

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد الصديق بن يحيى - جيجل-

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de Biologie Moléculaire et Cellulaire



كلية علوم الطبيعة و الحياة

قسم البيولوجيا الجزيئية والخلوية

Mémoire de Fin d'Etudes

En vue de l'obtention du diplôme : **Master Académique en Sciences de
La Nature et de la Vie**

Filière: Sciences Biologiques

Option : Sciences Pharmacologiques

Thème

**Etude de l'effet hépato et néphroprotecteur de l'extrait
hydroéthanolique des rhizomes *Curcuma longa L.* contre la
toxicité induite par le taxotère**

Membres du Jury :

Présidente : Dr. AMIRA Widad
Examinatrice : Dr. MEDJAHED Zineb
Encadrante : Dr. LARICHE Nesrine

Réalisé par :

- MEHIRECHE Sara

Année Universitaire : 2022 – 2023

Numéro d'ordre (bibliothèque) :.....

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

﴿ رَبِّ اشْرَحْ لِي صَدْرِي وَيَسِّرْ لِي أَمْرِي وَاحْلُلْ عُقْدَةً مِّن لِّسَانِي يَفْقَهُوا
قَوْلِي ﴾

(الآية 25-28 : سورة طه)

Remerciements ...

Tout d'abord, je remercie **Allah** de m'avoir accordé le don de la connaissance, la volonté, la force, la santé et la patience et de m'avoir facilité l'accomplissement de ce modeste travail.

Pour continuer, les plus hautes expressions de remerciements et d'appréciation que j'adresse à mon encadrante **Dr « Lariche Nesrine »** pour son acceptation de la supervision de ce mémoire et pour tous ses efforts et l'assistance exercée en termes de suivi, de conseil, d'orientation, de patience à la réussite de ce travail.

Je voudrais également exprimer sincère remerciements et mon profond respect et ma gratitude aux membres du jury madame la présidente **Dr « Amira Widad »** et madame l'examinatrice **Dr « Medjahed Zineb »** pour lire, examiner et évaluer ce modeste travail.

Je tiens à remercier Monsieur **Khennouf Tarek** pour son aide et ses efforts, ainsi que toute l'équipe du laboratoire pour son aide et sa disponibilité tout au long de ce travail et tous les professeurs qui m'ont enseigné au cours de ma carrière universitaire.

Enfin, ma gratitude va particulièrement à **Boutaoui khadidja, Khellaf khaoula, Foughalia maroua** et à tous ceux qui m'ont soutenu de près ou de loin dans la préparation de ce travail.

Merci Beaucoup...



Dédicace

Enfin, j'ai levé mon chapeau par respect pour les années d'assiduité, de fatigue, de courir vers les rêves, de travail et les années d'études qui se sont écoulées.

Je suis reconnaissante qu'Allah m'ait donné le succès sur ce chemin dont je récolte aujourd'hui les fruits.

Je dédie ce modeste travail :

*À ceux dont j'ai vu le chemin de ma vie et dont j'ai tiré ma force et mon estime de soi, à ceux qui m'ont appris le sens de la persévérance et que rien n'est impossible dans la vie avec la force de la foi et de la solidité planification, à **mes chers parents, mes sœurs et mon frère**, qu'Allah les protège.*

*À **moi-même**, à tous **mes amis** et à tous ceux qui m'ont soutenu dans mon parcours scolaire.*

Sara ...



Sommaire

LISTE DES ABREVIATIONS

LISTE DES FIGURES

LISTE DES TABLEAUX

Introduction Error! Bookmark not defined.

Partie I : Synthèse bibliographique

Chapitre I : Taxotère

I.1. Historique.....	3
I.2. La Structure chimique.....	4
I.3. Pharmacocinétique.....	4
I.4. Mécanisme d'action.....	6
I.4.1. Inhibition de la dépolymérisation des microtubules et perturbation de la division cellulaire.....	6
I.4.2. Déclenchement de l'apoptose par inhibition de BCL ₂	7
I.5. Toxicité du taxotère et le stress oxydatif.....	7

Chapitre II : Généralités sur *Curcuma longa* L.

II.1. Présentation de <i>Curcuma longa</i> L.....	9
II.2. Etymologies.....	9
II.3. Classification botanique.....	10
II.4. Culture et répartition géographique.....	11
II.5. Description botanique.....	12
II.6. Composition chimique.....	13
II.6.1. Curcuminoïdes.....	14
II.6.2. Huiles essentielles.....	14
II.6.3. Valeur nutritionnelle.....	17
II.6.4. Autres composants.....	17

II.7. Utilisation de <i>Curcuma longa</i> L	18
II.7.1. Utilisation alimentaire	18
II.7.2. Utilisation cosmétique	18
II.7.3. Utilisation médicinale.....	19
II.7.3.1. Médecine traditionnelle	19
II.7.3.2. Médecine moderne	19
II.7.3.2.1. Activité anti-inflammatoire	19
II.7.3.2.2. Activité antioxydante.....	19
II.7.3.2.3. Activité anticancéreuse.....	20
II.7.3.2.4. Activité antifongique	20
II.7.3.2.5. Activité antibactérienne	20
II.7.3.2.6. Effets cardioprotecteurs	21
II.7.3.2.7. Effets hépatoprotecteurs	21
II.7.3.2.8. Effets neuroprotecteurs.....	21

Partie II : Partie expérimentale

Chapitre III : Matériel et Méthodes

III.1. Matériel	24
III.1.1. Matériel végétale	24
III.1.2. Animaux	24
III.1.3. Réactifs.....	24
III.2. Méthodes	25
III.2.1. Préparation de la poudre du <i>Curcuma longa</i> L	25
III.2.2. Préparation de l'extrait hydroéthanolique de rhizomes de <i>Curcuma longa</i> L.....	25
III.2.3. Détermination du rendement	26
III.2.4. Etude phytochimique de l'extrait hydroéthanolique de <i>Curcuma longa</i>	26
III.2.4.1. Dosage des polyphénols	26
III.2.4.2. Dosage des flavonoïdes.....	27
III.2.4.3. Dosage des tanins hydrolysables.....	27

III.2.5. Etude de l'activité antioxydante <i>in vitro</i> de l'extrait hydroéthanolique de <i>Curcuma longa</i>	28
III.2.5.1. Capacité antioxydante totale (TAC).....	28
III.2.5.2. Evaluation de l'effet scavenger	29
III.2.5.2.1. Test de piégeage du radical DPPH°	29
III.2.5.2.2. Test de piégeage des radicaux d'hydroxyles (OH°).....	30
III.2.5.2.3. Evaluation de l'effet sur l'anion superoxyde (O ₂ ^{°-})	30
III.2.5.2.4. Evaluation de l'activité antioxydante par le test ABTS ^{°+}	31
III.2.5.3. Pouvoir réducteur (FRAP)	31
III.2.5.4. Chélation du fer ferreux	32
III.2.6. Evaluation de l'effet hépato/néphroprotecteur de l'extrait hydroéthanolique du <i>Curcuma longa L in vivo</i>	32
III.2.6.1. Induction de hépato/néphrotoxicité par le taxotère	32
III.2.6.2. Prélèvement sanguin	33
III.2.6.3. Prélèvement des organes et l'étude histopathologie	33
III.2.6.4. Préparation de la fraction cytosolique	34
III.2.6.4.1. Dosage du malonedialdéhyde.....	34
III.2.6.4.2. Dosage du glutathion réduit	35
III.2.6.4.3. Mesure de l'activité enzymatique de la catalase	35
III.2.6.4.4. Mesure de l'activité enzymatique du superoxyde dismutase	36
III.2.6.4.5. Mesure de l'activité enzymatique de la glutathione peroxydase.....	36
III.2.6.4.6. Dosage des protéines	37
III.2.7. Analyse statistique.....	37

Chapitre IV : Résultats et Discussion

IV.1. Rendement d'extraction	38
IV.2. Détermination des teneurs en polyphénols, flavonoïdes et en tannins hydrolysables.	38
IV.3. Etude <i>in vitro</i> de l'activité antioxydante	40
IV.3.1. Evaluation de la capacité antioxydante totale (TAC).....	40
IV.3.2. Evaluation de l'effet scavenger	41
IV.3.2.1. . Effet de piégeage du radical DPPH°	41
IV.3.2.2.. Effet de piégeage des radicaux d'hydroxyles (OH °).....	43

IV.3.2.3. L'effet de piégeage de l'anion superoxyde (O ₂ ^{o-})	44
IV.3.2.4. Inhibition du radicale ABTS+ '	45
IV.3.3. Effet de pouvoir réducteur (FRAP)	47
IV.3.4. Effet chélation du fer ferreux de l'extrait hydroéthanolique de <i>Curcuma Longa</i>	48
IV.4. Evaluation de l'effet hépato/néphroprotecteur de l'extrait hydroéthanolique <i>Curcuma Longa L in vivo</i>	49
IV.4.1 Effet sur les paramètres sanguin.....	50
IV.4.1 .1.Variation des paramètres hématologiques (FNS).....	50
IV.4.1 .2. Variation des paramètres biochimique hépatique	51
IV.4.1 .3. Variation des paramètres biochimique rénaux	52
IV.4.2. Effet du <i>Curcuma longa L.</i> sur le statut des marqueurs du stress oxydant	53
IV.4.2.1.Effet sur le taux de malondialdéhyde (MDA)	53
IV.4.2.2. Effet sur le taux de glutathion réduit (GSH)	55
IV.4.2.3. Effet sur l'activité enzymatique de la catalase (CAT)	56
IV.4.2.4. Effet sur l'activité enzymatique du superoxyde dismutase (SOD)	57
IV.4.2.5. Effet sur l'activité enzymatique de la glutathione peroxydase (GPx).....	58
IV.4.3. Etude histologique microscopique	59
Conclusion	62
Références bibliographiques	63
Annexes	

Liste des abréviations

ABTS : 2,2'-Azinobis[3-éthyl-2,3-dihydrobenzothiazole-6-sulfonate]

ANOVA : Analyse de la variance

CAT : Catalase

CCMH : concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine

DPPH : 2,2-diphényl-1-picryl-hydrazyl

DTX : Docétaxel

EC50 : En anglais effective concentration 50%, en français c'est CE50

FNS : Formule numérique sanguine

FRAP : En anglais ferric reducing antioxidant power

GPX : Glutathion Peroxydase

GSH : Glutathion réduit

HECL : Hydroéthanolique *Curcuma longa L.*

IC50 : En anglais Inhibitory concentration 50 %, en français c'est CI50

MDA : Malondialdéhyde

O₂⁻ : Anion Superoxyde

OH : L'Anion Hydroxyde

PCX : Paclitaxel

ROS: Espèces réactives d'oxygènes

SOD : Superoxyde Dismutase

TAC : Titre Alcalimétrique Complet

TAC: Total antioxidant capacity

TCA: Trichloroacetic acid

TGMH : taux globulaire moyen en hémoglobine

TGO : Glutamate-Oxaloacetate-Transaminase

TGP : Glutamate-Pyruvate Transam

VGM : volume globulaire moyen

Liste des figures

Figure 1 : Structure chimique de taxotère	4
Figure 2: Mécanisme d'action du docétaxel par bloquant la dépolymérisation des microtubules	6
Figure 3 : Schéma représentant la plante entière et les différentes parties de <i>Curcuma longa</i> ..	9
Figure 4 : Répartition mondiale de la plante <i>Curcuma longa L.</i>	11
Figure 5 : Rhizomes de <i>Curcuma longa L.</i> : A. Le rhizome mère et les doigts B. Rhizome, tranches et poudre de <i>Curcuma longa L.</i>	12
Figure 6 :Partie aérienne de <i>Curcuma longa L.</i> : A. Les feuilles B. Les fleurs	13
Figure 7 : Trois principaux curcuminoïdes présents dans le rhizome du <i>Curcuma longa L.</i> ...	14
Figure 8 : Différentes étapes de l'étude expérimentale.....	23
Figure 9 : Rhizomes secs du la plante médicinale <i>Curcuma longa L.</i>	24
Figure 10 :Structure du 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle (DPPH) sous formes oxydées et réduites	29
Figure 11 : La capacité antioxydante totale (TAC) de l'extrait HECL à différentes concentrations.....	40
Figure 12 : Evaluation de l'activité anti-radicalaire de l'extrait HECL à différentes concentrations contre le DPPH°.....	41
Figure 13 : IC50 de l'extrait HECL et de l'acide ascorbique contre le radical libre DPPH°...	42
Figure 14: Pourcentage de l'inhibition de l'extrait HECL et de l'acide ascorbique à différentes concentrations contre les radicaux hydroxyles (OH °).....	43
Figure 15 : IC50 de l'extrait HECL et de l'acide ascorbique contre le radical OH °.	43
Figure 16 : Pourcentage de l'activité antioxydante de l'extrait HECL et de l'acide ascorbique à différentes concentrations contre l'anion superoxyde (O ₂ ^{°-}).....	44
Figure 17 : IC50 de l'extrait HECL et de l'acide ascorbique contre le radical O ₂ ^{°-}	45
Figure 18 : Activité antioxydant contre ABTS+ · du l'extrait HECL et l'acide ascorbique à différente concentration.....	46
Figure 19 : IC50 de l'extrait HECL et de l'acide ascorbique contre le radical ABTS+.	46
Figure 20 : Pouvoir réducteur (FRAP) de l'extrait HECL et l'acide ascorbique à différentes concentrations.....	47
Figure 21 : EC50 de l'extrait HECL et de l'acide ascorbique contre le FRAP.....	48

Figure 22: Pourcentage de chélation du fer de l'extrait HECL et l'EDTA à différentes concentration	49
Figure 23 : EC50 de l'extrait HECL et de l'acide ascorbique contre le chélation de fer.....	49
Figure 24 : Effets de l'extrait HECL sur les biomarqueurs sériques du foie ASAT (A) et ALAT (B) après traitées par le taxotère seul, l'extrait HECL et le taxotère en association avec l'extrait HECL.....	51
Figure 25 : Effets de l'extrait HECL sur les biomarqueurs du rein, Urée (A) et Créatinine (B) après traitées par le taxotère seul, l'extrait HECL et le taxotère en association avec l'extrait HECL.	52
Figure 26 : Variation de taux de MDA du tissu hépatique (A) et rénal (B) après traitées par le taxotère seul, l'extrait HECL et le taxotère en association avec l'extrait HECL.....	54
Figure 27 : Variation de taux de GSH du tissu hépatique (A) et rénal (B) après traitées par le taxotère seul, l'extrait HECL et le taxotère en association avec l'extrait HECL.....	55
Figure 28 : Variation de l'activité enzymatique du CAT du tissu hépatique (A) et rénal (B) après traitées par le taxotère seul, l'extrait HECL et le taxotère en association avec l'extrait HECL.	56
Figure 29 : Variation de l'activité enzymatique du SOD du tissu hépatique (A) et rénal (B) après traitées par le taxotère seul, l'extrait HECL et le taxotère en association avec l'extrait HECL.	57
Figure 30 : Variation de l'activité enzymatique du GPX du tissu hépatique (A) et rénal (B) après traitées par le taxotère seul, l'extrait HECL et le taxotère en association avec l'extrait HECL.	58
Figure 31 : Coupes histologiques colorées à l'hématoxyline et à l'éosine des tissus hépatique (X400) : Témoin (A), traité par le taxotère seul (B), prétraités par extrait HECL (C), traités par le taxotère et l'extrait HECL (D).	60
Figure 32 : Coupes histologiques colorées à l'hématoxyline et à l'éosine des tissus rénales (X400) : Témoin (A), traité par le taxotère seul (B), prétraités par extrait HECL (C), traités par le taxotère et l'extrait HECL (D).	61

Liste des tableaux

Tableau 1 : Paramètres pharmacocinétiques du docétaxel.....	5
Tableau 2 : Toxicités courantes associées à l'utilisation de taxotère.....	8
Tableau 3 : Différents noms de <i>Curcuma longa L.</i> dans différentes langues	10
Tableau 4 : Principaux constituants chimiques volatils présents dans le <i>Curcuma longa L.</i> ...	15
Tableau 5 :Composition nutritionnelle du <i>Curcuma longa L.</i> pour certains minéraux et vitamines dans 100 g	17
Tableau 6 :Rendement d'extraction de l'extrait hydroéthanolique de <i>Curcuma longa</i>	38
Tableau 7 : Teneurs en polyphénols, flavonoïdes et tanins hydrolysables de l'extrait HECL	39
Tableau 8 : Formule de numération sanguine des rats des différents groupes.....	50

INTRODUCTION

Le cancer est un problème de santé mondial, causant un décès sur six dans le monde. Le cancer est un ensemble très complexe d'états pathologiques à progression lente avec une perte générale de contrôle de la croissance. Pendant des décennies, peu d'options de traitement du cancer étaient disponibles pour les patients, notamment la chirurgie, la radiothérapie et la chimiothérapie seules ou en association (**Debela et al., 2021**).

Les taxanes représentent l'une des classes de médicaments anticancéreux les plus intéressantes des dernières années. A ce jour, trois classifications différentes sont sur le marché et sont actuellement utilisées dans le traitement de différents types de cancer parmi lesquels le docétaxel (Taxotere®) (**Mosca et al., 2021**).

Le docétaxel (DTX) est l'un des agents chimiothérapeutiques les plus importants et est largement utilisé pour traiter de nombreux types de cancer (**Zhang et al., 2019**). Le DTX tue les tumeurs en agissant les microtubules stables et en induisant l'apoptose. Malgré l'efficacité antitumorale élevée du DTX, son utilisation est souvent limitée en raison des effets secondaires systémiques et indésirables dus à une production excessive des espèces réactives de l'oxygène (ROS) (**Kütük et Nazıroğlu, 2020**). La formation excessive de radicaux libres contribue au stress oxydatif, entraînant des dommages au niveau moléculaire et cellulaire. (**Jakubczyk et al., 2020**).

La production d'espèces d'oxygène réactives dans les mitochondries provoque une hépatotoxicité et rend les hépatocytes normaux plus sensibles à l'apoptose et aux dommages cellulaires. Certaines preuves montrent que l'utilisation d'antioxydants peut réduire les dommages au foie. Quant à la néphrotoxicité, elle fait référence aux effets secondaires des lésions rénales, par la chimiothérapie, constituant l'un des principaux facteurs limitant le temps et la dose de chimiothérapie pour les patients atteints de cancer (**Fu et al., 2018**).

Pendant de nombreuses années, les humains se sont appuyés sur des produits naturels à base de plantes pour maintenir une bonne santé et prévenir les maladies. En particulier, de nombreuses études ont mis en évidence des effets chimiopréventifs et/ou synergiques lorsque certains produits naturels sont associés à des agents chimio thérapeutiques afin de réduire les effets secondaires associés à la chimiothérapie anticancéreuse et d'améliorer l'efficacité thérapeutique (**Xiao et al., 2019**).

Curcuma longa L. est une plante médicinale bien connue et appartient à la famille des Zingiberaceae. Il présente un large éventail d'activités, notamment des effets anti-inflammatoires, anticancéreux, antibactériens, antiviraux, antioxydantes, cardioprotecteurs, hépatoprotecteurs et digestifs (Sanghvi et al., 2020). Les principaux composants bioactifs responsables de ces propriétés sont les curcuminoïdes. La plante *Curcuma longa L.* contient environ 235 composés bioactifs, principalement des composés phénoliques et des terpénoïdes (Venkateshwari et al., 2021).

En conséquence, si les effets secondaires de la chimiothérapie peuvent être réduits par les substances bioactives présentes dans l'extrait hydroéthanolique de *Curcuma longa L.*, la présente étude vise à étudier l'effet hépato/néphroprotecteur de cet l'extrait contre la toxicité induite par le médicament anticancéreuse taxotère. Les objectifs de ce travail sont donc les suivants:

- Evaluer la teneur en polyphénols, en flavonoïdes, en tannins hydrolysables.
- Evaluer *in vitro* l'activité antioxydante de l'extrait hydroéthanolique de *Curcuma longa L.*
- Evaluer *in vivo* l'effet hépato/néphroprotecteur de l'extrait hydroéthanolique de *Curcuma longa L* contre la toxicité induit par le taxotère.

Le travail est divisé en deux parties :

- La première partie aborde deux sous-parties de la revue de littérature sur le taxotère et la plante *Curcuma longa L.*

- La deuxième partie se concentre sur la partie expérimentale et met en évidence différents tests pour évaluer la phytochimie, l'activité antioxydante, et l'effet protecteur de l'extrait hydroéthanolique de *Curcuma longa L* contre l'hépatotoxicité et la néphrotoxicité induite par taxotère

SYNTHÈSE

BIBLIOGRAPHIQUE

CHAPITRE I :

TAXOTÈRE

Le cancer est l'une des principales causes de décès dans le monde et le traitement reste un énorme défi. Actuellement, il existe trois principales stratégies de traitement du cancer : la chirurgie, la chimiothérapie et la radiothérapie (**Tran et al., 2019**). Cependant, la chimiothérapie impliquant l'utilisation de différents agents antinéoplasiques reste le traitement préféré par rapport aux autres traitements en termes de sécurité et de coût (**Kharkar et al., 2020**).

Le docétaxel (DTX) est privilégié par rapport aux autres taxanes dans le traitement du cancer du poumon non à petites cellules, du cancer du sein chez la femme et du cancer de la prostate chez l'homme en raison de ses résultats cliniques toujours favorables et de son meilleur profil pharmacocinétique (**Kharkar et al., 2020**).

Le taxotère ou le docétaxel appartient à la deuxième génération de la famille des taxoïdes et est un médicament antinéoplasique qui est un analogue semi-synthétique du paclitaxel (**Imran et al., 2020**). Il est produit par des plantes du genre *Taxus* (**Thambiraj et al., 2019**). Le taxotère est un composé semi-synthétique qui se lie de manière irréversible à la β actine et par conséquent altère la polymérisation des microtubules et perturbant la mitose cellulaire et déclenchant l'apoptose (**Thambiraj et al., 2019**).

I.1. Historique

Le docétaxel (DTX) a été découvert par Pierre Potier du Centre National de la Recherche Scientifique Français dans les années 1980, et il appartient à la classe taxoïde d'agents cytotoxiques comme le paclitaxel (PCX) (**Razak et al., 2021**).

En 1971, le paclitaxel (taxol ®) a été identifié comme le composé actif dans l'extrait brut d'écorce de l'if du Pacifique *Taxus brevifolia*. En raison de disponibilité limitée en médicaments dérivés de produits naturels, il y a une course pour augmenter les rendements ou trouver de nouvelles voies de synthèse vers le PCX. Portier a découvert le docétaxel en travaillant sur la synthèse de PCX à partir de la partie très efficace de son congénère, la 10-désacétylbaccatine III (**Razak et al., 2021**).

Le docétaxel, un composé chimiothérapeutique a été introduit pour la première fois en 1990 à partir de l'if européen *Taxus baccata*. La Food and Drug Administration (FDA) a approuvé l'utilisation du DTX dans le traitement du cancer en 1996 (**Ashrafizadeh et al., 2020**). Actuellement, la formulation commerciale largement utilisée de DTX est Taxotère ® (Sanofi-Aventis) (**Mathur et al., 2020**).

I.2. La Structure chimique

Le taxotère est une poudre cristalline blanche à blanc cassé dont le poids moléculaire et une formule correspondant respectivement à 807,89 Da et $C_{43}H_{53}NO_{14}$ (figure 1). Il présente une solubilité dans l'eau de $1,27 \cdot 10^{-2}$ g/L et son point de fusion est de $232^{\circ}C$ (Da Silva et al., 2018).

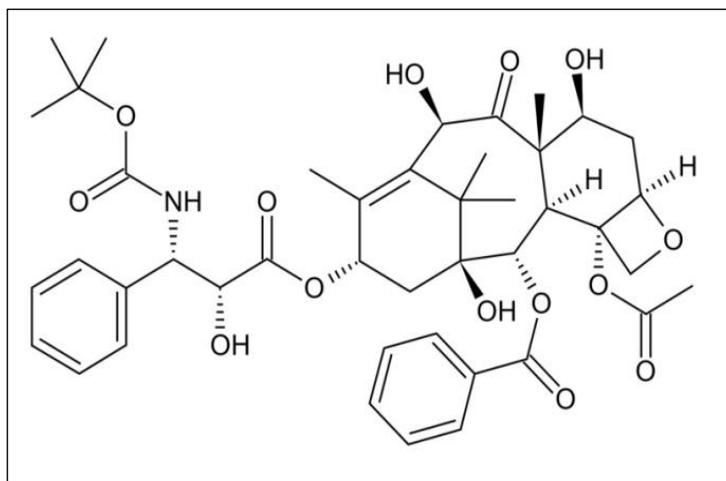


Figure 1. Structure chimique de taxotère (Jurczyk et al., 2022).

Le docétaxel est un dérivé semi-synthétique hautement lipophile du composé 10-désacétylbaccatine III. Le DTX a une absorption plus rapide, une toxicité plus faible et une meilleure solubilité dans l'eau par rapport au paclitaxel (Da Silva et al., 2018).

I.3. Pharmacocénitique

Le profil pharmacocinétique du docétaxel est bien caractérisé (Tableau 1), composé de trois compartiments. La dose standard varie selon le type de cancer et le traitement utilisé (Da Silva et al., 2018), mais généralement administrée toutes les 3 semaines à des doses allant de 60 à 100 mg/m² (Atrafi et al., 2020). De plus, la voie d'administration actuelle est l'administration intraveineuse (Razak et al., 2021). Le docétaxel présente une pharmacocinétique linéaire, avec une clairance constante sur une plage de doses comprise entre 20 et 115 mg/m² (Muth et al., 2020).

L'aire sous la courbe de concentration plasmatique en fonction du temps (AUC) augmente proportionnellement avec l'augmentation des doses administrées (Hoge et al., 2022). Après administration intraveineuse, le docétaxel présente un grand volume de distribution, et se lie aux protéines plasmatiques (Jurczyk et al., 2022), principalement à la glycoprotéine α_1 -acide, à l'albumine et aux lipoprotéines (de Vries Schultink et al., 2019).

Dans les hépatocytes, les cytochromes CYP 3A4 et CYP 3A5 métabolisent le docétaxel en métabolites inactifs, et c'est le principal mode de clairance du docétaxel (**Powell et al., 2022**). Cette dernière est affectée par l'insuffisance hépatique, l' α 1-glycoprotéine acide et la surface corporelle (BSA), ce qui explique une partie de la variabilité de la clairance (**De Vries Schultink et al., 2019**).

La clairance du docétaxel est réduite de 50 % chez les patients ont une aspartate aminotransférase (AST) ou une alanine aminotransférase (ALT) supérieure à 2,5 fois la limite supérieure de la normale (LSN) et de 75 % chez les patients ont une bilirubine totale supérieure à 1,5 fois la LSN (**Ly et al., 2019**).

L'excrétion biliaire, rénale et intestinale a été identifiée comme les principales voies d'élimination du composé d'origine et de ses métabolites. Après 7 jours d'administration, environ 6 % et 75 % du médicament total ont été excrétés dans l'urine et les fèces, respectivement, le taux d'élimination le plus élevé étant excrété dans les fèces au cours des 48 premières heures (**Imran et al., 2020**).

Tableau 1. Paramètres pharmacocinétiques du docétaxel.

Paramètres	Moyenne	Références
Clairance corporelle totale L/h/m ²	22	(Muth et al., 2020)
Volume de distribution (L/m ²)	74	(Muth et al., 2020)
Demi-vies : α (min)	4.5	(Da Silva et al., 2018)
β (min)	38.3	
γ (h)	12.2	
Liaison protéique (%)	95	(Muth et al., 2020)
Excrétion urinaire au cours des 7 premiers jours (%)	06	(Imran et al., 2020)
Excrétion fécale au cours des 7 premiers jours (%)	75	(Imran et al., 2020)

I.4. Mécanisme d'action

Le docétaxel se lie à la β -tubuline et altère la dynamique des microtubules pour affecter les fonctions de la mitose et du cytosquelette et stimule l'apoptose en régulant à la baisse l'expression du facteur anti-apoptotique Bcl-2 et en déclenchant l'activation de la caspase (Ashrafizadeh et al., 2021).

I.4.1 Inhibition de la dépolymérisation des microtubules et perturbation de la division cellulaire

Les microtubules sont les composants les plus essentiels du cytosquelette eucaryote, et ils sont connus pour jouer un rôle clé dans la division cellulaire, la migration, la signalisation et le trafic intracellulaire, ce qui en fait des médiateurs cruciaux de la prolifération des cellules cancéreuses et des processus métastatiques (Oyediran et al., 2022).

Le taxotère est un agent antimicrotubulaire, qui exerce principalement une activité cytotoxique en perturbant le réseau microtubulaire nécessaire aux fonctions cellulaires. De plus, il facilite et stabilise l'assemblage des microtubules et empêche la dépolymérisation des microtubules, entravant ainsi la division cellulaire normale (Yiding et al., 2021) (figure 2).

En effet, le fuseau mitotique constitué de microtubules, joue un rôle essentiel dans la ségrégation chromosomique. Plus précisément, la reconfiguration des microtubules, est essentielle à ce processus. Par conséquent, lorsque cette reconfiguration échoue, les cellules cancéreuses subissent une catastrophe mitotique et périssent (Grosso et de-Paz, 2021).

