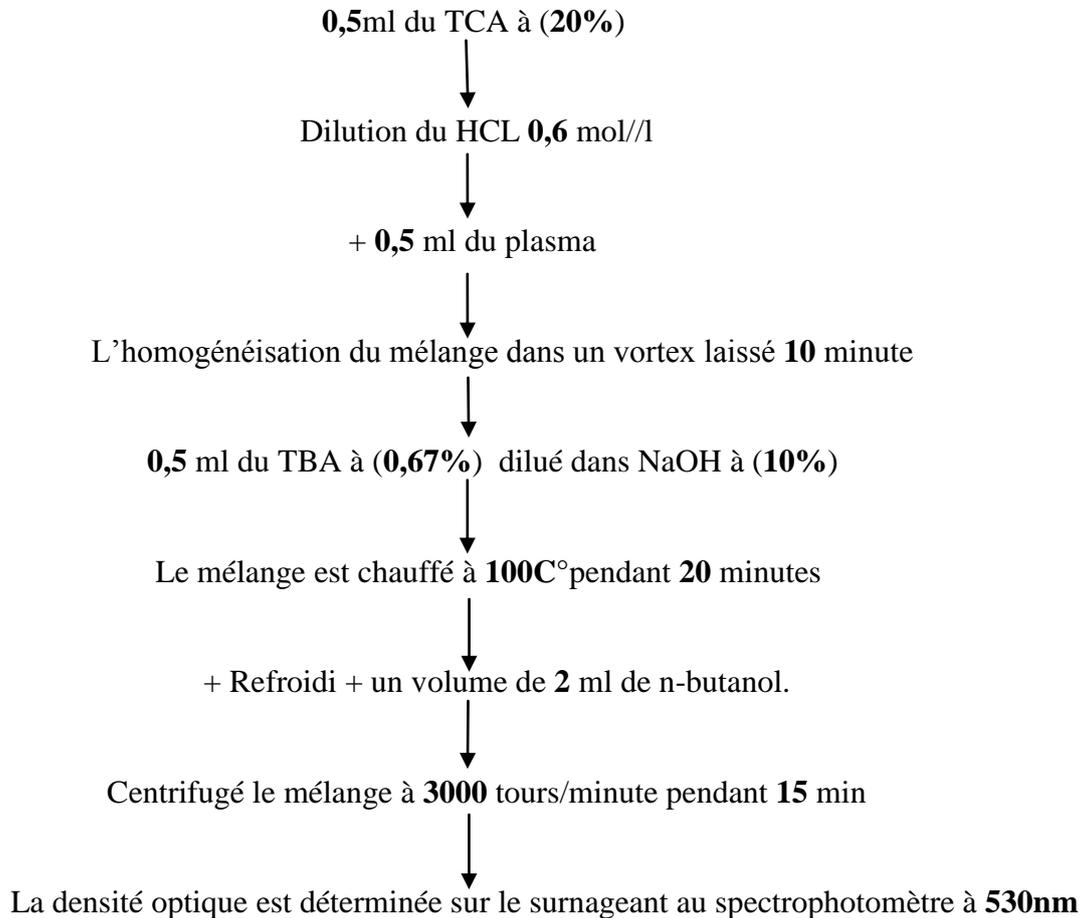
2.4.2.1. MDA du cœur:

Pour le dosage de MDA du cœur (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** de fraction cytosolique dans un tube à essai, homogénéisé le mélange par le vortex et laisser **10** minutes ; ajouter **1** ml du TBA à **0.67%** diluée dans une solution de NaOH à **10%**, ensuite homogénéiser le mélange par le vortex.

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

Après une 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/ gr de tissu.

 **MDA tissulaire (Cœur) :**



2.4.2.2. Protéines totales du cœur :

Pour le dosage des protéines totales au niveau des tissus, nous avons choisir le volume de **125 μl** 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 μl	0	125	250	375	500	675	750	825	1000
Eau distillé en μl.	1000	825	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 une première lecture. Après 1 heure d'incubation où la coloration est bien stabilisée, faire une deuxième lecture à **595 nm**.

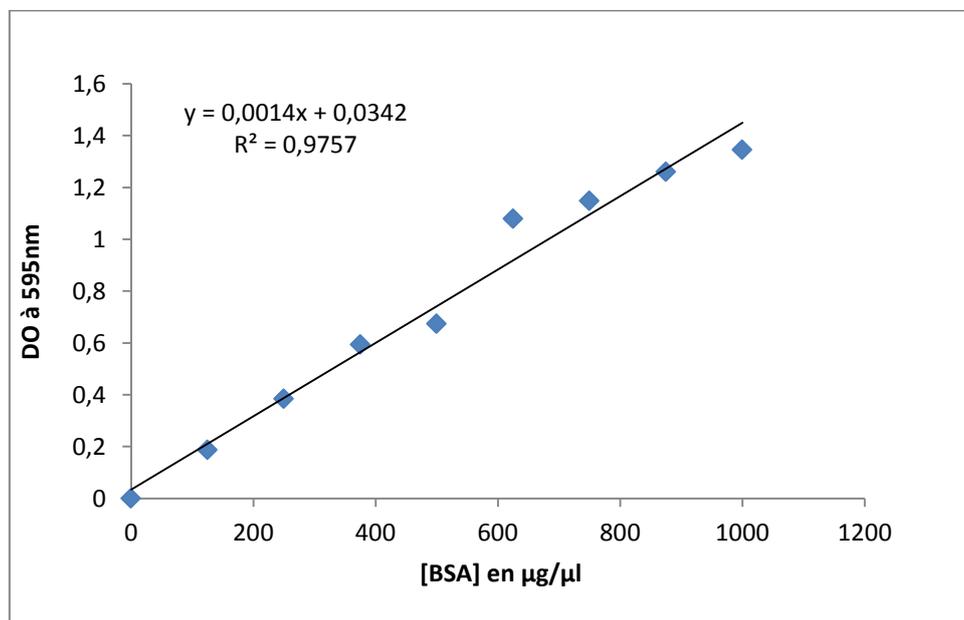


Figure 20 : *Courbe étalon pour les protéines totales (fraction cytosolique du coeur).*

2.5. Étude histologique :

2.5.1. 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.

2.5.2. 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%**, **80%**, **75%**, **95%** pendant **45** minutes pour chacun et **100%** pendant une nuit, afin d'enlever complètement l'eau des tissus.

2.5.3. 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 1^{er} moule métallique (1^{er} 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 bécher suivant et laisser à nouveau **40** minutes, effectuer un **3^{ème}** bain dans les mêmes conditions.

A la fin du 3^{ème} 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 fine coupes. Les blocs sont conservés au froid jusqu'à la coupe des pièces.

2.5.4. 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 (**4-6µm**).

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 µm** 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.

2.5.5. 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 bleue 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.

2.5.6 Déshydratation :

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

2.5.7 Montage :

Déposer une goutte d'une solution permettant l'adhésion (**eukit**) 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.

- **Observation au microscope :**

Les coupes sont observées au microscope optique équipé d'un appareil Photographique à différents (**X100, X250, X400**).

3.1 Résultats physiologiques:

Tableau 7: *Tableau récapitulatif des résultats du poids des rats.*

	C	Met	Met-Ao	Met-Z
	Poids des rats	Poids des rats	Poids des rats	Poids des rats
S1	172,10gr±10,87	166,80gr±4,6	184,93gr±7,57	200,76gr±6,4
S2	191,41gr±12,54	179,26gr±3,2	202,21 gr±3,7	209,54gr±6,87
S3	207,30 gr±3,62	187,52gr±3,62	202,16gr±6,22	224,62gr±4,62
S4	218,61 gr±2,04	199,68gr±3,46	218,68gr±5,36	234,89gr±8,05
S5	225,68 gr±2,11	205,81gr±2,39	228,04gr±2,99	246,79gr±3,36
S6	226,66gr±2,89	215,03g±4,14	235,62gr±2,2	257,79gr±2,6

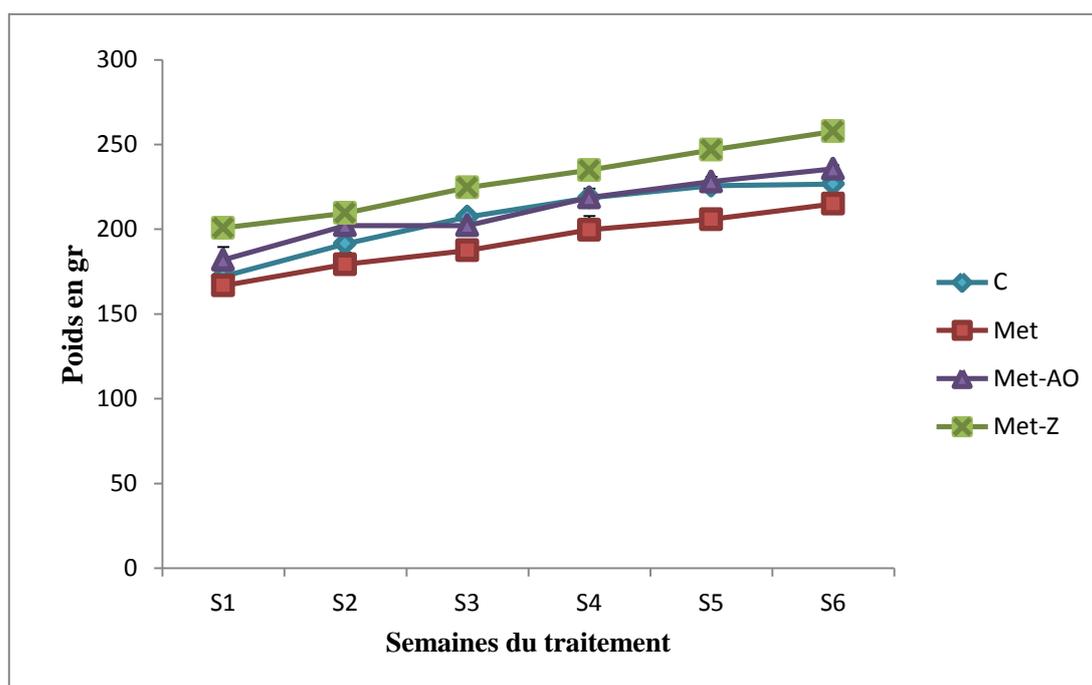


Figure 21: *Evaluation pondérale des rats lors de la période de traitement.*

L'évolution du poids des rats lors de la période expérimentale dans chaque groupe à été enregistrée dans le tableau (**Tab.7**); les poids augmenté progressivement pour tous les groupes.

Pour le lot C le poids est augmenté au cours des semaines suivant (S1 à S 6), (172,10 gr±10,87 ; 226,66 gr ± 2,89) ; c'est le même pour le lot Met où on observe une augmentation élevé par rapport les premières semaines, (S1 à S6), (166,80 gr ±4,60 ; 215,03 gr±4,14).

On conclue, que la méthionine augmente le poid de l'animal.

Selon les études de **Sharma (2007)** la Méthionine augmente le Poids des rats lors de l'expérimentation.

➤ Pour le lot **Met-AO** on observe :

Les poids du rats pour le lot Met-AO et irrégulièrement pour le lot C et le lot Met, ils ont augmenté durant la période S1 à S2 (184,93 gr ± 7,57 ; 202,16 gr ±3,70), puis le poids est fixée de S2 à S3 (202,21gr ± 3,70 ; 202,16 gr ±6,22) et il est augmenté en retour au bous des semaines S4 à S6 (218,68 gr ±5,36 ; 235,62 gr ± 2,20).

On conclue donc le lot Met-AO augmente le poids de l'animal par rapport le poids de l'animal dans lot C et lot Met.

Selon les études **d'Alam, (1998)** l'acide gras (AG) mono-insaturé de la série oméga-9. A l'état postprandial, à la suite de leur absorption intestinale, les AG sont véhiculés dans le sang par les chylomicrons on les retrouve aussi sous forme de lipoprotéines issues du foie.

➤ Pour le lot **Met-Z** on observe :

Le lot traité Met-Z présente une augmentation fort du poids des rats lors des trois dernières semaines de l'expérimentation (S4, S5, S6) (234,89 gr ± 8,05 ; 246,79 gr ±3,36 ; 257,79±2,60) par rapport le lot C (218,61 gr± 2,04) ;(225,68 gr ± 2,11) ;(226,66 gr ± 2,89) et le lot Met (199,68gr ± 3,46) ; (205,81 gr ± 2,39) ; (215,03 gr ± 4,14).

