

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En Vue de l'obtention du diplôme de Master Académique en Sciences biologiques

Spécialité : toxicologie

THEME

**Étude de l'effet protecteur de l'extrait
hydroéthanolique de *Curcuma longa* L. contre les
perturbations comportementales et physiologiques
induites par la codéine chez Les rênnes**

Présenté Par :

Melle BEN ABDALLAH Meriem

Melle KORICHI Bouchra

Melle HENNANA Amani

Devant le jury composé de :

Président: Dr. MEHBOUB Nassima

Examineur: Dr. HOUMRI Naoual

Encadreur : Dr. LAICHE Ammar Touhami

MCA

MCA

MCB

Université d'El-Oued

Université d'El-Oued

Université d'El-Oued

Année universitaire : 2025/2026

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

Remerciements

Avant tout, nous remercions Allah le Tout-Puissant de nous avoir guidées tout au long de nos années d'études, de nous avoir donné la volonté, la patience et le courage, et de nous avoir éclairées sur les voies de la science et du savoir, nous permettant ainsi de mener à bien ce modeste travail de recherche.

Nos sincères remerciements s'adressent en premier lieu à notre encadreur, le **Dr LAICHE Ammar Touhami**, qui a accepté de nous encadrer et qui a fourni un travail supplémentaire pour nous guider tout au long de cette étude, par ses encouragements, sa patience et ses précieux conseils. Nous le prions d'accepter notre profonde gratitude, notre respect et notre entier dévouement.

Nous tenons également à remercier chaleureusement les membres du jury qui ont accepté d'évaluer notre travail et qui ont pris de leur temps pour examiner ce mémoire.

Nos remerciements vont également à toutes les personnes qui ont contribué, de près ou de loin, à la réalisation de ce travail, et notamment :

- L'ensemble des membres du laboratoire de la Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie de l'Université d'El-Oued.
- Tous les enseignants ainsi que l'ensemble du personnel de l'Université Echahid Hamma Lakhdar d'El-Oued, pour leur soutien et la formation qu'ils nous ont apportés tout au long de nos années d'études.
- Les agents de sécurité de la faculté, qui ne nous ont jamais ménagé leur aide et leur disponibilité.

Un grand merci à nos parents. Vous nous avez soutenues et encouragées tout au long de nos études et vous nous avez permis d'arriver jusqu'ici. Sans vous, rien n'aurait été possible.

Enfin, tout ceci n'aurait pas été possible sans le soutien de nos familles et de nos amis. Merci pour tout.

Dédicace

Louange à Dieu qui a éclairé mon chemin de Sa lumière et m'a facilité ce que je pensais difficile. Je Lui demande de rendre ce travail sincère pour Son noble visage et bénéfique dans ce monde et dans l'au-delà.

À mon père, feu **El Djoumouï Ben Abdallah...**

À celui qui est absent de mes yeux mais toujours présent dans mon cœur, à mon cher père, que Dieu lui fasse miséricorde.

Je t'offre le fruit de mes efforts et de mon travail, et je demande à Dieu d'élever ton rang au Paradis et de faire parvenir jusqu'à toi la lumière de ce succès. Mes prières pour toi ne cesseront jamais tant que je vivrai.

Que Dieu t'accorde Sa vaste miséricorde.

À ma mère, **Fatma Ben Abdallah...**

À ma mère qui a été pour moi à la fois mère et père, et un véritable soutien, portant de lourdes responsabilités après le décès de mon père, que Dieu lui fasse miséricorde, afin que je puisse poursuivre mon chemin vers la réussite.

Aucun mot ne peut exprimer ce que je ressens pour elle, elle est le plus grand bienfait de ma vie.

Qu'Allah la protège et la récompense pour tout.

Je t'aime plus que les mots ne peuvent le dire.

À **Dr Allal Ben Omar...**

Merci pour ton soutien, tes conseils et ta présence à mes côtés malgré tes responsabilités, ton impact a été important dans mon parcours.

Qu'Allah te récompense.

À mes sœurs : **Asma, Nour El Houda et Khadija...**

Vous avez toujours été un véritable soutien et une force dans ma vie.

Merci pour votre présence et votre affection.

À mes frères et beaux-frères : **Ammar, Sid Ahmed, Nadir et Zakaria...**

Vous avez été une véritable famille et un soutien sur lequel je pouvais compter.

Merci pour votre aide et votre présence.

À mon encadreur « **El Aïche Ammar Tehami** », je vous remercie pour vos précieuses orientations et votre soutien constant. Que Dieu vous récompense de la meilleure des récompenses.

À Madame **Saliha Cheihani...**

Merci pour vos précieux conseils, vos orientations et votre accompagnement depuis mes années d'études, ainsi que pour votre soutien constant et vos encouragements permanents.

À **Dr Lachelah Mohamed Amine et Dr Hammana Souhila...**

Merci pour votre aide pendant une période difficile que j'ai traversée durant mon parcours universitaire, ainsi que pour votre soutien, votre patience et votre accompagnement dans l'explication des cours. Votre présence m'a beaucoup aidée à surmonter cette étape.

Votre soutien m'a été précieux et m'a énormément aidée à progresser.

En conclusion, je prie Dieu d'accepter ce travail, de le rendre utile et de récompenser tous ceux qui m'ont soutenue.

Dédicace

« Et leur ultime invocation sera : Louange à Allah, Seigneur des mondes. »

Le parcours n'a pas été court et le chemin n'a pas été pavé de roses, mais je suis arrivée au bout. Louange à Allah qui a facilité les débuts, achevé les fins et nous a permis d'atteindre nos objectifs.

Avec tout mon amour et ma gratitude, je dédie l'obtention de mon diplôme :

À moi-même, ambitieuse avant tout, qui ai commencé avec de l'ambition et terminé avec la réussite.

À ceux dont les prières ont toujours accompagné mon nom, à mon soutien indéfectible et à mon espoir éternel, ma chère famille.

À celui dont je porte le nom avec fierté, à celui qui a retiré les épines de mon chemin afin de me tracer la voie du savoir, mon cher père « Ammar ».

À la main discrète, au cœur tendre et à l'auteure des prières sincères ; tu as été la lumière qui a éclairé mon chemin et la main qui a essuyé ma fatigue. À toi tout mon amour et toute ma reconnaissance, ma chère mère « Zakia ».

À celui qui a été mon soutien à chaque étape de ma vie et la main bienveillante qui ne m'a jamais privée de conseils et d'encouragements, mon cher oncle « Badr Eddine », à son épouse « Marwa » et à leurs enfants, la lumière de mes yeux : « Djilani », « Mohamed Djawad » et « Rital ».

À mes frères et sœurs, que Dieu vous garde toujours comme un soutien solide et inébranlable

À mes frères « Zakaria » et « Kamel », vous demeurerez toujours ma fierté et mon soutien.

À celle qui a été mon soutien à chaque instant et mon refuge permanent, ma chère sœur « Sara ».

À mes sœurs « Rokia » et « Salsabil », toute ma gratitude, mon affection et mon estime.

À l'âme de mon cœur et à la fleur de ma vie, ma petite sœur « Assil ».

À mes sœurs que ma mère n'a pas mises au monde, les épouses de mes frères « Mimouna » et « Mouna ».

À la joie de mon cœur et au bonheur de la famille, les enfants de mes frères : « Ayat », «

Mohamed Laïd » et « Yahya ». Que Dieu vous protège et vous préserve.

À celui qui a été mon soutien durant cette aventure, merci pour ton appui, tes encouragements et ta présence à mes côtés dans chaque moment de fatigue et d'inquiétude. Tes paroles ont été une source d'apaisement et ta présence une motivation précieuse pour continuer. Toute mon affection et ma reconnaissance.

À mon encadreur « El Aïche Ammar Tehami », je vous adresse mes sincères remerciements pour vos précieux conseils, votre disponibilité et votre soutien constant. Qu'Allah vous récompense généreusement.

À mes compagnes de route qui ont partagé ce parcours avec moi et contribué à créer les plus beaux souvenirs, toute ma gratitude, mon affection et mon estime.

Et enfin...

« Celui qui dit : Je suis à sa hauteur, l'obtiendra ; et moi, je suis à sa hauteur, et même si elle refuse, je finirai par l'atteindre. »

Je n'aurais jamais pu accomplir cela sans la grâce et la bénédiction d'Allah. Louange à Allah qui a rempli mon cœur de joie et de bonheur et m'a honorée en me permettant d'atteindre ce moment tant attendu.

Dédicace

Louange à Allah, par amour, gratitude et reconnaissance, au commencement comme à l'achèvement.

« Et leur ultime invocation sera : Louange à Allah, Seigneur des mondes. »

Le parcours n'a pas été court et le chemin n'a pas toujours été facile, mais j'y suis arrivée grâce à Allah et à Son soutien. Louange à Celui qui a facilité les débuts et nous a permis d'atteindre la fin de cette aventure par Sa grâce et Sa générosité.

Je dédie tout d'abord cette réussite à moi-même, à mon ambition qui m'a accompagnée tout au long de ce parcours ; j'ai commencé avec de grands rêves et je termine aujourd'hui avec une réussite dont je suis fière. Je la dédie également à ceux qui ont partagé avec moi les jours de mon parcours universitaire et qui ont été un soutien inestimable à chaque étape.

Puis à mes chers parents, qui ont cheminé à mes côtés tout au long de mes études et qui ont toujours été pour moi une source inépuisable de soutien et d'encouragement.

Aujourd'hui, alors que ma vision se brouille sous l'effet de l'émotion, je dédie le fruit de ma réussite et de l'obtention de mon diplôme à ma chère famille :

À celui dont je porte le nom avec fierté, à celui qui a retiré les épines de mon chemin pour me tracer la voie du savoir, à la lumière qui a éclairé ma route et à la lanterne dont l'éclat ne s'éteint jamais, mon cher père (Omar). Qu'Allah lui accorde une longue vie et le garde toujours comme une couronne au-dessus de ma tête.

À celle qui m'a enseigné les valeurs avant les lettres, à mon ange dans cette vie, à celle dont les prières ont été le secret de ma réussite et la source de ma force, ma chère mère (Noura). Qu'Allah la préserve et la garde comme une bénédiction dans ma vie.

À mes chers frères, vous êtes ma force et mon soutien. Grâce à vous, je suis plus forte et plus confiante. Qu'Allah ne me prive jamais de votre présence.

À mes chères sœurs : Wissal, Jouhayna, Jouaïda, ainsi qu'à mon âme sœur et jumelle de cœur Hanine, merci pour votre amour et votre soutien constant.

À mon grand-père (Mustapha), à mon grand-père (Messaoud), qu'Allah lui fasse miséricorde, à ma grand-mère (Fatima) et à ma grand-mère (Zohra). Qu'Allah accorde une longue vie aux vivants parmi eux et couvre les défunts de Son immense miséricorde.

À tous les membres de mes familles Hanana et Dekhane, à mes oncles, tantes, proches et parents, chacun d'entre vous occupe une place précieuse dans mon cœur.

À mes compagnes de route et de réussite, Bouchra et Meriem, à celles qui ont toujours été à mes côtés lorsque je vacillais. Merci pour votre soutien et pour tous les beaux souvenirs partagés.

À nos honorables enseignants (El Aïche Tehami, Ghaniya Ahmed et Tili Mohamed Laïd), ainsi qu'à nos estimés agents (Khaled, Salah et Mohamed). Vous êtes la lumière du savoir et le pilier du travail. Grâce à vous, les nations progressent et les valeurs s'épanouissent. Toute ma gratitude et mon profond respect pour vos efforts inestimables.

Et enfin..

« Celui qui dit : Je suis capable d'y parvenir, l'atteindra ; et même si elle refuse, je finirai par l'obtenir. »

Cette réussite n'aurait jamais été possible sans la grâce et la bénédiction d'Allah. À Lui la louange, au début comme à la fin, dans l'apparent comme dans le caché.

✍ Amánine

Résumé

Cette étude a pour objectif d'évaluer l'effet protecteur et thérapeutique de l'extrait hydroéthanolique du rhizome de *Curcuma longa* L. (curcuma) sur les troubles comportementaux et le stress oxydatif induits par la codéine chez des souris albinos de souche NMRI. L'extrait a été préparé par macération dans un mélange éthanol-eau (80:20) pendant 24 heures, avec renouvellement du solvant trois fois, suivi d'une évaporation sous pression réduite. Le rendement global d'extraction était de 13,74 %. Les analyses phytochimiques ont mis en évidence la présence de polyphénols, flavonoïdes, tanins, saponosides, alcaloïdes, terpènes et stérols. L'analyse quantitative a révélé des teneurs respectives de $111,73 \pm 2,13$ µg EAG/mg pour les polyphénols, $256,3 \pm 3,47$ µg EQ/mg pour les flavonoïdes et $313,23 \pm 2,96$ µg EC/mg pour les tanins. L'activité antioxydante a été évaluée à l'aide des tests DPPH et FRAP. Les valeurs d'IC₅₀ étaient de $0,95 \pm 0,025$ mg/ml pour l'extrait et de $0,067 \pm 0,008$ mg/ml pour l'acide ascorbique. Les valeurs d'A_{0.5} étaient de $17,95 \pm 0,16$ µg/ml pour l'extrait et de $52,43 \pm 1,10$ µg/ml pour l'acide ascorbique, confirmant le fort pouvoir réducteur de l'extrait. 25 souris mâles (poids : 80–110 g) ont été réparties en cinq groupes expérimentaux : témoin négatif, témoin stressé (codéine 10 mg/jour), *Curcuma* seul (400 mg/kg), *Curcuma* 150 mg/kg après induction par la codéine et *Curcuma* 400 mg/kg après induction par la codéine. Les tests comportementaux, notamment le Forced Swim Test (FST) et le Elevated Plus Maze Test (EPMT), ont montré que l'administration chronique de codéine entraîne une augmentation significative du temps d'immobilité et une préférence pour les bras fermés, traduisant des signes d'anxiété et de dépression. En revanche, les groupes traités par le curcuma, en particulier à la dose de 400 mg/kg, ont présenté une réduction notable du temps d'immobilité et une augmentation du temps passé dans les bras ouverts, indiquant un effet anxiolytique et antidépresseur. Les analyses biologiques ont révélé que l'extrait de *Curcuma* restaure les paramètres hématologiques, tels que les lymphocytes, granulocytes et globules blancs, et améliore les fonctions hépatiques (ASAT, ALAT) et rénales (créatinine, urée).

Mots-clés : Curcuma, Codéine, Dépression, Activité antioxydante, Test comportementaux.

Abstract

This study aims to evaluate the protective and therapeutic effect of the hydroethanolic extract of *Curcuma longa* L. (turmeric) rhizome on behavioral disorders and oxidative stress induced by codeine in NMRI albino mice. The extract was prepared by maceration in an ethanol-water mixture (80:20) for 24 hours, with the solvent renewed three times, followed by evaporation under reduced pressure. The overall extraction yield was 13.74%. Phytochemical analyses revealed the presence of polyphenols, flavonoids, tannins, saponins, alkaloids, terpenes, and sterols. Quantitative analysis showed respective contents of 111.73 ± 2.13 μg GAE/mg for polyphenols, 256.3 ± 3.47 μg QE/mg for flavonoids, and 313.23 ± 2.96 μg CE/mg for tannins. Antioxidant activity was evaluated using DPPH and FRAP assays. The IC_{50} values were 0.95 ± 0.025 mg/ml for the extract and 0.067 ± 0.008 mg/ml for ascorbic acid. The $\text{A}_{0.5}$ values were 17.95 ± 0.16 $\mu\text{g}/\text{ml}$ for the extract and 52.43 ± 1.10 $\mu\text{g}/\text{ml}$ for ascorbic acid, confirming the strong reducing power of the extract. 25 male mice (weight: 80–110 g) were divided into five experimental groups: negative control, stressed control (codeine 10 mg/day), turmeric alone (400 mg/kg), turmeric 150 mg/kg after codeine induction, and turmeric 400 mg/kg after codeine induction. Behavioral tests, specifically the Forced Swim Test (FST) and the Elevated Plus Maze Test (EPMT), showed that chronic administration of codeine leads to a significant increase in immobility time and a preference for closed arms, reflecting signs of anxiety and depression. In contrast, the groups treated with turmeric, particularly at the 400 mg/kg dose, showed a notable reduction in immobility time and an increase in the time spent in the open arms, indicating an anxiolytic and antidepressant effect. Biological analyses revealed that turmeric extract restores hematological parameters, such as lymphocytes, granulocytes, and white blood cells, and improves liver (AST, ALT) and kidney (creatinine, urea) functions.

Keywords: Turmeric, Codeine, Depression, Antioxidant activity, Behavioral tests.

تهدف هذه الدراسة إلى تقييم التأثير الوقائي والعلاجي للمستخلص المائي الكحولي لجذامير نبات الكركم (*Curcuma longa* L.) على الاضطرابات السلوكية والإجهاد التأكسدي المحدث بواسطة الكودايين عند فئران التجارب البيضاء من سلالة (NMRI). تم تحضير المستخلص عن طريق النقع في مزيج من الإيثانول والماء (80:20) لمدة 24 ساعة، مع تجديد المذيب ثلاث مرات، متبوعاً بالتبخير تحت ضغط منخفض. بلغ المردود الإجمالي للاستخلاص 13.74%. أظهرت التحاليل الكيميائية النباتية وجود البوليفينولات، الفلافونويدات، العفص (التانينات)، الصابونيات، القلويدات، التربينات، والستيرويدات. كشف التحليل الكمي عن محتويات بلغت 111.73 ± 2.13 ميكروغرام مكافئ حمض الغاليك/ملغ للبوليفينولات، و 256.3 ± 3.47 ميكروغرام مكافئ كيرسيتين/ملغ للفلافونويدات، و 313.23 ± 2.96 ميكروغرام مكافئ كاتيكين/ملغ للعفص. تم تقييم النشاط المضاد للأكسدة باستخدام اختباري (DPPH) و (FRAP). بلغت قيم التركيز المثبط لنصف الجذور الحرة 0.95 ± 0.025 (IC₅₀) ملغ/مل للمستخلص و 0.008 ± 0.067 ملغ/مل لحمض الأسكوربيك. في حين بلغت قيم (A_{0.5}) 17.95 ± 0.16 ميكروغرام/مل للمستخلص و 52.43 ± 1.10 ميكروغرام/مل لحمض الأسكوربيك، مما يؤكد القوة الإرجاعية العالية للمستخلص. تم تقسيم 25 ذكراً (الوزن: 80-110 غ) إلى خمس مجموعات تجريبية: شاهد سالب، شاهد مجهد (كودايين 10 ملغ/يوم)، كركم لوحده (400 ملغ/كغ)، كركم 150 ملغ/كغ بعد الاستحداث بالكودايين، وكركم 400 ملغ/كغ بعد الاستحداث بالكودايين. أظهرت الاختبارات السلوكية، وتحديدًا اختبار السباحة القسري (FST) واختبار المتاهة المرتفعة على شكل زائد (EPMT)، أن الإعطاء المزمن للكودايين يؤدي إلى زيادة معنوية في وقت الجمود وتفضيل للأذرع المغلقة، مما يعكس علامات القلق والاكتئاب. في المقابل، أظهرت المجموعات المعالجة بالكركم، خاصة عند الجرعة 400 ملغ/كغ، انخفاضاً ملحوظاً في وقت الجمود وزيادة في الوقت المقضي في الأذرع المفتوحة، مما يشير إلى تأثير مضاد للقلق والاكتئاب. كشفت التحاليل البيولوجية أن مستخلص الكركم يستعيد المعايير الدموية، مثل الخلايا اللمفاوية، الخلايا المحببة، وكريات الدم البيضاء، ويحسن وظائف الكبد (ALAT, ASAT) والكلية (الكرياتينين، اليوريا).

الكلمات المفتاحية: الكركم، الكودين، الاكتئاب، النشاط المضاد للأكسدة، الاختبارات السلوكية.

Liste des abréviations

Liste des abréviations

Symbole / Abréviation	Signification
%	Pourcentage
λ	Longueur d'onde
$\pm$	Écart type
μg	Microgramme
μl	Microlitre
g	Gramme
ACTH	Hormone adrénocorticotrope
ALAT (TGP)	Alanine aminotransférase
ASAT (TGO)	Aspartate aminotransférase
ATCC	American Type Culture Collection
BHE	Barrière hémato-encéphalique
CMH	Complexe majeur d'histocompatibilité
COX-2	Cyclooxygénase 2
CRH	Corticotropin-releasing hormone
DPPH	2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle
EDTA	Acide éthylènediamine tétra-acétique
EPMT	Elevated Plus Maze Test
EX	Extrait
Fe^{2+}	Fer ferreux
Fe^{3+}	Fer ferrique
FNS	Numération formule sanguine
FRAP	Ferric reducing antioxidant power
FST	Forced Swimming Test

Sommaire

Remerciements

Dédicace

Résumé

Abstract

الملخص

Liste des abréviations

Sommaire

List de figure

List de tableaux

Introduction

PREMIÈRE PARTIE

SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I Anxiété et Dépression

1.Définition de l'addiction.....	4
2. Distinction entre dépendance physique et dépendance psychique	4
3.Tolérance et hyperalgésie induite par les opioïdes	4
4. La codéine et les opioïdes.....	5
4.1.Définition et caractéristiques de la codéine	5
4.2.Origine et relation avec la morphine.....	6
4.3.Mécanisme d'action.....	6
4.4.Utilisations thérapeutiques	8
4.5.Problématique du mésusage et de la dépendance à la codéine	8
6.Traitements actuels de la dépendance aux opioïdes.....	9
6.1.Traitements pharmacologiques	9
6.2.Thérapies psychologiques et comportementales	10
6.3.Limites des traitements actuels et intérêt des thérapies naturelles	10

Chapitre II

Curcuma (Curcuma longa)

1.Origine botanique et description.....	12
1.1.Classification taxonomique.....	12
1.2.Description morphologique de la plante	13

1.3. Origine géographique et répartition	13
1.4. Partie utilisée	13
1.5. Historique et utilisation traditionnelle.....	13
2. Composition chimique	14
2.1. Curcuminoïdes.....	14
2.2. Huiles essentielles.....	14
2.3. Autres composés.....	15
3. Propriétés biologiques.....	15
3.1. Activité antioxydante.....	15
3.2. Activité anti-inflammatoire	16
3.3. Activité neuroprotectrice	16
4. <i>Curcuma</i> et dépendance aux opioïdes.....	17

DEUXIÈME PARTIE

PARTIE EXPÉRIMENTALE

Chapitre I: Matériel et méthodes

1.. Matériels	20
1.1. Matériel végétal	20
1.2. Substance toxique (Codolique)	20
2. Méthode.....	21
2.1. Séchage et broyage du curcuma.....	21
2.2. Extraction (Méthode de macération).....	21
2.3. Tests phytochimiques	24
2.4. Analyse quantitative	25
2.5. Activité antioxydante.....	26
2.6. Matériel animal.....	26
2.7. Tests comportementaux.....	28
2.8. Analyse statistique.....	30

Chapitre II

Résultats et discussion

1. Résultats et discussion	33
1.1. Description de l'extrait brut.....	33
1.2. Rendement d'extraction	34
1.3. Tests phytochimiques	34
1.4. Analyse quantitative :	35

Sommaire

1.5. Paramètres physiologiques In vivo	44
1.6. Etude comportementale In vivo	46
1.7.Réalisation des analyses biologiques	48
1.8.Synthèse statistique des résultats expérimentaux.....	53
Conclusion et perspective	55
Références	58
Annexes	75

List de figure

Figure 1: Structure chimique de la codéine (forme 2D)(DrugBank, 2024).....	6
Figure 2: Mécanisme d'action des opioïdes dans le système nerveux central (Smith & Smith, 2012). ..	7
Figure 3: Ligands endogènes des récepteurs opioïdes et leurs précurseurs (Smith & Smith, 2012).	9
Figure 4: Rhizomes secs et la poudre de <i>Curcuma longa</i> L. utilisée (Layaida, 2023).	14
Figure 5: Multiples voies associées à la dépression (Lopresti et al., 2012).....	16
Figure 6: Cibles moléculaires de la curcumine (Lopresti et al., 2012,).....	17
Figure 7: Rhizomes de <i>Curcuma longa</i> L. utilisés dans l'étude (Photo originale, 2026).....	20
Figure 8: Schéma explicatif du protocole d'extraction par macération de <i>Curcuma longa</i> L.....	23
Figure 9: Schéma explicatif du protocole d'extraction par macération de <i>Curcuma longa</i> L.....	31
Figure 10: Courbe d'étalonnage de L'acide gallique pour le dosage des polyphénols totaux	36
Figure 11 : Droite d'étalonnage de catéchine	39
Figure 12: Pourcentage de réduction du radical libre DPPH de l'acide ascorbique	40
Figure 13: Pourcentage de réduction du radical libre DPPH de l'extrait.....	41
Figure 14: Le pouvoir réducteur de l'acide ascorbique	42
Figure 15: Pourcentage de réduction du radical libre DPPH de l'extrait.....	43
Figure 16: Gain pondéral moyen chez les différents groupes expérimentaux.....	44
Figure 17: Évolution du poids corporel avant et après l'expérience chez les différents groupes expérimentaux.....	44
Figure 18: Répartition des comportements observés dans le test de nage forcée.....	46
Figure 19: Répartition des animaux selon le type de bras exploré dans le test du labyrinthe.	48
Figure 20: Résultats de FNS chez les rats de lots témoin et stressée et lots traités.	49

List de tableaux

Tableau 1: Classification botanique du <i>Curcuma</i> (Layaida, 2023).	12
Tableau 2: Caractéristiques de la substance toxique (Codolique) utilisée pour l'induction de l'anxiété et de la dépression.	21
Tableau 3: Caractéristiques de l'extrait préparé à partir de la partie aérienne de	33
Tableau 4: Rendement d'extraction hydroéthanolique <i>Curcuma longa</i> L.....	34
Tableau 5 : Résultats des tests phytochimiques réalisés sur l'extrait de notre plante étudiée ..	34
Tableau 6 :Teneur en polyphénols totaux dans l'extrait de <i>Curcuma longa</i> L.....	36
Tableau 7: Courbe d'étalonnage de la quercétine pour le dosage des flavonoïdes totaux	37
Tableau 8: Teneur en flavonoïdes totaux dans l'extrait de <i>Curcuma longa</i> L.....	38
Tableau 9 : Teneur en tanins condensés dans l'extrait de <i>Curcuma longa</i> L.....	39
Tableau 10: Pourcentage d'inhibition du DPPH d'extrait et de l'acide ascorbique	41
Tableau 11: Les valeurs d'A 0.5 de l'extrait hydroalcoolique mesurés par le test de FRAP ...	43
Tableau 12: Synthèse des principaux résultats statistiques	53

Introduction

Introduction

Les troubles psychiques, notamment l'anxiété et la dépression, figurent aujourd'hui parmi les problèmes de santé les plus répandus dans le monde. Ils affectent négativement l'équilibre nerveux, le comportement et la qualité de vie des individus (Bosc, 2000 ; Freitas *et al.*, 2023).

