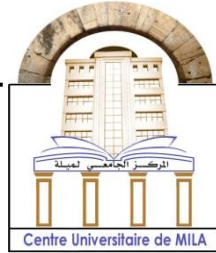


الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



N°Ref :.....

Centre Universitaire Abdelhafid BOUSSOUF- Mila

Institut des Sciences et de la Technologie

Département des Sciences de la Nature et de la Vie

Mémoire préparé en vue de l'obtention du diplôme de

Master

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie appliquée

Thème :

L'effet protecteur de curcumine sur les paramètres biochimiques et hématologiques chez les lapins *Oryctolagus cuniculus* traités par l'éthanol

Présenté par :

BOUHELLOUS Nadjette

BOUTARIA Meriem

CHETOUANE Yousra

Devant le jury :

Président Dr. KHENNAOUI Badis MCB

Examineur Dr. BENMIRA Selma Batoul MCB

Promoteur Dr. RIHANI Lamia MCB

Année Universitaire : 2021/2022

Remerciement

Nous avons l'honneur et le plaisir d'exprimer nos profonds remerciements à notre ALLAH qui a seul le pouvoir de nous guider et nous donner le courage pour dépasser toutes les difficultés, qui nous a orientés durant notre travail vers le bon chemin.

Nos remerciements s'adressent également à :

Mr Khennaoui Badis , maître de conférence de la

Classe B au centre universitaire de mila, qui a honoré ce travail en acceptant de faire partie du jury et de le présider.

Mme Benmira Salma.Batoul, maître de Conférences de la classe B au centre universitaire de Mila, nous la remercions d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Un remerciement à notre promotrice Mme Rihani Lamia, maître de conférence de la classe B au centre universitaire AbdElhafid Boussouf de Mila pour son aide et pour avoir accepté de diriger ce travail. Remerciement Aux enseignants de centre universitaire AbdElhafid Boussouf Mila, qui ont assuré notre formation durant ces cinq dernières années.Surtout : Monsieur Kellab Rabeh grâce à ses orientations et ses conseils.

**Merci* À ceux et à celles qui nous ont aidé d'une façon ou d'une autre, de près ou de loin dans notre travail, nous les remercions du fond du cœur.*

Dédicace

Je dédie ce mémoire à Allah Le tout miséricordieux, Le tout puissant, Qui m'a inspiré, Qui ma guider sur le droit chemin, Je vous dois ce que je suis devenue, Soumission, louanges et remerciements, Pour votre clémence et miséricorde.

À Ma très chère mère

Aucun mot, aucune expression, aucun dédicace ne sera en mesure d'exprimer ma profonde admiration et mon immense considération que j'éprouve envers vous, car je ne possède et je ne pourrais posséder absolument rien qui saura et pourra récompenser les grands sacrifices dont vous avez fait preuve afin de favoriser mon éducation et veiller à mon bien être.

*Je souhaite que ce modeste travail soit le témoignage de ma gratitude, de mon admiration et surtout de mon respect envers vous ma **chère mère**.*

Puisse Dieu le tout puissant, te préserver et d'accorder santé, longue vie et bonheur.

*Je dédie cet évènement marquant de ma vie à **mon père***

*À mes chère **sœur** et mes chères **frères**. À Mes tous chers neveux et nièces.*

*À mon trinômes **Meriem et Nadjatte** source de l'amitié, merci pour tous ces bons moments passés avec vous.*

À mes amis

Merci pour tous nos fous rires, pour nos folles soirées, pour tous au long de ces cinq dernières années Et tous les amis de promotion 2022.

Yousra

Dédicace

Je dédie ce mémoire à Allah Le tout miséricordieux, Le tout puissant, Qui m'a inspiré, Qui ma guider sur le droit chemin, Je vous dois ce que je suis devenue, Soumission, louanges et remerciements, Pour votre clémence et miséricorde.

À Ma très chère mère

Aucun mot, aucune expression, aucun dédicace ne sera en mesure d'exprimer ma profonde admiration et mon immense considération que j'éprouve envers vous, car je ne possède et je ne pourrais posséder absolument rien qui saura et pourra récompenser les grands sacrifices dont vous avez fait preuve afin de favoriser mon éducation et veiller à mon bien être. Je souhaite que ce modeste travail soit le témoignage de ma gratitude, de mon admiration et surtout de mon respect envers vous ma chère mère.

Puisse Dieu le tout puissant, te préserver et d'accorder santé, longue vie et bonheur. Je dédie cet évènement marquant de ma vie à mon père.

À mes chère sœur et mes chères frères. À Mes tous chers neveux et nièces.

À mon trinômes yousra et Nadjatte source de l'amitié, merci pour tous ces bons moments passés avec vous.

À mes amis

Merci pour tous nos fous rires, pour nos folles soirées, pour tous au long de ces cinq dernières années Et tous les amis de promotion 2022.

Meriem

Dédicaces

Je dédie ce mémoire à Allah Le tout miséricordieux, Le tout puissant, Qui m'a inspiré, Qui ma guider sur le droit chemin, Je vous dois ce que je suis devenue, Soumission, louanges et remerciements, Pour votre clémence et miséricorde.

À Ma très chère mère

Aucun mot, aucune expression, aucun dédicace ne sera en mesure d'exprimer ma profonde admiration et mon immense considération que j'éprouve envers vous, car je ne possède et je ne pourrais posséder absolument rien qui saura et pourra récompenser les grands sacrifices dont vous avez fait preuve afin de favoriser mon éducation et veiller à mon bien être. Je souhaite que ce modeste travail soit le témoignage de ma gratitude, de mon admiration et surtout de mon respect envers vous ma chère mère.

Puisse Dieu le tout puissant, te préserver et d'accorder santé, longue vie et bonheur. Je dédie cet évènement marquant de ma vie à mon père.

À mes chère sœur et mes chères frères. À Mes tous chers neveux et nièces.

À mon trinômes yousra et Meriem source de l'amitié, merci pour tous ces bons moments passés avec vous.

À mes amis

Merci pour tous nos fous rires, pour nos folles soirées, pour tous au long de ces cinq dernières années Et tous les amis de promotion 2022.

Nadjatte

Résumé

L'objectif principale de ce travail est d'évaluer l'effet de la consommation chronique de l'éthanol sur certains paramètres biochimiques et hématologiques chez les lapins mâles adultes *Oryctolagus Cuniculus*. Et aussi de mettre en évidence l'efficacité de curcuma et son impact positif sur la santé des lapins.

Les lapins ont été répartis en 3 lots de 5 animaux, Le premier lot était les lapins témoins, le second administré par (1,5 ml) d'éthanol (70%) par gavage chaque jour, le troisième lot a reçu la même dose d'éthanol avec une autre dose de curcuma(5 ml) par gavage pendant 15 jours.

Après sacrifice des animaux, nous avons prélevé des échantillons de sang pour l'analyse. nous avons obtenu les résultats suivants en comparaison avec les lapins témoins : Augmentation significative du taux de glucose et des protéines totales pour les lapins traités par l'éthanol uniquement, tandis que les lapins traités par l'éthanol plus curcuma ne présentent aucune perturbation significative de ces deux paramètres. Nous avons également remarqué une diminution du taux de cholestérol et de triglycérides chez les lapins traités par l'éthanol. L'analyse des paramètres hématologiques montre une diminution des globules rouges, de l'hémoglobine et de l'hématocrite. accompagnée d'une augmentation du taux de globules blancs chez les lapins traités à l'éthanol seul, alors que les lapins traités par une autre dose de curcuma n'ont enregistré aucun effet significatif sur le taux de ces paramètres.

A travers cette étude, nous avons prouvé que le curcuma a des propriétés protectrices Il est agent anti oxydant, anti-inflammatoire et anticancéreux, il protège le foie et diminuer significativement les complications de l'éthanol.

Mots clés : Éthanol, lapins *Oryctolagus cuniculus*, curcuma, effet, paramètres hématologiques, paramètres biochimiques.

Abstract

The main objective of this work is to evaluate the effect of chronic ethanol consumption on certain biochemical and hematological parameters in adult male *Oryctolagus cuniculus* rabbits. And also to highlight the effectiveness of turmeric and its positive impact on the health of rabbits.

The rabbits were divided into 3 batches of 5 animals. The first batch was the control rabbits, the second administered a dose of ethanol (70%) by gavage each day. The third batch received the same dose of ethanol with another dose of turmeric (0.15g) by gavage for 15 days.

After animal sacrifice, we took blood samples for analysis.

We obtained the following results in comparison with the control rabbits : Significant increase in the level of glucose and total proteins for the rabbit treated with ethanol only, while the rabbit treated with ethanol plus turmeric did not show any significant disturbance of these two parameters. We also noticed a decrease in cholesterol and triglyceride levels for the rabbit treated with ethanol. Analysis of hematological parameters shows a decrease in red blood cells, hemoglobin and hematocrit. Accompanied by an increase in the level of white blood cells in rabbit treated with ethanol alone, whereas rabbit treated with another dose of turmeric showed no significant effect on the level of these parameters.

Through this study, we have proven that turmeric has protective properties. It is an antioxidant, anti-inflammatory and anti-cancer agent, it protects the liver and significantly reduces the complications of ethanol.

Key words: Ethanol, *Oryctolagus cuniculus* rabbits, turmeric, effect, hematological parameters, biochemical parameters.

الملخص

في تهدف هذه الدراسة الى تقييم تأثير الاستهلاك المزمّن للإيثانول على بعض المؤشرات البيوكيميائية و الدموية عند ارانب ذكور بالغين *Oryctolagus cuniculus* و كذلك تقييم مدى فعالية الكركم وتأثيره الايجابي على صحة الأرانب.

لهذا الغرض قسمنا الارانب الى ثلاث مجموعات من خمس ارانب لكل مجموعة. المجموعة الأولى هي الأرانب الشاهدة المجموعة الثانية تلقت جرعة من الايثانول (70%) عن طريق الفم كل يوم . المجموعة الثالثة تلقت نفس جرعة الايثانول مع جرعة أخرى من الكركم (0.15g) عن طريق الفم و ذلك لمدة 15 يوم .

بعد تضحية الارانب قمنا بأخذ عينات من دم الأرانب و بعد التحليل تحصلنا على النتائج التالية و ذلك بالمقارنة مع الارانب الشاهدة .

ارتفاع ملحوظ في مستوى كل من السكر و البروتينات بالنسبة للأرانب المعالجة بالايثانول فقط اما الارانب المعالجة بالايثانول و الكركم لم تشهد اي اضطراب ملحوظ في هذين المؤشرين.

لاحظنا كذلك انخفاض مستوى الكوليستيرول و ثلاثي الغليسريد بالنسبة للأرانب المعالجة بالايثانول .

فيما يخص المؤشرات الدموية لاحظنا انخفاض في كل من كريات الدم الحمراء والهيموغلوبين و الايماتوكريت . بالمقابل لاحظنا ارتفاع في مستوى كريات الدم البيضاء بالنسبة للأرانب المعالجة بالايثانول فقط، في حين الارانب التي اخدت جرعة اخرى من الكركم لم نسجل أي تأثير ملحوظ على مستوى هذه المؤشرات

من خلال هذه الدراسة أثبتنا أن الكركم له خصائص وقائية ، فهو عامل مضاد للأكسدة ومضاد للالتهابات ومضاد للسرطان ، كما أنه يحمي الكبد ويقلل بشكل كبير من مضاعفات الإيثانول

الكلمات المفتاحية : ايثانول، ارانب، *Oryctolagus cuniculus*، كركم، تأثير، مؤشرات دموية، مؤشرات

بيوكيميائية.

Table des matières

Remerciement

Dédicace

Résumé

Abstract

الملخص

Table des matières

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des abréviations

Introduction générale..... 1

CHAPITRE I: ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE

1. L'éthanol	4
1.1. Identification de l'éthanol :	4
1.2. Historique :	4
1.3. Propriétés physico-chimiques (INRS)	5
1.4. Utilisation :(INRS).....	6
1.5. Production et synthèse :	7
1.6. Bioéthanol :	8
1.7. La toxicocinétique de l'éthanol :	9
1.8. Toxicité de l'éthanol :	12
1.9. Maladies alcooliques du foie	13
1.10. Stress oxydant et l'éthanol	14
1.11. Les effets de l'alcool sur le système nerveux	14
1.12. Les effets de l'alcool sur le système cardiovasculaire	15
2. Curcuma :	15

2.1. Composition chimique de la poudre	15
2.2. Propriétés physico-chimiques	17
2.3. Propriétés pharmacocinétique et Biodisponibilité	17
2.4. Utilisations du curcuma	18
2.5. Activité au niveau digestif et hépatique :	18
2.6. Potentiel anti-cancéreux :	18
CHAPITRE II: ÉTUDE EXPERIMENTALE	
1. MATERIEL ET METHODES	21
1.1. Matériel biologique	21
1.2. Matériel chimique	21
2. Méthodologie	22
2.1 Protocole expérimental	22
2.2. Prélèvement sanguin	22
2.3. Le dosage des paramètres biochimiques :	24
2.4. Dosage des paramètres hématologiques	29
3. Étude statistique :	30
4. Etude phytochimique:	30
4.1. Phytochimie qualitative:	31
4.2. Phytochimie quantitative:	33
CHAPITRE III: RESULTATS	
1. Etude biochimique	35
1.1. Taux du glucose	35
1.2. Taux de la protéine totale	35
1.3. Taux des triglycérides :	36
1.4. Taux du cholestérol :	37
2. Etude hématologiques :	37
2.1. Nombre des globules rouges :	37
2.2. Nombre des globules blancs :	38

2.3. Taux d'hémoglobine :	39
2.4. Taux d'hématocrite :	40
3. Etude phytochimique	41
3.1. Analyse quantitative et qualitative	42
3.2. Taux d'humidité.....	42

CHAPITRE IV: DISCUSSION

Discussions	44
Conclusion générale.....	47
Références bibliographiques.....	50

Liste des tableaux

Tableau 1 : Propriétés physiques de l'éthanol (INRS) 6
Tableau 2: Résultats de l'analyse phytochimique des métabolites secondaires..... 41

Liste des figures

Figure 1: Molécule de l'éthanol (Yitzhak,1999).....	4
Figure 2 : Schéma des voies métaboliques de l'éthanol dans le foie (Inserm, 2001).	10
Figure 3: Poudre de curcuma (ligeon, 2019).....	15
Figure 4: Structure chimique des principaux curcuminoïdes (Jayaprakasha et al., 2006)	16
Figure 5: Lapins <i>Oryctolagus Cuniculus</i>	21
Figure 6: Schéma du protocole expérimental.....	23
Figure 7: séchage de <i>Curcuma Longa</i>	33
Figure 8: taux plasmatique du glucose (g/l) chez le lot témoin et le lot traité par l'éthanol et le lot traité par éthanol + curcuma.....	35
Figure 9: taux sérique des protéines totales en (g/l) chez le lot témoin et le lot traité par l'éthanol et le lot traité par éthanol + curcuma.	36
Figure 10: taux plasmatique des triglycérides en (g/l) chez le lot témoin et le lot traité par l'éthanol et le lot traité par éthanol + curcuma.....	36
Figure 11: taux plasmatique de cholestérol en (g/l) chez le lot témoin et le lot traité par l'éthanol et le lot traité par éthanol + curcuma.	37
Figure 12: taux plasmatique de globules rouges en ($10^{12}/l$) chez le lot témoin et le lot traité par l'éthanol et lot traité par éthanol + curcuma.	38
Figure 13: taux plasmatique de globules blancs en ($10^9/l$) chez le lot témoin et le lot traité par l'éthanol et lot traité par éthanol + curcuma.	39
Figure 14: taux sérique de l'hémoglobine en (g/l) chez le lot témoin et le lot traité par l'éthanol et lot traité par éthanol + curcuma.....	40
Figure 15: taux plasmatique d'hématocrites en (%) chez le lot témoin et le lot traité par l'éthanol et lot traité par éthanol + curcuma.....	41

Liste des abréviations

ADN :	Acide Désoxyribonucléique
ADH:	Alcool déshydrogénase
MEOS:	Microsomal Ethanol Oxydizing System
ALDH:	Aldéhyde Déshydrogénase
CYP450:	CytochromeP450
EtoH :	Etanol
FAD :	flavine adénine dinucléotide
NADH:	Nicotinamide adénine dinucléotide réduit
NADPH:	Nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit
CO₂:	Dioxyde de carbone
O₂:	Oxygene
H₂O:	Eau
C :	Curcuma

Introduction générale



Introduction générale

Depuis le début des années 1900, l'industrie des produits chimiques a mis au point des milliers de substances qui ont généré plus de 78 000 produits chimiques aujourd'hui commercialisés.

