



République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de L'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique
Université de Chikh Larbi Tébessi -Tébessa-
Faculté des sciences Exactes et des Sciences de la nature et de la vie
Département : de la biologie

MEMOIRE DE MASTER

Domaine : Science de la nature et de la vie

Filière : science biologique

Option : Santé et environnement

Thème :

*Effet du Salvia officinalis sur les variations de
Quelques paramètres biochimiques
Chez les souris traitées par la méthionine*

Présenté par :

- Saadi rania
- Ziani sabah

Devant le jury :

Mme Rouachdia R	Maitre assistante	A Université de Tébessa	Présidente
Mlle Bellel.W	Maitre assistante	A Université de Tébessa	Examinatrice
Mme Hamel .M	Maitre assistante	A Université de Tébessa	Encadreur

Date de soutenance : *le 31-05-2016*

Note :

Mention :

المخلص

إن أمراض القلب والأوعية الدموية تسببها عدة عوامل مثل التدخين وارتفاع ضغط الدم والسكري و الضغط والسمنة و اضطراب شحوم الدم.

وربطت دراسات حديثة أن مخاطر القلب والأوعية الدموية متعلقة باستقلاب الدهون التي تسببها الوجبات الغذائية الغنية بالبروتينات الحيوانية خاصة الميثيونين

في هذا السياق تتم دراستنا على الفئران المعالجة بالميثيونين بالجرعة 200 ملغم / كغم من وزن الجسم حيث تظهر النتائج تارة انخفاض في محتوى الجلوتاثيون المختزل ونشاط انزيم البيروكسيديز من الجلوتاثيون مرتبطة مع انخفاض في الوزن النسبي للقلب و الكبد، وزيادة في محتوى الكبد للجلوتاثيون ترونسفيراز والمالون-ديالدهيد

تارة أخرى ان العلاج اليومي للفئران بالصوجة لمدة 21 يوما بالجرعة 100 ملغم / كغم من وزن الجسم يحسن هذه الاضطراب الاستقلابية عن طريق زيادة في محتوى الجلوتاثيون المختزل و نشاط انزيم البيروكسيديز من الجلوتاثيون و نقصان في محتوى الكبد للجلوتاثيون ترونسفيراز والمالون-ديالدهيد عن طريق تأثيرها المضاد للاكسدة.

كلمات البحث: الميثيونين، اموسيسيتين، أمراض القلب والأوعية الدموية ، النشاط المضاد للأكسدة. *Salvia officinalis*.

Abstract

Abstract

Cardiovascular disease is caused by several factors such as smoking , high blood pressure , diabetes , stress , obesity, and dyslipidemia. Recent studies have linked cardiovascular risk to damage of lipid metabolism caused by diets rich in animal protein essentially methionine. In this context our study is carried out on mice treated with methionine with dose 200 mg / kg of body weight . Reveals one hand a decrease in GSH and GPx , associated with a decrease of the relative weight of the heart and liver. And increased hepatic content of GST and MDA. And secondly the mice daily treatment with *Salvia officinalis* for 21 days with a dose of 100 mg / kg of body weight improves the metabolic disturbance through increasing GSH , GPx and decreased the MDA and GST with effect antioxidant.

Keywords: methionine , homocysteine, cardiovascular diseases , *Salvia officinalis* .
antioxidant activity

Résumé

Résumé

Les maladies cardiovasculaires sont provoquées par plusieurs facteurs comme le tabagisme, l'hypertension artérielle, le diabète, le stress, l'obésité, et la dyslipidémie. Des études récentes ont liées le risque cardiovasculaire aux détériorations du métabolisme des lipides provoqués par les régimes alimentaires riches en protéines d'origine animale essentiellement la méthionine.

Dans ce contexte notre étude est réalisée sur les souris traitées par la méthionine avec la dose 200 mg/kg du poids vif. Qui révèle d'une part une diminution de la teneur hépatique en GSH et l'activité enzymatique de la GPx, associée à une diminution du poids relatif du cœur et du foie. Et l'augmentation de l'activité enzymatique de la teneur hépatique du GST et de la teneur du MDA.

Et d'autre part le traitement journalier des souris par *Salvia officinalis* pendant 21 jours avec la dose 100 mg/kg du poids vif améliore ces perturbations métabolique via l'augmentation du GSH, GPx et la diminution du l'MDA et GST via son effet antioxydant.

Mots clés: Méthionine, homocystéine, maladies cardiovasculaire, *Salvia officinalis*. Activité antioxydante.

Remerciements

Avant tous, nous remercions «Allah» pour tous ces dons

*Nous adressons nos plus sincères remerciements à
«Mme Hamel»*

*Notre promotrice pour avoir Ouvert les portes de son équipe et
De nos donner Toutes les facilitées. Qu'elle trouve ici l'expression
De nos reconnaissances.*

*Nous remercions tout particulièrement les enseignants qui ont
Contribués A notre formation durant l'année théorique surtout
Nous tenons également à remercier les membres De jury: Mme
Rouachdia R, Melle Bellele .*

*Nous adressons nos remerciements a l'ensemble des techniciens
De laboratoire de la biologie de l'université de Tébessa.*

*En fin, nous tenons à remercier ceux qui ont contribués de près
Ou de loins à la réalisation de ce travail et à tous nos collègues de
Master Santé et environnement, promotion 2016.*



Saadi rania

Ziani sabah

Table des matières

Remerciements et dédicace	
Liste des abréviations	
Liste des tableaux	
Liste des figures	
Résumé	
Abstract	
ملخص	
Partie théorique	
Introduction	
Chapitre I :	
La méthionine	2
I -1- Définition	2
I -2 - Rôles biologiques	4
I-3- Les sources alimentaires de la méthionine	4
I-4- Métabolisme de la méthionine	4
Chapitre II	
l'homocystéine	
II-1- Définition.....	7
II-2- Métabolisme de l'homocystéine et sa régulation	7
II-3- Les enzymes impliquées dans le métabolisme de l'homocystéine.....	8
3-1- La tétrahydrofolate (THF).....	8
3-2- La méthylène-tétra-hydro-folates réductase(MTHFR).....	8
3-3- La méthionine synthase (MTR).....	9
3-4- La bétaine-homocystéine méthyltransférase(BHMT).....	9
3-5- Le rapport SAM/SAH.....	9
Chapitre III	
L'hyperhomocystémiémie	
III- Définition des maladies cardiovasculaires	11
III-1- Les type des maladies cardiovasculaires.....	11
III-1-1- Les accidents vasculaires cérébraux	11
III-1-2- Les problèmes du rythme cardiaque (arythmie).....	11
III.1.3. L'athérosclérose	12

III-2- Les facteurs de risque des maladies cardiovasculaires.....	12
III-3- L'hyperhomocystéinémie.....	13
III-3-1- Définition.....	13
III-3-2- Les facteurs de l'hyperhomocystéinémie.....	14
III-3-2-1- Les facteurs génétiques.....	15
III-3-2-2- Facteurs nutritionnels.....	15
III-3-2-3- Autres facteurs.....	15
III-3-3- L'hyperhomocystéinémie et risque vasculaire.....	15
Partie pratique	
I-Matériels.....	16
I-1-Matériels biologiques	16
I-1-1- Matériel animal	16
I-2- L'élevage	16
I-3-Lotissements	17
I-4- Prélèvement des échantillons.....	17
I-1-2- Matériel végétal	18
A- Description du <i>Salvia officinalis</i>	19
B- Propriétés du <i>Salvia officinalis</i>	19
II- Méthode	
II-1- Dosage du glutathion réduit (GSH).....	22
II-1-1- Principe	22
II-1-2- Mode opératoire.....	22
II-1-3- Lecture	22
II-1-4- Calcul de concentration.....	22
II-2- Dosage du glutathion S-Transférase (GST).....	23
II-2-1- Principe.....	23
II-2-2- Mode opératoire.....	23
II-2-3- Lecture.....	23
II-2-4- Calcul de la concentration.....	23

II- 3- Dosage du glutathion peroxydase (GPx).....	24
II-3-1- Principe.....	24
II-3-2- Mode opératoire	24
II-3-3- Lecture.....	24
II-3-4- Calcul de la concentration.....	24
II-4- Dosage des protéines.....	25
II-4-1- Principe.....	25
II-4-2- Mode opératoire.....	25
II-4-2-1- Courbe d'étalonnage.....	25
II-5- Dosage du malondialdéhyde (MDA).....	26
II-5-1- Principe.....	26
II-5-2- Mode opératoire	26
II-5-3- Lecture.....	26
II-5-4- Calcul de la concentration.....	26
II- 6 le poids relatif des cœurs et des foies.....	26
III- Analyse des résultats	26
Discussion	
Conclusion	
Bibliographie	

Liste des tableaux

Liste des tableaux :

N°	titre	page
01	Les propriétés de la méthionine.	03
02	Les différents facteurs de risque	13
03	classification de l'hyperhomocystéinémie	14
04	Classification des souris	16
05	Classification du <i>Salvia. officinalis</i>	20
06	gamme d'étalonnage pour dosage des protéines.	25
07	Variation de la teneur de GSH hépatique (μM /mg protéine) dans Les différents lots expérimentau	29
08	Variation de l'activité enzymatique du glutathion peroxydase GPx (η mol/mg. Protéine) dans les différents lots expérimentaux.	30
09	Variation de l'activité enzymatique de GST (μM / mn /mg protéine) dans les Différents lots expérimentaux.	32
10	Variation de la teneur hépatique de l'MDA (μM / mn /mg protéine) dans les Différents lots expérimentaux.	34
11	Variation du poids du foie (mg/100/mgPC) dans les différents lots expérimentaux.	35
12	Variation du poids du cœur (mg/100/mgPC) dans les différents lots expérimentaux.	37

Liste des figures

Liste des figures :

N°	Titre	Page
01	La structure de la Méthionine.	2
02	Métabolisme de la méthionine.	6
03	Structure de l'homocystéine	7
04	Structure de tétrahydrofolate.	8
05	Métabolisme de l'homocystéine et sa régulation.	10
06	Sclérose des artères	12
07	Infarctus du myocarde	16
08	l'élevage des souris	17
09	Souris fixé sur la plaque de dissection après la décapitation	18
10	<i>Salvia officinalis</i>	19
11	protocole expérimental	21
12	courbe d'étalonnage pour dosage des protéines.	26
13	Variation de la teneur en GSH hépatique (μM /mg protéine) dans Les différents lots expérimentaux.	29
14	Variation de l'activité enzymatique du glutathion peroxydase GPx (η mol/mg. Protéine) dans les différents lots expérimentaux.	
15	Variation de l'activité enzymatique de GST (μM / mn /mg protéine) dans les Différents lots expérimentaux	30
16	Variation de la teneur hépatique de l'MDA (μM / mn /mg protéine) dans les Différents lots expérimentaux	31
17	Variation du poids du foie (mg/100/mgPC) dans les différents lots expérimentaux.	32

Liste des figures

18	Variation du poids du cœur (mg/100/mgPC) dans les différents lots expérimentaux.	34
----	--	----

Liste des abréviations

Liste des abréviations

ADN : Acide Désoxyribonucléique
AVC: accidents vasculaires cérébraux
BBC : bleu Brillant de Coomassie G250.
BHMT : bétaine-homocystéine méthyltransférase
B6 : pyridoxine
BSA : l'albumine de sérum bovin
C: concentration.
CBS: cystathionine B- synthase
CDNB: Chloro-2, 4-Dinitrobenzène.
CoA : Coenzyme-A
DTNB: dithionitrobénzoïte
DO : Densité optique.
DMG: diméthylglycine
EDTA : Acide éthylène diamide tétra acétique
Gly: glycine
GPX: glutathion peroxydase
GSH : glutathion réduit.
GSSG : glutathion oxydé.
GST: glutathione-s-transférase
H₂O : molécule d'eau.
H₂O₂ : peroxyde d'hydrogène .
Hcy : homocystéine
HHcy : hyperhomocystéinémie.
Kg: kilogramme
MCV : Les maladies cardiovasculaires
MDA : malondialdéhyde
Me-THF: méthylénetétrahydrofolate
Mg : milligramme.
Min : minute.
µl: microlitre.
ML: milliliter.
MTHFR : méthylène tétra hydro folique réductase.

Liste des abréviations

Nm: nanometre.

NADPH: nicotinamide adenine dinucleotide phosphate réduit.

O₂: oxygene.

OMS : Organisation Mondiale de la Santé

PH: potentiel d'hydrogène.

SAM: S- adenosyl méthionine

SAH: S- adenosyl –L-Homocystéine

Sec : seconde.

Ser: serine

SH: groupement thiol.

T:temps.

THF tétra hydro folique

TBS : tris buffered

TCA : acide trichloroacétique.

TRIS : N-tris(hydroxyméthyle)éthyle-2-aminométhanesulfonate

Vit: Vitamine

Introduction

Introduction :

Les maladies cardio-vasculaires sont la première cause de mortalité dans le monde: il meurt chaque année plus de personnes en raison de maladies cardio-vasculaires que de toute autre cause, on estime à 17,5 millions le nombre de décès imputables aux maladies cardio-vasculaires, soit 31% de la mortalité mondiale totale. Parmi ces décès, on estime que 7,4 millions sont dus à une cardiopathie coronarienne et 6,7 millions à un AVC (OMS 2012).

Le déséquilibre alimentaire par un excès ou une carence alimentaire de protéines de glucides, lipides.... la mauvaise répartition des apports au cours de la journée et une alimentation souvent insuffisante en certains constituants des fibres, vitamines, minéraux et oligo-éléments favorisent, par leur répétition, l'apparition ou l'aggravation des maladies les plus préoccupantes aujourd'hui : maladie cardiovasculaire, obésité, diabète, certains types de cancers ... (Gaignier et Hebel ,2005).

Les données épidémiologiques recueillies au cours des trente dernières années ont suggéré que d'autres facteurs biologiques pourraient être associés à l'augmentation du risque de développer une pathologie cardiovasculaire (Yusuf et al, 2001. Garcia et al 2007).

Parmi ceux-ci, qui est un intérêt croissant a été porté à l'augmentation du taux d'homocystéine (Hcy) circulant, un acide aminé soufré (Guilland et al, 2003).

Le rôle étiopathogénique de ce facteur ou marqueur de risque qui est L'hyperhomocystéinémie (HHcy) modérée dans le développement des maladies cardiovasculaires (MCV) ainsi que son influence sur les facteurs de risque établis est largement débattu.

Dans ce même ordre d'idées notre étude contribue à éclaircir l'effet du *salvia officinalis* chez les souris traitées par la méthionine, c'est l'une des plantes les plus utilisées comme source mondiale d'épices et d'extraits à fort pouvoir antibactérien, antifongique, antiinflammatoire et antioxydant (Gherman et al. 2000 ; Bouhdid et al. 2006 ; Hilan et al . 2006).

