

R3UNIVERSITE KASDI MERBAH OUARGLA

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département des Sciences Biologiques



Mémoire

MASTER ACADEMIQUE

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie Appliquée

Présenté par :

MEZOUAR Lina et ZERGANI Amira Wissam

Thème

**Contribution à l'étude de l'effet hépato-épuratif
de curcuma (*Curcuma Longa*)**

Soutenu publiquement Le :

07/ 07 /2019

Devant le jury composé de:

Mme.	SAYAH Zineb	MCB	Présidente	Univ. Ouargla
Mme.	TELLI Alia	MCB	Examineur	Univ. Ouargla
Mme.	ANNOU Ghania	MCB	Encadreur	Univ. Ouargla

Année universitaire 2018 / 2019

Remerciements

Nous tenons tout d'abord à remercier Dieu « le tout Puissant » de nous avoir accordé la force et le courage afin de réaliser ce modeste travail.

Madame Annou Ghania Maître de conférences au Département des Sciences Biologiques à la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de l'Université Kasdi Merbah-Ouargla,

Madame SAYAH Zineb, Maître de conférence B au Département des Sciences biologiques à la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de l'Université Kasdi Merbah-Ouargla, qui nous fait l'honneur de présider ce jury.

Nous présentons nos remerciements les plus sincères à Madame TELLI Alia, Maître de conférence B au Département des Sciences Biologiques à la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de l'Université Kasdi Merbah-Ouargla, d'avoir accepté d'examiner ce travail.

Nous sommes particulièrement honoré de vous avoir vu assurer d'examiner notre mémoire, mais aussi pour votre présence et vos conseils tout au long de notre cursus universitaire.

Nous remercions le Laboratoire central de l'hôpital Mohammed Boudiaf et le laboratoire de polyclinique de Beni Thour, Ouargla.

Dédicace

Grace à Dieu voilà mon travail terminé et il est temps pour moi de partager ma joie avec tous ceux qui m'ont encouragé.

Toutes les lettres ne sauraient trouver les mots qu'il faut...

Tous les mots ne sauraient exprimer la gratitude,

L'amour, le respect, la reconnaissance...

Aussi, c'est tout simplement que

Je dédie ce thème...

A mon très cher père l'homme le plus parfait dans le monde, le secret de ma réussite et mon grand exemple qui a rêvé toujours de me voir heureuse.

A ma très chère idéale mère, source de tendresse, en témoignage de ma reconnaissance pour son amour, sa patience et sa compréhension.

A mes très chères sœurs, mon très cher frère chaque un à son nom

A toute la famille Zergani.

Que Dieu vous protège et vous réserve une longue vie pleine de

Bonheur et de santé.

A mes copines, Narimane, Zola et Sawsen qui

m'ont prodigué leurs vifs conseils, encouragements et témoigné de leur amitié.

A tous mes amis qui sont toujours à mon côté dans les bons moments.

Et à tous mes amies de la promotion de master

Biochimie appliqué

Amira Wissam

Dédicace

Il était vraiment difficile pour moi de trouver les mots justes pour remercier des personnes très exceptionnelles et géniales, nos enseignants, qui ont accompagné notre parcours universitaire au cours des cinq dernières années.

Je dédie à ma Perle de ma vie ; ma mère et à mon cher père pour le dévouement, l'amour, l'encouragement.

À la famille LALLAM et MEZOUAR.

À mes partenaires et tous mes camarades.

Et tous ceux qui m'ont aidé dans la réalisation de ce travail.

Et à tous les biologistes et au monde scientifique qui font de leur mieux pour servir l'humanité et la vie.

Lina

Liste d'abréviation

µl : Microlitre	GOT : glutamate oxaloacétate transaminase
ADN : Acide DésoxyriboNucléique	GOT : Transaminase glutanique oxaloacétique
ALAT : ALanine AminoTransférase	GPT : glutamate pyruvate transaminase
ASAT : Aspartate aminotransférase	GPT : Transaminase Glutanique pyruvique
ATP : Adénine Triphosphate	GSH : Glutathion réduit
BC : Bilirubine conjuguée	GSSG : Disulfure de glutathion
BDMC : Bisdéméthoxycurcumine	HDL : High Density Lipoprotein
BNC : Bilirubine non conjuguée	IMC : Indice de masse corporelle
C : Degré Celsius	IRC : Insuffisance rénale chronique
CAT : Catalase	Kg : kilogramme
CCl4 : Tétrachlorure de carbone	LDH : Lactate Dehydrogenase
COX-2 : Cyclooxygenase-2	m : Mètre
CYP2E1 : Cytochrome P450 2E1	MDA : Malondialdéhyde
CYP450 : Cytochrome P450	MDH : Malate Dehydrogenase
DILI : Drug Induced Liver Injury	mg / dl : Milligramme par décilitre
DMC : Déméthoxycurcumine	mg/l : Milligramme par litre
DMSO : Diméthyl sulfoxyde	ml : Millilitre
DO : Densité Optique	NADH : Nicotinamide adénine dinucleotide
ERO : Espèces Réactives de l'oxygène	NAPBQI : N-acétyl P-benzoquinoneimine
g/l : Gramme par litre	
GGT : Gamma glutamyl transpeptidase	

NF- κ B: Nuclear factor – kappa B

nm : Nanomètre

PAL : Phosphatases alcalines

PCM : Paracétamol

PGE2 : prostaglandine E 2

pH : potentiel d'hydrogène

PKC : Protéine kinase C

R : Réactif

SIDA : Syndrome d'immunodéficience acquise

SOD : Superoxyde dismutase,

TG : Triglycérides

tr/min : Toure par minute

UDPGT : Uridine-diphosphoglucuronique glucuronosyltransférase

UI/L : Unité internationale par litre

VLDL : Very Low Density Lipoprotein

Liste des figures

Figure	Titre	Page
01	Faces du foie et récessus associés au foie et face diaphragmatique du foie	3
02	Face diaphragmatique du foie	4
03	Faces viscérales du foie	4
04	Schéma de la sous-structure de base du lobule (B) Schéma illustrant l'architecture tridimensionnelle du foie entre une triade porte et la veine centrale	5
05	Interaction entre les différentes cellules hépatiques	7
06	Etapas de biotransformation et détoxification des xénobiotiques et des substances endogènes	10
07	La physiologie hépatique	11
08	Taux sériques d'aminotransférases dans diverses maladies du foie	19
09	Schéma représente du métabolisme de la bilirubine	22
10	A : Rhizome frais de <i>Curcuma longa</i> attaché à la partie aérienne, B: la partie aeriennne, la partie florale et le rhizome sec de <i>Curcuma longa</i>	24
11	Structure chimique de curcumine : diferuloloymethane (A), demethoxycurcumin (B) et bisdemethoxycurcumin (C) 2. Structures chimiques des principaux composantes de l'huile essentielle du curcuma	26
12	Différentes activités biologiques des curcuminoïdes et de leurs dérivés	27
13	Tautomérisme céto-énol de curcumine	30
14	Le curcumine contre les différents types de cancer	31

15	Photo de rhizome sec et de poudre de curcuma(A), une boîte de 1.5 g (B), la suspension d'une boîte de 1.5 g de poudre de curcuma dans l'eau (C).	33
16	Evolution des taux plasmatiques de GGT durant la consommation de curcuma	45
17	Evolution de taux plasmatique de PAL durant la consommation de curcuma	48
18	Evolution de taux plasmatique des transaminases durant la consommation de curcuma	51
19	Evolution des taux plasmatiques de bilirubine totale et directe durant la consommation de curcuma	55
20	Evolution des taux plasmatiques de cholestérol durant la consommation de curcuma	58
21	Evolution des taux plasmatiques des triglycérides durant la consommation de curcuma	61

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
I	Composition de 100 g de curcuma et métabolites primaire, vitamines et minéraux	25
II	Étape de dosage de la bilirubine totale	39
III	étape de dosage de la bilirubine directe	40
IV	Étape de dosage de cholestérol selon Kit Biomegreb	41
V	Étape de dosage de triglycérides selon Kit Biomegreb	43
VI	les résultats de dosage du gamma glutamyl transférase	44
VII	les résultats de dosage des phosphatases alcalines	47
VIII	les résultats de dosage des Transaminases	50
IX	les résultats de dosage de bilirubine	54
X	les résultats de dosage de Cholestérol	57
XI	les résultats de dosage de triglycérides	60

Table des matières

Introduction.....	01
-------------------	----

Partie I : Synthèse bibliographique

Chapitre I. Généralités sur le foie humain

1. Définition.....	03
2. Anatomie du foie.....	03
3. Vascularisation.....	05
4. Histologie.....	05
5. Physiologie.....	07
5.1. Métabolisme glucidique et lipidique	07
5.2. Métabolisme protéique.....	08
5.3. Stockage des vitamines et de minéraux.....	08
5.4. Production de la bile.....	08
5.5. Détoxification de l'organisme.....	08
6. Intoxication hépatique.....	11
6.1. Intoxication hépatique par des médicaments.....	12
6.2. Intoxication par des produits chimique diverses.....	12
6.3. Intoxication hépatique par des additifs alimentaires.....	13

Chapitre II. Bilan hépatique

1. Définition.....	14
2. Paramètres du bilan hépatique.....	14
2.1. Enzymes hépatiques.....	14
2.1.1. Phosphatases alcalines.....	14

2.1.1.1. Rôle physiologique.....	14
2.1.1.2. Signification clinique.....	15
2.1.2. Gamma glutamyl transpeptidase.....	16
2.1.2.1. Rôle physiologique.....	16
2.1.2.2. Signification clinique.....	17
2.1.3 Transaminases.....	17
2.1.3.1. Rôle physiologique.....	17
2.1.3.2. Signification clinique.....	18
3.2. Bilan lipidique.....	19
3.2.1. Cholestérol.....	19
3.2.1.1. Rôle physiologique.....	20
3.2.1.2. Signification clinique.....	20
3.2.2. Triglycérides.....	20
3.2.2.1. Signification clinique.....	20
3.3. Bilirubine.....	20
3.3.1. Rôle physiologique.....	21
3.3.2. Signification clinique.....	22

Chapitre III. Etude de l'épice sélection "curcuma"

1. Définition des épices.....	23
2. présentation de curcuma.....	23
2.1. Description botanique.....	23
2.2. Classification.....	24
2.3. Composition biochimique.....	25
2.3.1. Composés biochimiques à intérêt nutritif.....	25

2.3.2. Composés biochimiques à intérêt thérapeutique.....	26
2.4- Propriétés thérapeutiques.....	27
2.4.1 Activité anti-inflammatoire.....	27
2.4.2 Activité hépato protectrice.....	28
2.4.3 Activité antioxydante.....	29
2.4.4 Activité anticancéreuse.....	30

Partie II : Etude expérimentale

Chapitre I : matériels-sujets et méthodes

1. Matériels-sujets et méthodes.....	32
1.1. Matériels-sujets.....	32
1.1.1. Matériel végétal.....	32
1.1.2. Sujets.....	32
2. Méthodes.....	33
2.1. Prise du curcuma par les volontaires.....	33
2.2. Prélèvement de sang.....	33
2.3. Dosage des paramètres étudiés pour le bilan hépatique.....	34
2.3.1. Dosage de la Gamma Glutamyl transférase (GAMMA GT).....	34
2.3.1.1. Principe.....	34
2.3.1.2. Mode opératoire.....	34
2.3.2. Dosage de l'aspartate aminotransférase (GOT-ASAT).....	35
2.3.2.1. Principe.....	35
2.3.2.2. Mode opératoire.....	36
2.3.3. Dosage de l'alanine aminotransférase (GPT-ALAT).....	36
2.3.3.1. Principe.....	36

2.3.3.2. Mode opératoire.....	37
2.3.4. Dosage de la phosphatase alcaline (PAL).....	37
2.3.4.1. Principe.....	37
2.3.4.2. Mode opératoire.....	38
2.3.5. Dosage de la bilirubine directe et totale.....	38
2.3.5.1. Principe.....	38
2.3.5.2. Mode opératoire.....	39
2.3.5.2.1. Protocole de dosage de la bilirubine totale.....	39
2.3.5.2.2. Protocole de dosage de la bilirubine directe.....	39
2.3.5.2.3. Calcule des concentrations en bilirubine totale et directe.....	40
2.3.6. Dosage de cholestérol.....	40
2.3.6.1. Principe.....	40
2.3.6.2. Mode opératoire.....	41
2.3.7. Dosage des triglycérides.....	42
2.3.7.1. Principe.....	42
2.2.7.2. Mode opératoire.....	42

Chapitre II : Résultats et discussions

1. Dosage de Gamma glutamyl transpeptidase (GGT).....	44
1.1. Résultats.....	44
1.2. Discussion.....	45
2. Dosage des phosphatases alcalines.....	47
2.1. Résultats.....	47
2.2 Discussion.....	48
3. Dosage des transaminases.....	50

3.1. Résultats.....	50
3.2. Discussion.....	52
4. Dosage de bilirubine.....	54
4.1.Résultats.....	54
4.2.Discussion.....	56
5. Dosage de Cholestérol.....	57
5.1.Résultats.....	57
5.2.Discussion.....	58
6. Dosage des triglycérides.....	60
6.1.Résultats.....	60
6.2.Discussion.....	61

<i>Conclusion</i>	63
--------------------------	-----------

<i>Références bibliographiques</i>	64
---	-----------

<i>Annexe</i>

Introduction

Introduction

Le foie est un organe nécessaire à la survie, sa localisation stratégique, sa circulation sanguine et son rôle prépondérant dans le métabolisme des xénobiotiques rendent cet organe particulièrement vulnérable aux dommages causés par des produits chimiques auxquels nous sommes très souvent exposés (Gu et Manautou, 2012).

La pathogenèse de la plupart des lésions hépatiques d'origine chimique est initiée par la conversion métabolique de substances chimiques en espèces intermédiaires réactives, susceptibles d'altérer la structure et la fonction cellulaires. La gravité des lésions hépatiques varie de modifications mineures non spécifiques de la structure et de la fonction hépatique à l'insuffisance hépatique aiguë, la cirrhose voir le cancer du foie (Gu et Manautou, 2012).

Les maladies du foie représentent environ 2 millions de décès par an dans le monde, 1 million à cause de complications de la cirrhose et 1 million à cause d'hépatite virale et de carcinome hépatocellulaire (Asrani *et al.*, 2018). A l'échelle nationale, l'Algérie enregistre 3846 de décès par an à cause des maladies de foie.

Au cours des dernières décennies, les chercheurs étaient intéressants pour trouver des traitements alternatifs naturels efficaces pour le traitement de nombreuses maladies. Bien que diverses plantes médicinales tels que les épices, aient été utilisées en tant que soins traditionnels et autonomes et comme des agents préventifs (Rani et Saxena, 2013 et Hassanipour *et al.*, 2019), mais les renseignements sur leur efficacité et les effets secondaires possibles sur les maladies sont encore insuffisantes (Hassanipour *et al.*, 2019).

Dans ce contexte, le curcuma connu sous le nom d'épice d'or, a attiré l'attention du monde scientifique au cours des dernières années. Les recherches scientifiques mondiales sur cette épice ont donc atteint 5351 publications en 2016 (Ahmed *et al.*, 2018) afin de mieux comprendre ses mécanismes (Hombourger, 2010).

Le rhizome de curcuma a prouvé son efficacité dans la médecine traditionnelle et moderne par sa capacité dans guérison de nombreuses maladies (Ahmed *et al.*, 2018) via ses multiples propriétés thérapeutiques et curatives, en particulier l'efficacité

antimicrobiennes, anti-inflammatoires, antioxydantes, anticancéreuses, hépatoprotecteurs, etc) (Hassanipour et *al.*, 2019).

Bien qu'un grand nombre de preuves dans des études *in vitro* et *in vivo* aient soutenu l'activité hépatoprotectrice de la curcumine (Hassanipour et *al.*, 2019). Ces études d'intervention humaine précédentes avaient généralement mis l'accent sur les personnes présentant des problèmes hépatiques (DiSilvestro et *al.*, 2012). Et par conséquent, notre objectif est surgi et qui vise à étudier l'effet de la consommation de curcuma en poudre sur les mesures liées à un foie pur chez les personnes saines.

Le présent travail est structuré en deux parties ; La première regroupe trois chapitres qui montrent une étude générale sur le foie, le bilan hépatique et l'épice curcuma. Dans la seconde partie, le matériel biologique et la méthodologie de travail y sont présentés, et les principaux résultats obtenus suivis de leurs discussions. Nous achevons notre travail par une conclusion.

Partie I

Etude bibliographique

Chapitre I

Généralités sur le foie

humain

Chapitre I. Généralités sur le foie humain

1. Définition

Le foie est l'organe le plus volumineux du corps humain, pouvant peser jusqu'à 1,5 kilogramme (Beaugerie et *al.*, 2014). Cet organe noble qui fait partie de l'appareil digestif, est situé dans la partie supérieure droite de l'abdomen, juste sous la cage thoracique et le diaphragme (figure 1) (Ciaccio et Castaing, 2015).

Le foie est de forme ovoïde asymétrique, très développé à droite, de couleur rouge-brun homogène (Beaugerie et *al.*, 2014). Très vascularisé, il reçoit environ 1500 ml/min de sang et en contient en permanence 450 ml (Bradley et *al.*, 1945).

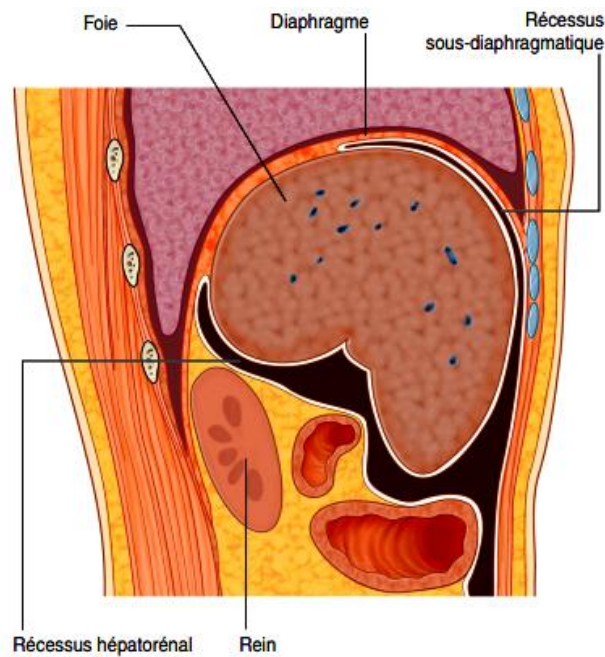


Figure 1: Coupe sagittale de foie et récessus associés (Beaugerie et *al.*, 2014).

2. Anatomie du foie

Le foie renferme deux faces, la première est diaphragmatique, lisse et en forme de dôme qui épouse la concavité du diaphragme. La deuxième est viscérale, plane et présente des fissures, deux sagittales et une transversale (Beaugerie et *al.*, 2014).

Le foie est constitué de deux lobes majeurs séparés par le ligament falciforme. le lobe droit occupe environ deux tiers de volume totale, le reste est représenté par le lobe

gauche (Beaugerie et *al.*, 2014) (figure 2). On peut également individualiser deux autres lobes mineurs en taille : le lobe caudé (ou lobe de Spiegel) et le lobe carré (figure 3).

Chaque lobes est subdivisés en segments hépatiques délimités par des cloisons fibreuses qui vont ainsi diviser le foie en unités fonctionnelles plus petites, appelées espaces porte ou lobules (Beaugerie et *al.*, 2014).

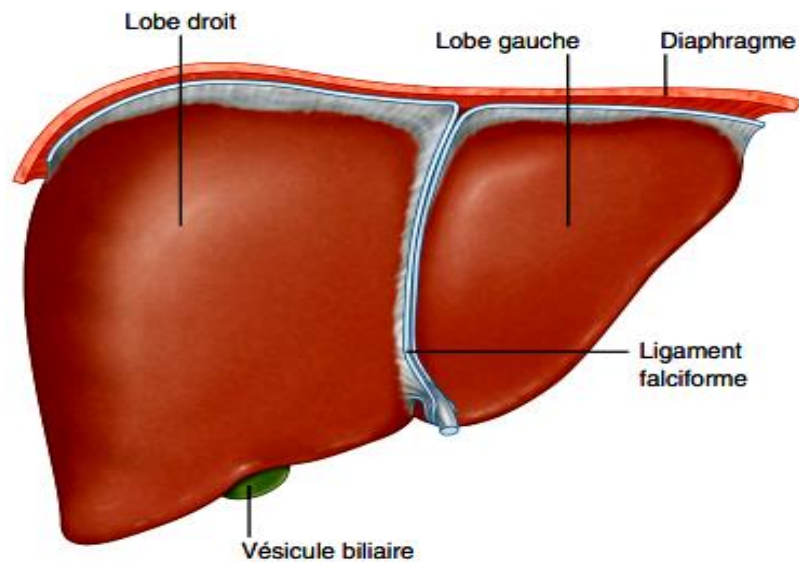


Figure 2 : Face diaphragmatique du foie (Beaugerie et *al.*, 2014).

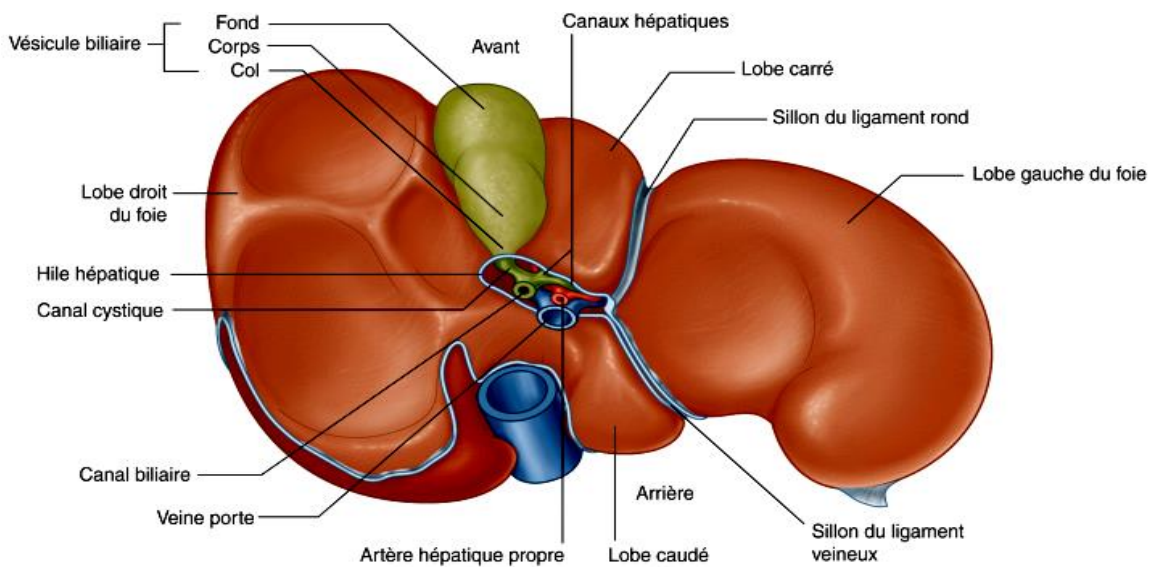


Figure 3 : Faces viscérales du foie (Beaugerie et *al.*, 2014).

