

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

REPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE

التعليم

MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET DE LA RECHERCHE  
SCIENTIFIQUE

UNIVERSITÉ BADJI MOKHTAR –  
ANNABA



FACULTÉ DES SCIENCES  
DÉPARTEMENT DE BIOLOGIE  
LABORATOIRE DE D'ECOPHYSIOLOGIE ANIMALE

Thèse En vue de l'obtention d'un Diplôme de Doctorat  
Filière : Biologie Animale et Environnement  
Spécialité : Ecophysiologie Animale

**Intitulé**

**L'EFFET COMBINÉ DE L'AIL ET DU GINGEMBRE SUR  
LA TOXICITE INDUITE PAR LE NICKEL**

**Présentée par : M<sup>elle</sup> Derbal Sara**

**Directeur de thèse : Kechrid Zine (Pr, Université Badji Mokhtar - Annaba)**

**Devant un jury composé de :**

Pr. Abdennour Cherif	Président	Université Badji Mokhtar - Annaba
Pr. Saka Saad	Examineur	Université Badji Mokhtar - Annaba
Dr. Layachi Naima	Examinatrice	Université. Mohamed-Cherif.M.Souk Ahras

Année universitaire : 2020/2021

---

## REMERCIEMENTS

Je tiens à remercier en premier lieu ALLAH le tout puissant d'avoir éclair mon chemin et d'avoir guidé mes pas, et qui sans lui nous ne sommes rien.

Tout d'abord, mes sincères et profonds remerciements s'adressent à la personne qui m'a proposé le sujet de thèse et qui m'a encadré tout au long de ces années d'études : **Pr. KECHRID Zine**.

J'ai beaucoup apprécié sa confiance et sa grande disponibilité, ses conseils pertinents m'ont permis de mener à terme ce projet.

J'exprime mes profonds remerciements aux membres de jury qui ont bien voulu juger ce travail :

**Pr. ABDENNOUR Cherif**, professeur à l'université d'Annaba qui m'a fait l'honneur de présider ce jury de thèse

**Pr. SAKA Saad** professeur à l'université d'Annaba qui a bien voulu examiner ce travail

**Dr. LAYACHI Naima** maître de conférences A à l'Université Mohamed-Cherif. M-Souk-Ahras qui m'a fait l'honneur d'accepter d'examiner ce travail

---

# DÉDICACES

## **A Dieu tout puissant**

D'avoir été toujours là pour moi, surtout dans les moments difficiles et de m'avoir donné la conviction que je puisse arriver au terme de ce travail. Je remercie dieu pour ce que j'ai et ce que je suis.

## **A mes parents**

A mon Père pour tout ce qu'il m'a enseigné;  
A ma Mère pour m'avoir encouragé et écouté à innombrables reprises, pour leur aide moral et affectif durant toutes les années de mes études.

## **A mes frères et mes sœurs**

Pour leur affection. Que dieu leur accorde le succès, le bonheur et la santé et renforce notre union familiale.

**A grand-père et ma grand-mère** en témoignage de mon affection et ma reconnaissance pour leurs encouragements **et toute ma famille** pour son encouragement.

## **A mes amies**

Mon vif remerciement va à mes chères proches amies.  
A tous mes enseignants de l'université Badji Mokhtar  
Annaba-pour leurs soutien moral.

## **TABLES DES MATIERES**

### **REMERCIEMENTS**

### **RESUME (FRANÇAIS)**

### **RESUME (ANGLAIS)**

### **RESUME (ARABE)**

### **LISTE DES FIGURES**

### **LISTE DES TABLEAUX**

### **LISTE DES ABREVIATIONS**

<b>Introduction</b> .....	01
---------------------------	----

### **SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE**

#### **Chapitre I : Nickel**

Nickel.....	03
1-1-Généralités et histoire du nickel.....	03
2-Propriétés physicochimiques du nickel.....	03
3-Principales sources d'exposition.....	05
4-Utilisation du nickel.....	06
5-Toxicocinétique.....	06
5-1-1-Distribution.....	07
5-1-2 Elimination.....	07
5-1-3-Capture cellulaire du nickel.....	07
5-1-4- Mécanisme d'action du nickel.....	07
5-2-Toxicité aigue du nickel .....	08
5-2-1 Etude chez l'homme.....	08
5-2-2- Etude chez l'animal.....	09
5-3-Toxicité chronique du nickel.....	09
5-3-1- Effets du nickel sur l'organisme.....	09
5-3-2- Effets du nickel sur le poids corporel.....	09
5-3-3-Effets du nickel sur le foie et les reins.....	10
5-3-4- Effets cutanés.....	10
5-3-5- Effets du nickel sur le système immunitaire.....	11
5-3-6- Effets du nickel sur l'appareil respiratoire.....	11
5-3-7- Cancérogénicité du nickel.....	12
5-3-8- Manifestations allergiques.....	12

5-3-9- Effets sur la reproduction.....	12
----------------------------------------	----

## **Chapitre II : Stress oxydatif**

2-1-Définition.....	14
2-2-Les radicaux libres.....	15
2-2-1-Définition.....	15
2-3-Origine du stress oxydant.....	15
2-4-Conséquences de ROS.....	15
2-4-1-L'effet des ROS sur la protéine.....	16
2-4-2- L'effet des ROS sur les protéines.....	17
2-4-3- L'effet des ROS sur le glucide .....	17
2-4-4- Dommages de l'acide nucléique:.....	17
2-5-Implication du stress oxydant dans les pathologies.....	18
2-6-Définition des antioxydants.....	18
2-6-1- Différents types d'antioxydants.....	19
2-6-1-1-Les antioxydants enzymatiques.....	19
2-6-1-1-1-Superoxyde dismutase.....	19
2-6-1-1-2-Catalase.....	19
2-6-1-1-3-Glutathion peroxydase.....	19
2-6-1-1-4-Glutathion réductase (GR).....	20
2-6-1-1-5-Glutathion S-transférase (GST).....	20
2-6-1-2-Les antioxydants non enzymatique.....	20
2-6-1-2-1-Les antioxydants liposoluble.....	20
2-6-1-2-1-1-La vitamine E.....	20
2-6-1-2-1-2-Les caroténoïdes.....	20
2-6-1-2-2-Les antioxydants hydrosolubles.....	21
2-6-1-2-2-1-Le glutathion.....	21
2-6-1-2-2-2-La vitamine C.....	21
2-6-1-2-2-3-Les polyphénols.....	21
2-6-1-2-3-Les oligoéléments.....	21
2-6-1-2-3-1-Le sélénium.....	21
2-6-1-2-3-2-Le cuivre.....	21
2-6-1-2-3-3-Le zinc.....	21
2-6-1-2-3-4-Le magnésium.....	22
2-6-1-2-3-4-Le manganèse.....	22

### **Chapitre III : Plantes médicinales (ail et gingembre)**

-Introduction sur les plantes médicinaux.....	23
3-1- Définition de l'ail .....	25
3-2- Origine de l'ail.....	26
3-3Généralités.....	27
3-3-1-Position systématique.....	27
3-3-2-Composition chimique.....	28
3-3-3-Les produits naturels.....	28
3-3-3-1- L'aliine.....	28
3-3-3-2-Les peptides glutamylcystéine.....	28
3-4- Effets médicinaux des principes actifs.....	28
3-4-1- Effets antioxydants.....	29
3-4-2- Effets anti-infectieux.....	29
3-4-3- Protection cardiovasculaire.....	30
3-4-4- Effets anti cancérigènes.....	30
4-1- Historique du gingembre.....	31
4-2-Description botanique du gingembre.....	31
4-3-Généralité .....	31
4-3-1-Classification de gingembre .....	31
4-4-Culture et production du gingembre.....	32
4-5-Compositions chimiques et molécules bioactives .....	33
4-6-Propriétés pharmacologiques du gingembre .....	34

### **PARTIE PRATIQUE**

#### **Chapitre I : Matériels et méthodes**

1-Matériel végétal et biologique et conditions d'élevage.....	35
2- Protocole expérimental.....	35
3-. Sacrifices et prélèvements des organes.....	36
3- 1-prélèvement sanguin.....	36
3-2-Prélèvement des organes.....	36
4- Dosage Biochimiques.....	38
4-1- Dosage du glucose.....	38
4-2- Dosage du cholestérol.....	39

4-3- Dosage des triglycérides...	40
4-4- Dosage des lipides totaux.....	42
4-5- Dosage des protéines totales.....	43
4-6- Dosage d'albumine .....	44
4-7- Dosage de la créatinine.....	45
4-8- Dosage de l'urée.....	46
4-9- Dosage de l'acide urique.....	47
4-10- Dosage d'Alanine aminotransférase (ALAT/TGP).....	49
4-11- Dosage d'Aspartate aminotransférase (ASAT/TGO).....	50
4-12- Dosage de la phosphatase alcaline (PAL).....	51
4-13- Dosage de la bilirubine total et directe.....	52
5- Dossage les paramètres du stress oxydatif	
5-1- Préparation de l'homogénat.....	52
5-2- Dosage du glutathion.....	53
5-3- Dosage des protéines.....	54
5-4- Dosage de l'activité enzymatique du glutathion peroxydase (GSH-Px).....	55
5-5- Dosage de l'activité enzymatique de la catalase.....	55
5-5- Dosage de l'activité enzymatique de la SOD .....	56
5-6- Dosage de l'activité enzymatique de la CAT .....	57
5-7- Dosage de l'activité non enzymatique MDA.....	58
6- Dosage des paramètres hématologiques .....	47
7- L'étude histologique.....	59
8- Exploitation statistique des résultats.....	59

## **Chapitre II : Résultats**

1- Effet du traitement sur le poids corporel des rats .....	62
2-Effet du traitement sur la consommation alimentaire et l'eau de boisson .....	63
3-Effet du traitement sur les poids absolus et relatifs du foie et des reins.....	64
4- Effet du traitements sur les paramètres hématologiques.....	66
5- Effet du traitement sur la glycémie .....	70
6- Effet du traitement sur la fonction hépatique.....	71
7- Effet du traitement sur la fonction rénale .....	75
8-Effet du traitement sur le profile lipidique.....	76
9- Effet du traitement sur les paramètres de stress oxydant.....	74
10-L'étude histologique de foie et des reins .....	78
<b>Chapitre III: Discussion .....</b>	<b>88</b>
<b>CONCLUSION .....</b>	<b>97</b>
<b>PERSPECTIVE.....</b>	<b>98</b>
<b>RÉFÉRENCES BIBLIOGRAPHIQUES.....</b>	<b>99</b>

## LISTE DES ABREVIATIONS

**Gi** : Ginger

**AFSSA**: Agence Française de sécurité sanitaire des aliments

**Cu/Zn-SOD**: Superoxyde dismutase.

**DL50**: Doses létales 50

**EOA**: Espèce Oxygénée Activée

**GSAC**: -glutamyl-S-propylcystéine

**GSMC**: -glutamyl-S-methylcystéine

**GSPC**: -glutamyl-S allylcystéine

**CCMH**: Concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

**TGMH**: Teneur globulaire moyenne en hémoglobine

**VGM**: volume globulaire moyenne

**WBC**: Nombre des globules blancs.

**RBC**: Nombre des globules rouges.

**HT**: Taux d'hématocrite.

**PLT**: la quantité des plaquettes.

**ERO**: Espèces Réactives de l'Oxygène

**ATSDR**: Agency for Toxic Substances and Disease Registry

**MDA**: Malonaldialdéhyde

**LPL**: Lipoprotéine lipase

**DMSO**: Dimethylsulfoxyde

**Ni**: Nickel

**RL**: Radical libre

**ROS**: Reactive Oxygen Species

**HbA**: hémoglobine

**LDL**: lipoprotéine de basse densité (Low Density Lipoprotein)

**Mn-SOD**: superoxyde dismutase associée au manganèse

**NADPH, H<sup>+</sup>** : nicotinamide adénine dinucléotide phosphate réduit.

**TBA**: acide thiobarbiturique

---

## RESUME

Le but de ce travail est d'étudier les effets protecteurs possibles de la supplémentation en l'ail (2%) et le gingembre (2%) sur certains paramètres biochimiques et hématologiques d'une part, et d'autre part sur le system antioxydant chez des rats exposé au sulfate de nickel ( $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) à 800 mg/L pendant trois semaines. Selon les résultats obtenus, il y a eu une diminution de poids corporel, de l'apport alimentaire et de la consommation d'eau, ainsi qu'une augmentation des poids relatifs et absolus du foie et des reins chez les rats contaminés au nickel. La supplémentation de l'ail et du gingembre a restauré le poids corporel, l'apport alimentaire et la consommation d'eau, ainsi qu'une diminution des poids relatifs et absolus du foie et des reins. Les résultats indiquent également des changements dans les paramètres biochimiques, caractérisés par une augmentation de la concentration sérique du glucose, des lipides totaux, des triglycérides, du cholestérol, de l'urée, de la créatinine, de l'acide urique, de la bilirubine et des activités enzymatiques, y compris le glutamate-pyruvate-transaminase (GPT), le glutamate-oxalo-acétate-transaminase (GOT) et la phosphatase alcaline (ALP). Tandis que, les concentrations de protéines totales et d'albumine dans le sérum ont diminué. De plus, une diminution de taux de glutathion (GSH), de glutathion peroxydase (GSH-Px), de catalase (CAT) et de superoxyde dismutase (SOD) et un niveau élevé de MDA (malondialdéhyde) dans le foie et les reins d'animaux contaminés au nickel ont été observés. Toutes ces variations de paramètres biochimiques ont été confirmées par les observations histopathologiques du foie et des reins; dégénérescence étendue des hépatocytes avec nécrose, inflammation, présence de débris cellulaires dans une veine centrale et vacuolisation cytotologique et dégénérescences tubulaires avec nécrose rénale. Les indices hématologiques ont montré que le nombre de globules rouges, la concentration d'hémoglobine, le pourcentage d'hématocrite, le nombre de plaquettes diminuaient et le nombre de globules blancs augmentait. La supplémentation de l'ail et du gingembre a amélioré la fonction hépatique, rénale, hématologique et le profil lipidique. L'atténuation des paramètres du statut antioxydant est démontrée après l'association avec l'ail et le gingembre et les études histologiques ont confirmé les résultats biochimiques. En conclusion, la présente étude a indiqué que le nickel avait un effet toxique sur l'organisme et la supplémentation en ail et en gingembre a réduit cette toxicité. De plus, les résultats ont indiqué que l'administration d'ail et de gingembre ensemble était plus efficace que chaque épice seule.

**Mots Clés :** nickel, l'ail, gingembre, rats, paramètres hématologiques, system antioxydant.

---

---

## ABSTRACT

The aim of this work was to study the possible protective effect of garlic (2%) and ginger (2%) supplementation on biochemical and hematological parameters in one hand and the antioxidant system on the other hand in rats exposed to nickel sulfate ( $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) 800 mg/L for three weeks. According to the results, which have been obtained, there was a reduction in body weight, food intake and water consumption, along with an increase of the absolute and relative of liver and kidney weights in nickel intoxicated rats. However, supplementation of garlic and ginger to the diet restored body weight, food intake and water consumption, along with a reduction of the absolute and relative of liver and kidney weights. The findings indicated also changes in biochemical parameters, which were characterized by an increase of glucose, total lipids, triglycerides, cholesterol, urea, creatinine, uric acid, bilirubine and enzymes activities including glutamate-pyruvate-transaminase (GPT), glutamate-oxalo-acétate-transaminase (GOT) and alkaline phosphatase (ALP). Whereas, the concentrations of total proteins and albumin in serum were diminished. Furthermore, a decline of glutathione (GSH) level, glutathione peroxidase (GSH-Px), catalase (CAT), and superoxide dismutase (SOD) activities and high level of MDA (malondialdehyde) in liver and kidney of animals contaminated with nickel were noticed. All these biochemical parameters variations were confirmed by liver and the kidney histopathological observations; extensive degeneration of hepatocytes with necrosis, inflammation, the presence of cellular debris within a central vein and cytological vacuolization and tubular decays with necrosis in kidney. The hematological indices showed that the red blood cells count, heamoglobin concentration, haematocrit percentage, platelets count were decreased and white blood cells count was increased. However, the administration of garlic and ginger restored most the previous mentioned parameters. Supplementation of garlic and ginger to the diet restored hepatic, renal, hematological and lipid markers to near-normal values. Amelioration of antioxidant status parameters were also demonstrated after garlic and ginger in association and the histological findings confirmed the biochemical results. In conclusion, the present study indicated that nickel had a toxicity effect on the organism and the supplementation of garlic and ginger reduced this toxicity. Moreover, the findings indicated that the administration of garlic and ginger together was more efficacy than each spice alone.

**Key words:** nickel, garlic, ginger, rats, hematological parameters, antioxidant system.

## المخلص

الهدف من هذا العمل هو دراسة التأثير الوقائي المحتمل للثوم (2%) والزنجبيل(2%) على المؤشرات البيوكيميائية والدموية من جهة والنظام المضاد للأكسدة من ناحية أخرى عند الجرذان المعرضة لسلفات النيكل ( $\text{NiSO}_4 \cdot 6\text{H}_2\text{O}$ ) 800 ملغ/ل لمدة ثلاثة أسابيع. وفقا للنتائج المتحصل عليها، كان هناك انخفاض في وزن الجسم وتناول الطعام واستهلاك الماء، إلى جانب زيادة في الوزن الحقيقي والنسبي لأوزان الكبد والكلى في الفئران المعرضة للنيكل. المزج بين الثوم والزنجبيل أدى إلى زيادة في وزن الجسم وتناول الطعام واستهلاك الماء، إلى جانب انخفاض في الوزن الحقيقي والنسبي لأوزان الكبد و .

أشارت النتائج أيضا إلى التغيرات في المعايير البيوكيميائية، والتي تميزت بزيادة تركيز الجلوكوز، الليبيدات الكلية، الغليسيريدات الثلاثية، الكوليسترول، اليوريا، الكرياتينين، حامض اليوريك، مادة البيلوربين، والإنزيمات بما في ذلك الإنزيم الناقل للأمين (GPT)، الإنزيم الناقل للأمين (GOT) و الفوسفاتاز القلوي (ALP). بينما كان هناك إنخفاض في تركيز البروتينات الكلية و الألبومين في المصل. علاوة على ذلك، لوحظ انخفاض في مستوى الجلوتاثيون (GSH) ونشاط كل من إنزيم المؤكسد للجلوتاثيون (GSH-Px)، الكاتالاز (CAT) و الإنزيم المؤكسد ل فوق أوكسيد الهيدروجين (SOD) كما لوحظ ارتفاع البيروكسيدات الليبيدية (MDA) في الكبد والكلى عند الحيوانات المعرضة للنيكل. تم تأكيد جميع هذه التغيرات في المعايير البيوكيميائية عن طريق الدراسة النسيجية للكبد و الكلى بحيث لوحظ إحتقان واسع النطاق للخلايا الكبدية مع النخر والالتهاب ووجود الحطام الخلوي داخل الوريد المركزي والانفجار الخلوي والانحلال الأنبوبي مع نخر في الكلى. أظهرت دراسة المؤشرات الدموية أن هناك انخفاض في عدد خلايا الدم الحمراء، تركيز الهيموجلوبين، نسبة الهيماتوكريت، عدد الصفائح الدموية بينما زيادة في عدد خلايا الدم البيضاء المزج بين الثوم والزنجبيل أدى إلى استعادة المؤشرات الكبدية، الكلوية،الدموية و الدهنية إلى قيمها الشبه الطبيعية ويتضح يا أن تخفيف حدة المؤشرات الحيوية للحالة المضادة تظهر بعد الثوم والزنجبيل والدراسة النسيجية تؤكد النتائج البيوكيميائية.

خلاصة، أشارت الدراسة الحالية إلى أن النيكل كان له تأثير سمي على الكائن الحي، كما أن إضافة الثوم والزنجبيل قللت من هذه السمية. علاوة على ذلك أشارت النتائج إلى أن تناول الثوم والزنجبيل معًا كان أكثر فعالية من كل تابل بمفرده.

**مفتاح الكلمات:** النيكل، الثوم، الزنجبيل، جرذان، المؤشرات الدموية، النظام المضاد للأكسدة.

## LISTE DES FIGURES

Titre	Page
<b>Figure 1:</b> Mécanisme de phagocytose sélective et de dissolution plasmatique des ions Ni <sup>2+</sup> au noyau et réactifs lors de leur entrée dans le noyau	08
<b>Figure 2:</b> La balance d'équilibre entre les systèmes pro et antioxydants	14
<b>Figure 3:</b> Nature de quelques modifications des chaînes latérales d'acides aminés des protéines après attaque radicalaire	16
<b>Figure 4 :</b> Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules	18
<b>Figure 5 :</b> La composition florale de l'ail	25
<b>Figure 6:</b> Allium sativum	26
<b>Figure 7 :</b> Quelques composants bioactifs du gingembre	33
<b>Figure 8:</b> Schéma récapitulatif du protocole expérimental	37
<b>Figure 09:</b> Nombre des globules blancs(WBC), nombre des globules rouges (RBC), Nombre et du taux d'hémoglobine (HB) chez les rats témoins, les traités par l'ail ou/et le gingembre combinée, les contaminés au nickel et les contaminés au nickel et traités par l'ail ou/et le gingembre combinée	67
<b>Figure 10:</b> Taux d'hématocrite (HT), la quantité des plaquettes (PLT), du volume globulaire moyenne (VGM) chez les rats témoins, les traités par l'ail ou/et le gingembre combinée, les contaminés au nickel et les contaminés au nickel et traités par l'ail ou/et le gingembre combinée	68
<b>Figure 11:</b> la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) chez les rats témoins, les traités par l'ail ou/et le gingembre combinée, les contaminés au nickel et les contaminés au nickel et traités par l'ail ou/et le gingembre combinée	69
<b>Figure 12:</b> l'activité enzymatiques de l'aspartate aminotransférase (TGO), de l'alanine aminotransférase (TGP) et d'alcaline phosphatase (ALP) chez les rats témoins, les traités par l'ail ou/et le gingembre combinée, les contaminés au nickel et les contaminés au nickel et traités par l'ail ou /et le gingembre combinée	73
<b>Figure 13 :</b> la teneur hépatique en glutathion (GSH), et le taux du MDA dans le foie chez les rats témoins, les traités par l'ail et le gingembre combinée, les contaminés au nickel et les contaminés au nickel et traités par l'ail et le gingembre combinée	79

<p><b>Figure 14</b> : le glutathion peroxydase (GSH-Px) et l'activité enzymatiques de la catalase (CAT), superoxyde dismutase (SOD) dans le foie chez les rats témoins, les traités par l'ail et le gingembre combinée, les contaminés au nickel et les contaminés au nickel et traités par l'ail ou/ et le gingembre combinée</p>	80
<p><b>Figure 15</b> : la teneur rénale en glutathion (GSH) et le taux du MDA dans le rein chez les rats témoins, les traités par l'ail et le gingembre combinée, les contaminés au nickel et les contaminés au nickel et traités par l'ail et le gingembre combinée</p>	82
<p><b>Figure 16</b> : la teneur rénale en glutathion (GSH) et le taux du MDA, l'activité du glutathion peroxydase (GSH-Px) et la catalase (CAT) et le superoxyde dismutase (SOD) dans le rein chez les rats témoins, les traités par l'ail et le gingembre combinée, les contaminés au nickel et les contaminés au nickel et traités par l'ail ou / et le gingembre combinée</p>	83
<p><b>Figure 17</b>: Coupes histologiques du foie des rats témoins (A), traité par l'ail(B), traité par le gingembre(C) et traité à la combinaison de l'ail ou/et le gingembre(D), des rats contaminé au nickel (E) contaminé et traité par l'ail (F), contaminé et traité par le gingembre (G) et contaminé et traité à la combinaison l'ail ou/et le gingembre (H)</p>	85
<p><b>Figure 18</b>: Coupes histologiques des reins des rats témoins (A), traité par L'ail(B) (B), traité par le gingembre(C) et traité à la combinaison de l'ail et le gingembre(D), des rats contaminé au Nickel (E) contaminé et traité par L'ail (F), contaminé et traité par le gingembre (G) et contaminé et traité à la combinaison l'ail ou /et le gingembre(H)</p>	87

## LISTE DES TABLEAUX

Titre	Page
<b>Tableau 1:</b> Propriétés de nickel	04
<b>Tableau 2:</b> Propriétés physicochimiques des composés de nickel	05
<b>Tableau 3:</b> Classification systématique de l'ail ( <i>Allium sativum</i> )	27
<b>Tableau 4:</b> Classification botanique du gingembre	32
<b>Tableau 5:</b> Les principaux pays producteurs du gingembre	33
<b>Tableau 6:</b> Composition de l'alimentation pour 1 kilogramme d'aliment de l'office National des aliments de Bétale (ONAB) de Béjaïa	35
<b>Tableau 7:</b> Variation du poids corporel en gramme chez les rats témoins, les traités par l'ail ou/et le gingembre combinée, les contaminés au nickel et les contaminés au nickel et traités par l'ail ou/et le gingembre combinée	62
<b>Tableau 8:</b> Variation des taux de consommation journalière de nourriture et d'eau chez les rats témoins, les traités par l'ail ou/et le gingembre combinée, les contaminés au nickel et les contaminés au Ni et traités par l'ail ou/et le gingembre combinée	63
<b>Tableau 9:</b> Variation des poids absolus et relatifs des organes chez les rats témoins, les traités par l'ail ou/et le gingembre combinée, les contaminés au nickel et les contaminés au nickel et traités par l'ail ou/et le gingembre combinée	65
<b>Tableau 10:</b> Variation de la concentration sérique du glucose chez les rats témoins, les traités par l'ail ou/et le gingembre combinée, les contaminés au nickel et les contaminés au Ni et traités par l'ail ou/et le gingembre combinée	70
<b>Tableau 11:</b> Variation de la concentration sérique des protéines totales et de l'albumine, de la bilirubine direct et chez les rats témoins, les traités par l'ail ou/et le gingembre combinée, les contaminés au nickel et les contaminés au nickel et traités par l'ail ou/et le gingembre Combinée	72

<b>Tableau 12:</b> Variation de la concentration sérique de l'urée, de la créatinine et de l'acide urique, et chez les rats témoins, les traités par l'ail ou/et le gingembre combinée, les contaminés au nickel et les contaminés au nickel et traités par l'ail ou/et le gingembre Combinée	75
<b>Tableau 13:</b> Variation de la concentration sérique des lipides totaux, cholestérol, triglycérides chez les rats témoins, les traités par l'ail ou/et le gingembre combinée, les contaminés au nickel et les contaminés au nickel et traités par l'ail ou/et le gingembre combinée	77

---

## Introduction

Le terme métaux lourds, à été introduit historiquement au début du XX<sup>ème</sup> siècle et ne comporté à l'époque que le plomb, le cadmium et le mercure. Depuis, leurs toxicité à été abondamment démontrée ainsi que de nombreux autres métaux appelés "métaux traces" comme par exemple l'étain, le titane et l'aluminium ou le nickel qui peuvent également avoir des effets dévastateurs sur l'organisme quand ils y sont accumulés. Les métaux lourds, de part leur charge positive, réagissent fortement avec les charges négatives des fonctions latérales de certains acides aminés des protéines (**Robson, 2003**). Les métaux lourds sont des polluants engendrés par l'activité humaine qui ont un fort impact toxicologique. Ce sont nombreux, mais on peut citer surtout le nickel, l'arsenic, le cadmium, le plomb et le mercure. Ils ont des impacts sur les végétaux, les animaux et sur l'homme (**Di Benedetto, 1997; Uaf et al., 2017**). Le nickel est un élément naturel de la croûte terrestre, appartenant au groupe VIIIb du tableau périodique. Il était inconnu jusqu'au milieu du XVIII<sup>ème</sup> siècle, quand ses caractéristiques physicochimiques ont été mises en évidence et utilisées plus tard, notamment dans les batteries et les pièces de monnaie. Le nickel a aussi servi pour protéger l'acier contre la corrosion (Nickelage), ou encore comme stabilisant pour les plastiques et comme pigment dans les produits céramiques (**Maniyar et al., 2012; Schaumlöffel, 2012**). Le Nickel est un polluant environnemental potentiellement carcinogène. Il a de ce fait, des impacts néfastes sur les végétaux, les produits de consommations courantes et notamment sur la santé animale et humaine. L'exposition au nickel peut provoquer des effets toxiques sur de nombreux tissus en l'occurrence les reins, le foie, les poumons, et sur l'hématopoïèse, la reproduction et sur le développement (**Mouffok, 2008; Sun et al., 2016**). Les antioxydants ont fait l'objet de nombreux travaux expérimentaux, qu'ils soient ingérés dans l'alimentation ou sous forme de compléments. En l'état actuel des connaissances, l'apport d'antioxydants par l'alimentation peut être considéré comme favorable à la santé (**Tanguy et al., 2009**). Depuis longtemps, les humains ont toujours utilisé les plantes pour se nourrir, se parer et se soigner. Toutefois, l'emploi des plantes médicinales a connu un rapide déclin avec l'avènement de la médecine scientifique et l'apparition des médicaments modernes. Mais, à cause des effets indésirables de ces derniers, les gens se tournent de nouveau vers les plantes médicinales (**Gião et al., 2010**). L'ail (*Allium sativum*) est l'une des plus anciennes plantes qui a été utilisée depuis plus de 400 années comme condiment ou aliment ou en médecine. Ses propriétés antibactériales, antimicrobiennes et antiseptiques datent bien avant le début de l'histoire humaine (**Choi et al., 2007; Nejad et al., 2014**). L'ail et ses constituants bioactifs jouent des effets thérapeutiques tels que diminuait le risque des maladies cardiovasculaires

---

(l'hypercholestérolémie, anticoagulantes et anti hypertensif) (**Krishnaraju et al., 2006; Shouk et al., 2014; Sobenin et al., 2019**). Le gingembre (*Zingiber officinale*) a été utilisé aussi comme épice pour plus de 2000 ans. Le rhizome de gingembre est connu pour sa contribution à la nourriture et dispose d'un potentiel antioxydant (**Awe et al., 2013**). Aujourd'hui, les pharmacopées de différents pays utilisent l'extrait du gingembre pour de nombreuses applications thérapeutiques (**Minaiyan et al., 2006; Khandouzi et al., 2015**). Dans ce contexte notre étude tend à mettre en évidence l'effet combiné de la supplémentation de l'ail (*Allium sativum*) et le gingembre contre la toxicité du nickel chez les rats Wistar, l'objectif est : L'appréciation de la toxicité du nickel à travers le dosage de quelques paramètres biochimiques :du glucose, des triglycérides, du cholestérol, des lipides totaux ,de la bilirubine, les activités des transaminases (GOT, GPT), de l'ALP sérique, de l'urée, de l'acide urique, de la créatinine et protéine totale et bilirubine et des paramètres hématologiques, paramètres antioxydantes (GSH-Px, CAT, GSH-,SOD,MDA) et une étude histologique sur le foie et le rein est effectuée chez des rats femelles de souche Wistar.

Ce travail comporte deux parties :

- ✓ La première partie est une étude bibliographique, consacrée au nickel, le stress oxydatif et les plantes (l'ail, gingembre).
- ✓ La deuxième partie décrit le matériel et les méthodes utilisées lors du travail expérimental et les résultats obtenus, la discussion et la conclusion et la perspective.

## Chapitre I : Le nickel

### 1-1- Généralités et histoire du nickel :

Le nickel (Ni) est un élément chimique métallique blanc argenté symbole Ni et numéro atomique 28. Il a la structure électronique  $[\text{Ni}] 4s^2 3d^8$ , et il fait partie des éléments de transition qui se trouvent dans la classe *d* du tableau périodique. Pendant plusieurs milliers d'années, le nickel fut utilisé dans les pièces de monnaie sous forme d'alliages nickel-cuivre, mais il ne fut considéré comme un élément à part entière qu'à partir de 1751, lorsque le chimiste suédois Axel Frederic Crönstedt l'isola à partir du minerai de nicolaïte (NiAs) (Schaumlöffel, 2012). Dans la nature, le nickel se trouve dans l'air, l'eau et les aliments pollués. Il provient des rejets industriels, des poissons contaminés par l'eau de mer, de la circulation urbaine, des végétaux qui se trouvent à proximité des sources d'émissions volcaniques et des raffineries, du talc, du tabac. Les gens les plus contaminés sont les garagistes, les fumeurs et certains professionnels exposés (Siversten et al., 1998). Le nickel est une substance que l'on retrouve dans le milieu naturel, essentiellement dans les minerais sulfurés extraits des sous-sols et dans les minéraux silicatés se trouvant en surface dans l'environnement, le nickel est surtout combiné à l'oxygène (oxyde) et au soufre (sulfures). La croûte terrestre contient environ 0.9% de nickel dans les minerais sulfurés, arséniures, antimoniures, oxydés et silicatés. De plus, le nickel est présent dans l'air, dans les particules en suspension, après avoir été rejeté par des activités humaines ou des phénomènes naturels, comme les éruptions volcaniques, les incendies de forêts et les météorites provenant de la haute atmosphère (Duke, 1980).

### 2- Propriétés physicochimiques du nickel

Le nickel est présent dans la nature en tant que constituant trace d'une grande variété de minéraux, particulièrement ceux qui contiennent beaucoup de fer et de magnésium comme l'olivine et les pyroxènes (Avias, 1972; CIRC, 1990) (tableau 1,2).

Le nickel existe sous 4 formes principales :

- ✓ composés inorganiques et hydrosolubles : (sulfates et les chlorures de nickel).
  - ✓ composés organiques et insolubles dans l'eau, nickel carbonyle  $\text{Ni}(\text{CO})_4$
  - ✓ composés inorganiques et insolubles dans l'eau : oxydes de nickel.
-

✓ nickel élémentaire et ses alliages (Sunderman et al., 1987; Haber et al., 2000).

**Tableau 1 : Propriétés de nickel (Cotton et Wilkinson, 1988; Nieboer et al., 1988)**

Symbole chimique	Ni
Numéro atomique	28
Masse atomique	58,71
Structure cristalline	cubique à face centrée (a = 0,352 nm)
Densité (à 20 °C)	8,902 g/cm <sup>3</sup>
Température de fusion	1452 °C
Température d'ébullition	2732 °C
Résistivité électrique à 20 °C	6,9 μ ohm.cm
Conductibilité thermique à 0-100 °C	90,9 W / (m.K)
Configuration électronique	[2, 8,8] 3d <sup>8</sup> 4s <sup>2</sup>
Isotopes	de 56 à 66

Tableau 2 : Les composés de nickel (krik, 1981).

	Formule Numéro CAS*	Masse molaire	Point de fusion °C	Point d'ébulli- tion °C sous p. atm.	Densité g/cm <sup>3</sup>	Solubilité
Nickel métal	Ni 7440-02-0	58,69	1 455	2 730	8,9	Insoluble dans l'eau et dans les solvants organiques. Se dissout lentement dans les acides forts.
Oxyde de nickel	NiO 1313-99-1	74,69	1 984	—	6,67	Pratiquement insoluble dans l'eau (de l'ordre de 0,1 mg/100 ml à 20 °C). Soluble dans les acides et dans l'ammoniaque.
Hydroxyde de nickel	Ni(OH) <sub>2</sub> 12054-48-7	92,70	230 déc.	—	4,15	Très peu soluble dans l'eau (de l'ordre de 10 mg/100 ml à 20 °C). Soluble dans les acides et dans l'ammoniaque.
Carbonate de nickel	NiCO <sub>3</sub> 3333-67-3	118,72	déc.	—	2,6	Très peu soluble dans l'eau (de l'ordre de 10 mg/100 ml à 20 °C). Soluble dans les acides.
Carbonate basique de nickel hydraté	2NiCO <sub>3</sub> · 3Ni(OH) <sub>2</sub> · 4H <sub>2</sub> O 65405-96-1	587,57	déc.	—	—	Insoluble dans l'eau. Soluble dans les acides et dans l'ammoniaque.
Chlorure de nickel hexahydraté	NiCl <sub>2</sub> · 6H <sub>2</sub> O 7718-54-9	237,69	—	—	—	Très soluble dans l'eau (254 g/100 ml à 20 °C). Soluble dans l'éthano et dans l'éthylèneglycol.
Nitrate de nickel hexahydraté	Ni(NO <sub>3</sub> ) <sub>2</sub> · 6H <sub>2</sub> O 13138-45-9	290,79	56,7	136,7	2,05	Très soluble dans l'eau (238 g/100 ml à 0 °C). Soluble dans l'éthanol et dans l'éthylèneglycol.
Sulfate de nickel hexahydraté	NiSO <sub>4</sub> · 6H <sub>2</sub> O 7786-81-4	262,84	1r.53,3	-6H <sub>2</sub> O à 103	2,07	Facilement soluble dans l'eau (65 g/100 ml à 0 °C). Soluble dans l'éthanol et le méthanol.

### 3- Principales sources d'exposition du nickel

Les composés du nickel sont présents sous forme particulière dans l'atmosphère, excepté le nickel tétracarbonyle qu'on trouve exclusivement en phase vapeur. Le nickel est un des constituants des poussières en suspension dans l'atmosphère. Sa concentration est de l'ordre de 0,03% (en relation avec la composition de la croûte terrestre) (INERIS, 2006). L'un des aliments les plus riches en nickel est le chocolat. Viennent ensuite les fruits, les

légumes secs, les noix et les céréales (**Lauwerys, 2003**). Selon l'Agence Française de sécurité sanitaire des aliments (AFSSA); la cuisson des aliments dans l'acier inoxydable pourrait également être une source de nickel.

#### **4- Utilisations du nickel**

Comme de nombreux autres métaux, les applications du nickel à l'état pur sont beaucoup moins importantes que celles sous formes d'alliage avec d'autres composants (**Sunderman, 2001**). Ainsi, le nickel est utilisé pour la fabrication de plus de 300 000 produits répartis entre les secteurs industriels, militaires, des transports, de la marine, de l'architecture et des produits destinés au public (**Mouffok, 2008**). Le principal secteur d'utilisation du nickel correspond aux aciers inoxydables (62%) (**Chiffoleau, 2001**). Il entre également dans la composition de nombreux alliages en raison de ses caractéristiques de dureté et de résistance à la corrosion (12%). Les autres formes d'utilisation sont les traitements de surfaces (10%), les batteries nickel-cadmium et les catalyseurs nickel-aluminium (**Caplat, 2001**). De plus l'exploitation minière, la fonte, l'affinage de métaux, la production d'alliages et le recyclage de métaux, le nickel et ses principaux composés sont utilisés dans une vaste gamme d'applications industrielles dans les secteurs de la fabrication d'automobiles et de la construction navale ainsi que dans les industries électrique, pétrolière, alimentaire et chimique. Le nickel est également employé dans la production d'alliages non ferreux utilisés par exemple dans la fabrication des pièces de monnaie, d'outils, de bijoux, d'ustensiles de cuisine. De plus, cet élément est utilisé dans la fabrication des pigments minéraux pour métaux et céramiques ainsi que pour réaliser des revêtements électrolytiques des métaux (Nickelage) (**Kirk, 1981**).

#### **5- Toxicocinétique du nickel**

##### **5-1-1-Absorption**

En cas d'exposition professionnelle, la principale voie de pénétration dans l'organisme est l'absorption par voie respiratoire. Le dépôt, la rétention au niveau du tractus respiratoire et l'absorption du nickel après inhalation dépendent des caractéristiques physico-chimiques des particules inhalées. La solubilité et la taille géo-dynamique des particules étant des facteurs déterminants. Chez l'homme, environ 20% à 35 % du nickel déposé au niveau des poumons sont absorbés. Le reste est expectoré, ingéré ou alors retenu au niveau du tractus respiratoire (**Delemotte et al., 2001**).

---

## 5—1-2-- Distribution

Le nickel est distribué dans l'organisme par voie sanguine sous forme liée à l'albumine au niveau d'un résidu histidine. Les plus fortes concentrations du nickel sont atteintes dans les reins, le foie et les poumons, autres organes tels que la rate, le cerveau, le cœur et les testicules peuvent aussi accumuler le métal à une ampleur beaucoup moindre (INERIS, 2006).

## 5-1-3-Elimination

L'élimination du nickel est principalement rénale (90%) alors qu'une partie disparaît dans les selles, la salive et la sueur (Diamond et al., 1998). Après administration intrachéale, la voie d'élimination du nickel chez les rats dépend de la solubilité des composés. Pour les composés solubles (chlorure, sulfate), environ 70% de la dose administrée est excrétée dans l'urine en 3 jours. Pour les composés moins solubles (oxyde, sulfure de nickel), une grande partie de la dose est excrétée dans les fèces (Ho et Furst, 1973; ATSDR, 1997).

