



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algériennedémocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي



Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة الشهيد حمه لخضر-الوادي-

Université Echahid Hamma Lakhdar - El OUED

كلية علوم الطبيعة والحياة

Faculté des Sciences de la Nature et de Vie

قسم بيولوجيا خلوية وجزيئية

Département de BiologieCellulaire et Moléculaire

MEMOIRE DE FIN D'ETUDE

En vue de l'obtention du diplôme de Master Académique enSciences
Biologiques

Spécialité : Toxicologie

THEME:

Étude biologique de *Curcumalonga* L. contre la toxicité et
l'addiction induites par l'éthanol

Présentés Par:Aggab nihaletDoua Meriem

Devant le jury composé de :

Président	Medila Ifryqia	Université d'El Oued
Examineur	Touati Said	Université d'El Oued
Encadreur	Dr.Tlili Mohammed Laid	Université d'El Oued
Economic Partner Representor	كركورى الهام	Université d'El Oued
Représentant de l'incubateur	يوسف زيدان	Université d'El Oued

Annéeuniversitaire: 2025-2026



Remerciements

Louange à Allah, le Très-Haut, le Tout-Puissant, qui m'a guidé, a éclairé mon chemin vers le savoir, et m'a armé de patience et de détermination pour mener à bien ce travail. Que les louanges, les remerciements et les meilleures grâces Lui soient rendus, du début à la fin, pour Ses bienfaits innombrables.

À mon honorable directeur de recherche, Après avoir rendu grâce à Allah le Tout-Puissant, il m'est particulièrement agréable d'exprimer mes remerciements les plus sincères, ma profonde gratitude et ma haute considération à mon éminent professeur et directeur de recherche, Monsieur le Docteur Tlili Mohammed laid. Il n'a jamais ménagé son temps ni ses efforts pour me faire bénéficier de ses précieuses orientations, de ses conseils avisés et de son suivi rigoureux tout au long de la réalisation de cette recherche. Sa grandeur d'âme, son soutien tant scientifique que moral, ainsi que la pertinence de ses directives ont eu un impact majeur dans l'enrichissement de ce travail et sa présentation sous sa meilleure forme. Puisse Allah le récompenser de la meilleure des manières, faire de lui une source de bienfait et accroître son savoir et ses mérites. Mes remerciements s'adressent également à l'ensemble de mes respectables enseignants, auprès de qui j'ai puisé mon savoir durant tout mon parcours universitaire, ainsi qu'à toute personne ayant contribué, de près ou de loin, à l'aboutissement de ce travail .



(وَأَخِرُ دَعْوَاهُمْ أُرِى الْحَمْدَ لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ)

(هراء)

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

{فَرَحِينَ بِمَا آتَاهُمُ اللَّهُ مِنْ فَضْلِهِ}

الحمد لله حمدا طيبا مباركا فيه، أهدي ثمرة تخرجي هذا....

إلى نفسي... التي صبرت كثيرا.. وتعثرت كثيرا.. لكنها لم تتوقف عن المحاولة... لم يكن الحلم قريبا
ولا الطريق محفوفاً بالتسهيلات لكنني فعلتها

الذي زين اسمي بأجمل الألقاب... من دعمني بلا حدود وأعطاني بلا مقابل... إلى من غرس في
روحي مكارم الأخلاق.... إلى فخري واعتزازي... أبي طال بك العمر يا سيد الرجال

إلى من جعل الله الجنة تحت أقدامها.. واحتضنني قلبها قبل يدها.. وسهلت لي الشدائد بدعائها.. إلى
ملجئي وقت عسري، وهنائي وقت يسري وسر قوتي ونجاحي... وقدوتي الأولى... ومعنى الحب
والتفاني... إلى زهرة قلبي... أمي أطال الله في عمرك

إلى ضلعي الثابت وأمان أيامي... إلى من شددت عضدي بهم فكانوا لي ينباع ارتوي منها... إلى خيرة
أيامي وصفوتها... إخوتي يوسف، ياسين، ندى، يحيى، الحاج معمر

إلى روح طاهرة فارقتنا إلى بارئها... أهديك هذا الجهد وفاءً لذكراك التي لا تغيبسائلة الله أن يجعل
مثواك الجنة وأن يحيط روحك بالرحمة... جدتي الغالية

إلى من كانت معي في العثرات قبل زف الأفراح... إلى التي ساندتني في لحظات التعب قبل لحظات
النجاح... دمت لي صديقة العمر، ورفيقة الدرب... مريم

إلى كل من كان عوناً وسنداً في هذا الطريق..

إلى كل الأهل والعائلة الكريمة كل باسمه ومقامه..

أهديكم هذا الإنجاز وثمره نجاحي الذي طالما تمنيته..

ها أنا اليوم أكملت وأتممت أول ثمراته بفضل الله سبحانه وتعالى

فالحمد لله على ما وهبني... راجية من الله أن ينفعني بما علمني وأن يجعلني مباركة أينما كنت

نهال عقاب

(وَأَخِرُ دَعْوَاهُمْ أَرَأَيْتُمُ اللَّاحِدَ . الْحَمْدُ لِلَّهِ رَبِّ الْعَالَمِينَ .)

بِسْمِ اللَّهِ الْفَتَّاحِ الْعَلِيمِ، وَالْحَمْدُ لِلَّهِ الَّذِي جَعَلَ لِكُلِّ سَعْيٍ وَصُولاً، وَلِكُلِّ مَجْهُودٍ أَثْراً وَثَوَاباً.

أهدي ثمرة كفاحي وتخرّجي هذا...

إلى نفسي... إلى تلك الروح التي خاضت الكثير من التعب، وواجهت لحظات ضعفٍ وانكسار، وتحملت ثقل الأيام وعثرات الطريق، لكنها لم تسمح أبداً لليأس أن يهزمها. إلى نفسي التي أمنت أن لكل تعبٍ نهاية جميلة، وأن الوصول يحتاج صبراً طويلاً، وها أنا اليوم أقف على أعتاب الحلم، وأقول بكل فخر: «لقد فعلتُها بتوفيق الله»

إلى فخري، وقوتي، وسندي... إلى الرجل الذي أقنّدي به في كفاحه، الرجل الذي غرس في الأخلاق وحب العلم، ودعمني بلا حدود... أبي الغالي، أطل الله في عمرك يا سيد الرجال.

إلى منبع الرضا، وملاذي الآمن الذي ألجأ إليه كلما أرهقتني الدنيا... إلى من كانت دعواتها ترافقني في كل خطوة، إلى التي كانت لي أمّاً، وصديقةً، وملجأً في كل وقت... أمي الحبيبة، يا جنة الأرض وقرّة العين، حفظك المولى لي نبضاً وأماناً.

إلى ينباع القوة وضلعي الثابت... إلى من أشتد بهم وأستند عليهم وبهم تكتمل فرحتي، إخوتي وسندي : أسامة، أيوب، وإسحاق

وإلى زهرة البيت، وريحانة الفؤاد، ونور عيني... أختي حبيبتني رتاج.

إلى البركة والدعاء النقي... جداتي العزيزات، أطل الله في عمركما في صحة وعافية.

إلى أعمامي الأفاضل... عمي إسماعيل، لمين، وأسد الله، شكراً لكل دعم، وكلمة طيبة، ومساندة صادقة.

إلى الأهل والعائلة الكريمة... كباراً وصغاراً، وخاصة خالتي سمية وابنائها عماتي هدى و وفاء وابنائهم وكل من يجمعني بهم رابط الدم، والود، والمحبة.

بكل احترام وتقدير، أتوجه بالشكر الجزيل إلى مشرفي الفاضل: الشيخ "تليلى محمد العيد" الذي كان لنا نعم الأب والموجه، ووقف معنا بكل إخلاص وصبر طيلة فترة البحث... بارك الله فيك وفي علمك وجزاك الله عنا خير الجزاء.

إلى صديقة العمر ورفيقة الدرب... إلى من شاركتني التعب قبل الفرح، وكانت خير الرفيق طوال الطريق... صديقتي الغالية نهال، أسأل الله أن يديم صداقتنا وأن يحقق لنا ما نتمنى...

(ها قد حصدنا معاً ثمرة ما زرعناه، فالحمد لله).

وفي الأخير... أحمد الله الذي وفقني وأكرمني لإتمام هذا العمل، وأهديكم جميعاً هذا الإنجاز، راجية من المولى عز وجل أن يجعل هذا العلم نافعاً لي ولأمتي، وأن يبارك في خطاي القادمة

دوه مريم

Résumé:

L'exposition chronique à l'éthanol constitue l'une des principales causes du stress oxydatif, de l'inflammation et des troubles fonctionnels affectant les organes vitaux, notamment le foie et le système nerveux. Cette étude a eu pour objectif d'évaluer les effets toxiques chroniques de l'éthanol (40 % pendant 15 jours) chez la souris, ainsi que d'étudier les effets préventifs et curatifs de la curcumine extraite de *Curcuma long* L., en plus de l'évaluation de son activité anti-inflammatoire. Les résultats de l'évaluation phytochimique de l'extrait hydroéthanolique des rhizomes de curcuma ont révélé la présence de tanins condensés à une teneur de $1,27 \pm 0,14$ mg équivalent catéchine/g d'extrait. Le test DPPH a mis en évidence une activité antioxydante avec une valeur d'IC₅₀ de $3,14 \pm 0,04$ mg/ml, comparativement à la vitamine C ($0,21 \pm 0,04$ mg/ml). Le modèle d'œdème induit par la carraghénane a également confirmé l'activité anti-inflammatoire de la curcumine.

L'exposition à l'éthanol a entraîné une augmentation des enzymes hépatiques TGO et TGP atteignant respectivement 111 et 90 U/L, ainsi qu'une augmentation du taux de MDA à 1,841 nmol/mg de protéines et une diminution de l'activité de la catalase (CAT) à 0,1148 U/min/mg de protéines. Une élévation du nombre de leucocytes (WBC) à $11,9 \times 10^9$ /L a également été observée. Les tests comportementaux et l'étude histologique ont mis en évidence des effets délétères importants induits par l'éthanol. En revanche, le groupe préventif (Curcum+Alcool) a présenté les meilleurs résultats avec une diminution des valeurs de TGO et TGP à 94 et 65 U/L, respectivement, une réduction du MDA à 0,162 nmol/mg de protéines, une augmentation de l'activité de la CAT à 0,216 U/min/mg de protéines et une diminution des WBC à $7,1 \times 10^9$ /L. Les analyses comportementales et histologiques ont confirmé la capacité de la curcumine à réduire les dommages cellulaires et à protéger le tissu hépatique. Cette étude démontre que la curcumine possède des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires lui conférant des effets préventifs et thérapeutiques contre la toxicité de l'éthanol, avec une efficacité préventive supérieure à son effet curatif.

Mots-clés : Curcumine, *Curcuma long* L., éthanol, stress oxydatif, , hépatotoxicité, activité anti-inflammatoire, souris

Abstract:

Chronic ethanol exposure is one of the major causes of oxidative stress, inflammation, and functional disorders affecting vital organs, particularly the liver and nervous system. The present study aimed to evaluate the chronic toxic effects of ethanol (40% for 15 days) in mice and to investigate the preventive and therapeutic effects of curcumin extracted from *Curcuma long* L., in addition to assessing its anti-inflammatory activity. Phytochemical analysis of the hydroethanolic extract of turmeric rhizomes revealed the presence of condensed tannins at a concentration of 1.27 ± 0.14 mg catechin equivalent/g extract. The DPPH assay demonstrated antioxidant activity with an IC_{50} value of 3.14 ± 0.04 mg/ml compared with vitamin C (0.21 ± 0.04 mg/ml). The carrageenan-induced edema model also confirmed the anti-inflammatory activity of curcumin. Ethanol exposure resulted in increased liver enzyme levels, with TGO and TGP reaching 111 and 90 U/L, respectively. It also caused an increase in MDA levels to 1.841 nmol/mg protein and a decrease in catalase (CAT) activity to 0.1148 U/min/mg protein. In addition, white blood cell count (WBC) increased to $11.9 \times 10^9/L$. Behavioral assessments and histological examination revealed marked ethanol-induced alterations. Conversely, the preventive group (Curcum+Alcohol) showed the best outcomes, with TGO and TGP decreasing to 94 and 65 U/L, respectively, MDA reduced to 0.162 nmol/mg protein, CAT activity increased to 0.216 U/min/mg protein, and WBC count decreased to $7.1 \times 10^9/L$. Behavioral and histological analyses further confirmed the ability of curcumin to reduce cellular damage and protect liver tissue. The findings demonstrate that curcumin possesses antioxidant and anti-inflammatory properties that provide both preventive and therapeutic effects against ethanol toxicity, with preventive efficacy being more pronounced than therapeutic efficacy.

Keywords: Curcumin, *Curcuma long* L., ethanol, oxidative stress, MDA, CAT, TGO, TGP, hepatotoxicity, anti-inflammatory activity, mice.

يُعد التعرض المزمن للإيثانول من أهم مسببات الإجهاد التأكسدي والالتهابات والاضطرابات الوظيفية التي تصيب الأعضاء الحيوية، خاصة الكبد والجهاز العصبي. هدفت هذه الدراسة إلى تقييم التأثيرات السمية المزمنة للإيثانول (40% لمدة 15 يوماً) لدى الفئران، ودراسة الفعالية الوقائية والعلاجية للكرمين المستخلص من نبات الكركم (*Curcuma long L.*)، بالإضافة إلى تقييم نشاطه المضاد للالتهاب. أظهرت نتائج التقييم الفيتوكيميائي للمستخلص الهيدروكحولي لجذامير الكركم احتواءه على العفص المكثف بكمية بلغت 1.27 ± 0.14 ملغ مكافئ كاتيشين/غ من المستخلص. كما أظهر اختبار DPPH نشاطاً مضاداً للأكسدة بقيمة IC_{50} بلغت 3.14 ± 0.04 ملغ/مل مقارنة بفيتامين C (0.21 ± 0.04 ملغ/مل). وأكد اختبار الودمة المستحثة بالكارجيناان فعالية الكركمين في تثبيط الالتهاب. أدى التعرض للإيثانول إلى ارتفاع إنزيمات الكبد TGO و TGP إلى 111 و 90 وحدة/لتر على التوالي، مع زيادة MDA إلى 1.841 نانومول/ملغ بروتين وانخفاض نشاط CAT إلى 0.1148 وحدة/دقيقة/ملغ بروتين، إضافة إلى ارتفاع عدد الكريات البيضاء WBC إلى 11.9×10^9 /لتر. كما كشفت الاختبارات السلوكية والدراسة النسيجية عن تأثيرات سلبية واضحة للإيثانول. في المقابل، أظهرت المجموعة الوقائية (*Curcum+Alcool*) أفضل النتائج، حيث انخفضت قيم TGO و TGP إلى 94 و 65 وحدة/لتر، وتراجع MDA إلى 0.162 نانومول/ملغ بروتين، بينما ارتفع نشاط CAT إلى 0.216 وحدة/دقيقة/ملغ بروتين وانخفض عدد WBC إلى 7.1×10^9 /لتر. كما أكدت الدراسة النسيجية والتحليل السلوكية قدرة الكركمين على الحد من الأضرار الخلوية وحماية النسيج الكبدي. وتخلص الدراسة إلى أن الكركمين يمتلك خصائص مضادة للأكسدة ومضادة للالتهاب تمنحه قدرة وقائية وعلاجية ضد سمية الإيثانول، مع تفوق واضح للتأثير الوقائي مقارنة بالتأثير العلاجي.

الكلمات المفتاحية: الكركمين، *Curcuma long L.* الإيثانول، الإجهاد التأكسدي، السمية الكبدية، مضاد

الالتهاب، الفئران.

Table des matières:

Table des matières:

Remerciement	
Dédicace	
List des figures	
List des tableaux	
List des Abréviations	
INTRODUCTION	
CHAPITRE I: SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE	
PARTIE I: Généralités sur Les plantes curcuma(<i>Curcuma long</i>)	
I.1.Définition du curcuma	05
I.2.Classification systématique	05
I.3.Origine et répartition géographique	06
I.4.Composition chimique du curcuma	06
I.5.Propriétés chimiques du curcuma	07
I.5.1.Profilphénolique	07
I.5.2.Solubilité	08
I.5.3.Stabilitéchimique	08
I.5.4.Activitébiochimique	08
I.6.Définition de la curcumine	08
I.6.2.Structure chimique de la curcumine	09
I.6.3.Propriétés physico-chimiques de la curcumine	09
I.6.4.Méthodes d'extraction de la curcumine	10
I.6.4.1.Méthodesconventionnelles	10
I.6.4.2.Méthodesmodernes	11
I.7.Utilisations de la curcumine	12
I.7.1.Utilisations médicales et thérapeutiques	12
I.7.2.Utilisations industrielles et alimentaires	13
Partie II : Toxicité de l'éthanol et inflammation	
II.Toxicité de l'éthanol	15
II.1. Définition de l'alcool (Éthanol)	15

Table des matières:

II.2. Propriétés physico-chimiques de l'éthanol	15
II.3. Absorption et métabolisme de l'alcool	15
II.4. Stress oxydatif induit par l'éthanol	16
II.5. Hépatotoxicité de l'alcool	16
II.6. Neurotoxicité de l'alcool	17
II.7. Réponse inflammatoire induite par l'alcool	17
II.8. Inflammation et carraghénane	18
II.8.1. Définition de l'inflammation	18
II.8.2. Types d'inflammation	18
II.8.2.1. Inflammation aiguë	18
II.8.2.2. Inflammation chronique	18
II.9. Définition du carraghénane	19
II.10. Types de carraghénane	19
II.10.1. κ -Carraghénane	19
II.10.2. ι -Carraghénane	19
II.10.3. λ -Carraghénane	20
II.11. Relation entre le carraghénane et l'inflammation	20
Partie III : Les composés phénoliques	
III.1. Les polyphénols	22
III.1.1. Définition et caractéristiques	22
III.2. Les flavonoïdes	22
III.2.1. Définition	22
III.2.2. Structure et propriétés biologiques	22
III.3. Les tanins	23
III.3.1. Définition	23
III.3.1.2. Tanins hydrolysables	23
III.3.1.3. Tanins condensés	23
Chapitre II: Partie expérimentale	
Partie 01 : Matériel et méthodes	
I.1. Matériel	26
I.1.1. Matériel de laboratoire	26
I.1.2. Produits chimiques	26

Table des matières:

I.1.3. Matériel végétal	27
I.1.4. Matériel animal	28
I.2. Méthodes	28
I.2.1. Préparation de l'extrait de curcuma	28
I.2.2. Dosage des composés phénoliques	29
II.2.2.1. Dosage des polyphénols totaux	30
II.2.2.2. Dosage des flavonoïdes	30
II.2.2.3. Dosage des tanins condensés	30
I.2.3. Évaluation des activités biologiques	30
I.2.3.1. Activité antioxydante	30
I.2.3.1.1. Test DPPH	30
I.2.3.1.2. Test FRAP	31
I.2.3.3. Activité anti-inflammatoire	32
I.2.3.3.1. Modèle d'œdème induit par la carraghénane	32
I.2.4. Protocole expérimental de l'étude <i>in vivo</i>	33
I.2.4.1. Répartition des groupes expérimentaux	33
I.2.4.2. Administration des traitements	34
I.2.5. Tests comportementaux	34
I.2.5.1. Test de nage forcée (FST)	34
I.2.5.2. Test du labyrinthe en croix surélevé (EPM)	35
I.2.6. Sacrifice des animaux et prélèvement des échantillons	35
I.2.7. Analyses biochimiques et hématologiques	36
I.2.7.1. Dosage du malondialdéhyde (MDA)	36
I.2.7.2. Dosage de l'activité de la catalase (CAT)	37
I.2.7.3. Paramètres biochimiques et hématologiques	37
I.8. Étude histologique	38
Partie 02: Résultats et discussion	
II.1. Résultats phytochimiques	40
II.2. Activité antioxydante	43
II.3. Activité anti-inflammatoire	46
II.4. Étude comportementale	50
II.5. Analyses biochimiques et hématologiques	51

Table des matières:

II.6. Étude histologique	53
Conclusion	56
Bibliographies	58

Liste de figures:

Liste de figures

Figure	Titre	Page
Figure 01	<i>Curcuma long</i>	05
Figure 02	Distribution mondiale du curcuma	06
Figure 03	Structure chimique des principaux curcuminoïdes	07
Figure 04	Structure chimique du curcumine	09
Figure 05	Dispositif d'extraction par Soxhlet	10
Figure 06	Dispositif expérimental d'une extraction par reflux	11
Figure 07	Représentation schématique des principales méthodes modernes d'extraction	12
Figure 08	Structure de base des flavonoïdes	23
Figure 09	Structure de base des tanins	25
Figure 10	Image <i>Curcuma long</i>	27
Figure 11	photo illustrant le processus d'extraction du curcuma	29
Figure 12	Étapes expérimentales de l'induction et de l'évaluation del'œdèmeinflammatoireinduit par la carraghénane chez les rats	33
Figure 13	Étapes du protocoleexpérimental appliqué aux rats durant le traitement et les manipulations expérimentales	34
Figure 14	Illustration des tests comportementauxréalisés chez les rats	35
Figure 15	Courbe d'étalonnage de l'acide gallique pour le dosage des polyphénols totaux.	40
Figure 16	Courbe d'étalonnage de la quercétine pour le dosage des flavonoïdes	41
Figure 17	Courbe d'étalonnage de la catéchine pour le dosage des tanins	42
Figure 18	Résultats des IC50 du radical DPPH	44
Figure 19	Résultats des A0,5 de la réduction de fer	45
Figure 20	Effet anti-inflammatoire de l'extrait de curcumine sur l'œdème induit par la carraghénane chez les rats.	47
Figure 21	Section de tissus du foie	53

Liste des tableaux:

Liste des tableaux

Tableau	Titre	page
Tableau 01	Le curcuma est classé taxonomiquement comme suit	05
Tableau 02	liste de matériels de laboratoires utilisés dans notre étude	26
Tableau 03	Liste des Produits chimiques et biochimiques utilisés dans notre étude.	26-27
Tableau 04	Résultats du test de nage forcée(FST)	49
Tableau 05	Résultats du test du labyrinthe en croix surélevé (EPM)	50
Tableau 06	Résultats des analyses biochimiques et hématologiques.	51

Liste des abréviations:

Liste des abréviations:

- $A_{0,5}$ / $A_{0.5}$: Absorbance à 0,5.