3. Vascularisation

Le foie est alimenté par deux vaisseaux sanguins majeurs, la veine porte et l'artère hépatique (Naudot, 2013).

Le sang drainé par la veine porte provient de l'œsophage, de l'estomac et des intestins; il s'agit d'un sang pauvre en oxygène mais riche en nutriments. L'artère hépatique provient du cœur et apporte au foie un sang riche en oxygène (Naudot, 2013).

Ces deux vaisseaux, en entrant dans le foie, se ramifient en plusieurs branches pour alimenter ses différentes parties. Après avoir irrigué l'ensemble des cellules du foie, le sang est évacué par la veine hépatique, qui se jette ensuite dans la veine cave inférieure qui retourne au cœur (Naudot, 2013).

4. Histologie

Le foie est un organe complexe, organisé en unité structurale appelée lobule hépatique, généralement sous forme d'un hexagone, délimitée par des triades portales qui sont composée de l'artère hépatique, d'une voie biliaire et de la veine porte (figure 4) (Malarkey et *al.*, 2005).

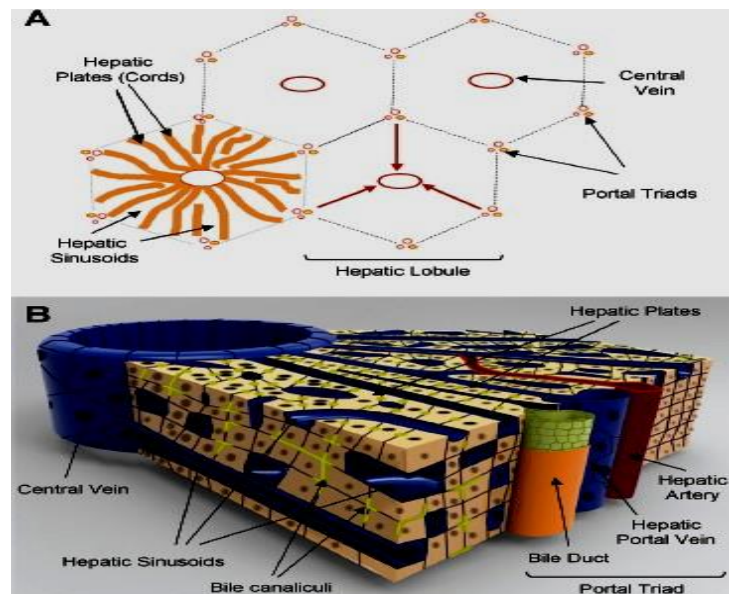


Figure 4 : A : Schéma de la sous-structure de base du lobule. B : Schéma illustrant l'architecture tridimensionnelle du foie entre une triade porte et la veine centrale (Le Cluyse et *al.*, 2012).

Les plaques des cellules hépatiques s'organisent à partir de la veine centrale, qui correspond au centre des unités, vers la périphérie du lobule. Elles sont généralement séparées les unes des autres par les sinusoides hépatiques "les capillaires du foie" qui sont bordées par l'endothélium sinusoidal. Ces canalicules biliaires se trouvent enchâssées entre les cellules hépatiques afin de recueillir la bile sécrétée par les cellules (Naudot, 2013).

Les lobules comprennent essentiellement des cellules parenchymateuses, des cellules sinusoidales et des cellules périsinusoidales (Malarkey et *al.*, 2005).

Les cellules parenchymateuses comprennent les hépatocytes qui représentent 60% de la population de cellules hépatiques adultes et environ 78% de la masse totale du foie, ainsi que les épithéliums des voies biliaires (cholangiocytes) (Gu et Manautou, 2012).

Les cellules sinusoidales sont composées de cellules endothéliales hépatiques sinusoidales, qui représentent 20% du total des cellules du foie, et de cellules de Kupffer (macrophages hépatiques), qui représentent 80 à 90% de la population totale de macrophages fixés dans le corps (Gu et Manautou, 2012).

Les cellules périsinusoidales qui occupent 5 à 8% des cellules hépatiques sont représentées par les cellules stellaires hépatiques appelées également cellules de Ito, cellules étoilées ou encore lipocytes. Ce sont des cellules présentes dans le parenchyme du foie et localisées plus précisément dans les espaces de Disse, espaces entre les hépatocytes et les cellules endothéliales des sinusoides veineux. Les cellules de Ito ont un rôle majeur dans le stockage de la vitamine A (Hendriks et *al.*, 1988).

Le foie, comprend également des cellules de pit, sont des lymphocytes résidents possédant des activités antitumorales de type natural killer. Ils sont visibles dans la lumière capillaire mais peuvent avoir des prolongements pénétrant la barrière endothéliale (Rosenbaum, 1991 ; Gu et Manautou, 2012).

On peut rajouter à cette liste les myofibroblastes des espaces portes, les cellules musculaires lisses des parois des artérioles et les cellules nerveuses qui ont des prolongements le long des sinusoides (Rosenbaum, 1991).

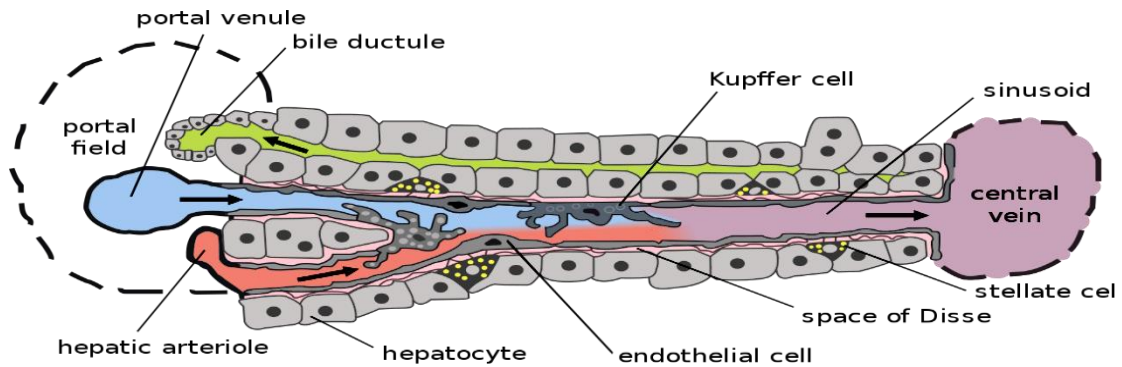


Figure 5: Interaction entre les différentes cellules hépatiques (Frevvert *et al.*, 2010)

5. Physiologie

Le foie est un organe polyvalent aux fonctions variées nécessaire à la survie et le bon fonctionnement de l'organisme (Zmrzljak et Rozman, 2012), car il joue un rôle essentiel dans une variété des fonctions essentielles : la digestion, l'épuration, le stockage, la désintoxication du sang ainsi que la production et la sécrétion de la bile (LeCluyse *et al.*, 2012), des hormones stéroïdiennes et des protéines plasmatiques ...etc (figure 7) (Gu et Manautou, 2012).

5.1. Métabolisme glucidique et lipidique

Le foie est responsable de nombreuses fonctions métaboliques et régulatrices. Il assure notamment le maintien d'une glycémie normale ou l'homéostasie du glucose (entre 0,74 g/L et 1,06 g/L). Après le repas, les molécules de glucides (glucose, fructose, galactose) s'assemblent en une grosse molécule : le glycogène, on parle de glycogénèse. Ce dernier est stocké dans le foie. Lorsque le taux de glucose dans le sang vient à diminuer, les cellules hépatiques dégradent le glycogène emmagasiné permettant ainsi de stabiliser la glycémie. Dans certaines situations, le foie est également capable de produire du glucose à partir de substances non glucidiques, on parle de la néoglucogénèse (Nordlie *et al.*, 1999 ; Gu et Manautou, 2012 ; Rodwell *et al.*, 2017).

Koolman et Röhm (1994), ont montré que le foie étant impliqué dans la biosynthèse, le stockage, la transformation et la dégradation de composés organiques lipidique tels que la β -oxydation des acides gras, synthèse de cholestérol et de phospholipides, formation de triglycérides à partir de glycérol et d'acides gras, formation de lipoprotéines : VLDL et HDL.

5.1. Métabolisme protéique

Le foie est l'organe majeur responsable de métabolisme protéique. Il participe à la transformation des acides aminés par des transaminations et désaminations oxydatives (Kmiec, 2001), formation des protéines plasmatiques telles que l'albumine et les globines sauf les immunoglobulines, ferretine, transferrine ...etc, synthèse des protéines de l'inflammation comme l'haptoglobine, l'orosomucoïde, l' α 2-macroglobuline, l' α 1-antitrypsine . . . etc.

L'un des fonctions très essentielles de foie est la coagulation du sang car tous les facteurs de la coagulation ont une synthèse exclusivement hépatique sauf le facteur VIII (Ditisheim et al., 2012).

5.3. Stockage des vitamines et des minéraux

Le foie est le siège de stockage des vitamines liposolubles (A, D, E et K) et des oligo-éléments notamment le fer et le cuivre (Kmiec, 2001).

5.4. Production de la bile

Les cellules du foie secrètent de la bile de façon continue. Liquide jaunâtre, la bile contient de la bilirubine, des acides biliaires, du cholestérol, de la lécithine et de nombreux autres composants. Les acides biliaires et d'autres composants de la bile interviennent dans la digestion des graisses qui se déroule dans l'intestin grêle. La bile a aussi pour fonction de transporter jusqu'à l'intestin les produits liposolubles à éliminer après leur passage dans le foie (Mony et Duclos-Vallée, 2014).

5.5. Détoxification de l'organisme

Les hépatocytes impliquant dans la détoxification de l'organisme, catabolisme de l'ammoniaque en urée et éliminé par les reins (Guyton, 1995).

Le rôle pertinent du foie dans la détoxification de l'organisme est dû grâce au métabolisme des xénobiotiques et des substances endogènes, par des cascades de réactions enzymatiques, les composés liposolubles sont absorbés en métabolites hydrosolubles éliminés ensuite dans l'urine, la bile et les fèces (Koolman et Röhm, 1994 ; Maronpot et al., 2010).

Ces réactions enzymatiques comportent des biotransformations de type I, principalement des oxydations catalysées par un système multienzymatique appelé cytochrome P450 dépendant (CYP450) qui introduisent un groupement polaire à la molécule à métaboliser et de type II qui consiste à la conjugaison d'un ligand hydrosoluble aux composés lipophiles ou aux réactifs intermédiaires produits au cours des réactions de phase I. Ces biotransformations aboutissent à la formation des composés non toxiques (figure 6) (Lossier et *al.*, 1996).

Cette capacité protectrice du foie provient de l'expression d'une grande variété d'enzymes de biotransformation xénobiotiques dont la caractéristique sous-jacente commune est leur capacité à catalyser l'oxydation, la réduction et l'hydrolyse (phase I) et / ou la conjugaison (phase II) des groupes fonctionnels du médicament et des molécules chimiques. La large spécificité du substrat, la multiplicité des isoenzymes et l'indicibilité de nombre de ces systèmes enzymatiques les rendent particulièrement bien adaptés à la manipulation du vaste éventail de structures chimiques différentes de l'environnement au quel nous sommes exposés quotidiennement. Cependant, certaines substances chimiques peuvent également être converties en métabolites plus toxiques par certaines de ces enzymes, ce qui implique que les variations de celles-ci peuvent être d'importants facteurs de prédisposition à la toxicité (Grant , 1991).

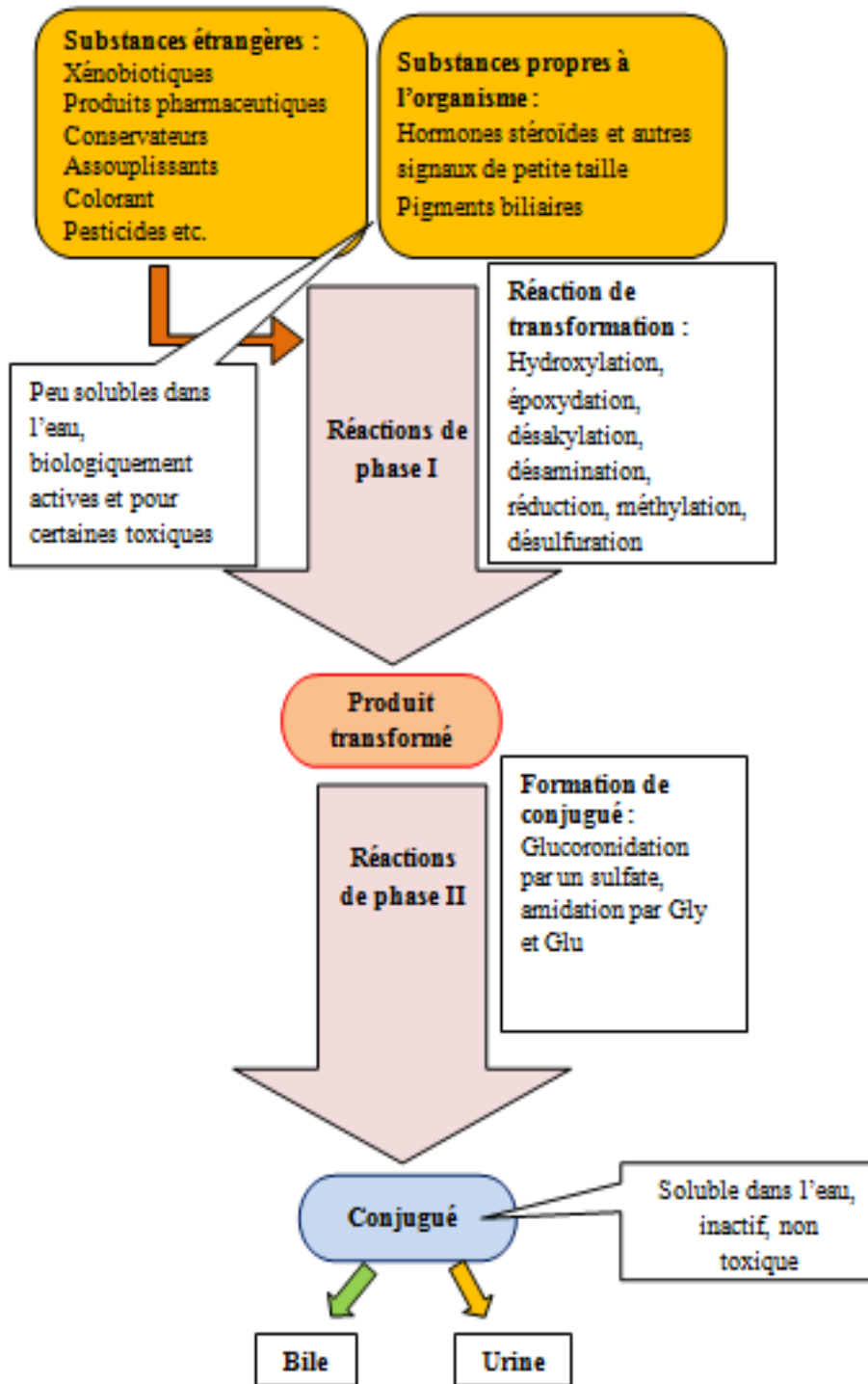


Figure 6 : Etapes de biotransformation et détoxification des xénobiotiques et des substances endogènes (Koolman et Röhm, 1994).

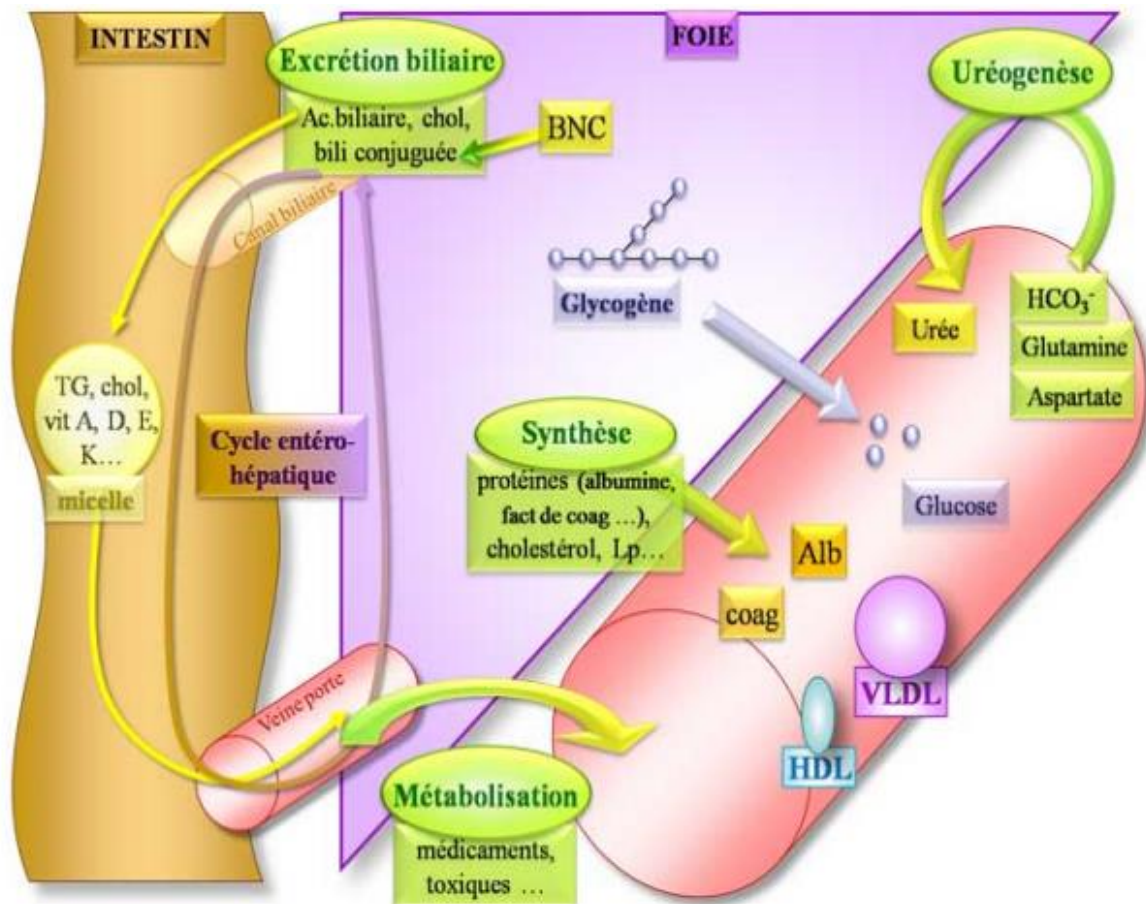


Figure 7 : Cycle entérohépatique (Dali, 2013).

VLDL: Very Low Density Lipoprotein

HDL : High Density Lipoprotein

BNC : Bilirubine Non Conjuguée

Lp : Lipoprotéine

Chol: cholestérol

TG : triglycérides

Coag : facteurs de la coagulation

Alb : albumin

6. Intoxication hépatique

L'intoxication hépatique est une inflammation du foie causée par des produits chimiques nommés xénobiotiques telle que les médicaments, les produits chimiques, additifs alimentaires... etc (Gu et Manautou, 2012).

Les xénobiotiques sont des produits chimiques qui ne sont pas produits ni supposés être présents dans l'organisme. Les humains sont exposés à de nombreux xénobiotiques, et plusieurs d'entre eux sont connus pour avoir un potentiel hépatotoxique. L'exposition toxique à ces produits chimiques résulte le plus souvent de l'absorption par le tractus

gastro-intestinal après une ingestion orale, l'inhalation et l'absorption par la peau (Gu et Manautou, 2012).

6.1. Intoxication hépatique par des médicaments

Parmi les xénobiotiques les plus connus sont les médicaments, la plupart d'entre eux ne sont pas intrinsèquement toxiques pour le foie mais peuvent causer des lésions consécutives à la production d'un métabolite hépatotoxique (Sturgill et Lambert, 1997).

Les lésions hépatiques induites par un médicament (Drug Induced Liver Injury ou DILI) est une atteinte hépatique cliniquement significative (y compris les atteintes asymptomatiques). De nombreux médicaments comme les statines (utilisées pour traiter l'hypercholestérolémie), peuvent augmenter les taux d'enzymes hépatiques (ALAT, ASAT, phosphatases alcalines). Cependant, quelques rares médicaments endommagent suffisamment le foie pour provoquer des symptômes, tels qu'un ictère, des douleurs abdominales, des démangeaisons et une tendance aux ecchymoses et aux saignements (Herrine, 2018).

L'un des médicaments très répandu est le paracétamol, couramment utilisé comme médicament analgésique et antipyrétique, mais il provoque des lésions hépatiques à fortes doses. L'effet hépatotoxique du paracétamol (acétaminophène) est dû à la formation d'un métabolite hépatotoxique. L'administration de paracétamol produit une nécrose des hépatocytes centrolobulaires caractérisée par une pycnose nucléaire et un cytoplasme à éosinophiles, suivie de lésions hépatiques excessives et importantes. Dans diverses études, différentes doses de paracétamol ont été utilisées pour produire une hépatotoxicité (Gulat *et al.*, 2018).

6.2. Intoxication par des produits chimique diverses

A côté des médicaments se situent les produits chimiques toxiques, tels que les peroxydes d'huile, l'aflatoxine, le CCl₄, les métaux lourds, les hydrocarbures chlorés, etc., qui peuvent entraîner des troubles hépatiques. Les lésions hépatiques par ces produits chimiques hépatotoxiques se produisent principalement en induisant une peroxydation des lipides et en générant des intermédiaires oxydants réactifs dans le foie (Gulat *et al.*, 2018).

Prenant comme exemple le chlorure mercurique, est un métal lourd très toxique pour les fonctions hépatiques peut augmenter la concentration de bilirubine, ce qui signifie que la bile n'est pas excrétée et / ou que trop d'hémoglobine est détruite et / ou que le foie ne traite pas activement l'hémoglobine, il en reçoit et peut donc provoquer une jaunisse (Singh et Bhat, 2011).

Un autre produits chimique très réponde, le tétrachlorure de carbone, est censé d'induire une hépatotoxicité chez l'homme causée par ces radicaux libres trichlorométhyles, ce qui entraîne une dégradation par peroxydation du tissu adipeux, entraînant une infiltration graisseuse des hépatocytes. Ces événements entraînent des dommages au foie par perte de l'intégrité de la membrane cellulaire (Singh et Bhat, 2011).

6.3. Intoxication hépatique par des additifs alimentaires

L'utilisation des additifs alimentaires est l'un des problèmes les plus importants pour la santé humaine, plusieurs études ont montrés ses inconvénients et leur effet nocif potentiel (Helal et *al.*, 2017).

Certains composants alimentaires peuvent induire une toxicité et jouent un rôle critique dans le développement de plusieurs troubles hépatiques (Saxena et Sharma, 2015).

Les colorants par exemple, pour les classer en tant qu'agents nocifs pour l'homme dépend de sa capacité à endommager les hépatocytes en raison de l'activation métabolique des composés en produits hautement radicalaires. Ces produits de radicaux libres induisent une peroxydation lipidique qui serait l'une des causes des lésions de la membrane cellulaire entraînant un certain nombre d'événements pathologiques. L'effet principal des colorants alimentaires peut provoquer des lésions hépatiques en augmentant la peroxydation des lipides, et la diminution des activités des enzymes antioxydantes telles que la superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT), le glutathion réduit non enzymatique (GSH) et l'élévation de l'enzyme hépatique, la phosphatase alcaline (PAL), le malondialdéhyde (MDA) est l'un des produits finaux de la peroxydation lipidique et une mesure de la production de radicaux libres (Saxena et Sharma, 2015).