## 5-1-4-Capture cellulaire du nickel

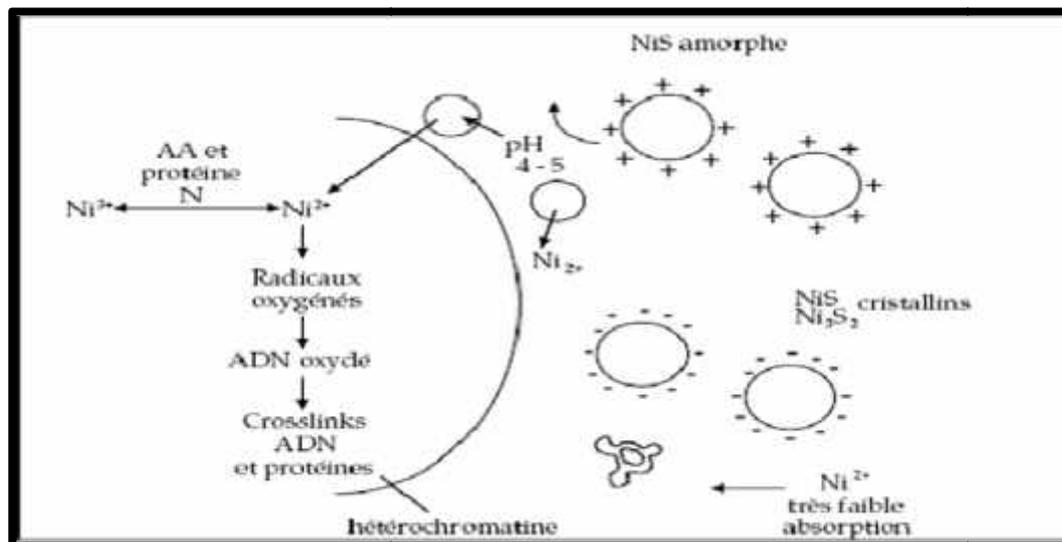
Le nickel pénètre dans les cellules par l'intermédiaire de trois différents mécanismes à savoir,

- La capture via les systèmes de transport des ions métalliques.
- Par diffusion des composés du nickel lipophile à travers la membrane.
- Par phagocytose, alors que les solubles ne sont pas phagocytés mais pénètre dans la cellule par les systèmes de transport ou par diffusion membranaire (Mouffok, 2008).

## 5-1-5-Le mécanisme d'action du nickel

Une fois entré dans la cellule, les effets du nickel dépendent de sa solubilisation et des doses présentes d'ions  $Ni^{2+}$  (Costa et al., 1981). La capacité de captage par les cellules est directement corrélée à la capacité des dérivés du nickel à élever les taux intracellulaires. Les structures cristallines de NiS sont accumulées dans les vacuoles cytoplasmiques en périphérie du noyau où il se produit une acidification progressive avec dissolution puis relargage de  $Ni^{2+}$  à la périphérie du noyau où ont lieu des interactions préférentielles avec les régions hétérochromatiques. Il se forme alors des complexes ADN- protéines et des cassures de brins (Figure1) (Snow et Costa, 1998). Une autre interaction est l'inhibition de la transcription des

gènes suppresseurs de tumeurs consécutive à la méthylation de l'ADN et aux modifications structurales de la chromatine (Lee et al., 1995).



**Figure 1:** Mécanisme de phagocytose sélective et de dissolution plasmatique des ions Ni<sup>2+</sup> au noyau et réactifs lors de leur entrée dans le noyau (Snow et Costa, 1998).

## 5-2- Toxicité aiguë du nickel

### 5-2-1- Etude chez l'homme

La toxicité aiguë se décompose en deux phases : immédiate et retardée. La symptomatologie immédiate se manifeste par des maux de tête, des vertiges, des nausées, des vomissements, de l'insomnie et de l'irritabilité. Elle est suivie d'une période asymptomatique avant le début de la phase retardée. Celle-ci est essentiellement pulmonaire avec des douleurs constrictives dans la poitrine, une toux sèche, une dyspnée, une cyanose, une tachycardie, des symptômes gastrointestinaux occasionnels, une sudation et des perturbations visuelles. La symptomatologie ressemble à une pneumonie virale (INERIS, 2006). Un décès par syndrome de détresse respiratoire a été observé chez une personne qui pulvérisait du nickel lors d'un procédé de soudure sans porter d'équipement de protection (Rendall et al., 1994). La mort est survenue 13 jours après l'exposition de 90 minutes à une concentration estimée de nickel métallique de 382 mg/m<sup>3</sup> (taille des particules inférieure à 1,4 µm). Un cas de décès d'un enfant de 2 ans et demi a été rapporté après une absorption des cristaux de sulfate de nickel estimée à 250 mg/kg (Mouffok, 2008). Une intoxication par le nickel a été décrite chez 23 insuffisants rénaux dialysés, suite à une contamination du liquide de dialyse par 250 µg de nickel/l, comportant des nausées, une asthénie, des vomissements, des céphalées, et des

palpitations, avec une réversibilité totale des troubles après 3 à 13 heures (**Weischer et al., 1980**). Un certain nombre d'études ont également démontré des effets dermiques chez les populations sensibilisées suite à l'ingestion de nickel (**Haber et al., 2000**).

### **5-2-2- Etude chez l'animal**

Chez 28 rats soumis par inhalation à une exposition unique de 36,5 mg de nickel/m<sup>3</sup> (sous forme de sulfate) pendant 2 heures, quatre morts ont été observés dans les deux jours suivant l'exposition (**Hirano et al., 1994**). Des hémorragies sévères des poumons ont été observées chez les rats décédés. Une augmentation de la susceptibilité aux infections à streptocoques a été observée chez des souris exposées à 0,46 mg de nickel/m<sup>3</sup> (sous forme de chlorure ou de sulfate) pendant 2 heures (**Adkins et al., 1979**). Après un test de provocation avec des streptocoques, le taux de mortalité était environ 20 % supérieur chez les souris exposées au nickel par rapport aux témoins. Les composés solubles du nickel apparaissent plus toxiques que les composés peu solubles après exposition orale aiguë. Les principaux signes observés incluent :

- Des troubles rénaux (rat, souris et chien).
- Des effets cardiovasculaires, gastro-intestinaux, hématologiques et hépatiques (rat).
- Une atteinte pulmonaire (chien et rat).
- Des troubles neurologiques (rat) (**ATSDR, 2005**).

### **5-3-Toxicité chronique du nickel**

#### **5-3-1-Effets du nickel sur l'organisme**

Un certain nombre d'études chez l'homme et chez l'animal suggèrent que l'exposition aux sels de nickel entraîne l'apparition d'effets systématiques sur les reins, le foie, les poumons, la mortalité néonatale et des effets sur le système immunitaire. Le rein et les poumons constituent les principaux organes cibles tant chez l'animal que chez l'homme (**Ambrose et al., 1976; Dieter et al., 1988; Vyskocil et al., 1994**).

#### **5-3-2-Effet du nickel sur le poids corporel**

Chez les rats mâles et femelles, le chlorure de nickel administré dans l'eau de boisson provoque une chute significative du poids corporel (**Weischer et al., 1980**). De même Chez les souris femelles et les chiens exposés au sulfate de nickel par gavage une chute du poids corporel est observée (**Ambrose et al., 1976**).

### 5-3-3- Effets du nickel sur le foie et les reins

Chez le rat, l'intoxication par le nickel témoigne d'une dégénérescence des hépatocytes. Ainsi, le sulfate de nickel administré par voie cutanée ou orale provoque chez le rat des effets hépatiques qui se traduisent par un gonflement des hépatocytes (à 15 jours), une nécrose focale et une vacuolisation (à 30 jours) accompagnés d'une augmentation de l'activité enzymatique du foie notamment l'alanine aminotransférase (ALAT) et l'aspartate aminotransférase (ASAT), une augmentation du taux des lipides peroxydases et de la bilirubine (Sunderman et al., 1988; Pardeep et al., 2004; Pari et Prasath, 2008). Les lésions rénales se traduisent par une augmentation de la protéinurie tubulaire (excrétion des protéines de faible masse molaire) pouvant évoluer vers des dommages glomérulaires avec une forte diminution de l'efficacité de la filtration glomérulaire se caractérisant par une excrétion urinaire de protéines de grande masse molaire, une augmentation de l'excrétion urinaire de glucose, d'acides aminés, de calcium et réduction de la capacité de concentration des reins. Le nickel inhibe aussi la réabsorption de calcium en bloquant un canal calcique situé dans le tubule distal, et cela conduit à une hypercalcinurie et à la formation d'un caillot (Patel et al., 2012; Schaumlöffel, 2012).

De plus, chez les rats mâles et chez les souris, le sulfate de nickel administré dans l'eau de boisson provoque une chute du poids du foie (Obone et al., 1999). Le hamster traité par le nickel par voie sous cutanée montre une augmentation de l'ATPase  $Mg^{2+}$ , de la phosphatase acide et du glucose 6 phosphate (Mathur et Cupa, 1994). Alors qu'une augmentation du poids du foie est observée chez des chiens exposés pendant deux ans au sulfate du nickel (Ambrose et al., 1976).

### 5-3-4- Effets cutanés :

Certains sels de nickel sont irritants; c'est en particulier le cas du chlorure et du sulfate. Les dermatoses allergiques au nickel sont très fréquentes chez les ouvriers exposés et dans la population générale. En Europe, on estime qu'environ 10% des femmes et a 2 % des hommes sont sensibilisés au nickel. Environ 10 % des eczémas des mains sont des eczémas au nickel. Chez les hommes, les eczémas au nickel sont habituellement professionnels; chez les femmes, ce sont les contacts cutanés répétés avec des bijoux fantaisie, des boutons ou des parties métalliques d'accessoires vestimentaires qui sont les causes les plus fréquentes de sensibilisation. Chez les sujets sensibilisés, des doses très faibles ( $3\mu g/cm^3$ ) sont suffisantes pour produire une poussée; celles-ci peuvent également résulter de

---

l'ingestion d'aliments contenant du nickel ou de la diffusion du métal à partir d'une prothèse. Il importe donc de pouvoir détecter le nickel dans les objets de la vie ordinaire des personnes allergiques; c'est ce que permet le test au méthylglyoxime: une coton tige imbibée d'une solution alcoolique à 1% de diméthylglyoxime et d'une goutte d'ammoniaque à 10 % est frotté sur l'objet suspect; il se colore en rose si ce dernier contient du nickel (**Sunderman et al., 2001**).

### **5-3-5-Effets du nickel sur le système immunitaire**

Chez 38 travailleurs exposés au nickel (composé non précisé), une augmentation significative des IgG, IgA et IgM et une diminution significative des IgE (**Benson et al., 1990**). Par ailleurs, une augmentation significative d'autres protéines sériques pouvant être impliquées dans l'immunité à médiation cellulaire ( 1-antitrypsine, 2- macroglobuline, céruloplasmine) a été observée. Ces modifications suggèrent que le système immunitaire a été stimulé par l'exposition au nickel (**Smialowicz et al., 1985; Dieter et al., 1988**).

### **5-3-6- Effets du nickel sur l'appareil respiratoire**

Les études chez l'homme et l'animal indiquent que le système respiratoire est la cible principale de la toxicité du nickel. Le nickel qui parvient au niveau pulmonaire a tendance à persister au niveau des poumons. La rétention dépend notamment de la solubilité des composés et du captage cellulaire. La muqueuse nasale peut retenir du Ni pendant de nombreuses années (**Torjussen et al., 1979**). Les formes insolubles, après phagocytose par les macrophages, peuvent générer des quantités très importantes d'espèces réactives de l'oxygène, surtout avec le sous-sulfure  $Ni_3 S_2$  (**Zhong et al., 1990; Huang et al., 1994**). L'activité ciliaire des voies respiratoires supérieures a été réduite chez des hamsters et des souris exposés pendant 2 heures à du dichlorure de nickel en aérosol (**Adalis et al., 1978; Gardner, 1980**). Des changements histopathologiques par des dommages aux poumons (congestion, inflammation, fibrose et œdème) ont été notés chez des rats et des souris exposés au sulfate du nickel hexahydraté pendant 12 jours (**Benson et al., 1987; Dunnick et al., 1988**). Parmi les effets observés dans les voies respiratoires, on compte une inflammation des poumons accompagnée d'une pneumonie nécrosante, d'une augmentation du nombre de macrophages alvéolaires chez les souris, une dégénérescence de l'épithélium respiratoire chez les rats et une atrophie de l'épithélium olfactif chez les deux espèces, et une augmentation du nombre des ganglions lymphatiques pulmonaires (**Wehner et al., 1981; Dunnick et al., 1989; Haley et al., 1990**).

---

Par ailleurs, chez des rats exposés à du monoxyde de nickel pendant 4 mois, il s'est produit une augmentation importante, liée à la dose, du nombre de granulocytes et de lymphocytes dans les poumons ainsi qu'une augmentation de la taille des macrophages et du nombre de macrophages possédant plus d'un noyau (**Spiegelberg et al., 1984; Takenaka et al., 1985; Glaser et al., 1986; Haratake et al., 1992**).

#### **5-3-7- Cancérogénicité du nickel**

Les particules de nickel sont connues comme cancérigènes chez de nombreux animaux; elles peuvent induire des transformations morphologiques des systèmes cellulaires, des aberrations chromosomiques (**Lin et Costa, 1994**). Le nickel est un cancérigène responsable de certains cancers du poumon en milieu professionnel chez l'homme et l'animal. C'est principalement l'inhalation des composés solubles qui est associée avec le risque le plus élevé de cancer des voies aériennes. En 1990, le nickel et les composés du nickel ont été classés par le Centre International de Recherche sur le Cancer (**CIRC**) dans le groupe 1 « cancérogène potentiel pour l'homme ». Toutefois, le nickel est reconnu comme ayant un potentiel cancérigène chez l'animal de laboratoire (**Denkhaus et al., 2002**). Chez des rats Fisher 344 l'exposition chronique à des poussières du nickel a entraîné une augmentation des tumeurs pulmonaires (**Dunnick et al., 1995**).

#### **5-3-8- Manifestations allergiques**

Le nickel est un allergène, responsable de dermatites de contact. Globalement, l'incidence de l'allergie au nickel est de l'ordre de 8 à 14 % dans la population féminine, et de 1% dans la population masculine (**Haber et al., 2000**). Des effets immunologiques, notamment un nombre accru des cellules formatrices d'anticorps dans les ganglions lymphatiques associés aux poumons et une activité phagocytaire réduite des macrophages alvéolaires, ont été observés chez des souris exposées pendant 65 jours, par inhalation, à des concentrations de nickel de 0,47 mg/m<sup>3</sup> ou plus (sous forme de monoxyde du nickel) (**Haley et al., 1990**). De même, il y a eu une diminution du nombre de macrophages alvéolaires et de la réponse humorale chez des rats exposés pendant 4 mois, par inhalation, à une concentration de nickel de 0,025 mg/m<sup>3</sup>, sous forme de monoxyde du nickel (**Spiegelberg et al., 1984**).

#### **5-3-9- Effets sur la reproduction**

On a signalé une dégénération des testicules chez des rats exposés à du disulfure de trinickel à des concentrations du nickel de 1,8 mg/m<sup>3</sup> et plus et chez des souris exposées au même composé à des concentrations du nickel de 3,6 mg/m<sup>3</sup> et plus (**Benson et al., 1988**).

---

Et aussi, une dégénérescence tubulaire des testicules a été observée chez des rats exposés par voie cutanée avec du sulfate de nickel à la dose de 60 mg du nickel/kg/jour pendant 30 jours (**Mathur et al., 1977**).

## Chapitre II Le stress oxydatif:

### 2-1-Définition :

Le stress oxydatif, dénommé également stress oxydant, résulte d'un déséquilibre de la balance « pro-oxydants/antioxydants » en faveur des oxydants, ce qui se traduit par des dommages oxydatifs de l'ensemble des constituants cellulaires : les lipides avec perturbations des membranes cellulaires, les protéines avec l'altération des récepteurs et des enzymes, les acides nucléiques avec un risque de mutation et de cancérisation. Un stress oxydatif peut donc se développer suite à une surproduction des oxydants comme les espèces activées de l'oxygène (ROS) ou à une diminution des systèmes de défense antioxydants (Sergent et al., 2000), provoquant ainsi le développement du cancer, du diabète, des maladies neuro-dégénératives et des maladies cardio-vasculaires (Ratnam et al., 2006). L'organisme humain a développé des systèmes de défense pour traiter ce phénomène (stress oxydant) et lutter contre les espèces réactives qui sont nocives à la vie humaine (Prior et Cao, 1999; Laguerre et al., 2007).

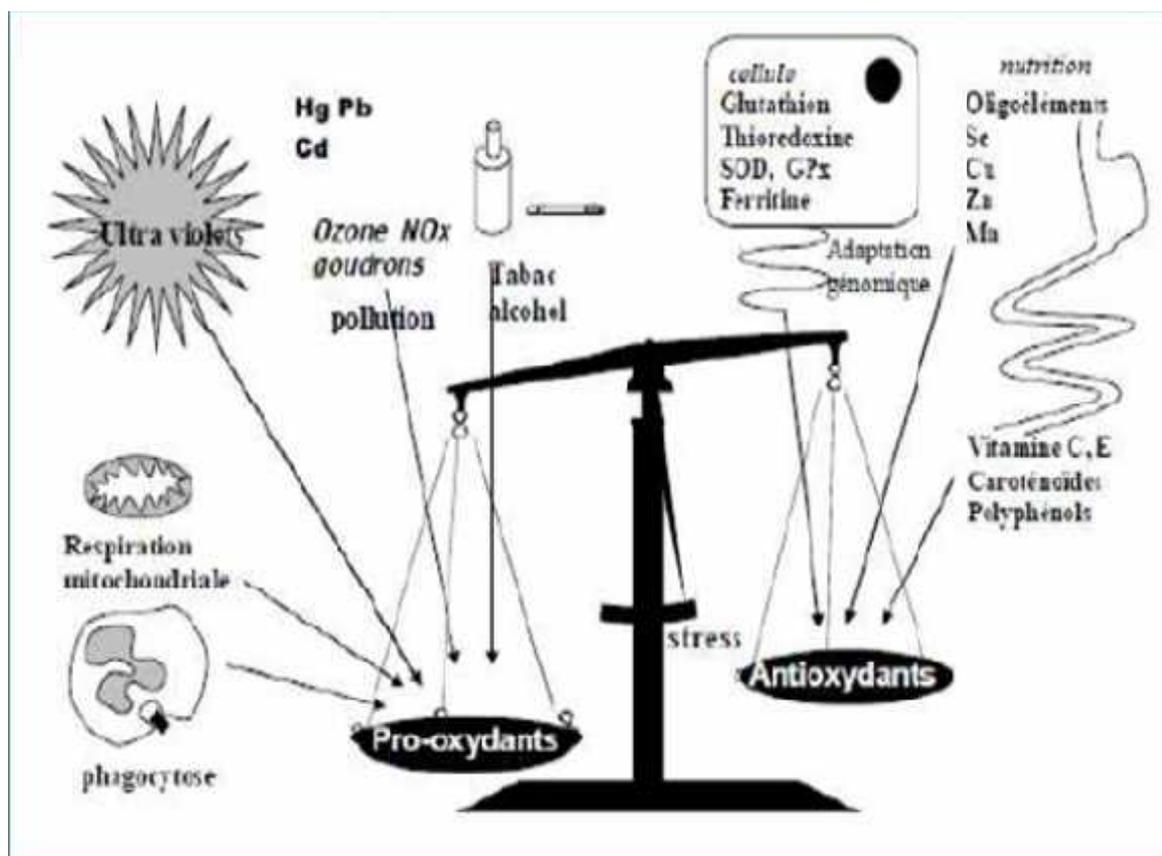


Figure 2: La balance d'équilibre entre les systèmes pro-oxydant et antioxydants (Favier, 2006)

## 2-2-Définition des radicaux libres

Un radical libre (RL) est une entité chimique (atome, molécule ou fragment de molécule) capable d'exister sous forme indépendante, contenant au moins un électron célibataire ou non apparié sur sa couche électronique externe (ou contenant deux électrons de même spin dans une case quantique), ce qui augmente considérablement sa réactivité par nécessité de se combiner avec un autre électron pour atteindre la stabilité selon un phénomène d'oxydation (**Bonnefont-Rousselot et al., 2003; Finaud et al., 2006**). Sa durée de vie est très courte (quelques millisecondes à quelque nanosecondes) et il est symbolisé par un point qui indique où l'électron libre se situe (**Goto et al., 2008**).

Les radicaux libres peuvent être formés par trois procédés :

1. Addition d'un électron libre à un non radical ( $\text{NR} + e^- \rightarrow \text{R}^\cdot$ )
2. Perte d'un électron par un non radical ( $\text{NR} - e^- \rightarrow \text{R}^\cdot$ )
3. Scission homolytique d'une liaison covalente ( $\text{A:B} \rightarrow \text{A}^\cdot + \text{B}^\cdot$ ) (**Bonnefont-Rousselot et al., 2003**).

## 2-3-Origine du stress oxydant

Les causes essentielles du stress oxydant sont d'origine nutritionnelle dans les cas de carences en vitamines et oligoéléments, soit d'origine accidentelle (inflammation, exposition à des xénobiotiques pro-oxydants, etc), ou d'origine génétique. Le plus souvent, l'association de ces différents facteurs aboutira à la formation des ROS qui mèneront aux mécanismes pathogènes (**Bartosz, 2003**).

## 2-4-Conséquences des ROS

Lors d'un stress oxydant, les ROS non détoxifiés par le système antioxydant attaquent et endommagent par oxydation les macromolécules directement à leur contact, contenues dans les cellules, notamment, les protéines et l'ADN et les lipides (**Koechlin-Ramonatxo, 2006**). Les dommages sur les lipides, principalement ciblés sur les acides gras de la bicouche membranaire, entraînent une cassure des parois cellulaires. L'oxydation d'un ou plusieurs acides aminés des protéines peut conduire d'une part à une inactivation de celles-ci et d'autre part à des pontages protéine-protéine ou ADN/protéine. Cette oxydation augmente la sensibilité à la protéolyse (**Berlett et Stadtman, 1997**).

---

### 2-4-1-L'effet des ROS sur la protéine

La toxicité des espèces réactives de l'oxygène (ROS) s'exerce sur les protéines. Ces ROS sont en effet capables de réagir avec différents acides aminés des chaînes de protéines, altérant également leur fonction. Les plus sensibles à leur action sont les acides aminés aromatiques comme le tryptophane, la tyrosine et l'histidine, sur lesquels le radical  $\text{OH}^\bullet$  s'additionne, modifiant la conformation de la protéine. Sur les acides aminés contenant un atome de soufre tels que la cystéine et la méthionine, l'oxydation par les radicaux libres conduit à la formation de ponts disulfures, donc à l'agrégation de plusieurs molécules des protéines. Les ROS sont aussi capables de couper des liaisons peptidiques et de former ainsi des fragments protéiques. Par ailleurs, le radical  $\text{OH}^\bullet$ , mais aussi l'anion superoxyde  $\text{O}_2^{\bullet-}$ , s'attaquent également aux protéines des tissus de soutien, comme le collagène du tissu conjonctif. L'oxydation de ces acides aminés conduit à une modification de la conformation spatiale et à une altération de la fonction protéique (figure3) (Koechlin-Ramonatxo, 2006).

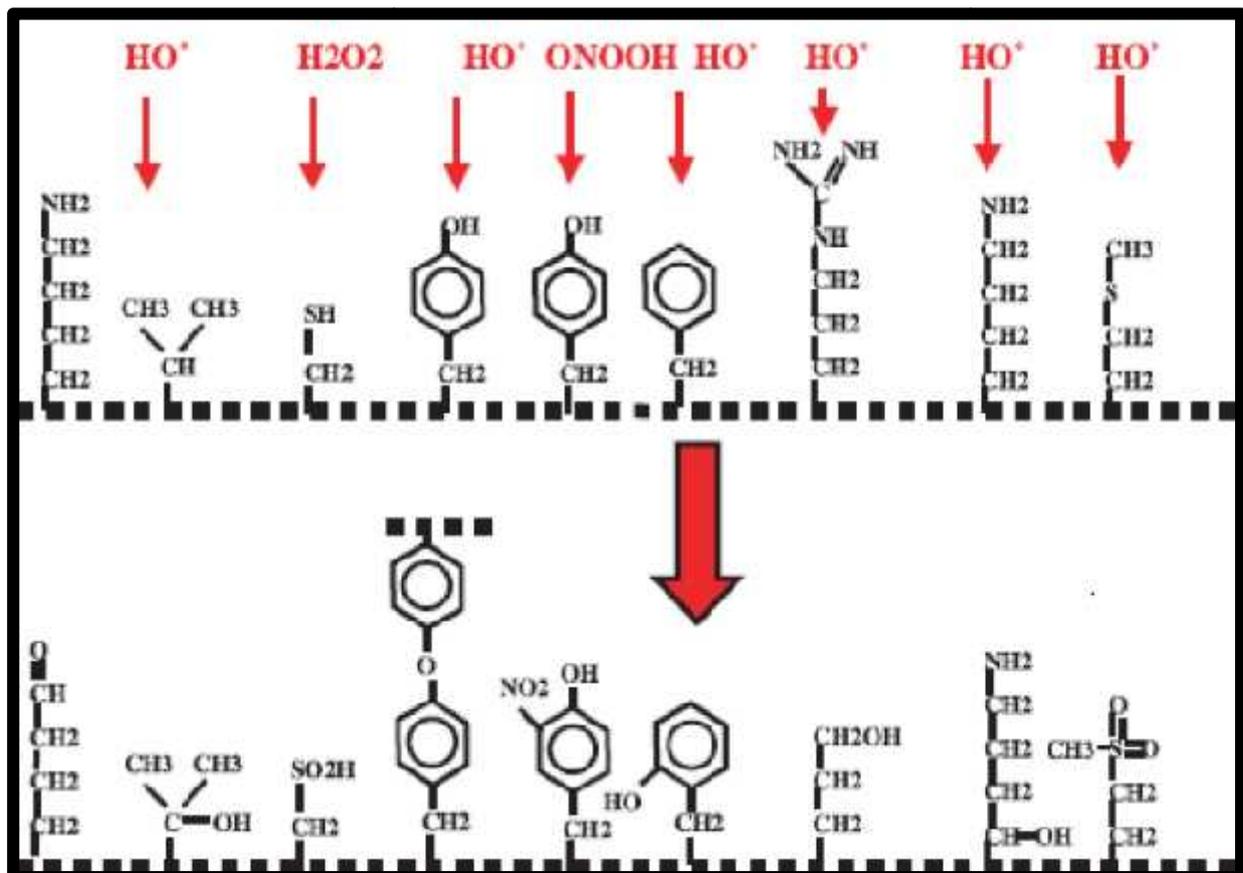


Figure 3: Nature de quelques modifications des chaînes latérales d'acides aminés des protéines après attaque radicalaire (Favier, 2003).

**2-4-2- L'effet des ROS sur le lipide :**

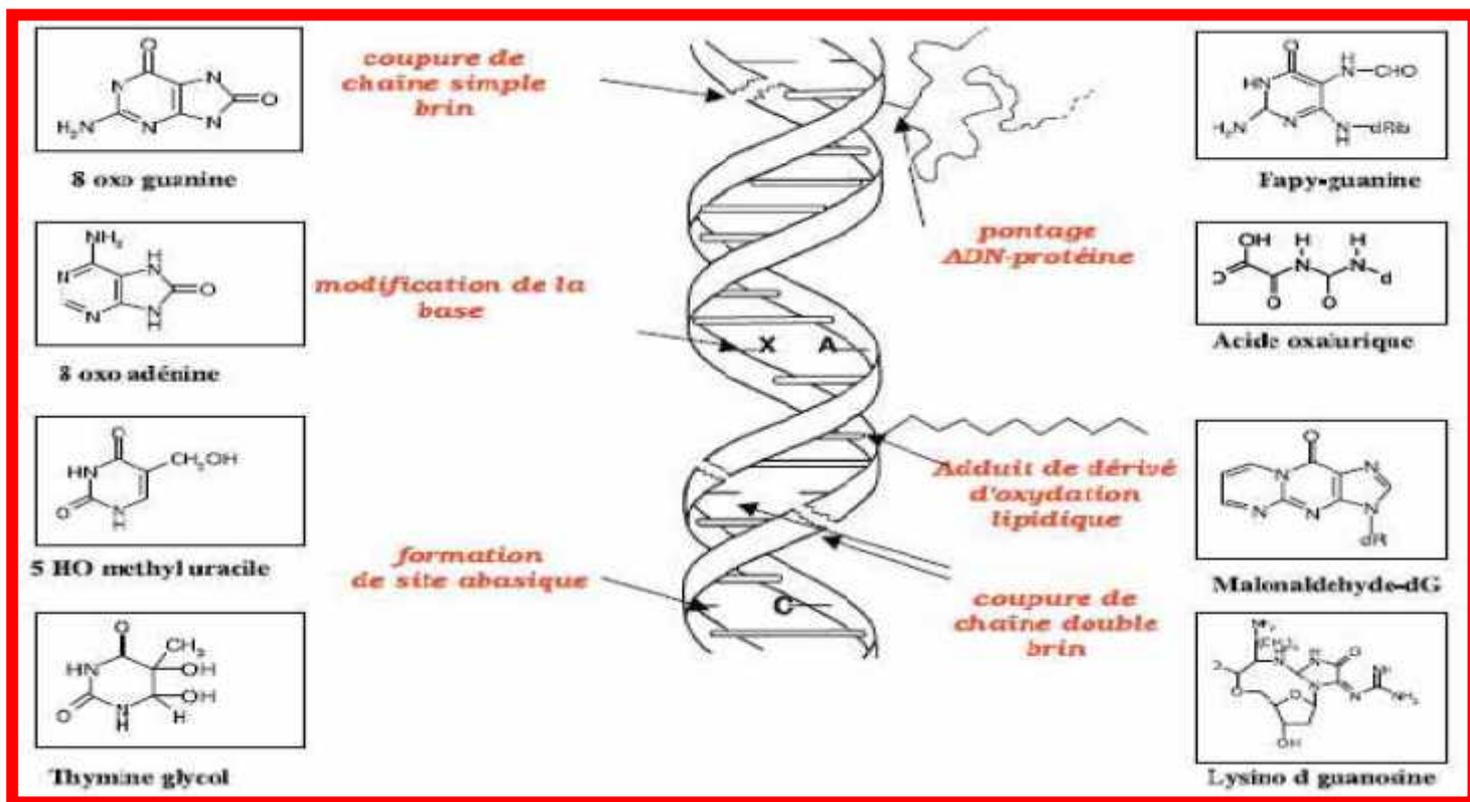
Les lipides et principalement leurs acides gras polyinsaturés sont la cible privilégiée de l'attaque par le radical hydroxyle capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons, pour former un radical diène conjugué, oxydé en radical peroxyde. Cette réaction appelée peroxydation lipidique forme une réaction en chaîne car le radical peroxyde formé se transforme en peroxyde au contact d'un autre acide gras qui forme un nouveau radical diène conjugué. Le radical peroxyde, après évolution en un peroxyde cyclique et coupure de la molécule, peut libérer différentes aldéhydes toxiques dont le malonaldaldéhyde (MDA) ou l'hydroxynonéal. Cette attaque des lipides peut concerner les lipoprotéines circulantes ou les phospholipides membranaires. Les conséquences seront différentes : l'attaque des lipides circulants aboutissant à la formation de lipoprotéines de densité légère (LDL) oxydées qui seront captées par des macrophages formeront le dépôt lipidique de la plaque d'athérome des maladies cardiovasculaires; l'attaque des phospholipides membranaires modifiant la fluidité de la membrane (**Favier, 2003**).

**2-4-3- L'effet des ROS sur le glucide**

L'oxydation du glucose peut s'effectuer dans des conditions physiologiques en présence des ions métalliques conduisant à la libération d'aldéhydes et du peroxyde d'hydrogène. Cette oxydation entraîne la glycation des protéines par attachement de l'aldéhyde conduisant souvent à la coupure de la chaîne protéique. La glycation des protéines favorise leur oxydabilité (réaction avec l'oxygène pour former des ROS) (**Hunt et Wolff, 1991**).

**2-4-4- L'effet des ROS sur l'acide nucléique**

L'ADN, qu'il soit nucléaire ou mitochondrial, est également une cible majeure des ROS. Les radicaux  $O_2^{\cdot-}$  et  $OH^{\cdot}$  provoquent des lésions de l'ADN. Ceux-ci peuvent en effet interagir avec les désoxyriboses de l'ADN mais aussi avec ses bases puriques et pyrimidiques. Ces altérations structurales lorsqu'elles ne sont réparées entraînent à long terme des altérations géniques: cassures chromosomiques, mutations, délétions, et amplifications, à l'origine d'un dysfonctionnement au niveau du métabolisme protéique (Figure 4) (**Koechlin-Ramonatxo, 2006**).



**Figure 4 : Lésions de l'ADN formées par attaque radicalaire du patrimoine génétique des cellules (Favier, 2003)**

### 2-5-Implication du stress oxydant dans les pathologies :

Les recherches menées au cours des dernières décennies ont montré que de nombreuses situations physiopathologiques, ainsi que les maladies osseuses et cancéreuses, seraient associées et favorisées par la production des radicaux libres lorsque cette production dépasse les capacités de défense anti-oxydantes, ce qui correspond alors à l'état dit de stress oxydatif (Mumtaz et al., 2002; Salnikow et Kasprzak, 2005; Ashraf et al., 2007). Une production importante de ROS joue un rôle dans la pathogénèse de nombreuses maladies (Le stress oxydant est impliqué comme facteur déclenchant ou associé à des complications de l'évolution) (Favier, 2003). Ils sont impliqués dans les maladies neurodégénératives (maladies d'Alzheimer et de Parkinson,...), les cancers, les rhumatismes, les maladies cardiovasculaire (l'infarctus, l'hypertension, la formation des lésions vasculaires de l'athérosclérose), le diabète, les processus inflammatoires et le vieillissement accéléré (Madamanchi et al., 2005).

### 2-6- Définition des antioxydants

Un antioxydant peut être défini comme toute substance qui est capable, à concentration relativement faible, d'entrer en compétition avec d'autres substrats oxydables et ainsi retarder ou empêcher l'oxydation de ces substrats. Les antioxydants cellulaires sont enzymatiques et non enzymatiques (Servais, 2004)

**2-6-1- Différents types d'antioxydants :**

Certains de ces antioxydants sont d'origine endogène qui inclut les enzymes, les molécules de faible poids moléculaire et les cofacteurs d'enzymes. Parmi les antioxydants non enzymatiques, un grand nombre provenant des sources alimentaires (**Ratnam et al., 2006**).

**2-6-1-1-Les antioxydants enzymatiques :**

**2-6-1-1-1-La superoxyde dismutase (SOD) :** La superoxyde dismutase (EC. 1.15.1.1) est l'un des antioxydants enzymatiques intracellulaires les plus efficaces (**Rahman, 2007**), elle est répandue dans la nature dans les organismes eucaryotes et procaryotes (**Ratnam et al., 2006**). Il existe trois types de SOD à savoir, la Cu/Zn-SOD cytosolique, la Mn-SOD mitochondriale et la Cu/Zn-SOD extracellulaire (**Zelko et al., 2002**). Ces trois types diffèrent par la nature du métal du site actif, la composition en acides aminés, les cofacteurs et d'autres caractéristiques (**Rahman, 2007**). Chez l'homme, les plus hauts niveaux de la superoxyde dismutase se trouvent dans le foie, la glande surrénale, les reins et la rate (**Scheibmeir et al., 2005**).

La SOD convertit le superoxyde en peroxyde d'hydrogène et oxygène moléculaire selon la réaction suivante:



**2-6-1-1-2-La catalase (CAT):** la catalase (EC. 1.11.1.6) est parmi les antioxydants puissants les plus connus dans la nature. Cette enzyme est localisée principalement dans les peroxysomes et les mitochondries (**Deaton et Marlin, 2003**), elle se produit en abondance dans le corps, avec la plus grande activité dans le foie, suivie par les érythrocytes, puis les poumons (**Ratnam et al., 2006**).

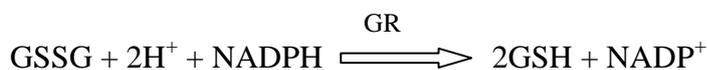
La CAT réagit très efficacement avec le  $\text{H}_2\text{O}_2$ , pour former de l'eau et de l'oxygène moléculaire :



**2-6-1-1-3-La glutathion peroxydase (GSH-Px) :** la glutathion peroxydase (EC. 1.11.1.19) est une enzyme dépendante du sélénium (**Akbas et al., 2005**) qui catalyse la réduction du peroxyde d'hydrogène et de divers hydroperoxydes lipidiques selon les réactions suivantes :



**2-6-1-1-4-Glutathion réductase (GR) :** la glutathion 1 **SYNTHESE BIBLIOGRAPHIQUE** enzyme à un rôle de régénérer le GSH à partir du GSSG grâce au NADPH qui est utilisé comme donneur d'électrons. En effet, la concentration cellulaire en glutathion étant limitée, il est nécessaire de le réduire constamment pour que la GSH-Px maintienne sa fonction (**Garait, 2006**).



**2-6-1-1-5-Glutathion S-transférerase (GST) :** glutathion S-transférerase (GST EC 2.5.1.18) est une famille des enzymes multifactorielles présentes chez tous les organismes (**Renuka et al., 2003**). La glutathion-S- transférases (GST) est un système très important dans la protection de la cellule contre les espèces réactives de l'oxygène, par sa capacité de conjuguer le glutathion avec les composés électrophiles et la réduction des peroxydes (**Zhuhua et al., 2004**).

Enzyme à large spécificité et largement répandu, catalysant:



où R est aromatique, aliphatique, hétérocyclique, X étant un halogène, un groupe nitrite ou sulfate. L'enzyme lie aussi le glutathion à diverses cibles électrophiles, des époxydes et des oxydes d'arènes, elle a aussi le pouvoir de fonctionner comme isomérase et peroxydase (**Sheehan et al., 2001**).

### **2-6-1-2-Les antioxydants non enzymatiques**

**2-6-1-2-Les antioxydants liposolubles :** situés essentiellement au niveau des membranes cellulaires et des lipoprotéines plasmatiques circulantes, ces antioxydants sont capables grâce à leur structures chimiques, de réagir directement avec les ROS et d'inhiber ainsi la peroxydation lipidique. Les principaux antioxydants liposolubles appartiennent à la famille des tocophérols ou des caroténoïdes.

**2-6-1-2-1-1-La vitamine E (alpha-tocophérol) :** est l'antioxydant le plus important dans les lipides. En fait, la vitamine E est l'antioxydant prédominant dans les lipoprotéines et les membranes cellulaires. Elle neutralise de manière efficace les ROS. Elle agit de deux façons différentes, soit en piégeant directement les ROS ou en régulant à l'augmentation des enzymes antioxydantes, telles que la SOD, les glutathions peroxydases et réductases, la catalase et la glutathion-transférerase (**Thiruna et Anuradha, 2004**).

**2-6-1-2-1-2-Les caroténoïdes :** forment une grande famille de polyènes conjugués pigmentaires (famille de carotène) aux capacités antioxydantes similaires à celles des tocophérols. Grâce ce à leur longue chaîne carbonée, riche en doubles liaisons, ils sont

d'excellents piègeurs des radicaux peroxydes et d'oxygène singulet. Une molécule de caroténoïde peut piéger plusieurs espèces radicalaires avant d'être finalement détruite (**Deaton et Marlin, 2003**).

#### **2-6-1-2-2-Les antioxydants hydrosolubles :**

**2-6-1-2-2-1-Le glutathion (GSH) :** ou L- -glutamyl-L-cystéinyl-glycine est un tripeptide dont les propriétés réductrices et nucléophiles jouent un rôle majeur dans la protection contre les altérations oxydantes des lipides, des protéines et des acides nucléiques (**Caroline, 2003**).

C'est un antioxydant multifactoriel intracellulaire et il est considéré comme le majeur thiol disulfure représentant la solution tampon du redox de la cellule. Il est le principal antioxydant soluble dans ces compartiments cellulaires (**Rahman, 2007**).

**2-6-1-2-2-2-La vitamine C (l'acide ascorbique) :** est une vitamine antioxydante hydrosoluble. Elle est capable de réagir directement sur les ROS et en particulier avec les ions superoxydes  $O_2^\circ$  comme la vitamine E, elle limite la peroxydation lipidique en piégeant les radicaux peroxydes (**Khalil, 2002**).

#### **2-6-1-2-2-3-Les polyphénols :**

Les flavonoïdes appartiennent à la famille des polyphénols. Ce sont des composés ubiquistes que l'on retrouve dans les plantes (thé, raisin, cacao, blé, orge, maïs, fruits et légumes .....). Ils attirent depuis quelques années à cause de leurs propriétés antioxydantes. En effet, ils sont capables de piéger des radicaux libres, d'inhiber la peroxydation lipidique en réduisant les radicaux hydroxyles et superoxydes. Ils sont aussi capables de piéger les ions métalliques, car ils ont des propriétés chélatrices (**Delattre, 2003**).