On conclue donc:

Les rats traites par le zingiber, augment le poid de l'animal pendant la période du traitement mieux que celle induite par la Met seul.

Notre résultats suggèrent que le gingembre associée avec la Met augmente le poids des rats, malgré que plusieurs études montre que le gingembre diminue le poids des rats (**Rong et al., 2009**). Selon les études de ce dernier montre que de rats mâles et femelles qui ont été nourris de gingembre en poudre (500, 1000, ou 2000 mg / kg de poids corporel) par gavage

pendant 35 jours ne présentent pas de mortalité globaux ou des anomalies dans le comportement, la croissance, ou de la nourriture et de la consommation d'eau (Rong et al., 2009). Et d'après les travaux d'Ahmed et al., (1997) in Prasad montrent que le sérum de cholestérol-HDL est augmenté de façon significative chez les rats nourris Ginger

3.2 Résultats biochimiques:

Tableau 8: *Tableau récapitulatif des resultants du dosages plasmatiques et tissulaires.*

	C	MET	Met-AO	Met-Z
CRP mg/l	0.584±0.300	0,948±1,010	1,091±1,121	0,414±0,224
MDA Plasmatique (µM/mgPr/ml)	18,264±6,018	22,371±9,568	17,27±3,528	20,64±5,072
MDA du coeur (µM/mg Pr/g de tissu)	14,112±4,020	24,452±11,504	20,88±6,083	15,36±5,294
PrT plasmatique (mg/ml)	253,704±5,722	264,773±5,667	263,901±5,069	270,991±6,061
PrT du coeur (mg/g)	244,23±13,246	191,045±95,480	229,236±18,586	214,415±15,449

3.2.1. Résultats du bilan inflammatoire:

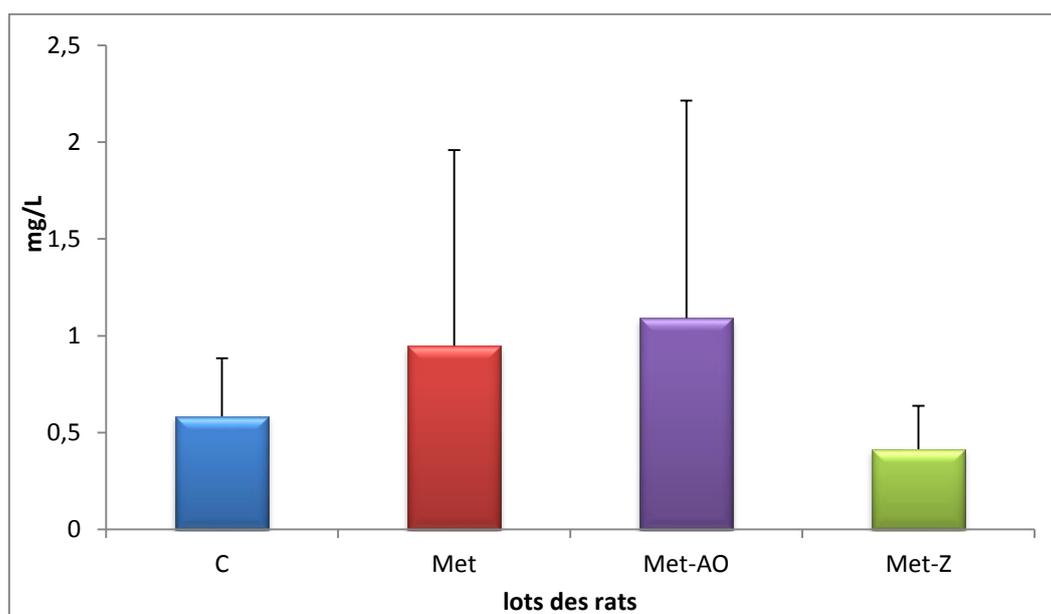


Figure 22: *Taux de CRP plasmatique étudiés chez les rats.*

Le taux du CRP au niveau du lot (Met) (0,948 mg/l \pm 1,010) est élevé par rapport au lot (C) (0.584 mg/l \pm 0.300).

Le taux du CRP au niveau du lot (Met-AO) (1,091mg/l \pm 1,121) est élevé par rapport au lot (Met) (0,948 mg/l \pm 1,010), mais très élevé par rapport au lot (C) (0.584 mg/l \pm 0.300).

Et le taux du CRP au niveau du lot (Met-Z) (0,414mg/l \pm 0,224) est très diminué par rapport les deux lots (Met) et (C) sont respectivement (0,948 mg/l \pm 1,010) et (0.584 mg/l \pm 0.300) .

Nous avons observé une augmentation de la synthèse de la CRP dans le lot traité par le DL-méthionine et ainsi le lot traité par Met-AO, l'augmentation a été corrigée par un régime de la plante de gingembre "Zingiber officinale".

Sharma et al., (2007), suggérèrent que l'augmentation de la CRP est associée à l'augmentation de l'Hcy au niveau du plasma.

Plusieurs équipes scientifiques ont travaillé ces dernières années sur l'intérêt du CRP dans les maladies vasculaires et cardiovasculaires, l'inflammation étant un mécanisme clé du processus pathologique de l'athérosclérose. La relation entre le taux de CRP chez le patient et le risque cardiovasculaire potentiel a été démontrée dans nombreuses études aux Etats-Unis et en Europe (**Onraed et al., 2005**).

Un groupe international de chercheurs ont conclu récemment dans le British Medical que la CRP n'est probablement pas liée au risque cardiovasculaire de façon causative mais ne serait qu'un marqueur de risque. Nous savons bien que le taux de CRP augmente en association avec autres facteurs de risque cardiovasculaire (**Lelong et al., 2012**).

Le lot traité par Met-AO n'est pas corrigé l'augmentation de taux CRP, ce qui montre que la durée du traitement du lot traité par l'acide oléique est insuffisante, selon une étude de **Reimund et al., (2005) in Pontes-Arruda, (2009)** sur les adultes qui avaient besoin de nutrition parentérale à domicile, aucun changement dans les niveaux de cytokine de plasma, ce résultat a été observé après 3 mois d'utilisation de l'acide oléique; ce qui confirme notre résultat, le chercheur **Pontes-Arruda, (2009)** montre que l'acide Oléique ne semble pas éliminer l'inflammation, que chez les patients recevant la nutrition parentérale (acide oléique) à long terme.

L'augmentation de la CRP par la dose de DL-méthionine a été corrigé par la plante gingembre (*Zingiber officinale*). Cette résultat accords avec les travaux de **Banerjee et al., (2011)** qui ont confirmé que le gingembre est signalé à être utile dans le traitement de l'inflammation.

Une des nombreuses allégations de santé attribués à gingembre est sa capacité supposée à diminuer l'inflammation, l'enflure et la douleur. [6] -gingerol (**Young et al., (2005) in Bode & Dong, 2011**), un extrait de gingembre séché, et un extrait de gingérol enrichi séché (**Minghetti et al., (2007) in Bode & Dong, 2011**); ont chacun été déclarés à présenter des effets anti-inflammatoires analgésiques et puissant.

3.2.2. Résultats du bilan oxydant plasmatique:

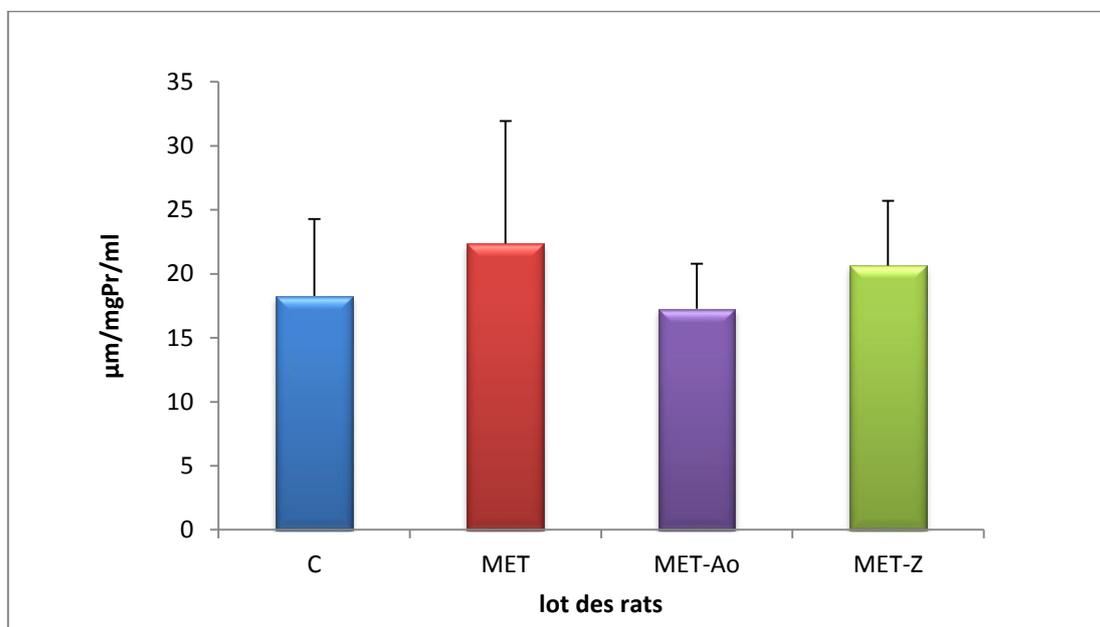


Figure 23: Taux de MDA plasmatiques étudiés chez les rats.

Le taux du MDA plasmatique au niveau du lot (Met) ($18,264\mu\text{M}/\text{mg pr}/\text{ml} \pm 6,018$) est élevé par rapport au lot (C) ($22,371 \mu\text{M}/\text{mg pr}/\text{ml} \pm 9,568$).

Par contre le taux du MDA plasmatique au niveau du lot (Met-AO) ($17,27 \mu\text{M}/\text{mg pr}/\text{ml} \pm 3,528$) est diminué par rapport au lot (Met) ($18,264\mu\text{M}/\text{mg pr}/\text{ml} \pm 6,018$), mais il ya une diminution légère par rapport au lot (C) ($22,371 \mu\text{M}/\text{mg pr}/\text{ml} \pm 9,568$).

Et le taux du MDA plasmatique au niveau du lot (Met-Z) ($20,64 \mu\text{M}/\text{mg pr/ml} \pm 5,072$) est montré une diminution légère par rapport au lot (Met) ($18,264 \mu\text{M}/\text{mg pr/ml} \pm 6,018$), mais par rapport au lot (C) ($22,371 \mu\text{M}/\text{mg pr/ml} \pm 9,568$) est montré une élévation aussi légère.

3.2.3. Résultats du bilan oxydant tissulaire:

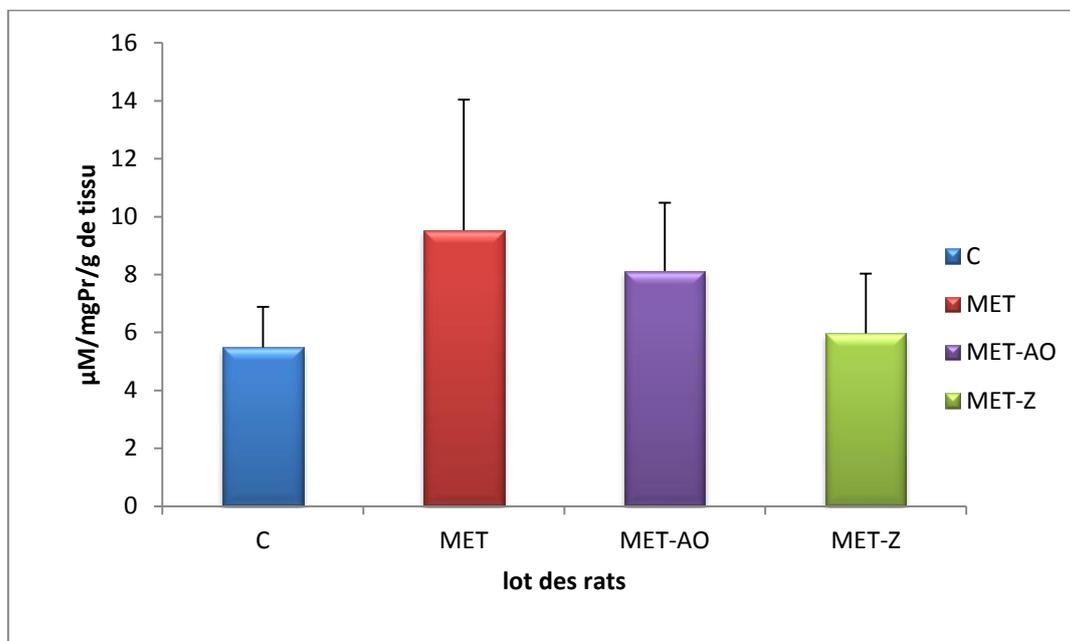


Figure 24: Taux de MDA du Coeur étudiés chez les rats.