Au cours des dernières années, l'intérêt scientifique s'est intensifié pour comprendre la relation entre le stress oxydatif et les troubles neurologiques. Plusieurs études ont montré que les radicaux libres jouent un rôle important dans l'apparition des dysfonctionnements nerveux et psychiques (Cui *et al.*, 2016 ; Valko *et al.*, 2007).

Dans ce contexte, la recherche de solutions thérapeutiques naturelles, efficaces et présentant moins d'effets secondaires constitue un axe majeur des sciences biologiques et toxicologiques (Saxena *et al.*, 2023 ; Dobrek & Głowacka, 2023). Parmi ces solutions, le *Curcuma* (*Curcuma longa* L.) est l'une des plantes médicinales les plus utilisées depuis l'Antiquité, grâce à sa richesse en composés bioactifs tels que les polyphénols et les flavonoïdes, connus pour leurs propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires (Aggarwal & Harikumar, 2009 ; Chanda & Ramachandra, 2019 ; Ak & Gülçin, 2008).

Des recherches récentes ont montré que les extraits de *Curcuma* peuvent contribuer à protéger les cellules nerveuses et à atténuer les troubles comportementaux liés à l'anxiété et à la dépression (Kulkarni *et al.*, 2008 ; Sanmukhani *et al.*, 2011 ; Cole *et al.*, 2007).

L'objectif de la présente étude est d'évaluer l'effet protecteur et thérapeutique de l'extrait de *Curcuma* contre les troubles comportementaux et le stress oxydatif induits par la codéine chez des souris de laboratoire . Pour ce faire, nous analyserons différents paramètres : comportementaux, biochimiques et phytochimiques, incluant la teneur en composés phénoliques, flavonoïdes et tanins, ainsi que l'activité antioxydante évaluée par les tests DPPH et FRAP

Cette étude s'inscrit dans le cadre de la valorisation des plantes médicinales comme sources prometteuses de molécules bioactives, pouvant être utilisées dans la prévention et la prise en charge des troubles neurologiques et psychiques associés au stress oxydatif.

PREMIÈRE PARTIE
SYNTHÈSE BIBLIOGRAPHIQUE

Chapitre I Anxiété et Dépression

1. Définition de l'addiction

Selon l'Organisation Mondiale de la Santé (OMS, 2004), l'addiction est définie comme "un trouble chronique et récurrent caractérisé par la recherche compulsive de la substance, une perte de contrôle sur sa consommation, et la poursuite de son usage malgré la connaissance de ses effets nocifs". Elle ne se limite pas à une simple consommation répétée, mais implique des altérations profondes de la structure et du fonctionnement du cerveau (Nestler, 2014 ; Koob & Volkow, 2016).

Il est important de distinguer ici les termes "dépendance" et "addiction". La dépendance est un état physiologique caractérisé par l'apparition de symptômes de sevrage à l'arrêt de la substance, et peut survenir même dans un cadre thérapeutique supervisé. L'addiction, quant à elle, est un trouble comportemental plus complexe incluant la perte de contrôle, le craving (désir irrésistible), et le comportement compulsif de recherche de la substance (Ballantyne & La Forge, 2007 ; O'Brien, Volkow & Li, 2006).

2. Distinction entre dépendance physique et dépendance psychique

· *Dépendance physique :*

Elle correspond à l'adaptation biologique de l'organisme à la présence continue de la substance. L'arrêt brutal ou la réduction importante de la consommation entraîne l'apparition de symptômes de sevrage somatiques évidents tels que douleurs musculaires, tremblements, nausées, vomissements, diarrhée et sudation excessive (OMS, 2004 ; Alford *et al.*, 2006). Ce type de dépendance survient même chez les patients prenant la substance sous contrôle médical pour des douleurs chroniques (Boscarino *et al.*, 2010).

Dépendance psychique :

Elle se caractérise par un besoin irrésistible et compulsif de consommer la substance pour ressentir du plaisir ou échapper à un état émotionnel négatif. Ce type de dépendance est associé à des altérations des circuits neuronaux de la récompense et de l'affect, en particulier le système dopaminergique (Evans & Cahill, 2016). Il est plus difficile à contrôler que la dépendance physique et constitue le moteur principal de la rechute.

3. Tolérance et hyperalgésie induite par les opioïdes

Tolérance pharmacologique :

Il s'agit d'une diminution progressive de la réponse de l'organisme à une même dose de substance, nécessitant une augmentation de la dose pour obtenir le même effet analgésique. Ce phénomène est dû à des modifications des récepteurs, notamment la désensibilisation et l'internalisation des récepteurs μ -opioïdes (Williams *et al.*,

2013 ; Berger & Whistler, 2010).

Hyperalgésie induite par les opioïdes :

C'est un phénomène paradoxal où le patient devient plus sensible à la douleur suite à une exposition prolongée aux opioïdes. Ce phénomène résulte de modifications de la plasticité neuronale, impliquant une activation excessive des récepteurs NMDA et une augmentation de la transmission excitatrice (Lee *et al.*, 2011 ; Angst & Clark, 2006). Il complique le traitement et rend le sevrage plus difficile.

4. La codéine et les opioïdes

La codéine est l'un des opioïdes les plus couramment utilisés et prescrits. Elle occupe une place particulière dans la pharmacopée en raison de son double statut : analgésique faible et antitussif puissant (Trescot *et al.*, 2008) . Dans cette section, nous allons détailler ses caractéristiques, son mécanisme d'action, ses utilisations thérapeutiques ainsi que les problèmes liés à son mésusage.

4.1.Définition et caractéristiques de la codéine

La codéine est un alcaloïde opioïde naturel extrait du latex du pavot somnifère (*Papaver somniferum*). Elle appartient à la classe chimique des phénanthrènes et est un dérivé méthylé de la morphine. Sa formule brute est $C_{18}H_{21}NO_3$ et son poids moléculaire est de 299,36 g/mol (PubChem, 2024 ; DrugBank, 2024).

Sur le plan pharmacologique, la codéine est classée parmi les opioïdes faibles, principalement utilisée pour ses propriétés antalgiques, antitussives et sédatives (Fredheim *et al.*, 2009 ; Tobias *et al.*, 2016).

La codéine est un alcaloïde opioïde appartenant à la famille des phénanthrènes. Sa structure chimique est étroitement liée à celle de la morphine, avec une légère modification au niveau du groupement fonctionnel en position 3. Cette particularité structurale explique ses propriétés pharmacologiques ainsi que sa transformation métabolique en morphine.

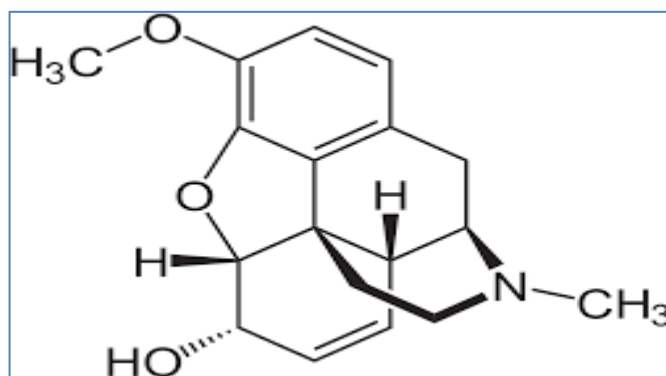


Figure 1: Structure chimique de la codéine (forme 2D)(DrugBank, 2024).

Comme illustré dans la figure ci-dessus, la codéine possède un noyau phénoanthrénique caractéristique des opioïdes. La présence du groupement méthoxy (-OCH₃) en position 3 la distingue de la morphine et influence son activité pharmacologique. Cette structure conditionne sa conversion hépatique en morphine via l'enzyme CYP2D6, ce qui explique son rôle de prodrogue et la variabilité de ses effets selon les individus (Trescot et al., 2008; Smith & Smith, 2012).

4.2. Origine et relation avec la morphine

La codéine est naturellement présente dans l'opium à des concentrations variant entre 0,7 % et 2,5 %. Chimiquement, elle est très proche de la morphine, dont elle ne se distingue que par la présence d'un groupement méthoxy (-OCH₃) à la place d'un groupement hydroxyle (-OH) en position 3 du noyau phénoanthrénique (DrugBank, 2024). Cette similarité structurale explique sa biotransformation métabolique en morphine.

Les opioïdes sont classés en plusieurs catégories chimiques en fonction de leur structure moléculaire. Parmi ces classes, les phénoanthrènes constituent la famille la plus importante, incluant des molécules comme la morphine et la codéine (Trescot et al., 2008).

La codéine appartient à la classe des phénoanthrènes, caractérisée par un noyau structurel commun dérivé de la morphine. Cette classification permet de mieux comprendre les similarités et les différences fonctionnelles entre les différents opioïdes.

4.3. Mécanisme d'action

La codéine est une prodrogue, c'est-à-dire qu'elle est inactive par elle-même et nécessite une transformation pour produire son effet. Elle est métabolisée au niveau

Chapitre I Anxiété et Dépression

hépatique par l'enzyme CYP2D6 en morphine, son métabolite actif principal (Kirchheimer *et al.*, 2007 ; Yue *et al.*, 1991). Le taux de conversion varie selon les individus :

- ✓ Métaboliseurs lents : ne ressentent pas d'effet analgésique.
- ✓ Métaboliseurs ultra-rapides : risquent une intoxication et un surdosage (Gammal *et al.*, 2021 ; Dean & Kane, 2025).

Une fois transformée, la morphine se lie aux récepteurs μ -opioïdes, entraînant :

- L'inhibition de l'adénylate cyclase et la diminution de l'AMPc (Allouche, Noble & Marie, 2014).
- L'ouverture des canaux potassiques et l'hyperpolarisation neuronale.
- La fermeture des canaux calciques, réduisant la libération des neurotransmetteurs.

Les opioïdes exercent leurs effets analgésiques en agissant sur plusieurs structures du système nerveux central impliquées dans la transmission et la modulation de la douleur. Ces structures incluent notamment la moelle épinière, le tronc cérébral et certaines régions corticales.

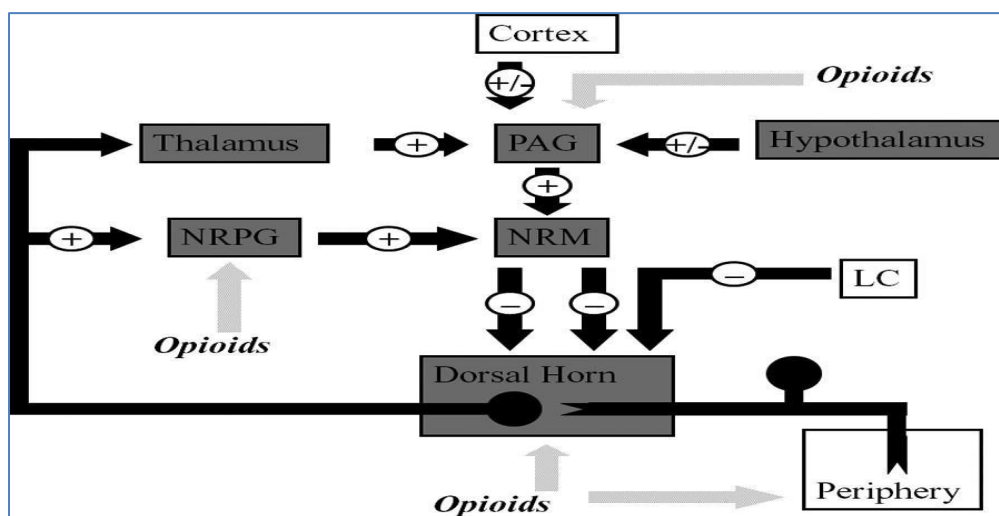


Figure 2: Mécanisme d'action des opioïdes dans le système nerveux central (Smith & Smith, 2012).

Chapitre I Anxiété et Dépression

4.4. Utilisations thérapeutiques

La codéine est utilisée pour :

- Le traitement de la douleur : douleurs post-opératoires, dentaires, musculo-squelettiques. Elle est souvent associée au paracétamol ou à l'ibuprofène
- Le traitement de la toux : comme antitussif d'action centrale.
- Le traitement des diarrhées sévères : en raison de son effet inhibiteur sur la motilité intestinale.

(Choi *et al.*, 2021).

4.5. Problématique du mésusage et de la dépendance à la codéine

La codéine est l'un des opioïdes les plus fréquemment impliqués dans le mésusage, en raison de :

- ✓ Sa large disponibilité en pharmacie sans ordonnance dans certains pays.
- ✓ Son coût relativement faible.
- ✓ La perception erronée de son innocuité par rapport aux autres **opioïdes** (Van Hout *et al.*, 2014

; Nielsen *et al.*, 2018).

Le mésusage commence souvent dans un contexte thérapeutique légitime, puis évolue progressivement vers une consommation compulsive conduisant à la tolérance et à la dépendance. Une étude norvégienne a montré que seulement 0,5 % des utilisateurs de codéine dépassaient la dose thérapeutique maximale, et que ces derniers étaient les plus susceptibles de consommer également des benzodiazépines, ce qui suggère un usage problématique (Fredheim *et al.*, 2009).

1. Physiopathologie de la dépendance aux opioïdes

La dépendance aux opioïdes résulte de modifications adaptatives profondes du système nerveux central suite à une exposition chronique. L'usage chronique des opioïdes induit des modifications adaptatives profondes du système nerveux, appelées "plasticité neuronale". Ces modifications surviennent aux niveaux moléculaire, cellulaire et circuitique (Christie, 2008 ; Marie, Canestrelli & Noble, 2018). Elles sont responsables de la persistance de l'addiction et de la difficulté du traitement.

Les récepteurs opioïdes sont activés par des ligands endogènes naturels. La figure ci-dessous résume les principaux ligands endogènes, leurs précurseurs et les récepteurs

auxquels ils se lient.

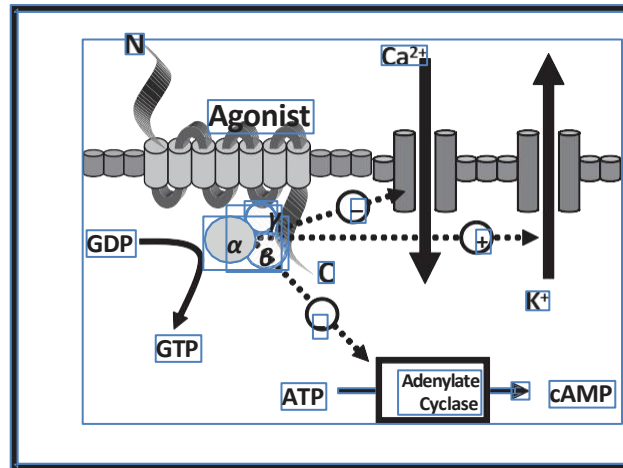


Figure 3: Ligands endogènes des récepteurs opioïdes et leurs précurseurs (Smith & Smith, 2012).

La stimulation chronique de ces récepteurs par des agonistes exogènes comme la codéine entraîne une désensibilisation, une internalisation et une diminution du nombre de récepteurs à la surface cellulaire (Allouche, Noble & Marie, 2014).

Les opioïdes activent de manière excessive le système dopaminergique mésolimbique en inhibant les neurones GABAergiques dans l'aire tegmentale ventrale (VTA). Cela entraîne une libération accrue de dopamine dans le noyau accumbens (NAc), expliquant les effets euphoriques et le comportement compulsif de recherche de la drogue (Evans & Cahill, 2016 ; Volkow *et al.*, 2016).

Le syndrome de sevrage aux opioïdes survient lors de l'arrêt brutal ou de la réduction significative de la consommation après une période d'utilisation prolongée. Les symptômes résultent de l'hyperactivité du système noradrénergique au niveau du locus coeruleus après le retrait de l'inhibition opioïde (Kosten & George, 2002 ; Maldonado, 2010).

6. Traitements actuels de la dépendance aux opioïdes

Les traitements actuels de la dépendance aux opioïdes combinent des approches pharmacologiques et psychologiques. Malgré leur efficacité, ils présentent des limites importantes, ce qui justifie la recherche de nouvelles alternatives thérapeutiques.

6.1. Traitements pharmacologiques

6.1.1 Traitement de substitution

❖ Méthadone : agoniste complet à action prolongée, stabilise l'état neurologique et prévient le sevrage (OMS, 2009 ; Dennis *et al.*, 2015).

❖ Buprénorphine : agoniste partiel, plus sûr, réduit le risque de dépression

respiratoire

(Kourounis *et al.*, 2016).

6.1.2 Traitement par antagonistes

❖ Naltrexone : antagoniste pur, bloque les effets euphorisants et aide à prévenir la rechute (OMS, 2009).

6.2. Thérapies psychologiques et comportementales

- ❖ Thérapie cognitivo-comportementale (TCC).
- ❖ Entretiens motivationnels.
- ❖ Réhabilitation psychosociale (OMS, 2009).

6.3. Limites des traitements actuels et intérêt des thérapies naturelles

Malgré leur efficacité, les traitements actuels présentent des limites :

- Risque de dépendance aux substituts eux-mêmes.
- Rechute fréquente après l'arrêt.
- Effets secondaires neuropsychiques.

Cela explique l'intérêt croissant pour les thérapies naturelles, comme l'extrait de coque de riz, qui a montré des propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et protectrices du foie et des reins dans des études animales sur la toxicité induite par la codéine (Nnaidukwu *et al.*, 2023).

Chapitre II

Curcuma (Curcuma longa)

Chapitre II: Curcuma (*Curcuma longa*)

1. Origine botanique et description

Le *Curcuma* (*Curcuma longa* L.) est une plante herbacée vivace largement utilisée dans les médecines traditionnelles asiatiques depuis des millénaires. Dans cette section, nous allons décrire son origine botanique, sa classification taxonomique, sa morphologie, sa répartition géographique ainsi que les parties utilisées et leur historique.

1.1. Classification taxonomique

Curcuma longa L. est une plante herbacée vivace appartenant à la famille des Zingiberaceae (la famille du gingembre), au genre *Curcuma* et à l'espèce *longa* (Leong-Škorníčková *et al.*, 2008). Le genre *Curcuma* comprend environ 110 espèces, principalement réparties en Asie du Sud et du Sud-Est (Nahar & Sarker, 2007, cité dans Ashraf & Sultan, 2019).

Curcuma longa L. est largement reconnue pour ses propriétés médicinales et nutritionnelles. Sur le plan taxonomique, cette espèce occupe une place importante parmi les plantes aromatiques et médicinales utilisées depuis l'Antiquité. Sa classification botanique permet de mieux situer cette plante parmi les espèces végétales d'intérêt pharmacologique.

Tableau 1: Classification botanique du *Curcuma* (Layaida, 2023).

Nom	Curcuma
Autres noms utilisés	Safran cooli, Safran des Indes, Safran pays, Turmeric, Golden Spice
Sous embranchement	Magnoliophyta
Règne	Plantae
Classe	Liliopsida
Ordre	Zingiberales
Famille	Zingiberaceae
Genre	Curcuma
Espèces	<i>Curcuma longa</i>
Origine	Inde et Asie du Sud-Est
Partie(s) utilisée(s)	Rhizomes
Principes actifs	Curcumine

Comme l'illustre ce tableau, *Curcuma longa* appartient à la famille des Zingiberaceae, qui regroupe plusieurs espèces tropicales riches en composés bioactifs. Le rhizome

Chapitre II: Curcuma (*Curcuma longa*)

constitue la partie la plus utilisée de la plante, notamment en raison de sa richesse en curcuminoïdes, dont la curcumine représente le principal principe actif. Cette composition explique l'intérêt croissant accordé au *Curcuma* dans les domaines pharmaceutiques, nutritionnel et toxicologique.

1.2. Description morphologique de la plante

Curcuma longa est une plante acaule (sans tige apparente) pouvant atteindre 60 à 90 cm de hauteur. Ses feuilles sont largement lancéolées ou oblongues, de couleur vert clair, et peuvent présenter une teinte ferrugineuse à la base. Les fleurs, de couleur jaune pâle, sont regroupées en épis terminaux apparaissant souvent avant les feuilles. L'inflorescence est entourée de bractées fertiles vertes et de bractées stériles (coma) de couleur blanche, parfois teintées de vert ou de pourpre (Leong- Škornířková *et al.*, 2008).

1.3. Origine géographique et répartition

Originaire d'Asie du Sud, probablement de l'Inde ou de la Chine, *Curcuma longa* est aujourd'hui largement cultivée dans les régions tropicales et subtropicales du monde entier. Les principaux pays producteurs sont l'Inde, qui fournit plus de 90 % de la production mondiale, suivie par la Chine, la Thaïlande, le Bangladesh et d'autres pays d'Asie (Li *et al.*, 2011).

1.4. Partie utilisée

La partie utilisée de la plante est le rhizome, une tige souterraine horizontale. Les rhizomes sont de couleur jaune à orange vif à l'intérieur, de forme ovale, pyriforme ou souvent ramifiés en "doigts". Ce sont eux qui sont récoltés, bouillis, séchés et réduits en poudre pour être utilisés comme épice ou en médecine traditionnelle (Chanda & Ramachandra, 2019).

1.5. Historique et utilisation traditionnelle

L'utilisation du *Curcuma* remonte à plus de 6000 ans (Shrishail *et al.*, 2013). Il est décrit dans les textes anciens de la médecine Ayurvédique indienne et de la médecine traditionnelle chinoise

(Aggarwal & Harikumar, 2009). Traditionnellement, il a été utilisé pour traiter une grande variété d'affections :

- ✓ Anti-inflammatoire : pour les douleurs articulaires, les rhumatismes.
- ✓ Antiseptique : appliqué localement sur les plaies, brûlures et infections cutanées.
- ✓ Digestif : pour traiter la dyspepsie, les flatulences et les ulcères.
- ✓ Hépatoprotecteur : pour les affections du foie et de la vésicule biliaire.

Chapitre II: Curcuma (*Curcuma longa*)

✓ Tonique général : pour purifier le sang et comme remède pour le cerveau et le cœur (Chanda & Ramachandra, 2019).



Figure 4: Rhizomes secs et la poudre de *Curcuma longa* L. utilisée (Layaida, 2023).

2.Composition chimique

Le rhizome de *Curcuma* contient deux grandes classes de métabolites secondaires responsables de ses propriétés pharmacologiques : les curcuminoïdes (pigments phénoliques) et les huiles essentielles (terpènes) (Chempakam & Parthasarathy, 2008).

2.1.Curcuminoïdes

Les curcuminoïdes sont des pigments polyphénoliques liposolubles, responsables de la couleur jaune caractéristique du curcuma. Ils représentent environ 1 à 6 % du poids sec du rhizome (Li et al., 2011).