Chapitre II

Bilan hépatique

Chapitre II : Bilan hépatique

1. Définition

Le bilan hépatique est un bilan sanguin couramment prescrit, utilisé pour évaluer les différentes fonctions du foie ou mettre en évidence une atteinte hépatique. Il est prescrit lors d'un bilan sanguin complet, en cas d'amaigrissement inexplicé, d'alcoolisme, de pathologies hépatiques mais également dans la surveillance de bon nombre de traitements médicamenteux. Certains signes cliniques peuvent aussi amener à une prescription d'un tel bilan, en particulier un ictère ou des nausées et des vomissements répétés (Berthélémy, 2015).

2. Paramètres du bilan hépatique

2.1. Enzymes hépatiques

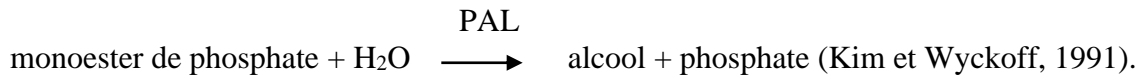
2.1.1. Phosphatases alcalines

Les phosphatases alcalines (PAL) ou dites orthophosphoric monoester phosphohydrolase, sont des dimères glycoprotéiques codées par une famille multigénique (Sharma et *al.*, 2014). Ces enzymes possèdent quatre sites de liaison aux métaux : deux pour le zinc, un pour le magnésium et un pour calcium, ce dernier aide à la stabilisation de l'enzyme (Sharma et *al.*, 2014).

Les PAL sont situées dans divers tissus tels que la muqueuse iléale, les reins, les os, le foie, et le placenta, mais plus de 80% est présente dans le sérum. Leur excrétion est essentiellement hépatique, osseuse et à moins degré intestinale (Pinart et *al.*, 2018 ; Van Der Doelen et *al.*, 2019).

2.1.1.1. Rôle physiologique

Les PAL sont des véritables isoenzymes. Bien qu'elles possèdent des propriétés physicochimiques différentes selon la localisation, elles catalysent la même réaction dans les différents tissus (Sharma et *al.*, 2014), leur fonction est l'hydrolyse d'une liaison phosphoester des nucléotides et des protéines en libérant un groupe hydroxyle et un phosphate selon la réaction :



Bien que plusieurs études ont montré l'implication des PAL dans des événements cellulaires normale tels que la minéralisation squelettique, la régulation de la phosphorylation des protéines, la croissance cellulaire, l'apoptose et la migration cellulaire au cours du développement embryonnaire, les fonctions précises de ces enzymes restent obscures dans les conditions physiologiques et néoplasiques (Sharma et *al.*, 2014).

2.1.1.2. Signification clinique

Les taux sériques de phosphatase alcaline varient avec l'âge chez les individus normaux et légèrement plus élevés chez les hommes que chez les femmes. Ces niveaux sont élevés pendant l'enfance et la puberté, en raison de la croissance et du développement des os, et diminuent dans le groupe d'âge de 15 à 50 ans, puis augmentent à nouveau chez les personnes âgées (Lowe et *al.*, 2018). Les raisons de ces variations normales ne sont pas connues. Mais une corrélation positive a été décrite avec le poids corporel ainsi que le tabagisme, et inverse avec la taille (Lowe et *al.*, 2018).

Le principal intérêt clinique de la mesure de la phosphatase alcaline sérique réside dans le diagnostic de la maladie cholestatique du foie, les obstructions biliaires dues au cancer, la sténose biliaire, la cholangite sclérosante, le syndrome chronique d'allogreffes hépatiques, les maladies hépatiques infiltrant (sarcoïdose, amylose, tuberculose et métastases hépatiques) et hépatite alcoolique sévère provoquant une stéatonecrose sont caractérisés par une fortes élévations de cette enzymes (Lowe et *al.*, 2018).

Les patients atteints du SIDA peuvent également présenter des taux particulièrement élevés, dus soit à une cholangiopathie due à des infections opportunistes telles que le cytomégalo virus, la cryptosporidiose ou à une atteinte granulomateuse du foie due à la tuberculose (Lowe et *al.*, 2018).

Les niveaux inférieurs des PAL sont moins fréquents que les niveaux élevés. Certaines affections ou maladies peuvent entraîner une réduction des taux de phosphatase alcaline telles que l'hypophosphatasie, les femmes atteintes de l'ostéoporose, les hommes récemment opérés d'une chirurgie cardiaque, la malnutrition et certains types d'anémies.

En outre, des médicaments peuvent réduire la phosphatase alcaline telle que les contraceptifs oraux (Sharma et *al.*, 2014).

2.1.2. Gamma glutamyl transpeptidase

La Gamma glutamyl transpeptidase ou transférase (GGT) est une enzyme de nature glycoprotéique, qui est principalement trouvée dans les membranes des cellules ayant une activité importante de sécrétion et d'absorption. Le rein et le pancréas sont les deux organes dont l'activité en GGT est la plus importante. La concentration hépatique en GGT est faible (5 à 10% de l'activité rénale), l'enzyme étant localisée essentiellement dans les cellules des canaux biliaires et au niveau des deux pôles de l'hépatocyte. Cependant, du fait de son volume, le foie est l'organe possédant la plus grande quantité de GGT. La concentration biliaire en GGT est environ cent fois plus importante que la concentration dans le sérum normal. Ses taux sont augmentés dans toutes les atteintes hépatiques, dans les cas d'alcoolisme chronique, et chez 5% des sujets normaux (Haïne, 2015),

La GGT présente également dans la membrane des lymphocytes, des fibroblastes, de plexus choroïde, de l'épididyme, des cellules rénales, des cellules pulmonaire, des cellules épithéliales biliaires, des tubules rénaux, des cellules pancréatique et intestinales (Aygün et *al.*, 2018) .

2.1.2.1. Rôle physiologique

La gamma glutamyl transpeptidase catalyse la réaction de l'hydrolyse du glutathion extracellulaire qui est essentielle à la défense anti-oxydante (Aygün et *al.*, 2018), à la désintoxication et contre l'inflammation. Par conséquent, il est suggéré que la GGT pourrait être un facteur prédictif de maladies impliquant un stress oxydatif et des réactions inflammatoires (Aygün et *al.*, 2018).

Tao et *al.*, (2013), ont montré l'implication de cette enzyme dans de nombreux troubles physiologiques, tels que la maladie de Parkinson et le diabète.

En tant qu'enzyme microsomale, la GGT joue un rôle dans les événements de sécrétion et d'absorption dans le système hépatobiliaire. Il est impliqué dans le métabolisme de glutathion ce qui permet l'absorption des acides aminés provenant du filtrat glomérulaire et de la lumière intestinale (Tekin et *al.*, 2004).

2.1.2.2. Signification clinique

De fait que la gamma glutamyl transpeptidase est un marqueur sensible de l'inflammation hépatique (Obeng-Gyasi et *al.*, 2018), elle est couramment utilisée en pratique clinique comme marqueur de la fonction hépatique (Aygun et *al.*, 2018), et indicateur des maladies du foie, telle que l'obstruction biliaire, la fibrose, la consommation d'alcool et l'exposition à certains médicaments qui se traduisent par l'augmentation sérique de l'enzyme (Alkozai et *al.*, 2014).

Malgré sa grande sensibilité aux événements hépatobiliaires, la GGT n'a pas de spécificité considérable. Tekin et *al.*, (2004) ont montré dans une étude que seuls 32,4% des patients présentant des taux élevés de GGT ont une pathologie hépatobiliaire. Le reste est représenté par des troubles pancréatiques, infarctus du myocarde, insuffisance rénale, diabète sucré et la bronchopneumopathie chronique obstructive.

Ainsi, en raison de son non spécificité mais de sa sensibilité élevée pour les maladies du foie, la GGT peut être utile pour identifier les causes des niveaux altérés des phosphatases alcaline (Aygun et *al.*, 2018).

2.1.3 Transaminases

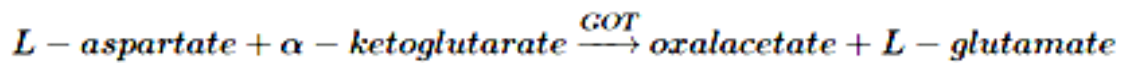
Les transaminases ou les aminotransférases font partie des enzymes les plus importantes et les plus indispensables dans le corps humain. Ces enzymes sont très abondantes dans le foie et les muscles (Haïne, 2015).

2.1.3.1. Rôle physiologique

Les transaminases catalysent les réactions de transamination responsables de la redistribution de l'azote entre les acides aminés et les acide α -cétoniques correspondants. Ces réactions participent à la fois au métabolisme des protéines et à la gluconéogenèse et ont comme coenzyme le pyridoxal 5'-phosphate (Clark et *al.*, 1990).

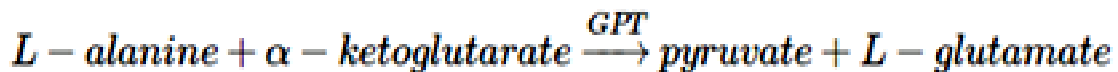
Physiologiquement, les transaminases les plus importants sont : l'aspartate aminotransférase (ASAT), anciennement appelée glutamate oxaloacétate transaminase (GOT) à demi vie d'environ 17 heures (Giannini et *al.*, 2005). L'activité tissulaire de l'ASAT est plus importante dans le cœur suivie par le foie, muscle squelettique, rein,

pancréas, rate, poumon et érythrocyte (Clark et *al.*, 1990). Cette enzyme catalyse la réaction :



(Huang et *al.*, 2006).

L'autre enzyme est l'alanine aminotransférase (ALAT), anciennement appelées glutamate pyruvate transaminase (GPT) à demi-vie dans la circulation d'environ 47 heures. Leur activité est très puissante dans le foie, suivie des reins, du myocarde, des muscles squelettiques, du pancréas, de la rate, des poumons et des érythrocytes. L'ALAT catalyse la réaction:



(Huang et *al.*, 2006).

2.1.3.2. Signification clinique

ALAT et l'ASAT sont les deux aminotransférases de la plus grande portée clinique, dont la principale application est la mesure de l'activité enzymatique et l'évaluation de la physiologie hépatique avant l'apparition de symptômes et de signes cliniques (tels que la jaunisse). Une élévation de l'activité sérique des transaminases est souvent liée aux lésions des cellules de foie d'origine virale, ischémique, toxique ou non provoquée par un médicament (Clark et *al.*, 1990 ; Giannini et *al.*, 2005).

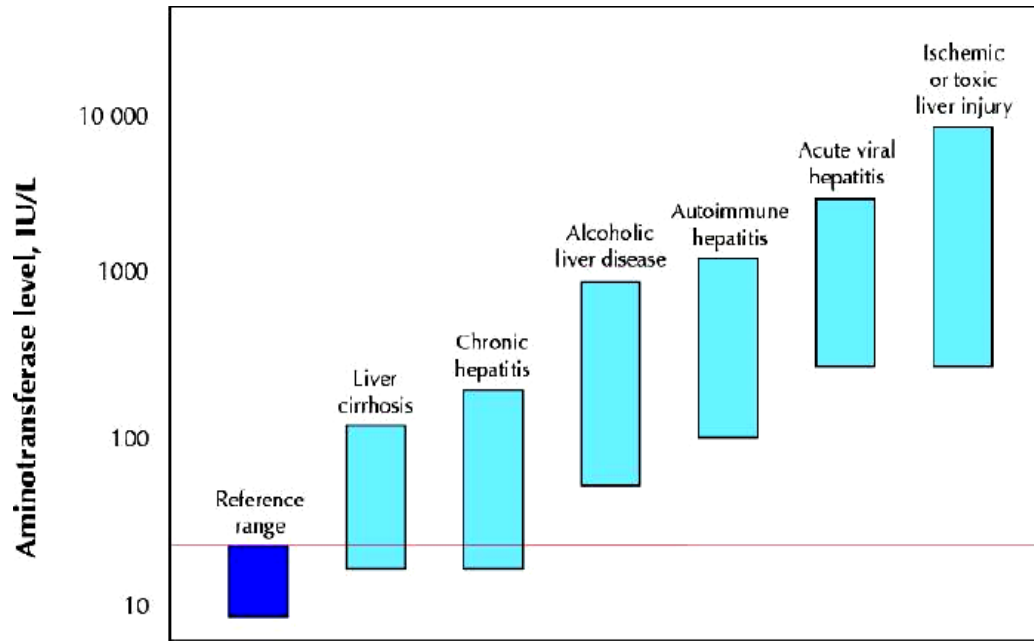


Figure 8 : Taux sériques d'aminotransférases dans diverses maladies du foie (Giannini et *al.*, 2005).

3.2. Bilan lipidique

Les lipides sont l'un des composants nécessaires au contrôle des fonctions cellulaires et de l'homéostasie. Le foie joue un rôle essentiel dans le métabolisme des lipides, à plusieurs étapes de la synthèse et du transport. Par conséquent, il est raisonnable de s'attendre à un profil lipidique anormal chez les patients présentant une dysfonction hépatique sévère. Les taux plasmatiques de cholestérol et de triglycérides (TG) diminuent considérablement chez les patients présentant une hépatite grave et une insuffisance hépatique en raison de la réduction de la biosynthèse des lipoprotéines (Ghadir et *al.*, 2010).

3.2.1. Cholestérol

Le cholestérol est un alcool insaturé de la famille des stéroïdes de nature amphiphile. Il est essentiel au fonctionnement normal de toutes les cellules animales et constitue un élément fondamental de leurs membranes cellulaires (Rafael et *al.*, 1990).

Il peut être introduit dans le sang par la digestion des graisses alimentaires *via* les chylomicrons, il peut également être synthétisé directement par chaque cellule du corps (Huff et Jialal, 2018).

3.2.1.1. Rôle physiologique

Le cholestérol a de nombreux rôles qui contribuent au fonctionnement normal des cellules ; un composant important de la membrane cellulaire, il contribue à la constitution de la structure de la membrane et module sa fluidité. Le cholestérol fonctionne aussi comme une molécule précurseur dans la synthèse de la vitamine D, d'hormones stéroïdiennes telles que le cortisol, l'aldostérone, les androgènes surréniaux et les hormones sexuelles (testostérone, les œstrogènes et la progestérone). Il est également un constituant du sel biliaire, qui est utilisé dans la digestion et facilite l'absorption des vitamines liposolubles A, D, E et K (Huff et Jialal, 2018).

3.2.1.2. Signification clinique

Les maladies parenchymateuses diffuses conduisant à une cirrhose du foie, sont caractérisés par un déclin des particules de VLDL, de HDL et des lipoprotéines Apo-B et Apo-E. Cependant, Dans les maladies cholestatiques, les taux de cholestérol libre, de phospholipides et parfois aussi de triglycérides augmentent ; au stade terminal, ils diminuent à nouveau (Studeník, 2000).

3.2.2. Triglycérides

Les triglycérides, également appelés triacylglycérol, sont des lipides de réserve, avec le cholestérol. Ils sont apportés par l'alimentation ou produits dans les hépatocytes à partir du sucre et de l'alcool lorsque ces derniers se trouvent en excès dans l'alimentation (Belier et Michaux, 2007).

3.2.2.1. Signification clinique

Une augmentation de la concentration sérique des triglycérides au-dessus de 150 mg/dl peut être le signe d'une hyperlipémie, d'une cholestase, d'une pancréatite, d'une entéropathie exsudative, d'un syndrome néphrotique, d'une administration de glucocorticoïdes, ou d'un hypercorticisme. Ainsi qu'un exercice intense peut entraîner une

augmentation de la concentration sérique des TG (Cornus, 2010). Les triglycérides élevés constituent un facteur de risque majeur pour les maladies cardiaques et le diabète, car sont indicatifs d'un métabolisme anormal des lipoprotéines.

3.4. Bilirubine

La bilirubine est un pigment biliaire de couleur jaune-rouge. La dégradation des groupements tetrapyrroliques de l'hémoglobine, de la myoglobine, des cytochromes et des autres chromoprotéines produit de la bilirubine non conjuguée (BNC), libre ou indirecte caractérisée par leur insolubilité dans l'eau (Kalakonda et John, 2018).

la bilirubine produit environ 4 mg / kg de poids corporel par jour, est dérivée de deux sources principales, environ 80% de la bilirubine provient de la dégradation de l'hémoglobine dans les globules rouges sénescents et des cellules érythroïdes prématurément détruites dans la moelle osseuse, le reste provient du renouvellement de diverses protéines contenant de l'hème, présentes dans d'autres tissus, principalement le foie et les muscles. Ces protéines comprennent la myoglobine, les cytochromes, la catalase, la peroxydase et la tryptophane pyrrolase (Kalakonda et John, 2018).

La bilirubine non conjuguée, lorsque formée, passe vers le foie et par l'action de l'enzyme Uridine Diphospho Glucuronosyl Transférase (UDPGT) se conjugue à l'acide glucuronique pour donner la bilirubine conjuguée, excrétée par suite dans la bile à travers la membrane canaliculaire (figure 9) (Giannini et *al.*, 2005). Cette conjugaison ou dite glucuronidation est l'un des nombreux mécanismes de détoxification essentiels du corps humain (Aditya et Savio, 2018).

3.4.1. Rôle physiologique

La bilirubine est un composé endogène qui peut être toxique, en particulier chez les nouveau-nés. Cependant, plusieurs propriétés biologiques favorables de la bilirubine ont été démontrées *in vivo* et *in vitro*, telles que l'effet antioxydatif, anti-inflammatoire, antithrombotique et par conséquent, une hyper-bilirubinémie légère pourrait avoir des effets positifs sur la santé (Feverly, 2008 ; Tsai et Tarng, 2019). En outre, plusieurs études épidémiologiques ont également révélé que des concentrations sériques de bilirubine plus élevées dans les limites physiologiques comprises entre 1 à 5 mg / dl étaient associées à une

diminution du risque d'hypertension, d'obésité, de diabète sucré, du développement et de la progression de l'insuffisance rénale chronique (IRC) (Tsai et Tarng, 2019).

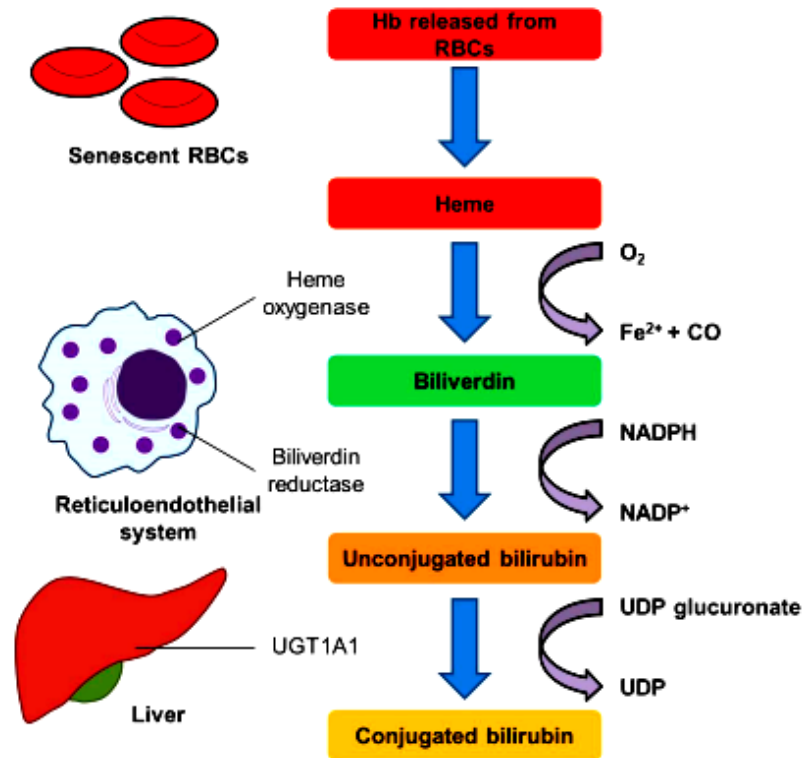


Figure 9 : Métabolisme de la bilirubine (Tsai et Tarng, 2019).

II.3.2. Signification clinique

La bilirubine totale comprend la bilirubine non conjuguée (BNC) et la bilirubine conjuguée (BC). Une augmentation de la bilirubine totale au-dessus de la fourchette physiologique peut indiquer une hépatopathie, une cholestase ou une hémolyse (Cornus, 2010).

Pour la bilirubine conjuguée une telle augmentation pourrait être le signe d'un jeûne, d'une hémolyse sévère, ou d'une hépatopathie (Cornus, 2010).

Chapitre III

Etude de l'épice sélection

'curcuma'

(Curcuma Longa)

Chapitre III : Etude de l'épice sélectionnée "curcuma" (*Curcuma Longa*)

1. Définition des épices

Les épices mais également les herbes ont une histoire traditionnelle d'utilisation depuis des millénaires par de nombreuses cultures anciennes, avec des rôles importants dans le patrimoine culturel et dans l'appréciation de la nourriture, pour l'aromatisation, coloration et conservation, et le plus important de ses liens avec la santé (Tapsell et *al.*, 2006).

Les épices et les herbes sont obtenus à partir des parties différentes des plantes aromatiques. Des grains comme la moutarde, le fenouil et le fenugrec, des rhizomes tel que le curcuma et le gingembre, des feuilles de laurier, de marjolaine, de persil, de sauge et de thym, et également à partir des écorces des arbres ou arbustes telles que la cannelle, des parties florales exemple de safran et de clou de girofle, mais également des bulbes comme l'ail (Tiwari et *al.*, 2009).

2. présentation de curcuma

Le curcuma est connu comme 'l'épice d'or' ou 'l'épice de la vie' en raison de son large spectre d'utilisation cliniques et sur tout sans aucun effet indésirable connu (Sabale et *al.*, 2013). Parmi les différentes espèces, environ 70 sont importantes sur le plan médical, notamment *C. longa*, *C. zanthorrhiza*, *C. zedoria*, *C. azlingustifolia*, *C. aromatica*, *C. caesia*, *C. sichuanensis*, *C. phaeocaulis* et *C. amada* (Haddad et *al.*, 2011).

Le *Curcuma longa*, communément appelé curcuma, est originaire de l'Asie du Sud, de l'Inde et de l'Indonésie. Actuellement, l'Inde du sud est le plus grand exportateur car il produit 75% du curcuma du monde (Perrone et *al.*, 2015).

2.1. Description botanique

Le *Curcuma longa* est une plante herbacée vivace atteint une hauteur de 3 à 4 pieds à la maturité, caractérisé par des grandes feuilles vertes foncées poussent tout droit à la base de la plante, avec des fleurs à bout jaune (Sabale et *al.*, 2013). Les rhizomes représentent la partie consommée comme épice (Boullard, 2001), sont oblongs, ovés avec

une peau brune dure et une chair orange vif et présente des cicatrices et des anneaux. La fracture est cornée et sa surface est en orange (Sabale et *al.*, 2013).

Le fruit, rarement produit, est une capsule à trois loges, contenant de nombreuses graines arillées (Cheikh, 2012).



Figure 10 : A : Rhizome frais de *Curcuma longa* attaché à la partie aérienne, B: la partie aérienne, la partie florale et le rhizome sec de *Curcuma longa* (Singh, 2007).