Chaque jour, nous sommes exposés aux produits chimiques qui sont présents dans tous les secteurs d'activité. **(INRS,2020)**. Ils sont Tout ce qu'on trouve dans le monde physique qui nous entoure est fait de produits chimiques. Le sol sur lequel nous marchons, l'air que nous respirons, la nourriture que nous mangeons, les voitures que nous conduisons et les maisons dans lesquelles nous vivons sont tous faits de divers produits chimiques. Les organismes vivants tels les plantes, les animaux et les êtres humains sont également faits de produits chimiques.

Certains des produits chimiques avec lesquels nous sommes en contact dans la vie quotidienne sont anthropiques, c'est-à-dire qu'ils sont faits par l'homme. Ces produits chimiques anthropiques incluent des médicaments, des cosmétiques, des produits présents dans le lieu de travail, des produits d'entretien ménager, etc. De nombreux autres produits chimiques auxquels nous sommes exposés quotidiennement sont naturels ; nous les retrouvons dans notre nourriture, dans l'air et dans l'eau. Il y a beaucoup plus de produits naturels que de produits anthropiques dans notre environnement. **(CCHST,2017)**,

Les produits chimiques qui entrent en contact avec le corps humain (par les voies respiratoires, la peau ou la bouche) peuvent perturber le fonctionnement de l'organisme. Ils peuvent provoquer des intoxications aiguës, avec des effets plus ou moins graves, des intoxications chroniques : le contact répété avec certains agents chimiques, même à de faibles doses, peut alors porter atteinte aux poumons, aux nerfs, au cerveau, aux reins... **(INRS,2020)**.

L'alcool est une classe de produits chimiques, il en existe donc plusieurs types. Qu'il soit destiné à être consommé comme boisson ou utilisé comme produit industriel **(Boyer, 2021)**. L'alcool agit sur diverses fonctions spécifiques de L'organisme.

L'éthanol est généralement désigné par l'abréviation « EtOH ». Plus communément vulgarisé sous le nom « alcool », cette substance fait Partie des plus anciennes drogues récréatives, consommée par ingestion sous la Forme de boisson alcoolisée.

L'éthanol est le résultat de la fermentation (métabolisme Des sucres naturels ou ajoutés par des levures). La fermentation est l'une des plus Anciennes biotechnologies utilisée par l'homme et est employée depuis plus de 5.000 Ans **(McIlveen et al., 1996)** pour obtenir des boissons modérément alcoolisées Comme le vin, la bière ou le cidre. L'éthanol peut également être obtenu

par distillation, Qui consiste en l'extraction de l'éthanol d'un mélange modérément alcoolisé par un Processus d'évaporation-condensation. La boisson obtenue sera alors nettement plus Concentrée en éthanol que la boisson fermentée (**Seutin et al., 2015**).

L'éthanol constitue une matière première pour la production de nombreux composés : acide acétique, acrylate et acétate d'éthyle, éthers de glycol, éthylène, éthers-oxydes, etc. Ce solvant est utilisé dans l'industrie (des peintures, des vernis et des encres, pharmaceutique, des parfums et cosmétiques ; des matières plastiques des explosifs,...). Il présente des risques comme Douleur oculaire, risque neuropsychique, trouble de la mémoire, œdème cutané, risque cancérogène, risque pour la reproduction incendie... (**INRS, 2019**).

Les plantes forment des sources riches en produits naturels pour soigner diverses maladies (**Boubaker, 2012**). Les épices font partie des plantes médicinales, considérées comme des plantes aromatiques à la saveur forte, elles sont utilisées en petite quantité en cuisine comme conservateurs, assaisonnements ou colorants.

Curcuma Longa est une plante tropicale qui appartient à la famille des zingibéracées, elle comporte un rhizome qui est une source de produits naturels appelé curcuminoïdes qui sont souvent utilisés en médecine traditionnelle (**Pikulthong et al., 2016**).

Traditionnellement, le curcuma avait de nombreuses applications comme la congestion respiratoire, dépuratif sanguin, utilisé aussi pour traiter ou pour la guérison de plusieurs maladies tel que la variole, le zona, ainsi que comme pansement pour les contusions, les foulures ainsi que les coupures (**Loap, 2008**).

Plusieurs études indiquent que la curcumine est un puissant agent anti-cancer. Les

Tumorigenèses de la peau, de la glande mammaire, de la cavité orale, des voies

Aérodigestives, de l'œsophage, de l'estomac, de l'intestin, du colon, du poumon, du foie ont été stoppées par la curcumine (**Hombourger, 2010**).

Pour cela nous avons étudié l'effet protecteur de la curcumine sur les paramètres hématologiques et biochimiques chez les lapins mâle adultes *Oryctolagus cuniculus* traité par l'éthanol à travers l'appréciation de paramètres hématologiques et biochimiques ainsi l'étude de plusieurs propriétés de la plante du curcuma.

CHAPITRE I:
ETUDE BIBLIOGRAPHIQUE



1. Ethanol

1.1. Identification de l'éthanol :

L'éthanol ou encore alcool éthylique est le principal alcool et psychotrope des boissons alcoolisées. Il se présente sous une forme de liquide incolore, volatil et inflammable. EtOH une petite molécule polaire. Le groupe hydroxyle est lié à ses propriétés hydrophiles, car il détermine la formation de liaisons hydrogène entre EtOH et l'eau. La force de cette connexion assure une miscibilité complète (Ferreira et al, 2008). La chaîne carbonée aliphatique présente une solubilité lipidique (Cederbaum et al, 2002). L'éthanol est un psychotrope aux effets à la fois agréables et désagréables. Ce est un liquide clair issu de la fermentation de différents matériaux biologiques. L'alcool ne peut être stocké dans le corps et par conséquent, le corps doit le métaboliser pour s'en débarrasser. Ça peut être métabolisé uniquement dans le foie, où l'on trouve des enzymes pour initier le processus.

L'éthanol est métabolisé dans le corps pour fournir de l'énergie et ne contient pas de minéraux, de vitamines, de glucides, de graisses ou de protéines qui lui sont associés et à la suite de cela, il contribue directement à la malnutrition.

L'éthanol est obtenu à partir d'un processus de fermentation anaérobie des sucres naturels que le vin ou encore la bière. (CNRS, 2007).

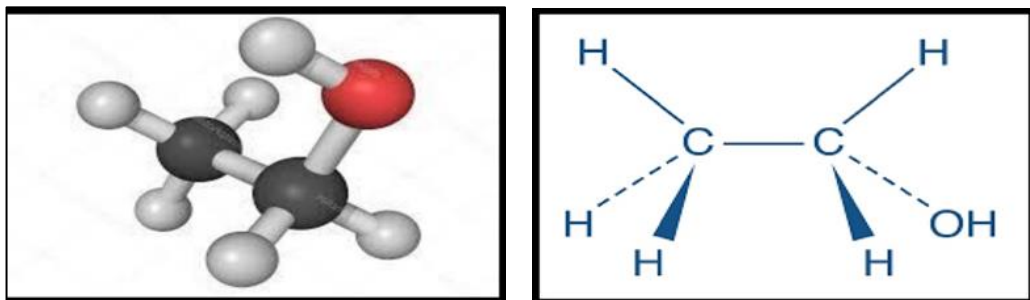


Figure 1: Molécule de l'éthanol (Yitzhak, 1999)

1.2. Historique :

L'éthanol n'est en aucun cas un nouvel alcool. L'utilisation de l'éthanol par l'homme remonte à la préhistoire où la substance était largement consommée comme boisson. Ce n'est cependant qu'au milieu des années 1800 que l'éthanol a été disséqué pour la première fois en tant que composé et préparé par synthèse.

L'éthanol, en tant que carburant, était utilisé dans les lampes avant la guerre civile, mais une taxe sur l'alcool imposée sur l'éthanol pour aider à financer la guerre rendait le carburant coûteux par rapport au kérosène et à d'autres carburants. **(Lugar, et al., 1999)**.

En 1796, Johann Tobias Lowitz obtient l'éthanol pur en filtrant l'éthanol distillé à travers du charbon activé. Antoine Lavoisier décrit l'éthanol comme un composé de carbone, d'hydrogène et d'oxygène, et en 1808 Nicolas-Théodore de Saussure détermine la formule chimique de l'éthanol. **(Lodgsdon, 1994)**.

En 1828, Michael Faraday prépare l'éthanol par hydratation de l'éthylène, un processus similaire à la synthèse de l'éthanol industriel actuel. **(Schep et al., 2009)** L'utilisation de l'éthanol comme carburant remonte à l'origine même de l'utilisation des véhicules.

Pour la disponibilité d'essence bon marché a effectivement tué l'éthanol en tant que principal carburant de transport. Par exemple, le modèle T d'Henry Ford, construit en 1908, fonctionnait à l'éthanol. Il a été poursuivi jusqu'à décennie suivante en raison de la baisse des prix du pétrole, la question environnementale de la réduction production d'éthanol pour les carburants et les produits chimiques. Même si l'intérêt s'est estompé pour au début du 20ème siècle. **(Brent, 2009)**.

La crise énergétique des années 1970 a renouvelé l'intérêt pour gaz à effet de serre, la demande croissante de carburant pour les véhicules et la sécurité de l'approvisionnement énergétique le développement de la production d'éthanol à partir de ressources renouvelables. fermentation est l'une des plus anciennes biotechnologies utilisée par l'homme et est employée depuis plus de 5.000 ans **(McIlveen et al., 1996)** pour obtenir des boissons modérément alcoolisées comme le vin, la bière ou le cidre.

1.3. Propriétés physico-chimiques

1.3.1. Propriétés physiques :

L'éthanol est un liquide mobile, incolore, volatil, d'odeur plutôt agréable, décelable dès 84 ppm. L'éthanol est miscible à l'eau, le mélange se faisant avec dégagement de chaleur et contraction du liquide. Par contre il y a expansion du liquide lorsque l'éthanol est mélangé à de l'essence. L'éthanol est également miscible à la plupart des solvants usuels. C'est un bon solvant des graisses. Le titre d'un mélange eau/éthanol est le rapport entre le volume d'alcool absolu contenu dans ce mélange et le volume de celui-ci à 15 °C ; il est exprimé en % en volume. L'éthanol peut être commercialisé sous forme anhydre (éthanol à 100 % en volume appelé aussi alcool absolu) ou à différentes concentrations dans l'eau, principalement à 95 % et, pour des

usages antiseptiques, à 70 %. Pour les usages autres qu'alimentaires, des dénaturants sont ajoutés. L'éthanol dénaturé, que l'on trouve également dans le commerce sous le nom d'alcool à brûler, est de l'éthanol dans lequel on a dissous divers produits pour le rendre impropre à la consommation. (INRS, 2019)

Tableau 1 : Propriétés physiques de l'éthanol (INRS)

Caractères physiques	
Masse molaire	46,07
Point de fusion	-114°C
Point d'ébullition	78-78,5 °C
Densité à 20 °C	0,789
Tension de vapeur	5,9 KPa à 20°C / 10KPa à 30°C / 29,3 KPa à 50°C.
Température d'auto-inflammation	423 °C à 425 °C
Limites d'explosivité dans l'air (% en volume)	Inférieur 3,3 % Supérieur 19 %

1.3.2. Propriétés chimiques :

Dans les conditions normales, l'éthanol est un produit stable. Il possède les propriétés générales des alcools primaires (réactions d'oxydation, déshydrogénation, déshydratation et estérification). Il peut réagir vivement avec les oxydants puissants : acide nitrique, acide perchlorique, perchlorates, peroxydes, permanganates, trioxyde de chrome... La réaction avec les métaux alcalins conduit à la formation d'éthylate et à un dégagement d'hydrogène ; elle peut être brutale sauf si elle est réalisée en l'absence d'air pour éviter la formation de mélanges explosifs air-hydrogène. Le magnésium et l'aluminium peuvent également former des éthylates, la plupart des autres métaux usuels étant insensibles à l'éthanol.

1.4. Utilisation :

Solvant utilisé dans l'industrie des peintures, vernis, encres, matières plastiques, adhésifs, explosifs, parfums, cosmétiques, l'industrie pharmaceutique... Matière première pour la production de nombreux composés : acide acétique, acrylate d'éthyle, acétate d'éthyle, éthers de glycol, éthylamine, éthylène, éthersoxydes notamment l'ETBE (éthyl-tert-butyl-éther)... Constituant de carburants : le « bioéthanol », éthanol obtenu à partir de matières premières végétales, peut être utilisé seul ou avec de l'essence ; les mélanges essence-éthanol

renferment 5 à 95 % de bioéthanol selon les pays. En France, les supercarburants suivants sont commercialisés : SP95 (disponible depuis 2000) contient jusqu'à 5 % en volume d'éthanol, SP95-E10 (disponible depuis 2009) contient jusqu'à 10 % en volume d'éthanol, Super Ethanol E85 (disponible depuis 2007) contient de 65 à 85 % en volume d'éthanol. Désinfectants, produit de protection (comme biocide). (INRS, 2019)

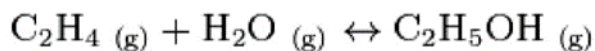
1.5. Production et synthèse :

1.5.1. Par hydratation catalytique directe de l'éthylène :

En utilisant l'excès de vapeur d'eau, la réaction se déplacera vers la droite selon au principe de Le Chatelier. (Gen, 1999). Le catalyseur utilisé dans ce procédé est de l'acide phosphorique (V) enrobé sur un dioxyde de silicium solide l'hydratation de l'éthylène se fait à 250 – 300°C et 70 – 80 atm (Matar et al., 2001). Éthylène et la vapeur d'eau à haute température est mélangée puis passée sur un catalyseur acide.

La sélectivité de l'éthanol à l'éthylène utilisé est de 98,5 % molaire.

La synthèse de l'éthanol par hydratation de l'éthylène repose sur la réaction suivante :



1.5.2. Par hydratation indirecte de l'éthylène

La production d'éthanol par hydratation indirecte de l'éthylène fait intervenir un mécanisme réactionnel plus complexe avec deux grandes étapes : un ensemble de réactions d'estérification puis d'hydrolyse. Ce procédé consomme de grandes quantités d'acide sulfurique et nécessite en entrée un mélange gazeux de bonne qualité.

1.5.3. Production d'éthanol à partir de la biomasse :

L'éthanol peut être élaboré à partir de biomasses riches de maïs, résidus forestiers, cultures énergétiques telles que le panic érigé ou des arbres pomme de terre, etc.) ou en cellulose (résidus agricoles tels que la paille ou les cannes en sucrose (canne à sucre, betterave sucrière, etc.), en amidon (maïs, orge, blé, à courte rotation). Alors que le glucose contenu dans la biomasse riche en sucrose peut être directement fermenté par les microorganismes, celui contenu dans l'amidon et la cellulose n'est pas directement disponible. Les chaînes de glucose contenues dans ces polysaccharides doivent être au préalable fragmentées par un procédé appelé hydrolyse

enzymatique .Au cours de la glycolyse anaérobie, le glucose se transforme en pyruvate. Le pyruvate est ensuite transformé en éthanol par fermentation alcoolique. **(Badger, 2002)**.

1.6. Bioéthanol :

Le bioéthanol est considéré comme un biocarburant dans le monde avec une formule de l'alcool dans plusieurs proportions différentes en fonction du nombre de processus de Le processus de fermentation de ces plantes se déroule dans des conditions contrôlées, où ce chimique C_2H_6O , **(Pagliardini, 2017)** il est produit à partir de plantes sucrières et de féculents ou des matières premières contiennent (maïs et canne à sucre). **(Bounoua, 2017)** Tubercules de blé, d'orge, de maïs, de pommes de terre, toutes ces plantes contiennent du sucre, mais sous la forme d'un polymère, à partir duquel le nom de l'amidon est dérivé. sucre est transformé en éthanol, puis plusieurs distillations sont effectuées qui séparent l'eau distillation **(Boucherba, 2014)**. Cet éthanol d'origine végétale n'est rien d'autre que l'alcool éthylique ; il est très inflammable, volatile et est fortement utilisé dans les boissons alcoolisées, comme solvant et comme carburant **(Dutriez et al., 2014)**.

La production de bioéthanol à partir de la biomasse se divise sommairement en trois étapes:

1.6.1. L'hydrolyse de la céréale :

Obtenus après hydrolyse enzymatique de l'amidon contenu dans les grains de blé ou de maïs Cette hydrolyse peut se faire par des enzymes (hydrolyse enzymatique) ou par de l'acide (hydrolyse acide, nécessite que le mélange soit porté à ébullition). **(Lestari, 2009)**

1.6.2. La fermentation du glucose

La fermentation alcoolique consiste à transformer les sucres fermentescibles (glucose, saccharose, etc.).**(Demirbas., 2009)**. Ces sucres sont soit directement présents dans la plante (canne à sucre, betterave sucrière..) en anaérobiose par des levures en alcool et gaz carbonique avec dégagement de calories selon la réaction suivante : **(Kaidi et al., 2001)**.