- AgNO_3 : Nitrate d'Argent.

- Al / AL : Alcool (Éthanol).

- AlCl_3 : Chlorure d'Aluminium.

- **BHT** : Butylhydroxytoluène.

- $\text{C}_2\text{HCl}_3\text{O}_2$: Acide Trichloracétique.

- **CAT : Catalase**

Enzyme antioxydante endogène qui catalyse la dismutation du peroxyde d'hydrogène en eau et en oxygène.

- Cu / CU : Curcumine.

- **DO** : Densité Optique.

- **DPPH : 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle**

Radical libre stable utilisé *in vitro* pour évaluer le pouvoir antioxydant (capacité de piégeage des radicaux libres) des extraits végétaux.

- **DPPH• / DPPH°** : Radical libre du DPPH.

- **DPPH-H** : Forme réduite du DPPH.

- **EPM** : Elevated Plus Maze.

- Fe^{2+} : Ion Ferreux.

- Fe^{3+} : Ion Ferrique.

- $\text{Fe}^{2+}\text{TPTZ}$: Complexe ferreux–tripyridyltriazine.

- $\text{Fe}^{3+}\text{TPTZ}$: Complexe ferrique–tripyridyltriazine.

- FeCl_3 : Chlorure Ferrique.

- **FNS** : Formule Numération Sanguine.

- **FRAP : FerricReducingAntioxidant Power**

Méthode de mesure du pouvoir antioxydant basée sur la capacité de réduction du fer ferrique en fer ferreux (Fe^{2+}). Fe^{3+} (

Liste des abréviations:

- **FST** : ForcedSwimming Test.
- **g/dl** : Gramme par Décilitre.
- **g/l / g/L** : Gramme par Litre.
- **GABA** : Acide Gamma-Aminobutyrique.
- **H2O2** : Peroxyde d'Hydrogène.
- **HCl** : Acide Chlorhydrique.
- **HGB** : Hémoglobine.
- **IC50** : Concentration Inhibitrice à 50%.
- **IL-1beta** : Interleukine-1 Bêta.
- **IL-6** : Interleukine-6.
- **K3Fe(CN)6** : Ferricyanure de Potassium.
- **MDA** : **Malondialdéhyde**
Produit final majeur de la peroxydation lipidique, utilisé couramment comme biomarqueur du stress oxydatif tissulaire.
- **mg CE/g** : mg Équivalent de Catéchine / g d'extrait.
- **mg EAG/g** : mg Équivalent d'Acide Gallique / g d'extrait.
- **mg QE/g** : mg Équivalent de Quercétine / g d'extrait.
- **mg/kg** : Milligramme par Kilogramme.
- **mg/ml** : Milligramme par millilitre.
- **mM** : Millimolaire.
- **mol/L** : Mole par Litre.
- **Na2CO3** : Carbonate de Sodium.
- **NaCl** : Chlorure de Sodium.
- **NLRP3** : NOD-like Receptor Protein 3.
- **nm** : Nanomètre.
- **nmol** : Nanomole.

Liste des abréviations:

- **p/v / m/v** : Poids par Volume / Masse par Volume.
- **pH** : Potentiel d'Hydrogène.
- **PLT** : Plaquettes Sanguines.
- **POD** : Peroxydase.
- **Pr** : Professeur.
- **R²** : Coefficient de Détermination.
- **RBC** : Red Blood Cells (Globules Rouges).
- **ROS : Réactifs Dérivés de l'Oxygène** (ou Reactive Oxygen Species)
Espèces chimiques hautement réactives (radicaux libres) induites notamment par la toxicité de l'éthanol, provoquant des dommages cellulaires.
- **SOD** : SuperoxydeDismutase.
- **T / Témoin** : Groupe Témoin.
- **TBA** : Acide Thiobarbiturique.
- **TCA** : Acide Trichloroacétique.
- **TBS** : Tampon Tris-Buffered Saline.
- **TGO : Transaminase Glutamique Oxaloacétique** (ou ASAT : AspartateAminotransférase)
Enzyme hépatique dont l'élévation sérique est un indicateur de la cytolyse et des dommages structurels du foie.
- **TGP : Transaminase Glutamique Pyruvique** (ou ALAT : Alanine Aminotransférase)
Enzyme spécifique du tissu hépatique, utilisée comme biomarqueur clé pour évaluer l'hépatotoxicité induite par des xénobiotiques.
- **TLR4** : Toll-Like Receptor 4.
- **TNF- α** : Tumor Necrosis Factor-Alpha.
- **TPTZ** : Tripyridyltriazine.
- **tr/min** : Tours par minute.
- **U/L** : Unités par Litre.

Liste des abréviations:

- **UI/g** : Unités Internationales par gramme.
- **UI/min/mg** : Unités par minute par milligramme.
- **UV-Vis** : Ultraviolet-Visibilité.
- **WBC** : White BloodCells (Globules Blancs).
- **\times g** : Multiplié par la gravité.

Série des Carraghénanes (Placée à la fin ou intégrée sous la lettre C/L)

- **\iota-Carraghénane** : **Iota-Carraghénane**

Variété de carraghénane différant par le degré de sulfatation, étudiée dans les mécanismes de la réponse inflammatoire.

- **\kappa-Carraghénane** : **Kappa-Carraghénane**

Polysaccharide extrait d'algues rouges, utilisé comme agent phlogogène pour induire expérimentalement une inflammation aiguë (œdème plantaire).

- **\lambda-Carraghénane** : **Lambda-Carraghénane**

Forme hautement sulfatée de carraghénane impliquée dans les modèles expérimentaux d'induction de la cascade inflammatoire.

- **\lambda** : Lambda (Longueur d'onde).
- **\mu g/ml** : Microgramme par millilitre.
- **\mu m** : Micromètre



Introduction

Introduction:

La toxicité résultant de la consommation d'alcool constitue l'un des problèmes de santé les plus préoccupants à l'échelle mondiale, en raison de son implication dans de nombreuses pathologies chroniques et de ses effets délétères sur différents systèmes de l'organisme. L'éthanol est considéré comme l'une des principales substances responsables de la toxicité cellulaire et du stress oxydatif, car une exposition chronique entraîne des perturbations métaboliques et fonctionnelles complexes touchant principalement le foie et le système nerveux central, ainsi que des altérations de l'équilibre hématologique et du comportement général de l'organisme **(Cederbaum, 2012)**.

La dangerosité de l'alcool réside dans sa capacité à induire une production excessive de radicaux libres et à affaiblir les systèmes de défense antioxydants cellulaires. Ce déséquilibre oxydatif conduit à la peroxydation lipidique, à l'oxydation des protéines et à l'altération des membranes cellulaires, pouvant évoluer vers des lésions tissulaires et fonctionnelles graves. Le foie constitue l'organe le plus affecté par la toxicité de l'éthanol, car il représente le principal site de son métabolisme. L'accumulation de ses métabolites toxiques induit des perturbations enzymatiques ainsi que des lésions inflammatoires et dégénératives susceptibles d'évoluer vers la fibrose et la cirrhose hépatique **(Ceni et al., 2014)**. Par ailleurs, le système nerveux central est également touché, avec l'apparition de troubles moteurs, cognitifs et comportementaux liés au déséquilibre oxydatif et à l'altération des neurotransmetteurs **(Haorah et al., 2008)**.

D'autre part, le carraghénane, un polysaccharide de naturel extrait des algues rouges, est largement utilisé comme modèle expérimental d'inflammation et de stress oxydatif. Il induit une réponse inflammatoire caractérisée par l'activation des cellules immunitaires et l'augmentation de la libération des médiateurs inflammatoires et des radicaux libres **(Necas & Bartosikova, 2013)**.

Dans ce contexte, la curcumine, principal composé actif extrait du curcuma (*Curcuma long*), suscite un intérêt scientifique croissant en raison de ses propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires. De nombreuses études ont démontré sa capacité à inhiber la production de radicaux libres, à réduire la peroxydation lipidique et à protéger les cellules contre les dommages induits par le stress oxydatif **(Hewlings & Kalman, 2017)**.

Ainsi, cette étude vise à évaluer les effets toxiques de l'éthanol sur différents paramètres biochimiques, hématologiques, comportementaux et histologiques chez le rat, ainsi qu'à étudier l'effet protecteur de la curcumine contre ces altérations. Elle vise également à

Introduction:

analyser son activité anti-inflammatoire à travers le modèle du carraghénane, afin de mettre en évidence son potentiel thérapeutique en tant que composé naturel prometteur.



CHAPITRE 1 : SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE



Partie 01: Généralités sur les plantes curcuma

Partie 01:Généralités sur Les plantes curcuma

I.1.Définition de curcuma

Le curcuma (*Curcuma long*)est une plante herbacée pérenne appartenant à la famille des Zingibéracées, utilisée depuis des siècles dans les systèmes de médecine traditionnelle asiatique. Sa culture est principalement orientée vers l'exploitation de son rhizome, lequel constitue la partie la plus riche en composés bioactifs, en particulier les curcuminoïdes, responsables de la majorité de ses activités biologiques et pharmacologiques(Akram et al., 2010) (figure 01).



Figure 01: *Curcuma long*(Tian et al.2025).

I.2. Classification systématique

Le curcuma est classé taxonomiquement comme suit (Gupta et al.,2013).(Tableau 01).

Rang taxonomique	Classification
Règne	Plante
Division	Magnoliophyta
Classe	Liliopsida
Ordre	Zingiberales
Famille	Zingiberaceae

Partie 01: Généralités sur Les plantes curcuma

Genre	Curcuma
Espèce	<i>Curcuma long</i>

I.3. Origine et répartition géographique

Le curcuma est originaire d'Asie du Sud, principalement de l'Inde, où il est cultivé depuis plus de 4000 ans. Il est aujourd'hui largement répandu dans les régions tropicales et subtropicales telles que la Chine, le Sri Lanka et certaines régions d'Afrique (Tian et al., 2025). L'Inde reste le principal producteur mondial, représentant la majorité de la production et de la consommation globale (figure 02).



Figure 02 : Distribution mondiale du curcuma (Source : www.gbif.org)

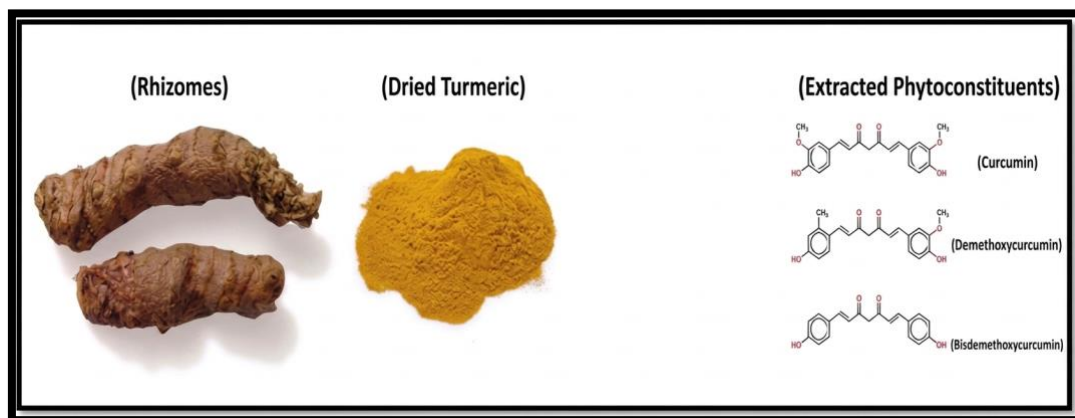
I.4. Composition chimique du curcuma

Le curcuma (*Curcuma long*) est une plante riche en composés bioactifs, dont les principaux constituants chimiques sont les curcuminoïdes, les huiles essentielles et divers composés phénoliques. Les curcuminoïdes représentent la fraction majoritaire du rhizome et sont responsables de la couleur jaune caractéristique du curcuma ainsi que d'une grande partie de ses activités biologiques.

Cette famille comprend principalement trois composés :

la curcumine, la méthoxycurcumine (Demethoxycurcumin) et la bis-méthoxycurcumine (Bisdemethoxycurcumin) (Meng et al., 2026 ; Shahrajabian & Sun, 2024). (Figure 03).

Partie 01: Généralités sur Les plantes curcuma



Figurr 03: Structure chimique des principaux curcuminoïdes présents dans le rhizome de *Curcuma longa*: curcumine, déméthoxycurcumine et bisdéméthoxycurcumine (Walker BS et al., 2021).

Parmi ces composés, la curcumine constitue le principal curcuminoïde et le composé biologiquement le plus actif présent dans le rhizome du curcuma. Celui-ci renferme également plusieurs huiles volatiles, notamment la turmérone (*Turmerone*), l'atlantone (*Atlantone*) et le zingibérène (*Zingiberene*), qui contribuent aux propriétés aromatiques et thérapeutiques de la plante (Meng et al., 2026).

D'un point de vue structural, la curcumine possède une structure chimique caractérisée par deux noyaux phénoliques aromatiques reliés par une chaîne carbonée linéaire à sept atomes de carbone comportant deux fonctions cétoniques. Cette structure conjuguée est à l'origine de ses propriétés physicochimiques particulières ainsi que de son importante activité biologique (Shah et al., 2022 ; Arora et al., 2022).

I.5. Propriétés chimiques du curcuma

1) Profil phénolique:

Le curcuma contient principalement un groupe de composés phénoliques appelés curcuminoïdes, considérés comme les principaux responsables de ses propriétés chimiques et biologiques. Ces composés comprennent essentiellement la curcumine, la déméthoxycurcumine et la bisdéméthoxycurcumine. Leur structure est caractérisée par la présence de noyaux phénoliques reliés par une chaîne conjuguée, leur conférant une importante activité antioxydante et une forte capacité à neutraliser les radicaux libres (Hewling & Kalman, 2017).

Partie 01:Généralités sur Les plantes curcuma

Le curcuma contient également entre 2 et 7 % d'huiles essentielles, dont les principales sont les turmérone, le zingibérène et l'atlantone. Ces composés contribuent à l'odeur caractéristique du curcuma ainsi qu'à ses propriétés anti-inflammatoires (Prasad et al., 2014).

2) La solubilité :

Les curcuminoïdes sont faiblement solubles dans l'eau mais présentent une bonne solubilité dans divers solvants organiques tels que l'éthanol, le méthanol et l'acétone. Cette propriété explique l'utilisation fréquente de solvants organiques lors de l'extraction de la curcumine en laboratoire (Priyadarsini, 2014).

3) La stabilité chimique

La curcumine présente une stabilité chimique variable selon les conditions environnementales. Elle est relativement instable en milieu alcalin (pH élevé) alors qu'elle demeure plus stable en milieu acide. Par ailleurs, une exposition prolongée à la lumière peut entraîner sa photodégradation, ce qui influence ses propriétés physicochimiques (Priyadarsini, 2014).

4) L'activité biochimique:

La curcumine possède une activité biochimique importante grâce à sa capacité à interagir avec diverses espèces chimiques réactives. Elle peut neutraliser les espèces réactives de l'oxygène (ROS), former des complexes avec certains métaux tels que le fer et le cuivre (chélation) et inhiber les réactions de peroxydation lipidique (Priyadarsini, 2014).

I.6.Définition de la curcumine

La curcumine est un polyphénol naturel hydrophobe extrait des rhizomes de *Curcuma long*, dont elle constitue le principal pigment jaune-orangé et le curcuminoïde majoritaire. Connu chimiquement sous le nom de diferuloylméthane, ce composé bioactif suscite un intérêt majeur en pharmacologie en raison de ses multiples propriétés thérapeutiques : antioxydantes, anti-inflammatoires, antimicrobiennes, neuroprotectrices et anticancéreuses. Grâce à sa capacité à neutraliser les espèces réactives de l'oxygène (ROS) et à moduler diverses cibles moléculaires, la curcumine est largement étudiée comme agent thérapeutique potentiel dans le traitement de nombreuses maladies chroniques (Aggarwal et al., 2013).

I.6.2..Structure chimique de la curcumine

Sur le plan structural, la curcumine (ou diferuloylméthane) est une molécule symétrique de formule brute C₂₁H₂₀O₆ et de masse molaire 368,38g/mol. Selon la nomenclature IUPAC,

Partie 01: Généralités sur Les plantes curcuma

elle est désignée sous le nom de (1E,6E)-1,7-bis(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)hepta-1,6-diène-3,5-dione. Sa configuration est constituée de deux noyaux phénoliques substitués par des groupements méthoxy et hydroxyle, reliés par une chaîne carbonée linéaire insaturée contenant un motif β -dicétonique. Cette organisation structurale confère à la molécule une forte activité biologique ainsi qu'une capacité élevée à neutraliser les radicaux libres (Priiri & El-Sagheer, 2020).

En solution, la curcumine existe sous deux formes tautomères : la forme cétonique (cétoform), prédominante en milieux acide et neutre, et la forme énolique (enolform), majoritaire en milieu alcalin. Cette propriété tautomérique influence considérablement sa stabilité chimique et sa réactivité (Anand et al., 2007). (Figure 04).

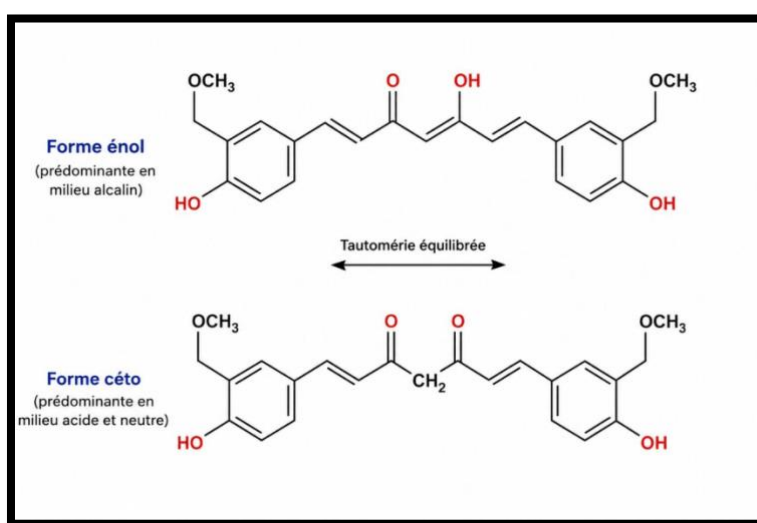


Figure 04: Structure chimique du curcumine: Tautomérie Céto-Énol

I.6.3. Propriétés physico-chimiques de la curcumine

Physiquement, la curcumine se présente sous forme d'une poudre cristalline de couleur jaune vif à orange foncé, caractérisée par un point de fusion compris entre 183°C et 185°C . Sa solubilité dépend fortement de la polarité du milieu : elle est pratiquement insoluble dans l'eau à pH neutre ou acide, mais elle est soluble dans plusieurs solvants organiques tels que l'éthanol, l'acétone et le diméthylsulfoxyde (DMSO) (Priyadarsini, 2014). Du point de vue chimique, la stabilité de la curcumine est fortement influencée par les conditions environnementales. En milieu alcalin ($\text{pH} > 7$), elle subit une dégradation hydrolytique rapide conduisant à la formation de plusieurs sous-produits, notamment l'acide férulique et la vanilline. La curcumine est également une molécule photosensible qui se dégrade sous l'effet d'une exposition prolongée à la lumière. Par ailleurs, la présence du groupement β -dicétonique lui confère une importante capacité chélatrice, lui permettant de

Partie 01: Généralités sur Les plantes curcuma

former des complexes stables avec certains ions métalliques tels que le fer (Fe^{2+}) et le cuivre (Cu^{2+}) (Priyadarsini, 2014 ; Wang et al., 1997).

I.6.4. Les Méthodes d'Extraction de la Curcumine

L'extraction des curcuminoïdes à partir des rhizomes de *Curcuma long* dépend du choix approprié des méthodes et des solvants, dicté par la nature lipophile de la curcumine. On distingue généralement deux grandes catégories de techniques

I.6.4.1. Les méthodes conventionnelles

- a) L'extraction par Soxhlet : constitue l'une des méthodes conventionnelles les plus utilisées en laboratoire. Elle repose sur l'utilisation de solvants organiques volatils tels que l'éthanol, le méthanol ou l'acétone, soumis à un chauffage continu. Bien qu'elle permette une extraction relativement complète, cette méthode nécessite des temps prolongés ainsi qu'une consommation importante de solvants (Priyadarsini, 2014). (figure 05).