La curcumine est une poudre cristalline jaune orangé, insoluble dans l'eau à pH acide et neutre, mais soluble dans les solvants organiques comme l'éthanol, le méthanol, l'acétone et le DMSO (Oglah

et al., 2020). Elle est très instable dans des conditions alcalines (pH > 7) et en présence de lumière, se dégradant rapidement en acide férulique, vanilline et autres produits (Wang et al., 1997).

2.2.Huiles essentielles

Les rhizomes de *Curcuma* contiennent 1,5 à 5 % d'huile essentielle volatile, responsable de l'arôme et du goût caractéristiques. La composition de l'huile essentielle est dominée par les sesquiterpènes (Li et al., 2011)

L'analyse de la composition chimique de l'huile essentielle du rhizome de *Curcuma*

Chapitre II: Curcuma (*Curcuma longa*)

longa a été largement étudiée à l'aide de techniques chromatographiques avancées telles que la chromatographie en phase gazeuse couplée à la spectrométrie de masse (GC-MS). Ces analyses permettent d'identifier et de quantifier les différents constituants volatils, principalement des sesquiterpènes, qui sont responsables des propriétés biologiques et pharmacologiques de la plante.

Il a été montré que l'huile essentielle de *Curcuma longa* est dominée par les sesquiterpènes oxygénés, avec une prédominance marquée des turmérone, notamment l' α -turmérone, l' β -turmérone et la curlone. Ces composés représentent la fraction majoritaire et sont étroitement liés aux activités biologiques du curcuma, notamment ses effets anti-inflammatoires et neuroprotecteurs. La présence d'autres composés en proportions plus faibles contribue également à l'effet synergique global de l'huile essentielle.

2.3. Autres composés

Outre les curcuminoïdes, le *Curcuma* contient d'autres polyphénols tels que l'acide caféique, l'acide coumarique, et l'eugénol. Le rhizome séché contient environ 69,4 % de glucides, principalement des fibres alimentaires, de l'amidon et des sucres.

Le *Curcuma* est une source de minéraux tels que le potassium, le calcium, le magnésium, le fer, le manganèse, le cuivre et le zinc, ainsi que de vitamines comme la niacine, la vitamine C et la vitamine E (**Chanda & Ramachandra, 2019**).

3. Propriétés biologiques

Le *Curcuma* et son principal composé actif, la curcumine, possèdent de nombreuses propriétés biologiques qui ont été largement étudiées dans la littérature scientifique. Les plus importantes sont ses activités antioxydante, anti-inflammatoire et neuroprotectrice.

3.1. Activité antioxydante

La curcumine est un puissant antioxydant, dix fois plus actif que la vitamine E (**Ak & Gülçin, 2008**). Son activité est due à la présence de groupements hydroxyle phénoliques et de la fonction beta-dicétone (**Priyadarsini, 2013**). Une méta-analyse d'essais cliniques randomisés a montré que la supplémentation en curcumine pure tendait à diminuer les taux sériques de malondialdéhyde (MDA) et augmentait significativement la capacité antioxydante totale (TAC) (**Jakubczyk et al., 2020**).

La curcumine active également les systèmes de défense antioxydants endogènes. Elle induit la translocation nucléaire du facteur de transcription Nrf2 (Nuclear factor erythroid 2-related

Chapitre II: Curcuma (*Curcuma longa*)

factor 2), qui régule l'expression d'enzymes antioxydantes telles que l'hème oxygénase-1 (HO-1), la glutathion peroxydase (GPx), la superoxyde dismutase (SOD) et la catalase (CAT) (Cui *et al.*, 2016).

3.2. Activité anti-inflammatoire

L'activité anti-inflammatoire de la curcumine est l'une de ses propriétés les plus étudiées. Elle est comparable à celle de la cortisone ou de la phénylbutazone dans les modèles d'inflammation aiguë (Chanda & Ramachandra, 2019).

L'activité anti-inflammatoire de la curcumine repose sur sa capacité à moduler plusieurs cibles moléculaires impliquées dans la réponse inflammatoire. Elle agit notamment en inhibant l'activation de facteurs de transcription pro-inflammatoires, en réduisant l'expression de médiateurs inflammatoires et en régulant l'activité de diverses enzymes associées au stress oxydatif et à l'inflammation. Ces multiples mécanismes expliquent l'intérêt thérapeutique croissant de la curcumine dans les pathologies inflammatoires chroniques. Figure X : Effets moléculaires de la curcumine sur l'expression génique, les facteurs de transcription, les adipokines et les enzymes (Sorrenti, 2016).

3.3. Activité neuroprotectrice

La capacité de la curcumine à traverser la barrière hémato-encéphalique (BHE) et ses multiples actions pléiotropes en font un candidat prometteur pour la prévention et le traitement des maladies neurodégénératives (Cole *et al.*, 2007).

Les troubles dépressifs sont associés à plusieurs mécanismes physiopathologiques complexes impliquant le stress oxydatif, les déséquilibres des neurotransmetteurs, la neuro-inflammation ainsi que les perturbations de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA). Grâce à ses propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et neuromodulatrices, la curcumine représente une molécule prometteuse dans la prise en charge des états dépressifs.

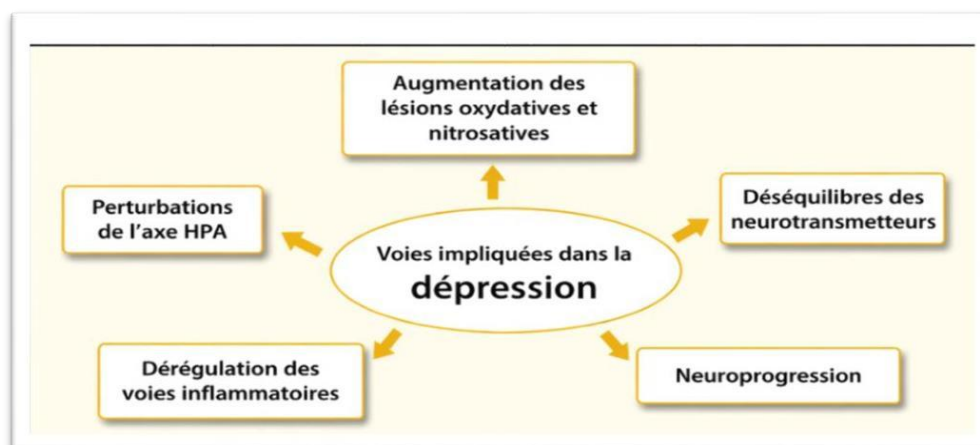


Figure 5: Multiples voies associées à la dépression (Lopresti *et al.*, 2012).

Chapitre II: Curcuma (*Curcuma longa*)

4. *Curcuma* et dépendance aux opioïdes

Le potentiel de la curcumine dans le traitement de la dépendance aux opioïdes est un domaine de recherche émergent et prometteur. Plusieurs études précliniques ont démontré des effets bénéfiques sur la réduction des symptômes de sevrage, l'inhibition de la tolérance et l'atténuation du craving.

La dépendance aux opioïdes constitue un problème majeur de santé publique en raison de ses conséquences neurologiques, comportementales et sociales. Dans ce contexte, de nombreuses recherches se sont orientées vers l'identification de substances naturelles capables d'atténuer la tolérance, le sevrage et le craving. Parmi celles-ci, la curcumine apparaît comme un candidat prometteur grâce à ses multiples actions biologiques (Sheikholeslami et al., 2023).

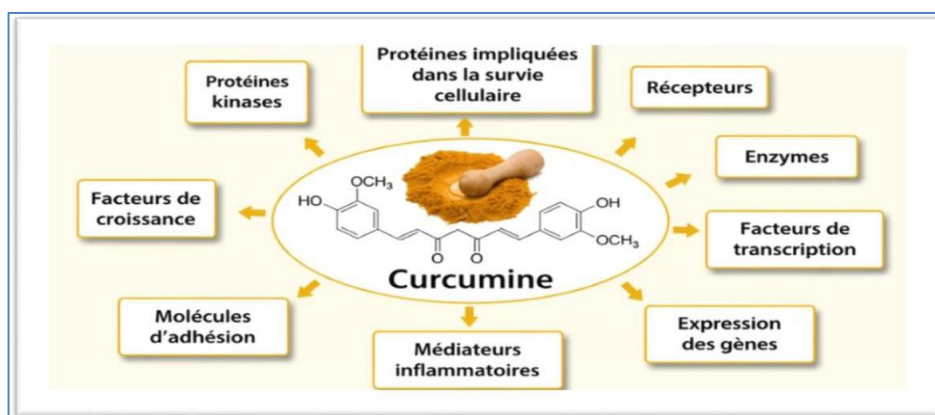


Figure 6: Cibles moléculaires de la curcumine (Lopresti et al., 2012.).

Cette diversité de cibles biologiques montre que la curcumine exerce une action pléiotrope sur le système nerveux central. En modulant simultanément plusieurs mécanismes cellulaires, elle pourrait contribuer à améliorer l'équilibre neurochimique et à protéger les neurones contre les agressions oxydatives et inflammatoires.

DEUXIÈME PARTIE
PARTIE
EXPÉRIMENTALE

Chapitre I

Matériel et méthodes

Chapitre I: Matériel et méthodes

Ce travail a été effectué au niveau du laboratoire de Toxicologie, Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie, Université Echahid Hamma Lakdhar El-Oued, Algérie. L'objectif de cette étude est d'évaluer les propriétés antioxydantes et phytochimiques de l'extrait de *Curcuma longa* L., ainsi que son effet protecteur contre les troubles anxieux et dépressifs induits par la codéine chez la souris.

1.. Matériels

1.1.Matériel végétal

L'espèce végétale utilisée dans cette étude est le *Curcuma* (*Curcuma longa* L), appartenant à la famille des Zingibéracées. Le rhizome a été acheté au cours du mois de Janvier 2026 auprès d'un marché de la région (EL-OUED, Algérie).



Figure 7: Rhizomes de *Curcuma longa* L. utilisés dans l'étude (Photo originale, 2026).

1.2. Substance toxique (Codolique)

La substance toxique utilisée dans cette étude pour induire un état dépressif et anxieux chez les souris est le Codolique (laboratoire Merinal), se présentant sous forme de comprimés dosés à 10 mg. Les comprimés ont été dissous dans l'eau de boisson des souris avant administration par voie orale. Cette substance a servi d'agent stressant (toxique) afin d'évaluer par la suite l'effet thérapeutique de la solution à base de curcuma.

Tableau 2: Caractéristiques de la substance toxique (Codolique) utilisée pour l'induction de l'anxiété et de la dépression.

Substance	Codolique
Laboratoire	Merinal
Forme pharmaceutique	Comprimés
Dosage	10 mg
Administration	Voie orale (dans l'eau)
Objectif	Induction d'un dépressif et anxieux

2.Méthode

2.1.Séchage et broyage du curcuma

Les rhizomes de *Curcuma longa* L. préalablement séchés, ont été achetés auprès du marché de la région d'El-Oued. Ils ont été grossièrement écrasés à l'aide d'un mortier et d'un pilon, puis finement broyés à l'aide d'un moulin à café électrique. La poudre obtenue a été conservée dans un récipient hermétique, à l'abri de la lumière et de l'humidité, jusqu'à son utilisation. Ce protocole a été adapté à partir des méthodes décrites par (**Boudjouref ,2011**) ,(Fettah ,2019).

2.2.Extraction (Méthode de macération)

2.2.1.Principe

La macération, également appelée extraction à froid, est un procédé utilisé pour séparer les différents composants des plantes sous forme d'un extrait brut (**Irshad et al., 2012**). Elle consiste à mettre la matière végétale en contact avec un solvant, avec ou sans agitation. Cette méthode, malgré la longue durée d'extraction et l'utilisation d'une grande quantité de solvant, est relativement peu coûteuse. De plus, elle se déroule à température ambiante, ce qui préserve l'intégrité des molécules de polyphénols (**Fettah, 2019**).

2.2.2.Mode opératoire

Dans notre étude, l'extraction a été réalisée selon les méthodes décrites par **(Diouf et al.,**

,2009), avec quelques modifications. Une quantité de 20 g de poudre de rhizome de *Curcuma longa*

L. a été mélangée à 200 ml d'un mélange hydroéthanolique à 80 % (éthanol : eau = 80 : 20) dans un erlenmeyer. Le récipient a été entièrement recouvert d'un papier aluminium pour éviter la dégradation des composés photosensibles. La macération a été répétée trois fois avec renouvellement du solvant. L'extrait hydroéthanolique a été récupéré après filtration sur papier filtre n°01. L'éthanol et l'eau ont été éliminés par évaporation sous pression réduite à l'aide d'un rotavapeur de type Bauchi R-200 à une température

de 50 °C, puis l'extrait a été séché à l'étuve pendant au moins 48 heures à une température ne dépassant pas 40 °C, et conservé jusqu'à son utilisation.

2.2.3.Rendement de l'extraction

Le pourcentage de rendement a été calculé selon la formule suivante (Muniyandi et al., 2019) :

$$\text{Rendement (\%)} = (M1 / M2) \times 100$$

Rendement (%) } = (M1 / M2) x 100

M1 : Masse en grammes de l'extrait sec obtenu.

M2 : Masse en grammes de la poudre végétale de départ.

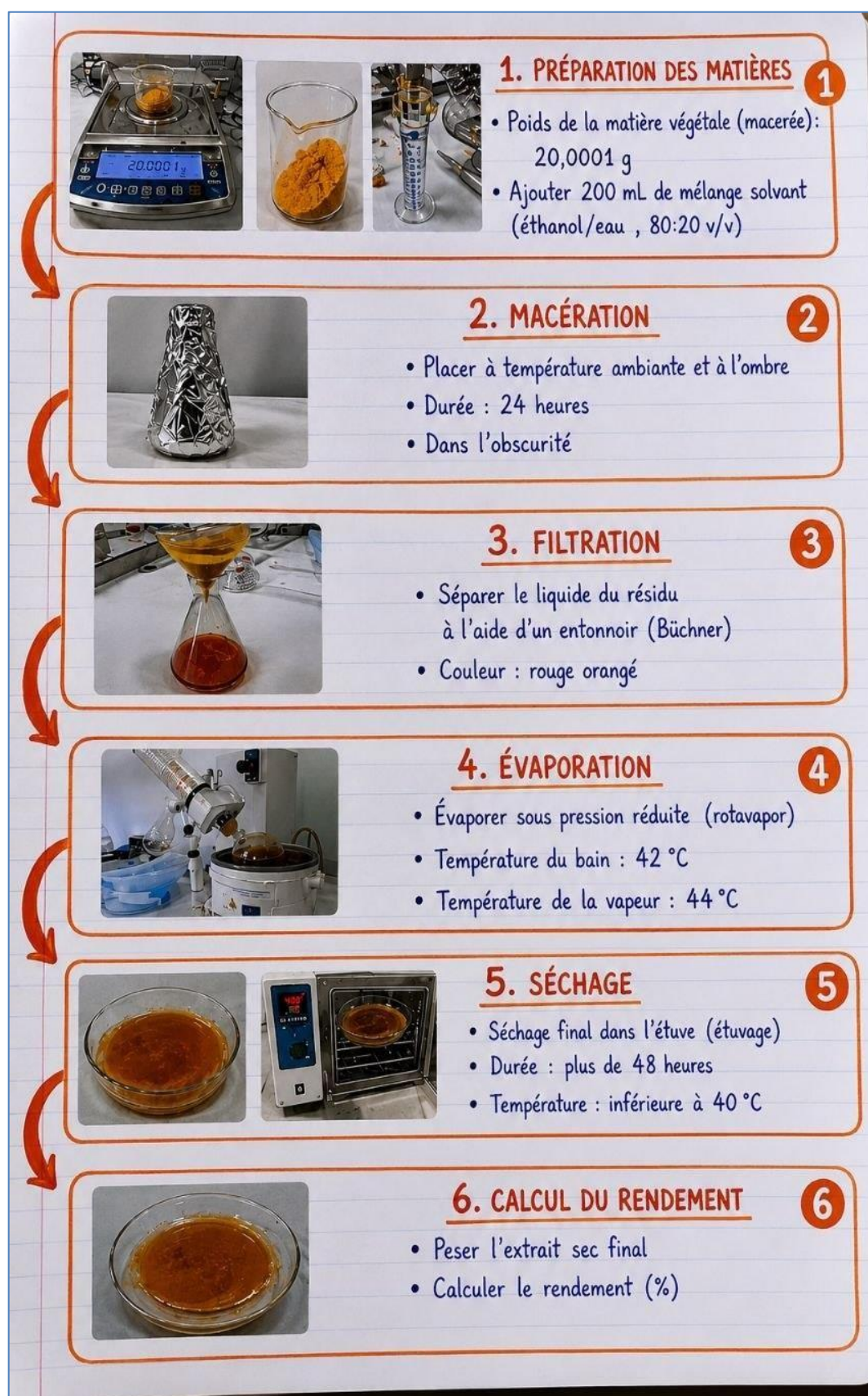


Figure 8: Schéma explicatif du protocole d'extraction par macération de *Curcuma longa* L.

2.3. Tests phytochimiques

La solution utilisée pour les tests de détection des groupes chimiques a été préparée à partir de l'extrait des poudres végétales obtenues par décoction, selon (Kaner *et al.*, 2012). Ainsi, 5 g de poudre séchée de *Curcuma longa* L. ont été bouillis avec 100 ml d'eau distillée pendant 30 min au bain-marie. Puis les extraits ont été filtrés sur papier Whatman n°01.

❖ Polyphénols

La réaction avec le trichlorure de fer (FeCl_3) a permis de caractériser les polyphénols. À 2 ml d'extrait aqueux, on ajoute une goutte de trichlorure de fer alcoolique à 2 %. L'apparition d'une couleur bleu-noirâtre ou verte plus ou moins foncée indique la présence de polyphénols (N'guessan *et al.*, 2009).

❖ Saponosides

La présence des saponosides a été déterminée par le calcul de l'indice de mousse. Deux grammes de poudre sèche ont été utilisés pour préparer une décoction avec 100 ml d'eau distillée, portée à ébullition pendant 30 minutes. Après refroidissement et filtration, le volume a été ajusté à 100 ml. Dans une série de 10 tubes à essai, 1 ml, 2 ml, ..., 10 ml de l'extrait ont été répartis, et le volume final dans chaque tube a été ajusté à 10 ml avec de l'eau distillée.

Les tubes ont été agités vigoureusement en position horizontale pendant 15 secondes. Après un repos de 15 minutes en position verticale, la hauteur de la mousse persistante a été mesurée en cm. L'indice de mousse a été calculé selon la formule : $I = \frac{\text{hauteur de mousse (cm)}}{50} \times 100$. La présence des saponines est confirmée par un indice supérieur à 100 (Dahou *et al.*, 2003).

❖ Tanins

La présence des tanins a été mise en évidence en ajoutant à 1 ml d'extrait aqueux, 1 ml d'eau et 1 à 2 gouttes de solution de FeCl_3 à 2 %. L'apparition d'une coloration vert foncé ou bleu-vert indique la présence de tanins (Hadouchie *et al.*, 2016). Par ailleurs, les tanins condensés ont été recherchés par la réaction de Stiasny : dans un tube à essai contenant 2 ml de solution aqueuse de l'extrait sec, on ajoute 1 ml de réactif de Stiasny (formol et HCl concentré, v/v). Le tube est placé au bain-marie à 90 °C pendant 15 minutes. L'apparition d'un précipité floconneux indique la présence de tanins condensés (Bruneton, 2009).

❖ Flavonoïdes

Chapitre I: Matériel et méthodes

La recherche des flavonoïdes a débuté par une macération de 1 g de poudre dans 100 ml d'HCl à 1 % pendant 24 heures. Après filtration, 10 ml du filtrat ont été récupérés et une solution basique d'ammoniac (NH_4OH) a été ajoutée. L'apparition d'une couleur jaune clair dans la partie supérieure du tube après 3 heures indique la présence de flavonoïdes (**Lock *et al.*, 2006**).

❖ Alcaloïdes

Après décoction de 1 g de poudre dans 100 ml d'HCl à 1 %, la solution obtenue a été filtrée et quelques gouttes de réactif de Mayer ont été ajoutées. L'apparition d'un précipité blanc indique la présence d'alcaloïdes (**Bouquet, 1972**).

❖ Terpènes et stérols

1 g de poudre a été macéré dans 20 ml d'éther de pétrole. Après filtration, la phase organique a été évaporée dans un bain de sable à 90 °C. Le résidu a été dissous dans 0,5 ml d'acide acétique (CH_3COOH), puis 1 ml d'acide sulfurique (H_2SO_4) concentré a été ajouté dans la zone de contact entre les deux liquides. L'apparition d'un cercle violé ou marron devenant gris par la suite indique la présence de terpènes et stérols (**Kablan *et al.*, 2008**).

2.4. Analyse quantitative

2.4.1. Dosage des polyphénols totaux

Le dosage des polyphénols totaux a été réalisé par la méthode de Folin-Ciocalteu selon (**Boizot et Charpentier, 2006**). À 200 μl d'extrait dissous dans l'éthanol, on ajoute 1 ml de réactif de Folin-Ciocalteu dilué 10 fois. Après 4 minutes, on ajoute 800 μl de Na_2CO_3 à 7,5 %. Après 2 heures d'incubation à l'obscurité, l'absorbance est lue à 765 nm. Les résultats sont exprimés en mg EAG/g E.

2.4.2. Dosage des flavonoïdes

Le dosage des flavonoïdes a été effectué selon (**Quettier-Deleu *et al.*, 2000**). À 1 ml d'extrait dissous dans l'éthanol à 80 %, on ajoute 1 ml d' AlCl_3 à 2 % dans l'éthanol. Après 10 minutes, l'absorbance est mesurée à 430 nm. Les résultats sont exprimés en mg EQ/g E.

2.4.3. Dosage des tanins condensés

Le dosage des tanins condensés a été réalisé par la méthode à la vanilline selon (**Schofield *et al.*, 2001**). À 400 μl d'extrait, on ajoute 3 ml de vanilline à 4 % dans l'éthanol et 1,5 ml de HCl concentré. Après 15 minutes, l'absorbance est lue à 500 nm. Les résultats sont exprimés en mg EC/g E.

2.5. Activité antioxydante

a. Test DPPH

❖ Principe :

La capacité des composés à donner un atome d'hydrogène ou un électron a été mesurée par la décoloration de la solution de couleur violette du DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle). Ce test spectrophotométrique utilise le radical stable DPPH comme réactif (Sharma *et al.*, 2007).

❖ Mode opératoire :

Le test a été réalisé en mélangeant 50 µl d'extrait avec 1,95 ml de DPPH dissous dans l'éthanol à 4 %. Après 30 minutes à l'obscurité, l'absorbance a été mesurée à 517 nm. Le pourcentage d'inhibition (I %) a été calculé selon : $I\% = [(A \text{ témoin} - A \text{ Echantillon}) / A \text{ témoin}] \times 100$. Les valeurs IC₅₀ ont été calculées à partir de la courbe d'inhibition. Les tests ont été réalisés en triple (Saffidine *et al.*, 2015).

b. Test FRAP

❖ Principe :

Le pouvoir réducteur des extraits a été mesuré selon Do et al. (2014). Cette méthode est basée sur la réduction du fer ferrique (Fe³⁺) en fer ferreux (Fe²⁺) en présence d'antioxydants, mesurée à 700 nm.

❖ Mode opératoire :

1 mg d'extrait a été dilué dans 1 ml d'éthanol. 0,5 ml de l'extrait dilué a été mélangé avec 2,5 ml de tampon phosphate (pH 6,6) et 2,5 ml de ferricyanure de potassium à 1 %. Après incubation à 50 °C pendant 30 minutes, on a ajouté 2,5 ml de TCA à 10 %, puis centrifugation à 3000 rpm pendant 10 minutes. Le surnageant (2,5 ml) a été mélangé avec 2,5 ml d'eau distillée et 0,5 ml de FeCl₃ à 0,1 %. L'absorbance a été mesurée à 700 nm. Les résultats sont exprimés en mg EAA/g E (Do et al., 2014).

2.6. Matériel animal

Les tests ont été réalisés sur des souris albinos de sexe mâle pesant entre 80 et 110 grammes. 25 souris ont été fournies par l'animalerie de l'Institut Pasteur d'Alger.

Les animaux ont été élevés dans l'animalerie de la faculté des sciences naturelles et de la vie de l'université El-Chahid Hamma Lakhdar El-Oued. Ils ont été hébergés dans des conditions d'élevage adaptées, où les souris ont été élevées et gardées dans des cages transparentes en polypropylène à une température de 25 °C à 30 °C.

Chapitre I: Matériel et méthodes

Les souris avaient libre accès à l'eau et à la nourriture pendant plusieurs jours en laboratoire avant la réalisation des tests (acclimatation aux conditions du laboratoire et aux manipulateurs). Leur régime alimentaire était basé sur des aliments en granulés et de l'eau du robinet.