1.6.3. La distillation

La distillation est la technique la plus couramment pour séparer et purifier des possible de le faire passer par une étape de rectification, c'est à dire que l'alcool est liquide, c'est à dire que l'alcool est séparé de l'eau par évaporation. Il est possible d'obtenir à la fin de ce processus un produit affichant une pureté de 95% environ, le condensation des vapeurs obtenues pour retrouver

le composé purifié sous la forme reste étant constitué d'eau. Pour obtenir un éthanol d'une plus grande pureté, il est liquides .Elle repose sur la vaporisation partielle d'un composé liquide suivie de la purifié à travers des phases successives d'évaporation et de condensation. (**Demayer et al.,1982**).

1.7. La toxicocinétique de l'éthanol :

1.7.1. Absorption:

L'éthanol est majoritairement absorbé par les voies digestives, les autres voies étant subordonnées. Étant donné que l'éthanol constitue une petite molécule, l'absorption se fait par simple diffusion à travers la paroi gastrique vers la circulation sanguine. Cette diffusion est lente et progressive, la majeure partie (70 % à 80 %) est absorbée au niveau de l'intestin grêle (duodénum et jéjunum).

L'éthanol consommé à jeun, traverse rapidement l'estomac et atteint le petit intestin 1994, cités par Institut national de la santé et de la recherche médicale. (**Wilkinson et al., 1977**), sa concentration sanguine maximale est généralement atteinte peu de temps après l'ingestion, tandis que l'ingestion de nourriture avant la consommation d'éthanol ralentit la cinétique d'absorption (**INSERM, 2001**).

1.7.2. Distribution :

La distribution de l'éthanol se fait rapidement, sa demi-vie de distribution est d'environ 7 à 8 minutes (**INSERM, 2001**). À l'exception des os et des graisses, l'éthanol se distribue dans tous les tissus de manière homogène, mais cette distribution est particulièrement rapide vers les organes très vascularisés comme le cerveau, les poumons et le foie. Cette diffusion se produit progressivement tout en suivant les mouvements de l'eau (**Goullé et al., 2015**).

Ce phénomène de diffusion rapide est dû au fait que les protéines plasmatiques, contenues dans le flux sanguin, n'exercent aucune liaison envers les molécules d'éthanol. Ces dernières peuvent alors se diffuser facilement au travers des parois des capillaires sanguins et atteindre les organes via la circulation. Par conséquent, après absorption, le volume de distribution de l'éthanol reflètera le volume d'eau corporel total (**Rajendram et al., 2016**).

1.7.3. étabolisme de l'éthanol :

L'essentiel du métabolisme de l'éthanol a lieu dans le foie (plus de 80%), cependant, d'autres tissus peuvent participer à l'oxydation de l'éthanol, le rein pour une faible part et le tractus gastrointestinal mais aussi le cerveau (**Koolman et al., 2002**). L'éthanol subit un effet dit « de premier passage » c'est-à-dire qu'une fraction est métabolisée avant d'atteindre la

circulation sanguine. Les enzymes responsables de ce premier métabolisme sont contenues dans la muqueuse digestive et dans le foie. (Hemendez-Munoz et al., 1990). Cet effet du premier passage concernant au maximum 20% (dans certaines études, entre 5% à 14% seulement) et plus de 80% de l'éthanol ingéré pénètre dans la circulation générale sous forme d'éthanol pur et il est ensuite métabolisé au niveau hépatique.

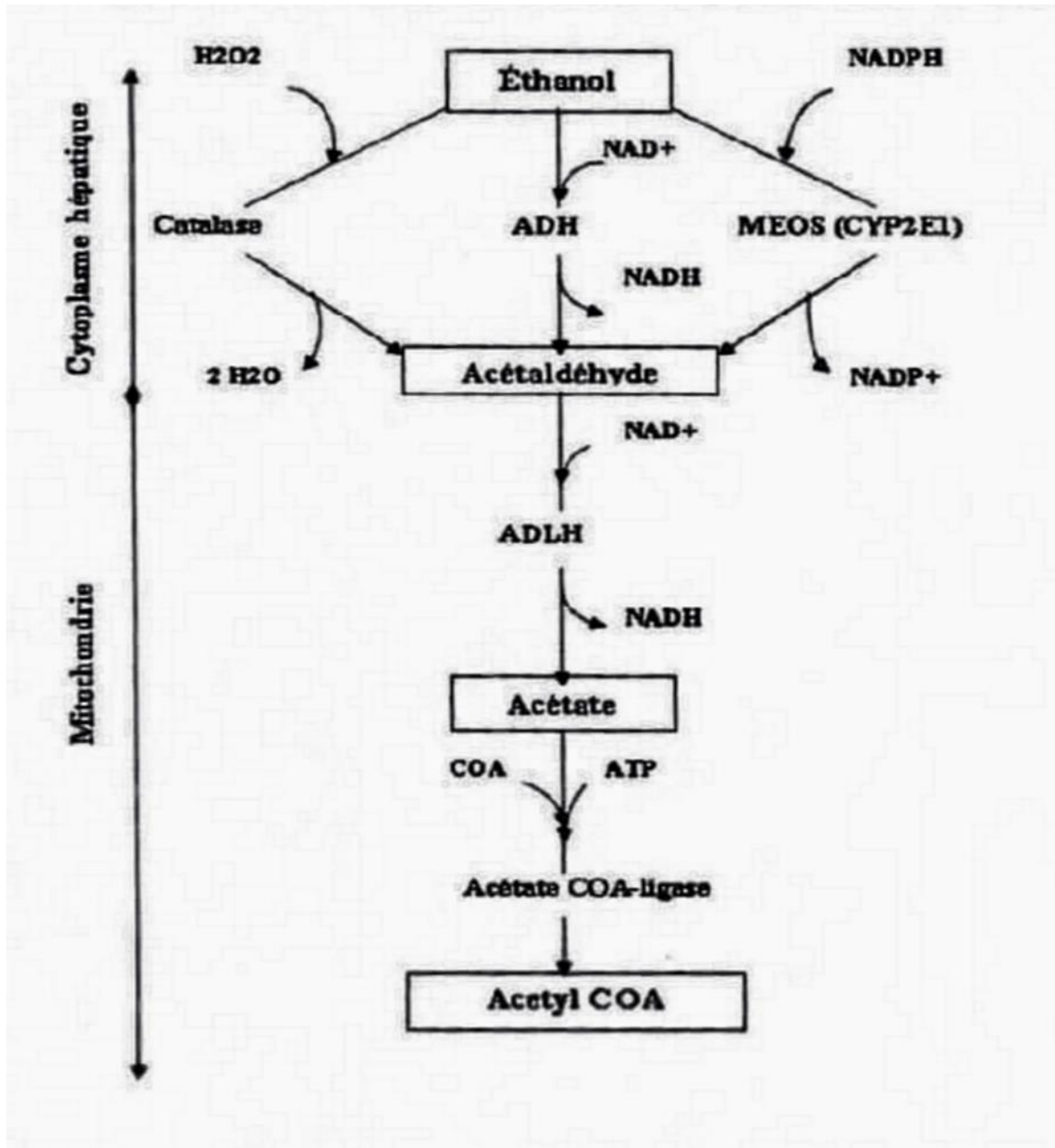


Figure 2 : Schéma des voies métaboliques de l'éthanol dans le foie (INSERM, 2001).

a. Oxydation de l'éthanol en acétaldéhyde

a.1. Alcool déshydrogénase (ADH)

Les alcools déshydrogénases sont des enzymes utilisant le NAD⁺ comme cofacteur, elles oxydent l'éthanol en acétaldéhyde et qui diffèrent selon leur localisation dans le cytoplasme, le micrososome ou dans la mitochondrie. C'est une protéine dimérique contenant deux atomes de zinc par sous unité, chacune des deux atomes du zinc est coordonnée aux atomes de soufre de deux résidus cystéines et un atome d'azote d'une histidine. Cet ion zinc polaire lie le groupe carbonyle du substrat pour favoriser le transfert d'un hydrure du NADH (Stryer L. et al., 2003).

a.2. Le système MEOS (microsomal ethanoloxidizing system)

Cette voie fait intervenir une forme spécifique du cytochrome P450 (CYP2E1) pour former de l'acétaldéhyde, puis de l'acétate, tout en oxydant le NADPH, en NADP⁺. Etant donné qu'elle utilise de l'oxygène, elle crée des radicaux libres qui lèsent les tissus (Stryer L. et al., 2003). Les mitochondries du foie peuvent convertir cet acétate en acétyl COA au cours d'une réaction nécessitant de l'ATP, l'enzyme est la thiokinase qui normalement active les acides gras à chaîne courte.

a.3. Catalase

La catalase est présente dans un grand nombre de tissus mais particulièrement abondante dans le foie et les globules rouges. C'est une enzyme dimérique tétramérique, chaque unité portant une molécule d'hème et une molécule de NADPH. La fixation du NADPH par la catalase la protège de l'inactivation et augmente son efficacité (Kirkman et al., 1999). Dans les cellules de mammifères sa principale localisation subcellulaire est le peroxyosome, où elle catalyse la dismutation du peroxyde d'hydrogène.

b. Oxydation de l'acétaldéhyde en acétate

b.1. Aldéhyde déshydrogénase (ALDH)

L'aldéhyde déshydrogénase (ALDH) est une enzyme, liée au FAD a pour coenzyme le NAD, et présente dans le foie des mammifères (Smith, 1986). Cette enzyme est une métallo flavoprotéine qui contient du molybdène et du fer non hémique et qui agit sur les aldéhydes et les substrats N-hétérocycliques (Murry et al., 1999). Elle oxyde l'acétaldéhyde en acétate, une substance beaucoup moins dangereuse pour l'organisme. Les ALDH ont une large spécificité pour les aldéhydes aromatiques et aliphatiques. Elle oxyde les aldéhydes en leur acide carboxylique correspondant. La réaction est thermodynamiquement irréversible dans les

conditions physiologiques. L'activité de l'ALDH est diminuée au cours de l'alcoolisme chronique mais remonte après quelques semaines de sevrage (**Lin et al., 1984**).

b.2. Cytochrome P450

Cette voie dépendante du CYP450 2E1 crée de l'acétaldéhyde puis de l'acétate toute en oxydant le NADPH en NADP⁺ et produit en parallèle des radicaux libres notamment des radicaux hydroxyles qui vont participer à l'oxydation de l'éthanol en acétaldéhyde et à la formation de radicaux hydroxyéthyles (**Eckstron et al., 1989**).

L'acétate peut-être transformé en acétyl-CoA dans les hépatocytes grâce à une thokinasecytosolique selon la réaction suivante:



L'acétyl-CoA est ensuite oxydé en CO₂ et H₂O au cours du cycle de Krebs.

1.7.4. Élimination

L'alcool est principalement éliminé par oxydation enzymatique (métabolisation) et en moindre mesure par excrétion sous forme inchangée (**Lands, 1998**). L'essentiel du métabolisme de l'éthanol a lieu dans le foie. Mais d'autres organes interviennent également dans des proportions plus faibles, comme les reins et le tractus gastro-intestinal. Concernant le métabolisme hépatique, celui-ci élimine généralement 80 à 90 % de l'alcool ingéré. Il fait intervenir deux oxydations successives.

1.8. Toxicité de l'éthanol :

1.8.1. La toxicité aiguë

La toxicité aiguë de l'éthanol est faible par inhalation et par ingestion, et négligeable par contact cutané. L'éthanol est irritant pour les yeux mais n'a pas d'effet Irritant ou sensibilisant sur la peau.

Quelles que soient la voie d'administration et l'espèce considérées, les symptômes observés sont très semblables à ceux que l'on connaît chez l'homme. Ce sont essentiellement ceux d'une excitation puis d'une dépression du système nerveux central : ataxie, prostration, somnolence, paralysie et dyspnée. La mort survient par Défaillance respiratoire ou circulatoire après baisse progressive de la tension artérielle. Dans le cas de l'inhalation, on note en plus une irritation des muqueuses Respiratoires. (**INRS, 2019**)

1.8.2. Toxicité chronique

Il se manifeste à longue échéance. Il provoque d'importants troubles métaboliques qui ne sont que lentement et pas toujours réversibles. Il est à l'origine de graves complications dont les plus fréquentes sont les complications nerveuses (qui vont de la polynévrite à l'état démentiel) et les complications digestives dont la plus connue est la cirrhose. (**Lereboullet, 1979**).

1.8.3. La génotoxicité

La capacité de l'éthanol à produire des changements chromosomiques a été controversée au cours des dernières années ; néanmoins de nombreuses études récentes ont montré que l'éthanol produit lui-même des effets génotoxiques comme l'acétaldéhyde. (**MA Kayani et al., 2010**)

1.8.4. Effet cancérigène

Le cancer est une maladie multifactorielle impliquant des facteurs individuels et d'autre environnementaux au sens large. Le développement de cette maladie se déroule généralement sur une ou plusieurs décennies. La relation entre l'alcool et le cancer est établie dans la littérature scientifique depuis longtemps. Plusieurs ouvrages ont démontrés dans les dernières années que l'alcool peut entraîner certains cancers et favoriser d'autres. La relation entre la consommation d'alcool et le cancer des voies aérodigestives supérieurs et le cancer du foie est considérée comme établie, alors que la relation avec le cancer du sein et le cancer colorectal est considéré comme probable. La consommation d'alcool n'a pas certainement d'influence sur le cancer de la vessie, probablement pas sur le cancer de l'estomac, du pancréas, de la prostate et du rein (**IARC, 1988., WCRF, 1997**).

1.9. Maladies alcooliques du foie

Le foie traite tout ce que l'on ingère et joue alors un rôle de filtre : il est capable de métaboliser l'alcool grâce à différentes enzymes. Néanmoins, le foie ne peut neutraliser qu'une certaine quantité d'alcool dans un temps donné. Alors, lorsque la quantité d'alcool est trop importante, le foie ne peut plus la traiter correctement. Conséquence : les toxines contenues dans l'alcool s'accumulent dans les cellules hépatiques et endommagent le foie.

Parmi les maladies alcooliques du foie, il y a :

La stéatose alcoolique qui associe une stéatose, une inflammation et une souffrance des cellules du foie due à une accumulation de graisses.

La fibrose hépatique qui est une agression chronique du foie entraînant une cicatrice fibreuse du tissu hépatique

La cirrhose du foie qui peut évoluer en cancer du foie : apparition de nodules et de tissus fibreux sur le tissu hépatique

L'hépatite alcoolique aiguë qui est une inflammation du foie causée par une consommation excessive d'alcool. (Anaïs T, 2020).

1.10. Stress oxydant et l'éthanol

De nombreux arguments montrent que l'alcool est responsable au niveau hépatique d'un stress oxydant résultant d'une perturbation du rapport prooxydants/antioxydants, le stress oxydant pouvant ainsi résulter d'une hyperproduction de radicaux libres ou d'une diminution de la défense antioxydante. Le stress oxydant est impliqué dans la physiopathologie de nombreuses maladies chez l'homme (cancers, maladies cardiovasculaires, maladies neuro-dégénératives). De même, le stress oxydant pourrait représenter un facteur pathogénique essentiel dans la survenue des atteintes hépatiques liées à l'alcool. (INSERM, 2001).

1.11. Les effets de l'alcool sur le système nerveux

1.11.1. Toxicité aiguë

À faibles doses, l'alcool a un effet psychostimulant excitant et entraîne une désinhibition du comportement. À plus fortes doses, l'effet est sédatif. Les troubles de vigilance, à type de confusion, peuvent aller jusqu'au coma. Ils s'accompagnent d'un syndrome cérébelleux responsable de troubles de l'équilibre et de la parole. (INSERM, 1993).

1.11.2. Toxicité chronique

Il s'agit essentiellement de complications :

- Vasculaires : de type hémorragie cérébrale, dont la fréquence s'élève avec la consommation d'alcool en raison essentiellement de son effet hypertenseur ;
- Traumatiques : hématomes cérébraux et hémorragies méningées ;
- Métaboliques : une hyponatrémie responsable de confusion et de convulsions peut s'observer essentiellement lors de consommation massive de bière qui implique une absorption très importante de liquide.
- Mécaniques : la compression prolongée d'un membre au cours d'un coma éthylique peut entraîner une ischémie des troncs nerveux.
- Hépatiques : la cirrhose hépatique peut se compliquer d'une encéphalopathie dont la physiopathologie complexe fait intervenir l'insuffisance hépatocellulaire et l'hypertension portale. (Demanet et al., 1971).

1.12. Les effets de l'alcool sur le système cardiovasculaire

La prise d'alcool a des effets défavorables sur la tension artérielle, avec une augmentation progressive et significative des chiffres tensionnels en fonction de consommation (**Potter ,1984**). De même, l'alcool est responsable d'arythmies cardiaques, que ce soit par ingestion aiguë liée à la libération de catécholamines, ou par ingestion au long cours du fait du développement d'une fibrose myocardique et de la dilatation ventriculaire (**Rosenqvist M, 1998**).