#### **2-6-1-2-3-Les oligoéléments :**

**2-6-1-2-3-1-Le sélénium (Se) :** est un antioxydant puissant, c'est un élément essentiel du fonctionnement optimal de la glutathion peroxydase. Le taux de sélénium plasmatique diminue avec l'âge, avec une diminution des apports en même temps qu'augmente la production des radicaux libres (**Xavier, 2009**).

**2-6-1-2-3-2-Le cuivre :** cet oligoélément est un des cofacteurs essentiels de la SOD. Toutefois, au même titre que le fer, il joue, en tant que métal dit de transition, un rôle important dans le déclenchement des réactions conduisant à la formation d'espèces oxygénées activées. Une concentration trop élevée en cuivre pourra donc refléter la présence d'un stress oxydant. Plusieurs études ont montré une augmentation du taux sérique en cuivre au cours du processus de vieillissement (**Delcorso, 2000**).

**2-6-1-2-3-3-Le zinc :** l'importance du zinc dans la prévention des effets toxiques dus aux radicaux libres est primordiale : le zinc joue un rôle dans l'activité et le maintien de la SOD qui est un piègeur capital des ions superoxydes (**Pastore, 2003; Vamecq, 2004**). Le zinc protège également les réactions de formation d'espèces oxygénées induites par le fer ou le cuivre. A ce titre, l'analyse du rapport sanguin cuivre/zinc peut donner des indications intéressantes sur l'état de stress oxydant d'un individu. Un déficit en zinc résulte généralement en une sensibilité plus accrue au stress oxydant (**Delcorso, 2000**).

**2-6-1-2-3-4-Le magnésium :** le magnésium a aussi des propriétés antioxydantes. Plusieurs études ont montré le déficit magnésique induit une diminution du GSH cellulaire qui rend le tissu susceptible au dommage oxydatif (**Regan et Guo, 2001; Wolf et al., 2003**). Toutefois, l'addition du magnésium a élevé la concentration plasmatique de l'acide ascorbique. Cette augmentation peut être expliquée par l'effet épargnant du magnésium sur la synthèse de l'acide ascorbique (**Olatunji et Soladoye, 2006**).

**2-6-1-2-3-4-Le manganèse :** le manganèse (Mn) est lui aussi l'un des constituants de la superoxydysmutase (SOD) et peut être considéré à ce titre comme un antioxydant majeur. Il participe aussi avec d'autres enzymes au contrôle du sucre et à la production des cellules sanguines. Il favorise l'utilisation de diverses vitamines (C, B, E). Il intervient dans le métabolisme des sucres, des graisses, et des protéines. Il est indispensable à la production des hormones sexuelles ainsi qu'au bon fonctionnement du système nerveux central et périphérique. Enfin, il favorise le fonctionnement de la glande thyroïde (**Sies, 1991**). On retrouve les concentrations les plus élevées dans le foie, le pancréas, le rein et le cerveau; d'ailleurs le foie semble être le premier organe accumulateur de manganèse. Les végétaux sont tous riches en manganèse, surtout les noix, les graines et le thé. Le lait maternel n'est pas très riche en cet oligo-élément mais il y est présent sous une forme particulièrement assimilable. L'apport journalier recommandé est d'environ 7mg. Pour un adulte, il n'y a pas de carence connue, mais la maturation du système nerveux cérébral du fœtus semble nécessiter une présence de manganèse plus importante que chez l'adulte et une carence maternelle peut être responsable d'un déficit de croissance cérébral (**Favier et Maljournal, 1980**).

### Chapitre III : Les plantes médicinales

#### -Introduction sur les plantes médicinales

De nombreuses sources naturelles sont à l'origine de découvertes de nouveaux principes actifs (microorganismes, plantes, organismes marins...etc.). Mais, les plantes sont historiquement les plus utilisées dans toutes les pharmacopées du monde. Selon (**Bruneton, 1999**), des 25 composés pharmaceutiques les plus vendus à travers le monde, 12 proviennent de produits naturels. Or on estime que seulement environ 10% des 250 000 espèces de plantes inventoriées ont fait l'objet de recherches de molécules bioactives. Il reste donc potentiellement, de nombreux principes actifs à découvrir. Le monde végétal constitue la source majeure de médicaments, grâce à leur richesse en produits dits du métabolisme secondaire. En effet, les plantes sont une source inépuisable de substances qui procurent des propriétés curatives appréciables. Parmi les 400.000 espèces végétales qui existent dans le monde, on estime environ à plus de 20.000 le nombre d'espèces utilisées dans la pharmacopée humaine. 75% des médicaments ont une origine végétale et 25% d'entre eux contiennent au moins une plante ou une molécule active d'origine végétale (**Mounchid et al., 2004**). Depuis l'Antiquité, l'Homme utilise les plantes médicinales que ce soit dans un but thérapeutique ou alimentaire. A travers les siècles, beaucoup de plantes ont été découvertes, notamment grâce au commerce intercontinental. Les plantes médicinales sont des plantes utilisées en médecine traditionnelle dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses. Leur action provient de leurs composés chimiques (métabolites primaires ou secondaires) ou de la synergie entre les différents composés présents (**Sanago, 2006**). Ce sont toutes les plantes qui contiennent une ou des substances pouvant être utilisées à des fins thérapeutiques ou qui sont des précurseurs dans la synthèse de drogues utiles. Une telle définition devrait inclure, d'après (**Sofowora, 2010**), les cas suivants

- ✓ Plantes ou parties de plantes à usage médicinal dans des préparations galéniques (décoctions, infusions, etc.), comme l'écorce de bourdaine.
- ✓ Plantes utilisées pour l'extraction des substances pures soit pour usage médicinal direct ou pour l'hémi-synthèse de composés médicinaux (par exemple hémi-synthèse d'hormones sexuelles à partir de la diosgénine obtenue de tubercules de *Dioscorea*)
- ✓ Aliments, épices et plantes de parfumerie à usage médicinal, comme le gingembre
- ✓ Plantes microscopiques (champignons, actinomycètes) employées pour l'isolement des produits pharmaceutiques, en particulier d'antibiotiques. On peut citer l'ergot du seigle (*Claviceps purpurea*) ou *Streptomyces griseus*.

Plantes à fibres (comme le coton, le lin, le jute) utilisées pour la préparation de pansements chirurgicaux (**Sofowora, 2010**). On appelle plante médicinale toute plante renfermant un ou plusieurs principes actifs capable de prévenir, soulager ou guérir des malades (**Schauenberg et Paris, 2005**). La phytothérapie a longtemps utilisé des plantes provenant de plusieurs familles, particulièrement celles qui appartiennent aux familles des lamiacées et astéracées (**Wake et al., 2000**). Elles sont utilisées pour leurs propriétés particulières bénéfiques pour la santé humaine (**Dutertre, 2011**). En effet, elles sont utilisées de différentes manières, décoction, macération et infusion. Une ou plusieurs de leurs parties peuvent être utilisées, racine, feuille, fleur (**Dutertre, 2011**). De plus, elles constituent une riche source de constituants chimiques pouvant être utilisés à diverses fins prophylactiques et thérapeutiques (**Yeap et al., 2011**). Ces activités pourraient être dues à la présence de composés phytochimiques actifs dans les plantes médicinales, tels que des alcaloïdes, des terpénoïdes, des glycosides, de la saponine (**Gupta et al., 2014**). Les tanins, phénoliques composés et les flavonoïdes (**Hill, 1952; Ali-Delille, 2013**). Les flavonoïdes possèdent des activités anti-inflammatoires et anti-oxydantes à la fois (**Selloum et al., 2003; Baheti et al., 2011**). Et aussi des travaux menés *in vitro* ont montré que les flavonoïdes (Lutéoline, apigénine, kampferol, quercétine, myricétine, naringénine, catéchine, phlorétine, butéine, pelargonidine) sont de puissants inhibiteurs de la production de TNF- $\alpha$  par des macrophages stimulés par le LPS (**Muzamal et al., 2013**). Les plantes médicinales sont utilisées comme des épices et des plantes alimentaires. Elles sont aussi parfois ajoutées à des aliments destinés pour les mères enceintes et allaitantes (**Okwu, 1999, 2001**). De plus elles peuvent être une guérison de nombreux maux quotidiens qui vont des simples troubles digestifs jusqu'à le traitement des maladies chroniques comme le cancer, l'ulcère, le diabète, les calculs rénaux (**Rammal et al., 2009**). Aujourd'hui les plantes sont de plus en plus utilisées par l'industrie pharmaceutique, il est impossible d'imaginer le monde sans la quinine qui est employée contre la malaria ou sans la digoxine qui soigne le cœur, ou encore l'éphédrine que l'on retrouve dans de nombreuses prescriptions contre les rhumes et aussi le traitement des maladies chroniques comme l'asthme ou l'arthrite (**Iserin et al., 2001**).

---

## L'ail

### 3-1- Définition de l'ail

L'ail (*Allium sativum*) est une plante bulbeuse vivace bien connue produisant un champ floral érigé atteignant 70 cm de haut (Schauenberg et Paris, 2005). Il est composé d'une hampe florale, d'une fausse tige, d'un bulbe, des feuilles, d'un plateau racinaire (figure 5) (caïeux, 2001). Il est monocotylédone vivace herbacée, bulbeuse riche en composés soufrés, assez grande à feuilles linéaires et engainantes. Il est cultivé depuis plusieurs centaines d'années, et utilisé comme condiment et parfois comme agent thérapeutique. Ses diverses propriétés antibactériales (Choi et al., 2007). Antiseptique, antirhumatismale, d'autres propriétés comme les activités anti tumorales, anti inflammatoires et antioxydantes, ont été attribuées aux extraits d'ail et leur effet potentiel biologique a été extensivement examiné sur la santé humaine : antixérophtalmique, antibactériennes, antiacrodymique, anticoagulantes, anti hypertensif et hyperlipidémie (Afzal et al., 2000; Kannar et al., 2001; Miean et al., 2001; Gorinstein et al., 2005; Krishnaraju et al., 2006; Leelarumgrayub et al., 2006).

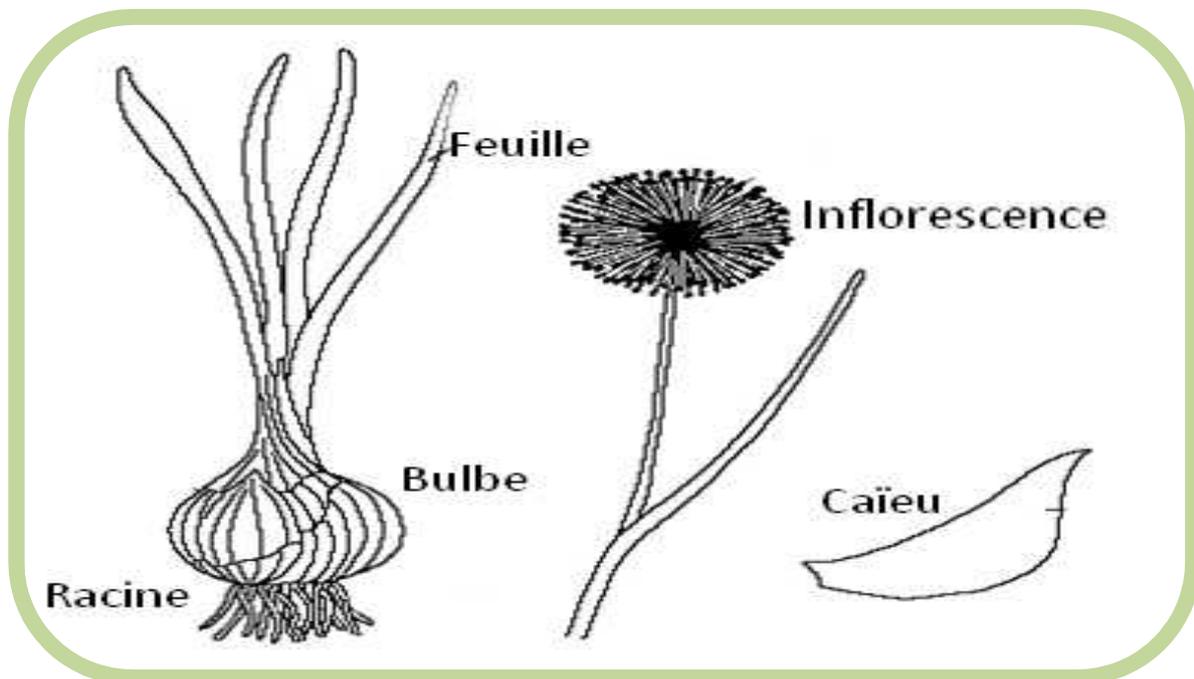


Figure 5 : La composition florale de l'ail (Deboise, 2001).



**Figure 6: Ail (*Allium sativum*) (photo prend par l'auteur)**

La hampe florale est située au centre du bulbe, formant un cylindre plein. La tige s'enterre dans le sol, et elle résiste aux différentes conditions climatiques, alors que la destruction de la partie aérienne s'effectue chaque année. Elle est cylindrique, dressée, enroulée en cercle avant la floraison. Le plateau racinaire permet le développement des racines et se situe à la base du bulbe. Le bulbe est recouvert de feuilles souterraines ne contenant pas de chlorophylle, en se situant à l'intérieur du bulbe elles ont un rôle de réserve et une fonction protectrice si elles se trouvent à l'extérieur du bulbe. L'insertion des feuilles sur le plateau se fait de manière croissante, le bulbe se dit « écailleux ». Les feuilles sont linéaires, alternées et à nervations parallèles, le plus souvent engainantes les unes aux autres, planes et lisses, entières ou cylindriques qui entourent la tige jusqu'au sommet. Le composant du bulbe est le caïeu ou « gousse », entre 10 et 15 caïeux composent un bulbe selon le type de variété de l'ail. Les caïeux sont compactés les uns aux autres et sont enveloppés d'une tunique membraneuse 22 blanchâtre ou rosée. La multiplication végétative se fait à partir des caïeux qui assurent la survie de l'espèce (Goetz et Ghédira, 2012).

### **3-2-Origine de l'ail**

On pense qu'il dérive de l'espèce asiatique *Allium longicuspis*. Il est originaire d'Asie centrale mais cultivée dès l'antiquité au Moyen-Orient, en Egypte, en Grèce ainsi qu'en Chine. Il s'adapte à tous les climats mais donne les plus belles récoltes dans les pays tempérés. Le bulbe d'ail est formé de nombreux caïeux, ou gousse réunis entre eux et entourés d'une membrane blanchâtre. Ce bulbe s'est développé en général autour d'une gousse mère qui s'est déchessée en fin de croissance. L'ail se reproduit en effet très bien végétativement à partir d'une gousse bien qu'il possède aussi des fleurs, rouges ou blanches, disposées en ombrelles et parfaitement fonctionnelle. C'est une plante alimentaire très commune, un condiment commercialisé dans le monde entier mais qui possède aussi des propriétés pharmacologiques et thérapeutique fortement intéressantes (Borek, 2001).

## 3-3-Généralité

## 3-3-1-Position systématique

Tableau 3 : Classification systématique de L'ail (*Allium sativum*) (Callery et Emma, 1998).

<b>Règne</b>	<b>Plantae</b>
<b>Sous- Règne</b>	<b>Tracheobionta</b>
<b>Division</b>	<b>Magnoliophyta</b>
<b>Classe</b>	<b>Liliopsida</b>
<b>Sous- Classe</b>	<b>Liliidae</b>
<b>Ordre</b>	<b>Liliales</b>
<b>Famille</b>	<b>Liliaceae</b>
<b>Genre</b>	<i>Allium</i>
<b>Espèce</b>	<i>Sativum</i> L
<b>Nom scientifique</b>	<i>Allium sativum</i> L
<b>Nom commun</b>	<b>Ail</b>

### 3-3-2-Composition chimique

La gousse d'ail contient des polysaccharides de réserves (Fructanes), des acides aminés, des enzymes (l'alliinase, la peroxydase et la catalase). L'ail est riche en éléments minéraux: P, K, S, Zn, Ca, Cu, Mg et en oligo-éléments comme le sélénium et le germanium. Cette plante renferme aussi des vitamines A, B1, B2 et C et des acides gras essentiels. D'autres composants sont également identifiés, parmi lesquels : les saponines ( -chlorogénine), les pigments phénoliques, les terpénoïdes, les antibiotiques et les antioxydants (**Itakura et al., 2001; Mian et al., 2001; Gorinstein et al., 2005; Leelarumgrayub et al., 2006**). Les plus importants constituants caractéristiques de l'ail cultivé sont les composés soufrés qui sont responsables de la majorité des propriétés pharmacologiques (**Bruneton, 1999**).

### 3-3-3-Les produits naturels (Molécules biologiquement actives)

Les plus représentatifs sont les composés sulfurés primaires (S-alkyl-L-cystéine sulfoxides) incluant l'alliine et les peptides -glutamylcystéine (**Amagase et al., 2001**). L'ail frais renferme des quantités importantes de glutamylcystéines, composés de réserve, qui, par hydrolyse et oxydation peuvent former de l'alliine (**Amagase et al., 2001**).

**3-3-3-1-L'alliine** : elle est également appelée S-allyl cystéine sulfoxide et représente environ 24% du poids total du bulbe. Il s'est avéré être le précurseur stable qui est converti en allicine (diallyl thiosulfinate) par l'action d'une enzyme nommée l'alliinase, également présente dans la gousse d'ail. L'allicine pure est une molécule volatile qui est miscible dans les solutés (**Block, 1985**). L'allicine, est rapidement oxydée pour donner naissance aux disulfures d'allyles qui sont les principaux constituants de "l'essence d'ail".

**3-3-3-2- Les peptides -glutamylcystéine** : un bulbe contient en moyenne plus de 0,9% de -glutamylcystéine. Ces peptides constituent une famille de plusieurs dérivés tels que le -glutamyl-S allylcystéine (GSAC), le -glutamyl-S-methylcystéine (GSMC) et le -glutamyl-S-propylcystéine (GSPC). Ces peptides sont des intermédiaires de biosynthèse pour les cystéines sulfoxides correspondants. Le -glutamyl-S-allyl-mercapto-L-cystéine et le S-(2-carboxypropyl) glutathion sont également présents dans le bulbe d'ail.

**3-4- Effets médicaux des principes actifs** : plusieurs auteurs (environ 7000 travaux publiés) se sont intéressés à l'étude des substances bioactives de cette plante et leur mode d'emploi.

**3-4-1- Effets Antioxydants :** L'ail contient différents composés antioxydants tels que des flavonoïdes et des tocophérols, en plus des composés sulfurés qui contribuent aussi à son action anti-oxydante (Miean et al., 2001; Gorinstein et al., 2005; Leelarumgrayub et al., 2006). La consommation d'ail frais augmenterait l'activité anti-oxydante dans le plasma chez les rats (Gorinstein et al., 2006). Des recherches ont démontré que l'allicine possédait un pouvoir anti-oxydant puisqu'elle augmente les taux sanguins de la catalase et du glutathion peroxydase, deux enzymes anti- oxydantes très puissantes (Borek et al., 2001). D'autres molécules soufrées inhibent la peroxydation hépatique des lipides au niveau du foie qui est un des signes les plus évident du vieillissement et de l'altération de la balance oxydo-réductrice (Banerjee et al., 2002). Ces molécules inhibent aussi l'oxydation des LDL et sont impliqués dans la réduction du danger d'ischémie. Le S-allylcysteine (SAC) autre principe actif doué d'activité anti-oxydante, inhibe rigoureusement la production des radicaux libres (Kim et al., 2001).

**3-4-2-Effets anti-infectieux :** en 1999, on dénombrait environ 250 études sur les propriétés antibactériennes et antifongiques de *Allium sativum* (Moore et Atkins, 1997), parmi ces études, 27 essais ont été pratiqués sur des humains souffrant de pneumonie, de gingivite, de gastroentérite, de dyspepsie, et d'autres infections du tube digestif. D'autre part, 30 études ont porté sur l'activité antivirale de l'ail dont 23 ont été réalisées in vitro et sur des animaux, et 7 sur des humains, notamment contre les virus du rhume et de la grippe (Josling, 2001). Son effet antibactérien est attribué à sa capacité de réduire la teneur lipidique au niveau des membranes bactériennes ce qui provoque leur effondrement (Sohn et al., 2009).

Dans une étude publiée, il y a trente ans, les auteurs montrent que l'extrait aqueux d'ail est actif sur de nombreux germes, y compris sur ceux devenus antibio-résistants. Selon cette étude, l'extrait aqueux d'ail inhibe la croissance des *Escherichia coli*, *Proteus mirabilis*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Staphylococcus aureus* et autres *Klebsiella species* (Singh et Shukla, 1984). Son action antifongique est souscrite en application contre les mycoses de la peau (Ledezma et al., 2000). Son influence au niveau pulmonaire, s'exerce aussi bien dans le rhume banal et la coqueluche que dans l'emphysème, les bronchites chroniques et les pneumopathies d'origine infectieuse. Son essence, rapidement diffusée par les bronches (d'où l'haleine alliagée des mangeurs d'ail), agit en même temps comme antispasmodique en calmant la toux, comme antiseptique et comme modificateur des sécrétions (Lawsan, 1998).

---

**3-4-3-Protection Cardiovasculaire :** L'ail et ses constituants bioactifs jouent des effets thérapeutiques tels que diminuer le risque des maladies cardiovasculaires (l'hypercholestérolémie, anticoagulantes et anti hypertensif) (**Krishnaraju et al., 2006; Shouk et al., 2014**), Celle-ci est le résultat de la contribution du principal agent, l'allicine dans la prévention de l'athérosclérose (**Rahman, 2007**), l'hyperlipidémie (**Kannar et al., 2001**) et dans le maintien de l'élasticité des artères (**Breithaupt-Grogler et al., 1997**).

**3-4-4-Effets anti- cancérigènes :** On a même attribué à l'ail, depuis quelques années, une action anticancérogène. Des études ont montré qu'il y avait moins de personnes atteintes par des cancers dans les populations faisant une grande consommation du bulbe (**Béliveau et Gingras, 2005**). L'extrait d'ail peut aussi augmenter le taux de combativité du système immunitaire pour le protéger notamment contre certains types de cancer comme celui de l'estomac, du colon et de la peau (**Lu et al., 2004**). Le diallyl disulfide (DADS) peut inhiber la croissance des cellules du cancer du sein (**Nakagawa et al., 2001**). Le mécanisme de la suppression du cancer entraîne la mort cellulaire par apoptose et diminution du taux de la prolifération cellulaire (**Nakagawa et al., 2001**). Le S-allylcysteine est un agent antitumoral par son effet régulateur sur la différenciation, l'invasion de la tumeur et la migration vers les métastases (**Balasenthil et al., 2003**). L'ail pourrait freiner le développement de certains cancers tant par son action protectrice envers les dommages causés par les substances cancérogènes que par sa capacité à empêcher les cellules cancéreuses de croître (**Béliveau et al., 2005**).

## **Le gingembre**

### **4-1- Historique du gingembre**

Le gingembre entrainait déjà dans la composition des techniques de momification pratiquées dans l'Égypte antique. Cette plante condimentaire et médicinale depuis plus de 3000 ans est originaire de l'Inde. De là, le gingembre s'est ensuite rapidement répandu grâce à son commerce à partir de toute l'Asie du Sud-Est, jusqu'en Afrique de l'Ouest et aux Caraïbes. Cette épice orientale a probablement traversé la première fois la mer Méditerranée grâce aux Phéniciens pour gagner l'Europe durant l'Empire romain dès le 1er siècle (**Gigon, 2012**). Il est l'une des plus importantes épices à travers le monde. Cette espèce est d'une importance économique majeure à travers le monde (**Nayak et al., 2005**). Il possède par ailleurs, des composés possédant une activité antioxydante élevée (**Singh et al., 2008**).

### **4-2-Description botanique du gingembre:**

Le gingembre est une plante herbacée vivace, dont le nombre chromosomique est  $2n=22$ . Elle possède une tige souterraine nommée rhizome (**Ross, 2010**). Son rhizome est noueux et parfumé, peau beige pâle, chair jaune pâle juteuse, il devient de plus en plus fibreux avec l'âge, couvert de feuilles écailleuses et pourvu à sa partie inférieure de racines cylindriques. Ses feuilles sont persistantes bisériées, longues, étroites, lancéolées, pointues et longues de 20cm. Il y a deux sortes de tiges, tiges hautes stériles servant à l'assimilation chlorophyllienne et des tiges plus courtes (20cm environ) portant des fleurs irrégulières en épi. L'inflorescence est en cours épis axillaires très serrés, à tige couverte d'écailles. Elle a des fleurs parfumées blanches jaunes, avec des traînées rouges sur les lèvres. La floraison a lieu entre les mois d'août et novembre. Ses fruits sont des capsules trivalves contenant des graines noires (**Faivre et al., 2006**). Le gingembre est l'une des épices les plus connues et des plus populaires. C'est une plante qui épuise beaucoup le sol. Il est cultivé surtout en Inde, principal pays producteur (plus de 50%), mais aussi au Sri Lanka, en Chine, au Japon, en Jamaïque, au Nigéria, en Amérique du Sud, en Australie. Le produit commercial est préparé à partir de ces rhizomes déterrés quand les parties supérieures de la plante se fanent. Dans les pays producteurs, les rhizomes sont consommés à l'état frais (**Richard et Loo, 1992**).

### **4-3-Généralité**

#### **4-3-1-Classification de gingembre**

**La Classification de gingembre est décrite dans le tableau 4.**

---

**Tableau 4: Classification botanique du gingembre (Faivre et al., 2006; Gigon, 2012)**

Nom français	Gingembre commun
Autres noms utilisés	épice blanche, ginger, genjanb
Nom latin	Zingiber officinale (Roscoe)
Règne	Plantae
Sous règne	Trachéobionta
Division	Angiospermes(ou Magnoliophyta)
Classe	Liliopsida (ou Monocotylédones)
Sous classe	Zingibéridéés
Ordre	Zingiberales(ou Scitaminales)
Famille	Zingibéracées
Sous famille	Zingibéroïdes
Genre	Zingiber
Espèce	Officinale

#### 4-4-Culture et production du gingembre

Comme on peut le constater, l'Inde est le plus grand producteur de gingembre au monde. Il faut souligner que la qualité du produit n'est pas égale dans toutes les régions; le meilleur gingembre est celui de la Jamaïque car il possède un arôme particulier et ses rhizomes longs et minces correspondent à la demande du marché. Le gingembre du Nigéria n'est pas de qualité supérieure quoique de saveur très forte et de teneur en huiles essentielles élevée. Les principaux pays importateurs sont la Communauté Européenne, les États-Unis et l'Arabie Saoudite. D'autres pays achètent le gingembre pour le revendre après transformation, c'est le cas de Singapour et de Hong Kong. Les principaux pays producteurs et la composition nutritionnelle du gingembre sont mentionnés dans le tableau 5.

Tableau 5 : Les principaux payés producteurs du gingembre (Favre et al., 2006)

Pays	2002		2008	
	Zone (ha)	Production (t)	Zone (ha)	Production (t)
Bangladesh	7,689	43,000	9,421	77,046
Chine	23,002	253,263	28,198	328,81
Inde	90,500	317,900	105,900	370,30
Indonésie	17,000	151,000	42,000	192,341
Jamaïque	129	295	106	298
Népal	9,189	87,009	13,332	176,602
Nigeria	193	106,000	196,000	140,00
Philippines	3,642	23,022	3,926	27,538
Sri Lanka	1,290	5,080	2,080	10,050
Thaïlande	13,500	33,000	14,000	34,000

#### 4-5-Compositions chimiques et molécules bioactives

La composition chimique du gingembre est complexe : outre l'amidon qui représente une grande partie du poids de la plante (environ 60%), on distingue la présence d'oléorésine, riche en lipides; et de 10 à 40 ml/kg d'huile essentielle, contenant de nombreuses molécules odorantes. Des protéines, des vitamines et des minéraux sont également présents (Bruneton, 2009). L'oléorésine contient des composés phénoliques responsables du goût piquant : shogaol, [6]-gingérol, paradol, zingérone (Gigon, 2012) et des composés responsables de la saveur très marqué de la drogue sèche ([6]-gingérol) (figure 7) (Bruneton, 2009). Le gingembre contient également quelques flavonoïdes comme la quercétine, la rutine, fisetine, morine, acide gallique, acide ferulique, acide vanillique (Ghasemzadeh et al., 2010).

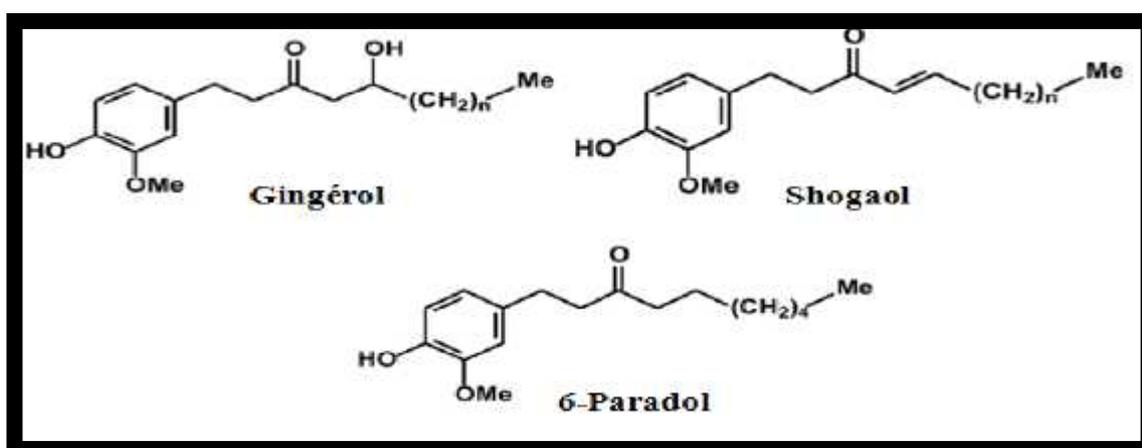


Figure 7 : Quelques composants bioactifs du gingembre (Banerjee et al., 2011).

#### 4-6-Propriétés pharmacologiques du gingembre

Le gingembre «*Zingiber officinale* » est connu pour avoir de nombreux avantages pour la santé et il est utilisé dans le traitement des maladies respiratoires, des nausées, c'est une herbe réduisant le cholestérol (**Grant et Lutz, 2000**). En outre, il a été rapporté que le gingembre possède plusieurs autres effets pharmacologiques bénéfiques, notamment antimicrobiens, antiviraux, antidiabétiques, anti-inflammatoires, cardioprotecteurs, anticancéreux et chimiopréventifs (**Ali et al., 2008; Jeena et al., 2013**). De plus, le gingembre est un puissant antioxydant qui peut atténuer ou empêcher la génération des radicaux libres et protéger les cellules de l'oxydation des lipides (**Farag et al., 2010**). Il est aussi un effet sur le rhumatisme, les maladies nerveuses, les maux de dents, l'asthme, la constipation, le diabète, etc... (**Soong-Yukuo et al., 2011**). Antibactérien : *Pseudomonas aeruginosa*, *Salmonella typhimurium*, *Escherichia coli* et *Candida albicans* ; actif in vitro sur les rhinovirus ; l'extrait aqueux est efficace contre le trichomonas (**Faivre et al., 2006; Ali et al., 2008**). Antifongique : *Rhizopus sp* (**Ficker et al., 2003**). Molluscide: Les gingérols et les shogaols ont une activité molluscide en particulier sur les vecteurs de la bilharziose (**Faivre et al., 2006**). Antihelminthique : nématodes gastro-intestinales (**Iqbal et al., 2006**). Antiobésité (**Azimi et al., 2015; Semwal et al. 2015**), sur le coeur et les artères (**Faivre et al., 2006; Danciu et al., 2015**), antihyperlipidique, (**Motawi et al., 2011**), antiallergique, (**Lee et al., 2013**), dysménorrhée du patient (**Rahnama et al., 2012; Charles, 2013**), anticholesterémian, hépatoprotecteur (**Charles, 2013**), rénoprotecteur (**Charles, 2013; Semwal et al., 2015**). Les composants anti-inflammatoires du gingembre sont le gingérol, le shogaol, le paradol et la zingérone (**Bartels et al., 2015**). L'activité antioxydante du gingembre est du principalement aux 6-gingérol, 6-shogaol, 8- gingérol et 10-gingérol (**Atashak et al., 2014**), les effets analgésiques et antipyrétique sont dus aux 6-gingérol, 6-shogaol (**Semwal et al., 2015**). L'activité antiallergique des 6 et 8-shogaol et du 8-gingérol sont dus à la capacité de ces derniers à inhiber l'histamine. Certaines études ont montré que les 10 et 12-gingérol présentaient une activité inhibitrice contre trois agents pathogènes: *Porphyromonas gingivalis*, *Porphyromonas endodontalis* et *Prevotella intermedia*, les 6, 8 et 10-gingérol et le 6-shogaol contre *Helicobacter pylori* qui est responsable du cancer de l'estomac chez l'Homme et que le 10-gingérol avait un effet inhibiteur puissant contre *Mycobacterium avium* et *Mycobacterium tuberculosis* (**Semwal et al., 2015**).

---

## Chapitre I : Matériels et méthodes

### 1-Matériel végétal et biologique et conditions d'élevage

L'ail et les rhizomes de gingembre ont été achetés du marché local, plusieurs fois lavés, épluchés à l'aide d'un économe, râpés sur une grille à râper ordinaire, séchés à l'air et pulvérisés avec un mixeur jusqu'à l'obtention d'une poudre fine. La poudre de l'ail et du gingembre sont conservés à la température ambiante dans des contenants hermétiques à l'abri de la lumière vive jusqu'à le début de l'expérimentation.

Les rats utilisés au cours de cette étude est de souche Wistar, provenant de l'institut pasteur (Centre d'élevage El Kouba, Alger), pesant entre 216 et 223g. Afin d'éviter la variabilité intersexe, nous n'avons utilisé que des femelles. Les rats sont maintenus dans l'animalerie du laboratoire où règne une température constante ( $22 \pm 2^\circ\text{C}$ ) et un éclairage qui varie selon un rythme circadien 12 h jour : 12h nuit. Ils ont été préalablement acclimatés aux conditions de l'animalerie pendant deux semaines Les animaux ont accès à volonté à l'eau et à la nourriture (**ONAB, ANNABA**) qui est équilibrée en protéines, glucides, lipides, vitamines et sels minéraux (tableau 6).

Matière alimentaire	Quantité en g/kg d'aliment	Pourcentage (%)
Mais	620	62
Soja	260	26
Phosphate	16	16
Cellulose	10	1.0
Calcaire	9	0.9
Minérales	10	10
Vitamines	10	1

**Tableau 6:Composition de l'alimentation pour 1 kilogramme d'aliment de l'office National des aliments de Bétale (ONAB) de Béjaïa.**

### 2- Protocole expérimental

Les rats ont été repartis en 8 lots de 8 rats chacun, il s'agit de :

**Lot (1) :** Lot témoin

**Lot (2) :** Lot traité par l'ail (2% d'ail dans l'alimentation) (**Kweon et al., 2003**).

**Lot (3) :** Lot traité par le **gingembre** 2% de gingembre dans l'alimentation) (**Krim et al., 2013**)

**Lot (4) :** Lot traité par **l'ail** (2% d'ail dans l'alimentation) et le gingembre (2% du gingembre dans l'alimentation).

**Lot (5) :** Lot contaminé par le **Nickel** (800 mg/l de NiSO<sub>4</sub> 6H<sub>2</sub>O dans l'eau de boisson). (**Sidhu et al., 2004**)

**Lot (6) :** Lot contaminé par le **Nickel** (800 mg/l de NiSO<sub>4</sub> 6H<sub>2</sub>O dans l'eau de boisson) et traité par **l'ail** (2% d'ail dans l'alimentation).

**Lot (7) :** Lot contaminé par le **Nickel** (800mg/l de NiSO<sub>4</sub> 6H<sub>2</sub>O dans l'eau de boisson) et traité par le **gingembre** (2% du gingembre dans l'alimentation).

**Lot(8) :** Lot contaminé par le **Nickel** (800 mg/l de NiSO<sub>4</sub> 6H<sub>2</sub>O dans l'eau de boisson) et traité par **l'ail** (2% d'ail dans l'alimentation) et le **gingembre** (2% du gingembre dans l'alimentation).

### **3- Sacrifices et prélèvements des organes :**

#### **3-1- Prélèvement sanguin :**

Après 21 jours de traitement les groupes sont sacrifiés (par décapitation), le sang est immédiatement recueilli dans deux tubes polyéthylènes étiquetés. L'un contient l'anticoagulant EDTA et l'autre étant secs, ce dernier est centrifugé à 3000 tours/min pendant 15 minutes, les échantillons obtenus ont été stockés au congélateur à -20°C jusqu'à l'analyse. Alors que les tubes à EDTA sont immédiatement transportés dans une glacière au laboratoire d'analyse pour déterminer la formule de numération sanguine (FNS).

#### **3-2- Prélèvement des organes**

Après la dissection, le foie, les reins sont prélevés, rincés dans une solution de chlorure de sodium (NaCl) à 0.9%, puis pesées. Un fragment du foie et un rein sont conservés dans une solution de Bouin alcoolique (26 ml formol, 7 ml acide acétique, 45ml de solution d'acide picrique à 1% dans l'éthanol 95° et 22ml d'eau distillée), jusqu'au moment de faire les coupes histologiques. Le deuxième fragment du foie et de rein est maintenu à -20°C pour le dosage des paramètres du stress oxydatif glutathion (GSH), malondialdéhyde (MDA), l'activité enzymatique de la catalase (CAT), GSH-Px, SOD.

---

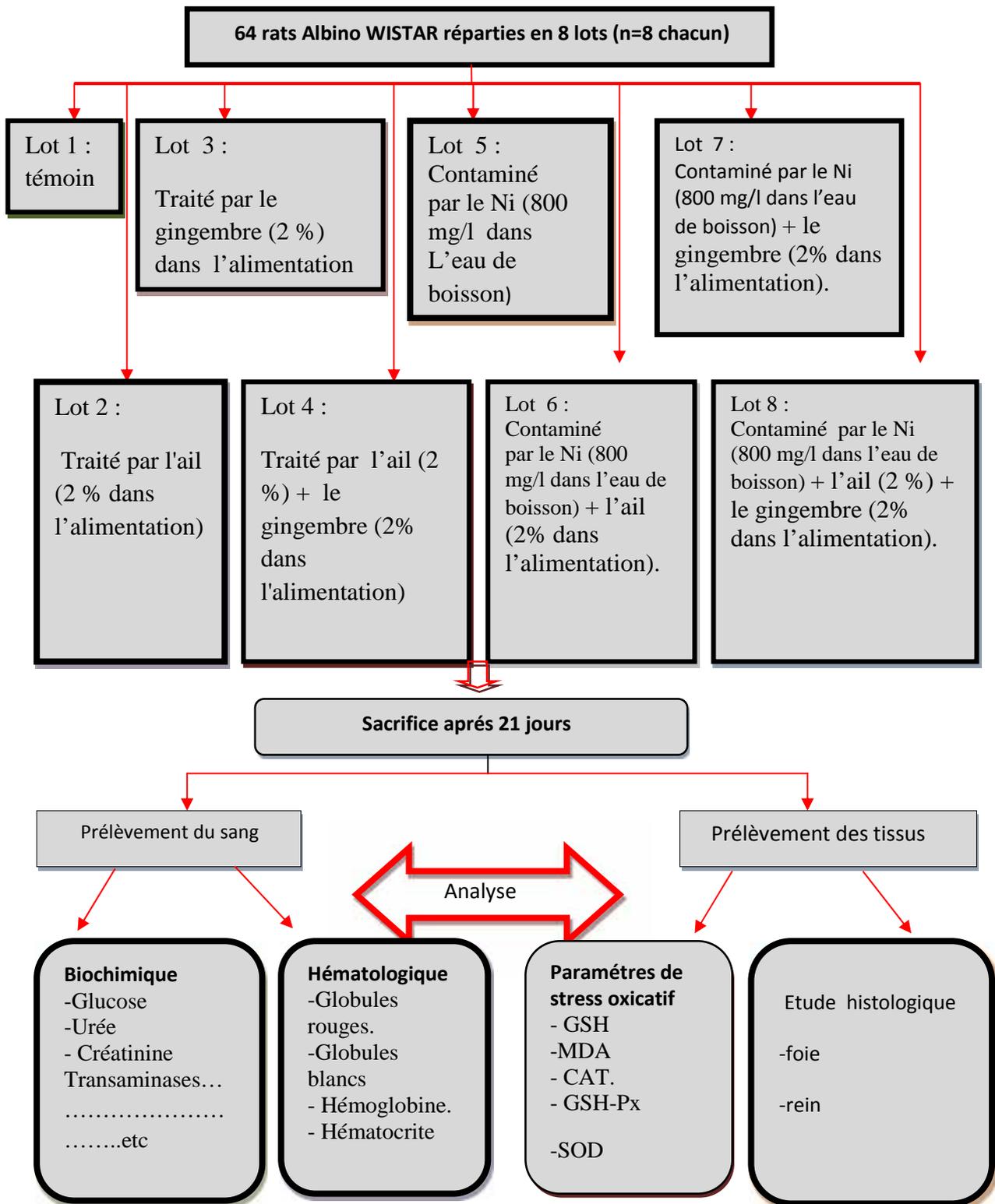


Figure 08: Schéma récapitulatif du protocole expérimental

#### 4-Dosage des paramètres biochimiques

##### 4-1- Dosage du glucose :

Le glucose est transformé par le glucose oxydase (GOD) en acide gluconique et peroxyde d'hydrogène (H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>). Ce dernier, en présence de peroxydase (POD), oxyde le chromogène incolore (4-aminophénazone) en un composé coloré en rouge-violet (quinoneimine), selon les réactions suivantes (**Kaplan, 1984**).