2.2. Classification

Le genre *Curcuma*, selon la classification APG III (Angiosperm Phylogeny Group) appartient à :

Règne : Plantae

Classe : Liliopsida

Ordre : zingiberales

Famille: Zingiberaceae

Genre : *Curcuma*

Espèces : *Curcuma longa* (kumar et *al.*, 2011).

2.3. Composition biochimique

2.3.1. Composés biochimiques à intérêt nutritif

Le curcuma a un statut nutritionnel élevé, les nutriments contenus dans lequel font plus que prévenir les maladies par carence. Il contient des vitamines ou des précurseurs qui produisent de la vitamine C, du bêta-carotènes. Les feuilles aussi sont considérées comme une excellente source de vitamines et de minéraux (Ikpeama et *al.*, 2014). Le tableau I récapitule le contenu de curcuma en différents nutriments, en vitamines et minéraux.

Tableau I : Composition de 100 g de curcuma en métabolites primaire, vitamines et minéraux (Jansen et *al.*, 2005).

Composant	Quantité
Eau	11,4 g
Protéine	7,8g
Lipide	9,9g
Glucides	64,9 g (45 à 55% d'amidon)
Fibres alimentaires	21,1g
Calcium	183 mg
Magnésium	193 mg
Phosphore	268 mg
Fer	41,4 mg
Zinc	44 mg
Thiamine	0,15 mg
Riboflavine	0,23 mg
Niacine	5,14 mg
Folate	39 µg
Vitamine C	25,9 mg
Vitamine A	Traces

2.3.2. Composés biochimiques à intérêt thérapeutique

Le curcuma renferme de 2 à 7% d'huile essentielle (Perrone et *al.*, 2015). Ces huiles sont riches en sesquiterpènes, zingiberène et turmérone (figure11 (2)). Cette huile confère à l'épice son arôme et sa flaveur typiques. Comme il renferme des principes amers, résine, et des composés phénoliques dérivés de l'acide caféique (Jansen et *al.*, 2005).

L'extraction du rhizome à l'acétone ou l'alcool éthylique, ou au chlorure de méthylène donne 6 à 10% d'oléorésine, qui contient 35 à 45% de curcumine [1,7-Bis (4-hydroxy-3-méthoxyphényl)-1,6-heptadiène 3,5-dione] et de ses dérivés, la déméthoxycurcumine (DMC) et la bisdéméthoxycurcumine (BDMC) qui appartiennent à la famille des curcuminoïdes (figure11 (1)). Ces molécules sont constitués de deux phénols méthoxylés reliés par deux groupes carbonyles α , β insaturés. Ces composés donnent au curcuma sa couleur jaune orangé (Perrone et *al.*, 2015).

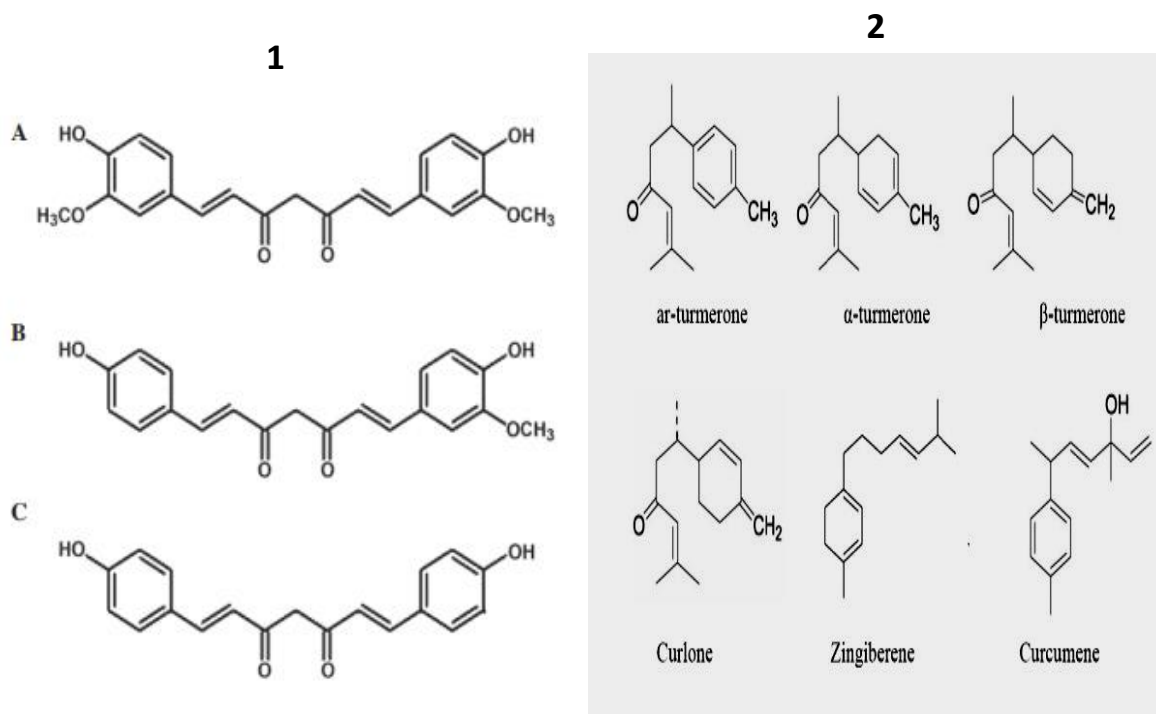


Figure 11 : 1. Structure chimique de curcumine : diferuloloymethane (A), demethoxycurcumin (B) et bisdemethoxycurcumin (C) (Perrone et *al.*, 2015).

2. Structures chimiques des principaux composants de l'huile essentielle du curcuma (Dohare, 2008).

2.4. Propriétés thérapeutiques

En médecine ayurvédique, le curcuma est utilisé depuis des siècles pour ses propriétés médicinales. Lorsque administré par diverses voies, notamment topique, orale et par inhalation, il exerce de nombreuses effets thérapeutiques ou préventifs comme antioxydant, analgésique, anti-inflammatoire, anticancéreux, antipaludique et autres (figure 12) (Perrone *et al.*, 2015).

En outre, la curcumine est largement consommée et considérée comme étant pharmacologiquement sans danger. Cette caractéristique est décrite également par la Food and Drug Administration des États-Unis (Perrone *et al.*, 2015).

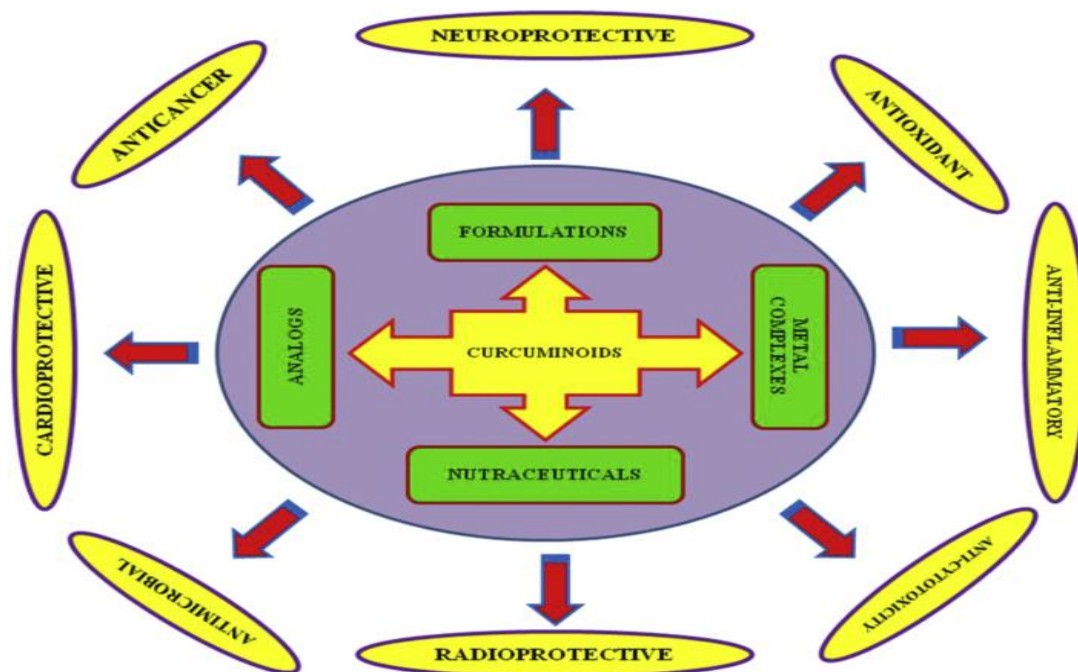


Figure 12 : Différentes activités biologiques des curcuminoïdes et de leurs dérivés (Amalraj *et al.*, 2017).

2.4.1. Activité anti-inflammatoire

Des études moléculaires ont montré que la curcumine bloque l'activation des facteurs ou des enzymes présents dans les cellules humaines capables de déclencher la réponse inflammatoire, tel que la cyclooxygénase-2 (COX-2) (Perrone *et al.*, 2015).

Le curcumine bloque aussi l'enzyme prostaglandine E2 synthase, qui catalyse la synthèse de prostaglandine E2 (PGE2), cette molécule joue un rôle clé dans l'inflammation et le développement de la tumeur (Perrone et *al.*, 2015).

2.4.2. Activité hépato protectrice

La toxicité hépatique induite par des divers toxines environnementales ou professionnelles affectant la physiologie du foie et peut causer le cancer (García-Niño et Pedraza-Chaverri, 2014).

Les effets anti-hépatotoxiques de la curcumine ont été attribués à ses propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires, anti-cholestatiques, anti-fibrogènes et anti-cancérogènes (García-Niño et Pedraza-Chaverri, 2014).

In vitro, l'activité hépatoprotectrice de la curcumine a été démontré par le modèle de culture en tranches de foie était utilisé par Naik et *al.*, (2004), avec l'utilisation de l'éthanol comme un hépatotoxine, sa cytotoxicité est estimée en quantifiant la libération de lactate déshydrogénase. La libération de cet enzyme était significativement réduite, de même que la peroxydation des lipides et l'activité des enzymes antioxydantes était maintenue à un niveau bas, ce qui indiquait que la curcumine réduisait le stress oxydatif induit par l'éthanol et protégeait les cellules du foie (Amalraj et *al.*, 2017).

In vivo, l'effet protecteur de la curcumine contre l'hépatotoxicité induite par de tétrachlorure de carbone (CCl4) a été également démontré par Perrone et *al.*, (2015). Le CCl4 a provoqué chez des rats, après l'administration d'une dose de 3 ml / kg / jour pendant trois mois (Kamalakkannan et *al.*, 2005), une augmentation marquée des transaminases (Indicateurs de nécrose), de la phosphatase alcaline et des concentrations plasmatiques d'acide γ -glutamyl transpeptidase (Indicateurs de cholestase) et de lipoperoxyde, ainsi qu'une réduction des concentrations plasmatiques de glutathion, de vitamines C et E (Perrone et *al.*, 2015).

Cependant, l'administration orale de curcumine 200 mg / kg / mois pendant une période de trois mois a considérablement diminué les niveaux d'enzymes marqueurs signalés, de l'hydroperoxydes et augmenté les niveaux d'antioxydants plasmatiques et tissulaires tel que le glutathion réduit GSH, ainsi que le rapport glutathion réduit sur

disulfure de glutathion (GSH / GSSG) considéré comme indicateur de stress oxydatif (Kamalakkannan et *al.*, 2005).

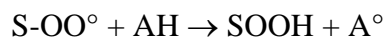
Reyes-Gordillo et *al.*, (2007), ont montré également que, la curcumine prévient les lésions hépatiques induites par le tétrachlorure de carbone (CC14) en exerçant un effet antioxydant et en inhibant l'activation de nuclear factor-kappa B (NF-KB) et donc empêche la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires.

L'effet inductifs des enzymes détoxifiantes et hépato-protectrices telles que la glutathion peroxydase, la glutathion réductase, le glucose-6-phosphate déshydrogénase, la catalase, la glutathion S-transférase et quinone réductase a été aussi prouvé par une étude sur des souris mâles après avoir consommées le curcumine 2% pendant 30 jours (Iqbal et *al.*, 2003).

2.4.3. Activité antioxydant

L'augmentation de la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO) accompagné d'une carence en micronutriments antioxydants (vitamines, minéraux, oligo-éléments) ou cofacteurs des systèmes enzymatiques antioxydants, induisent le stress oxydant. Ce stress, est responsable des syndromes inflammatoires chroniques impliquées dans le développement de diverses conditions pathologiques (Reimund, 2002 et Biswas, 2003). La curcumine a le potentiel de contrôler ces maladies grâce à sa puissante activité qui est dix fois plus puissante que celle de la vitamine E (Aggarwal, 2006).

Le mécanisme antioxydant de la curcumine est attribué à sa structure, incluant les phénols méthoxylés et la forme énol de la β -dicétone, agissant comme un piègeur de radicaux libres selon la réaction décrite au-dessous (Biswas, 2003).



Dont : **S** : la substance oxydée / **AH** : antioxydant phénolique / **A \bullet** : radical antioxydan / **X \bullet** : autre radical.

A \bullet et X \bullet se dimérisent pour former un produit non radical (Biswas, 2003)

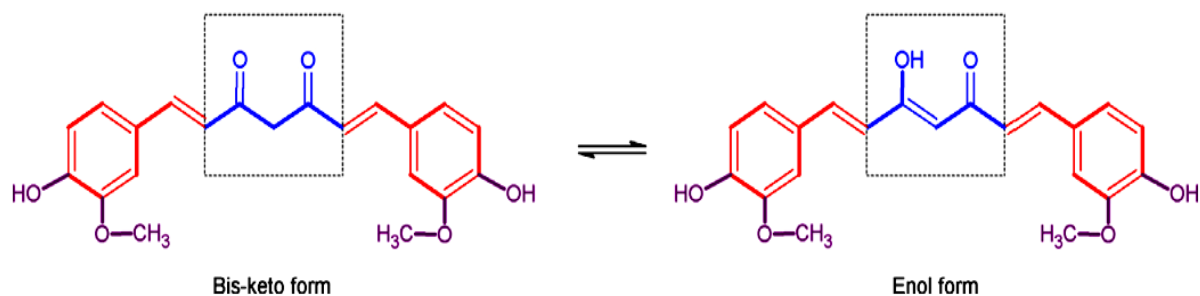


Figure 13 : Tautomérisme céto-énol de curcumine (Wylly et José, 2014).

L'un des mécanismes les plus connus sous-tendant les effets bénéfiques du curcuma sur la fonction hépatique est son activité anti-oxydante. Il empêche la formation et élimine les espèces d'oxygène réactif (ROS) et les espèces d'azote réactif. De plus, il a été démontré que la curcumine induisait plusieurs antioxydants enzymatiques, tels que la glutathion transférase, l'hème oxygénase-1 et la catalase. La curcumine inhibe l'activation de NF-kB par les ROS, la protéine kinase C (PKC) et les cytokines pro-inflammatoires.

2.4.4. Activité anticancéreuse

Plusieurs études indiquent que la curcumine est un puissant agent anti-cancer. La curcumine est stoppée des 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 et du foie (figure 14) (Aggarwal, 2006). Plusieurs mécanismes ont été impliqués pour expliquer les effets anti-carcinogéniques de la curcumine essentiellement par induction de l'activité de la glutathion-S-transférase, inhibition des intermédiaires réactifs de l'oxygène, inhibition des dommages chromosomiques, inhibition de l'oxydation des bases de l'ADN, suppression de la COX-2, inhibition de la prolifération cellulaire, inhibition des isoenzymes du cytochrome P450, suppression de certains oncogènes, inhibition des facteurs de transcription, inhibition de l'implantation des tumeurs...etc (Aggarwal, 2006).

La curcumine semble également pouvoir causer la mort cellulaire dans diverses lignées cellulaires résistantes à l'apoptose, éventuellement en activant des mécanismes de mort cellulaire autres que l'apoptose, tels que la catastrophe mitotique caractérisée par une

mitose aberrante et la formation de cellules multinucléées et géantes. La catastrophe mitotique provoquée par la curcumine est liée à la réduction de l'expression génique de diverses protéines inhibitrices de l'apoptose, en particulier de la survivine (Salvioli et *al.*, 2007), qu'est importante pour la survie des cellules cancéreuses (Romagnoli et *al.*, 2008).

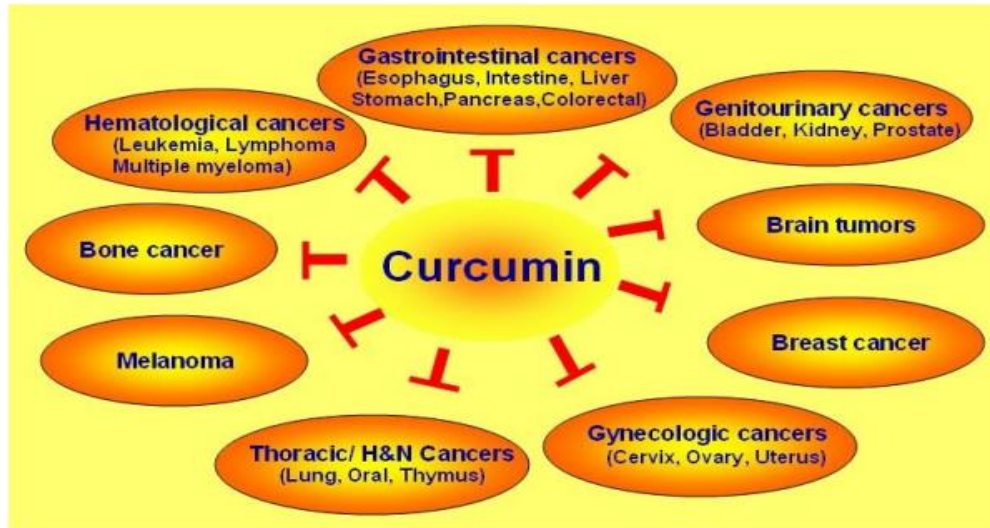


Figure 14 : Le curcumine contre les différents types de cancer (Anand et *al.*, 2008).

Partie II
Etude expérimentale

Chapitre I

Matériels et méthodes

Partie II : Etude expérimental

Chapitre I : Matériels-sujets et méthodes

1. Matériels-sujets

1.1. Matériel végétal

L'épice sélectionnée pour notre étude est le curcuma (*Curcuma longa*). Connue et reconnue par ses vertus médicinales comme anti-cancers, anti-infections, antioxydant, anti-inflammatoire. Le curcuma est un aliment particulièrement détoxifiant et protecteur pour le foie. Il stimule les fonctions biliaires et la production de bile, qui va nettoyer, purifier et débarrasser le foie de ses toxines. Il contribue aussi à le régénérer et le protéger. Un foie détoxifié se traduit aussi par une plus jolie peau et une meilleure digestion. Notre étude réside sur cette dernière activité protectrice de foie.

L'épice sélectionnée a été achetée d'un herboriste de la région d'Ouargla. On a insisté dans l'achat sur l'odeur forte et la couleur éclatante qui caractérise l'épice.

Le matériel est lavé rapidement dans l'eau de robinet. Puis essuyé et séché dans un endroit aéré et frais et à l'abri de soleil. Après séchage l'épice est broyée finement dans un moulin électrique et conditionnée dans des petites boîtes contenant chacune 1.5 gramme de poudre. Ces boîtes ont été distribuées aux volontaires en gamme de trente boîtes pour chacun, et ceci directement après le premier et le deuxième prélèvement du sang.

1.2. Sujets

Notre étude vise à faire un bilan hépatique par l'analyse de sang des volontaires ayant consommés le curcuma.

La sélection des volontaires se fait suivant plusieurs critères : Etre en bonne santé et bonne forme physique, ne pas avoir de restriction alimentaire, ne pas avoir de forts antécédents médicaux ni des allergies.

Après des entretiens avec plusieurs gens : membres de nos famille, voisins, collègues, dans lesquelles on a expliqué les bienfaits de curcuma et leur non toxicité. Malgré tout, on a

pu convaincre dix personnes seulement pour participer à notre étude. Les volontaires sont tous de sexe féminin, âgées de 20 à 54 ans, et d'indice de masse corporel situé (IMC) entre 20.43 et 26.67, ce dernier détermine le rapport Poids (kg) / Taille (m). Il est calculé pour définir un état normal s'il est inférieur à 25, un surpoids s'il est compris entre 25 et 30 ou l'obésité s'il est supérieur à 30.

2. Méthodes

2.1. Prise du curcuma par les volontaires

Le curcuma est pris en forme d'une suspension de 1.5 gramme de poudre dans un verre d'eau. Et ceci quotidiennement sur un estomac semi-vidé (une boîte par jour).

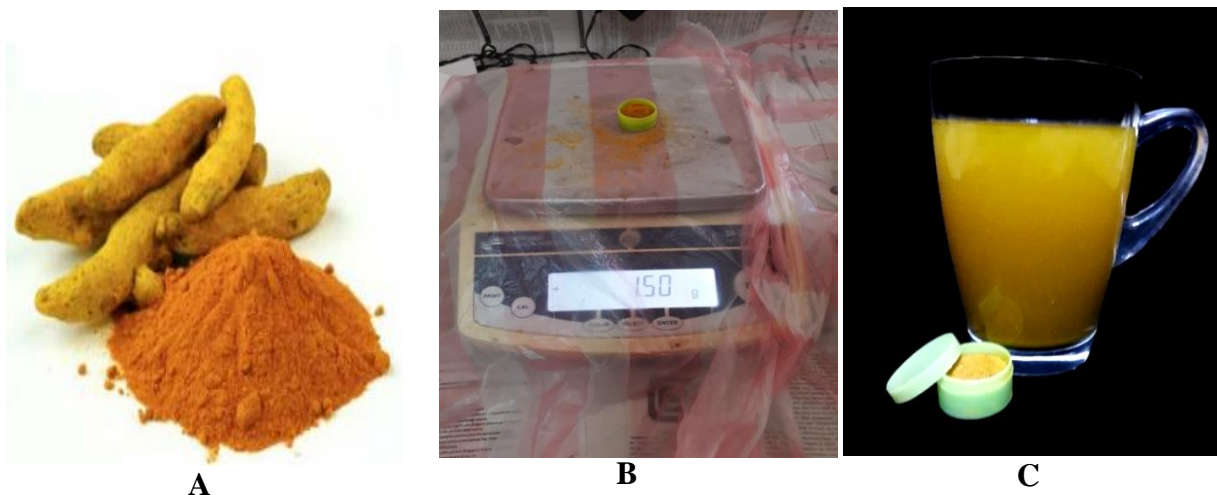


Figure 15 : Photo de rhizome sec et de poudre de curcuma(A), une boîte de 1.5 g (B), la suspension d'une boîte de 1.5 g de poudre de curcuma dans l'eau (C).

2.2. Prélèvement de sang

Trois analyses pour chaque paramètre ont été effectuées, avant la consommation du curcuma, après un mois puis deux mois de consommation. Ces analyses ont été effectués au niveau de laboratoire centrale de l'établissement public hospitalier "Mohammed Boudiaf" de Ouargla et le laboratoire de polyclinique Béni-Thour à Ouargla.

Les volontaires sont accueillies à jeun et procèdent ensuite au prélèvement d'un volume de sang déterminé au niveau du pli du coude.

