



HAL
open science

Le gingembre : de son utilisation ancestrale à un avenir prometteur

Anne Butin

► **To cite this version:**

Anne Butin. Le gingembre : de son utilisation ancestrale à un avenir prometteur. Sciences pharmaceutiques. 2017. hal-01932085

HAL Id: hal-01932085

<https://hal.univ-lorraine.fr/hal-01932085>

Submitted on 23 Nov 2018

HAL is a multi-disciplinary open access archive for the deposit and dissemination of scientific research documents, whether they are published or not. The documents may come from teaching and research institutions in France or abroad, or from public or private research centers.

L'archive ouverte pluridisciplinaire **HAL**, est destinée au dépôt et à la diffusion de documents scientifiques de niveau recherche, publiés ou non, émanant des établissements d'enseignement et de recherche français ou étrangers, des laboratoires publics ou privés.



AVERTISSEMENT

Ce document est le fruit d'un long travail approuvé par le jury de soutenance et mis à disposition de l'ensemble de la communauté universitaire élargie.

Il est soumis à la propriété intellectuelle de l'auteur. Ceci implique une obligation de citation et de référencement lors de l'utilisation de ce document.

D'autre part, toute contrefaçon, plagiat, reproduction illicite encourt une poursuite pénale.

Contact : ddoc-thesesexercice-contact@univ-lorraine.fr

LIENS

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 122. 4

Code de la Propriété Intellectuelle. articles L 335.2- L 335.10

http://www.cfcopies.com/V2/leg/leg_droi.php

<http://www.culture.gouv.fr/culture/infos-pratiques/droits/protection.htm>

UNIVERSITE DE LORRAINE 2017

FACULTE DE PHARMACIE

THESE

Présentée et soutenue publiquement

Le 3 avril 2017, sur un sujet dédié à :

Le gingembre : de son utilisation ancestrale à un avenir prometteur.

pour obtenir

le Diplôme d'Etat de Docteur en Pharmacie

par Anne BUTIN

née le 17 décembre 1991 à LAXOU (54).

Membres du Jury

Président : Madame Dominique LAURAIN-MATTAR,
Professeur de Pharmacognosie à la Faculté de Pharmacie de Nancy.

Juges :
Monsieur Jean-Claude SONNTAG, Pharmacien à Nancy.
Monsieur François LESEUR, Pharmacien à Vandoeuvre les Nancy
Monsieur Laurent OCCHIO, Pharmacien à Nancy.

UNIVERSITÉ DE LORRAINE
FACULTÉ DE PHARMACIE
Année universitaire 2016-2017

DOYEN

Francine PAULUS

Vice-Doyen

Béatrice FAIVRE

Directeur des Etudes

Virginie PICHON

Conseil de la Pédagogie

Président, Brigitte LEININGER-MULLER

Collège d'Enseignement Pharmaceutique Hospitalier

Président, Béatrice DEMORE

Commission Prospective Facultaire

Président, Christophe GANTZER

Vice-Président, Jean-Louis MERLIN

Commission de la Recherche

Président, Raphaël DUVAL

Responsable de la filière Officine

Responsables de la filière Industrie

Responsable de la filière Hôpital

Responsable Pharma Plus ENSIC

Responsable Pharma Plus ENSAIA

Responsable Pharma Plus ENSGSI

Responsable de la Communication

***Responsable de la Cellule de Formation Continue
et individuelle***

***Responsable de la Commission d'agrément
des maîtres de stage***

Responsable ERASMUS

Béatrice FAIVRE

Isabelle LARTAUD,

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Béatrice DEMORE

Jean-Bernard REGNOUF de VAINS

Raphaël DUVAL

Igor CLAROT

Marie-Paule SAUDER

Béatrice FAIVRE

Béatrice FAIVRE

Mihayl VARBANOV

DOYENS HONORAIRES

Chantal FINANCE

Claude VIGNERON

PROFESSEURS EMERITES

Jeffrey ATKINSON

Jean-Claude BLOCK

Max HENRY

Alain MARSURA ✎

Claude VIGNERON

PROFESSEURS HONORAIRES

Roger BONALY
 Pierre DIXNEUF
 Marie-Madeleine GALTEAU
 Thérèse GIRARD
 Michel JACQUE
 Pierre LABRUDE
 Vincent LOPPINET
 Janine SCHWARTZBROD
 Louis SCHWARTZBROD

ASSISTANTS HONORAIRES

Marie-Catherine BERTHE
 Annie PAVIS

MAITRES DE CONFERENCES HONORAIRES

Monique ALBERT
 Mariette BEAUD
 Gérald CATAU
 Jean-Claude CHEVIN
 Jocelyne COLLOMB
 Bernard DANGIEN
 Marie-Claude FUZELLIER
 Françoise HINZELIN
 Francine KEDZIEREWICZ
 Marie-Hélène LIVERTOUX
 Bernard MIGNOT
 Jean-Louis MONAL
 Blandine MOREAU
 Dominique NOTTER
 Christine PERDICAKIS
 Marie-France POCHON
 Anne ROVEL
 Gabriel TROCKLE
 Maria WELLMAN-ROUSSEAU
 Colette ZINUTTI

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEURS DES UNIVERSITES - PRATICIENS HOSPITALIERS

Danièle BENSOUSSAN-LEJZEROWICZ	82	Thérapie cellulaire
Jean-Louis MERLIN	82	Biologie cellulaire
Alain NICOLAS	80	Chimie analytique et Bromatologie
Jean-Michel SIMON	81	Economie de la santé, Législation pharmaceutique
Nathalie THILLY	81	Santé publique et Epidémiologie

PROFESSEURS DES UNIVERSITES

Christine CAPDEVILLE-ATKINSON	86	Pharmacologie
Igor CLAROT ☿	85	Chimie analytique
Joël DUCOURNEAU	85	Biophysique, Acoustique, Audioprothèse
Raphaël DUVAL	87	Microbiologie clinique
Béatrice FAIVRE	87	Biologie cellulaire, Hématologie
Luc FERRARI	86	Toxicologie
Pascale FRIANT-MICHEL	85	Mathématiques, Physique
Christophe GANTZER	87	Microbiologie
Frédéric JORAND	87	Eau, Santé, Environnement
Isabelle LARTAUD	86	Pharmacologie
Dominique LAURAIN-MATTAR	86	Pharmacognosie
Brigitte LEININGER-MULLER	87	Biochimie
Pierre LEROY	85	Chimie physique
Philippe MAINCENT	85	Pharmacie galénique
Patrick MENU	86	Physiologie
Jean-Bernard REGNOUF de VAINS	86	Chimie thérapeutique
Bertrand RIHN	87	Biochimie, Biologie moléculaire

MAITRES DE CONFÉRENCES DES UNIVERSITÉS - PRATICIENS HOSPITALIERS

Béatrice DEMORE	81	Pharmacie clinique
Alexandre HARLE ☒	82	Biologie cellulaire oncologique
Julien PERRIN	82	Hématologie biologique
Marie SOCHA	81	Pharmacie clinique, thérapeutique et biotechnique