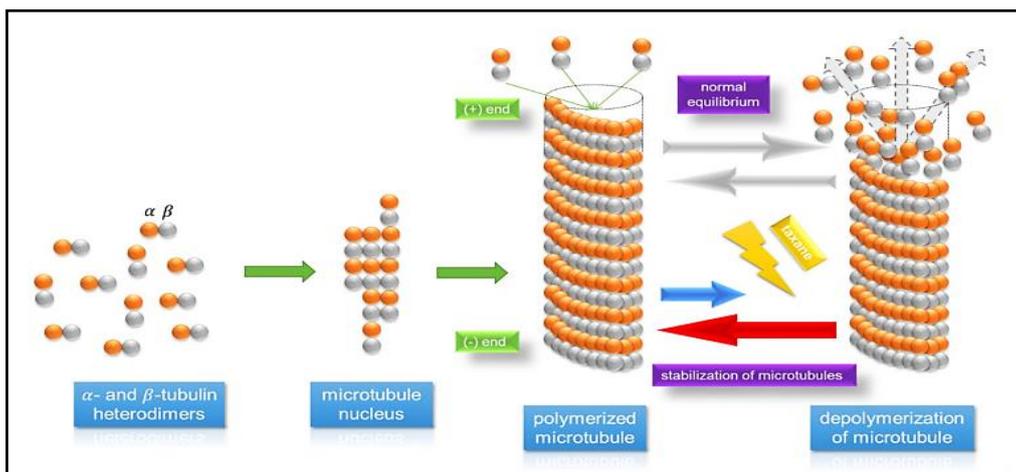


Figure 2. Mécanisme d'action du docétaxel par bloquant la dépolymérisation des microtubules (Grosso et de-Paz, 2021).

En conséquence, la progression normale du cycle cellulaire est altérée, ce qui entraîne un arrêt de G2/M entraînant une inhibition de la prolifération et la mort cellulaire (**Rizzo, 2021**).

I.4.2. Déclenchement de l'apoptose par inhibition de BCL₂

Le taxotère réduit également l'expression du gène BCL2, un gène anti-apoptotique souvent surexprimé par les cellules cancéreuses conférant une meilleure survie. En régulant négativement ce gène, les cellules tumorales peuvent plus facilement subir une apoptose (**Farha et Kasi, 2019**).

I.5. La toxicité du taxotère et le stress oxydatif

Le docétaxel appartient aux groupes d'agents anti tumoraux appelés taxanes et a été largement utilisé dans le traitement de diverses formes de cancer seul ou en association avec d'autres médicaments chimio thérapeutiques (**Tang et al., 2017**). L'utilisation du docétaxel , commercialisé sous le nom de Taxotère, est associée à une variété d'effets secondaires et de toxicités à la fois aigus et à long terme, qui dépendent de la dose et du calendrier du traitement. Ces effets indésirables peuvent être résolus entre les cycles de traitement et après l'arrêt du traitement (**Imran et al., 2020**

L'un des effets indésirables les plus fréquents est la neutropénie, survenant chez 50 à 80 % des patients traités avec la dose basale de 100 mg/m². De plus, les réactions d'hypersensibilité (HSR) caractérisées par une hypotension, un bronchospasme et/ou un rash/érythème généralisé, une toxicité cutanée associée à un risque d'infection majeure, une rétention, une hypoalbuminémie et un dysfonctionnement cardiaque, rénal ou hépatique sont fréquentes (**Jurczyk et al., 2022**). De plus, une dépression médullaire et une hémolyse excessive ont également été rapportées (**Li et al., 2018**) (Tableau 2).

Des études antérieures ont montré que ces effets indésirables sont principalement liés à la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS). Le stress oxydatif induit par cet agent cytotoxique entraîne des dommages à l'ADN et la mort cellulaire. La production de peroxyde d'hydrogène et de groupements aldéhydes et l'oxydation des polyamines intracellulaires conduiront à séquences réactionnelles délétères (**Altintas et al., 2015**).

Tableau 2. Toxicités courantes associées à l'utilisation de taxotère (Imran et al., 2020).

Catégorie	Toxicités
Hépatique	Augmentation des enzymes hépatiques
Gastro-intestinal	Nausées, anorexie, vomissements, diarrhée
Pulmonaires	Bronchospasmes, épanchements pleuraux
Hématologique	Neutropénie, anémie, thrombocytopénie, leucopénie
Neurologique	Neuropathie périphérique, toxicité rare
Dermatologique	Alopécie, œdème périphérique, érythème, rash maculopapulaire
Allergique	Réactions anaphylactiques, réactions d'hypersensibilité
Général	Léthargie, épiphora, maux de tête

L'hépatotoxicité a été associée à une augmentation des aminotransférases sériques et au développement ultérieur d'un ictère chez environ la moitié des patients dans les jours suivant la perfusion de docétaxel. Une insuffisance hépatique précoce avec encéphalopathie hépatique progressive et coagulopathie survient lorsque des lésions sévères surviennent. Les caractéristiques immuno-allergiques (fièvre, éruption cutanée, bouffées vasomotrices) sont fréquentes au début, et la biopsie hépatique montre généralement une nécrose de la zone 3 (centrilobulaire) et divers degrés d'inflammation et de cholestase (Chalasanani et al., 2015).

D'autre part, la néphrotoxicité du DTX n'a pas encore été entièrement élucidée, mais les résultats de certaines études ont indiqué que la toxicité du DTX résulte également d'une production excessive d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) mitochondriales (Bas et Naziroglu, 2019).

CHAPITRE II :

GÉNÉRALITÉS SUR *CURCUMA*

LONGA L.

II.1. Présentation de *Curcuma longa* L.

Curcuma longa L. est une plante herbacée vivace à rhizome qui appartient à la famille des *Zingibéracées* (Prasath et al., 2018), elle est distribuée dans toute la région tropicale et subtropicale du monde. L'origine de la plante n'est pas certaine, mais elle est largement cultivée dans le sud de l'Asie, principalement en Inde et en Chine (Verma et al., 2018).

La plante *Curcuma longa* L. atteint jusqu'à 1 m de hauteur, son rhizome très ramifiés, jaunes à orange, cylindrique et aromatique. Les feuilles sont alternes et grandes, oblongues, avec des fleurs jaune-blanc, portées sur une tige en forme d'épi (Tung et al., 2019) (figure 3).

Dans l'Antiquité, le *Curcuma longa* L. était connu comme "Golden Spice" pour ses nombreuses propriétés nutritionnelles et médicinales, qui aident à enrichir le goût et la couleur des aliments et à prévenir de nombreuses maladies (Mishra et Goel, 2020). Il est largement utilisé dans les pays asiatiques depuis au moins 2500 ans, principalement dans l'Ayurveda et la médecine chinoise (Kocadam et Şanlier, 2017).



Figure 3. Schéma représentant la plante entière et les différentes parties de *Curcuma longa* L. (Khalandar et al., 2018)

II.2. Etymologies

Le nom du genre « *Curcuma* » est dérivé de l'Arabe " kurkum " ou du nom hébreu " karkom " qui signifie jaune et l'épithète spécifique « *longa* » a son origine en grec qui signifie long, vient de la forme allongée de son rhizome (Meng et al., 2018).

Il est appelé « turmeric » en anglais dérive du mot latin "*terra merita*" qui signifie terre méritoire, peut-être parce que le curcuma moulu ressemble à des pigments de terre ocre ou à cause de la vénération que les anciens avaient pour le curcuma (Engels, 2021) tandis

qu'en français, il est connu sous le nom de « *terre méritée* » et dans de nombreuses cultures, il varie entre racine jaune, curcuma et safran indien (Kolimechkov, 2022) (Tableau 3).

Tableau 3. Différents noms de *Curcuma longa* L. dans différentes langues (Yadav, 2022).

Langue	Appellations
Français	Curcuma long, Safran des Indes, Terre-mérite
Anglais	Turmeric
Arabe	Kurkum كركم
Espagne	Curcuma
Chine	Jiang Huang (racine jaune)
Hindi	Haldi
Indonésien	Kunyit
Japonais	Ukon
Latin	Curcuma
Thaïlandais	Kha min

II.3. Classification botanique

Selon Chanda et Ramachandra (2019),

La classification botanique du *Curcuma longa* L. est comme suit :

Règne *Plantae*
Sous- règne *Tracheobionta*
Super-division..... *Spermatophyta*
Division*Magnoliophyta*
Classe*Liliopsida*
Sous-classe.....*Zingiberidae*
Ordre *Zingiberales*
Famille *Zingiberaceae*
Genre*Curcuma*
Espèce..... *longa*

Nom scientifique*Curcuma longa* L

II.4. Culture et répartition géographique

La plante *Curcuma longa* L. est une herbe feuillue vivace rhizomateuse mesurant jusqu'à 1 mètre de haut avec une tige courte. Elle prospère à des températures comprises entre 20°C et 30°C et une quantité considérable de précipitations annuelles (Enemor et al., 2020). Elle peut être cultivée sur différents types de sols allant du loam noir léger, des sols rouges aux loams argileux et des sols limoneux riches ayant des installations naturelles de drainage et d'irrigation (Verma et al., 2021).

La germination des plantes de curcuma prend 2 à 6 semaines lors de l'établissement des cultures. La floraison et le développement des rhizomes commencent environ cinq mois après la plantation. La phase de croissance végétative se produit 7 à 10 mois après la germination des semis. Passé ce délai, les feuilles jaunissent et la récolte est prête (Sontsa-Donhoung et al., 2021).

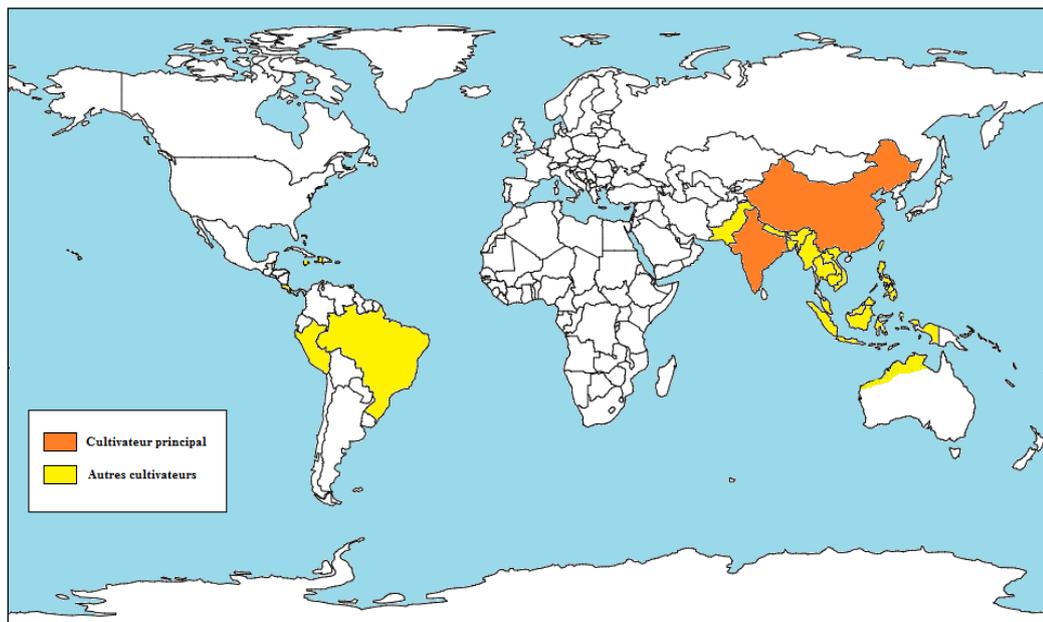


Figure 4. Répartition mondiale de la plante *Curcuma longa* L.

L'origine géographique exacte du *Curcuma longa* L. est inconnue (Nair et Nair, 2019), mais il est largement cultivé en Asie du Sud-Est, principalement en Inde et en Chine (Ayman et al., 2019), et aussi dans l'Indonésie, la Malaisie, le Singapour et en Thaïlande (Das, 2016), Pakistan, Bangladesh, Taïwan, Sri Lanka, Indes orientales, Birmanie et Australie du Nord. En Occident, il est produit au Costa Rica, en Haïti, en Jamaïque, au Pérou et au Brésil (Dosoky et Setzer, 2018) (figure 4).

II.5. Description botanique

Curcuma longa L. est une plante herbacée vivace qui pousse d'environ 1 mètre ou un peu plus de hauteur dans les régions tropicales de l'Asie du Sud, avec des fleurs jaune terne en forme de trompette. Ses racines sont des bulbes appelé les rhizomes (figure 5), qui produisent ensuite des tiges et des feuilles pour de nouvelles moisson (**Salunke et Pawar, 2022**).

Les rhizomes, représentent la partie souterraine de la plante, qui peut être divisés en deux parties, le « rhizome mère » central en forme de poire et ses branches axillaires latérales appelées «les doigts » (figure 5A). On l'appelle aussi le "rhizome de la graine" qui se développe en une pousse feuillue aérienne (**Nair et Nair, 2019**).

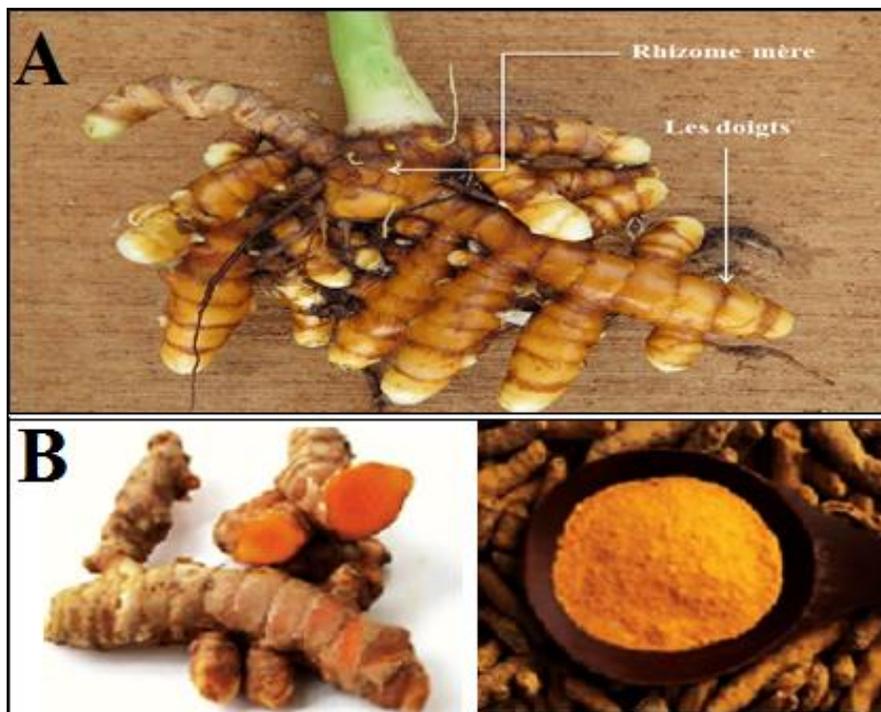


Figure 5. Rhizomes de *Curcuma longa L.* : **A.** Le rhizome mère et les doigts (**Mans et al., 2019**) **B.** Rhizome, tranches et poudre de *curcuma longa L.* (**Mirzaee et al., 2019**).

Le rhizome est ovale ou en forme de poire et mesure 2,5 à 7,0 cm de longueur et 2,5 cm de diamètre. Il est brun jaunâtre avec un orange terne de la section intérieure qui semble jaune vif ou lorsqu'il est poudré (**Ansar et al., 2020**) (figure 5 B).

Les feuilles sont longues et larges qui poussent directement à partir de la base de la plante jusqu'à 1 m et sont oblongues ou lancéolées (**Liu et al., 2022**), vert foncé du dessus et vert pâle du dessous (**Iweala et al., 2023**) (figure 6A).

Généralité sur *Curcuma longa* L.

- Le limbe de la feuille est elliptique ou étroit, de 20 à 45 cm de long et de 6 à 15 cm de large.
- Le pétiole est environ deux fois moins long que le limbe.
- La gaine foliaire est large et à peu près de la même longueur que le pétiole.

Les fleurs poussent après 109–155 jours de plantation. Elle dure environ 1 à 2 semaines après l'émergence. L'inflorescence est un épi cylindrique, de 10–15 cm de long et 5–7 cm de large, qui est terminal sur la pousse feuillée avec la hampe partiellement entouré de gaines foliaires. Les bracts sont disposés en spirale et se chevauchent étroitement, donnant à l'inflorescence un aspect conique. Les bracts stériles supérieurs sont blancs, à pointe rose chez certains cultivars, passant à des bracts vert clair plus bas portant une fleur jaune (Nair et Nair, 2019) (figure 6B).

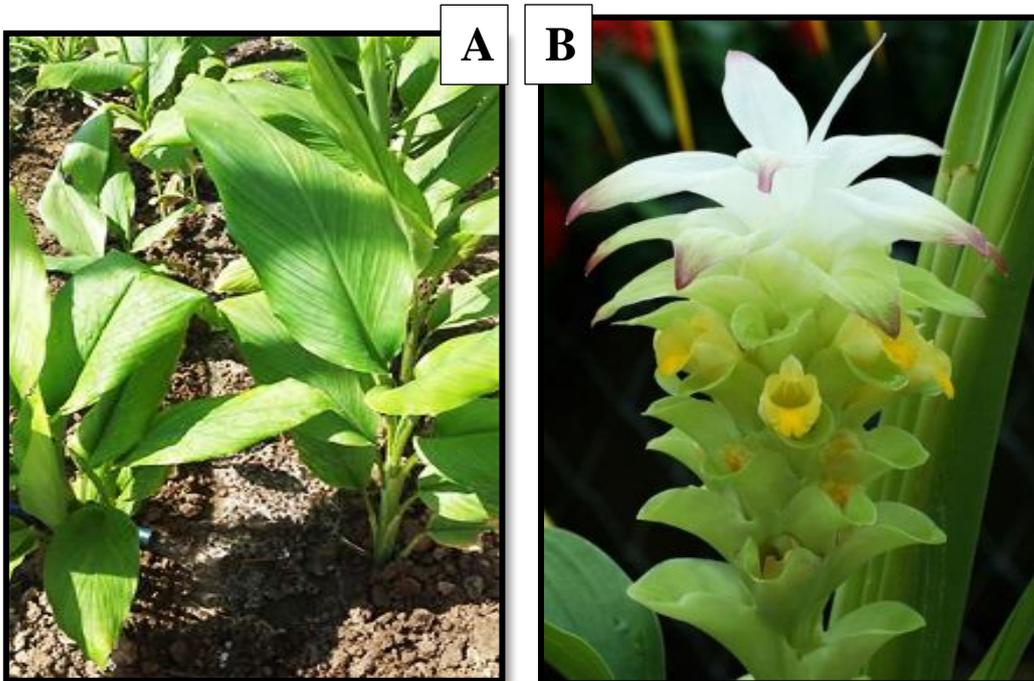


Figure 6. Partie aérienne de *Curcuma longa* L. : **A.** Les feuilles **B.** Les fleurs (Sotiboldieva et Mahkamov, 2020).

II.6. La composition chimique de *Curcuma longa* L.

La plante *Curcuma longa* L. a une grande variété de composants moléculaires, chacun avec une gamme d'activités biologiques (Sahoo et al., 2021) où les curcuminoïdes et les composés d'huiles essentielles sont les éléments importants de la plante, en particulier dans le rhizome, en plus de la présence de valeurs nutritionnelles et de certains composés.

II.6.1. Curcuminoïdes

Le plus grand composant bioactif du *Curcuma longa* L. ce sont des composés phénoliques (2 à 9 % de la composition totale) (De Oliveira Filho et al., 2021). A ce jour, 50 curcuminoïdes dont 3 sous-types caractéristiques ont été identifiés : les curcuminoïdes linéaires, les curcuminoïdes cycliques et les curcuminoïdes conjugués à des monoterpènes ou sesquiterpènes (Meng et al., 2018).

Les principaux curcuminoïdes les plus courants trouvés dans *Curcuma longa* L. sont les curcuminoïdes linéaires (Meng et al., 2018) comprennent le curcumine (70 à 75 %), suivi de la déméthoxycurcumine (10 à 25 %) et de la bisdéméthoxycurcumine (5 à 10 %) (De Oliveira Filho et al., 2021) (figure 7).

Les curcuminoïdes, présentent dans le rhizome de la plante, sont responsables de la couleur jaune caractéristique du curcuma et de ses propriétés médicinales (Mukherjee et Kar, (2021).

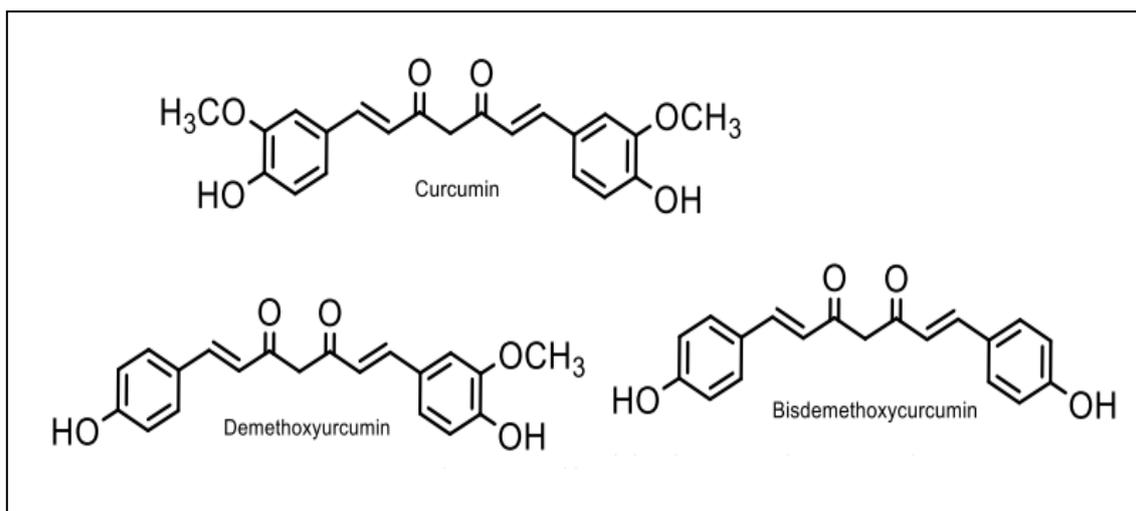
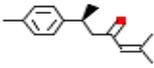
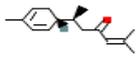
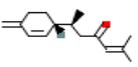
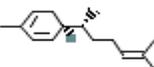
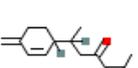
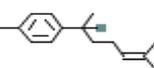
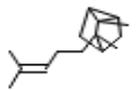
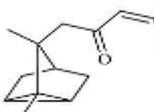
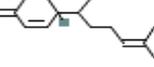
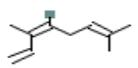


Figure 7. Trois principaux curcuminoïdes présents dans le rhizome du *Curcuma longa* L. (Rautela et al., 2023)

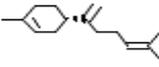
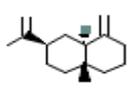
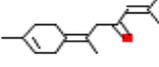
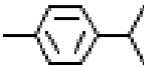
II.6.2. Huiles essentielles

La concentration des constituants chimiques volatils varie selon le type de partie de la plante (le rhizome, la feuille et la fleur) utilisée pour l'extraction et le type de méthode d'extraction employée (Jaiswal et Naik, 2021).

Tableau 4. Les principaux constituants chimiques volatils présents dans le *Curcuma longa L.* (PubChem)

Composants	Partie de la plante	Classification	Structure chimique
ar-turmérone	Rhizome	sesquiterpènes	
α -turmérone	Rhizome	sesquiterpènes	
β -turmérone	Rhizome	sesquiterpènes	
α -zingiberène	Rhizome	sesquiterpènes	
Curlone	Rhizome	sesquiterpènes	
ar-curcumène	Rhizome	sesquiterpènes	
α -santalène	Rhizome	sesquiterpénoïdes	
Santalénone	Rhizome	sesquiterpénoïdes	
β -sesquiphellandrène	Rhizome	sesquiterpènes	
(Z)- β -ocimène	Rhizome	monoterpènes	

Généralité sur *Curcuma longa L.*

β -bisabolène	Rhizome	sesquiterpène	
β -caryophyllène	Rhizome	sesquiterpène	
α -phellandrène	Rhizome	monoterpènes	
(Z)- β -farnésène	Rhizome	sesquiterpène	
oxyde d'humulène	Rhizome	sesquiterpène	
β -sélinène	Rhizome	sesquiterpène	
oxyde caryophyllène	Rhizome	sesquiterpénoïdes	
(E)- γ -atlantone	Rhizome	sesquiterpénoïdes	
1,8-cinéole	Rhizome, feuille et fleur	monoterpène	
Terpinolène	Rhizome, feuille et fleur	monoterpène	
p-cymène	Feuille et fleur	monoterpène	

Des centaines de composés ont été identifiés à partir de l'huile essentielle de rhizome curcuma; cependant, les principaux constituants sont l'ar-turmérone, l' α -turmérone et la β -turmérone, suivis de quantités notables d' α -zingiberène, curlone, ar-curcumène, α -santalène, santalénone, β -sesquiphellandrène, (Z)- β -ocimène, β -bisabolène, β -caryophyllène, α -phellandrène, (Z)- β -farnésène, oxyde d'humulène, β -sélinène, oxyde de caryophyllène, (E)- γ -atlantone, 1,8-cinéole et terpinolène (Dosoky et Setzer, 2018). La teneur en huile volatile dans les fleurs et les feuilles est une source riche en terpinolène 1,8-cinéole et de p-cymène (Jaiswal et Naik, 2021) (tableau 4).

II.6.3. Valeur nutritionnelle

Curcuma longa L. a de nombreux constituants nutritionnels représentés par les protéines (6,3 %), les lipides (5,1 %), les glucides (69,4 %) et les minéraux (3,5 %) (Ashraf, 2017) tel que le calcium, le phosphore, le potassium, le fer (Sivakumar et al., 2022), le cuivre, le sodium et le zinc. De plus, le curcuma contient également plusieurs vitamines telles que la thiamine, la riboflavine, la niacine, l'acide pantothénique et la biotine (Mishra et Goel, 2020) (Tableau 5).

Tableau 5. Composition nutritionnelle du *Curcuma longa L.* en terme de minéraux et vitamines dans 100 g (Sahoo et al., 2021).

Constituants	Quantité (g) pour 100 g
Calcium	0.2
Phosphore	0.26
Potassium	0.2
Fer	47.5
Sodium	0.3
Riboflavine	0.00019
Niacine	0.0048

II.6.4. Autres composants

En plus des composants ci-dessus, le rhizome du *Curcuma longa L.* contient de faibles niveaux de diterpènes, de saccharides, de stérols, d'acides organiques et d'oligo-éléments (Liu et al., 2022):

- Les saccharides : comprennent 1,1 % d'arabinose, 12 % de fructose et 28 % de glucose et des polysaccharides acides A, B, C et D.
- Les stérols : tels que le β -sitostérol, l'acide gras, l'oléorésine, l'acide mono-dilué et l'acide di-dilué.
- Les acides organiques : comprennent les acides salicylique, vétratrique, férulique, syringique, cinnamique, sinapique, chlorogénique, m-hydroxybenzoïque et p-hydroxybenzoïque (Liu et al., 2022).

De plus, le curcumin se dissout bien dans certains solvants organiques (méthanol, éthanol, acétone et diméthylsulfoxyde, etc.) qui peuvent atteindre divers dérivés/extraits, mais ils sont insolubles dans l'eau (Vo et al., 2021).

II.7. Utilisation de *Curcuma longa L.*

De son utilisation dans les aliments ordinaires au traitement de maladies telles que le cancer, le curcuma est actuellement utilisé dans le monde entier pour un large éventail, notamment en alimentation, en cosmétique et en médecine (Kumar et Pradhan, 2022).

II.7.1. Utilisation alimentaire

La plante *Curcuma longa L.* est couramment utilisé comme épice dans la cuisine asiatique (Chew et al., 2022). Elle constitue de composés aromatiques et d'huiles essentielles et, par conséquent, il confère une saveur et un parfum distincts à la cuisine et considéré comme l'ingrédient le plus important des poudres et des épices de "curry". La poudre de rhizome de curcuma sert également de conservateur alimentaire et de colorant (Ugo., 2022).

Curcuma longa L. est utilisé dans les aliments fumés, les cornichons et certains gâteaux en plus de la moutarde, les sauces pour la viande de poulet, dans certains desserts, notamment "zerde", un dessert servi lors des mariages en Anatolie, et lui donne sa couleur jaune. Il est également utilisé dans les fruits de mer, les soupes, le riz, et divers plats de légumes (Güneri, 2021).

II.7.2. Utilisation cosmétique

Curcuma longa L. est utilisé en cosmétique depuis la nuit des temps, notamment par les femmes pour de soins de la peau. Les mariées, en particulier lors des mariages hindous, mettaient du curcuma sur leur corps pour leur donner un aspect doré (Kumar et Pradhan, 2022). Il est principalement utilisé par les entreprises multinationales pour formuler divers écrans solaires et des crèmes pour le visage (Mishra et Goel, 2020).

II.7.3. Utilisation médicinale

II.7.3.1. Médecine traditionnelle

Le curcuma frais est transformé en pâte pour traiter les infections oculaires courantes, appliqué sur les plaies comme pansement et pour traiter les morsures, les brûlures, l'acné et diverses affections cutanées (Chew et al., 2022).

II.7.3.2. Médecine moderne

Curcuma longa L. possède plusieurs activités biologiques, notamment des effets anti-inflammatoires, antioxydants, anticancéreux, antimicrobiens, cardioprotecteurs et neuroprotecteurs (Ahmad, 2020).

II.7.3.2.1. Activité anti-inflammatoire

Curcuma longa L. présente de puissants effets anti-inflammatoires dus aux huiles volatiles et à la curcumine. Ce dernier est efficace pour l'inflammation chronique, il s'est avérée aussi utile que la cortisone ou la phénylbutazone dans les cas d'inflammation aiguë (Chanda et Ramachandra, 2019).

II.7.3.2.2. Activité antioxydante

Plusieurs études ont rapporté les effets antioxydants de l'extrait de *Curcuma longa* et de la curcumine en piégeant les radicaux libres, en atténuant la peroxydation lipidique, en modulant les systèmes de défense antioxydants (tels que la catalase et la SOD), et les niveaux de glutathion (GSH) (Razavi et Hosseinzadeh, 2020).