La première partie de ce travail présentera les types des maladies cardiovasculaires, la méthionine, l'homocystéine et leur relation avec ceux-ci, la deuxième décrit l'expérimentation et l'exploration des résultats.

I. La méthionine:

I.1. Définition:

La méthionine est un acide α -aminé soufré non polaire, son atome de soufre participant à une fonction thioéther (-S-CH₃). C'est l'un des huit acides aminés essentiels chez l'homme. Dans le code génétique, la méthionine est spécifiée par le codon ATG sur l'ADN et par le codon AUG sur l'ARN. Elle joue un rôle critique dans la reproduction, la survie cellulaire, la méthylation des protéines et de l'ADN. (Berenard. 2006)

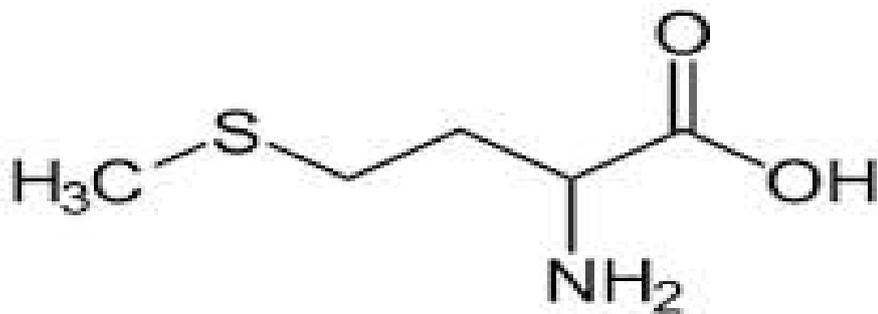
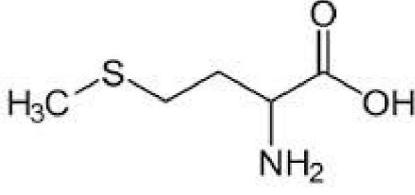
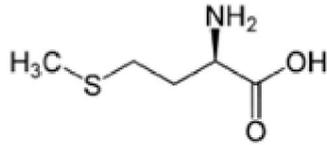


Figure 01: La structure de la Méthionine.(Berenard. 2006).

Chapitre I: la méthionine

Tableau 01: Les propriétés de la méthionine. (Berenard. 2006).

Méthionine		L ou S-méthionine
		D ou R-méthionine
Identification	Nom IUPAC	M, Met, acide 2-amino-3-mercapto-propionique
Propriétés chimiques	Formule brute	C₅H₁₁NO₂S (isomères)
	Masse molaire	149,211+0,011 g/mol C 40,25%, H 7,43%, N 9,39%, O 21,45%, S 21,49%
	Pk _a	2,28 9,21
Propriétés biochimiques	Codons	AUG
	Ph isoélectrique	5,74
	Acide aminé essentiel	OUI
	Occurrence dans les protéines humaines	2,3%

1.2. Rôles biologiques :

La méthionine joue un rôle particulier dans la biosynthèse des protéines, puisque toutes les chaînes protéiques démarrent par l'incorporation d'une méthionine en position N-terminale. D'autres résidus méthionine peuvent ensuite être incorporés de manière interne à la chaîne polypeptidique. La première méthionine des protéines n'est pas toujours retrouvée dans les protéines terminées. Elle est en effet fréquemment clivée par une enzyme spécifique appelée méthionine aminopeptidase (Mouchabac, 2008).

La méthionine entre dans la structure de l'enzyme Sulfoniun-Adénosyl-L-méthionine qui est une enzyme catalytique de la phase de conjugaison par méthylation au cours de la biotransformation des xénobiotiques comme celle de la nicotinate (Weinman et Méhul, 2004).

1.3. Les sources alimentaires de méthionine:

La méthionine est très utilisée dans l'alimentation animale, se trouve essentiellement dans les fromages, les œufs, les poissons, les viandes et la volaille (Georges, 2006).

1.4. Métabolisme de la méthionine:

La méthionine est initialement transformée en S-Adénosyl-L-méthionine (SAM), une réaction catalysée par la méthionine-Adénosyl transférase puis en S-Adénosyl-Homocystéine (SAH) qui est par la suite hydrolysée pour produire de l'Adénosine et de l'Homocystéine (Krauss, 2006).

L'Homocystéine est ensuite métabolisée soit par reméthylation pour produire méthionine, soit par la transsulfuration pour produire la cystathionine et puis enfin de la cystéine (figure 02).

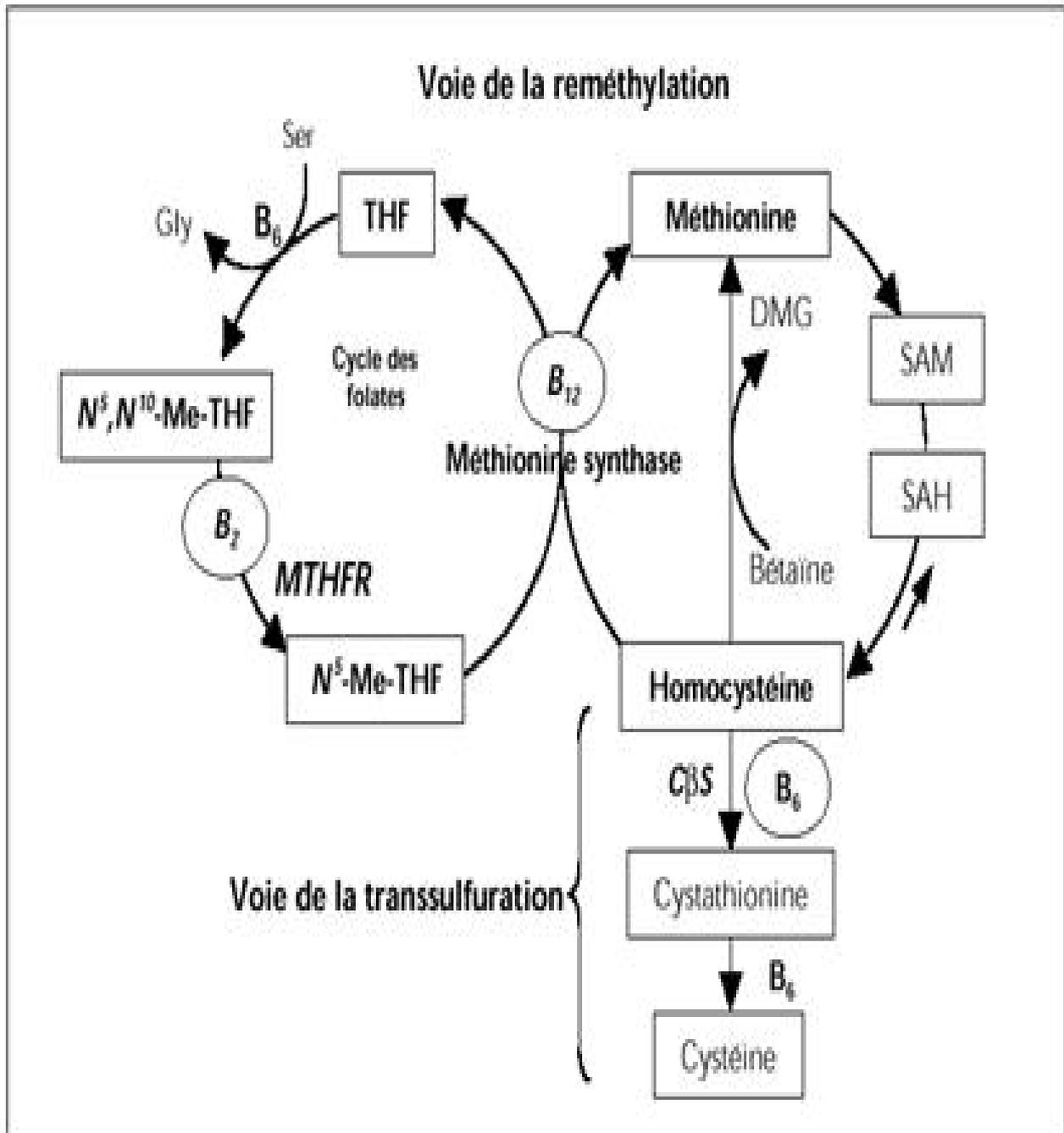
La reméthylation de l'homocystéine en méthionine se produit lors d'un déficit en méthionine, le 5-méthyl-tétrahydrofolate (5-M-THF) cède son groupement méthyle à l'homocystéine sous l'action de la méthionine synthase (5-méthyl THF-Homocystéine méthyltransférase) et de son coenzyme, la cobalamine ou vitamine B12. Le produit déméthylé,

Le THF reçoit, en présence de vitamine B6, un groupement méthylène de la sérine, formant le 5,10-méthylène-tétrahydrofolate. Ce dernier est réduit en 5-méthyl-tétrahydrofolate (5-CH₃-T4HF) sous

Chapitre I: la méthionine

l'action de la 5,10-méthylènetetrahydrofolateréductase, dont le fréquent déficit constitue une cause possible d'hyperhomocystéinémie.

La transsulfuration de l'homocystéine est une voie alternative comportant une sulfoconjugaison de l'homocystéine en cystathionine à partir de la sérine, sous l'action de la cystathionine- -synthase (CBS) dont la vitamine B6 ou pyridoxal-5'-phosphate(pyridoxine) est le cofacteur, sous l'action de la gama-cystathionase et de la vitamine B6, la cystathionine est dégradée en cystéine.(Krauss. 2006)



Ser: serine; Gly: glycine; Me-THF: méthylénetétrahydrofolate; MTHFR: N^6 , N^{10} -méthylénetétrahydrofolate réductase; THF: tétrahydrofolate; SAM: S- adénosylméthionine; SAH: S- adénosylhomocystéine; DMG: diméthylglycine; CβS: cystathionine-β-synthase

Figure 02: Métabolisme de la méthionine (Krauss. 2006).

II. L'homocystéine:

II.1- Définition:

L'homocystéine (acide 2-amino-4-mercaptopbutyrique) est un acide aminé porteur de groupement thiol réducteur (HS-CH₂-CH₂-CH(NH₂) COOH). Cet acide aminé n'est pas absorbé par l'alimentation et il n'intervient pas dans la synthèse peptidique.

(Palmer et Abeles .1979)

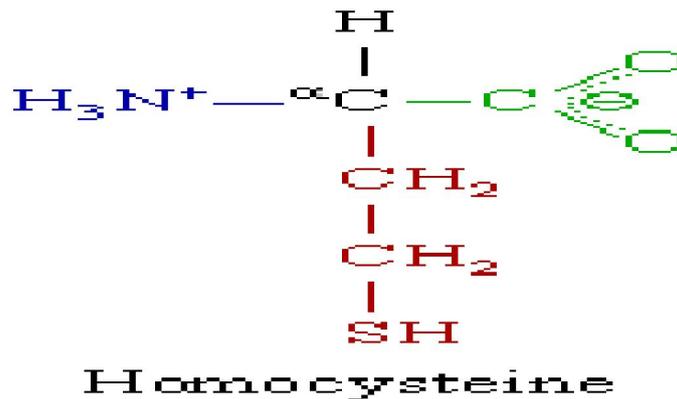


Figure 03: Structure de l'homocystéine (Mark et al. 2003).

La seule source d'homocystéine chez les mammifères provient de la S-adénylhomocystéine hydrolase (SAHH), une enzyme ubiquitaire qui libère une molécule d'homocystéine et d'adénosine par molécule de SAH hydrolysée selon un mécanisme séquentiel ordonné faisant intervenir successivement le NAD⁺ (libérant du NADH, H⁺ (libérant le NAD⁺)). (Mark *et al.* 2003)

II.2. Métabolisme de l'homocystéine et sa régulation :

L'homocystéine, est un produit intermédiaire du métabolisme de la méthionine produit par la voie de la transméthylation de la méthionine (Hennen, 2006).

L'homocystéine est transformée en cystéine par la cystathion- B-synthase puis en cystéine qui entre dans la formation du glutathion, enzymes et les phanères ...

(Campbell et Smith, 2006).

L'homocystéine peut également être reméthylé et produire la méthionine sous l'action de la méthionine synthase et de la bétaine-homocystéine méthyltransférase. La méthylcobalamine

provenant de la vitamine B12 est un co-facteur de la méthioninesynthase. Le métabolisme des folates intervient comme source de groupes méthyl par l'action de la méthylène tétrahydrofolate réductase (MTHFR) (Stalder *et al*, 2007).

II.3. Les enzymes impliquées dans le métabolisme de l'homocystéine:

II.3.1-La tétrahydrofolate (THF):

C'est le transporteur d'unités monocarbonées (méthyle ou formyle) de différents degrés d'oxydation. Ces unités monocarbonées sont donc synthétisées à partir des glucides (3 phosphoglycérate -7 ser -7 gly).

Le THF est composé de ptéridine + PABA (acide para-amino-benzoïque) + glutamate. Il dérive de l'acide folique qui est transformé en DHF puis THF. L'acide folique et le DHF proviennent de l'alimentation (en particulier les épinards). Le DHF est réduit en THF par une DHF réductase. (André *et al*, 2004)

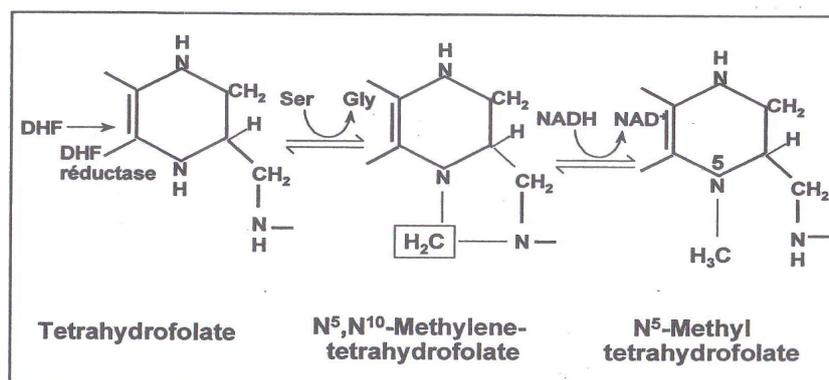


Figure 04: Structure de tétrahydrofolate (André *et al*, 2004).

II.3.2- La méthylène-tétra-hydro-folates réductase(MTHFR) :

La MTHFR est une enzyme catalysant la réduction du 5,10-méthylènetetrahydrofolate en 5-méthyltetrahydrofolate. Cette réaction est irréversible dans les conditions physiologiques normales. La MTHFR utilise comme donneur d'électron le NADPH.