MAITRES DE CONFÉRENCES

Sandrine BANAS	87	Parasitologie
Xavier BELLANGER	87	Parasitologie, Mycologie médicale
Emmanuelle BENOIT	86	Communication et Santé
Isabelle BERTRAND	87	Microbiologie
Michel BOISBRUN	86	Chimie thérapeutique
François BONNEAUX	86	Chimie thérapeutique
Ariane BOUDIER	85	Chimie Physique
Cédric BOURA	86	Physiologie
Joël COULON	87	Biochimie
Sébastien DADE	85	Bio-informatique
Dominique DECOLIN	85	Chimie analytique
Roudayna DIAB	85	Pharmacie galénique
Natacha DREUMONT	87	Biochimie générale, Biochimie clinique
Florence DUMARCAY	86	Chimie thérapeutique
François DUPUIS	86	Pharmacologie
Adil FAIZ	85	Biophysique, Acoustique
Anthony GANDIN	87	Mycologie, Botanique
Caroline GAUCHER	86	Chimie physique, Pharmacologie
Stéphane GIBAUD	86	Pharmacie clinique
Thierry HUMBERT	86	Chimie organique
Olivier JOUBERT	86	Toxicologie, Sécurité sanitaire
Alexandrine LAMBERT	85	Informatique, Biostatistiques
Julie LEONHARD	86/01	Droit en Santé
Christophe MERLIN	87	Microbiologie environnementale
Maxime MOURER	86	Chimie organique
Coumba NDIAYE	86	Epidémiologie et Santé publique
Marianne PARENT ☒	85	Pharmacie galénique
Francine PAULUS	85	Informatique
Caroline PERRIN-SARRADO	86	Pharmacologie
Virginie PICHON	85	Biophysique
Sophie PINEL	85	Informatique en Santé (e-santé)
Anne SAPIN-MINET	85	Pharmacie galénique
Marie-Paule SAUDER	87	Mycologie, Botanique
Guillaume SAUTREY	85	Chimie analytique
Rosella SPINA	86	Pharmacognosie
Sabrina TOUCHET ☒	86	Pharmacochimie
Mihayl VARBANOV	87	Immuno-Virologie
Marie-Noëlle VAULTIER	87	Mycologie, Botanique
Emilie VELOT	86	Physiologie-Physiopathologie humaines
Mohamed ZAIYOU	87	Biochimie et Biologie moléculaire

PROFESSEUR ASSOCIE

Anne MAHEUT-BOSSER	86	Sémiologie
--------------------	----	------------

ENSEIGNANTS

Section CNU*

Discipline d'enseignement

PROFESSEUR AGREGÉ

Christophe COCHAUD

11

Anglais

✎ *En attente de nomination*

**Disciplines du Conseil National des Universités :*

80 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

81 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

82 : *Personnels enseignants et hospitaliers de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

85 : *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences physico-chimiques et ingénierie appliquée à la santé*

86 : *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences du médicament et des autres produits de santé*

87 : *Personnels enseignants-chercheurs de pharmacie en sciences biologiques, fondamentales et cliniques*

11 : *Professeur agrégé de lettres et sciences humaines en langues et littératures anglaises et anglo-saxonnes*

SERMENT DES APOTHICAIRES



Je jure, en présence des maîtres de la Faculté, des conseillers de l'ordre des pharmaciens et de mes condisciples :

D' honorer ceux qui m'ont instruit dans les préceptes de mon art et de leur témoigner ma reconnaissance en restant fidèle à leur enseignement.

D'exercer, dans l'intérêt de la santé publique, ma profession avec conscience et de respecter non seulement la législation en vigueur, mais aussi les règles de l'honneur, de la probité et du désintéressement.

D'e ne jamais oublier ma responsabilité et mes devoirs envers le malade et sa dignité humaine ; en aucun cas, je ne consentirai à utiliser mes connaissances et mon état pour corrompre les mœurs et favoriser des actes criminels.

Que les hommes m'accordent leur estime si je suis fidèle à mes promesses.

Que je sois couvert d'opprobre et méprisé de mes confrères si j'y manque.



« LA FACULTE N'ENTEND DONNER AUCUNE
APPROBATION, NI IMPROBATION AUX OPINIONS EMISES
DANS LES THESES, CES OPINIONS DOIVENT ETRE
CONSIDEREES COMME PROPRES A LEUR AUTEUR ».

Remerciements

A Madame Dominique Laurain- Mattar,
Professeur de pharmacognosie à la faculté de Pharmacie de Nancy,
Présidente et directrice de cette thèse

Merci de m'avoir fait l'honneur de diriger et présider ce travail et de mener à bien ce projet. Veuillez recevoir l'expression de ma sincère reconnaissance.

A Monsieur Jean-Claude Sonntag,
Pharmacien à Nancy,
Co-directeur de cette thèse,

Merci de m'avoir soutenu, conseillé, et d'avoir co-dirigé cette thèse. Je vous remercie également de m'avoir donné goût à la pratique de la phytothérapie à l'officine et de m'avoir tant appris. Veuillez trouver l'expression de mon plus profond respect.

A Monsieur François Leseur,
Pharmacien à Vandoeuvre les Nancy,

Merci d'avoir accepté de faire partie de ce jury et de vous être intéressé à ce projet. Veuillez trouver ici le témoignage de ma plus grande gratitude.

A Monsieur Laurent Occhio
Pharmacien à Nancy,

Merci de m'honorer de votre présence dans ce jury, et d'avoir porté un grand intérêt à cette thèse. Recevez ici l'expression de mon respect et de mon amitié.

A mes parents,

Merci d'avoir toujours été à mes côtés, de m'avoir toujours soutenu, dans mes études comme dans la vie. Merci pour tout l'amour et la joie que vous m'apportez, ainsi que pour cette belle complicité qui nous unit.

A Thomas,

Merci de m'avoir offert ta confiance et ton amour, d'avoir été présent et de m'avoir encouragé tout au long de ce travail. Merci de m'apporter tout ce bonheur et de partager ma vie et mes rêves. Je t'aime.

A mes amis de toujours (Laure, Pauline, Sylvain, Gabriel, Louis, Vincent, Antoine, Anthony, Alexandre, Bérengère, Aurélie, Caroline, Adèle...),

Merci pour tous les bons moments passés ensemble ainsi que pour tous ceux à venir, **nombreux je l'espère, et merci d'avoir toujours cru en moi.**

A mes camarades de fac' (Jean-Félix, Mathilde, Justine, Clotilde, Maud, Marisa, Hélène...),

Merci pour tout ce que vous m'avez apporté, et merci d'avoir partagé ces belles années de vie étudiante.

A ma famille,

Merci d'avoir suivi mon parcours et l'aboutissement de ce projet, même de loin.