Selon l'étude de Antiya et al., (2021) qui montre que l'extrait d'acétate d'éthyle de *Curcuma longa* (EEC) a un effet protecteur contre les lésions hépatiques induites par l'éthanol chez le rat via une activité antioxydante, car a provoqué une diminution significative ($p < 0,05$) du niveau de GSH, SOD, GPx et CAT hépatiques tout en augmentant ($p < 0,05$) le niveau de MDA, l'AST plasmatique, l'ALT et l'ALP. Un traitement préalable avec EEC a empêché ces effets. Le résultat histopathologique montre que le groupe recevant la dose la plus élevée d'EEC a présenté une légère nécrose des hépatocytes.

Selon l'étude de Khotimah et al., (2023) montre que l'extrait éthanolique de *Curcuma longa* a démontré avec succès son effet protecteur en ramenant à la normale tous les paramètres antioxydantes en prévenant la toxicité du stress oxydatif induite par l'aluminium.

II 7.3.2.3. Activité anticancéreuse

Les médicaments anticancéreux sont classés en différents sous-groupes sur la base de leur mécanisme d'action en tant qu'agents antiprolifératifs, agents antioxydants.

La plante *Curcuma longa L.* contient une quantité importante de curcumine qui présente les caractéristiques des trois sous-groupes avec divers mécanismes d'actions biochimiques comme l'apoptose et la régulation des signaux de survie (Sultana et al., 2021).

Selon l'étude de Widyananda et al., (2022), l'extrait éthanolique de *Curcuma longa L.* a des effets anticancéreux potentiels en induisant l'apoptose et en inhibant la progression du cycle cellulaire dans les cellules T47D. L'analyse d'amarrage a montré que les composés actifs de l'extrait, tels que la curcumine, l'oxyde de caryophyllène et l' α -curcumine, se lie à site de liaison de l'Akt1 ATP, inhibant ainsi l'activité des protéines et induisant l'arrêt du cycle cellulaire.

II 7.3.2.4. Activité antifongique

Selon Ciqiong Chen et al., (2018), onze champignons pathogènes ont été utilisés pour déterminer le spectre antifongique des extraits de *C. longa*. Les résultats ont montré que lorsque la concentration de l'extrait atteignait 1,0 mg/ml, il avait un fort effet inhibiteur sur divers champignons pathogènes. Ces champignons appartiennent aux sordariomycètes, dothidéomycètes, léotiomycètes, hyphomycètes, zygomycètes et eurotiomycètes.

II 7.3.2.5. Activité antibactérienne

La plante *Curcuma longa L.* contient de nombreux composés actifs, en particulier la curcumine, et présente une activité antibactérienne (Adnan et al., 2019). Le mécanisme d'action de la curcumine en tant qu'agent antibactérien est d'inhiber le métabolisme des bactéries, de détruire la membrane plasmique des cellules, de dénaturer les protéines cellulaires et de faire fuir les nutriments dans les cellules, entraînant la mort des cellules bactériennes ou une inhibition de la croissance (Aulia et al., 2021).

L'extrait de rhizome de *Curcuma longa L.* inhibe la croissance de *Staphylococcus aureus*. (Avianto, 2022). De plus, des extraits de méthanol et de l'hexane de *C. longa* ont démontré un effet antibactérien contre 13 bactéries, à savoir *Vibrio harveyi*, *V. alginolyticus*, *V. vulnificus*, *parahaemolyticus*, *V. cholerae*, *Bacillus subtilis*, *B. cereus*, *Aeromonas*

hydrophila, *Streptococcus agalactiae*, *Staph. aureus*, *Staph. intermédiaire*, *Staph. Epidermidis* et *Edward-siellatarda* (Gardare et al., 2021).

II 7.3.2.6. Effets cardioprotecteurs

La curcumine à la dose de 100 mg/kg a réduit les effets cardiotoxiques de la doxorubicine et à la dose de 200 mg/kg a diminué la mortalité, amélioré le poids corporel, diminué le stress oxydatif. Aussi l'extrait éthanolique ou aqueux de *Curcuma longa L.* réduit l'oxyde nitrique et augmente la concentration d'acide ascorbique dans le tissu cardiaque et améliore les activités des enzymes antioxydants (Hosseini et Hosseinzadeh., 2018).

II 7.3.2.7. Effets hépatoprotecteurs

Certaines études mentionnent que la curcumine est un agent hépatoprotecteur contre l'hépatotoxicité causée par le paracétamol (Douichene et al., 2020), la diéthylnitrosamine (Kadasa et al., 2015), tétrachlorure de carbone (Ibrahim et al., 2020), la gentamicine (Azab et al., 2016).

Des rapports scientifiques ont indiqué que l'intoxication au tétrachlorure de carbone (CC14) compromettrait l'intégrité des hépatocytes et conduisait par conséquent à la libération d'enzymes dans le sang/sérum. L'extrait brut de *Curcuma longa L.* et les curcuminoïdes diminuent les activités enzymatiques sériques par rapport au groupe non traité. Les curcuminoïdes protégeaient également le foie contre la distorsion histologique du foie induite par le CCl4 (Ibrahim et al., 2020).

Selon l'étude menée par Douichene et al., (2020) les résultats indiquent le rôle protecteur de l'extrait aqueux de *Curcuma longa L.* à faible concentration dans la prévention de la toxicité hépatique induite par le paracétamol chez la souris.

II 7.3.2.8. Effets neuroprotecteurs

L'aluminium est l'un des métaux les plus neurotoxiques qui causent des dommages oxydatifs. La curcumine est un agent antioxydant et neuroprotecteur bénéfique. L'étude d'Abdelkader et al., (2022) a confirmé que l'exposition chronique à l'aluminium entraîne une élévation des niveaux de NO et de graves modifications de la structure du cortex cérébral. Cependant, un prétraitement avec de la curcumine a amélioré l'effet neurotoxique de l'aluminium.

Le chlorure de cérium ($CeCl_3$) est considéré comme un polluant environnemental et un puissant agent neurotoxique. Cependant, l'extrait éthanolique de *Curcuma longa* a montré un effet protecteur contre la toxicité du cérium et a pu prévenir les dommages cérébraux, aussi il a amélioré de manière significative les troubles cognitifs et atténué les marqueurs de stress oxydatif chez les souris exposées au chlorure de cérium (**Kadri et al., 2018**).

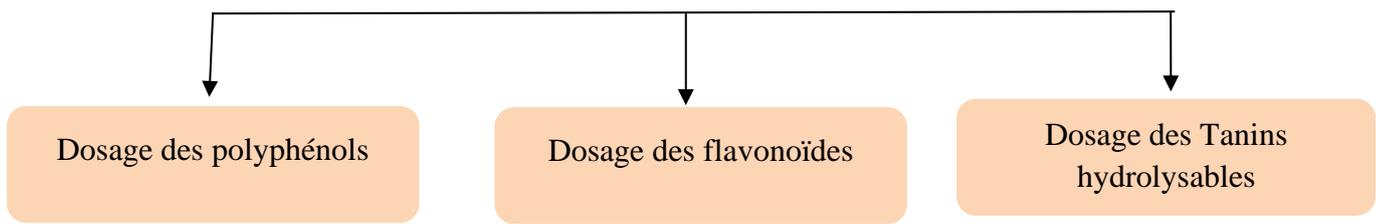
PARTIE

EXPÉRIMENTALE

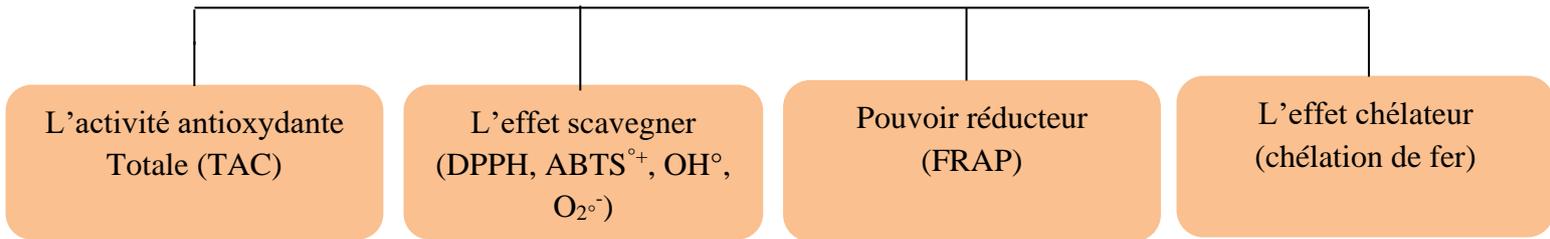
CHAPITRE III :

MATÉRIEL ET MÉTHODES

Etude Phytochimique



Activité antioxydante *in vitro*



Etude *In vivo*

Groupe d'animaux : 24 rats répartis en 04 groupes

Prétraitement par EHECL pendant 7 jour. Injection du Taxotère par voie IP.

Groupe 01 :
Témoin

Groupe 02 :
Taxotère (2 mg/kg)

Groupe 03 :
Extrait HECL (200 mg/kg)

Groupe 04 :
Extrait HECL + Taxotère

Après 21 jours une deuxième cure a été effectuée

Prélèvement sanguin

Dosages biochimiques (Créa, urée, TGO et TGP)

Dosage hémobiologique (FNS)

Sacrifice des rats et prélèvement de foie et reins

Dosage des marqueurs du stress oxydant (SOD, CAT, GPX, GSH et MDA)

Etude histologique

Figure 8. Différentes étapes de l'étude expérimentale

Notre travail de recherche a été réalisé au sein du Laboratoire de Pharmacologie du département de Biologie Moléculaire et Cellulaire et au niveau de l'animalerie de la Faculté des Sciences de Nature et de la Vie, Université de Jijel. Il est basé sur l'évaluation de l'effet protecteur de l'extrait hydroéthanolique des rhizomes de *Curcuma longa L.* contre la toxicité induite par le médicament anticancéreux "Taxotère".

III.1. Matériel

III.1.1. Matériel végétal

La plante médicinale *Curcuma longa L.* qui fait l'objet de notre étude, a été identifiée et achetée chez un herboriste de la commune de Taher, la wilaya de Jijel, sous forme de rhizome sec. Selon l'herboriste cette espèce provient de l'Inde (figure 09).



Figure 9. Rhizomes secs de la plante médicinale *Curcuma longa L.* (photographie originale)

III.1.2. Animaux

L'étude *in vivo* a été faite sur 24 rats mâles Wistar albinos pesant 170-210 g apportés de l'Institut Pasteur d'Alger.

Les animaux ont été hébergés dans des cages en plastique à température ambiante avec accès libre à la nourriture et à l'eau. Le fond de la cage est recouvert d'une épaisse couche de sciure de bois, qui se renouvelle deux fois par semaine.

III.1.3. Réactifs

Les réactifs chimiques utilisés dans la présente étude sont tous de grade analytique et sont achetés chez Sigma Aldrich. Je cite le 2,2'-diphényl-1-picryl hydrazyl (DPPH), le sulfate ferreux (FeSO_4), le sodium salicylate, le diméthyle sulfoxyde (DMSO), le dichlorure ferreux (FeCl_2), le trichlorure de fer (FeCl_3), l'acide éthylènediamine tétraacétique (EDTA), le

trisma base, l'acide 5, 5- dithiobis 2- nitrobenzoïque (DTNB), le pyrogallol, le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), l'acide trichloroacétique (TCA), l'acide thiobarbiturique (TBA), le Folin- Ciocalteu, le carbonate de sodium (Na₂CO₃) , le chlorure d'aluminium (AlCl₃), le chlorure d'hydrogène (HCl) , acide sulfurique , le phosphate de sodium (Na₃PO₄), Molybdate ammonium , le ferricyanide de potassium (K₃Fe(CN)₆), le N-butanol , l'hydroxyde de sodium (NaOH), le sérum albumine bovine (BSA), le glutathion (GSH), le Bradford, l'hydrogène-phosphate de sodium (Na₂HPO₄) , le dihydrogénophosphate de sodium (NaH₂PO₄) , le phosphate de monopotassium (KH₂PO₄), l'hydrogénophosphate de potassium (K₂HPO₄) , le tris(hydroxyméthyl)aminométhane (Tris) , le chlorure de potassium (KCl), Le méthanol , l'éthanol, l'ABTs, le formol, le chloroforme, l'acide gallique, l'acide tannique, la quercétine, l'acide ascorbique, l'acide salicylique, le chlorure de sodium (NaCl).

III.2. Méthodes

III.2.1. Préparation de la poudre du *Curcuma longa L.*

Les rhizomes secs de *Curcuma longa L.* ont été lavés à l'eau de robinet pour éliminer les impuretés, puis séchés à l'air libre à l'abri de la lumière pendant deux jours.

Après le séchage, ces rhizomes ont été concassés grâce à un mortier puis broyé à l'aide d'un broyeur électrique pour obtenir une poudre fine. A l'aide d'un tamis, la poudre obtenue est stockée dans des flacons en verre fermés hermétiquement recouverts de papier aluminium à l'abri de la lumière et de l'humidité jusqu'à l'utilisation.

III.2.2. Préparation de l'extrait hydroéthanolique de rhizomes de *Curcuma longa L.*

L'extrait hydroéthanolique a été préparé par macération de 150g de la poudre de rhizome *curcuma longa L.* dans 900 ml d'éthanol/eau (70%, 30%) dans un bécher recouvert de l'aluminium puis soumis à une agitation mécanique à 25°C pendant 3 jours. Après la macération, le mélange a été filtré à l'aide d'une bande à gaze et d'un papier filtre de type Whatman dans une fiole erlenmeyer bien couverte de papier aluminium.

Le filtrat obtenu a été concentré à 40°C par l'évaporateur rotatif (BUCHI R-300) sous vide. Le produit obtenu a été stocké dans une boîte de Pétri en verre dans une étuve à 37°C jusqu'à séchage et l'extrait hydroéthanolique du *Curcuma longa L.* a été conservé à 4°C jusqu'à l'utilisation.

III.2.3. Détermination du rendement

Le rendement d'extrait hydroéthanolique de *Curcuma longa* La été déterminé selon la formule suivante :

$$R \% = (PEB/PMV) \times 100$$

R : Rendement exprimé en %.

PEB : Poids de l'extrait brut (g).

PMV : Poids de matière végétale (g).

III.2.4. Etude phytochimique de l'extrait hydroéthanolique de *Curcuma longa* L

III.2.4.1. Dosage des polyphénols totaux

La teneur phénolique totale est déterminée en utilisant le réactif de Folin-Ciocalteu(RFC), selon la méthode décrite par **Heilevora et al., (2003)** avec de légères modifications. Le principe de ce dosage repose sur la réaction de composés phénoliques en milieu basique (pH ~ 10) avec le réactif de RFC, qui consiste en un mélange de l'acide phosphotungstique ($H_3PW_{12}O_{40}$) et l'acide phosphomolybdique ($H_3PMO_{12}O_4$). En effet, dans ces conditions, la dissociation d'un proton phénolique mène à un anion phénolate, qui est capable de réduire le RFC par des réactions réversibles impliquant le transfert d'un ou de deux électrons. Cette réaction donne un mélange de complexes de sels de tungstène (W_8O_{23}) et de molybdène (MO_8O_3) de couleur bleue. Avec un spectrophotomètre UV-Vis, l'absorbance à 760 nm est mesurée.

Brièvement, 0,2 ml de l'extrait *Curcuma longa* L. à différentes concentrations ont été introduite dans des tubes à essais, auxquels ont été ajoutés 1,5 ml de réactif de Folin-Ciocalteu dilué 10 fois. La solution a été agitée et incubée pendant 5 minutes dans l'obscurité. Après incubation, 1,5 ml de carbonate de sodium (Na_2CO_3) à 7,5 % ont été ajoutés. Les tubes sont agités et incubés pendant 90 minutes à une température ambiante et à l'obscurité. L'absorbance a été mesurée à 750 nm à l'aide d'un spectrophotomètre contre un blanc.

Le composé phénolique standard utilisé dans cette méthode est « l'acide gallique ». Pour cela, la gamme d'étalonnage est réalisée en parallèle dans les mêmes conditions opératoires. A partir d'une solution mère de l'acide gallique de concentration 100 $\mu g/ml$ dans l'éthanol, une gamme de dilution (1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32) est préparée pour obtenir des solutions filles.

L'absorbance a été effectuée à une longueur d'onde de 750nm contre un blanc d'éthanol. Les résultats sont exprimés en milligramme (mg) équivalent d'acide gallique par gramme (g) de l'extrait hydroéthanolique du *Curcuma longa* (mg EqAG/g E). Toutes les mesures ont été répétées trois fois.

III.2.4.2. Dosage des flavonoïdes

Selon la méthode décrite par **Djeridane et al., (2006)** avec de légères modifications, le dosage des flavonoïdes est basé sur un test colorimétrique utilisant le chlorure d'aluminium ($AlCl_3$). En effet, il a été démontré que ce réactif forme des complexes acides stables soit avec le carbonyle ($C=O$) en position C-4, soit avec le groupe d'hydroxyle de carbone C-3 ou C-5 de flavones et de flavonols. En outre, le chlorure d'aluminium peut également former des complexes acides labiles avec les groupements orthodihydroxyles éventuellement présentes sur le noyau de flavonoïdes.

Brièvement, 1ml de l'extrait *Curcuma longa L.* à différentes concentrations a été introduit dans des tubes à essais, auxquels a été ajoutés 1ml d'une solution d' $AlCl_3$ (2%). Les tubes sont agités vigoureusement et incubés pendant 15 minutes à une température ambiante et à l'obscurité. L'absorbance a été mesurée à 430 nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible contre un blanc.

La quercétine a été utilisée comme standard de référence. Pour cela, la gamme d'étalonnage est réalisée en parallèle dans les mêmes conditions opératoires. A partir d'une solution mère de quercétine de concentration 100 $\mu g/ml$ dans l'éthanol, une gamme de dilution (1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32) est préparée pour obtenir des solutions filles. L'absorbance a été effectuée à une longueur d'onde de 430 nm contre un blanc d'éthanol. Les résultats sont exprimés en milligramme (mg) d'équivalent de quercétine par gramme (g) d'extrait hydroéthanolique du *Curcuma longa L.* (mg EqQ/g d'extrait). Toutes les mesures ont été répétées trois fois.

III.2.4.3. Dosage des tanins hydrolysables

Selon la méthode décrite par **Mole et Waterman, (1987)**, la teneur en tanins hydrolysables a été déterminée par réaction avec du chlorure ferrique ($FeCl_3$) et la mesure de la couleur par spectrophotométrie.

Brièvement, 0.5 ml de l'extrait de *Curcuma longa L.* à différentes concentrations (1000 - 31.2 $\mu g/ml$) ont été introduites dans des tubes à essais, auxquels ont été ajoutés 1.75 ml

d'une solution d' FeCl_3 (0.01% dans HCl à 0.01 M). Les tubes sont incubés pendant 10 minutes à une température ambiante et à l'obscurité. L'absorbance a été mesurée à 660 nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible contre un blanc.

La teneur en tanins hydrolysables est exprimée par rapport à un composé de référence qui est l'acide tannique. Pour cela, la gamme d'étalonnage est réalisée en parallèle dans les mêmes conditions opératoires. A partir d'une solution mère d'acide tannique de concentration 100 $\mu\text{g/ml}$ dans l'éthanol, une gamme de dilution (1/2, 1/4, 1/8, 1/16, 1/32) est préparée pour obtenir des solutions filles. La lecture de l'absorbance a été effectuée à une longueur d'onde de 660 nm contre un blanc. Les résultats sont exprimés en milligramme (mg) d'équivalent d'acide tannique par gramme(g) d'extrait hydroéthanolique du *Curcuma longa L.* (mg EqAT/g d'extrait). Toutes les mesures ont été répétées trois fois.

III.2.5. Etude de l'activité antioxydante *in vitro* de l'extrait hydroéthanolique de *Curcuma longa L.*

Pour évaluer l'effet antioxydant de l'extrait hydroéthanolique de *Curcuma longa L.*, les tests suivants ont été effectués :

III.2.5.1. Capacité antioxydante totale (TAC)

La capacité antioxydant totale (TAC) a été déterminé par la méthode de **Battol et al., (2019)**. Cette technique est basée sur la réduction de molybdène Mo (VI) présent sous la forme d'ions molybdate MoO_4^{2-} à molybdène Mo (V) MoO_2^+ en présence de l'extrait pour former un complexe vert de phosphate/ Mo(V) à pH acide .

Brièvement, 2 ml d'une solution réactionnelle (contient acide sulfurique à 0.6mM, phosphate de sodium à 28mM et molybdate d'ammonium à 4mM) ont été introduite dans des tubes à essais, auxquels a été ajoutés 0.2ml de l'extrait *Curcuma longa L.* à différentes concentrations. Les tubes sont ensuite bien fermés et incubés pendant 90 minutes à une température de 95 C° et à l'obscurité. Après refroidissement, l'absorbance a été mesurée à 695 nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible contre un blanc.

L'acide ascorbique a été utilisé comme standard de référence pour l'établissement de la courbe d'étalonnage, il est réalisée en parallèle dans les mêmes conditions opératoires. Les résultats sont exprimés en milligramme (mg) d'équivalent d'acide ascorbique par gramme(g) d'extrait hydroéthanolique du *Curcuma longa L.* (mg EqAA/g d'extrait). Toutes les mesures ont été répétées trois fois.

III.2.5.2. Evaluation de l'effet scavenger

III.2.5.2.1. Test de piégeage du radical DPPH°

Le test DPPH° (2,2-diphényl 1-picrylhydrazyle) est une analyse colorimétrique simple et classiquement utilisée pour la mesure de la capacité antioxydante des composés capables à réduire le radical chimique DPPH° (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl) par transfert des atomes d'hydrogène. Le DPPH°, initialement violet, se transforme en DPPH-H jaune pâle, mesurable par spectrophotométrie à 515 nm. Selon la méthode décrite par **Lopelutz et al., (2008)**, le test suivant a été effectué.

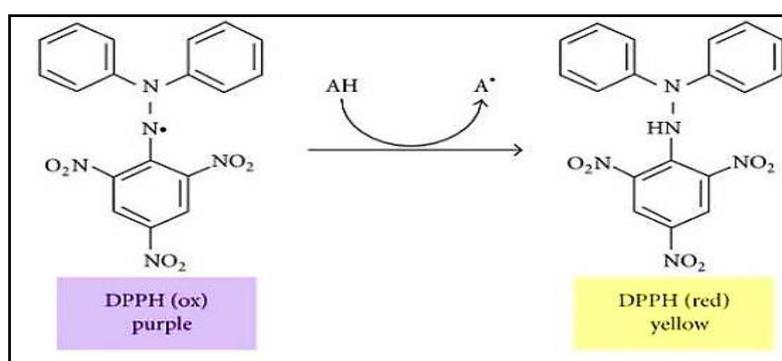


Figure 10. Structure du 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle (DPPH) sous formes oxydées et réduites (**Nagarajan et al., 2020**)

Brièvement, 50 µl de l'extrait hydroéthanolique de *Curcuma longa L.* à différentes concentrations ont été introduites dans des tubes à essais, auxquels ont été ajoutés 1.95ml d'une solution éthanolique de DPPH à 60µM. Les tubes sont incubés pendant 30 minutes à une température ambiante et à l'obscurité. L'absorbance a été mesurée à 515 nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible. L'acide ascorbique a été utilisé comme standard de référence et les mesures ont été répétées trois fois. Le taux d'inhibition du DPPH° a été calculé selon la formule suivante :

$$I\% = ((Ac - AE) / Ac) \times 100$$

Ac : Absorbance du contrôle.

AE : Absorbance de l'échantillon.

III.2.5.2.2. Test de piégeage des radicaux d'hydroxyles (OH°)

La capacité de l'extrait hydroéthanolique de *Curcuma longa L.* à piéger le radical hydroxyle (OH°) est estimée selon la méthode décrite par **Smirnoff et Cumbes, (1989)**. Le principe de cette technique est basé sur la réaction de Fenton en mesurant la génération du radical OH°. Le radical OH° ainsi produit réagit avec le sodium salicylate pour produire le salicylate hydroxylé.

Brièvement, 1 ml d'une solution FeSO₄ (1.5Mm), 700µl d'H₂O₂ à 6 mM et 300µl d'acide salicylique (20 mM) ont été introduite dans des tubes à essais, auxquels ont été ajoutés 500 µl de l'extrait de *Curcuma longa L.* à différentes concentrations. Les tubes sont ensuite incubés pendant 60 minutes à une température de 37 C° et à l'obscurité. L'absorbance de l'extrait a été mesurée à 560 nm. L'acide ascorbique a été utilisé comme standard de référence. Le test a été réalisé en triplicate. Le pourcentage d'inhibition est calculé selon la formule suivante :

$$\% \text{ d'inhibition} = [1 - (\text{AbsE} - \text{Abs}_0 - \text{AbsB}) / \text{AbsC}] \times 100$$

AbsC: l'absorbance du témoin (sans l'extrait)

AbsB : l'absorbance sans acide salicylique et sans extrait.

Abs₀ : l'absorbance sans H₂O₂.

AbsE : l'absorbance en présence de l'extrait.

III.2.5.2.3. Evaluation de l'effet sur l'anion superoxyde (O₂°)

L'effet scavenger de ce test est déterminé selon la méthode décrite par **Elizabeth et Rao, (1990)**. Le principe est basé sur la génération d'anion superoxyde (O₂°), il réduit le NBT⁺² jaune en diformazan bleu foncé qui absorbe la lumière à 560 nm. En présence d'antioxydants ayant un effet de piégeage sur O₂°, la formation de diformazan a été inhibée, entraînant une diminution de l'absorbance.

Brièvement, 150 µl de Nitro bleu Tétrazolium (NBT) à 1mg/ml dans le DMSO a été introduite dans des tubes à essais, auxquels ont été ajoutés 300 µl de l'extrait de *Curcuma longa L.* à différentes concentrations et 1ml de DMSO alcalin (1ml DMSO dans 5mM de NaOH). L'absorbance de l'extrait a été mesurée à 560 nm. L'acide ascorbique a été utilisé comme standard de référence.

Le pourcentage d'inhibition est calculé selon l'équation suivante :

$$\% \text{ d'inhibition} = [(Abs_c - Abs_E) / Abs_c] \times 100$$

Abs_c : absorbance du contrôle.

Abs_E : absorbance d'une concentration donnée de l'extrait.

III.2.5.2.4. Evaluation de l'activité antioxydante par le test ABTS^{•+}

Le test de l'activité antioxydante par ABTS^{•+} est l'un des tests les plus utilisés pour la détermination de la concentration des radicaux libres. Ce test est basé sur la diminution de l'absorbance à 734 nm du cation radicalaire ABTS^{•+} (coloration bleu-vert) en présence d'un composé potentiellement anti-radicalaire qui réduit le radical cation. Selon la méthode décrite par **Re et al., (1999)** le test suivant a été effectué.

Brièvement, 200 µl de l'extrait de *Curcuma longa L.* à différentes concentrations a été introduite dans des tubes à essais, auxquels a été ajoutés 1.8 ml d'une solution d'ABTS^{•+} (dilué avec de l'éthanol à une absorbance de $0,700 \pm 0,02$). Les tubes ont été incubés pendant 30 minutes dans une température ambiante et à l'obscurité. L'absorbance de l'extrait a été mesurée à 734 nm. L'acide ascorbique a été utilisé comme standard de référence.

Le pourcentage d'inhibition est calculé selon l'équation suivante :

$$\% \text{ d'inhibition} = [(Abs_c - Abs_E) / Abs_c] \times 100$$

Abs_c : absorbance du contrôle.

Abs_E : absorbance d'une concentration donnée de l'extrait.

III.2.5.3. Pouvoir réducteur (FRAP)

La technique a été développée pour mesurer la capacité des extraits à réduire le fer ferrique (Fe³⁺) présent dans le complexe K₃Fe(CN)₆ en fer ferreux (Fe²⁺). Le fer ferrique est jaune, se réduit et devient bleu ou vert. Ce changement de la coloration est proportionnel à l'activité antioxydante. Selon la méthode décrite par **Prasad et al., (2009)** le test suivant a été effectué.

0.5 ml de l'extrait de *Curcuma longa L.* à différentes concentrations a été introduite dans des tubes à essais, auxquels ont été ajoutés 1.25ml de tampon phosphate (0.2M à pH= 6.6) et 2.5ml de ferricyanure de potassium (1%). Les tubes ont été agités et incubés pendant 30

minutes à 50C° et à obscurité. Après refroidissement, nous avons ajouté 1.25 ml de TCA à 10%. Ensuite, les tubes ont été centrifugés à 3000 rpm/min pendant 10 min. A 2.5ml du surnageant ainsi obtenu, 2.5 ml d'eau distillée et 500 µl de solution FeCl₃ (1%) ont été ajoutés, Les tubes ont été incubés pendant 10 minutes à une température ambiante et à l'obscurité. L'absorbance de l'extrait a été mesurée à 700 nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible contre un blanc. L'acide ascorbique a été utilisé comme standard de référence.

Les résultats sont exprimés en concentration effective à 50 % (EC50) qui traduit la concentration d'antioxydant nécessaire pour l'obtention d'une absorbance de 0.5.

III.2.5.4. Chélation du fer ferreux

Selon la méthode décrite par **Le et al., (2007)**, le principe de ce test est basé sur la mesure de la capacité des échantillons à chélater les ions ferreux libres en solution, inhibant ainsi la liaison du Fe(II) à la ferrozine qui génère un complexe hautement coloré.

Brièvement, une quantité de 500 µl de l'extrait de *Curcuma longa L.* à différentes concentrations a été introduite dans des tubes à essais auxquels ont été ajoutés 100 µl d'une solution de FeCl₂ (0.6 mM) et 900 µl de méthanol. Les tubes ont été incubés pendant 5 minutes à une température ambiante. Puis, 100 µl de ferrozine à 5mM ont été ajoutée. Ensuite, Les tubes ont été agités et incubés pendant 10 minutes dans à température ambiante. L'absorbance de l'extrait a été mesurée à 562 nm à l'aide d'un spectrophotomètre UV-Visible contre un blanc. L'EDTA a été utilisé comme standard de référence.