Le tau du MDA du Coeur au niveau du lot (Met) ($14,11 \mu\text{M}/\text{mg Pr}/\text{g de tissu} \pm 4,020$) est très élevé par rapport au lot (C) ($24,45 \mu\text{M}/\text{mg Pr}/\text{g de tissu} \pm 11,504$).

Le tau du MDA du Coeur au niveau du lot (Met-AO) ($20,880 \mu\text{M}/\text{mg Pr}/\text{g de tissu} \pm 6,083$) est diminué par rapport au lot lot (Met) ($14,11 \mu\text{M}/\text{mg Pr}/\text{g de tissu} \pm 4,020$), par contre il est élevé par rapport au lot (C) ($24,45 \mu\text{M}/\text{mg Pr}/\text{g de tissu} \pm 11,504$).

Et le tau du MDA du coeur au niveau du lot (Met-Z) ($15,36 \mu\text{M}/\text{mg Pr}/\text{g de tissu} \pm 5,294$) est montré un diminition importante par rapport au lot lot (Met) ($14,11 \mu\text{M}/\text{mg Pr}/\text{g de tissu} \pm 4,020$), mais contrairement par rapport au lot (C) ($24,45 \mu\text{M}/\text{mg Pr}/\text{g de tissu} \pm 11,504$), il est montré une élévation légère.

Nous avons observé que le taux du MDA plasmatique et du MDA du cœur dans le lot traité par une dose de DL-Met est augmenté, parceque la Met est engagée dans le cycle métabolique (Met/Hcy) dont l'élévation de Met va produire une HHcy qui est accompagnée d'un nombre

augmenté des radicaux libres où ces derniers vont donner des altérations moléculaires : peroxydation lipidique (Caylak et al., 2008).

Alessandra et al., (2003) ont montré que la concentration de Hcy présent dans le sang en micro molaire, peut avoir des effets toxiques comprennent le stress oxydant.

Selon l'étude de Yamadet et al., (2012) & Pravenee et al., (2013) in Akgullu, (2015) suggérèrent que les niveaux élevés de Met ou de faibles niveaux de folates, ces deux qui contribuent une hyperhomocystéinémie, semblait avoir un effet négatif sur le stress oxydant / statut antioxydant dans les tissus tel que: le coeur, le cerveau et causés des blessures sur ces tissus.

Nous avons observé une diminution de la synthèse du MDA plasmatique et tissulaire dans lot traité par Met-AO, qui montre que l'augmentation de MDA provoqué par une dose cytotoxique du DL-Met a été corrigée par l'acide oléique, selon l'étude de Reimund et al., (2005) in Pontes-Arruda, (2009) qui ont confirmé que l'acide oléique est un bon réducteur du stress oxydant.

Bien que Duval et al., (2002) in Negre-Salvayre & Salvayre, (2005) ont éprouvé que l'incubation des cellules avec l'acide oléique n'induit aucune modification de la catalase, alors que l'activité GPX est rapidement augmentée en présence d'acide gras.

Par ailleurs, l'acide oléique n'active pas la GPX *in vitro*, ce qui suggère que l'activation de GPX dans la cellule vivante résulterait plutôt d'une signalisation activée par les acides gras.

Nous avons aussi constaté une diminution du taux du MDA plasmatique et du MDA du cœur dans le lot traité par une dose de Met-Z grâce à la plante de gingembre « Zingiber officinale » qui supprimant les conséquences oxydatifs chez les rats traités avec DL-Met, selon les études de Topic et al., (2002) in Bode & Dong, (2011), qui éprouvé que Ginger a été signalé à diminuer les marqueurs de stress oxydatif liés à l'âge.

Bien que, la racine de gingembre contient un niveau très élevé (3,85 mmol / 100 g) d'antioxydants totaux (Halvorsen et al., (2002) in Bode & Dong ; 2011).

Plusieurs rapports indiquent que le gingembre supprime la peroxydation lipidique et protège les niveaux de glutathion réduit (El-Sharaky et al., (2009) in Bode & Dong , 2011).. D'autres ont montré que les composés de gingembre inhibent efficacement la production de superoxyde (Krishnakantha & Lokesh, (1993) in Bode & Dong, 2011).

Ahmed et al., (2008) in Bode & Dong, (2011) ont confirmé après ses études 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.

3.2.4. Résultats du bilan protéique plasmatique:

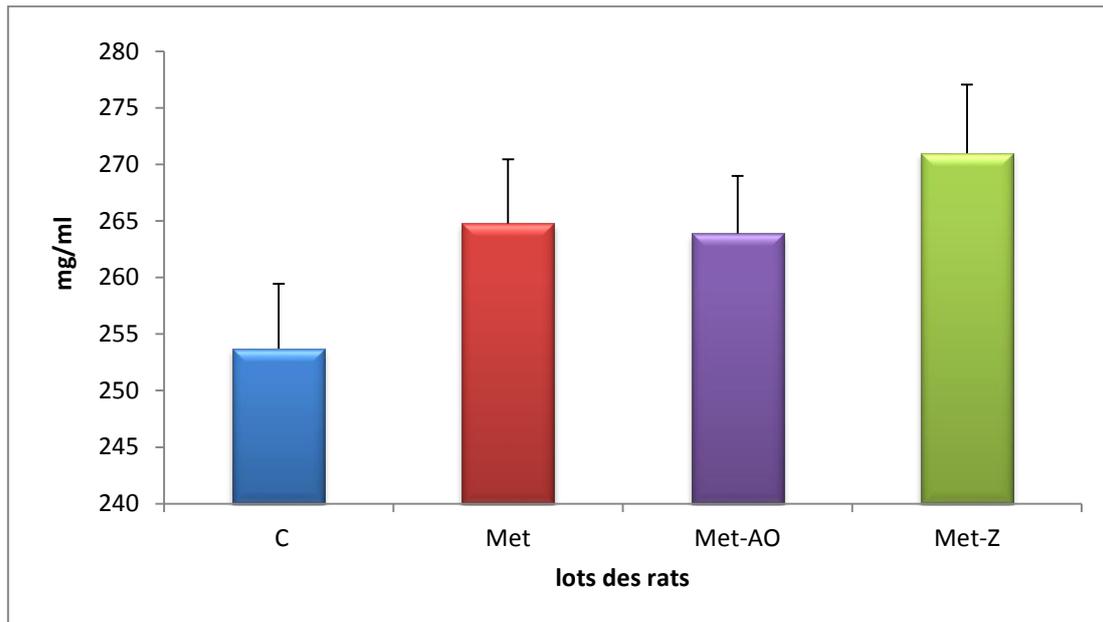


Figure 25: Taux de protéines plasmatiques étudiés chez les rats.

Le taux de protéine plasmatique au niveau de lot Met (264, 77 mg /ml ± 5, 66) est élevée par rapport le lot (C) (253, 70 mg/ml ± 5, 72).

On observe une diminution moins important des protéines totale plasmatiques au niveau du lot (Met-AO) (263, 90 mg/ml ±5, 06), par rapport au lot Met (264, 77 mg /ml ± 5, 66), par contre on remarque une augmentation élevée par rapport le lot (C) (253, 70 mg/ml ± 5, 72).

Concernant le lot traité (Met-Z) (270, 99 mg/ml ± 6,06) les résultats ont été enregistrés une augmentation par rapport le lot Met (264,77 mg/ml ± 5,66), on plus on observe une augmentation très forte par rapport le lot (C)(253,70 mg/ml ± 5,72).

L'Hcy est un acide aminé soufré qui intervient dans le métabolisme de la méthionine (Demuth, 2000). La concentration physiologique est comprise entre 5 à 15 $\mu\text{mol/l}$ chez l'espèce humains, circule à la fois sous forme liée aux protéines (75% à 80% de l'Hcy

plasmatique totale) et selon les études de **Mira (2008)** montre que l'albumine est la protéine la plus abondante du plasma, synthétisée par le foie, d'un poids moléculaire de **66 Kda**. Dans cette étude, suggère qu'il ya une relation entre la concentration de l'Hcy et l'albumine de plasma.

Dans le plasma les acides gras non estérifiés (AGNE) sont véhiculés par l'albumine, la fraction minoritaire non liée à l'albumine, étant celle des « AG libres », souvent confondue avec les AGNE (**Bardons et al., (2005) in Blouin et al., 2006**).

Ginger a également été signalé a réduire légèrement le niveau d'expression de l'ARNm des protéines de rétinoïdes contraignant dans le foie et la graisse viscérale chez les rats males qui ont été nourris de cholestérol pour induire l'hyperlipidémie (**Matsuda et al., 2009**). Ces résultats laissent entendre que la consommation de gingembre pourrait améliorer le métabolisme ; des lipides (**Matsuda et al., 2009**).

3.2.5. Résultats du bilan protéiques tissulaire:

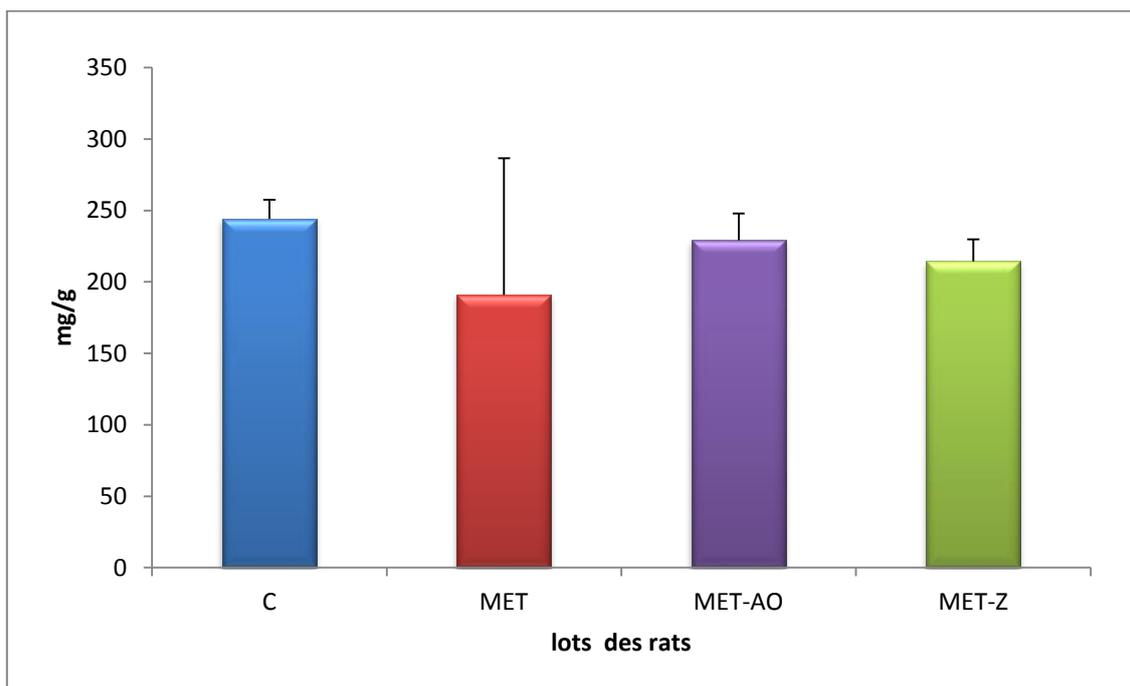


Figure 26: Taux de protéines du Coeur étudiés chez les rats.

Le taux de protéine totale tissulaire au niveau de lot Met (191, 04 mg/g ± 95,45) est diminuée par rapport le lot (C) (244,23 mg/g ± 13,24).