La toxicité de l'alcool s'exprime également sur le myocarde, avec un effet défavorable responsable de la constitution d'une cardiomyopathie dilatée (**Larsson SC, 2014**). L'altération du myocarde par l'alcool est surtout due à des effets toxiques directs multiples, mais également à des effets indirects liés à la malnutrition (déficit en thiamine) et aux effets indésirables de l'hypertension artérielle ou des arythmies induites. (**Urbano-Marquez A, 1989**)

2. Curcuma :

Curcuma longa, une plante herbacée vivace connue sous le nom de curcuma, fait partie des Zingiberaceae. Le rhizome est la partie de la plante utilisée en médecine ; il est généralement bouilli, nettoyé et séché, ce qui donne une poudre jaune, le curcuma, l'ingrédient qui donne à la poudre de curry sa couleur jaune caractéristique. (**Osawa et al., 1995**).



Figure 3: Poudre de curcuma (**ligeon, 2019**)

2.1. Composition chimique de la poudre

La poudre de curcuma issue du rhizome séché est constituée chimiquement de plusieurs Fractions, une fraction volatile et une autre non volatile.

2.1.1. La fraction volatile

2.1.1.1. Les huiles essentielles

C'est une huile essentielle encore assez peu employée, sans doute en raison d'une Composition biochimique peu courante. La fraction volatile représente environ 6 à 7% de L'ensemble. Elle est obtenue par distillation à la vapeur, de couleur jaune claire et de temps en Temps légèrement fluorescent avec une odeur réminiscente des rhizomes. (Sharma, 2007).

2.1.2. La fraction non volatile

2.1.2.1. L'oléorésine

L'extraction du rhizome à l'éthanol donne 6 à 10% d'oléorésine. C'est un mélange de curcumine et d'autres substances actives d'aspect résineux. Elle est de couleur rouge-orangée et se compose d'une couche huileuse supérieure et d'une couche cristalline inférieure (Sasikumar, 2001).

Elle est riche en molécules phénoliques (50 à 60%) dont les principes pigmentaires les curcuminoïdes (3-6%) (Chattopadhyay, 2004).

Le rhizome est composé de 3 à 6% de curcuminoïdes qui comprennent principalement trois fractions la curcumine, déméthoxycurcumine, bisdeméthoxycurcumine. Les curcuminoïdes sont des polyphénols hydrophobes appartient à la famille des diarylheptanoïdes (Shiyou et al., 2011). Plusieurs études ont montré que la curcumine est la fraction la plus active que la déméthoxycurcumine ou bisdeméthoxycurcumine. (Hongyou et al., 2011)

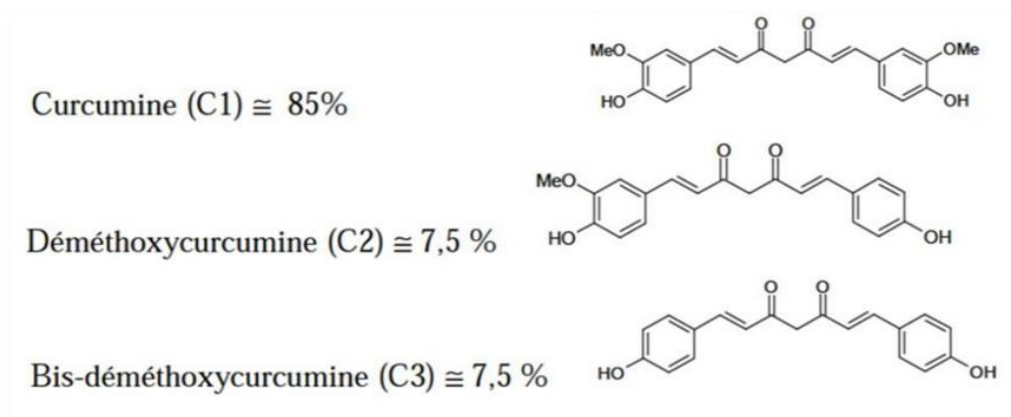


Figure 4: Structure chimique des principaux curcuminoïdes (Jayaprakasha et al., 2006)

2.2. Propriétés physico-chimiques

La curcumine a été isolé pour la première fois en 1815 par Vogel et Pelletier, sa Structure chimique et la synthèse à été confirmée par Lampe en 1910 et 1913 respectivement.

La curcumine possède un point de fusion a 183°C, sa formule moléculaire est C₂₁H₂₀O₆ et Son poids moléculaire est de 368,37g/mol. (**Hongyou et al., 2011**)

2.2.1. Solubilité et stabilité

La curcumine est insoluble dans l'eau et l'éther, mais soluble dans l'éthanol, le Méthanol, et l'acétone (**Shen et al., 2008**) à pH acide : la curcumine est stable et sa couleur est jaune-orangée.

À pH alcalin : la curcumine est un instable et sa couleur devient rouge. (**Arrieta et al., 1988**)

2.3. Propriétés pharmacocinétique et Biodisponibilité

Des essais cliniques montrent que la biodisponibilité de la curcumine est Mauvaise, même à des fortes doses (12g /jour). La concentration plasmatique n'est que limitée Chez les patients. Les principales raisons qui contribuent à la faible concentration plasmatique Et au bas niveau du curcuma dans les tissus après administration par voies orale semblent être Une mauvaise absorption, métabolisme rapide et élimination rapide (**Anand et al., 2007**) .

A. Par voies orale

A.1. Absorption : Elle est peu absorbée par le tractus digestif et une grande partie de la dose Administrée (40 à 75%) est excrétée dans les fèces (**Shoba et al.,1998**).

A.2. Distribution : Les concentrations obtenues en dehors de tube digestif semblent êtres Inférieures à celle permettant de la détecter dans les organes (**Hatcher et al., 2008**).

A.3. Métabolisation : La curcumine est principalement métabolisée par des réactions de Réduction et de conjugaison. La voie orale conduit par conjugaison dans les intestins et le foie A la formation de dérivés sulfate et de dérivés glucoronides (**Jacob al., 2007**). Ces composés Conjugués se présente soit sous forme glucoronide soit sous forme sulfate (Vareed et all., 2008). Ces composés sont excrétés dans l'urine (**Aggarwal et al., 2009**).

B. Par voies intraveineuse ou intra péritonéale

Après administration intraveineuse ou intra péritonéale, de grand quantités de Curcumine et ses métabolites sont excrétées dans la bile, principalement sous forme Glucoronide de tétrahydrocurcumine et d'héxahydrocurcumine. (**Anand et al., 2007**)

2.4. Utilisations du curcuma

Le curcuma est utilisé sous différentes formes brutes ou produits d'extraction. Ces deux formes sont les plus utilisées dans le commerce, de nos cuisines aux études agroalimentaires.

2.4.1. Utilisation alimentaire

Le rhizome est la partie utilisée de la plante. Le rhizome réduit en poudre est utilisé en tant qu'épice alimentaire pour renforcer la saveur des aliments et les conserver, et On utilise les épices comme aromates, essentiellement végétales, pour l'assaisonnement, la coloration et la conservation des aliments ou des boissons, (**Wichtl et al., 2003**).

2.4.2. Utilisation médicinale

Le *Curcuma longa* L a fait l'objet de préparations thérapeutiques en vertu de ces propriétés antioxydantes, antimicrobiennes et anti-inflammatoires rapportées à travers les siècles dans différentes parties du monde.

La curcumine est un traitement efficace pour diverses affections respiratoires, par exemple l'asthme, l'allergie, ainsi que les désordres hépatiques, l'anorexie, les rhumatismes, les rhumes, les sinusites (**Araujo et al., 2001**). En médecine chinoise, le curcuma est utilisé pour traiter les maladies associées aux douleurs abdominales, pour ses propriétés carminatives et anti infectieuses. Dans l'ancienne médecine hindoue, il était utilisé pour traiter les entorses et les enflures et à travers l'Orient comme anti-inflammatoire (**Grubben, 2005**).

2.5. Activité au niveau digestif et hépatique :

Le curcuma s'est montré efficace sur les ulcères gastroduodénaux, ce dernier a favorisé la guérison des lésions et diminué la douleur. Sur les modèles animaux, on a pu observer une stimulation de la production du mucus gastrique favorisant ainsi sa cicatrisation et sa protection. Le curcuma est efficace pour la réduction des gaz intestinaux et a un effet hépato protecteur. (**Delaveau, 1987**).

2.6. Potentiel anti-cancéreux :

Aujourd'hui, on sait que l'oxydation cellulaire et les phénomènes inflammatoires ont une part importante dans la genèse des cancers. Grâce à ses propriétés anti inflammatoires et anti oxydantes, la curcumine montrerait un effet inhibiteur sur la cancérogénèse de différents types de cancers (côlon, pancréas, foie, sang...) et à différents stades. Le curcuma agirait sur trois étapes clé de la carcinogénèse : l'initiation, l'angiogénèse et la croissance tumorale.

On a administré de la curcumine à des souris ayant des tumeurs cutanées ou des polypes cancéreux : il a été constaté une baisse du nombre et du volume des tumeurs. Différentes études ont montré que les extraits de curcuma permettraient d'induire l'apoptose (mort cellulaire programmée) chez les cellules cancéreuses. Certains cancers y répondent bien, mais d'autres sont encore réfractaires. (**Delaveau, 1987**).

CHAPITRE II:
Étude expérimentale



1. MATERIEL ET METHODES

1.1. Matériel biologique

Le travail est réalisé sur 15 lapins mâles adultes *Oryctolagus cuniculus*, âgés de 4 à 6 mois et pesés à leur arrivé 2400 g \pm 400 g. Les animaux sont placés dans des cages (50 x 60 x 53cm) Ces cages ont été suspendues à un dispositif formant une batterie des cages; pendant une période d'acclimatation de deux semaines suivie d'une période de traitement de 2 semaines successives. L'élevage est réalisé dans l'animalerie du département de SNV de la faculté des Sciences de Centre Universitaire Mila sous des conditions naturelles de température et d'humidité. Les lapins sont nourris trois fois par jour avec une alimentation d'équilibre. L'eau est fournie dans des abreuvoirs et renouvelée chaque jour

1.1.1. Classification d'animal:

Règne : animal

Embranchement : vertébrés

Classe : mammifères

Ordre: Lagomorphe

Famille : Léporidés

Genre : *Oryctolagus*

Espèce : *Oryctolagus cuniculus*



Figure 5: Lapins *Oryctolagus cuniculus*

1.2. Matériel chimique

1.2.1. Ethanol

L'éthanol est un alcool présent dans les boissons alcoolisées et qui fait partie des solvants oxygénés. Dans les conditions normales, l'éthanol est un produit stable. Il est utilisé Comme

ingrédient de produits alimentaires et pharmaceutiques, cosmétologiques, et Comme matière première de la chimie, de la pharmacie...

1.2.2. Curcuma

Curcuma (*C.longa*) est une plante de la famille du gingembre. La curcumine est le principal ingrédient actif du curcuma, c'est une poudre jaune-orange qui est insoluble dans l'eau et l'éther mais soluble dans l'éthanol. Du fait de ses propriétés antioxydantes, il a longtemps été utilisé comme un conservateur alimentaire naturel, dont le rhizome tubéreux est utilisé comme colorant jaune dans la teinture de matériaux (tissus, bois, cuir, papier, etc.), comme aromate dans certains mets et comme stimulant dans des préparations pharmaceutiques.

2. Méthodologie

2.1. Protocole expérimental

L'expérimentation consiste à divisés les lapins en trois sections. La première c'est les lapins témoins qui ne prenait que de l'eau et de la nourriture. la deuxième section a pris une dose de (1.5 ml) d'éthanol 70 % obtenue appartir de l'éthanol 96 % après dilution selon le tableau de dilution des alcools de Gay Lussac. La troisième a pris (1.5 ml) d'éthanol plus une autre dose de curcuma qui est 0.15g par5ml d'eau.

Groupe 01: Les lapins témoins.

Groupe 02 : 1.5 ml éthanol.

Groupe 03 : 1.5ml de l'éthanol + 5ml de curcuma.

Le traitement se fait 1 fois chaque jour pendant 2 semaines.

2.2. Prélèvement sanguin

Après 2 semaines du traitement, les 3 groupes ont été sacrifiés par décapitation.

Le sang est alors recueilli immédiatement dans deux tubes :

Soit à EDTA, pour le dosage des paramètres hématologiques (nombres de globules blanc et rouges, hématocrite, hémoglobine).

Soit hépariné. Les tubes ont été centrifugés à 5000 tours/min pendant 15 minutes. Le sérum obtenu est divisé en 3 fractions dans des tubes Eppendorf puis conservé à -20°C jusqu' au moment du dosage biochimique.

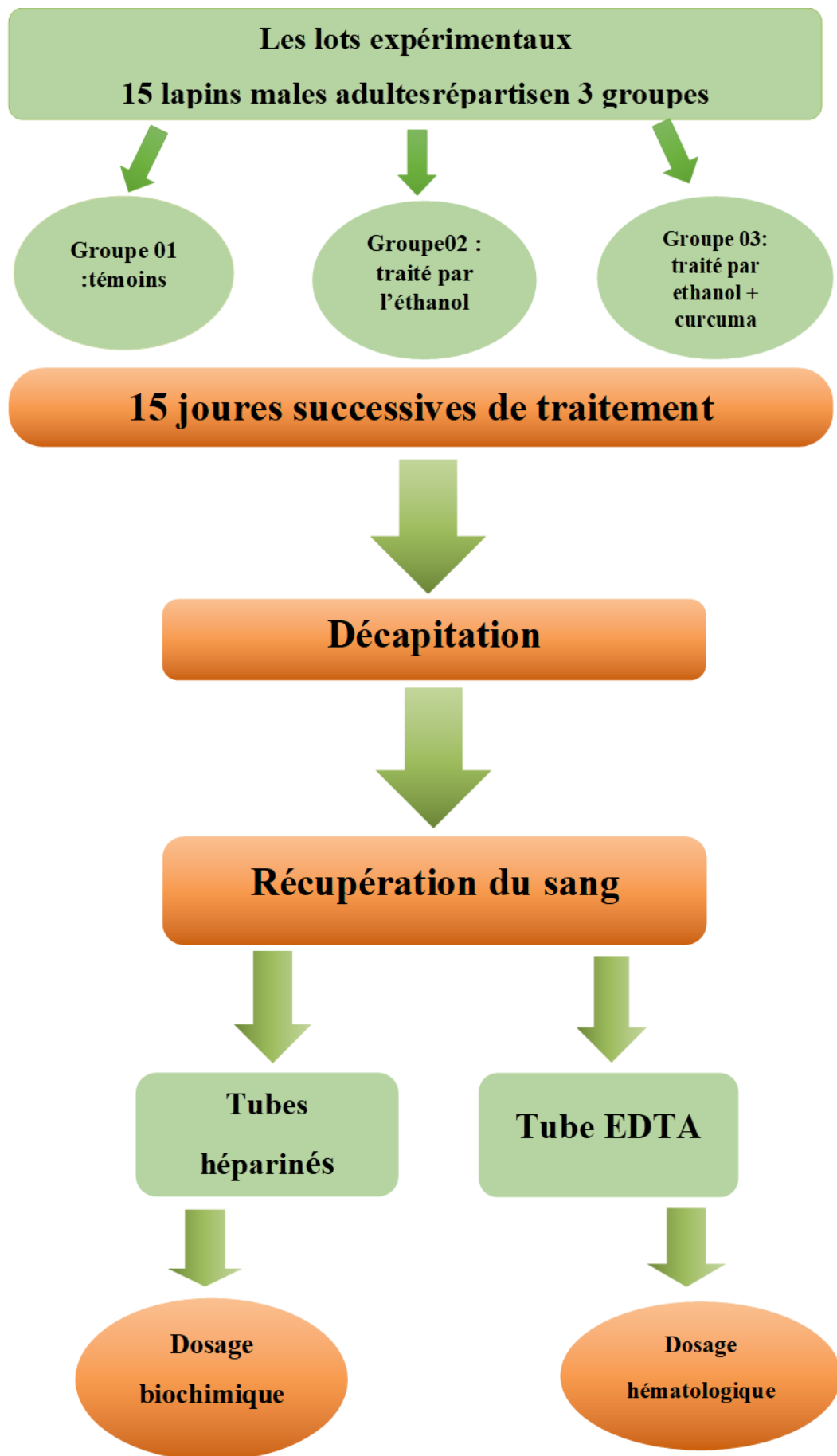


Figure 6: Schéma du protocole expérimental.

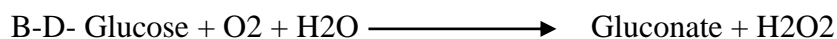
2.3. Le dosage des paramètres biochimiques :

- **Dosage du glucose: (Kaplan, 1984)** selon la fiche technique (Spinreact).

-Principe :

Le glucose subit des réactions couplées décrites ci-dessous pour donner un complexe coloré, qui peut être mesuré à la spectrométrie.

GOD



POD



L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration du glucose dans l'échantillon.