Le pourcentage de chélation est calculé selon l'équation suivante :

$$\% \text{ Chélation} = [(Absc - AbsE) / Absc] \times 100$$

Absc : absorbance du contrôle.

AbsE : absorbance d'une concentration donnée de l'extrait.

III.2.6. Evaluation de l'effet hépato/néphroprotecteur de l'extrait hydroéthanolique de *Curcuma longa L* in vivo

III.2.6.1. Induction de l'hépto/néphrotoxicité par le Taxotère

L'induction de l'hépto/néphrotoxicité est effectuée par l'injection intrapéritonéale du Taxotère ; Le traitement des rats a été fait en deux cures. Après une période d'adaptation, les

animaux sont répartis selon l'homogénéité du poids et d'âges en quatre lots expérimentaux de six rats chacun.

L'extrait hydroéthanolique de *Curcuma longa L.* et le taxotère ont été administrés aux rats selon le protocole suivant :

- **Groupe 01 (Témoin= 06 rats) :** Les rats de ce groupe ont reçu du NaCl 0.9 % quotidiennement pendant 7 jours. Après 21 jours, le traitement avec NaCl a été répété à nouveau pendant 7 jours.
- **Groupe 02 (Taxotère = 06 rats) :** Les animaux de ce groupe ont reçu, par gavage, du NaCl 0.9 % pendant 7 jours. Le 8^{ème} jour, les rats ont été traité par une injection intrapéritonéale de 0.5 ml du taxotère (2 mg/kg). Après 21 jours, le traitement a été répété de la même manière.
- **Groupe 03 (*Curcuma longa* = 06 rats) :** Les rats de ce groupe ont reçu, par gavage, 1 ml de l'extrait hydroéthanolique de *Curcuma longa L.* quotidiennement pendant 7 jours. Après 21 jours, le traitement avec l'extrait a été répété à nouveau pendant 7 jours.
- **Groupe 04 (*Curcuma longa* +Taxotère = 06 rats) :** Les rats de ce groupe ont reçu, par gavage, 1 ml de l'extrait hydroéthanolique de *Curcuma longa L.* quotidiennement pendant 7 jours. Le 8^{ème} jour, les rats ont reçu une injection intrapéritonéale de 0.5 ml du Taxotère (2 mg/kg). Après 21 jours, le traitement a été répété de la même manière.

III.2.6.2. Prélèvement sanguin

Le sang a été prélevé à partir du sinus rétro-orbitaire de l'œil du rat. Il a été récupéré dans des tubes EDTA pour l'analyse de l'hémogramme (NFS) et dans des tubes héparinés pour les analyses biochimiques (TGO, TGP, Urée et créatinine). Les tests ont été réalisés au niveau du laboratoire d'analyse médicale de la polyclinique d'El Aouana – Jijel.

III.2.6.3. Prélèvement des organes et l'étude histopathologique

Les rats ont été sacrifiés, le foie et les reins de chaque rat ont été prélevés et rincés trois fois dans une solution de chlorure de sodium (NaCl) à 0,9 % stérile et froid. Une partie des tissus hépatique et rénale a été conservé à -20°C pour les dosages des marqueurs du stress oxydant et l'autre partie, placés dans le formol (10 %), a été transporté au service de l'anatomie pathologique du CHU Mustapha – Alger.

L'étude a été effectuée selon le protocole expérimental suivant :

- La déshydratation des prélèvements afin d'éliminer toute trace d'alcool.
- L'enrobage à la paraffine pour obtenir un bloc qui sera facilement coupé.
- La confection des coupes au microtome avec une épaisseur est de 3-4 μ m. Les coupes obtenues ont été placées sur des lames en verre,
- Le déparaffinage : les coupes montées sur lames et séchées ont été déparaffinées dans du xylène puis réhydratées dans des bains successifs d'éthanol.
- La coloration avec la combinaison entre deux colorants hématoxyline et éosine (H&E),
- Le montage permanent entre lame et lamelle permettant de conserver les coupes colorées.
- L'observation au microscope optique doté d'un appareil photographique.

III.2.6.4. Préparation de la fraction cytosolique

Après la pesée des échantillons, 500 mg du foie et rein ont été homogénéisés avec 2,5 ml de tampon phosphate (0,1 M, pH = 7,4) contenant du KCl 1,17 %. L'homogénat a été centrifugé à 2000 rpm/min pendant 15 min à 4°C pour séparer les débris cellulaires. Le surnageant résultant a ensuite été centrifugé à 9600 rpm pendant 45 minutes à 4°C. Les surnageants ainsi obtenus ont été conservés à -20°C et utilisés pour mesurer les paramètres de stress oxydatif cytosolique.

III.2.6.4.1. Dosage du malondialdéhyde

Le malondialdéhyde (MDA) est un composé organique qui représente le marqueur des dégâts du stress oxydatif. Selon la méthode de **Ohkawa et al., (1979)**, le principe de ce test est basé sur la réaction du malondialdéhyde (MDA) avec l'acide thiobarbiturique (TBA), ce qui conduit à la formation d'adduits MDA-TBA₂ appelés TBARS. Le TBARS donne une couleur rose qui peut être mesurée spectrophotométrie à 532 nm.

250 μ l de la fraction ont été ajoutés à un mélange de 250 μ l d'acide trichloracétique (TCA à 20 %) et 500 μ l d'acide thiobarbiturique (TBA à 0,67 %). Le mélange est incubé pendant 15 minutes à une température de 100 °C. Après refroidissement, 2 ml du n-butanol ont été ajouté puis centrifugé à 3000 rpm/min pendant 15 minutes. L'absorbance est mesurée à 530 nm contre le blanc. La quantité du MDA est calculée en utilisant le coefficient

d'extinction molaire $1.56 \times 10^5 \text{ M}^{-1}\text{cm}^{-1}$ et les valeurs sont exprimées en mole de MDA formé par gramme du tissu.

III.2.6.4.2. Dosage du glutathion réduit

Le glutathion (L- α -glutamyl-L-cystéinyglycine, GSH) est un tripeptide, formé par la condensation de l'acide glutamique, de la cystéine et de la glycine. Il joue un rôle central dans le système antioxydant cellulaire. Sous sa forme réduite, le GSH peut piéger les espèces réactives de l'oxygène et de l'azote, aidant ainsi à contrôler l'homéostasie redox. Selon la méthode de **Beutler et al., (1993)**, le principe de ce test consiste dans un pH alcalin (8-9) à fractionner la molécule du DTNB par le GSH libérant ainsi l'acide thionitrobenzoïque (TNB) qui présente une absorbance à 412 nm.

Pour le dosage du GSH, 50 μl de la fraction ont été dilués dans 5 ml du tampon phosphate (0.1 M, pH 8). Puis, 3 ml de la solution de l'échantillon dilué ont été mélangés avec 20 μl de DTNB (0.01 M). Le mélange est incubé pendant 15 min à une température ambiante. Puis l'absorbance est lue à 412 nm contre un blanc.

Le GSH a été utilisé comme standard de référence pour l'établissement de la courbe d'étalonnage, il est réalisée en parallèle et dans les mêmes conditions opératoires. La lecture de l'absorbance a été effectuée à une longueur d'onde de 412 nm.

III.2.6.4.3. Mesure de l'activité enzymatique de la catalase

La catalase (CAT) est une enzyme tétramérique impliquée dans la défense cellulaire contre le stress oxydatif en piégeant les espèces réactives de l'oxygène et en favorisant la dismutation spontanée du peroxyde d'hydrogène (H_2O_2). Selon la méthode de **Claiborne, (1985)**, le principe de cette méthode est basé sur la décomposition d' H_2O_2 pour libérer de l'oxygène et de l'eau comme le montre la réaction suivante : $2 \text{H}_2\text{O}_2 \rightarrow 2\text{H}_2\text{O} + \text{O}_2$. La réaction catalase se manifeste par la formation rapide de bulles.

Pour le dosage, 1 ml du tampon KH_2PO_4 (0.1 M, pH=7.4) a été ajouté à 950 μl de la solution d' H_2O_2 (0.019 M) et 25 μl de la fraction cytosolique. La variation de l'absorbance est suivie pendant 2 min à 240 nm.

L'activité enzymatique de CAT est détruite selon l'équation suivante :

$$[\text{CAT}] = 2.3033 / T \times \log A_1/A_2 / \text{g de tissu}$$

- A_1 : Absorbance au temps 0 mn.
- A_2 : Absorbance après 1 mn.

II.2.6.4.4. Mesure de l'activité enzymatique du superoxyde dismutase

La superoxyde dismutase (SOD) est une métalloprotéine à activité enzymatique qui catalyse la dismutation de l'anion superoxyde $O_2^{\cdot -}$ qui représente l'une des premières lignes de défense contre le stress oxydant. Le dosage de l'activité enzymatique de la SOD au niveau de la fraction cytosolique a été effectué selon la méthode de **Nandy et al., (2012)**. Le principe de cette méthode est basé sur l'inhibition de l'auto-oxydation du pyrogallol par la SOD.

Pour le dosage SOD, 1700 μ l du tampon Tris-HCl (pH 8.2) ont été ajoutés à 30 μ l de la fraction et 200 μ l d'EDTA (10 mM). Puis, 100 μ l du pyrogallol (2.5 mM dans 10mM HCl) ont été ajoutés. L'absorbance est mesurée chaque minute pendant 5 min à 420 nm. L'activité de la SOD est calculée en utilisant l'équation suivante :

$$\text{Inhibition total (\%)} = \frac{DO_{\text{blanc}} - DO_{\text{échantillon}}}{DO_{\text{blanc}}} \times 100$$

$$[\text{SOD}] = \frac{\text{inhibition totale \%}}{n} \times 50$$

- n = concentration de protéine mg/ml

III.2.6.4.5. Mesure de l'activité enzymatique de glutathion peroxydase

La glutathion peroxydase (GPx) est une sélénoprotéine (cinq isoformes) qui réduit les peroxydes au son substrat spécifique, le glutathion réduit (GSH). Son rôle principal est d'éliminer les peroxydes lipidiques formés suite à l'action du stress oxydatif sur les acides gras polyinsaturés. L'activité enzymatique de la GPx est déterminée par la méthode de **Flohe et Gunzler, (1984)**. Le principe est basé 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 GPx.

Pour le dosage, 400 μ l de GSH à 0.1mM, 200 μ l de la fraction et 200 μ l du TBS (Tris à 50mM, NaCl à 150mM, PH=7.4) ont été mélangés et incubés pendant 5 min. Puis 0.2 ml d' H_2O_2 (1.3mM) ont été ajoutés pour initier la réaction. Après 120 min, 1 ml de TCA (1%) a été ajouté au mélange pour stopper la réaction. Puis une centrifugation de 10 min à 3000 rpm a été réalisée après un temps d'incubation de 30 min dans la glace. A 0.48 ml du surnageant, nous avons ajoutés 2.2 ml du TBS et 0.32 ml de DTNB (1mM). Le mélange est incubé 5 min puis une lecture de la densité optique a été effectuée à 412 nm contre un blanc préparé dans les mêmes conditions.

L'activité de la SOD est calculée en utilisant l'équation suivante :

$$[\text{GPX}] = \text{DO}_{\text{échantillon}} - \text{DO}_{\text{blanc}} / \text{DO}_{\text{blanc}} \times 0.4 / \text{mg de protéines}$$

III.2.6.4.6. Dosage des protéines

La quantification des protéines a été déterminée selon la méthode de **Bradford, (1976)** est une méthode d'analyse spectroscopique utilisée pour mesurer la concentration des protéines en solution. Le principe est basé sur le changement d'absorbance après la fixation d'un colorant, qui se manifeste par le changement de la couleur du Bleu de Coomassie après liaison (complexification) avec les acides aminés aromatiques (tryptophane, tyrosine et phénylalanine) et les résidus hydrophobes des acides aminés présents dans les protéines.

Pour le dosage des protéines, 2.5 ml du réactif BBC a été ajouté à 50 µl de la fraction. L'absorbance a été mesurée à 595 nm après 15 min d'incubation à une température ambiante.

Le BSA a été utilisé comme standard de référence pour l'établissement de la courbe d'étalonnage, il est réalisée en parallèle et dans les mêmes conditions opératoires. La lecture de l'absorbance est effectuée à une longueur d'onde de 595 nm.

III.2.7. Analyse statistique

Les résultats des tests effectués *in vitro* et *in vivo* sont exprimés en moyenne \pm SD. Les valeurs d'IC₅₀ et d'EC₅₀ (concentration inhibitrice à 50 % et concentration effectrice à 50 % respectivement) sont calculées par la méthode de la régression linéaire à partir de la courbe [% inhibition = f (concentrations)].

La comparaison entre le contrôle et les différents tests est effectuée par le test de Student pour les comparaisons simples ou ANOVA univariée suivie du test de Tukey pour les comparaisons multiples en utilisant le logiciel Excel.. Les valeurs de $p \leq 0.05$ sont considérées statistiquement significatives :

$p > 0,05$ = la différence n'est pas significative ns.

$p < 0,05$ = la différence est significative.

$p < 0,01$ = la différence est très significative.

$P < 0,001$ = la différence est hautement significative.

CHAPITRE IV :

RÉSULTATS ET DISCUSSION

Cette étude a pour objectif d'évaluer l'activité antioxydante *in vitro* et de l'effet hépato/néphroprotecteur *in vivo* de l'extrait hydroéthanolique de rhizomes de *Curcuma longa L.* achetée chez un herboriste de la commune de Taher, de la wilaya Jijel.

IV. 1. Rendement d'extraction de *Curcuma longa L.*

L'extrait brut des rhizomes *Curcuma longa L.* a été préparé par macération dans l'éthanol/l'eau (70%, 30%). Après, l'extrait est filtré, évaporé et le rendement est calculé. Le résultat du rendement d'extraction de l'extrait hydroéthanolique de *Curcuma longa L.* est représenté dans le tableau 6 ci-dessous.

Tableau 6. Rendement d'extraction de l'extrait hydroéthanolique de *Curcuma longa L.*

L'échantillon	Poids de l'extrait sec	Poids du matériel végétal	Rendement d'extraction (%)
<i>Curcuma longa L.</i>	10.81 g	120 g	9 %

Le résultat obtenu montre un rendement d'extraction de 9 % par rapport au poids initial de la poudre du rhizome de *Curcuma longa L.* L'extrait obtenu est de couleur orange foncé avec une odeur moyen caractéristique de la plante.

Dans l'étude menée par **Marchi et al., (2022)**, le rendement était de 18,41 %, ce qui est supérieur au rendement que nous avons obtenu, alors que le rendement dans l'étude menée par **Fatima et al., (2021)**, était presque similaire à notre résultat avec un pourcentage estimé de 10,76 %. Les différences dans les rendements d'extraction sont causées par plusieurs facteurs, tels que la méthode et les conditions d'extraction (durée de trempage, température et sélection du solvant). La teneur en composé, le climat, le sol, la saison de récolte, les conditions de stockage, affectent également le rendement d'extraction.

IV 2. Détermination des teneurs en polyphénols, flavonoïdes et en tannins hydrolysables

Les teneurs en polyphénols, en flavonoïdes et en tanins d'extrait hydroéthanolique de *Curcuma longa L.* (HECL) sont représentés dans le tableau 7.

La quantification des polyphénols, a été faite en se référant à la courbe d'étalonnage d'acide gallique réalisée dans les mêmes conditions (Annexe 1), et les résultats sont exprimés en milligramme (mg) équivalent d'acide gallique par gramme (g) de l'extrait HECL (mg EqAG/g E).

La quantification des flavonoïdes, a été faite en se référant à la courbe d'étalonnage de la quercétine réalisée dans les mêmes conditions (Annexe 2), et les résultats sont exprimés en milligramme (mg) équivalent la quercétine par gramme (g) de l'extrait HECL (mg EqQ/g E).

La quantification des tannins hydrolysables, a été faite en se référant à la courbe d'étalonnage d'acide tannique réalisée dans les mêmes conditions (Annexe 3), et les résultats sont exprimés en milligramme (mg) équivalent d'acide tannique par gramme (g) de l'extrait HECL (mg EqAT/g E).

Tableau 7. Teneurs en polyphénols, flavonoïdes et tanins hydrolysables de l'extrait HECL.

	Polyphénols (mg EAG/g de E)	Flavonoïdes (mg EQ/g de E)	Tannins hydrolysables (mg EAT/g de E)
Extrait HECL	123 ± 21.65	276,147± 8.31	314,71± 13.87

Les résultats obtenus montrent que l'extrait hydroéthanolique de *Curcuma longa L.* contient des concentrations élevées en tannins hydrolysables et flavonoïdes à 314,71 ± 13.87 mg EqAT/g et 276,147 ± 8.31 mg EqQ/g respectivement, par rapport au taux des polyphénols 123 ± 21.65 mg EqAG/g. Par conséquent, les rhizomes de *Curcuma longa L.* semble être très riche en flavonoïdes et tannins hydrolysables, qui sont la classe la plus importante de polyphénols.

Concernant les taux de polyphénols et de flavonoïdes, les valeurs de nos résultats sont supérieures à celles rapportées par **Maithilikarpagaselvi et al., (2020)** avec une teneur en polyphénols (71.7 mg EqAG/g) et avec une teneur en flavonoïdes (28.5 mg EqQ/g). Selon **Serairi Beji et al., (2019)**, l'extrait méthanolique contient la plus faible teneur en polyphénols et flavonoïdes (26.35 mg EqAG/g et 12.35 mg EqQ/g respectivement), par rapport aux résultats obtenus dans cette étude.

Les tanins sont d'autres métabolites secondaires végétaux hydrosolubles importants qui auraient des activités astringentes, antioxydantes et antimicrobiennes. Selon l'analyse de la teneur totale en tanins, l'étude réalisée par **Tanvir et al., (2017)** a indiqué que les variétés de curcuma du Bangladesh étudiées sont de très bonnes sources de tanins.

IV .3. Etude *in vitro* de l'activité antioxydante de l'extrait hydroéthanolique de *Curcuma longa* L.

IV 3.1. Evaluation de la capacité antioxydante totale (TAC) de l'extrait hydroéthanolique de *Curcuma longa* L.

La capacité antioxydante totale (TAC) de l'extrait HECL est évaluée par la méthode au phosphomolybdate d'ammonium. Cette méthode est basée sur la réduction de Mo^{+6} en Mo^{+5} de couleur verte par un composé antioxydant, avec une absorption maximale à 695nm.

À partir de l'équation de régression de la courbe d'étalonnage de l'acide ascorbique (Annexe 4), la capacité antioxydante totale de l'extrait HECL est calculée. Les résultats obtenus sont exprimés en mg équivalent d'acide ascorbique par g de l'extrait HECL (mg EqAA/g E) et sont présentés dans la figure 11.

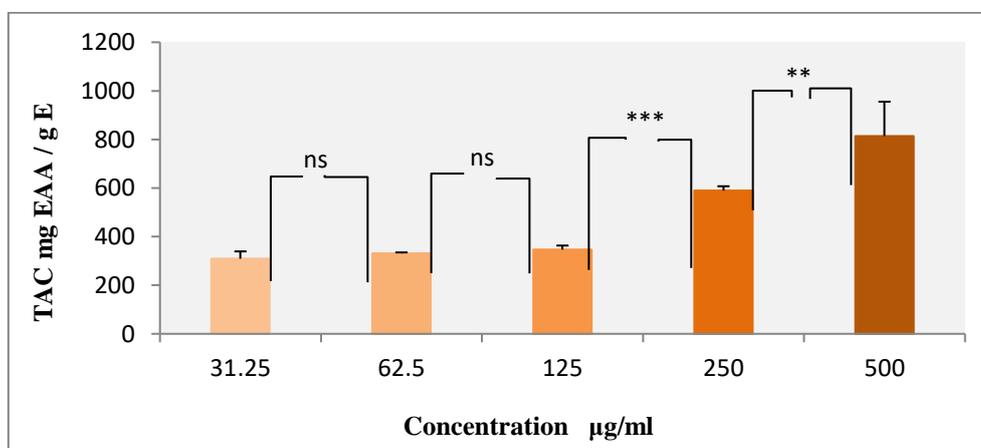


Figure 11. La capacité antioxydante totale (TAC) de l'extrait HECL à différentes concentrations. Les résultats représentent les moyennes \pm SD (n=3). Test Anova suivi de tukey : $p > 0.05$ effet non significatif (ns), $p < 0.01$ effet très significatif (**), $p < 0.001$ effet hautement significatif (***).

D'après ces résultats, l'estimation de la capacité antioxydante totale de l'extrait a donné des valeurs hautement significatives, en sorte, on remarque une augmentation de l'activité antioxydante en termes d'augmentation de la concentration de l'extrait, et quand la concentration est 500 µg/ml, le pouvoir antioxydante a été plus élevé ($813,84 \pm 29,79$ mg

EAA/g E), par rapport à concentration 31,25µg/ml (309,39 ± 31,86 mg EAA/g E) a été le plus bas. L'extrait a montré une capacité antioxydante totale élevée.

Ce résultat peut être due à la présence de composés phytochimiques tels que les polyphénols, les flavonoïdes, les tanins hydrolysables. L'étude d'Entonu, (2022) a montré des résultats cohérents avec les nôtres, bien qu'il s'agisse d'un extrait de butanol de *Curcuma longa*.

IV .3.2. Evaluation de l'effet scavenger

IV .3.2.1. Effet de piégeage du radical DPPH° de l'extrait hydroéthanolique de *Curcuma longa* L.

Le test DPPH est basé sur des antioxydants qui donnent des électrons pour réduire les radicaux DPPH. Cette réaction s'accompagne d'un changement de couleur du DPPH mesuré à 517 nm du violet au jaune, changement de couleur qui sert d'indicateur de l'activité antioxydante. (Munteanu et Apetrei, 2021).

L'activité antioxydante par la méthode DPPH est souvent rapportée comme IC50 (figure 13). L'IC50 est définie comme la concentration efficace d'antioxydant nécessaire pour réduire la concentration initiale de DPPH de 50 % (Munteanu et Apetrei, 2021). La figure ci-dessous représente le pourcentage de d'inhibition de DPPH par l'extrait HECL (figure 12).

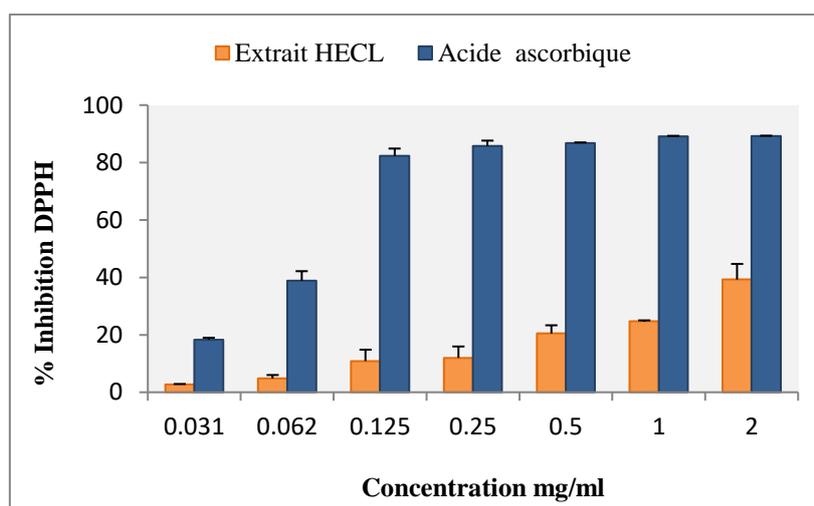


Figure 12. Evaluation de l'activité anti-radicalaire de l'extrait HECL à différentes concentrations contre le DPPH°. Les résultats représentent les moyennes ± SD (n=3).

À partir de la figure 12, l'inhibition des radicaux libres par l'extrait hydrométhanolique de *Curcuma longa* à diverses concentrations peut être déterminée. L'extrait HECL a montré une

inhibition moindre des radicaux libres que l'acide ascorbique témoin positif pris pour le test DPPH des radicaux libres piégeurs. On remarque une augmentation proportionnelle du pourcentage d'inhibition en fonctions des concentrations (0.031 ; 0.062 ; 0.125 ; 0.25 ; 0.5 ; 1 et 2 mg/ml) de $18,33 \pm 0,65$ % à $89,11 \pm 0,1$ % pour l'acide ascorbique contre $2,75 \pm 0,12$ % à $39,26 \pm 5,42$ % pour l'extrait HECL.

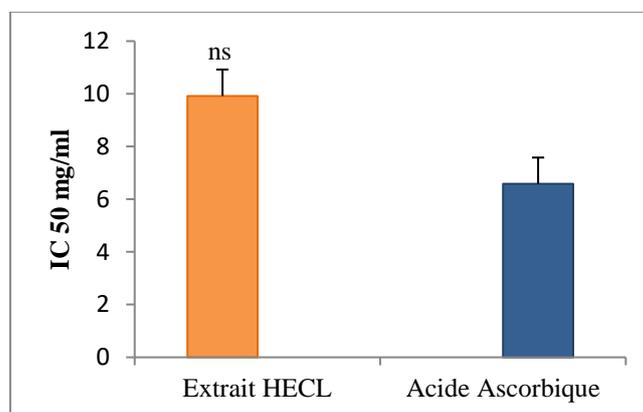


Figure 13. IC₅₀ de l'extrait HECL et de l'acide ascorbique contre le radical libre DPPH°. Les résultats représentent les moyennes \pm SD, ($p > 0.05$) différence non significative ns.

À partir de la figure 13, l'extrait HECL avec IC₅₀ de $9,92 \pm 12,76$ mg/ml exerce une activité inhibitrice importante à celle de l'acide ascorbique dont IC₅₀ était égale à $6,58 \pm 29,02$ mg/ml. Nos résultats montrent également que l'extrait HECL présente un effet scavenger des ROS. L'extrait hydroéthanolique de *Curcuma longa* piège le radical DPPH. On compare nos résultats avec celles de **Quirós-Fallas et al., (2022)** de deux extrait du *Curcuma longa* à Costa Rica presque la même valeur. Ces résultats sont également cohérents avec les travaux de **Choi, (2009)** où la valeur IC₅₀ de la fraction acétate d'éthyle de l'extrait méthanolique de *Curcuma longa* a été estimée à $9,86$ µg/ml.

Les composés phénoliques se trouvent dans les plantes et ont divers effets biologiques, notamment une activité antioxydante. Les composés phénoliques contenant un ou plusieurs cycles aromatiques portant un ou plusieurs groupes hydroxyle peuvent éteindre les radicaux libres en formant des radicaux phénoxye stabilisés par résonance et ont ainsi des propriétés rédox **Choi, (2009)**. De cette étude, nous pouvons savoir que l'activité antioxydante de *Curcuma longa* L. était due à la présence de composants qui pourraient être des curcuminoïdes, des composants phénoliques de *Curcuma longa* L. Parmi ces curcuminoïdes, la curcumine, avec ses propriétés anti-inflammatoires et antioxydantes prouvées, avait la plus

forte activité. Il a été démontré qu'il est un puissant éliminateur d'une variété de ROS, notamment les radicaux hydroxyles et les radicaux NO₂ Choi, (2009).

IV.3.2.2. Effet de piégeage des radicaux d'hydroxyles (OH°) de l'extrait hydroéthanolique de *Curcuma longa L.*

Le radical hydroxyle (OH°) est un type de radical libre avec les propriétés chimiques les plus actives, les variations de l'activité antioxydante de l'extrait HECL et de l'acide ascorbique à différentes concentrations contre les radicaux hydroxyles (OH°) sont représentées dans la figure 14, aussi l'activité antioxydante est rapportée comme IC₅₀ qui représente dans la figure 15.

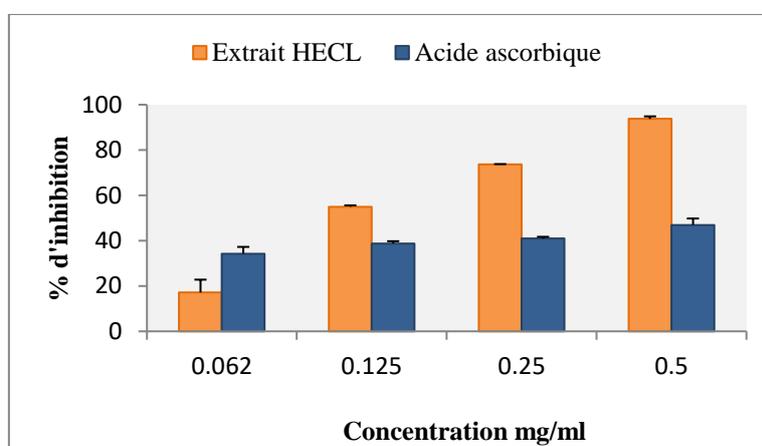


Figure 14. Pourcentage de l'inhibition de l'extrait HECL et de l'acide ascorbique à différentes concentrations contre les radicaux hydroxyles (OH°). Les résultats représentent les moyennes \pm SD (n=3).

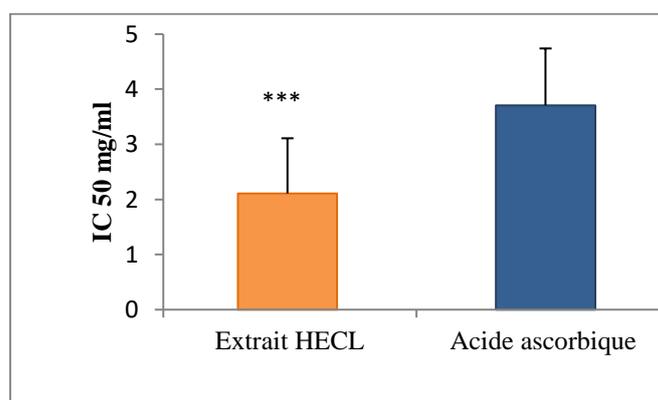


Figure 15. IC₅₀ de l'extrait HECL et de l'acide ascorbique contre le radical OH°. Les résultats représentent les moyennes \pm SD, *** (P < 0,001 différence hautement significative).