2.6.1. Formation des lots d'essai

Après une période d'adaptation de 10 jours, les souris mâles ont été pesées et divisées en fonction de leurs poids, en 5 lots expérimentaux de 5 souris chacun, pour un total de 25 souris mâles :

✚ **Lot 1 (Témoin négatif)** : Ce groupe n'a reçu aucun traitement hormis la consommation d'eau du robinet et de la nourriture.

✚ **Lot 2 (Témoin positif / stressé)** : Un demi-comprimé de Codolique (10 mg) a été dissous quotidiennement dans l'eau de boisson afin d'induire un état dépressif et anxieux.

✚ **Lot 3 (Traitement *Curcuma* seul)** : 400 mg de poudre de *Curcuma* ont été dissous dans 1 ml d'éthanol, puis dilués dans de l'eau distillée avant administration.

✚ **Lot 4 (Traitement 150 mg après induction) :**

✓ **Phase 1 (21 jours)** : Un demi-comprimé de Codolique (10 mg/jour) a été administré dans l'eau pour induire l'état pathologique.

✓ **Phase 2 (21 jours)** : 150 mg de curcuma, dissous dans 1 ml d'éthanol puis dilués dans de l'eau distillée, ont été administrés quotidiennement.

✚ **Lot 5 (Traitement 400 mg après induction) :**

✓ **Phase 1 (21 jours)** : Un demi-comprimé de Codolique (10 mg/jour) a été administré dans l'eau pour induire l'état pathologique.

✓ **Phase 2 (21 jours)** : 400 mg de curcuma, dissous dans 1 ml d'éthanol puis dilués dans de l'eau distillée, ont été administrés quotidiennement.

Les souris ont été marquées sur leur queue afin de pouvoir être identifiées individuellement et d'éviter toute confusion entre elles lors des tests.

2.6.2. Mesures physiologiques

Durant la période du traitement, les rats traités et les rats témoins ont été pesés quotidiennement avant le traitement pour déterminer la dose à boire et connaître l'effet de ces solutions sur le poids des rats, à l'aide d'une balance électronique. La nourriture et l'eau consommées par les rats ont été pesées quotidiennement pendant la durée du traitement.

2.6.3. Application du traitement sur les souris

Toutes les différentes solutions ont été administrées par voie orale (en plaçant la substance administrée avec un peu d'eau dans les biberons).

2.7. Tests comportementaux

2.7.1. Évaluation du comportement de type anxieux

a. de nage forcée (Forced Swimming Test) (FST)

❖ Principe

Le FST (Forced Swimming Test) est un modèle comportemental qui permet de prédire l'efficacité d'un traitement antidépresseur (**Porsolt *et al.*, 1977**). Ce test permet également de mesurer le degré d'état de dépression ou plus précisément de l'état de résignation ou de motivation de l'animal.

❖ Dispositif expérimental

Le test consiste à placer individuellement le rat dans un aquarium de 40 cm de haut sur 30 cm de large. Ces dimensions permettent de s'assurer que le rat ne pourra pas s'enfuir en s'agrippant aux bordures du dispositif. L'aquarium est rempli d'eau à 25 °C. La hauteur de l'eau atteint 35 cm, pour s'assurer que le rat ne se serve pas de ses membres inférieurs pour se maintenir à la surface, et donc l'obliger à nager (**Porsolt *et al.*, 1978**).

❖ Procédure

Le test de FST présente une session d'entraînement de 15 min la veille du test, et le lendemain, une session test de 6 min. La séance d'entraînement permet aux rats d'explorer l'environnement et de comprendre qu'il n'y a pas d'issue possible que de flotter ou de nager. Lors de la séance test, l'animal est placé 6 min dans le dispositif expérimental. Le temps de trois paramètres suivants sont mesurés au cours des quatre dernières minutes : l'immobilité, l'ascension contre la paroi et la nage (**Frih *et al.*, 2010**). Après chaque session de nage, la souris a été bien séchée avant de la remettre dans sa cage (**Farh *et al.*, 2017**).

❖ Paramètres mesurés :

1. Immobilité : Les souris ont été jugées immobiles lorsqu'elles essayaient de flotter sur l'eau sans lutter et essayaient seulement de maintenir leur tête hors de l'eau.
2. Natation : Les souris ont été jugées sur la base de mouvements de nage actifs.
3. Escalade : Les souris ont été jugées sur la base de leur escalade et de leur exécution de mouvements actifs avec leurs pattes antérieures sur les parois du conteneur.

Le test a été réalisé deux fois. Une diminution du temps d'immobilité et une augmentation des temps de réponse active (temps d'escalade ou de natation) étaient considérées comme des profils comportementaux compatibles avec une activité de type antidépresseur (Porsolt et al., 1977).

b. Test du labyrinthe en croix surélevée (Elevated Plus Maze Test) (EPMT)

❖ Principe

Le labyrinthe en croix surélevée est l'un des tests d'anxiété les plus utilisés chez les rongeurs. Il est basé sur les travaux de Montgomery (1955) et a été validé chez le rat par (Pellow et al., 1985). Le dispositif consiste en un labyrinthe surélevé à quatre branches avec deux bras ouverts et deux bras fermés. L'exploration du rat dans les bras ouverts témoigne d'un comportement moins anxieux. À l'inverse, plus l'animal est localisé dans les bras fermés, plus son comportement est désigné comme anxieux.

❖ Dispositif expérimental

Le labyrinthe surélevé de 50 cm du sol est composé de quatre bras en bois : deux bras ouverts (50 × 10 cm) s'opposant perpendiculairement à deux bras fermés (50 × 10 cm) avec 40 cm de haut bord. L'intersection des quatre bras (plate-forme centrale) mesurait 10 cm (Montgomery, 1955 ; Roy, 2002).

❖ Procédure

Le test du labyrinthe en croix surélevée est réalisé pendant 5 min. L'essai commence après la mise en place de l'animal dans la zone centrale, la tête dirigée vers le bras fermé. Étant donné que le rat craint les espaces vides et hauts, son exploration dans les bras ouverts témoigne d'un comportement moins anxieux. À l'encontre, plus l'animal est localisé dans les bras fermés, plus son comportement est désigné comme anxieux (Pellow et al., 1985). Après chaque séance, les appareils ont été désinfectés avec une solution d'éthanol à 70 % pour éliminer les indices olfactifs, ainsi que les déchets organiques de l'animal et d'éviter toute odeur pouvant modifier le comportement de l'animal suivant.

❖ Paramètres mesurés

À l'issue de ce test, les paramètres suivants sont mesurés : le temps passé dans les bras ouverts, le temps passé dans les bras fermés, le nombre d'entrée dans les bras ouverts (Handley et Mithami, 1984). Une fois le temps défini écoulé, le sujet est retiré du labyrinthe et replacé dans sa cage d'origine (Komada et al., 2008).

2.7.2. Sacrifice et prélèvement de sang

Chapitre I: Matériel et méthodes

À la fin de l'expérience, et après 24 heures de jeûne, les souris ont été anesthésiées au chloroforme puis sacrifiées en les décapitant à l'aide d'une lame de bistouri stérile et à l'aide de deux personnes. Le processus de sacrifice a été effectué selon les conditions requises sans causer de dommages aux souris. Les personnes qui ont réalisé ce processus ont également pris les mesures préventives nécessaires, comme le port d'un tablier et de gants, et ont bien stérilisé la paillasse et les outils après avoir sacrifié chaque souris.

Après avoir égorgé les souris, une quantité de sang a été immédiatement prélevée et, à l'aide d'un entonnoir, placée dans des tubes à essai contenant de l'Éthylène-Diamine-Tétra-Acétique (EDTA) et des tubes équipés d'héparine.

Un échantillon de sang a été prélevé dans un tube spécial pour l'hormone cortisol à huit heures du matin, selon le principe de ces analyses et pour garantir leur efficacité. Chaque tube portait des étiquettes et des informations spécifiques à chaque souris (dans ce processus, un tube d'EDTA a été utilisé pour chaque souris et un tube d'héparine pour chaque lot). Au cours de ce processus, les tubes ont été immédiatement agités pour éviter la coagulation, et les tubes d'héparine ont été rapidement centrifugés.

2.7.3. Réalisation d'analyses médicales

Les analyses médicales suivantes ont été réalisées sur les échantillons de sang prélevés :

🚦 Numération Formule Sanguine (FNS) : Pour évaluer l'état du système immunitaire des souris (lymphocytes, granulocytes, globules blancs, cellules MID).

🚦 Dosage des enzymes hépatiques : Les taux de TGO (ASAT) et TGP (ALAT) ont été mesurés pour évaluer la fonction hépatique.

🚦 Dosage des paramètres rénaux : Les taux de créatinine et d'urée ont été mesurés pour évaluer la fonction rénale.

2.8. Analyse statistique

Les résultats obtenus ont été soumis à une analyse statistique par le test de comparaison des moyennes, Les résultats ont été exprimés en moyennes plus ou moins écart-types réalisé par le logiciel Microsoft EXCEL 2010, et ainsi que l'établissement des histogrammes.

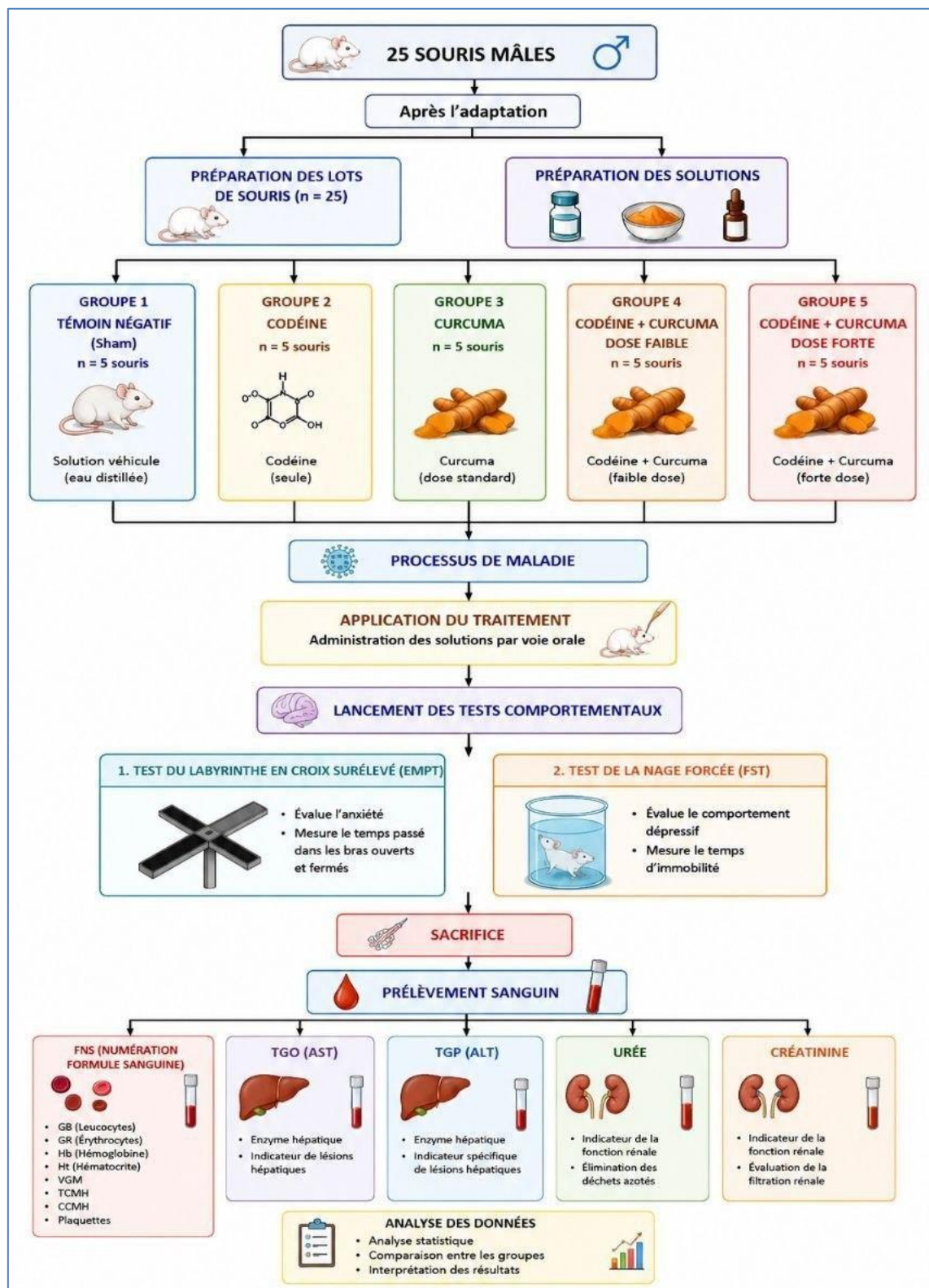


Figure 9: Schéma explicatif du protocole d'extraction par macération de *Curcuma longa* L.

Chapitre II

Résultats et discussion

Chapitre II: Résultats et discussion

1. Résultats et discussion

Dans cette section, nous présentons et interprétons les résultats obtenus lors de notre étude expérimentale. Les résultats sont organisés selon l'ordre des méthodes décrites dans le chapitre précédent, allant de la caractérisation de l'extrait brut jusqu'aux analyses médicales. Chaque résultat est suivi d'une discussion le comparant aux données de la littérature scientifique.

1.1. Description de l'extrait brut

À la fin de l'extraction, l'extrait brut a été obtenu en réalisant une extraction hydroéthanolique après avoir suivi la méthode de macération. L'extrait obtenu à partir du rhizome se présente sous forme d'une poudre fine de couleur jaune orangé, caractéristique des curcuminoïdes. Cet extrait a été conservé à l'abri de la lumière et de l'humidité jusqu'à son utilisation dans les différentes analyses.

Tableau 3: Caractéristiques de l'extrait préparé à partir de la partie aérienne de

Plante	<i>Curcuma longa</i> L
Extrait	Hydroéthanolique
Aspect	Poudre
Couleur	jaune orangé

L'extraction par les solvants est une étape essentielle pour la préparation des extraits des plantes. De plus, la différence dans les solvants d'extraction influence le rendement en métabolites secondaires des extraits. En effet, (**Khoddami et al., 2013**) ont montré que l'éthanol et l'eau ainsi que leur mélange à différents ratios sont considérés comme les solvants les plus utilisés pour améliorer l'extraction des composés phénoliques.

Après avoir séché le rhizome à l'ombre et l'avoir transformé en poudre, l'extraction hydroéthanolique a été réalisée. En effet, il est recommandé d'utiliser des matières sèches car les flavonoïdes (notamment les glycosides) peuvent être soumis à une dégradation enzymatique quand le matériel végétal est frais ou non séché. De plus, les fermentations microbiennes causées par l'humidité peuvent être la cause de cette dégradation (**Seidel, 2005**). Le séchage de la plante dans l'obscurité vise à prévenir les transformations chimiques telles que l'isomérisation et la dégradation provoquées par le rayonnement ultraviolet de la lumière solaire (**Jones et Kinghorn, 2005**).

Chapitre II: Résultats et discussion

L'utilisation de poudre au lieu du rhizome entier vise également à améliorer le processus d'extraction en rendant l'échantillon plus homogène, en augmentant la surface de contact avec le solvant et en facilitant sa pénétration à l'intérieur des cellules qui ne sont pas détruites après broyage.

1.2. Rendement d'extraction

La poudre de rhizome de *Curcuma longa* L. a été soumise à trois extractions successives par macération hydroéthanolique. Les masses de poudre utilisées et les masses d'extract sec obtenues sont résumées dans le tableau ci-dessous :

Tableau 4: Rendement d'extraction hydroéthanolique *Curcuma longa* L

	Extraction 1	Extraction 2	Extraction 3	Total
Plante	Curcuma longa L.			
Extrait	Hydroéthanolique			
Masse de poudre (g)	20	20	140	180
Masse d'extract pur (g)	2	2,73	20	24,73
Rendement de la macération (%)	10	13,65	14,28	13,74

D'après les résultats présentés dans le tableau ci-dessus, la masse totale d'extract sec obtenue après les trois extractions successives est de 24,73 g, à partir d'une masse totale de poudre végétale de 180 g, correspondant à un rendement global de 13,74 %. Ce rendement peut être considéré comme satisfaisant, notamment en tenant compte des pertes pouvant survenir au cours des étapes de filtration, de concentration et d'évaporation du solvant.

Les variations du rendement d'extraction peuvent être liées à plusieurs facteurs. Elles peuvent notamment dépendre de facteurs abiotiques, tels que les conditions climatiques, l'exposition à la lumière et l'origine géographique des échantillons végétaux (Bouhaddouda, 2016) (Heni, 2016). Par ailleurs, le rendement peut également varier en fonction de l'espèce étudiée, de l'organe végétal utilisé, des conditions de séchage, de la richesse en métabolites secondaires, ainsi que de la nature et de la polarité du solvant d'extraction employé (Isidore et al., 2019) (Lowry, 1987).

1.3. Tests phytochimiques

Les tests phytochimiques réalisés sur l'extract aqueux du rhizome de *Curcuma longa* L. ont été effectués selon les protocoles décrits dans la littérature. Les résultats obtenus sont résumés dans le tableau ci-dessous.

Tableau 5 : Résultats des tests phytochimiques réalisés sur l'extract de notre plante étudiée

Chapitre II: Résultats et discussion

Métabolites Secondaires	Réactifs	Résultats
Polyphénols	FeCl ₃ (2%)	+
Flavonoïdes	Mg ²⁺ (copeaux de magnésium)	+
Terpénoïdes	H ₂ SO ₄	+
Alcaloïdes	Mayer	+
	Bouchardat	
	Dragendorff	
Tanins	FeCl ₃	+
	Réactif de stiasny	
	Réactif de bate-smith	
Saponosides	/	+

+ : **Composé présent**

L'ensemble des tests phytochimiques effectués a donné des résultats positifs pour tous les composés recherchés. Ces résultats indiquent que le rhizome de *Curcuma longa* L. est riche en métabolites secondaires, notamment les polyphénols, les flavonoïdes, les tanins, les saponosides, les alcaloïdes ainsi que les terpènes et stérols. Cette richesse en composés bioactifs justifie l'utilisation traditionnelle du *Curcuma* en médecine populaire et son potentiel thérapeutique dans le traitement de diverses pathologies, y compris les troubles anxieux et dépressifs.

1.4. Analyse quantitative :

1.4.1. Dosage des polyphénols totaux :

Le dosage des polyphénols totaux a été réalisé selon la méthode spectrophotométrique de Folin-Ciocalteu. Cette méthode est largement utilisée en raison de sa fiabilité, de sa reproductibilité et de sa bonne standardisation pour l'évaluation de la teneur globale en composés phénoliques (Huang *et al.*, 2005). Les résultats ont été exprimés en microgrammes équivalent d'acide gallique par milligramme d'extrait sec (µg EAG/mg Ex), à une longueur d'onde de 765 nm, en se référant à la courbe d'étalonnage de l'acide gallique, dont l'équation est

$$y = 0,0087x - 0,0994, \text{ avec un coefficient de détermination } R^2 = 0,9979.$$

La teneur en polyphénols totaux de l'extrait hydroéthanolique de *Curcuma longa* L. a été estimée à $111,73 \pm 2,13$ µg EAG/mg d'extrait sec, indiquant une richesse appréciable en composés phénoliques. Ces composés sont généralement reconnus pour leur contribution importante au pouvoir antioxydant des extraits végétaux.

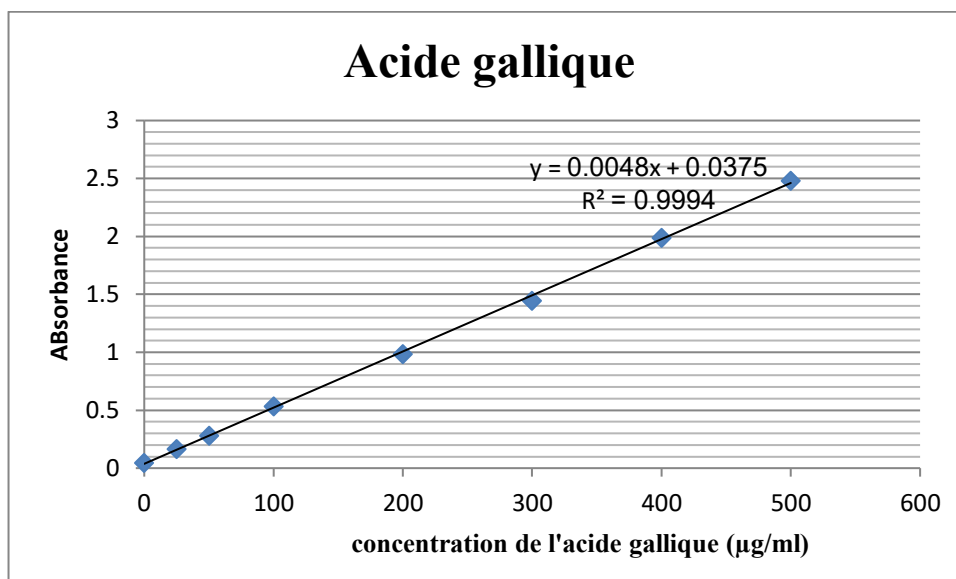


Figure 10: Courbe d'étalonnage de L'acide gallique pour le dosage des polyphénols totaux

Le résultat de la teneur totale en polyphénols dans l'extrait de *Curcuma longa* L. sont présentés dans le tableau ci-dessous :

Tableau 6 :Teneur en polyphénols totaux dans l'extrait de *Curcuma longa* L.

*Extrait	Teneur en polyphénol totaux (µg EAG/mg Ex)
<i>Curcuma longa</i> L	111,73 ± 2,13

D'après les résultats obtenus, la teneur en polyphénols totaux dans l'extrait hydroéthanolique de *Curcuma longa* L. a été estimée à $111,73 \pm 2,13$ µg EAG/mg Ex, soit l'équivalent de 111,73 mg EAG/g d'extrait sec.

La comparaison de nos résultats avec les données de la littérature montre que cette teneur est relativement élevée. Elle est supérieure à celle rapportée par (Soni *et al.*,2011), qui ont observé une valeur de 11,24 mg EAG/g. Toutefois, (Tanvir *et al.*,2017) ont rapporté des teneurs variables selon la variété et l'origine géographique du curcuma, allant de 61,5 à 160,7 mg EAG/g, avec la valeur la plus élevée observée chez la variété Chittagong's mura.

Les différences observées entre les études peuvent être expliquées par plusieurs facteurs, notamment la variété de la plante, l'origine géographique, les conditions climatiques, le stade de récolte, les conditions de séchage, ainsi que la méthode et le solvant d'extraction utilisés

Chapitre II: Résultats et discussion

(Khoddami *et al.*, 2013). La richesse de notre extrait en composés phénoliques suggère un potentiel antioxydant intéressant de *Curcuma longa* L., étant donné que ces métabolites sont connus pour leur capacité à piéger les radicaux libres et à limiter les effets du stress oxydatif (Tanvir *et al.*, 2017).

1.4.2. Dosage des flavonoïdes totaux

La teneur en flavonoïdes totaux a été estimée par la méthode colorimétrique au chlorure d'aluminium (AlCl_3). Cette méthode repose sur la formation d'un complexe entre les flavonoïdes et le chlorure d'aluminium, mesurable par spectrophotométrie à une longueur d'onde de 420 nm. Les résultats ont été exprimés en microgrammes équivalent quercétine par milligramme d'extrait sec ($\mu\text{g EQ/mg Ex}$).

La teneur en flavonoïdes de l'extrait hydroéthanolique de *Curcuma longa* L. a été déterminée à partir de la courbe d'étalonnage de la quercétine, dont l'équation de régression linéaire est : $y = 0,0071x + 0,0133$, avec un coefficient de détermination $R^2 = 0,9962$. D'après cette courbe, la teneur en flavonoïdes totaux de l'extrait a été estimée à $256,3 \pm 3,47 \mu\text{g EQ/mg}$ d'extrait sec

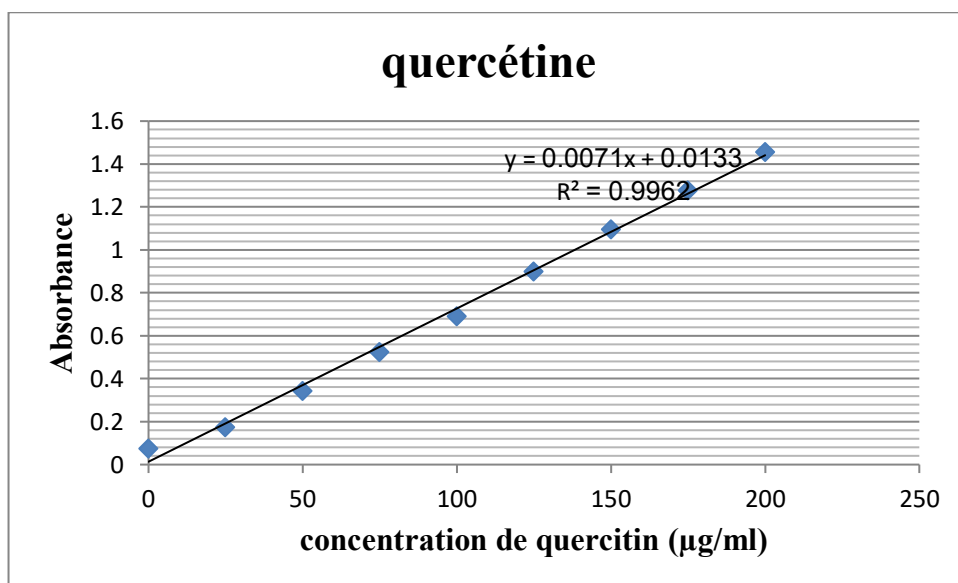


Tableau 7: Courbe d'étalonnage de la quercétine pour le dosage des flavonoïdes totaux

Le résultat de la teneur totale en flavonoïdes dans l'extrait étudié apparaît dans le tableau suivant

Tableau 8: Teneur en flavonoïdes totaux dans l'extrait de *Curcuma longa* L.