La MTHFR a été isolé pour la première fois au niveau du foie de cheval en 1962, et par la suite au niveau du foie de porc, l'analyse de la MTHFR issu du foie de porc à montrer que l'enzyme est un homodimère de 77 KDa.

La protéine humaine à deux isoforme de PM de 77 KDa et 70KDa . Ce dernier a été retrouvé qu'au niveau du tissu hépatique et qu'au niveau du tissu rénal que chez l'enfant (Tonetti, *et al.* 2001).

La structure protéique de la MTHFR est subdivisée en deux domaines l'un catalytique (N terminal) de PM 40 KDa et l'autre régulateur (C terminale) de PM 37 KDa. A l'union de ces deux domaine se trouve une région hydrophobe avec séquence d'AA : Lys-Arg-Arg-Glu-Glu, qui représente le site de clivage de la trypsine. La digestion de la MTHFR par la trypsine n'a pas d'effet sur sa fonction catalytique mais la rend plutôt insensible à sa régulation par la S adénosylméthionine (SAM). La SAM a un rôle inhibiteur de la MTHFR, alors que la S-adénosylhomocystéine (SAH) est régulateur de l'activité de la MTHFR. (Yano *et al.*, 2004).

II.3.3. La méthionine synthase (MTR):

La reméthylation de l'homocystéine pour former de la méthionine est catalysée par une enzyme cytoplasmique : la ⁵Mthyltétrahydrofolate-homocystéine S-Méthyltransférase, appelée aussi Méthionine synthase (MTR). Cette enzyme existe dans tous les organismes cellulaires, mais chez les procaryotes, la MTR est cobalamine indépendante. Chez les eucaryotes, en revanche, la MTR requiert pour son activité un cofacteur enzymatique, la méthylcobalamine (MeCbl), forme active de la vitamine B₁₂. (Palmer et Abeles, 1979).

II.3.4- La bétaine-homocystéine méthyltransférase(BHMT):

La Bétaine-homocystéine méthyltransférase (BHMT) est une enzyme cytosolique de 45 kDa, zinc dépendante, formant un hexamère de 270 kDa. Cette enzyme taire car son expression est restreinte au foie et au rein chez l'homme et les autres mammifères.

En effet, ont montré par Northenn blot et par Western blot que la BHMT n'est exprimée chez l'homme qu'au niveau du foie et du rein. Les autres organes testés (cœur, cerveau, placenta, poumon, pancréas et muscle squelettique) ne montrent aucune trace de synthèse de cette enzyme. Des études complémentaires ont aussi montré une absence totale de BHMT dans le thymus, la rate, les ovaires ou les testicules. (Sunden *et al.*, 1997).

II.3.5- Le rapport SAM/SAH :

Point de contrôle du métabolisme de l'homocystéine. En plus d'être le substrat des méthyltransférases SAM-dépendantes, la SAM joue Aussi un rôle dans la régulation des activités des enzymes impliquées dans le métabolisme de l'homocystéine. A l'inverse, la SAH dont la structure est très proche de la SAM, va jouer un rôle antagoniste en empêchant le positionnement correct de la SAM sur sa protéine cible. La SAM est un effecteur allostérique de la CBS, un homotétramère dont la vitesse de catalyse peut être décuplée en présence de

SAM. L'augmentation de SAM, et donc du potentiel de méthylation, va se traduire par un basculement du métabolisme de l'homocystéine vers son catabolisme.

L'activation de la voie de transsulfuration . Cette logique est corrélée par le fait que la SAM est aussi un inhibiteur allostérique de la MTHFR, empêchant ainsi la reméthylation de l'homocystéine par une diminution de la synthèse de Méthyltétrahydrofolate. Ce dernier est le CO-substrat dans la réaction de transméthylation de l'homocystéine par la Méthionine synthase (MTR) et une diminution de la quantité de substrat va aboutir à une baisse de l'activité enzymatique. D'une manière paradoxale, la SAM est aussi un activateur non allostérique de la MTR. (Bandarian *et al*, 2002)

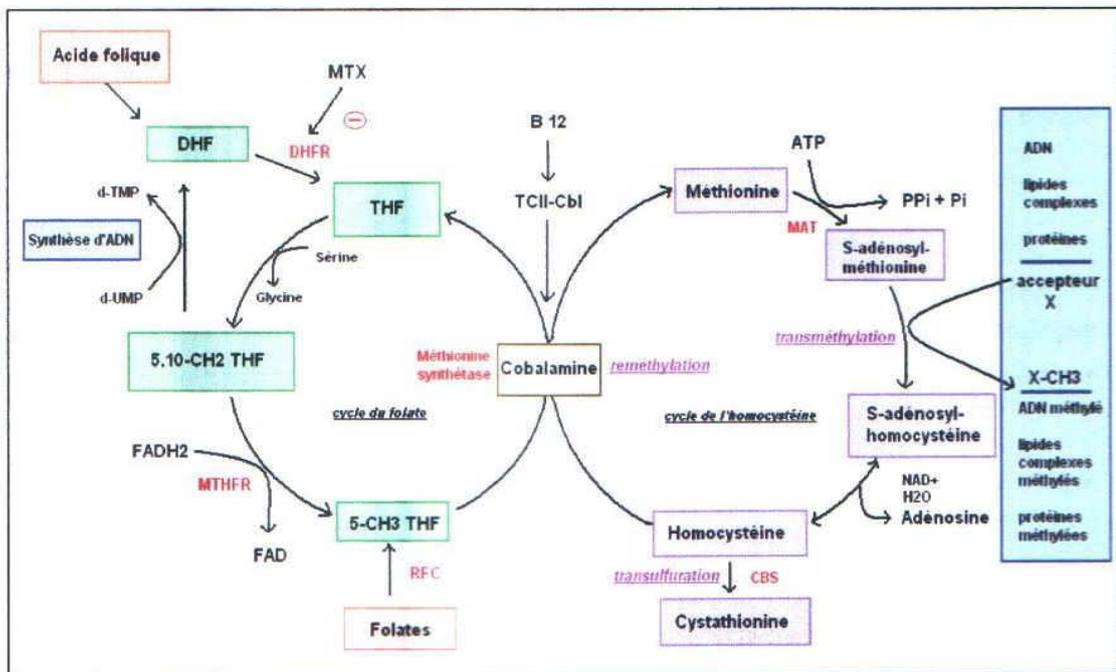


Figure 05 : métabolisme de l'homocystéine et sa régulation (Stalder *et al.*, 2007)

III. Les maladies cardiovasculaires

Définition :

Les maladies cardiovasculaires (MCV) se définissent comme l'ensemble des troubles affectant le cœur et les vaisseaux sanguins. Elles regroupent toutes les maladies cardiaques, hypertensives et vasculaires (cérébrales et périphériques). Les plus importantes sont les cardiopathies ischémiques, les accidents vasculaires cérébraux, l'hypertension, les artériopathies périphériques, les cardiopathies rhumatismales, les malformations cardiaques congénitales et l'insuffisance cardiaque (Marie-Eve Simoneau ,2011).

III.1. Les type des maladies cardiovasculaires :

III .1.1. Les accidents vasculaires cérébraux :

Les accidents vasculaires cérébraux (AVC) sont des complications aiguës (soudaines) d'une maladie vasculaire, dus à un arrêt de la vascularisation sanguine dans un territoire cérébral (infarctus cérébral) ou à une rupture d'un vaisseau (hémorragie cérébro-méningée). Leur manifestation la plus habituelle est l'hémiplégie (paralysie d'un hémicorps). Ils sont un peu plus fréquents chez l'homme (4 hommes pour 3 femmes). Le nombre de cas augmente avec l'âge, l'incidence étant de 40 pour 1000 au-delà de 85 ans.

Si le déficit moteur est le plus habituel, d'autres troubles sont observés : troubles de la sensibilité, atteintes variées des fonctions cognitives (langage, compréhension, mémoire, perception du temps...) (Bertrand Brugerolle, 1996).

Il faut cependant ajouter qu'avec la rééducation, les gens qui ont eu un ACV peuvent souvent améliorer leur état (Gilles Landry *et al*, 2004).

Environ 80 % de ces maladies vasculaires cérébrales sont de nature ischémique c'est-à-dire dues à l'obstruction ou au rétrécissement d'un vaisseau (Dr Anne-Sophie *et al* ,2005).

III.1.2. Les problèmes du rythme cardiaque (arythmie) :

Les battements du cœur sont déclenchés et contrôlés par un système électrique. Un groupe de cellules (le nœud sinusal) envoie un signal électrique au muscle cardiaque. Alors celui-ci se contracte. Il y a arythmie lorsque ce système électrique se met à mal fonctionner et que le cœur bat trop vite ou trop lentement sans raison. Il y a plusieurs sortes d'arythmie. La plupart ne sont pas très graves. Le cœur peut sauter un battement ou en ajouter un de temps en temps sans avoir d'effet sur la santé. Mais il arrive que ce soit plus sérieux (Gilles, 2004).

Chapitre III: l'hyperhomocystéinémie

III.1.3. L'athérosclérose :

L'athérosclérose est une maladie dégénérative de l'artère ayant pour origine un remaniement de la paroi artérielle caractérisé par la présence de dépôts lipidiques Extracellulaires et de cellules spumeuses. Ceci aboutit à la formation d'une plaque d'athérome dans l'intima des artères de gros et moyen calibre .L'athérosclérose a pour conséquences générales une sténose progressive des artères, parfois brusquement aggravée, qui est responsable d'une diminution ou d'une interruption du flux sanguin artériel (ischémie). Les coronaires sont une cible privilégiée de l'athérosclérose. Ainsi, une poussée évolutive d'athérosclérose au niveau coronaire correspond au tableau clinique du syndrome coronarien aigu (Straczek , 2011).

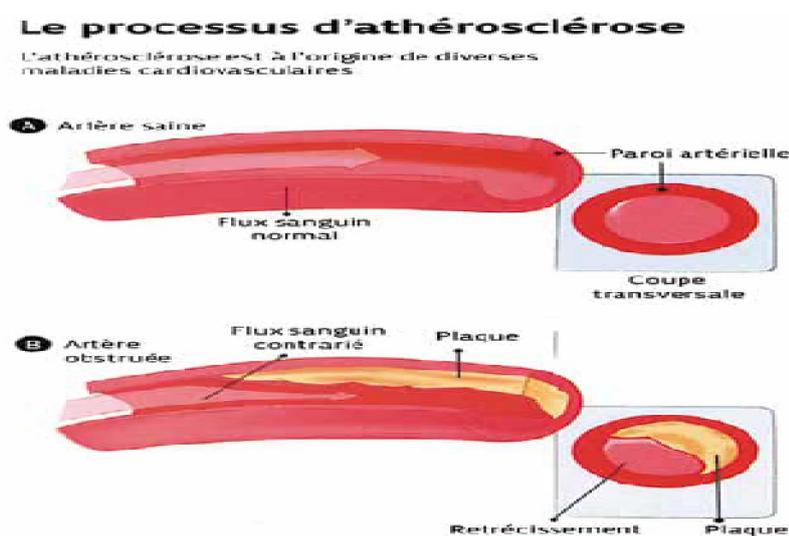


Figure 06 : sclérose des artères (Haushalt *et al*, 2011).

III.2. Les facteurs de risque des maladies cardiovasculaires :

Les facteurs de risque sont classés en trois groupes : les facteurs de risque constitutionnels dont le déterminisme est génétique et les facteurs environnementaux, qu'ils soient liés à des habitudes de vie (facteurs comportementaux) ou à l'environnement (climat, pollution).en plus de nouveaux facteurs.

Chapitre III: l'hyperhomocystéinémie

Tableau 02 : Les différents facteurs de risque (Haushalt *et al.* 2011)

risque constitutionnels (non modifiables)	Les facteurs de risque environnementaux modifiables	Les nouveaux facteurs de risque
-L'âge, le sexe - L'hérédité - Les dyslipidémies - Le diabète - L'HTA	- Le tabac - Le régime alimentaire - La consommation d'alcool - L'obésité - La sédentarité	-L'hyperhomocystéinémie -Le fibrinogène - La Protéine C-réactive (CRP)

Une élévation plus modérée de l'homocystéine plasmatique se rencontre plus fréquemment dans la population (5-7%). Différentes études suggèrent que cette perturbation constitue un facteur de risque indépendant pour les maladies cardiovasculaires. Sachant que l'homocystéine est un acide aminé soufré intermédiaire du métabolisme de la méthionine, ceux-ci sont le sujet de notre étude dans le deuxième chapitre. (Haushalt *et al.*, 2011).

III.3. L'hyperhomocystéinémie:

Définition :

L'hyperhomocystéinémie est un excès d'homocystéine dans le plasma sanguin. Le dosage de l'homocystéine plasmatique totale à jeun permet de définir les valeurs suivantes :

- Hyperhomocystéinémie modérée (16-30 Umo/l)
- Hyperhomocystéinémie intermédiaire (31 à 100 Umo/l)
- Hyperhomocystéinémie sévère (100 umol/l). (Delattre *et al.*, 2003).

Chapitre III: l'hyperhomocystéinémie

Tableau 03: classification de l'hyperhomocystéinémie (Delattire. 2003).

	Hyperhomocystéinémie sévère >100 µmo/l	Hyperhomocystéinémie intermédiaire et modérée 16-17µmol
Cause génétique	- déficit homozygote CBS - déficit homozygote en MTHFR (excepte la maturation C6 77T) - déficit en méthionine synthase (maladie CbPE et CbPG)	- déficit hétérozygote en CBS - déficit homozygote en MTHFR (mutation C6 77T) - déficit hétérozygote MTHFR (ensemble de mutations décrites)
Nutritionnelles		- déficit en vitamines B12, B6 - déficit en folate et en bêtaïne
Cause thérapeutique		- anticonvulsivants Méthotrexate, azaribine- theophylline, monoxyde d'azote
Cause pathologique		- insuffisance rénale chronique - psoriasis - anémie pernicieuse - certains carcinomes, LAL
Fréquence	Faible	Elevée
Signe clinique	Précoces Sévères Ubiquitaire	Tardif Sénus Système cardiovasculaire

3.2. Les facteurs de l'hyperhomocystéinémie :

Les dysfonctionnements du métabolisme d'homocystéine sont liés aux défauts congénitaux en enzymes impliquées dans ce métabolisme ou déficiences dans l'apport, le transport et le métabolisme des folates et vitamines B12 et B6 ou encore d'un apport alimentaire excessif en méthionine qui sont l'origine des hyperhomocystéinémies (Médart, 2009).

3.2.1. Les facteurs génétiques :

Chapitre III: l'hyperhomocystéinémie

Les facteurs génétiques impliquent des anomalies congénitales bloquant la voie de la transsulfuration ou de la reméthylation (Zitoun, 1998).