##### Réactifs :

<b>Réactif 1 :</b>	Tris pH 7.4	92mmol/l.
Tampon	Phénol	0.3 mmol/l.
<b>Réactif 2 :</b>	Glucose oxydase (GOD) Peroxydase (POD)	15000U/L.
Enzymes	4-Aminophenazone (4-AP)	1000 U/L.
		2.6 mmol/l.
Etalon	Glucose aqueous (standard)	100/dl

**Réactif de travail:** dissoudre le contenu de réactif 2 dans le flacon de réactif 1 et mélanger légèrement.

**Echantillon :** Sérum

##### Mode opératoire :

	<b>Blanc</b>	<b>Etalon</b>	<b>Echantillon</b>
<b>Réactif de travail (ml)</b>	1.0	1.0	1.0
<b>Etalon (µl)</b>	--	10	--
<b>Echantillon (µl)</b>	--	--	10

Mélanger, incubé pendant 10 min à 37°C, ou 15-20 min à une température ambiante. Lire

les absorbances des échantillons et de l'étalon contre le blanc réactif à 505 nm. La coloration finale est stable au moins 30 minutes.

### Calcul de la concentration :

La concentration du glucose est calculée par la formule suivante :

$$\text{Glucose (mg/dl)} = \frac{\text{(A) Echantillon}}{\text{(A) Etalon}} \times \text{Concentration de l'étalon (100 mg/dl)}$$

### 4-2-Dosage du cholestérol

Le cholestérol présent dans l'échantillon forme un complexe coloré selon les réactions ci-dessous :



L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration du cholestérol dans l'échantillon (Naito, 1984)

### Réactifs :

<b>Réactif 1 :</b>	PIPES pH 6.9	90 mmol/l
Tampon	Phénol	26 mmol/l
<b>Réactif 2 :</b>	Cholestrol esterase (CHE)	300 U/L
Enzymes	Cholesterol oxidase (CHOD)	300 U/L
	4-Aminophénone (4-AP)	0.4 mmol/l
Etalon	Cholesterol aqueous (standard)	200/dl

**Réactif de travail:** dissoudre le contenu de réactif 2 dans le flacon de réactif 1 et mélanger

légèrement.

**Echantillon:** Sérum.

**Mode opératoire :**

	<b>Blanc</b>	<b>Etalon</b>	<b>Echantillon</b>
<b>Réactif de travail (ml)</b>	1.0	1.0	1.0
<b>Etalon (µl)</b>	--	10	--
<b>Echantillon (µl)</b>	--	--	10

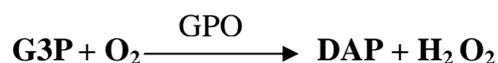
Mélanger, incuber pendant 5 min à 37°C, ou 15-20 min à une température ambiante. Lire les absorbances des échantillons et de l'étalon contre le blanc réactif à 505 nm. La coloration finale est stable au moins 30 minutes.

**Calcul de la concentration :**

$$\text{Cholestérol (mg/dl)} = \frac{\text{(A) Echantillon}}{\text{(A) Etalon}} \times \text{Concentration de l'étalon (200 mg/dl)}$$

#### 4-3-Dosage des triglycérides :

Détermination enzymatique des triglycérides suivant les réactions (**Kaplan et al., 1984**):



**Réactifs :**

<b>Réactif 1 :</b>	GOOD pH 7.5	50 mmol/l
Tampon	p- chlorophenol	2 mmol/l
<b>Réactif 2 :</b>	Lipoprotein lipase (LPL)	150000 U/L
Enzymes	Glycerolkinase (GK)	500 U/L
	Glycerol-3- oxidase (GPO)	2500U/L
	Peroxidase (POD)	440U/L
	4-Aminophenazone ( 4-AP)	0.1 mmol/l
	ATP	0.1 mmol/l
<b>Etalon</b>	Triglycerides aqueous (standard)	200mg/dl

**Réactif de travail:** dissoudre le contenu de réactif 2 dans le flacon de réactif 1 et mélanger légèrement.

**Echantillon :** Sérum

**Mode opératoire :**

	<b>Blanc</b>	<b>Etalon</b>	<b>Echantillon</b>
<b>Réactif de travail (ml)</b>	1.0	1.0	1.0
<b>Etalon (µl)</b>	--	10	--
<b>Echantillon (µl)</b>	--	--	10

Mélanger, incuber pendant 5 min à 37°C, ou 15-20 min à une température ambiante. Lire les absorbances des échantillons et de l'étalon contre le blanc réactif à 505 nm. La coloration finale est stable au moins 30 minutes.

**Calcul de la concentration :**

Triglycérides (mg/dl) $\frac{(A) \text{ Echantion}}{(A) \text{ Ealon}} \times \text{Concentration de l'étalon (200 mg/dl)}$
-----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

**4-4-Dosage des lipides totaux :**

Dans la première étape les lipides insaturés réagissent avec l'acide sulfurique pour former les ions carbonium. Dans la deuxième étape, les ions de carbonium réagissent avec le phosphovanilline pour donner une couleur rose, l'intensité de la couleur est proportionnelle à la concentration des lipides totaux dans l'échantillon (**Kaplan et al., 1984**).

**Réactifs :**

<b>Réactif</b>	Phosphovanilline	235 mmol/l.
<b>Etalon</b>	Lipides totaux	750 mg/dl
<b>Réactif optionnel</b>	L'acide sulfurique	80%

**Réactif de travail:** Le réactif est l'étalon sont prêts à l'emploi.

**Echantillon :** Sérum

**Mode opératoire :**

	<b>Blanc</b>	<b>Etalon</b>	<b>Echantillon</b>
<b>H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>(ml)</b>	2.5	2.5	2.5
<b>Etalon (µl)</b>	--	100	--
<b>Echantillon (µl)</b>	--	--	100

Mélanger entièrement à l'acide d'un agitateur et incubé les tubes préparés pendant 10min dans un bain marie à 100°C.

Refroidir les tubes dans l'eau glacée.

<b>Milie réactionnel (µL)</b>	50	50	50
<b>Phosphovanilline (mL)</b>	1	1	1

Mélanger entièrement à l'acide d'un agitateur et incubé pendant 15min à 37 °C.

Lire l'absorbance de l'échantillon et de l'étalon à 520nm contre le blanc. La coloration est stable une heure.

**Calcul de la concentration :**

$$\text{Lipides totaux (mg/dl)} = \frac{(\text{A}) \text{ Echantillon}}{(\text{A}) \text{ Etalon}} \times \text{Concentration de l'étalon (750mg/dl)}$$

**4-5- Dosage des protéines totales :**

Les protéines forment un complexe coloré en bleu violet intensif avec les ions de cuivre dans un milieu alcalin. L'iode est inclus comme un antioxydant.

L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration des protéines totales dans l'échantillon (**Burtis et al., 1999**).

**Réactifs :**

<b>Réactif 1 :</b>	Sodium potassium	15 mmol/l.
Biuret	tartrate Sodium iodique	100 mmol/l.
	Potassium iodique	5 mmol/l.
	Sulfate de cuivre (II)	19 mmol/l.
<b>Etalon</b>	Sérum albumine bovin	7 g/dl

**Réactif de travail:** le réactif est prêt à l'emploi.

**Echantillon :** Sérum

**Mode opératoire :**

	<b>Blanc</b>	<b>Etalon</b>	<b>Echantillon</b>
<b>Réactif de travail (ml)</b>	1.0	1.0	1.0
<b>Etalon (µl)</b>	--	25	--
<b>Echantillon (µl)</b>	--	--	25

Mélanger, incubé pendant 5 min à 37°C, ou 15-20 min à une température ambiante. Lire les absorbances des échantillons et de l'étalon contre le blanc réactif à 540 nm. La coloration finale est stable au moins 30 minutes.

**Calcul de la concentration :**

$$\text{Protéine totale (g/dl)} = \frac{(\text{A}) \text{Echantillon}}{(\text{A}) \text{Etalon}} \times \text{Concentration de l'étalon (7g/dl)}$$

#### 4-6-Dosage d'albumine :

L'albumine forme un complexe coloré en bleu vert intensif avec le vert de bromocrésol dans un milieu alcalin. L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration d'albumine dans l'échantillon (**Burtis et al., 1999**).

#### Réactifs :

<b>Réactif</b>	Vert de bromocrésol pH 4.2	0.12 mmol/l.
<b>Etalon</b>	Sérum albumine aqueux (standard)	5 g/dl

**Réactif de travail:** réactif est l'étalon sont prêts à l'emploi

**Echantillon :** Sérum

	<b>Blanc</b>	<b>Etalon</b>	<b>Echantillon</b>
<b>Réactif de travail (ml)</b>	1.0	1.0	1.0
<b>Etalon (µl)</b>	--	50	--
<b>Echantillon (µl)</b>	--	--	50

#### Mode opératoire :

Mélanger, incubé pendant 10 min à 37°C, ou 15-20 min à une température ambiante. Lire les absorbances des échantillons et de l'étalon contre le blanc réactif à 630 nm. La coloration finale est stable au moins 1 heure.

#### Calcul de la concentration

$$\text{Albumine (g/dl)} = \frac{(\text{A}) \text{Echantillon}}{(\text{A}) \text{Etalon}} \times \text{Concentration de l'étalon (5g/dl)}$$

**4-7- Dosage de la créatinine :**

L'essai est basé sur la réaction de la créatinine avec acide picrique: c'est la réaction de JAFFE. La créatinine réagit avec le picrate alcalin pour donner un complexe coloré, mesuré dans un intervalle de temps défini et proportionnel à la concentration en créatinine de l'échantillon (Murry, 1984)

**Réactifs :**

<b>Réactif 1 :</b>	Acide picrique	17.5 mmol/l
<b>Réactif 2 :</b>	Hydroxyde de sodium	0.29 mol/l
Etalon	créatinine aqueux (standard)	2 mg/dl

**Réactif de travail:** dissoudre le contenu de réactif 2 dans le flacon de réactif 1 et mélanger légèrement.

**Echantillon :** Sérum

**Mode opératoire :**

	<b>Blanc</b>	<b>Etalon</b>	<b>Echantillon</b>
<b>Réactif de travail (ml)</b>	1.0	1.0	1.0
<b>Etalon (µl)</b>	--	100	--
<b>Echantillon (µl)</b>	--	--	100

Mélanger et insérer la cuvette dans le photomètre. Mettre le chronomètre en marche.

Enregistrer l'absorbance à 492nm (A1) après 30 secondes et (A2) après 90secondes.

Calculer  $A = A2 - A1$ .

**Calcul de la concentration :**

$$\text{Créatinine (mg/dl)} = \frac{(A2-A1) \text{ Echantillon}}{(A2-A1) \text{ Etalon}} \times \text{Concentration de l'étalon (2mg/dl)}$$

**4-8-Dosage de l'urée :**

L'uréase hydrolyse l'urée en ammoniacque ( $\text{NH}_4^+$ ) et le dioxyde de carbone ( $\text{CO}_2$ ). L'ion ammonium réagit avec le salicylate

et hypochlorite dans une réaction catalysée par Nitroprusside pour donner indophenol vert selon les réactions suivant ci-dessous.



L'intensité de la coloration est directement proportionnelle à la concentration de l'urée dans l'échantillon (Kaplan, 1984).

**Réactifs :**

<b>Réactif 1 :</b>	Phosphate pH 6.7	50mmol/l
Tampon	EDTA	2mmol/l
	Salicylate de sodium	400mmol/l
	Nitroprusside de sodium	10mmol/l
<b>Réactif 2 :</b>	Hypochlorite de sodium ( $\text{NaClO}$ )	140mmol/l
$\text{NaClO}$	Hydroxyde de sodium	150mmol/l
<b>Réactif 3 :</b>	Uréase	3000U/L
Enzymes		
Etalon	Urée aqueux (standard)	50mg/dl

**Réactif de travail:** dissoudre le contenu de réactif 3 dans le flacon de réactif 1 et mélanger légèrement.

**Echantillon :** Sérum

**Mode opératoire :**

	<b>Blanc</b>	<b>Etalon</b>	<b>Echantillon</b>
<b>Réactif de travail (ml)</b>	1.0	1.0	1.0
<b>Etalon (µl)</b>	--	10	--
<b>Echantillon (µl)</b>	--	--	10

Mélanger, incuber pendant 5 min à 37°C, ou 15-20 min à une température ambiante.

	<b>Blanc</b>	<b>Etalon</b>	<b>Echantillon</b>
<b>Réactif 2 (ml)</b>	1.0	1.0	1.0

Mélanger, incuber pendant 5 min à 37°C, ou 15-20 min à une température ambiante. Lire les absorbances des échantillons et de l'étalon contre le blanc réactif à 580 nm. La coloration finale est stable au moins 30 minutes.

**Calcul de la concentration:**

$$\text{Urée (mg/dl)} = \frac{(\text{A}) \text{ Echantillon}}{(\text{A}) \text{ Etalon}} \times \text{Concentration de l'étalon (50mg/dl)}$$

**4-9- Dosage de l'acide urique :**

L'acide urique est oxydé par l'uricase en allantoïne et peroxyde d'hydrogène (2H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>) qui, sous l'influence de la peroxydase, du 4-aminophénazone (4-AP), et du 2-4 dichlorophénol-sulfonate (DCPS), forme un composé rouge de quinonéimine donné par les réactions suivantes :





L'intensité de la couleur formée est proportionnelle à la concentration de l'acide urique dans l'échantillon (Schultz, 1984).

### Réactifs :

<b>Réactif 1 :</b>	Tampon phosphate pH 7.4	50 mmol/l
Tampon	2-4 Dichlorophenol sulfonate (DCPS)	4 mmol/l
<b>Réactif 2 :</b>	Uricase	60 U/L
Enzymes	Peroxydase (POD)	660U/L
	Ascorbate oxydase	200U/L
	4- Aminophenazone	1 mmol/l
Etalon	Acide urique aqueous (standard)	6mg/dl

**Réactif de travail:** dissoudre le contenu de réactif 2 dans le flacon de réactif 1 et mélanger légèrement.

**Echantillon :** Sérum

### Mode opératoire :

	Blanc	Etalon	Echantillon
<b>Réactif de travail (ml)</b>	1.0	1.0	1.0
<b>Etalon (µl)</b>	--	25	--
<b>Echantillon (µl)</b>	--	--	25

Mélanger, incubé pendant 5 min à 37°C, ou 15-20 min à une température ambiante. Lire les absorbances des échantillons et de l'étalon contre le blanc réactif à 520 nm. La coloration finale est stable au moins 30 minutes.

**Calcul de la concentration :**

$$\text{Acide urique (mg/dl)} = \frac{(A)\text{Echantillon}}{(A)\text{Etalon}} \times \text{Concentration de l'étalon (6mg/dl)}$$

**4-10-Dosage l'activité enzymatique de l'alanine aminotransférase (ALAT/TGP) :**

L'alanine aminotransférase (ALAT) appelée aussi la glutamate-pyruvate transaminase (GPT) catalyse le transfert réversible d'un groupe aminé à partir de l'alanine au  $\alpha$ -cétoglutarate formant le glutamate et le pyruvate. Le pyruvate est réduit au lactate par la lactate-déshydrogénase (LDH) et le NADH selon les réactions suivantes :



La diminution de la concentration en NADH est directement proportionnelle à l'activité enzymatique d'alanine aminotransférase dans l'échantillon (**Murry, 1984**)

**Réactifs :**

<b>Réactif 1 :</b> tampon	Tris pH 7.8 L- alanine	100 mmol/l 500 mmol/l
<b>Réactif 2 :</b> Substrat	NADH Lactate déshydrogénase (LDH) $\alpha$ -Cetoglutarate	0.18 mmol/L 1200 U/L 15 mmol/l

**Réactif de travail:** dissoudre une tablette de réactif 2 (substrat) dans le tampon (réactif 1).

**Echantillon :** Sérum

**Mode opératoire :**

<b>Réactif de travail (ml)</b>	1.0
<b>Echantillon (<math>\mu</math>l)</b>	100

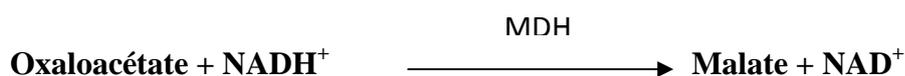
Mélanger, incuber pendant une minute à température ambiante et lire l'absorbance initiale à 340 nm. Lire à nouveau après 1, 2 et 3 minutes. Déterminer la moyenne des absorbances par minutes ( Abs/min) pour l'utiliser dans les calculs

### Calcul de la concentration :

$$\text{ALAT (U/L)} = \Delta A/\text{min} \times 1750$$

### 4-11- Dosage l'activité enzymatique de l'Aspartate aminotransférase (ASAT/TGO):

L'aspartate aminotransférase (ASAT) appelée aussi la glutamateoxaloacétate transaminase (GOT) catalyse le transfert réversible d'un groupe aminé à partir de l'aspartate au -cétoglutarate formant le glutamate et l'oxaloacétate. L'oxaloacétate est réduit au malate par la malate déshydrogénase (MDH) et le  $\text{NADH}^+\text{H}^+$  selon les réactions suivantes (Murry, 1984).



### Réactifs

<b>Réactif 1 :</b>	Tris pH 7.8 L- aspartate	80 mmol/l. 200 mmol/l.
<b>Réactif 2 :</b>	NADH	0.18 mmol/L.
<b>Substrat</b>	Lactate déhydrogenase (LDH)	800 U/L.
	Malate déhydrogenase (MDH)	600U/l.
	-Cétoglutarate	12 mmol/L

**Réactif de travail:** dissoudre une tablette de réactif 2 (substrat) dans le tampon (réactif 1).

**Echantillon :** Sérum

### Mode opératoire :

<b>Réactif de travail (ml)</b>	1.0
<b>Echantillon (µl)</b>	100

Mélanger, incuber pendant une minute. Lire à 340 l'absorbance initiale et démarrer le chronomètre simultanément. Lire à nouveau après 1, 2 et 3 minutes.

**Calcul de la concentration:**

$$\text{ASAT (U/L)} = A/\text{min} \times 1750$$

**4-12-Dosage l'activité enzymatique de la phosphatase alcaline (PAL):**

La phosphatase alcaline catalyse l'hydrolyse de p-nitrophényl phosphate à pH:10.4 pour donner le p-nitrophénol et le phosphate selon la réaction suivante :

La formation de p-nitrophénol est mesurée photométriquement, où elle est proportionnelle à l'activité catalytique de la phosphatase alcaline dans l'échantillon (**Rosalki et al., 1993**)

**Réactifs :**

<b>Réactif 1 :</b>	Diethanolamine (DEA) pH 10.4	1 mmol/l
tampon	Chlorure de magnésium	0.5 mmol/l
<b>Réactif 2 :</b>	nitrophényl phosphate (pNPP)	10 mmol/L
Substrat		

**Réactif de travail:** dissoudre une tablette de réactif 2 (substrat) dans le tampon (réactif

1).**Echantillon :** Sérum

**Mode opératoire :**

<b>Réactif de travail (ml)</b>	1.2
<b>Echantillon (µl)</b>	20

Mélanger, incuber pendant une minute. Lire à 405 l'absorbance initiale et démarrer le chronomètre simultanément. Lire à nouveau après 1, 2 et 3 minutes. Déterminer la moyenne des absorbances par minutes ( Abs/min) pour l'utiliser dans les calculs.

**Calcul de la concentration :**

$$\text{PAL (U/L)} = A/\text{min} \times 3300$$

**4-13-Dosage de la bilirubine totale et directe :**

La bilirubine est convertie en azobilirubine coloré à pH acide par l'acide sulfanilique diazoté et mesurée par photométrie. Cette réaction est instantanée avec la bilirubine directe (la bilirubine conjuguée), par contre avec la bilirubine indirecte (bilirubine non conjuguée) elle nécessite la solubilisation par le diméthylsulfoxyde (DMSO). (En absence de DMSO, seule la bilirubine directe réagit). L'intensité de la coloration est proportionnelle à la concentration de la bilirubine dans l'échantillon (**Kaplan et al., 1984**).

**Réactifs :**

<b>Réactif 1 : (D)</b>	Acide sulfanilique	30 mmol/l
	Acide hydrochlorique ( HCl)	150 mmol/l
<b>Réactif 2 : (T)</b>	Acide sulfanilique	30mmol/l
	Acide hydrochlorique	50mmol/l
	Diméthylsulfoxyde (DMSO)	7mol/l
<b>Réactif 3</b>	Nitrate de sodium	29 mg/dl

**Réactif de travail:** Les réactifs sont prêts à l'emploi.

**Echantillon:** Sérum

	<b>Blanc</b>	<b>Bilirubine totale</b>	<b>Blanc</b>	<b>Bilirubine directe</b>
<b>Réactif 1 (D) (ml)</b>	--	--	1.5	1.5
<b>Réactif 1 (T) (ml)</b>	1.5	1.5	--	--
<b>Réactive 3(µl)</b>	--	50	--	50
<b>Echantillon (µl)</b>	100	100	100	100

**Mode opératoire :**

Mélanger, incubé pendant 5 min à 37°C, ou 15-20 min à une température ambiante. Lire les absorbances des échantillons et de l'étalon contre le blanc réactif à 555 nm.

**Calcul de la concentration :**

$$\text{Bilirubine totale (mg/dl)} = [(A) \text{ Echantillon} - (A) \text{ blanc de l'échantillon}] \times 19.1$$

$$\text{Bilirubine directe (mg/dl)} = [(A) \text{ Echantillon} - (A) \text{ blanc de l'échantillon}] \times 14$$

## 5- Dosage les paramètres du stress oxydatif :

**5-1- Préparation de l'homogénat:** Un gramme de foie de rats des différents groupes étudiés, a été utilisé. Après broyage et homogénéisation des tissus dans le TBS (Tris 50 mM, NaCl 150mM, pH 7.4), on a procédé à une centrifugation de la suspension cellulaire 9000 tours/min, 4°C, 15 min, puis le surnageant obtenu est aliquoté dans des tubes eppendorfs puis conservés à -20°C en attendant d'effectuer les dosages des paramètres du stress oxydatif.

### 5-2-Dosage du glutathion :

Le dosage du glutathion est réalisé selon la méthode d'**Ellman (1959)**, modifié par **Jollow (1974)**. Le principe de ce dosage repose sur la mesure de l'absorbance optique de l'acide 2-nitro-5-mercaptopurique qui résulte de la réduction de l'acide 5,5 dithio-bis-2-nitrobenzoïque (**DTNB**) par les groupements (-SH) du glutathion. Pour cela on réalise une déprotéinisation afin de garder uniquement les groupements (-SH) spécifique du glutathion.

La procédure expérimentale du dosage du glutathion est la suivante :

-Prélever 0.8 ml de l'homogénat.

-0.2 ml de la solution d'acide salicylique (0.25%).

-Agiter et laisser pendant 15 minutes dans un bain de glace.

-Centrifuger à 1000 tours/min pendant 5 min.

-Prélever 0.5 ml du surnageant.

-Ajouter 1 ml du tampon Tris, pH 9.6.

-Mélanger et ajouter 0.025 ml de l'acide 5,5 dithio-bis-2-nitrobenzoïque (DTNB) à 0.01M.

Laisser pendant 5 min à une température ambiante et lire les densités optiques à 412 nm contre le blanc réactif.

La concentration du glutathion est obtenue par la formule suivante :

$$\text{GSH (nmol GSH/ mg protéine)} = \frac{\text{DO} \times 1 \times 1.525}{13100 \times 0.8 \times 0.5 \text{ mg}}$$

**D0** : Densité optique.

**1**: Volume total des solutions utilisées dans la déprotéinisation (0.8ml homogénat + 0.2 ml de l'acide salicylique).

**1.525:** Volume total des solutions utilisées dans le dosage du GSH au niveau du surnageant (0.5 ml surnageant+1 ml Tris + 0.025 ml DTNB).

**13100:** Coefficient d'absorbance du groupement –SH à 412 nm.

**0.8:** Volume de l'homogénat.

**0.5:** Volume du surnageant.

### **5-3-Dosage des protéines :**

La concentration de protéines est déterminée selon la méthode de **Bradford (1976)** qui utilise le bleu de Coomassie comme réactif. Ce dernier réagit avec les groupements amines (-NH<sub>2</sub>) des protéines pour former un complexe de couleur bleu. (L'apparition de la couleur bleue reflète le degré d'ionisation du milieu acide et l'intensité correspond à la concentration des protéines).

Pour cela, nous avons procédé aux étapes suivantes :

-Prélever 0.1 ml de l'homogénat.

-Ajouter 5 ml du bleu de Coomassie.

-Agiter et laisser reposer 5 minutes.

-Lire à 595 nm les densités optiques contre le blanc

### **Préparation de Bleu de Coomassie**

Dans une fiole jaugée de 1 litre, on dissout :

-Bleu de Coomassie G250 .....100mg

-Ethanol 95% .....50ml

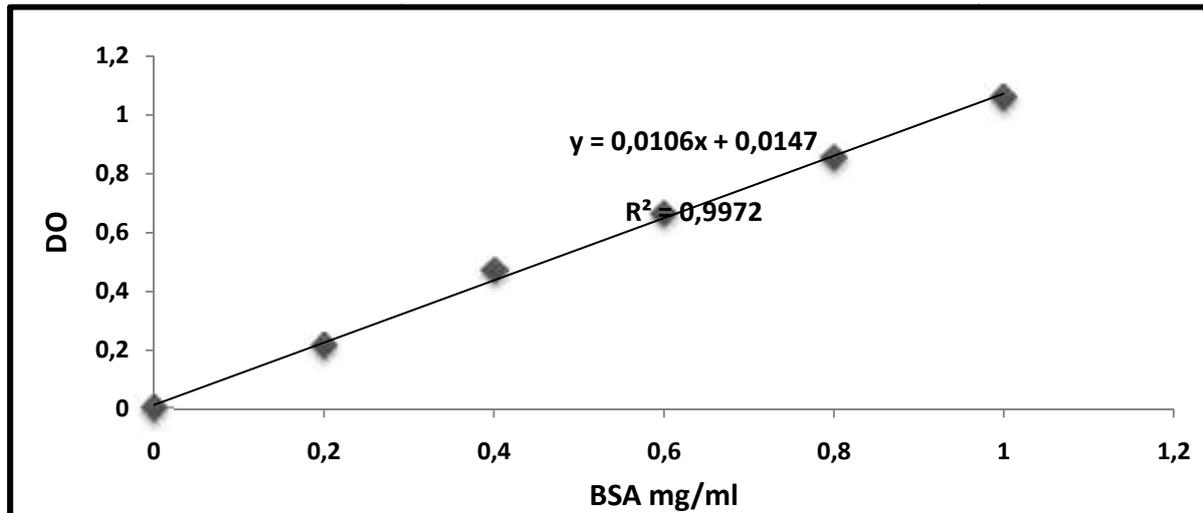
Agitation pendant 2 heures puis, on ajoute :

-Acide orthophosphorique .....100ml

-H<sub>2</sub>O distillée q.s.p .....1000ml

Réalisation de la gamme d'étalonnage des protéines :

La concentration des protéines est déterminée par comparaison à une gamme étalon d'albumine sérique bovine (1mg/ml) préalablement réalisée dans les mêmes conditions.



La gamme d'étalonnage utilisée (BSA 1mg/ml) pour le dosage des protéines.

#### 5-4-Dosage de l'activité enzymatique du glutathion peroxydase (GSH-Px) :

L'activité enzymatique du glutathion peroxydase (GSH-Px) a été mesurée par la méthode de **Flohe et Gunzler (1984)**. Cette méthode est basée sur la réduction de peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) en présence de glutathion réduit (GSH), ce dernier est transformé en (GSSG) sous l'influence de la GSH-Px selon la réaction suivante :



Pour cela que, nous avons procédé aux étapes suivantes :

- Prélever 0.2 ml de l'homogénat (surnageant).
- Ajouter 0.4 ml de GSH (0.1 mM).
- Ajouter 0.2 ml de la solution tampon TBS (Tris 50 mM, NaCl 150 mM pH 7.4).
- Incuber au bain marie à 25°C, pendant 5 min.
- Ajouter 0.2ml de  $H_2O_2$  (1.3 mM) pour initier la réaction, laisser agir pendant 10 minutes.
- Ajouter 1 ml de TCA (1%) pour arrêter la réaction.
- Mettre le mélange dans la glace pendant 30 minutes.

- Centrifuger durant 10 minutes à 3000 tours /minutes.
- Prélever 0.48 ml du surnageant.
- Ajouter 2.2 ml de la solution tampon TBS.
- Ajouter 0.32 ml de DTNB (1.0 mM)
- Mélanger et après 5 minutes lire les densités optiques à 412 nm.

La détermination de l'activité enzymatique de la GSH-Px se fait à l'aide de la formule suivante :

$$GSH-Px (\mu mol\ GSH/mg\ protéine) = \frac{(DO\ échantillon - DO\ étalon) \times 0.4}{DO\ étalon} \times \frac{5}{mg\ de\ prot}$$

**DO échantillon:** Densité optique de l'échantillon.

**DO étalon:** Densité optique de l'étalon.

**0.04:** Concentration de substrat (GSH).

### 5-5 Dosage de l'activité enzymatique du superoxyde dismutase (SOD):

#### Principe

La méthode de **Misra et Fridonich (1977)** permet d'apprécier l'effet antioxydant du superoxyde dismutase par mesure de la quantité d'enzyme capable d'inhiber 50% d'auto-oxydation d'épinéphrine en milieu alcalin à 480 nm. Une augmentation de l'absorbance est proportionnelle à cette auto-oxydation qui se reflète par la formation d'un adrénochrome d'où le développement d'une coloration rose:

Mode opératoire

Réactifs	Blanc (µl)	Essai (µl)
Tampon EDTA sodium carbonate 0.05 M (pH 10.2)	970	970
Epinéphrine (30 mM)	20	20
Homogénat	(10µl TBS)	10

-Mélanger.

-Démarrer le chronomètre et lire les absorbances de l'échantillon et du blanc toute les minutes pendant 4 minutes à 480 nm.

Calcul de l'activité enzymatique :

$$\text{SOD (UI/mg prot)} = \frac{\text{DO}}{\times L \times} \times \text{Fd}$$

**UI:** quantité d'enzyme capable d'inhiber 50% d'auto- oxydation d'épinephrine/min

**DO:** ( A échantillon/ min – A blanc/ min) à 480 nm

: coefficient d'extinction molaire d'épinéphrine =  $4.2 \text{ mM}^{-1}\text{cm}^{-1}$

: Concentration en protéines (mg/ml)

**L:** Longueur de la cuve utilisée (1cm).

**Fd:** 100.

### 5-6-Dosage de l'activité enzymatique de la catalase (CAT) (Aebi, 1984).

Les catalase sont présentés dans un grand nombre de tissus. Ce sont des enzymes tétramériques, chaque unité portant une molécule d'héme et une molécule de NADPH. Ces enzymes interviennent dans la défense de la cellule contre le stress oxydant en éliminant les dérivés actifs de l'oxygène et en accélérant la réaction spontanée de dismutation du peroxyde d'hydrogène ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ) en eau et en oxygène. La réaction se fait en deux étapes :



L'activité catalase (CAT) a été mesurée à 240nm à l'aide d'un spectrophotometer par la variation de la densité optique consecutive à la dismutation du peroxide ( $\text{H}_2\text{O}_2$ ).

(  $= 40 \text{ M}^{-1}.\text{cm}^{-1}$ ) en faisant réagir dans 100 mM de tampon phosphate pendant 1 mim à pH 7.4, 200 $\mu\text{l}$  de  $\text{H}_2\text{O}_2$  (500mM) sur 20 $\mu\text{l}$  du S9, à une température d'incubation de 25°C. Les résultats ont été exprimés en  $\mu\text{mol}$  d'  $\text{H}_2\text{O}_2$  par mg de protéines.

Le tableau ci-dessous représente les concentrations et les quantités des réactifs nécessaires au dosage de l'activité catalase.

Les réactifs	Essai (µl)	Blanc (µl)
Tampon phosphate (100mM: pH7.4)	780	800
H <sub>2</sub> O <sub>2</sub>	200	200
S9 (1à 1.5 mg protéine/ml)	20	/

S9 : la quantité du surnageant doit être déterminée en fonction de la quantité de protéine qui doit être comprise entre 1 et 1.5 mg/ml soit une quantité de 10 à 20 µl de S9.

-La lecture de l'absorption se fait après 15 secondes de délai et durant 60 secondes de mesure.

L'activité CAT est calculée selon l'équation suivante :

$$\text{Activité catalase } (\mu\text{mol H}_2\text{O}_2 / \text{min} / \text{mg prot}) = \frac{\text{DO}}{\text{x L x X x}}$$

**L**: Longueur de la cuve utilisée (1cm).

**X** : La quantité des protéines (mg/ml).

**x** : Coefficient d'extinction (= 0.043 mM<sup>-1</sup>. cm<sup>-1</sup>).

**Fd** = 0.02 (facteur de dilution pour le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> dans le tampon).

### 5-7-Dosage de la concentration de malondialdéhyde (MDA)

Les malondialdéhydes (MDA) sont dosés selon la méthode de **Buege et Aust (1984)**

Cette méthode est basée sur la mesure colorimétrique de la réaction entre l'acide thiobarbiturique (TBA) et le malondialdéhyde (MDA) dans un milieu acide et chaud (100°C) en donnant un produit rouge brun dont l'intensité de la coloration est mesurée à une longueur d'onde de 530 nm.

### Protocole expérimental

Prélever 375 µl de surnageant.

Ajouter 150 µl de solution tampon TBS (Tris 50 mM, NaCl 150 mM pH 7.4).

Ajouter 375 µl de solution TCA-BHT (TCA 20%, BHT 1%).

Agiter et centrifuger à 1000 tours/min pendant 10 min.

Prélever 400 µl de surnageant.

Ajouter 80 µl d'HCl 0.6 M.

Ajouter 320 µl de solution Tris-TBA (Tris 26 mM, TBA 120 mM).

Mélanger et incuber au bain marie à une température de 80°C pendant 10 minutes.

Lue La densité optique à = 530 nm.

L'absorbance est directement proportionnelle à la quantité de MDA formé, donnant ainsi une évaluation précise des lipides peroxydés. La concentration du MDA est calculée selon la loi de Beer-Lambert (DO = E.C.L)

$$C(\text{nmol/mg de prot}) = \frac{DO \times 10}{\epsilon \times L \times X \times Fd}$$

**C** : la concentration en nmole/mg de protéines

**DO** : densité optique lue à 530 nm

**ε** : Coefficient d'extinction molaire du MDA = 1,56.105 M-/cm

**L** : Longueur de la cuve utilisée (1cm).

**X** : concentration de l'extrait en protéines (mg/ml)

**Fd** : Facteur de dilution (Fd = 0.2083).

### Dosage des paramètres hématologique

#### La mesure de formule numérique sanguine

La toxicité hématologique a été mise en évidence à travers la détermination de la formule numérique sanguine (FNS) à l'aide d'un Coulter automatique (**Couler, Counter T 540**); est un analyseur sanguin automatisé pour échantillons de sang entier. Le Coulter aspire un volume de 2 ml du sang et les résultats sont donnés sur une fiche imprimée. Les paramètres mesurés sont les globules rouges et blanc, l'hémoglobine (Hb), l'hématocrite (Ht), le volume globulaire moyenne (VGM), la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) et la teneur globulaire moyenne en hémoglobine (TGMH).

#### 1-L'étude histologique :

Les coupes histologiques ont été réalisées au niveau de laboratoire Dr NIHA, service d'anatomie pathologique suivant la technique classique de **Houlot (1984)**. Les organes (foie et rein) de chaque rat sont retirés de Bouin alcoolique et sont coupés à l'aide de couteaux tranchant à fin de réaliser des prélèvements pour l'étude histologique avec une surface de 1à 2

---

cm<sup>2</sup> et une épaisseur proche de 1.5 mm. Les prélèvements réalisés sont alors mis dans des cassettes spéciales à parois tournées afin de permettre le passage des liquides.

### **Déshydratation**

Les échantillons sont ensuite déshydratés pendant 12 heures au minimum pour éliminer l'eau des tissus et cette opération nécessite le passage du tissu dans des bains d'éthanol de concentration croissante (70%,80%,90% et 100%). La déshydratation peut être accélérée par l'agitation rapide grâce à des automates spéciaux.

### **Inclusion**

Les tissus sont alors plongés dans des bains de paraffine liquide (sous l'effet de la chaleur). Les tissus étant maintenus et imbibés de paraffine, viennent alors l'étape de l'enrobage qui consiste à inclure le tissu imprégné dans un bloc de paraffine qui, en se solidifiant, va permettre sa coupe. Cette opération fait appel à des appareils « dits à inclusion » refermant un réservoir de paraffine maintenue à l'état liquide par un système de chauffage, un petit robinet et une plaque métallique réfrigérée pour obtenir la solidification rapide du bloc de paraffine contenant le tissu.

### **Coupes et coloration**

Les blocs d'inclusions sont collés sur un porte-échantillon, la surface à coller est ramollie au moyen d'une lame métallique chauffée modérément à la flamme, puis posée sur le porte-objet sur lequel le bloc adhère très bien après une légère pression. Les coupes sériées sont réalisées à l'aide d'un microtome (l'épaisseur est de 4 à 7 microns). Ces coupes sont étalées et fixées sur la lame par l'utilisation d'une eau gélative chauffée. Pour la coloration, on a utilisé la technique à l'Hématoxyline-Eosine (ou Hématoéine- Eosine) qui nécessite la présence de l'alcool acide (100 ml d'alcool éthylique à 70% + 50 ml d'acide HCl), eau ammoniacale (100ml d'eau distillée + 2 ml d'ammoniaque) et solution d'Eosine (100ml Eosine solution aqueuse à 3%,125 ml alcool éthylique à 95%, 375ml eau distillée et 2 gouttes d'acide acétique) selon les étapes suivantes

-Déparaffiner et hydrater les lames à l'eau du robinet puis rincer à l'eau distillée.

-Immerger dans un bain d'Hématoxyline de Harris (15 minutes) qui colore **PARTIE PRATIQUE** les structures basophiles (noyaux).

-Différencier les coupes dans l'alcool acide (1 à 2 plongées), déposer ensuite les lames dans un bain d'eau du robinet et vérifier la différenciation au microscope.

---

-Bleuir dans un bain d'eau ammoniacale.

-Immerger dans un bain d'Eosine (15 secondes à 2 minutes) qui colore les structures acidophiles (cytoplasme).

-Enfin déshydrater, éclaircir et monter les lames à Eukitt. Tous ces bains sont séparés par des lavages à l'eau du robinet.

-Les coupes histologiques sont ensuite observées par microscope optique (Lutzdialuxe 22), les images ont été photographiées à l'aide d'un appareil photo (Leicaunile MP48).

### **7-Exploitation statistique des résultats**

Les résultats sont représentés sous forme de moyenne plus ou moins (MOY $\pm$ SEM). La signification statistique des résultats obtenus pour diverses comparaisons a été estimée en appliquant du test t de Student. L'analyse statistique des données a été réalisée par le Microsoft Office Excel 2007. Les différences sont considérées comme :

Significative lorsque (p  $\leq$  0,05).

Hautement significative lorsque (p  $\leq$  0,01).

Très hautement significative lorsque (p  $\leq$  0,001).