Extrait	Teneur en flavonoïdes totaux (μg EAG/mg Ex)
<i>Curcuma longa</i> L	$256,3 \pm 3,47$

D'après les résultats obtenus, la teneur en flavonoïdes totaux dans l'extrait hydroéthanolique de *Curcuma longa* L. a été estimée à 256,3 mg EQ/g d'extrait sec.

La comparaison avec les données de la littérature montre que cette teneur est plus élevée que celle rapportée par (**Sahu et Saxena ,2013**), qui ont enregistré une teneur en flavonoïdes totaux de $79,36 \pm 0,01$ mg EQ/g dans l'extrait méthanolique de *Curcuma longa* L. De même, (**Tanvir et al.,2017**) ont rapporté des valeurs variantes entre 4,28 % et 9,66 %, soit environ 42,8 à 96,6 mg EC/g, selon la variété et l'origine géographique du curcuma, avec la teneur la plus élevée observée chez la variété Chittagong's mura.

Les flavonoïdes sont des métabolites secondaires reconnus pour leurs propriétés antioxydantes, notamment leur capacité à neutraliser les espèces réactives de l'oxygène et à contribuer à la protection cellulaire contre le stress oxydatif (**Tanvir et al., 2017**). Les variations observées entre les différentes études peuvent être attribuées à plusieurs facteurs, tels que la variété végétale, l'origine géographique, les conditions climatiques, le stade de récolte, ainsi que la méthode et le solvant d'extraction utilisés (**Khoddami et al., 2013**).

1.4.3.Dosage des tanins condensés

La teneur en tanins condensés a été déterminée selon la méthode colorimétrique à la vanilline. Les résultats ont été exprimés en microgrammes équivalent catéchine par milligramme d'extrait sec (μg EC/mg Ex), en se référant à la courbe d'étalonnage de la catéchine.

L'équation de régression linéaire obtenue est : $y = 0,0013x + 0,0528$, avec un coefficient de détermination $R^2 = 0,9975$, indiquant une bonne linéarité de la courbe d'étalonnage. D'après cette équation, la teneur en tanins condensés de l'extrait hydroéthanolique de *Curcuma longa* L. a été estimée à $313,23 \pm 2,96$ μg EC/mg d'extrait sec.

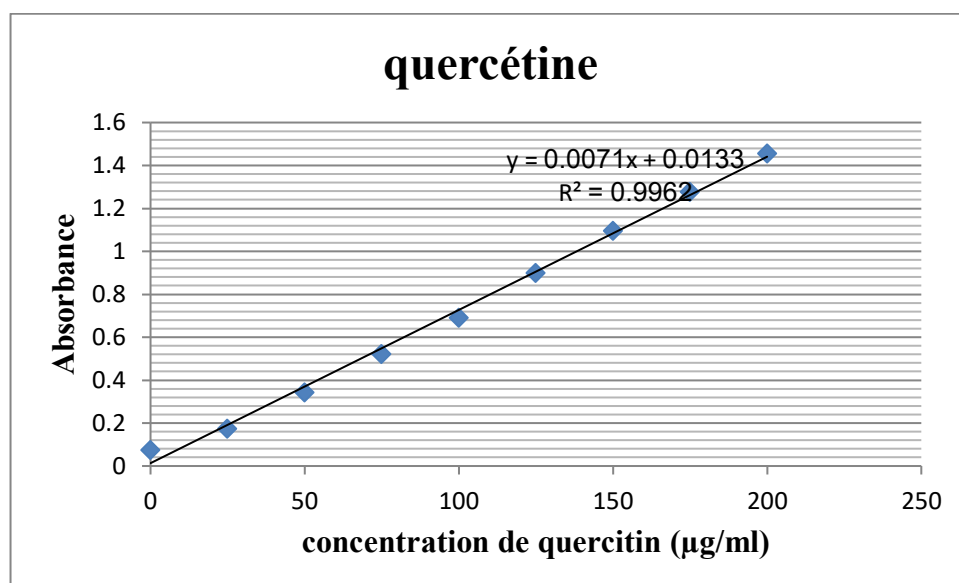


Figure 11 : Droite d'étalonnage de catéchine

Résultat d'extrait de *Curcuma longa* L. :

Dosage des polyphénols totaux : $111,77,73 \pm 2,13$ µg EAG/mg d'extrait

Dosage des flavonoïdes totaux : $256.3 \pm 3,47$ µg EQ/mg d'extrait

Dosage des tanins : $313,23 \pm 2,96$ µg EC/mg d'extrait.

Le résultat de la teneur totale en tanins dans l'extrait étudié apparaît dans le tableau suivant :

Tableau 9 : Teneur en tanins condensés dans l'extrait de *Curcuma longa* L

Extrait	Teneur en tanins totaux (µg EAG/mg Ex)
<i>Curcuma longa</i> L	$313,23 \pm 2,96$

D'après les résultats obtenus, la teneur en tanins condensés dans l'extrait hydroéthanolique de *Curcuma longa* L. a été estimée à $313,23$ mg EC/g d'extrait sec.

La comparaison avec les données de la littérature montre que cette teneur est supérieure à celle rapportée par (Ikpeama *et al.*, 2014), qui ont observé une teneur en tanins de $10,8$ mg/g, dans le curcuma. Elle est également légèrement supérieure aux valeurs rapportées par (Tanvir *et al.*, 2017), qui ont enregistré des teneurs variantes entre $71,5$ à $283,3$ mg/g, selon la variété et l'origine géographique du curcuma.

La teneur la plus élevée a été observée chez la variété Chittagong's chora. Les tanins sont des métabolites secondaires connus pour leurs propriétés antioxydantes et antimicrobiennes. Ils peuvent contribuer au pouvoir bioactif de l'extrait, notamment par leur capacité à neutraliser

Chapitre II: Résultats et discussion

les radicaux libres et à limiter certains processus oxydatifs (Tanvir *et al.*, 2017).

Les différences observées entre les études peuvent être attribuées à plusieurs facteurs, notamment la variété de la plante, l'origine géographique, les conditions climatiques, le stade de récolte, les conditions de séchage, ainsi que la méthode et le solvant d'extraction utilisés (Khoddami *et al.*, 2013).

1.4.4. Activité antioxydante (test DPPH)

L'activité antioxydante de l'extrait hydroalcoolique de *Curcuma longa* L. a été évaluée par le test de piégeage du radical libre DPPH. Ce test repose sur la capacité des composés antioxydants présents dans l'extrait à réduire le radical stable DPPH, entraînant une diminution de l'absorbance mesurée par spectrophotométrie. L'analyse a été réalisée selon le principe décrit par Sharma *et al.*, (2007) et le protocole expérimental rapporté par Saffidine *et al.*, (2015).

Les pourcentages d'inhibition du radical DPPH obtenus avec l'acide ascorbique, utilisé comme standard de référence, et avec l'extrait étudié sont présentés dans les figures correspondantes. La concentration inhibitrice à 50 % (IC₅₀) a été déterminée à partir des équations de régression linéaire des courbes d'inhibition. Les résultats obtenus sont regroupés dans le tableau correspondant.

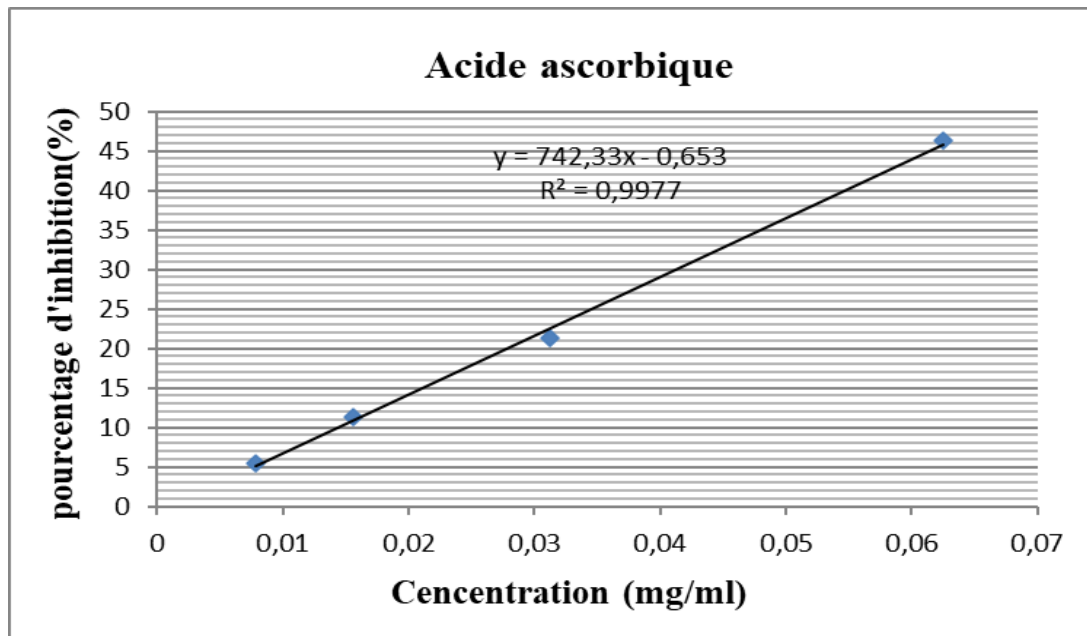


Figure 12: Pourcentage de réduction du radical libre DPPH de l'acide ascorbique

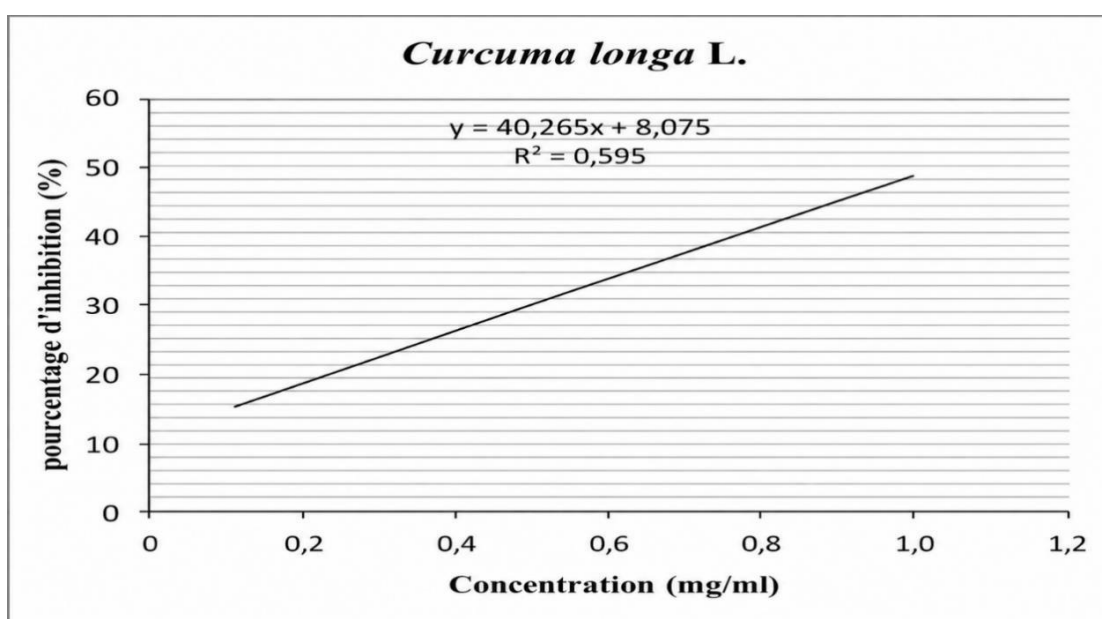


Figure 13: Pourcentage de réduction du radical libre DPPH de l'extrait

Tableau 10: Pourcentage d'inhibition du DPPH d'extrait et de l'acide ascorbique

Concentration inhibitrice (mg/ml)	IC50
Extrait	0,95±0,025 mg/ml
Acide ascorbique	0,067±0,008 mg/ml

D'après les résultats obtenus, l'extrait hydroalcoolique de *Curcuma longa* L. a présenté une activité antioxydante vis-à-vis du radical DPPH, avec une valeur d'IC₅₀ de 0,95 ± 0,025 mg/mL. En comparaison, l'acide ascorbique, utilisé comme standard de référence, a montré une IC₅₀ de 0,067 ± 0,008 mg/mL. La valeur plus faible de l'IC₅₀ de l'acide ascorbique indique une activité antioxydante plus élevée que celle de l'extrait étudié, puisque plus la concentration inhibitrice est faible, plus le pouvoir antiradicalaire est important.

La comparaison avec les données de la littérature montre que (Tanvir et al.,2017) ont rapporté des valeurs d'IC₅₀ variant entre 1,08 et 16,55 µg/mL, selon la variété et l'origine géographique du curcuma, avec la valeur la plus faible observée chez la variété Khulna's mura*. De même, (Singh et al.,2010), ont montré que l'huile essentielle et l'oléorésine issues de rhizomes frais de *Curcuma* possèdent une capacité importante de piégeage du radical DPPH, avec une activité dose-dépendante supérieure à celle observée avec les rhizomes secs.

Dans notre étude, la valeur d'IC₅₀ obtenue pour l'extrait (0,95 mg/mL**, soit 950 µg/mL**) est plus élevée que celles rapportées par (Tanvir et al.,2017), ce qui traduit une

Chapitre II: Résultats et discussion

activité antioxydante plus faible. Cette différence peut être expliquée par plusieurs facteurs, notamment la variété de la plante, l'origine géographique, les conditions climatiques, le stade de récolte, l'état du matériel végétal, ainsi que la méthode et le solvant d'extraction utilisés (Khoddami et al., 2013).

L'activité antioxydante observée dans notre extrait pourrait être liée à sa richesse en composés phénoliques, flavonoïdes et autres métabolites secondaires, connus pour leur capacité à neutraliser les radicaux libres et à limiter les effets du stress oxydatif (Tanvir et al., 2017). Toutefois, cette activité reste inférieure à celle de l'acide ascorbique, qui demeure un antioxydant de référence dans ce test.

1.4.5. Activité antioxydante (test FRAP)

L'activité antioxydante de l'extrait hydroalcoolique de *Curcuma longa* L. a été évaluée par le test de réduction du fer (FRAP), selon la méthode décrite par (Do et al., 2014). Ce test permet d'estimer le pouvoir réducteur de l'extrait, c'est-à-dire sa capacité à réduire les ions ferriques (Fe^{3+}) en ions ferreux (Fe^{2+}) en présence de composés antioxydants.

Le pouvoir réducteur a été mesuré à différentes concentrations de l'extrait et de l'acide ascorbique, utilisé comme standard de référence. La concentration efficace correspondant à une absorbance de 0,5 ($A_{0,5}$) a été déterminée à partir des équations de régression linéaire des courbes obtenues. Les résultats sont présentés dans les figures correspondantes et regroupés dans le tableau ci-dessous.

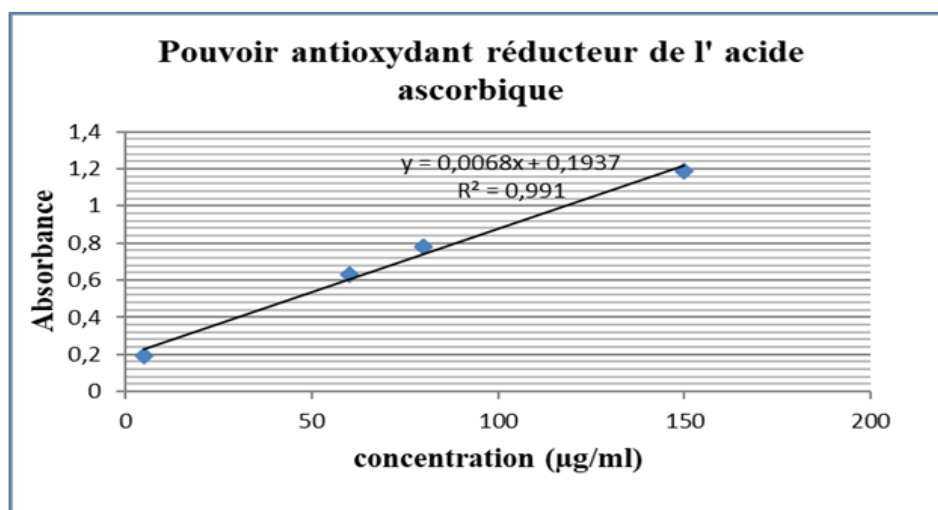


Figure 14: Le pouvoir réducteur de l'acide ascorbique

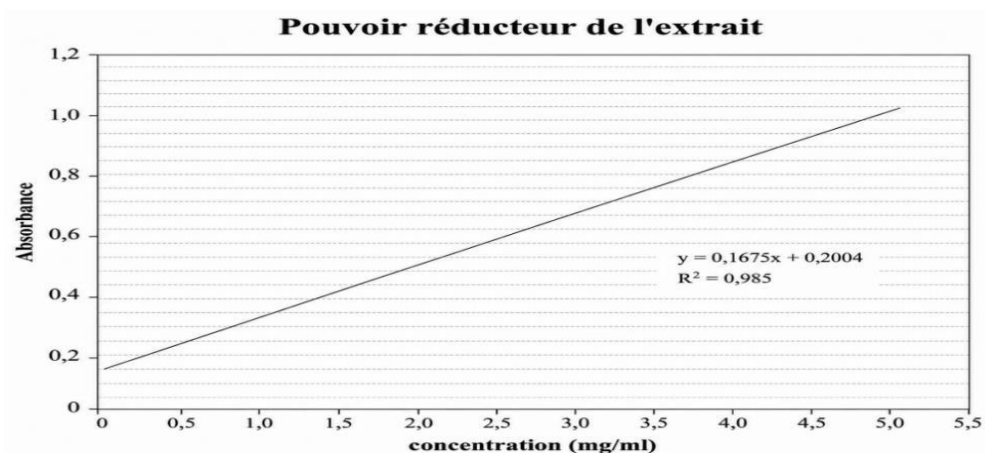


Figure 15: Pourcentage de réduction du radical libre DPPH de l'extrait

Tableau 11: Les valeurs d'A 0.5 de l'extrait hydroalcoolique mesurés par le test de FRAP

Le pouvoir réducteur	A0.5(µg /ml)
Extrait	17.9.25± 0,16
L'acide ascorbique	52,43 ± 1,10

D'après les résultats obtenus, l'extrait hydroalcoolique de *Curcuma longa* L. a présenté un pouvoir réducteur avec une valeur d'A_{0,5} de $17,95 \pm 0,16$ µg/mL. En comparaison, l'acide ascorbique, utilisé comme standard de référence, a présenté une valeur d'A_{0,5} de $52,43 \pm 1,10$ µg/mL. La valeur plus faible d'A_{0,5} observée pour l'extrait suggère un pouvoir réducteur plus important que celui de l'acide ascorbique dans les conditions expérimentales de ce test. Toutefois, cette interprétation doit être considérée avec prudence et nécessite une vérification de l'unité, de la gamme de concentrations utilisée et de la méthode de calcul de l'A_{0,5}.

La comparaison avec les données de la littérature reste délicate, car les résultats du test FRAP sont souvent exprimés selon des unités différentes, notamment en µM Fe (II)/100 g, en mg équivalent acide ascorbique/g ou encore sous forme d'absorbance. (Tanvir et al.,2017) ont rapporté des valeurs de FRAP variant entre 646,67 et 4204,46 µM Fe(II)/100 g, selon la variété et l'origine géographique du curcuma, avec la valeur la plus élevée observée chez la variété Khulna's chora. De leur côté, (Singh et al.,2010) ont montré que l'huile essentielle et l'oléorésine de *Curcuma* réduisent significativement la formation de peroxydes et de malondialdéhyde, avec une efficacité supérieure à celle de certains antioxydants synthétiques tels que le BHA et le BHT.

Les différences observées entre les études peuvent être attribuées à plusieurs facteurs, notamment la variété de la plante, l'origine géographique, l'état du matériel végétal, les

Chapitre II: Résultats et discussion

conditions de séchage, ainsi que la méthode et le solvant d'extraction utilisés (Khoddami *et al.*, 2013). Le pouvoir réducteur observé dans notre extrait pourrait être lié à la présence de composés phénoliques, de flavonoïdes, de curcuminoïdes et de turmérone, connus pour leur capacité à transférer des électrons et à participer à la neutralisation des espèces oxydantes (Singh *et al.*, 2010). Ainsi, les résultats du test FRAP suggèrent que l'extrait hydroalcoolique de *Curcuma longa* L. possède une activité antioxydante réductrice intéressante, qui complète les résultats obtenus par le test DPPH.

1.5. Paramètres physiologiques In vivo

1.5.1. Evaluation du poids corporel durant le traitement

L'évolution du poids corporel a été suivie quotidiennement tout au long de l'expérimentation (21 jours). Les résultats obtenus pour les cinq lots expérimentaux sont présentés dans le tableau et les figures ci-dessous.

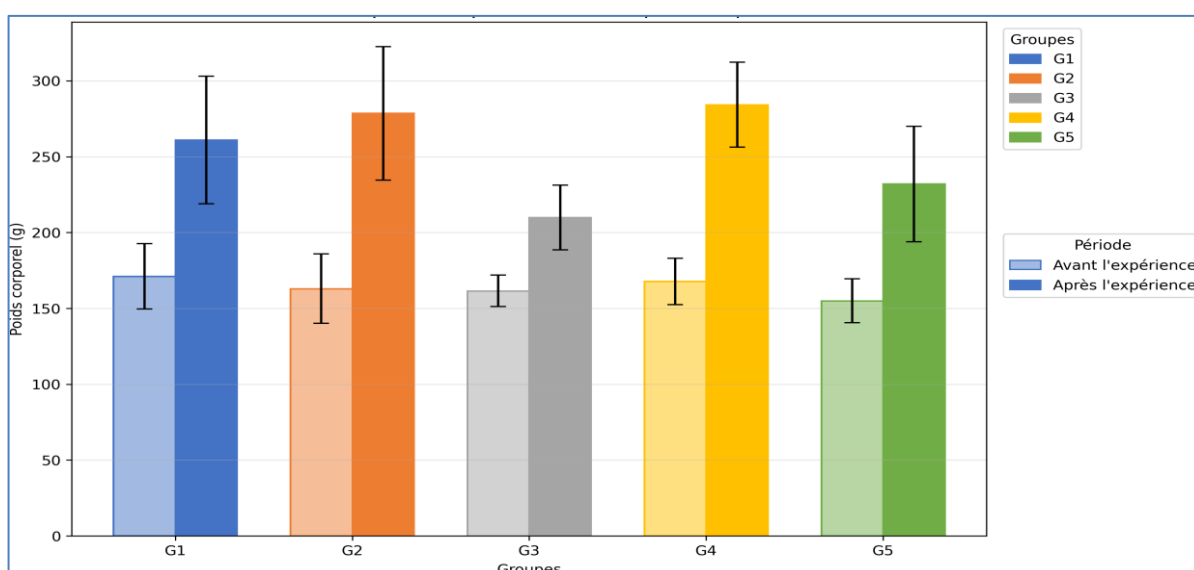


Figure 16: Gain pondéral moyen chez les différents groupes expérimentaux.