-**Échantillon:** Sérum

-Réactifs utilisés :

<i>Les réactifs</i>	<i>Composition</i>	<i>concentratio</i>
R1 tampon	Tris pH 7.4 Phénol	92 m mol/l 0.3 m mol/l
R2 enzymes	Glucose oxydase (GOD) Peroxydase (POD) 4- Aminophenazone (4-AP)	15000 U/l 1000 U/l 0.6 m mol/l
Glucose cal	Étalon de glucose aqueux primaire	100 mg/dl

Préparation du réactif de travail (RT) :

- ✓ Dissoudre le contenu de R2 dans la fiole de Ri.
- ✓ Mélanger bien doucement jusqu'à la dissolution complète. Ce réactif de travail est stable 4 mois à 2-8 C°, ou 40 jours à 15-25 C°.

Mode opératoire :

	<i>Blanc</i>	<i>Étalon</i>	<i>Échantillon</i>
RT (ml)	1.0	1.0	1.0
Étalon (pl)	• •	1.0	• •
Échantillon (pl)	• •	• •	1.0

-Agiter bien et incuber pendant 5 min à 37° C

-Mesurer l'absorbance (A) de l'échantillon à 500 nm et de l'étalon contre le blanc, la couleur est stable après 30 min.

Calcule : la concentration du glucose dans l'échantillon est calculée par la formule suivante :

$$\text{Glucose (mg/dl)} = \frac{(A) \text{ échantillon}}{(A) \text{ étalon}} \times 100$$

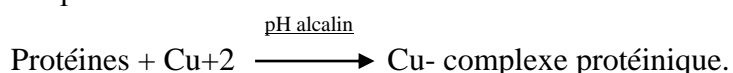
-La concentration de l'étalon = 100 mg/dl

-Facture de conversion : mg/dl x 0.055 = m mol/l

- **Dosage des protéines totales : (Burtiset *al.*, 1999)** Selon la fiche technique Spinreact.

Principe :

Les protéines de sérum forment dans un milieu alcalin avec les ions de cuivre, un complexe coloré en bleu, L'intensité de couleur violette est proportionnelle à la quantité des protéines présentées dans l'échantillon.



- **Échantillon** : sérum

- **Réactifs utilisés** :

Les réactifs	Composition	concentration
Réactif de Biuret	Sodium potassium tartrate	15 mol/l
	Sodium iodique	100 mol/l
	Potassium iodique	5 m mol/l
Réactif Étalon	Sérum bovine albumine	7 g/dl

- Mode opératoire :

	Blanc	Étalon	Échantillon
R (ml)	1.0	1.0	1.0
Étalon (pl)	••	25	••
Échantillon	••	••	25

-Agiter bien et incuber pendant 5 min à 37°C, ou 10 min à la température de 25°C°.

-Mesurer l'absorbance (A) de l'échantillon à 540 nm et de l'étalon contre le blanc, la couleur est stable après 30 min.

Calcule :

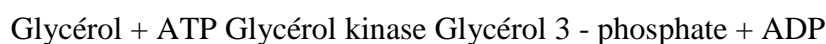
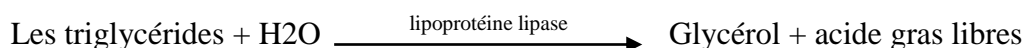
$$\text{concentration des protéines} = \frac{(A)\text{échantillon}}{(A)\text{étalon}} \times 7$$

La concentration = 7(g/dl).

- **Dosage des triglycérides :** (Kaplan *et al.*, 1984) Selon la fiche technique Spinreact.

- Principe :

Les triglycérides présents dans l'échantillon forment un complexe coloré selon la réaction suivante :



L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration des triglycérides dans l'échantillon.

- Échantillon : sérum

- Réactifs utilisés :

Les réactifs	Composition	concentration
R1 tampon	GOOD PH 7.5	50 m mol/l
	P-Chlorophénol	2 m mol/l

R2 enzymes	Lipoprotéine lipase	15000 U/l
	Glycérol kinase	500 U /l 2500
	Glycérol 3 - phosphate Peroxydase (POD)	m mol/l 440 U/l
	4-Amin antipyrine (4-AP)	m mol/l 0.1 m mol/l
Triglycérides cal	Étalon de Triglycérides aqueux primaire	200 mg/dl

-Préparation de réactif de travail (RT) :

-Dissoudre le contenu de R2 dans la fiole de R1

-Mélanger bien et doucement jusqu'à la dissolution complète. Ce réactif de travail est stable 6 semaines à 2-8 C° ou une semaine à 15-25 C°.

-Mode opératoire :

	Blanc	Étalon	Échantillon
RL (ml)	1.0	1.0	1.0
Étalon (p.l)	...	10	...
Échantillon	10

-Agiter bien et incuber pendant 5 min à 37°C, ou 10 min à la température de 25°C.

-Mesurer l'absorbance (A) de l'échantillon à 505 nm et de l'étalon contre le blanc, la couleur est stable après 30 min.

-Calcule :

$$\text{Concentration des triglycérides (mg/dl)} = \frac{(A) \text{ échantillon}}{(A) \text{ étalon}} \times 200$$

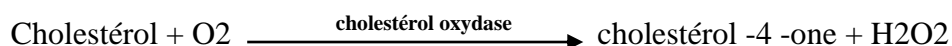
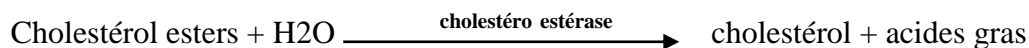
-La concentration de l'étalon = 200 mg/dl

-Facture de conversion : mg/dl x 0.011 = m mol/l

- **Dosage du cholestérol:** (Naito, 1984). Selon la fiche technique Spinreact.

Principe :

Le cholestérol présent dans l'échantillon forme un complexe coloré selon la réaction suivante :



L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration du cholestérol dans l'échantillon.

Échantillon : sérum

Réactifs utilisés :

Les réactifs	Composition	concentration
R1 tampon	PIPES PH 6.9	90 m mol/l
	Phénol	26 m mol/l
R2 enzymes	Cholestérol estérase (CHE)	300 U/l
	Cholestérol oxydase (CHOD)	300 U /l
	Peroxydase (POD)	1250 m mol/l
	4- Aminophenazone (4- AP)	0.4 m mol/l
Cholestérol cal	Étalon de cholestérol aqueux primaire	200 mg/dl

-Préparation de réactif de travail (RT)

Dissoudre le contenu de R2 dans la fiol de R1.

Mélanger bien et doucement jusqu'à la dissolution complète. Ce réactif de travail est stable 1 mois à 2-8 C° à l'abri de la lumière.

Mode opératoire :

	Blanc	Étalon	Échantillon
H2SO4 (ml)	1.0	1.0	1.0
Étalon (p.l)	...	10	...
Échantillon (p.l)	10

Agiter bien et incuber pendant 5 min à 37°C, ou 10 min à la température de 25°C.

Mesurer l'absorbance (A) de l'échantillon à 505 nm et de l'étalon contre le blanc, la couleur est stable après 60 min.

-Calcul :

$$\text{Concentration du cholestérol (mg/dl)} = \frac{(A) \text{ échantillon}}{(A) \text{ étalon}} \times 200$$

La concentration de l'étalon = 200 mg/dl.

Facture de conversion : mg/dl x 0.025 = m mol/l.

2.4. Dosage des paramètres hématologiques

L'hémogramme est réalisé par la méthode automatisée par l'analyseur (Mindray BC 3000 Plus, Chine).

• **Principe de travail de l'analyseur automatique**

La détection volumétrique des particules par variation d'impédance (principe Coulter), L'appareil utilise les variations d'une résistance électrique afin de déterminer la taille des Cellules sanguines. Les cellules en passant à travers une ouverture déplacent un volume égal De fluide conducteur. De plus, un courant électrique est appliqué au niveau de cette ouverture. Chaque passage d'une cellule à travers l'ouverture provoque alors une augmentation de la résistance électrique. Cette augmentation est traduite en impulsions électriques dont la hauteur est directement proportionnelle au volume cellulaire. la détermination de la taille de la cellule est donc basée sur le déplacement du liquide et on obtient par conséquent la mesure du volume cellulaire (c'est-à-dire le vgm) directement.

Le nombre de globules rouges est déterminé par le total d'impulsions enregistrées. Le taux d'hématocrite est alors déduit selon la formule :

$$\mathbf{Ht = GR \times VGM/10.}$$

- **Dosage de l'hémoglobine :**

Les automates d'hématologie utilisent divers agents de lyse qui permettent de lyser les hématies puis l'hémoglobine se lie au Cyanure pour donner un complexe de cyanméthémoglobine coloré qui sera mesurée automatiquement par photométrie.

Réaction chimique

Hémoglobine (Hb) +Cyanure \longrightarrow Cyanméthémoglobine (CyanmetHb).

3. Étude statistique :

Les résultats ont été représentés sous forme de moyenne plus ou moins (Moy \pm SEM)

L'écart type moyen. La comparaison entre les différents groupes sont effectuées après

Une analyse de t de Student. L'analyse statistique des données a été réalisée grâce au logiciel

MINITAB (Version 16).

Les différences sont considérées comme :

- ✓ Significatives lorsque (P 0,05).
- ✓ Hautement significative comparant au témoin (P 0,01).

4. Etude phytochimique:

Une recherche phytochimique est effectuée parallèlement aux différents tests biologiques. Cette contribution est réalisée, en premier temps, sur la plante entière, ensuite sur les différentes fractions de l'extrait aqueux brut.

La photochimie de la plante est réalisée sur la plante entière ou traitée par trois solvants de polarités différentes à savoir, l'éther diéthylique, l'éthanol et l'eau. Les extraits bruts (étherique, éthanolique et aqueux) sont préparés par macération de 5 g de la poudre végétale dans 100ml de solvant. Pour les fractions, les tests phytochimiques se font sur le résidu sec ou solubilisé dans de l'eau distillée.

Par ailleurs, les teneurs en composés phénoliques et sucres totaux sont recherchés sur l'EAB et ses fractions en suivant la même technique décrite pour la partie aérienne. EAB et les fractions obtenues sont reconstituées à des concentrations connues.

4.1. Phytochimie qualitative:

La phytochimie qualitative consiste en la mise en évidence des différentes familles de composés par la réalisation de réactions chimiques caractéristiques.

- **Tanins :**

A 2 ml de la solution à tester ajouter 2 à 3 gouttes de solution de FeCl₃ à 2%. Un test positif est révélé par l'apparition d'une coloration bleue-noire et un précipité (laisser reposer quelques minutes) (**Karumi et al., 2004**).

- **Saponosides:**

Test 1: 5 ml de la solution à tester sont bien mélangés avec 10 ml d'eau distillée pendant 2 mn. La formation d'une mousse persistante après 15 mn confirme la présence des saponosides (**Karumi et al., 2004**).

Test 2: Evaporer 10 ml d'extrait éthanolique. Traiter le résidu obtenu avec 10 ml de chloroforme anhydre. Mélanger 5 ml de la solution chloroformique avec 5 ml d'anhydride acétique. Ajouter quelques gouttes d'acide sulfurique concentré. Agiter puis laisser reposer. L'apparition d'une coloration violacée fugace virant au vert confirme la présence des hétérosides stéroïdiques (**Karumiet al., 2004**).

Test 3: 5 ml de la solution à tester sont mélangés avec 2 ml de chloroforme et 3 ml d'acide sulfurique concentré. Une couleur rouge-marronne de la couche d'interface indique la présence des triterpènes hétérosidiques (**Edeoga, 2005**).

- **Flavonoides:**

Traiter 5 ml de chaque extrait avec quelques gouttes de HCl concentré. Ajouter une quantité de tournures de magnésium (Laisser agir). La présence des flavonoïdes est confirmée par l'apparition d'une couleur rouge ou orange (**Karumi et al., 2004**).

- **Glucosides cardiotoniques:**

Ce test est basé sur la réaction de Keller-Kiliani. A 1 ml de chaque extrait ajouter 5 ml d'acide acétique contenant des traces de FeCl₃ et 5 ml d'acide sulfurique contenant des traces de FeCl₃. La présence des glucosides cardiotoniques est confirmée par la formation de deux phases, une colorée en brun rouge (acide acétique) et la deuxième en bleu-vert (acide sulfurique) (**Edeoga et al., 2005**).

- **Coumarines:**

Placer 1g d'échantillon de la plante humide dans un tube à essai. Couvrir le tube avec un papier imbibé d'une solution de NaOH et le placer dans un bain marie pendant quelques minutes. Ajouter 0,5 ml de NH₄OH (10%). Mettre deux taches sur un papier filtre et examiner sous la lumière ultraviolette. La fluorescence des taches confirme la présence des coumarines (**Benmehdi, 2000**).

- **Anthracénosides:**

Ce test est réalisé sur l'extrait éthanolique. En premier lieu, prendre 25 ml de l'extrait éthanolique, ajouter 15 ml d'HCl 10%, porter à reflux pendant 30 mn, refroidir la solution et l'extraire 3 fois avec 15 ml d'éther diéthylique afin d'obtenir deux phases, aqueuse et étherique.

Le test de la présence des anthracénosides est basé sur la réaction de Borntrager. Evaporer 8 ml de la phase étherique, récupérer le résidu avec 2 ml d'eau chaude, ajouter quelques gouttes d'NH₄OH à 10%. Le test est positif par l'apparition d'une coloration rouge orangée.

- **Alcaloïdes:**

Deux réactifs sont utilisés : réactif de Mayer et réactif de Wagner qui sont préparés comme suit :

- * *Réactif de Mayer* : 5 g de KI et 1,358 g de HgCl₂ solubilisés dans 100 ml d'eaudistillée.

- * *Réactif de Wagner* : 2 g de KI et 1,27g d'I₂ solubilisé dans 100 ml d'eaudistillée.

Ce test se fait par ajout de quelques gouttes de chaque réactif, séparément, aux différents extraits étudiés. L'apparition d'un précipitéconfirme la présence des alcaloïdes (**Bruneton, 1999**).

- **Amidon:**

Traiter l'extrait aqueux avec le réactif d'amidon. L'apparition d'une coloration bleue violacée indique la présence d'amidon (**Benmehdi, 2000**).

- * *Réactif d'amidon* : 1,2 g d'I₂ et 2,5 g de KI solubilisés dans 500 ml d'eau distillée. Le test est positif par l'apparition d'une coloration rougeorangée

- **Anthraquinones:**

Bouillir 1 g de la plante pendant quelques minutes en présence de 10 ml de KOH 0,5 N et 1ml d'H₂O₂ à 5%. Refroidir le mélange, filtrer puis acidifier le filtrat avec l'acide acétique. Extraire la solution acide obtenue avec 10 ml de benzène. Agiter l'extrait benzénique en

présence de 5 ml de NH_4OH . Une réaction positive est révélée par la formation d'une couleur rouge au niveau de la couche alcaline (**Benmehdi, 2000**).

- **Mucilages:**

Mélanger 1 ml d'extrait aqueux et 5 ml d'alcool absolu. Un test positif est révélé par l'apparition d'un précipité floconneux.

- **Acidesaminés:**

Ce test est basé sur la réaction des acides aminés avec la ninhydrine. A 1ml de la solution à tester (solubilisée dans l'eau distillée) ajouter 1ml de solution de ninhydrine préparée dans l'acétone (ou éthanol) dont la concentration est de 1%. Chauffer dans le bain marie et observer le changement de couleur. La présence des aminoacides est confirmée par l'apparition d'une couleur violette (**Harbonne, 1993**).

4.2. Phytochimie quantitative:

Dans cette étape, nous avons estimé les teneurs de certains composants de la partie aérienne de la plante en question dont nous avons prélevé cinq échantillons sur lesquels l'analyse a été faite.

- **Humidité:**

- ❖ **Principe:**

Cette méthode analytique est basée sur le séchage complet du matériel végétal frais à une température de 80°C jusqu'à obtention d'un poids stable. L'humidité est le pourcentage en eau perdue après séchage par rapport à la matière fraîche (**AFNOR, 1990**).

- ❖ **Modeopérateur:**

16.4 grammes d'échantillon "plante fraîche" sont emballés dans le papier d'aluminium, et placés dans l'étuve à 80°C jusqu'à séchage total. Après, les échantillons sont retirés et placés dans un dessiccateur pour se refroidir, puis pesés en utilisant la même.

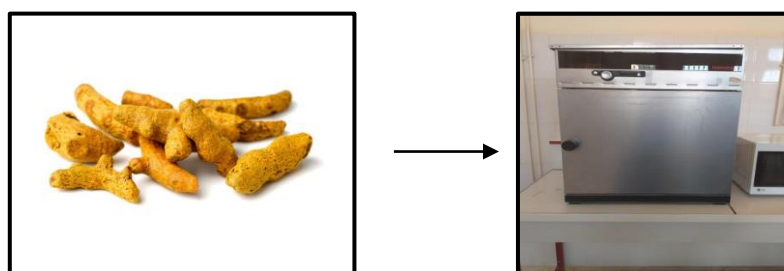


Figure 7: séchage de *Curcuma longa*

CHAPITRE III:

Résultats



1. Etude biochimique

1.1. Taux du glucose

On note une Augmentation significative du taux de glucose chez le groupe 2 (traité par l'éthanol), comparé au groupe témoin par contre aucune augmentation significative chez le groupe traité par l'éthanol plus curcuma. (fig 08).