À partir de la figure 14, l'inhibition des radicaux libres par l'extrait hydrométhanolique de *Curcuma longa* à diverses concentrations peut être déterminée. L'extrait HECL a montré une plus grande inhibition des radicaux hydroxyles (OH°) que l'acide ascorbique témoin positif. On remarque une augmentation proportionnelle du pourcentage d'inhibition en fonction des concentrations (0.062 ; 0.125 ; 0.25 et 0.5 mg/ml) de $34,26 \pm 3,002 \%$ à $46,96 \pm 2,82 \%$ pour l'acide ascorbique contre $17,16 \pm 5,65 \%$ à $93,76 \pm 1,09 \%$ pour l'extrait HECL.

À partir de la figure 15, l'extrait HECL avec IC_{50} de $2,11 \pm 2,26$ mg/ml exerce une activité inhibitrice hautement significative importante à celle de l'acide ascorbique dont IC_{50} égale à $3,71 \pm 1,03$ mg/ml. Nos résultats montrent également que l'extrait HECL présente un effet scavenger des ROS. L'extrait hydroéthanolique de *Curcuma longa* piège le radical OH° et l'étude de **Bisset et al., (2021)** l'a également prouvé. Aussi, l'étude de **Borra et al., (2014)** indique que la curcumine a la capacité de protéger les biomolécules telles que les protéines, les lipides et l'ADN de l'oxydation des radicaux hydroxyles. Les résultats démontrent que l'exposition à l' OH° dans le sérum et le plasma constitue un bon modèle expérimental pour étudier la toxicité induite par les ROS et évaluer les effets protecteurs de divers agents.

IV .3.2.3. L'effet de piégeage de l'anion superoxyde ($\text{O}_2^{\circ-}$) de l'extrait hydroéthanolique de *Curcuma longa* L.

Les résultats de l'activité antioxydante de l'extrait HECL et de l'acide ascorbique à différentes concentrations contre l'anion superoxyde ($\text{O}_2^{\circ-}$) sont représentés dans les figures 16 et 17.

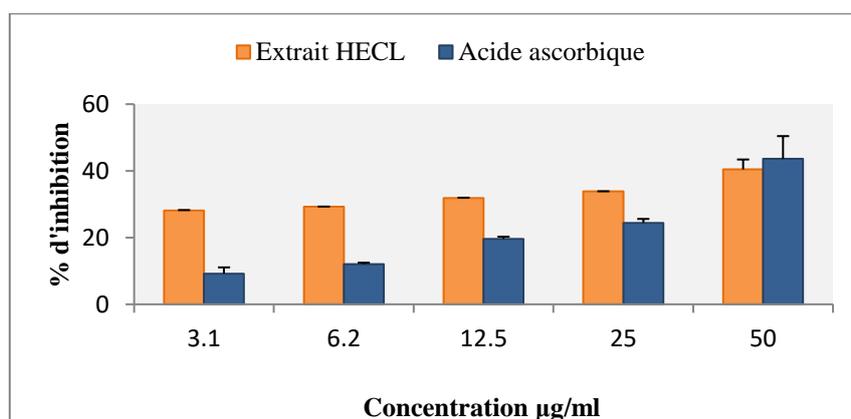


Figure 16. Pourcentage de l'activité antioxydante de l'extrait HECL et de l'acide ascorbique à différentes concentrations contre l'anion superoxyde ($\text{O}_2^{\circ-}$). Les résultats représentent les moyennes \pm SD (n=3).

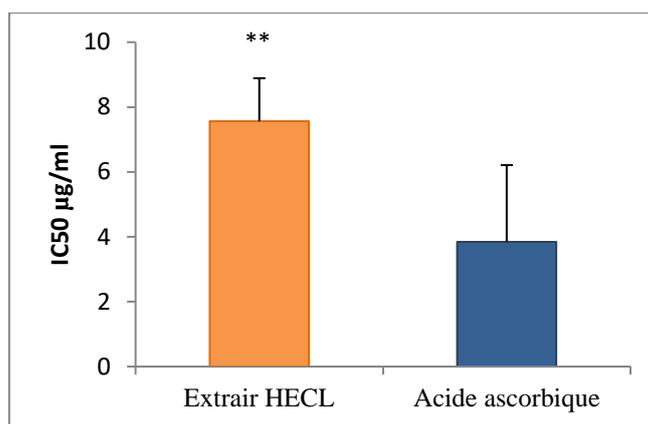


Figure 17. IC50 de l'extrait HECL et de l'acide ascorbique contre le radical $O_2^{\circ -}$. Les résultats représentent les moyennes \pm SD, ** (P < 0,01 différence très significative).

À partir de la figure 16, l'inhibition des radicaux libres par l'extrait hydroéthanolique de *Curcuma longa* à diverses concentrations peut être déterminée. L'extrait HECL a montré une plus grande inhibition l'anion superoxyde ($O_2^{\circ -}$) que l'acide ascorbique témoin positif. On remarque une augmentation proportionnelle du pourcentage d'inhibition en fonctions des concentrations (0.062 ; 0.125 ; 0.25 et 0.5 mg/ml) de 9.18 ± 1.89 % à 43.62 ± 6.8 % pour l'acide ascorbique contre $28,16 \pm 0.09$ % à 40.43 ± 2.98 % pour l'extrait HECL.

L'effet scavenger du radical $O_2^{\circ -}$ a été estimé en fonction de la concentration de l'extrait HECL. Les résultats obtenus montrent que l'extrait HECL est un piègeur du radical $O_2^{\circ -}$ d'une manière dose-dépendante avec une IC50 de l'ordre de 7.56 ± 1.33 µg/ml. Les anions superoxydes ont la capacité de produire divers types de radicaux libres et d'agents oxydants toxiques pour le matériel biologique et leurs effets peuvent être intensifiés. Le piégeage de l'anion superoxyde est effectué en grande partie par les flavonoïdes (Mahalakshmi et al., 2019). À une concentration de 60 µg/mL, l'activité maximale de piégeage des radicaux superoxydes de la fraction curcumine était de $57,01 \pm 0,17$ %. La concentration inhibitrice (IC50) s'est avérée être de 46,91 µg/mL avec l'acide ascorbique standard (IC50 = 9,65 µg/mL de concentration) (Mahalakshmi et al., 2019).

IV.3.2.4. Inhibition du radical ABTS $^{+ \cdot}$ par l'extrait hydroéthanolique de *Curcuma longa* L.

La méthode de piégeage des radicaux ABTS $^{+ \cdot}$ est basée sur la diminution du cation radical préformé ABTS $^{+ \cdot}$ par l'ajout d'un antioxydant. L'étendue de la décoloration du chromophore ABTS $^{+ \cdot}$, évaluée à l'aide d'un spectrophotomètre à 734 nm, donne la mesure de l'activité antioxydante de l'extrait. Les résultats d'inhibition du radical cationique ABTS $^{+ \cdot}$ en

fonction des différentes concentrations d'extraits HECL sont représentés dans les figures 18 et l'activité antioxydante par la méthode ABTS⁺ est rapportée comme IC₅₀ (figure 19).

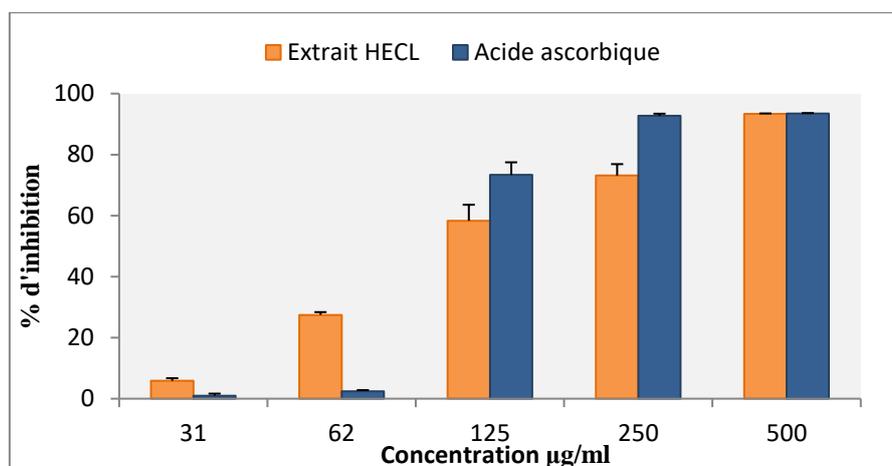


Figure 18. Activité antioxydant contre ABTS⁺ du l'extrait HECL et l'acide ascorbique à différente concentration. Les résultats représentent les moyennes \pm SD (n=3).

Les résultats ont montré que l'extrait hydroéthanolique de *Curcuma longa L.* a une activité antioxydante dépendante de la concentration. Il a donné un effet d'inhibition de l'ABTS⁺ réductase pour atteindre une moyenne de $93,44 \pm 0,18\%$ à une concentration de 500 µg/ml. Ces résultats concordent avec ceux obtenus dans l'étude d'Abbas et al., (2022), où l'activité antioxydante de l'extrait éthanolique de *Curcuma longa* atteint $80,2 \pm 1,30$ à une concentration de 500 µg/ml.

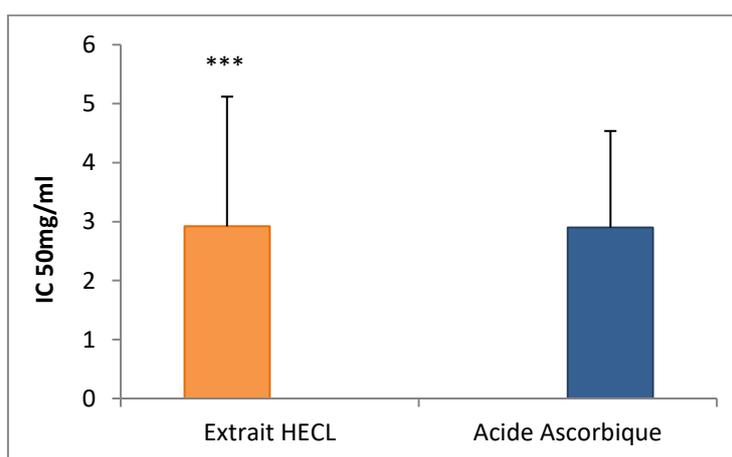


Figure 19. IC₅₀ de l'extrait HECL et de l'acide ascorbique contre le radical ABTS⁺. Les résultats représentent les moyennes \pm SD, *** (p < 0,001) différence hautement significative.

L'extrait HECL possède un fort pouvoir de piégeage du radical ABTS⁺ avec une IC₅₀ hautement significative égale à $2,92 \pm 2,19$ µg/ml (p < 0,001) à celle de l'acide

ascorbique ($2,9 \pm 1,63 \mu\text{g/ml}$). La capacité de piégeage d'ABTS^{o+} d'extrait de *Curcuma longa* est due à sa richesse en composants bioactifs, il existe une corrélation positive entre l'activité antioxydant et les taux de polyphénols et flavonoïdes. Ce résultat était meilleur que celui obtenu dans l'étude menée par **Lekshmi et al., 2014**, car parmi les extraits de curcuma étudiés, l'extrait à l'acétate d'éthyle a montré une capacité de piégeage des radicaux ABTS avec une valeur de $7,78 \mu\text{g/ml}$, suivi de l'extrait au méthanol et à l'eau.

IV. 3.3. Effet de pouvoir réducteur (FRAP) de l'extrait hydroéthanolique de *Curcuma longa*

En plus d'évaluer les propriétés antioxydantes de l'extrait HECL, un autre test appelé test FRAP a été utilisé pour évaluer les propriétés réductrices associées à la présence de composés leur action en cassant la chaîne radicalaire via le don d'un atome d'hydrogène.

Le test FRAP est une méthode basée sur le transfert d'un seul électron qui mesure la réduction des complexes d'ions ferriques (Fe^{3+}) en complexes de ferreux bleu foncé (Fe^{2+}) au moyen des antioxydants dans un environnement acide. L'activité antioxydante est mesurée comme une augmentation de l'absorbance à 593 nm. (**Munteanu et Apetrei., 2021**). Les résultats des pouvoirs réducteurs de l'extrait HECL et de l'acide ascorbique à différentes concentrations, sont représentés dans la figure 20.

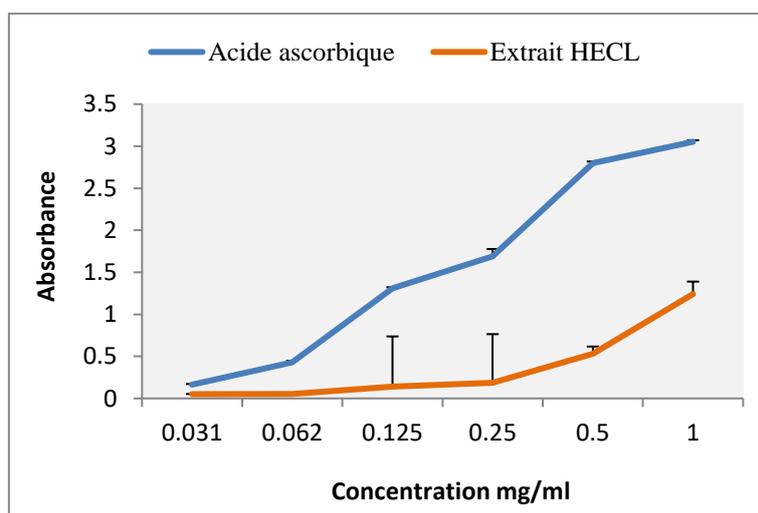


Figure 20. Pouvoir réducteur (FRAP) de l'extrait HECL et l'acide ascorbique à différentes concentrations. Les résultats représentent les moyennes \pm SD.

L'activité antioxydante par la méthode FRAP est souvent rapportée comme EC50 (figure 21).

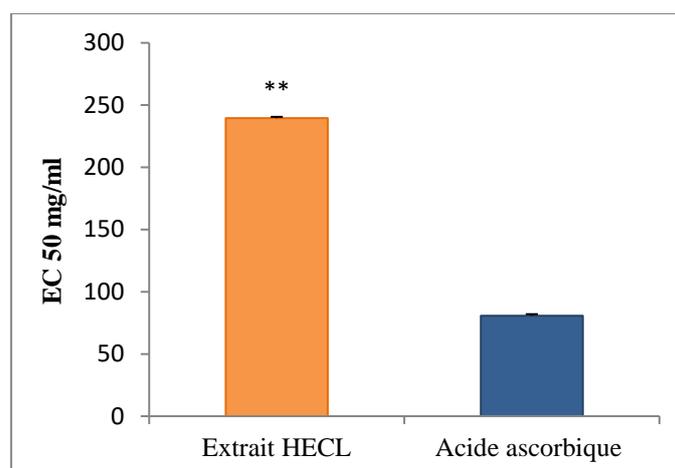


Figure 21. EC50 de l'extrait HECL et de l'acide ascorbique contre le FRAP. Les résultats représentent les moyennes \pm SD, ** ($p < 0,01$) différence très significative.

Selon la figure 20 et 21, les résultats montrent que le pouvoir réducteur du fer est proportionnel à l'augmentation de la concentration d'extrait HECL avec EC de $239,52 \pm 0,46$ mg/ml exerce une activité effectrice très significative à celle de l'acide ascorbique dont EC50 était égale à $80,8 \pm 1,18$ mg/ml. Les résultats de l'étude de **Tanvir et al., (2017)** montrent également l'effet de pouvoir réducteur de l'extrait éthanolique de *Curcuma longa*. L'étude de **Maithilikarpagaselvi et al., (2020)** a également confirmé que l'extrait éthanolique de *Curcuma longa* présentait une activité antioxydante significativement ($P < 0,05$) plus élevée ($463,3 \pm 36,2 \mu\text{M Fe(II)/g}$) par rapport au méthanol ($346,53 \pm 25,75 \mu\text{M Fe(II)/g}$) et à l'extrait d'acétate. $408,7 \pm 53,1 \mu\text{mol Fe(II)/g}$ d'extrait.

IV. 3.4. Effet chélation du fer ferreux de l'extrait hydroéthanolique de *Curcuma longa L.*

Ce test permet de mettre en évidence la capacité chélatrice de l'extrait HECL. Les résultats de pourcentage de chélation l'extrait HECL et de l'EDTA à différentes concentrations, sont représentés dans la figure 22. L'activité antioxydante de cette méthode est rapportée comme EC50 (figure 23).

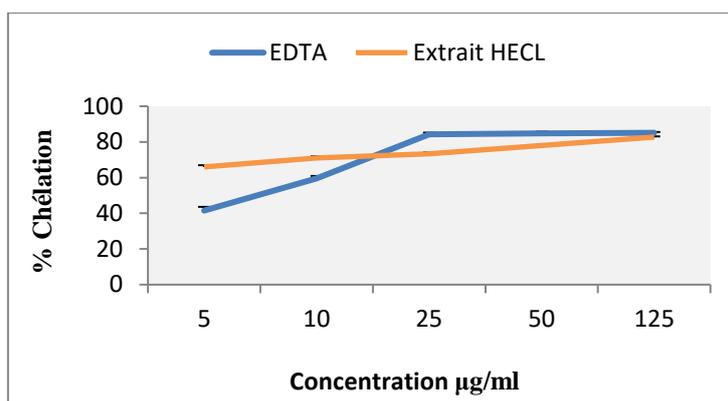


Figure 22. Pourcentage de chélation du fer de l'extrait HECL et l'EDTA à différentes concentration. Les résultats représentent les moyennes \pm SD.

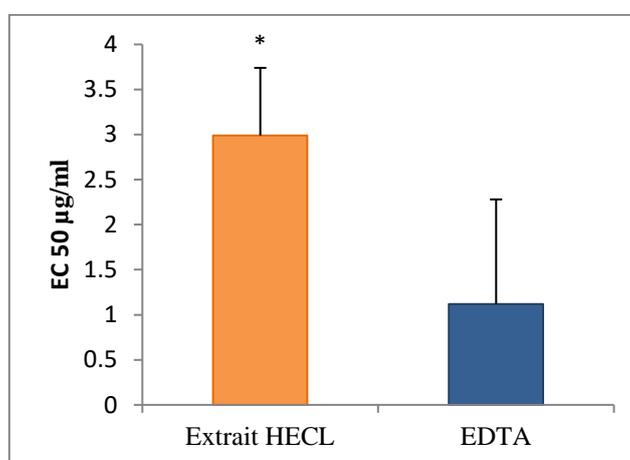


Figure 23. EC₅₀ de l'extrait HECL et de l'acide ascorbique contre le chélation de fer. Les résultats représentent les moyennes \pm SD, * (p < 0.05) différence significative.

D'après nos résultats, on remarque que la capacité de l'extrait HECL à réduire les ions Fe^{3+} d'une manière concentration-dépendante ; c'est-à-dire que la capacité de réduction de fer est proportionnelle à l'augmentation de la concentration d'extrait, dans la concentration 5µg/ml le pourcentage de chélation était de l'ordre de 65.99% et dans la concentration 125µg/ml le pourcentage de chélation était de l'ordre de 82.71 %. La EC₅₀ de l'extrait HECL égale à 2.99 µg/ml (significative) été supérieure à d'EDTA (1.12µg/ml).

IV.4.Evaluation de l'effet hépato/néphroprotecteur de l'extrait hydroéthanolique de *Curcuma longa L. in vivo*

Après une durée spécifique de traitement par le taxotère et l'extrait HECL, les rats ont été sacrifiés et le sang a été exploité pour examiner les paramètres sanguins du foie et des reins pour l'examen des antioxydants *in vivo*. En plus d'utiliser des tissus hépatiques et rénaux pour l'étude histopathologie.

IV.4.1 .Effet sur les paramètres sanguins

IV.4.1. 1.Variation des paramètres hématologiques (FNS)

Les résultats obtenus du FNS des 04 lots des rats sont représentés dans le tableau 8. Le système hémopoïétique est également la cible de la toxicité du taxotère. Nos résultats ont montré qu'il y avait une anémie, une diminution du nombre d'érythrocytes, des concentrations d'hémoglobine, hématocrite et du globule blanc (GB) et le nombre des plaquettes chez les rats traité par taxotère, et une augmentation de VGM, TGMV et CCMV par rapport au témoin. Par contre chez les rats prétraités par l'extrait HECL seul ou avec Taxotère on remarque une amélioration dans le nombre du GB, des plaquettes, hématocrite, hémoglobine et du globule rouges (GR). Ces résultats concordent avec l'étude de **Hossen et al., (2017)** pour faire du *curcuma longa* une arme alternative potentielle contre l'anémie.

Tableau 8. La formule de numération sanguine des rats des différents groupes. Les résultats ont été exprimés en moyennes \pm SD (n=6). Test (ANOVA), suivi de Tukey. ns ($P > 0.5$), * ($p < 0.05$), ** ($p < 0.01$), *** ($p < 0.001$); * comparaison avec le témoin; # comparaison avec le taxotère; çç comparaison avec l'extrait HECL.

Group	GB	GR	Hémoglobine	Hématocrite	VGM	TGMV	CCMV	Plaquette
Témoin	5.77	9.05	14.33	46.4	51.16	16	31.26	1177
	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
Taxotère	4.56	8.75	13.6	41.3	52.13	16.26	31.73	603
	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
Extrait HECL	5.46	9.21	16.3	47.6	51.33	16.5	32.23	956
	\pm	\pm	\pm	6 \pm	\pm	\pm	\pm	\pm
Taxotère+ Extrait HECL	Ns	Ns	***	Ns	Ns	*	*	**
	#	ns	#	##	ns	Ns	ns	###
Taxotère+ Extrait HECL	5.47	8.93	15.5	45.13	51.53	16.56	31.83	795
	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm	\pm
Extrait HECL	Ns	Ns	**	Ns	Ns	*	Ns	***
	Ns	Ns	###	#	Ns	Ns	Ns	#
	ns	ns	çç	ns	ns	Ns	çç	ÇÇ

IV.4.1.2. Variation des paramètres biochimique hépatique

Pour examiner le rôle de l'extrait HECL dans l'hépatotoxicité causée par taxotère chez les rats, nous avons examiné l'activité des enzymes Aspartate Amino Transférase (ASAT) et Alanine Amino Transférase (ALAT). La figure 24 représente l'activité enzymatique de ASAT et ALAT après le traitement par le taxotère seul, l'extrait HECL et le taxotère en association avec l'extrait HECL.

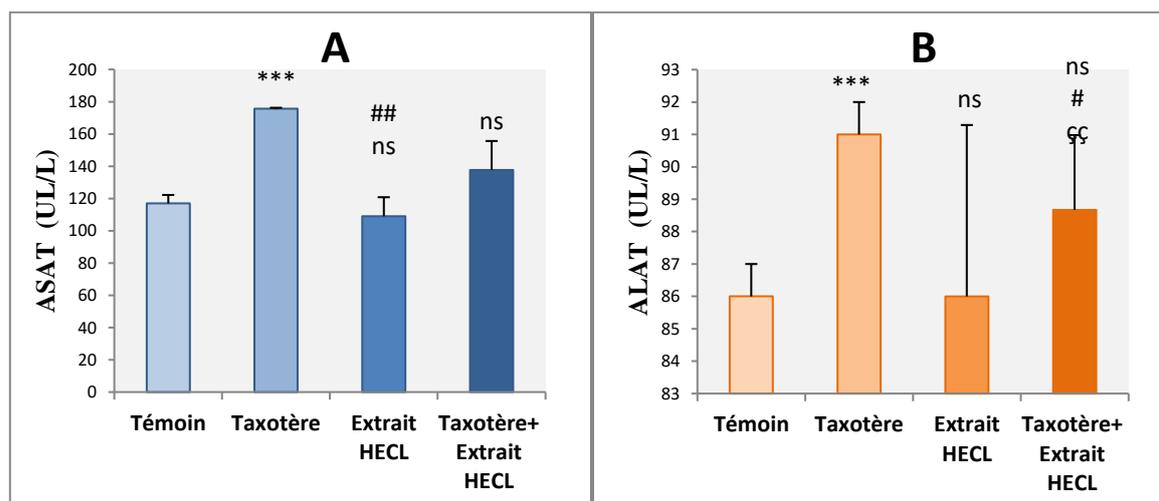


Figure 24. Effets de l'extrait HECL sur les biomarqueurs sériques du foie ASAT (A) et ALAT (B) après traitées par le taxotère seul, l'extrait HECL et le taxotère en association avec l'extrait HECL. Les résultats ont été exprimés en moyennes \pm écart-type (n=6). Les données expérimentales ont été analysées en utilisant Analyse de la variance (ANOVA), suivi du test de Tukey. Les résultats ont été considérés comme : ns ($P > 0.5$), * ($p < 0.05$), ** ($p < 0.01$), *** ($p < 0.001$) comparaison avec le témoin ; # comparaison avec le taxotère ; ç comparaison avec l'extrait HECL.

D'après les résultats obtenus, nous constatons une augmentation de l'activité de chacun des ASAT et ALAT dans le sérum sanguin dans le groupe taxotère par rapport au groupe témoin, ce qui reflète l'apparition de lésions hépatiques causées par l'effet toxique de taxotère. L'activité ASAT et ALAT augmentant taxotère a été significativement réduite en présence de l'extrait HECL et ici, il apparaît que l'extrait HECL a empêché cette augmentation. Et nos résultats cohérents avec les résultats de l'étude menée par **Lee et al., (2017)** sur l'hépatotoxicité induite par tétrachlorure de carbone (CCl_4). Alors que l'activité sérique de l'ASAT et ALAT a augmenté dans le groupe CCl_4 par rapport au groupe témoin. L'activité ASAT et ALAT augmentée par CCl_4 a diminué de manière significative en présence d'extrait de Curcuma ou de curcumine.

Mohammed et al., (2009) ont signalé qu'une dose unique de doxorubicin (7,5 mg/kg) pouvait induire une hépatotoxicité accompagnée d'élévations sériques de l'ALAT et de l'ASAT. Le prétraitement de l'extrait de *Curcuma longa L.* pourrait restaurer de manière significative les niveaux d'ALAT et d'ASAT et prévenir l'hépatotoxicité de la doxorubicin. **Fetoni et al., (2014)** ont découvert que la dose de 200 mg/kg de curcumine n'avait non seulement aucun effet toxique sur le foie de l'animal traité, mais atténuait également l'hépatotoxicité induite par la doxorubicin.

IV.4.1.3. Variation des paramètres biochimiques rénaux

Pour examiner le rôle de l'extrait HECL dans néphrotoxicité causée par taxotère chez les rats, nous avons examiné les taux d'urée et de créatinine. La figure 25 représente les taux d'urée et de créatinine après traitées par le taxotère seul, l'extrait HECL et le taxotère en association avec l'extrait HECL.

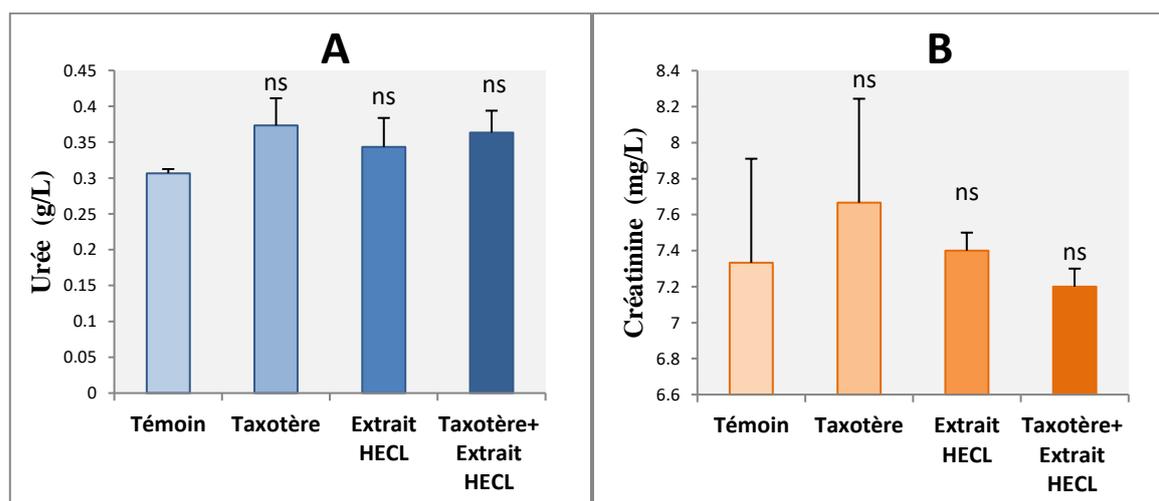


Figure 25. Effets de l'extrait HECL sur les biomarqueurs du rein, après traitement par le taxotère seul, l'extrait HECL et le taxotère en association avec l'extrait HECL. (A) Urée et (B) Créatinine. Les résultats ont été exprimés en moyennes \pm écart-type (n=6). Les données expérimentales ont été analysées en utilisant l'ANOVA, suivi du test de Tukey. Les résultats ont été considérés comme : ns ($P > 0.5$).

D'après les résultats obtenus, nous constatons une augmentation des taux d'urée et de créatinine dans le sérum sanguin dans le groupe taxotère par rapport au groupe témoin, ce qui reflète généralement un problème avec les reins, comme un mauvais fonctionnement ou une insuffisance rénale causées par l'effet toxique de taxotère. La chimiothérapie provoque souvent des lésions rénales en raison de dommages à la structure et à la fonction rénale (**Zhou**

et al., 2011). Par exemple, le cisplatine augmente les niveaux de créatinine et d'urée sanguine et provoque un gonflement des cellules tubulaires proximales avec vacuolisation cytoplasmique et nécrose (**Ortega-Domínguez et al., 2017**).