Le lot traité avec (Met-AO) (229, 23 mg/g \pm 18, 58), on observe une augmentation importante par rapport le lot Met (191,04 mg/g \pm 95,48), et il est diminuée par rapport le lot C (244,23 mg/g \pm 13,24).

Le lot traite (Met-Z) (214, 41 mg/g \pm 15, 44) enregistrée une augmentation importante par rapport le lot Met (191, 04 mg/g \pm 95,48) par contre une diminution a été observée par rapport le lot (C) (244,23 mg/g \pm 13,24).

Les études de **Martinov et al., (2010)** montrent que les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses (plus muscles du cœur) ne possèdent pas la voie de transulfuration, ce qui engendre des troubles au niveau des statuts oxydants et le statut de méthylation en cas d'HHcy.

Les études de **Stern et al., (2004)** et **Perez et al., (2007)** montrent que l'HHcy augmente la dégradation des protéines endommagées au niveau cellulaire (ces protéines sont soit oxydées, déméthylées ou homocystéinylées) de haut et de moyen poids moléculaire.

L'acide oléique et le Zingiber officinale augmente le taux de protéine totale au niveau du tissu. D'après les discussions du MDA tissulaire, l'acide oléique et le Zingiber officinale augmente l'expression des enzymes antioxydants.

3.3. Résultats histologiques :

L'aorte avec ses deux segments (aorte abdominale et aorte thoracique) possède une organisation histologique semblable :

L'intima du lot témoins C, (**Fig.28-30**), est bordé d'un épithélium simple et continue. Le média, apparait plus épaisse, composé de cellules musculaires lisses, dont les noyaux fusiformes sont bien visible, se trouvant dans l'espace situées entre les lames élastiques senestre de 7-9 lames disposées en couches concentrique qu'on appelle nettement à fort grossissement. L'adventice est formé par une couche de tissu conjonctif relativement mince renfermant les fibroblastes dont les noyaux sont bien visibles. Les fibres élastiques sont concentrées à la limitante externe du média, constituant la limitante élastique externe. Les fibres de collagènes fusionnent avec celles du tissu conjonctif.

➤ **Le lot Met:**

On observé des modifications morphologiques plus marquées par rapport au lot témoins C (Fig.28-30) , se traduisant par :

- Structure fenêtrée au niveau du média ;
- Perte des cellules endothéliales ;
- Réarrangement de la matrice extracellulaire de l'aorte et surtout les fibres élastiques ;
- Anévrisme au niveau du média.

➤ **Le lot Met-AO :**

On a observé des modifications morphologiques moins marquées par rapport au lot Met (Fig.29-30) se traduit par :

- Moins de structure fenêtrées au niveau du média ;
- Perte des cellules endothéliale ;
- Réarrangement des fibres élastiques.

➤ **Le lot Met-Z :**

On a observé des modifications morphologiques importante plus marquées par rapport aux lots C et Met (Fig.29-31), se traduisent par:

- Pertes des cellules endothéliales ;
- Structures fenêtrées ;
- Réarrangement des fibres élastiques.

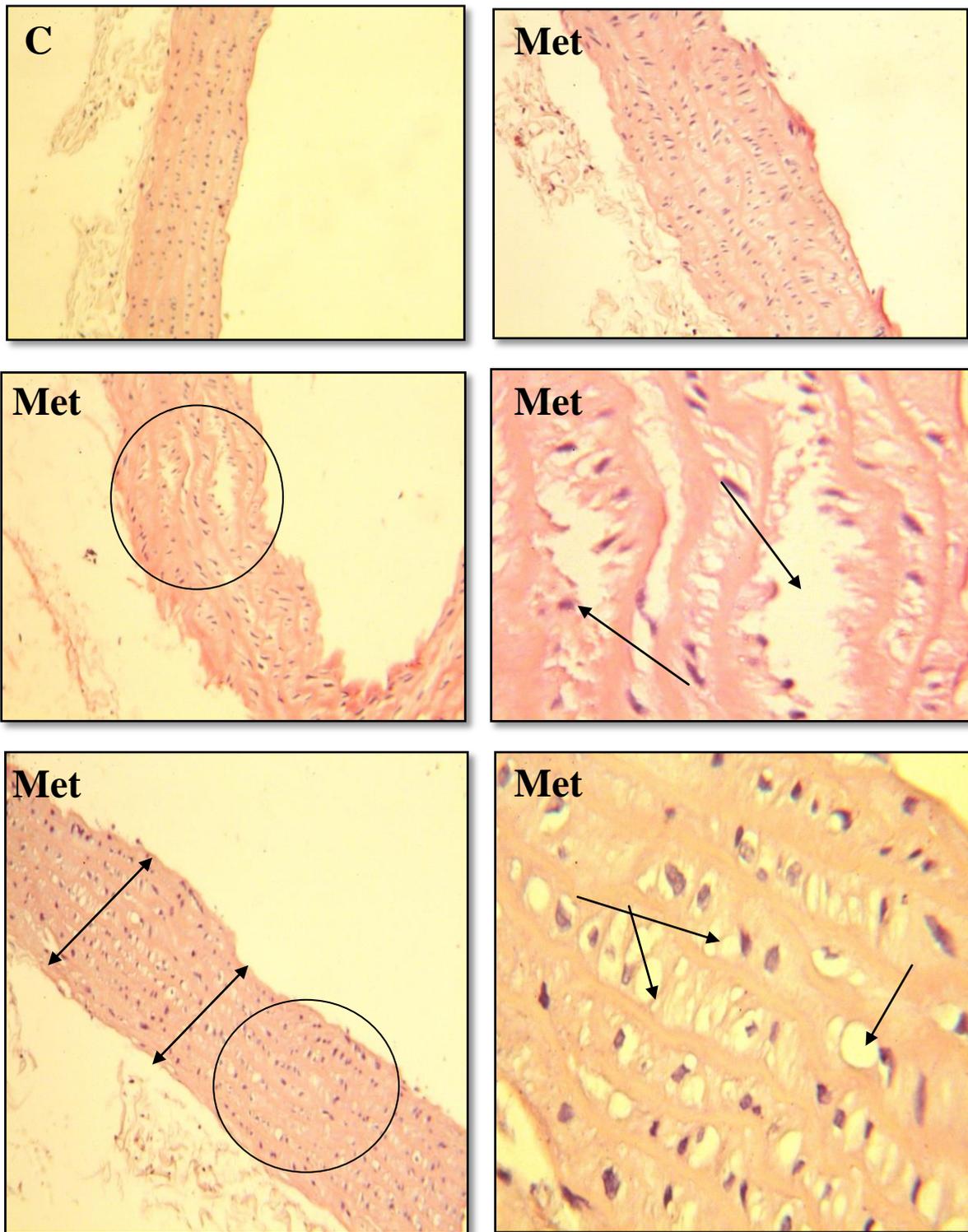


Figure 27: Coupes longitudinales histologiques de l'aorte thoracique du lot C et Met.

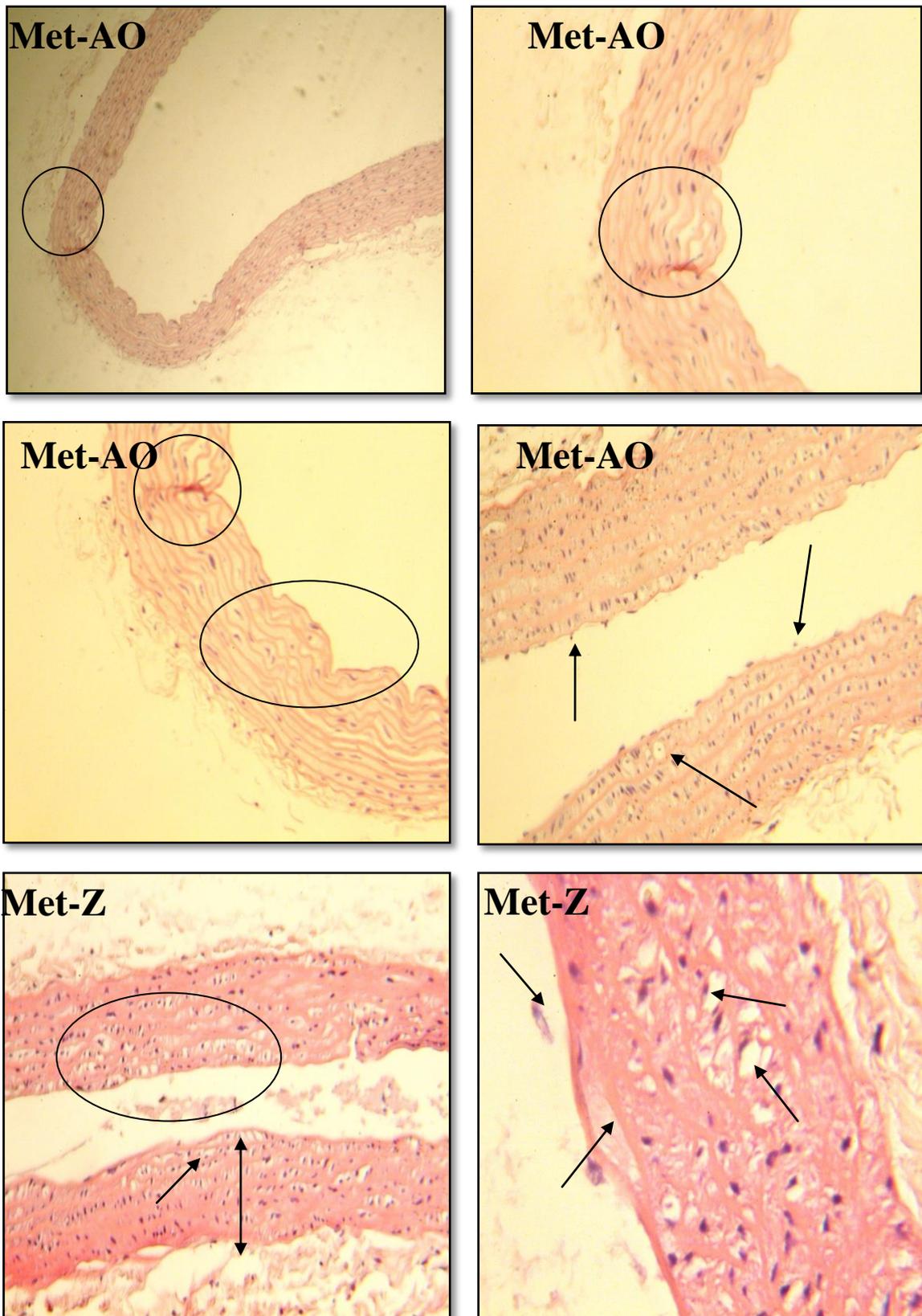


Figure 28: Coupes longitudinales histologiques de l'aorte thoracique du lot Met-AO et Met-Z.