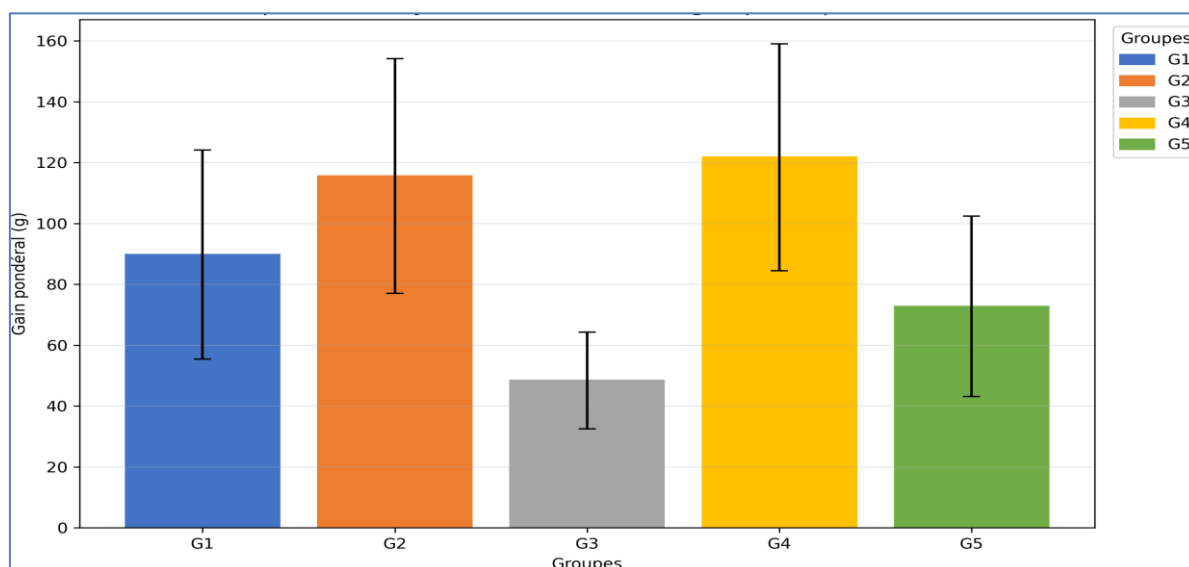


Figure 17: Évolution du poids corporel avant et après l'expérience chez les différents groupes expérimentaux.

Chapitre II: Résultats et discussion

Les résultats relatifs à l'évolution du poids corporel montrent que le groupe traité par la codéine (G2) présente le gain pondéral le plus élevé (115,6 g) comparativement au groupe témoin (G1 : 89,8 g). Cette augmentation suggère que l'administration chronique de codéine pourrait être associée à une modification de la croissance pondérale.

La prise de poids observée chez le groupe G2 pourrait être liée à l'effet du stress chronique sur la régulation métabolique. En effet, l'activation prolongée de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) peut favoriser des modifications de l'appétit, de la dépense énergétique et du stockage lipidique. Dans ce contexte, **(Lenglos et al.,2013)**, ont montré que le stress chronique peut entraîner une hyperphagie compensatoire chez les rongeurs, tandis que **(Sapolsky et al., 2000)**, ont rapporté que l'augmentation des glucocorticoïdes favorise le dépôt de graisse viscérale et peut contribuer à l'augmentation du poids corporel.

Par ailleurs, la codéine, en tant qu'opioïde, pourrait également interférer avec la régulation de l'appétit et du métabolisme énergétique. Les effets des opioïdes sur le poids corporel peuvent varier selon la molécule utilisée, la dose administrée, la durée d'exposition et l'état physiologique de l'animal. Selon **(Michaud ,2000)**, certains opioïdes comme la morphine peuvent être associés à une perte de poids chez le rat, mais des variations importantes peuvent être observées selon les conditions expérimentales. Ainsi, l'augmentation pondérale observée dans notre étude pourrait traduire une réponse métabolique particulière à l'administration chronique de codéine et au stress expérimental.

En revanche, les groupes traités par *Curcuma longa* L. (**G3, G4 et G5**) présentent des gains pondéraux plus faibles que ceux du groupe G2. Cette diminution est particulièrement observée chez le groupe G5 traité par *Curcuma* à 400 mg/kg après induction, ainsi que chez le groupe G3 traité par *Curcuma* seul.

Ces résultats suggèrent que le *Curcuma* pourrait exercer un effet modulateur sur la croissance pondérale et contribuer à limiter la prise de poids excessive observée dans le groupe stressé. Néanmoins, cette interprétation doit rester prudente, car les comparaisons deux à deux

après correction statistique ne confirment pas de différence significative spécifique entre les groupes.

L'effet potentiel du *Curcuma* sur le poids corporel pourrait être expliqué par les propriétés métaboliques de la curcumine, principal composé actif de *Curcuma longa* L. Des études antérieures ont montré que la curcumine possède des effets anti-obésogènes et peut influencer le métabolisme énergétique. **(Zhu et al.,2021)** ont notamment rapporté que la supplémentation en curcumine favorise le brunissement du tissu adipeux blanc et augmente la dépense énergétique. De plus, **(Bouteldja et al.,2022)** ont montré que le *Curcuma* peut exercer un effet protecteur contre certaines perturbations métaboliques induites expérimentalement.

L'effet modérateur du *Curcuma* sur le gain pondéral pourrait également être lié à ses propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires. Le stress chronique et l'exposition aux

Chapitre II: Résultats et discussion

opioïdes peuvent favoriser un état de stress oxydatif et une inflammation de bas grade, susceptibles de perturber l'homéostasie énergétique. En atténuant ces perturbations, le *Curcuma* pourrait contribuer à une meilleure régulation métabolique. Ainsi, les résultats obtenus suggèrent une tendance en faveur d'un effet régulateur de *Curcuma longa* L. sur le gain pondéral, mais cette hypothèse nécessite une confirmation par une étude incluant un effectif plus important et des marqueurs métaboliques complémentaires.

1.6. Etude comportementale In vivo

1.6.1. Test de nage forcée (FST)

Le test de nage forcée (Forced Swim Test, FST) a été utilisé afin d'évaluer les comportements de type dépressif chez les différents groupes expérimentaux. Les comportements observés, à savoir la nage, l'escalade, le flottement ainsi que l'association nage-escalade, ont été enregistrés pendant une durée totale de 6 minutes, dont les 4 dernières minutes ont été prises en considération pour l'analyse.

Ce test repose sur le principe selon lequel l'augmentation du temps d'immobilité ou de flottement traduit un comportement passif, généralement interprété comme un indicateur de désespoir comportemental. À l'inverse, la nage et l'escalade sont considérées comme des comportements actifs, reflétant une réponse adaptative face à la situation de stress imposée par le test (Porsolt et al., 1977).

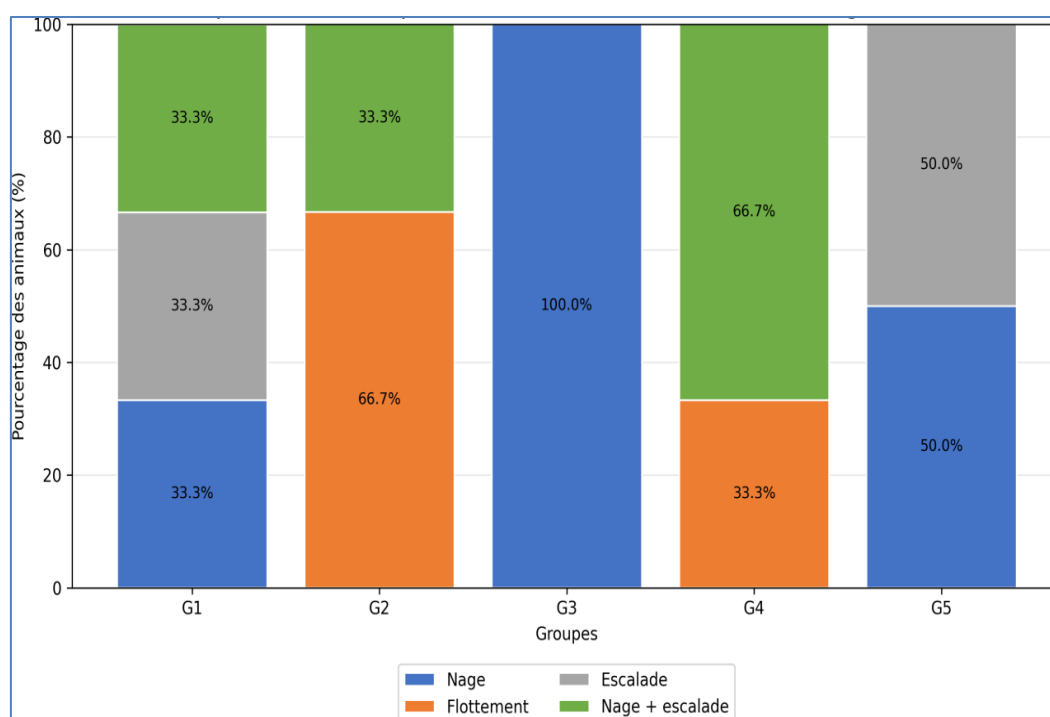


Figure 18: Répartition des comportements observés dans le test de nage forcée

D'après les résultats obtenus, le groupe G2 présente la proportion la plus élevée de

Chapitre II: Résultats et discussion

flottement (66,7 %). Ce comportement, généralement associé à une réponse passive dans le test de nage forcée, peut être interprété comme un indicateur d'un comportement de type dépressif. À l'inverse, le groupe G3 présente exclusivement un comportement de nage (100 %), tandis que le groupe G5 montre une répartition équilibrée entre la nage (50 %) et l'escalade (50 %). Ces deux comportements sont considérés comme des réponses actives face à la situation de stress imposée par le test.

Le groupe G1 présente une répartition équilibrée entre la nage (33,3 %), l'escalade (33,3 %) et le comportement combiné nage-escalade (33,3 %), traduisant un profil comportemental diversifié. Le groupe G4, quant à lui, montre une prédominance du comportement combiné nage-escalade (66,7 %), ce qui suggère une réponse comportementale intermédiaire.

Ces observations indiquent que le groupe traité par la codéine (G2) présente le profil le plus passif, tandis que les groupes traités par *Curcuma longa* L., notamment G3 et G5, montrent davantage de comportements actifs.

Ces tendances peuvent être rapprochées des données de la littérature. (Mowaaad et al.,2022), ont rapporté que certains traitements peuvent réduire le temps d'immobilité et augmenter les comportements actifs dans le test de nage forcée. Par ailleurs, selon (Cryan et al.,2002), les comportements observés dans ce test peuvent refléter l'implication de voies monoaminergiques différentes : l'escalade serait davantage associée aux mécanismes noradrénergiques, tandis que la nage serait plutôt liée aux mécanismes sérotoninergiques.

Ainsi, les profils observés chez les groupes G3, G4 et G5 pourraient suggérer une modulation comportementale potentielle, possiblement liée aux propriétés neuroprotectrices, antioxydantes et anti-inflammatoires du curcuma. Cette hypothèse reste toutefois à confirmer par des mesures comportementales quantitatives plus précises et par un effectif expérimental plus important.

1.6.2. Test du labyrinthe en croix surélevée (EPMT)

Le test du labyrinthe en croix surélevée (Elevated Plus Maze Test, EPMT) a été réalisé afin d'évaluer le niveau d'anxiété chez les souris appartenant aux différents groupes expérimentaux. Le comportement des animaux a été observé pendant une durée de 5 minutes.

Le principe de ce test repose sur le conflit naturel entre la tendance de l'animal à explorer un environnement nouveau et son aversion innée pour les espaces ouverts, élevés et non protégés. Ainsi, une exploration plus importante des bras ouverts est généralement interprétée comme un comportement moins anxieux, tandis qu'une préférence pour les bras fermés traduit un niveau d'anxiété plus élevé. Ce test constitue donc un outil expérimental classique pour l'évaluation des comportements anxieux chez les rongeurs (Pellow et al., 1985).

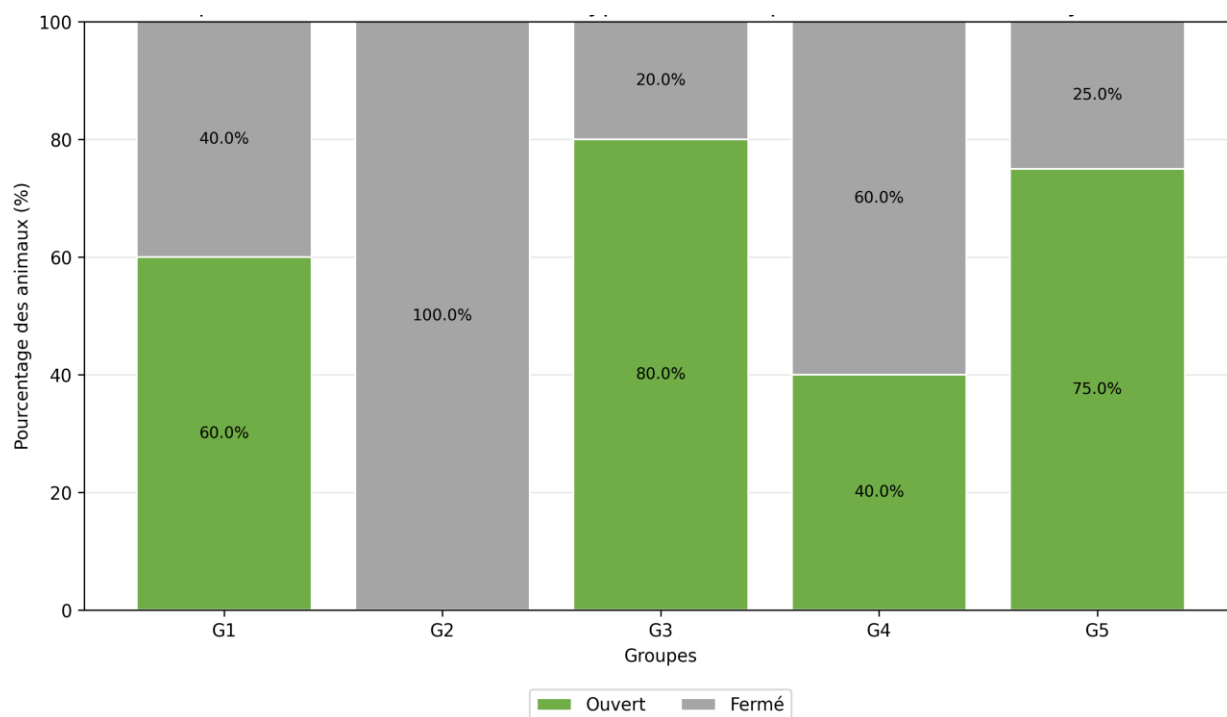


Figure 19: Répartition des animaux selon le type de bras exploré dans le test du labyrinthe.

D'après les résultats obtenus, le groupe G2 présente une préférence exclusive pour les bras fermés (100 %), ce qui traduit un comportement anxieux marqué. À l'inverse, les groupes G3** et G5 présentent les proportions les plus élevées d'exploration des bras ouverts, avec respectivement 80 % et 75 %, suggérant une diminution du comportement anxieux. Le groupe témoin G1 montre également une tendance à l'exploration des bras ouverts (60 %), tandis que le groupe G4 présente un profil intermédiaire, avec 40 % d'exploration des bras ouverts et 60 % dans les bras fermés.

Ces observations suggèrent que l'administration de codéine est associée à une augmentation du comportement anxieux chez le groupe G2, alors que les groupes traités par *Curcuma longa* L., notamment G3 et G5, présentent un profil comportemental plus favorable.

Ces tendances sont en accord avec les données de la littérature. (Mowaaad et al.,2022) ont rapporté que certains traitements peuvent augmenter le temps passé dans les bras ouverts, ce qui reflète une diminution du comportement anxieux. De même, (Byrnes et al.,2011), ont montré que l'exposition aux opioïdes peut modifier les comportements liés à l'anxiété chez les rongeurs.

Ainsi, les résultats obtenus dans notre étude suggèrent que *Curcuma longa* L. pourrait contribuer à atténuer les manifestations anxieuses induites par la codéine, possiblement grâce à ses propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires et neuroprotectrices.

1.7.Réalisation des analyses biologiques

1.7.1.Analyse de la numération formule sanguine (FNS)

La numération formule sanguine (FNS) a été réalisée à partir d'échantillons sanguins

Chapitre II: Résultats et discussion

prélevés sur des tubes contenant de l'EDTA comme anticoagulant. Cette analyse avait pour objectif d'évaluer l'état hématologique général des souris et d'apprécier d'éventuelles variations des paramètres liés à la réponse immunitaire.

Les paramètres mesurés comprenaient les globules blancs (GB/WBC), les lymphocytes (Lym), les granulocytes (Gra), les cellules MID correspondant aux cellules de taille intermédiaire, ainsi que les plaquettes (PLT). Les pourcentages lymphocytaires et granulocytaires ont également été pris en considération afin de mieux caractériser la répartition des différentes populations leucocytaires. Les résultats obtenus pour les cinq groupes expérimentaux sont présentés dans les figures ci-dessous.

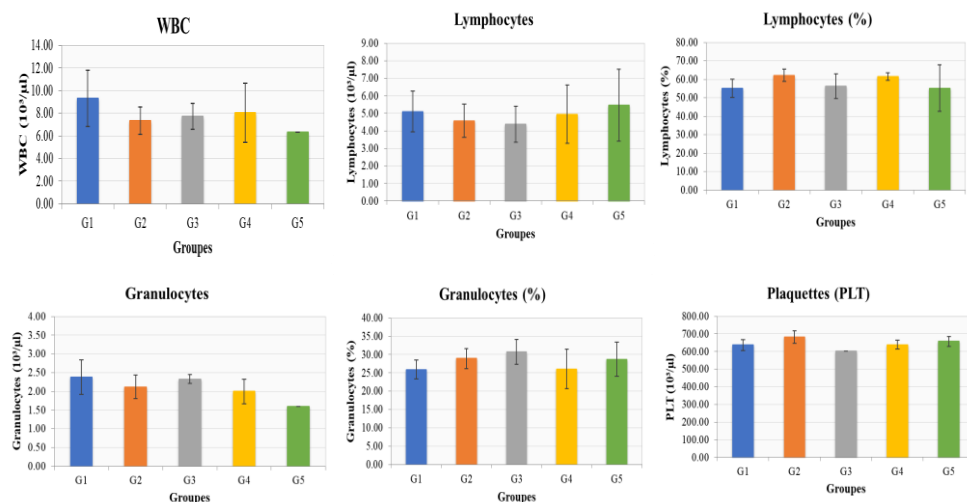


Figure 20: Résultats de FNS chez les rats de lots témoin et stressée et lots traités.

L'administration chronique de codéine chez le lot G2 semble être associée à une diminution des valeurs absolues des globules blancs, des lymphocytes, des granulocytes et des cellules MID par rapport au lot témoin G1. Cette diminution pourrait traduire une altération de la réponse immunitaire ou une modification de la répartition des populations leucocytaires. Toutefois.

Cette observation peut être rapprochée des données de la littérature indiquant que les opioïdes, y compris la codéine, peuvent exercer des effets immunomodulateurs, notamment par l'inhibition de la prolifération lymphocytaire et la diminution de l'activité des cellules Natural Killer (Bettinger & Friedman, 2024). L'utilisation chronique d'opioïdes a également été associée à une lymphopénie et à une diminution globale des leucocytes dans certaines conditions expérimentales (Tregubenko et Zvonarev, 2020).

Concernant les plaquettes, le lot G2 présente une augmentation modérée par rapport au groupe témoin, pouvant être liée à une réaction de stress ou à un état inflammatoire léger induit par l'administration chronique de codéine. Les variations observées au niveau des pourcentages lymphocytaires et granulocytaires pourraient également refléter une redistribution relative des sous-populations leucocytaires, plutôt qu'une modification absolue importante du nombre total de cellules. Cette redistribution pourrait être en lien avec l'activation de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien et la libération de corticostéroïdes en situation de stress chronique

(Bettinger et Friedman, 2024).

En revanche, les lots traités par *Curcuma longa* L. (G3, G4 et G5) montrent une tendance au rapprochement des valeurs hématologiques vers celles du lot témoin, notamment pour les globules blancs et certaines sous-populations leucocytaires. Cette tendance est plus apparente dans le lot G5 traité par la dose de 400 mg/kg. Elle pourrait être liée aux propriétés antioxydantes et immunomodulatrices de la curcumine, principal composé actif du curcuma. Des études antérieures ont rapporté que les composés bioactifs du *Curcuma* peuvent contribuer à protéger les cellules immunitaires contre le stress oxydatif et à moduler certaines réponses inflammatoires (Lee *et al.*, 2017) (Douichene *et al.*, 2020).

Ainsi, les résultats obtenus suggèrent que *Curcuma longa* L. pourrait contribuer à atténuer certaines perturbations hématologiques associées à l'administration chronique de codéine.

1.7.1. Dosage des paramètres rénaux (créatinine et urée)

Le dosage de la créatinine et de l'urée, deux marqueurs biochimiques couramment utilisés pour l'évaluation de la fonction rénale, a été réalisé à partir d'échantillons sanguins prélevés au moment du sacrifice. La créatinine permet principalement d'apprécier la filtration glomérulaire, tandis que l'urée renseigne sur le métabolisme azoté et l'état fonctionnel rénal. Les résultats obtenus pour les cinq groupes expérimentaux sont présentés dans les figures ci-dessous.

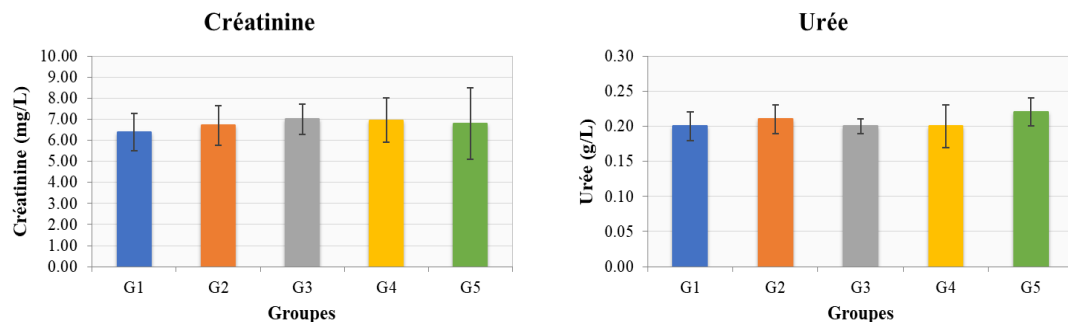


Figure 21 Variation de la créatinine et l'urée chez les différents groupes expérimentaux.

Les résultats obtenus montrent une légère augmentation des taux de créatinine et d'urée chez le groupe stressé traité par la codéine (G2) par rapport au groupe témoin (G1). Cette variation pourrait suggérer une tendance à une perturbation modérée de la fonction rénale.

Cette tendance pourrait être liée aux effets du stress chronique et de l'administration prolongée de codéine. En effet, l'activation prolongée de l'axe hypothalamo-hypophyso-surrénalien (HPA) et la production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) peuvent contribuer à des perturbations de la filtration glomérulaire et de la fonction tubulaire rénale (Bettinger et Friedman, 2024). De plus, certaines études ont rapporté que l'exposition chronique aux opioïdes peut favoriser un stress oxydatif et une inflammation systémique, deux mécanismes susceptibles d'affecter la fonction rénale (Tregubenko et Zvonarev, 2020).

En revanche, les groupes traités par *Curcuma longa* L. (G3, G4 et G5) présentent des valeurs de créatinine et d'urée proches de celles du groupe témoin. Cette observation pourrait suggérer un effet protecteur potentiel du *Curcuma* sur la fonction rénale. Cet effet pourrait être

attribué aux propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires de la curcumine, principal composé actif de *Curcuma longa* L. Des travaux antérieurs ont montré que les extraits de *Curcuma* peuvent réduire le stress oxydatif rénal et contribuer à la protection des tubules rénaux contre les dommages induits par différents agents toxiques (Douichene *et al.*, 2020) (Lee *et al.*, 2017). Par ailleurs, (Mohebbati *et al.*, 2016) ont rapporté que *Curcuma longa* L. peut améliorer certains paramètres rénaux en réduisant la peroxydation lipidique et en restaurant l'activité des enzymes antioxydantes telles que la SOD, la CAT et la GPx.

Ainsi, les résultats de notre étude suggèrent que *Curcuma longa* L. pourrait contribuer au maintien de l'équilibre des paramètres rénaux chez les groupes traités.

1.7.2. Dosage des enzymes hépatiques (ASAT et ALAT)

Le dosage des transaminases ASAT (aspartate aminotransférase) et ALAT (alanine aminotransférase) a été réalisé à partir d'échantillons sanguins prélevés au moment du sacrifice. Ces enzymes constituent des marqueurs biochimiques importants de l'intégrité hépatocellulaire et permettent d'évaluer d'éventuelles atteintes fonctionnelles ou structurales du foie. Les résultats obtenus pour les cinq groupes expérimentaux sont présentés dans les figures ci-

Conclusion et perspective

dessous.