A mes collègues de la Pharmacie des Thermes, Julie, Floriane, Cécile et Anne,

Merci d'avoir suivi pas à pas l'élaboration de cette thèse et de m'avoir conseillé dans les moments de doute. Je vous remercie également pour toutes ces heures de bonne humeur passées au travail, et **pour ce lien d'amitié qui nous unit.**

Merci enfin à vous tous, parents, famille, amis et collègues, d'être présent en ce jour marquant la fin d'un grand chapitre de ma vie. Par cette thèse, veuillez recevoir l'expression de mes sincères sentiments et de toute mon affection.

Table des matières

Table des illustrations.....	3
Liste des tableaux.....	5
Introduction	6
1 Historique	7
1.1 Etymologie	7
1.2 De son origine à son état actuel	7
2 Etude botanique de <i>Zingiber officinale</i> Roscoe.....	10
2.1 Classification	10
2.2 Ecologie.....	11
2.2.1 Conditions climatiques	11
2.2.2 Répartition mondiale de la production de gingembre.....	11
2.2.3 Plantation et récolte.....	12
2.3 Description botanique	13
2.3.1 Aspect général	13
2.3.2 Partie souterraine.....	13
2.3.3 Partie aérienne.....	14
2.4 Partie active et Pharmacopée	17
2.4.1 Description de la drogue.....	17
2.4.2 Monographies	18
2.5 Utilisations	20
2.5.1 Utilisation culinaire	20
2.5.2 Utilisations thérapeutiques ancestrales.....	21
2.5.3 Utilisations thérapeutiques actuelles	23
3 Phytochimie	28
3.1 Oléorésine	28
3.2 Huile essentielle	30
3.3 Autres composés et analyse nutritionnelle	32

4	Activités pharmacologiques	34
4.1	Niveau gastrointestinal	34
4.1.1	Nausées et vomissements	34
4.1.2	Digestion.....	48
4.1.3	Protection gastrique.....	51
4.2	Inflammation et douleur.....	56
4.2.1	Rappels physiopathologiques	56
4.2.2	Mécanisme d'action du gingembre	58
4.2.3	Effet du gingembre sur l'ostéoarthrite du genou	59
4.3	Antioxydant.....	61
4.3.1	Rappels physiopathologiques	61
4.3.2	Mécanisme d'action du gingembre	61
4.3.3	Effet du gingembre dans la maladie d'Alzheimer	62
4.4	Activité antimicrobienne.....	64
4.4.1	Action antibactérienne	64
4.4.2	Action antifongique.....	71
4.4.3	Action antivirale	74
4.4.4	Action antiparasitaire	80
4.5	Niveau métabolique.....	85
4.5.1	Action antidiabétique	85
4.5.2	Hypolipémiant et hépatoprotecteur	95
4.6	Action antitumorale.....	104
4.6.1	Epidémiologie, définition et aspect moléculaire des cancers	104
4.6.2	Mécanisme d'action anti-carcinogène du gingembre	107
4.7	Le mythe de la plante aphrodisiaque	115
	Conclusion	116
	Bibliographie	117

Table des illustrations

Figure 1 : Répartition mondiale des plantes de la famille des Zingiberaceae (10)	11
Figure 2 : aspect général de <i>Zingiber officinale</i> Roscoe (12)	13
Figure 3 : Rhizome de <i>Zingiber officinale</i> (13)	14
Figure 4 : Inflorescences et fleurs de <i>Zingiber officinale</i> (15)	15
Figure 5 : Fleur de <i>Zingiber officinale</i> (9)	15
Figure 6 : Coupes transversale et longitudinale de l'ovaire infère de Zingiber officinale (12)	16
Figure 7 : Coupe transversale d'un rhizome de gingembre (9)	18
Figure 8 : Identification de plusieurs rhizomes de gingembre par chromatographie sur couche mince à haute performance (HPTLC) (19)	19
Figure 9 : Gingembre- gari (21)	20
Figure 10 : Gingembre frais coupé, gingembre séché confit, et moulu (23)	21
Figure 11 : Structure chimique des gingérols (38)	28
Figure 12 : Formule chimique des shogaols (38)	29
Figure 13 : Formule chimique de l'acide oléique (40)	29
Figure 14 : Formule chimique de l'acide linoléique (40)	29
Figure 15 : Chromatogramme de l'huile essentielle de gingembre (41)	30
Figure 16 : Formule développée générale des sesquiterpènes (45)	31
Figure 17 : Formules développées du curcumène et du farnésène (46)	31
Figure 18 : Index de Rhodes (55)	39
Figure 19 : Etat de contraction de muscle lisse de chèvre après administration de gingembre à différentes doses (77)	49
Figure 20 : Etat de relaxation de muscle lisse de chèvre après administration de gingembre à différentes doses (77)	49
Figure 21 : Etude de l'effet du gingembre sur plusieurs paramètres relatifs aux ulcères gastriques (81)	52
Figure 22 : Mécanisme d'adhésion de <i>Streptococcus mutans</i> à la plaque dentaire (104)	66
Figure 23 : Etude de l'activité antibactérienne de différentes épices sur des souches isolées d'entérocoques (107)	68
Figure 24 : Concentrations minimales inhibitrices des différents extraits de gingembre sur les bactéries testées (108)	70
Figure 25 : Détermination de l'EC50 pour chacune des quatre plantes étudiées (122)	77
Figure 26 : Cycle parasitaire de <i>Schistosoma mansoni</i> (126)	81
Figure 27 : Etude de l'effet anti-cataracte d'un extrait contenant du gingembre et du maïs chez des rats diabétiques (155)	93

Figure 28 : étude de l'épaisseur de la rétine chez des rats diabétiques, suite à l'administration d'un extrait combiné de gingembre et de maïs (PWCG) à différentes doses (155)	93
Figure 29 : étude de l'effet inhibiteur d'un extrait combiné de gingembre et de maïs (PWCG) à différentes doses sur l'aldose réductase (155)	94
Figure 30 : Caractéristiques des épices ajoutées au repas des participants (163)	98
Figure 31 : Inhibition <i>in vitro</i> de la production de la lipase pancréatique et de la phospholipase A2 par les épices (163)	100
Figure 32 : Aspect moléculaire du processus de cancérogénèse (171)	105
Figure 33: Schéma récapitulatif des étapes du processus de cancérogénèse (172)	106
Figure 34 : Etude de la viabilité de cellules Hep-2 en fonction de la concentration d'extrait de gingembre administrée (175).....	109
Figure 35 : Etude de l'effet de l'administration d'extrait de gingembre sur des noyaux de cellules Hep-2 (175).....	109
Figure 36 : Etude de l'effet de concentrations croissantes de 6-gingérol sur trois lignées tumorales (177)	111
Figure 37 : Schéma récapitulatif des effets du 6-gingérol sur le papillomavirus humain (177)	112
Figure 38 : Effet apoptotique du 6-gingérol, combiné ou non au cisplatine (177)	113