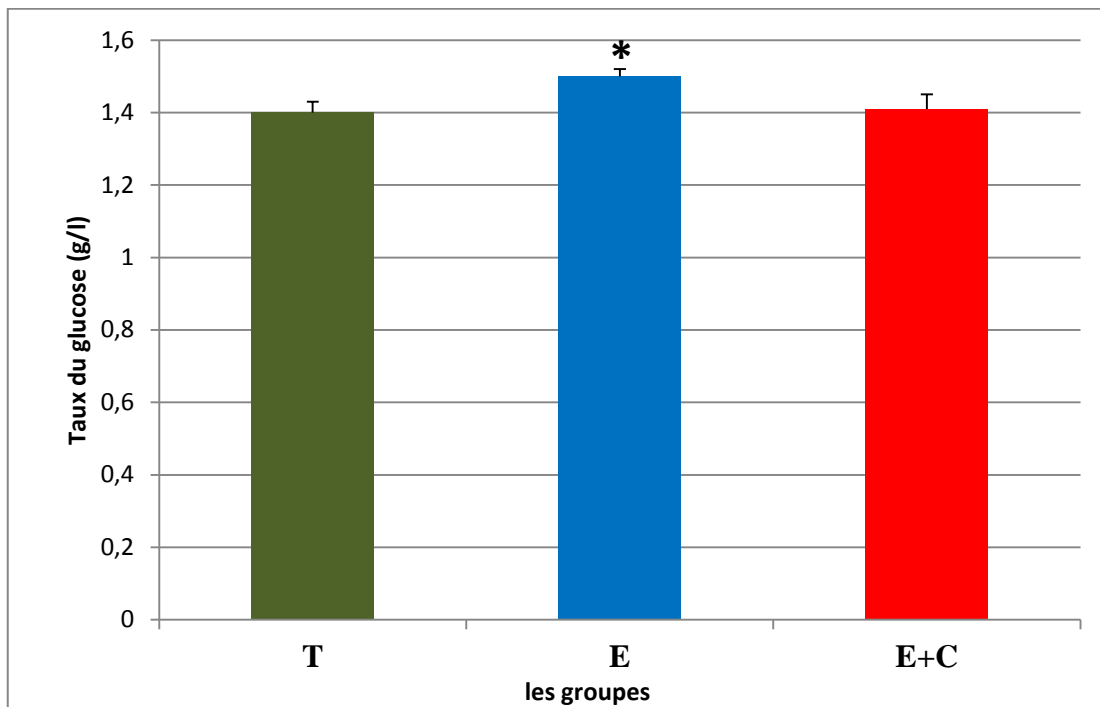


Figure 8: taux plasmatique du glucose (g/l) chez le lot témoin et le lot traité par l'éthanol et le lot traité par éthanol + curcuma.

*** : différence significative**

1.2. Taux de la protéine totale

Les résultats illustrent une augmentation de protéines totales chez lapins traité par l'éthanol par rapport aux témoins et groupe prise la dose du curcuma. (fig 09)

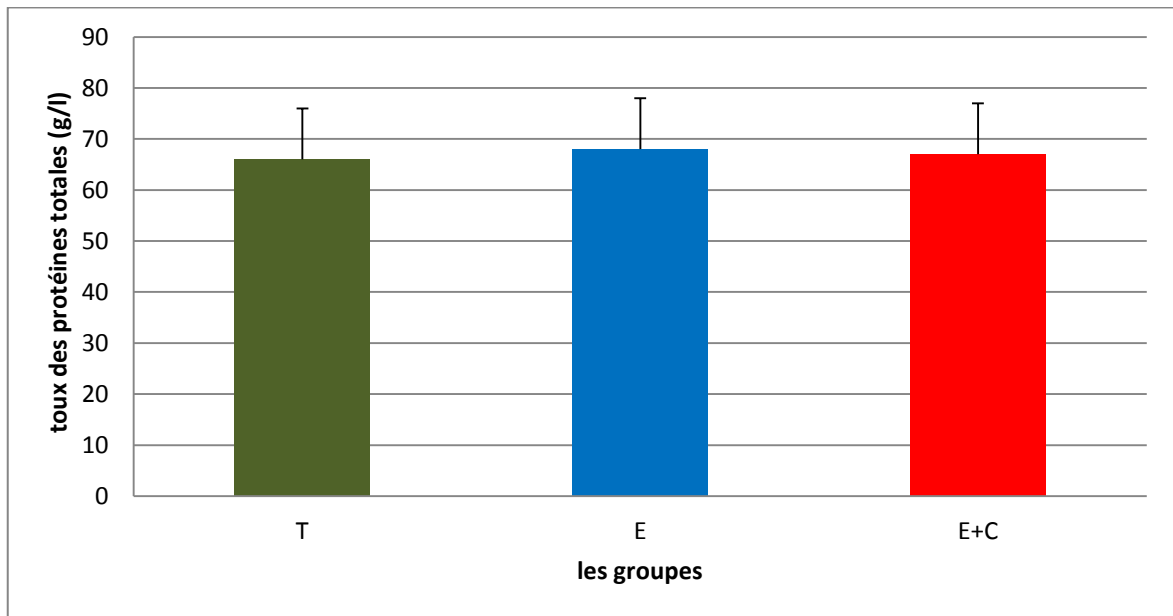


Figure 9: taux sérique des protéines totales en (g/l) chez le lot témoin et le lot traité par l'éthanol et le lot traité par éthanol + curcuma.

1.3. Taux des triglycérides :

Pour ce qui est du taux des triglycérides, seule groupe 2 (traité par l'éthanol) affiche une diminution significative par rapport au témoin. (fig 10)

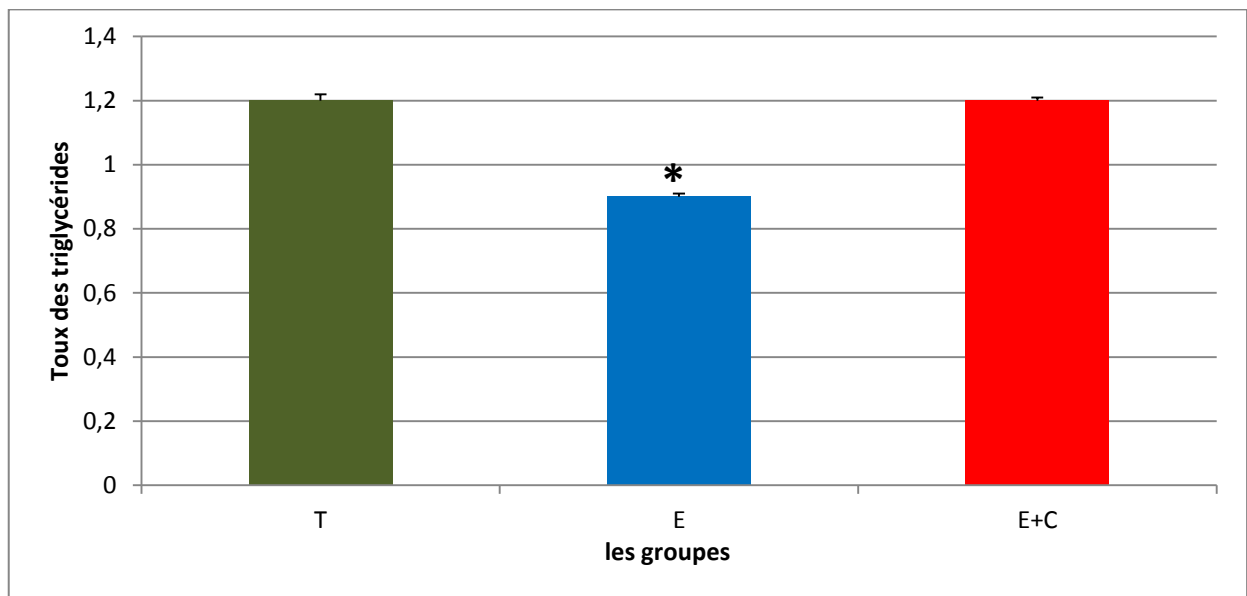


Figure 10: taux plasmatique des triglycérides en (g/l) chez le lot témoin et le lot traité par l'éthanol et le lot traité par éthanol + curcuma.

*** : différence significative**

1.4. Taux du cholestérol :

Nos résultats montre aussi que, le groupe 2 (traité par l'éthanol) affiche une diminution significative par rapport au témoin, avec une diminution aussi chez le groupe 3(traité par (éthanol + curcuma). (fig 11).

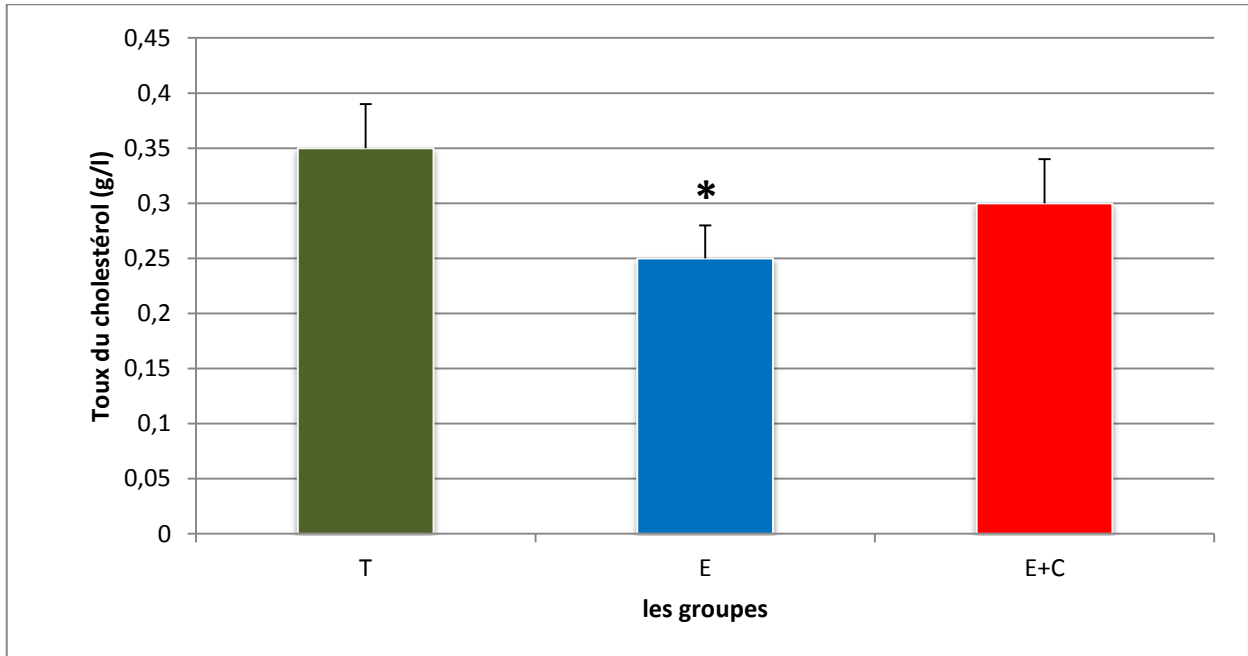


Figure 11: taux plasmatique de cholesterolen (g/l) chez le lot témoin et le lot traité par l'éthanol et le lot traité par éthanol + curcuma.

*** : différence significative**

2. Etude hématologiques :

2.1. Nombre des globules rouges :

L'effet de l'éthanol sur le taux plasmatique de globules rouges se manifeste chez le groupe 2 spécifiquement et de manière non significative chez le groupe 3.par diminution de nombre de globules rouges comparé au témoin.(fig 12)

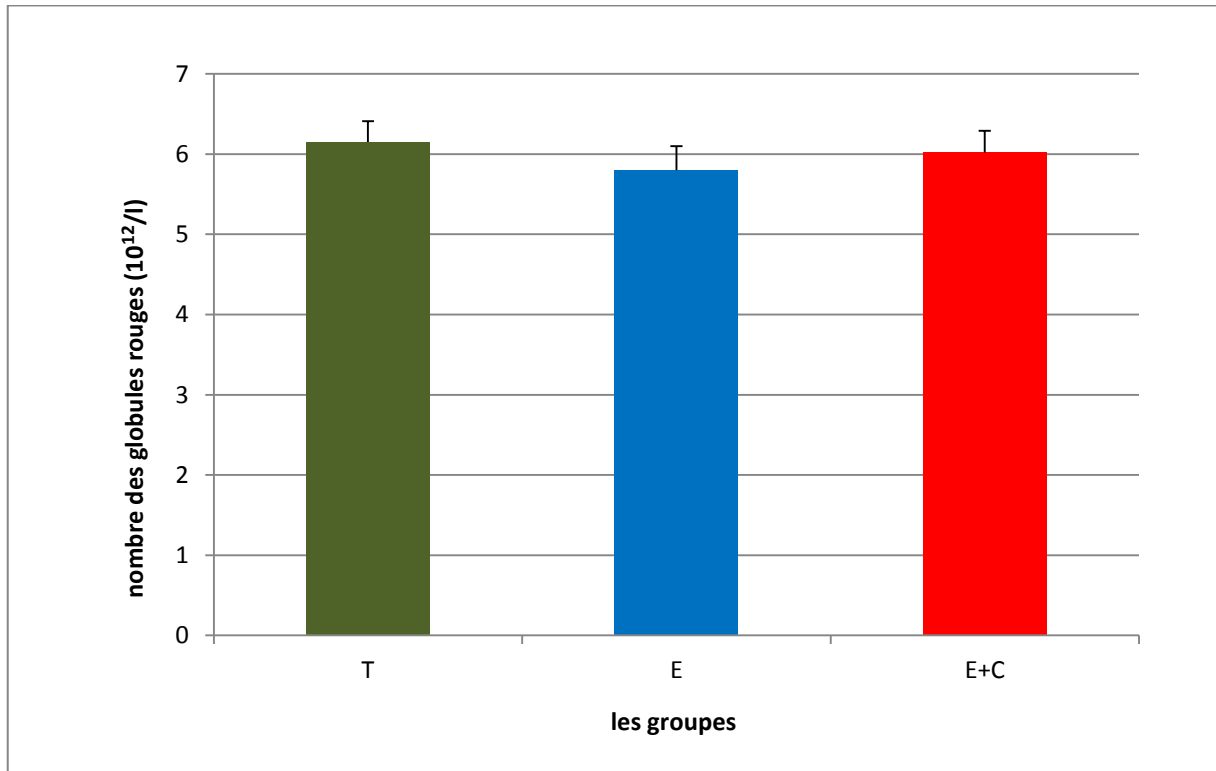


Figure 12: taux plasmatique de globules rouges en ($10^{12}/l$) chez le lot témoin et le lot traité par l'éthanol et lot traité par éthanol + curcuma.

2.2. Nombre des globules blancs :

D'après les résultats présentés dans la (figure 13) on observe une augmentation de globules blancs chez le groupe 2 et 3 par rapport aux témoins et significativement Chez le groupe 2.