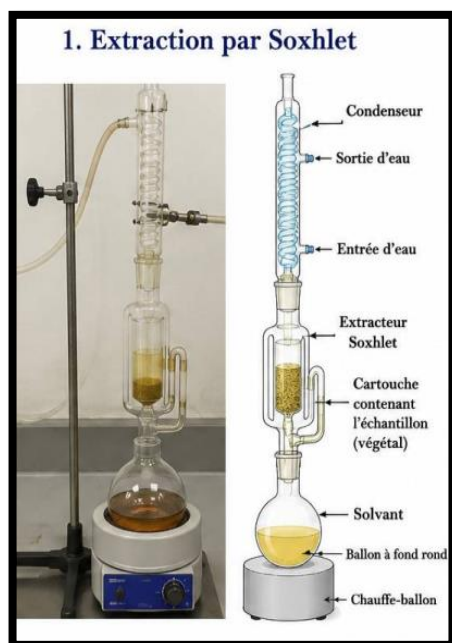


Figure 05: Dispositif d'extraction par Soxhlet utilisé pour l'extraction des composés végétaux (Khoddami & Roberts, 2013).

- b) La macération et le reflux : La macération consiste à immerger la poudre de curcuma dans un solvant à température ambiante sous agitation, tandis que le reflux applique de la chaleur pour accélérer le processus. Ces méthodes sont simples mais affichent un rendement souvent inférieur (Kotha & Luthria, 2019). (figure 06).

Partie 01:Généralités sur Les plantes curcuma

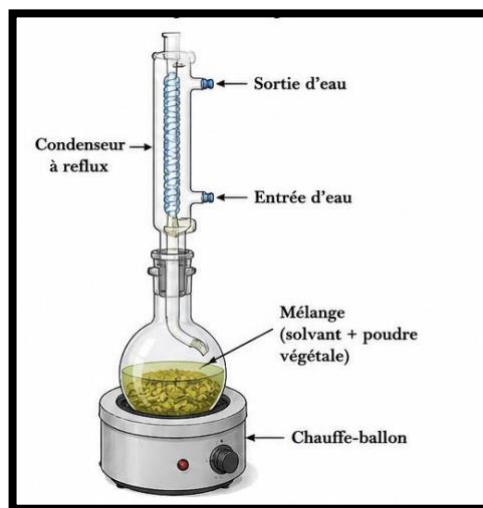


Figure 06:Dispositif expérimental d'une extraction par reflux (hydrodistillation / extraction à reflux simple) pour la poudre végétale(**Harborne,1998**).

I.6.4.2.Les méthodes modernes :

- L'extraction assistée par ultrasons (UAE, *Ultrasound-Assisted Extraction*) repose sur l'utilisation d'ondes ultrasonores provoquant un phénomène de cavitation acoustique. Les microbulles formées perturbent les parois cellulaires végétales et facilitent la libération rapide des curcuminoïdes tout en préservant leur stabilité chimique grâce à des températures modérées (**Sahne et al., 2016**).
- L'extraction assistée par micro-ondes (MAE - *Microwave-Assisted Extraction*) Les micro-ondes chauffent l'humidité interne des cellules du curcuma de manière sélective. L'augmentation de la pression interne entraîne la rupture de la matrice cellulaire, permettant une extraction ultra-rapide (en quelques minutes) avec une consommation réduite de solvant (**Wakte et al., 2011**).
- L'extraction par fluide supercritique (SFE, *SupercriticalFluid Extraction*) utilise généralement le dioxyde de carbone (CO_2) à l'état supercritique, parfois combiné à l'éthanol comme co-solvant. Cette technique permet d'obtenir des extraits de grande pureté, exempts de résidus toxiques de solvants chimiques (**Grosso et al., 2008**).(figure 07).

Partie 01: Généralités sur Les plantes curcuma

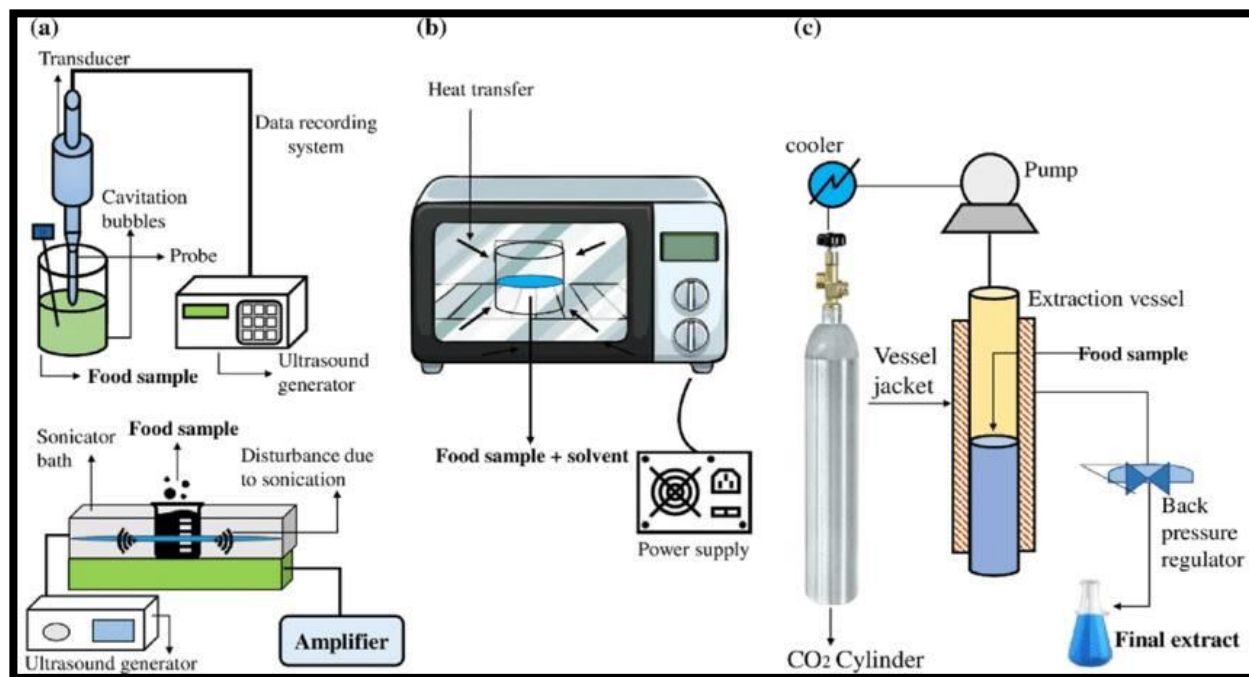


Figure 07: Représentation schématisée des principales méthodes modernes d'extraction : (a) ultrasons (UAE), (b) micro-ondes (MAE) et (c) fluide supercritique (SFE). (Sridhar et al., 2021).

I.7. Utilisation de la curcumine

Les utilisations de la curcumine (Curcumin) sont nombreuses et variées, en raison de sa structure chimique particulière et de ses remarquables propriétés pharmacologiques. Étant le principal composé phénolique actif extrait des rhizomes du curcuma (*Curcuma longa*), elle est classée parmi les métabolites secondaires à forte valeur thérapeutique et industrielle. Ainsi, les principales applications de la curcumine peuvent être regroupées dans les domaines suivants :

I.7.1. Utilisations médicales et thérapeutiques de la curcumine:

1. Activité anti-inflammatoire (Anti-inflammatoire)

La curcumine est considérée comme un agent naturel possédant une puissante activité anti-inflammatoire, aussi bien dans les inflammations aiguës que chroniques. Elle agit en inhibant plusieurs médiateurs de l'inflammation, notamment les enzymes cyclooxygénases (COX-2) et lipoxgénases (LOX), ainsi qu'en modulant l'activation du facteur de transcription nucléaire NF- κ B. Grâce à ces mécanismes, elle est utilisée comme complément naturel dans le

Partie 01:Généralités sur Les plantes curcuma

soulagement des douleurs associées aux maladies inflammatoires telles que l'arthrite et les rhumatismes.(**Hewlings&Kalman,2017**).

2. Activité antioxydante

La curcumine possède une forte capacité antioxydante reposant sur un double mécanisme d'action : le piégeage direct des espèces réactives de l'oxygène (ROS) et la stimulation des systèmes enzymatiques de défense antioxydante de l'organisme, notamment la superoxydedismutase (SOD) et le glutathion (GSH). Cette activité contribue à la protection cellulaire contre le stress oxydatif et le vieillissement prématuré.(**Amalraj et al .,2017**).

3. Effets hépatoprotecteurs et néphroprotecteurs

Dans les études toxicologiques, la curcumine est utilisée comme agent protecteur contre les lésions induites par certains médicaments ou métaux lourds. Elle contribue à réduire les altérations histologiques ainsi que la peroxydation lipidique, notamment par la diminution du taux de malondialdéhyde (MDA), marqueur important du stress oxydatif et des dommages cellulaires.(**Kocaadam&Sanlier,2017**).

I.7.2. Utilisations industrielles et alimentaires

Outre ses applications thérapeutiques, la curcumine est largement utilisée dans les domaines agroalimentaire et pharmaceutique. Elle est notamment employée comme colorant naturel et pigment sûr, conférant une coloration jaune-orangé caractéristique à de nombreux produits alimentaires. À l'échelle internationale, elle est répertoriée sous le code alimentaire E100 (**Stanić et al., 2018**).

Ar ailleurs, la curcumine est également utilisée comme agent conservateur naturel grâce à ses propriétés antimicrobiennes et antioxydantes. Elle est incorporée dans diverses formulations alimentaires et cosmétiques afin d'améliorer leur stabilité, de prolonger leur durée de conservation et de limiter les phénomènes d'altération liés à l'oxydation des lipides ainsi qu'aux contaminations bactériennes et fongiques (**Panieri et al., 2020**).



Partie 02: *Toxicité de l'éthanol et inflammation*

Partie 02: Toxicité de l'éthanol et inflammation

II.1.Définition de l'alcool / Éthanol

Chimiquement, les alcools sont définis comme des composés organiques hydroxylés contenant un ou plusieurs groupements fonctionnels hydroxyle (-OH) liés à un atome de carbone saturé (Solomons et al., 2016). Dans le contexte biologique et médical, le terme "alcool" désigne spécifiquement le composé de l'éthanol ; c'est un liquide transparent, incolore, volatil et miscible à l'eau et aux lipides en raison de sa structure chimique polarisée et de sa petite taille moléculaire, ce qui lui confère une grande capacité à traverser les membranes cellulaires et la barrière hémato-encéphalique (Cederbaum, 2012). Biochimiquement, l'éthanol est classé comme une substance psychoactive et un déprimeur du système nerveux central, produit principalement par la fermentation naturelle des sucres par les levures, ou industriellement par hydratation de l'éthylène (Nelson et Cox, 2017).

II.2.Propriétés physico-chimiques de l'éthanol

- Formule chimique : C_2H_5OH ; masse molaire : (Nelson et Cox, 2017).
- Température d'ébullition ; température de fusion : (Solomons et al., 2016).
Densité : à (Solomons et al., 2016).
- L'éthanol est un composé inflammable classé comme un alcool primaire (Solomons et al., 2016).
- Il possède une nature amphiphile en raison de la présence d'un groupement hydroxyle polaire et d'un groupe éthyle lipophile (Nelson et Cox, 2017).
- Il subit une oxydation biologique conduisant à la formation d'acétaldéhyde puis d'acide acétique au cours du métabolisme hépatique (Zakhari, 2006).

II.3.Absorption et métabolisme de l'alcool

L'éthanol se caractérise par une grande capacité à traverser les membranes cellulaires. Il est rapidement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal par diffusion simple. Bien qu'une faible fraction soit absorbée dans l'estomac, l'absorption maximale (environ 80 %) se produit dans l'intestin grêle ; cela est principalement dû à sa vaste surface d'échange et à sa forte vascularisation (Baraona et Lieber, 1982). Après absorption, l'éthanol traverse la veine porte pour atteindre directement le foie, site principal des processus métaboliques vitaux. Au niveau hépatique, l'éthanol subit un métabolisme via deux voies enzymatiques complémentaires : la première voie, la plus importante, est assurée par l'enzyme alcool déshydrogénase (ADH) qui le transforme en acétaldéhyde, un métabolite intermédiaire

Partie 02: Toxicité de l'éthanol et inflammation

hautement toxique et chimiquement actif (Zakhari, 2006). La seconde voie est le système microsomal d'oxydation de l'éthanol (MEOS) dépendant de l'enzyme CYP2E1, qui s'active particulièrement lors d'une consommation d'alcool élevée ou chronique, entraînant une production massive de radicaux libres responsables du stress oxydatif (Cederbaum, 2012). Dans l'étape suivante, l'enzyme aldéhyde déshydrogénase (ALDH) convertit rapidement l'acétaldéhyde en acétate, une substance moins toxique qui sera ultérieurement transformée en acétyl-CoA pour être utilisée dans la production d'énergie via le cycle de Krebs ou intégrer la synthèse des acides gras (Nelson et Cox, 2017).

II.4. Stress oxydatif induit par l'éthanol

L'éthanol se caractérise par une grande capacité à traverser les membranes cellulaires. Il est rapidement absorbé au niveau du tractus gastro-intestinal par diffusion simple. Bien qu'une faible fraction soit absorbée dans l'estomac, l'absorption maximale (environ 80 %) se produit dans l'intestin grêle ; cela est principalement dû à sa vaste surface d'échange et à sa forte vascularisation (Baraona et Lieber, 1982). Après absorption, l'éthanol traverse la veine porte pour atteindre directement le foie, site principal des processus métaboliques vitaux. Au niveau hépatique, l'éthanol subit un métabolisme via deux voies enzymatiques complémentaires : la première voie, la plus importante, est assurée par l'enzyme alcool déshydrogénase (ADH) qui le transforme en acétaldéhyde, un métabolite intermédiaire hautement toxique et chimiquement actif (Zakhari, 2006).

La seconde voie est le système microsomal d'oxydation de l'éthanol (MEOS) dépendant de l'enzyme CYP2E1, qui s'active particulièrement lors d'une consommation d'alcool élevée ou chronique, entraînant une production massive de radicaux libres responsables du stress oxydatif (Cederbaum, 2012). Dans l'étape suivante, l'enzyme aldéhyde déshydrogénase (ALDH) convertit rapidement l'acétaldéhyde en acétate, une substance moins toxique qui sera ultérieurement transformée en acétyl-CoA pour être utilisée dans la production d'énergie via le cycle de Krebs ou intégrer la synthèse des acides gras (Nelson et Cox, 2017) .

II.5. Hépatotoxicité de l'alcool

L'hépatotoxicité résultant de l'ingestion d'éthanol commence par un trouble métabolique aigu dû à l'augmentation du rapport NADH/NAD⁺, ce qui entraîne l'inhibition de l'oxydation des acides gras et stimule leur synthèse ; cela explique l'apparition de la stéatose hépatique (Stéatose) comme première étape des lésions hépatiques (Lieber, 2004). Avec la persistance du métabolisme de l'alcool via la voie enzymatique CYP2E1, un flux de radicaux libres est généré, provoquant un stress oxydatif qui cible la membrane mitochondriale, entraînant ainsi

Partie 02: Toxicité de l'éthanol et inflammation

un dysfonctionnement de la production d'énergie et stimulant l'apoptose des cellules hépatiques (Cederbaum, 2012). La boucle de toxicité se complète à travers l'axe intestin-foie, où l'alcool provoque une augmentation de la perméabilité intestinale et une fuite d'endotoxines bactériennes qui activent les cellules de Kupffer, conduisant à la sécrétion de médiateurs inflammatoires tels que le $\text{TNF-}\alpha$, ce qui accélère le processus de fibrose (Cirrhose) et la destruction du tissu hépatique (Sehrawat et al., 2020).

II.6. Neurotoxicité de l'alcool

- Effet sur les neurotransmetteurs : L'éthanol agit comme un dépresseur du système nerveux central en interagissant avec les récepteurs GABA et en inhibant les récepteurs NMDA, ce qui provoque un dysfonctionnement de la communication entre les neurones (Oscar-Berman et Marinkovic, 2003).
- Neuro-inflammation et immunité innée : L'alcool stimule la microglie dans le cerveau via les récepteurs TLR4, entraînant un état de neuro-inflammation chronique qui cause l'atrophie des substances blanche et grise, particulièrement dans les zones responsables de la cognition et de la mémoire (Crews et al., 2017).
- Inhibition de la neuroplasticité : La toxicité chronique conduit à l'inhibition de la neuroplasticité et entrave la neurogenèse dans l'hippocampe, s'ajoutant aux dommages nerveux résultant de la carence en vitamine B1 liée à la malabsorption induite par l'alcool, ce qui explique les troubles comportementaux et cognitifs profonds associés à l'addiction (Vetreno et Crews, 2014).

II.7. Réponse inflammatoire induite par l'alcool

La toxicité chronique de l'éthanol est associée à l'activation d'une réponse inflammatoire systémique et tissulaire chronique, principalement médiée par l'axe « intestin–foie–cerveau ». La consommation d'alcool entraîne une altération des jonctions serrées (Tightjunctions) de l'épithélium intestinal, augmentant ainsi la perméabilité intestinale et favorisant le passage des endotoxines d'origine bactérienne, notamment le lipopolysaccharide (LPS), vers la circulation portale (Sehrawat et al., 2020). Une fois parvenues au foie, ces endotoxines se lient aux récepteurs de reconnaissance des motifs (TLR4) présents à la surface des cellules de Kupffer (Cellules de Kupffer), ce qui conduit à l'activation du facteur de transcription nucléaire $\text{NF-}\kappa\text{B}$ et stimule la sécrétion de cytokines et de médiateurs pro-inflammatoires tels que le facteur de nécrose tumorale alpha ($\text{TNF-}\alpha$) et l'interleukine-6 (IL-6), contribuant ainsi à l'accélération des lésions hépatocytaires et du processus de fibrose hépatique (Lieber, 2004 ; Gao et Bataller, 2011).

Partie 02: Toxicité de l'éthanol et inflammation

Cet effet inflammatoire ne se limite pas uniquement au foie ; les cytokines et le LPS peuvent également traverser la barrière hémato-encéphalique et activer les cellules microgliales (Microglie) du système nerveux central via les mêmes récepteurs TLR4, induisant un état de neuro-inflammation chronique participant à la mort neuronale ainsi qu'à l'atrophie de la substance blanche et grise cérébrale (Crews et al., 2017).

II.8. Inflammation et Carraghénane

II.8.1. Inflammation

L'inflammation est une réponse biologique naturelle de l'organisme face à une agression telle qu'une infection, une blessure, des toxines ou des agents irritants. Cette réaction a pour objectif de protéger les tissus, d'éliminer l'agent pathogène et de favoriser la réparation cellulaire. Les principaux signes de l'inflammation sont la rougeur, la douleur, la chaleur et le gonflement (Chen et al., 2018).

II.8.2. Types d'inflammation

L'inflammation est une réaction de défense de l'organisme face à des agents exogènes ou endogènes. Elle se divise principalement en inflammation aiguë et inflammation chronique selon la durée et l'évolution du processus inflammatoire (Pahwa et al., 2022).

II.8.2.1. L'inflammation aiguë: est une réponse rapide et de courte durée caractérisée par des phénomènes vasculaires et cellulaires importants. Elle se manifeste par quatre signes principaux : la rougeur, la chaleur, la douleur et l'œdème. Cette inflammation évolue généralement en trois phases : vasculaire, cellulaire et phase de résolution (Hannoodee et Nasuruddin, 2020 ; Rathinam et Fitzgerald, 2016).

II.8.2.2. L'inflammation chronique: est une inflammation prolongée pouvant durer plusieurs semaines ou années. Elle résulte souvent de la persistance de l'agent pathogène ou d'une réponse inflammatoire inadéquate. Contrairement à l'inflammation aiguë, les phénomènes de destruction tissulaire et de réparation coexistent, ce qui peut conduire à une cicatrisation pathologique et à une mauvaise régénération des tissus (Pahwa, 2020 ; Hajjaj, 2017).

II.9. Définition du carraghénane

Le carraghénane est un polysaccharide sulfaté naturel extrait principalement des algues rouges marines. Il est largement utilisé dans les industries alimentaires et pharmaceutiques grâce à ses propriétés épaississantes, stabilisantes et gélifiantes. Sa structure riche en

Partie 02: Toxicité de l'éthanol et inflammation

groupements sulfates lui confère une forte capacité d'interaction avec l'eau et les protéines (Necas&Bartosikova, 2013).

Le carraghénane est également utilisé dans les études expérimentales pour induire l'inflammation, notamment dans le modèle de l'œdème de la patte du rat induit par le carraghénane (Carrageenan-induced paw edema), qui constitue l'un des modèles les plus utilisés pour évaluer l'activité anti-inflammatoire des substances naturelles et synthétiques (Bhattacharyya et al., 2018).