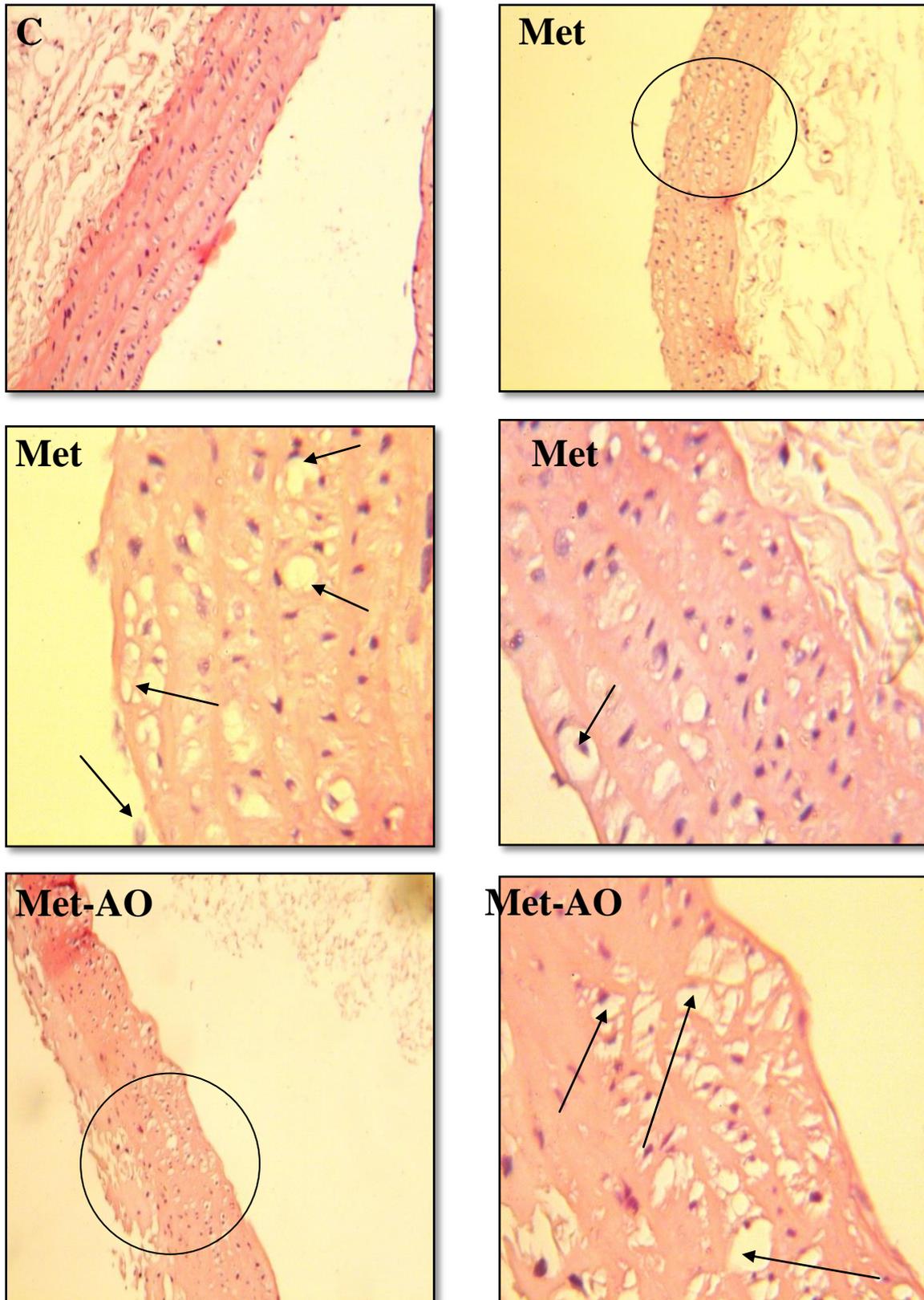


Figure 29: Coupes longitudinales histologiques de l'aorte abdominale du lot C, Met et Met-AO.

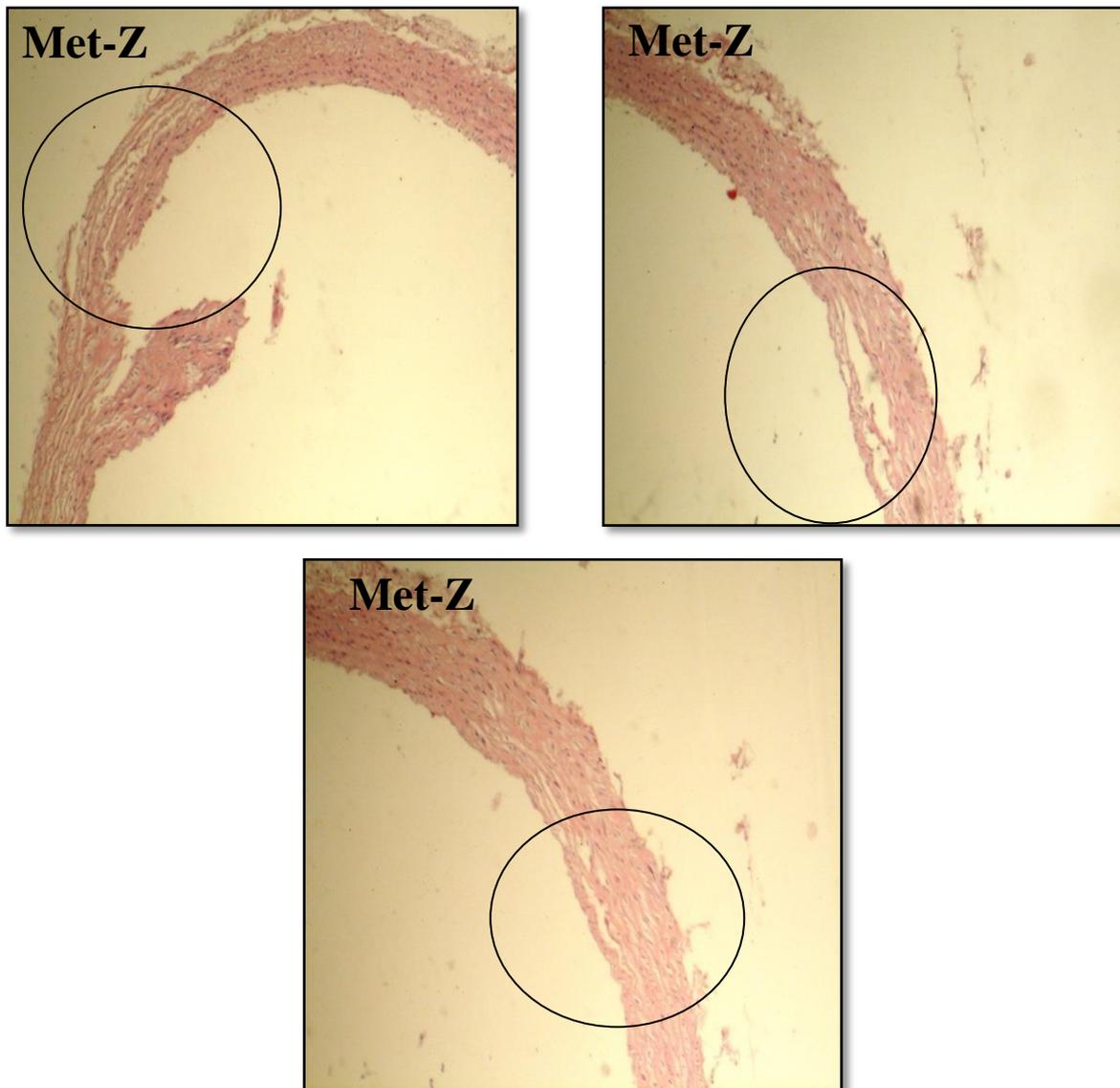


Figure 30: Coupes longitudinales histologiques de l'aorte abdominale du lot Met-Z.

D'après les études de **krishna et al., (2010)** et de **Andrade et al., (2009)**, l'HHcy augmente l'altération des cellules endothéliales par l'augmentation des H_2O_2 et O_2^\bullet , et indirectement par l'augmentation des **ONOO**, donc l'Hcy augmente l'inhibition ou l'inactivation du **NO** libéré qui joue un rôle essentiel dans la vasodilatation et l'inhibition des métalloprotéinases **MMP-2** (la dégradation des protéines de la matrice extracellulaire) et des élastases (dégradation des élastines).

D'après les études de **Gremmels et al., (2015)** suggère que in vitro (culture cellulaire) l'acide oléique augmente la production des **ROS** mitochondriale et diminue l'activité de l'enzyme nitric oxide synthase **NOS** au niveau des cellules endothéliale, cette diminution

favorise l'augmentation du **NO** qui joue un rôle important dans le remodelage vasculaire.

D'après les études **de liu et al, 2014** montrent que un mélange du Zingiber officinale avec des autres plantes médicinale augmente la production du **NO** chez les patients ont l'infarctus du myocarde.

4. Conclusion et perspectives :

Le Met est un acide aminé essentiel pour le développement normal du corps de l'être humain et le précurseur de l'Hcy qui synthétisé au cours de leur métabolisme.

Bien que une augmentation de la concentration de l'Hcy résultant une HHcy, ce qui provoque plusieurs pathologie cardiovasculaire tel que : l'athérosclérose ; l'anévrisme ; vieillissement; les perturbations structurales de l'aorte et tous désordres cardiovasculaire.

Cela suggère que la méthionine par l'intermédiaire de son produit de dégradation l'Hcy influe sur le risque du stress oxydant et le risque de l'inflammation, des altérations histologique résultant de l'effet de l'Hcy sur la cellule.

Toutes ces pathologies cardiovasculaires peuvent guérir avec un régime de gingembre ou d'acide oléique ce dernier est excité avec une quantité considérable (**70%**) dans l'huile d'olive y compris des effets favorables sur les fonctions endothéliales, l'inflammation cardiovasculaire, l'agrégation plaquettaire et peut être même sur le cholestérol.

Ainsi que le Gingembre (*Zingiber officinale*) est une plante médicinale plus de 3000ans, a des propriétés pharmacologiques sur les maladies cardiovasculaires, inflammatoires, et le statut oxydant.

Dans notre travail ; la dose cytotoxique du DL-Met nous a donné une perturbation dans le statut oxydant où elle augmente le taux du MDA dans le plasma et le cœur ; en même temps nous a donné aussi une perturbation dans le statut inflammatoire, où elle augment le taux de CRP (biomarqueur cardiovasculaire-inflammatoire).

La cytotoxicité du DL-Met provoqué l'inflammation cardiovasculaire et le stress oxydant, ce qui résulte des modifications morphologiques des vaisseaux qui en résultent sont transitoires et réversibles, mais à long terme ces modifications de structure peuvent persister et contribuer à la physiopathologie de certaines maladies vasculaires et désordres cardiovasculaire tel que le réarrangement de la matrice extracellulaire de l'aorte.

La dose de l'acide oléique n'est pas corrigé l'augmentation du taux du CRP provoqué par la dose cytotoxique du DL-Met ce qui signifie que l'acide oléique ne peut pas éliminer l'inflammation cardiovasculaire, qui montre que la durée du traitement n'est pas suffisante. Bien que l'acide oléique a diminué le taux du MDA dans le plasma et le cœur, ce qui signifie que l'acide oléique est un bon réducteur de stress oxydant.

La dose de régime du gingembre est corrigé l'augmentation du taux de la CRP ainsi du MDA plasmatique et tissulaire, ce qui signifie que le gingembre (*Zingiber officinale*) a éliminer l'inflammation cardiovasculaire, et qui supprimant les conséquences oxydatifs chez les rats traités avec DL-Met, la supplémentation du gingembre a considérablement réduit cette perturbation, ceci montre son effet protecteur, donc le gingembre est un capables de piéger les radicaux libres et d'inhiber les processus d'oxydation, semble également réduire le taux de cholestérol et à améliorer le métabolisme des lipides, contribuant ainsi à diminuer le risque de maladies cardio-vasculaires.

Sur le coté histologique, la soumission des rats à la met associée à un régime du *Zingiber officinale* et acide oléique provoque des modifications négatifs où l'intégrité tissulaire n'était pas enregistrée : blessures de l'aorte, augmentation de l'accumulation des lipides, la formation d'un anévrisme, la déstructure de l'architecture lamellaire normale de l'aorte et le réarrangement de la MEC.

Toutes les résultats obtenus ont mettre en évidence l'action protectrice de gingembre(*Zingiber officinale*) à moduler les effets toxiques causée par DL-Met.

Pour conclure, l'effet des plantes médicinales peut être bénéfique pour l'organisme si une utilisation rationnelle est préconisée. Un apport adéquat de gingembre dans notre régime alimentaire serait avantageux sur notre santé.

Cette recherche nécessite d'autre étude approfondis pour mieux se concentrer sur les effets révélés.

- Dans nos futures recherches, il serait changé le DL-Met par le L-Met pour confirmer la cytotoxicité du DL-Met et les comparer avec eux.
- Il serait d'étudier d'autre acide gras comme Omega3 et Oméga 6 et comparer ses propriétés thérapeutiques avec celle de l'Omega9.
- Il serait intéressant de développer cette études en mesurant d'autres paramètres du statut antioxydant (SOD ; Vitamine C ; Vitamine E.....).
- Il serait fait le dosage des biomarqueurs du réarrangement de la matrice extracellulaire de l'aorte dans le plasma et la fraction cytosolique.
- Des études à l'échelle moléculaire sont nécessaires pour déterminer d'une part les composés actifs du gingembre, et d'autre par le mécanisme par lequel ces composés accomplissent leur rôle.