Liste des tableaux

Tableau I : Quelques compléments alimentaires contenant uniquement du gingembre.....	25
Tableau II : Quelques compléments alimentaires contenant du gingembre associé à d'autres plantes	26
Tableau III : Répartition des macronutriments du gingembre (43) (48).....	32
Tableau IV : Composition vitaminique de 100g de rhizome de gingembre (43).	32
Tableau V : Composition en minéraux et oligoéléments de 100g de rhizome de gingembre (43).....	33
Tableau VI : Résumé des essais cliniques s'intéressant à l'effet du gingembre sur les nausées et vomissements de la femme enceinte, versus placebo.	38
Tableau VII : Doses de gingembre administrées lors de l'étude de Ryan JL et al 44	
Tableau VIII : Résumé d'essais cliniques sur l'efficacité du gingembre sur les NVPO	46
Tableau IX : résumé de quelques études concernant l'effet du gingembre sur <i>Schistosoma mansoni</i>	83
Tableau X : résumé d'essais cliniques randomisés étudiant l'effet antidiabétique du gingembre sur des patients atteints d'un diabète de type 2	87
Tableau XI : Constitution des groupes lors de l'étude <i>in vivo</i> sur l'association du gingembre à l'atorvastatine (168)	102
Tableau XII: résumé des résultats de l'étude traitant de l'effet anti-inflammatoire et anticancéreux du gingembre sur le cancer du foie chez des rats (173)	107

Introduction

Longtemps inconnu en Occident, le gingembre fait partie intégrante de la cuisine et de la médecine traditionnelle orientale : depuis des siècles, son rhizome est **utilisé pour guérir de nombreux maux, et constitue l'un des piliers de la médecine chinoise et ayurvédique.**

Importée en Europe lors des grandes découvertes, cette épice a rapidement fait **l'objet d'un commerce intense, aurolé de nombreuses croyances et incertitudes** concernant son origine et ses propriétés.

Ce n'est que récemment que le monde médical occidental s'est intéressé aux pouvoirs pharmacologiques du gingembre, et quantité d'articles alimentent désormais les ouvrages de phytothérapie.

Ce travail retracera tout d'abord l'histoire de *Zingiber officinale*, avant de l'examiner d'un point de vue botanique. Nous décrirons dans un premier temps la plante entière, puis nous nous intéresserons plus en détail à son rhizome, à **l'origine de la drogue végétale aux vertus thérapeutiques.** Nous résumerons ensuite ses utilisations culinaires et pharmaceutiques ancestrales et contemporaines. Quelques compléments alimentaires actuellement commercialisés seront présentés dans ce chapitre.

Viendra ensuite **l'analyse de sa composition** chimique et nutritionnelle, nous permettant **d'introduire la partie la plus importante de ce travail, à savoir l'examen des propriétés pharmacologiques** du rhizome de gingembre.

Contrairement aux idées préconçues, les propriétés les plus évidentes ne sont pas toujours **les plus fondées d'un point de vue scientifique.** **A l'inverse, beaucoup d'entre elles** restent encore méconnues du grand public, et font de nos jours **l'objet d'une multitude d'investigations,** prouvant ainsi que *Zingiber officinale* a encore un bel avenir devant lui.

1 Historique

1.1 Etymologie

Le nom *Zingiber officinale* et sa traduction française « gingembre » proviennent du mot sanskrit *shringavera*, qui signifie « en forme de bois de cerf », en allusion à la forme des jeunes pousses sortant de son rhizome.

Apparaît ensuite le nom grec *ziggiberis*, qui découlerait du nom arabe *zangabil*. Le terme latin *zingiber* **apparaît plus tard, et est à l'origine du nom de genre botanique *Zingiber***. Il est adapté en vieux français en « gingibre », pour **finalement s'écrire « gingembre » à partir du XIII^e siècle (1)**.

1.2 De son origine à son état actuel

- Premières traces

Le gingembre est une plante dont **l'origine exacte est inconnue, mais de nombreux pays du continent asiatique l'utilisent** depuis des millénaires à la fois comme condiment, et comme plante médicinale : en effet, le rhizome de gingembre est très employé dans la médecine ayurvédique indienne et dans la médecine traditionnelle chinoise.

Confucius, grand philosophe chinois, le mentionne dès 500 avant Jésus-Christ : dans ses entretiens, il est dit que « **le gingembre éclaire l'intelligence, et dissipe toutes les impuretés**. Confucius en avait toujours sur sa table » (2).

- Importation en Occident

Les Phéniciens ont probablement été les premiers à importer le gingembre dans le bassin méditerranéen, dès le IV^e siècle avant Jésus-Christ. **C'est cependant au I^{er} siècle après Jésus-Christ, grâce aux marins arabes naviguant sur la Mer Rouge, que la plante fut véritablement introduite en Grèce et à Rome.**

Par son goût poivré et par le manque de données concernant son origine, les occidentaux ont longtemps cru que le gingembre constituait la racine du poivre.

C'est l'écrivain et naturaliste romain Pline l'Ancien (23-79), qui contredit les idées reçues : « Ce n'est pas la racine du poivrier, comme certains l'ont pensé, qui porte le nom de zimpiberi ou, suivant d'autres, celui de zingiberi, quoique la saveur soit la même, car le gingembre croît dans l'Arabie et dans le pays des Troglodytes, au voisinage des habitations. C'est la racine blanche d'une petite

herbe. » (3). Il le décrit également comme « une racine blanche, âpre et piquante au goût ».

Dioscoride, médecin grec du I^{er} siècle après Jésus-Christ, décrit ses vertus carminatives et antitoxines dans son traité *De universa medicina* : « Il croît en Arabie et aux Indes, ses racines ont quasi le goût du poivre, bon à manger il aide à la digestion, mollit le ventre **moyennement, est bon à l'estomac** ; on le mêle aux antidotes » (4).

Les vertus culinaires du gingembre sont également mises en lumière dès le IV^e siècle, grâce au romain Apicius, qui le cite dans son traité de cuisine *De re coquinaria*.

- Début du commerce en Europe

Au VII^e siècle, le commerce du gingembre débute entre les Arabes et les pays méditerranéens voisins. **Très utilisé par les pays du Moyen Orient, il est d'ailleurs mentionné dans le Coran.**

Au **Moyen-Âge, c'est à dire à partir du IX^e siècle**, le commerce du gingembre se fait de plus en plus fréquent, et la route des Indes devient une importante voie **d'échange de cette épice vertueuse entre l'Orient et l'Europe**. Commercialisé sous forme sèche, le rhizome de gingembre est une épice très prisée donc onéreuse.

Vers 1100, les vertus médicinales du gingembre se font connaître : la célèbre **religieuse allemande Hildegarde de Bingen l'utilise dans ses remèdes pour ses actions antiseptique et tonique.**

A la même époque, l'école de Salerne, l'une des plus importantes écoles européennes de médecine du Moyen-Âge, lui prête de multiples vertus : « Le gingembre prévient nos maux, les guérit tous, jusqu'aux plus anciens, et chasse les dégoûts » (5).

- Introduction en Afrique et en Amérique

L'implantation du gingembre en Afrique a lieu au XIII^e siècle, grâce au commerce entre les Arabes avec l'Afrique de l'Est. Sa culture s'étendra ensuite rapidement jusqu'en Afrique occidentale grâce aux colons portugais.