Les taux d'urée et de créatinine augmentant taxotère ont été réduits en présence de l'extrait HECL surtout la créatinine et ici, il apparaît que l'extrait HECL a empêché cette augmentation. Et nos résultats étaient cohérents avec les résultats de l'étude menée par **Hashish et al., (2016)**. Aussi, Les résultats expérimentaux de **Zhou et al., (2011)** ont montré que la mitomycine (MMC), un médicament chimiothérapeutique, augmentait de manière dose-dépendante les taux de créatinine et d'urée sanguine chez la souris, ce qui indique que la MMC peut provoquer de graves lésions rénales. Après l'administration de curcumine, les niveaux de créatinine et d'urée sanguine sont revenus aux niveaux de contrôle. Les anomalies étaient moins prononcées dans le groupe de traitement combiné curcumine et cisplatine, démontrant clairement la puissante activité de la curcumine dans la prévention de ces anomalies mitochondriales (**Zhou et al., 2011**).

IV.4 .2Effet du *Curcuma longa L.* sur le statut des marqueurs du stress oxydant

Le stress oxydatif est associé à une diminution de la bio activité des défenses antioxydantes contre les radicaux libres. En d'autres termes, un déséquilibre entre la génération de radicaux libres et les antioxydants. Le système de défense antioxydant comprend divers facteurs tels que les antioxydante enzymatiques et non enzymatiques. Le statut des différents marqueurs a été évalué dans le cas de l'hépto/néphrotoxicité induit par taxotère au niveau de l'homogénat du foie et rein.

IV.4.2.1.Effet sur le taux de malondialdéhyde (MDA)

La mesure de taux de malondialdéhyde a longtemps été utilisée comme marqueur de peroxydation lipidique dans les études liées au stress oxydatif, en particulier dans les études axées sur les plantes (**Morales et Munné-Bosch, 2019**). Les variations des taux de MDA du tissu hépatique et rénal des rats après traitées par le taxotère seul, l'extrait HECL et le taxotère en association avec l'extrait HECL est représentée dans la figure 26.

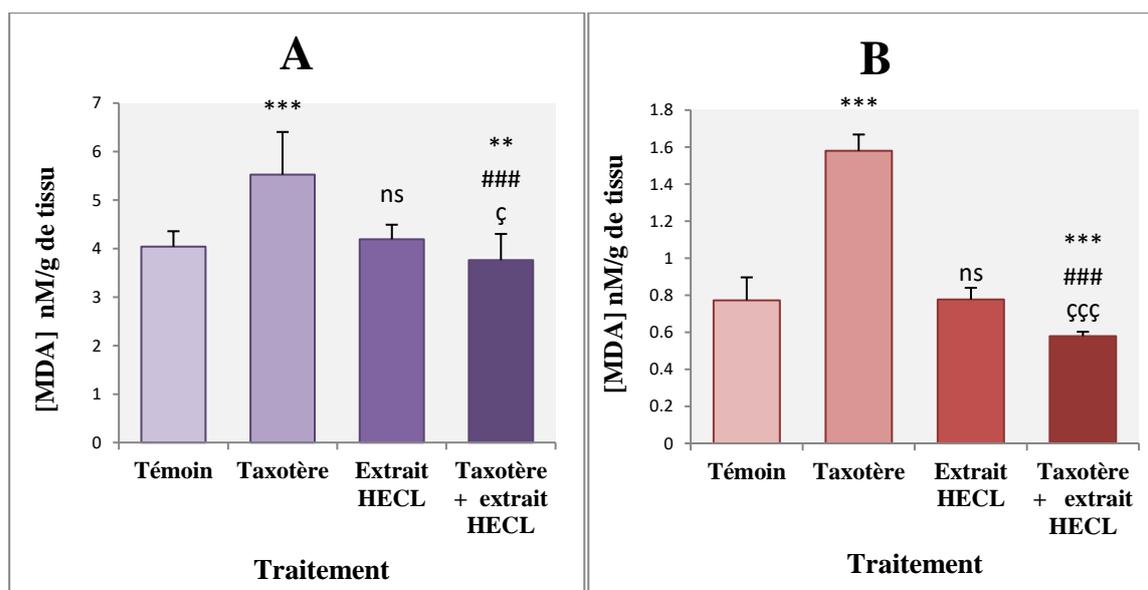


Figure 26. Variation de taux de MDA du tissu hépatique (A) et rénal (B) après traitées par le taxotère seul, l'extrait HECL et le taxotère en association avec l'extrait HECL. Les résultats ont été exprimés en moyennes \pm écart-type (n=6). Les données expérimentales ont été analysées en utilisant Analyse de la variance (ANOVA), suivi du test de Tukey. Les résultats ont été considérés comme : ns ($P > 0.5$), * ($p < 0.05$), ** ($p < 0.01$), *** ($p < 0.001$) comparaison avec le témoin ; # comparaison avec le taxotère ; ç comparaison avec l'extrait HECL.

Pour le foie, Les résultats montrent une augmentation du taux de MDA chez les animaux traités par le taxotère (5.525 ± 0.87 mM/g) par rapport groupe de témoin (4.04 ± 0.31 mM/g) et cela est dû à la survenue de stress oxydatif chez les rats traités avec taxotère, selon **Haro Girón et al., (2023)**, l'accumulation de niveaux de MDA entraîne une augmentation de la peroxydation des lipides et la production de radicaux libres. Cependant, le prétraitement des rats par l'extrait HECL seule ou en association avec le taxotère montrent une diminution de taux de MDA (4.192 ± 0.030 mM/g) et (3.762 ± 0.53 mM/g) respectivement par rapport groupe de taxotère, cela indique que l'extrait HECL a la capacité d'abaisser le niveau de MDA et aide ainsi à prévenir l'apparition du stress oxydatif. Les résultats de l'étude menée par **Karamalakova et al., (2019)** ont confirmé les résultats que nous avons obtenus.

Pour les reins, les résultats semblent similaires à ceux du foie, différant par les taux de MDA, et les résultats d'une étude menée par **Mohebbati et al., (2016)** ont confirmé ces résultats, alors que les effets antioxydants du *Curcuma longa L.* sont attribués à la présence de curcumine. La curcumine est capable d'inhiber la peroxydation des lipides dans les microsomes rénaux et les mitochondries.

IV.4.2.2.Effet sur le taux de glutathion (GSH)

Les variations des taux de glutathion du tissu hépatique et rénal de rat après traitées par le taxotère seul, l'extrait HECL et le taxotère en association avec l'extrait HECL est représentée dans la figure 27.

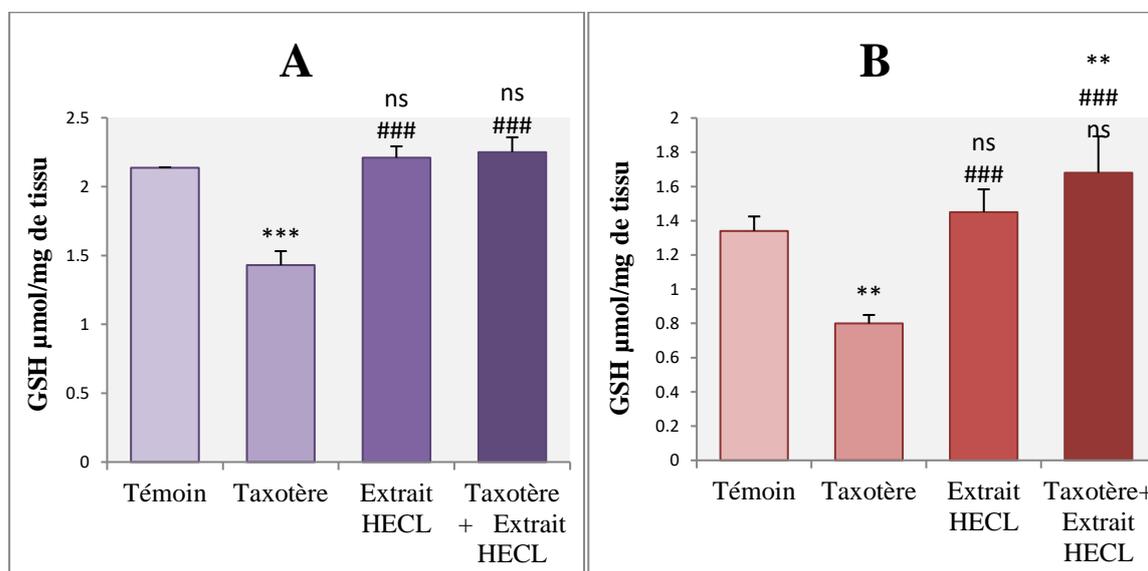


Figure 27. Variation de taux de GSH du tissu hépatique (A) et rénal (B) après traitées par le taxotère seul, l'extrait HECL et le taxotère en association avec l'extrait HECL. Les résultats ont été exprimés en moyennes \pm écart-type (n=6). Les données expérimentales ont été analysées en utilisant Analyse de la variance (ANOVA), suivi du test de Tukey. Les résultats ont été considérés comme : ns ($P > 0.5$), * ($p < 0.05$), ** ($p < 0.01$), *** ($p < 0.001$) comparaison avec le témoin ; # comparaison avec le taxotère ; ç comparaison avec l'extrait HECL .

D'après nos résultats de foie, les rats traités par taxotère subissent une diminution du taux de GSH ($1.43\mu\text{mol/mg}$) par rapport aux rats témoins. Alors que le taux de GSH augmente chez les rats ayant reçu l'extrait HECL seule ($2.21\mu\text{mol/mg}$), ce qui est aussi observé chez les rats prétraités par l'extrait HECL et en association avec le taxotère ($2.25\mu\text{mol/mg}$). Dans les reins, les résultats montrent que les rats traités par taxotère subissent aussi une diminution du taux de GSH ($0.8\mu\text{mol/mg}$) par rapport aux témoins et le taux de GSH augmente chez les rats ayant reçu l'extrait HECL seule ($1.45\mu\text{mol/mg}$) et chez les rats prétraités par l'extrait HECL et en association avec le taxotère ($1.68\mu\text{mol/mg}$).

Le glutathion est un antioxydant non enzymatique a un rôle dans la détoxification cellulaire, après le traitement par Taxotère la concentration des ROS est augmenté ce qui provoque une diminution de taux de GSH, le prétraitement par l'extrait HECL augmente d'une manière significative le taux de GSH. Selon **Hashish et al., (2016)** le niveau de GSH a

également diminué après que les rats ont été exposés à la toxicité du cuivre, mais grâce à la curcumine, le niveau de GSH a été affecté par une augmentation.

IV.4.2.3.Effet sur l'activité enzymatique du catalase (CAT)

L'activité enzymatique de la catalase (CAT) est basée sur le peroxyde d'hydrogène (H₂O₂). Les variations de l'activité enzymatique du catalase du tissu hépatique et rénal de rat après traitées par le taxotère seul, l'extrait HECL et le taxotère en association avec l'extrait HECL est représentée dans la figure 28.

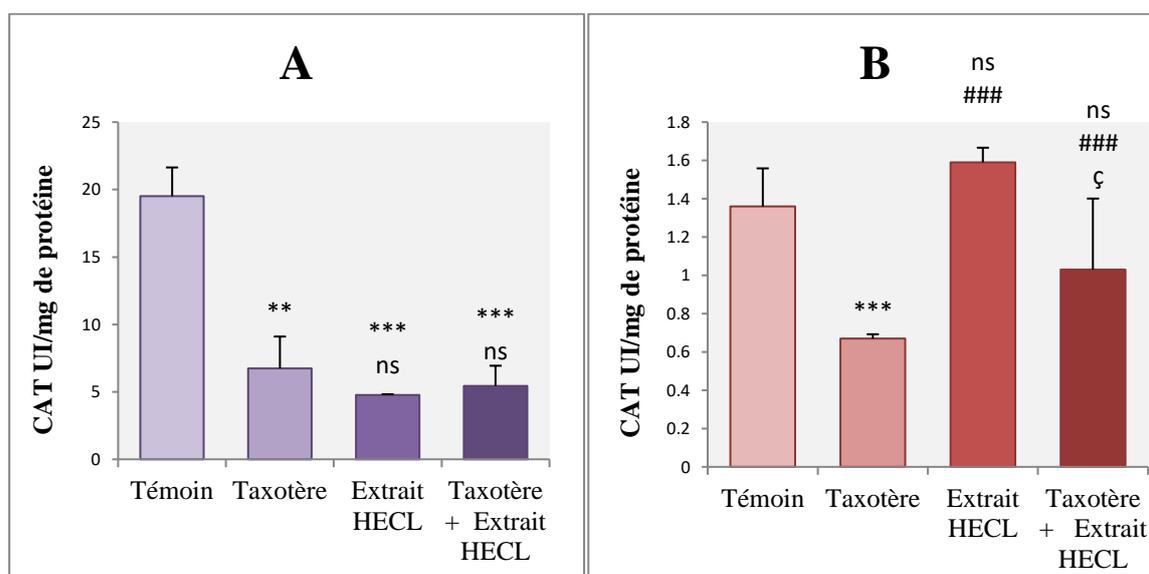


Figure 28. Variation de l'activité enzymatique du CAT du tissu hépatique (A) et rénal (B) après traitées par le taxotère seul, l'extrait HECL et le taxotère en association avec l'extrait HECL. Les résultats ont été exprimés en moyennes \pm écart-type (n=6). Les données expérimentales ont été analysées en utilisant Analyse de la variance (ANOVA), suivi du test de Tukey. Les résultats ont été considérés comme : ns (P > 0.5), * (p < 0.05), ** (p < 0.01), *** (p < 0.001) comparaison avec le témoin ; # comparaison avec le taxotère ; ç comparaison avec l'extrait HECL.

D'après les résultats de rein, nous avons remarqué que l'administration de taxotère induit une diminution hautement significative du taux de CAT (0.67UI/mg de protéine) par rapport au groupe témoin. On remarque une augmentation hautement significative de taux de CAT chez le groupe prétraité par extrait HECL (1.59UI/mg de protéine) et chez le groupe prétraité par extrait HECL en association avec le taxotère (1.03UI/mg de protéine) par rapport au groupe de taxotère. D'après les résultats de foie, nous avons remarqué que l'administration de taxotère induit une diminution très significative du taux de CAT dans les hépatocytes (6.74UI/mg de protéine) par rapport au groupe témoin. On remarque une diminution de taux de CAT chez le groupe prétraité par extrait HECL en association avec le taxotère (5.44 UI/mg de

protéine) par rapport au groupe traité par taxotère. Selon l'étude **Mohebbatia et al., (2017)**, les résultats cohérents sont affichés après la toxicité induite par l'adriamycine.

IV.4.2.4. Effet sur l'activité enzymatique du superoxyde dismutase (SOD)

Le superoxyde dismutase (SOD) est une enzyme antioxydante qui catalyse la séparation ou la dismutation du radical superoxyde (O_2^-) en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) ou en oxygène moléculaire (O_2). (**Lukitaningsih, 2020**). Les variations de l'activité enzymatique du superoxyde dismutase du tissu hépatique et rénal de rat après traitées par le taxotère seul, l'extrait HECL et le taxotère en association avec l'extrait HECL est représentée dans la figure 29.

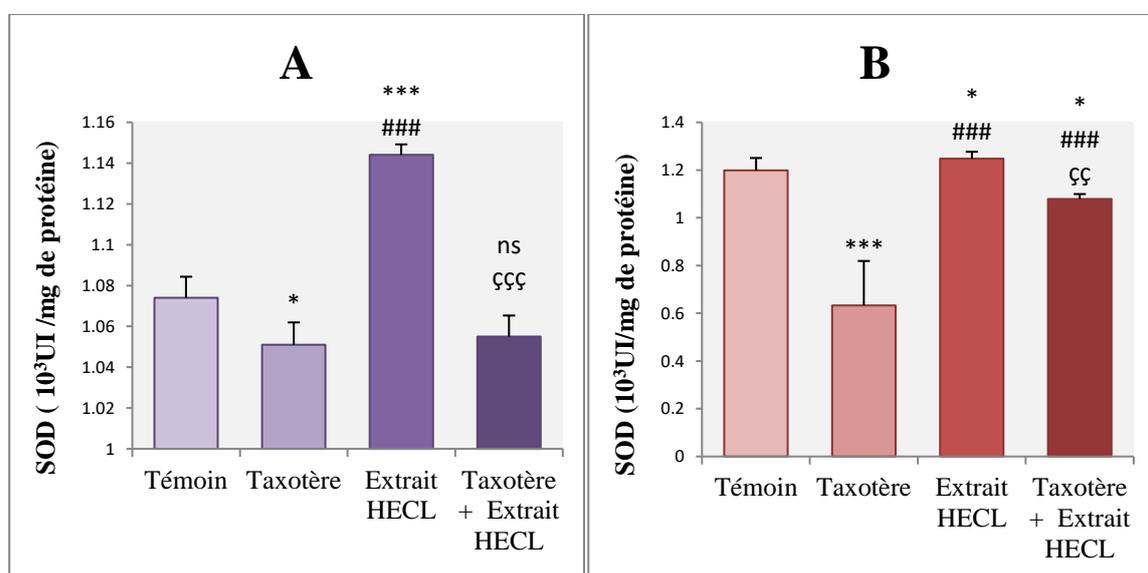


Figure 29. Variation de l'activité enzymatique du SOD du tissu hépatique (A) et rénal (B) après traitées par le taxotère seul, l'extrait HECL et le taxotère en association avec l'extrait HECL. Les résultats ont été exprimés en moyennes \pm écart-type (n=6). Les données expérimentales ont été analysées en utilisant Analyse de la variance (ANOVA), suivi du test de Tukey. Les résultats ont été considérés comme : ns ($P > 0.5$), * ($p < 0.05$), ** ($p < 0.01$), *** ($p < 0.001$) comparaison avec le témoin ; # comparaison avec le taxotère ; çç comparaison avec l'extrait HECL.

Les résultats ont montré une diminution de l'activité enzymatique de la SOD chez les animaux traités au taxotère par rapport au groupe témoin à la fois dans le foie ($1,051 \times 10^3$) et les reins ($0,633 \times 10^3$ UI/mg de protéine). Cependant, le prétraitement des rats avec l'extrait HECL seul ou en association avec le taxotère a montré une augmentation de l'activité SOD par rapport au groupe taxotère, en particulier au niveau des reins, où il a enregistré des taux hautement significative par rapport groupe de taxotère.

Le superoxyde dismutase est une enzyme qui catalyse la dismutation du superoxyde en oxygène et peroxyde d'hydrogène, la diminution de leur activité enzymatique dans le groupe traité par le Taxotère peut être due à la production excessive d' H_2O_2 au cours du métabolisme de taxotère. Le taux de La SOD a été augmenté dans les groupes prétraités par l'extrait HECL expliqué par l'effet piègeurs des ROS. Les résultats de l'étude **Mohebbati et al.,(2016)** ont montré que l'injection d'Adriamycine entraîne des lésions oxydatives des tissus rénaux. En conséquence, l'activité de la SOD a été réduite dans le tissu rénal des animaux traités à l'Adriamycine par rapport au groupe témoin. ces travaux ont indiqué que l'administration de *Curcuma longa* augmentait l'activité totale de la SOD dans le tissu rénal. Certaines preuves indiquent que *Curcuma longa* a des effets antioxydants, anti-inflammatoires et stabilisants de la membrane cellulaire (**Ahmad et al., 2013**).

IV.4.2.5.Effet sur l'activité enzymatique du glutathione peroxydase (GPx)

Les variations de l'activité enzymatique du glutathione peroxydase du tissu hépatique et rénal de rat après traitées par le taxotère seul, l'extrait HECL et le taxotère en association avec l'extrait HECL est représentée dans la figure 30.

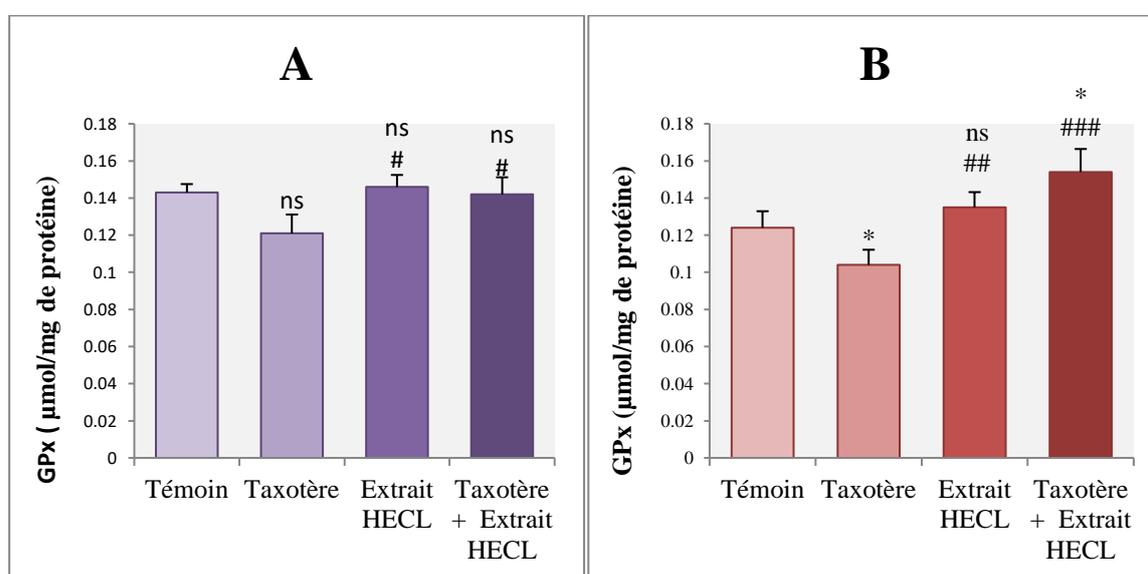


Figure 30. Variation de l'activité enzymatique du GPX du tissu hépatique (A) et rénal (B) après traitées par le taxotère seul, l'extrait HECL et le taxotère en association avec l'extrait HECL. Les résultats ont été exprimés en moyennes \pm écart-type (n=6). Les données expérimentales ont été analysées en utilisant Analyse de la variance (ANOVA), suivi du test de Tukey. Les résultats ont été considérés comme : ns ($P > 0.5$), * ($p < 0.05$), ** ($p < 0.01$), *** ($p < 0.001$) comparaison avec le témoin ; # comparaison avec le taxotère.

Pour le foie, les résultats montrent le group traités par taxotère une diminution du taux de GPx (0.121 $\mu\text{mol} / \text{mg}$ de protéine) par rapport aux rats témoins, Alors que le taux de GPx augmente significative chez les rats prétraités par l'extrait HECL seule (0.146 $\mu\text{mol} / \text{mg}$ de protéine) et en association avec le taxotère(0.142 $\mu\text{mol}/\text{mg}$ de protéine) par rapport le groupe taxotère.

Pour les reins, les résultats montrent le group traités par taxotère une diminution du taux de GPX (0.104 $\mu\text{mol} / \text{mg}$ de protéine) par rapport aux rats témoins, Alors que le taux de GPX augmente très significative et hautement significative chez les rats prétraités par l'extrait HECL seule (0.135 $\mu\text{mol} / \text{mg}$ de protéine) et en association avec le TAX (0.154 $\mu\text{mol}/\text{mg}$ de protéine) respectivement par rapport le groupe taxotère.

La diminution de l'activité de l'enzyme GPx chez les rats traités par taxotère est due à ses effets secondaires qui conduisent à la libération de nombreux radicaux libres. Cependant, après avoir utilisé l'extrait HECL, l'activité de l'enzyme GPx a augmenté de manière significative, ce qui indique la capacité de ce l'extrait à inhiber les radicaux libres. Les résultats de l'étude de **Lee et al., (2017)** semblent être cohérents avec nos résultats. L'activité hépatique du GPx était diminuée dans le groupe CCl4 par rapport au groupe témoin. La diminution de l'activité GPx induite par CCl4 s'est rétablie après un traitement avec de l'extrait de Curcuma longa ou de la curcumine. Dans l'analyse de l'activité GPx, une dose relativement faible de 100 mg/kg de LLC a montré le plus grand effet de récupération contre une diminution de l'activité GPx.

IV.4.3. Etude histologique microscopique

La figure 31 ci-dessous montre les résultats de l'étude histologique microscopique des tissus hépatiques des rats traitées par le taxotère seul, l'extrait HECL et le taxotère en association avec l'extrait HECL.

D'après les résultats que nous avons obtenus, nous avons constaté que la structure histologique des groupes témoin et le traité avec l'extrait HECL était bonne, avec un aspect architectural normal des cellules hépatiques sous forme de noyaux normaux et d'hépatocytes disposés autour de la veine centrale avec des capillaires normaux.

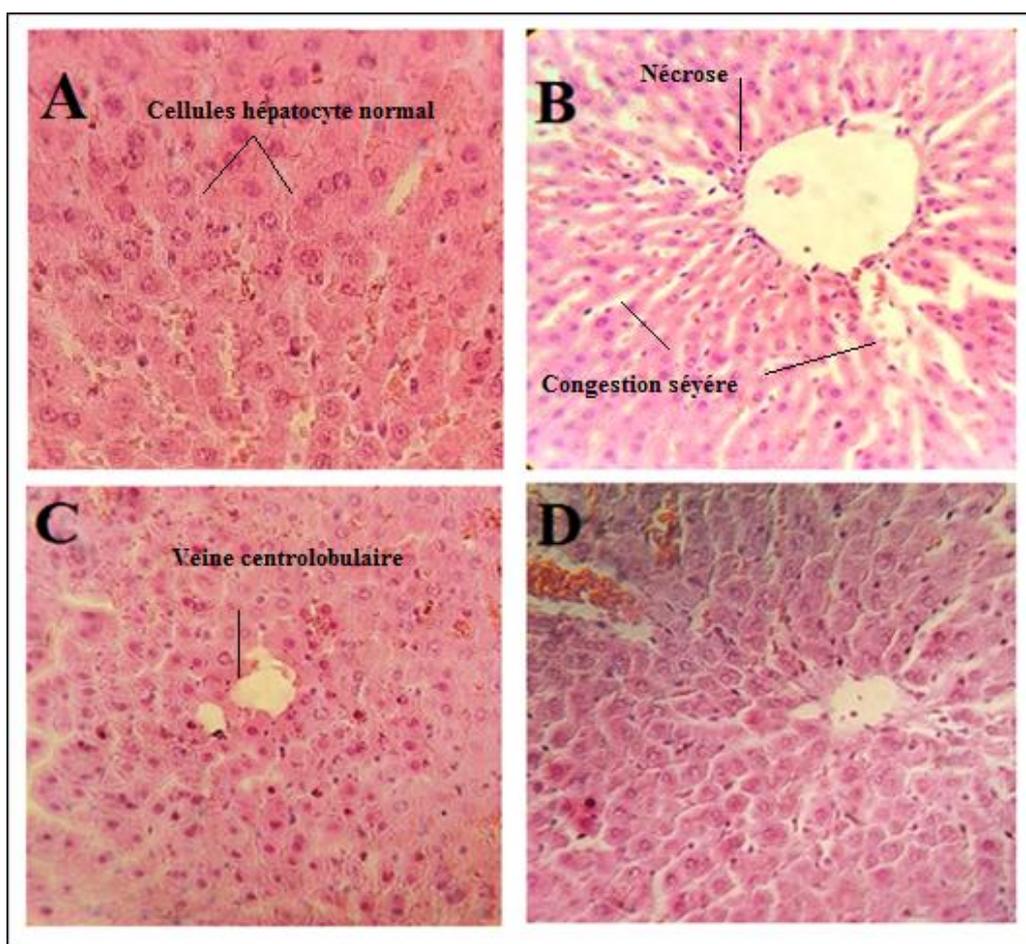


Figure 31. Coupes histologiques colorées à l'hématoxyline et à l'éosine des tissus hépatique (X400) : Témoin (A), traité par le taxotère seul (B), prétraités par extrait HECL (C), traités par le taxotère et l'extrait HECL (D).

Quant au groupe de rats traités au taxotère, une détérioration a été observée dans l'arrangement des hépatocytes et leur séparation les uns des autres, ce qui entraîne un dysfonctionnement au niveau du foie, et cela est dû à l'hépatotoxicité qui survient à la suite de l'utilisation de ce médicament, mais lorsqu'il est traité avec de l'extrait HPLC, on remarque une amélioration par rapport au niveau de structure et d'arrangement des hépatocytes autour de la veine sanguine central. Selon **Houssen et al., (2017)**, l'extrait de *Curcuma longa* a montré des effets similaires sur la hépatotoxicité induite par carbofuran.

La figures 32 ci-dessous montre les résultats de l'étude histologique microscopique des tissus rénales des rats traitées par le taxotère seul, l'extrait HECL et le taxotère en association avec l'extrait HECL.