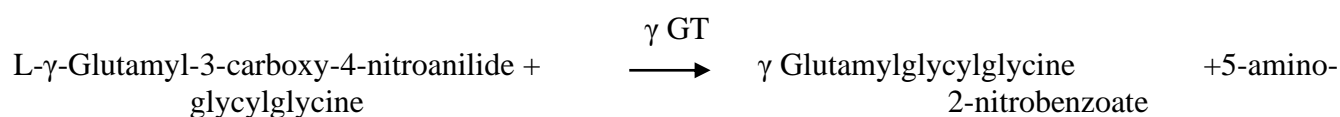
Le sang total est recueilli dans des tubes héparines, étiquetés et numérotés pour chaque volontaire. Puis ces échantillons sont centrifugés à 3000 tr/min pendant 4 min. Le plasma obtenu est destiné aux différentes analyses.

2.3. Dosage des paramètres étudiés pour le bilan hépatique

2.3.1. Dosage de la Gamma Glutamyl transférase (GAMMA GT)

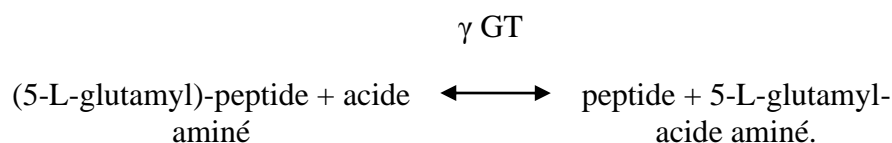
2.3.1.1. Principe

Le taux de gamma glutamyltransférase dans les plasmas des volontaires est déterminé suivant un protocole adopté par Biomaghreb. C'est une méthode de dosage cinétique enzymatique et colorimétrique dont le principe réside sur la réaction suivante:



(Szasz, 1969 ; Lum et Gabino, 1972).

Cette réaction *in vitro* imite la réaction *in vivo* catalysée par l'enzyme :



La Gamma GT dans l'échantillon, catalyse le transfert du groupe glutamyle de L- γ -Glutamyl-3-carboxy-4-nitroanilide (Glupa Carboxy) à la glycylglycine. La quantité de 5-amino-2-nitrobenzoate formée est proportionnelle à l'activité γ -GT et peut être mesurée de manière cinétique.

2.3.1.2. Mode opératoire

Ce dosage nécessite deux réactifs, le premier (R1) est un tampon Glycylglycine, à pH 7.5 et de concentration de 150 mmol/l, le deuxième (R2) est le substrat Glupa Carboxy de concentration de 6 mmol/l, se réactif est disponible en trois référence.

Pour la réalisation, on prépare d'abord la solution de travail par le mélange de substrat (R2) avec 3 ml (réf 20021) ou 10 ml (Réf 20022 et 200222) de tampon R1.

Dans un tube à essai, on introduit 1 ml de solution de travail préparé préalablement, puis pré-incuber à la température choisie (25, 30 ou 37°). Puis on ajout 100 µl d'échantillon (plasma d'un volontaire), on mélange bien et on incube à nouveau pendant 1 minute.

L'augmentation de la densité optique est mesurée par minute pendant trois minutes à la longueur d'onde 405 nm. Ainsi, la densité moyenne des trois lectures est calculée.

Les résultats sont exprimés en UI/l suivant la formule :

$$\text{Taux de GGT : (UI/l) à 405 nm} = \text{DO/mn} \times 1190.$$

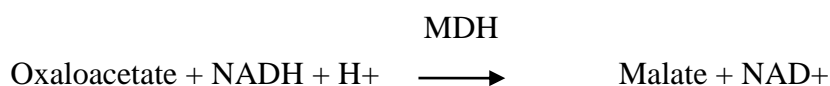
Les valeurs usuelles sont pour l'hommes de 6 – 28, 8 – 38 et 11 - 50 U/l et pour la femme de 4 – 18, 5 – 25 et 7– 32 suivant respectivement les températures 25, 30 et 37°C.

2.3.2. Dosage de l'aspartate aminotransférase (GOT-ASAT)

On a suivi le protocole adopté par Biomaghreb pour déterminer le taux de l'aspartate aminotransférases dans le plasma des volontaires.

2.3.2.1. Principe

La méthode de dosage enzymatique est cinétique et colorimétrique. Le schéma réactionnel est le suivant :



(MDH : Malate Dehydrogenase)

Le taux de diminution de la concentration en NADH est directement proportionnel à l'activité aspartate aminotransférases dans l'échantillon (Bergmeyer et *al.*, 1976 ; Bergmeyer et Wahiegeld, 1978).

2.3.2.2. Mode opératoire

La manipulation nécessite deux réactifs, le premier est constitué de Tampon Tris pH 7.8 à (80 mmol/l) et d'une Solution Tampon de L- aspartate (200 mmol/l). Le deuxième réactif est un mélange de nicotinamide adénine dinucléotide réduit (NADH) à 0.18 mmol/l, de lactate déshydrogénase (LDH) à 800 U/l, de malate déshydrogénase (MDH) à 600 U/l et de l'oxoglutarate (12mmol/l). La solution de travail est préparée par le mélange de réactif 2 à raison de 3 ml (référence 20042) ou 10 ml (Référence 20043) avec le contenu de flacon de réactif 1. Après avoir préparé la solution de travail, on introduit 1ml de celle-ci dans un tube à essai, puis le pré-incuber à la température choisie (25, 30 ou 37°). On rajoute par suite 100 µl de plasma d'un volontaire, on mélange et on incube à nouveau pendant 1 minute.

La diminution de la densité optique par minute pendant 1 à 3 minutes est mesurée à l'aide d'un spectrophotomètre à 340 nm.

La détermination de la teneur de plasma en ASAT est effectuée *via* la formule :

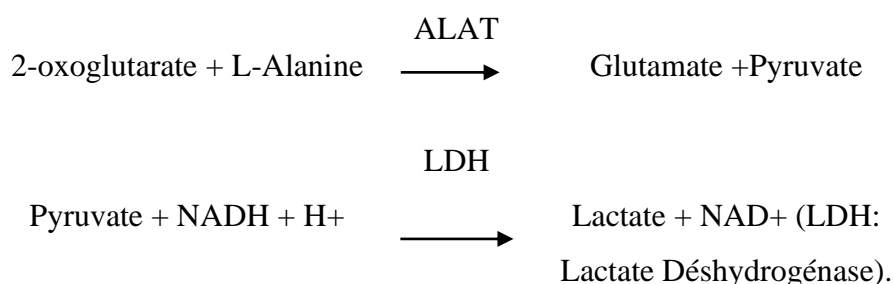
$$\text{Taux de ASAT (UI/l)} = \Delta\text{DO}/\text{min} \times 1750.$$

Les valeurs normales sont pour l'homme jusqu'à 16, 22 et 31 et pour la femme jusqu'à 19, 26 et 38 respectivement avec les températures 25, 30 et 37°C.

2.3.3. Dosage de l'alanine aminotransférase (GPT-ALAT)

2.3.3.1. Principe

Le même principe suivi dans le dosage de l'enzyme ASAT (GOT) est utilisé pour le dosage de l'enzyme Alanine aminotransférase (ALAT-GPT). Cependant le schéma réactionnel est le suivant :



Le taux de diminution de la concentration en NADH est directement proportionnel à l'activité alanine transférase dans l'échantillon (Bergmeyer et *al.*, 1978 ; Bergmeyer et Horder, 1980).

2.3.3.2. Mode opératoire

Comme pour l'ALAT, La manipulation pour le dosage d'ASAT nécessite deux réactifs, le premier est constitué de Tampon Tris pH 7.8 à (100 mmol/l) et d'une Solution Tampon de alanine (500 mmol/l). Le deuxième réactif est un mélange de nicotinamide adénine dinucléotide réduit (NADH) à 0.18 mmo/l, de lactate déshydrogénase (LDH) à 1200 UI/l, et de l'oxoglutarate (15mmol/l).

Ainsi, le même mode de préparation de la solution de travail, de dosage et de calcul adopté dans le dosage de l'ASAT, sont suivie pour le dosage de l'ALAT.

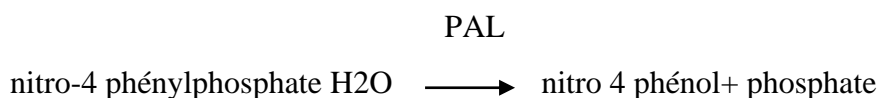
Les taux plasmatique de l'ALAT dans les conditions physiologique normales ne dépassent pas 16, 22 et 31 pour les femmes et 22, 29 et 40 pour les hommes et ceci respectivement avec les températures 25, 30 et 37°C.

2.3.4. Dosage de la phosphatase alcaline (PAL)

2.3.4.1. Principe

Détermination cinétique de l'activité phosphatase alcaline (PAL) est effectuée selon la méthode recommandée par la société allemande de chimie clinique (DGKG) et de Société scandinave de chimie clinique (SCF).

En milieu alcalin, les phosphatases alcalines catalysent l'hydrolyse du p-nitrophénylphosphate en p-nitrophénol et phosphate selon la réaction :



La vitesse d'apparition du p-nitrophénol, suivie par la variation de l'absorbance à 405 nm, est proportionnelle à l'activité PAL dans le spécimen (Haussamen et *al.*, 1977).

2.2.4.2. Mode opératoire

La préparation de la solution de travail consiste à mélanger 10 volumes (1 ml) de premier réactif contenant un tampon de diéthanolamine pH10 à la concentration 1mol/l et de chlorure de magnésium (0.5 mmol/l), avec un volume (100 µl) de deuxième réactif constitué du substrat p-nitrophénylphosphate.

Dans un tube d'essai, on introduit 1 ml de la solution de travail préalablement préparé, puis pré incubé à la température choisie (25, 30 ou 37°). On ajout par suite 20 µl de l'échantillon (plasma d'un volontaire), on homogénéise et on incube pendant une minute dans une cuve thermostatée.

L'augmentation de la densité optique par minute pendant 1 à 3 minutes est mesurée dans la longueur d'onde 405 nm.

L'expression des résultats est effectuée en UI/l en utilisant la formule :

$$\text{Taux des PAL (UI/l)} = \Delta\text{DO}/\text{min} \times 5450.$$

Les valeurs normales de phosphatases alcalines sont comprises entre 50 à 230 UI/l.

2.3.5. Dosage de la bilirubine directe et totale

2.3.5.1. Principe

L'acide sulfanilique réagit avec le nitrite de sodium pour donner de l'acide sulfanilique diazoté. En l'absence de dimethyl sulfoxyde seule la bilirubine directe se couple avec l'acide sulfanilique diazoté pour donner l'azobilirubine.

La bilirubine est transformée en l'azobilirubine au moyen de l'acide sulfanilique diazote, et se mesure par photométrie. Des deux fractions présentes dans le sérum, la bilirubine-glucuronide et la bilirubine libre associée à l'albumine, seule la première réagit en milieu aqueux (bilirubine directe). La deuxième ne réagit que par solubilisation avec du diméthylsulfoxyde (DMSO)- (bilirubine indirecte). Dans la détermination de la bilirubine indirecte, on détermine également la directe, le résultat correspondant à la bilirubine totale. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de bilirubine présente

dans l'échantillon testé (Malloy et *al.*, 1937 ; Hijmans et Mu, 1916 ; Walters et Gerarde, 1970 ; Kaplan et *al.*, 1984).

2.3.5.2. Mode opératoire

Quatre réactifs sont nécessaires pour le dosage des bilirubines, le premier est un mélange de l'acide sulfanilique (30 mmol/l), de l'acide Chlorhydrique (150 mmol/l) et de Diméthylsulfoxyde (7 mmol/l). le deuxième réactif est un mélange de l'acide sulfanilique (30 mmol/l) et de l'acide chlorhydrique 150 mmol/l. le nitrite de sodium à 20 mmol/l représente le troisième réactif et le quatrième est un étalon lyophilisé qui se prépare par leur solubilisation dans 3ml de l'eau distillée.

2.3.5.2.1. Protocole de dosage de la bilirubine totale

Pour doser la bilirubine totale, la solution de travail est préparée préalablement par le mélange de 20 volumes de premier réactif avec un volume de troisième réactif. Les étapes restantes sont récapitulées dans le tableau II :

Tableau II : Etape de dosage de la bilirubine totale

	Etalon		échantillon	
	Blanc	Dosage	blanc	dosage
Etalon R4	50µl	50 µl	-	-
Echantillon	-	-	50 µl	50 µl
Réactif 1	1ml	-	1ml	-
Solution de travail	-	1ml	-	1ml

Après la préparation des tubes, on mélange e on incube exactement 5 minutes à 37°C lire puis l'absorbance (A) de l'étalon et l'échantillon contre leurs blancs est lue au spectrophotomètre à 555 nm.

2.3.5.2.2. Protocole de dosage de la bilirubine directe

Comme pour la bilirubine totale, la bilirubine directe nécessite d'abord la préparation de la solution de travail, ce dernier est constitué de 20 volumes de deuxième réactif avec un volume de troisième réactif. Le tableau III montre les étapes restantes.

Tableau III : étape de dosage de la bilirubine directe

	Etalon		Echantillon	
	Blanc	Dosage	blanc	dosage
Etalon R4	50µl	50 µl	-	-
Echantillon	-	-	50 µl	50 µl
Réactif 2	1ml	-	1ml	-
Solution de travail	-	1ml	-	1ml

Les tubes sont préparés, homogénéisés puis incubés 5 minutes à 37 °C. Puis à l'aide d'un spectrophotomètre réglé à 555nm on lit l'absorbance (A) de l'étalon et de l'échantillon contre leurs blancs.

2.3.5.2.3. Calcule des concentrations en bilirubine totale et directe

Les concentrations plasmatiques en bilirubine totale et directe sont calculées en utilisant la formule :

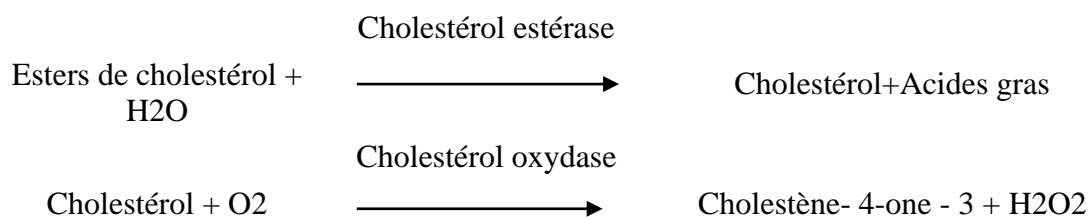
$$[\text{Bilirubine totale ou directe}] = \text{Abs (A) échantillon} / \text{Abs (A) étalon} \times [\text{Conc. étalon}]$$

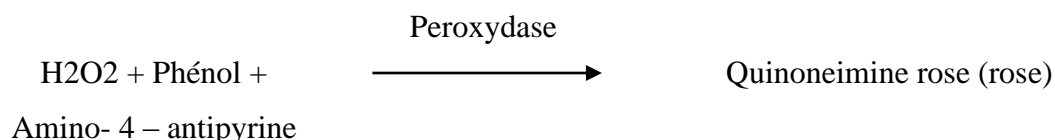
Les valeurs usuelles sont de 2 à 10 mg/l pour la bilirubine totale et de 0.0 à 2 mg/l pour la bilirubine directe.

2.3.6. Dosage de cholestérol

2.3.6.1. Principe

Le cholestérol est mesuré après hydrolyse enzymatique puis oxydation. L'indicateur quinoneimine coloré en rose est formé à partir du peroxyde d'hydrogène et de l'amino-4-antipyrine en présence de phénol et de peroxydase selon les réactions enzymatique suivantes :





La quantité de quinoneimine formée est proportionnelle à la concentration de cholestérol (Trinder et Ann, 1969 ; Richmond, 1973 ; Fasce, 1982).

2.3.6.2. Mode opératoire

Le dosage de cholestérol implique trois réactifs. Le premier est un tampon constitué de pipes 'acide pipérazine-N, N'-bis (2-éthanesulfonique)' pH 6.9 à 90 mmol/l et de Phénol à 26 mmol/l. le deuxième réactif est homogénat d'enzyme formé cholestérol oxydase (300 UI/l), peroxydase (1250 UI/l), cholestérol estérase (300 UI/l) et l'amino-4-antipyrine (0.4 mmol/l), un standard constitue le troisième réactif.

Pour réaliser le test, il doit préalablement préparer le réactif de travail par l'incorporation de réactif 1 avec le réactif 2. Les différentes étapes sont résumées dans le tableau IV.

Tableau IV : Etape de dosage de cholestérol selon Kit Biomegreb

	blanc	standard	échantillon
standard	--	10 µl	--
Echantillon	--	--	10µl
Réactif de travail	1ml	1ml	1ml

Après avoir préparé les tubes, on les agite et incube 5 min à 37° C, La coloration est stable 30 minutes puis dans une longueur d'onde de 505 nm au spectrophotomètre, on lit l'absorbance.

L'expression des résultats est effectuée *via* la formule :

$$\text{Concentration de cholestérol} = \text{D.O. Echantillon} / \text{D.O. Standard} \times n.$$

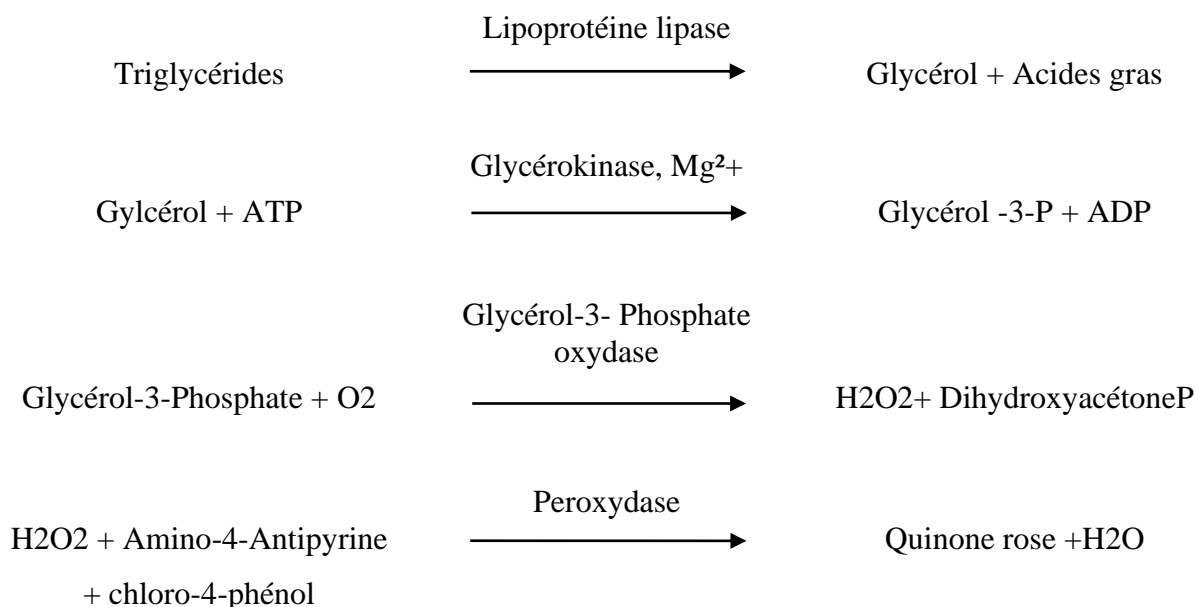
La concentration est en mg/dl si n = 200, en g/l si n = 2 et mmol/l si n = 5,17.

Les valeurs normales de cholestérol sont comprises entre 140 et 220 mg/dl, 1.4 et 2.2 g/l et entre 3,6 et 5,7 mmol/l.

2.3.7. Dosage des triglycérides

2.3.7.1. Principe

Les triglycérides sont déterminés selon les réactions suivantes :



(Fossati et Prencipe, 1982 ; Young *et al.*, 1975).

2.2.8.2. Mode opératoire

Le dosage des triglycérides nécessite la préparation de réactif de travail. ce dernier est composé de premier réactif lui-même est un Tampon de pipes pH 7,2 (50 mmol/l)et de Chloro-4-phénol (2 mmol/l) dans lequel on dissout le deuxième réactif représenté par un lyophilisat d'un complexe enzymatique renfermant la lipoprotéine lipase (150000UI/l), la glycérokinase (800UI/l), glycérol 3-P-oxydase (4000UI/l), péroxydase (440 UI/l), amino-4-antipyrine (0.7mmol/l) et de l'ATP (0.3mmol/l).

Le processus de dosage est récapitulé dans le tableau V.

Tableau V : Etape de dosage de triglycérides selon Kit Biomegreb

	blanc	standard	Echantillon
standard	--	10 µl	--
Echantillon	--	--	10µl
Réactif de travail	1ml	1ml	1ml

Les tubes contenant les préparations sont mélangés et après un temps d'incubation de 5 min à 37°C ou de 10 min à 20-25°C, on lit les l'absorbance à 505 nm.

Les résultats sont exprimés par l'utilisation de la formule :

$$\text{Taux de Triglycérides} = \text{D.O. Echantillon} / \text{D.O. Standard} \times n.$$

Ces concertations sont exprimées en mg/dl avec $n = 200$, en g/l si $n = 2$ et en mmol/l avec $n = 2,28$.

Les valeurs usuelles pour les femmes sont comprises entre 40 et 140 mg/dl, entre 0,40 et 1,40 g/l et entre 0,46 et 1,60 mmol/l. Cependant, pour les hommes, ces teneurs allant de 60 à 165 mg/dl, de 0,60 à 1,65 g/l et de 0,68 à 1,88 mmol/l.

Chapitre II

Résultat et discussion

Chapitre II. Résultat et discussion

1. Dosage de Gamma glutamyl transpeptidase (GGT)

1.1. Résultats

Les résultats de dosage de la gamma glutamyl transpeptidase (GGT) plasmatique de chaque volontaire avant et après la consommation de curcuma d'un mois puis de deux mois sont représentés dans le tableau VI et la figure 16.

Tableau VI : Teneurs plasmatiques en GGT chez les volontaires

Volontaire	Sexe	Age	IMC	Gamma-GT (UI/l)		
				Avant la consommation	Après un mois de consommation	Après deux mois de consommation
1	Femme	20	23.15	23	23	19
2	Femme	54	24.14	27	25	23
3	Femme	41	26.67	12	12	
4	Femme	23	23.31	9	11	10
5	Femme	24	30.43	15	21	
6	Femme	25	24.01	20	20	17
7	Femme	44	25.1	14		07
8	Femme	23	20.43	21		19
9	Femme	24	23.01	14	15	12
10	Femme	46	26.06	14	10	09
Moyenne				16,9±5.58	17,12±5.84	14,5±5.74

Les concentrations moyennes en GGT sont représentées graphiquement dans la figure 16.