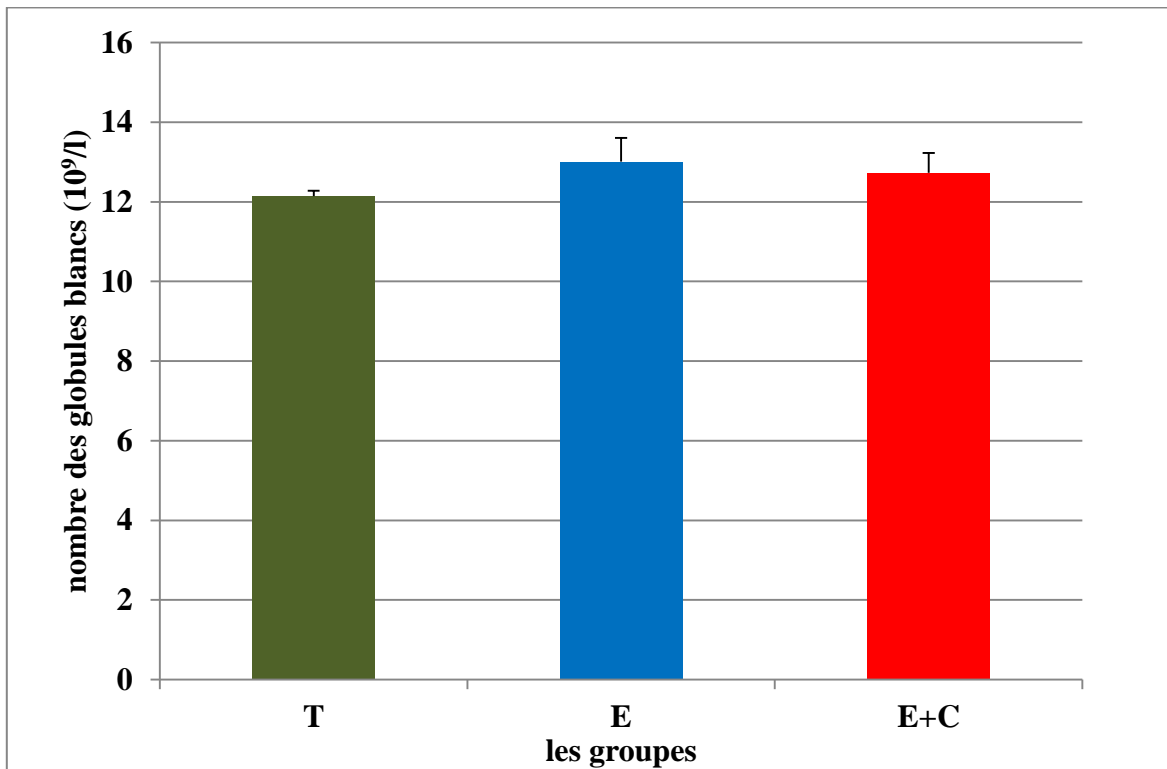


Figure 13: taux plasmatique de globules blancs en ($10^9/l$) chez le lot témoin et le lot traité par l'éthanol et lot traité par éthanol + curcuma.

2.3. Taux d'hémoglobine :

Nos résultats révèlent que le traitement des lapins par l'éthanol diminue hautement significative le taux D'hémoglobine. Avec une diminution non significative chez les lapins qui prise la dose du curcuma. (fig 14)

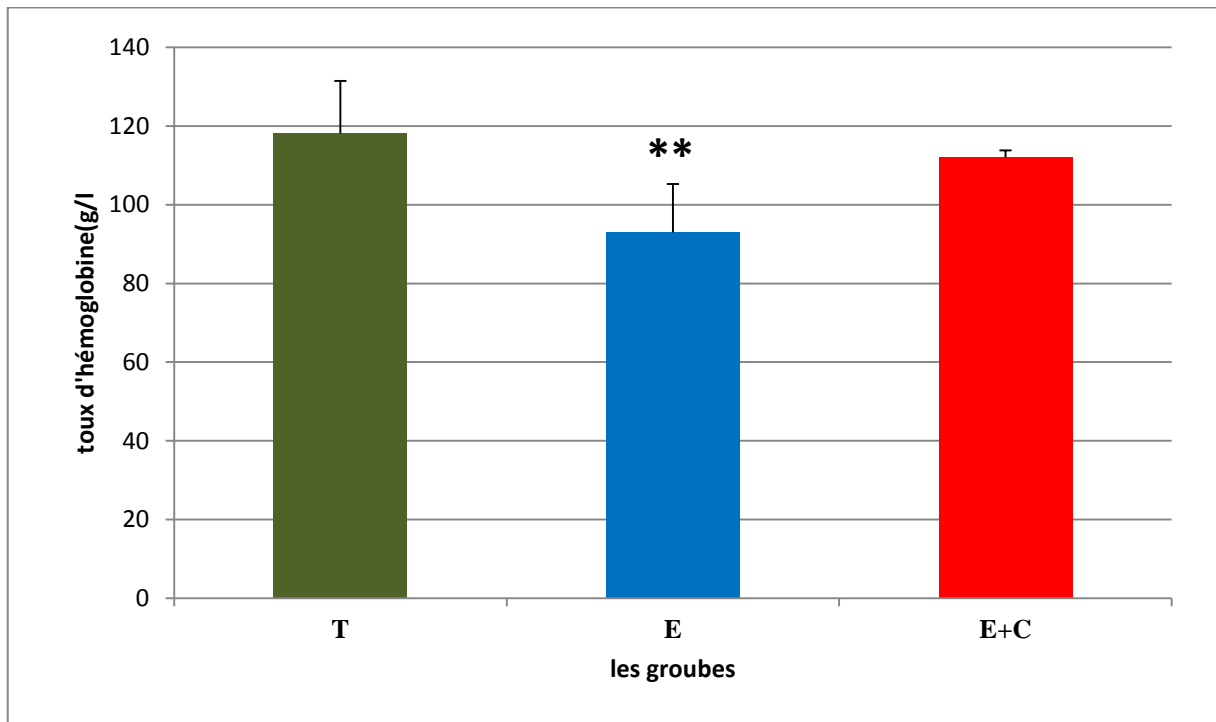


Figure 14: taux sérique de l'hémoglobine en (g/l) chez le lot témoin et le lot traité par l'éthanol et lot traité par éthanol + curcuma.

**** : différence hautement significative**

2.4. Taux d'hématocrite :

Nos résultats montre une diminution du taux d'hématocrite chez le groupe traité par l'éthanol (2), alors que aucune diminution chez le groupe (3)

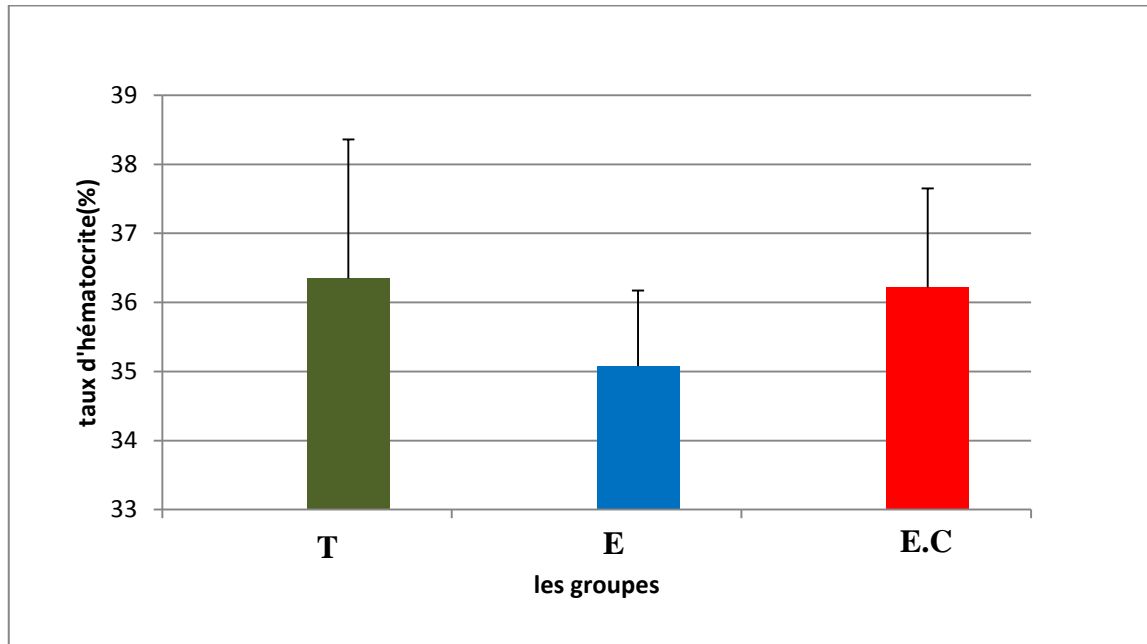


Figure 15: taux plasmatique d'hématocrites en (%) chez le lot témoin et le lot traité par l'éthanol et lot traité par éthanol + curcuma.

3. Etude phytochimique

3.1. Analyse quantitative et qualitative

Tableau 2: Résultats de l'analyse phytochimique des métabolites secondaires

Test	Réactifs utilisés	Résultat
Flavonoïdes	Mg ⁺⁺	+
Alcaloïdes	Wagner	-
Stérols	Réaction liberman buchard	-
Coumarines	KOH HCL	-
Glycosides	Réaction de keller-kiliani	+++
Saponosides	Acide sulfurique	±
Anthocyanes		+
Tanins	FeCl ₃	-
Stéroïdes		±

Anthraquinones libres	NH ₄ OH à (10%)	+++
Quinones	–	+++
Téropinoïdes		-

+++ : Riche + : moins riche ± : moyen - : pauvre ou a l'état de trace

Nos résultats phytochimiques montre que le *curcuma longa* est :

- riche en glycosides, antraquinones libres et en quinones, et moins riche en flavonoïdes et antocyanes.
- Abondance moyenne des saponosides et stéroïdes.
- Il est pauvre ou a l'état des traces en alcaloïdes, stérols, coumarines, tanins et tèropinoïdes.

3.2.Taux d'humidité

Le taux d'humidité est exprimé en (%) selon la formule suivante:

$$H (\%) = [(M2-M3)/(M2-M1)] \times 100$$

M1: la masse du papier aluminium vide en gramme

M2: la masse du papier aluminium + la prise d'essai avant le séchage

M3: la masse du papier aluminium + la prise d'essai après le séchage

H: humidité

Le pourcentage en matière sèche (MS%) est exprimé selon la formule suivante:

$$MS (\%) = 100 - \%H$$

L'appréciation de la teneur en matière sèche repose sur la détermination du taux d'humidité (eau) contenue dans l'échantillon (*Curcuma longa*) à analyser. Cet indice (humidité) reste très important du point de vue qualité de l'échantillon et de sa valeur alimentaire.

L'analyse du taux d'humidité de *Curcuma longa* a révélé une proportion moyenne estimée à 4.17% , à partir de laquelle le pourcentage en matière sèche (MS) déterminé est évalué à 95.83 %.

Curcuma s'avère donc de bon qualité (pauvre en eau)

CHAPITRE IV:

Discussion



Discussions

La plupart des solvants organiques destinés à être utilisés dans les domaines industriels ont des effets toxiques sur les paramètres biochimiques et hématologiques chez l'homme et l'animal. L'éthanol, aussi appelé alcool éthylique est responsable de nombreuses intoxications aiguës ou chroniques. Résultent des complications (cirrhose, cancer des voies aérodigestives supérieures, dépendance et psychose alcoolique). (**Derveaux, 1998**)

Dans le cadre de ce travail, nous allons essayer d'évaluer l'impact de ce produit toxique (éthanol) sur certains paramètres biochimiques et hématologiques chez les lapins *Oryctolagus cuniculus*. ainsi l'effet protecteur de *Curcuma longa*.

La discussion s'agit essentiellement autour de nos résultats par rapport aux travaux publiés dans plusieurs autres études.

Nos résultats ont mis en évidence une perturbation du métabolisme physiologique,

L'analyse de nos résultats, montre une augmentation du taux sérique en protéines totales, de glucose. Par contre, le taux des triglycérides et du cholestérol diminuent chez les individus traités par l'éthanol comparé aux individus témoins, ces résultats semblent aux résultats de (**Rihani, 2014**) obtenus chez les lapins traités par un solvant de même effet que l'éthanol. alors que les résultats des individus traités par l'éthanol + curcumine sont presque les mêmes aux résultats des individus témoins. cette différence est due à l'effet protecteur de curcuma.

Un taux élevé de protéines sanguines peut être signe d'une déshydratation et troubles inflammatoires ou maladies graves du foie et des reins. (**Rodolphe et al., 2014**).

Au niveau du foie, la première conséquence de la consommation chronique d'alcool est la stéatose, dépôt de graisses à l'intérieur des cellules hépatiques. Ces graisses sont des triglycérides, le taux anormal de triglycérides dans le sang due à l'altération des processus métaboliques des acides gras. (**Whalen, 2014**).

Ces variations peuvent être expliquées par l'effet de l'éthanol sur l'activité des enzymes peptidase, protéase et lipases et certainement sur le métabolisme et la synthèse de ces paramètres. (**Rihani .I, 2014**)

L'hyperglycémie, due à la sécrétion d'adrénaline suite à l'agression de la muqueuse digestive par l'éthanol et entretenue par l'acétaldéhyde. (**Schlienger et al., 2000**)

Lors de consommation d'alcool, le stress oxydant peut agir à différents endroits dans

Les cellules hépatiques. Il entraîne des mutations de l'ADN mitochondrial par oxydation des bases. Au niveau des lipides, il y a atteinte des membranes cellulaires ce qui conduit à une peroxydation lipidique. Sur les protéines il y a atteinte des récepteurs et des enzymes et enfin le stress oxydant produit des cytokines par activation des cellules de Kupffer. Ce stress oxydant a pour conséquence une génotoxicité, une cytotoxicité, une inflammation et enfin la mort cellulaire. **(INSERM, 2001)**.

Concernant l'évaluation de la toxicité hématologique, l'administration d'éthanol à entrainer Une diminution des globules rouges, hémoglobine et hématokrite, avec une augmentation du Nombre des globules blancs. Cette résultat est similaire au résultat obtenu par **(Saihia .A, 2014)**. Cette dernière fait traité les lapins mâle adulte par des doses croissants de l'éthanol 2 g/kg/j, 2.5 g/kg/j et 3g/kg/j pendant six semaines successives.

Certaines études ont indiqué que l'éthanol est toxique pour les cellules sanguines grâce à sa Propriété amphiphile, l'éthanol peut diffuser dans tous les cellules sanguines et affecte leurs Fluidité membranaire par changement de la perméabilité, en augmentant la solubilité lipidique Des membranes **(Gulati et al., 1985)** qui peut permettre à plusieurs xénobiotiques d'atteindre différents organes.

Les effets sur la moelle osseuse, principale manufacture des globules rouges, sont dangereux. L'éthanol a un effet gravissime sur le développement des globules rouges et peut les attaquer Directement engendrant l'hémolyse. **(Saihia.A, 2014)**.

Par ailleurs, la découverte de Gyongyi Szabo de l'université de Massachussets Medical School en 1992, révèle que l'éthanol supprime toutes les branches du système immunitaire, y Compris les réponses précoces aux infections et le système de surveillances, puisque les globules blancs sont incapables de fonctionner normalement.

D'autres études ont montrés que cette toxicité est l'effet d'alcool sur les paramètres hématologiques : une hémolyse, une toxicité sur les progéniteurs myéloïdes de la moelle osseuse. Quelques travaux ont montrés que l'éthanol peut inhiber la synthèse de l'ADN et/ou entrainer des anomalies du fuseau mitotique au niveau des précurseurs médullaires.

Notre résultat montre aussi que les lapins traités par une autre dose de curcuma ne présente pas une perturbation significative sur le plan hématologique comparé au lot témoin. Celui c'est grâce aux activités anti oxydante de curcuma.

Les extraits de curcuma permettent de diminuer la production de l'oxyde nitrique qui est un agent pro-inflammatoire puissant. Ils permettent aussi de capter les radicaux libres (anions superoxydes, radicaux hydroxyles...), de protéger les cellules contre le stress oxydatif, de prolonger l'activité des enzymes anti-oxydantes : la superoxydedismutase, la catalase, la glutathion peroxydase. **(Delaveau, 1987).**

Conclusion générale

L'éthanol fait partie des alcools toxiques, car il affecte grandement les processus métaboliques de l'organisme, qu'il soit humain ou animal, et cible en grande partie le foie, ce qui conduit des graves altérations et des maladies chroniques. Par contre, le Curcuma est un agent antioxydant naturel prometteur et non toxique, ayant un large spectre de fonctions biologiques et pouvait trouver une application en tant que nouveau médicament, indiqué notamment pour les désordres inflammatoires, la carcinogenèse, et les pathologies causées par le stress oxydatif.

Toutes ces anomalies ont été plus ou moins corrigées par l'extrait de plante médicinale. Donc, l'utilisation de cette plante médicinale semble avoir un intérêt dans la prévention des maladies cardiovasculaires.

Les résultats que nous avons obtenus en étudiant l'effet de l'éthanol sur quelques paramètres biochimiques et hématologiques chez des lapins mâles adultes (*Oryctolagus cuniculus*) pendant 15 jours, ont montré que l'éthanol entraîne des modifications majeures sur ces paramètres .

Une hématotoxicité traduite par la diminution dans le taux d'hémoglobine, globules rouges, hématocrite avec une augmentation du nombre des globules blancs.

Une perturbation dans le taux des paramètres biochimiques par une augmentation de taux de glucose et protéines totales avec une diminution de cholestérol et triglycérides.

En revanche les résultats obtenus chez les lapins traités par éthanol plus curcumine prouvent l'efficacité de ce dernier, ce qui traduit par des taux (de ces paramètres)sanguins presque normal par rapport aux témoins.

Donc on peut dire que cet épice a une activité antioxydante importante et qui pourraient représenter une source potentielle de molécules bioactives en thérapeutique comme des agents antioxydants, sachant que les antioxydants contribuent de manière très efficace à la prévention des maladies telles que le cancer, et les maladies cardiovasculaires...

A partir de ces résultats, il serait important de dégager les perspectives suivantes :

- 1) il faut informer le public sur les dangers de l'éthanol sur la santé.
- 2) Réduire l'usage d'éthanol et contrôler leur utilisation pour limiter son effet toxique.
- 3) faire plus des études de toxicocinétique et de métabolisme de l'éthanol.