II.10. Types de carraghénane

Le carraghénane est classé en trois principaux types selon leur structure chimique et le degré de sulfatation :

a-Kappa-carraghénane (κ -carraghénane) Le κ -carraghénane possède une forte capacité de gélification et est largement utilisé dans les produits alimentaires tels que les produits laitiers et les desserts.

b- Iota-carraghénane (ι -carraghénane) L' ι -carraghénane forme un gel souple et élastique avec une bonne capacité de rétention d'eau.

c- Lambda-carraghénane (λ -carraghénane) Le λ -carraghénane ne forme pas de gel, mais il est utilisé comme agent épaississant en raison de sa viscosité élevée dans les solutions aqueuses.

Ces différents types présentent des propriétés physicochimiques variées selon leur teneur en groupements sulfates et leur structure moléculaire, ce qui explique leurs nombreuses applications industrielles et biologiques (Campo et al., 2009).

II.. Relation entre le carraghénane et l'inflammation

Le carraghénane est largement utilisé dans les études expérimentales pour induire une réaction inflammatoire, notamment dans le modèle de l'œdème de la patte chez le rat. Ce modèle constitue l'une des méthodes les plus utilisées pour évaluer l'activité anti-inflammatoire des substances naturelles et synthétiques.

L'injection du carraghénane provoque une inflammation aiguë caractérisée par un gonflement, une rougeur et une infiltration des cellules inflammatoires. Cette réaction est due à la libération de plusieurs médiateurs chimiques tels que l'histamine, la sérotonine, les prostaglandines et les cytokines pro-inflammatoires. Ainsi, le carraghénane est considéré

Partie 02: Toxicité de l'éthanol et inflammation

comme un agent inflammatoire de référence dans les recherches pharmacologiques et biologiques (**Bhattacharyya et al., 2018**).



Partie 03:

Les composés phénoliques

Partie 03:Les composés phénoliques

III.1.Polyphénols

Les polyphénols sont des métabolites secondaires synthétisés par l'ensemble des plantes, où ils se localisent principalement dans les vacuoles des tissus végétaux. Ces composés jouent un rôle essentiel dans les mécanismes de الدفاع des plantes face à divers stress biotiques et abiotiques, notamment les agents pathogènes et les rayonnements ultraviolets (UV). Ils contribuent également de manière significative aux propriétés organoleptiques des aliments d'origine végétale, telles que la couleur, l'amertume, l'arôme et l'astringence. Leur répartition varie qualitativement et quantitativement selon les espèces, les organes, les tissus ainsi que les stades de développement de la plante. Sur le plan structural, les polyphénols se caractérisent par la présence d'un ou plusieurs noyaux benzéniques portant une ou plusieurs fonctions hydroxyles (-OH) (Kühnau, 1976).

Les végétaux consommés par l'être humain contiennent plus de 8000 composés phénoliques, classés en différentes familles selon la nature de leur squelette carboné. Les polyphénols constituent ainsi une grande famille regroupant notamment les acides phénoliques, les flavonoïdes, les lignanes et les stilbènes (Plamada&Vodnar, 2022).

I.2.Flavonoïdes

Les flavonoïdes représentent la classe la plus importante et la plus étudiée des composés polyphénoliques(Bruneton, 2009). Ils possèdent une structure de base constituée de quinze atomes de carbone organisés en deux noyaux benzéniques reliés par un hétérocycle oxygéné, correspondant au squelette carboné (C6–C3–C6). Cette famille est subdivisée en plusieurs sous-classes, notamment les flavonols, flavones et anthocyanines, en fonction du degré d'oxydation du noyau central et de la nature des groupements fonctionnels associés(Figure 08)(Dias et al., 2021).

Sur le plan biologique, les flavonoïdes jouent un rôle essentiel dans la pigmentation des fleurs et des fruits, contribuant ainsi à la protection des plantes et à l'attraction des pollinisateurs. Dans les systèmes biologiques, ils sont largement reconnus pour leur forte activité antioxydante, notamment leur capacité à piéger les radicaux libres (piégeage des radicaux libres) et à moduler diverses voies de signalisation cellulaire, ce qui leur confère un intérêt majeur dans la prévention de nombreuses pathologies liées au stress oxydatif(Panche et al., 2016).

Partie 03:Les composés phénoliques

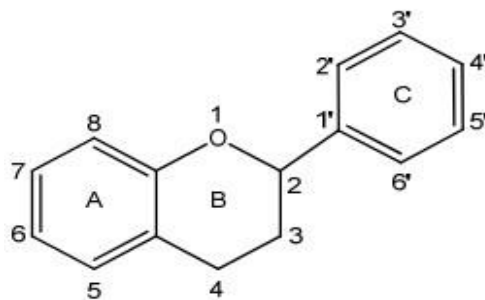


Figure 08: Structure de base des flavonoïdes(Amić *et al.*, 2003).

I.3.Les tanins

Les tanins sont un groupe de polyphénols, de haut poids moléculaire, généralement subdivisé en tanins hydrolysables et tanins condensés(Tlili,2020).

•**Tanins hydrolysables** : Ils sont sensibles à l'hydrolyse chimique ou enzymatique, ces molécules dérivent d'une estérification d'un glucide (souvent le glucose) par l'acide gallique (cas des tanins galliques) ou un de ses dérivés (cas des tanins ellagiques) (Bruneton, 2009).

•**Tanins condensés** : Contrairement aux tanins hydrolysables, les tanins condensés ne sont pas hydrolysables, ils résultent d'une polymérisation de flavan-3-ols (taninscatéchiqes) ou bien de flavan-3,4-diols (proanthocyanidines) liés entre eux souvent par des liaisons de type Carbone-Carbone ; C4-C8 ou bien en C4-C6 des unités adjacentes(proanthocyanidines de type B) mais lorsque la condensation s'effectue entre C2 et C7,dans ce cas les proanthocyanidines sont dits de type A (Figure 09)(Bruneton, 2009).

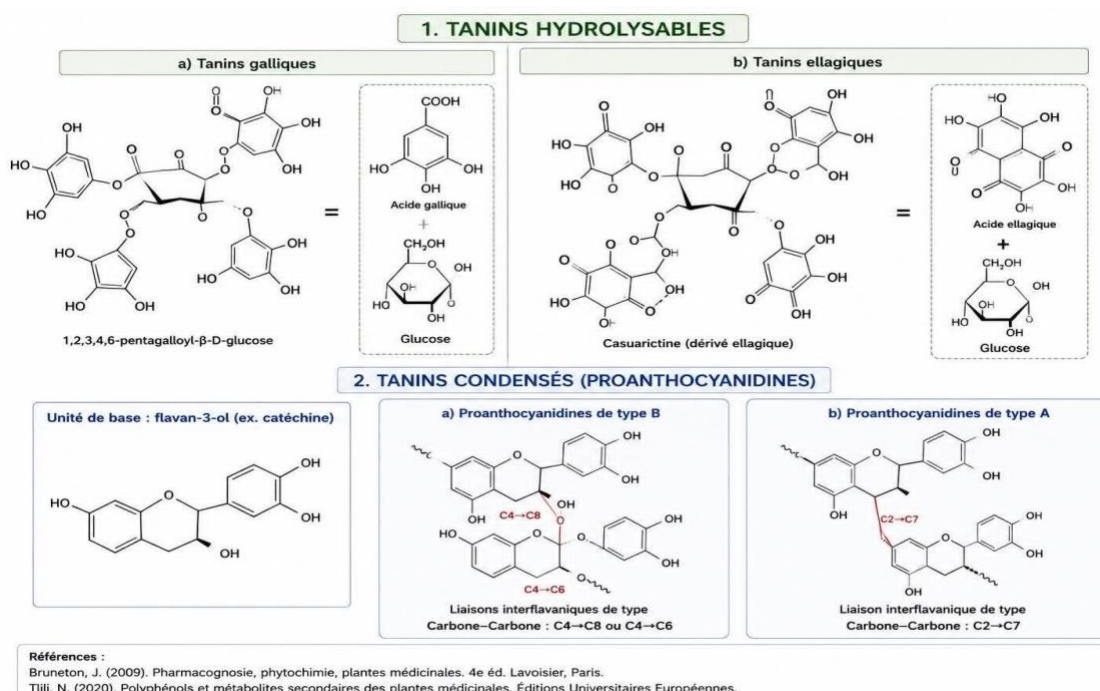


Figure 09: Structure de Tanins



CHAPITRE 02:

Partie expérimentale



Partie 01:
Matériel et méthodes

Partie 01:Matériel et méthodes

I.Matériels :

I-1-2-1_Matériels de laboratoire :

Le tableau suivant présente l'ensemble du matériel et des équipements utilisés au cours de cette étude, classés par catégories afin de faciliter la compréhension des dispositifs expérimentaux et des consommables employés au laboratoire(**Tableau 02**)

Tableau 02 : liste de matériels de laboratoires utilisés dans notre étude

Dispositifs de laboratoire	Matériels de laboratoire	Consommables et accessoires
✓ Agitateur magnétique	✓ Barreau magnétique	✓ Gants médicaux
✓ Balance de précision	✓ Bêcher	✓ Papier aluminium
✓ Bain-marie	✓ Boîtes de pétri	✓ Papier filtre
✓ Centrifugeuse	✓ Fiole jaugée	✓ Pince stérile
✓ Étuve	✓ Lame stérile	
✓ Réfrigérateur	✓ Lame de bistouri	
✓ Rotavap(évaporateur rotatif)	✓ Micropipettes	
✓ Spectrophotomètre	✓ Port-tubes à essai	
✓ Vortex	✓ Seringue graduée	
✓ Microscope	✓ Testeur répertorié	
✓ Thermo scientifique microm HM325	✓ Tubes à essai	
✓ Slee MTP		
✓ Slee MPS/P1		

I-1-2-2_Produits chimique:

Dans la partie appliquée de cette étude, nous avons utilisé de nombreux produits chimiques et réactifs, comme indiqué dans le tableau 03.

Tableau 03 : Liste des Produits chimiques et biochimiques utilisés dans notre étude.

Produit	Forme
• Acide ascorbique	Poudre
• Acide trichloracétique ($C_2HCl_3O_2$) à 10 %	Solution aqueuse

Partie 01:Matériel et méthodes

• Acide chlorhydrique concentré (HCL)	Liquide
• Acide Thiobarbiturique (TBA)	Poudre
• AcideTrichloroacétique (TCA)	Poudre
• Peroxyde d'hydrogène (H ₂ O ₂)	Liquide
• Carbonate de sodium (Na ₂ CO ₃) %7.5	Solution aqueuse
• Carraghénane à 1%	Gel ou solution visqueuse
• Chlorure d'aluminium (AlCl ₃) 2%	Solution aqueuse
• Chlorure ferrique (FeCl ₃ , 6H ₂ O pur) à 0,1 %	Solution aqueuse
• DPPH	Poudre
• Eau distillée	Liquide
• Éthanol	Liquide
• Ferricyanure de potassium (K ₃ Fe (CN) ₆)	Poudre
• Folin-ciocalteu (10 %)	Solution
• Méthanol	Liquide
• Nitrate d'argent (AgNO ₃)	Poudre
• Tampon phosphate à 0,2 mol/L (pH = 6,6)	Solution
• Vanilline	Poudre

I-1_Matériel végétal :

Le curcuma, originaire de l'Inde, a été soigneusement nettoyé afin d'éliminer les impuretés, puis séché pendant une période de 40 jours. Il s'agit d'un rhizome appartenant à une plante herbacée vivace, de taille moyenne, pouvant atteindre jusqu'à un mètre de hauteur. L'identification et la validation de la plante ont été réalisées par le Pr.ChouickAtef, du département de biologie de l'Université d'El Oued (**Figure10**)

Partie 01:Matériel et méthodes



Figure 10 : Curcuma longa (photo Original,2026)

I-1-2_Matériels Animal :

Des souris femelles de type Wistar, présentant des poids compris entre 140 et 190 g, ont été utilisées dans une étude *in vivo* visant à évaluer l'activité anti-inflammatoire de l'extrait de curcumine, notamment sa capacité à inhiber l'inflammation induite par la carraghénine. Par ailleurs, l'efficacité de cet extrait a également été étudiée dans le cadre du traitement de la dépendance. Les animaux ont été maintenus dans des conditions expérimentales contrôlées, avec un cycle lumière/obscurité de 12 h/12 h.

I-2_Méthodes :

Cette étude a été réalisée sur des rhizomes de curcuma, préparés selon des protocoles d'extraction sélective et spécifiques pour des familles de métabolites secondaires, dont les plus importants sont les curcuminoïdes. À cet égard, nous avons préparé un extrait polyphénols. Ensuite, nous sommes concentrés sur les tests biologiques, pour évaluer l'efficacité thérapeutique de l'extrait. Ceux-ci incluent l'activité antioxydante (pour évaluer la capacité de la curcumine à inhiber les radicaux libres) ainsi que l'activité anti inflammatoire et *in vivo* (œdème de la patte induit par la carraghénane).

I-2-1_Extraction

I-2-1-1_ Préparation de l'extrait par filtration :

L'extrait de curcuma a été préparé à partir des rhizomes de Curcuma selon une méthode d'extraction hydro-alcoolique inspirée des travaux de **Liu et al., (2018)**, avec quelques modifications. Après avoir broyé les rhizomes de curcuma, une prise d'essai de 15 g de poudre est pesée et introduite dans un ballon en verre. On y ajoute ensuite un mélange solvant composé de 100 ml d'éthanol et 50 ml d'eau distillée. Le ballon est recouvert de papier aluminium afin d'éviter la dégradation des molécules photosensibles, puis placé sous agitation magnétique

Partie 01:Matériel et méthodes

pendant 2 heures. Après un repos de 24 heures, nous procédons à une filtration à l'aide d'un papier filtre. Cette opération est répétée trois fois en renouvelant le solvant à chaque étape. L'extrait global est rassemblé dans un seul ballon, puis passé à l'évaporateur rotatif (rota vapeur) pour éliminer l'éthanol. Le concentré obtenu est ensuite versé dans des boîtes de Pétri. L'extrait est séché à l'étuve pendant au moins 72 heures à une température ne dépassant pas 45°C. Enfin, le produit final est recueilli dans un flacon en verre ambré et recouvert d'aluminium, puis conservé au réfrigérateur(**Figure 11**).

Partie 01:Matériel et méthodes



Faire tremper 15 g de matériel végétal en poudre dans 100ml d'éthanolet 50 ml d'eau distillée.



Filtration avec ce trempage a été répétée trois fois en renouvelant le solvant



L'extrait global est rassemblé



. L'extrait est séché à l'étuve pendant au moins 72 h à une température ne dépassant pas 45°C



Après séchage , il est recueilli dans un flacon en verre ambré conservé au réfrigérateur

Figure11 : photo illustrant le processus d'extraction du curcuma (photo Original,2026).

Partie 01:Matériel et méthodes

I-2-2_ Dosage des composés phénolique

I-2-2-1_Dosage de polyphénols totaux

La méthode décrite par **Chouikh et Rebiai (2020)** a été utilisée avec de légères modifications. Pour chaque extrait, un volume de 0,2 ml a été mélangé avec 1 ml de réactif de Folin-Ciocalteu (10 %). Ensuite, 0,8 ml d'une solution de carbonate de sodium (Na_2CO_3) à 7,5 % ont été ajoutés au mélange réactionnel. Les échantillons ont été incubés à température ambiante, à l'abri de la lumière, pendant 30 minutes afin de permettre le développement de la coloration. L'absorbance a été mesurée à 760 nm à l'aide d'un spectrophotomètre. Les teneurs en composés phénoliques totaux ont été déterminées par comparaison avec une courbe d'étalonnage établie à partir de l'acide gallique.

I-2-2-2_Dosage de flavonoïdes

La teneur en flavonoïdes a été déterminée par une méthode colorimétrique utilisant le chlorure d'aluminium (**Chouikh et al., 2018**), avec de légères modifications. Dans cette méthode, 0,75 ml d'échantillon ont été mélangés avec 0,75 ml de solution d' AlCl_3 (2%). Après une incubation d'une heure à température ambiante dans l'obscurité, l'absorbance a été mesurée à $\lambda = 420$ nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Vis. La quercétine a été employée comme standard de référence pour l'étalonnage.

I-2-2-3_Dosage de tanins condensés

Selon la méthode décrite par **Tlili, (2015)** avec de légères modifications, 0,1 ml de chaque échantillons ou standard est ajouté à 0,75 ml d'une solution de vanilline (4% dans le méthanol) et 0,375 ml d'acide chlorhydrique concentré (HCl). Le mélange est incubé pendant 15 minutes et l'absorbance est mesurée à 500 nm. La catéchine a été utilisée comme standard de référence pour l'établissement de la courbe d'étalonnage

I-2-3_Evaluation des activités biologiques

I-2-3-1_Activité antioxydant :

L'activité antioxydants a été évaluée par deux méthodes différentes : piégeage des radicaux libres (DPPH) et pouvoir antioxydant réducteur ferrique (FRAP).

I-2-3-1-1_Test de DPPH

Le test du DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle) est une méthodespectrophotométrique couramment utilisée pour évaluer l'activité antioxydante des extraits végétaux et des composés bioactifs. Le principe de cette méthode repose sur la capacité des molécules antioxydantes à neutraliser le radical libre stable DPPH• par transfert d'un électron ou d'un atome d'hydrogène.

Partie 01:Matériel et méthodes

Le radical DPPH possède une coloration violette intense qui diminue progressivement après réduction en une forme non radicalaire de couleur jaune pâle (DPPH-H). Cette diminution de la coloration est mesurée à une longueur d'onde de 517 nm à l'aide d'un spectrophotomètre, et l'intensité de la décoloration est proportionnelle à la capacité antioxydante de l'échantillon testé.

Les résultats sont généralement exprimés en pourcentage d'inhibition ou en valeur IC₅₀, représentant la concentration nécessaire pour inhiber 50 % des radicaux libres du DPPH (Baliyan et al., 2022 ; Kedare& Singh, 2011).

L'activité de piégeage des extraits a été évaluée selon la méthode décrite par Belhattab, (2011) avec de légères modifications. Pour chaque extrait à différentes concentrations (1 à 10 mg/ml), 0,75 ml a été mélangé avec 0,75 ml de solution de DPPH (0,1 mM) dans du méthanol. Après une incubation de 15 minutes à température ambiante, l'absorbance a été mesurée à 517 nm. L'activité d'inhibition a été calculée selon la méthode de Chaouche et al., (2013).

$$I (\%) = [(AC - As) / AC] \times 100$$

AC : Absorbance du contrôle. As : Absorbance de l'échantillon

I-2-3-1-2_Test de FRAP

Le test FRAP (FerricReducingAntioxidant Power) est une méthode largement utilisée pour évaluer l'activité antioxydante d'un extrait en déterminant son pouvoir réducteur vis-à-vis des ions ferriques. Ce test repose sur la réduction du complexe ferrique ferrique–tripyridyltriazine (Fe³⁺–TPTZ) en complexe ferreux (Fe²⁺–TPTZ) sous l'action des composés antioxydants présents dans l'échantillon, en milieu acide. Cette réaction entraîne la formation d'une coloration bleue intense, dont l'intensité est proportionnelle au pouvoir réducteur de l'échantillon et peut être mesurée par spectrophotométrie à une longueur d'onde de 593 nm. Ainsi, une absorbance plus élevée traduit une plus grande capacité antioxydante et un meilleur pouvoir réducteur des composés bioactifs présents dans l'extrait (Benzie&Strain, 1996 ; Apak et al., 2016).

La capacité antioxydant, c'est-à-dire le pouvoir réducteur du fer (Fe³⁺), est évaluée dans les extraits selon le protocole décrit par barros et al., (2008) avec quelques modifications. Dans des tubes à essai, on introduit 0,5mL de l'extrait à différentes concentrations (1 10 mg/ml), ainsi que 0,6 ml d'une solution de ferricyanure de potassium (K₃Fe (CN)₆) à 1 % (m/v) et 0,6 ml d'une solution tampon phosphate à 0,2 mol/L (pH = 6,6). Après agitation, les tubes sont incubés au bain-marie à 50°C pendant 20 minutes. Ensuite, on ajoute 0,6 ml d'acide trichloracétique (C₂HCl₃O₂) à 10 % pour stopper la réaction, et le mélange est centrifugé à 3000 tr/min pendant 10 minutes. Par la suite, 0,6 ml de surnageant est mélangé à 0,6 ml d'eau

Partie 01:Matériel et méthodes

distillée et 0,15 ml d'une solution aqueuse de chlorure ferrique (FeCl_3 , $6\text{H}_2\text{O}$ pur) à 0,1 % (m/v). La lecture est effectuée en mesurant l'absorbance à 700 nm par rapport à un blanc contenant les mêmes quantités de réactifs, en remplaçant l'extrait par de l'eau distillée. Une augmentation de cette absorbance correspond à un accroissement du pouvoir réducteur des extraits testés. La courbe d'étalonnage de l'acide ascorbique a été obtenue en mesurant son absorbance dans des conditions identiques à celles des échantillons, conformément à la méthode décrite par **Tlili et Aouadi (2024)**.

I-2-3-2_Activité anti inflammatoire

I-2-3-2-1_ *In vivo*

Le test de l'œdème de la patte induit par la carraghénane chez les rats a été réalisé selon le protocole décrit par **Azza et Oudghiri(2015)** avec quelques modifications méthodologiques. Pour induire une inflammation aiguë, les rats ont reçu une injection de 0,1 ml d'une suspension de carraghénane à 1% (p/v), préparée en dissolvant 20 mg de poudre de carraghénane dans 2 ml de solution saline physiologique (NaCl 0,9%).