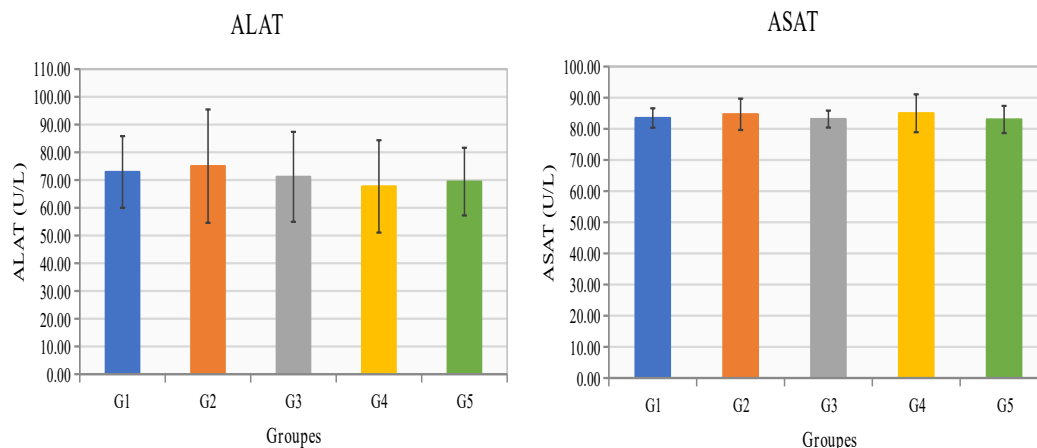


Figure 22: Variation de l'ALAT et l'ASAT chez les différents groupes expérimentaux.

Les résultats obtenus montrent une légère augmentation des taux d'ASAT et d'ALAT chez le groupe stressé traité par la codéine (G2) par rapport au groupe témoin (G1). Cette variation pourrait traduire une tendance à une perturbation modérée de l'intégrité hépatocellulaire. Toutefois, l'analyse statistique n'a pas mis en évidence de différence significative entre les groupes pour ces deux paramètres.

Cette tendance pourrait être liée au métabolisme hépatique de la codéine et aux effets du stress chronique. En effet, le métabolisme des opioïdes peut favoriser la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS), entraînant une peroxydation lipidique et une altération des membranes cellulaires, ce qui peut conduire à une libération accrue des transaminases dans la circulation sanguine (Bettinger et Friedman, 2024) (Tregubenko et Zvonarev, 2020). Des études antérieures ont également rapporté que l'exposition chronique à certains opioïdes peut être associée à une augmentation des enzymes hépatiques, traduisant un stress oxydatif au niveau du foie (Sacerdote *et al.*, 1997).

En revanche, les groupes traités par *Curcuma longa* L. (G3, G4 et G5) présentent des valeurs d'ASAT et d'ALAT proches de celles du groupe témoin, voire légèrement plus faibles pour l'ALAT dans certains groupes traités. Cette observation suggère que le *Curcuma* pourrait contribuer au maintien de l'équilibre des paramètres hépatiques. Cet effet potentiel pourrait être lié aux propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires de la curcumine, principal composé actif de *Curcuma longa* L.

Des travaux antérieurs ont montré que les extraits de *Curcuma* peuvent réduire l'élévation des transaminases induite par différents agents hépatotoxiques, tels que le tétrachlorure de carbone (CCl₄) et le paracétamol, notamment en inhibant la peroxydation lipidique et en restaurant l'activité des enzymes antioxydantes endogènes, telles que la SOD, la CAT et la GPx (Lee *et al.*, 2017) (Douichene *et al.*, 2020). De plus, la curcumine possède des propriétés anti-

Conclusion et perspective

inflammatoires pouvant impliquer l'inhibition de l'activation du facteur de transcription NF- κ B et la réduction de la production de cytokines pro-inflammatoires, ce qui pourrait contribuer à la protection des hépatocytes contre les dommages liés au stress oxydatif (Singh et Aggarwal, 1995).

Ainsi, les résultats de notre étude suggèrent que le traitement par *Curcuma longa* L., notamment à la dose de 400 mg/kg chez le groupe G5, pourrait exercer un effet hépatoprotecteur potentiel en limitant les variations des transaminases associées à l'administration chronique de codéine.

1.8.Synthèse statistique des résultats expérimentaux

Afin de compléter l'interprétation descriptive des résultats, une analyse statistique synthétique a été réalisée sur les paramètres pondéraux, comportementaux, hématologiques, rénaux et hépatiques. Les données quantitatives ont été exprimées sous forme de moyenne $\pm$ écart-type. Compte tenu du faible effectif expérimental, de la présence de certaines valeurs

manquantes et de la difficulté à confirmer la normalité des distributions, des tests non paramétriques ont été privilégiés.

Le test de Kruskal-Wallis a été utilisé pour la comparaison globale des groupes concernant les paramètres biologiques et le gain pondéral. Le test de Wilcoxon a été appliqué pour comparer le poids corporel avant et après l'expérimentation au sein d'un même groupe. Les données comportementales, exprimées en effectifs et en pourcentages, ont été analysées par le test du Khi-deux global et par le test exact de Fisher pour certaines comparaisons planifiées. Le seuil de signification statistique a été fixé à $p < 0,05$.

Tableau 12: Synthèse des principaux résultats statistiques

Paramètres analysés	Test statistique	Résultat principal	Interprétation
Paramètres hématologiques, rénaux et hépatiques	Kruskal-Wallis	$p > 0,05$ pour l'ensemble des paramètres	Absence de différence statistiquement significative.
Gain pondéral	Kruskal-Wallis	$p = 0,0338$	Différence globale significative entre les groupes.
Comparaisons deux à deux du gain pondéral	Correction de Bonferroni	$p > 0,05$	Aucune comparaison spécifique ne permet d'identifier avec certitude le groupe responsable de la différence globale.

Conclusion et perspective

Test du labyrinthe en croix surélevée	Khi-deux global	$p = 0,0845$	Tendance comportementale non significative au seuil de 5 %.
Comparaison G2 vs G5 au labyrinthe	t exact de Fisher	$p = 0,0476$	Différence significative suggérant un effet anxiolytique potentiel du <i>Curcuma</i> à 400 mg/kg après induction.
Test de nage forcée	Khi-deux global	$p = 0,0760$	Tendance proche du seuil de signification, sans confirmation statistique globale.

L'analyse statistique montre que les paramètres hématologiques, rénaux et hépatiques ne présentent pas de différences significatives entre les groupes expérimentaux. Concernant le poids corporel, une différence globale significative du gain pondéral a été observée entre les groupes ($p = 0,0338$). Cependant, après correction de Bonferroni, les comparaisons deux à deux ne sont pas significatives. Ce résultat indique une variation générale de la croissance pondérale entre les lots, sans permettre d'attribuer cette différence à une comparaison précise.

Pour les tests comportementaux, les analyses globales du labyrinthe en croix surélevée et du test de nage forcée ne sont pas significatives au seuil de 5 %. Néanmoins, les résultats montrent des tendances intéressantes, notamment un profil plus anxieux et plus passif chez le groupe G2, et des comportements plus favorables chez les groupes traités par *Curcuma longa* L., en particulier le groupe G5. La comparaison G2 vs G5 dans le test du labyrinthe est significative ($p = 0,0476$), suggérant un effet anxiolytique potentiel du *Curcuma* à la dose de 400 mg/kg après induction.

Ainsi, les résultats obtenus suggèrent un effet potentiel de *Curcuma longa* L. sur certains paramètres pondéraux et comportementaux, mais ces observations restent préliminaires. Des études complémentaires, réalisées sur un effectif plus important et intégrant des mesures quantitatives plus précises, seraient nécessaires afin de confirmer ces tendances et de mieux préciser les effets biologiques du *Curcuma* dans ce modèle expérimental.

Conclusion et perspective

Conclusion

En conclusion, cette étude a permis de mettre en évidence le potentiel protecteur et thérapeutique de l'extrait hydroéthanolique de *Curcuma longa* L. contre les troubles comportementaux et le stress oxydatif induits par la codéine chez la souris albinos.

L'extraction du rhizome de *Curcuma* a donné un rendement global de 13,74 %, indiquant une récupération appréciable des composés bioactifs. L'analyse phytochimique a montré la présence de plusieurs familles chimiques importantes, notamment les polyphénols, les flavonoïdes, les tanins, les saponosides, les alcaloïdes, les terpènes et les stérols. L'analyse quantitative a révélé des teneurs de $111,73 \pm 2,13$ µg EAG/mg en polyphénols, $256,3 \pm 3,47$ µg EQ/mg en flavonoïdes et $313,23 \pm 2,96$ µg EC/mg en tanins. Cette richesse en composés phénoliques pourrait expliquer, en grande partie, l'activité antioxydante observée.

Les tests antioxydants ont confirmé l'efficacité de l'extrait de curcuma. Le test DPPH a montré une valeur d'IC₅₀ de $0,95 \pm 0,025$ mg/ml pour l'extrait, tandis que le test FRAP a révélé une valeur d'A_{0.5} de $17,95 \pm 0,16$ µg/ml, traduisant un pouvoir réducteur important. Ces résultats indiquent que l'extrait possède une capacité notable à neutraliser les radicaux libres et à limiter les effets du stress oxydatif.

Sur le plan comportemental, l'administration chronique de codéine à la dose de 10 mg/jour a entraîné des signes d'anxiété et de dépression chez les souris, se manifestant par une augmentation du temps d'immobilité dans le test de nage forcée et une préférence pour les bras fermés dans le labyrinthe en croix surélevée. En revanche, le traitement par l'extrait de curcuma, notamment à la dose de 400 mg/kg, a permis de réduire le temps d'immobilité et d'augmenter le temps passé dans les bras ouverts, suggérant un effet anxiolytique et antidépresseur potentiel.

Par ailleurs, l'extrait de *Curcuma* a contribué à l'amélioration de certains paramètres hématologiques, hépatiques et rénaux perturbés par la codéine, notamment les globules blancs, les lymphocytes, les granulocytes, l'ASAT, l'ALAT, la créatinine et l'urée. Ces observations suggèrent que *Curcuma longa* L. exerce un effet protecteur global, probablement lié à sa richesse en composés bioactifs et à son activité antioxydante.

Ainsi, *Curcuma longa* L. apparaît comme une source naturelle prometteuse de molécules bioactives à effets antioxydants, neuroprotecteurs, anxiolytiques et antidépresseurs. Son utilisation pourrait constituer une approche complémentaire intéressante dans la prévention ou l'accompagnement des troubles neurologiques et psychiques associés au stress oxydatif.

À la lumière des résultats obtenus, il serait recommandé de :

Conclusion et perspective

- Approfondir l'étude des mécanismes moléculaires impliqués dans les effets protecteurs de l'extrait de *Curcuma longa* L., notamment les voies oxydatives, inflammatoires et neuroendocriniennes.
- Tester d'autres doses et prolonger la durée du traitement afin de déterminer la dose optimale, d'évaluer l'efficacité à long terme et de vérifier la sécurité d'utilisation de l'extrait.
- Réaliser des analyses complémentaires, en particulier le dosage des marqueurs du stress oxydatif, des marqueurs inflammatoires et des neurotransmetteurs.

Références

Références

A

1. Aggarwal, B. B., & Harikumar, K. B. (2009). Potential therapeutic effects of curcumin. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 41(1), 40–59.
2. Ak, T., & Gülçin, İ. (2008). Antioxidant and radical scavenging properties of curcumin. *Chemico-Biological Interactions*, 174(1), 27–37.
3. Alim, D., Allouache, S., & Matmar, S. (2024). Les effets des huiles essentielles de Géranium Rosat et de *Curcuma longa* L. à une dose de 300 µl/g sur la fonction testiculaire des souris mâles traités à l'acétate de plomb (Mémoire de Master). Université Mouloud Mammeri de Tizi-Ouzou.
4. Allouche, S., Noble, F., & Marie, N. (2014). Opioid receptor desensitization: Mechanisms and its link to tolerance. *Frontiers in Pharmacology*, 5, 280.
5. Anand, P., Kunnumakkara, A. B., Newman, R. A., & Aggarwal, B. B. (2007). Bioavailability of curcumin: Problems and promises. *Molecular Pharmaceutics*, 4(6), 807–818.
6. Angst, M. S., & Clark, J. D. (2006). Opioid-induced hyperalgesia: A qualitative systematic review. *Anesthesiology*, 104(3), 570–587.
7. Antony, B., Merina, B., Iyer, S., Judy, N., Lennertz, K., & Joyal, S. (2008). A pilot cross-over study to evaluate human oral bioavailability of BCM-95 CG (Biocurcumax), a novel bioenhanced preparation of curcumin. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 70(4), 445–449.
8. Ashraf, K., & Sultan, S. (2019). A comprehensive review on *Curcuma longa* Linn.: Phytochemical, pharmacological, and molecular study. *International Journal of Green Pharmacy*, 13(1), 16–23.

B

9. Balasubramanyam, K., Varier, R. A., Altaf, M., Swaminathan, V., Siddappa, N. B., Ranga, U., & Kundu, T. K. (2004). Curcumin, a novel p300/CREB-binding protein-specific inhibitor of acetyltransferase, represses the acetylation of histone/nonhistone proteins and histone acetyltransferase-dependent chromatin transcription. *The Journal of Biological Chemistry*, 279(49), 51163–51171.
10. Ballantyne, J. C., & LaForge, K. S. (2007). Opioid dependence and addiction during opioid treatment of chronic pain. *Pain*, 129(3), 235–255.

Références

- 11.** Banafshe, H. R., Hamidi, G. A., Nouredini, M., Mirhashemi, S. M., Mokhtari, R., & Shoferpour, M. (2014). Effect of curcumin on diabetic peripheral neuropathic pain: Possible involvement of opioid system. *European Journal of Pharmacology*, 723, 202–206.
- 12.** Benzie, I. F. F., & Strain, J. J. (1996). The ferric reducing ability of plasma (FRAP) as a measure of antioxidant power: The FRAP assay. *Analytical Biochemistry*, 239(1), 70–76.
- 13.** Berger, A. C., & Whistler, J. L. (2010). How to design an opioid drug that causes reduced tolerance and dependence. *Annals of Neurology*, 67(5), 559–569.
- 14.** Bettinger, J. J., & Friedman, B. C. (2024). Opioids and immunosuppression. *Palliative Medicine Reports*, 5(1), 70–80.
- 15.** Boizot, N., & Charpentier, J.-P. (2006). Méthode rapide d'évaluation du contenu en composés phénoliques des organes d'un arbre forestier. *Cahier Technique de l'INRA*, 79–82.
- 16.** Bosc, M. J. C. P. (2000). Assessment of social functioning in depression. *Comprehensive Psychiatry*, 41(1), 63–69.
- 17.** Boscarino, J. A., Rukstalis, M., Hoffman, S. N., et al. (2010). Risk factors for drug dependence among out-patients on opioid therapy in a large US health-care system. *Addiction*, 105(10), 1776–1782.
- 18.** Boudjouref, M. (2011). Etude de l'activité antioxydante et antimicrobienne d'extraits d'*Artemisia campestris* L. (Mémoire de magister). Université Ferhat Abbès, Sétif.
- 19.** Bouquet, A. (1972). (Méthode de détection des alcaloïdes par le réactif de Mayer).
- 20.** Bouteldja, A., Fétimene, A., & Boudis, M. (2022). Effet protecteur de *Curcuma longa* L. chez les lapins mâles (*Oryctolagus cuniculus*) traités par l'éthanol (Mémoire de Master). Université Abdelhafid Boussouf-Mila.
- 21.** Bruneton, J. (2009). Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales (4e éd.). Lavoisier.
- 22.** Byrnes, J. J., Babb, J. A., Scanlan, V. F., & Byrnes, E. M. (2011). Adolescent opioid exposure in female rats: Transgenerational effects on morphine analgesia and anxiety-like behavior in adult offspring. *Behavioural Brain Research*, 218(1), 200–205.

C

- 23.** Chanda, S., & Ramachandra, T. V. (2019). Phytochemical and pharmacological importance of turmeric (*Curcuma longa*): A review. *Research & Reviews: A Journal of Pharmacology*, 9(1), 16–23.
- 24.** Chempakam, B., & Parthasarathy, V. A. (2008). Turmeric. In V. A. Parthasarathy, B. Chempakam, & T. J. Zachariah (Eds.), *Chemistry of spices* (pp. 97–123). CAB International.
- 25.** Chen, J. J., Dai, L., Zhao, L. X., Zhu, X., Cao, S., & Gao, Y. J. (2015). Intrathecal curcumin attenuates pain hypersensitivity and decreases spinal neuroinflammation in rat model of monoarthritis. *Scientific Reports*, 5, 10278.
- 26.** Choi, M., Wang, L., Coroneos, C. J., Voineskos, S. H., & Paul, J. (2021). Managing postoperative pain in adult outpatients: A systematic review and meta-analysis comparing codeine with NSAIDs. *CMAJ*, 193(24), E895–E905.
- 27.** Christie, M. J. (2008). Cellular neuroadaptations to chronic opioids: Tolerance, withdrawal and addiction. *British Journal of Pharmacology*, 154(2), 384–396.
- 28.** Cole, G. M., Teter, B., & Frautschy, S. A. (2007). Neuroprotective effects of curcumin. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 595, 197–212.
- 29.** Cryan, J. F., Page, M. E., & Lucki, I. (2002). Noradrenergic lesions differentially alter the antidepressant-like effects of reboxetine in a modified forced swimming test. *European Journal of Pharmacology*, 436(3), 197–205.
- 30.** Cui, Q., Li, X., & Zhu, H. (2016). Curcumin ameliorates dopaminergic neuronal oxidative damage via activation of the Akt/Nrf2 pathway. *Molecular Medicine Reports*, 13(2), 1381–1388.
- 31.** Cuomo, J., Appendino, G., Dern, A. S., Schneider, E., McKinnon, T. P., Brown, M. J., Togni, S., & Dixon, B. M. (2011). Comparative absorption of a standardized curcuminoid mixture and its lecithin formulation. *Journal of Natural Products*, 74(4), 664–669.

D

- 32.** Dahou, M., et al. (2003). (Méthode de détermination de l'indice de mousse pour les saponosides).
- 33.** Dean, L., & Kane, M. (2025). Codeine therapy and CYP2D6 genotype. In *Medical genetics summaries*. National Center for Biotechnology Information.

Références

- 34.** Dennis, B. B., Roshanov, P. S., Naji, L., et al. (2015). Opioid substitution and antagonist therapy trials exclude the common addiction patient. *Trials*, 16, 475.
- 35.** Diouf, P. N., Stevanovic, T., & Boutin, Y. (2009). The effect of extraction process on polyphenol content, triterpene composition and bioactivity of yellow birch (*Betula alleghaniensis* Britton) extracts. *Industrial Crops and Products*, 30(2), 297–303.
- 36.** Do, Q. D., Angkawijaya, A. E., Tran-Nguyen, P. L., Huynh, L. H., Soetaredjo, F. E., Ismadji, S., & Ju, Y.-H. (2014). Effect of extraction solvent on total phenol content, total flavonoid content, and antioxidant activity of *Limnophila aromatica*. *Journal of Food and Drug Analysis*, 22(3), 296–302.
- 37.** Dobrek, L., & Głowacka, K. (2023). Depression and its phytopharmacotherapy: A narrative review. *International Journal of Molecular Sciences*, 24(5), 4772.
- 38.** Douichene, S., Rached, W., & Djebli, N. (2020). Hepato-protective effect of *Curcuma longa* against paracetamol-induced chronic hepatotoxicity. *Jordan Journal of Biological Sciences*, 13(3).
- 39.** DrugBank. (2024). Codeine. DrugBank Online. <https://go.drugbank.com/drugs/DB00318>

E

- 40.** Eidson, L. N., & Murphy, A. Z. (2013). Inflammatory mediators of opioid tolerance: Implications for dependency and addiction. *PeerJ*, 1, e181.
- 41.** Elhampour, L., Azarbayjani, M. A., Nasehi, M., & Peeri, M. (2019). Concurrent effects of exercise and curcumin on spatial learning and memory in sensitized male mice following morphine administration. *Galen Medical Journal*, 8, e1072.
- 42.** Evans, C. J., & Cahill, C. M. (2016). Neurobiology of opioid dependence in creating addiction vulnerability. *F1000Research*, 5, F1000 Faculty Rev-1748.

F

- 43.** Farh, H., Kadil, Y., Tahri, H., Abounasr, M., Riad, F., & El Khasmi, A. (2017). Évaluation des effets anxiolytiques, antidépresseurs et mnésiques de l'huile des graines de la nigelle chez le rat. *Phytothérapie*.
- 44.** Fettah, A. (2019). Étude phytochimique et évaluation de l'activité biologique

Références

(antioxydante - antibactérienne) des extraits de la plante *Teucrium polium* L. (Thèse de doctorat). Université de Biskra.

45. Fredheim, O. M., Skurtveit, S., Moroz, A., Breivik, H., & Borchgrevink, P. C. (2009). Prescription pattern of codeine for non-malignant pain: A pharmacoepidemiological study from the Norwegian Prescription Database. *Acta Anaesthesiologica Scandinavica*, 53(5), 627–633.

46. Freitas, P. H. B. D., Meireles, A. L., Ribeiro, I. K. D. S., Abreu, M. N. S., Paula, W. D., & Cardoso, C. S. (2023). Symptoms of depression, anxiety and stress in health students and impact on quality of life. *Revista Latino-Americana de Enfermagem*, 31, e3884.

47. Frih, H., Djenidi, R., Rachedi, A., Frih, N., Tahraoui, A., & Bairi, A. M. (2010). Ketoconazole antagonizes the immune and gonadotropic systems in the forced swimming test in male Wistar rats. *Canadian Journal of Physiology and Pharmacology*, 88(7), 733–744.

G

48. Gammal, R. S., Caudle, K., Quinn, C. T., et al. (2021). The case for pharmacogenetics-guided prescribing of codeine in children. *Clinical Pharmacology & Therapeutics*, 109(6), 1436–1440.

H

49. Hadouchie, M., Halla, N., et al. (2016). Screening phytochimique, activités antioxydantes et pouvoir hémolytique de quatre plantes sahariennes d'Algérie. *Phytothérapie*, 1–9.

50. Handley, S. L., & Mithami, S. (1984). Effects of alpha-adrenoceptor agonists and antagonists in a maze-exploration model of 'fear-motivated behaviour'. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 327, 1–5.

51. He, X., Zhu, Y., Wang, M., Jing, G., Zhu, R., & Wang, S. (2016). Antidepressant effects of curcumin and HU-211 coencapsulated solid lipid nanoparticles against corticosterone-induced cellular and animal models of major depression. *International Journal of Nanomedicine*, 11, 4975–4990.

52. Hu, X., Huang, F., Szymusiak, M., Liu, Y., & Wang, Z. J. (2015). Curcumin attenuates opioid tolerance and dependence by inhibiting Ca²⁺/calmodulin-

Références

dependent protein kinase II α activity. The Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics, 352(3), 420–428.

I

53. Ikpeama, A., Onwuka, G. I., & Nwankwo, C. (2014). Nutritional composition of turmeric (*Curcuma longa*) and its antimicrobial properties. International Journal of Scientific & Engineering Research, 5(10), 1085–1089.

54. Irshad, S., Mahmood, M., & Perveen, F. (2012). In vitro antibacterial activities of three medicinal plants using agar well diffusion method. Research Journal of Biology, 2(1), 1–8.

J

55. Jakubczyk, K., Drużga, A., Katarzyna, J., & Skonieczna-Żydecka, K. (2020). Antioxidant potential of curcumin—A meta-analysis of randomized clinical trials. Antioxidants, 9(11), 1092.

56. Jones, W. P., & Kinghorn, A. D. (2005). Extraction of plant secondary metabolites. In S. D. Sarker, Z. Latif, & A. I. Gray (Eds.), Natural products isolation (2nd ed., pp. 323–351). Humana Press.

K

57. Kablan, B. J., Adiko, M., & Abroguia, D. P. (2008). Evaluation in vitro de l'activité antimicrobienne de *Kalanchoe crenata* et de *Manotes longiflora* utilisées dans les ophtalmies en Côte d'Ivoire. Phytothérapie, 6, 282–288.

58. Kaneria, M., Kanani, B., & Chanda, S. (2012). Assessment of effect of hydroalcoholic and decoction methods on extraction of antioxidants from selected Indian medicinal plants. Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine, 2(3), 195–202.

59. Katsidoni, V., Fotiadou, M., Sagnou, M., & Panagis, G. (2016). Effects of curcumin on brain stimulation reward and the reward-facilitating effect of morphine. European Neuropsychopharmacology, 26, S220.