- 4) la substitution et le changement des substances chimiques plus toxique par autres substances moins toxiques.
- 5) Faire une étude biochimique sur les rhizomes de *Curcuma longa*.
- 6) Déterminer de nouvelles substances bioactives naturelles pourront répondre aux différents problèmes de la santé et d'être un alternatif des médicaments synthétiques.
- 7) Développer des médicaments anti-radicalaires à base de cet épice

Références bibliographiques

Références bibliographiques

A

- [1] Demayer, F. Jacob, M. Jay, G. Menguy et J. Perrier, „La Bioconversion Bioénergétique“, Ed. Tech. & Doc., Lavoisier, 1982.
- [2] Demirbas, Biofuels: Securing the Planet’s Future Energy Needs (Google eBook), vol. 2008. Springer, 2008, p. 109.
- [3] AFNOR., 1990. Recueil de normes françaises. Méthodes d’analyses françaises et communautaires. Aliments des animaux. Dosage de la teneur en eau. Paris, 80 p.
- [4] Aggarwal B.B., Sung B., 2009. "Pharmacological basis for the role of curcumin in chronic diseases: an age-old spice with modern targets". Trends Pharmacol. Sci. ; 30 (2): 85–94.
- [5] Anand P., Ajaikumar B. K., Robert A. N., Bharat B. A. 2007. "Bioavailability of Curcumin: Problems and Promises". Mol. Pharmaceutics ; 4 (6) : 807-818.
- [6] Anand P., Kunnumakkara A. B., Newman R. A., Aggarwal B. B., 2007. Mol. Pharm., 4 :807–818.
- [7] Araujo, C, Leon L. 2001. Biological activities of *Curcuma Longa* L Mem Inst Oswaldo Cruz. pp 723-728.
- [8] Argawal D.P., Volkens T., Hafer G., Goedde H.W.; 1987; Erythrocyte aldehyde dehydrogenase: studies of properties and change in acute and chronic alcohol intoxication; Prog. Clin. Bio/. Res.; 232: 85-101.
- [9] Arrieta A., Dietze F., Mann G., Beyer L., Hartung J., 1988. J. Prakt. Chem., 330 : 111–118.

B

- [10] Badger, P.C. 2002. Ethanol from cellulose: A general review. Dans: Trends in new crops and new uses. J. Janick ET A. Whipkey (edit.).
- [11] Baraona E.; 2000; Site and quantitative importance of alcohol first-pass metabolism; Alcohol Clin. Exp. Res.; 24: 405-406.
- [12] Benjamin ligeon., 2019 L’Ile aux Epices
- [13] Benmehdi H., 2000. Valorisation de certaines plantes médicinales à activité hypoglycémiantecomme la coloquinte. Mémoire en chimie (Magistère) Tlemcen, 88 p.

- [14] Boubaker, J. 2012. Isorhamnetin 3-O-robinobioside from *Nitraria retusa* leaves enhance antioxidant and antigenotoxic activity in human chronic myelogenous leukemia cell line K562. *BMC Complementary and Alternative medicine* 12 art pp.135.
- [15] Boucherba Nawel (Maître de conférences, Valorisation des résidus agro industriels, 2014 /2015.
- [16] Bruneton J., 1999. *Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales*. Ed Tec et Doc, 3ème édition. 1269 p.

C

- [17] Cederbaum, A. I. (2012). Alcohol metabolism. *Clinical Liver Disease*, 16, 667-685. *Vegetation Description and Data Analysis - a Practical Approach - Martin Kent - 2nd ed. 2012, Wiley-Blackwell.*
- [18] Centre canadien d'hygiène et de sécurité au travail .
- [19] Chattopadhyay I., Biswas K., Bandyopadhyay U., Banerjee R.K., 2004. "Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications". *Curr.Sci. India*; 87(1): 44–53.

D

- [20] Delaveau P. Les épices. Histoire, description et usage des différents épices, aromates et condiments. Paris : Albin Michel, 1987, p.130-136).
- [21] Delaveau Pierre. Les épices. Histoire, description et usage des différents épices, aromates et condiments. Paris : Albin Michel, 1987, p.130-136).
- [22] Dutriez C., watterlot F., 2014. Comparaison des procédés de production de bioéthanol à base d'amidon. Étude bibliographique, Ecole des mines Douai ,30pages Lestari S. et al., 2009. Transforming triglycerides and fatty acids into biofuel. *ChemSusChem*, 2(12), pages 1109-1119.

E

- [23] Eckstrom G. et Ingelman-Sundberg M.; 1989; Rat liver microsomal NADPH-supported oxidase activity and lipid peroxidation dependent on ethanol-inducible cytochrome P450 (P450 IIE1); *Biochem. Pharmacol.*; 38: 1313-1319
- [24] Edeoga H.O., Okwu D.E. et Mbaebie B.O., 2005. Phytochemical constituents of some Nigerian medicinal plants. *African Journal of Biotechnology*, 4(7): 685-688
- [25] effect of curcumin: PPAR γ activation". *PPAR Res.* ; 89369: 5. [ref. on line: PMID: 2234255] consulté le 22.11.

F

- [26] Ferreira · 2008 · Cité 102 fois — Ferreira, MP, Willoughby, D. (2008) Alcohol consumption: the good, the bad, and the indifferent.
- [27] Florian,Boyer,2021: Article, Futura Sciences : chimie oorganique : généralités sur les alcools.
- [28] Fouad BOUNOUA, Production de bioethanol à partir des déchets de l'industrie de transformation de pomme de terre, mémoire, 2017.

G

- [29] Goullé, J.-P., & Guerbet, M. (2015). Pharmacokinetics, metabolism, and analytical methods of ethanol. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 73, 313-322. doi:10.1016/j.pharma.2015.03.003
- [30] Grobbee D.E., Rimm E.B., Keil U., Renaud S., Mac Donald I.; 1999; Alcohol and the cardiovascular system. Health issues related to alcohol consumption; Oxford; Blackwell Science.
- [31] Grubben, G.J.H. 2005. *Curcuma Longa* In ressources végétales de l'Afrique tropicale3. Colorants et tanins. Prota, Backhuys publishers/CTA Wageningen, Pays bas, pp: 76-83.
- [32] Gulati A., Chandishawar N., Shanker K., effect of alcohols on the permeability of blood-Brain barrier, *pharmacol. Res.*, 1985, 17 : 85-93.

H

- [33] Haber P.S.; 2000; Metabolism of alcohol by the human stomach; *Alcohol Clin. Exp. Res.*; 24: 407-408.
- [34] Harborne J.B., 1993. The aminoacide : recent advance. In : Goodwin T W ,ed . plant pigments.London : Academic press, 344-3358 p.
- [35] Hatcher H., Planalp R., Cho J., Torti F. M., Torti S. V., 2008. *Cell. Mol. Life. Sci.* ; 65: 1631–52.
- [36] Hernandez-Munoz R., Caballeria J., Baroana E., Uppal R., Greenstein R., Lieber C.S.; 1990; Human gastric alcohol-dehydrogenase : its inhibition by H₂-receptor antagonists, and its effects on bioavailability of ethanol; *Alcohol Clin. Exp. Res.* ; 14: 946-950.
- [37] Hodder and Stoughton.
- [38] Hongyu Z., Christopher S. B., Shile H., 2011. "Targets of curcumin". *Curr Drug Targets* ; 12(3) : 332–347.

- [39] Hongyu Zhou, Christopher S., 2011. "Beevers and Shile Huang, *Curr Drug Targets*". March 1; 12(3) : 332–347.

I

- [40] IARC., 1988 ; WCRF., 1997(Anaïs Thiébaux 19/03/20).indique le Pr Patrick Marcellin, hépatologue à l'hôpital Beaujon, Président de l'association de lutte contre les maladies du foie (APHC).
- [41] Institut national de la santé et de la recherche médicale. (1993). *Alcool: Effets sur la santé*. Paris, France: Les éditions Inserm Demanet J.C., Bonnyns M., Bleiberg H., Stevens-Rocmans C., Coma due to water intoxication in beer drinkers. *Lancet*, 1971, 2: 1115-1117.
- [42] Institut national de la santé et de la recherche médicale. (2001). *Alcool: Effets sur la santé*. Paris, France: Les éditions Inserm
- [43] Institut national de recherche et de sécurité (INRS)
- [44] Institut national de recherche et de sécurité (INRS), Éthanol, (Fiche toxicologique n°48)

J

- [45] Jacob A., Wu R., Zhou M., Wang P. 2009. "Mechanism of the anti-inflammatory
- [46] Jansen P.C.M., Grubben G.J.H., Cardon D., 2005. "Ressources végétales de l'Afrique tropicale 3. Colorants et tanins". Wageningen , Pays-Bas : PROTA, PP : 238.
- [47] Jones, Hahn, & Stalberg, 1990, cités par Inserm, 2001 Demirbas M.F., 2009. *Biorafinerie for biofuel up grading a critical review*. *Appl. Energy*, no86, pages 151-161.
- [48] Julien PAGLIARDINI, *Optimisation du rendement de production de bioéthanol chez Saccharomyces cerevisiae par minimisation de la synthèse du glycérol : Approche intégrée de génie métabolique et microbiologique*, thèse de doctorat, 2010.

K

- [49] Kaidi F., Touzi A., 2001. *Production de bioalcool à partir des déchets de dates*. *Revue des Energies Renouvelables*, NS: Biomasse production et valorisation. P 7578
- [50] Karumi Y., Onyeyili P.A. et Ogugbuaja V.O., 2004. *Identification of active principles of M.balsamina (Balsam Apple) leaf extract*. *J Med Sci*. 4(3):179-182.
- [51] Kholi K., Ali J., Ansari M.J., Raheman Z., 2005. "Curcumin: A natural anti-inflammatory agent". *Indian J. Pharmacol.* ; 37(3) : 141 – 147.

- [52] Kirkman H.N., Rolf M., Ferraris A.M. and Geatanin G.F.; 1999; Mechanisms of protection of catalase by NADPH Kinetics and stoichiometry; *J. Bio/. Chem.* ; 274: 13908-13914.
- [53] Koolman J. et Rôhm K.H.; 2002; Atlas de poche de biochimie; Médecine Science Flammarion; Paris; pp: 142-304.

L

- [54] Lands, W. E. (1998). A Review of Alcohol Clearance in Humans. *Alcohol*, 15, 147-160. doi:10.1016/S0741-8329(97)00110-9
- [55] Larsson SC, Drea N, Wolk A. Alcohol consumption and risk of atrial fibrillation: a prospective study and dose-response meta-analysis. *J Am Coll Cardiol* 2014;64(3):281-9.
- [56] LEREBoullet J. In « Mieux connaître l'alcoolique ». La Documentation Française 1979 Paris, p 221MA, Kayani et al. *Toxicol In Vitro* . 2010 fév .f
- [57] Lieber C.S.; 1997; Ethanol metabolism, cirrhosis and alcoholism; *Clin. Chim. Acta.*; 257: 59-84.
- [58] Lin C.C., Potter J.J., Mezey E.; 1984; Erythrocyte aldehyde dehydrogenase activity in alcoholism; *Alcohol Clin. Exp. Res.* ; 8: 539-541.
- [59] Loap, S. (2008). Curcuma (partie I). *Phytothérapie*, 6(1) : 22-28. Hombourger, C. (2010). Le Curcuma, de l'épice au médicament (Doctoral dissertation, UHP-Université Henri Poincaré).
- [60] Lodgsdon J.E., Éthanol, *Encyclopedia of Chemical Technology*, 9 (4e éd.). New York: John Wiley & Sons, 1994, p. 820
- [61] Lugar, R. G.; Woolsey, J.R. 1999. The new petroleum. *Foreign Affairs*. 78(1): 15.

M

- [62] McIlveen, R., & Gross, R. (1996). *Biopsychology* (1st ed.). Londres, Grande-Bretagne:

O

- [63] Osawa, T., Sugiyama, Y., Inayoshi, M., & Kawakishi, S. (1995). Antioxidative activity of tetrahydrocurcuminoids. *Bioscience, biotechnology, and biochemistry*, 59(9): 1609-1612.

P

- [64] Pikulthong, V., Teerakathiti, T., Thamchaipenet, A., & Peyachoknagul, S. (2016) Development of somatic embryos for genetic transformation in *Curcuma longa* L. and *Curcuma mangga* Valetton & Zijp. *Agriculture and Natural Resources*, 50(4): 276-285.
- [65] Portes, E. 2008. Synthèse et étude de tetrahydrocurcuminoïdes : propriétés photochimiques et antioxydantes, application à la préservation de matériaux d'origine naturelle. Thèse de docteur en chimie organique. Ecole doctorale des sciences chimiques Bordeaux I, 244p.
- [66] Potter JF, Beevers DG. Pressor effect of alcohol in hypertension. *Lancet* 1984;1(8369):119-22.

R

- [67] Rajendram, Roshanna., Rajendram, Rajkumar., & Preedy, V. R. (2016). Ethanol metabolism and implications for disease. *Neuropathology of Drug Addictions and Substance Misuse*, 1, 377-388.
- [68] Rosenqvist M. Alcohol and cardiac arrhythmias. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22(suppl 7):318S-322S. Rosenqvist M. Alcohol and cardiac arrhythmias. *Alcohol Clin Exp Res* 1998;22(suppl 7):318S-322S.

S

- [69] S. Matar, Ph.D., and L. F. Hatch, *Chemistry of Petrochemical Processes* (Google eBook). Gulf Professional Publishing, 2001, p. 205
- [70] SAIHIA, A. 2014. L'effet d'éthanol sur les paramètres hématologiques, biochimiques et les paramètres de la reproduction chez le lapin mâle *Oryctolagus Cuniculus*. Thèse de Doctorat en Biologie. Université Badji-Mokhtar ANNABA, Faculte des Science, Departement de Biologie. pp 19-109.
- [71] Sasikumar B., 2001. "Turmeric. In *Handbook of Herbs and Spices I*". Peter, K.V., Eds.; Cambridge: Woodhead Publishing Limited ; PP : 297-310.
- [72] Schep L.J., Slaughter R.J., Empoisonnement au diéthylène, *Clin. Toxicol. (Phila)*, 2009, 47 (6): 525-535.
- [73] Schlienger JL, Dervaux T. 2000, Schlienger JL, Dervaux T. Alcoolisme. *Rev Prat* 2000 ; 50:209-216.
- [74] Seitz H.K. et Pöschl G.; 1997; The role of gastrointestinal factors in alcohol metabolism; *Alcohol*; 32: 543-549.

- [75] Seutin, V., Scuvée-Moreau, J., & Quertemont, E. (2015). L'alcool en questions. Bruxelles,Belgique: Mardaga.
- [76] Sharma R.A., Steward P., Gescher A.J., 2007. "Pharmacokinetics and pharmacodynamics of Curcumin". Adv. Exp. Med. Biol. ; 595: 453 – 470.
- [77] Shen L., Ji H.F., 2007. "Theoretical study on physicochemical properties of curcumin". Spectrochim Acta A Mol Biomol Spectrosc ; 67 : 619–23.
- [78] Shiyou L., Wei Y., Guangrui D., Ping W., Peiyong Y., Bharat B. A., 2011. "Chemical Composition and Product Quality Control of Turmeric *Curcuma longa* L. ". Pharmaceutical Crops ; 2 : 28-54.
- [79] Shoba G., Joy D., Joseph T., Majeed M., Rajendran R., Srinivas P. S., 1998. Planta Med.; 64: 353–6.
- [80] Smith M.; 1986; Genetics of human alcohol and aldehyde dehydrogenases; Adv. Hum. Genet.; 15: 249-290
- [81] Stryer L., Berg J.M., Tymoczko J.L.; 2003; Science Flammarion; bioch. Méd.; Paris; pp: 438-439.

U

- [82] Urbano-Marquez A, Estruch R, Navarro-Lopez F et al. The effects of alcoholism on skeletal and cardiac muscles. N Engl J Med 1989;320(7):409-15.

V

- [83] Vareed S.K., Kakaralal M., Ruffin M.T., Crowell J.A., Normolle D.P., Djuric Z., 2008. "Pharmacokinetics of Curcumin conjugate metabolites in healthy human subjects". Cancer Epidem. Biomar ; 17(6) : 1411-1417.

W

- [84] Wichtl, I.M. et Anton, R. 2003. Plantes thérapeutiques. 2e Edition, Paris, p 692.
- [85] Wilkinson, P. K., Sedman, A. J., Sakmar, E., Kay, D. R., & Wagner, J. G. (1977). Pharmacokinetics of ethanol after oral administration in the fasting state. Journal of Pharmacokinetics and Biopharmaceutics, 5, 207-224.

Y

- [86] Yitzhak, 1999. The properties of solvents, John Wiley and Son Ltd, England, 4: p 239