Francesco de Mendoca, le fils du vice roi du Mexique, introduit le gingembre sur le continent américain, peu de temps après la découverte du Nouveau Monde. Sa **culture connaît alors un bel essor dans toutes les Antilles ainsi qu'en Jamaïque**, qui devient un pays exportateur dès le XVI^e siècle.

Grâce à cette forte production outre Atlantique, son prix devient plus abordable en Europe : **le pharmacien français Moyse Charas, l'écrit lui même :**

« Depuis que le gingembre a été transplanté dans les îles de l'Amérique, on apporte une grande quantité en France, et il y est à beaucoup meilleur marché **qu'auparavant** » (4). Il le cite également dans son ouvrage « Pharmacopée royale et galénique et chimique ».

- Entrée officielle dans les textes scientifiques français

C'est à la fin du XVII^e siècle que le gingembre est officiellement introduit en France : **sa racine fait tout d'abord l'objet d'une notice à l'Académie des Sciences**, et est ensuite décrite dans de nombreux ouvrages botaniques. Ses propriétés thérapeutiques sont alors limitées à des actions tonique et antitoxines.

- Du déclin au renouveau

Le succès de cette épice retombe au XVIII^e siècle et ses échanges commerciaux diminuent : « Le gingembre tomba dans une espèce de mépris, et la culture en fut à peu près abandonnée partout excepté en Jamaïque » (Guillaume-Thomas Raynal, penseur et prêtre français, 1713-1796) (4).

Quasi absent des transactions commerciales aux XVIII^e et XIX^e siècles, **ce n'est qu'à la fin du XX^e siècle** que le gingembre séduit à nouveau la France, grâce à la fois **à l'essor de** la cuisine orientale, et à la fois au succès grandissant de la phytothérapie.

Dorénavant inscrit à la Pharmacopée française et à la Pharmacopée européenne, **le gingembre ne cesse de faire l'objet de nouvelles études, et quantité de** propriétés pourtant connues et reconnues autrefois sont redécouvertes.

2 Etude botanique de *Zingiber officinale* Roscoe.

2.1 Classification

Le gingembre, dont le binôme latin est *Zingiber officinale*, appartient à :

- Règne : Végétal
- Embranchement : Spermatophyte
- Sous-embranchement : Angiospermes (*Magnoliophyta*)
- Classe : Monocotylédones (*Liliopsida*)
- Sous-classe : *Zingiberidae*
- Ordre : Zingibérales
- Famille : *Zingiberaceae*
- Genre : *Zingiber*
- Espèce : *Zingiber officinale* Roscoe.

La famille des *Zingiberaceae* est une importante famille botanique qui regroupe plus de 1000 espèces différentes. Ce sont toutes des plantes herbacées de grande taille, vivaces, **à rhizome souterrain ramifié à l'origine de racines formant souvent des tubercules**, et de plusieurs tiges aériennes portant des feuilles **distiques, c'est à dire disposées sur deux rangs opposés** (6).

Le gingembre, de par son nom, est la plante la plus connue des *Zingiberaceae*. **Cependant, d'autres espèces ont déjà montré d'intéressantes propriétés**, tel que *Curcuma longa*, riche en curcuminoïdes, composés responsables à la fois de sa couleur jaune (**il est d'ailleurs le principal constituant du curry**), et de ses propriétés pharmacologiques (6). **Le curcuma est d'ailleurs appelé « gingembre-safran »** à la Réunion.

Une autre espèce de la famille des *Zingiberaceae* est connue sous le nom de gingembre rouge (ou de lavande rouge). **Il s'agit de l'espèce *Alpinia purpurata*** appartenant au genre *Alpinia* et non au genre *Zingiber* ; **elle n'est utilisée qu'en temps que plante ornementale** (7).

Les dénominations internationales découlent toutes plus ou moins de la racine latine *Zingiber* : ainsi, en anglais, le gingembre se dit ginger, en italien zenzero, en espagnol jengibre, en portugais gengibre, en néerlandais gember, et en allemand Ingwer (8).

2.2 Ecologie

2.2.1 Conditions climatiques

Le gingembre est une **plante inconnue à l'état sauvage** : elle ne peut se développer seule dans la nature.

Sa **culture requiert un climat tropical, c'est à dire une humidité élevée et constante**, une température moyenne supérieure à 21°C, et un bon ensoleillement : le gingembre est une plante héliophile. Sa croissance nécessite également des apports hydriques abondants (environ 2000mm) et réguliers.

C'est une plante qui supporte l'altitude : elle peut se développer jusqu'à une altitude de 1500m.

Les plantations se font sur des sols légers et fertiles, argilo-sablonneux, et bien drainés (9).

2.2.2 Répartition mondiale de la production de gingembre

Comme toutes les *Zingiberaceae*, le gingembre est majoritairement cultivé dans **les pays de l'hémisphère sud** :

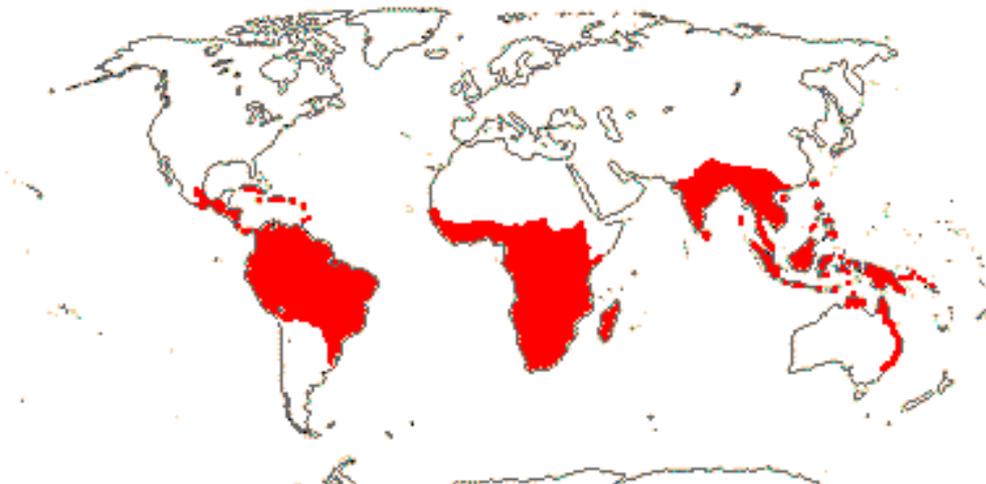


Figure 1 : Répartition mondiale des plantes de la famille des Zingiberaceae (10)

Bien qu'implanté sur tous les continents, sa culture s'est intensifiée dans certains pays. La Chine et l'Inde sont les principaux exportateurs de gingembre : environ la moitié de la production mondiale provient de leurs exportations. Les autres **pays d'Asie du Sud Est (Japon, Indonésie, Bangladesh, Thaïlande notamment)** ont également leur propre production.