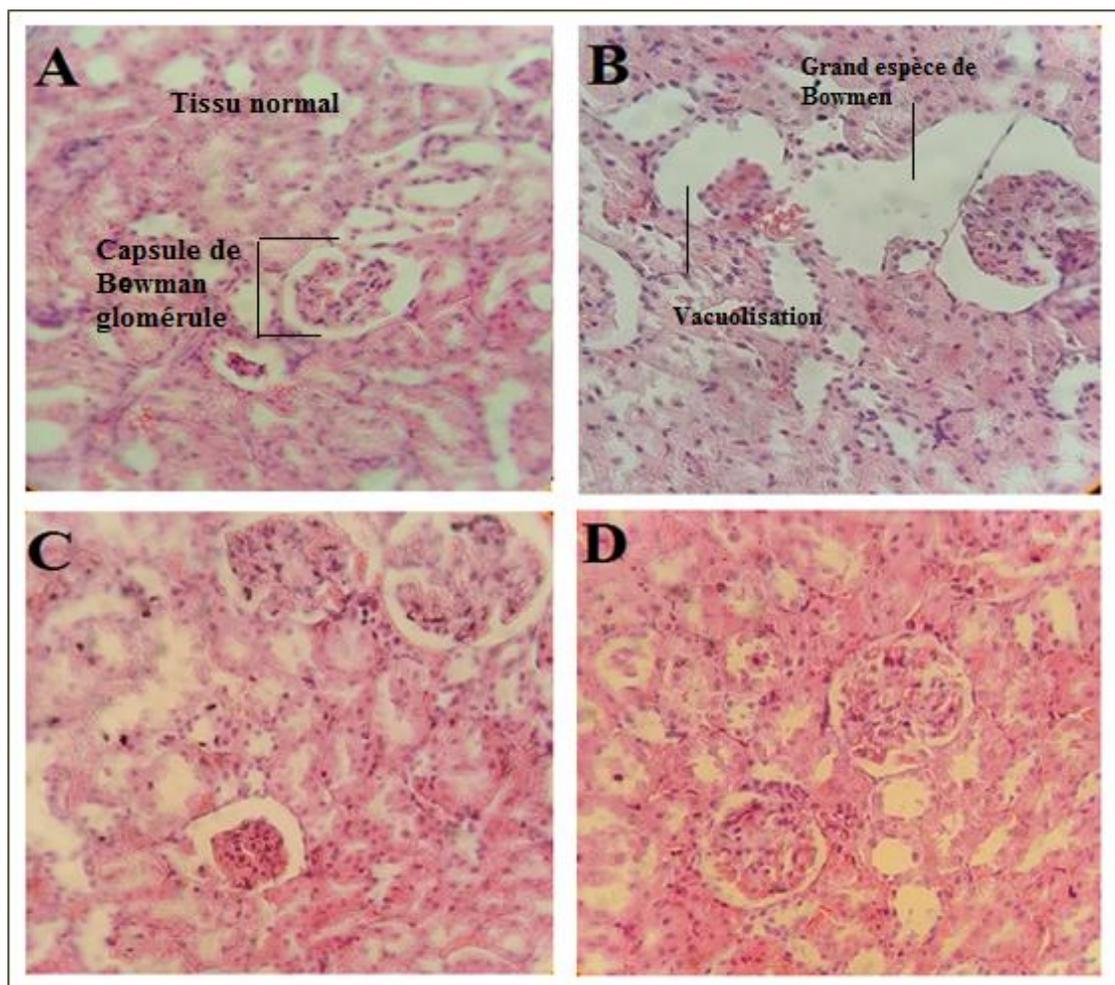


Figure 32. Coupes histologiques colorées à l'hématoxyline et à l'éosine des tissus rénales (X400) : Témoin (A), traité par le taxotère seul (B), prétraités par extrait HECL (C), traités par le taxotère et l'extrait HECL (D).

L'examen des coupes histopathologiques des reins a révélé que le groupe témoin avait une architecture rénale normale caractérisée par un tissu glomérulaire normal, tandis que les coupes du rein des rats traités par taxotère présentaient des changements sévères indiquant des cavités claires des touffes glomérulaires, une hyperplasie des noyaux cellulaires.

Des coupes dans les reins de rats traités par taxotère avec de l'extrait HECL ont montré une réduction significative des lésions et de la structure rénale. Selon **Thuawaini et al., (2019)**, l'extrait aqueux de *Curcuma longa* a montré des effets similaires sur la néphrotoxicité induite par rifampicine et l'isoniazide chez les rats.

CONCLUSION

ET PERSPECTIVES

La chimiothérapie pour les patients atteints de cancer nécessite l'utilisation de médicaments qui ont des effets positifs au niveau des cellules cancéreuses mais affectent également négativement les cellules normales, entraînant ainsi l'apparition d'effets secondaires. Ces effets secondaires incluent la toxicité des organes, ce qui peut conduire à l'interruption du traitement.

Dans une première phase, la phytochimie et l'effet antioxydant *in vitro* de l'extrait hydroéthanolique de *Curcuma longa L.* ont été étudiés. Les résultats ont montré que cet extrait HECL est très riche en composés bioactifs tels que les tannins hydrolysables, les flavonoïdes et les polyphénols, il possède également une activité antioxydante très élevée qui a été mesurée par de nombreux tests, notamment la capacité antioxydante totale (TAC), l'activité « scavenging » du radical DPPH, du radical OH[°], du radical O₂⁻ et du radical ABTS⁺, le pouvoir réducteur (FRAP) et la capacité de chélation du fer.

Dans la deuxième phase, l'hépatotoxicité et la néphrotoxicité *in vivo* induites par Taxotère ont été étudiées, avant et après application du traitement à l'extrait HECL afin d'évaluer respectivement son effet préventif et thérapeutique. Les résultats du groupe traité avec le taxotère et l'extrait HECL ont montré une amélioration significative de l'activité des enzymes hépatiques (ASAT et ALAT), des niveaux de créatinine et d'urée, ainsi que des marqueurs du stress oxydatif (SOD, CAT, GSH, MDA et GPX) dans le foie et les reins. L'étude histopathologique a montré une amélioration des tissus hépatiques et rénaux par rapport au groupe traité uniquement avec le taxotère.

Ces résultats suggèrent que l'extrait HECL présente une stratégie et un effet pour réduire les effets secondaires causés par taxotère, notamment le stress oxydatif et l'hépto/néphrotoxicité

Pour obtenir de meilleurs résultats et garantir la validité de l'effet protecteur de la plante de *Curcuma Longa L.*, cette étude devrait être complétée par d'autres tests en laboratoire et *in vivo* en utilisant différentes concentrations d'extraits, Il serait également intéressant d'étudier d'autres activités pharmacologiques de cette plante, ainsi que sa toxicité, afin d'assurer une utilisation sûre.

RÉFÉRENCES

BIBLIOGRAPHIQUES

A

Abbas, S., Latif, S. M., Muhamad, I. I., Hesani, M. A., & Kormin, F. (2022). In vitro antioxidant and anticholinesterase activities of ethanolic turmeric crude extract. *Food Research*, 6(4), 199-204.

Abdelkader, A. M., Awadalla, E. A., Mohamed, Z., & El-Baga, S. E. (2022). Protective Role of Curcumin against Aluminum Induced Cerebral Cortical Toxicity in Rats. *Aswan University Journal of Environmental Studies*, 3(2), 235-248.

Adnan, M., Ali, S., Sheikh, K., & Amber, R. (2019). Review on antibacterial activity of Himalayan medicinal plants traditionally used to treat pneumonia and tuberculosis. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 71(11), 1599-1625.

Ahmad, A., Husain, A., Mujeeb, M., Khan, S. A., Najmi, A. K., Siddique, N. A., ... & Anwar, F. (2013). A review on therapeutic potential of *Nigella sativa*: A miracle herb. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, 3(5), 337-352.

Ahmad, R. S., Hussain, M. B., Sultan, M. T., Arshad, M. S., Waheed, M., Shariati, M. A., ...&Hashempur, M. H. (2020). Biochemistry, safety, pharmacological activities, and clinical applications of turmeric: a mechanistic review. *Evidence-based complementary and alternative medicine*, 2020.

Altintas, R., Ciftci, O., Aydin, M., Akpolat, N., Oguz, F., & Beytur, A. (2015). Quercetin prevents docetaxel-induced testicular damage in rats. *Andrologia*, 47(3), 248-256.

Ansari, S., Jilani, S., Abbasi, H., Hashimi, A., Ahmed, Y., Khatoon, R., & Rifas, A. L. (2020). *Curcuma longa*: A treasure of medicinal properties. *CellMed*, 10(2), 9-1.

Antiya, M. C., Eteng, O. E., Alimi, M. A., Adeyi, D. O., Adeyi, E. O., Okolo, I., & Akinloye, O. A. (2022). Hepatoprotective effect of ethyl acetate extract of *Curcuma longa* on alcohol-induced liver damage in female Wistar rats. *Biokemistri*, 33(2).

Ashraf, K. (2017). A comprehensive review on *Curcuma longa* Linn.: Phytochemical, pharmacological, and molecular study. *International Journal of Green Pharmacy (IJGP)*, 11(04).

Ashrafizadeh, M., Ahmadi, Z., Mohamadi, N., Zarrabi, A., Abasi, S., Dehghannoudeh, G., ... & Thakur, V. K. (2020). Chitosan-based advanced materials for docetaxel and paclitaxel delivery: Recent advances and future directions in cancer theranostics. *International journal of biological macromolecules*, 145, 282-300.

Ashrafizadeh, M., Mirzaei, S., Hashemi, F., Zarrabi, A., Zabolian, A., Saleki, H., ... & Samarghandian, S. (2021). New insight towards development of paclitaxel and docetaxel resistance in cancer cells: EMT as a novel molecular mechanism and therapeutic possibilities. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 141, 111824.

Atrafi, F., Dumez, H., Mathijssen, R. H., van der Houven, C. W. M., Rijcken, C. J., Hanssen, R., ... & Schöffski, P. (2020). A phase I dose-escalation and pharmacokinetic study of a micellar nanoparticle with entrapped docetaxel (CPC634) in patients with advanced solid tumours. *Journal of Controlled Release*, 325, 191-197.

Aulia, R., Ernah, E., & Mubarak, S. (2021). Utilization of active compounds in tumeric (*curcuma longa*) as antioxidant herbal. *agroland The Agricultural Sciences Journal (e-Journal)*, 1-11.

Avianto, E. (2022). Antibacterial Activity of Turmeric Rhizome Extract (*Curcuma longa* Linn.) Against *Staphylococcus aureus*: A Systematic Literature Review. *Open Access Indonesian Journal of Medical Reviews*, 2(5), 276-281.

Ayman, E. L., Hassan, S. M., Mohamed, A. M. M., & Mohammed, H. M. A. (2019). Tumeric or *Curcuma longa* Linn. In *Nonvitamin and Nonmineral Nutritional Supplements*, (pp. 447-453). Academic Press.

Azab, A. E., & Albasha, M. O. (2018). Hepatoprotective effect of some medicinal plants and herbs against hepatic disorders induced by hepatotoxic agents. *J Biotechnol Bioeng*, 2(1), 8-23.

Azab, A. E., Albasha, M. O., & Elsayed, A. S. I. (2016). Prevention of hepatotoxicity with *curcuma longa* and *rosmarinus officinalis* in gentamicin treated guinea pigs. *Indo Amer J Pharm Res*, 6(03), 4791-802.

B

Bahl, J. R., Bansal, R. P., Garg, S. N., Gupta, M. M., Singh, V., Goel, R., & Kumar, S. (2014). Variation in yield of curcumin and yield and quality of leaf and rhizome essential oils among Indian land races of turmeric *Curcuma longa* L.

Bas, E., & Naziroglu, M. (2019). Selenium attenuates docetaxel-induced apoptosis and mitochondrial oxidative stress in kidney cells. *Anti-Cancer Drugs*, 30(4), 339-346.

Batool, R., Khan, M. R., Sajid, M., Ali, S., & Zahra, Z. (2019). Estimation of phytochemical constituents and in vitro antioxidant potencies of *Brachychiton populneus* (Schott & Endl.) R. Br. *BMC chemistry*, 13(1), 1-15.

Beutler E, Duron O, Kelly BM (1993). Improved Method for the Determination of Blood Glutathione. *Journal of Laboratory and Clinical Medicine*. 61: 882–888.

Bisset, S., Sobhi, W., Bensouici, C., & Khenchouche, A. (2021). Chain-breaking/Preventive Antioxidant, Urate-lowering, and Anti-inflammatory effects of pure Curcumin. *Current Nutrition & Food Science*, 17(1), 66-74.

Borra, S. K., Mahendra, J., Gurumurthy, P., Iqbal, S. S., & Mahendra, L. (2014). Effect of curcumin against oxidation of biomolecules by hydroxyl radicals. *Journal of clinical and diagnostic research: JCDR*, 8(10), CC01.

Bradford MM. A rapid and sensitive method for the quantitation of microgram quantities of protein utilizing the principle of protein-dye binding. *Anal Biochem*. 1976 May 7;72:248-54. Doi: 10.1006/abio.1976.9999. PMID: 942051.

C

Chalasanani, N., Bonkovsky, H. L., Fontana, R., Lee, W., Stolz, A., Talwalkar, J., ... & Van Raaphorst, R. (2015). Features and outcomes of 899 patients with drug-induced liver injury: the DILIN prospective study. *Gastroenterology*, 148(7), 1340-1352.

Chanda, S., & Ramachandra, T. V. (2019). Phytochemical and pharmacological importance of turmeric (*Curcuma longa*): A review. *Research & Reviews: A Journal of Pharmacology*, 9(1), 16-23

Chen, C., Long, L., Zhang, F., Chen, Q., Chen, C., Yu, X., ... & Long, Z. (2018). Antifungal activity, main active components and mechanism of *Curcuma longa* extract against *Fusarium graminearum*. *PloS one*, 13(3), e0194284.

Chew, Y. L., Khor, M. A., Xu, Z., Lee, S. K., Keng, J. W., Sang, S. H., ... & Ming, L. C. (2022). *Cassia alata*, *Coriandrum sativum*, *Curcuma longa* and *Azadirachta indica*: Food Ingredients as Complementary and Alternative Therapies for Atopic Dermatitis-A Comprehensive Review. *Molecules*, 27(17), 5475.

Claiborne, A. Catalase activity. (1985). In: *CRC handbook of methods for oxygen radical research*; Greenwald RA, Ed.; CRC Press: Boca Raton. 283-284pp.

Choi, H. Y. (2009). Antioxidant Activity-of *Curcuma longa* L., novel foodstuff. *Molecular & Cellular Toxicology*, 5(3), 237-242.

D

Da Silva, G. H., Fernandes, M. A., Trevizan, L. N. F., de Lima, F. T., Eloy, J. O., & Chorilli, M. (2018). A critical review of properties and analytical methods for the determination of docetaxel in biological and pharmaceutical matrices. *Critical reviews in analytical chemistry*, 48(6), 517-527.

Das, K. (2016). Turmeric (*Curcuma longa*) oils. In *Essential oils in food preservation, flavor and safety* (pp. 835-841). Academic Press.

De Oliveira Filho, J. G., de Almeida, M. J., Sousa, T. L., dos Santos, D. C., & Egea, M. B. (2021). Bioactive compounds of turmeric (*Curcuma longa* L.). *Bioactive compounds in underutilized vegetables and legumes*, 297-318.

De Vries Schultink, A. H., Crombag, M. R. B., van Werkhoven, E., Otten, H. M., Bergman, A. M., Schellens, J. H., ... & Beijnen, J. H. (2019). Neutropenia and docetaxel exposure in metastatic castration-resistant prostate cancer patients: A meta-analysis and evaluation of a clinical cohort. *Cancer Medicine*, 8(4), 1406-1415.

Debela, D. T., Muzazu, S. G., Heraro, K. D., Ndalama, M. T., Mesele, B. W., Haile, D. C., ... & Manyazewal, T. (2021). New approaches and procedures for cancer treatment: Current perspectives. *SAGE open medicine*, 9, 20503121211034366.

Djeridane, A., Yousfi, M., Nadjemi, B., Boutassouna, D., Stocker, P., & Vidal, N. (2006). Antioxidant activity of some Algerian medicinal plants extracts containing phenolic compounds. *Food chemistry*, 97(4), 654-660.

Dosoky, N. S., & Setzer, W. N. (2018). Chemical Composition and Biological Activities of Essential Oils of *Curcuma* Species. *Nutrients*, 10(9), 1196.

Douichene, S., Rached, W., & Djebli, N. (2020). Hepato-Protective Effect of *Curcuma longa* against Paracetamol-Induced Chronic Hepatotoxicity in Swiss Mice. *Jordan Journal of Biological Sciences*, 13(3).

E

Elizabeth K, Rao MNA (1990). Oxygen radical scavenging activity of curcumin *International Journal of Pharmaceutics*. 58: 237-240.

Enemor, V. H. A., Ogbodo, U. C., Nworji, O. F., Ezeigwe, O. C., Okpala, C. O., & Iheonunekwu, G. C. (2020). Evaluation of the nutritional status and phytochemical properties of dried rhizomes of turmeric (*Curcuma longa*). *Journal of Biosciences and Medicines*, 8(8), 163-179.

Engels, G. (2021). Your source for reliable herbal medicine information.

Entonu, M. E. (2022). In-vitro Antioxidant Activity and Ameliorative Effect of Butanol extract of *Curcuma longa* on Osmotic-induced Haemolysis. *PriMera Scientific Medicine and Public Health*, 1, 14-22.

F

Farha, N. G., & Kasi, A. (2019). Docetaxel.

Fatima Nkempu, A., Estella, T., Mayoudom Vanessa Edwige, T., Herve, B., John Fonmboh, D., Bonghan Berinyuy, E., ... & Charles, F. (2021). Phytochemical Characterization, Hepatoprotective Activity on Alcohol-Induced Toxicity of the Aqueous Extract of *Curcuma longa* (Zingiberaceae) in Wistar Rats.

Fetoni, A. R., Eramo, S. L., Paciello, F., Rolesi, R., Podda, M. V., Troiani, D., & Paludetti, G. (2014). *Curcuma longa* (curcumin) decreases in vivo cisplatin-induced ototoxicity through heme oxygenase-1 induction. *Otology & Neurotology*, 35(5), e169-e177.

Flohé, L., & Günzler, W. A. (1984). [12] Assays of glutathione peroxidase. In *Methods in enzymology* (Vol. 105, pp. 114-120). Academic Press.

Fu, B., Wang, N., Tan, H. Y., Li, S., Cheung, F., & Feng, Y. (2018). Multi-component herbal products in the prevention and treatment of chemotherapy-associated toxicity and side effects: a review on experimental and clinical evidences. *Frontiers in Pharmacology*, 9, 1394.

G

Gardare, M., Kothawade, S., Padwal, V., Waghmare, S., & Kamble, H. (2021). A Review On Antibacterial, Antiviral, And Antifungal Activity Of Curcumin.

Grosso, R., & de-Paz, M. V. (2021). Thiolated-Polymer-Based Nanoparticles as an Avant-Garde Approach for Anticancer Therapies—Reviewing Thiomers from Chitosan and Hyaluronic Acid. *Pharmaceutics*, 13(6), 854.

Güneri, N. (2021). A review on turmeric (*Curcuma longa* L.) and usage in seafood. *Marine Science and Technology Bulletin*, 71-84.

H

Haro Girón, S., Monserrat Sanz, J., Ortega, M. A., Garcia-Montero, C., Fraile-Martínez, O., Gómez-Lahoz, A. M., ... & Álvarez-Mon, M. (2023). Prognostic value of malondialdehyde (MDA) in the temporal progression of chronic spinal cord injury. *Journal of Personalized Medicine*, 13(4), 626.

Hashish, E. A., & Elgaml, S. A. (2016). Hepatoprotective and nephroprotective effect of curcumin against copper toxicity in rats. *Indian journal of clinical biochemistry*, 31, 270-277.

Heilerová, L., Bučková, M., Tarapčík, P., Šilhár, S., & Labuda, J. (2003). Comparison of antioxidative activity data for aqueous extracts of lemon balm, oregano, thyme and agrimony obtained by conventional methods and the DNA-based biosensor. *Czech J. Food Sci*, 21, 78-84. *Polymers*, 12(8), 1646.

Hoge, R. H., Detert Oude Weme, S. E., Vervenne, W. L., van Berlo-van de Laar, I., van Herpen, C. M., Roorda, L., ... & Jansman, F. G. (2022). Lean Body Mass and Total Body Weight Versus Body Surface Area as a Determinant of Docetaxel Pharmacokinetics and Toxicity. *Therapeutic Drug Monitoring*, 44(6), 755-761.

Hosseini, A., & Hosseinzadeh, H. (2018). Antidotal or protective effects of *Curcuma longa* (turmeric) and its active ingredient, curcumin, against natural and chemical toxicities: A review. *Biomedicine & pharmacotherapy*, 99, 411-421.

Hossen, M. S., Tanvir, E. M., Prince, M. B., Paul, S., Saha, M., Ali, M. Y., ... & Karim, N. (2017). Protective mechanism of turmeric (*Curcuma longa*) on carbofuran-induced hematological and hepatic toxicities in a rat model. *Pharmaceutical Biology*, 55(1), 1937-1945.

Hossen, M. S., Tanvir, E. M., Prince, M. B., Paul, S., Saha, M., Ali, M. Y., ... & Karim, N. (2017). Protective mechanism of turmeric (*Curcuma longa*) on carbofuran-induced hematological and hepatic toxicities in a rat model. *Pharmaceutical Biology*, 55(1), 1937-1945.

I

Ibrahim, J., Kabiru, A. Y., Abdurashed-Adeleke, T., Lawal, B., & Adewuyi, A. H. (2020). Antioxidant and hepatoprotective potentials of curcuminoid isolates from turmeric (*Curcuma longa*) rhizome on CCl₄-induced hepatic damage in Wistar rats. *Journal of Taibah University for Science*, 14(1), 908-915.

Imran, M., Saleem, S., Chaudhuri, A., Ali, J., & Baboota, S. (2020). Docetaxel: An update on its molecular mechanisms, therapeutic trajectory and nanotechnology in the treatment of breast, lung and prostate cancer. *Journal of Drug Delivery Science and Technology*, 60, 101959.

Iweala, E. J., Uche, M. E., Dike, E. D., Etumnu, L. R., Dokunmu, T. M., Oluwapelumi, A. E., ... & Ugboogu, E. A. (2023). *Curcuma longa* (Turmeric): Ethnomedicinal Uses, Phytochemistry, Pharmacological Activities and Toxicity Profiles-A Review. *Pharmacological Research-Modern Chinese Medicine*, 100222.

J

Jaiswal, S. G., & Naik, S. N. (2021). Turmeric Oil: Composition, Extraction, Potential Health Benefits and Other Useful Applications. *Avicenna Journal of Medical Biochemistry*, 9(2), 93-106.

Jakubczyk, K., Dec, K., Kałduńska, J., Kawczuga, D., Kochman, J., & Janda, K. (2020). Reactive oxygen species-sources, functions, oxidative damage. *Polski merkuriusz lekarski: organ Polskiego Towarzystwa Lekarskiego*, 48(284), 124-127.

Jurczyk, M., Kasperczyk, J., Wrześniok, D., Beberok, A., & Jelonek, K. (2022). Nanoparticles loaded with docetaxel and resveratrol as an advanced tool for cancer therapy. *Biomedicines*, 10(5), 1187.

K

Kadasa, N. M., Abdallah, H., Afifi, M., & Gowayed, S. (2015). Hepatoprotective effects of curcumin against diethyl nitrosamine induced hepatotoxicity in albino rats. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 16(1), 103-108.

Kadri, Y., Nciri, R., Brahmi, N., Saidi, S., Harrath, A. H., Alwasel, S., ...& Allagui, M. S. (2018). Protective effects of *Curcuma longa* against neurobehavioral and neurochemical damage caused by cerium chloride in mice. *Environmental Science and Pollution Research*, 25, 19555-19565.

Karamalakova, Y. D., Nikolova, G. D., Georgiev, T. K., Gadjeva, V. G., & Tolekova, A. N. (2019). Hepatoprotective properties of *Curcuma longa* L. extract in bleomycin-induced chronic hepatotoxicity. *Drug discoveries & therapeutics*, 13(1), 9-16.

Khalandar, S. D., Adithya, T. N., Basha, S. J., Koshma, M., Subbareddy, U. V., & Reddy, V. (2018). A Current Review On *Curcuma Longa* Linn. Plant. *International Journal of Pharmaceutical, Chemical & Biological Sciences*, 8(1).

Kharkar, P. B., Talkar, S. S., & Patravale, V. B. (2020). An industrially viable technique for fabrication of docetaxel NLCs for oncotherapy. *International Journal of Pharmaceutics*, 577, 119082.

Khotimah, H., Ermasari, A., Suprobo, N. R., Nuningtias, W. T., Sutrisno, S., ArsanaWiyasa, I. W., & Norahmawati, E. (2023). Protective effect of ethanolic turmeric

Kocaadam, B., &Şanlıer, N. (2017).Curcumin, an active component of turmeric (*Curcuma longa*), and its effects on health. *Critical reviews in food science and nutrition*, 57(13), 2889-2895.

Kolimechkov, S., Douglas, D., Izov, N., Alexandrova, A., &Petrov, L. (2022). The effect of turmeric and its compound curcumin on muscle recovery in athletes: mini review. *Kinesiologia Slovenica*, 28(1), 83-95.

Komolafe, O. A., Arayombo, B. E., Abiodun, A. A., Saka, O. S., Abijo, A. Z., Ojo, S. K., &Fakunle, O. O. (2020).Immunohistochemical and histological evaluations of cyclophosphamide-induced acute cardiotoxicity in wistar rats: The role of turmeric extract (*curcuma*). *Morphologie*, 104(345), 133-142.

Kumar, R. S., & Pradhan, M.(2022). A Review On Ethano-Pharmacological Review On *Curcuma Longa*.

Kütük, S. G., & Nazıroğlu, M. (2020). Selenium diminishes docetaxel-induced cell death, oxidative stress, and inflammation in the laryngotracheal epithelium of the mouse. *Biological trace element research*, 196(1), 184-194.

L

Le K, Chiu F, Ng K (2007). Identification and quantification of antioxidants in *Fructus lycii*. *Food Chemistry*.105: 353-363.

Lee, G. H., Lee, H. Y., Choi, M. K., Chung, H. W., Kim, S. W., & Chae, H. J. (2017). Protective effect of *Curcuma longa* L. Extract on CCl₄-induced acute hepatic stress. *BMC research notes*, 10, 1-9.

Lee, G. H., Lee, H. Y., Choi, M. K., Chung, H. W., Kim, S. W., & Chae, H. J. (2017). Protective effect of *Curcuma longa* L. extract on CCl₄.

Lekshmi, P. C., Arimboor, R., Nisha, V. M., Menon, A. N., & Raghu, K. G. (2014). In vitro antidiabetic and inhibitory potential of turmeric (*Curcuma longa* L) rhizome against cellular and LDL oxidation and angiotensin converting enzyme. *Journal of food science and technology*, 51, 3910-3917.

Li, P., Li, S., Gu, H., Lu, Q., Jiang, W., Pei, X., ... & Hao, K. (2018). The exposure-effect-toxicity correlation of docetaxel and magnesium isoglycyrrhizinate in non-small cell lung tumor-bearing mice. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 97, 1000-1010.

Liu, S. T., Zheng, S. W., Hou, A. J., Zhang, J. X., Wang, S., Wang, X. J., ... & Yang, L. (2022). A review: The phytochemistry, pharmacology, and pharmacokinetics of *Curcuma Longae Rhizoma* (Turmeric). *World Journal of Traditional Chinese Medicine*, 8(4), 463.

Lope-lutz ,k., meda, B. A., & luck, B. (2008). Study of the Antioxidant Activity of Two Parts (Leaves and Roots) of a Methanolic Extract of *Urtica dioica* Test. *Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 12(3), 84-91.

Lukitaningsih, E. (2020). In vivo antioxidant activities of *Curcuma longa* and *Curcuma xanthorrhiza*. *Food Research*, 4(1), 13-19.

Ly, A., Cheng, H. H., & Alwan, L. (2019). Hepatitis C infection and chemotherapy toxicity. *Journal of Oncology Pharmacy Practice*, 25(2), 474-480.

M

Mahalakshmi, S., Sruthi, V. S., Babu, N. G., Sivaraj, C., & Arumugam, P. (2019). Isolation and Pharmacological Activities of Curcumin from *Curcuma longa* L. *International Journal for Research in Applied Sciences and Biotechnology*, 6.

Maithilikarpagaselvi, N., Sridhar, M. G., & Sripradha, R. (2020). Evaluation of free radical scavenging activities and phytochemical screening of *Curcuma longa* extracts. *Journal of young pharmacists*, 12(2), 113.

Mans, D. R., Djotaroeno, M., Friperon, P., & Pawirodihardjo, J. (2019). Phytochemical and pharmacological support for the traditional uses of Zingiberacea species in Suriname-a review of the literature. *Pharmacognosy Journal*, 11(6s).

Marchi, J. P., dos Reis Lívero, F. A., Soare, A. A., da Silva, G. J., Soares, A. K. V., Giarolo, C. M., ... & Lovato, E. C. W. (2022). Influencia de diferentes técnicas de preparación en la composición y acción antioxidante de la curcumina y los curcuminoides. *Boletín Latinoamericano y del Caribe de Plantas Medicinales y Aromáticas*, 21(1), 51-65.

Mathur, P., Sharma, S., Rawal, S., Patel, B., & Patel, M. M. (2020). Fabrication, optimization, and in vitro evaluation of docetaxel-loaded nanostructured lipid carriers for improved anticancer activity. *Journal of liposome research*, 30(2), 182-196.

Meng, F. C., Zhou, Y. Q., Ren, D., Wang, R., Wang, C., Lin, L. G., ...& Zhang, Q. W. (2018). Turmeric: A review of its chemical composition, quality control, bioactivity, and pharmaceutical application. *Natural and artificial flavoring agents and food dyes*, 299-350.

Mirzaee, F., Hosseinzadeh, L., Ashrafi-Kooshk, M. R., Esmaeili, S., Ghobadi, S., Farzaei, M. H., ... & Khodarahmi, R. (2019). Diverse effects of different “protein-based” vehicles on the stability and bioavailability of curcumin: spectroscopic evaluation of the antioxidant activity and cytotoxicity in vitro. *Protein and peptide letters*, 26(2), 132-147.

Mishra, S., & Goel, B. (2020). Pharmaceutical and Nutritional Properties of Turmeric (*Curcuma longa*): A Mini Review. *Advances in Zoology and Botany*, 8(3), 83-86.

Mohamad, R. H., El-Bastawesy, A. M., Zekry, Z. K., Al-Mehdar, H. A., Al-Said, M. G. A. M., Aly, S. S., ... & El-Merzabani, M. M. (2009). The role of *Curcuma longa* against doxorubicin (adriamycin)-induced toxicity in rats. *Journal of medicinal food*, 12(2), 394-402.