La plus fréquente est une variante thermolabile de la MTHFR avec activité enzymatique réduite, résultat d'une substitution d'une base en position 677 de son gène. La mutation homozygote est présente chez 5-15% de la population (Durand *et al*, 1998).

3.2.2. Facteurs nutritionnels :

Un apport important de méthionine peut majorer le taux de l'homocystéine, en théorie cette augmentation devrait être rapidement régulée, grâce aux voies métaboliques. Les folates (B9) et la vitB 12, sont aussi impliqués dans les mécanismes de synthèse de l'homocystéine : un déficit bien souvent lié à un processus carenciel ou une malabsorption d'origine digestive va donc influencer sur le cycle de la transformation de l'homocystéine, mais l'effet de la carence vitaminique sur l'accumulation de l'homocystéine est moins sévère qu'avec l'excès de la méthionine (Mouchabac, 2008).

3.2.3. Autres facteurs :

- L'âge : la concentration plasmatique de l'homocystéine augmente progressivement avec l'âge dans les deux sexes.
- Le sexe : la concentration plasmatique de l'homocystéine est d'environ 10 % supérieure chez les hommes par rapport aux femmes.

Le tabac : la concentration plasmatique de l'homocystéine augmente chez les fumeurs par rapport aux non-fumeurs (Gharbi *et al*, 1996).

3.3- L'hyperhomocystéinémie et risque vasculaire:

Depuis 30 ans, de très nombreuses études cliniques tant rétrospectives que prospectives ont retrouvé une relation entre l'homocystéine et les maladies cardiovasculaires.

L'hyperhomocystéinémie pourrait être un facteur de risque quantitatif et indépendant pour la survenue d'infarctus du myocarde, d'accident vasculaire cérébral, de démence et de maladie thromboembolique veineuse (Demuth *et al*, 2000).

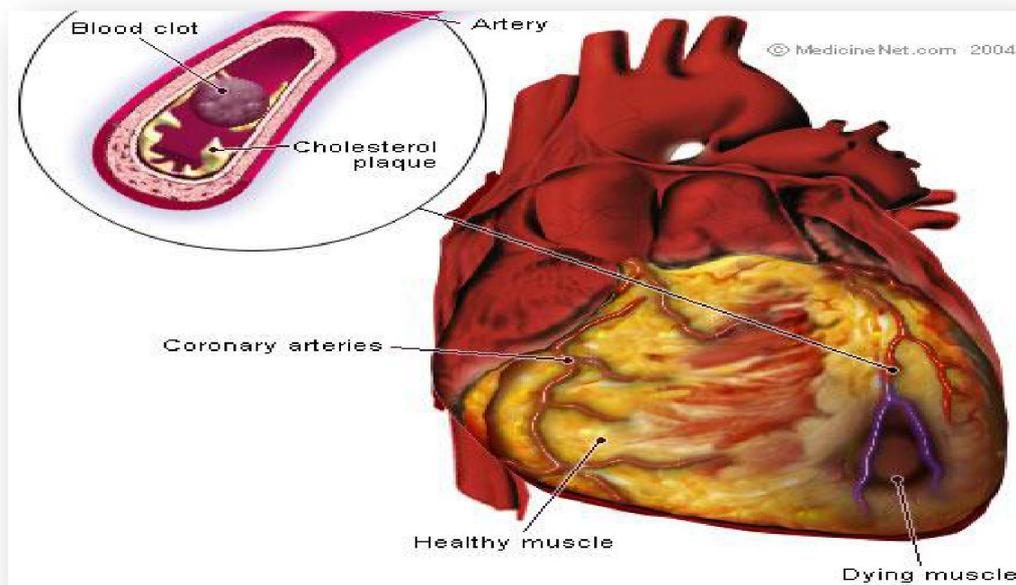


Figure 07: Infarctus du myocarde (Demuth *et al*, 2000).

I. Matériel et méthode

I.1. Matériels biologiques :

I.1.1. Matériel animal :

Notre travail est réalisé sur 18 souris blanches males de la souche BALB/C, prévenant de l'institut pasteur-Alger, âgées avec poids moyen de 30 g.

- ❖ Ces animaux mammifères sont de l'ordre de rongeurs, sont mis dans l'animalerie de l'institut de Biologie –Tébessa.
- ❖ Notre étude pratique a été réalisée sur des foies et sérums congelés à (-80°) étaient prélevés.

Tableau (04) : Classification des souris (Orsini et al , 1983).

Classification des souris	
Règne :	Animale
Embranchement :	Vertébrés
Classe :	Mammifère
Ordre :	Rongeurs
Sous-ordre :	Myomorphes
Famille :	Muridés
Genre :	<i>Mus</i>
Espèce :	<i>Musmusculus</i>
Nom commun :	Souris domestiques

I.2. L'élevage :

Les animaux étaient mis dans des cages spéciales à souris /hamsters, celles-ci sont tapissés d'une litière constituée de copeaux de bois. Elle est changées une fois deux jours jusqu'à la

Matériel et méthode

fin de l'expérimentation et suivie l'alimentation spécifique et l'eau était remplie dans des biberons (**figure 08**).



Figure 08 :l'élevage des souris.

I.3.Lotissements :

Les souris sont réparties en (04) groupes :

- **Groupe 1**, contient 06 Souris témoins: ne subit aucun traitement.
- **Groupe 2**, contient 06 Souris traitées par la méthionine en raison de 200 mg/kg du poids vif incorporé dans la farine. (Zerzer. 2006).
- **Groupe 3**, contient 06 Souris traitées par la méthionine + *Salvia. officinalis* en raison de (200+100) mg/kg du poids vif incorporé dans la farine. (Sparg *et al*, 2004).
- **Groupe 4**, contient 06 Souris traitées par *Salvia .officinalis* en raison de 100 mg/kg du poids vif incorporé dans la farine (Sparg *et al*, 2004).

I.4. Prélèvement des échantillons :

Aux 21 jours l'arrêt de traitement, les souris sont sacrifiées. Après la dissection de l'animale on a pris le sang et les organes (**figure 09**).

- ❖ Le sang prélevé de chaque souris est posé dans des tubes secs qui subit une centrifugation 1000 tours/minutes pendant.
- ❖ le foie est prélevé pour la réalisation des dosages biochimiques.

Matériel et méthode

- ❖ le foie est Rincé avec l'eau physiologique préparé comme suite : 0,9g de NaCl avec 100 ml d'eau distillée.



Figure 09 : souris fixé sur la plaque de dissection après la décapitation.

Matériel et méthode

I.1.2. Matériel végétale :

2. *Salvia officinalis* :

A- Description morphologique:

Cette plante vivace à tige ligneuse à la base, formant un buisson dépassant parfois 80cm, rameaux vert-blanchâtre. Feuilles assez grandes, épaisses, vert-blanchâtres, et opposées; fleurs bleu-violacé clair en épis terminaux lâches, disposées par 3 à 6 en verticilles espacés. Calice campanulé à 5 dents longues et 9 corolle bilabée supérieure en casque et lèvre inférieure trilobée; fruits en forme de tétrakènes (hans 2007).

B-Propriétés :

Salvia officinalis C'est une plante d'une grande importance aussi bien pour son utilisation en industrie alimentaire et en parfumerie qu'en thérapeutique. Elle est l'une des plantes les plus utilisées comme source mondiale d'épices et d'extraits à fort pouvoir antibactérien, antifongique, antiinflammatoire et antioxydant (Gherman *et al*, 2000 ; Bouhdid *et al*, 2006 ; Hilan *et al*, 2006).

La partie utilisée et la partie aérienne, les feuilles moulues en poudre homogène.



Figure 10 : *Salvia officinalis*. (Gherman *et al*, 2000).

Matériel et méthode

Tableau 05 : Classification du *Salvia. officinalis* (Djerroumi et Nacef. 2004)

Classification classique	
Règne	Plantae
Sous-règne	Tracheobionta
Division	Magnoliophyta
Classe	Magnoliopsida
Sous-classe	Asteridae
Ordre	Lamiales
Famille	Lamiaceae
Genre	<i>Salvia</i>
Espèce	<i>Officinalis</i>

Matériel et méthode

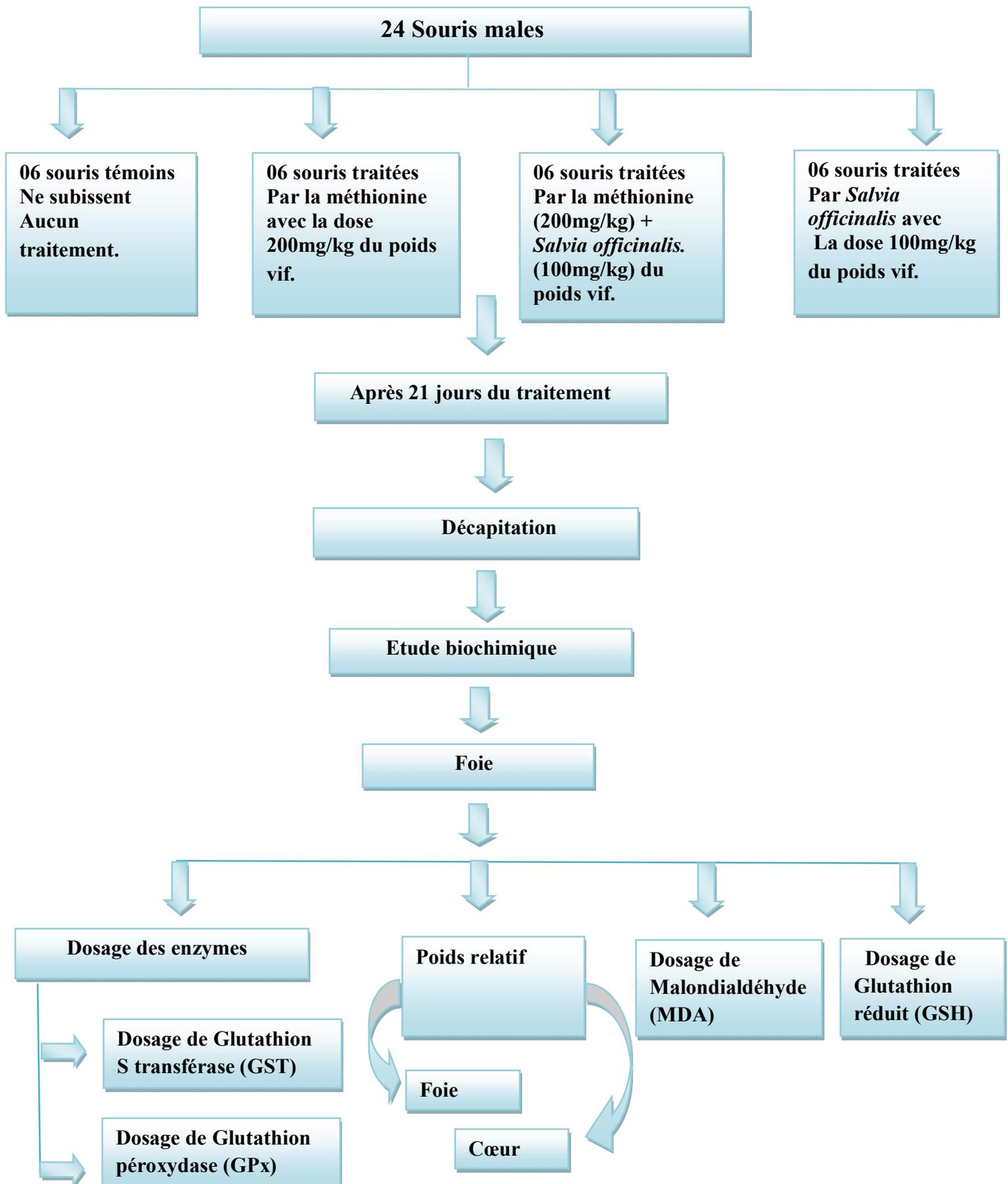


Figure 11 : Protocole expérimentale.

Matériel et méthode

II. Méthode :

II.1. Dosage du glutathion réduit (GSH) :

Le dosage du glutathion réduit hépatique (GSH) est fait selon la technique de (Weckbeker et Cory. 1988).

II.1.1. Principe :

La mesure de la concentration du GSH intracellulaire repose sur l'absorbance optique de l'acide 2-nitro 5-mercaptopurique, ce dernier résulte de la réduction de l'acide 5,5'-dithio-bis-2-nitriobenzoïque (DTNB) par les groupements thiol (-SH) du glutathion.

II.1.2. Mode opératoire :

- ❖ On obtient un homogénat par broyage de 200 mg de tissu hépatique congelé Avec 0,8ml de solution EDTA (0,02M).
- ❖ On procède à la déprotéinisation de l'homogénat pour le glutathion avec 0,2 ml de l'acide sulfosalicylique (0,25%).
- ❖ L'homogénats obtenue laisse reposer 15 min au congélateur, puis on centrifuge 5 min à 1000 tours/min.
- ❖ A 0,5 ml de surnagent, on ajoute 1 ml de tampon tris/EDTA d'un ph 6,9 (Contenant 0,02 M d'EDTA) et 0,025 ml d'acide 5,5'-dithio-bis-2- nitriobenzoïque (DTNB) à 0,01M.
- ❖ Laisser 5 min pour l'incubation.

II.1.3. Lecture :

La lecture se fait à la spectrophotométrie à $\lambda = 412$ nm, contre un blanc préparé Comme suite : 0,5 ml d'eau distillée avec 1 ml de tampon tris/EDTA et 0,025 ml de DTNB.

II.1.4. Calcule de concentration :

La concentration en glutathion réduit est obtenue par la formule suivante :

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

DO : Densité optique.

1 : Volume totale de solution utilisée dans la déprotéinisation (0,8 ml de solution EDTA+ 0.2 ml d'acide sulfosalicylique.

Matériel et méthode

1.525 : Volume totale des utilisées dans le dosage de GSH (1ml de tris/EDTA+0,025 ml DTNB + 0,5 ml de surnageant).

13100 : Coefficient d'absorbance de groupement thiol (-SH) à 412 nm.

0,8 : Volume de l'homogénat trouvé dans 1 ml.

0,5 : Volume de surnageant.

II.2. Dosage du glutathion S-Transférase (GST) :

Le dosage de glutathion S-Transférase (GST) est réalisé selon la méthode de (Habig et al .1974).

II.2.1. Principe :

Le dosage de GST est basé sur la mesure spectrophotométrique de la cinétique de la conjugaison du produit formé avec des substrats tels que le glutathion réduit et le 1- chloro-2-4 -dinitrobenzène (CDNB).