- OÙ bien, il serait d'étudier d'autres plantes médicinales plantées en Algérie et comparer leurs propriétés phytothérapeutiques avec celle du gingembre.

5. Annexes :

✚ Les calculs sur le protéine totale selon le protocole ci-dessous :

Les calculs du [prT] selon la gamme d'étalonnage :

La concentration du protéine totale a partir du DO : $y = ax + b$

$$DO = y = a [\text{prTx}] + b ; [\text{prTx}] = y - b / a$$

$$Y = 0.001x + 0.03$$

$$[X] = y - 0.034 / 0.001.$$

➤ Le protocole :

125 de l'échantillon est diluée dans un volume de 3875 μl .

Donc le facteur de dilution est calculé comme suivant :

$$Df = 3875 \mu\text{l} / 125 = 31.$$

[prT°] dans les échantillons biologiques (plasma + fraction cytosolique) :

$$\text{Ex : } [\text{prT}^\circ] = 97 \mu\text{M} \times 31 / 125 \mu\text{l} = 24.056 \mu\text{M}$$

$$= 24,056 \mu\text{M} \times 1000 / 125 \times 1000$$

$$= 24.056 \text{ mg / ml.}$$

✚ Les calculs sur MDA selon le protocoles ci-déssous :

Les calculs du [MDA] selon la gamme d'étalonnage :

La concentration du protéine totale a partir du DO : $y = ax + b$

$$DO = y = a [\text{MDAx}] + b ; [\text{MDAx}] = y - b / a$$

$$Y = 0,1200x + 0.0038$$

$$[X] = y - 0.0038 / 0.1200.$$

➤ **Le protocole :**

500 µl de l'échantillon est dilués dans un volume de **9000 µl**.

Donc le facteur de dilution est calculé comme suivant :

$$Df = 9000 \mu\text{l} / 500 = \mathbf{18}$$

$$\mathbf{Ex : } 0.58 \mu\text{M} \times 18 / 500 \mu\text{l} \times 1000$$

L'unité de l'activité du MDA **µM/ mg /ml**.

Références Bibliographiques:

Ahmed R S, Sharma S B. (1997). Bio chemical Studies on combined effects of garlic (*Allium Sativum* linn and ginger (*Zinger officinal* ROX) in Albino rats. *Indian Journal of experimental biology.* 35; (8): 841-843.

Ahmed RS, Seth V, Banerjee BD. (2000). Influence of dietary ginger (*Zingiber officinales* Rosc) on antioxidant defense system in rat: comparison 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. **In Bode AM & Dong I F F, Wachtel-Galor S .(2011).** Herbal Medicine-Biomolecular and chemical Aspects.2^{ed} Edition CRC Press.

Ait-Oufella H, Maury E, Guidet B, Offenstadt G. (2008). L'endothélium : Un nouvel organe. *Réanimation* ; 17 : 126-136.

Akgullu C, Huyut MA, Boyacioglu M, Gules O, Eryilmez U, Hekim T et al.(2015). Nebivolol to attenuate the effect of hyperhomocysteinaemia in rats. *Atherosclerosis*; 240: 33-9.

Alam S Q, Ren YF, Alam B S. (1988). [3H] forskolin-and [3H] dihydroalpernolol site and adenylate cyclase activity in heart of rats fed diets containing different oils. *Lipids* ;(23): 207-13 in **Blouin J-M. (2006).** Effet des acides gras sur l'inflammation et le cancer. *OCL*. 13 : (5). 331-36.

Alexander W R, Schlant R C, Fuster V O, Rourke R A, Roberts R, Sonnenblick E H. (1998)." Hurst 's the heart, arteries and veins». 9th edition. Mc Graw-Hill Health Professional Division, New York. **In Lepetit H. (2005).** Métalloprotéinases de la matrice extracellulaire dans le remodelage vasculaire en pathologie humaine. Thèse de doctorat, Université Paris XIII.

Arribas SM, Hine KA, Gonzalez MC (2006). Elastic fibers and vascular structure in hypertension. *Pharmacol There*; 111:771-791. **In Moreau S. (2010).** Modification de la matrice extra cellulaire dans la rigidité artérielle. Thèse de doctorat, Université de Montréal.

Banerjee S, Mullick H I, Banerjee J. (2011). *Zingiber officinale*: A Nature Gold, *Ijpbs*; 2(1):283-94.

Bardon S, Benelli C, Bernard-Gallond D, et al. (2005). Acides gras alimentaires et cancer: mécanismes d'action cellulaire et moléculaire. *Bull cancer* ; **92** : 697-707 in **Blouin J-M. (2006).** Effet des acides gras sur l'inflammation et le cancer. *OCL* ; **13(5)** : 331-36.

Baumbach G L and Heistad D D. (1989). Remodeling of cerebral arteriol in chronic hypertension. *Hypertension*; **13(6)**: 968-72 **In Lepetit H. (2005).** Métalloprotéine de la matrice extracellulaire dans le remodelage vasculaire en pathologie humain. Université Paris –Val de Marine. Page 8-10-11-15-17-18-19.

Baumbach GL, Heistad DD. (1989). Remodeling of cerebral arterioles in chronic hypertension. *Hypertension*; **13** : 698-972 **In Laurent S, Girerd X, Benetos A, J-Marie, Lamazière D, Lacolley P. (1997).** Physiopathologie du remodelage artériel dans l'hypertension artérielle. *m/s* ; **13** : 809-19.

Baobab des saveurs .(2011). Fiche technique de la poudre gingembre. **Sénégal Beagehold MA. (1998).** Heterogeneity of endothelial function within the circulation. *Curr opin Nephrol Hypert* ; **7**:71-8. **In Schneider. (2011).** Remodelage de la paroi artérielle : étude des Aspects de destruction et de reconstruction. Thèse de doctorat. Université Paris_Est.

Berk BC. (2011). Vascular smooth muscle growth: autocrine growth mechanism. *Physiol Rev*; **81(3)**:999-1030. **In Lepetit H .(2005).** Métalloprotéine de la matrice extracellulaire dans le remodelage vasculaire en pathologie humain. Université Paris –Val de Marine. Page 8-10-11-15-17-18-19.

Bode AM & Dong I F F ,Wachtel-Galor S .(2011). Herbal Medicine-Biomolecular and chemical Aspects.2^{ed} Edition CRC Press.

Braquet P, P E Chabrier, Clostre F. (1994). Les fonctions de l'endothélium. *Presse Médicale*; **23**:225-27. **In Schneider, (2011).** Remodelage de la paroi artérielle : étude des Aspects de destruction et de reconstruction. Thèse de doctorate. Université Paris_Est.

Brattstrom LE, Hardebo JE, Hultberg BL .(1984). Moderate homocysteinemia a possible risk factor for arteriosclerotic cerebrovascular disease. **15: 1012-6. In Levasseur R. (2009).** Tissu osseuse et hyperhomocystéinémie, bone tissue and Hyperhomocysteinemia. *Revue du Rhumatisme* ; **76** : 390-96.

Brodsky B & Ramshaw JA. (1997). The collagen triple helix structure. *Matrix Biol*; **15**:545-54. **In Moreau S. (2010).** Modification de la matrice extra cellulaire dans la rigidité artérielle. Thèse de doctorat, Université de Montréal.

Brosnan JT, Brosnan ME. (2006). The sulfur-containing amino acids: an overview. *J Nutr*; **136**: 16365-40. **In Romer P, Weingartnen J, Desaga B, kubein-Meesenburg D, Reicheneder C, Proff P. (2012).** Effect of excessive méthionine on the development of the cranial growth plate in new born rats. *Archives of oral biology*; **57** : 1225-30.

Cacoub P, Sense D, & Piette J C, (2007). Hyperhomocystéinemies et cardiopathies ischémiriques. *Sang thrombose Vaisseaux*, **19(4)** : 203-209.

Caylak E, Aytekin M, Halifeoglu I. (2008). Antioxydant effects of methionine α -lipoic acid, N-acetyl cysteine and homocystein on bead –induced oxidative stress to erythrocytes in rats. *Experimental and Toxicologic Pathology*; **60**: 289-94.

Chothia C, Jones EY. (1997). The molecular structure of cell adhesion molecules. *Annu Rev Bio Chem*; **66**: 823-62. **In Jacob M-P. (2006).** Matrice extra cellulaire et vieillissement vasculaire ; *M/S* ; **22** :273-8.

Cortese C, Motti C. (2001). MTHFR gene polymorphism, homocystéine and cardiovascular disease. *Public Health Nutr*; **4**: 493–7. **In Levasseur. (2009).** Tissu osseuse et hyperhomocystéinémie, bone tissue and Hyperhomocysteinemia. *Revue du Rhumatisme* ; **76** : 390-96.

Demuth. (2000). Hyperhomocystéinémie et athérosclérose. *M/S*; **16** : 1081-90.

De Andrad CR, Tirapelli CR, Haddad R et al. (2009). Hyperhomocysteinemia induced by feeding rats diets rich in DL- Hcy thiolactone promotes alterations ou carotid reactivity independent of arterial structur. *Vascular pharmacology*; **51**:291-98.

Derbali H, Bossey, Cote N, Pibarot P, Audet, Pepin A, Arsenault B, Couyure C, Despers JP, Mathieu P. (2010). Increased biglycan in aortic valve stenosis leads to the overexpression of phospholipid transfer protien via toll-like receptor 2. *Am J Pathol*; **176**: 2638-45. **In Moreau S (2010).** Modification de la matrice extra cellulaire dans la rigidité artérielle. Thèse de doctorat, une université de Montréal.

- Duval C, Auge N, Frisach MF, Casteilla L, Salvayre R, Negresalvayre A. (2002).** Mitochondrial oxidative stress is modulated by oleic acid via an epidermal growth factor receptor-dependent activation of glutathione peroxidase. *Biochem J* ; 367(3) : 889-94. **In Negre-Salvayre A, Salvayre R. (2005).** Effet protecteur des acides gras contre le stress oxydatif : Implication en physiopathologie vasculaire. *OCL* ; 12(5) :433-38.
- DZau VJ & Hiuchi M. (1998).** Vascular remodeling--the emerging paradigm of programmed cell death (apoptosis) : the francis B. Parker lectureship. *Chest*; 114(1), 91-99 **In Lepetit H. (2005).** Métalloprotéine de la matrice extracellulaire dans le remodelage vasculaire en pathologie humaine. Université Paris –Val de Marine. Page 8-10-11-15-17-18-19.
- El-Sharaky A S, Newairy A A, Kamel M A, Eweda S M. (2009).** Protective effect of ginger extract against bromobenzene-induced hepatotoxicity in male rats. *Food Chem Toxicol*; 47(7):1584–90. **In Bode AM& DongIFF ,Wachtel-Galor S.(2011).** Herbal Medicine-Biomolecular and chemical Aspects.2^{ed} Edition CRC Press.
- Galis Z S, khatres J J. (2002).** Matrix metalloproteinases in vascular remodeling and atherogenesis: the good, the bad, and the ugly.*Circ Res*; ; 90 :251-62. **In Jacob. P. (2006).** Matrice extracellulaire et vieillissement vasculaire. *M/S*; 22: 273-8.
- Ganong W. (2005) .**Physiologies médical .De Boeck supérieur .in Lau Sylvie. (2014). Stent pour limiter la dilatation progressive de l'aort. Dipolme de Maitrse, Université de Montréal.
- Gião MS, Pastana D, Faria A, Guimarães JT, Pintado ME, Calhau C, Azevedo I, Malcata FX(2010).** Effects of extracts of selected medicinal plants upon hepatic oxidative stress. *J. Med. Food* ; 13(1) : 131-36.
- Gigon. F. (2012).** Le gingembre, une épice contre la nausée. *Phéto* ; 10 :87-91.
- Gibbon G H, and Dzou, V. J. (1994).** The emerging concept of vascular remodeling. *N Engl J Med* 330 (20); 1431-8. **In Lepetit H. (2005).** Métalloprotéine de la matrice extracellulaire dans le remodelage vasculaire en pathologie humaine. Université Paris –Val de Marine. Page 8-10-11-15-17-18-19.
- Giral P. (1998).** Athérome : anatomie pathologique, physiopathologie, épidémiologique et facteurs de risque, prévention. *Rev Prat* ; (48) : 99-106. **In Traoré .M.(2008).** Interaction des lipoprotéines de faible densité avec les cellules endothéliales vasculaire humaine : influence

des contraintes et cisaillement. Thèse du doctorat. Nancy- Université « Henri Poincaré » ; p :39.