Mohebbati, R., Shafei, M. N., Soukhtanloo, M., Roshan, N. M., Rad, A. K., Anaigoudari, A., ... & Beheshti, F. (2016). Adriamycin-induced oxidative stress is prevented by mixed hydro-alcoholic extract of *Nigella sativa* and *Curcuma longa* in rat kidney. *Avicenna journal of phytomedicine*, 6(1), 86.

Mohebbatia, R., Khazdair, M. R., Karimia, S., & Abbasnezhadd, A. (2017). Hepatoprotective Effects of Combination Hydroalcoholic Extracts of *Nigella Sativa* and *Curcuma Longa* on Adriamycin-Induced Oxidative Stress in Rat. *Journal of reports in pharmaceutical sciences*, 6(2), 93-102.

Mole, S., & Waterman, P. G. (1987). A critical analysis of techniques for measuring tannins in ecological studies. *Oecologia*, 72(1), 137-147.

Morales, M., & Munné-Bosch, S. (2019). Malondialdehyde: facts and artifacts. *Plant physiology*, 180(3), 1246-1250.

Mosca, L., Ilari, A., Fazi, F., Assaraf, Y. G., & Colotti, G. (2021). Taxanes in cancer treatment: Activity, chemoresistance and its overcoming. *Drug Resistance Updates*, 54, 100742.

Mukherjee, S., & Kar, S. K. (2021). Curcuminoids: the novel molecules of nature. In *Herbs and Spices- New Processing Technologies*. IntechOpen.

Munteanu, I. G., & Apetrei, C. (2021). Analytical methods used in determining antioxidant activity: A review. *International Journal of Molecular Sciences*, 22(7), 3380.

Muth, M., Ojara, F., Kloft, C., & Joerger, M. (2020). Role of TDM-based dose adjustments for major taxane anticancer drugs. *Authorea Preprints*.

N

Nagarajan, S., Nagarajan, R., Kumar, J., Salemme, A., Togna, A. R., Saso, L., & Bruno, F. (2020). Antioxidant activity of synthetic polymers of phenolic compounds.

Nair, A., Chattopadhyay, D., & Saha, B. (2019). Plant-derived immunomodulators. In *New look to phytomedicine* (pp. 435-499). Academic Press.

Nair, K. P., & Nair, K. P. (2019). The botany of turmeric. *Turmeric (*Curcuma longa* L.) and Ginger (*Zingiber officinale* Rosc.)-World's Invaluable Medicinal Spices: The Agronomy and Economy of Turmeric and Ginger*, 7-35.

Nair, K. P., & Nair, K. P. (2019). Turmeric: origin and history. Turmeric (*Curcuma longa* L.) and Ginger (*Zingiber officinale* Rosc.)-World's Invaluable Medicinal Spices: The Agronomy and Economy of Turmeric and Ginger, 1-6.

Nandy S, Shekhar H P, Ranjan BN, Chakraborty B (2012). In vitro evaluation of antioxidant activity of *Leucas plukenetii* (Roth) Spreng. *Asian Journal of Plant Science and Research*. 2 (3): 254-262.

O

Ohkawa, H., Ohishi, N. & Yagi, K. 1979. Assay for lipid peroxides in animal tissues by thiobarbituric acid reaction. *Analytical biochemistry*, 95, 351-358.

Ortega-Domínguez, B., Aparicio-Trejo, O. E., García-Arroyo, F. E., León-Contreras, J. C., Tapia, E., Molina-Jijón, E., ... & Pedraza-Chaverri, J. (2017). Curcumin prevents cisplatin-induced renal alterations in mitochondrial bioenergetics and dynamic. *Food and Chemical Toxicology*, 107, 373-385.

Oyediran, K. O., Ilomuanya, M. O., Azubuike, C. P., & Nurudeen, L. (2022). A multiscale approach to targeted docetaxel formulations: combination therapy, nanotechnology, electrospinning and 3D printing—a review. *Bulletin of the National Research Centre*, 46(1), 167.

P

Powell, N. R., Shugg, T., Ly, R. C., Albany, C., Radovich, M., Schneider, B. P., & Skaar, T. C. (2022). Life-Threatening Docetaxel Toxicity in a Patient With Reduced-Function CYP3A Variants: A Case Report. *Frontiers in Oncology*, 11, 5705.

Prasad KN, Yang B, Dong X, Jiang G, Zhang H, Xie H (2009). Flavonoid contents and antioxidant activities from *Cinnamomum* species. *Innovative Food Science and Emerging Technologies*. 10(4): 627-632.

Prasath D., Kandiannan K., Leela N. K., Aarthi S., Sasikumar B., Babu K. N. (2018). Turmeric. *Hortic. Rev.* 46, 99–184

Q

Quirós-Fallas, M. I., Vargas-Huertas, F., Quesada-Mora, S., Azofofeifa-Cordero, G., Wilhelm-Romero, K., Vásquez-Castro, F., ... & Navarro-Hoyos, M. (2022). Polyphenolic HRMS Characterization, Contents and Antioxidant Activity of *Curcuma longa* Rhizomes from Costa Rica. *Antioxidants*, 11(4), 620.

R

Rautela, H., Suyal, S., Gairolla, J., Baluni, P., Uniyal, A., Sharma, I., ... & Anthwal, A. (2023) recent advances in c-5 curcuminoids: derivatives and their pharmacological interventions.

Razak, S. A., Mohd Gazzali, A., Fisol, F. A., M. Abdulbaqi, I., Parumasivam, T., Mohtar, N., & A. Wahab, H. (2021). Advances in nanocarriers for effective delivery of docetaxel in the treatment of lung cancer: an overview. *Cancers*, 13(3), 400.

Razavi, B. M., & Hosseinzadeh, H. (2020). Antioxidant effects of *Curcuma longa* and its active constituent, curcumin, for the therapy of neurological disorders. In *Oxidative stress and dietary antioxidants in neurological diseases* (pp. 249-269). Academic Press.

Re R, Pellegrini N, Proteggente A, Pannala A, Yang M, Rice-Evans C. Antioxidant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. *Free Radic Biol Med*. 1999 May;26(9-10):1231-7. Doi: 10.1016/s0891-5849(98)00315-3. PMID: 10381194.

Rizzo, M. (2021). Mechanisms of docetaxel resistance in prostate cancer: The key role played by miRNAs. *Biochimica et Biophysica Acta (BBA)-Reviews on Cancer*, 1875(1), 188481

S

Sahoo, J. P., Behera, L., Praveena, J., Sawant, S., Mishra, A., Sharma, S. S., ...& Samal, K. C. (2021). The golden spice turmeric (*Curcuma longa*) and its feasible benefits in prospering human health—a review. *American Journal of Plant Sciences*, 12(3), 455-475.

Salunke, B. P., & Pawar, V. V. (2020). The Review on Traditional medicine Turmeric (*Curcuma Longa*).

Sanghvi, K., Chandrasheker, K. S., & Pai, V. (2020). Review on curcuma longa: Ethnomedicinal uses, pharmacological activity and phytochemical constituents. *Research Journal of Pharmacy and Technology*, 13(8), 3983-3986.

Shang, Z. P., Xu, L. L., Lu, Y. Y., Guan, M., Li, D. Y., Le, Z. Y., ... & Ye, M. (2019). Advances in chemical constituents and quality control of turmeric. *World Journal of Traditional Chinese Medicine*, 5(2), 116.

Serairi Beji, R., Ben Mansour, R., Bettaieb Rebey, I., Aidi Wannas, W., Jameleddine, S., Hammami, M., ... & Ksouri, R. (2019). Does *Curcuma longa* root powder have an effect against CCl₄-induced hepatotoxicity in rats: a protective and curative approach. *Food science and biotechnology*, 28, 181-189.

Sivakumar, P., Monisha, S., Selvaraj, K. V., Chitra, M., Prabha, T., Santhakumar, M., ...&Velayutham, A. (2022). Nutritional value, phytochemistry, pharmacological and in vitro regeneration of turmeric (*Curcuma longa* L.): An updated review. *Annals of Phytomedicine*, 11(1), 236-246.

Smirnoff N, Cumbes QJ (1989). Hydroxyl radical scavenging activity of compatible solutes. *Phytochemistry*. 28: 1057-1060.

Sontsa-Donhoung, A. M., Bahdjolbe, M., Nekou, G. N., Tadjouo, I. K., &Nwaga, D. (2021).Growing *Curcuma longa* for Rhizome Production on Diverse Arable Soil Types in Cameroon: Agronomic and Microbial Parameters. *Agricultural Sciences*, 12(5), 464-480.

Sotiboldieva, D. I., & Mahkamov, T. X. (2020). Component composition of essential oils *Curcuma longa* L.(Zingiberaceae) introduced in Uzbekistan. *American Journal of Plant Sciences*, 11(8), 1247-1253.

Sultana, S., Munir, N., Mahmood, Z., Riaz, M., Akram, M., Rebezov, M., ...&Rengasamy, K. R. (2021). Molecular targets for the management of cancer using *Curcuma longa* Linn. phytoconstituents: A Review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 135, 111078.

T

Tang, N., Liu, J., Chen, B., Zhang, Y., Yu, M., Cai, Z., & Chen, H. (2017). Effects of gap junction intercellular communication on the docetaxel-induced cytotoxicity in rat hepatocytes. *Molecular Medicine Reports*, 15(5), 2689-2694.

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

Thambiraj, S., Shruthi, S., Vijayalakshmi, R., & Shankaran, D. R. (2019). Evaluation of cytotoxic activity of docetaxel loaded gold nanoparticles for lung cancer drug delivery. *Cancer Treatment and Research Communications*, 21, 100157.

Thuawaini, M. M., AL-Farhaan, M. B. G., & Abbas, K. (2019). Hepatoprotective and nephroprotective effects of the aqueous extract of turmeric (*Curcuma longa*) in rifampicin and isoniazid-induced hepatotoxicity and nephrotoxicity in rats. *Asian Journal of Pharmaceutical and clinical Research*, 12(3), 2455-3891.

Tran, P., Pyo, Y. C., Kim, D. H., Lee, S. E., Kim, J. K., & Park, J. S. (2019). Overview of the manufacturing methods of solid dispersion technology for improving the solubility of poorly water-soluble drugs and application to anticancer drugs. *Pharmaceutics*, 11(3), 132.

Tung, B. T., Nham, D. T., Hai, N. T., & Thu, D. K. (2019). *Curcuma longa*, the polyphenolic curcumin compound and pharmacological effects on liver. *Dietary Interventions in Liver Disease*, 125-134.

U

Ugo, C. H. (2022). Nutritional Composition, Bioavailability, Medicinal Functions and Uses of Turmeric: A Review. *Sch Bull*, 8(8), 248-60.

V

Venkateshwari, T., Ganapathy, S., Arulmari, R., & Vijayakumary, P. (2021). Effect of drying temperature on the curcumin content of turmeric rhizomes (*Curcuma longa* L.). *Pharma Innov. J*, 10, 2349-2351.

Verma, M., Pandey, J., Joshi, S., & Mitra, A. (2021). Turmeric production, composition and its non-conventional uses: A review.

Verma, R. K., Kumari, P., Maurya, R. K., Kumar, V., Verma, R. B., & Singh, R. K. (2018). Medicinal properties of turmeric (*Curcuma longa* L.): A review. *Int. J. Chem. Stud*, 6(4), 1354-1357.

Vo, T. S., Vo, T. T. B. C., Vo, T. T. T. N., & Lai, T. N. H. (2021). Turmeric (*Curcuma longa* L.): Chemical components and their effective clinical applications. *Journal of the Turkish Chemical Society Section A: Chemistry*, 8(3), 883-898.

W

Widyananda, M. H., Puspitarini, S., Rohim, A., Khairunnisa, F. A., Jatmiko, Y. D., Masruri, M., & Widodo, N. (2022). Anticancer potential of turmeric (*Curcuma longa*) ethanol extract and prediction of its mechanism through the Akt1 pathway. *F1000Research*, 11(1000), 1000.

X

Xiao, Q., Zhu, W., Feng, W., Lee, S. S., Leung, A. W., Shen, J., ... & Xu, C. (2019). A review of resveratrol as a potent chemoprotective and synergistic agent in cancer chemotherapy. *Frontiers in pharmacology*, 9, 1534.

Y

Yadav, L. (2022). Golden Spice Turmeric and Its Health Benefits.

Yarmohammadi, F., Hayes, A. W., & Karimi, G. (2021). Protective effects of curcumin on chemical and drug-induced cardiotoxicity: a review. *Naunyn-Schmiedeberg's Archives of Pharmacology*, 394(7), 1341-1353.

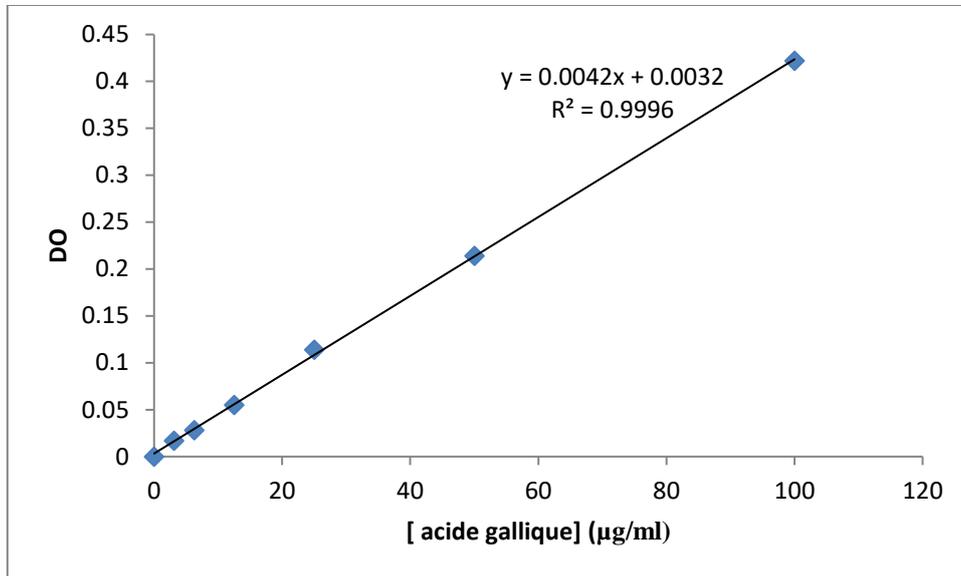
Yiding, C., & Zhongyi, H. (2021). Differences between the quality aspects of various generic and branded docetaxel formulations. *Current Medical Research and Opinion*, 37(8), 1421-1433.

Z

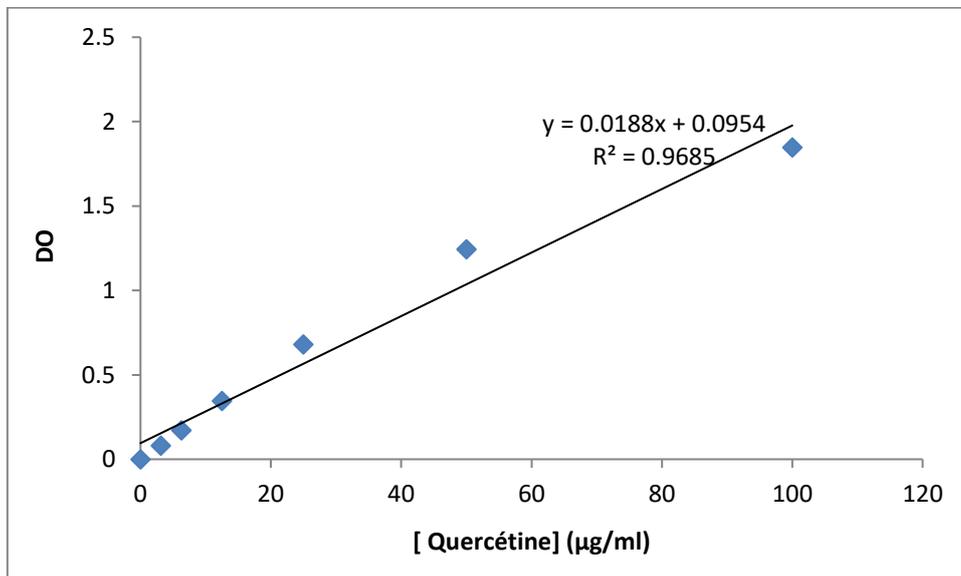
Zhang, E., Xing, R., Liu, S., & Li, P. (2019). Current advances in development of new docetaxel formulations. *Expert Opinion on Drug Delivery*, 16(3), 301-312.

Zhou, Q. M., Wang, X. F., Liu, X. J., Zhang, H., Lu, Y. Y., Huang, S., & Su, S. B. (2011). Curcumin improves MMC-based chemotherapy by simultaneously sensitising cancer cells to MMC and reducing MMC-associated side-effects. *European journal of cancer*, 47(14), 2240-2247.

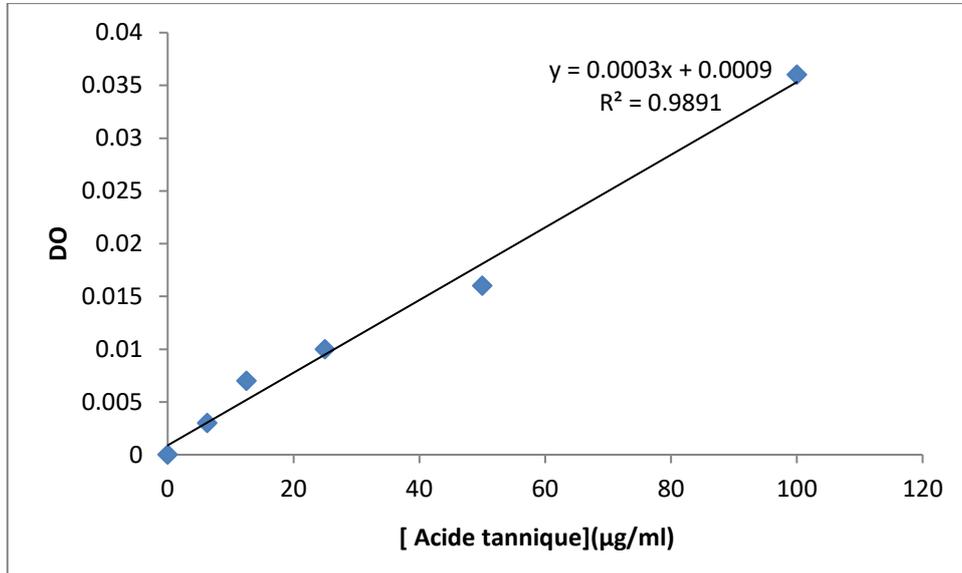
ANNEXES



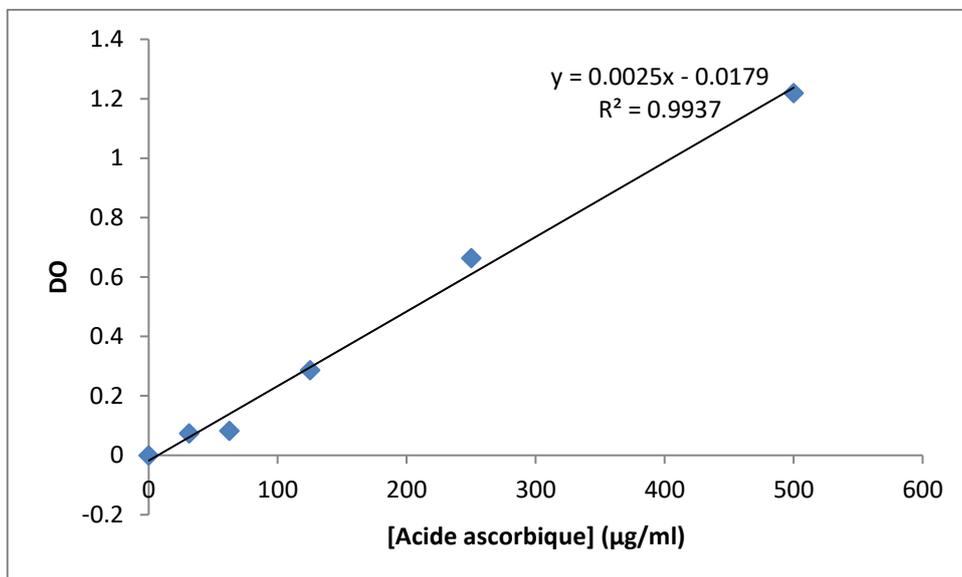
Annexe1. Courbe d'étalonnage del'Acide gallique en (µg/ml)



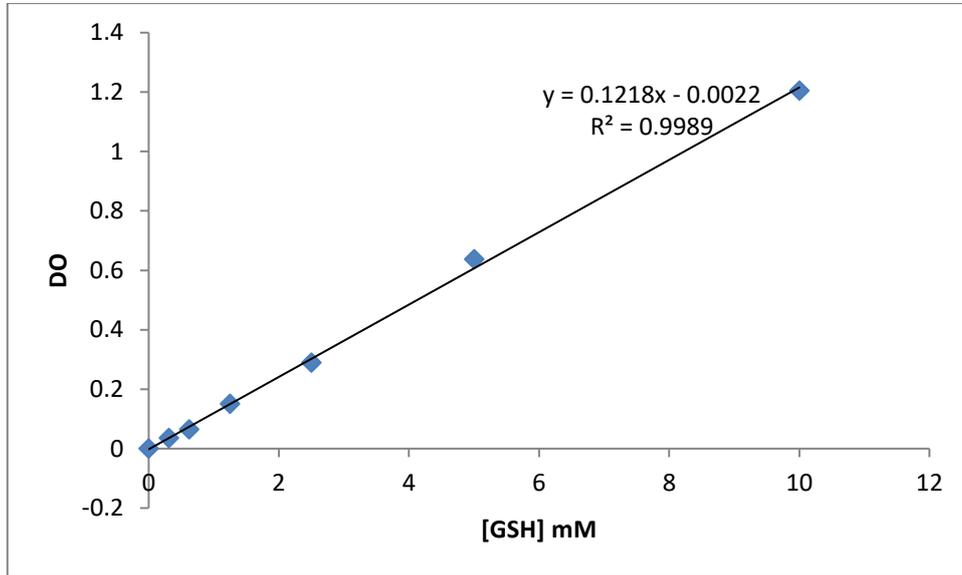
Annexe 2. Courbe d'étalonnage de la quercétine (µg/ml)



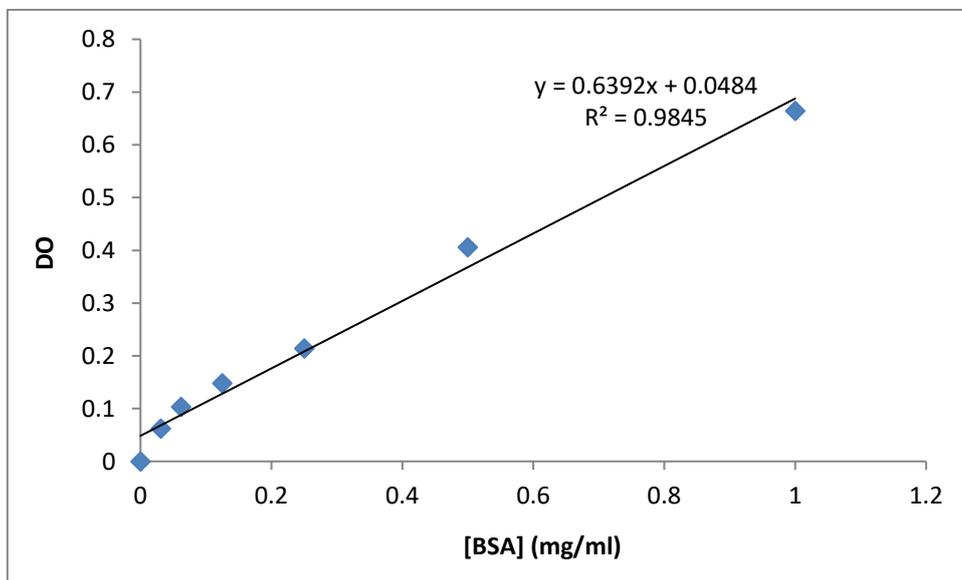
Annexe 3. Courbe d'étalonnage de l'acide tannique (µg/ml)



Annexe 4. Courbe d'étalonnage de TAC (l'acide ascorbique utilisée comme standard)



Annexe 5. Courbe d'étalonnage du GSH réduit



Annexe 6. Courbe d'étalonnage des protéines (BSA utilisée comme standard).

Résumé

Le taxotère est un médicament antitumoral appartenant à la deuxième génération de la famille des taxanes. Bien qu'il soit efficace sur les cellules cancéreuses, il provoque également effets secondaires nuisible au traitement. *Curcuma longa L.*, malgré sa renommée en tant d'épice, est connue depuis l'Antiquité en médecine traditionnelle pour prévenir et traiter diverses maladies en raison de ses propriétés médicinales. Le travail ci-présent vise à étudier l'effet protecteur de l'extrait hydroéthanolique de *Curcuma longa L.* sur l'hépatonephrotoxicité chez des rats wistar albinos lors d'un traitement avec le taxotère. Cette étude a consisté à réaliser des dosages phytochimiques (polyphénols, flavonoïdes et tannins hydrolysables) et sept tests pour évaluer l'activité antioxydante *in vitro* (TAC, DPPH, OH[°], O₂⁻, ABTS, FRAP et chélation de fer). Ainsi que des dosage des paramètres sanguins (ASAT, ALAT, Urée, Créatinine, FNS) suivis d'une étude histopathologique des tissus hépatiques et rénales et d'autres études *in vivo* pour évaluer l'expression des marqueurs du stress oxydant (MDA, GSH, CAT, SOD, GPx). Les résultats ont montré une activité antioxydante élevée de l'extrait hydroéthanolique *Curcuma longa* et sa capacité à piéger les radicaux libres. Une amélioration a également été constatée au niveau du foie et des reins, tant au niveau des paramètres biologiques, tissu cellulaire hépatique et rénal, une augmentation de l'activité des enzymes antioxydantes et une diminution du niveau de MDA dans le groupe traité avec le taxotère et l'extrait HECL par rapport à ceux des résultats délivrés par un groupe de rats Taxotère. Dans cette étude, l'extrait HECLa montré un effet protecteur contre la néphrotoxicité et l'hépatotoxicité causées par taxotère.

Mot clés : *Curcuma longa L.*, Activité antioxydante, Taxotère, Effet hépatonephroprotecteur.

Abstract

Taxotere is an antitumor drug belonging to the second generation of the taxane family. Although it is effective on cancer cells, it does not cause any side that interferes with the treatment. *Curcuma longa L.*, a well-known spice, has been used in since ancient times in traditional medicine for the prevention and treatment various diseases due to its medicinal properties. The objective of our study is to investigate the effect of the hydroethanolic extract of *Curcuma longa L.* on hepato/nephrotoxicity in wistar albino rats during treatment with taxotere. This study consisted of carrying out phytochemical assays (polyphenols, flavonoids and hydrolysable tannins) and seven tests to assess antioxidant activity *in vitro* (TAC, DPPH, OH[°], O₂⁻, ABTS, FRAP and iron chelation). As well as assays of blood parameters (ASAT, ALAT, Urea, Creatinine, FNS) followed by a histopathological study of liver and kidney tissues and other *in vivo* studies to assess the expression of oxidative stress markers (MDA, GSH, CAT, SOD, GPx). The results showed high antioxidant activity of the *Curcuma longa* hydroethanolic extract and its ability to scavenge free radicals. An improvement was also noted in the liver and kidneys, both in terms of biological parameters, hepatic and renal cell tissue, an increase in the activity of antioxidant enzymes and a decrease in the level of MDA in the group treated with taxotere. and the HECL extract compared to those of the results delivered by a group of Taxotere rats. In this study, HECLa extract showed protective effect against nephrotoxicity and hepatotoxicity induced by taxotere.

Keywords: *Curcuma longa L.*, Antioxidant activity, Taxotere, Hepato/nephroprotective effect.

ملخص

تاكسوتير عقار مضاد للأورام ينتمي إلى الجيل الثاني من عائلة تاكسين. على الرغم من فعاليته على الخلايا السرطانية، إلا أنه لا يخلو من الآثار الجانبية التي تتداخل مع العلاج. على الرغم من شهرته كنوع من التوابل، فإن نبات كركم لونجا معروف منذ العصور القديمة في الطب التقليدي للوقاية من الأمراض المختلفة وعلاجها بسبب خصائصه الطبية. يهدف عملنا إلى دراسة التأثير الوقائي لمستخلص كركم لونجا الوقائي على السمية الكبدية والكلى في فئران ويستار البيضاء أثناء العلاج بالتاكسوتير. تكونت هذه الدراسة من إجراء فحوصات كيميائية نباتية (بوليفينول، فلافونويد وتانينات قابلة للتحلل المائي) وسبعة اختبارات لتقييم نشاط مضادات الأكسدة في المختبر. وكذلك فحوصات اعدادات الدم متبوعة بدراسة نسيجية لأنسجة الكبد والكلى ودراسات أخرى في الجسم الحي لتقييم التعبير عن علامات الإجهاد التأكسدي. أظهرت النتائج فعالية عالية في مضادات الأكسدة لمستخلص كركم لونجا وقدرته على تنظيف الجذور الحرة. كما لوحظ تحسن في الكبد والكلى، سواء من حيث العوامل البيولوجية، وأنسجة الخلايا الكبدية والكلى، وزيادة نشاط إنزيمات مضادات الأكسدة في المجموعة المعالجة بالمستخلص و تاكسوتير مقارنة بتلك المعالجة بتاكسوتير فقط. اظهر مستخلص كركم لونجا تأثير وقائي ضد السمية الكبدية والكلى الناجمة عن تاكسوتير

الكلمات المفتاحية: كركم لونجا، نشاط مضاد الأكسدة، تاكسوتير، السمية الكبدية والكلى