## Chapitre II: Resultas

### 1-Effet du traitement sur le poids corporel des rats

D'après nos résultats, le poids corporel des rats a été affecté par le nickel effet, nous remarquons une diminution très hautement significative ( $p < 0.001$ ) du poids corporel des rats contaminés au nickel comparativement aux témoins. Alors que chez les rats contaminés au nickel et traités par l'ail ou/et le gingembre nous remarquons une augmentation hautement significative  $p < 0.01$  (Ni-ail, Ni-Gi), très hautement significative  $p < 0.001$  (Ni-ail-Gi) de poids corporel comparativement au groupe nickel. Le poids corporel des rats traités par (Ni-ail) ou /et (Ni-Gi) n'abouti aucun changement significative par rapport au (Ni-ail-Gi) (Tableau 07). Concernant le poids corporel des rats traités uniquement par l'ail ou /et le gingembre n'abouti aucun changement significative par rapport au groupe témoin.

**Tableau 07:** Variation du poids corporel chez les rats témoins, les traités par l'ail ou/et le gingembre combinée, les contaminés au nickel et les contaminés au nickel et traités par l'ail ou/et le gingembre combinée.

Les lots expérimentaux								
Paramètres	Témoin	L'ail	Gi	L'ail+Gi	Ni	Ni+L'ail	Ni+Gi	Ni+L'ail+Gi
Poids initial (g)	217,83±16	219,5±15	223,33±15	218,5±17	216,33±23	222,83±15	216±13	219,66±15
Poids final (g)	302±17	293,16±23	291,16±10	298,5±5	191,5±17 <sup>***</sup>	263,83±11 <sup>###</sup>	262±13 <sup>###</sup>	270,33±6 <sup>####</sup>

\*  $p < 0.05$ , \*\*\*  $p < 0.001$  comparaison avec le lot témoin.

##  $p < 0.01$ , ###  $p < 0.001$  comparaison avec le lot Ni.

## 2-Effet du traitement sur la consommation alimentaire et eau de boisson

Les résultats obtenus dans notre travail (tableau 08) ont montré une diminution significative ( $p < 0.001$ ) des taux de consommation journalière de nourriture et d'eau chez le lot contaminé au nickel par rapport au lot témoin. Alors que chez les lots contaminés au nickel et traités par l'ail et le gingembre, le traitement provoque une augmentation significative ( $p < 0.05$ ) (Ni-Ail, Ni-Gi) et ( $p < 0.01$ ) (Ni-Ail-Gi) du taux de consommation journalière de nourriture et significative ( $p < 0.05$ ) (Ni-Ail) et ( $p < 0.01$ ) (Ni-Ail-Gi) du taux de consommation journalière d'eau par rapport à celui enregistré chez le lot contaminé au nickel.

Alors que chez les lots Ni-Ail-Gi le traitement provoque une augmentation significative  $p < 0.05$  par rapport Ni-Ail et Ni-Gi de taux de consommation journalière de nourriture et d'eau. Chez les lots traités uniquement par l'ail et le gingembre ces paramètres n'abouti aucun changement significative par rapport au groupe témoin.

**Tableau 08:** Variation des taux de consommation journalière de nourriture et d'eau chez les rats témoins, les traités par l'ail ou/et le gingembre combinée, les contaminés au nickel et les contaminés au Ni et traités par l'ail ou/et le gingembre combinée.

Les lots expérimentaux								
Paramètres	Témoin	L'ail	Gi	L'ail+Gi	Ni	Ni+L'ail	Ni+Gi	Ni+L'ail+Gi
Taux de consommation journalière de nourriture (g/j/rat)	20,61±0,56	21,46±0,96	20,29±0,49	20,58±0,31	13,52±1,35 <sup>***</sup>	16,62±0,77 <sup>***#</sup>	17,21±0,9 <sup>***#</sup>	19,10±0,67 <sup>*##</sup>
Taux de consommation journalière d'eau (ml/j/rat)	38,21±0,39	36,87±0,77	36,77±0,56	77,36±0,79	23,64±2,91 <sup>***</sup>	29,84±1,65 <sup>***#</sup>	27,5±2,4 <sup>***</sup>	33,74±0,67 <sup>*##</sup>

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$  comparaison avec le lot témoin.

#  $p < 0.05$ , ##  $p < 0.01$  comparaison avec le lot Ni.

§  $p < 0.05$  comparaison les lots Ni- ail et Ni -Gi avec le lot Ni-ail- Gi

### 3-Effet du traitement sur les poids absolus et relatifs du foie et des reins

Les résultats du tableau 09 : révèlent une augmentation très hautement significative ( $p < 0.001$ ) du poids absolu du foie et de rein chez le lot contaminé au nickel par rapport au groupe témoin.

Chez les lots contaminés au nickel et traités par l'ail ou / et le gingembre on a enregistré une diminution hautement significative ( $p < 0.01$ ) (Ni-Ail, Ni-Gi) et ( $p < 0.001$ ) (Ni- Ail-Gi) du poids absolu du foie et diminution significative ( $p < 0.05$ ) (Ni-Ail) et ( $p < 0.01$ ) (Ni-Gi, Ni-Ail- Gi) du poids absolu des reins.

Une augmentation très hautement significative ( $p < 0.001$ ) du poids relative du foie, des reins chez le lot contaminé au nickel par rapport au groupe témoin.

Chez les lots contaminés au nickel et traités par l'ail et le gingembre on a enregistré une diminution hautement significative ( $p < 0.01$ ) (Ni-Ail, Ni-Gi) et ( $p < 0.001$ ) (Ni-Ail-Gi) du poids relative du foie et diminution significative ( $p < 0.05$ ) (Ni-Ail) et ( $p < 0.01$ )(Ni-Gi) et ( $p < 0.001$ ) (Ni-Ail-Gi) du poids relative des reins. Concernant le poids absolus et relatifs du foie et des reins chez les rats traités uniquement par l'ail et le gingembre n'abouti aucun changement significatif par rapport au témoin (Tableau 09).

**Tableau 09 :** Variation des poids absolus et relatifs du foie et les reins chez les rats témoins, les traités par l'ail ou/et le gingembre combinée, les contaminés au nickel et les contaminés au nickel et traités par l'ail ou/et le gingembre combinée.

Les lots expérimentaux								
Paramètres	Témoin	L'ail	Gi	L'ail+Gi	Ni	Ni+L'ail	Ni+Gi	Ni+L'ail+Gi
Poids absolu Du foie (g)	6,11±11	6,19±6,19	6,16±6,16	6,18±6,18	9,64±9,64 <sup>***</sup>	6,89±6,89 <sup>*##</sup>	6,72±6,72 <sup>#</sup>	6,40±6,4 <sup>###</sup>
Poids relatif du foie	2,70±2,7	2,77±2,77	2,82±2,82	2,83±2,83	3,66±3,66 <sup>***</sup>	3,11±3,11 <sup>###</sup>	2,94±2,94 <sup>#</sup>	2,73±2,73 <sup>###</sup>
Poids absolu des reins (g)	1,07±0,04	1,15±0,06	1,12±0,06	1,09±0,06	1,53±0,09 <sup>***</sup>	1,22±0,15 <sup>#</sup>	1,13±0,08 <sup>#</sup>	1,09±0,02 <sup>#</sup>
Poids relatif des reins	0,40±0,006	0,41±0,01	0,41±0,006	0,41±0,004	0,70±0,06 <sup>***</sup>	0,52±0,04 <sup>#</sup>	0,48±0,03 <sup>#</sup>	0,43±0,02 <sup>###</sup>

\* p < 0.05, \*\*\* p < 0.001 comparaison avec le lot témoin.

# p < 0.05, ## p < 0.01, ### p < 0.001 comparaison avec le lot Ni.

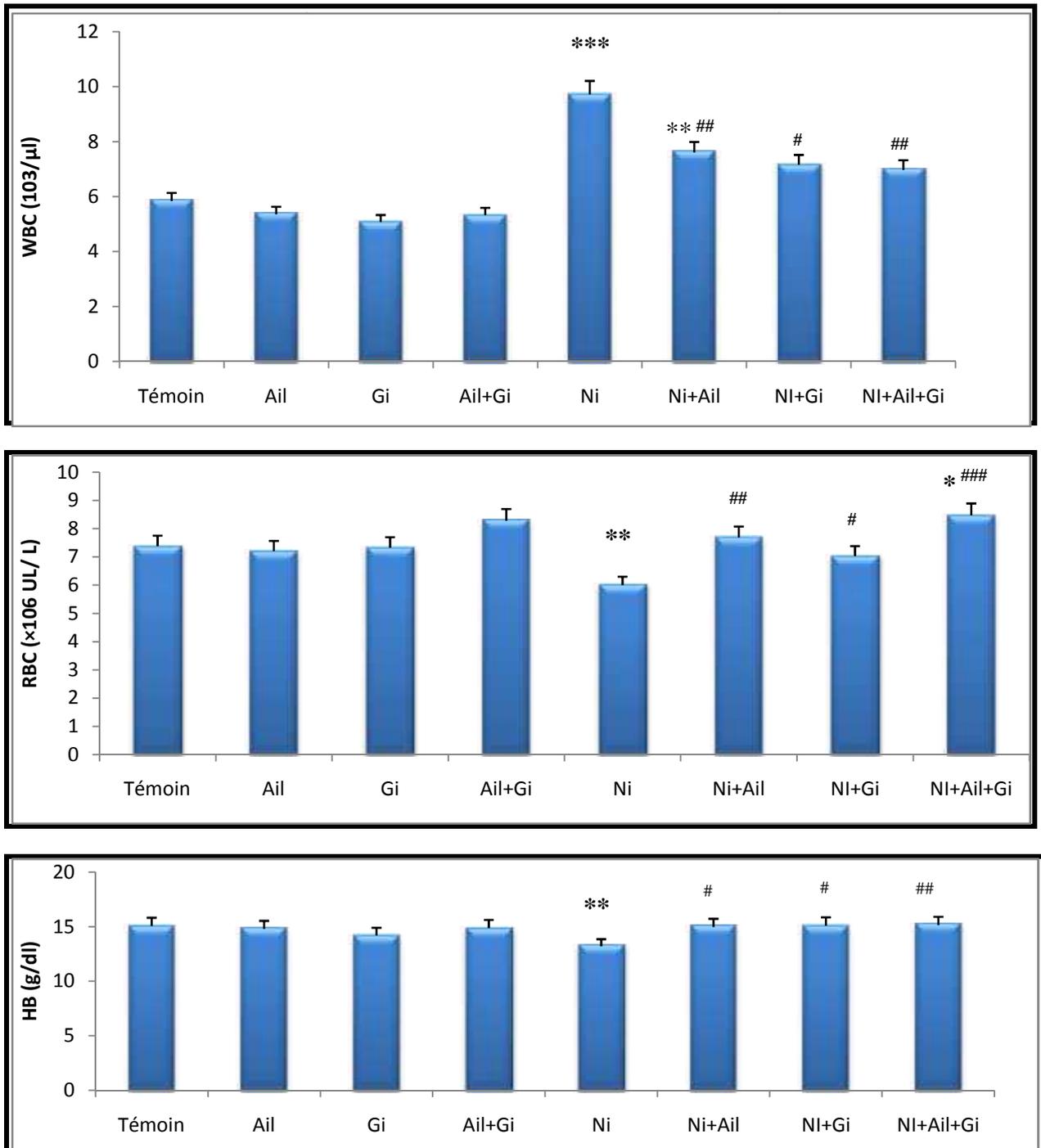
---

#### 4-Effet du traitement sur les paramètres hématologiques

Nos résultats montrent une diminution hautement significative ( $p < 0.01$ ) du nombre des globules rouges et de la concentration hémoglobine et du taux d'hématocrite et du volume globulaire moyenne (VGM) et les plaquettes chez le lot contaminé au nickel par rapport au groupe témoin (figure 9-10).

Chez les lots contaminés au nickel et traités par l'ail et le gingembre on a enregistré une augmentation hautement significative ( $p < 0.01$ ) (Ni-Ail) et ( $p < 0.05$ ) (Ni-Gi) et ( $p < 0.001$ ) (Ni-Ail-Gi) du nombre des globules rouges, significative ( $p < 0.05$ ) (Ni-Ail), (Ni-Gi) et ( $p < 0.01$ ) (Ni-Ail-Gi) de la concentration hémoglobine, ( $p < 0.05$ ) (Ni-Ail-Gi) du nombre des plaquettes, significative ( $p < 0.05$ ) (Ni-Ail), (Ni-Gi) et ( $p < 0.001$ ) (Ni-Ail-Gi) du taux d'hématocrite, significative ( $p < 0.05$ ) (Ni-Ail), (Ni-Gi), (Ni-Ail-Gi) du volume globulaire moyenne (VGM) par rapport au groupe nickel (figure 9-10).

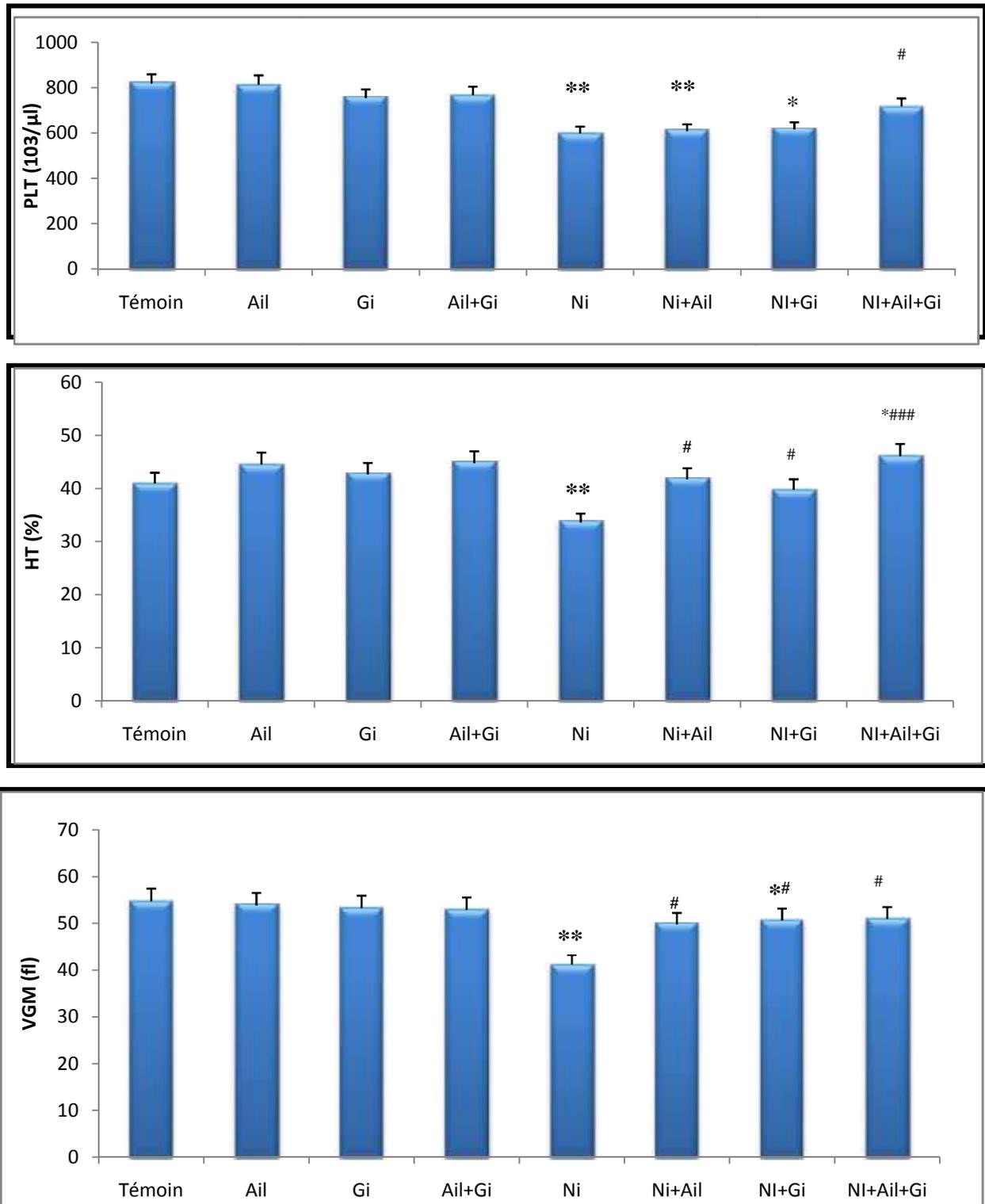
Les résultats montrent une augmentation très hautement significative ( $p < 0.001$ ) du nombre des globules blancs et hautement significative ( $p < 0.01$ ) de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) chez le lot contaminé au nickel par rapport au groupe témoin. Chez les lots contaminés au nickel et traités par l'ail et le gingembre on a enregistré une diminution hautement significative ( $p < 0.01$ ) (Ni-Ail, Ni-Ail-Gi) et ( $p < 0.05$ ) (Ni-Gi) du nombre des globules blancs (WBC) et significative ( $p < 0.05$ ) (Ni-Ail) et ( $p < 0.01$ ) (Ni-Gi), (Ni-Ail-Gi) de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) en comparaison avec le lot du nickel (Figure 10-11). Concernant des rats traités uniquement par l'ail et le gingembre ces paramètres n'abouti aucun changement significative par rapport au groupe témoin.



**Figure 09:** Nombre des globules blancs(WBC), nombre des globules rouges (RBC), Nombre et du taux d'hémoglobine (HB) chez les rats témoins, les traités par l'ail ou/et le gingembre combinée, les contaminés au nickel et les contaminés au nickel et traités par l'ail ou/et le gingembre combinée.

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$  comparaison avec le lot témoin.

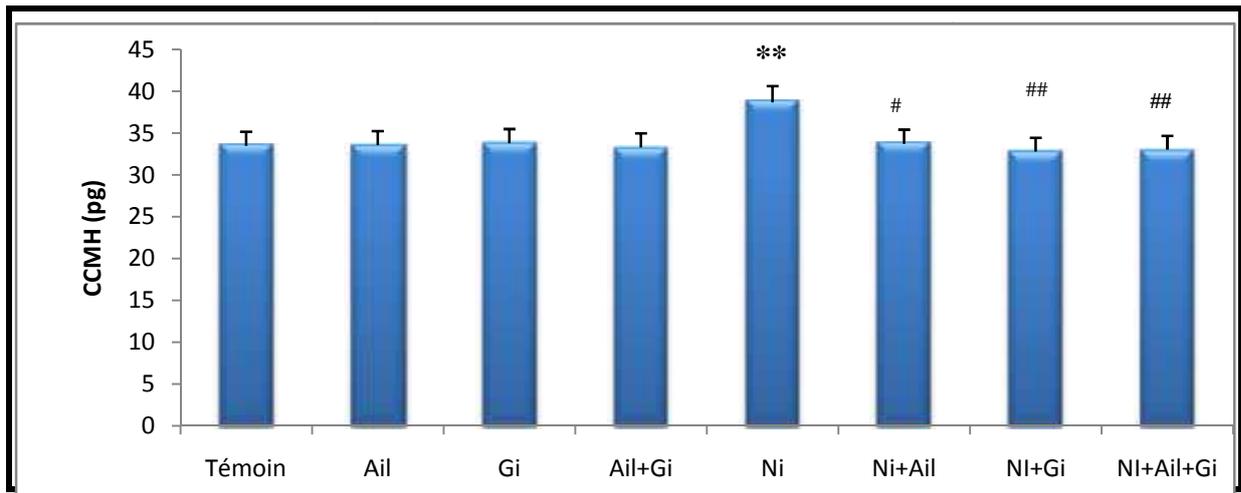
#  $p < 0.05$ , ##  $p < 0.01$ , ###  $p < 0.01$  comparaison avec le lot Ni.



**Figure 10:** Taux d'hématocrite (HT), la quantité des plaquettes (PLT), du volume globulaire moyenne (VGM) chez les rats témoins, les traités par l'ail ou/et le gingembre combinée, les contaminés au nickel et les contaminés au nickel et traités par l'ail ou/et le gingembre combinée.

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$  comparaison avec le lot témoin.

#  $p < 0.05$ , ##  $p < 0.01$  comparaison avec le lot Ni



**Figure 11:** la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH) chez les rats témoins, les traités par l'ail ou/et le gingembre combinée, les contaminés au nickel et les contaminés au nickel et traités par l'ail ou/et le gingembre combinée.

\*\*  $p < 0.01$  comparaison avec le lot témoin.

#  $p < 0.05$ , ##  $p < 0.01$  comparaison avec le lot Ni.

### 5-Effet du traitement sur la glycémie

Nos résultats montrent une augmentation significative ( $p < 0.05$ ) de la concentration sérique du glucose de lot contaminé au nickel par rapport au groupe témoin (tableau 10). Alors que chez les lots contaminés au nickel et traités par l'ail et le gingembre, on a enregistré une diminution très hautement significative ( $p < 0.001$ ) (Ni-Ail, Ni-Gi) et hautement significative ( $p < 0.01$ ) (Ni-Ail-Gi) de la concentration sérique du glucose en comparaison avec le lot contaminé au groupe nickel. Concernant des rats traités uniquement par l'ail et le gingembre ces paramètres n'abouti aucun changement significative par rapport au groupe témoin.

**Tableau 10:** Variation de la concentration sérique du glucose chez les rats témoins, les traités par l'ail et le gingembre combinée, les contaminés au nickel et les contaminés au Ni et traités par l'ail ou/et le gingembre combinée.

Les lots expérimentaux								
Paramètres	Témoin	L'ail	Gi	L'ail+Gi	Ni	Ni+L'ail	Ni+Gi	Ni+L'ail+Gi
Glucose (g/l)	1,13±0,06	1,04±0,06	1,02±0,03	1,01±0,03	1,35±0,07 <sup>*</sup>	1,05±0,03 <sup>###</sup>	1,00±0,04 <sup>###</sup>	1,15±0,03 <sup>##</sup>

\*  $p < 0.05$  comparaison avec le lot témoin.

##  $p < 0.01$ , ###  $p < 0.01$  comparaison avec le lot Ni.

**6-Effet du traitement sur la fonction hépatique**

D'après les résultats illustrés dans le tableau 11, on a remarqué une diminution hautement significative ( $p < 0.01$ ) de la concentration sérique des protéines totales et d'albumine, mais nous observant une augmentation significative ( $p < 0.05$ ) de la concentration sérique de la bilirubine directe chez le lot contaminé au nickel en comparaison avec le groupe de témoin.

Alors que les lots contaminés au nickel et traités par l'ail et le gingembre, nous constatons une augmentation hautement significative ( $p < 0.01$ ) (Ni-Ail), significative ( $p < 0.05$ ) (Ni-Gi) et très hautement significative ( $p < 0.001$ ) (Ni-Ail-Gi) de la concentration sérique des protéines totales, significative ( $p < 0.05$ ) (Ni - Ail, Ni-Gi) et hautement significative ( $p < 0.01$ ) (Ni- Ail-Gi) de la concentration sérique d'albumine et une diminution significative ( $p < 0.05$ ) (Ni -Ail, Ni-Gi) et hautement significative ( $p < 0.01$ ) (Ni-Ail-Gi) de la concentration sérique de la bilirubine directe par rapport au lot contaminé au nickel. Alors que chez les lots contaminés au (Ni-Ail-Gi) par rapport les lots contaminés au nickel et traités par l'ail et le gingembre, le traitement provoque une augmentation significative ( $p < 0.05$ ) (Ni-Ail, Ni-Gi) de la concentration sérique des protéines totales. Concernant des rats traités uniquement par l'ail et le gingembre ces paramètres n'abouti aucun changement significative par rapport au groupe témoin.

**Tableau 11:** Variation de la concentration sérique des protéines totales et de l'albumine et la bilirubine direct chez les rats témoins, les traités par l'ail ou /et le gingembre combinée, les contaminés au nickel et les contaminés au nickel et traités par l'ail et le gingembre Combinée.

Les lots expérimentaux								
Paramètres	Témoin	L'ail	Gi	L'ail+Gi	Ni	Ni+L'ail	Ni+Gi	Ni+L'ail+Gi
<b>Protéines totale (mg/dl)</b>	7,33±0,44	7,69±0,2	7,69±0,35	7,36±0,28	5,49±0,2**	6,06±0,26***§	6,16±0,25**§	6,74±0,21###
<b>Albumine (mg/dl)</b>	5,19±0,43	5,38±0,18	5,08±0,31	5,33±0,2	3,92±0,24**	4,80±0,35 <sup>#</sup>	4,75±0,4 <sup>#</sup>	5,11±0,31 <sup>##</sup>
<b>Bilirubine direct (mg/dl)</b>	0,40±0,18	0,40±0,04	0,40±0,12	0,40±0,07	0,8±0,04*	0,55±0,14 <sup>#</sup>	0,55±0,12 <sup>#</sup>	0,53±0,10 <sup>##</sup>

\* p < 0.05, \*\* p < 0.01 comparaison avec le lot témoin.

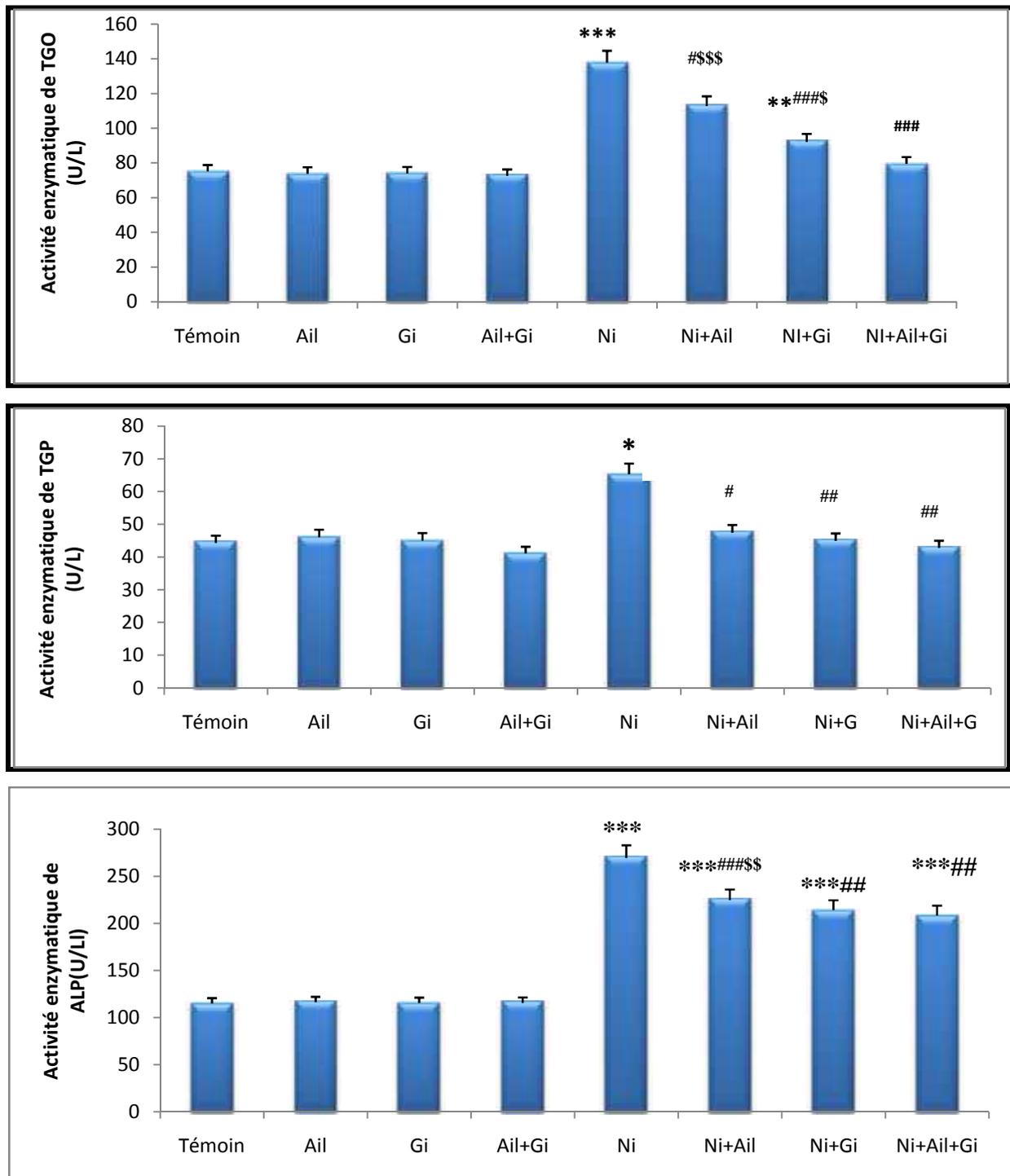
<sup>#</sup> p < 0.05, <sup>##</sup> p < 0.01, <sup>###</sup> p < 0.001 comparaison avec le lot Ni.

<sup>§</sup> p < 0.05 comparaison les lots Ni- ail, Ni -Gi avec le lot Ni-ail- Gi.

Concernant l'activité enzymatique, les résultats obtenus révèlent une augmentation très hautement significative ( $p < 0.001$ ) de l'aspartate amino transférase (TGP) et de la phosphatase alcaline (ALP) et une augmentation hautement significative ( $p < 0.01$ ) de l'alanine amino transférase (TGO) chez le lot contaminé au nickel par rapport au groupe témoin (figure 12).

Chez les lots contaminés au nickel et traités par l'ail et le gingembre on a enregistré une diminution significative ( $p < 0.05$ ) (Ni-Ail) et ( $p < 0.001$ ) (Ni-Gi, Ni-Ail-Gi) de l'activités enzymatique TGO et ( $p < 0.05$ ) (Ni-Ail) et ( $p < 0.01$ ) (Ni-Gi, Ni-Ail-Gi) de l'activités enzymatique TGP et ( $p < 0.001$ ) (Ni-Ail, Ni-Ail-Gi), ( $p < 0.01$ ) (Ni-Gi) de l'activités enzymatique ALP.

Alors que chez les lots contaminés au (Ni-Ail-Gi) le traitement provoque une diminution  $p < 0.001$  et  $p < 0.05$  respectivement au Ni-Ail et Ni-Gi de l'activité enzymatique TGO et  $p < 0.01$  comparaison Ni-Ail de l'activité enzymatique ALP. Les rats traités uniquement par l'ail et le gingembre ces paramètres n'abouti aucun changement significative par rapport au groupe témoin.



**Figure 12:** l'activité enzymatiques de l'aspartate aminotransférase (TGO), de l'alanine aminotransférase (TGP) et d'alcaline phosphatase (ALP) chez les rats témoins, les traités par l'ail ou/et le gingembre combinée, les contaminés au nickel et les contaminés au nickel et traités par l'ail et le gingembre combinée.

\*\*  $p < 0.01$ , \*\*\*  $p < 0.001$  comparaison avec le lot témoin.

#  $p < 0.05$ , ##  $p < 0.01$ , ###  $p < 0.01$  comparaison avec le lot Ni.

\$  $p < 0.05$ , \$\$  $p < 0.01$ , \$\$\$  $p < 0.001$  comparaison les lots Ni- ail et Ni -Gi avec le lot Ni-ail- Gi.

### 7-Effet du traitement sur la fonction rénale

Le tableau 12: mettent en évidence une augmentation hautement significative ( $p < 0.01$ ) de la concentration sérique d'urée, et très hautement significative ( $p < 0.001$ ) de la créatinine et de l'acide urique chez le lot contaminé au nickel par rapport au groupe témoin.

Alors que chez les lots contaminés au nickel et traités par l'ail et le gingembre on note que ces paramètres sont arrivées leurs taux presque normaux avec une diminution significative ( $p < 0.05$ ) (Ni-Ail), (Ni-Gi), (Ni-Ail-Gi) de taux urée, significative ( $p < 0.05$ ) (Ni-Ail) et ( $p < 0.001$ ) (Ni- Gi, Ni-Ail- Gi) de taux créatinine et hautement significative ( $p < 0.01$ ) (Ni- Ail) et ( $p < 0.05$ ) (Ni-Gi, Ni-Ail-Gi) de l'acide urique par rapport au nickel. Concernant des rats traités uniquement par l'ail et le gingembre ces paramètres n'abouti aucun changement significative par rapport au groupe témoin et par rapport au groupe (Ni-Ail-Gi).

**Tableau12** : Variation de la concentration sérique de l'urée, de la créatinine et de l'acide urique, et chez les rats témoins, les traités par l'ail et le gingembre combinée, les contaminés au nickel et les contaminés au nickel et traités par l'ail ou /et le gingembre Combinée.

Les lots expérimentaux								
Paramètres	Témoin	L'ail	Gi	L'ail+Gi	Ni	Ni+L'ail	Ni+Gi	Ni+L'ail+Gi
Urée (mg/dl)	39,66±8,56	38,5±5,30	37,16±5,82	39,16±2,72	63,16±3,92 <sup>**</sup>	50,5±4,69 <sup>#</sup>	53,16±3,63 <sup>#</sup>	49,83±6,6 <sup>#</sup>
Créatinine (mg/dl)	1,1±0,03	1,12±0,17	1,13±0,02	1,07±0,09	1,6±0,06 <sup>***</sup>	1,34±0,1 <sup>**#</sup>	1,28±0,09 <sup>###</sup>	1,04±0,01 <sup>###</sup>
Acide urique (mg/dl)	7,98±0,39	6,12±0,35	6,75±0,89	7,43±0,36	10,63±0,47 <sup>***</sup>	9,25±0,28 <sup>###</sup>	7,67±0,63 <sup>#</sup>	8,07±0,23 <sup>#</sup>

<sup>\*\*</sup>  $p < 0.01$ , <sup>\*\*\*</sup>  $p < 0.001$  comparaison avec le lot témoin.

<sup>#</sup>  $p < 0.05$ , <sup>##</sup>  $p < 0.01$ , <sup>###</sup>  $p < 0.001$  comparaison avec le lot Ni.

**8-Effet du traitement sur le profile lipidique**

D'après le tableau 13, nous remarquons une augmentation très hautement significative ( $p < 0.001$ ) de la concentration des lipides totaux et du cholestérol, hautement significative ( $p < 0.01$ ) de la concentration des triglycérides chez les rats contaminés au nickel par rapport au groupe témoin. Par contre les lots contaminés au nickel et traités par l'ail et le gingembre, nous constatons une diminution significative ( $p < 0.05$ ) (Ni-Ail, Ni-Gi) et hautement significative ( $p < 0.01$ ) (Ni-Ail-Gi) de la concentration sérique des lipides totaux, hautement significative ( $p < 0.01$ ) (Ni-Ail) et très hautement significative ( $p < 0.001$ ) (Ni-Gi, Ni-Ail-Gi) de la concentration sérique du cholestérol et hautement significative ( $p < 0.01$ ) (Ni -Ail) et significative ( $p < 0.05$ ) (Ni-Gi), ( $p < 0.001$ ) (Ni-Ail-Gi) de la concentration sérique des triglycérides par rapport au lot contaminé au nickel. Alors que chez les lots contaminés au Ni-Ail-Gi par rapport les lots contaminés au nickel et traités par l'ail et le gingembre, le traitement provoque une diminution significative ( $p < 0.01$ ) (Ni -Ail), ( $p < 0.001$ ) (Ni-Gi) de la concentration sérique des lipides totaux. Concernant des rats traités uniquement par l'ail ou /et le gingembre ces paramètres n'abouti aucun changement significative par rapport au groupe témoin.

**Tableau 13:** Variation de la concentration sérique des lipides totaux, cholestérol, triglycérides chez les rats témoins, les traités par l'ail et le gingembre combinée, les contaminés au nickel et les contaminés au nickel et traités par l'ail et le gingembre combinée.

Les lots expérimentaux								
Paramètres	Témoin	L'ail	Gi	L'ail+Gi	Ni	Ni+L'ail	Ni+Gi	Ni+L'ail+Gi
Lipides totaux (mg/dl)	330±8,39	326,5±6,13	328,16±17,45	328,16±14,11	415±18 <sup>***</sup>	368,66±18,79 <sup>***\$\$</sup>	370±11,13 <sup>***\$\$</sup>	281,33±14,3 <sup>***</sup>
Cholestérol (mg/dl)	74,16±47,16	64±64	64,83±64,83	66,66±66,66	110±110 <sup>***</sup>	90,37±90,37 <sup>***</sup>	80±80 <sup>###</sup>	79,66±79,66 <sup>###</sup>
Triglycérides (mg/dl)	70,23±12,03	69,4±12,85	64,21±2,69	68,16±7,44	110,31±1,12 <sup>**</sup>	77,18±8,55 <sup>###</sup>	85,16±7,83 <sup>#</sup>	69,5±5,31 <sup>###</sup>

\* p < 0.05, \*\* p < 0.01, \*\*\* p < 0.001 comparaison avec le lot témoin.

# p < 0.05, ## p < 0.01, ### p < 0.01 comparaison avec le lot Ni.

\$\$ p < 0.01, \$\$\$ p < 0.001 comparaison les lots Ni- ail, Ni -Gi avec le lot Ni-ail- Gi.

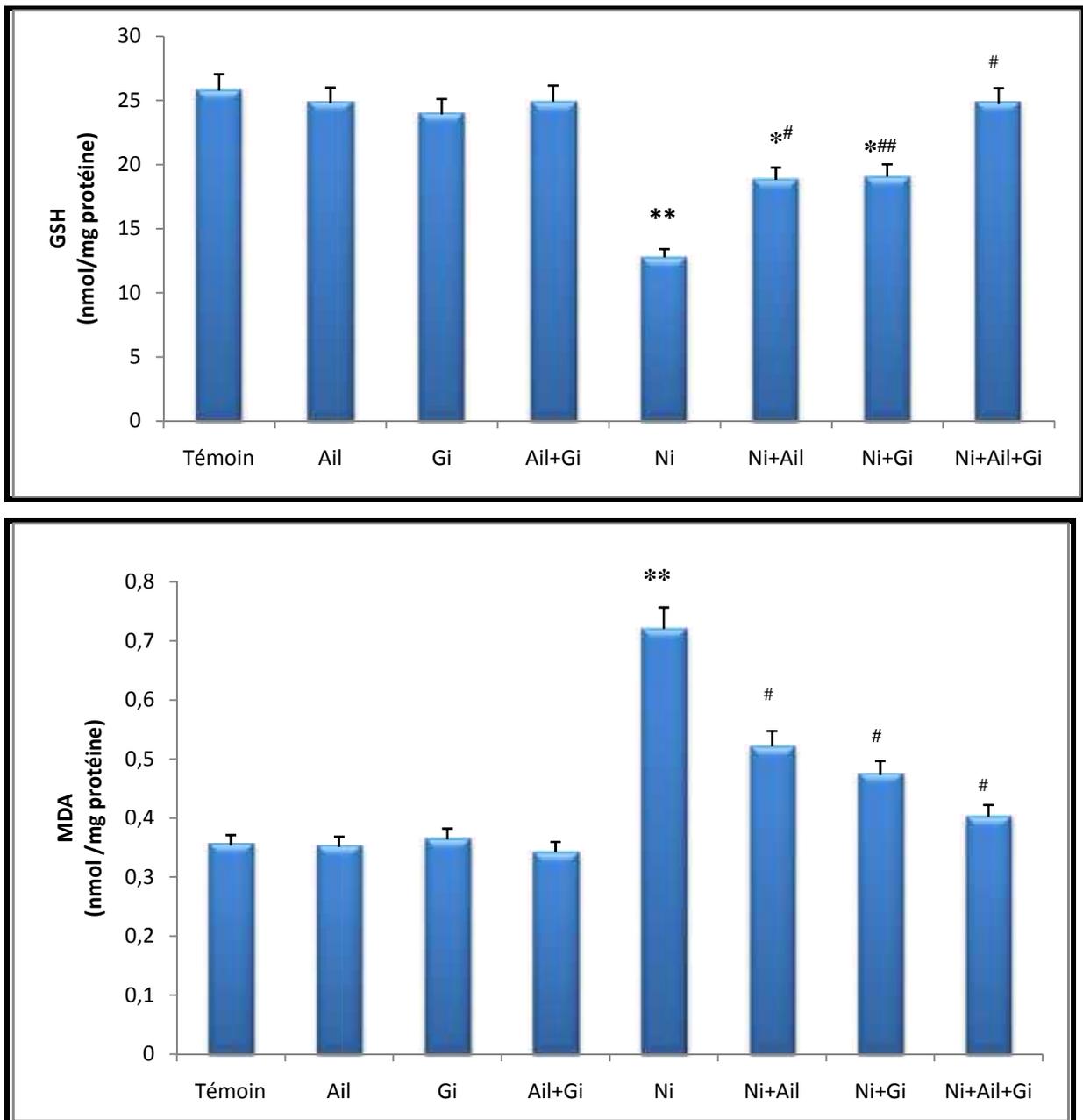
## **9-Effet du traitement sur les paramètres de stress oxydant**

### **Au niveau du foie**

Le taux hépatique du GSH et l'activité du glutathion peroxydase (GSH-Px) et superoxyde dismutase (SOD) ( $p < 0.01$ ) et l'activité du catalase ( $p < 0.001$ ) sont diminués mais nous observant une augmentation hautement significative ( $p < 0.01$ ) du taux du MDA hépatique chez les rats contaminés au nickel par rapport aux groupes témoins.