II.2.2. Mode opératoire :

La procédure expérimentale du dosage de la GST se fait comme suit :

- ❖ Le tissu hépatique est homogénéisé dans 1ml de tampon phosphate sodique (0.1M, ph 6).
- ❖ Puis l'homogénat est centrifugé pendant 30 mn à 14000 tours/ mn.
- ❖ Le surnageant récupéré sert comme source d'enzymes (GST et GPX) et il est conservé au congélateur à -80°C jusqu'au moment de dosage.
- ❖ A 200 µl de surnageant, on ajoute 1,2 ml du mélange [(CDNB 1mM, GSH 5mM) dans tampon phosphate sodique (0,1 M, ph 6)].

II.2.3. Lecture :

La lecture des absorbances est effectuée toutes les 1 mn pendant 5 mn à $\lambda = 340$ nm
Contre un blanc préparé comme suit : 200 µl d'eau distillée avec 1,2 ml du mélange [(CDNB 1mm, GSH 5mm) dans tampon phosphate sodique (0,1 M, ph 6)].

II.2.4. Calcul de la concentration :

L'activité enzymatique de la GST est déterminée par la formule suivante :

$$\text{GST (Mm / mn /mg de protéine)} = \frac{\text{A} \times \text{U}}{\text{e} \times \text{d} \times \text{v}} \text{ /mg de protéine}$$

A : Absorbance.

U : Volume totale de la cuve = 1400 µl [200 µl de surnageant + 1200 µl du mélange CDNB (1mm)/GSH (5mm)/tampon phosphate sodique (0,1 M, ph 6)].

Matériel et méthode

E : Coefficient d'extinction = 9,6 mm-1cm-1.

D : Épaisseur de la cuve = 1 cm.

V : Volume du surnageant = 200 µl.

Mg de protéine : Concentration des protéines dans l'échantillon.

II. 3. Dosage du glutathion peroxydase (GPx) :

II.3.1. Principe :

L'activité enzymatique de la GPx a été mesurée par la méthode de **(Flohe et Gunzle. 1984)**. Cette méthode est basée sur la réduction de peroxyde d'hydrogène en présence de GSH. Ce dernier est transformé en GSSG sous l'influence de la GPx :



II.3.2. Mode opératoire :

- ❖ Prélever 200 µl de l' homogénat.
- ❖ Ajouter 400 µl de GSH (0,1mm).
- ❖ Ajouter 200 µl de la solution tampon TBS (Tris 50 mm, nacl150 mm, ph 7,4).
- ❖ Incuber au bain marie (25°C/5min).
- ❖ Ajouter 200 µl de H2O2 (1,3 mm) pour initier la réaction et laisser agir pendant 10 minutes.
- ❖ Ajouter 1 ml de TCA (1%) pour arrêter la réaction.
- ❖ Mettre le mélange dans la glace pendant 30 minutes.
- ❖ Centrifuger durant 10 minutes à 3000 tours/min.
- ❖ Prélever 480 µl de surnageant et mélanger avec 2,2 ml de tampon TBS et 320µl de DTNB (1,0 mm).

II.3.3. Lecture:

La lecture de la densité optique est faite après 5 minutes à $\lambda = 412 \text{ nm}$, contre le blanc : 480 µl de l'eau distillée avec 2,2 ml de tampon TBS et 320 µl de DTNB (1,0 mm).

II.3.4. Calcul de la concentration :

- ❖ **Activité de GSH consommée/mn/g de protéine (x)**

$$X = \frac{(\text{DO e} - \text{DO b}) \times 0.04}{\text{DO b}}$$

X : la quantité de glutathion réduit disparus (oxydée) dans 0,2 ml de l'échantillon.

Matériel et méthode

DO e : densité optique de l'échantillon.

DO b : densité optique du blanc.

❖ **Activité de GPX :**

$$\text{GPx (nmol / mg de protéine)} = \frac{X \times 5}{[\text{Protéine}]}$$

[Protéine] : Concentration des protéines dans l'échantillon

II.4. Dosage des protéines:

Les dosages des (GSH), (GST), et de (GPx) dépend toujours aux dosages des protéines. Pour cela, On utilise la méthode de **(Bradford. 1976)**.

Pour déterminer la concentration totale de protéines dans un mélange complexe par Spectrophotométrie d'absorption.

II.4.1. Principe :

Cette méthode se fonde sur l'ajout du colorant, le (BBC), à une solution contenant des Protéines (surnagent) à fin de déterminer la concentration en protéines totales. Le BBC en solution acide possède la particularité de se lier aux protéines, par des interactions Non-covalente (ponts hydrogène, interactions hydrophobes et interactions ioniques), avec un Effet immédiat sur son spectre d'absorption (interaction du colorant principalement avec des Acides aminés basiques (lysine, arginine, histidine et aromatiques).

II.4.2. Mode opératoire

❖ A 100 µl de l'échantillon, on ajoute 4 ml de réactif de Bradford.

❖ La lecture se fait à la spectrophotométrie à $\lambda = 595 \text{ nm}$, contre un blanc préparé

Comme suite : 100 µl d'eau distillée avec 4 ml de réactif de Bradford.

II.4.2.1. Courbe d'étalonnage :

A partir d'une solution mère de BSA (1mg/ml), une gamme d'étalonnage allant de 0 à 1 mg/ml de BSA a été préparée.

Tableau 06: gamme d'étalonnage pour dosage des protéines :

Tube	1	2	3	4	5	6
Solution mère BSA (µl)	0	20	40	60	80	100
H₂O distillé (µl)	100	80	60	40	20	0
Réactif de Bradford(ml)	4	4	4	4	4	4

Matériel et méthode

- ❖ **Lecture :**
- ❖ La lecture de la DO est faite à 595 nm.

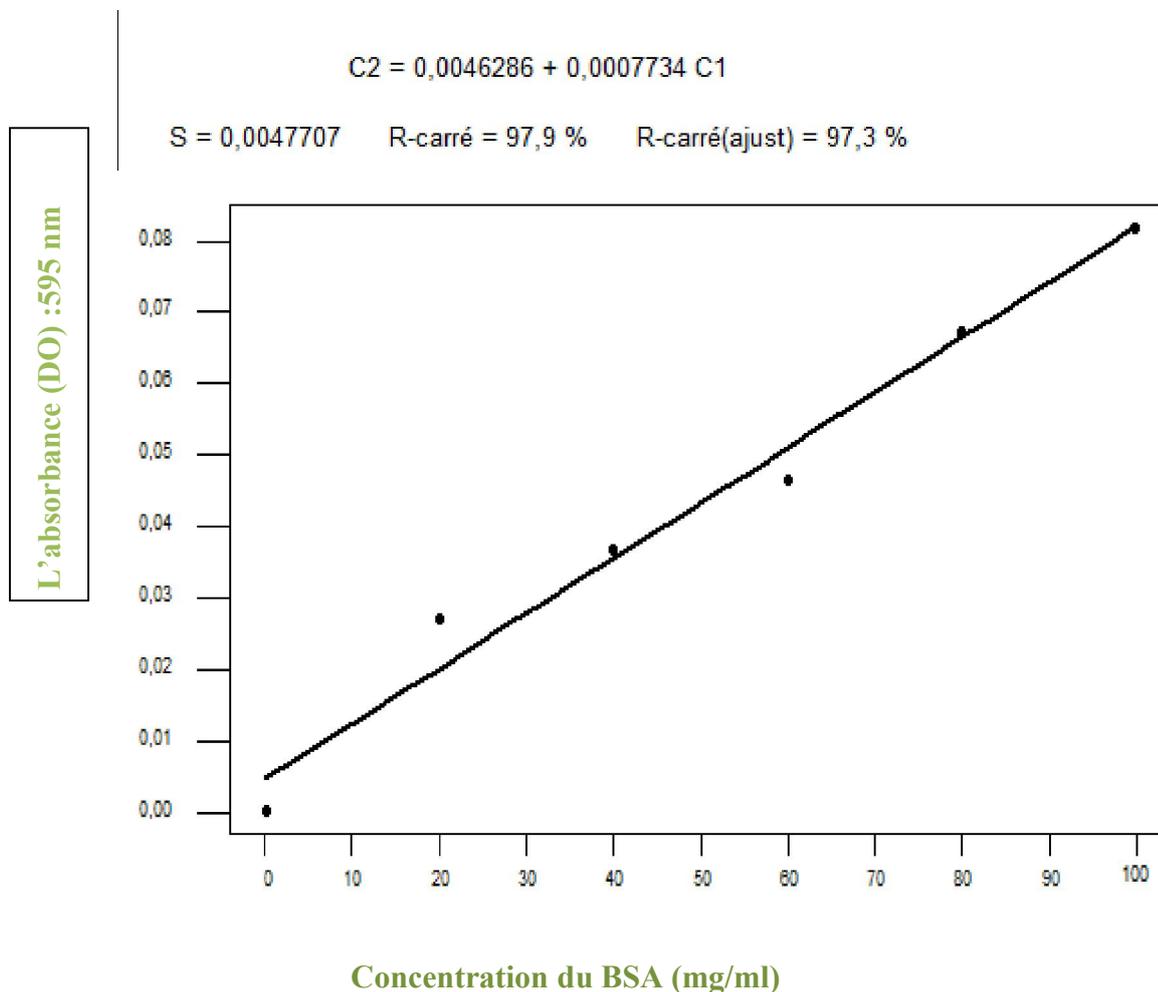


Figure12 : courbe d'étalonnage pour dosage des protéines.

II.5. Dosage du malondialdéhyde (MDA) :

Le dosage du MDA est réalisé selon la méthode selon **Draper et Hadley,1990**.

II.5.1. Principe :

Le principe de ce dosage est basé sur la condensation de MDA en milieu acide et à chaud Avec l'acide Thio barbiturique, pour former un pigment (rose).Ce chromogène peut être donc Mesuré par spectrophotométrie d'absorption à532 nm.

II.5.2. Mode opératoire :

- ❖ Broyage de 0.2g du foie avec 1ml de tampon Tris/HCL (50mM, PH 7.5).
- ❖ Centrifuger 10000 tours/mn pendant 10min.
- ❖ Prélever 500µl de l'homogénat (surnageant).
- ❖ Ajouter 2.5 ml de la solution TCA.

Matériel et méthode

- ❖ Chauffer au bain marie 100°C/15 min.
- ❖ Refroidissent dans la glace.
- ❖ Centrifuger 1000 tours/min pendant 10min.
- ❖ Prélever 2ml du surnageant+ 1ml TBA.
- ❖ Chauffer au bain marie 100°C/25min.
- ❖ Refroidissent dans la glace.
- ❖ Ajouter 1.5ml du butanol.
- ❖ Vortexer et centrifuger à 1000 tours pendant 10min.
- ❖ Récupérer le surnageant 1ml.

II.5.3. Lecture:

La densité optique a été enregistrée à =532nm. L'absorbance est directement Proportionnelle à la quantité de MDA formé, donnant ainsi une évaluation précise des lipides Peroxydés.

II.5.4. Calcul de la concentration :

L'activité enzymatique de la MDA est déterminée par la formule suivante :

$$\frac{DO}{156} \times \frac{1ml}{0.5ml} \times \frac{10^3}{mg \text{ de protéine}} \mu\text{mol/mg protéine}$$

DO : Densité optique lue à532nm.

156 Mm⁻¹cm⁻¹ : Coefficient d'extincteur molaire du TBA.

1 ml : volume de la cuve.

0.5 ml : volume de surnageant.

10³ : Unité de convers culer μM.

Mg de protéine : Concentration des protéines dans l'échantillon.

II- 6 le poids relatif du cœur et du foie :

Après 21 jours du traitement les souris sont sacrifiées, l'extraction du foie, et du cœur se fait par dissection de l'abdomen, Après prélèvement, les organes sont bien lavé par une solution Physiologique et séché par des papilles absorbantes.

Le poids relatif (PR) est déterminé par la formule suivante :

$$PR = \frac{\text{poids de l'organe}}{\text{poid corporel}} \times 100 \text{ (G/100 PC)}$$

III. Analyse des résultats :

Les résultats obtenus sont exprimés sous forme de moyenne \pm écart-type et analysés avec le logiciel «statistica »

- ❖ $p \geq 0.05$: la différence n'est pas significative
- ❖ $p \geq 0.01$: la différence est significative *
- ❖ $p \geq 0.001$: la différence est hautement significative**
- ❖ $p \leq 0.001$: la différence est très hautement significative ***

Résultats

2. Résultats :

2.1. Variation de la teneur en GSH hépatique ($\mu\text{M}/\text{mg}$ protéine) dans les différents Lots expérimentaux :

Le traitement statistique des données obtenues, signale une diminution très hautement significative de la teneur hépatique en glutathion réduit (GSH) chez les souris traitées par la méthionine par rapport au témoin et par rapport au souris traitées par *Salvia officinalis* seule.

Méthionine Vs témoin ($0,0002 \pm 3,3378\text{E}-06, 0005 \pm 6,3399\text{E}-06$)

Méthionine Vs *Salvia officinalis* ($0,0002 \pm 3,3378\text{E}-06, 0005 \pm 9,7656\text{E}-06$)

Et d'une part une diminution très hautement significative en GSH chez les souris traitées par l'association méthionine et *Salvia officinalis* par rapport au témoin, et d'autre part une augmentation hautement significative par rapport au lot traitée par la méthionine.

Méthionine+ *Salvia officinalis* Vs témoin ($0,0005 \pm 9,7656\text{E}-06, 0,0005 \pm 6,3399\text{E}-06$)

Méthionine+*Salvia officinalis* Vs méthionine ($0,0002 \pm 3,3378\text{E}-06, -0,0004 \pm 1,0558\text{E}-05$).