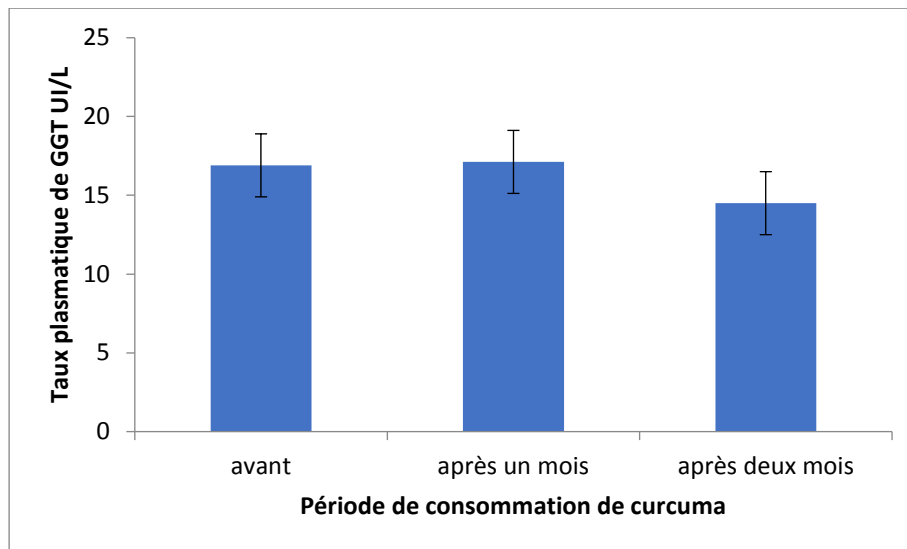


Figure 16 :
Evolution des
taux
plasmatiques de
GGT durant la
consommation
de curcuma

D'après les résultats enregistrés dans le tableau VI, on observe qu'il y a une déférence dans l'activité de la GGT avant la consommation de l'épice curcuma d'un volontaire à l'autre avec des valeurs qui s'étendent de 9 à 27 UI/L.

Ces valeurs restent stables chez les volontaires 01, 03 et 06 après un mois de consommation. Cependant, cette activité voit une augmentation chez 02 d'autres volontaires de 9 à 11 UI/L et de 14 à 15 UI/L. Comme on remarque la diminution de l'activité de l'enzyme GGT chez 02 volontaires.

Après deux mois de consommation, on observe une diminution de GGT chez tous les volontaires ayant effectués le dosage.

Le taux moyen de GGT après un mois de consommation de curcuma reste probablement stable dont il passe de 16.9 ± 5.58 à 17.12 ± 5.84 UI/l, mais après deux mois on observe leur diminution à 14.5 ± 5.74 UI/l.

1.2. Discussion

La GGT est une enzyme présente dans les hépatocytes et différents tissus. Elle fonctionne dans le cycle gamma-glutamyle, catalyse le transfert des groupes fonctionnels gamma-glutamyle à partir de molécules telles que le glutathion (Giannini et al., 2005).

Cette enzyme est un marqueur sensible de l'inflammation hépatique. On enregistre des taux élevés de son activité sérique dans diverses pathologies du foie (stéatose hépatique, hépatite...etc.) (Giannini et al., 2005). Des maladies non hépatiques comme la

cholestase et l'infarctus du myocarde et autres conditions comme l'obésité et certains médicaments (le paracétamol, les antidépresseurs tricycliques) peuvent également augmenter les taux GGT (Thapa et Walia, 2007).

L'étude Reyes-Gordillo et *al.*, (2007) a évaluée la capacité de curcumine à supprimer les lésions hépatiques aiguës induites par le tétrachlorure de carbone (CCl₄) chez des rats. L'hépatotoxicité a été induite par l'administration orale de ce produit à raison de 4 gramme par kilogramme (4g/kg). Alors que, le traitement à la curcumine (200 mg / kg) a été administré avant et après l'administration de CCl₄.

Le CCl₄ entraîne une augmentation significative de l'indicateur de cholestase, la gamma-glutamyl transferase (GGT), et l'oxydation GSH, indicateur de stress oxydatif et diminution de manière significative le rapport GSH / GSSG. Ces effets ont été prévenus par le traitement à la curcumine par ses propriétés antioxydantes (Reyes-Gordillo et *al.*, 2007).

L'administration de CCl₄ induit la translocation de la protéine NF-kappaB vers le noyau, qu'est un facteur de transcription impliquée dans la réponse immunitaire et la réponse au stress cellulaire et la sécrétion de cytokines pro-inflammatoires. L'activité de liaison à l'ADN de NF-kappaB augmente de la production ces médiateurs de l'inflammation ; TNF-alpha, IL-1beta et IL-6. Tandis que la curcumine avec son effet anti-inflammatoire, est capable de prévenir l'activation de la protéine NF-kappaB et supprime remarquablement les médiateurs de l'inflammation dans les lésions du foie (Reyes-Gordillo et *al.*, 2007).

Ces résultats suggèrent que la curcumine prévient les lésions hépatiques aiguës par au moins deux mécanismes: en agissant comme antioxydant et en inhibant l'activation de NF-kappaB et donc inhibe la production de cytokines pro-inflammatoires grâce à ces propriétés anti-inflammatoires.

Une autre étude réalisée par El-Agamy (2010), la consommation de curcumine, a diminué significativement le taux de l'enzyme GGT plasmatique chez les rats administrés la curcumine en association avec l'aflatoxine B1 par rapport les rats administrés l'aflatoxine B1 seule.

Le taux élevé de la GGT indique l'inflammation hépatique, et l'administration de curcumine a réduit le taux de cette enzyme grâce à ces propriétés anti-inflammatoires (Giannini *et al.*, 2005 et Reyes-Gordillo *et al.*, 2007).

Nos résultats ont montré une augmentation transitoire en taux moyen de l'enzyme GGT après un mois de consommation de curcuma suivie de leur diminution. On estime que l'augmentation remarqué est le résultat des facteurs extrinsèques.

2. Dosage des phosphatases alcalines

2.1. Résultats

La mesure de l'activité enzymatique des phosphatases alcalines dans le sang des volontaires donne des résultats qui sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau VII : Teneurs plasmatiques en phosphatases alcalines chez les volontaires

Volontaire	Sexe	Age	IMC	Phosphatases alcalines (UI/L)		
				Avant la consommation	Après un mois de consommation	Après deux mois de consommation
1	femme	20	23.15	124	115	102
2	femme	54	24.14	197	171	166
3	femme	41	26.67	149	143	129
4	femme	23	23.31	129	130	131
5	femme	24	30.43	185	190	186
6	femme	25	24.01	151	139	131
7	femme	44	25.1	154	127	122
8	femme	23	20.43	213	203	194
9	femme	24	23.01	103	108	105
10	femme	46	26.06	217	210	178
Moyenne				162,2±33.72	153,6±37.13	146,9±39.08

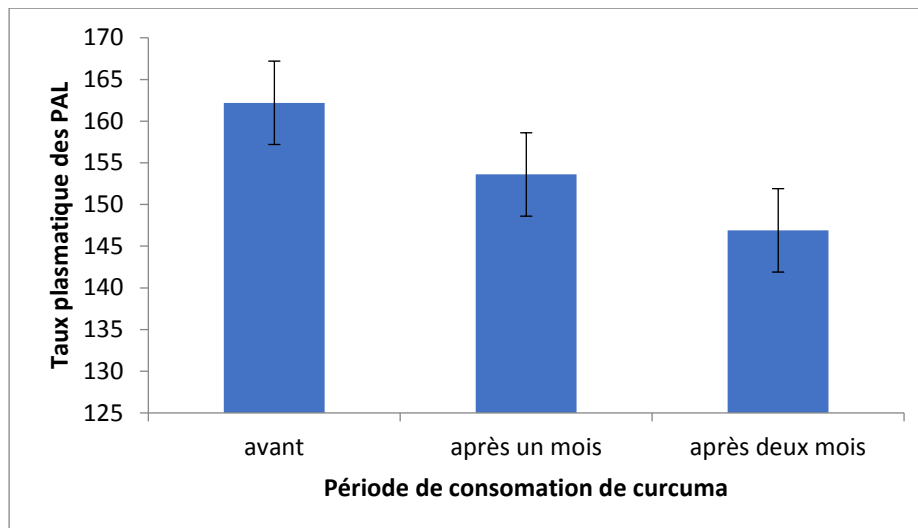


Figure 17 :
Evolution de
taux
plasmatique de
PAL durant la
consommation
de curcuma

L'examen de tableau VII révèle des écarts importants entre les différents volontaires dans le taux de phosphatase alcaline avant la consommation du curcuma, les valeurs varient de 103 chez le neuvième volontaire à 217 chez le dixième.

La consommation de la suspension de curcuma durant un mois provoque la diminution des taux de ces enzymes chez sept volontaires. Cette diminution se continue jusqu'à deux mois (tableau VII).

Cependant, une légère augmentation chez les autres, passants de 129 à 130, de 185 à 190 et de 103 à 108 UI/l respectivement pour les volontaires 04, 05 et 09. La consommation de curcuma de deux mois fait diminuer légèrement ces concentrations mais reste supérieurs à celles de départ.

Les moyennes des taux des phosphatases alcalines montrent une régression avec le temps de l'expérience allant de $162,2 \pm 33,72$ avant la consommation à $153,6 \pm 37,13$ après un mois puis à $146,9 \pm 39,08$ UI/l après deux mois de consommation de l'épice curcuma.

2.2 Discussion

Les phosphatases alcalines sont des enzymes localisées dans les microvillosités des canalicules biliaires et au pôle sinusoïdal des hépatocytes (Guyader, 2005) et également synthétisée par la muqueuse intestinale grêle, les os. Elles catalysent l'hydrolyse des esters mono phosphates (Reece, 1991).

Les fonctions précises de ces enzymes restent obscures, mais Bien certains études ont montré l'implication des PAL dans des événements cellulaires normale tels que la minéralisation squelettique, la régulation de la phosphorylation des protéines, la croissance cellulaire, l'apoptose ... etc. (Sharma *et al.*, 2014).

Une augmentation de la concentration sérique en PAL peut être physiologique (lors de la croissance notamment) ou pathologique : hépatopathies, hypercorticisme, ostéopathies, cholestase ou iatrogène : médicaments (glucocorticoïdes) (Cornus, 2010). Alors que la diminution du taux des phosphatases alcalines est rencontrée dans, l'hypothyroïdie, les anémies sévères, l'insuffisance hépatique sévère, l'hypophosphatasemie congénitale (SIBY, 2008).

Les résultats de notre étude montrent une diminution, dans les limites physiologique, de taux sérique de l'enzyme hépatique la phosphatase alcaline (PAL) chez les volontaires après la consommation de curcuma pendant deux mois. On suggère que, la diminution des taux de cette enzyme est un marqueur de l'amélioration de fonctionnement hépatique, confirmant ainsi des études antérieures. En effet, Otuechere *et al.*, (2014), ont visé à étudier les effets protecteurs de la curcumine sur les altérations des indices biochimiques induites par le propanil dans le sang et le foie de rats.

L'administration de propanil (herbicide) a entraîné une augmentation significative des activités plasmatiques de la phosphatase alcaline et augmente considérablement les niveaux de peroxydation lipidique. Cependant, l'activité de la catalase, la vitamine C et la réduction des taux de glutathion ont été considérablement réduites, ce que montre que le propanil augmente le stress oxydatif.

La supplémentation en curcumine atténue les effets indésirables de l'intoxication au propanil en réduisant les niveaux de peroxydation lipidique, en rétablissant le taux de PAL sérique. Donc la curcumine offre une certaine protection pour atténuer la toxicité hépatique induite par le propanil.

La phosphatase alcaline est une enzyme marqueur de la membrane plasmique et du réticulum endoplasmique (Shahjahan *et al.*, 2004), ne se trouve généralement pas dans le sérum sans dommages dans les tissus.

La réduction significative de l'activité de PAL dans les tissus du foie est due à une fuite d'enzymes dans le sérum à la suite des dommages de la membrane cellulaire (Fleisher et Schwartz 1917 et Oloyede *et al.*, 2009).

La quantité élevée de PAL dans le sérum peut être due à la perturbation de la bicouche lipidique strictement ordonnée, provoquée par un composé chimique contenant de l'oxygène connue par leur effet oxydatif (Akanji *et al.*, 1993).

3. Dosage des transaminases

3.1. Résultats

Les taux plasmatique en transaminases représentées par l'aspartate aminotransférase (ASAT) et l'alanine aminotransférase (ALAT) sont mesurés avant e durant la consommation de curcuma, les résultats sont représentés dans le tableau VIII :

Tableau VIII : Teneurs plasmatiques en transaminases ALAT et ASAT chez les volontaires

Volontaire	Sexe	Age	IMC	Transaminases (UI/L)					
				Avant la consommation		Après un mois de consommation		Après deux mois de consommation	
				ASAT	ALAT	ASAT	ALAT	ASAT	ALAT
1	femme	20	23.15	18	7	23	10	12	9
2	femme	54	24.14	18	7	19	10	17	6
3	femme	48	26.67	21	5	17	5	18	7
4	femme	23	23.31	19	4	14	5	16	
5	femme	24	30.43	20	10	24		18	12
6	femme	25	24.01	26	13	20	11	15	7
7	femme	44	25.1	27	8	27		20	10
8	femme	23	20.43	20	4	17	4	17	6
9	femme	24	23.01	13	5	15	5	19	4
10	femme	46	26.06	44	19	31	13	19	10
Moyenne				22,6±8.51	8,2±4.73	20,7±5.47	7,8±3.48	16,8±2.33	7,8±2.52

Les moyennes des concentrations en ALAT et ASAT calculés, sont illustrées dans la figure 18.

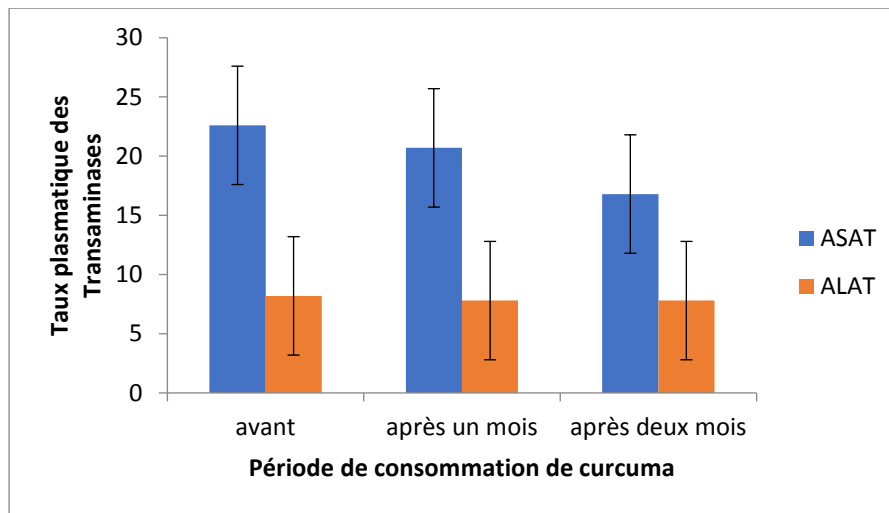


Figure 18 :
Evolution de taux plasmatique des transaminases durant la consommation de curcuma

Il apparaît d'après le tableau VIII que les taux de l'ASAT sont nettement supérieurs à ceux de l'ALAT et ceci chez toutes les volontaires. Comme on observe des différences plus ou moins importantes dans le contenu plasmatique en ces enzymes d'une volontaire à l'autre, les valeurs en ASAT s'étendent de 13 à 44 UI/l et de 5 à 19 UI/L en ALAT.

Le tableau VIII fait ressortir une diminution des concentrations de l'ASAT chez cinq volontaires après la consommation de curcuma d'un mois, allant de 21 à 17, de 19 à 14, de 26 à 20, et de 44 à 31 UI/L. Concernant l'ALAT, le taux de cette enzyme montre une diminution chez deux volontaires. Pour les autres, les teneurs restent stables ou augmentent chez la plus part des cas.

L'ingestion de l'épice pendant deux mois révèle un effet diminuant des taux de l'ASAT sur tout chez la volontaire 10, qui passe de 44 à 19 UI/L (tableau VIII).

Les moyennes des concentrations de l'ASAT témoignent une diminution à travers l'expérience variant de $22,6 \pm 8,51$ à $20,7 \pm 5,47$ puis à $16,8 \pm 2,33$ UI/L. En revanche celles de l'ALAT diminuent légèrement après un mois puis reste stable (figure 18).

3.2. Discussion

Les transaminases (ou aminotransférases) sont des enzymes hépatocytaires et présentent dans différents tissus dont la fonction est de catalyser des réactions de transfert d'un groupe aminé d'un acide alpha-aminé à un acide alphacétonique (Guyader, 2005).

Ces enzymes hépatiques ALAT et ASAT sont souvent utilisées comme marqueurs de la fonction hépatique et leur augmentation dans le sang indique des dommages au foie. Le taux des transaminases revient rapidement à la normale lorsque la cause de l'atteinte hépatocyttaire est supprimée (Guyader, 2005), et la réduction des niveaux d'ALAT et d'AST reflète l'amélioration de la fonction hépatique.

Kim *et al.*, (2013) a prouvé l'effet hépatoprotecteur de la poudre de curcuma fermenté sur la fonction hépatique chez des sujets présentant des taux élevés des transaminases. L'essai effectué sur 48 patients chez les quels ont été randomisés pour recevoir 3,0 g de poudre de curcuma par jour ou 3,0 g de placebo (administré un autre traitement) par jour pendant 12 semaines. Le groupe qui est consommé la poudre de curcuma a montré une réduction significative des taux d'ALAT et l'ASAT après 12 semaines de traitement par rapport au groupe placebo, ce que suggère que le curcuma pourrait améliorer la fonction hépatique.

L'étude de Girish *et al.*, (2009) effectuée sur des souris afin d'évaluée l'activité hépatoprotectrice de la curcumine sur les lésions hépatiques induites par le paracétamol (PCM) qu'est un composé bien connu pour la production de lésions hépatiques chimiques chez la souris. L'hépatotoxicité a été induite par l'administration orale de PCM (500 mg / kg) et a été évaluée en quantifiant les activités enzymatiques sériques (ALAT et ASAT), le malondialdéhyde (MDA), le glutathion réduit (GSH) et la catalase du tissu hépatique.

Le supplément à base de curcumine a été administré pendant 7 jours par voie orale (50 à 100 mg / kg). Les lésions hépatiques induites par le PCM se sont traduites par une augmentation significative des activités des enzymes marqueurs (ALAT et ASAT) dans le sérum qui indiquant une lésion hépatocellulaire et une augmentation de taux de MDA dans le foie et une diminution significative de l'activité des niveaux de GSH et de catalase par rapport au contrôle normal. Le prétraitement des souris avec la curcumine a inversé ces paramètres altérés vers des valeurs normales Girish *et al.*, (2009).

En effet, le paracétamol est métabolisé par le Cytochrome P450 2E1 (CYP2E1) et forme un produit métabolique hautement réactif, la N-acétyl P-benzoquinoneimine (NAPBQI). Mais également le métabolisme de la PCM, produit un stress oxydatif en générant des radicaux libres, en une diminution du glutathion réduit et en une peroxydation lipidique. Le stress oxydatif endommage la membrane plasmique hépatocellulaire. Et par conséquence, les enzymes normalement présentes dans le cytosol sont libérées dans la circulation sanguine (Girish et *al.*, 2009).

La curcumine, agit en inhibant le CYP2E1. Ce qui provoque une inhibition de métabolites toxiques en prévenant le stress oxydatif et appauvrissement en glutathion. La curcumine serait également un puissant inhibiteur des activités enzymatiques du cytochrome P450 et de la glutathion S-transférase dans le foie de souris. Son effet protecteur peut résulter de la stabilisation de la membrane plasmique, préservant ainsi l'intégrité structurelle de la cellule, ainsi que la réparation des lésions tissulaires hépatiques causées par le paracétamol (Girish et *al.*, 2009).

Cette étude soutient l'utilisation de ces composés phytochimiques actifs tel que la curcumine contre les lésions toxiques du foie, qui peuvent agir en empêchant la peroxydation des lipides et en augmentant le système de défense antioxydant ou la régénération des hépatocytes.

D'autre étude effectuée par Di Silvestro et *al.*, (2012), pour évaluer l'efficacité de la supplémentation en curcuma sur les taux sérique de l'alanine aminotransférase (ALAT) et aspartate aminotransférase (ASAT) chez des patients atteints de stéatose hépatique non alcoolique. Les résultats de l'analyse ont révélé qu'une supplémentation en curcuma / curcumine réduisait significativement l'ALAT et l'ASAT.

Ces données concordent nos résultats, qui montrent une réduction des taux des transaminases après la consommation de curcuma mais restent cependant au sein de la fourchette physiologique allant de 5 à 25 UI/l. Confirmant ainsi, l'amélioration de la fonction hépatique par la réduction des taux des transaminases (Di Silvestro et *al.*, 2012).

4. Dosage de bilirubine

4.1. Résultats

Les résultats de dosage de bilirubine directe et totale dans le plasma de chaque volontaire avant, après un mois puis deux mois de consommation de curcuma sont indiqués dans le tableau IX

Tableau IX : Teneurs plasmatiques en bilirubine totale et directe chez les volontaires

Volontaire	Sexe	Age	IMC	Bilirubine (mg/l)					
				Biliru bine totale	Biliru bine directe	Bilirubi ne totale	Bilirubi ne directe	Bilirubi ne totale	Bilirubi ne directe
				Avant la consommation		Après un mois de consommation		Après deux mois de consommation	
1	femme	20	23.15	0.96	0.57	1.35	2.24	4	
2	femme	54	24.14	0.79	0.52	0.74	0.55	2	
3	femme	41	26.67	4.06	0.74	3.19	1.20	3	
4	femme	23	23.31	4.92	0.78	1.76		5.63	1.72
5	femme	24	30.43	1.58	0.52	4.34		3.45	1.70
6	femme	25	24.01	1.01	0.53	4.37		3	
7	femme	44	25.1	3.3	0.32	3.57	1.37	3	
8	femme	23	20.43	1.3	0.34	1.53	0.96	4	
9	femme	24	23.01	4.4		4		0.65	
10	femme	46	26.06	1.68	0.77	3		2.14	
Moyenne				2,4	0,57	2,8	1,24	3,1	1,71
				±1.59	±0.17	±1.33	±0.67	±1.35	±0.014

Les valeurs moyennes des concentrations des bilirubines totale et directe sont illustrées dans la figure 19.

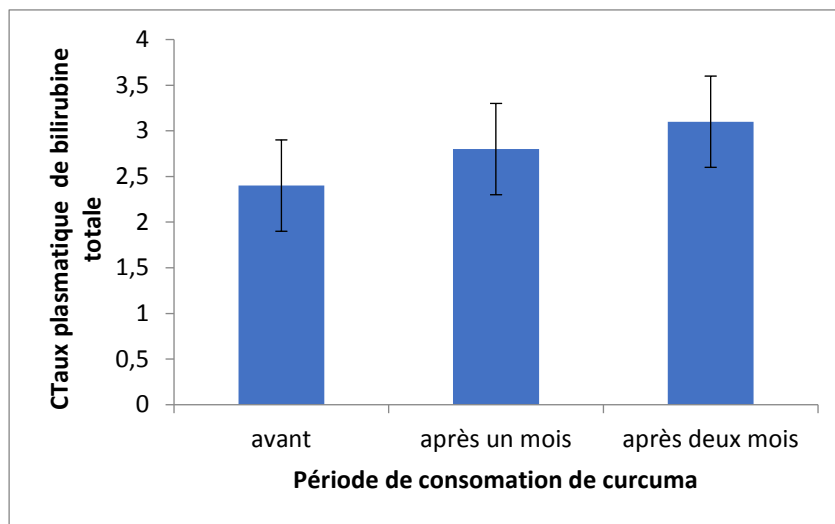


Figure 19 : Evolution des taux plasmatiques de bilirubine totale et directe durant la consommation de curcuma

Parmi les échantillons dosés, les plasmas des volontaires 4 suivi de ceux de volontaire 9 et 4 et 9 renferment les taux le plus élevés en bilirubine totale évalués respectivement à 4.92, 4.4 et 4.06 mg/l. en revanche des taux plus faibles sont également enregistrés allant jusqu'à 0.79 observé chez le deuxième volontaire. Après deux mois de consommation régulière de l'épice curcuma, nous constatons du tableau IX des variations dans les concentrations de la bilirubine totale. Il s'agit d'une diminution chez deux volontaires seulement. Alors que, les autres ont témoigné une augmentation parfois importante du contenu de leur plasma en ce paramètre hépatique.