L'injection a été administrée par voie sous-cutanée dans la face plantaire de la patte arrière droite. Pour suivre l'évolution temporelle de l'œdème, la circonférence de la patte a été mesurée par la méthode du fil et de la règle à des intervalles de temps définis : le temps initial (avant l'injection), puis chaque heure pendant quatre heures consécutives, ainsi qu'après 24 heures de l'induction.

Les rats, répartis de manière aléatoire en quatre groupes ($n = 3$), ont été soumis à différents traitements expérimentaux. Le premier groupe, considéré comme groupe témoin, a reçu uniquement du curcuma (32 mg/kg de poids corporel, administré par voie orale). Le deuxième groupe a été traité avec le médicament anti-inflammatoire de référence, le Diclofast® (4,25 mg/kg de poids corporel, administré par voie orale). Le troisième groupe a reçu un extrait de curcumine (35 mg/kg de poids corporel, par voie orale). Tous les animaux ont été prétraités 1 heure avant l'induction de l'inflammation par la carraghénine. L'activité anti-inflammatoire a été évaluée par la mesure de l'inhibition de l'œdème, selon la méthode décrite par **Azza et Oudghiri (2015)**.

$$\% \text{ d'inhibition de l'œdème} = [(A - B) / A] \times 100.$$

A représente la différence moyenne du volume d'augmentation de la patte des rats du

Partie 01:Matériel et méthodes

lot témoin blanc et B représente la différence moyenne du volume d'augmentation de la pattes des rats des lots traités.(figure 12).



Figure 12: Étapes expérimentales de l'induction et de l'évaluation del'œdèmeinflammatoireinduit par la carraghénane chez les rats. (photo Original,2026).

I.3.Protocole de l'étude expérimentale

Le protocole expérimental adopté dans cette étude a été basé sur celui décrit par **Motaghinejad et al. (2017)**, avec certaines modifications adaptées aux objectifs du présent travail. Les rats ont été répartis en cinq groupes expérimentaux : un groupe témoin (contrôle) ayant reçu uniquement le véhicule, un groupe traité uniquement par la curcumine, un groupe traité uniquement par l'éthanol, un groupe traité par l'éthanol puis par la curcumine, et un groupe traité par la curcumine puis par l'éthanol.

Avant chaque traitement, les animaux ont été soumis à une période de jeûne de deux heures. L'éthanol à 40 % a été administré quotidiennement par voie orale à l'aide d'une sonde gastrique (gavage gastrique), à raison de 1 mL par rat et à heure fixe pendant 15 jours consécutifs. La curcumine a été administrée à la dose de 100 mg/kg de poids corporel par gavage gastrique, après dissolution dans une solution saline.

Partie 01:Matériel et méthodes

Dans le groupe « éthanol + curcumine », l'éthanol a été administré en premier, suivi de la curcumine une heure plus tard. En revanche, dans le groupe « curcumine + éthanol », la curcumine a été administrée en premier, suivie de l'éthanol après le même intervalle de temps.

Après la période de traitement, l'administration de l'éthanol et de la curcumine a été interrompue pendant deux jours, puis des tests comportementaux ont été réalisés, notamment le test de nage forcée (ForcedSwim Test) et le test du labyrinthe en croix surélevé (Elevated Plus Maze), afin d'évaluer les effets comportementaux et cognitifs induits par les différents traitements. À la fin des tests, les animaux ont été soumis à un jeûne de 24 heures, puis sacrifiés afin de prélever les échantillons biologiques nécessaires aux différentes analyses biochimiques (Motaghinejad et al., 2017).(figure 13).



Figure 13: Étapes du protocole expérimental appliqué aux rats durant le traitement et les manipulations expérimentales. (photo Original,2026).

I.3.1 Tests comportementaux

L'évaluation comportementale des rats a été réalisée à l'aide du test de nage forcée (ForcedSwimming Test, FST) et du test du labyrinthe en croix surélevé (Elevated Plus Maze, EPM). Le test de nage forcée a été utilisé pour évaluer le comportement dépressif en mesurant la durée d'immobilité et les tentatives d'échappement pendant la nage, où les rats ont été placés individuellement dans un seau rempli d'eau pendant une période déterminée, et les différents comportements observés au cours du test ont été enregistrés (Porsolt et al., 1977). Quant au test du labyrinthe en croix surélevé, il a été utilisé pour évaluer le comportement anxieux chez les rats. Le labyrinthe se compose de deux bras ouverts et de deux bras fermés croisés et surélevés par rapport au sol. Le comportement des animaux a été

été évalué en fonction du temps passé et du nombre d'entrées dans les bras ouverts et fermés (Lister, 1987) (Figure 14).

Partie 01:Matériel et méthodes

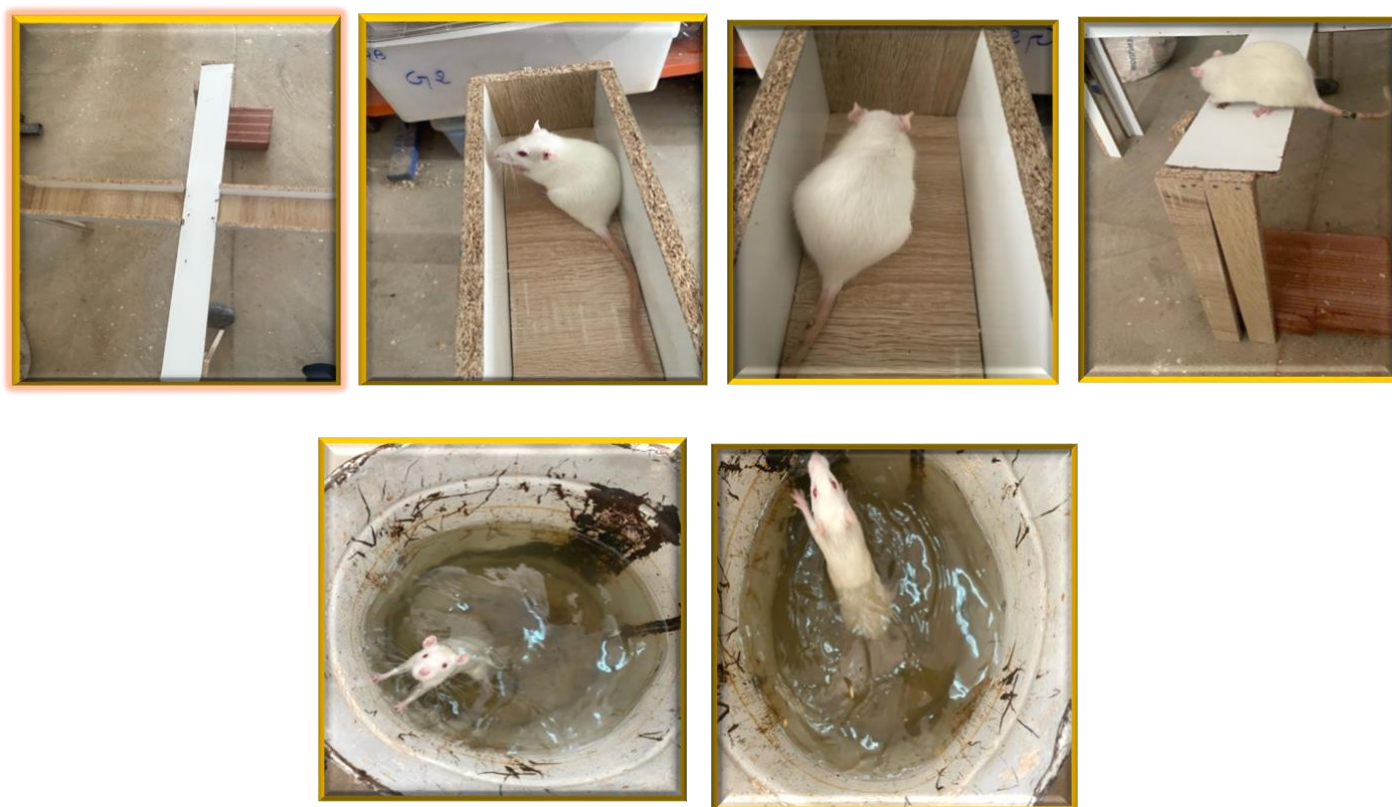


Figure 14:Illustration des tests comportementaux réalisés chez les rats : test de nage forcée (ForcedSwimming Test, FST) et test du labyrinthe en croix surélevé (Elevated Plus Maze, EPM). (photo Original,2026).

I.4. Sacrifice des rats et prélèvement des échantillons

Le sacrifice des rats et le prélèvement des échantillons ont été réalisés comme suit : les rats ont été mis à jeun pendant 24 heures avant l'opération de sacrifice, conformément aux protocoles adoptés lors des séances précédentes. Ensuite, les animaux ont été anesthésiés par injection intrapéritonéale d'une solution de chloroforme, suivi de l'euthanasie par dislocation cervicale. Après cela, des échantillons de sang ont été collectés et centrifugés pendant quelques minutes à $1500 \times g$. Une dissection rapide a également été effectuée pour l'extraction des échantillons de foie des différents groupes de rats ; une partie de ceux-ci a été immédiatement placée dans une solution fixatrice (formol à 10 pour la réalisation ultérieure des coupes histologiques, tandis que l'autre partie a été conservée au réfrigérateur pour les analyses biochimiques(Tlili, 2021).

I_5_Analyses biochimiques et hématologiques

I_5_1_Dosage du malondialdéhyde (MDA)

1. Principe

Partie 01:Matériel et méthodes

Le MDA peut être détecté par une réaction colorimétrique à l'acide thiobarbiturique (TBA). La détection du MDA issu de la dégradation des acides gras polyinsaturés comportant 3 ou 4 doubles liaisons peroxydées constitue une méthode très sensible pour déterminer la lipoperoxydation *in vitro*. Le dosage du MDA est réalisé selon la méthode de **(Esterbauer et al., 1992)**.

Le principe de ce dosage est basé sur la condensation du MDA en milieu acide et à chaud avec l'acide thiobarbiturique, pour former un pigment rose. Ce chromogène peut ensuite être mesuré par spectrophotométrie à 530 nm **(Esterbauer et al., 1992)**.

2. Protocole expérimental

- ✓ Prélever 125 µl du cytosol hépatique.
- ✓ Ajouter 50 µl de la solution tampon TBS (pH 7,4).
- ✓ Ajouter 125 µl de la solution TCA-BHT.
- ✓ Vortexer et centrifuger à 1000 tours/min pendant 10 min.
- ✓ Prélever 200 µl du surnageant.
- ✓ Ajouter 40 µl de HCl 0,6 M.
- ✓ Ajouter 160 µl de la solution tris-TBA (tris 26 mM, TBA 120 mM).
- ✓ Mélanger et incuber au bain-marie à une température de 80 °C pendant 10 minutes.
- ✓ Lecture de la densité optique à $\lambda = 530$ nm.

3. Calcul

La concentration du MDA est calculée selon la loi de Beer-Lambert :

$$DO = \epsilon \times C \times L$$

$$C, (\text{nmol/mg de protéine}) = \frac{DO \times 10^6}{\epsilon \times L \times X \times F_d}$$

I_5_2_Dosage de l'activité de la catalase (CAT)

Afin d'évaluer l'activité de la CAT, les chercheurs ont utilisé la technique développée par **(Regoli & Principato, 1995)**. La mesure de l'activité de la catalase consiste à suivre la diminution du H_2O_2 provoquée par la catalase présente dans l'échantillon. La procédure nécessite de mélanger 1 mL de tampon phosphate (0,1 M, pH 7,2), 0,975 mL de H_2O_2 fraîchement préparé (0,091 M) et 0,025 mL de source enzymatique (échantillon) dans des tubes à essai. Les lectures d'absorbance sont effectuées à 240 nm à des intervalles d'une minute pendant une durée totale de 2 minutes. L'activité enzymatique est ensuite déterminée en unités internationales par minute et par milligramme de tissu (UI/min/mg de tissu), en utilisant la formule suivante :

$$\text{CAT (UI/g)} = ((2.3033 \div T) \times (\log A_1 - \log A_2)) / \text{mg de tissu}$$

Partie 01:Matériel et méthodes

I_5_3_Analyses biochimiques et hématologiques

Les analyses biochimiques et hématologiques, incluant les TGO, TGP, l'urée, la créatinine, la glycémie et la FNS, ont été réalisées à l'aide d'appareils et de méthodes analytiques de laboratoire standardisées, conformément aux protocoles en vigueur au laboratoire..

I_6_Etude histologique

Au cours de cette étude, nous avons utilisé la technique décrite par **(Gabe, 1968)** comportant les étapes suivantes :

Fixation : La fixation de foie après prélèvement se fait rapidement dans un bain alcoolique durant 48 h.

Déshydratation : Elle est réalisée dans les bains d'alcool :

- Des bains d'alcool éthylique 70° jusqu'à avoir un liquide clair.
- Un bain d'alcool éthylique 95° de 1 h.
- Trois bains d'alcool butylique de 3 h chacun.

Inclusion : Elle est réalisée dans une étuve où la température est 58-60°C dans les bains suivants :

- Butyle paraffine : pendant 2 h,
- Paraffine pendant 2 h 30,
- Paraffine pure et filtrée 3 h, puis une nuit,
- La mise en blocs des organes dans la paraffine pure et filtrée se fait le matin.

Préparation des coupes : Les coupes sont réalisées à l'aide d'un microtome (Leica) à une épaisseur de 6 µm. Elles sont ensuite collées sur des lames, préalablement nettoyées à l'alcool 95°, par l'albumine glycinée.

Déparaffinage des coupes : Elle se fait sur plaque chauffante puis avec deux bains de toluène (2×15min) et deux bains d'alcool absolu 100° (2×5min). Les coupes sont ensuite réhydratées par des rinçages, une fois à l'eau de robinet et par deux fois à l'eau distillée.

Coloration à l'hématoxyline-éosine: Les lames sont trempées durant 5 min dans un bain d'hématoxyline (Merk) qui colore en bleu violacé les structures basophiles (noyaux). Après lavage à l'eau de robinet, elles sont plongées deux fois dans un bain HCl 1% pour différencier

les coupes et obtenir une coloration rose, ensuite on pratique deux lavages successifs des lames

Partie 01:Matériel et méthodes

à l'eau de robinet (2à 3 min chacun). Pour obtenir une coloration bleue des coupes, les lamesont trempées pendant environ 3 min dans un bain de carbonate de lithium (solution saturée).

Un autre lavage à l'eau de robinet est suivi d'un bain d'éosine (phyloderm) pendant 5min.

Le dernier lavage à l'eau de robinet est effectué avant que les coupes colorées ne soient déshydratéesen passant par deux bains d'alcool 100° (2×5 min) et deux bains de toluène (2×15 min).

Collage des lamelles sur les lames : a été assuré à l'aide du baume de canada. Les préparations ont été ensuite séchées dans une étuve à 20°C pendant une semaine, puis observées aumicroscope optique (LeitzDialux E22) et photographiées à l'aide d'un appareil photonumérique assisté par ordinateur.



Partie 02: *Résultats et discussion*

Partie 02:Résultats et discussion

II.3. Dosage des composés phénoliques

II.3.1. Dosage de polyphénols totaux

Le dosage des polyphénols totaux a été effectué par la méthode spectrophotométrique adaptée de **Chouikh et Rebiai, (2020)** avec le réactif de Folin-Ciocalteu. Les résultats obtenus sont exprimés en mg équivalent d'acide gallique par gramme de l'extrait (mg EAG/g). La teneur est calculée en utilisant l'équation de la régression linéaire de la courbe d'étalonnage tracée de l'acide gallique(**figure15**).

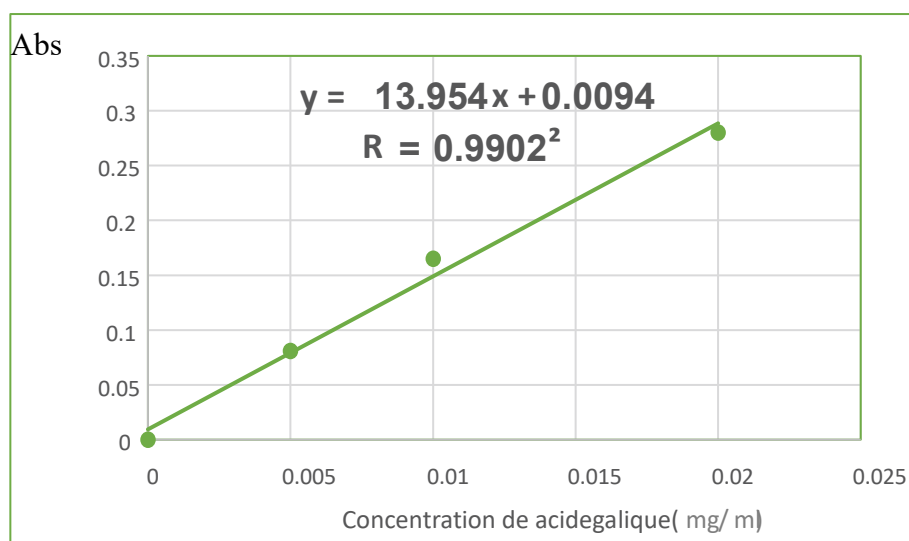


Figure 15 : Courbe d'étalonnage de l'acide gallique pour le dosage des polyphénols totaux.

La détermination des polyphénols totaux a montré que l'extrait de curcumine contient une quantité de composés phénoliques estimée à 2.43 ± 0.44 mg EAG/g. Cette valeur a été calculée sur la base de la courbe d'étalonnage de l'acide gallique utilisé comme standard de référence pour l'estimation de la teneur en polyphénols totaux.

Les résultats obtenus indiquent que l'extrait de curcumine contient des composés phénoliques bioactifs connus pour leurs propriétés antioxydantes.

Ces résultats sont en accord avec ce qui a été rapporté par **(Asanga et al., 2024)**, qui ont confirmé que le Curcuma contient des composés phénoliques et des substances bioactives contribuant à la réduction du stress oxydatif et à l'inhibition des radicaux libres. Cette valeur reste cependant inférieure à celle rapportée par **(Chompoo et al., 2020)** dans un extrait éthanolique du Curcuma, où la teneur en polyphénols totaux était de $22,3 \pm 2,4$ mg EAG/g.

Cette différence entre les résultats de cette étude et ceux des autres études peut s'expliquer par plusieurs facteurs, notamment le type de solvant utilisé pour l'extraction, la

Partie 02:Résultats et discussion

méthode de préparation, ainsi que les conditions environnementales et agricoles de la plante(Alara et al.,2021).

II.3.2. Dosage des flavonoïdes

Le dosage des flavonoïdes a été réalisé par la méthode colorimétrique décrite (Chouikhet al., 2018). A partir la courbe d'étalonnage, nous avons calculé les teneurs en flavonoïdesdes différentes fractions de la plante est exprimée en mg équivalent de la quercétinepargramme d'extrait(**figure16**).

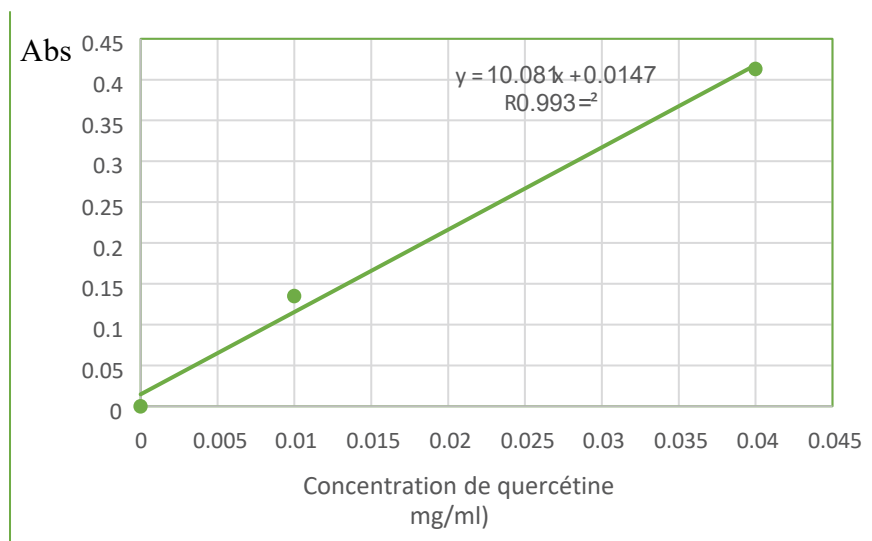


Figure16: Courbe d'étalonnage de la quercétine pour le dosage des flavonoïdes.

Les résultats de notre étude ont montré que la teneur en flavonoïdes dans l'extrait de curcumine a atteint $1,96 \pm 0,26 \text{ mgQE/g}$. Cela indique que l'extrait contient une quantité moyenne de composés flavonoïdes, connus pour leurs propriétés antioxydantes.

En comparant nos résultats avec l'étude de **Hyaunmikha et Subba, (2023)** réalisée sur le Curcuma, nous constatons que nos résultats sont inférieurs à la valeur rapportée par cette étude, où la teneur en flavonoïdes dans l'extrait méthanolique des racines de Curcuma a atteint $56,45 \pm 4,05 \text{ mgQE/g}$, une valeur nettement supérieure à celle obtenue dans notre étude.