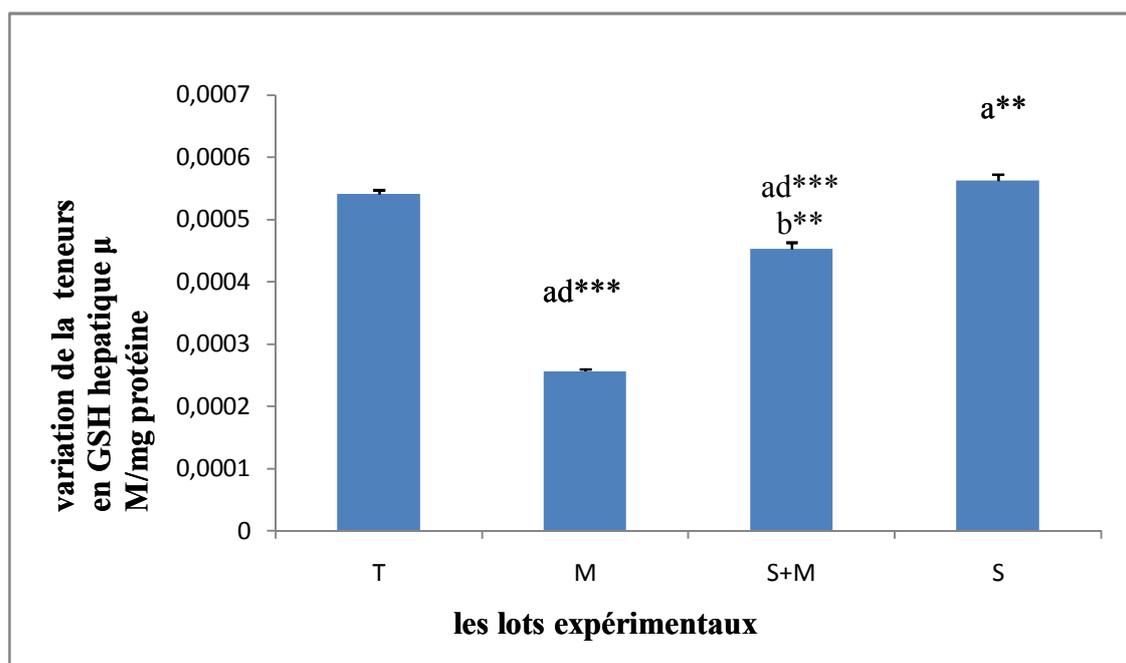
Et d'une part une augmentation hautement significative chez les souris traitée par *Salvia officinalis* seule par rapport au témoin ; et d'autre part une augmentation très hautement significative par rapport au lot traitées par l'association méthionine et *Salvia officinalis*.

Salvia officinalis Vs témoin ($0,0005 \pm 9,7656\text{E}-06, 0,0005 \pm 6,3399\text{E}-06$).

Résultats

Tableau 07 : Variation de la teneur de GSH hépatique (μM /mg protéine) dans Les différents lots expérimentaux.

Lots Expérimentaux	Témoin	Traité par la méthionine 200mg/kg du poids vif	Traité par la méthionine (200 mg/kg+ <i>Salvia officinalis</i> (100mg/kg) du poids vif	Traité par la <i>Salvia officinalis</i> 100 mg/kg du poids vif
Paramètres				
Teneur hépatique de GSH (μM/mg protéine)	0,0005 \pm 6,3399E-06	0,0002 \pm 3,3378E-06	0,0004 \pm 1,0558E-05	0,0005 \pm 9,7656E-06



NS : non significative, a : par rapport au témoin, b : par rapport au méthionine, c : par rapport au méthionine+ *Salvia officinalis*, d : par rapport au *Salvia officinalis*:
 *** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$

Figure 13 : Variation de la teneur en GSH hépatique (μM /mg protéine) dans Les différents lots expérimentaux.

Résultats

2.2. Variation de l'activité enzymatique du glutathion peroxydase GPx (η mol/mg. Protéine) dans les différents lots expérimentaux :

Les résultats obtenus montrent une diminution hautement significative de l'activité enzymatique de GPx chez les souris traitées par la méthionine par rapport au témoin et au lot traitée par l'association méthionine et *Salvia officinalis*

Méthionine VS *Salvia officinalis* ($0,4936 \pm 0,0758$ - $1,3525 \pm 0,3428$).

Méthionine VS méthionine+ *Salvia officinalis* ($0,5987 \pm 0,1683$ $0,6133 \pm 0,1248$)

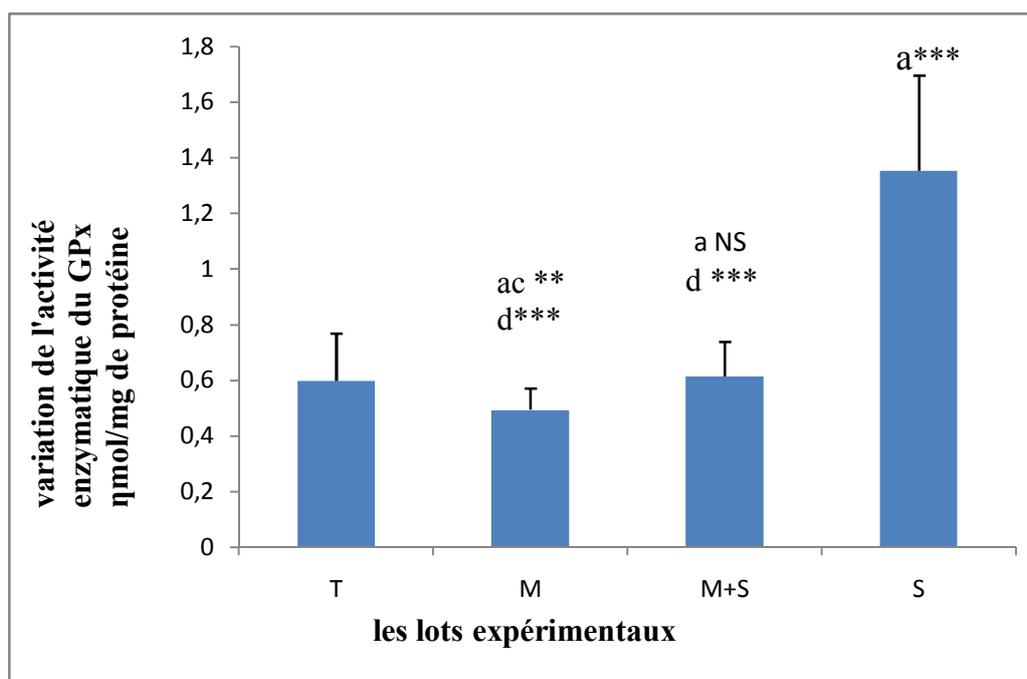
Contrairement chez les souris traitées par *Salvia officinalis* on observe une augmentation très hautement significative par rapport au témoin et l'association méthionine et *Salvia officinalis*.

Salvia officinalis VS témoin ($1,3525 \pm 0,3428$ - $0,5987 \pm 0,1683$).

Tableau 08: Variation de l'activité enzymatique du glutathion peroxydase GPx (η mol/mg. Protéine) dans les différents lots expérimentaux.

Lots Expérimentaux	Témoin	Traité par la méthionine 200mg/kg du poids vif	Traité par la méthionine (200 mg/kg) + <i>Salvia officinalis</i> (100 mg/kg) du poids vif	Traité par la <i>Salvia officinalis</i> 100mg/kg du Poids vif
Paramètres				
Activité enzymatique de GPx (η mol/mg. Protéine)	$0,5987 \pm 0,1683$	$0,4936 \pm 0,0758$	$0,6133 \pm 0,1248$	$1,3525 \pm 0,3428$

Résultats



NS : non significative, a : par rapport au témoin, b : par rapport au méthionine, c : par Rapport à la méthionine+ *Salvia officinalis*, d : par rapport au *Salvia officinalis*, *** $p < 0.00$;

** $p < 0,01$

Figure 14 : Variation de l'activité enzymatique du glutathion peroxydase GPx (η mol/mg. Protéine) dans les différents lots expérimentaux.

2.3. Variation de l'activité enzymatique de GST ($\mu\text{M}/\text{mn}/\text{mg}$ protéine) dans les différents lots expérimentaux :

Les résultats montrent une augmentation très hautement significative de l'activité enzymatique de GST chez les souris traitée par la méthionine par rapport aux 3 lots.

Méthionine Vs témoin ($0,0014 \pm 7,8235\text{E-}05$ - $0,0007 \pm 1,4223\text{E-}05$)

Méthionine Vs *Salvia officinalis* ($0,0014 \pm 7,8235\text{E-}05$ - $0,0009 \pm 7,6647\text{E-}05$)

Méthionine Vs méthionine+*Salvia officinalis* ($0,0014 \pm 7,8235\text{E-}05$ - $0,0008 \pm 4,2027\text{E-}05$)

Et une augmentation très hautement significative chez les deux lots traités par *Salvia officinalis* seule et l'association méthionine *Salvia officinalis* par rapport au témoin.

Salvia officinalis Vs témoin ($0,0009 \pm 0,0003$ - $0,0008 \pm 0,0002$).

méthionine+*Salvia officinalis* Vs témoin ($0,0008 \pm 4,2027\text{E-}05$ - $0,0007 \pm 1,4223\text{E-}05$).

Résultats

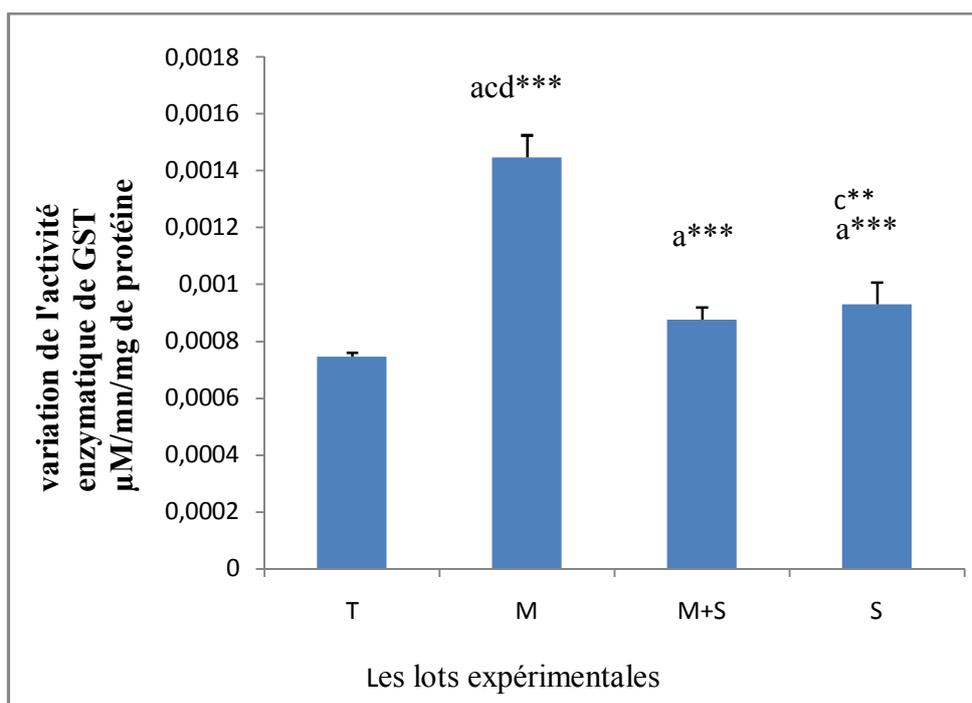
On observe aussi une augmentation hautement significative chez les souris traitées par *Salvia officinalis* seule par rapport aux souris traitées par l'association méthionine et *salvia officinalis*.

Salvia officinalis Vs méthionine+*salvia officinalis* ($0,0009 \pm 7,6647E-05$ - $0,0008 \pm 4,2027E-05$).

Tableau 09 : Variation de l'activité enzymatique de GST ($\mu\text{M}/\text{mn}/\text{mg}$ protéine) dans les différents lots expérimentaux.

Lots Expérimentaux Paramètres	Témoin	Traité par la méthionine 200 mg/kg du poids vif	Traité par la méthionine (200 mg/kg)+ <i>Salvia officinalis</i> (100mg/kg) du poids vif	Traité par la <i>Salvia officinalis</i> 100mg/kg du poids vif
Activité enzymatique de GST ($\mu\text{M}/\text{mn}/\text{mg}$ protéine)	$0,0007 \pm$ $1,4223E-05$	$0,0014 \pm$ $7,8235E-05$	$0,0008 \pm$ $4,2027E-05$	$0,0009 \pm$ $7,6647E-05$

Résultats



NS : non significative, a : par rapport au témoin, b : par rapport au méthionine, c : par

Rapport au méthionine+ *Salvia officinalis*, d : par rapport au *Salvia officinalis*:

*** $p < 0,001$; ** $p < 0,01$

Figure 15 : Variation de l'activité enzymatique de GST ($\mu\text{M}/\text{mn}/\text{mg}$ protéine) dans les

Différents lots expérimentaux

2.4. Variation de la teneur hépatique de MDA ($\mu\text{M}/\text{mn}/\text{mg}$ protéine) dans les différents lots expérimentaux :

Les résultats montrent une augmentation significative de la teneur hépatique en MDA chez les souris traitée par la méthionine par rapport au témoin.

Méthionine VS témoin ($0,0138 \pm 0,0016$ - $0,0111 \pm 0,0019$).

Et une diminution significative chez les souris traitées par *Salvia officinalis* rapport à la méthionine.

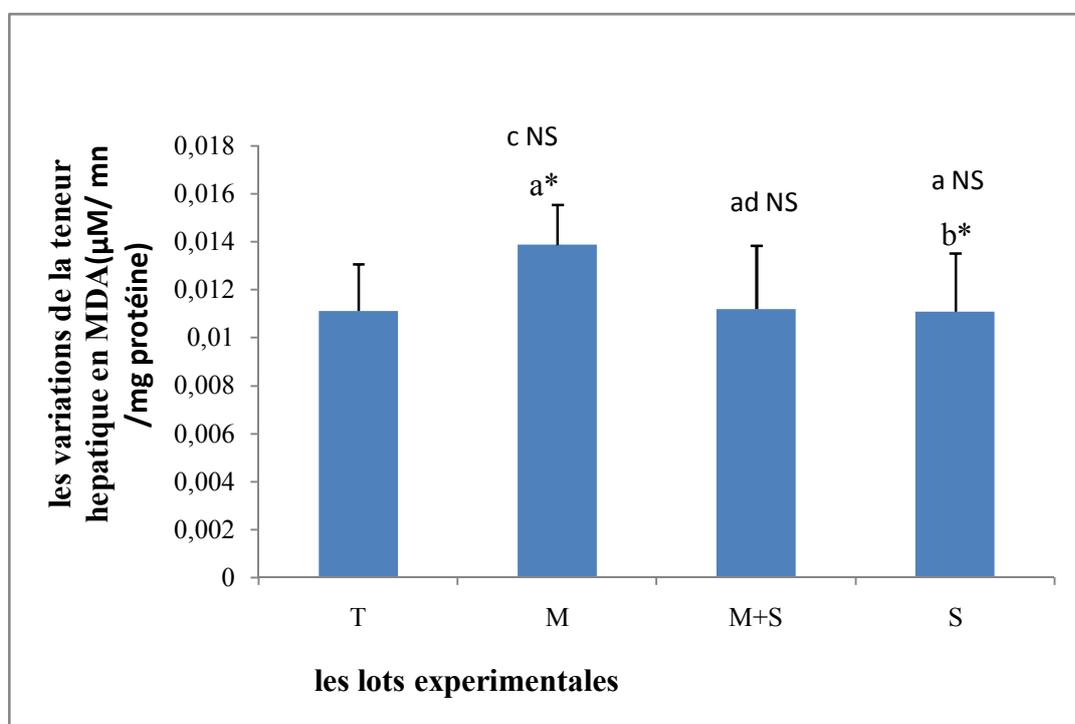
Salvia officinalis VS méthionine ($0,0111 \pm 0,0024$ - $0,0138 \pm 0,0016$).