Chez les lots contaminés au nickel et traités par l'ail et le gingembre on a enregistré une augmentation significative ( $p < 0.05$ ) (Ni-Ail, Ni-Ail-Gi) et ( $p < 0.01$ ) (Ni-Gi) de taux du GSH hépatique, hautement significative ( $p < 0.01$ ) (Ni-Ail), ( $p < 0.05$ ) (Ni-Gi) et ( $p < 0.001$ ) (Ni-Ail-Gi) de l'activité de la catalase hépatique et significative ( $p < 0.05$ ) pour Ni-Ail-Gi de l'activité de la superoxyde dismutase (SOD) hépatique et une diminution significative ( $p < 0.05$ ) (Ni-Ail, Ni-Gi, Ni-Ail-Gi) du taux du MDA hépatique (Figure 13-14).

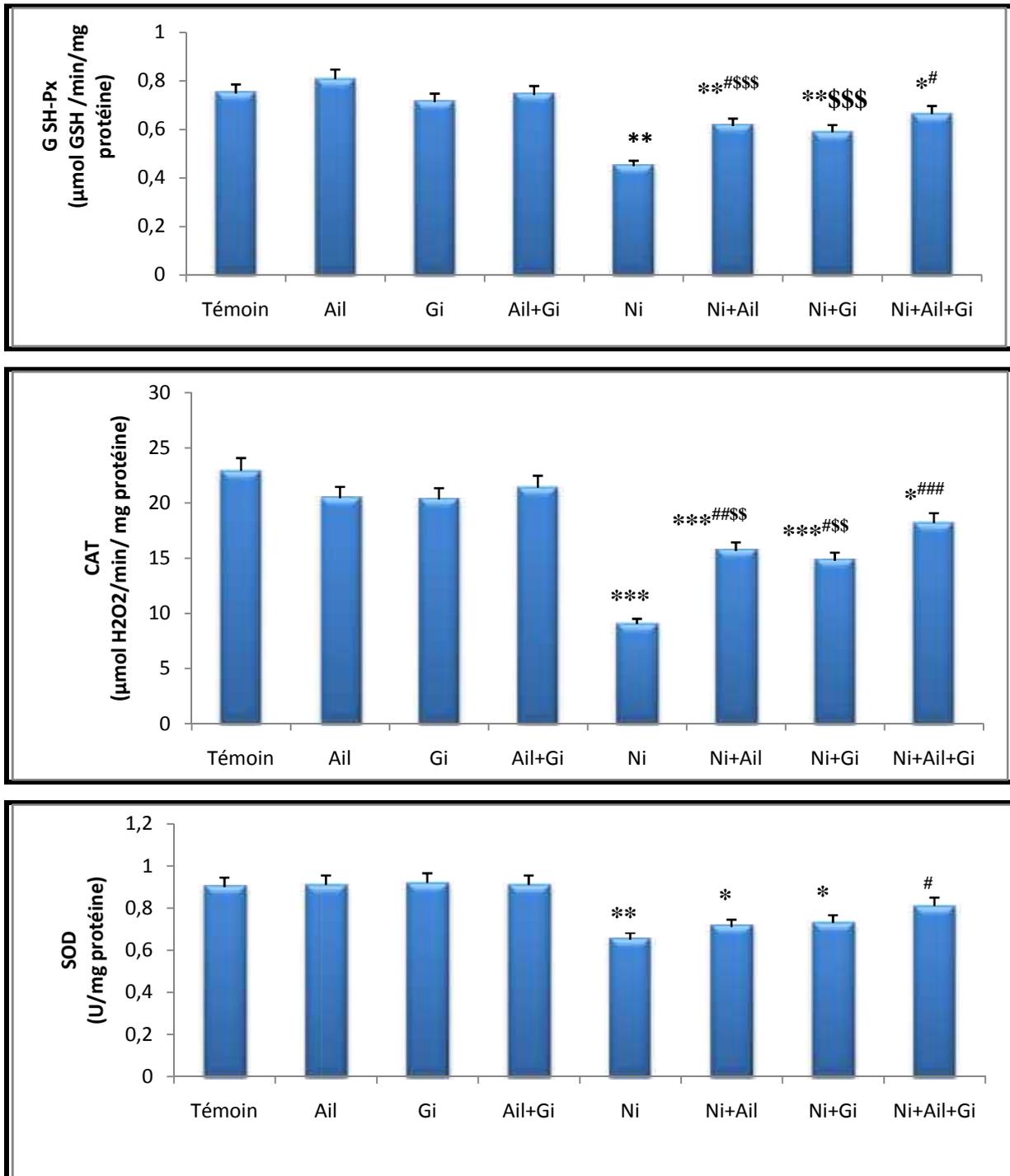
Alors la comparaison Ni-Ail-Gi avec les lots contaminés au nickel et traités par l'ail et le gingembre, (Ni-Ail, Ni-Gi) le traitement provoque une augmentation très hautement significative ( $p < 0.001$ ) de l'activité enzymatique du GSH-Px hépatique et ( $p < 0.01$ ) (Ni-Ail, Ni-Gi) de l'activité enzymatique de CAT. Concernant des rats traités uniquement par l'ail et le gingembre ces paramètres n'abouti aucun changement significative par rapport au groupe témoin.



**Figure 13** : la teneur hépatique en glutathion (GSH), et le taux du MDA dans le foie chez les rats témoins, les traités par l'ail ou/et le gingembre combinée, les contaminés au nickel et les contaminés au nickel et traités par l'ail ou/ et le gingembre combinée.

\*  $p < 0.05$ , \*\*  $p < 0.01$  comparaison avec le lot témoin.

#  $p < 0.05$ , ##  $p < 0.01$  comparaison avec le lot Ni.



**Figure 14 :** le glutathion peroxydase (GSH-Px) et l'activité enzymatiques de la catalase (CAT), superoxyde dismutase (SOD) dans le foie chez les rats témoins, les traités par l'ail et le gingembre combinée, les contaminés au nickel et les contaminés au nickel et traités par l'ail ou/ et le gingembre combinée.

\* p < 0.05, \*\* p < 0.01, \*\*\* p < 0.001 comparaison avec le lot témoin.

# p < 0.05, ## p < 0.01, ### p < 0.001 comparaison avec le lot Ni.

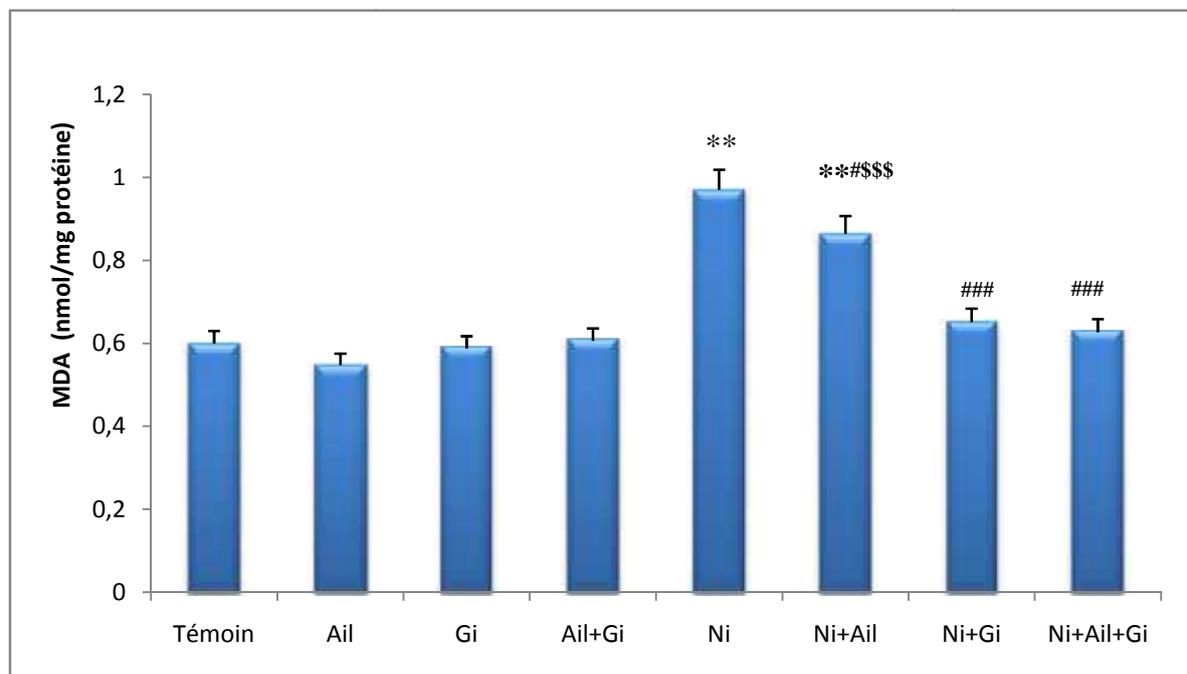
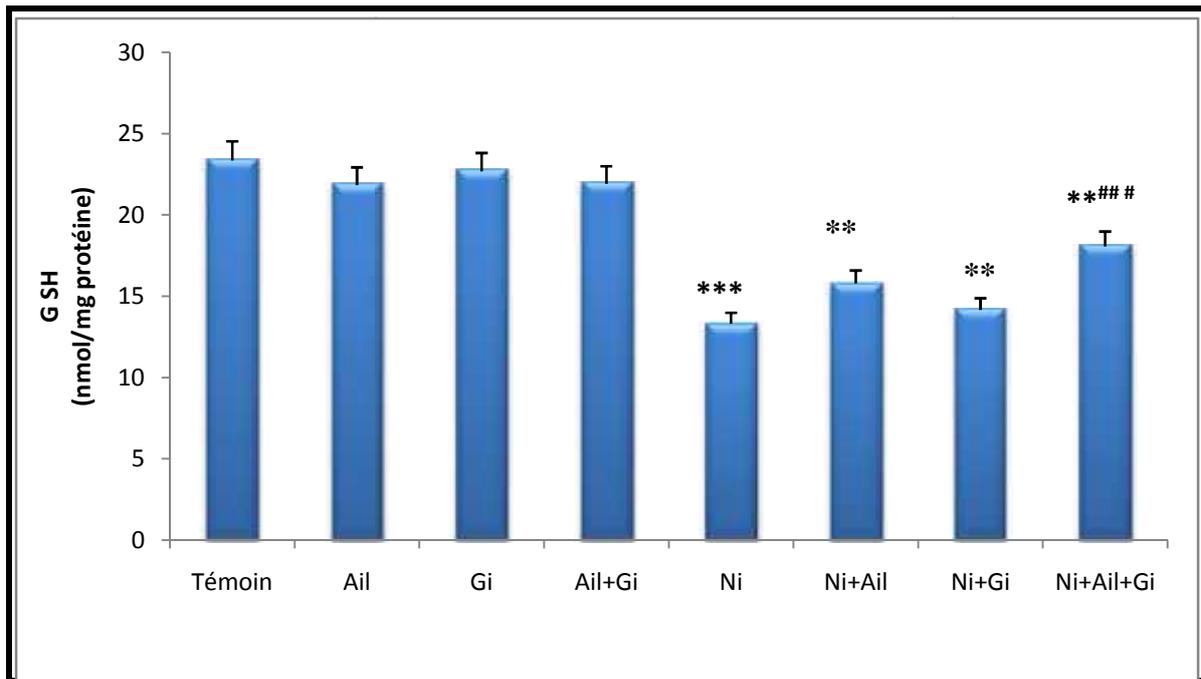
\$\$ p < 0.01, \$\$\$ p < 0.001 comparaison les lots Ni- ail, Ni -Gi avec le lot Ni-ail- Gi.

**Au niveau des reins**

Le taux rénal du GSH est très hautement significative ( $p < 0.001$ ) et les activités de la catalase et de la glutathion peroxydase (GSH-Px) ( $p < 0.05$ ) et de la superoxyde dismutase (SOD) ( $p < 0.01$ ) sont diminuées mais nous observons une augmentation hautement significative ( $p < 0.01$ ) du taux de MDA rénal chez les rats contaminés au nickel par rapport au groupe témoin.

Chez les lots contaminés au nickel et traités par l'ail et le gingembre, on a enregistré une augmentation très hautement significative ( $p < 0.001$ ) (Ni-Ail-Gi) du taux de GSH rénal, très hautement significative ( $p < 0.001$ ) (Ni-Ail, Ni-Ail-Gi), ( $p < 0.05$ ) (Ni-Gi) de l'activité enzymatique du GSH-Px rénal, significative ( $p < 0.05$ ) (Ni-Ail), (Ni-Gi) et ( $p < 0.01$ ) (Ni-Ail-Gi) de l'activité enzymatique de la catalase rénal, hautement significative ( $p < 0.01$ ) (Ni-Ail-Gi) de l'activité enzymatique de la superoxyde dismutase (SOD) rénal et une diminution significative ( $p < 0.05$ ) (Ni-Ail) et ( $p < 0.001$ ) (Ni-Gi, Ni-Ail-Gi) du taux de MDA rénal. Alors que chez les lots contaminés au nickel (Ni-Ail-Gi) par rapport aux lots contaminés au nickel et traités par l'ail (Ni-Ail) et le gingembre (Ni-Gi), le traitement provoque une augmentation significative ( $p < 0.05$ ) et ( $p < 0.01$ ) de l'activité enzymatique du GSH-Px rénal Ni-Ail vers Ni-Ail-Gi et Ni-Gi vers Ni-Ail-Gi et significative ( $p < 0.05$ ) de l'activité enzymatique de la catalase respectivement et une diminution très hautement significative ( $p < 0.001$ ) du taux de MDA rénal (Ni-Ail vers Ni-Ail-Gi).

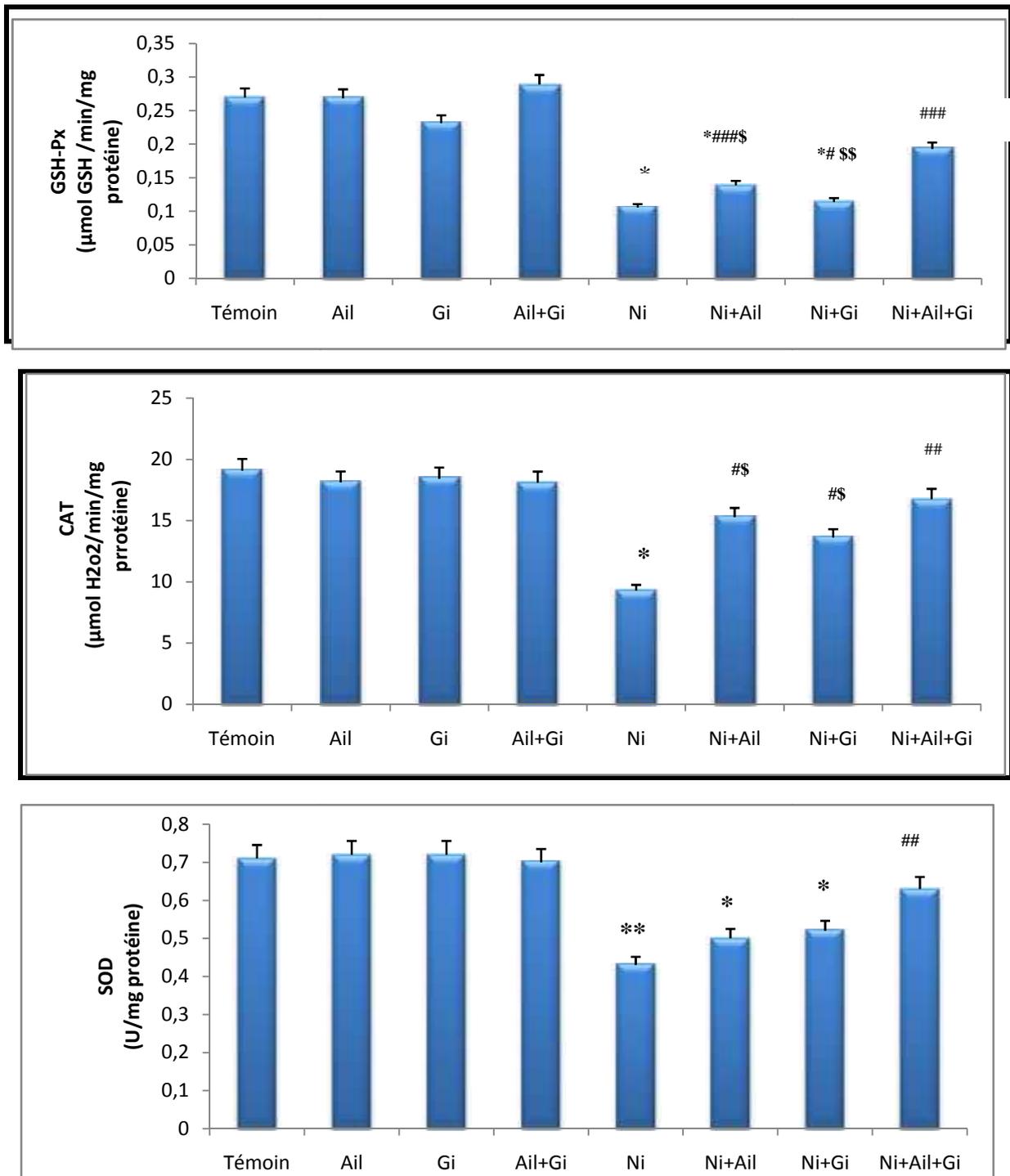
Concernant des rats traités uniquement par l'ail et le gingembre, ces paramètres n'ont subi aucun changement significatif par rapport au témoin (Figure 15-16).



**Figure 15** : la teneur rénale en glutathion (GSH) et le taux du MDA dans le rein chez les rats témoins, les traités par l'ail et le gingembre combinée, les contaminés au nickel et les contaminés au nickel et traités par l'ail ou/et le gingembre combinée.

\*\* p < 0.01, \*\*\* p < 0.001 comparaison avec le lot témoin.

# p < 0.05, ### p < 0.01 comparaison avec le lot Ni.



**Figure 16** : la teneur rénale en glutathion (GSH) et le taux du MDA, l'activité du glutathion peroxydase (GSH-Px) et la catalase (CAT) et le superoxyde dismutase (SOD) dans le rein chez les rats témoins, les traités par l'ail ou /et le gingembre combinée, les contaminés au nickel et les contaminés au nickel et traités par l'ail ou / et le gingembre combinée.

\*  $p < 0,05$ , \*\*  $p < 0,01$  comparaison avec le lot témoin.

#  $p < 0,05$ , ##  $p < 0,01$ , ###  $p < 0,01$  comparaison avec le lot Ni.

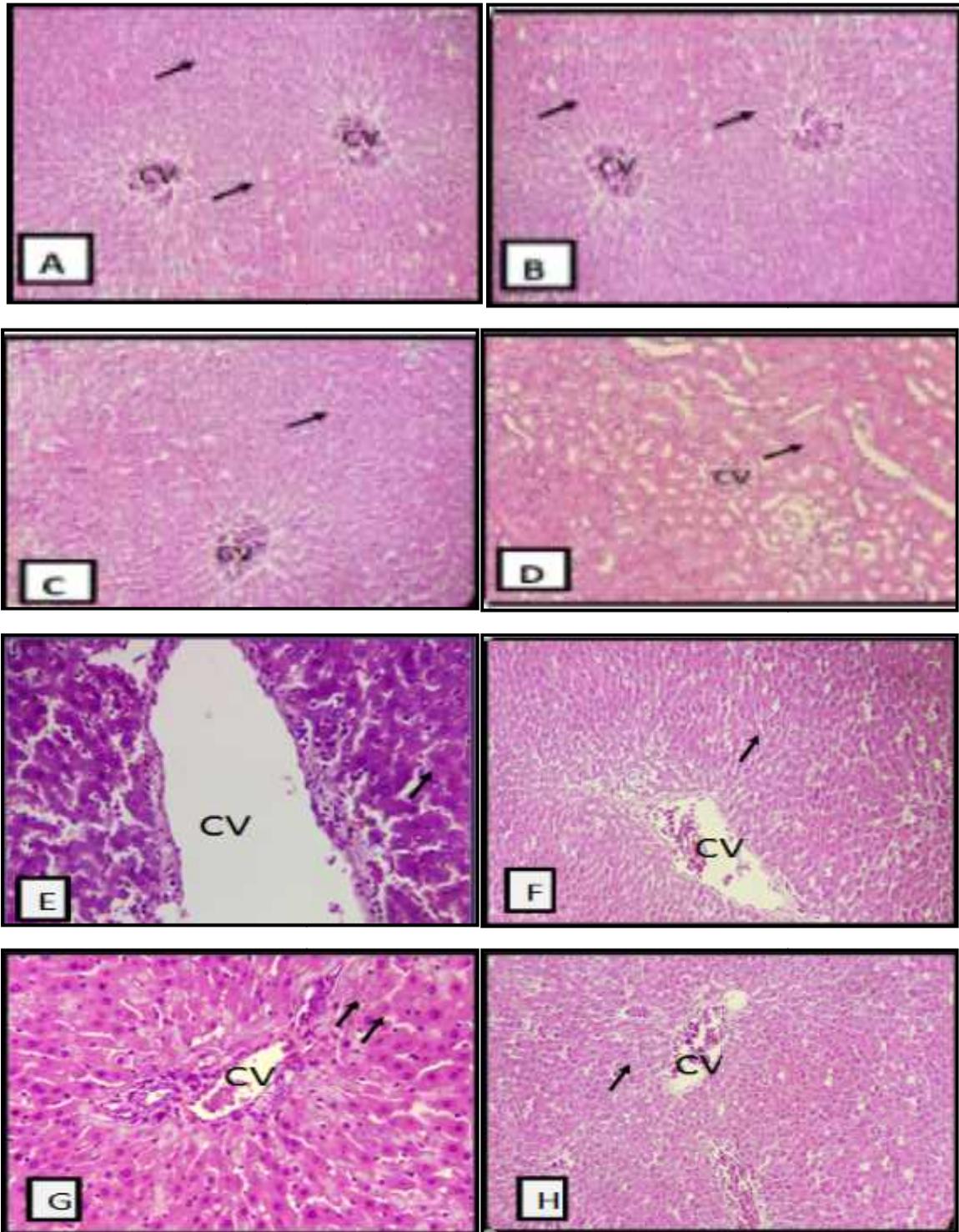
\$  $p < 0,01$ , \$\$  $p < 0,001$  comparaison les lots Ni- ail, Ni -Gi avec le lot Ni-ail- Gi.

## **10-L'étude histologique de foie et des reins**

### **Histopathologie du foie**

L'histologie du foie des rats témoins et traités par l'ail et le gingembre montre des cellules hépatiques normales, un cytoplasme granuleux (Figure 17).

Néanmoins, l'examen histopathologique du foie des rats traités par le nickel on note une altération sévère de l'architecture du foie avec hépatocytes irrégulières, ballonnées et dilatation des sinusoides et une veine centrolobulaire dilatée. Cependant, chez les rats contaminés au nickel et traités par l'ail et le gingembre ont montré une amélioration des structure tissulaire, avec la présence de quelque cas de nécrose hépatocytaire, en comparaison avec lot du nickel.



**Figure 17:** Coupes histologiques du foie des rats témoins (A), traité par l'ail(B), traité par le gingembre(C) et traité à la combinaison de l'ail ou/et le gingembre(D), des rats contaminé au nickel (E) contaminé et traité par l'ail (F), contaminé et traité par le gingembre (G) et contaminé et traité à la combinaison l'ail ou/et le gingembre (H) colorés à hémattéine-Eosine. Gr : x 400:

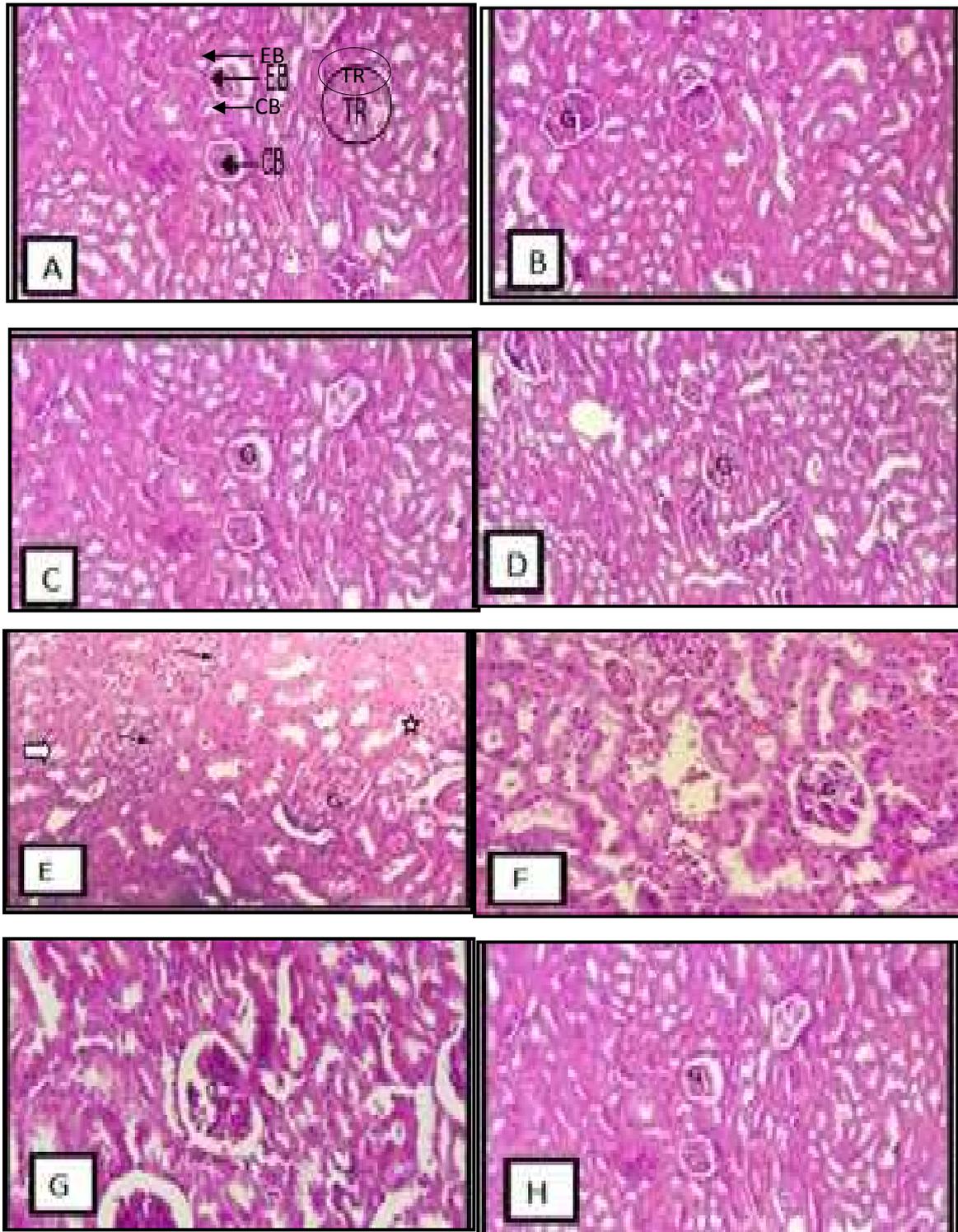
↗ : Hépatocyte, CV : Veine centrolobulaire, VH : vacuolisation des hépatocytes,  
 ◀▶ : dilatation du parenchyme

**Histopathologie des reins :**

Coupes histologiques rénales : l'observation microscopique des coupes histologiques rénales des rats du groupe témoin et traités par l'ail et le gingembre a montré un parenchyme rénal normal avec des glomérules et des tubules bien définis.

Néanmoins, Une vacuolisation dans les cellules épithéliales des tubules proximaux, une dilatation tubulaire et une hémorragie intra-glomérulaire ont été clairement observées dans les reins des rats traités par le nickel.

L'examen microscopique a révélé des lésions pathologiques induites par le nickel, qui étaient remarquablement réduites par l'administration du gingembre dans le régime alimentaire chez le groupe Ni-Ail et Ni-Gi (figure 18).



**Figure 18:** Coupes histologiques des reins des rats témoins (A), traité par L'ail(B) (B), traité par le gingembre(C) et traité à la combinaison de l'ail ou/et le gingembre(D), des rats contaminé au Nickel (E) contaminé et traité par L'ail (F), contaminé et traité par le gingembre (G) et contaminé et traité à la combinaison l'ail ou /et le gingembre(H).colorés à hémattéine-Eosine.Gr : x 400

G: Glomérules ou peleton capillaire , ← : Nécrose, EB: espace de Bawman ou chambre glomérulaire , CB: capsule de Bawman, TR: tubule rénal , ⇔ :Vacuolisation: dilatation

### Chapitre III: Discussion

De nombreuses études ont montré que la plupart des métaux lourds tel que le cadmium, le plomb, l'arsenic, le cobalt, le nickel et autres sont considérés comme de véritables agents toxiques, perturbant certains systèmes enzymatiques et également les activités métaboliques chez l'homme et l'animal (**Majolagbe et al., 2010; Deka et al., 2012**). Nickel est l'un des métaux lourds qui peut s'avérer gravement toxique pour l'homme et l'animal (**Adedara et al., 2020**). Ce métal est l'un des métaux lourds qui peut s'avérer gravement toxique pour l'homme et l'animale. On est exposé au nickel en inhalant de la poussière, en consommant des aliments et de l'eau, et en touchant certains objets, comme les pièces de monnaie et les bijoux. Après ingestion, le nickel est rapidement absorbé à partir du tractus gastro-intestinal dans le sang, et de là dans certains organes cibles, essentiellement le foie et les reins qui concentrent les métaux lourds (**Amudha et Pari, 2011; Pari et Amudha, 2011**). Le foie est un organe vital qui remplit de nombreuses fonctions, notamment la détoxification des médicaments, la synthèse des protéines, la sécrétion de bile, le stockage du glycogène et des vitamines (**El-Bakry et al., 2017**). De plus, le rein présente aussi un organe de l'excrétion de l'urine. Il permet d'éliminer les déchets de l'organisme, ce qui évite l'accumulation d'éléments toxiques dans le sang (**Saroj et Bai, 1999**). De nombreuses études in vivo menées sur les modèles animaux montrent que le foie et le rein sont des organes ciblés par les atteintes toxiques et carcinogènes du nickel sur l'organisme (**Kasprzak et al., 1997; Boulila et al., 2015; Makni-Ayadi et al., 2016; Tripodi et al., 2020**).

Le nickel génère des espèces réactives oxygénées (ROS), ce qui conduit à la peroxydation des lipides, à l'oxydation de l'ADN, des protéines et à l'apoptose cellulaire (**Sun et al., 2016**). Dans les dernières années, une grande attention a été portée sur l'utilisation intense des substances bioactives naturelles des plantes médicinales pour bute d'atténuer les effets toxiques, cancérogènes et oxydatifs sur la santé humaine et animale (**Amudha et Pari, 2011; Patel et al., 2012; Lou et al., 2013**). Les produits naturels et leurs ingrédients actifs en tant que sources de découverte de nouveaux médicaments et de traitement des maladies ont attiré l'attention au cours des dernières années. Le gingembre, le rhizome de *Zingiber officinale*, est l'une des espèces les plus utilisées de la famille du gingembre (**Zingiberaceae**) c'est l'une des épices les plus utilisées dans le monde entier (**Tao et al., 2009; Ahmad et al., 2015**). Gingembre est connu pour avoir de nombreux avantages pour la santé et est utilisé pour traiter

les maladies respiratoires, les nausées, un remède contre la douleur et une herbe réduisant le cholestérol (**Grant et al., 2000**).

L'ail (*Allium sativum*) est largement utilisé dans les cuisines du monde, aussi traditionnellement dans plusieurs formules thérapeutiques (**Mikaili et al., 2013**). Il a été largement attribué à la réduction des facteurs de risque des maladies cardiovasculaires, à la stimulation de la fonction immunitaire, à la détoxification accrue des composés étrangers (**Banerjee et Maulik, 2002**). La présente étude visait donc à déterminer si la supplémentation en gingembre et l'ail pouvait avoir un effet protecteur contre l'hépatotoxicité et néphrotoxique induite par le nickel chez des rats femelles albinos de la souche Wistar. Notre étude montre que l'exposition d'un métal lourd (Nickel de sulfate) à 800mg/l pendant une période de trois semaines, a affecté le poids corporel des rats, en effet nous avons remarqué une diminution de la croissance et la consommation alimentaire et en eau de boisson chez les rats contaminés au nickel comparativement aux groupes témoins. Ce résultat concorde avec celle de (**Djemli et al., 2012; Dahdouh et al., 2016**). Le poids corporel est définie comme un indice utile pour caractériser les risques toxicologiques (**Yavasoglu et al., 2008**). Celle-ci peut être résultat d'élévation de la dégénération des lipides et des protéines et la diminution de l'appétit (**Sidhu et al., 2004; Erdogan et al., 2005**). Nombreux études ont montré que les métaux lourds incluant le nickel sont capables d'induire des perturbations physiologiques et métaboliques, dont le stress oxydatif est une composante majeure (**Hattiwale et al., 2013**). Ces perturbations sont due à l'inhibition de l'absorption intestinale et le transport des éléments nutritifs (les acides aminés, le glucose et certains autres minéraux essentiels comme le zinc, le fer, le magnésium, etc.), qui ont pour conséquence mauvaise assimilation des aliments par le corps (**Hattiwale et al., 2013; Kong et al., 2014**). Concernant le poids des organes nous remarquons une augmentation de poids absolu et relatif de foie et des reins chez les rats contaminés au nickel. Ceci est explicable, d'une part, par l'hypertrophie tissulaire et d'autre part, par l'accumulation intense de ce métal dans ces organes cibles (**Vyskocil et al., 2003; Permenter et al., 2011**). De plus, le nickel peut conduire à la mort cellulaire par apoptose de certaines lignées cellulaires, due à l'accumulation de dérivés lipidiques toxiques comme les céramides (**Rudolf et Cervinka, 2010**). Ces dérivés lipidiques toxiques induisent une hypertrophie cellulaire de l'organe cible (**Hannun et al., 1996; Lee et al., 2016**). Cependant, la supplémentation de gingembre ou/et l'ail combinée aux rats contaminés au nickel a montré une amélioration remarquable de poids corporel, en association avec l'augmentation de la consommation quotidienne de nourriture et de l'eau. Ceci pourrait être les effets antioxydants du gingembre. De nombreuses études ont montré que

---

le gingembre avait un effet protecteur significatif contre les dommages causés par les métaux lourds tels que l'arsenic et le cadmium (**Egwurugwu et al., 2007; Sharma et Singhill, 2018**). Les pertes de poids dues aux expositions au métal ont été considérablement annulées par le traitement à l'ail. Nos résultats sont également en accord avec les études antérieures de **Horton et al (1991)** et **Marcin et al (2005)** suggérant que les composés de l'ail induisent des effets positifs sur la perte de poids induite par les expositions aux métaux lourds (**Nwokocha et al., 2012**).

Les indices hématologiques ont également montré que contamination des rats par le nickel a provoqué une diminution importante des globules rouges (RBC), de la concentration en hémoglobine (Hb) et d'hématocrite, du pourcentage du volume de cellules (PCV%) et du nombre de plaquettes et une augmentation de la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (CCMH), alors que le nombre de leucocytes était augmenté, concomitante avec des rapports antérieurs (**Dahdouh et al., 2016; Bouhalit et al., 2017**). Dans la présente étude, la sensibilité à l'hémolyse des érythrocytes en présence du sulfate de nickel pourrait être le résultat d'une diminution de l'érythropoïèse par l'inhibition de la production des globules rouges proérythroblastes et par la destruction des érythrocytes dans les organes hématopoïétiques. Notre conclusion est similaire à la précédente étude **d'Okwusidi (2004)**, qui relève que l'exposition des métaux lourds à des niveaux élevés de fer trouvés dans les hématies crée des radicaux libres qui sont très destructeur pour la membrane plasmique des érythrocytes. Ces changements hématologiques peuvent être le résultat direct d'agressions radicalaires du stress oxydatif induit par le nickel sur les érythrocytes, en conséquence, l'oxydation des composants constitutifs des érythrocytes conduit à une diminution remarquable des cellules, qui se traduit par l'induction d'une anémie (**Bouchoucha et al., 2013**). On a également constaté que le nickel induisait des lésions oxydatives dans les érythrocytes après la génération d'espèces réactives oxygénée (ROS) (**Novelli et al., 1990**). Au contraire, le nombre des globules blancs augmente significativement chez les souris contaminées au nickel par rapport aux témoins. Cette augmentation s'explique l'intervention des leucocytes de système de défense immunitaire contre les lésions dû aux effets des métabolites toxiques des métaux lourds (**Chuang et al., 2013**). La présente étude a révélé que l'administration d'ail induisait une augmentation significative de nombre d'érythrocytes et d'hémoglobine et des plaquettes et d'hématocrite, ce qui concorde avec les résultats de **Martins et al (2002)**.

L'ail a diminué l'effet toxique du nickel et a montré un rôle protecteur dans l'anémie.

---

**Martins et al (2002)**, ont démontré que l'ajoute d'ail au régime des poissons a augmenté le nombre de globules rouges et la teneur en hémoglobine. Cette étude a conclu que la composition de l'ail (le sulfure de diallyle, le disulfure de diallyle, le diallyl trisulfure, dipropylique sulfure et dipropylique trisulfure) peuvent protéger les membranes de blessures amené par les radicaux libres. L'ail est riche en vitamines B et permet à l'organisme de résister aux infections et éviter l'anémie d'une part, et permet de lutter efficacement contre les radicaux libres qui sont les principaux responsables des différentes maladies en diminuant l'effet toxique du plomb d'autre part (**Jacques, 2007; Bernard, 2011**). Cependant, le gingembre est considéré comme efficace pour restaurer les valeurs des paramètres hématologiques dans les lots de combinaisons, démontrant ses propriétés antioxydants (**Messaadia et al., 2013**). **Krim et al (2013)** ont indiquent que l'ajoute de gingembre au régime alimentaire des rats a augmenté le nombre de globules rouges, la teneur en hémoglobine, hématocrite et les plaquettes. Cette étude a conclu que l'effet protecteur du gingembre contre l'action néfaste de métal.

Nos résultats montrent aussi une augmentation significative en glucose sérique chez les rats contaminés par le nickel. Cette hyperglycémie est causée par la toxicité du nickel et elle est due probablement à l'action toxique de ce métal sur l'activité sécrétoire de la glande pituitaire (**Djemli et al., 2012**). Ou peut être lié à l'inhibition de la sécrétion d'insuline par les îlots de Langerhans et à un blocage de l'utilisation du glucose par les cellules (**Karami-Mohajeri et Abdollahi, 2011**) ou à la dégradation élevée du glycogène et à la nouvelle production de glucose à partir d'autres sources non glucidiques telles que les protéines et lipides (**Cartana et Arola, 1992**). Des recherches similaires réalisées sur le poisson masculin rouge, ont montré que l'élévation du taux du glucose, peut être le résultat de la dégradation du glycogène par le glucagon sous l'intoxication de nickel. Aussi, le nickel peut induire le métabolisme des réserves de glycogène musculaire (glycogénolyse) par les glucocorticoïdes, conduisant ainsi à l'hyperglycémie plasmatique (**Kubrak et al., 2012; Pyle, 2012**). En revanche, les traitements combinés de l'ail ou/ et le gingembre ont diminué l'hyperglycémie. L'effet de gingembre sur la réduction du glucose pourrait s'expliquer par le fait que le gingérol, le composé bioactif le plus important du gingembre, dispose de nombreux mécanismes pour réguler positivement la glycémie, il diminue la production de glucose hépatique et augmente la translocation du transporteur de glucose à partir des compartiments intracellulaires à la surface des cellules entraînant une absorption accrue de glucose dans les cellules (**Akash et al., 2015**). De plus, il a été rapporté que le gingembre inhibe les enzymes -amylase et -glucosidase dans la digestion des glucides (**Li et al., 2011**). Beaucoup d'investigations ont signalé que le phénol,

les composés de polyphénols et les flavonoïdes de gingembre sont responsables de son activité hypoglycémiant et d'autres activités pharmacologiques (Jiang et al., 2006). D'après nos résultats, on constate une diminution de la concentration du glucose chez les lots traités par l'Aluim sativum, on peut conclure que l'ail possède un effet hypoglycémiant. Il aide à augmenter le taux d'insuline et assure un meilleur stockage du glycogène hépatique et c'est en raison de l'un de ses composants soufrés, le S-allyl cystéine (Sheela et al., 1992).