Cette différence peut s'expliquer par l'utilisation du solvant méthanolique, reconnu pour sa forte capacité d'extraction des composés flavonoïdes, ainsi que par les différences des conditions expérimentales.

II.3.3. Dosage des tanins condensés

La quantification des tanins a été effectuée par une méthode adaptée par **Tlili, (2015)**. Une courbe d'étalonnage est réalisée en utilisant la catéchine. Les résultats sont exprimés en milligramme (mg) équivalent de la catéchine par gramme d'extrait (mg EC/g).(**figure 17**).

Partie 02:Résultats et discussion

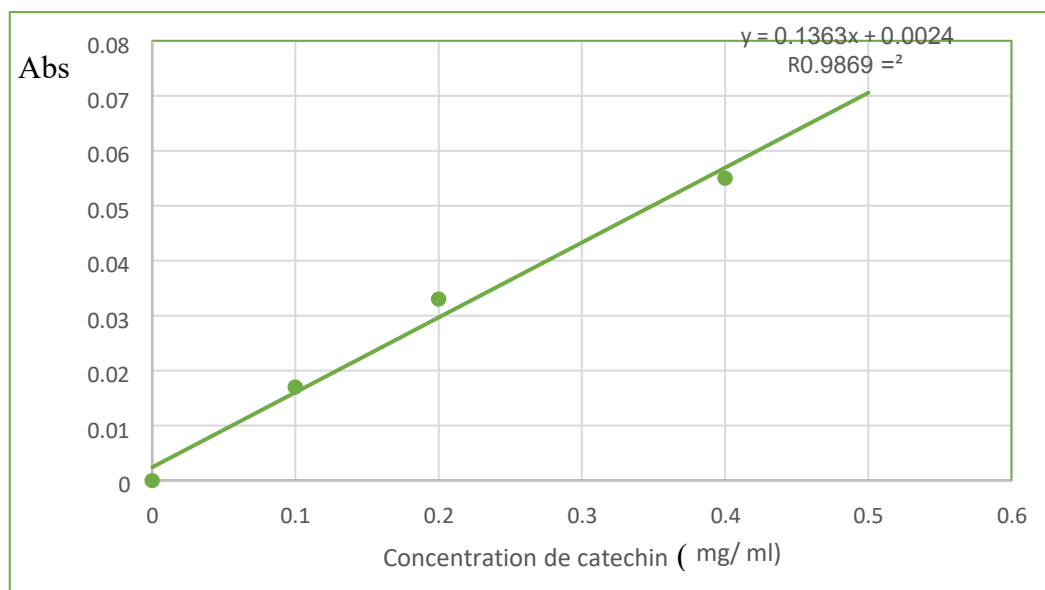


Figure 17 : Courbe d'étalonnage de la catéchine pour le dosage des tanins.

Les résultats du dosage des tanins ont montré que l'extrait de curcumine contient une quantité considérable de tanins, atteignant 1.27 ± 0.14 mg EC/g. Les tanins sont des composés phénoliques secondaires connus pour leur capacité à inhiber les radicaux libres et à réduire le stress oxydatif grâce à la présence de groupements hydroxyles actifs, ce qui contribue à l'activité antioxydante des extraits végétaux (Wu et al., 2024).

D'après les résultats rapportés par Oh et Kim (2019), nous constatons que nos résultats sont supérieurs à la valeur enregistrée dans cette étude, où une teneur en tanins de $(0.125 \pm 0.007$ mg CE/g) a été obtenue dans des extraits de curcuma. Cette différence peut s'expliquer par plusieurs facteurs, notamment la nature du solvant utilisé dans le processus d'extraction, la méthode de préparation, les conditions environnementales de croissance de la plante, ainsi que la différence de la partie végétale utilisée.

De plus, la variation de la composition chimique du curcuma selon l'origine géographique ainsi que les méthodes de séchage et de stockage peuvent influencer la teneur en tanins, ce qui explique la variabilité observée entre les différentes études. Ces résultats suggèrent que l'extrait de curcumine constitue une bonne source de composés phénoliques, renforçant ainsi son potentiel en tant qu'agent antioxydant naturel pouvant être exploité dans les domaines alimentaires et pharmaceutiques (Patil et al., 2019).

Les composés phénoliques, y compris les polyphénols, les flavonoïdes et les tanins, constituent parmi les métabolites secondaires les plus importants chez les plantes, en raison de leur rôle vital dans la protection des cellules contre le stress oxydatif ainsi que de leurs multiples activités biologiques telles que les propriétés antioxydantes, anti-inflammatoires,

Partie 02:Résultats et discussion

antimicrobiennes et même anticancéreuses (**Shahidi et Ambigaipalan, 2015 ; Sun et Shahrajabian, 2023**). La présence et la quantité de ces composés dans les plantes peuvent être influencées par plusieurs facteurs, tels que le patrimoine génétique, les conditions environnementales et l'âge de la plante (**Boulaaba et al., 2019**).

Statistiquement, la différence dans le contenu des flavonoïdes selon le site de collecte de la plante est hautement significative. Il a été prouvé que les teneurs en phénols totaux et en flavonoïdes augmentent lorsque les conditions environnementales ne sont pas adéquates pour la plante. Dans de telles conditions, la plante est obligée de mettre en place des mécanismes de défense appropriés capables d'assurer le maintien de ses activités physiologiques et biochimiques. Parmi ces mécanismes de défense figurent la production excessive des composés phénoliques et l'activation des enzymes antioxydantes, en particulier les peroxydases (POD), les superoxydesdismutases (SOD) et les catalases (CAT) (**Morina et al., 2010**).

De plus, la différence dans le contenu phénolique, y compris les flavonoïdes, mentionnée dans les études scientifiques peut être attribuée à plusieurs facteurs, notamment la méthode d'extraction et la méthode de quantification. Par ailleurs, les facteurs climatiques et environnementaux tels que la zone géographique et la sécheresse, ainsi que la période de récolte et le stade de développement de la plante, peuvent également influencer l'estimation de la teneur en polyphénols et en flavonoïdes (**Locatelli et al., 2010**).

Zhang et al. (2022) ont montré que les composés phénoliques, en particulier les flavonoïdes, figurent parmi les métabolites secondaires les plus sensibles aux facteurs environnementaux tels que la température, l'intensité lumineuse et le stress oxydatif, où l'exposition à ces conditions peut entraîner une diminution de leur stabilité et la dégradation de certains de leurs composants actifs. **Kumar et al. (2023)** ont également indiqué que les différences enregistrées dans le contenu des flavonoïdes entre les échantillons végétaux peuvent être attribuées à la variation des conditions environnementales, des méthodes d'extraction et d'analyse, ainsi qu'aux différences génétiques entre les plantes étudiées.

II.4. Activité antioxydante

II.4.1. Test du DPPH

Le DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl) est un radical libre utilisé pour évaluer l'activité antioxydante. Après application du protocole expérimental décrit par (**Belhattab, 2011**) les résultats obtenus ont permis de mettre en évidence le pouvoir antiradicalaire de l'échantillon étudié, comme illustré dans la (**figure 18**).

Partie 02:Résultats et discussion

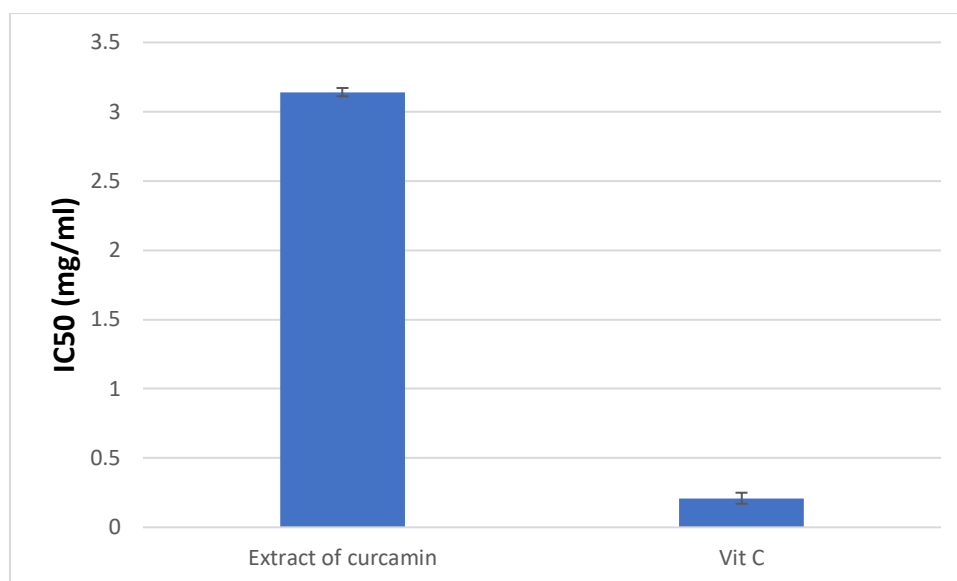


Figure 18 : Résultats des IC50 du radical DPPH

La figure illustre les valeurs de l'IC₅₀ du test au DPPH pour l'extrait de curcumine et la vitamine C. Il apparaît que l'IC₅₀ de l'extrait de curcumine est relativement élevée, atteignant environ (3,14±0,04mg/ml) tandis que celle de la vitamine C est nettement plus faible, estimée à environ (0,21±0,04 mg/ml).

L'IC₅₀ ou la concentration inhibitrice de 50 % du radical libre DPPH est définie comme étant la concentration d'antioxydant, requise pour diminuer la concentration initiale du radical DPPH° de 50%. Elle est inversement liée à la capacité antioxydante. Plus la valeur de l'IC₅₀ est basse, plus l'activité antioxydante d'un composé est grande. Les IC₅₀ sont déterminées graphiquement par les régressions linéaires des pourcentages d'inhibition de DPPH° en fonction des différentes concentrations des extraits testées. **(Haddoudi et al.,2014).**

Suite à la comparaison directe des valeurs de IC₅₀, une différence significative de l'activité antioxydante entre les deux échantillons a été observée. La vitamine C a montré une activité très élevée à de faibles concentrations, tandis que l'extrait a présenté une valeur de IC₅₀ environ quinze fois plus élevée, indiquant une efficacité moindre par rapport au composé de référence. Néanmoins, cette activité peut être considérée comme modérée pour un extrait naturel et témoigne de la présence d'une activité antioxydante biologiquement significative.

Les résultats rapportés par **Rahul et al. (2022)**, obtenus à partir de la même espèce végétale (*Curcuma longa*) et selon un protocole similaire basé sur le test DPPH, ces auteurs ont exprimé les valeurs d'IC₅₀ en µg/ml, soit 123 µg/ml pour l'extrait de curcuma (équivalent à 0,123 mg/ml) et 41 µg/ml pour la vitamine C (équivalent à 0,041 mg/ml). Après conversion des unités, il ressort que les valeurs obtenues dans notre étude (3,14 mg/ml pour l'extrait et

Partie 02:Résultats et discussion

0,21 mg/ml pour la vitamine C) sont nettement plus élevées, ce qui traduit une activité antioxydante relativement plus faible par rapport aux données de la littérature.

Ces écarts peuvent être expliqués par plusieurs facteurs d'ordre méthodologique et expérimental. En premier lieu, les conditions d'extraction, notamment la nature du solvant et sa polarité, influencent de manière significative la quantité des composés bioactifs extraits, en particulier les polyphénols et les flavonoïdes responsables de l'activité antioxydants (**He et al.,2023**). Par ailleurs, des paramètres tels que l'origine géographique de la matière végétale, sa qualité, le degré de broyage ainsi que les conditions opératoires du test (temps d'incubation, concentration en DPPH et longueur d'onde de lecture) peuvent induire des variations importantes dans les résultats obtenus.(**Olugbami et al.,2022**).

II.4.2. Test de FRAP

L'efficacité des composés présents dans les extraits étudiés a été évaluée par la méthode de réduction du fer ferrique Fe^{3+} en fer ferreux Fe^{2+} . Cette méthode est rapide, facile et reproductible **barros et al.,(2008)**. Les valeurs d'absorbance $A_{0.5}$ ont été déterminées à partir des pentes des régressions linéaires (**figure19**)

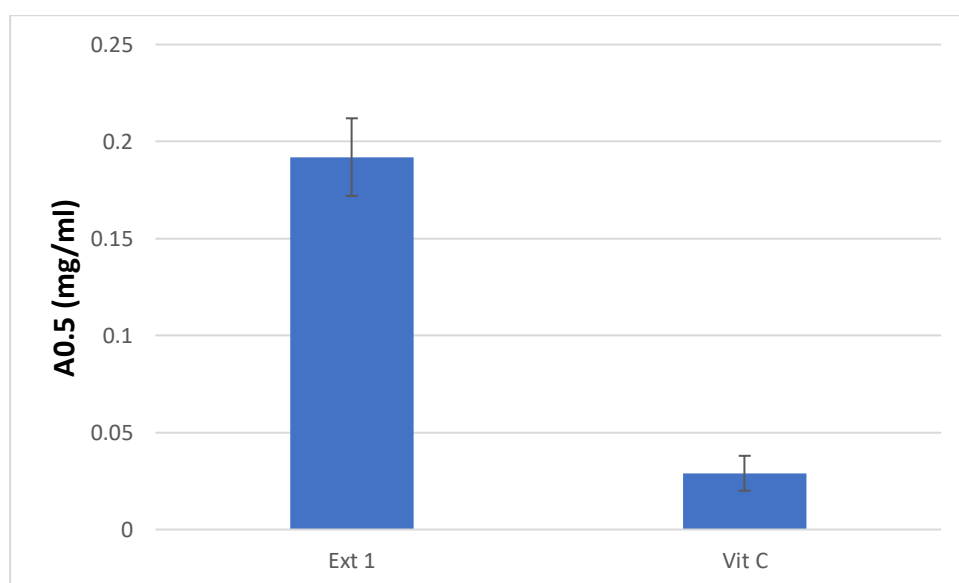


Figure 19:Résultats des $A_{0.5}$ de la réduction de fer.

Les résultats du test FRAP exprimés en valeurs $A_{0.5}$ ont montré que l'extrait de curcumine possède une activité antioxydante considérable, enregistrant une valeur de $A_{0.5} = 0,192 \pm 0,05$ mg/ml, tandis que la vitamine C a présenté une valeur nettement plus faible de $A_{0.5} = 0,029 \pm 0,009$ mg/ml. Étant donné que la valeur $A_{0.5}$ représente la concentration nécessaire pour atteindre une absorbance de 0,5 à 700 nm, la diminution de cette valeur indique une capacité réductrice plus élevée, ce qui montre que la vitamine C possède une efficacité supérieure dans la réduction du fer (Fe^{3+} en Fe^{2+}) comparativement à l'extrait de curcumine.

Partie 02:Résultats et discussion

Cette différence est en accord avec les propriétés chimiques de chacun des deux composés, où la vitamine C est considérée comme un composé pur ayant une forte capacité de don d'électrons, ce qui la rend rapidement réactive dans les tests de pouvoir réducteur. En revanche, la curcumine est un composé phénolique dont l'activité dépend de sa structure chimique, laquelle lui confère la capacité de donner des électrons, bien que son efficacité puisse être influencée par des facteurs tels que la faible solubilité dans le milieu aqueux et la nature des conditions expérimentales.

Lors de la comparaison de ces résultats avec ceux de **Darwish et al. (2021)**, une concordance claire apparaît au niveau du principe et des résultats, cette étude a montré que l'activité antioxydante mesurée par la méthode ferricyanide (Reducing Power Assay)

est liée à la capacité des composés à réduire le fer, et que l'augmentation de l'activité est principalement due à la présence de composés phénoliques. Cela soutient nos résultats, l'extrait de curcumine a montré une activité claire, bien qu'inférieure à celle de la vitamine C, ce qui est normal en raison de la différence de nature des composés et de leur concentration.

D'autre part, ces résultats sont en accord avec ce qui a été rapporté dans les études récentes sur la curcumine, lesquelles ont confirmé que ce composé possède une activité antioxydante importante grâce à sa structure phénolique et à sa capacité à donner des électrons. **Hewlings et Kalman (2017)** ont indiqué que la curcumine est considérée comme l'un des composés naturels efficaces en tant qu'antioxydants en raison de sa capacité à céder des électrons et à stabiliser les radicaux libres. De même, l'étude de **Abd El-Hack et al. (2023)** a confirmé que la curcumine agit comme un antioxydant efficace via un mécanisme de transfert d'électrons, ce qui renforce sa capacité à réduire les métaux et à contribuer à la diminution du stress oxydatif..

Par conséquent, il peut être confirmé que l'activité antioxydant mesurée par le test FRAP dépend principalement du pouvoir réducteur des composés étudiés, lequel est lié à leur nature chimique et à leur concentration. La curcumine a montré une activité appréciable grâce à sa structure phénolique, bien qu'elle reste moins efficace que la vitamine C, considérée comme un standard de référence hautement actif dans ce type de tests.

II.5.Étude de l'activité anti-inflammatoire *in vivo*

II.5.1.Oedème par la carraghénane:

Dans notre étude, l'œdème de la patte induit par la carraghénane chez des rats a été utilisé pour évaluer l'activité anti-inflammatoire *in vivo*, selon la méthode de **Azza et Oudghiri, (2015)**.

Partie 02:Résultats et discussion

Au cours du suivi des rats témoins et des rats traitées aux différents temps expérimentaux (1 h, 2 h, 3 h, 4 h et 24 h) après l'injection de la carraghénane, une augmentation du volume de la patte a été observée. **La figure 20** illustre les résultats de l'inhibition de l'inflammation par l'extrait de curcumine et le Diclofast sur l'œdème induit par la carraghénane au niveau de la patte postérieure droite des rats. L'œdème induit a persisté durant les premières heures suivant l'injection sous-cutanée, atteignant un maximum aux alentours de la troisième heure, avant de diminuer progressivement chez les groupes traités.

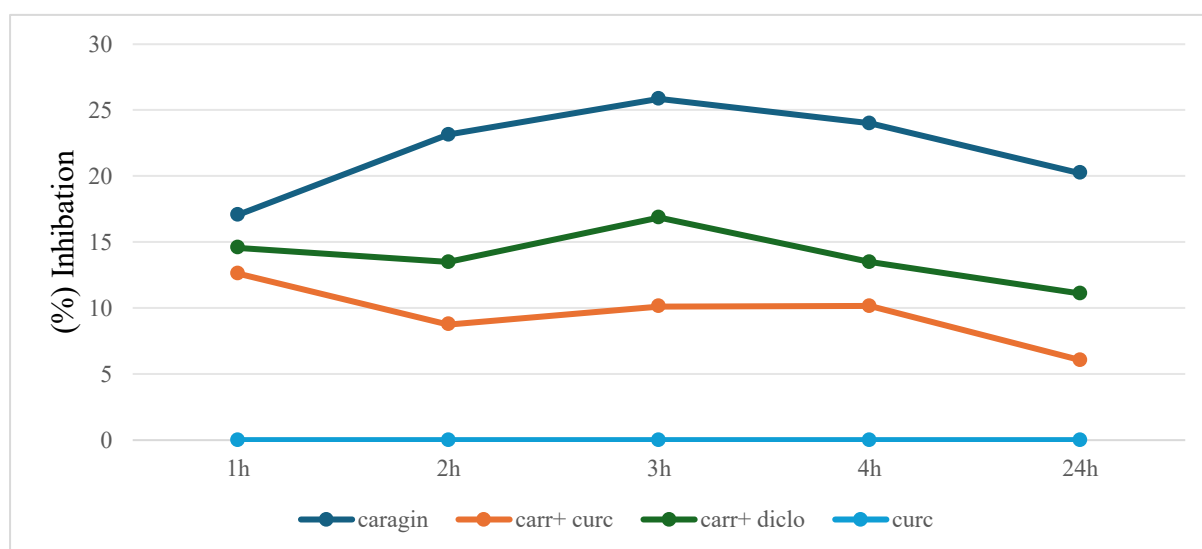


Figure 20 : Effet anti-inflammatoire de l'extrait de curcumine sur l'œdème induit par la carraghénane chez les rats.

La figure illustre l'évolution de la réponse inflammatoire chez les différents groupes traités au cours des périodes expérimentales (de 1 h à 24 h). Le groupe traité par la carraghénane a présenté les valeurs les plus élevées durant toute la durée de l'expérimentation. Une augmentation progressive du volume de l'œdème a été observée, passant de 17.07 à la première heure pour atteindre un maximum de 25.86 à la troisième heure, puis diminuant relativement après 24 heures pour atteindre 20.23. Ces résultats traduisent une réponse inflammatoire aiguë et marquée induite par l'injection de la carraghénane.

En revanche, le groupe traité une injection de carraghénane suivie d'un traitement par l'extrait de curcumine a montré une diminution significative de l'intensité de l'inflammation par rapport au groupe traité uniquement la carraghénane. Les valeurs de l'œdème inflammatoire ont régressé progressivement de 12,62 durant la première heure à 6,07 après 24 heures. Ces résultats mettent en évidence l'activité anti-inflammatoire de la curcumine, illustrant sa capacité à limiter le développement de l'œdème inflammatoire et à inhiber

Partie 02:Résultats et discussion

progressivement la réponse inflammatoire au cours du temps. Cette activité pourrait être liée à sa capacité à inhiber certains médiateurs pro-inflammatoires tels que le TNF- α et l'IL-6.