Gray H. (1918) .Anatomy of the human body .Lea & Febiger in **Lau Sylvie. (2014)**. Stent pour limiter la dilatation progressive de l'aorte. Dipolme de Maitrse, Université de Montréal.

Gremmels H, Bevers LM, Fledderus JO, Braam B, Zonneveld AJV, Verhaar MC et al. (2015). Oleic acid increases mitochondrial reactive oxygen species production and decreases endothelial nitric oxide synthase activity in cultured endothelial cells. *European journal of pharmacology*; **751**:67-72.

Guilland JC, Favier A, Potier de Courcy, Galan P, Herberg S, et al. (2003). Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor or a simple marker of vascular disease. *Pathologies biologie*; **51**: 101-10.

Halvorsen B L, editor. et al. (2002). A systematic screening of total antioxidants in dietary plants. *J Nutr*; **132**(3):461–71. In **Bode AM& DongIFF ,Wachtel-Galor S .(2011)**. Herbal Medicine-Biomolecular and chiminal Aspects.2^{ed} Edition CRC Press.

Hrira MY, Manif W, Karleni M , JaidaneZ, KasabA, Ferchihi S, Laradi S, addad F, Ben Limam H , Miled A.(2011). C-réactive protéine ultrasencibleet facteur de risque cardiovasculaire dans une population tunisienne. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* ; **26** : 107-12.

Iqbal M, Som DS, Yasumesa O et al. (2003). Dietary supplementation of curcumin enhances antioxidant and phase II metabolizingperzymes in doly malemia: possible role in protection against chemical carcinogenesis and toxicity. *Pharmacol.Toxicol*; **92**:33-38.

Ismet CF. (2010). Les bien fait du gingember. *Santé Alimentation. E. Quilibré* :1-3.

Israelsstam DM. Sargent T. Finley NN, et al (1970). Abnormal méthionine metabolism in schizophrenic and depressive states: a prelim-inary report. *J Psychiatr*; **7**:185. In **James Finkelstein, (1974)**. Méthionine Metabolism in Mammals the Biochemical Basis for homocystiniria. *Metabolism*, **23**: NO. 4.

Jacob MP. (2003). Extracellular matrix remodeling and matrix metallopreteinases in the vascular wall during aging and in pathological condition. *Biomed Pharmacother*; **37** :197-202. In **Jacob P. (2006)**. Matrice extracellulaire et vieillissement vasculaire. *M/S* ; **22** : 273-8.

- Jacob P. (2006).** Matrice extracellulaire et vieillissement vasculaire. *M/S* ; 22 : 273-8.
- Johnston K W, Rutherford R B, Tilson M D, Shah DM, Hollier L, Stanley J C. (1991).** Suggested standards for reporting on arterial aneurysms; *Journal of vascular surgery* , 13 : 452-58. **In Sylvie L. (2014).** Stent pour limiter la dilatation progressive de l'aort. Diplôme de Maîtrise, Université de Montréal.
- Kielty CM, Sherratt Mj, shuttle Worth CA. (2002).** Elastic Fibres. *Cell Sci*; 115 :2817-28.
- In Jacob M-P. (2006).** Matrice extra cellulaire et vieillissement vasculaire *M/S*; 22 :273-8.
- Krishna SM, Dear A E , Norman P E et al. (2010).** genetic and epigenetic mechanisms and their possible role in abdominal aortic aneurysm. *Atherosclerosis*.
- Krishnakantha T P, Lokesh B R. (1993).** Scavenging of superoxide anions by spice principles. *Indian J Biochem Biophys.* ; 30(2):133-4. **In Bode AM& DongIFF ,Wachtel-**
- Galor S.(2011).** Herbal Medicine-Biomolecular and chemical Aspects. 2^{ed} Edition CRC Press.
- Lakatta EG, Michell J H, Pomerance A, Rowe G G. (1987).** Human aging: changes in structure and function. *J Am Coll Cardiol*; 10 (2 suppl A): 42A-47A. **In Lepetit. H. (2005).** Métalloprotéine de la matrice extracellulaire dans le remodelage vasculaire en pathologie humaine. Université Paris –Val de Marine. Page 8-10-11-15-17-18-19.
- Lakatta EG, Levy D.** Arterial and cardiac aging major shareholder in cardiovascular disease. *Circulation*; 107: 139-46. **In Jacob P. (2006).** Matrice extracellulaire et vieillissement vasculaire. *M/S* ; 22 : 273-8.
- laurent S, Girerd X, Benetos A, Marie J, Lamazière D, Lacolley P.(1997).** Physiopathologie du remodelage artériel dans l'hypertension artérielle. *m/s*, 13 : 809-19.
- Lefèvre G, Beljean-Leymarie M, Beyerle F et al. (1998).** Evaluation de la peroxydation lipidique par le dosage des substances réagissant avec l'acide thiobarbituriques. *Biol.Clin* ; 56(3) :305-19.
- Lelong H, Kretz S, & Blacher J. (2012).** Protéine C-réactive, homocystéine et risque cardiovasculaire. *Revue Francophone des laboratoires*; (439) :27-31.

Lepetit. H. (2005). Métalloprotéine de la matrice extracellulaire dans le remodelage vasculaire en pathologie humaine. Université Paris –Val de Marine. Page 8-10-11-15-17-18-19.

Levasseur. (2009). Tissu osseuse et hyperhomocystéinémie, bone tissue and Hyperhomocysteinemia. *Revue du Rhumatisme* ; **76** : 390-96.

Liu J, Peter K, Shi D, Zhang L, Dong G, Zhang D et al .(2014). Anti-inflammatory effects of the Chinese herbl formula sini tang in myocardial infarction rats. *Evidence based complementary and alternative medicine*; **2014**:1-10.

Lozzo RV. Matrix protéoglycanes: from molecular design to cellular function. *Annu Rev Biochem.*(1998); **67**:609-52 In **Jacob M-P (2006).** Matrice extra cellulaire et vieillissement vasculaire, *M/S* ; **22** :273-8.

Malhotra S, Singh AP. (2003). Medicinal properties of ginger (Zingiber officinale Rosc.). *Natural Product Radiance*; **2(6)**: 296-301.

Maquart FX, Bellon G, Pascos, Monboisse JC. (2005). Matrikines inthe regulation of extracellulaire matrix degradation. *Biochimie* ; **87** : 353-60. In **Jacob P. (2006).** Matrice extracellulaire et vieillissement vasculaire ; *M/S* ; **22** : 273-8.

Martinov MV, Vitvitsky VV M, Banerjee R, Ataulakhanov FI. (2010). The logic of the hepatic methionine metabolic cycle. *Biochimica Biophysica Acta*; **1804**: 89-96.

Matsuda A Z, Wang S, Takahashi T, Tokuda N, Miura, and J. Hasegawa. (2009). Upregulation of mRNA of retinoid binding protein and fatty acid binding protein by cholesterol enriched-diet and effect of ginger on lipid metabolism. *Life Sci* **84(25–26)**:903–7.

McCully K S. (1969). *Am .J.Pathol.* **56**, 111 – 128 in **Troen AM, Lutgens E, Smith E D, Rosenberg LH, Selhub J et al. (2003).** The Atherogenic effete of excess méthionine intak. *PNAS*; **100**:15089 –94.

McCully KS. (1996). Vascular pathology of homocysteinemia: implication for the pathogenesis of arteriosclerosis. *Am .J.Pathol*; **56**: 111-28.

Michel JB. (2003). Anoikis in the cardiovascular system : Know and unknow extracellular mediator. *Arterioscler thromb vasc Biol*; **23** :2146-54 in **Jacob P.(2006).** Matrice extracellulaire et vieillissement vasculaire. *M/S*; **22**: 273-8.

Minaiyan M, Ghannadi A, Karimzadeh A. (2006). Anti-ulcerogenic effect of ginger (rhizome of *Zingiber Officinale* Roscoe) on cystemine induced duodenal ulcer in rats. *DARU*, **14(2)**: 97-101.

Minghetti P, Sosa S, Cilurzo F, editors. et al. (2007). Evaluation of the topical anti-inflammatory activity of ginger dry extracts from solutions and plasters. *Planta Med*; **73(15)**:1525–30. In **Bode AM& DongIFF ,Wachtel-Galor S.(2011).** Herbal Medicine- Biomolecular and chiminal Aspects.2^{ed} Edition CRC Press.

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

Mudd SH, Poole JR. (1975). Labile méthyl balances for normal humans on various dietary regimens. *Metabolism*; **24**:721-34. In **Guilland JC, Favier A, Potier de Courcy, Galan P, Herberg S, et al. (2003).** Hyperhomocysteinemia: an independent risk factor or a simple marker of vascular disease. *Pathologies biologie*; **51**: 101-10.

Mulvany M J, Baumbach G L , Aalkaer C, Hearnerty A M, Korsgaard V, Schifflin E L, Heistad DD. (1996). Vascular remodeling; *Hypertension*; **28(3)**; 505-6. In **Lepetit H. (2005).** Métalloprotéine de la matrice extracellulaire dans le remodelage vasculaire en pathologie humain. Université Paris –Val de Marine. Page 8-10-11-15-17-18-19.

Muiznieks LD, FW Keeley .(2013). Molecular assembly and mechanical properties of the extracellular matrix: A fibrous protein perspective.*Bioch Bioph Acta*; **1832**:866-75.

Nabel E G. (1991). Biology of the impair endothélium. *Am J Cardiol.* **68 (12)** ; 6-8. In **Lepetit. H. (2005).** Métalloprotéine de la matrice extracellulaire dans le remodelage vasculaire en pathologie humain. Université Paris –Val de Marine. Page 8-10-11-15-17-18-19.

Onraed B. & Hennache B. (2005). Le dosage de la CRP ultracencible par immunoturbidimétrie Fumouze et immunonéphélémétrie Dade Behring. *Annales de biologie Clinique*; **63(3)**:339-44.

Oseas da Silva MA, Zezzi Arruda MA. (2006). Mechanization of Bradford reaction for the spectrophotometric determination of total proteins. *Analytical Biochemistry*; **351**: 155-57.

Perna AF, Ingrosso D, Lombardi C, Acanfora F, Satta E, Cesare CM, et al. (2003). Possible mechanisms of homocystéine toxicity. *Kidney International*; **63**: 137-140.

Pravenec M, Kozich V, Krijt J, et al. (2013). Folate deficiency is associated with oxidative stress, increased blood pressure, and insulin resistance in spontaneously hypertensive rats, *Am J Hypertens*; **26**: 135-140 In **Akgullu C, Huyut MA, Boyacioglu M, Gules O, Eryilmez U,- Hekim T et al. (2015).** Nebivolol to attenuate the effect of hyperhomocysteinaemia in rats. *Atherosclerosis*; **240**: 33-9.

Perez F P, Ilie J I, Zhou X et al. (2007). Pathomolecular effects of homocysteine on the aging process: A new theory of aging. *Medical Hypotheses*; **69**: 149–60.

Ponte-Arruda A. (2009). Biological Benefits of an oleic acid-rich lipid emulsion for parenteral nutrition. *Clinical nutrition Supplements*; **4** : 19-23.

Potier de Courcy G.(2005). Le point sur le rôle des folates. *Chec–doc* ; **92**.

Pugsley MK, tabrizchi R .(2000). The vascular system. An overview of structure and function. *J Pharmacol toxicol methods* ; **44**:333-40. In **Moreau S (2010).** Modification de la matrice extra cellulaire dans la rigidité artérielle. Thèse de doctorat, une université de Montréal.

Reimund J-M, Rahmi G, Escalin G, et al. (2005). Efficacy and safety of an olive oil-based intravenous fat emulsion in adult patients on home parenteral nutrition. *Aliment Pharmacol Ther*; **21**:445–54 In **Ponte-Arruda A. (2009).** Biological Benefits of an oleic acid-rich lipid emulsion for parenteral nutrition. *Clinical nutrition Supplements*; **4** : 19-23.

Rodgers G M. (1998). Hemostatic properties of normal and perturbed vascular cell. *FasebJ* ; **2 (2)** :116-23. In **Lepetit H. (2005).** Métalloprotéine de la matrice extracellulaire dans le remodelage vasculaire en pathologie humaine. Université Paris –Val de Marine. Page 8-10-11-15-17-18-19.