Le Cameroun, l’Ethiopie et le Nigeria produisent la plupart du gingembre originaire d’Afrique, tandis que la production du continent américain se concentre sur la Jamaïque et la République Dominicaine.

Par cette diversité de pays producteurs, on distingue plusieurs types de gingembre, de qualité et de saveurs variables :

- Le gingembre de Chine est principalement commercialisé sous forme confite, et a un goût plus léger que les autres. Les méthodes de stérilisation de la plante utilisent parfois des produits toxiques, ce qui limite ses importations en Europe.
- Le gingembre indien a un goût piquant et citronné, et est divisé en sous catégories en fonction de la région productrice : Bengale, Malabar, Calicut, Cochin. Il est très souvent exporté, sous forme sèche.
- Le gingembre africain possède un goût corsé. Son huile essentielle sert surtout aux filières cosmétique et alimentaire.
- Le gingembre de Jamaïque est surtout exporté, et principalement en **France. Considéré de bonne qualité, à l’arôme délicat**, son utilisation est fréquente en cuisine.
- On note également la présence de gingembre du Brésil, utilisé sous forme **fraîche, et le gingembre d’Australie**, entrant dans la fabrication de confiseries (11).

2.2.3 Plantation et récolte

La plantation du gingembre se déroule au début de la saison des pluies, ce qui **correspond aux mois d’avril et mai aux Indes et aux Antilles**. Elle doit se faire sur un sol meuble, profond, et à un emplacement ensoleillé.

Des fragments de rhizome d’environ 5 cm sont plantés à une profondeur de 5 à 10 cm et recouverts de fumier ou **de compost ainsi que d’une couche de feuilles** pour favoriser la croissance de la plante.

Les premières pousses émergent environ 10 jours après la plantation, et des feuilles apparaissent après 1 à 2 mois. La floraison **n’a pas toujours lieu** ; si elle **apparaît, elle ne se fera qu’au bout de 5 mois**. Pour améliorer la croissance des rhizomes, il est fréquent que les tiges florales soient coupées, afin que toute **l’énergie se concentre dans les parties souterraines**.

Le début de la période de récolte est marqué par le dessèchement des parties vertes, **qui coïncide avec l’arrivée à maturité du rhizome**.

Généralement récoltés manuellement, les rhizomes sont ensuite nettoyés et mis à sécher (6) (9).

2.3 Description botanique

2.3.1 Aspect général



Figure 2 : aspect général de *Zingiber officinale* Roscoe (12)

Zingiber officinale est une plante vivace tropicale herbacée, dont le port fait penser à **celui d'un roseau**, et mesure environ 1m30 de haut.

Il s'agit d'une plante stérile : les quelques graines et fruits produits n'entraînent pas de reproduction sexuée. La multiplication de la plante se fait grâce aux bourgeonnements de son rhizome **à l'origine de nouveaux plants**.

2.3.2 Partie souterraine

Le rhizome et les racines qui en découlent constituent la partie souterraine de *Zingiber officinale*.

Le rhizome est de forme caractéristique : certains y trouvent une ressemblance **avec les bois d'un cerf**, d'autres disent qu'il a la forme d'une main gonflée.



Figure 3 : Rhizome de *Zingiber officinale* (13)

Il possède une peau beige et une chair jaune parfumée et juteuse. En **vieillissant, il se couvre d'épaisses écailles et devient plus fibreux.**

Les racines, de forme cylindrique, **s'insèrent** au niveau de la partie inférieure du rhizome (14).

Comme nous allons le voir plus loin, le rhizome de *Zingiber officinale* constitue la partie active de la plante.

2.3.3 Partie aérienne

2.3.3.1 Les tiges et les feuilles

Se formant annuellement suite au bourgeonnement du rhizome, les tiges sont de deux types : les plus longues sont stériles, et servent à capter la chlorophylle, **pigment indispensable à la croissance de la plante. Les plus courtes, d'environ 20 cm de long, portent les fleurs, organes reproducteurs** (14).

Les feuilles de *Zingiber officinale* sont longues (environ 20cm), engainantes, lancéolées, persistantes et odorantes. Comme toutes les *zingiberaceae*, elles sont distiques et alternes.

Le limbe des feuilles est dit **penninervé, c'est à dire que les nervures secondaires partent de la nervure centrale de façon oblique, comme les barbes d'une plume.**

2.3.3.2 Les inflorescences et les fleurs

Les inflorescences sont soit portées par la partie terminale des tiges les plus courtes, soit issues directement du rhizome, et sortent donc du sol (6).

Ce sont de courts épis, possédant de grosses bractées cireuses de couleur jaune-vert formant un spadice dense, et dont la conformation superposée permet de protéger les fleurs avant leur éclosion (14).



Figure 4 : Inflorescences et fleurs de *Zingiber officinale* (15)

Les fleurs sont zygomorphes (la symétrie est bilatérale), trimères, parfumées, de couleur blanc jaune, avec des traînées violettes sur le labelle, faisant vaguement penser à des fleurs d'orchidée (14).

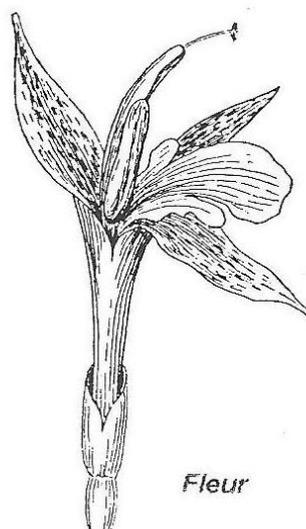


Figure 5 : Fleur de *Zingiber officinale* (9)

Le périgone, qui protège les organes reproducteurs, possède deux verticilles, **l'externe portant trois sépales soudés, et l'interne trois pétales.**

L'**androcée** (appareil reproducteur mâle) se limite à une étamine possédant des anthères biloculaires, et à un grand labelle pétaaloïde coloré, dont la position centrale facilite la pollinisation (6).

L'**ovaire est infère** est composé de trois loges, car le gynécée (appareil reproducteur femelle) est constitué de **trois carpelles à placentation axile, c'est à dire soudés et fermés, dont le placenta est contre l'axe de l'ovaire.** Un mince style et un stigmate cilié surmontent les carpelles (16).

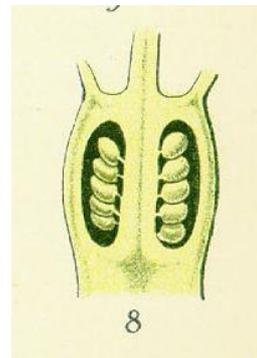
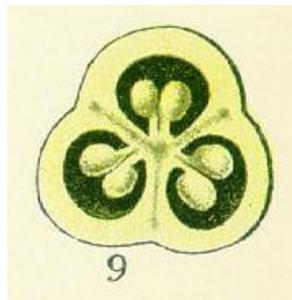


Figure 6 : Coupes transversale et longitudinale de l'ovaire infère de Zingiber officinale (12)

La formule florale de *Zingiber officinale* est par conséquent : 3 Sépales + 3 Pétales + 1 Etamine + 3 Carpelles (6).