Concernant la bilirubine directe, les valeurs de ceci révèlent nettement moins importantes que la bilirubine. Ces valeurs allant de 0.32 à 0.78 mg/l. L'évolution des teneurs en ce type de bilirubine n'est pas suivi avec toutes les volontaires à cause des problèmes techniques, mais on peut remarquer leur augmentation après la consommation de curcuma (tableau IX).

Le calcul des moyennes permet de distinguer l'effet du curcuma sur les taux des bilirubines plasmatiques, qui montre une augmentation allant pour la bilirubine totale de 2.4 ± 1.59 à 2.8 ± 1.33 puis à 3.1 ± 1.35 mg/l. Alors que celles de la bilirubine directe passent de 0.57 ± 0.17 à 1.24 ± 0.67 puis à 1.71 ± 0.014 mg/l.

4.2. Discussion

La bilirubine est un pigment jaune normalement présent dans l'organisme. La bilirubine totale est constituée de bilirubine non conjuguée et conjuguée. La dégradation de l'hème détermine la formation de bilirubine non conjuguée, qui est ensuite transportée vers le foie, puis par l'action de l'enzyme l'UDP-glucuronyltransférase la bilirubine non conjuguée insoluble dans l'eau est conjuguée à l'acide glucuronique, puis la bilirubine conjuguée est excrétée dans la bile (Giannini, et *al.*, 2005).

Le taux de la bilirubine non conjuguée ou libre est augmentée dans les cas d'hémolyses importantes surtout les anémies hémolytiques congénitales ou acquises, les hémolyses médicamenteuses, toxiques ou infectieuses. Les captations ou conjugaisons hépatiques insuffisantes sont observées dans la maladie de Gilbert, celle de Griggler Najajr et dans la prise de Rifampicine (antibiotiques antituberculeux) (SIBY, 2008).

Le taux de la bilirubine conjuguée est augmenté dans les affections hépatiques et biliaires notamment les différents types d'hépatite (virale, toxique, médicamenteuse), les anomalies métaboliques rares (maladie de Rotor, de Dubin Johnson), les affections biliaires, la lithiase biliaire, les pancréatites, le cancer du pancréas ou des voies biliaires (SIBY, 2008).

Deshpande et *al.*, (1998) ont étudié l'effet protecteur de l'extrait de curcuma dans l'alimentation, sur des rats traités par le CCl₄. Les résultats montrent une augmentation maximale dans le taux sérique de bilirubine, mais après un traitement par l'extrait de curcuma marquent une réduction de la bilirubine. Le CCl₄ perturbe le fonctionnement des hépatocytes en induisant le stress oxydatif, et par conséquent, les captations ou conjugaisons hépatiques insuffisantes de bilirubine affecte sa concentration dans le sang.

Par contre, les résultats de notre étude, montrent une augmentation de la concentration de bilirubine totale après la consommation de curcuma pendant deux mois mais ces concentrations restent cependant dans les limites physiologiques comprises entre 2 et 10 mg/l pour la bilirubine totale et entre 0.0 et 2 mg/l pour la bilirubine directe.

Cependant, cette augmentation pourrait être bénéfique selon les constatations de Fevery (2008), montrant que la bilirubine peut exercer une activité antioxydant et qu'une

hyperbilirubinémie légère pourrait avoir des effets positifs sur la santé. En outre, plusieurs études épidémiologiques ont également révélé que des concentrations sériques de bilirubine plus élevées dans les limites physiologiques étaient associées à une diminution du risque d'hypertension, d'obésité, de diabète sucré, du développement et de la progression de l'insuffisance rénale chronique (IRC). Ces résultats indiquent le rôle impératif de la bilirubine dans la physiologie humaine (Tsai et Tarng, 2019).

5. Dosage de Cholestérol

5.1. Résultats

Le Cholestérol plasmatique de chaque volontaire est dosé avant, pendant et après deux mois de consommation de curcuma et les résultats sont représentés dans le tableau X.

Tableau X : Teneurs plasmatiques en cholestérol chez les volontaires

Volontaire	Sexe	Age	IMC	Cholestérol (g/l)		
				Avant la consommation	Après un mois de consommation	Après deux mois de consommation
1	Femme	20	23.15	1.60	1.40	1.36
2	Femme	54	24.14	2.24	2.22	1.98
3	Femme	41	26.67	2.42	2.24	2.23
4	Femme	23	23.31	1.57	1.60	1.47
5	Femme	24	30.43	1.61	1.60	1.55
6	Femme	25	24.01	1.87	1.88	1.82
7	Femme	44		1.98	1.68	1.85
8	Femme	23	20.43	1.93	1.83	1.78
9	Femme	24	23.01	1.55	1.50	1.40
10	Femme	46	26.06	1.69	2.13	1.87
Moyenne				1,85±0.30	1,81±0.30	1,72±0.27

Les moyennes des concentrations en cholestérol calculées sont représentées dans la figure 20.

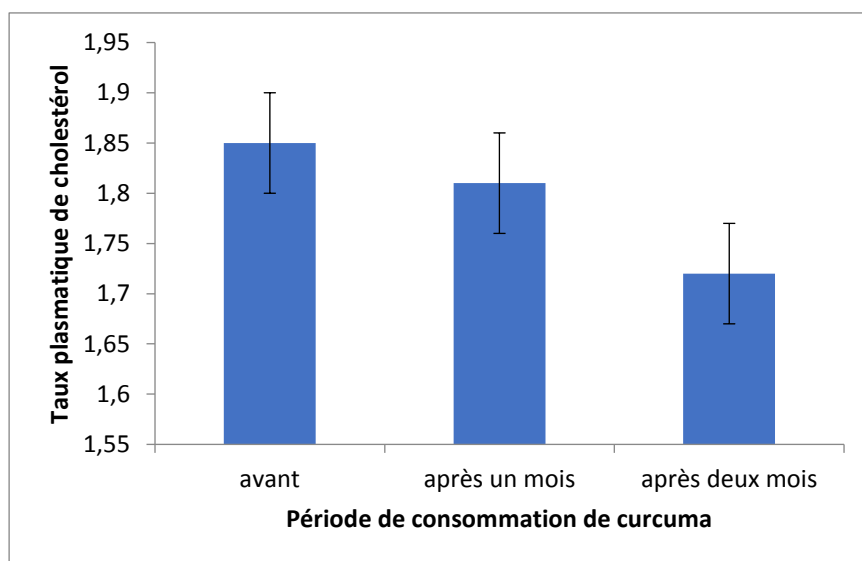


Figure 20 :
Evolution des taux plasmatiques de cholestérol durant la consommation de curcuma

Le tableau X fait constater que les concentrations de cholestérol dosées chez les dix volontaires sont comprises entre 1.55 et 2.42, 1.40 et 2.24 puis entre 1.36 et 2.23 et ceci respectivement avant la consommation de curcuma, après un mois puis deux mois de consommation.

L'examen de tableau révèle également que pour neuf volontaires, il s'agit d'une régression régulière en cette molécule. La dixième montre une augmentation de 1.69 à 2.13 puis à 1.87 g/l (tableau X).

Compte aux moyennes, on observe d'après la figure 20, la diminution des concentrations plasmatiques de cholestérol de 1.85 ± 0.30 à 1.81 ± 0.30 puis à $1,72 \pm 0.27$ à la fin de l'expérience (figure 20).

5.2. Discussion

Le cholestérol est une molécule lipophile essentielle, elle fonctionne comme précurseur dans la synthèse de la vitamine D, d'hormones stéroïdes et d'hormones sexuelles, et également il est un constituant du sel biliaire, qui est utilisé dans la digestion pour faciliter l'absorption des vitamines liposolubles A, D, E et K (Huff et Jialal, 2018). Alors que l'augmentation du taux de cholestérol dans le sang, qui est régie par

l'absorption, la synthèse, le stockage et l'excrétion est l'un des principaux facteurs de risque conduisant au développement des maladies cardiovasculaires (Kim et Kim, 2010).

L'augmentation ou la diminution des concentrations en cholestérol en dehors de la fourchette physiologique est liée aux certaines pathologie. En effet, Huff et Jialal (2018) ont signalé que les taux plasmatiques de cholestérol mais aussi des triglycérides (TG) diminuent considérablement chez les patients présentant une hépatite grave et une insuffisance hépatique en raison de la réduction de la biosynthèse des lipoprotéines.

Cependant, en cas des maladies cholestatiques au stade terminal, les taux de cholestérol libre, de phospholipides et parfois aussi de triglycérides témoignent une augmentation remarquable (Studenik, 2000).

Notre étude montre la diminution de taux moyen de cholestérol mais restent toujours dans les limites physiologiques comprises entre 1.4 et 2.2 g/l. Cet résultat concorde celle de Yiu et *al.*, (2011), qui ont prouvé dans une étude que la consommation de curcuma, diminue significativement le cholestérol plasmatique total des rats hypercholestérolémiques et de la quantité totale de lipides hépatiques. Les résultats moléculaires montrent que les rats nourris avec un régime riche en cholestérol supplémenté d'un extrait de curcuma présentaient une augmentation significative de l'expression des récepteurs du cholestérol, de 7 α -hydroxylase, de l'héméoxgénase 1 et des lipoprotéines de faible densité, mais une diminution significative des récepteurs de 3-hydroxy-3-méthylglutaryl-CoA réductase par rapport aux rats recevant un régime alimentaire normal ou riche en cholestérol sans administration de curcumine. Ces constatations suggèrent que le curcuma prévient l'hypercholestérolémie et la formation de foie gras par la modulation de l'expression des enzymes qui jouent un rôle important dans le métabolisme du cholestérol.

Par fois la diminution de taux de cholestérol est précédé par une augmentation temporaire comme s'est remarqué chez les volontaires cinq et dix. Cette fluctuation est interprétée par Rao et *al.* (1970) montrant que, la curcumine chez des rats normaux et des rats hypercholestérolémiques, provoque un drainage biliaire et une réduction du cholestérol tissulaire, traduit transitoirement par une augmentation plasmatique puis une excrétion fécale des acides biliaires et du cholestérol.

Kim et Kim (2010), suggérant que la curcumine agit en empêcher l'absorption du cholestérol et des lipides en perturbant la formation de micelles et en favorisant l'excrétion fécale des stéroïdes totaux et des acides biliaires.

6. Dosage des triglycérides

6.1. Résultats

Après avoir dosé les triglycérides dans les plasmas des volontaires avant et après qu'ayant consommé le curcuma, on a enregistré les concentrations obtenus dans le tableau XI.

Tableau XI : Teneurs plasmatiques en triglycérides chez les volontaires

Volontaire	Sexe	IMC	Triglycérides (g/l)		
			Avant la consommation	Après un mois de consommation	Après deux mois de consommation
1	femme	23.15	0.81	0.29	
2	femme	24.14	0.72	0.68	0.60
3	femme	26.67	0.74	0.75	0.70
4	femme	23.31	0.44	0.55	0.41
5	femme	30.43	0.52	0.47	0.38
6	femme	24.01	0.37	0.40	0.30
7	femme	25.1	0.52	0.62	0.65
8	femme	20.43	0.50	0.41	0.57
9	femme	23.01	0.45	0.58	0.63
10	femme	26.06	0.74	0.64	
Moyenne			0,58±0.15	0,54±0.14	0,53±0.15

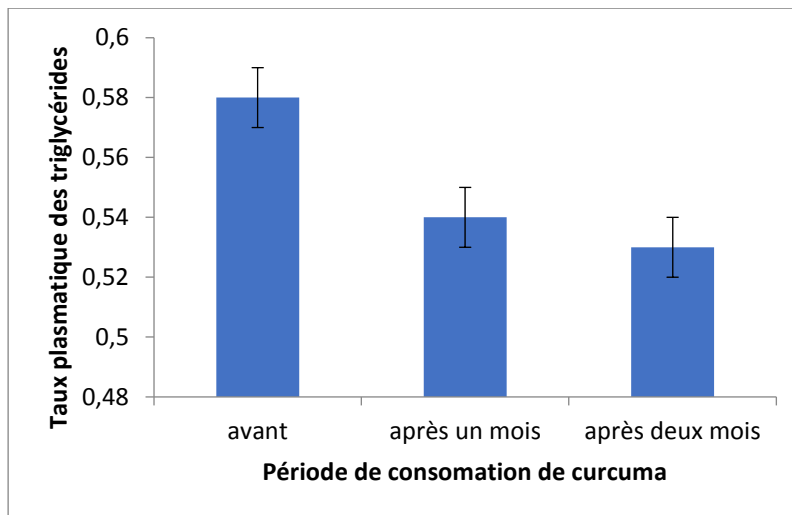


Figure 21 : Evolution des taux plasmatiques des triglycérides durant la consommation de curcuma

Il est montré à partir de tableau XI, que les teneurs plasmatiques en triglycérides sont influencées par la consommation de curcuma, il s'agit d'une diminution, par fois importante avec des teneurs qui passent de 0.81 à 0.29 g/l ou faible comme chez le troisième volontaire dont ses concentrations varient de 0.74 à 0.70 g/l.

Trois sujets exhibent l'augmentation de leurs taux plasmatiques en triglycérides

Concernant les valeurs moyennes des teneurs en ces molécules, il apparait une légère diminution allant de 0.58 ± 0.15 à 0.54 ± 0.14 puis à $0,53 \pm 0.14$ g/l (figure 21).

6.2. Discussion

Les triglycérides (TG) sont les lipides de réserve. Ils sont apportés par l'alimentation ou sont produits dans les hépatocytes. Leur hydrolyse donne des acides gras non estérifiés (AGNE), qui sont utilisés par le muscle en cas des efforts modérés (Belier et Michaux, 2007).

Une augmentation de la concentration sérique des triglycérides peut être le signe d'une hyperlipémie, une cholestase, une pancréatite, une entéropathie exsudative, un syndrome néphrotique, ou par l'administration de certains types des médicaments tel que les glucocorticoïdes (Cornus, 2010).

Serairi et *al.*, (2014), ont fait une étude pour examiner l'effet protecteur et curatif du curcuma sur l'hépatotoxicité induite par le tétrachlorure de carbone (CCl_4) chez le rat.

Les résultats montrent que le CCl₄ induit une augmentation significative des lipides sériques et le traitement par le curcuma améliore le profil lipidique.

D'après Sahebkar (2014), les curcuminoïdes réduisent l'accumulation de graisse hépatique et préviennent la stéatose en régulant négativement les facteurs lipogénèse et l'activation de la signalisation par la protéine kinase activée par l'AMPC dans le foie. Les curcuminoïdes réduisent également les biomarqueurs de l'inflammation systémique et activent le alpha et gamma (PPAR- α et PPAR- γ). En raison de l'interaction des curcuminoïdes avec de multiples cibles, notamment PPAR- α , PPAR- γ et la lipoprotéine lipase (LPL), ils devraient affecter à la fois la synthèse et le catabolisme des lipoprotéines riches en triglycérides. L'augmentation de l'expression et de l'activité de la LPL par PPAR- α , impliqués dans l'hydrolyse des triglycérides circulants, contribuant ainsi à la diminution de leur taux plasmatique (Blanquart et *al.*, 2004).

Nos résultats trouvent leur concordance sur l'effet diminuant de triglycérides suite à l'administration de curcuma ceux précédents. Bien que, les concentrations mesurées chez certains volontaires sont sous les normes comprises entre 0,60 à 1,65 g/l, la consommation de curcuma affaiblit encore leur statut triglycéridique. On suggère ainsi, que le curcuma a un effet diminuant et non pas régulatrice des teneurs en ces molécules.

Et également nos résultats marquent la diminution de la concentration des triglycérides après la consommation de curcuma.

Conclusion et perspectives

Conclusion

L'enjeu de notre travail réside sur l'étude de l'effet de l'épice curcuma (*Curcuma Longa*) sur l'épuration hépatique.

Afin d'accomplir notre objectif, nous nous sommes pensé à effectuer un bilan hépatique chez dix volontaires sains après avoir consommés le curcuma pendant deux mois.

Le bilan hépatique comprenant le dosage colorimétrique de certains enzymes liées au fonctionnement hépatiques à savoir les gamma-glutamyl transférases, les phosphatases alcalines et les transaminases. D'autres molécules dont leurs taux indiquent l'état de foie, ces molécules sont la bilirubine totale et directe, le cholestérol et les triglycérides dosés également colorimétriquement.

Les résultats amenés par le dosage de ces paramètres présentent une variation des concentrations des paramètres étudiés suite de consommation de curcuma pendant deux mois. En effet, les taux des phosphatases alcalines de l'alanine amino-transférase de l'aspartate amino-transférase, de cholestérol et des triglycérides exhibent tous une diminution.

Cependant, la bilirubine totale et directe témoigne une augmentation de leur taux.

Les résultats obtenus indiquent que la consommation de *Curcuma Longa* en poudre, peut avoir un effet préventif contre les maladies hépatiques par la détoxification du foie.

Perspectives

On souhaite pour des prochaines études,

D'augmenter la population des volontaires pour rendre le travail statiquement favorable.

De doser d'autres molécules dont leur taux confirme plus l'état de foie. Comme l'albumine, les enzymes impliquées contre le stress oxydatif et les marqueurs l'inflammation.

De rajouter avec le curcuma un adjuvant qui augmente leur biodisponibilité comme le poivre noir.

Références bibliographiques

Aggarwal, B. B., Kumar, A., & Bharti, A. C. (2003). Anticancer potential of curcumin: preclinical and clinical studies. *Anticancer research*, 23(1/A), 363-398.

Ahmed, K. M., Gupta, B. M., & Gupta, R. (2018). Curcuma longa (Medicinal Plant) Research: A Scientometric Assessment of Global Publications Output during 1997-2016. *Pharmacognosy Journal*, 10(5).

Alkozai, E. M., Lisman, T., Porte, R. J., & Nijsten, M. W. (2014). Early elevated serum gamma glutamyl transpeptidase after liver transplantation is associated with better survival. *F1000Research*, 3.

Amalraj, A., Pius, A., Gopi, S., & Gopi, S. (2017). Biological activities of curcuminoids, other biomolecules from turmeric and their derivatives—A review. *Journal of traditional and complementary medicine*, 7(2), 205-233.

Anand, P., Sundaram, C., Jhurani, S., Kunnumakkara, A. B., & Aggarwal, B. B. (2008). Curcumin and cancer: an “old-age” disease with an “age-old” solution. *Cancer letters*, 267(1), 133-164.

Asrani, S. K., Devarbhavi, H., Eaton, J., & Kamath, P. S. (2018). Burden of liver diseases in the world. *Journal of hepatology*.

Aygun, F., Kirkoc, R., Aygun, D., & Cam, H. (2018). Gamma Glutamyl Transferase and Uric Acid Levels Can Be Associated with the Prognosis of Patients in the Pediatric Intensive Care Unit. *Children*, 5(11), 147.

Beaugerie, L., Sokol, H., Aubé, C., Marc, B., Guillaume, C., Jean-Charles, D., ... & Mehdi, K. (2014). *Les fondamentaux de la pathologie digestive: Enseignement intégré-Système digestif*. Elsevier Health Sciences.

Bergmeyer, H. U., Scheibe, P., & Wahlefeld, A. W. (1978). Optimization of methods for aspartate aminotransferase and alanine aminotransferase. *Clinical chemistry*, 24(1), 58-73.

Berthélémy, S. (2015). L'hypothyroïdie, un trouble sous surveillance. *Actualités Pharmaceutiques*, 54(545), 37-40.

Blanquart, C., Fruchart, J. C., Staels, B., & Glineur, C. (2004). PPAR α (peroxisome proliferator-activated receptor alpha) un récepteur nucléaire impliqué dans la régulation du métabolisme des lipides et des lipoprotéines ainsi que dans la réponse inflammatoire. *Actualités néphrologiques Jean Hamburger*, 19-31.

Boullard, B. (2001). *Plantes médicinales du monde: réalités & croyances*. Estem.

Bradley, S. E., Ingelfinger, F. J., Bradley, G. P., & Curry, J. J. (1945). Estimation of hepatic blood flow in man. *J. Clin. Invest*, 24, 890.

Chattopadhyay, I., Biswas, K., Bandyopadhyay, U., & Banerjee, R. K. (2004). Turmeric and curcumin: Biological actions and medicinal applications. *CURRENT SCIENCE-BANGALORE*, 87, 44-53.

Cheikh Ali, Z. (2012). *Études chimiques et biologiques d'Aframomum sceptrum (Zingiberaceae) et de la curcumine* (Doctoral dissertation, Paris 11).

Ciacio, O., & Castaing, D. (2015). Le foie et les voies biliaires: anatomie. *Centre Hépatobiliaire Paul Brousse*.

Clark, V. L., & Kruse, J. A. (1990). Clinical methods: the history, physical, and laboratory examinations. *Jama*, 264(21), 2808-2809.

Cornus, J. (2010). *Valeurs usuelles en biochimie sérique chez le cheval selle Français: Données du laboratoire biochimique de l'ENVA* (Doctoral dissertation, Thèse de Médecine Vétérinaire, Université d'Alfort, France).

Dali Youcef, M. (2013). *Détermination de quelques marqueurs hépatiques chez les agriculteurs exposés aux pesticides dans la région de Tlemcen* (Doctoral dissertation).

Deshpande, U. R., Gadre, S. G., Raste, A. S., Pillai, D., Bhide, S. V., & Samuel, A. M. (1998). Protective effect of turmeric (*Curcuma longa* L.) extract on carbon tetrachloride-induced liver damage in rats. *Indian journal of experimental biology*, 36(6), 573-577.

DiSilvestro, R. A., Joseph, E., Zhao, S., & Bomser, J. (2012). Diverse effects of a low dose supplement of lipidated curcumin in healthy middle aged people. *Nutrition journal*, 11(1), 79.

Ditisheim, S., Goossens, N., Spahr, L., & Hadengue, A. (2012). Coagulation et cirrhose: un nouveau regard. *Revue médicale suisse*, (352), 1652.

Dohare, P., Garg, P., Jagannathan, N. R., & Ray, M. (2008). Neuroprotective efficacy and therapeutic window of curcuma oil: in rat embolic stroke model. *BMC complementary and alternative medicine*, 8(1), 55.

El-Agamy, D. S. (2010). Comparative effects of curcumin and resveratrol on aflatoxin B 1-induced liver injury in rats. *Archives of toxicology*, 84(5), 389-396.

Farzaei, M., Zobeiri, M., Parvizi, F., El-Senduny, F., Marmouzi, I., Coy-Barrera, E., ... & Abdollahi, M. (2018). Curcumin in liver diseases: A systematic review of the cellular mechanisms of oxidative stress and clinical perspective. *Nutrients*, 10(7), 855.