L'analyse des paramètres biochimiques hépatiques ont été perturbés par le nickel, en effet, nous avons enregistré la diminution des concentrations sériques des protéines totales et de l'albumine et l'augmentation de la concentration de bilirubine directe chez les rats contaminés au nickel par rapport aux témoins. La réduction de la concentration en protéines chez les rats traités au Ni est probablement due à des modifications de la synthèse et du métabolisme des protéines (Chinoy et Memon, 2001). Mandava et al (2009) ont démontré une baisse significative du taux des protéines après un traitement au nickel chez les souris. Cette réduction peut être expliquée par ; le fait que les ions de nickel ont une très grande affinité pour les protéines et les acides aminés possèdent des groupements (SH, OH) et capable de produire l'oxydation des protéines dans les cellules. La liaison du nickel avec de certaines protéines de la chromatine dans les cellules somatiques peut entraîner des dommages oxydatifs et structurale importantes (Costa et al., 1994). En outre, l'hyperbilirubinémie découverte pourrait être due à une destruction excessive de l'hème et au blocage des voies biliaires chez des rats traités au nickel. Cette obstruction pourrait avoir entraîné une inhibition massive de l'effet de conjugaison et la libération de bilirubine non conjuguée d'hépatocytes brisés et morts (Sabiou et al., 2015). Nombreux travaux ont montré que les concentrations sériques totales en protéines et en bilirubine indiquent l'atteinte hépatique (Sabiou et al., 2015). Par ailleurs, l'administration de l'ail et le gingembre au groupe contaminé au nickel aide à élever le contenu des protéines et l'albumine et la diminution de bilirubine directe. Les protéines totales et la bilirubine ont été observées chez les animaux traités avec du gingembre offrant une protection contre la toxicité du nickel chez le rat. Cela signifie que le gingembre et l'ail réduisent les dommages au foie en maintenant l'intégrité de la membrane plasmique. L'activité hépatoprotectrice du gingembre peut être due à son activité de nettoyage radical (Ajith et al., 2007).

De plus, nous avons constaté aussi que l'intoxication du nickel a provoqué une augmentation de l'activité enzymatique des transaminases (AST/ALT) et de l'alcaline phosphatase (ALP), ce qui s'explique clairement l'effet hépatotoxique du nickel (Dahdouh et al., 2016). Cela

indique une fuite cellulaire et une perte d'intégrité fonctionnelle des membranes cellulaires hépatiques impliquant une destruction hépatocellulaire, ce qui donne un signe de l'effet hépatotoxique de ce métal par l'induction d'un stress oxydatif (**Tikare et al., 2013**). Il est intéressant de noter que les perturbations biochimiques semblent être corrélées aux altérations histologiques du foie telles que la présence de débris cellulaires dans une veine centrale et une vacuolisation cytoplasmique, la destruction de la membrane plasmique et l'hypertrophie cellulaire. Une restauration significative des enzymes marqueurs sériques hépatiques a été observée chez les animaux traités au gingembre offrant une protection contre la toxicité du nickel chez les rats. Cela signifie que le gingembre réduira les dommages au foie en maintenant l'intégrité de la membrane plasmique. L'activité hépatoprotectrice de gingembre peut être due à son activité de piégeage radicalaire direct (**Ajith et al., 2007**) et peut diminuer les dommages aux cellules du foie de les dommages oxydatifs induisent par metal, et il dépend de leurs effets antioxydants (**Al-Ameer et al., 2012**). L'ail est un antioxydant peut stabiliser la membrane cellulaire hépatique et protéger les hépatocytes contre les effets toxiques du nickel qui peut diminuer la fuite des enzymes vers le plasma (**Dhawan et al., 1992; Amrita et al., 2008; Berredjem et Abdennour, 2016**). **Pan et al (1993)** ont noté que le traitement par les composants de l'ail (le diallylsulfoxide et le diallylsulfure) avaient des effets similaires sur les activités monooxygénases hépatiques des rats. **Horie et al (1992)** suggèrent que les composants organosulfurés (sous forme de sulfure de diallyle) dans l'ail jouent un rôle protecteur contre les substances toxiques.

L'administration de Ni a provoqué une augmentation significative des taux de créatinine sérique, d'urée et d'acide urique. Nos résultats sont également en accord avec les études antérieures (**Dahdouh et al., 2016; Kadi et Dahdouh, 2016**). L'augmentation significative des niveaux de marqueurs fonctionnels rénaux lors des l'exposition au Ni peut résulter de dommages cellulaires dus à une production excessive des radicaux libres (**Stohs et Bagchi, 1995**). Cette élévation du taux de marqueurs fonctionnels rénaux est un indicateur de la diminution du taux de filtration glomérulaire et insuffisance rénale (**Karale et Kamath, 2017**).

La présente étude a révélé que l'administration d'ail induisait une diminution significative de urée, créatinine et acide urique, ce qui concorde avec les résultats de **Ghalehkandi et al (2012); Berredjem et al (2014); Nasiri et al (2017)**.

Ils ont démontré que le jus d'ail offrant une protection contre la toxicité du nickel et empêchait les lésions fonctionnelles et histologiques induites par la reperfusion rénale

---

compatibles avec nos résultats de **Bagheri et al (2011)**. Nos résultats ont aussi démontré le rôle bénéfique du gingembre sur la fonction rénale. Après l'addition du gingembre au régime alimentaire des rats empêchait les lésions fonctionnelles et histologiques des reins, ce qui concorde avec les résultats de **El-Sharaky et al (2009)**; **Bagheri et al (2011)**. On a enregistré une normalisation du bilan rénal étudié (urée, créatinine et acide urique) après l'addition du gingembre comme supplément alimentaire, ce qui concorde avec les résultats de **Krim et al (2013)** et **Messaadia et al (2013)**. Le gingembre améliore les modifications cellulaires observées précédemment et une régénération des glomérules et des tubules rénaux. Cet effet protecteur de gingembre est prouvé évidemment par des autres travaux (**Shanmugam et al., 2010** ; **Shanmugam et al., 2011**).

L'effet du nickel sur le profile lipidique a montré une augmentation significative de la concentration sérique des composés lipidiques qui sont principalement le cholestérol, des triglycérides et les lipides totaux. Cette augmentation peut s'expliquer par la dégradation intense des composés lipidiques des tissus adipeux pour assurer l'énergie nécessaire aux fonctions vitales de l'organisme, ce qui est accompagné par une forte activité enzymatique de lipase en présence de l'hormone du glucagon. Ces résultats ont été confirmés dans les travaux de **Cempel et Janicka (2002)**.

Toutefois, dans les lots de combinaisons de l'ail et nickel nous avons enregistré une amélioration de taux des lipides. Ces résultats sont conformes aux travaux de **Grupta et al (2008)**. L'ail est un agent qui joue un rôle hypolipidémique (**Auer et al., 1990**). **Karai et al (1981)** suggère que les composants organosulfurés (sous forme de sulfure de diallyle) dans l'ail jouent un rôle protecteur contre les substances toxiques

Les études d'**Elmahdi et al (2008)** ont montré une diminution de cholestérol total chez les rats Wistar qui recevaient une ration de 8% de bulbe d'ail écrasée. **Rodamilans et al (1988)** ont suggéré que le groupe allyl-disulfure ou allyl-sulfhydrile sont probablement responsables de l'inhibition de la synthèse du cholestérol. Cette hypothèse explique également que le mécanisme d'action de l'ail diminue le taux de cholestérol par l'inhibition de l'oxydase 4 - méthyl stérols.

Dans les lots de combinaisons de gingembre et nickel nous avons enregistré une amélioration des taux de triglycéride, cholestérol et lipides totaux, ces résultats sont conformes aux travaux de **Messaadia et al (2013)**. L'activité hypolipidémique du gingembre semble dépendre de sa capacité à : inhiber la biosynthèse cellulaire du cholestérol au niveau du foie, induisant une augmentation de l'activité des récepteurs LDL ,inhiber l'hydrolyse des lipides dans le tractus

gastro-intestinal réduisant la peroxydation lipidique ,augmenter l'activité de la lipase , l'amylase pancréatique ,augmenter le péristaltisme intestinal , augmenter la conversion du cholestérol en acide biliaire ,son excrétion fécale (**Srinivasan et Sambaiah,1991; Ness et al., 1996; Patel et Srinivavasan, 2000; Liu et al., 2003; Han et al., 2005**).

Le nickel est bien connu pour induire des lésions oxydatives dans le foie en augmentant la peroxydation lipidique (**Misra et Fridovich, 1997**).

La peroxydation lipidique est supposée causer la destruction et l'endommagement des membranes cellulaires, entraîner des modifications de la perméabilité et de la fluidité des membranes (**El-Megharbel et al., 2014**). Le stress oxydant est une circonstance anormale dans laquelle sont placés les tissus de notre organisme lorsqu'ils sont face à un flux accru de radicaux libres, et qu'ils n'arrivent plus à piéger ou à détruire. Evaluer le stress oxydant consiste donc à estimer les mécanismes de défense et analyser les produits secondaires qui peuvent en résulter. Le malondialdéhyde (MDA) est l'un des plus importants marqueurs du stress oxydatif. Il a été mesuré dans le foie et les reins pour refléter le degré de la peroxydation lipidique. Impliquant principalement les acides gras polyinsaturés, ce processus endommage la structure et la fonction cellulaire responsable de la perte de l'intégrité membranaire, et la lyse cellulaire (**Romero et al., 1998; Stark, 2005**). Corroborant ces résultats, le traitement au nickel a entraîné une augmentation significative du LPO, comme l'indicateur de l'augmentation significative du MDA. Il a été rapporté que l'administration de nickel entraînait une accumulation de fer, générant à son tour des ROS via la réaction de Haber-Weiss et Fenton (**Cempel et Nikel, 2006; Adegbola et Dada, 2020**). La diminution significative du GSH dans le groupe traité au nickel était conforme aux rapports précédents (**Chen et al., 2003**). Les résultats ont également montré aussi que l'administration de nickel induisait une diminution significative des activités GSH-Px, CAT et SOD, ce qui confirme les travaux des (**Misra et Fridovich, 1997; Hfaïedh et al., 2008; Boulila et al., 2015**). Cela pourrait être dû à leur utilisation accrue dans le piégeage des radicaux libres induits par le métal, entraînant ainsi une inhibition irréversible de leurs activités ou par une liaison directe du métal aux sites actifs de ces enzymes (**Ihechiluru et al., 2015**). En d'autres termes, la SOD était inhibée par le peroxyde d'hydrogène, tandis que la GSH-Px et la catalase étaient inhibées par un excès de radical superoxyde (**Reham et al., 2015**). Après l'addition de la suppléments de gingembre et l'ail chez les lots traité par le nickel, les paramètres du stress oxydatif, GSH et MDA, SOD, GSH-Px, CAT à a été normalisée à un niveau proche du groupe témoin, indiquant la capacité de cette épices à restaurer ces biomarqueurs oxydants du stress. Plusieurs études ont montré que la consommation d'antioxydants riches en nutriments

---

tels que le gingembre diminuait la toxicité des métaux lourds et les complications du diabète (Egwurugwu et al., 2007; Shanmugam et al., 2011; Khattab et al., 2013). Le gingembre a la capacité d'augmenter les activités intracellulaires des enzymes SOD et catalase et la concentration de GSH et combat de manière synergique le stress oxydatif en piégeant les radicaux libres et en augmentant les antioxydants endogènes (Shobana et al., 2000). Le gingerol est l'un de ces composés antioxydants, responsable de l'inhibition de la peroxydation des lipides. L'ail est une source riche en antioxydants tels que les flavonoïdes et les composés organosulfurés capables de piéger les radicaux libres et épargnant ainsi la utilisation de GSH, de SOD et de CAT (Augusti, 1996; Nuutila et al., 2003; Li et Kim, 2019).

---

### Conclusion generale

En conclusion, nos résultats montrent que l'administration du nickel et l'utilisation de l'ail et le gingembre comme détoxifiants pendant trois semaines chez les rats de la souche Wistar provoquent :

- une diminution pondérale avec une augmentation du poids absolu et relatif du foie, rein par rapport aux rats témoins, sachant que l'administration de l'ail et le gingembre a amélioré la croissance des rats et les poids des organes.

- une perturbation du métabolisme biochimique, le nickel a induit une augmentation de la concentration du glucose, du cholestérol, des lipides totaux, des triglycérides, de l'urée, de la créatinine, de l'acide urique, et de bilirubine direct ceci s'accompagne par une augmentation de l'activité enzymatique des marqueurs hépatiques ALP et GPT, GOT et un effondrement d'albumine, et des protéines totales ont été signalés aussi, ces changements sont corrigés par l'addition des suppléments de l'ail et le gingembre.

- l'étude hématologique, montre une diminution du nombre des globules rouges, d'hémoglobine et hémocrite, plaquette avec une augmentation des globules blancs chez le lot contaminé au nickel par rapport au témoin. Notons que ces taux sont restaurés après l'addition de l'ail et le gingembre.

- une meilleure caractérisation de l'hépatotoxicité et la néphrotoxicité vis-à-vis de la toxicité du nickel à travers le dosage du GSH, MDA, GSH-Px, CAT, SOD au niveau du foie et le rein qui est expliquée par une déplétion du système de détoxification à glutathion et catalases, GSH-Px, SOD avec augmentation MDA en comparaison avec les rats témoins. Au contraire, l'addition de l'ail et du gingembre a induit une amélioration de cette concentration et activités en comparaison avec le lot nickel.

- l'étude histologique, montre que la toxicité du nickel s'est manifestée par des atteintes tissulaires. En effet les résultats illustrent l'apparition des nécroses hépatiques, veine centrolobulaire dilatée, hépatocytes irrégulières ballonnées, inflammation. Il semble donc que le nickel est cytotoxique au niveau du foie et l'architecture rénale chez les rats contaminés par le nickel est présentée par une dilatation tubulaire et glomérulaire marquée, destruction glomérulaire, une congestion capillaire et une augmentation de la surface corticale par rapport

---

à la zone médullaire. Notons que ces signes histopathologiques sont moins importants chez le lot contaminé au nickel et traité avec de l'ail le gingembre que celui contaminé au nickel.

## **PERSPECTIVES**

### **Les perspectives de notre travail sont:**

- ✓ Déterminer le taux du nickel dans le sang et au niveau du foie et les reins et le poumon.
  
- ✓ Apprécier les effets du nickel sur le système nerveux et le système immunitaire et le système de reproduction, l'effet protecteur possible de la combinaison de l'ail et le gingembre
- ✓ Le dosage d'autres marqueurs du stress oxydant, tel que (GST, GSH/GSSG, GR.....etc.
- ✓ Faire les coupes histologiques des organes suivants tel que : le cerveau, les testicules.....etc.

---

## Références bibliographiques

- Adalis, D., Gardner, D.E., Miller, F.J** (1978). Cytotoxic Effects of Nickel on Ciliated Epithelium. *Am. Rev. Respir. Di.* 118: 347-354.
- Adedara, I.A., Adegbosin, A.N., Abiola, M.A., Odunewu, A.A., Owoeye, O., Owumi, S.E., Farombi, E.O** (2020). Neurobehavioural and biochemical responses associated with exposure to binary waterborne mixtures of zinc and nickel in rats. *Environmental toxicology and pharmacology* 73(1): 103294.
- Adebola, M.V., Dada, F.A** (2020). Hepatoprotective effect of the aqueous extract of mucunapruriens (velvet beans) in nickel chloride induced toxicity in albino rats. *Journal of Biotechnology and Biochemistry* 6(4): 26-30
- Adkins, B.J., Richards, J.H., Gardner, D.E** (1979). Enhancement of Experimental Respiratory Infection Following Nickel Inhalation. *Environ. Research* 20: 33-42.
- Aebi, H** (1984). Catalase in vitro In: *Methods in Enzymology*. Packer, L. Academic Press. Orlando. FL. (2nd) 105: 121-126.
- Afzal, M., Ali, M., Thomson, M., Armstrong, D** (2000). Garlic and its medicinal potentiel. *Inflamopharmacology* 8: 123-48.
- Ahmad, B., Rehman, M.U., Amin, I., Arif, A., Rasool, S., Bhat, S.A** (2015). A review on pharmacological properties of zingerone (4-(4-hydroxy-3-methoxyphenyl)-2-butanone). *Sci. World J.* Volume 2015: 1-6.
- Ajith, T.A, Nivitha, V., Usha, S** (2007). Zingiber officinale Roscoe alone and in combination with alpha-tocopherol protect the kidney against cisplatin-induced acute renal failure. *Food Chem.Toxicol.* 45 (6): 921-927.
- Akash, M.S.H., Rehman, K., Tariq, M., Chen, S** (2015). Zingiber officinale and type 2 diabetes mellitus: Evidence from experimental studies. *Crit. Rev. Eukaryot. Gene Expr.* 25 (2): 91–112.
- Akbas, S.H., Yegin, A., Ozben, T** (2005). Effect of pentylenetetrazol-induced epileptic seizure on the antioxidant enzyme activities, glutathione and lipid peroxidation levels in rat erythrocytes and liver tissues. *Clin. Biochem.* 38(11): 1009-14.

---

**-Akinwumi, K.A., Jubril, A.J., Olaniyan, O.O., Umar, Y.Y (2020).** Ethanol extract of *Nigella sativa* has antioxidant and ameliorative effect against nickel chloride-induced hepatorenal injury in rats. *Clinical Phytoscience* 6(1) : 1-12.

**-Al-Ameer, H.A (2012).** Study the adverse role of histological and oxidative effects of ginger (*Zingiberaceae*) and cadmium chloride in liver tissue of rabbits. *Kufa Journal for Veterinary Medical Sciences* 3(1): 27-35.

**-Ali, B.H., Blunden, G., Tanira, M.O., Nemmar, A (2008).** Some phytochemical, pharmacological and toxicological properties of ginger (*Zingiber officinale*). *Food Chem. Toxicol.* 46 (2): 409-420.

**-Ambrose, A.M., Larson, P.S., Borzelleca, J.F., Hennigar, G.R (1976).** Long term toxicologic assessment of nickel in rats and dogs'. *Food. Sci. Technol.* 13:181-187.

**-Amrita, D.G., S.N., Das, S.A., Dhundasi, K. K. Das (2008).** Effect of Garlic (*Allium sativum*) on Heavy Metal (Nickel II and ChromiumVI) Induced Alteration of Serum Lipid Profile in Male Albino Rats. *Intl. Environ. Res. Public Health* 5: 147-151.

**-Amudha, K., Pari, L (2011).** Beneficial role of naringin, a flavanoid on nickel induced nephrotoxicity in rats. *Chem. Biol. Interact.* 193: 57-64.

**-Ashraf, M., Abdel, M., Kamar, M (2007).** Acute effect of cadmium treatment on the kidney of rats: Biochemicals and ultrastructural studies. *Pakistan Journal of Biological Sciences* 20: 3497-3506.

**-Atashak, S., Peeri, M., Azarbayjani, M.A., Stannard, S.R (2014).** Effects of ginger. *Atherosclerosis* 38: 417-421.

**-ATSDR (1997).** Toxicological Profiles for nickel. Agency for toxic Substances and Disease Registry, Atlanta, GA: U.S Department of Health and Human Services, Public Health Services.

**-ATSDR (Agence américaine des substances toxiques et du registre des maladies) (2005).** Toxicological Profile for Nickel. Public Health Service, U.S. Department of Health and Human Services, Agency for Toxic Substances and Disease Registry. August.

**-Auer, W., Eiber, A., Hertkorn, E., Koehrlé, U., Lorenz, A (1990).** Hypertension and hyperlipidemia: garlic helps in mild cases. *Br. J. Clin. Prac. Suppl.* 69: 3-6.

**-Augusti, K.T (1996).** Therapeutic values of onion (*Allium cepa* L) and garlic (*Allium sativum* L). *Indian J. Exp. Biol.* 34: 634–640.

- 
- Avias, J** (1972). Nickel: Element Geochemistry». The Encyclopedia of Geochemistry and Environmental Sciences, R.W. Fairbridge (éd.), Van Nostrand Reinhold Co. New York, NY, pp 790-793.
- Awe, F.B., Fagbemi, T.N., Ifesan, B.O.T., Badejo, A.A** (2013). Antioxidant properties of cold and hot water extracts of cocoa, Hibiscus flower extract, and ginger beverage blends. *Food Res. Int.* 52(2): 490–5.
- Azimi, P., Ghiasvand, R., Feizi, A., Hariri, M.A., Bbasi, B** (2015). Effects of cinnamon, cardamom, saffron, and ginger consumption on markers of glycemic control, lipid profile, oxidative stress, and inflammation in type 2 diabetes patients, the review of diabetic studies: *RDS.* 11 (3):258-266.
- Bagheri, F., Gol, A., Dabiri, S., Javadi, A., Iran, J., Kidney Dis** (2011). Preventive effect of garlic juice on renal reperfusion injury. *Iranian Journal of Kidney Diseases* 5(3):194-200.
- Baheti, R., Gill, H** (2011). Cyber-physical systems, In T. Samad and A.M. Annaswamy (eds.). *The Impact of Control Technology* 12 (1):161-166.
- Balasenthil, S., Rao, K.S., Nagini, S** (2003). Altered cytokeratin expression during chemoprevention of hamster buccal pouch carcinogenesis by S-allylcysteine. *Pol. Pharmacol.* 55 (5): 793-798.
- Banerjee, A., Sharma, R., Chisti, Y., Banerjee, U.C** (2002). *Botryococcus braunii*: a renewable source of hydrocarbons and other chemicals. *Crit. Rev. Biotechnol.* 22(3):245–79.
- Banerjee, S.K., Maulik, M., Manchanda, S.C., Dinda, A.K., Das, T.K., Maulik, S.K** (2001). Garlic-induced alteration in rat liver and kidney morphology and associated changes in endogenous antioxidant status. *Food and Chemical Toxicology* 39 (8):793-797.
- Banerjee, S., Mullick, H.I., Banerjee, J** (2011). *Zingiber officinale*: a natural gold. *International Journal of Pharma. Bio. Sciences* 2: 0975-6299 p.
- Bartels, E.M., Folmer, V.N., Bliddal, H., R.D., Altman, C., Tarp, S., Zhang, W., Christensen, R** (2015). Efficacy and safety of ginger in osteoarthritis patients: a metaanalysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthritis and Cartilage* 23(1): 13-21.
- Béliveau, R., Gingras, D** (2005). *La prévention et le traitement du cancer par l'alimentation. Les aliments contre le cancer* Éd. du Trécarré, Canada.
-

- 
- Benson, J.M., Burt, D.G., Cheng, Y.S., Eidson, A.F., Gulati, D.K., Hahn, F.F., Hobbs, C.H., Pickrell, J.A** (1990). Subchronic Inhalation Toxicity of Nickel Subsulfide to Rats and Mice. *Inhal. Toxicol.* 2(1):1-19.
- Benson, J.M., Carpenter, R.L., Hahn, F.F., Haley, P.J., Hanson, R.L., Hobbs, C.H., Pickrell, J.A., Dunnick, J.K** (1987). Comparative Inhalation Toxicity of Nickel Subsulfide to F344/N Rats and B6C3F1 Mice Exposed for 12 days'. *Fund. Appl. Toxicol.* 9(2): 251-265.
- Benson, J.M., Burt, R.L., Carpenter, A.F** (1988). Comparative Inhalation Toxicity of Nickel Sulfate to F344/N Rats and B6C3F1 Mice Exposed for Twelve Days. *Fund. Appl. Toxicol.* 10 (1): 164-178
- Berlett, B.S., Stadtman, E. R** (1997). Protein oxidation in aging, disease, and oxidative stress. *Biol. Chem.* 272(33):20313-20316.
- Bernard, B** (2011). *Le pissenlit l'or du pré*. Éditions de terran, P115.
- Berredjem, Radia., Abdennour, Cherif** (2016). Impact de la phytothérapie sur le rat Wistar exposé au plomb : Etude de la fonction rénale, hépatique et reproductive. Thèse de doctorat en biologie. Université Badj Mocktar- Annaba.
- Block, E.** (1985). The chemistry of garlic and onion. *Sci. Am.* 252 : 94-99.
- Bonnefont-Rousselot, D., Théron, P., Delattre, J** (2003). Radicaux libres et antioxydants. En : Delattre, J., Durand, G., Jardillier, J-C. *Biochimie pathologique*. Flammarion, Paris. 317p.
- Borek, C** (2001). Antioxidant health effect of aged garlic extract. *The Journal of nutrition* 131(3):1010S-1015S.
- Bouchoucha, A., Terbouche, A., Zaouani, M., Derridj, F., Djebbar, S** (2013). Iron and nickel complexes with heterocyclic ligands: Stability, synthesis, spectral characterization, antimicrobial activity, acute and subacute toxicity. *J. Trace. Elem. Med. Biol.* 27(3): 191–202.
- Bouhalit, S., Kechrid, Z., Elfeki, A** (2017). Effect of Silymarin Extracted from *Silybum marianum* on Nickel Hematotoxicity and Nephrotoxicity in Male Albino Wistar Rats. *Int. J. Pharm. Pharm. Res.* 9(8): 84-89.
- Boulila, S., Elfeki, A., Oudadesse, H., Elfeki, H** (2015). Substitution effects of a carbonated hydroxyapatite biomaterial against intoxication chloride nickel-exposed rats. *Toxicol. Mech. Methods* 25 (3):155-65.
-

- 
- Bradford, M** (1976). A rapid and sensitive method for the quantities of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal. Biochem.* 72 (1-2):248-254.
- Breithaupt-Grogler, K., Ling, M., Boudoulas, H., Belz, G.G** (1999). Protective effect of chronic garlic intake on elastic properties of aorta in the elderly. *Circulation* 96 (8): 2649-2655.
- Bruneton, J** (1999). *Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales*. 3ème édition. Technique et Documentation-Lavoisier, Paris, 915p
- Bruneton, J** (2009). *Pharmacognosie: phytochimie, plantes médicinales* 4ème édition .Technique et Documentation .Paris, 1269 p.
- Bruneton J (2002). Phytothérapie**. Les données de l'évaluation. Paris: Lavoisier. P.200-205
- Buege, J.A., Aust, S.D** (1984). Microsomal lipid peroxidation. *Methods Enzymol.* Academic Press .105:302-310.
- Burtis, A** (1999). *Tietz Textbook of Clinical Chemistry*.3rd ed. AACC.
- Callery, Emma** (1998). *Le grand Livre des herbes « le guide pratique de la culture, du séchage et des vertus de plus de 50 herbes »*. Koineman cologne. 128.
- Caplat, C** (2001). *Caractérisation géochimique des sédiments fins du littoral du Calvados (Baie de Seine)-Comparaison de matériaux portuaires contaminés à des matériaux non contaminés de la baie des Veys*, Université de Caen, Thèse d'Université, Sciences de la Terre et de l'Univers 182.
- Caroline, J** (2003). *Stress oxydant au niveau des plaquettes sanguines humaines dans le contexte du diabète*. Université Claude- Bernard Lyon1.
- Cartana, J., Arola, L** (1992). Nickel-induced hyperglycemia: the role of insulin and glucagon. *Toxicol.* 71(2): 181-92.
- Cempel, M., Janicka, K** (2002). Distribution of nickel, zinc, and copper in rat organs after oral administration of nickel (II) chloride. *Biol. Trace. Elem. Res.* 90 (1- 3): 215–226.
- Cempel, M., Nikel, G** (2006). Nickel: a review of its sources and environmental toxicology. *Pol. J. Environ. Stud.* 15 (3): 375-382.
- Charles, D.J** (2013). Antioxidant properties of spices, herbs and other sources in ginger, 235-245.
-

- 
- Chen, C.Y., Wang, Y.F., Lin, Y.H., Yen, S.F** (2003). Nickel-induced oxidative stress and effect of antioxidants in human lymphocytes. *Arch. Toxicol.* 77 (3): 123-30.
- Chiffolleau, J.C** (2001). La contamination métallique, IFREMER, Région Haute normandie. Programme scientifique Seine- Aval. 8: 39.
- Chinoy, N.J., Memon, M.R** (2001). Beneficial effects of some vitamins and calcium on fluoride and aluminium toxicity on gastrocnemius muscle and liver of male mice. *Fluoride.* 34(1): 21-33.
- Choi, M.K., Chae, K.Y., Lee, J., Kyung, K.H** (2007). Antimicrobial activity of chemical substances derived from s-alk(en)yl L-cysteine sulfoxide (alliin) in garlic, *Allium sativum*. *Food Sci. Biotechnol.* 16(1): 1-7.
- Chuang, H.C., Hsueh, T.W., Chang, C.C., Hwang, J.S., Chuang, K.J., Yan, Y.H., Cheng, T.J** (2013). Nickel-regulated heart rate variability: The roles of oxidative stress and inflammation. *Toxicol. Appl. Pharmacol.* 266 (2): 298–306.
- CIRC** (Centre international de recherche sur le cancer) (1990). «Chromium, Nickel and Welding», IARC Monographs on the Evaluation of Carcinogenic Risks to Humans, CIRC, Lyon (France) 49: pp 45-48.
- Costa, M., Salnikow, K., Cosentio, Z** (1994). Molecular mechanism of nickel carcinogenesis. *Environ. Health Perspect* 102: 127-130.
- Costa, M., Simmons-Hansen, J., Bedrossian, Cwm., Bonura, J., Caprioli, Rm** (1981). Phagocytosis, cellular distribution and carcinogenic activity of particulate nickel compounds in tissue culture'. *Cancer Res.* 41: 2868.
- Cotton, F.A., Wilkinson, G** (1988). *Advanced Inorganic Chemistry' A Comprehensive Text* Wiley-Interscience New York NY John Wiley and Sons 5 : 783-798
- Dahdouh, F., Attalah, S., Djabar, M.R., Kechrid, Z** (2016). Effect of the joint supplementation of Vitamin C and Vitamin E on nickel Hematotoxicity and nephrotoxicity in male Swiss albino mice. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 8(6): 234-239.
- Dahmen-Ben, M.I., Bellassoued, K., Athmouni, K., Naifar, M., Chtourou, H., Ayadi, H., Makni-Ayadi, F., Sayadi, S., El Feki, A., Dhouib, A** (2016). Protective effect of *Dunaliella* sp., lipid extract rich in polyunsaturated fatty acids, on the hepatic and renal toxicity induced by nickel in rats. *Toxicol. Mech. Methods* 26(3): 221–30.
-

- 
- Danciu, C., Vlaia, L., Fetea, F., Hancianuc, M., Coricovac, D.E., Ciurlea, S.A., oica, C.M., Marincu, L., Vlaia, V., Dehelean, C.A., Trandafirescu, C(2015).** Evaluation of phenolic profile, antioxidant and anticancer potential of two main representants of Zingiberaceae family against B164A5 murine melanoma cells. *Biological research* 48(1):1-9.
- Deaton, C.H.M., Marlin, D.J (2003).** Exercise-associated oxidative stress. *Clin. Tech . Equine. Pract.* 2(3): 278-91.
- Deboise, D (2012).** L'ail, histoire, culture, chimie, actions pharmacologiques, utilisations. Thèse : Pharmacie : Lille : 2001.
- Deka, H., Sarma, P (2012).** Metal contamination in soil in an industrial zone and its relation with some soil properties. *Arch. Appl. Sci. Res.* 4 (2):831-836.
- Delattre, J., Durand, G., Jardillier, J.C (2003).** Radicaux libres et antioxydants. In : *Biochimie pathologique.* Bonnefont, D., Théron, P., Delattre, J. Médecine-science. Flammarion. Paris. pp: 59-81.
- Delcorso, L., Pastine, F., Protti, M.A., Moruzzo, D., Ruocco, L., Pentimone, F (2000).** Blood zinc, copper and magnesium in aging. A study in healthy home living elderly. *Panminerva Med.* 42(4):7-14.
- Denkhaus, E., Salnikow, K (2002).** Nickel essentiality, toxicity, and carcinogenicity *Cr. Rev. Oncol. Hematol.* 42(1): 35-56.
- Dhawan, D., Goel, A., Gautam, C.S (1992).** Effect of zinc intake on liver enzymes in carbone tetrachloride induced liver injury. *Med. Sci. Res.* 20(2): 55-56.
- Di Benedetto, M (1997).** Méthodes spectrométriques d'analyse et de caractérisation. Les métaux lourds. Axe "Génie des procédés", centre SPIN, Ecole des Mines de Saint-Etienne. Dossier SAM: 4.
- Diamond, G.L., Goodrum, P.E., Felter, S.P., Ruoff, W.L (1998).** Gastrointestinal absorption of metals. *Drug and Chemical Toxicology* 21(2): 223-251.
- Dieter, M.P., Jameson, C.W., Tucker, A.N., Luster, M.I., French, J.E., Hong, H.L., Boorman, G.A (1988).** Evaluation of tissue disposition myelopoietic, and immunologic responses in mice after long-term exposure to nickel sulfate in the drinking water. *J. Toxicol. Environ. Health* 24(3): 356-372.
-

- 
- Djemli, S., Kechrid, Z., Djabar, M** (2012). Combined protective effect of zinc and vitamin C on nickel-induced oxidative liver injury in rats. *Annals of Biological. Research* 3(7): 3410-3418.
- Duke, J.M** (1980). Nickel in rocks and ores. *Nickel in the Environment*. J. O. Nriagu John Wiley and Sons, New York, NY: 27-50.
- Dunnick, J.K., Elwell, M.R., Benson, J.M** (1989). Lung toxicity after 13-week inhalation exposure to nickel oxide, nickel subsulfide, or nickel sulfate hexahydrate in F344/N rats and B6C3F1 mice. *Fundam. Appl. Toxicol.* 12(3): 584-594.
- Dunnick, J.K., Elwell, M.R., Radovsky, A.E., Benson, J.M., Hahn, F.F., Nikula, K.J., Barr, E.B., Hobbs, C.H** (1995). Comparative carcinogenic effects of nickel subsulfide, nickel oxide, or nickel sulfate hexahydrate chronic exposures in the lung. *Cancer Res.* 55(22): 5251-5256
- Dutertre, J.M** (2011). Enquête prospective au sein de la population consultant dans les cabinets de médecine générale sur l'île de la Réunion : à propos des plantes médicinales, utilisation, effets, innocuité et lien avec le médecin généraliste. Thèse doctorat d'état, Univ. Bordeaux 2-Victor Segalen U.F.R des sciences médicales, France, 33 p.
- Egwurugwu, J.N., Ufearo, C.S., Abanobi, O.C., Nwokocha, C.R., Duruibe, J.O., Adeleye, G.S** (2007). Effects of ginger (*Zingiber officinale*) on cadmium toxicity. *African Journal of Biotechnology* 6(18): 2078-2082.
- El-Bakry, H., El-Sherif, G., Rostom, R.M** (2017). Therapeutic dose of green tea extract provokes liver damage and exacerbates paracetamol-induced hepatotoxicity in rats through oxidative stress and caspase 3-dependent apoptosis. *Biomedicine and pharmacotherapy* 96(1): 798–811.
- Ellman, G.L** (1959). Tissue sulfhydryl groups. *Arch. Biochem. Biophys* 82(1): 70-77.
- Elmahdi, B., Maha, M., Khalil, Afaf., Abulgasim, I** (2008). The Effect of Fresh Crushed Garlic Bulbs (*Allium sativum*) on Plasma Lipids in Hypercholesterolemic Rats. *Res. J. of Animal and Veterinary Sci.* 3 (1):15-19.
- El-Megharbel, S.M., Hamza, R.Z., Refat, M.S** (2015). Preparation, spectroscopic, thermal, antihepatotoxicity hematological parameters and liver antioxidant capacity characterizations of Cd(II), Hg(II), and Pb(II) mononuclear complexes of paracetamol anti-inflammatory drug. *Spectrochim Acta A Mol. Biomol. Spectrosc.* 131(1): 534-44.
-

- 
- El-Sharaky, A.S., Newairy, A.A., Kamel, M.A., Eweda, S.M (2009).** Protective effect of ginger extract against bromobenzene-induced hepatotoxicity in male rats. *Food Chem. Toxicol.* 47(7): 1584-1590.
- Erdogan, Z., Erdogan, S., Celik, S., Unlu, V (2005).** Effects of ascorbic acid on cadmium-induced oxidative stress and performance of broilers. *Biol. Trace. Elem. Res.* 104(1):19-31.
- Faivre, Cl., Lejeune, R., Staub, H., Goetz, P (2006).** Monographie médicalisée, Zingiber officinale Roscoe. *Phytothérapie* 4(2): 99-102.
- Frag, A.G., Elhalwagy, M.E., Farid, H.E (2010).** Effect of ginger supplementation on developmental toxicity induced by fenitrothion insecticide and /or lead in albino rats. *Pestic. Biochem. Physiol.* 97(3): 267-274.
- Favier, A (1997).** Le stress oxydant : intérêt de sa mise en évidence en biologie médicale et problèmes posés par le choix d'un marqueur. *Ann. Bio. Clin* 55(1): 9-16.
- Favier, A (2003).** Le stress oxydant, intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité chimique.* 5(11): 108-115.
- Favier, A., Maljournal, B (1980).** Données récentes sur la biochimie de certains oligo-éléments. In : *Problèmes Actuels de Biochimie Appliquée.* 11e série, édité par Masson, Paris 11(1): 1-74.
- Ficker, C.E., Arnason, J.T., Vindas, P.S., Alvarez, L.P., Akpagana, K., Gbéassor, M., De Souza, C., Smith, M.L (2003).** Inhibition of human pathogenic fungi by ethnobotanically selected plant extracts. *Mycoses* 46(1-2): 29-37.
- Finaud, J., Lac, G., Filaire, E (2006).** Oxidative Stress. Relationship with Exercise and Training. *Sports med.* 36(4): 327-358.
- Flohe, L., Gunzler, W.A (1984).** Analysis of glutathione peroxidase. *Methods Enzymol.* 105(1): 114–121.
- Garait, B (2006).** Le stress oxydant induit par voie métabolique (régimes alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de la GliSODin®.Thèse de Doctorat, Sciences-technologie-sante. Grenoble.
- Ghalehkandi, J.G., Ebrahimnezhad, Y., Nobar, R.S (2012).** Effect of garlic (*Allium sativum*) aqueous extract on serum values of urea, uric-acid and creatinine compared with chromium chloride in male rats. *Annals of Biological Research* 3(9): 4485-4490.
-

- 
- Ghasemzadeh, A., Jaafar, H.Z.E., Rahmat, A (2010).** Elevated Carbon Dioxide Increases Contents of Flavonoids and Phenolic Compounds, and Antioxidant Activities in Malaysian Young Ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) Varieties. *Molecules* 15(11): 7907-7922.
- Gião, M.S., Pastana, D., Faria, A., Guimarães, J.T., Pintado, M.E., Calhau, C., Azevedo, I., Malcata, F.X (2010).** Effects of extracts of selected medicinal plants upon hepatic oxidative stress. *J. Med. Food* 13(1): 131-136.
- Gigon, F (2012).** Le gingembre, une épice contre la nausée. *Phytotherapie* 10 (2): 87-91.
- Glaser, U., Hochrainer, D., Oldiges, H., Takenaka, S (1986).** Long-term Inhalation Studies with NiO and As<sub>2</sub>O<sub>3</sub> Aerosols in Wistar Rats. *Proceedings of the International Conference on Health Hazards and Biological Effects of Welding Fumes and Gases, Copenhagen* 676: 325-328.
- Goetz, P., Ghédira, K (2012).** *Phytothérapie anti-infectieuse, Collection phytothérapie practice.* Springer, Paris.
- Gorinstein, S., Drzeviecki (2005).** Comparison of the bioactive compounds and antioxidant potentials of fresh and cooked Polish Ukrainian and israelien garlic. *Agri. Food. Chem.* 53(7): 2726-2732.
- Goto, M., Ueda, K., Hashimoto, T., Fujiwara, S., Matsuyama, K., Kometani, T., Kanazaw, K (2008).** A formation mechanism for 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine mediated by peroxidized 2'-déoxythymidine. *Free Radical Biology and Medicine* 45(9): 1318-1325.
- Grant, K.L., Lutz, R.B (2000).** Alternative therapies: Ginger. *Am. J. Health -Syst. Pharm.* 57(10): 945-947.
- Gupta, A., Das, S., Dhundasi, S., Das, K (2008).** Effect of garlic (*Allium sativum*) on heavy metal (Nickel II and Chromium VI) induced alteration of serum lipid profile in male albino rats. *International journal of environmental research and public health* 5(3):147-151.
- Gupta, A., Jagtap, R.B., Chaphalkar, S.R (2014).** Anti-viral activity of *Azadirachta indica* leaves against Newcastle disease virus: A study by in vitro and in vivo immunological approach. *Int. J. Current trends Pharm. Res.* 2(6): 494-501.
- Haber, L.T., Diamond, G.L., Zhao, Q., Erdreich, L., Dourson, M.L (2000).** Hazard identification and dose response of ingested nickel soluble salts. *Regul.Toxicol. Pharmacol.* 31 (2-1): 231-241.
-