La floraison s'étend d'août à novembre et est suivie par la formation des fruits. Ce sont des fruits secs déhiscent s'ouvrant à maturité de façon longitudinale : il s'agit en effet de capsules loculicides trivalves renfermant des graines noires. Les graines sont des arilles dont l'albumen et le péricarpe sont farineux, et dont le parenchyme renferme des essences (6) (16).

Comme nous l'avons dit précédemment, les fruits et graines ne peuvent engendrer de nouvelles pousses : la reproduction se fait par bourgeonnement du rhizome.

2.4 Partie active et Pharmacopée

2.4.1 Description de la drogue

La partie souterraine de *Zingiber officinale* Roscoe, c'est à dire le rhizome, constitue la partie active de la plante.

Deux types de rhizomes sont généralement utilisés :

- Le rhizome gris (ou noir) ou rhizome complet : séché tel quel, sa surface externe conserve sa couche de liège protectrice, ce qui le rend rugueux au toucher.
- Le rhizome blanc : **décortiqué avant d'être séché, l'absence** de liège est responsable de son aspect blanc et de sa surface lisse.

Dans les deux cas, le parenchyme interne reste jaune (17).

Au niveau macroscopique, il est ramifié dans un seul plan, et mesure 5 à 12 cm de long pour 1,5 à 2 cm de large et 1 à 1,5 cm d'épaisseur. Possédant de nombreuses ramifications ou lobes répartis de façon irrégulière, il est dit digité. Comme décrit précédemment, sa peau est beige et son parenchyme jaune, riche en amidon. Son odeur est forte et très aromatique, et son goût fort et épicé (18) (19).

Au niveau microscopique, plusieurs types de cellules coexistent :

- **En périphérie se trouvent des cellules subérifiées à l'origine de la couche** de liège qui enveloppe le rhizome. Elles sont polygonales, et deviennent rectangulaires en profondeur.
- Le parenchyme cortical contient à la fois des cellules à oléorésine **polygonales et riches en molécules actives, de nombreux grains d'amidon** (on parle de parenchyme amylofère), ainsi que des cellules de soutien regroupées en faisceaux libéro-ligneux.
- **L'endoderme est peu développé et son pérycyle n'est constitué que d'une** seule couche de cellules.
- Le cylindre central est volumineux et contient de nombreuses fibres et faisceaux libéro-ligneux, **et est riche en grains d'amidon** de formes et de tailles variées (18).

L'ensemble de ces éléments est représenté sur la figure page suivante.

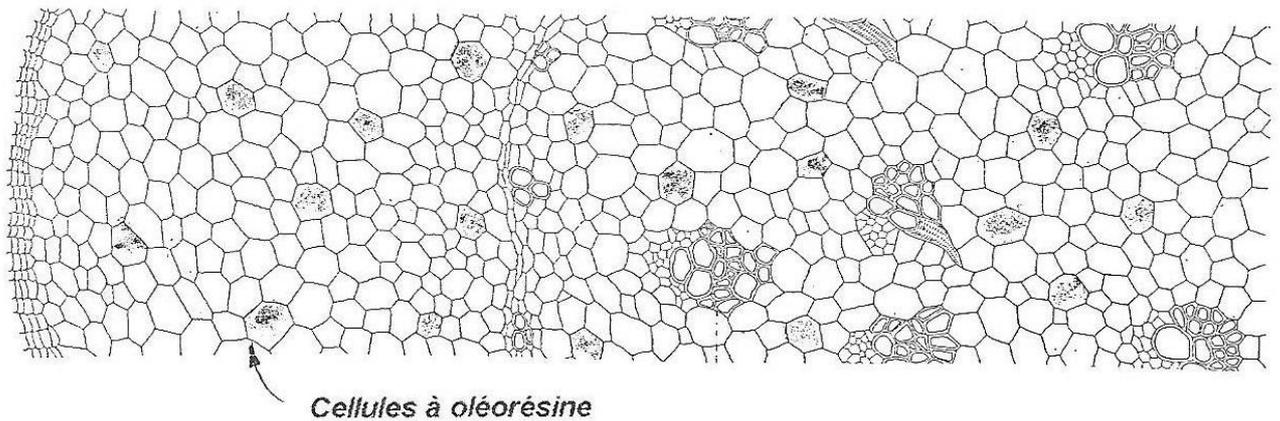


Figure 7 : Coupe transversale d'un rhizome de gingembre (9)

2.4.2 Monographies

2.4.2.1 Règlementation

Le rhizome de *Zingiber officinale* séché fait partie des plantes médicinales inscrites dans les Pharmacopées Française et Européenne. La 4^{ème} édition de la Pharmacopée Européenne (2002) attribue en effet une monographie aussi bien **au rhizome gris qu'au rhizome blanc de gingembre, sous forme** entière ou sous forme coupée (20).

Au niveau international, **bien qu'entrant dans de nombreuses Pharmacopées, les recommandations relatives à l'utilisation du rhizome du gingembre sont** variables selon les pays.

Ainsi, depuis la fin des années 1990, les textes allemands reconnaissent plusieurs de ses propriétés, notamment son effet antiémétique et diverses actions digestives.

A l'inverse, aux Etats-Unis, sa monographie ne le considère pas comme utilisable à des fins thérapeutiques, à cause d'une insuffisance d'études à son sujet (20).

La réglementation française le place parmi les plantes entrant dans la composition de médicaments à base de plantes, et son effet dans le traitement du mal des transports est mentionné.

La teinture mère de gingembre possède notamment une monographie de **contrôle dans le cadre d'une utilisation comme préparation homéopathique.**

Elle est obtenue suite à l'extraction du rhizome séché de *Zingiber officinale* Roscoe par de l'éthanol anhydre, et a un titre alcoolique de 65% V/V. Elle est de couleur jaune, et présente une fluorescence verte claire sous lumière ultraviolette à la longueur d'onde de 365 nm (18).

2.4.2.2 Identification

Selon la Pharmacopée Européenne, l'identification du gingembre se fait par chromatographie sur couche mince.

Le gingembre à identifier est réduit en poudre avant d'être dissout dans une solution méthanolique. Après dépôt sur la plaque chromatographique, les différents composés migrent le long de la plaque par phénomène de capillarité, et sont ainsi individualisés. La révélation se fait ensuite grâce à une solution de **vanilline combinée à de l'acide sulfurique**.

Les gingérols et les shogaols (composants caractéristiques du gingembre) sont alors facilement repérables.