Tableau 10: Variation de la teneur hépatique de l'MDA ($\mu\text{M}/\text{mn}/\text{mg}$ protéine) dans les

Résultats

Différents lots expérimentaux.

Lots Expérimentaux	Témoin	Traité par la méthionine 200mg/kg du poids vif	Traité par la méthionine (200 mg/kg) + <i>Salvia officinalis</i> (100 mg/kg) du poids vif	Traité par la <i>Salvia officinalis</i> 100mg/kg du poids vif
Paramètres				
Teneur hépatique de MDA($\mu\text{M}/\text{mn}/\text{mg}$ protéine)	0,0111 \pm 0,0019	0,0138 \pm 0,0016	0,0111 \pm 0,0026	0,0111 \pm 0,0024



NS : non significative, a : par rapport au témoin, b : par rapport au méthionine, c : par rapport au méthionine+ *Salvia officinalis*, d : par rapport au *Salvia officinalis*, * $p < 0.05$.

Figure 16 : Variation de la teneur hépatique de l'MDA ($\mu\text{M}/\text{mn}/\text{mg}$ protéine) dans les Différents lots expérimentaux.

Résultats

2.5. Variation du poids du foie (g) suite au traitement par la méthionine dans les Différents lots expérimentaux :

Nos résultats signalent une diminution très hautement significative du poids du foie chez les souris traitées par la méthionine par rapport au témoin ; et une diminution hautement significative chez les souris traitée par la méthionine par rapport aux deux lots traitées par *Salvia officinalis* seule et traitées par l'association méthionine et *Salvia officinalis*.

Méthionine Vs témoin ($3,7572 \pm 0,6855$ - $5,6266 \pm 0,5701$).

Méthionine Vs *Salvia officinalis* ($3,7572 \pm 0,6855$ - $4,9716 \pm 0,1940$).

Méthionine Vs Méthionine + *Salvia officinalis* ($3,7572 \pm 0,6855$ - $4,9 \pm 0,5570$).

Et une diminution significative chez les deux lots traitées par *Salvia officinalis* et l'association méthionine et *Salvia officinalis* par rapport au témoin.

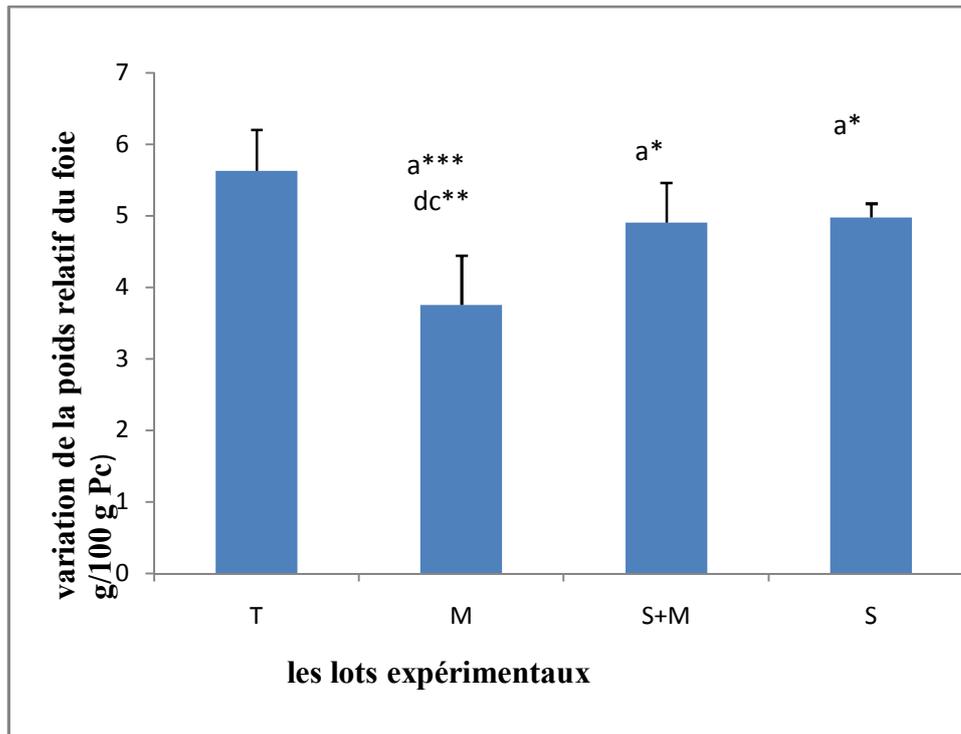
Salvia officinalis Vs témoin ($4,9716 \pm 0,1940$ - $5,6266 \pm 0,5701$).

Méthionine + *Salvia officinalis* Vs témoin ($4,9 \pm 0,5570$ - $5,6266 \pm 0,5701$).

Tableau 11: Variation du poids du foie (g/100 gPC) dans les différents lots expérimentaux.

Lots Expérimentaux Paramètres	Témoin	Traité par la méthionine 200mg/kg du poids vif	Traité par la méthionine (200 mg/kg) + <i>Salvia officinalis</i> (100mg/kg) du poids vif	Traité par la <i>Salvia officinalis</i> 100mg/kg du poids vif
poids du foie (g/100 gPC)	$5,6266 \pm 0,5701$	$3,7516 \pm 0,6856$	$4,9 \pm 0,5570$	$4,9716 \pm 0,1940$

Résultats



NS : non significative, a : par rapport au témoin, b : par rapport au méthionine, c : par rapport au méthionine+ *Salvia officinalis*, d : par rapport au *Salvia officinalis*:

* p <0,05 ; *** p<0,001 ; ** p<0,01

Figure 17: Variation du poids du foie (g/100 gPC) dans les différents lots expérimentaux.

2.6. Variation du poids du cœur (g) suite au traitement par la méthionine dans les Différents lots expérimentaux :

Nos résultats signalent une diminution très hautement significative du poids du cœur chez les trois lots par rapport au témoin.

Méthionine Vs témoin ($0,5281 \pm 0,0552 - 0,6809 \pm 0,0392$)

Méthionine + *Salvia officinalis* Vs témoin ($0,5485 \pm 0,0499 - 0,6809 \pm 0,0392$)

Salvia officinalis Vs témoin ($0,5566 \pm 0,0384 - 0,6809 \pm 0,0392$)

Et une augmentation significative du poids du cœur chez les souris traitées par *Salvia officinalis* seule et traitées par l'association méthionine et *Salvia officinalis* par rapport au lot traitées par la méthionine.

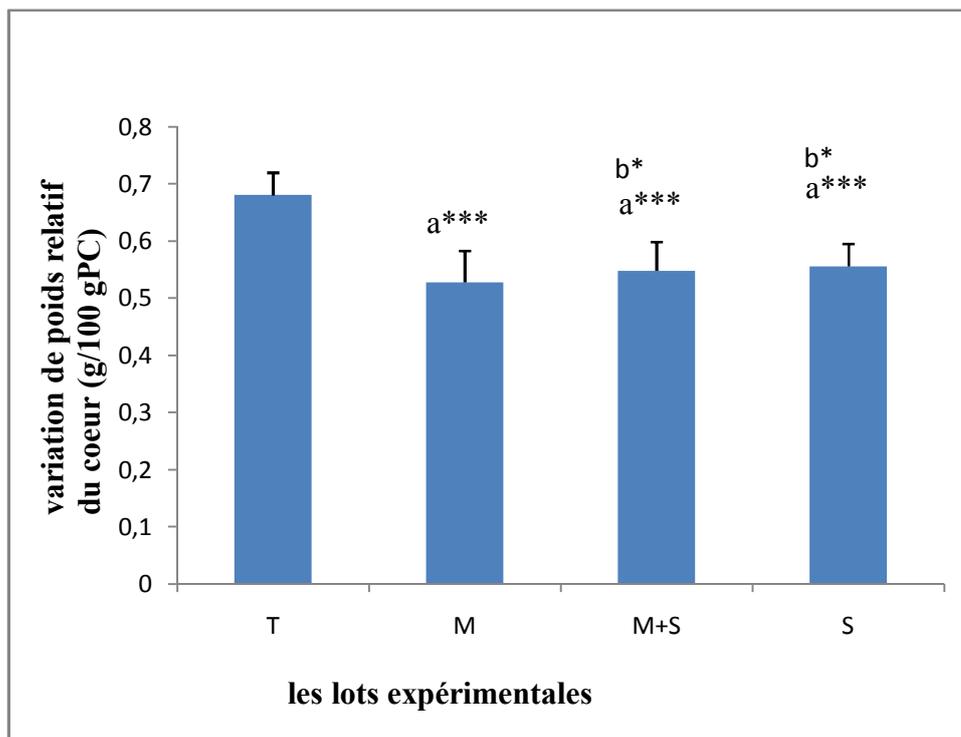
Méthionine Vs *Salvia officinalis* ($0,6809 \pm 0,0392 - 0,5566 \pm 0,0384$).

Résultats

Méthionine Vs Méthionine + Méthionine (0,6809±0,0392-0,6809±0,0392).

Tableau 12: Variation du poids du cœur (g/100 gPC) dans les différents lots expérimentaux.

Lots Expérimentaux	Témoin	Traité par la méthionine 200mg/kg du poids vif	Traité par la méthionine (200 mg/kg)+ <i>Salvia officinalis</i> (100 mg/kg) du poids vif	Traité par la <i>Salvia officinalis</i> 100mg/kg du poids vif
Paramètres				
poids du cœur (g/100 gPC)	0,6809±0,0392	0,5281±0,0552	0,5485±0,0499	0,5566±0,0384



NS : non significative, a : par rapport au témoin, b : par rapport au méthionine, c : par rapport au méthionine+ *Salvia officinalis*, d : par rapport au *Salvia officinalis*:

*** p<0,001, *p<0.05.

Figure 18: Variation du poids du cœur (g/100 gPC) dans les différents lots expérimentaux.

DISCUSSION

1. Effet du *salvia officinalis* sur la teneur en glutathion réduit (GSH) et l'activité enzymatique de la glutathion S- transférase (GST) et glutathion peroxydase (GPx) suite au traitement par la méthionine :

Le glutathion (GSH) est un composé thiol présente dans presque chaque cellule de notre organisme constitué d'une succession de trois acides aminés : l'acide glutamique, la cystéine et la glycine. Il joue un rôle de détoxification des substances endogènes ou xénobiotiques et protège les cellules contre un stress oxydant (Todorova, 2007).

Le glutathion peroxydase (GPx) est une séléno-enzyme tétramérique, localisée dans le cytosol et les mitochondries de la cellule et a besoin du glutathion comme donneur d'électron. Son rôle principal est de lutter contre l'excès d'H₂O₂ et éliminé d'autres hydroperoxydes Organiques et lipidiques (Akchiche ,2009).

Le glutathion S-transférase (GST) est un principal acteur du métabolisme des composées Électrophiles. Elles catalysent souvent la conjugaison des molécules électrophiles avec le Glutathion réduit (GSH) (Lecomte, 2005).

Nos résultats révèlent une diminution de la teneur hépatique en glutathion réduit (GSH) et en activité enzymatique de glutathion peroxydase (GPx) chez les souris traitées par la méthionine à la dose 200mg /kg du poids vif.

Et une augmentation d'activité enzymatique de (GST) chez les souris traitées par l'association de la méthionine (200 mg/kg) et *Salvia officinalis* par la dose (100mg/kg) du poids vif.

L'alimentation animal riche en méthionine augmente la concentration de sulfonium – adénosyl- L-méthionine (SAM) ce qui stimule la transméthylation de la méthionine en homocystéine et elle limite la voie de réméthylation d'homocystéine en méthionine (Wang et al,2001).Le blocage du retour de l'homocystéine en méthionine est inhibé la bétaine-homocystéine méthyltransférase (BHMT) expliqué par l'inhibition de choline en bétaine qui fait parti de l'enzyme qui intervienne dans la transformation d'une grande quantité d'homocystéine en méthionine et l'exposition à des dose élevées et répétées de la méthionine conduit à la saturation du voie de la transsulfuration d'où une diminution d'acide aminé cystéine nécessaire à la synthèse du glutathion (Finkelstein ,2003).

Discussion

Des résultats similaires sont rapportés par (Bagnyukova. 2003). Qui a trouvé que L'exposition à des doses élevées et répétées de la méthionine provoque la diminution de GSH Intracellulaire dans le foie.

L'altération de la teneur de GSH des souris traitées par la méthionine à la dose 200mg/kg, conduit considérablement à la diminution de GPx, qui utilise cette protéine comme cofacteur (Woo et al. 2006).

Cette diminution en GSH et en GPx est améliorée suite au traitement journalier pendant 21 jours par *Salvia officinalis* à la dose 100 mg/kg du poids vif qui a une activité antioxydante. *Salvia officinalis* est très riche en composés phénoliques tels que les flavonoïdes, les acides phénoliques et les diterpènes phénoliques qui sont responsables de ses activités antioxydantes élevées (Jiang et épousseter , 2003).

Des études antérieures sur l'activité antioxydante de *Salvia officinalis* étaient limitées à ses composés diterpéniques (Cuvelier et al. 1994). Selon (Al- Tawaha et al. 2013)

Contrairement au GST nos résultats signalent une augmentation de l'activité enzymatique en glutathion S-transférase chez les souris traitées par la méthionine à la dose 200 mg/kg du poids vif et aussi chez les souris traitées par l'association méthionine (200 mg/kg) et *Salvia officinalis*.(100 mg/kg) du poids vif).

Cette augmentation se traduit par une forte capacité de détoxification du foie en réponse à l'élévation des concentrations des radicaux libres issue de la supplémentation de la Méthionine, via la conjugaison au GSH (cofacteur) par une liaison covalente impliquant le Soufre du résidu cystéyl avec production de GSSG (Demirsoz., 2009).

Les résultats obtenus confirment la capacité des méthionines à générer des effets radicalaires cellulaires à partir de leur transformation en homocystéine (Ahamed, 20012).

Nos résultats indiquent que l'administration journalier du *Salvia officinalis* pendant 21 jours du traitement à la dose 100mg/kg du poids vif . améliorer la défense antioxydante par induction des enzymes antioxydantes

Des résultats similaires sont rapportés par Jamroz et al. (2006) qui ont trouvé que les propriétés antioxydantes de certaines plantes composés bioactifs tel que *Salvia officinalis* sont capables de protéger ces cellules d'oxydation dommage et d'améliorer leur fonction.