Références

- 60.** Khoddami, A., Wilkes, M. A., & Roberts, T. H. (2013). Techniques for analysis of plant phenolic compounds. *Molecules*, 18(2), 2328–2375.
- 61.** Kirchheimer, J., Schmidt, H., Tzvetkov, M., et al. (2007). Pharmacokinetics of codeine and its metabolite morphine in ultra-rapid metabolizers due to CYP2D6 duplication. *The Pharmacogenomics Journal*, 7(4), 257–265.
- 62.** Komada, M., Takao, K., & Miyakawa, T. (2008). Elevated plus maze for mice. *Journal of Visualized Experiments*, 22, 1088.
- 63.** Koob, G. F. (2020). Neurobiology of opioid addiction: Opponent process, hyperkatifeia, and negative reinforcement. *Biological Psychiatry*, 87(1), 44–53.
- 64.** Koob, G. F., & Volkow, N. D. (2016). Neurobiology of addiction: A neurocircuitry analysis. *The Lancet Psychiatry*, 3(8), 760–773.
- 65.** Kosten, T. R., & George, T. P. (2002). The neurobiology of opioid dependence: Implications for treatment. *Science & Practice Perspectives*, 1(1), 13–20.
- 66.** Kourounis, G., Richards, B. D., Kyprianou, E., Symeonidou, E., Malliori, M. M., & Samartzis, L. (2016). Opioid substitution therapy: Lowering the treatment thresholds. *Drug and Alcohol Dependence*, 161, 1–8.
- 67.** Kulkarni, S. K., Bhutani, M. K., & Bishnoi, M. (2008). Antidepressant activity of curcumin: Involvement of serotonin and dopamine system. *Psychopharmacology*, 201(3), 435–442.

L

- 68.** Layaida, H. (2023). Extraction, étude par DFT, docking moléculaire et évaluation des propriétés biologiques de la curcumine et ses dérivés (Thèse de doctorat). Université Ferhat Abbas Sétif 1.
- 69.** Lee, G. H., Lee, H. Y., Choi, M. K., Chung, H. W., Kim, S. W., & Chae, H. J. (2017). Protective effect of *Curcuma longa* L. extract on CCl₄-induced acute hepatic stress. *BMC Research Notes*, 10, 1–9.
- 70.** Lee, M., Silverman, S. M., Hansen, H., Patel, V. B., & Manchikanti, L. (2011). A comprehensive review of opioid-induced hyperalgesia. *Pain Physician*, 14(2), 145–161.
- 71.** Lenglos, C., Mitra, A., Gu, G., & Désy, F. (2013). Stress increases body weight in females through HPA axis dysregulation and increased relaxin-3 expression. *Journal of Neuroscience Research*, 91(12), 1545–1555.

Références

- 72.** Leong-Škorničková, J., Sída, O., Wijesundara, S., & Marhold, K. (2008). On the identity of turmeric: The typification of *Curcuma longa* L. (Zingiberaceae). *Botanical Journal of the Linnean Society*, 157(1), 37–46.
- 73.** Li, S., Yuan, W., Deng, G., Wang, P., Yang, P., & Aggarwal, B. B. (2011). Chemical composition and product quality control of turmeric (*Curcuma longa* L.). *Pharmaceutical Crops*, 2(1), 28–54.
- 74.** Liao, J., Li, Z., Huang, M., Wang, H., & Chen, Y. (2013). Chemical composition, antimicrobial and antioxidant activities of essential oil from *Curcuma longa* L. rhizome. *Advanced Materials Research*, 781–784, 1624–1629.
- 75.** Lim, G. P., Chu, T., Yang, F., Beech, W., Frautschy, S. A., & Cole, G. M. (2001). The curry spice curcumin reduces oxidative damage and amyloid pathology in an Alzheimer transgenic mouse. *Journal of Neuroscience*, 21(21), 8370–8377.
- 76.** Lin, J. A., Chen, J. C., Hsieh, C. H., Yeh, C. C., & Chen, T. L. (2011). Effect of curcumin on the development of morphine tolerance: A randomized, double-blind, placebo-controlled study. *Journal of Clinical Pharmacy and Therapeutics*, 36(4), 466–472.
- 77.** Lock, O., Cabello, I., & Doroteo, V. H. (2006). Analysis of flavonoids in plants. *Current Medicinal Chemistry*, 20, 6–11.
- 78.** Lopresti, A. L., Hood, S. D., & Drummond, P. D. (2012). Multiple antidepressant potential modes of action of curcumin: A review of its anti-inflammatory, monoaminergic, antioxidant, immune-modulating and neuroprotective effects. *Journal of Psychopharmacology*, 26(12), 1512–1524.

M

- 79.** Maldonado, R. (2010). The neurobiology of opioid withdrawal. *Current Drug Abuse Reviews*, 3(3), 142–154.
- 80.** Marie, N., Canestrelli, C., & Noble, F. (2018). Role of pharmacokinetic and pharmacodynamic parameters in neuroadaptations induced by drugs of abuse. *Neuroscience & Biobehavioral Reviews*, 106, 191–203.
- 81.** Marston, A., & Hostettmann, K. (2006). Developments in the application of counter-current chromatography to plant analysis. *Journal of Chromatography A*, 1112(1-2), 181–194.
- 82.** Menon, V. P., & Sudheer, A. R. (2007). Antioxidant and anti-inflammatory

Références

- properties of curcumin. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 595, 105–125.
- 83.** Metzler, M., Pfeiffer, E., Schulz, S. I., & Dempe, J. S. (2013). Curcumin uptake and metabolism. *Biofactors*, 39(1), 14–20.
- 84.** Michaud, N. (2000). Implication des récepteurs centraux des tachykinines lors d'un sevrage à la morphine chez le rat (Mémoire de maîtrise). Université de Montréal.
- 85.** Mohebbati, R., Shafei, M. N., Soukhtanloo, M., Roshan, N. M., Rad, A. K., Anaeigoudari, A., & Beheshti, F. (2016). Adriamycin-induced oxidative stress is prevented by *Curcuma longa* in rat kidney. *Avicenna Journal of Phytomedicine*, 6(1), 86.
- 86.** Molyneux, P. (2004). The use of the stable free radical diphenylpicrylhydrazyl (DPPH) for estimating antioxidant activity. *Songklanakarin Journal of Science and Technology*, 26(2), 211–219.
- 87.** Montgomery, K. C. (1955). The relation between fear induced by novel stimulation and exploratory behaviour. *Journal of Comparative and Physiological Psychology*, 48(4), 254–260.
- 88.** Motaghinejad, M., Karimian, M., Motaghinejad, O., Shabab, B., & Fatemi, I. (2015). The effect of curcumin on morphine dependence and the expression of inflammatory cytokines in the hippocampus of morphine-dependent rats. *Iranian Journal of Basic Medical Sciences*, 18(9), 878–885.
- 89.** Mowaaad, N. A., El-Shamarka, M. E. A., & Khadrawy, Y. A. (2022). The behavioral and neurochemical changes induced by boldenone and/or tramadol in adult male rats. *Neurochemical Research*, 48(1), 1–14.
- 90.** Muniyandi, K., George, E., Sathyanarayanan, S., George, B. P., Abrahamse, H., Thamburaj, S., & Thangaraj, P. (2019). Phenolics, tannins, flavonoids and anthocyanins contents influenced antioxidant and anticancer activities of *Rubus* fruits from Western Ghats, India. *Food Science and Human Wellness*, 8(1), 73–81.

N

- 91.** N'guessan, K., Kadja, B., Zirihi, G., Traore, D., & Ake-Assi, L. (2009). Screening phytochimique de quelques plantes médicinales ivoiriennes utilisées en pays Krobou (Agboville, Côte-d'Ivoire). *Sciences & Nature*, 6(1), 1–15.

Références

- 92.** Nabavi, S. M., Daglia, M., Braidy, N., & Nabavi, S. F. (2017). Natural products, micronutrients, and nutraceuticals for the treatment of depression: A short review. *Nutritional Neuroscience*, 20(3), 180–194.
- 93.** Nahar, L., & Sarker, S. D. (2007). Phytochemistry of the genus *Curcuma*. In M. T. H. Khan (Ed.), *Bioactive compounds from natural sources* (pp. 321–344).
- 94.** Nelson, K. M., Dahlin, J. L., Bisson, J., Graham, J., Pauli, G. F., & Walters, M. A. (2017). The essential medicinal chemistry of curcumin. *Journal of Medicinal Chemistry*, 60(5), 1620–1637.
- 95.** Nestler, E. J. (2014). Epigenetic mechanisms of drug addiction. *Neuropharmacology*, 76, 259–268.
- 96.** Nestler, E. J., & Aghajanian, G. K. (1997). Molecular and cellular basis of addiction. *Science*, 278(5335), 58–63.
- 97.** Nielsen, S., MacDonald, T., & Johnson, J. L. (2018). Identifying and treating codeine dependence: A systematic review. *Medical Journal of Australia*, 208(10), 451–456.
- 98.** Nnaidukwu, C. U., Onyeike, E. N., Ikwuchu, C. C., & Patrick-Iwuanyanwu, K. C. (2023). Ameliorative effect of rice husk methanol extract on liver and kidney toxicities induced by subchronic codeine administration. *International Journal of Food Science*, 2023, 3940759.

O

- 99.** O'Brien, C. P., Volkow, N. D., & Li, T. K. (2006). What's in a word? Addiction versus dependence in DSM-V. *American Journal of Psychiatry*, 163(5), 764–765.
- 100.** Oglah, M. K., Mustafa, Y. F., Bashir, M. K., & Jasim, M. H. (2020). Curcumin and its derivatives: A review of their chemical structure and biological activities. *Systematic Reviews in Pharmacy*, 11(11), 915–923.

P

- 101.** Payton, F., Sandusky, P., & Alworth, W. L. (2007). NMR study of the solution structure of curcumin. *Journal of Natural Products*, 70(2), 143–146.
- 102.** Pellow, S., Chopin, P., File, S. E., & Briley, M. (1985). Validation of

Références

open:closed arm entries in an elevated plus-maze as a measure of anxiety in the rat. *Journal of Neuroscience Methods*, 14(3), 149–167.

103. Porsolt, R. D., Anton, G., Blavet, N., & Jalfre, M. (1978). Behavioural despair in rats: A new model sensitive to antidepressant treatments. *European Journal of Pharmacology*, 47(4), 379–391.

104. Porsolt, R. D., Le Pichon, M., & Jalfre, M. (1977). Depression: A new animal model sensitive to antidepressant treatments. *Nature*, 266(5604), 730–732.

105. Priyadarsini, K. I. (2013). Chemical and structural features influencing the biological activity of curcumin. *Current Pharmaceutical Design*, 19(11), 2093–2100.

106. PubChem. (2024). Codeine. PubChem Compound Summary for CID 5284371. National Center for Biotechnology Information.

Q

107. Quettier-Deleu, C., Gressier, B., Vasseur, J., Dine, T., Brunet, C., Luyckx, M., & Trotin, F. (2000). Phenolic compounds and antioxidant activities of buckwheat (*Fagopyrum esculentum* Moench) hulls and flour. *Journal of Ethnopharmacology*, 72(1-2), 35–42.

R

108. Ringman, J. M., Frautschy, S. A., Teng, E., Begum, A. N., Bardens, J., Beigi, M., ... & Cole, G. M. (2012). Oral curcumin for Alzheimer's disease: Tolerability and efficacy in a 24-week randomized, double blind, placebo-controlled study. *Alzheimer's Research & Therapy*, 4(5), 43.

109. Roy, V. (2002). Contribution à l'étude de conduites émotionnelles chez le rat: Utilisation du handling postnatal et de l'approche éthoxépérimentale du comportement (Thèse de doctorat). Université de Rouen.

S

110. Sacerdote, P., Manfredi, B., Mantegazza, P., & Panerai, A. E. (1997). Antinociceptive and immunosuppressive effects of opiate drugs. *British Journal of Pharmacology*, 121(4), 834–840.

111. Saffidine, K., Sahli, F., & Zerroug, M. Z. (2015). Antioxidant and

Références

- antimicrobial activities of *Plantago major*. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 7(5), 58–64.
- 112.** Sahu, R., & Saxena, J. (2013). Screening of total phenolic and flavonoid content in conventional and non-conventional species of *Curcuma*. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 2(1), 176–179.
- 113.** Sanmukhani, J., Satodia, V., Trivedi, J., Patel, T., Tiwari, R., & Jivani, N. (2011). Efficacy and safety of curcumin in major depressive disorder: A randomized controlled trial. *Phytotherapy Research*, 25(11), 1694–1698.
- 114.** Sapolsky, R. M., Romero, L. M., & Munck, A. U. (2000). How do glucocorticoids influence stress responses? Integrating permissive, suppressive, stimulatory, and preparative actions. *Endocrine Reviews*, 21(1), 55–89.
- 115.** Saxena, R. (2023). Exploring approaches for investigating phytochemistry: Methods and techniques. *Mediation Journal: Medical Research, Nursing, Health and Midwife Participation*, 4(2), 65–73.
- 116.** Schofield, P., Mbugua, D. M., & Pell, A. N. (2001). Analyses of condensed tannins: A review. *Animal Feed Science and Technology*, 91(1-2), 21–40.
- 117.** Seidel, V. (2005). Initial and bulk extraction. In S. D. Sarker, Z. Latif, & A. I. Gray (Eds.), *Natural products isolation* (2nd ed., pp. 27–46). Humana Press.
- 118.** Sharma, A., Bhardwaj, S., Mann, A. S., Jain, A., & Kharya, M. D. (2007). Screening methods of antioxidant activity: An overview. *Pharmacognosy Reviews*, 1(2), 232–238.
- 119.** Sheikholeslami, M. A., Parvizi, F., Ghaderi, S., & Hosseini-Sharifabad, M. (2019). Curcumin attenuates morphine dependence and withdrawal syndrome by reducing neuroinflammation in the rat spinal cord. *Basic and Clinical Neuroscience*, 10(5), 487–496.
- 120.** Shoba, G., Joy, D., Joseph, T., Majeed, M., Rajendran, R., & Srinivas, P. S. (1998). Influence of piperine on the pharmacokinetics of curcumin in animals and human volunteers. *Planta Medica*, 64(4), 353–356.
- 121.** Shrishail, D., Harish, H., Ravichandra, H., & Pramod, K. (2013). Turmeric: A review of its pharmacological activities. *International Journal of Research in Ayurveda and Pharmacy*, 4(4), 602–606.
- 122.** Singh, G., Kapoor, I. P. S., Singh, P., de Heluani, C. S., de Lampasona, M. P., & Catalan, C. A. N. (2010). Comparative study of chemical composition and

Références

antioxidant activity of fresh and dry rhizomes of turmeric (*Curcuma longa* Linn.). Food and Chemical Toxicology, 48(4), 1026–1031.

123. Singh, S., & Aggarwal, B. B. (1995). Activation of transcription factor NF-kappa B is suppressed by curcumin (diferuloylmethane). Journal of Biological Chemistry, 270(42), 24995–25000.

124. Smith, H. S., & Smith, J. M. (2012). Opioids: A review of their classification, receptors, and mechanisms of action. British Journal of Pain, 6(1), 11–16.

125. Soni, H., Sharan, P. S., Mishra, K., Nayak, G., & Singhai, A. K. (2011). Qualitative and quantitative profile of curcumin from ethanolic extract of *Curcuma longa*. International Research Journal of Pharmacy, 2(4), 1–5.

126. Stanojevic, J. S., Stanojevic, L. P., Cvetkovic, D. J., & Danilovic, B. R. (2015). Chemical composition, antioxidant and antimicrobial activity of turmeric (*Curcuma longa* L.) essential oil. Advanced Technologies, 4(2), 39–45.

127. Sudjarwo, S. A., Sudjarwo, G. W., & Koerniasari (2017). Protective effect of curcumin on lead acetate-induced testicular toxicity in Wistar rats. Research in Pharmaceutical Sciences, 12(5), 381–390.

128. Surh, Y. J., Chun, K. S., Cha, H. H., Han, S. S., Keum, Y. S., Park, K. K., & Lee, S. S. (2002). Molecular mechanisms underlying chemopreventive activities of anti-inflammatory phytochemicals: Down-regulation of COX-2 and iNOS through suppression of NF-kappa B activation. Mutation Research, 480-481, 243–268.

T

129. Tanvir, E. M., Hossen, M. S., Hossain, M. F., Afroz, R., Gan, S. H., Khalil, M. I., & Karim, N. (2017). Antioxidant properties of popular turmeric (*Curcuma longa*) varieties from Bangladesh. Journal of Food Quality, 2017, Article ID 8471785.

130. Tobias, J. D., Green, T. P., & Coté, C. J. (2016). Codeine: Time to say "no". Pediatrics, 138(4), e20162396.

131. Tregubenko, P., & Zvonarev, V. (2020). Impact of opioid use in hematological malignancies. Journal of Medical Research and Health Sciences, 3(3), 41–54.

132. Trescot, A. M., Datta, S., Lee, M., & Hansen, H. (2008). Opioid

pharmacology. *Pain Physician*, 11(2 Suppl), S133–S153.

133. Tsai, Y. M., Chien, C. F., Lin, L. C., & Tsai, T. H. (2011). Curcumin and its nano-formulation: The kinetics of tissue distribution and blood-brain barrier penetration. *International Journal of Pharmaceutics*, 416(1), 331–338.

U

V

134. Valko, M., Leibfritz, D., Moncol, J., Cronin, M. T., Mazur, M., & Telser, J. (2007). Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 39(1), 44–84.

135. Van Hout, M. C., Bergin, M., Foley, M., et al. (2014). A scoping review of codeine use, misuse and dependence. CODEMISUSED Project, European Commission.

136. Volkow, N. D., Koob, G. F., & McLellan, A. T. (2016). Neurobiologic advances from the brain disease model of addiction. *New England Journal of Medicine*, 374(4), 363–371.

W

137. Wang, R., Xu, Y., Wu, H. L., Li, Y. B., Li, Y. H., & Wang, X. M. (2008). Antidepressant-like effect of curcumin is mediated by the enhancement of the serotonergic system. *European Journal of Pharmacology*, 584(2-3), 311–317.

138. Wang, Y. J., Pan, M. H., Cheng, A. L., Lin, L. I., Ho, Y. S., Hsieh, C. Y., & Lin, J. K. (1997). Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 15(12), 1867–1876.

139. Watkins, L. R., Hutchinson, M. R., Rice, K. C., & Maier, S. F. (2009). The "toll" of opioid-induced glial activation: Improving the clinical efficacy of opioids by targeting glia. *Trends in Pharmacological Sciences*, 30(11), 581–591.

140. Williams, J. T., Ingram, S. L., Henderson, G., et al. (2013). Regulation of μ -opioid receptors: Desensitization, phosphorylation, internalization, and tolerance.

Références

Pharmacological Reviews, 65(1), 223–254.

141. World Health Organization. (2004). Neuroscience of psychoactive substance use and dependence. WHO.

142. World Health Organization. (2009). Guidelines for the psychosocially assisted pharmacological treatment of opioid dependence. WHO.

X

143. Xu, Y., Ku, B. S., Yao, H. Y., Lin, Y. H., Ma, X., Zhang, Y. H., & Li, X. J. (2006). Antidepressant effects of curcumin in the forced swim test and olfactory bulbectomy model of depression in rats. *Pharmacology, Biochemistry, and Behavior*, 82(1), 200–206.

144. Xu, Y., Ku, B., Tie, L., Yao, H., Jiang, W., Ma, X., & Li, X. (2007). Curcumin reverses the effects of chronic stress on behavior, the HPA axis, BDNF expression and phosphorylation of CREB. *Brain Research*, 1122(1), 56–64.

Y

145. Yang, F., Lim, G. P., Begum, A. N., Ubeda, O. J., Simmons, M. R., Ambegaokar, S. S., ... & Cole, G. M. (2005). Curcumin inhibits formation of amyloid beta oligomers and fibrils, binds plaques, and reduces amyloid in vivo. *Journal of Biological Chemistry*, 280(7), 5892–5901.

146. Yue, Q. Y., Hasselström, J., Svensson, J. O., & Säwe, J. (1991). Pharmacokinetics of codeine and its metabolites in Caucasian healthy volunteers. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 31(6), 635–642.

Z

147. Zhang, L., Wang, X., & Wang, L. (2012). Curcumin produces antidepressant-like effects in the chronic unpredictable mild stress model of depression in rats. *Neural Regeneration Research*, 7(15), 1146–1151.

148. Zhang, Y., Li, L., & Zhang, J. (2020). Curcumin in antidepressant treatments: A comprehensive review. *Frontiers in Pharmacology*, 11, 564.

149. Zhao, X., Xu, Y., Zhao, Q., Chen, C. R., Liu, X. M., & Yu, L. C. (2012). Curcumin exerts antinociceptive effects in a mouse model of neuropathic pain: Descending monoamine system and opioid receptors. *Neuroscience Bulletin*, 28(5),

Références

593–602.

150. Zhu, L., Liu, Y., & Wang, J. (2014). Curcumin: A potential therapeutic agent for opioid dependence. *Neural Regeneration Research*, 9(22), 1985–1986.

151. Zhu, Y., Li, C., & Wang, X. (2021). Dietary curcumin supplementation promotes browning and energy expenditure. *Nutrients*, 13(4), 1–15.

Annexes

Annexe A : Produits et équipements

Tableau 01 : Liste des produits chimiques et biochimiques utilisé dans notre étude

1 Acide sulfurique	Liquide	H ₂ SO ₄
2 Chlorure ferrique (FeCl ₃)	Liquide	FeCl ₃
3 Acide chlorhydrique	Liquide	HCl
4 Éthanol	Liquide	C ₂ H ₅ OH
5 Chloroforme	Liquide	CHCl ₃
6 Acide tartrique 2%	Liquide	C ₄ H ₆ O ₆
7 Acide gallique	Poudre	C ₇ H ₆ O ₅
8 Folin Ciocalteu (10%)	Poudre -	
9 Carbonate de sodium (7,5%)	Poudre	Na ₂ CO ₃
10 Chlorure d'aluminium (AlCl ₃) (2%)	Poudre	AlCl ₃
11 Vanilline (4%)	Poudre	C ₈ H ₈ O ₃
12 Acide ascorbique	Poudre	C ₆ H ₈ O ₆
13 DPPH	Poudre	C ₁₈ H ₁₂ N ₅ O ₆
14 Tampon phosphate salin (PBS) Liquide -	Liquide	-
15 Ferricyanure de potassium (1%)	Poudre	K ₃ Fe(CN) ₆
16 Acide trichloracétique (TCA) (10%)	Poudre	C ₂ HCl ₃ O ₂

Équipements de laboratoire utilisés :

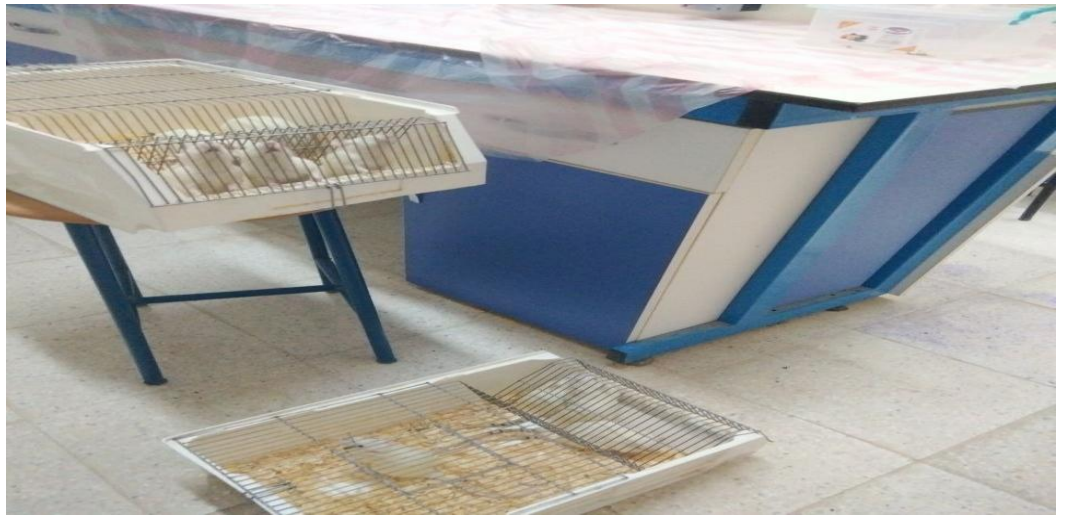
Balance de précision, étuve, bain-marie, rotavapeur (type Bauchi R-200), plaque chauffante agitatrice, mortier et pilon, moulin à café électrique, papier filtre, spectrophotomètre UV-VIS, centrifugeuse, micropipettes, tubes à essai, erlenmeyers, agitateur vortex, boîtes de Pétri, autoclave, réfrigérateur.

Annexe B : Tests phytochimiques



Figure 01 : Résultats des détections du métabolites secondaires d'*Origanum majorana* L

Annexe C : Matériel animale



**Figure 02 : Photographie des Souris albinos (souche SWISS)
dans une cage transparente (photo originale)**

Annexe D : Étude comportementaux



Figure 03 : Dispositif utilisé dans le test de labyrinthe en croix



surélevée

Figure 04 : Dispositif utilisé dans le nage forcée

Annexe E: Sacrifice des souris et prélèvement du sang



Figure 05 : Processus de sacrifice des souris



Figure 06: Étapes de prélèvement du sang