- 
- **Hfaïedh, N., Allaqui, M.S., Hfaïedh, M., El Feki, A., Zourgui, L., Croute, F (2008).** Protective effect of cactus (*Opuntia ficus-indica*) cladode extract upon nickel-induced toxicity in rats. *Food Chem. Toxicol.* 46 (12):3759-3763
- Haley, P.J., Shopp, G.M., Benson, J.M., Cheng, Y.S., Bice, D.E., Luster, M.I., Dunnick, J.K., Hobbs, C.H (1990).** The Immunotoxicity of Three Nickel Compounds Following 13-week Inhalation Exposure in the Mouse *Fund. Appl. Toxicol.* 15(3): 476-487.
- Han, L.K., Gong, X.J., Kawano, S., Saito, M., Kimura, Y., Okuda, H (2005).** Antiobesity actions of *Zingiber officinale* Roscoe. *Yakugaku zasshi: Journal of the Pharmaceutical Society of Japan* 125(2): 213-217.
- Hannun, Y.A (1996).** Functions of ceramide in coordinating cellular responses to stress. *Sciences* 274(5294): 1855-1859.
- Haratake, J., Horie, A., Kodama, Y., Tanaka, I (1992).** Histopathologic Examinations of Rats Treated by Inhalations of Various Types of Nickel Compounds. *Inhal. Toxicol.* 4(1): 67-79.
- Hattiwale, S.H, Saha, S., Yendigeri, S.M, Jargar, J.G., Dhundasi, S.A., Das, K.K (2013).** Protective effect of L-ascorbic acid on nickel induced pulmonary nitrosative stress in male albino rats. *Biometals* 26(2): 329–336.
- Hill, A.F (1952).** *Economic Botany. A textbook of useful plants and plant products.* 2<sup>nd</sup>edn. McGraw-Hill Book Company Inc, New York.
- Hirano, S., Shimada, T., Osugi, J., Kodama, N., Suzuki, K.T (1994).** Pulmonary clearance and inflammatory potency of intratracheally instilled or acutely inhaled nickel sulfate in rats. *Arch. Toxicol.* 68(9): 548-54.
- Ho, W., Furst, A (1973).** Nickel excretion by rats following a single treatment. *Proc. West. Pharmacol. Soc.* 6(1): 245-248.
- Horie, T., Awazu, Y., Itakura, T., Fuwa (1992).** Identified diallyl polysulfides from an aged garlic extract protects the membrane from lipid peroxidation. *Planta. Med.* 58(5): 468–469.
- Horton, G.M.J., Fennell, M.J., Prasad, B.M (1991).** Effect of dietary garlic (*Allium sativum*) on performance, carcass composition and blood chemistry changes in broiler chickens. *Can. J. Anim. Sci.* 71(3): 939–942.
-

- 
- Houlot, R (1984).** Techniques d'histopathologie et de cytopathologie. Éd Maloine 19: 225-227.
- Huang, X., Zhuang, Z., Frenkel, K., Klein, C.B., Osta, M (1994).** Role of nickel and nickel mediated reactive oxygen species in the mechanism of nickel carcinogenesis. Environ. Health. Perspect. 102(3): 281-284.
- Hunt, J.V., Wolff, S.P (1991).** Oxidative glycation and free radical production: a causal mechanism of diabetic complications. Free Rad. Res. Commun. 12(1):115-23.
- Iserin, P (2001).** Identification, préparations, soins. Larousse: Encyclopédie des plantes médicinales. 2 ed. France: Larousse vuef : P13-22-54-155-287-294- 301-302-304-306-307-311-317-318.
- Iserin, P., Masson, M., Restellini, J.P., Ybert, E., De Laage de Meux, A., Moulard, F., Zha, E., De la Roque, R., De la Roque, O., Vican, P., Deesalle-Féat, T., Biaujeaud, M., Ringuet, J., Bloth, J., Botrel, A (2001).** Larousse des plantes médicinales: identification, préparation, soins. Ed France: Larousse: p10-12.
- Ihechiluru, N.B., Henry, A.N., Taiwo, I (2015).** Heavy metal bioaccumulation and oxidative stress in *Austroaeschna inermis* (Dragon fly) of the Lagos Urban ecosystem. J. Environ. Chem. Ecotoxicol. 7(1): 11-19.
- INERIS (2006).** Fiche de données toxicologiques et environnementales des substances chimiques: Nickel et ses dérivés DRC. 02-25590-02DF44.doc.22 :7-8.
- Iqbal, Z., Lateef, M., Akhtar, M.S., Ghayur, M.N., Gilani, A.H (2006).** In vivo anthelmintic activity of ginger against gastrointestinal nematodes of sheep. J. Ethnopharmacol. 106(2): 285-287.
- Itakura, Y., Ichikawa, M., Mori, Y., Okino, R., Udayama, M., Morita, T (2001).** How to distinguish garlic from the other *Allium* vegetables. Nutr. 131 (3s): 963S-7S.
- Jacques fleurentin (2007).** Les plantes qui nous soignent tradition et thérapeutique. Ouest France, p194.
- Jeena, K., Liju, V.B., Kuttan, R (2013).** Antioxidant, anti-inflammatory and antinociceptive activities of essential oil from ginger. Indian J. Physiol. Pharmacol. 57(1): 51-62.
-

- 
- Jiang, H., Xie, Z., Koo, H.J., McLaughlin, S.P., Timmermann, B.N., Gang, DOR (2006).** Metabolic profiling and phylogenetic analysis of medicinal Zingiber species: Tools for authentication of ginger (*Zingiber officinale* Rosc). *Phytochemistry*. 67(15): 1673-85.
- Jollow, D.J., Mitchell, J.R., Zampaglione, Z and Gillerre, J.R (1974).** Bromobenzene induced liver necrosis, protective role of glutathione and evidence for 3, 4-bromobenzene oxide as the hepatotoxic metabolites. *Pharmacology* 11, 151-157.
- Josling, P (2001).** Preventing the common cold with a garlic supplement a double blind, placebo- controlled survey. *Adv. Ther.* 18(4):189- 693.
- Kadi, I.E., Dahdouh, F (2016).** Vitamin C pretreatment protects from nickel-induced acute nephrotoxicity in mice. *Archives of Industrial Hygiene and Toxicology* 67(3): 210-215.
- Khattab, HAH., Al-Amoudi, N.S, Al-Faleh, A.A (2013).** Effect of Ginger, Curcumin and Their Mixture on Blood Glucose and Lipids in Diabetic Rats. *Life Sci.* 10(4): 428-442
- Kannar, D., Wattanapen-paiboon, N., Savige, GS., Wahlqvist, ML. (2001).** Hypocholesterolemic effect on an enteric-coated garlic supplement. *Am. Coll. Nutr.* 20(3): 225-31.
- Kaplan, L.A (1984).** Glucose. Kaplan A et al. *Clin. chem.* The C.V. Mosby Co. Si louis. Tronto. Princeton. pp 1032-1036.
- Kaplan, A et al. (1984).** Lipids. *Clin. Chem.* Toronto. Princeton. pp 918-919.
- Kaplan, A et al. (1984).** Tryglycerides. *Clin. Chem.* Toronto. Princeton. p 437 louis. Tronto. Princeton. pp 1032-1036.
- Kaplan, A (1984).** Urea. *Clin. Chem.* Toronto. Princeton. pp 1257-1260, 437 and 418.
- Karai, I., K. Fukumoto, Horiguchi (1981).** Improvement in the atomic absorption determination of lead. *J. Appl. Toxicol.* 1(6): 295-296.
- Karami-Mohajeri, S., Abdollahi, M (2011).** Toxic influence of organophosphate, carbamate, and organochlorine pesticides on cellular metabolism of lipids, proteins, and carbohydrates: a systematic review. *Hum. Exp. Toxicol.* 30(9): 1119-1140.
- Karale, S., Kamath, J.V (2017).** Protective role of daidzein against cyclophosphamide induced nephrotoxicity in experimental rats. *Int. J. Pharm. Pharm. Sci.* 9:103-7.
-

- 
- Kasprzak, K.S., Jaruga, P., Zastawny, T.H., North, S.L., Riggs, C.W., Olinski, R., Dizdaroglu, M (1997).** Oxidative DNA base damage and its repair in kidneys and livers of nickel (II)-treated male F344 rats. *Carcinogenesis* 18(2): 271-7.
- Khalil, A (2002).** Molecular mechanisms of the protective effect of vitamin E against atherosclerosis. *Can. J. Physiol. Pharmacol.* 80 (7): 622-669.
- Khandouzi, N., Shidfar, F., Rajab, A., Rahideh, T., Hosseini, P., Mohsen Mir-Taheri, M (2015).** The Effects of Ginger on Fasting Blood Sugar, Hemoglobin A1c, Apolipoprotein B, Apolipoprotein A-I and Malondialdehyde in Type 2 Diabetic Patients. *Iran J Pharm Res.* 14(1): 131–140.
- Kim, K.M., Chun, S.B., Koo, M.S., Choi, W.J., Kim, T.W., Kwon, Y.G., Chung, H.T., Billiar, T.R., -Kim, Y.M. (2001).** Differential regulation of NO availability from macrophages and endothelial cells by the garlic component S-allyl cysteine. *Free Radic. Biol. Med.* 30 (7): 747-756.
- Kinnual, V.L., Pietarinen, P., Aalto, K., Virtanen, I., Raivio, K.O (2008).** Mitochondrial tel. Superoxide dismutase induction does not protect epithelial cells during oxidant exposure in vitro. *Physiol.* 268(1):71-77.
- Kirk O (1981)** Encyclopedia of chemical technology. New York John Wiley and sons. 15: 787-819.
- Koechlin-Ramonatxo, C (2006).** Oxygène, stress oxydant et suppléments antioxydants ou un aspect différent de la nutrition dans les maladies respiratoires. *Nutr. Clin. Metab.* 20(4): 165–77.
- Kong, L., Tang, M., Zhang, T., Wang, D., Hu, K., Lu, W., et al (2016).** Nickel nanoparticles exposure and reproductive toxicity in healthy adult rats. *Int. J. Mol. Sci.* 15(11):21253-69.
- Krim, M., Messaadia, A., Maldi, I., Aouacheri, O, Saka, S (2013).** Protective effect of ginger against toxicity induced by chromate in rats. *Ann. Biol. Clin.* 71(2):165-173.
- Krishnaraju, A.V., T.V.N. Rao, D. Sundararaju, M.H.S. Tsay, G.V. Subbaraju (2006).** Biological screening of medicinal plants collected from Eastern Ghats of India using *Artemiasalina* (Brine Shrimp test). *Inter. J. Appl. Sci. Eng.* 4(2): 115-125.
-

---

**-Kubra, I.R., Rao, L.J** (2012). An impression on current developments in the technology, chemistry, and biological activities of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). *Crit. Rev. Food Sci. Nutr.* 52(8): 651-88 p.

**-Kubrak, O.I., Rovenko, B.M., Husak, V.V., Storey, J.M., Storey, K.B., Lushchak, V.I** (2012). Nickel induces hyperglycemia and glycogenolysis and affects the antioxidant system in liver and white muscle of goldfish *Carassius auratus* L. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 80(1): 231–237.

**Kweon, S., Park, KA., Choi, H.** (2003). Chemopreventive effect of garlic powder diet in diethylnitrosamine-induced rat hepatocarcinogenesis. *Life Sci.* 73(19): 2515-2526.

**-Laguerre, M., Lecomte, J., Villeneuve, P** (2007). Evaluation of the ability of antioxidants to counteract lipid oxidation: existing methods, new trends and challenges. *Prog. Lipid Res.* 46(5) : 244-82.

**-Lawerys, R** (2003). *Toxicologie industrielle et intoxications professionnelles*. 4<sup>ème</sup> édition : pp155-158.

**-Lawson, L.D** (1998). Garlic: a review of its medicinal effects and indicated active compounds. In: *phytomedicines of Europe. Chemistry and Biological Activity. Series 691* (Lawson LD & Bauer R, Eds). American Chemical. Society, Washington, DC: 176-p209.

**-Ledezma, E., Marcano, K., Jorquera, A., DeSousa, L., Padilla, M., Pulgar, M., Apitz-Castro, R.** (2000). Efficacy of ajoene in the treatment of tinea pedis: a double blind and comparative study with terbinafine. *Am. Acad. Dermatol.* 43(5): 829-32

**-Lee C., Chiou L., Wang J., Chou S., Lan J.C., Huang T., Huang K. et Wang H** (2013).

Functional Ginger Extracts from Supercritical fluid carbon dioxide extraction via in vitro

et in vivo assays: Antioxidation, Antimicroorganism et Mice Xenografts models, The

*Scientific World Journal* 2013(1):8.

**-Leelarungrayub, N., Rattanapanone, V** (2006). Quantitative evaluation of the antioxidant properties of garlic and shallot preparations. *Nutrition* 22(3): 266-74.

**-Lee, Y.J., Lim, S.S., Baek, B.J., An, J.M., Nam, H.S., Woo, K.M., Cho, M.K., Kim, S.H., Lee, S.H** (2016). Nickel (II)-induced nasal epithelial toxicity and oxidative mitochondrial damage. *Environ. Toxicol. Pharmacol.* 42(1):76-84.

- 
- Lee, Y., Klein, C., Kargalin, B (1995).** Carcinogenic nickel silences gene expression by chromatin condensation and DNA methylation. A new model for epigenetic carcinogens. *Mol. Molecular and Cellular Biology* 15(5): 2547-2557.
- Li, F., Kim, M.R (2019).** Effect of aged garlic ethyl acetate extract on oxidative stress and cholinergic function of scopolamine-induced cognitive impairment in mice. *Preventive Nutrition and Food Science* 24(2): 165-170.
- Lin, X., Costa, M (1994).** Transformation Of Human Osteoblasts To Anchorage-Independent Growth by Insoluble Nickel Particles. *Environ. Health. Perspect.*102 (Suppl. 3): 289-92.
- Liu, N., Huo, G., Zhang, L., Zhang, X (2003).** Effect of Zingiber Officinale Roscoe on lipid peroxidation in hyperlipidemia rats. *J. Hyg. Res.* 32(1): 22-23.
- Lou, S., Zhong, L., Yang, X., Xue, T., Gai, R., Zhu, D., Zhao, Y., Yang, B.O., Ying, M., He, Q (2013).** Efficacy of all-trans retinoid acid in preventing nickel induced cardiotoxicity in myocardial cells of rats. *Food Chem. Toxicol.* 51(1): 251–258.
- Lu, H.F., Sue, C.C., Yu, C.S., Chen, S.C., Chen, G.W., Chung, J.G (2004).** Diallyl disulfide (DADS) induced apoptosis undergo caspase-3 activity in human bladder cancer T24 cells. *Food. Chem. Toxicol.* 42 (10): 1543-1552.
- Madamanchi, N.R., Vendrov, A., Runge, M.S (2005).** Oxidative stress and vascular disease. *Arterioscler. Thromb. Vasc. Biol.* 25(1): 29-38.,
- Majolagbe, A. A., Paramole, H. O., Majolagbe, O., Oyewole, M.O., Sowemimo, Arch. (2010).** *Appl. Sci. Res.* 2 (2): 170-178.
- Makni-Ayadi, F., Sayadi, S., El Feki, A., Dhouib, A (2016).** Protective effect of Dunaliella sp., lipid extract rich in polyunsaturated fatty acids, on hepatic and renal toxicity induced by nickel in rats. *Toxicol. Mech. Methods* 26(3): 221-30.
- Mandava, V.R., Sunita, L.C., Seema, R.S (2009).** Protective role of vitamin E on nickel and/or chromium induced oxidative stress in the mouse ovary. *Food and Chemical Toxicology.* 47(6): 1368-1371.
- Maniyar, S.A., Jargar, J.G., Das, S.N., Dhundasi, S.A., Das, K.K (2012).** Alteration of solutions in vitro. *Asian Pacif. J. Trop. Biomed.* 36(2): 220-222.
-

- 
- Marcin, R., Tatara, E.W.A., S'liwa, Dudek, Katarzyna, Mosiewicz1, Jerzy, Studzin' ski, Tadeusz (2005).** Effect of aged garlic extract and allicin administration to sows during pregnancy and lactation on body weight gain and gastrointestinal tract development of piglets. PART I. Bull. Vet. Inst. Pulawy 49(3): 349–355.
- Martins, M.L., Moraes, F.R., Miyazaki, D.M., Brum, C.D., Onaka, E.M., Fenerick, J., Bozzo, F.R (2002).** Alternative treatment for *Anacanthorus penilabiatus* Monogenea: Dactylogyridae) infection in cultivated pacu, *Piaractus mesopotamicus* Osteichthyes: Characidae) in Brazil and its haematological effects. Parasit. 9(2):171–180.
- Mathur, A.K., Datta, K.K., Tandon, S.K., Dikshith, T.S (1977).** Effect of nickel sulphate on male rats. Bull .Environ. Contam. Toxicol. 17(2): 241-248.
- Mathur, A.K., Gupta, B.N (1994).** Dermal toxicity of nickel and chromium in guineapigs. Vet. Hum. Toxicol. 36 (2):131-132
- Messaadia, A., Saka, S., Krim, M., Maldi, I., Aouacheri, O., Djafer R (2013).** Ginger-supplemented diet ameliorates ammonium nitrate-induced oxidative stress in rats. African journal of biotechnology 12 (40): 5909-5916.
- Miean, K.H., Mohamed, S (2001).** Flavonoid (myricetin quercetin kaempferol) content of edible tropical plant Agri. Food chem. 49(6): 3106-3112.
- Mikaili, P., Maadirad, S., Moloudizargari, M., Aghajanshakeri, S., Sarahroodi, S (2013).** Therapeutic Uses and Pharmacological Properties of Garlic, Shallot, and Their Biologically Active Compounds. Iran J. Basic. Med. Sci. 16(10): 1031–1048.
- Minaiyan, M., Ghannadi, A., Karimzadeh, A (2006).** Anti-ulcerogenic effect of ginger (rhizome of *Zingiber Officinale* Roscoe) on cysteine induced duodenal ulcer in rats. DARU. 14(2): 97-101.
- Misra, H.P., Fridovich, I (1977).** Superoxide dismutase: Positive spectrophotometric assays .anal. biochem. 79(1-2):553-560.
- Moore, G.S., Atkins, R.D (1997).** The fungicidal and fungistatic effects of an aqueous garlic extract on medically important yeast-like fungi. Mycologia. 69(2): 341- 48.
-

- 
- Mouffok, S (2008).** Effets toxiques du chlorure du nickel sur le déterminisme de la reproduction chez la rate gestante de souche Wistar. Thèse de doctorat, Université El hadj lakhdar-Batna, p111.
- Motawi, T.K., Hamed, M.A., Manal, H., Shabana, M.H., Hashem, R.M., Aboul Naser, A.F (2011).** Zingiber officinale acts as a nutraceutical agent against liver fibrosis. Nutrition & metabolism. 8(1): 2-11.
- Mouchid, K., Dersi, N., Bellik A., Aboussaouira, T., Rachidai, A., Zarrouck, K., Tantaoui- Elaraki, A., Alaoui-Ismaili M (2004).** Caractérisation chimique et recherche de l'effet antibactérien des huiles essentielles de Rosmarinus officinalis, Eucalyptus globulus et Mentha pulegium du sud marocain. Biotechnologies, Congrès International de Biochimie, Marrakech: 525 - 527.
- Mumtaz, I., Ahmet, O., Ada Tulay C., Nilgun, K., Ahmet Aydin and Askin, I (2002).** Combined effects of cadmium and nickel on testicular xenobiotic metabolizing enzymes in rats. Biol.Trace Elem. Research. 89(2): 177-190.
- Murry, R (1984).** Aspartate aminotransferase. Clin. Chem. Toronto. Princeton. pp 111
- Murry, R.L (1984).** Creatinine. Clin. Chem. Toronto. Princeton. pp 1261-1266.
- Muzamal, I., Robert, V., Korthout, H., Mustafa, N.R (2013).** Phytochemicals as apotential source for TNF- inhibitors. Phytochem. Rev. 12(1): 65-93.
- Naito, H.K (1984).** Cholesterol. Clin. Chem. Toronto. Princeton .1094-11206
- Nakagawa, H., Tsuta, K., Kiuchi, K., Senzaki, H., Tanaka, K., Hioki, K., Tsubura, A (2001).** Growth inhibitory effects of diallyl disulfide on human breast cancer cell lines. Carcinogenesis .22 (6): 891-897.
- Nasiri, A., Ziamajidi, N., Abbasalipourkabir, R., Goodarzi, M.T., Saidijam, M., Behrouj, H., Asl, S.S (2017).** Beneficial effect of aqueous garlic extract on inflammation and oxidative stress status in the kidneys of type 1 diabetic rats. Indian Journal of Clinical Biochemistry 32(3): 329-336.
- Nayak, S., Naik, P.K., Qcharya, L., Mukherjee, A.K., Panda, P.C., Das, P (2005).** Assessment of genetic diversity among 16 promising cultivars of ginger using cytological and molecular markers. Z. Naturforsch 60 (5-6): 485-492.
-

- 
- Ness GC, Zhao Z, Lopez D. (1996).** Inhibitor of cholesterol biosynthesis increase hepatic low density lipoprotein receptor protein degradation. *Arch. Biochem. Biophys.* **325(2):** 242-248.
- Nieboer, E, Tom R T & Sanford WE (1988).** Nickel Metabolism in Man and Animals. *Metal ions in biological systems.* **23:91-121.**
- Nejad, A.S.M., Shahrokh Shabani, S., Bayat, M., Hosseini, S.E (2014).** Antibacterial Effect of Garlic Aqueous Extract on *Staphylococcus Aureus* in Hamburger. *Jundishapur J. Microbiol.* **7(11):** 13134.
- Novelli, E.L., Rodrigues, N.L., Nagahashi, A.M., Sforcin, J.M., Ribas, BO (1990).** Nickel chloride effects on erythrocyte generation of superoxide radical. *Braz. J. Med. Biol. Res.* **23(8):** 643-5.
- Nuutila, A.M., Puuponen-Pimia, R., Aarni, M., Oksman-Caldentey, K (2003).** Comparison of antioxidant activities of onion and garlic and extracts by inhibition of lipid peroxidation and radical scavenging activity. *Food Chem.* **81(4):**485–493.
- Nwokocha, C.R., Owu, D.U., Nwokocha, M.I., Ufearo, C.S., Iwuala, M.O (2012)** Comparative study on the efficacy of *Allium sativum* (garlic) in reducing some heavy metal accumulation in liver of wistar rats. *Food and chemical toxicology.* **50(2):** 222-226.
- Okwu, D.E (1999).** Flavouring properties of spices on cassava Fufu. *Afr. J. Roots Tuber Crops.* **3(2):** 19-21.
- Okwu, D.E (2001).** Evaluation of the chemical composition of indigenous spices and flavouring Agents. *Global J. Pure Appl. Sci.* **7(3):** 455- 459.
- Okwusidi, J.I (2004).** Long term storage stabilizes human erythrocytes membrane in Nigerian black males. *African J. Biomed. Res.* **7(1):** 9-12.
- Olatunji, L.A., Soladoye, A.O (2006).** Increased magnesium intake prevents hyperlipidemia and insulin resistance and reduces lipid peroxidation in fructose-fed rats. *Pathophysiology* **14(1):** 11-15.
- Pan, J., J.Y., Hong, D., Li, E.G. Schuetz, P.S. Guzelian, W. Huang, C.S. Yang (1993).** Regulation of cytochrome P450 2B1/2 genes by diallylsulfone, disulfiram, and other organosulfur compounds in primary cultures of rat hepatocytes. *Biochem. Pharmacol.* **45(11):** 2323–2329.
-

- 
- Pardeep, Sidhu., Garg, M.L., Dhawan, DK(2004).** Protective role of zinc in nickel induced hepatotoxicity in rats'. *Chemico-Biological Interactions* 150(2): 199–209.
- Pari, L., Prasath, A (2008).** Efficacy of caffeic acid in preventing nickel induced oxidative damage in liver of rats. *Biochem. Biotech.* 173(2): 77-78.
- Patel, E., Lynch, C., Ruff, V., Reynolds, M (2012).** Co-exposure to nickel and cobalt chloride enhances cytotoxicity and oxidative stress in human lung epithelial cells. *Toxicol. Appl. Pharmacol* 258(3): 367–375.
- Patel, K., Srinivavasan, K (2000).** Influence of dietary spices and their active principles on pancreatic digestive enzymes in albinos rats. *Aliment* 44(1): 42-46.
- Permenter, M.G., Lewis, J.A., Jackson, D.A (2011).** Exposure to nickel, chromium, or cadmium causes distinct changes in the gene expression patterns of a rat liver derived cell line. *PLoS One* 6(11): 27730.
- Prior, R.L., Cao, G (1999).** In vivo total antioxidant capacity: comparison of different analytical methods. *Free Radic. Biol. Med.* 27 (11-12): 1173-81.
- Pyle, G.C (2012).** Nickel. *Homeo. Toxicol. Essen. Met.* 13:253-289.
- Rahman, K (2007).** Studies on free radicals, antioxidants, and co-factors. *Clin. Interv. Aging.* 2(2): 219–36.
- Rahnama, P., Montazeri, A., Huseini, H.F., Kianbakht, S., Mohsen Naseri, M (2012).** Effect of zingiber officinale R. rhizomes (ginger) on pain relief in primary dysmenorrhea: a placebo randomized trial. *BMC Complementary and Alternative Medicine* 12(1): 92.
- Rammal, H., Bouayad, J., Desor, F., Younos, C., Soulimani, R (2009).** Notes ethnobotanique et phytopharmacologique de *Hypericum perforatum* L. *Phytothérapie* 7(3):161.
- Ratnam, V.D., Ankola, D.D., Bhardwaj, V., Sahana, D.K., Ravi-Kumar, M.N.V (2006).** Role of antioxidants in prophylaxis and therapy: A pharmaceutical perspective. *Control Release* 113(3): 189-207.
- Reham, Z.H., Mohammad ,S.A (2015).** Amelioration of paracetamol hepatotoxicity an-
- Regan, R.F., Guo, Y. (2001).** Magnesium deprivation decreases cellular reduces glutathione and causes oxidative neuronal death in murine cortical cultures. *Brain. Res.* 890: 177-183.
-

- 
- Rendall, R.E., Phillips, J.I., Renton, K.A (1994).** Death following exposure to fine particulate nickel from a metal arc process. *Ann. Occup. Hyg.* 38 (6): 921-930.
- Renuka, B., Rajurkar, Z.H., Govind, T.G (2003).** Studies on levels of glutathione S-transferase, its isolation and purification from *Helicoverpa armigera*. *Current Science* 85(9): 1355-1360.
- Richard, H., Loo, A (1992).** Nature, origine et propriétés des épices et aromates bruts. In Richard H (Coordonnateur) *Epice et Aromates. Tec et Doc - Lavoisier, Apria:18-22*
- Robson, M (2003).** Methodologies for assessing exposures to metals: human host factors. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 56(1): 104-9.
- Rodamilans, M., Osabamj, J., TO-Figueras, M., Torra., coll (1988).** Inhibition of intratesticular testosterone synthesis by inorganic lead. *Toxicol. Lett.* 42(3): 285-290.
- Romero, F.J., Bosch Morell, F., Romero, M.J., Jareno, E.J., Romero, B., Marin, N., Roma, J (1998).** Lipid peroxidation products and antioxidants in human disease. *Environ. Health Perspect* 106 (5): 1229-1234.
- Rosalki, S., et al (1993).** Multicenter evaluation of Iso-ALP test kit for measurement of bone alkaline phosphatase activity in serum and plasma. *Clin. Chem.* 39 (4): 648-652.
- Ross IA (2010).** *Medicinal Plants of the world: chemical constituents, traditional and modern medicinal uses.* Humana Press: New York. 3
- Rudolf, E., Cervinka, M (2010).** Nickel modifies the cytotoxicity of hexavalent chromium in human dermal fibroblasts. *Toxicol. Lett.* 197(2):143-150.
- Sabiú, S., Sunmonu, T.O., Ajani, E.O., Ajiboye, T.O (2015).** Combined administration of silymarin and vitamin C stalls acetaminophen-mediated hepatic oxidative insults in Wistar rats. *Revista Brasileira de Farmacognosia* 25 (1): 29-34.
- Salnikow, K., Kasprzak, K.S (2005).** Ascorbate depletion: a critical step in nickel carcinogenesis. *Environ. Health Perspect* 113 (5): 577-584.
- Sanago, R (2006).** *Le rôle des plantes médicinales en médecine traditionnelle.* Université Bamako (Mali). 53.
- Saroj, K.C., Bai, C (1999).** Role of oxidative stress in nickel chloride- induced cell injury in rat renal cortical slices. *Biochem. Pharmacol.* 58(9): 1501-1510.
-

- 
- **Schauenberg, P., Paris, F (2005)**. Guide des plantes médicinales: analyse, description et utilisation de 400 plantes. Ed: Delachaux et Niestle : pp 204-207.
- Schauenberg, P., Paris, F (1977)**. Guide des plantes médicinales : analyse, description et utilisation de 400 plantes. Delachaux et Niestlé, Paris, 271p.
- Schaumlöffel, D (2012)**. Nickel species: Analysis and toxic effects. *J. Trace Elem. Med. Biol.* **26(1)**: 1– 6.
- Scheibmeir, H.D., Christensen, K., Whitaker, S.H., Jegaethesan, J., Clancy, R., Pierce, JD (2005)**. A review of free radicals and antioxidants for critical care nurses. *Intensive Crit. Care. Nurs.* **21(1)**: 24-8.
- Schultz, A (1984)**. Uric acid. *Clin. Chem. Toronto. Princeton.* pp 1261-1266.
- Selloum, L., Bouriche, H., Tigrine, C., Boudoukha, C (2003)**. Anti-inflammatory effect of rutin on rat paw oedema, and on neutrophils chemotaxis and degranulation. *Ex Toxicol Pathol*, **54(4)**: 313- 318.
- Semwal, R.B., Semwal, D.K., Combrinck, S., Viljoen, A.M (2015)**. Gingerols and shogaols: Important nutraceutical principles from ginger. *Phytochemistry* **117(1)**: 554–568
- Sergent, O., Griffon, B., Cillard, P., Cillard, J (2000)**. Alcool et stress oxydatif. *Pathol. Biol.* **49(9)**: 689-695.
- Shanmugam, K.R., Ramakrishna, C.H, Mallikarjuna, K., Sathyavelu Reddy, K (2010)**. Protective effect of ginger in alcohol-induced renal damage and antioxidant enzymes in male albino rats. *Indian J. Exp. Biol.* **4**: 143-149.
- Shanmugam, K.R., Mallikarjuna, K., Kesireddy, N., Sathyavelu Reddy, K (2011)**. Neuroprotective effect of ginger on anti-oxidant enzymes in streptozotocin-induced diabetic rats. *Food Chem. Toxicol.* **49(4)**: 893-897.
- Sharma, S., Singhgill, A (2018)**. Restorative effects of zingber officinale on arsenic-induced genotoxic effects in chromosomal structure of mice. *Asian J. Pharm. Clin. Res.* **11(7)**: 471-475.
- Sheehan, D., Meade, G., Foley V., Dowd, C.A (2001)**. Structure, function and evolution of glutathione transferases: implications for classification of non-mammalian members of an ancient enzyme superfamily. *Biochem. J.* **360(1)**: 1-16.
-

- 
- Sheela, C.G., Augusti, K.T (1992).** Antidiabetic effects of S-allyl cysteine sulphoxide isolated from garlic *Allium sativum* Linn. *Indian Exp. Biol.* 30 (6): 523-526.
- Shobana, S., Akhilender, N.K (2000).** Antioxidant activity of selected Indian spices. *Prostagl. Leuk. Esse. Fatty Acids* 62 (2): 107-110
- Shouk, R.A., Abdou, K., Shetty, D., Sarkar, A.H (2014).** Mechanisms Underlying the Antihypertensive effects of Garlic Bioactives. *Nutr. Res.* 34(2): 106-115.
- Sidhu, P., Garg, M.L., Dhawan, D.K (2004).** Protective role of zinc in nickel induced hepatotoxicity in rats. *Chem. Biol. Interact.* 150 (2): 199-209.
- Sies, H (1991).** Oxidative stress: from basic research to clinical application. *The American Journal of Medicine* 91(3): 31S 38S.
- Singh, G., Kapoor, I.P.S., Singh, P., Heluani, C.S., Lampasona, M.P., Catalan, C.A.N (2008).** Chemistry, antioxidant and antimicrobial investigations on essential oil and oleoresins of *Zingiber officinale*. *Food Chem. Toxicol.*46: 3295–3302.
- Singh, N.P., Shukla (1984).** Activity on multiple resistant bacteria of garlic (*Allium sativum*) extract. In *Fitoterapia*. Vol 55 (5): 313-315.
- Siversten, T.S., Tchachtchine, V., Lund E., Bukov, V., Thomassen Y., Norseth, T (1998)** .Urinary Nickel In Populations Living In The Proximity Of Two Russian Nickel Refineries: A Norwegian-Russian Population Based-Study. *Environ. Health. Perspect.* 106 (8):503-11.
- Smialowicz, R.J., Rogers, R.R., Riddle, M.M (1985).** Immunologic effect of nickel II suppression of natural killer cell activity. *Environ. Resp* 36(1): 56-66.
- Snow, E.T., Costa, M (1998).** Nickel toxicity and carcinogenesis. *Environmental and occupational medicine* .R.O. M.W.N. Lippincott-Raven, Philadelphia USA: 1057-1064.
- Sobenin, I.A, Myasoedova, V.A., Iltchuk, M.I, Zhang, D.W, Orekhov, A.N (2019).** Therapeutic effects of garlic in cardiovascular atherosclerotic disease. *Chin. J. Nat. Med.* 17(10): 721-728.
- Sofowora, A (2010).** *Plantes médicinales et médecine traditionnelle d’Afrique.* Académie suisse des sciences naturelles: Karthala.
-

- 
- Sohn, D., Han, C., Jung, Y., All, S (2009).** Anti-inflammatory and antimicrobial effects of garlic and synergistic effect between garlic ciprofloxacin in a chronic bacterial prostatitis rat model. *International journal of antimicrobial agents* 34(3): 215-219.
- Soong, Y., Rong, J.L., Yu, T.Y., Jun, Y.L., Chungn, Y.C (2011).** A new phenylalkanoïd from the rhizomes of *Zingiber officinale*. *Nat. Prod. Res.* 26(14):1318-1322.
- Spiegelberg, T.H., Kordel, W., Hochrainer, D (1984).** Effects of NiO Inhalation on Alveolar Macrophages and the Humoral Immune Systems of Rats. *Ecotoxicol. Environ. Saf.* 8(6): 516-525.
- Srinivasan, K., Sambaiah, K (1991).** The effect of spices on cholesterol 7 alpha-hydroxylase activity and on serum and hepatic cholesterol levels in the rat. *International journal for vitamin and nutrition research. Internationale Zeitschrift fur Vitamin-und Ernährungsforschung. Journal international de vitaminologie et de nutrition* 61(4): 364-369.
- Stark G (2005).** Functional consequences of oxidative membrane damage. *J. Membrane Biol.* 205(1): 1-16.
- Stohs, S.J., Bagchi, D (1995).** Oxidative mechanisms in the toxicity of metal ions. *Free Radical Biol. Med.* 18(2): 321-36.
- Sun, H., Wu, W., Guo, J., Xiao, R., Zheng, L., Zhan, G (2016).** Effects of nickel exposure on testicular function, oxidative stress and male reproductive dysfunction in *spodopteralitura fabriciu*. *Chemosphere.* 148(1): 178-187.
- Sunderman, F.W., Oskarsson, A (1988).** Nickel Metals and their Compounds in the Environment. E. Merian (éd.), VCH. Verlagsgesellschaft, Weinheim (R.F.A) .
- Sunderman, F.W., Hopfer, S.M., Sweeney, K.R., Marcus, A.H., Most, B.M., Creason, J (2001).** Nickel absorption and kinetics in human volunteers. *Biol. Chem.* 276 (25): 222-230.
- Takenaka, S., Rochrainer, D., Oldiges, H (1985).** Alveolar Proteinosis Induced in Rats by Long-term Inhalation of Nickel Oxide, *Proceedings of the Third International Conference on Nickel Metabolism and Toxicology Paris.* 88-92.
- Tanguy, M., Marie, A., Simon B (2009).** Antioxydants Deuxième partie: données cliniques d'efficacité. *Médecine* 57(7): 303-307.
- Tao, Y., Li, W., Liang, W., Van Breemen, R.B (2009).** Identification and quantification of gingerols and related compounds in ginger dietary supplements using high-performance liquid
-

---

chromatography-tandem mass spectrometry. *J. Agric Food Chem.* 57(21):10014-10021.

**-Thiruna vukkarasu, V., Anuradha, C.V (2004).** Influence of alpha-lipoic acid on lipid peroxidation and antioxidant defence system in blood of insulin-resistant rats. *Diabetes Obes. Metab.* 6 (3): 200-7.

**-Tikare, S.N., Yendigeri, S., Das Gupta, A., Dhundasi, S.A, Das, K.K (2013).** Protective effect of  $\alpha$ -tocopherol against hematotoxicity, hepatotoxicity and nephrotoxicity induced by nickel sulfate in male albino rats. *Indian J. Physiol. Pharmacol.* 57(3): 280-292.

**-Torjussen, W., Solberg, L.A., Hogetveit, A.C (1979).** Histopathologic Changes of Nasal Mucosa Nickel Workers: A Pilot.Study. *Cancer* 44(4):963-974.

**-Tripodi, M.A., Muschetto, E., Cueto, G., Hancke, D., Suárez, O (2020).** Are soft tissues of urban rat's good indicators of exposure to heavy metal pollution? A study conducted in one of the most polluted basins of Buenos Aires, Argentina. *Environmental monitoring and assessment*, 192(6).

**-Uaf, M., Hina, A., Saeed, A., Aslam, M (2017).** Impact of Heavy Metals on Plants and Animals in Relation to Sewage Water-A Review. *Science, Technology and Development* 36(4):215-226

**-Vyskocil, A., Viau, C., Cizkova, M (1993).** Chronic nephrotoxicity of soluble nickel in rats. *Hum. Exp. Toxicol.* 13(10): 689-93.

**-Wake, G., Court, J., Pickering, A., Lewis, R., Wilkins, R., Perry, E (2000).** CNS acetylcholine receptor activity in European medicinal plants traditionally used to improve failing memory. *Journal of Ethnopharmacology* 69 (2):105-114.

**-Wehner, A.P., Dagle, G.E., Milliman, E.M (1981).** Chronic Inhalation Exposure of Hamsters to Nickel-enriched Fly Ash. *Environ. Res.* 26(1):195-216.

**-Weischer, C.H., Kordel, W., Hochrainer, D (1980).** Effect of NiCl<sub>2</sub> and NiO in Wistar rats after oral uptake and inhalation exposure respectively'. *Zentralbl .Bakteriol. Mikrobiol. Hyg* .171 (4-5): 336 -51.

**-Wolf, F.I., Komarov, A., Fasanella, S., Cittadini, A (2003).** Cell physiology of magnesium. *Mol. Asp. Med.* 24(1-3):11-26.

**-Xavier, H., Emmanuel, A., Agathe, R.S., Bruno, V (2009).** Traitement de nutrition de la personne âgée : [nourrir l'homme malade].Springer. Paris. p 253.

---

**-Yavasoglu, A., Karaaslan, M.A., Uyanikgil, Y., Sayim, F., Ates, U., Yavasoglu, N.U (2008).** Toxic effects of anatoxin-a on testes and sperm counts of male mice. *Exp. Toxicol. Pathol.* 60(4-5): 391-.

**-Yeap, S.K., Alitheen, M., Noorjahan, B., Ho, W., Abdul Rahman, O., Abdul Manaf ,A (2011).** Immunomodulatory role of *Rhaphidophora korthalsii* methanol extract on human peripheral blood mononuclear cell proliferation, cytokine secretion and cytolytic activity. *J. Med. Plants Res.* 5(6): 958- 965.

**-Zelko, I.N., Mariani, T.J., Folz, RJ (2002).** Superoxide dismutase multigene family: a comparison of the CuZn-SOD (SOD1), Mn-SOD (SOD2), and EC-SOD (SOD3) gene structures, evolution, and expression. *Free Radic. Biol. Med.* 33(3): 337-49.

**-Zhihua, J., Elias, S.J.A., Ying, M., Linda, J., Jinming, S., Siqi, Z., Shujun, L., Ruiying, W., Tianzhu, Z., Ganglin,Y., Junqiu, L., Jiacong, S., Guimin, L (2004).** Expression of selenocysteine-containing glutathione S-transferase in *Escherichia coli*. *Biochem. Bioph.Research Commun.* 321(1): 94-101

**-Zhong, Z., Troll, W., Koenig, K., Frenkel, K (1990).** Carcinogenic sulfide salts of nickel and cadmium induce H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> formation by human polymorphonuclear leukocytes. *Cancer Res.* 50(23): 5764-5770