2. Effet du *salvia officinalis* sur la teneur en malondialdéhyde (MDA) suite au traitement par la méthionine :

Discussion

- le malondialdéhyde, composé issu de la peroxydation lipidique des acides gras polyinsaturés des membranes cellulaires. En effet les acides gras polyinsaturés ainsi que les phospholipides membranaires sont les cibles privilégiées des attaques oxydatives. Les membranes sont plus particulièrement visées par le radical hydroxyle capable d'arracher un atome d'hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons pour former un radical diène conjugué, oxydé en radical peroxyde. Cette réaction de peroxydation lipidique forme une réaction en chaîne car le radical peroxyde formé se transforme en peroxyde au contact d'un autre acide gras qui forme un nouveau radical diène conjugué. Ce processus génère des hydroperoxydes qui peuvent continuer à s'oxyder et à se fragmenter en aldéhydes et en alcanes (éthane, éthylène, pentane). Le radical peroxyde peut, quant à lui, libérer différents aldéhydes toxiques dont le malondialdéhyde (MDA) ou l'hydroxynonéal (Kruidenier et al. 2002, Thérond *et al.* 2005, Valko et al. 2006).

Nos résultats présentent une augmentation de la teneur en MDA chez les souris traitées par la méthionine à la dose 200 mg/kg du poids vif et une diminution chez les souris traitées par l'association de la méthionine (200 mg/kg) et *Salvia officinalis* (100) mg/kg du poids vif.

Cette augmentation est améliorée après l'administration journalière du *Salvia officinalis* pendant 21 jours

Au cours de la peroxydation lipidique, les lipides sont oxydés en petits fragments tels que les alcanes, les alcènes et le malondialdéhyde sont créés. Ces radicaux lipidiques sont très réactifs et peuvent causer des dommages cellulaires (Castell et al., 1997, Pessayer et al., 1999). Des résultats similaires sont rapportés par (Jiang et al., 2003) qui confirme que *Salvia officinalis* est très riche en composés phénoliques tels que les flavonoïdes, les acides phénoliques et les diterpènes phénoliques qui sont responsables de ses activités antioxydantes élevées.

3. Effet du *salvia officinalis* sur le poids relatif du foie (mg) suite au traitement par la méthionine :

Notre résultats présentent une diminution du poids des foies chez les souris traitées par la méthionine par la dose 200mg/kg du poids vif et une augmentation chez les souris traitées par l'association méthionine (100 mg/kg) et *Salvia officinalis* (100 mg/kg) du poids vif.

Les troubles de l'oxydation des acides gras ou de la synthèse des lipoprotéines de très basse densité jouent un rôle de moindre importance (Marra et al. 2008).

Discussion

L'excès de méthionine provoque l'oxydation cellulaire via l'augmentation de l'homocystéine qui altère la structure et la fonction cellulaire hépatique et qui conduit à la perturbation de certaines enzymes comme les transaminases, et provoque la perturbation du métabolisme lipidique par l'augmentation de l'MDA.

Par contre le traitement par certains antioxydants tels que la vitamine E et les composés bioactifs des plantes médicinales du genre *salvia officinalis* jouent un rôle protecteur des cellules hépatique, et piègeur des radicaux libres. Ce qui interprète le maintien du poids du foie après l'administration du *salvia officinalis* pendant 21 jours.

Des résultats similaires sont rapportés par Jamroz et al. (2006) qui ont mis en évidence les propriétés antioxydant des composés bioactifs de certaines plantes du genre *salvia officinalis* ces derniers protègent les cellules hépatique des dommages d'oxydation. (Fasseas et al. 2007).

Effet du *salvia officinalis* sur le poids relatif du cœur (mg) suite au traitement par la méthionine :

Nos résultats présentent une diminution du poids du cœur chez les trois lots traités par rapport au témoin.

Il diminue en cas de destruction des cellules, en particulier en cas d'infarctus du myocarde et de myopathie (Astier-Théfenne et al. 2001).

le traitement journalier par la méthionine provoque la stimulation de la voie de transméthylation qui aboutit à des concentrations élevées de l'homocystéine qui déclenche l'oxydation cellulaire par la génération des radicaux libres oxygénés via la modification du statut thiol redox de l'organisme. cette altération de la réaction de méthylation cellulaire et l'augmentation de l'homocystéine induit l'oxydation des lipoprotéines de faible poids moléculaire (LDL) ce qui favorise la diminution de la fluidité membranaire et conduit à la mort cellulaire par apoptose ou nécrose (Hirche, 2005).

L'étude de (vigué. 2005) a démontré que le traitement journalier par la méthionine avec la dose 200 mg/kg du poids vif. Chez les rats provoque l'oxydation cellulaire par l'oxyde d'azote (NO) qui va altérer la pompe $\text{Na}^+ / \text{K}^+ \text{ATP ase}$. Cette dernière sera protégée par certaines substances antioxydantes telle que les composés bioactifs des plantes médicinales du genre *salvia officinalis* ainsi que par la vitamine E.

Conclusion

Conclusion

Le but de notre étude est de tester l'effet de l'extrait de *salvia officinalis* sur les variations de quelques paramètres biochimiques chez des souris traitées par la méthionine.

Notre travail a été réalisé sur des souris mâles Albinos de la race BALB/c traitées, pendant 21 jours, par la dose de 200 mg/kg du poids vif de la méthionine et la dose de 100 mg/kg du poids vif de la plante *salvia officinalis*, les activités enzymatiques spécifiques du glutathion réduit (GSH) et glutathion S-Transférase (GST), du glutathion peroxydases (GPx) et du malondialdéhyde (**MDA**) dans le foie, et la teneur hépatique en sont mesurées.

Nos résultats montrent d'une part une diminution de la teneur hépatique en GSH et de l'activité enzymatique de la GPx, et d'autre part une augmentation de l'activité enzymatique de **GST** et de **MDA**, ce qui suggèrent que ces détériorations sont la conséquence de la transformation de la méthionine en homocystéine facteur oxydatif et cause principale des maladies cardiovasculaire, et l'administration de *Salvia officinalis* améliore ces perturbations.

La phytothérapie améliore les perturbations métabolique, mais leur utilisation doit être d'une façon contrôlée, car leur excès peut provoquer des anomalies.

Références bibliographiques :

A

André R. et Borg J. 2004. Biochimie Métabolique, préface de Christian ANDRES, édition Paris. p : 41.

Asteir –Théfenne, H., Prévosto, J. M., Renard, C., Cheminel, V. et Monnier, G, 2001. L'infractus du myocarde. Lyon pharmaceutique. 52, PP :108-136

B

Bandarian V, Partridge KA, Lennon BW, Huddler DP, Matthews RGI Ludwig ML. 2002. Domain alternation switches B(12)-dépendent méthionine .

Bagnyukova, T. V., Powell, C. L., Pavliv, O., Tryndyak, V. P. et Pogribny, I. P., 2008. Open Induction of oxidative stress and DNA damage in rat brain by a folate/methyl-deficient diet.43, pp : 44 – 51

Berenard Saleloomiere. 2006. Biochimie et biologie moléculaire,(2^e tirage corrigé),omniscience. P21.

Bertrand .Brugerolle, Les accidents vasculaires cérébraux, Médecin-chef, CRF Lay-Saint-Christophe paris, 1996.

Bouhdid S, Skali SN, Idaomar M, Zhiri A, Baudoux D, Amensour M, et al. Antibacterial and antioxidant activities of *Origanum compactum* essential oil. Afr. J. Biotechnol. 2008;7:1563–1570.

C

Campbell, P. N. et Smith, A. D., 2006. Biochimie illustrée. 2eme Ed. Maloine. P : 196

Céline.Straczek, Epidémiologie des cardiopathies ischémiques du sujet âgé non institutionnalisé-Etude des Trois Cités, Université Paris XI-Faculté de médecine paris -sud Le ,18 octobre 2011.

Çoyan, K., Başpınar N., Bucak, M.N., Akalın, P.P., et Taman, B. A., 2010.

Influence of methionine and dithioerythritol on sperm motility.lipid peroxidation and antioxidant capacities during liquid storage of ram semen.

J.Veterin. Scien. 89, PP: 426–431

D

Delattre J-G Durant. Jardillier J. 2003. Biochimie pathologique;; Flammarion médecine science édition ; p 86, 90.101.109-115.

Demirsoz, S. Y., Depboylu, B., Abbasoğlu, S. D., Nlüçerçi, Y. and Uysal, M., 2009 . Effects of High Methionine Diet on Oxidative Stress in Serum. Apo-B Containing Lipoproteins. Heart. and Aorta in Rabbits. 39, Pp : 386-390

Demuth K., Drunat S., Paul J., Moatti N.2000. Hyperhomocystéinémie et athérosclérose. Pp: 16 -90.ley M. 1990

Draper H. H. and Hadley M. 1990. Malaondialdehyde determination as index of lipid peroxidation. Meth enzymol. 186. 241-431.

Durand, P., Prost, M., et Blache, D., 1998. Déficiences en folates et pathologie cardiovasculaire. Pp : 307

F

Fekhar M. 2011. Anatomie & Physiologie.Cardiologie, Centre Hospitalier de Hyères .Pp: 3-8.

Finkelstein, J. D., 2003.Methionine metabolism in liver diseases .77, Pp 1094–1095

G

Gharbi M., Belhani A., Ouidet A., Ben Rayana C. 1996. Niveau des facteurs de risque cardiovasculaire dans la population urbaine et rurale du Cap-Bon : Tunisie Rév. Epidèm. et Santé Publ:Pp:125-132

Gherman C, Culea M, Cozar O. (2000). Comparative analysis of some active of herb plants by GC/MS. 53: 253-62.

-Gilles. Landry, Dian .Labelle, Hélène. Ranger de Lettres en main, le cœur et les vaisseaux sanguins ,Bibliothèque nationale du Québec ,2004.

Georges Hennen. 2006. Biochimie; Approche bioénergétique et médicale; 4^{eme} édition. Dunod ,Paris;. P336-341.

H

Habig, W. H. Pabst, M. J., and Jakoby, W. B. (1974). Glutathione S-transferases: The first enzymatic step in mercapturic acid formation. J. Biol. Chem. 249, 7130–7139.

Hennen, G., 2006. biochimie. 4eme Ed. Dunod. Pp: 354

Hirche, F., Schroder, A., Knoth, B., Stangl, G. I, and Eder, K., 2005.Effect of dietary methionine on plasma and liver cholesterol concentrations in rats and expression of hepatic genes involved in cholesterol metabolism. J. Nutrition .95, Pp: 879–888

Hilan, C, Sfeir, R, Jawich, D.et Aitour, S.(2006). Journal scientifique Libanais, 7: 13-22.

I

Ipek E., Zeytinoglu H., Okay S., Tuylu B.A., Kurkcuoglu M., Can Baser K.H-Genotoxicity and antigenotoxicity of Origanum oil and carvacrol evaluated by Ames Salmonella/ microsomal test-Food Chemistry; 2005, Vol. 93; pp 551-556.

K

Krauss R.M. 2006. Homocysteine, folic acid and cardiovascular disease. AHA recondation. Pp:12.

M

Marie. Eve Simoneau, collaboration, Christine .Garand, et Josée. Payette, Service de surveillance, recherche et évaluation Direction de santé publique et d'évaluation, Les maladies cardiovasculaires mars, 2011.

Mark B. Pepys P. GIDEON M. 2003.C-reactive protein: a critical update. J. Pp: 1805– 1812.

Marra, F., Gastaldelli, A., Svegliati Baroni, G., Tell, G. Tiribelli, C. 2008. Molecular basis and mechanisms of progression of nonalcoholic steatohepatitis. Trends Mol Med. 14 :72–81.

Médart, J., 2009,Manuel pratique de nutrition l'alimentation préventive et curative. 2eme Ed. De boeck. P : 84.

Ménage.Haushalt. Konsument de. Union luxembourgeoise des consommateurs. La controverse du cholestérol Source, Novembre 2011, I N°11.

Mouchabac,S.,2008.Homocystéine hyperhomocystéinémie et dépression. J. Neurops. 32, Pp : 9-18.

P

Palmer JL. Abeles RH. 1979. The mechanism of action of S-adenosylhomocysteinase. Pp:12 17-26.

R

Ratziu, V., Bellentani, S., Cortez-Pinto, H., Day, C., Marchesini, G. 2009. Apposition statement on NAFLD/NASH based on the EASL special conference. J Hepatol.53: 372-84.

S

S.G. Sparg, M. E. Light, J. van Staden, Biological activities and distribution of plant saponins, p: 219-243.

Sunden S. Renduchintala MS. Park EI, Miklasz SD. Garrow TA. 1997. Bétaïne-homocystéine méthyltransférase expression in porcine and human tissues and chromosomal localization of the human gene. Arch. Biochem Biophys. Pp: 171-4.

Stalder, M., Lovey, P. Y. et Dayer, E., 2007. Homocystéine et maladie thromboembolique 9, P: 32.

Szentandrassy N., Szentesi P., Magyar J., Nanasi P.P and Csernoch L- Effect of thymol on kinetic properties of Ca and K currents in rat skeletal muscle-BMC Pharmacology; 2003, Vol.3; pp 9.

T

Tonetti C. Amiel J. Munnich A. 2001. Impact of new mutations in the methylenetetrahydrofolate reductase gene assessed on biochemical phenotypes: a familial study. Pp: 833-42.

V

Vigué, B. 2005. Cruch syndrome et rhdomyolyse. Cedex D U, P: 08

Y

Yano H., Nakaso K., Yasui k. 2004. Mutations of the MTHFR gene (428C>T and [458G>T+459C>T]) markedly decrease MTHFR enzyme activity. Neurogenetics .Pp:135-

W

Wang, W., Kramer, P. M., Yang, S., Pereira, M. A. and Tao, L. 2001. Reversed-phase high-performance liquid chromatography procedure for the simultaneous determination of S-adenosyl-L-methionine and S-adenosyl-L-homocysteine in mouse liver and the effect of methionine on their concentrations. J. Chromatography. Pp: 76259- 65.40.

Weinman, S. et Méhul, P., 2004. Toute la biochimie. Dunod Paris. P: 214

Woo, C.W.H., Prathapasinghe, G.A., Siow, Y.L. and Karmin, O. 2006. hyperhomocysteinemi induces liver injury in rat: Protective effect of folic acid supplementation. J. Biochim et Biophys . PP : 656–665.

Z

Zittoun , J. ,1998. Homocystéine et pathologie vasculaire.4, Pp : 7-16

Zerizer, S. 2006. Hyperhomocysteinemia, athérogenèse and vitamin B expérimental andclinical Studie.