Romer P, Weingarten 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. *Archives of oral biology*; **57** : 1225-30.

- Rong, X., G. Peng, T. Suzuki, Q. Yang, J. Yamahara, and Y. Li. (2009).** A 35-day gavage safety assessment of ginger in rats. *Regul Toxicol Pharmacol* 54(2):118–23. **In Bode AM & Dong I F F, Wachtel-Galor S. (2011).** Herbal Medicine-Biomolecular and chemical Aspects. 2^{ed} Edition CRC Press.
- Sharma M, Rai SK, 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.
- Stenmark KR, Davie N, Frid M, Gerasimovs Kaya E, Das M. (2006)** . Role of the adventitia in pulmonary vascular remodeling. *Physiology (Bethesda)*; 21:134-45. **In Moreau S (2010).** Modification de la matrice extracellulaire dans la rigidité artérielle. Thèse de doctorat, université de Montréal.
- Stern F, Berner YN, Polyak Z et al. 2004** .Homocystéine effect on protein degradation rates. *Clinical Biochemistry*; 37:1002-9.
- Sursh y, & Das VN. (2005).** Long-Chain Polyunsaturated Fatty Acids and Chemically Induced Diabetes Mellitus= Effect of W-6 Fatty Acids. *Nutrition*; 19 : 93-114.
- Torsney E, Hu Y, Xn Q. (2005).** Adventitial progenitor cells contribute to atherosclerosis. *Trends Cardiovascular Med*; 15: 64-68. **In Moreau S. (2010).** Modification de la matrice extracellulaire dans la rigidité artérielle. Thèse de doctorat, Université de Montréal
- Topic B, Tani E, Tsiakitzis K, Kourounakis P N, Dere E, Hasenohrl R U, Hacker R, Mattern C M, Huston J P. (2002).** Enhanced maze performance and reduced oxidative stress by combined extracts of zingiber officinale and ginkgo biloba in the aged rat. *Neurobiol Aging*; 23 (1):135–43. **In Bode AM & Dong I F F, Wachtel-Galor S. (2011).** Herbal Medicine-Biomolecular and chemical Aspects. 2^{ed} Edition CRC Press.
- Traoré .M. (2008).** Interaction des lipoprotéines de faible densité avec les cellules endothéliales vasculaires humaines : influence des contraintes et cisaillement. Thèse du doctorat. Nancy- Université « Henri Poincaré » ; p :39.
- Troen AM, Hutgens E, Smith DE, Rosenberg LH, Selhub J. (2003).** The atherogenic effect of excess methionine intake. *PNAS*; 100: 15089 –94.

Watanabe M, Osada J, Aratani Y et al. (1995). Mice deficient in cystathionine bêta – Synthase animal models for mild and severe homocystéine (e) inemia. *Proc NatL Acad Sci USA*; **92**: 1585-9.

Welch GN, Loscalzo J. (1998). Homocystéine and atherothrombosis. *N Engl J Med.* **338**: 1042-50. **In Buyssechart M & Hermans MP. (2003).** L'Hyperhomocystéinémie: mise au point et traitement. *Louvain Med*; **122**: 361-67.

Wolinski H, Glagovs (1967). Lamellar unit of aortic medial structure and function in mammals. *Circ. Res* ; **20**: 99-111 **in Laurent S (1997).** Physiopathologie du remodelage artériel dans l'hypertension artérielle, *m/s*; **13**:6-7.

Williams KJ, Tabas I. (1995). The response-to-retention hypothesis of early atherogenesis. *Arterioscler thromb vax Biol*; **15**: 551-561. **In Moreau S (2010).** Modification de la matrice extra cellulaire dans la rigidité artérielle. Thèse de doctorat, Université de Montréal.

Yamada H, Akahoshi N, Kamata S, et al. (2012). Methionine excess in diet induces acute lethal hepatitis in mice lacking cystathionine g-lyase, an animal model of cystathioninuria, *Free Radic. Biol. Med.* **52** : 1716-1726. **In Akgullu C, Huyut MA, Boyacioglu M, Gules O, Eryilmaz U, Hekim T et al. (2015).** Nebivolol to attenuate the effect of hyperhomocysteinaemia in rats. *Atherosclerosis*; **240**: 33-9.

Young H Y, Luo Y L, Cheng H Y, Hsieh W C, Liao JC, Peng W H. (2005) . Analgesic and anti-inflammatory activities of [6]-gingerol. *J Ethnopharmacol*; **96(1-2)**:207–10. **In Bode AM & Dong I F F, Wachtel-Galor S. (2011).** Herbal Medicine-Biomolecular and chemical Aspects. 2^{ed} Edition CRC Press.

Références électroniques :

www.orpha.net.

www.sanofi.fr

www.egk.ch

www.mcp.edu/herbal/ginger/ginger.cis.pdf

www.institut-mingmen.fr

www.Le.gingembre, passeportsante.net.

الملخص:

في هذه الدراسة قمنا من جهة بدراسة التأثير السمي لجرعة سامة من **DL-Méthionine** على تحاليل بيوكيميائية بلازمية و نسيجية لجرذان من نوع **Albinos wistar** و قمنا أيضا بدراسة مقاطع نسيجية لعدة أجزاء من الشريان الأبهر لجرذان ذكور من نوع **Albinos wistar** تتراوح أعمارهم ما بين 12-14 أسبوع قسمت إلى 3 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 القلب و الشريان الأبهر: عينات القلب من اجل التحاليل البيوكيميائية و الشريان الأبهر من اجل المقاطع النسيجية. النتائج المحصل عليها بينت أن حمية الزنجبيل **Zingiber officinale** مع جرعة سمية ل **DL-Méthionine** أدت إلى تغييرات و إصابات في الشريان الأبهر و زيادة في التجمعات الدهنية و تشكل تمزقات وتفكيك في البنية الرقائقية العادية في الشريان الأبهر و إعادة ترتيب المعطف الخلوي للشريان الأبهر. نجد أن **DL-Méthionine** يزيد من كمية **CRP** و **MDA** البلازمي و النسيجي إضافة إلى زيادة البروتين البلازمي لكن البروتين النسيجي يتناقص. نتائج المعالجة بحمية الزنجبيل **Zingiber officinale** أظهرت تناقص لمستوى **CRP** و **MDA** البلازمي و النسيجي , لكن نسجل زيادة في البروتين النسيجي و البلازمي. نتائج المعالجة بحمض الأوليك (**Acide oléique**) نجد تناقص لمستوى **MDA** في البلازما و الأنسجة و زيادة لمستوى **CRP** و **PrT** البلازمي و النسيجي. في هذه الدراسة التحاليل البيوكيميائية غير مرتبطة 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 الدالة: **DL-Méthionine**, الزنجبيل **Zingiber officinale**, حمض الأوليك, الشريان الأبهر, إعادة ترتيب المعطف الخلوي للشريان الأبهر.

Résumé

Dans cette étude, nous avons d'abord étudié d'une part l'effet d'une dose cytotoxique de la DL-Méthionine sur les paramètres biochimiques plasmatiques et tissulaires des rats Albinos wistar, nous avons effectuée également un examen histologique de différent segment de l'aorte à partir des rats males Albino wistar traités par une dose cytotoxique de la 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 de poids du rat/j), Met-AO (400mg/kg de poids du rat/j + 1000µg/kg de poids du rat/j d'acide oléique), Met-Z (400mg/kg de poids du rat/j+ 0,1%/kg de 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 cœur et l'aorte ont été recueillis : le cœur pour l'examen biochimique et l'aorte pour l'examen histologique. Nos résultats suggèrent que le régime du Zingiber officinale associé avec une dose cytotoxique de la DL-Méthionine peut provoquer des altérations et des blessures de l'aorte, augmentation de l'accumulation des lipides, la formation d'un anévrisme, la déstructure de l'architecture lamellaire normale de l'aorte et le réarrangement de la **MEC**. La dose cytotoxique de la DL-Méthionine a été augmentée la **CRP**, **MDA** plasmatique et tissulaire et **PrT** plasmatique, mais les **PrT** du tissu ont été diminué. Un traitement avec un régime du Zingiber officinale a été diminué les niveaux de la **CRP**, **MDA** plasmatique et tissulaire, mais augmente le **PrT** tissulaire et plasmatique. Un traitement avec l'acide oléique a été diminué **MDA** plasmatique et tissulaire. Dans cette étude, les paramètres biochimiques ne sont pas associés avec les altérations de l'aorte chez les rats traités par une dose cytotoxique de la DL-Méthionine supplémenté d'un régime du Zingiber officinale et l'acide oléique.

Mots clés : DL-Méthionine, Zingiber officinale, acide oléique, aorte, réarrangement de la matrice extracellulaire de l'aorte.

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 tissue and plasma of rats. We also performed histological examination in aorta. On the other hand, we also evaluated the effect of Zingiber officinale diet on biochemical parameters and histological examination in aorta from male Wistar rats treated by high dose cytotoxic of DL-Methionine. 27 Albino Wistar rats aged 12-14 weeks were divided into 3 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 heart specimens were collected for MDA and PrT determination in tissue; aorta specimens were collected for histological examination. Our results show that Zingiber officinale diet may exert damage effects in high dose cytotoxic of DL-Methionine induced aorta injury by increasing lipid accumulation, aneurysm formation, destruction of the normal lamellar matrix. High dose cytotoxic of DL-Methionine was increased CRP, MDA and PrT level in plasma and MDA level in tissue but was decreased PrT level in tissue heart. Treatment with Zingiber officinale diet was decreased CRP, MDA level in plasma and tissue but increase PrT level in heart tissue and plasma. Treatment with oleic acid was decreased MDA level in plasma and heart tissue, increased CRP and PrT level in plasma and tissue. In this study, biochemical parameters were not associated with aorta injury in rats treated by high dose cytotoxic of DL-Methionine associated with Zingiber officinale diet and oleic acid.

Key words: DL-Methionine, Zingiber officinale, oleic acid, aorta, rearrangement of extra cellular matrix.

Benhellal Ahlem
Noui Randa

Encadreur : Housna Zettal

Titre: *Effets d'un régime irrégulier du Zingiber officinale sur le réarrangement de la matrice extracellulaire de différents segments de l'aorte chez le rat traité par une dose cytotoxique du DL-Méthionine.*

Mémoire en vue de l'obtention du diplôme :
Master II en Biochimie Moléculaire et Santé

Résumé :

Dans cette étude, nous avons d'abord étudié d'une part l'effet d'une dose cytotoxique de la DL-Méthionine sur les paramètres biochimiques plasmatiques et tissulaires des rats Albinos wistar, nous avons effectuée également un examen histologique de différent segment de l'aorte à partir des rats males Albino wistar traités par une dose cytotoxique de la 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 de poids du rat/j**), Met-AO (**400mg/kg de poids du rat/j + 1000µg/kg de poids du rat/j** d'acide oléique), Met-Z (**400mg/kg de poids du rat/j+ 0,1%/kg de 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 cœur et l'aorte ont été recueillis : le cœur pour l'examen biochimique et l'aorte pour l'examen histologique. Nos résultats suggèrent que le régime du Zingiber officinale associé avec une dose cytotoxique de la DL-Méthionine peut provoquer des altérations et des blessures de l'aorte, augmentation de l'accumulation des lipides, la formation d'un anévrisme, la déstructure de l'architecture lamellaire normale de l'aorte et le réarrangement de la **MEC**. La dose cytotoxique de la DL-Méthionine a été augmentée la **CRP**, **MDA** plasmatique et tissulaire et **PrT** plasmatique, mais les **PrT** du tissu ont été diminué. Un traitement avec un régime du Zingiber officinale a été diminué les niveaux de la **CRP**, **MDA** plasmatique et tissulaire, mais augmente le **PrT** tissulaire et plasmatique. Un traitement avec l'acide oléique a été diminué **MDA** plasmatique et tissulaire. Dans cette étude, les paramètres biochimiques ne sont pas associés avec les altérations de l'aorte chez les rats traités par une dose cytotoxique de la DL-Méthionine supplémenté d'un régime du Zingiber officinale et l'acide oléique.

Mots clés: DL-Méthionine, Zingiber officinale, acide oléique, aorte, réarrangement de la matrice extracellulaire de l'aorte.