D'autre part, le groupe traité par la carraghénane et le diclofénac a montré une diminution de l'intensité de l'inflammation par rapport au groupe traité uniquement par la carraghénane, les valeurs de l'œdème inflammatoire variant entre 14.57 durant la première heure et 11.11 après 24 heures. Bien que le diclofénac ait présenté une activité anti-inflammatoire notable, l'extrait de curcumine a montré une réduction plus importante de l'œdème par rapport au diclofénac dans les conditions expérimentales de cette étude.

Les résultats obtenus dans cette étude concordent avec ceux rapportés par **Lopes et al. (2020)**, qui ont montré que le carraghénane induit une réponse inflammatoire aiguë via la stimulation de la production de cytokines pro-inflammatoires telles que le TNF- α et l'IL-1 β . Cette activation entraîne la formation d'un œdème inflammatoire dont l'intensité augmente progressivement avec le temps. Dans notre étude, une augmentation progressive du volume de l'œdème a également été observée dans le groupe traité au carraghénane, avec un pic atteint à la troisième heure, confirmant ainsi son efficacité à induire une inflammation aiguë comparable à celle décrite dans la littérature de référence.

En revanche, le traitement par l'extrait de curcumine a entraîné une diminution notable de l'intensité de l'inflammation par rapport au groupe carraghénane non traité, ce qui suggère une activité anti-inflammatoire significative. Cet effet peut être expliqué par la capacité de la curcumine à inhiber la production de cytokines pro-inflammatoires et à réduire le stress oxydatif associé au processus inflammatoire. De plus, la littérature rapporte que le carraghénane active plusieurs voies inflammatoires impliquant notamment le TLR4 et le complexe inflammasome NLRP3, favorisant ainsi la production de l'IL-1 β et du TNF- α . L'inhibition de ces voies par la curcumine pourrait expliquer la réduction marquée de l'œdème observée dans notre étude.

Par ailleurs, le groupe traité par le diclofénac a également montré une diminution du volume de l'œdème, probablement due à l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. Toutefois, l'effet anti-inflammatoire de la curcumine semble plus progressif et durable au cours du temps.

II.5.2.Effets neurocomportementaux de l'éthanol et rôle protecteur de la curcumine

II.5.2.a. Test de nage forcée (FST)

Les résultats du test de nage forcée ont montré des différences comportementales significatives entre les différents groupes expérimentaux, comme indiqué dans le tableau 04:

Partie 02:Résultats et discussion

Tableau 04 : Résultats du test de nage forcé(FST)

Comportements observés (Natation / Escalade / Autre)	Condition
Natation + Légère escalade	Témoin
Escalade + Natation	Curcum
Légère natation + Escalade + Transpiration Puis arrêt total du mouvement	Alcool
Natation + Légère escalade	Curcum+Alcool
Escalade + Natation	Alcool+Curcum

Le groupe témoin a présenté une activité normale caractérisée par une nage accompagnée d'une légère escalade, reflétant ainsi un comportement moteur habituel et des fonctions neurologiques intactes. De même, le groupe traité par la curcumine (Cu) a montré une activité motrice normale avec une bonne capacité de nage et une escalade efficace, ce qui indique que la curcumine seule n'a provoqué aucun trouble comportemental ou neurologique. Ces résultats concordent avec les études ayant rapporté les propriétés neuroprotectrices de la curcumine et sa capacité à préserver les fonctions motrices et comportementales normales (**Hewlings et Kalman, 2017**).

En revanche, le groupe traité par l'alcool (Al) a présenté une diminution marquée de l'activité motrice, se manifestant par une nage légère suivie d'un état de fatigue et d'épuisement physique sévère, puis d'un arrêt total des mouvements (état d'immobilité). Ces observations suggèrent l'effet neurotoxique et dépressur de l'éthanol sur le système nerveux central, ayant affecté négativement la coordination motrice et les capacités physiques des animaux. Plusieurs études ont montré qu'une exposition chronique à l'éthanol entraîne des troubles neurologiques et comportementaux associés au stress oxydatif et à la neuro-inflammation (**Crews et Nixon, 2009 ; Oscar-Berman et Marinković, 2003**).

Quant aux groupes traités simultanément par la curcumine et l'alcool (Cu+Al et Al+Cu), ils ont montré une amélioration notable du comportement moteur avec une reprise de l'activité de nage et d'escalade par rapport au groupe traité uniquement par l'alcool, ce qui indique un effet

Partie 02:Résultats et discussion

protecteur de la curcumine contre les troubles comportementaux induits par l'éthanol. Cela pourrait être expliqué par la capacité de la curcumine à réduire le stress oxydatif au niveau cérébral et à protéger les cellules nerveuses contre les dommages (Menon et Sudheer, 2007).

II.5.2.b. test du labyrinthe en croix surélevé (EPM)

Les résultats du test du labyrinthe en croix surélevé ont montré des différences significatives entre les différents groupes expérimentaux en termes de comportement exploratoire et de niveau d'anxiété, comme indiqué dans le tableau 05:

Tableau 05: Résultats du test du labyrinthe en croix surélevé (EPM)

Type de mouvement / Motricité	Temps en zone Fermée (min)	Temps en zone Ouverte (min)	Condition
Activité normale	2	3	Témoin
Activité normale	3	2	Curcum
Activité très lente	4 et 40s	20s	Alcool
Activité normale	3.5	1.5	Curcum+Alcool
Activité normale	2	3	Alcool+Curcum

Le groupe témoin ainsi que le groupe curcumine ont présenté une activité exploratoire normale avec un équilibre relatif dans le temps passé entre les bras ouverts et les bras fermés, ce qui indique une stabilité de l'état comportemental et psychologique des animaux.

En revanche, le groupe alcool (Al) a montré une diminution locomotrice marquée avec une forte préférence pour le maintien dans la zone fermée ; les animaux y ont passé 4 minutes et 40 secondes dans les bras fermés contre seulement 20 secondes dans la zone ouverte, ce qui reflète un état d'anxiété ainsi qu'une diminution de la motivation exploratoire. Des études antérieures ont confirmé que l'éthanol altère négativement le comportement exploratoire et augmente les niveaux d'anxiété en raison de son effet direct sur les neurotransmetteurs, notamment le système GABA dans le système nerveux central (Koob, 2013).

D'autre part, les groupes de combinaison (Cu+Al et Al+Cu) ont enregistré une amélioration notable du comportement exploratoire par rapport au groupe alcool, se traduisant par une augmentation du temps passé dans les bras ouverts et un retour de l'activité locomotrice à des niveaux proches de la normale, en particulier dans le groupe de traitement postérieur (Al+Cu) qui a retrouvé un équilibre temporel proche de celui du groupe témoin. Ces résultats suggèrent que la curcumine possède une capacité à atténuer les effets comportementaux et neurologiques

Partie 02:Résultats et discussion

induits par la toxicité de l'éthanol grâce à ses propriétés antioxydantes et neuroprotectrices(Aggarwal et Harikumar, 2009).

_De manière générale, les résultats des tests comportementaux ont confirmé que l'éthanol a provoqué des troubles fonctionnels au niveau du système nerveux central, se répercutant négativement sur les performances motrices et l'adaptation comportementale des animaux expérimentaux. Les résultats ont également mis en évidence l'efficacité de la curcumine dans l'atténuation de ces effets et l'amélioration de la réponse comportementale, ce qui soutient son potentiel en tant qu'agent protecteur contre la neurotoxicité associée au stress oxydatif(HewlingsetKalman, 2017).

II.5.3. Paramètres biochimiques et hématologiques

Afin d'évaluer les effets toxiques de l'éthanol ainsi que le rôle protecteur potentiel de la curcumine contre les perturbations induites, les résultats des analyses biochimiques et hématologiques des différents groupes expérimentaux sont présentés dans le tableau 06 :

Tableau 06 : Résultats des analyses biochimiques et hématologiques.

Analyse	Glycémie (g/l)	Urée (g/l)	Créatinine (g/l)	TGO (U/L)	TGP (U/L)	MDA	CAT	WBC (10 ⁹ /l)	RBC (10 ¹² /l)	HGB (g/dl)	PLT (10 ⁹ /l)
Témoin	1.06	0.28	6.7	91	71	0.75	0.1684	6.3	6.21	13.6	1021
Curcum	0.95	0.25	6.8	95	76	0.151	0.373	6.8	6.48	14.4	832
Alcool	1.15	0.3	7	111	90	1.841	0.1148	11.9	6.28	12.4	1063
Alcool+Curcum	1.07	0.22	6.2	99	79	0.194	0.1154	6.1	5.52	12.4	973
Curcum+Alcool	1.05	0.24	6	94	65	0.162	0.216	7.1	7.05	14.4	976

Les résultats obtenus dans cette étude montrent que l'administration de l'éthanol a provoqué des perturbations importantes des paramètres biochimiques et hématologiques par rapport au groupe témoin. Cette toxicité s'est manifestée par une augmentation des enzymes hépatiques TGO et TGP, traduisant une altération de l'intégrité des hépatocytes et une fuite enzymatique vers la circulation sanguine sous l'effet du stress oxydatif induit par l'alcool. Une élévation des taux d'urée, de créatinine et de glycémie a également été observée, indiquant une perturbation des fonctions rénale et métabolique.

Par ailleurs, le groupe traité par l'éthanol a présenté une augmentation marquée du taux de MDA associée à une diminution significative de l'activité de la catalase (CAT). Ces variations reflètent une intensification de la peroxydation lipidique et un affaiblissement du système de

Partie 02:Résultats et discussion

défense antioxydant cellulaire, conséquence directe de la production excessive des espèces réactives de l'oxygène générées lors du métabolisme de l'éthanol. De plus, l'augmentation du nombre des leucocytes (WBC) accompagnée d'une diminution de certains paramètres érythrocytaires traduit l'installation d'une réponse inflammatoire et d'un déséquilibre hématologique lié à la toxicité alcoolique.

En revanche, les groupes traités par la curcumine ont montré une amélioration notable de l'ensemble des paramètres étudiés par rapport au groupe alcoolisé. Cette amélioration s'est traduite par une diminution des niveaux de TGO, TGP et MDA, ainsi qu'une restauration de l'activité de la catalase, accompagnées d'une normalisation relative des paramètres hématologiques et métaboliques. Ces résultats suggèrent que la curcumine exerce un effet hépatoprotecteur et antioxydant grâce à sa capacité à neutraliser les radicaux libres, inhiber la peroxydation lipidique et renforcer les défenses antioxydantes cellulaires.

Il est également important de noter que le groupe prétraité par la curcumine avant l'administration de l'éthanol (Cu+Al) a présenté des résultats plus favorables que le groupe traité après exposition à l'alcool (Al+Cu). Cela indique que l'effet préventif de la curcumine est plus efficace que son effet curatif, probablement grâce à la préparation préalable des systèmes antioxydants cellulaires avant l'agression toxique induite par l'éthanol.

Ces observations sont en accord avec plusieurs études antérieures ayant rapporté que l'éthanol induit un stress oxydatif sévère et des lésions hépatiques et rénales, tandis que la curcumine possède des propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires capables d'atténuer les dommages cellulaires causés par l'alcool (**Das et Vasudevan, 2007 ; Menon et Sudheer, 2007 ; Farzaei et al., 2018**).

II.5.4.Etude histologique

Les coupes histologiques du foie ont révélé des différences nettes entre les groupes expérimentaux, traduisant l'effet toxique de l'éthanol ainsi que le rôle protecteur potentiel de la curcumine. Chez le groupe témoin (Témoin), le tissu hépatique a conservé son architecture normale ; les hépatocytes apparaissaient disposés de manière régulière en travées cellulaires autour de la veine centrale, avec des sinusoides hépatiques intacts et sans aucun signe de dégénérescence ni d'inflammation, ce qui témoigne de l'intégrité structurale et fonctionnelle normale du foie (**SAli et al., 2021**). De même, les résultats observés chez le groupe curcumine (CU) ont confirmé cette intégrité histologique, les cellules ayant conservé leur morphologie et leur organisation typiques avec une absence totale de lésions pathologiques, indiquant ainsi

Partie 02:Résultats et discussion

que la curcumine, à la dose utilisée, est sûre et n'exerce aucun effet hépatotoxique, ce qui concorde avec l'étude de **Hewlings et Kalman (2017) (Figure 21)**.

En revanche, le groupe alcool (AL) a présenté des altérations histopathologiques sévères caractérisées par une désorganisation générale de l'architecture hépatique et une perturbation des travées hépatiques, accompagnées d'une dégénérescence vacuolaire marquée indiquant une stéatose hépatique (Steatosis). Ce groupe s'est également distingué par une congestion vasculaire aiguë et sévère au niveau des sinusoides et des vaisseaux sanguins hépatiques. Ces lésions traduisent l'effet toxique aigu de l'éthanol, principalement lié à un stress oxydatif excessif ainsi qu'à l'accumulation des espèces réactives de l'oxygène (ROS) et de l'acétaldéhyde, entraînant une peroxydation lipidique des membranes cellulaires et leur altération. Ces observations histologiques concordent avec celles rapportées par **Ceni et al. (2014)** et sont également en corrélation positive avec l'augmentation significative des marqueurs biochimiques sériques de cytolysé hépatique (TGO et TGP).

concomitante de curcumine avec l'éthanol a permis de limiter les dommages oxydatifs et inflammatoires induits par l'alcool.

Partie 02:Résultats et discussion

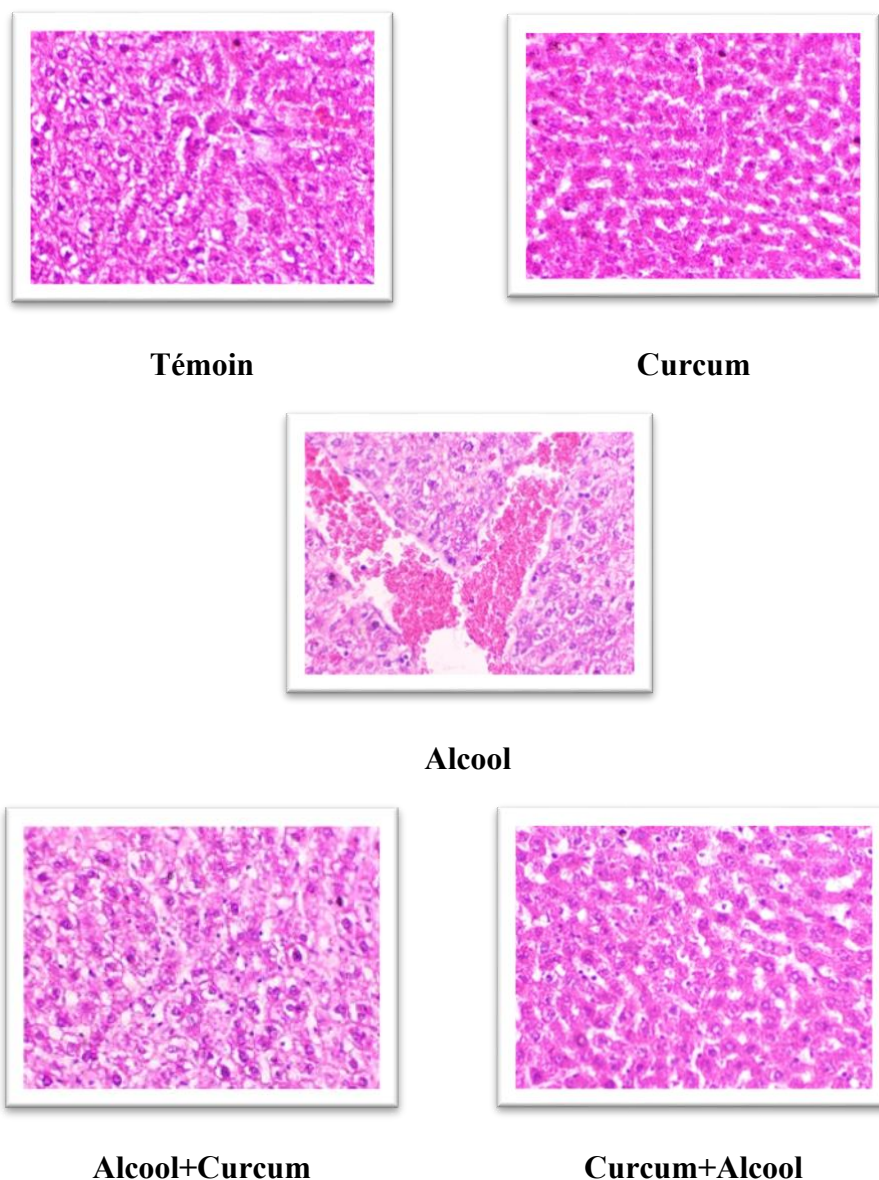


Figure 21:Sections de tissus du foie

Quant au groupe de traitement préventif (CU+AL), il a présenté une amélioration encore plus marquée ; l'architecture hépatique apparaissait proche de l'état normal avec disparition de la majorité des vacuoles lipidiques et une nette réduction des lésions inflammatoires ainsi que de la congestion vasculaire. Ces résultats suggèrent que le prétraitement par la curcumine a conféré aux hépatocytes une meilleure protection contre les effets toxiques de l'éthanol, notamment par le renforcement préalable des systèmes antioxydants cellulaires.

Ces résultats sont en accord avec ceux rapportés par **Motaghinejad et al. (2017)**, qui ont démontré que la curcumine contribue à réduire les lésions histologiques hépatiques induites par l'éthanol grâce à ses propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires. En effet, la curcumine possède la capacité de piéger directement les radicaux libres, d'inhiber la

Partie 02:Résultats et discussion

peroxydationlipidique et de renforcer les défenses enzymatiques antioxydantes intracellulaires (Hewlings et Kalman,2017). Ainsi, les résultats de notre étude confirment que la curcumine possède un potentiel préventif et thérapeutique prometteur dans la protection de l'intégrité histologique hépatique contre les dommages aigus induits par l'éthanol.

Concernant le groupe de traitement simultané (AL+CU), les coupes histologiques ont montré une amélioration notable par rapport au groupe alcool, avec une diminution importante de la congestion vasculaire et une régression des manifestations de stéatose, associées à une restauration partielle de l'organisation des travées hépatiques. Les hépatocytes présentaient également un aspect cytoplasmique plus homogène, suggérant que l'administration



CONCLUSION

CONCLUSION:

Au terme de ce travail, il apparaît clairement que l'exposition chronique à l'éthanol constitue un facteur majeur de perturbations physiologiques, biochimiques et comportementales, principalement en raison de l'installation d'un état de stress oxydatif et inflammatoire susceptible d'altérer le fonctionnement normal de plusieurs organes, notamment le foie. Les résultats obtenus au cours de cette étude confirment l'impact délétère de l'éthanol à travers les modifications observées au niveau des paramètres biochimiques, des comportements exploratoires et émotionnels ainsi que des structures histologiques.

Par ailleurs, cette étude a permis de mettre en évidence l'intérêt biologique du *Curcuma long*, et plus particulièrement de la curcumine, en tant que composé naturel doté d'importantes propriétés antioxydantes et anti-inflammatoires. Les effets bénéfiques observés traduisent sa capacité à limiter les dommages induits par les espèces réactives de l'oxygène, à renforcer les mécanismes de défense antioxydants de l'organisme et à atténuer les conséquences de l'inflammation. Les résultats obtenus dans les modèles expérimentaux utilisés suggèrent également que la curcumine exerce un effet protecteur plus marqué lorsqu'elle est administrée de manière préventive avant l'exposition à l'agent toxique.

Au-delà de son intérêt expérimental, cette étude contribue à valoriser les ressources naturelles comme source potentielle de molécules bioactives susceptibles d'être intégrées dans de nouvelles stratégies de prévention et de prise en charge des pathologies associées au stress oxydatif et aux phénomènes inflammatoires. Elle souligne également l'importance croissante des approches fondées sur les produits naturels dans la recherche biomédicale moderne. Néanmoins, malgré les résultats encourageants obtenus, des investigations complémentaires demeurent nécessaires afin de mieux comprendre les mécanismes moléculaires impliqués, d'optimiser les conditions d'utilisation de la curcumine et d'évaluer son efficacité à plus grande échelle. Des études expérimentales approfondies ainsi que des essais cliniques seront indispensables pour confirmer son potentiel thérapeutique et favoriser son éventuelle application dans les domaines médical et pharmaceutique.