Fasce, C. F. (1982). Serum Cholesterol determined colorimetrically with enzyme. *Clin chem*, 18, 901.

Feverly, J. (2008). Bilirubin in clinical practice: a review. *Liver International*, 28(5), 592-605.

Fossati, P., & Prencipe, L. (1982). Enzymatic determination of triglycerides. *Clin. Chem*, 28, 2077.

Frevert U., Engelmann S., Zougbedé S., Stange J. (2010). Sporozoite Infection of Liver, *PLoS Biology*

García-Niño, W. R., & Pedraza-Chaverri, J. (2014). Protective effect of curcumin against heavy metals-induced liver damage. *Food and Chemical Toxicology*, *69*, 182-201.

Ghadir, M. R., Riahin, A. A., Havaspour, A., Nooranipour, M., & Habibinejad, A. A. (2010). The relationship between lipid profile and severity of liver damage in cirrhotic patients. *Hepatitis monthly*, *10*(4), 285.

Giannini, E. G., Testa, R., & Savarino, V. (2005). Liver enzyme alteration: a guide for clinicians. *Cmaj*, *172*(3), 367-379.

Girish, C., Koner, B. C., Jayanthi, S., Ramachandra Rao, K., Rajesh, B., & Pradhan, S. C. (2009). Hepatoprotective activity of picroliv, curcumin and ellagic acid compared to silymarin on paracetamol induced liver toxicity in mice. *Fundamental & clinical pharmacology*, *23*(6), 735-745.

Grant DM (1991). Detoxification pathways in the liver. *Journal of Inheritable Metabolic Diseases*. *14* (4): 421-30

Gu, X., & Manautou, J. E. (2012). Molecular mechanisms underlying chemical liver injury. *Expert reviews in molecular medicine*, *14*.

Guyader, D. (2005). Semiologie biologique hépatique. Univ-Rennes1-Poycopié Médecine M2-Sémiologie du Foie et des Voies Biliaires

Haïne, C. (2015). *Iatrogénie et fonctions hépatiques* (Doctoral dissertation, éditeur inconnu).

Hassanipour, S., Mohammadzadeh, M., Mansour-Ghanaei, F., Fathalipour, M., Joukar, F., Salehiniya, H., ... & Arab-Zozani, M. (2019). The incidence of hepatocellular carcinoma in Iran from 1996 to 2016: a systematic review and meta-analysis. *Journal of gastrointestinal cancer*, *50*(2), 193-200.

Haussamen T.U. et al (1977). Phosphatasealacaline. *Clinica Chemica Acta* *35*:271-273

Helal, E. G., El-Sayed, R. A., Gomaa, M. H., & El-Gamal, M. S. (2017). Effects of Some Food Additives on Some Biochemical Parameters in Young Male Albino Rats and the Ameliorative Role of Royal Jelly. *Egyptian Journal of Hospital Medicine*, *67*(2).

Hendriks, H. F., Elhanany, E., Brouwer, A., de Leeuw, A. M., & Knook, D. L. (1988). Uptake and processing of [3H] retinoids in rat liver studied by electron microscopic autoradiography. *Hepatology*, *8*(2), 276-285.

Hijmans van Den Bergh, A. A., & Müller, P. (1916). Über eine direkte und indirekte Diazoreaktion auf Bilirubin. *Biochem. Z.*, *77*, 90.

Huang, X. J., Choi, Y. K., Im, H. S., Yarimaga, O., Yoon, E., & Kim, H. S. (2006). Aspartate aminotransferase (AST/GOT) and alanine aminotransferase (ALT/GPT) detection techniques. *Sensors*, 6(7), 756-782.

Huff, T., & Jialal, I. (2018). Physiology, cholesterol. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.

Ikpeama, A., Onwuka, G. I., & Nwankwo, C. (2014). Nutritional composition of Tumeric (*Curcuma longa*) and its antimicrobial properties. *International J Scien Eng Res*, 5(10), 1085-1089.

Iqbal, M., Sharma, S. D., Okazaki, Y., Fujisawa, M., & Okada, S. (2003). Dietary supplementation of curcumin enhances antioxidant and phase II metabolizing enzymes in ddY male mice: possible role in protection against chemical carcinogenesis and toxicity. *Pharmacology & toxicology*, 92(1), 33-38.

Jansen, P. C. M., & Cardon, D. (Eds.). (2005). *Ressources végétales de l'Afrique tropicale: Colorants et tanins*. Fondation Prota.

Kalakonda, A., & John, S. (2018). Physiology, Bilirubin. In *StatPearls [Internet]*. StatPearls Publishing.

Kamalakkannan, N., Rukkumani, R., Varma, P. S., Viswanathan, P., Rajasekharan, K. N., & Menon, V. P. (2005). Comparative effects of curcumin and an analogue of curcumin in carbon tetrachloride-induced hepatotoxicity in rats. *Basic & clinical pharmacology & toxicology*, 97(1), 15-21.

Kaplan, A., & Glucose, K. A. (1984). *Clin Chem The CV Mosby Co. St Louis. Toronto. Princeton*, 436.

Kim, E. E., & Wyckoff, H. W. (1991). Reaction mechanism of alkaline phosphatase based on crystal structures: two-metal ion catalysis. *Journal of molecular biology*, 218(2), 449-464.

Kim, M., & Kim, Y. (2010). Hypocholesterolemic effects of curcumin via up-regulation of cholesterol 7 α -hydroxylase in rats fed a high fat diet. *Nutrition research and practice*, 4(3), 191-195.

Kim, S. W., Ha, K. C., Choi, E. K., Jung, S. Y., Kim, M. G., Kwon, D. Y., ... & Kim, S. Y. (2013). The effectiveness of fermented turmeric powder in subjects with elevated alanine transaminase levels: a randomised controlled study. *BMC complementary and alternative medicine*, 13(1), 58.

Kmieć, Z. (2001). Hepatic Stellate Cells. In *Cooperation of Liver Cells in Health and Disease* (pp. 29-39). Springer, Berlin, Heidelberg.

Koolman, J., & Röhm, K. (1994). *Atlas de poche de biochimie*. Paris: FlammarionMédecine. *Sciences*.

Kumar, A., Dora, J., & Singh, A. (2011). A review on spice of life Curcuma longa (turmeric). *Int J Appl Biol Pharm Tech*, 2(4), 371-379. *medica*, 77(06), 672-678.

LeCluyse, E. L., Witek, R. P., Andersen, M. E., & Powers, M. J. (2012). Organotypic liver culture models: meeting current challenges in toxicity testing. *Critical reviews in toxicology*, 42(6), 501-548.

LOSSER, Marie-Reine et PAYEN, Didier. Mechanisms of liver damage. In : Seminars in liver disease. © 1996 by Thieme Medical Publishers, Inc., 1996. p. 357-367.

Lowe, D., John, S., Kent, K., & Rebedew, D. (2018). Alkaline phosphatase. *StatPearls*.

Lum, G., & Gambino, S. R. (1972). Serum gamma-glutamyl transpeptidase activity as an indicator of disease of liver, pancreas, or bone. *Clinical Chemistry*, 18(4), 358-362.

Malarkey, D. E., Johnson, K., Ryan, L., Boorman, G., & Maronpot, R. R. (2005). New insights into functional aspects of liver morphology. *Toxicologic pathology*, 33(1), 27-34.

Malloy, H. T., & Evelyn, K. A. (1937). The determination of bilirubin with the photoelectric colorimeter. *J Biol Chem*, 119(2), 481-490.

Maronpot, R. R., Yoshizawa, K., Nyska, A., Harada, T., Flake, G., Mueller, G., ... & Ward, J. M. (2010). Hepatic enzyme induction: histopathology. *Toxicologic pathology*, 38(5), 776-795.

Mony, C., & Duclos-Vallée, J. C. (2014). Les fonctions du foie. *Centre Hépatobiliaire Paul Brousse*.

Naik, R. S., Mujumdar, A. M., & Ghaskadbi, S. (2004). Protection of liver cells from ethanol cytotoxicity by curcumin in liver slice culture in vitro. *Journal of ethnopharmacology*, 95(1), 31-37.

Naudot, M. (2013). *Caractérisation par imagerie en temps réel de cultures cellulaires hépatiques en biopuces microfluidiques*(Doctoral dissertation, Compiègne).

Nordlie, R. C., Foster, J. D., & Lange, A. J. (1999). Regulation of glucose production by the liver. *Annual review of nutrition*, 19(1), 379-406.

Obeng-Gyasi, E., Armijos, R., Weigel, M., Filippelli, G., & Sayegh, M. (2018). Hepatobiliary-related outcomes in US adults exposed to lead. *Environments*, 5(4), 46.

Otuechere, C. A., Abarikwu, S. O., Olateju, V. I., Animashaun, A. L., & Kale, O. E. (2014). Protective effect of curcumin against the liver toxicity caused by propanil in rats. *International scholarly research notices*, 2014.

Perrone, D., Ardito, F., Giannatempo, G., Dioguardi, M., Troiano, G., Lo Russo, L., ... & Lo Muzio, L. (2015). Biological and therapeutic activities, and anticancer properties of curcumin. *Experimental and therapeutic medicine*, 10(5), 1615-1623.

Pinart, M., Kunath, F., Lieb, V., Tsaour, I., Wullich, B., Schmidt, S., & German Prostate Cancer Consortium. (2018). Prognostic models for predicting overall survival in metastatic castration-resistant prostate cancer: a systematic review. *World journal of urology*, 1-23.

Rani, S. S., & Saxena, N. (2013). Udaysree: Antimicrobial Activity of Black Pepper (*Piper nigrum* L.). *Global Journal of Pharmacology*, 7(1), 87-90.

Rao, D. S., Sekhara, N. C., Satyanarayana, M. N., & Srinivasan, M. (1970). Effect of curcumin on serum and liver cholesterol levels in the rat. *The Journal of nutrition*, 100(11), 1307-1315.

Reece, W. O. (1991). *Physiology of domestic animals*. Lea & Febiger.

Reimund, J. M. (2002). Stress oxydant au cours des syndromes inflammatoires chroniques. *Nutrition clinique et métabolisme*, 16(4), 275-284.

Reyes-Gordillo, K., Segovia, J., Shibayama, M., Vergara, P., Moreno, M. G., & Muriel, P. (2007). Curcumin protects against acute liver damage in the rat by inhibiting NF- κ B, proinflammatory cytokines production and oxidative stress. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-General Subjects*, 1770(6), 989-996.

Richmond, W. (1973). Preparation and properties of a cholesterol oxidase from *Nocardia* sp. and its application to the enzymatic assay of total cholesterol in serum. *Clinical chemistry*, 19(12), 1350-1356.

Romagnoli, M., Séveno, C., Bataille, R., & Barillé-Nion, S. (2008). Survivine en cancérologie-Aspects moléculaires et applications thérapeutiques. *médecine/sciences*, 24(10), 821-827.

Rosenbaum, J., Mavier, P. et Dhumeaux, D. (1991). Interactions cellulaires dans le foie. *médecine/sciences*, 7 (2): 110-117.

Sabale, P., Modi, A., & Sabale, V. (2013). *Curcuma longa* Linn. A phytochemical and phytopharmacological review. *Research Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 5(2), 59.

Sahebkar, A. (2014). Curcuminoids for the management of hypertriglyceridaemia. *Nature Reviews Cardiology*, 11(2), 123.

Salvioli, S., Sikora, E., Cooper, E. L., & Franceschi, C. (2007). Curcumin in cell death processes: a challenge for CAM of age-related pathologies. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 4(2), 181-190.

Saxena, B., & Sharma, S. (2015). Food color induced hepatotoxicity in Swiss albino rats, *Rattus norvegicus*. *Toxicology international*, 22(1), 152.

Serairi, R., Msilini, N., Jameleddine, S., & Ksouri, R. (2014). P102: Effets préventifs et curatifs du Curcuma Longa sur l'hépatotoxicité induite par le tétrachlorure de carbone chez le rat. *Nutrition Clinique et Métabolisme*, 28, S121.

Sharma, U., Pal, D., & Prasad, R. (2014). Alkaline phosphatase: an overview. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 29(3), 269-278.

Siby M. Sidi. (2008). Etude de la variation des paramètres biochimiques et hématologiques dans le district de Bamako.

Singh, A., Bhat, T. K., & Sharma, O. P. (2011). Clinical Biochemistry of Hepatotoxicity. *J Clinic Toxicol* S4: 001. doi: 10.4172/2161-0495. S4-001 *J Clinic Toxicol Clinical Pharmacology: Research & Trials* ISSN: 2161-0495 *JCT*, an open access journal. *vitro Systems*.

Singh, S. (2007). From exotic spice to modern drug. *Cell*, 130(5), 765-768.

Studenik, P. (2000). Lipid disorders in liver diseases. *Vnitrni lekarstvi*, 46(9), 547-548.

Sturgill, M. G., & Lambert, G. H. (1997). Xenobiotic-induced hepatotoxicity: mechanisms of liver injury and methods of monitoring hepatic function. *Clinical chemistry*, 43(8), 1512-1526.

Szasz, G. (1969). A kinetic photometric method for serum γ -glutamyl transpeptidase. *Clinical chemistry*, 15(2), 124-136.

Tao, L., Li, X., Zhu, H., Gao, Y., Luo, Y., Wang, W., ... & Guo, X. (2013). Association between γ -glutamyl transferase and metabolic syndrome: a cross-sectional study of an adult population in Beijing. *International journal of environmental research and public health*, 10(11), 5523-5540.

Tapsell, L. C., Hemphill, I., Cobiac, L., Sullivan, D. R., Fenech, M., Patch, C. S., ... & Fazio, V. A. (2006). Health benefits of herbs and spices: the past, the present, the future.

Tekin, O., Uraldi, C., Işik, B., Özkara, A., Ardiçoğlu, Y., & Erarslan, E. (2004). Clinical importance of gamma glutamyltransferase in the Ankara-Pursaklar region of Turkey. *Medscape general medicine*, 6(1), 3.

Thapa, B. R., & Walia, A. (2007). Liver function tests and their interpretation. *The Indian Journal of Pediatrics*, 74(7), 663-671.

Tiwari, B. K., Valdramidis, V. P., O'Donnell, C. P., Muthukumarappan, K., Bourke, P., & Cullen, P. J. (2009). Application of natural antimicrobials for food preservation. *Journal of agricultural and food chemistry*, 57(14), 5987-6000.

Trinder, P. (1969). Determination of glucose in blood using glucose oxidase with an alternative oxygen acceptor. *Annals of clinical Biochemistry*, 6(1), 24-27.

Tsai, M. T., & Tarng, D. C. (2019). Beyond a Measure of Liver Function—Bilirubin Acts as a Potential Cardiovascular Protector in Chronic Kidney Disease Patients. *International journal of molecular sciences*, 20(1), 117.

van der Doelen, M. J., Mehra, N., Hermsen, R., Janssen, M. J., Gerritsen, W. R., & van Oort, I. M. (2019). Patient selection for radium-223 therapy in patients with bone metastatic castration-resistant prostate cancer: New recommendations and future perspectives. *Clinical genitourinary cancer*, 17(2), 79-87.

Walters, M. I., & Gerarde, H. W. (1970). An ultramicromethod for the determination of conjugated and total bilirubin in serum or plasma. *Microchemical Journal*, 15(2), 231-243.

Yiu, W. F., Kwan, P. L., Wong, C. Y., Kam, T. S., Chiu, S. M., Chan, S. W., & Chan, R. (2011). Attenuation of fatty liver and prevention of hypercholesterolemia by extract of *Curcuma longa* through regulating the expression of CYP7A1, LDL-receptor, HO-1, and HMG-CoA reductase. *Journal of Food Science*, 76(3), H80-H89.

Young, A., & Pestaner, D. L. (1975). Determination of triglyceride in serum. *Clin. Chem*, 21, 5-7.

Zmrzljak, U. P., & Rozman, D. (2012). Circadian regulation of the hepatic endobiotic and xenobiotic detoxification pathways: the time matters. *Chemical research in toxicology*, 25(4), 811-824.

Annexe

Annexe 01 : La centrifugeuse



Annexe 02 : L'autoclave



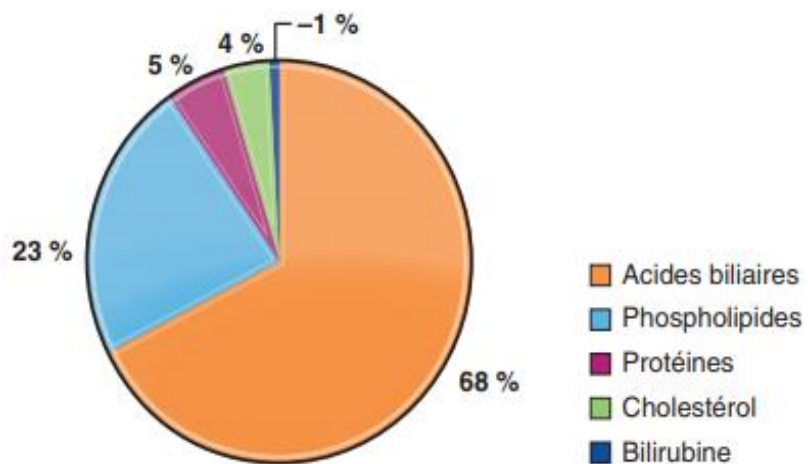
Annexe 03 : Le spectrophotomètre



Annexe 04 : L'appareil de l'automate



Annexe 05 : Composition de la bile



Thème : Contribution à l'étude de l'effet hépato-épuratif de curcuma

Résumé :

L'objectif de notre étude vise à montrer l'impact de l'administration de curcuma sur le bilan hépatique. Leur réalisation est effectuée par le dosage des paramètres biochimique liés au fonctionnement hépatiques chez des volontaires ayant consommés le curcuma pendant deux mois. Les paramètres analysés sont les gamma glutamyl transférase (GGT), les phosphatases alcalines, les transaminases (aspartate aminotransférase 'ASAT' et l'alanine aminotransférase 'ALAT'), le cholestérol, les triglycérides et la bilirubine totale et directe. Les dosages sont effectués avant et après d'un mois puis deux mois de la consommation quotidienne de 1.5 g du curcuma en poudre.

Nos résultats montrent la diminution de la majorité des paramètres dosés. En effet, les concentrations moyennes de GGT sont diminuées de 16.9 ± 5.58 à 14.5 ± 5.74 UI/l, celles des phosphatases alcalines de 162.2 ± 33.72 à 146.9 ± 39.08 . Alors que, les transaminases sont passées de 22.6 ± 8.51 à 16.8 ± 2.33 pour l'ASAT et de 8.2 ± 4.73 à 7.8 ± 2.52 pour l'ALAT.

Les paramètres lipidiques ont également exhibé une réduction allant de 1.85 ± 0.30 à 1.72 ± 0.27 g/l pour le cholestérol et de 0.58 ± 0.15 à 0.53 ± 0.15 g/l pour les triglycérides. Le seul paramètre qu'ayant témoigné leur augmentation est la bilirubine, qui passe de 24.58 à 3.1 ± 1.35 mg/l pour la bilirubine totale et de 2.4 ± 1.59 à 1.71 ± 0.014 mg/l pour la bilirubine directe.

Ces résultats convergent vers l'affirmation de l'effet hépato-épuratif de curcuma

Mots clés : Curcuma, foie, bilan hépatique, effet hépato-épuratif

Theme: Contribution to the study of the hepato-epurative effect of turmeric

Abstract:

The objective of our study is to show the impact of turmeric administration on liver function. Their realization is carried out by the determination of biochemical parameters related to liver function in volunteers who have consumed turmeric for two months. The parameters analyzed are gamma glutamyl transferase (GGT), alkaline phosphatases, transaminases (aspartate aminotransferase (ASAT) and alanine aminotransferase (ALAT), cholesterol, triglycerides and total and direct bilirubin. The dosages are made before and after one month and then two months of daily consumption of 1.5 g of turmeric powder.

Our results show the decrease in the majority of the dosed parameters. Indeed, the average concentrations of GGT are reduced from 16.9 ± 5.58 to 14.5 ± 5.74 UI/l, those of alkaline phosphatases from 162.2 ± 33.72 to 146.9 ± 39.08 , while transaminases have decreased from 22.6 ± 8.51 to 16.8 ± 2.33 for ASAT and from 8.2 ± 4.73 to 7.8 ± 2.52 for ALAT.

The lipid parameters also showed a reduction from 1.85 ± 0.30 to 1.72 ± 0.27 g/l for cholesterol and from 0.58 ± 0.15 to 0.53 ± 0.15 g/l for triglycerides. The only parameter that their increase has shown is bilirubin, which increases from 24.58 to 3.1 ± 1.35 mg/l for total bilirubin and from 2.4 ± 1.59 to 1.71 ± 0.014 mg/l for direct bilirubin.

These results converged towards the affirmation of the hepato-epurative effect of turmeric.

Keywords: Turmeric, liver, liver test, hepatic effect, hepato-epurative effect

الموضوع : المساهمة في دراسة تأثير الكركم على تنقية الكبد.

الملخص

الهدف من دراستنا هو إظهار تأثير تناول الكركم على اختبارات وظائف الكبد ويتم ذلك من خلال تحديد المقاييس الكيميائية الحيوية المتعلقة بوظيفة الكبد لدى المتطوعين الذين تناولوا الكركم لمدة شهرين. المقاييس التي تم تحليلها هي غاما جلوتاميل ترانسفيراز (GGT)، الفوسفاتاز القلوي (PAL)، الترانساميناز (الأسبارتات أمينوترنفرز "ASAT" والألانين أمينو ترانسفيراز "ALAT")، الكوليسترول، الدهون الثلاثية و البيليروبين الكلي والمباشر. يتم إجراء هذه التحاليل قبل وبعد شهر واحد ثم شهرين من الاستهلاك اليومي من 1.5 غرام من مسحوق الكركم.

تظهر نتائجنا إنخفاض في متوسط تركيز غاما جلوتاميل ترانسفيراز (GGT) بنسبة 16.9 ± 5.58 إلى 14.5 ± 5.74 وحدة دولية/لتر، وتركيزات الفوسفاتاز القلوي (PAL) من 162.2 ± 33.72 إلى 146.9 ± 39.08 بينما انخفضت الترانسامينازات من 22.6 ± 8.51 إلى 16.8 ± 2.33 بالنسبة لـ (ASAT) و 8.2 ± 4.73 إلى 7.8 ± 2.52 بالنسبة لـ (ALAT).

أظهرت أيضاً نتائج الدهون انخفاضاً يتراوح بين 1.85 ± 0.30 و 1.72 ± 0.27 غم / لتر للكوليسترول ومن 0.58 ± 0.15 إلى 0.53 ± 0.15 غم / لتر بالنسبة للدهون الثلاثية. كانت نتائج تحليل البيليروبين هي الوحيدة التي أظهرت الزيادة، حيث ارتفع من 24.58 إلى 3.1 ± 1.35 ملغم / لتر بالنسبة للبيليروبين الإجمالي ومن 2.4 ± 1.59 إلى 1.71 ± 0.014 ملغم / لتر بالنسبة للبيليروبين المباشر.

تقارب هذه النتائج مع تأكيد تأثير تنقية الكبد على الكركم.

الكلمات المفتاحية: الكركم، الكبد، اختبار الكبد، تأثير تنقية الكبد