En définitive, la curcumine apparaît comme une molécule naturelle particulièrement prometteuse, capable de contribuer à la lutte contre les effets néfastes du stress oxydatif, de l'inflammation et de certaines toxicités chimiques, ouvrant ainsi des perspectives intéressantes pour le développement futur d'approches préventives et thérapeutiques innovantes



Bibliographies

Bibliographies :

Bibliographies:

- 1-Abd El-Hack, M. E., El-Saadony, M. T., Swelum, A. A., & Alagawany, M. (2023). Curcumin as a natural antioxidant: Mechanisms of action and therapeutic applications in oxidative stress-induced pathologies. *Phytomedicine*, 108, 154-165.
- 2-Aggarwal, B. B., & Harikumar, K. B. (2009a). Potential therapeutic effects of curcumin, the principal ingredient of turmeric, in chronic inflammatory diseases: Pages from laboratory to clinic. *Toxicology and Applied Pharmacology*, 236(3), 253-268.
- 3- Aggarwal, B. B., & Harikumar, K. B. (2009b). Potential therapeutic effects of curcumin in neurodegenerative, cardiovascular, neoplastic, and autoimmune diseases. *The International Journal of Biochemistry & Cell Biology*, 41(1), 40–59.
- 4-Aggarwal, B. B., Yuan, W., Li, S., & Gupta, S. C. (2013). Curcumin-free turmeric exhibits anti-inflammatory and anticancer activities: Identification of novel components of turmeric. *Molecular Nutrition & Food Research*, 57(9), 1529-1542.
- 5-Akram, M., Uddin, S. M., Ahmed, A., Usmanghani, K., Hannan, A., Mohiuddin, E., & Asif, M. (2010). *Curcuma longa* and curcumin: A review article. *Journal of Biological Plant Research*, 4(21), 2181-2187.
- 6-Alara, O. R., Abdurahman, N. H., & Olalere, O. A. (2021). Ethanollic extraction of flavonoids and polyphenols from *Curcuma longa* rhizomes: Optimization and phytochemical profiling. *Journal of Food Measurement and Characterization*, 15(2), 1143-1152.
- 7-Ali, F. A. Z., Abdel-Maksoud, F. M., Abdelaziz, H. O., Al-Brakati, A., & Elmahallawy, E. K. (2021). Descriptive histopathological and ultrastructural study of hepatocellular alterations induced by aflatoxin B1 in rats. *Animals*, 11(2), 509.
- 8-Amalraj, A., Pius, A., Gopi, S., & Gopi, S. (2017). Biological activities of curcumin and an update on its clinical trials: A review. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 7(1), 85-101.
- 9-Anand, P., Kunnumakkara, A. B., Newman, R. A., & Aggarwal, B. B. (2007). Bioavailability of curcumin: Problems and promises. *Molecular Pharmaceutics*, 4(6), 807-818.
- 10-Apak, R., Özyürek, M., Güçlü, K., & Çapcı, K. (2016). Ferric reducing antioxidant power (FRAP) assay: Principle, advancements and applications in plant extracts. *Analytical Methods*, 8(12), 2511-2523.
- 11-Arkar, S., & El-Sagheer, A. (2020). Chemical structure, tautomerism, and spectroscopic properties of curcumin derivatives. *Journal of Molecular Structure*, 1205, 127-135.
- 12-Arora, R., Kumar, R., & Mahajan, A. (2022). Structural chemistry of curcuminoids and their integration into modern pharmacological research. *Phytochemistry Letters*, 49, 88-96.

Bibliographies :

- 13-**Asanga, E. E., Ebong, P. E., &Udoh, A. P. (2024). Comparative study of phenolic content and antioxidant potential of *Curcuma longa* extracts. *Global Journal of Pure and Applied Sciences*, 30(1), 45-53.
- 14-**Azza, B., &Oudghiri, M. (2015). *In vivo* evaluation of the anti-inflammatory activity of plant extracts on carrageenan-induced paw edema in Wistar rats. *African Journal of Biotechnology*, 14(32), 2514-2521.
- 15-**Baliyan, S., Mukherjee, R., Priyadarshini, A., Vibhuti, A., Gupta, A., Pandey, R. P., & Chang, C. M. (2022). Determination of total phenolic content and antioxidant activity in plant extracts: A critical review. *Molecules*, 27(1), 256.
- 16-**Baraona, E., &Lieber, C. S. (1982). Effects of alcohol on hepatic transport of proteins and lipids. *Journal of Lipid Research*, 23(3), 289-302.
- 17-**Barros, L., Falcão, S., Baptista, P., Freire, C., Vilas-Boas, M., & Ferreira, I. C. (2008). Antioxidant activity of Portuguese wild mushrooms in relation to their total phenolic content. *Food and Chemical Toxicology*, 46(8), 2742-2747.
- 18-**Belhattab, R. (2011). Screening of antioxidant activity and total phenolic content of some Algerian medicinal plants using DPPH free radical scavenging assay. *Algerian Journal of Natural Products*, 2(1), 12–21.
- 19-**Benzie, I. 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.
- 20-**Bhattacharyya, S., Feferman, L., &Tobacman, J. K. (2018). Carrageenan-induced innate immune response and the development of inflammation: A review. *Journal of Nutritional Biochemistry*, 56, 1-8.
- 21-**Boulaaba, M., Smaoui, A., &Abdelly, C. (2019). Phytogeographical and environmental influences on the secondary metabolites production in medicinal plants. *Environmental and Experimental Botany*, 162, 34-44.
- 22-**Bruneton, J. (2009). *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales* (4e éd.). Lavoisier.
- 23-**Campo, V. L., Kawano, D. F., da Silva, D. B., & Carvalho, I. (2009). Carrageenans: Biological properties, chemical modifications and structural analysis—A review. *Carbohydrate Polymers*, 77(2), 167-180.
- 24-**Cederbaum, A. I. (2012). Alcohol metabolism and pathogenesis of alcoholic liver disease. *Clinics in Liver Disease*, 16(4), 667-685.
- 25-**Ceni, E., Mello, T., & Galli, A. (2014). Pathogenesis of alcoholic liver disease: Role of oxidative stress and cytokines. *World Journal of Gastroenterology*, 20(43), 15941-15956.
- 26-**Chaouche, T., Haddouchi, F., &Atik-Bekkara, F. (2013). Phytochemical screening and evaluation of antioxidant activity of some Algerian medicinal plants. *International Journal of Pharma Sciences*, 3(4), 211-218.

Bibliographies :

- 27-**Chen, L., Deng, H., Cui, H., Fang, J., Zuo, Z., Deng, J., ... & Zhao, H. (2018). Inflammatory responses and inflammation-associated diseases in organs. *Oncotarget*, 9(6), 7204-7218.
- 28-**Chompoo, J., Siphityabhum, K., & Read, J. I. (2020). Phytochemical screening and quantitative analysis of total phenolics and curcuminoids in different extracts of *Curcuma longa*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 68(14), 4112-4120.
- 29-**Chouikh, A., &Rebiai, A. (2020). The influence of extraction method on the composition and analgesic activity of *Calligonumcomosum* phenolic extracts. *Ovidius University Annals of Chemistry*, 31(1), 33–37.
- 30-**Chouikh, A., Rebiai, A., &Lanez, T. (2018). Colorimetric determination of total flavonoids in secondary metabolites of medicinal herbs. *Phytochemical Analysis*, 29(4), 341–347.
- 31-**Crews, F. T., & Nixon, K. (2009). Mechanisms of neurodegeneration and regeneration in alcoholism. *Alcohol and Alcoholism*, 44(2), 115-127.
- 32-**Crews, F. T., Lawrimore, C. J., Walter, T. J., & Coleman, L. G. (2017). The role of neuroinflammation and innate immunity in the neurotoxicity of ethanol. *Frontiers in Psychiatry*, 8, 132.
- 33-**Darwish, M. S., Al-Malki, A. L., &El-Sawy, H. (2021). Ferric reducing antioxidant power (FRAP) and reducing power assays of polyphenolic rich extracts. *Journal of King Saud University - Science*, 33(4), 1014-1021.
- 34-**Das, S. K., &Vasudevan, D. M. (2007). Effect of lecithin in the treatment of ethanol-mediated toxicity in rats. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 22(1), 62-69.
- 35-**Dias, M. C., Pinto, D. C., & Silva, A. M. (2021). Plant flavonoids: Chemical structure, biosynthesis and antioxidant activity. *Molecules*, 26(13), 3906.
- 36-**Esterbauer, H., Schaur, R. J., &Zollner, H. (1992). Chemistry and biochemistry of 4-hydroxynonenal, malonaldehyde and related aldehydes. *Free Radical Biology and Medicine*, 11(1), 81-128.
- 37-**Farzaei, M. H., Zobeiri, M., Parvizi, F., El-Senduny, F. F., Marmouzi, I., Coy-Barrera, E., ... &Nabavi, S. M. (2018). Curcumin in liver diseases: A systematic review of the cellular mechanisms of oxidative stress and clinical trials. *Nutrients*, 10(7), 855.
- 38-**Gabe, M. (1968). *Techniques histologiques*. Masson & Cie.
- 39-**Gao, B., &Bataller, R. (2011). Alcoholic liver disease: Pathogenesis and new therapeutic targets. *Gastroenterology*, 141(5), 1572-1585.
- 40-**GBIF: Global Biodiversity Information Facility. (2026). Global distribution of *Curcuma longa*. Retrieved May 2026, from <https://www.gbif.org>

Bibliographies :

- 41-Grosso, C., Coelho, J. A., Urbanskaite, R., Rezessy-Szabo, J. M., & Palavra, A. M. (2008). Supercritical carbon dioxide extraction of curcuminoids from *Curcuma longa* L. *The Journal of Supercritical Fluids*, 45(3), 316-322.
- 42-Gupta, S. C., Patchva, S., & Aggarwal, B. B. (2013). Therapeutic roles of curcumin: Lessons learned from clinical trials. *The AAPS Journal*, 15(1), 195-218.
- 43-Haddoudi, L., et al. (2014). Determination of IC₅₀ values in DPPH radical scavenging assay. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 3(2), 54–61.
- 44-Haorah, J., Floreani, N. A., Knipe, B., & Persidsky, Y. (2008). Stabilizing mitochondrial function and reducing oxidative stress protects neurovascular unit from alcohol toxicity. *Free Radical Biology and Medicine*, 45(11), 1542-1550.
- 45-Harborne, J. B. (1998). *Phytochemical methods: A guide to modern techniques of plant analysis* (3rd ed.). Chapman & Hall.
- 46-He, Y., Yue, Y., Zheng, X., Zhang, K., Chen, S., & Du, Z. (2023). Curcumin, inflammation, and oxidative stress: How extraction solvent polarity shapes bioactivity profiles. *Food Chemistry*, 401, 134-145.
- 47-Hewlings, S. J., & Kalman, D. S. (2017). Curcumin: A review of its effects on human health. *Foods*, 6(10), 92.
- 48-Hyaunmikha, S., & Subba, R. (2023). Comparative spectrophotometric quantification of total flavonoids and phenolics in methanolic extracts of turmeric roots. *Journal of Nepal Chemical Society*, 44, 73-81.
- 49-Khoddami, A., Wilkes, M. A., & Roberts, T. H. (2013). Techniques for analysis of plant phenolic compounds. *Molecules*, 18(2), 2328-2375.
- 50-Kocaadam, B., & Şanlıer, N. (2017). Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Critical Reviews in Food Science and Nutrition*, 57(13), 2889-2895.
- 51-Koob, G. F. (2013). Addiction is a reward deficit and stress surfeit disorder. *Frontiers in Psychiatry*, 4, 72.
- 52-Kotha, R. R., & Luthria, D. L. (2019). Curcumin: Biological, pharmaceutical, nutraceutical, and analytical aspects. *Molecules*, 24(16), 2930.
- 53-Kühnau, J. (1976). The flavonoids: A class of semi-essential food components: Their role in human nutrition. *World Review of Nutrition and Dietetics*, 24, 117-191.
- 54-Kumar, S., Sandhir, R., & Mittal, S. (2021). Histological markers of hepatotoxicity induced by ethanol exposure in experimental models. *Tissue and Cell*, 70, 101-112.
- 55-Kumar, V., Ahluwalia, V., & Singh, S. (2023). Influence of environmental stress, extraction techniques and genetic variability on the flavonoid content of Zingiberaceae family. *Industrial Crops and Products*, 192, 116-125.

Bibliographies :

- 56-Lieber, C. S. (2004). ALD: Pathogenesis and therapy. *Critical Reviews in Clinical Laboratory Sciences*, 41(5-6), 511-557.
- 57-Lister, R. G. (1987). The use of a plus-maze to measure the anxiety of mice: Effects of drugs, administered intraperitoneally or intraventricularly. *Psychopharmacology*, 92(2), 180-185.
- 58-Liu, W., Zhai, Y., & Heng, X. (2018). Hydro-alcoholic extraction of curcuminoids from turmeric: Optimization and scaling up. *Separation and Purification Technology*, 194, 224-232.
- 59-Locatelli, M., Gindro, R., & Travaglia, F. (2010). Factors influencing the phenolic profile and antioxidant capacity of plant extracts during harvesting and extraction. *Food Chemistry*, 121(3), 643-651.
- 60-Lopes, M. J., Silva, R. O., & Santos, F. A. (2020). The carrageenan-induced paw edema model: Inflammation pathways involving TLR4 and NLRP3 inflammasome activation. *International Immunopharmacology*, 84, 106-115.
- 61-Meng, F., Chang, Y., & Wang, L. (2026). Chemical composition, essential oils fraction and bioactive curcuminoids of *Curcuma longa* rhizomes. *Phytochemical Analysis*, 37(1), 14-25.
- 62-Menon, V. P., & Sudheer, A. R. (2007). Antioxidant and anti-inflammatory properties of curcumin. *Advances in Experimental Medicine and Biology*, 595, 105-125.
- 63-Morina, F., Jovanović, L., & Veljović-Jovanović, S. (2010). Environmental stress induces antioxidant enzyme activities (POD, SOD, CAT) and phenolic accumulation in plants. *Plant Physiology and Biochemistry*, 48(10), 820-827.
- 64-Motaghinejad, M., Fatima, S., & Motevalian, M. (2017). Neuroprotective effects of curcumin against ethanol-induced cognitive and behavioral deficits in rats: Role of oxidative stress pathways. *Metabolic Brain Disease*, 32(4), 1121-1132.
- 65-Nečas, J., & Bartošíková, L. (2013). Carrageenan: A review of inflammatory models and safety profiles. *Veterinarni Medicina*, 58(4), 187-205.
- 66-Nelson, D. L., & Cox, M. M. (2017). *Lehninger principles of biochemistry* (7th ed.). W. H. Freeman and Company.
- 67-Oh, J. S., & Kim, K. T. (2019). Quantitative estimation of condensed tannins in selected spice extracts and their radical scavenging capacity. *Korean Journal of Food Science and Technology*, 51(3), 203-209.
- 68-Olugbami, B. D., Gbadegesin, M. A., & Odunola, O. A. (2022). Variations in DPPH scavenging assay results of plant extracts: The impact of incubation time, wavelength, and concentration. *Analytical Biochemistry Insights*, 15, 45-53.
- 69-Oscar-Berman, M., & Marinković, K. (2003). Alcoholism and the brain: An overview. *Alcohol Research & Health*, 27(2), 125-127.

Bibliographies :

- 70-Pahwa, R., Goyal, A., &Jialal, I. (2022).** Chronic Inflammation. StatPearls Publishing.
- 71-Panche, A. N., Diwan, A. D., & Chandra, S. R. (2016).** Flavonoids: An overview. Journal of Nutritional Science, 5, e47.
- 72-Panieri, E., Telkoparan-Akillilar, P., &Saso, L. (2020).** Curcumin applications in food and cosmetic industries as a natural preservative and pigment. Antioxidants, 9(9), 843.
- 73-Patil, S. S., Kadam, S. K., & Ghosh, J. S. (2019).** Tannins from turmeric rhizomes: Characterization and potential industrial application. Journal of Food Science and Technology, 56(7), 3411-3419.
- 74-Plamada, D., &Vodnar, D. C. (2022).** Polyphenols in plants: Synthesis, vacuum localization, and structural classification. Frontiers in Plant Science, 13, 856-869.
- 75-Porsolt, R. D., Le Pichon, M., &Jalfre, M. (1977).** Depression: A new animal model sensitive to antidepressant treatments. Nature, 266(5604), 730-732.
- 76-Prasad, S., Tyagi, A. K., & Aggarwal, B. B. (2014).** Recent developments in delivery, bioavailability, and bioactivities of curcumin. Critical Reviews in Food Science and Nutrition, 54(1), 12-24.
- 77-Priyadarsini, K. I. (2014).** The chemistry of curcumin: From extraction to therapeutic agent. Molecules, 19(12), 20091-20112.
- 78-Rahul, S., Priya, M., &Swarkar, S. (2022).** Comparison of DPPH radical scavenging activity of curcumin extract and ascorbic acid: Methodological nuances. Journal of Herbal Medicine, 32, 100-108.
- 79-Rathinam, V. A., & Fitzgerald, K. A. (2016).** Inflammasome complexes and the acute inflammatory response. Cell, 165(4), 792-800.
- 80-Regoli, F., &Principato, G. (2014).** Determination of catalase activity by spectrophotometric monitoring of hydrogen peroxide disappearance. Marine Environmental Research, 39(1-4), 101-104.
- 81-Sahne, F., Mohammadi, M., &Najafpour, G. D. (2016).** Enzyme-assisted and ultrasound-assisted extraction of curcuminoids from *Curcuma longa* L. rhizomes. Industrial Crops and Products, 86, 212-219.
- 82-Sehrawat, T. S., Liu, M., & Shah, V. H. (2020).** The gut-liver-brain axis in alcohol-induced tissue injury and inflammation. Hepatology, 72(5), 1811-1824.
- 83-Shah, T., Kumar, A., &Arora, S. (2022).** Diferuloylmethane: Structure-activity relationship and molecular targets of curcumin. Bioorganic& Medicinal Chemistry, 60, 116-125.
- 84-Shahidi, F., &Ambigaipalan, P. (2015).** Phenolics and polyphenolics in foods, beverages and spices: Antioxidant activity and health effects—A review. Journal of Functional Foods, 18, 820-897.

Bibliographies :

- 85-Shahrajabian, M. H., & Sun, W. (2024).** Curcuminoids, demethoxycurcumin, and bisdemethoxycurcumin: Active principles of turmeric in traditional and modern medicine. *Chemical and Biological Technologies in Agriculture*, 11(1), 5-14.
- 86-Solomons, T. W. G., Fryhle, C. B., & Snyder, S. A. (2016).** Organic chemistry (12th ed.). John Wiley & Sons.
- 87-Sridhar, A., Ponnuchamy, M., & Kapoor, A. (2021).** Modern techniques for extraction of bioactive compounds from plants: UAE, MAE and SFE principles. *Environmental Chemistry Letters*, 19(4), 3121-3141.
- 88-Stanić, Z., Mandić, M., & Jurić, S. (2018).** Analytical methods for determination of curcumin (E100) in food samples. *Food Analytical Methods*, 11(5), 1344-1356.
- 89-Sun, W., & Shahrajabian, M. H. (2023).** Therapeutic applications of secondary metabolites of Zingiberaceae: Focus on antioxidant and anti-inflammatory properties. *Molecules*, 28(4), 1611.
- 90-Tian, Y., Wang, X., & Zhang, L. (2025).** Origin, agricultural distribution, and global production of *Curcuma longa*. *Subtropical Crops and Products*, 43(1), 50-59.
- 91-Tlili, M., & Aouadi, S. (2024).** Standardization of ascorbic acid calibration curves in ferric reducing antioxidant power (FRAP) assays. *International Journal of Phytochemistry*, 12(1), 45-52.
- 92-Tlili, M. E., Kebsa, S., Alia, A., Hakoum, S., & Fettouri, T. (2024).** Etude biologique de *Ceratoniasiliqua* L. dans la région de El Oued. Mémoire de Master en Toxicologie, Université d'El Oued, Algérie
- 93-Tlili, M. L. (2015).** Contribution à la caractérisation physico-chimique et biologique des extraits de *Pergulariatomentosa* issue de quatre sites sahariens différents (Sahara septentrional). (Doctoral dissertation). Université KasdiMerbah, Ouargla.
- 94-Tlili, M. L. (2021).** Contribution à la caractérisation structural et biologique de quelques principes actifs extraits de deux plantes médicinales du Sahara Algérien: *Salviachudaei* (Lamiaceae) et *Pergulariatomentosa* (Asclepiadaceae). (Doctoral dissertation). Université KasdiMerbah, Ouargla.
- 95-Vetreno, E. P., & Crews, F. T. (2014).** Neuroimmune inflammation, thiamine deficiency, and adolescent binge alcohol damage to the central nervous system. *Neurobiology of Disease*, 62, 263-271.
- 96-Wakte, P. S., Sheshpod, B. S., & Patil, S. S. (2011).** Optimization of microwave-assisted extraction of curcuminoids from *Curcuma longa* L. rhizomes. *Industrial Crops and Products*, 34(1), 1011-1019.
- 97-Walker, B. S., Morris, C., & Green, P. (2021).** Visualizing the major curcuminoids in turmeric rhizomes: Structures and chemical relationships. *Journal of Chemical Education*, 98(8), 2610-2616.

Bibliographies :

98-Wang, Y. J., Pan, M. H., & Ho, C. T. (1997). Stability of curcumin in buffer solutions and characterization of its degradation products. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, 15(12), 1867-1876.

99-Wu, Z., Zhang, L., & Liu, Y. (2024). Tannins from botanical sources: Mechanisms of radical scavenging and antioxidant defense. *Journal of Functional Foods*, 112, 105-114.

100-Zakhari, S. (2006). Overview of alcohol metabolism and oxidation pathways. *Alcohol Research & Health*, 29(4), 245-254.

101- Zhang, X., Zhao, Y., & Wang, Q. (2022). Environmental factors (temperature, light intensity and oxidative stress) influencing the stability of polyphenols and flavonoids in plants. *Environmental and Experimental Botany*, 198, 104-115.