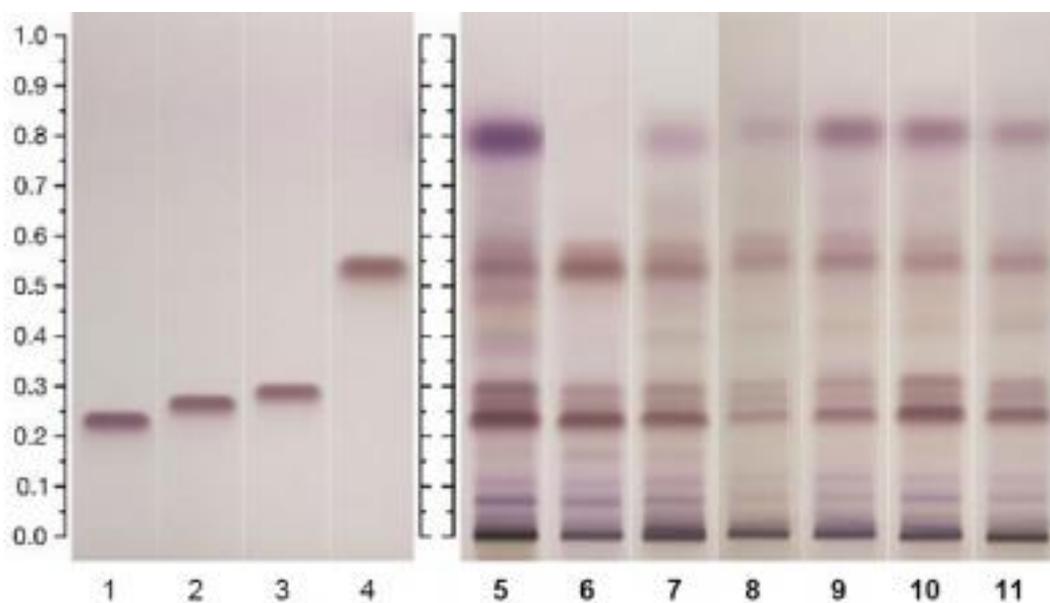


Figure 8 : Identification de plusieurs rhizomes de gingembre par chromatographie sur couche mince à haute performance (HPTLC) (19)

Légende :

- 1 : 6-gingérol
- 2 : 8-gingérol
- 3 : 10-gingérol
- 4 : 6-shogaol

- 5 : Rhizome 1
- 6 : Rhizome 2
- 7 : Rhizome 3
- 8 : Rhizome 4
- 9 : Rhizome 5
- 10 : Rhizome 6
- 11 : Rhizome 7

2.5 Utilisations

Les utilisations culinaire et thérapeutique du gingembre sont intimement liées : depuis toujours considéré comme une épice vertueuse, le gingembre entre dans la composition de nombreux plats typiques orientaux et fait partie intégrante des médecines traditionnelles chinoise et indienne.

De nos jours et dans les pays occidentaux, le gingembre est de plus en plus utilisé en cuisine, et au niveau médical, de nombreux compléments alimentaires en contiennent.

2.5.1 Utilisation culinaire

Depuis très longtemps, le gingembre est utilisé comme épice dans la cuisine asiatique, notamment japonaise et indienne ; et africaine.

Dans la tradition japonaise, le gingembre mariné dans un mélange de vinaigre, de sucre et de sel, **appelé gari, sert d'accompagnement** aux sushis.



Figure 9 : Gingembre- gari (21)

En cuisine chinoise, le goût fort des racines de gingembre est utilisé pour couvrir **l'odeur de la viande de mouton ou des fruits de mer.**

En Inde, les épices sont indissociables de la cuisine quotidienne. Le gingembre réduit en poudre est notamment utilisé en association avec le curry pour relever de nombreux plats.

En Afrique, le rhizome frais est généralement pressé pour en récolter le jus et le consommer comme boisson : appelé *GnamakouDji* dans plusieurs pays, cette eau pimentée est à la fois désaltérante et possède de nombreux bienfaits sur la santé (22).

L'**attrait récent** des pays occidentaux envers les traditions culinaires exotiques a permis de **démocratiser l'utilisation du gingembre et de donner un nouveau souffle** au commerce de cette épice.

L'**industrie agro-alimentaire l'utilise notamment dans la fabrication** de diverses boissons, tels que des sodas, des eaux et thés aromatisés, ou encore des bières.

Il est de nos jours possible de trouver dans le commerce le gingembre sous de nombreuses formes, qui découlent soit de rhizomes frais, soit de rhizomes séchés :

- les rhizomes frais peuvent être vendus tels quels, en conserve, ou encore sous forme **d'extraits liquides (décoctions, teintures...)**.
- **les rhizomes séchés sont d'abord nettoyés avant d'être préparés de différentes façons : épluchés (c'est à dire débarrassés de la couche de liège superficielle), fendus, moulus ou confits (trempés dans du sirop de sucre).**



Figure 10 : Gingembre frais coupé, gingembre séché confit, et gingembre moulu (23)

2.5.2 Utilisations thérapeutiques ancestrales

Les propriétés thérapeutiques du gingembre sont connues et reconnues depuis très longtemps **dans les médecines traditionnelles asiatiques, qui l'ont utilisé à des fins médicales avant de l'utiliser dans le domaine culinaire.**

2.5.2.1 Utilisation en médecine traditionnelle chinoise

Les principes de la médecine chinoise sont totalement différents de ceux de la médecine occidentale : **l'équilibre de notre organisme, aussi bien au niveau psychique que physique, repose sur une harmonie entre deux forces complémentaires, le yin et le yang.**

Le *yin* représente la part de féminité dans tout individu ; cette force est associée à la Lune, à l'humidité, à l'obscurité, au froid, à la passivité. A l'inverse, le *yang* correspond à l'aspect masculin, au Soleil, au chaud, à l'activité.

L'alternance et l'interaction entre ces deux forces correspond au grand principe de l'Ordre universel du Tao.

Un déséquilibre entre ces forces induit un danger pour la santé : ainsi, un excès de *yin* doit être contrebalancé par un apport de *yang*, et inversement (24).

Le gingembre, plante à la saveur piquante et poivrée, est considéré comme un vecteur de *yang*, **c'est à dire qu'il apporte de l'énergie, du tonus et de la chaleur.** Ainsi, son rhizome séché (appelé « gan jiang ») est utilisé pour dissiper la fièvre en favorisant la transpiration, pour traiter une bronchite chronique, ou encore pour diminuer les coliques intestinales, les vomissements, les douleurs épigastriques, ou toutes les maladies de refroidissement. Le gingembre frais (appelé « sheng jiang ») est également employé pour ses vertus antitoxines, **notamment vis à vis d'empoisonnements par des produits marins, ou par certaines plantes tel que l'aconit** (25).

2.5.2.2 Utilisation en médecine ayurvédique

Selon l'Ayurveda, c'est à dire la médecine traditionnelle indienne (reconnue comme méthode de soin en 1982 par l'Organisation Mondiale de la Santé), il existe une force vitale appelée *Prana*, présente dans toute forme de vie (nature, plantes, animaux, humains). Cette force est divisée en trois humeurs (appelées *Dosha*), qui constituent trois énergies (26).

Le *Vata*, dont la traduction sanskrite est « ce qui souffle », correspond au **mouvement, à l'air, l'espace, et a pour élément symbolique l'éther.**

Le *Pitta*, **c'est à dire « ce qui brûle »,** est symbolisé par le feu, et se rapporte à la **transformation, mais aussi à l'eau et à la cohésion.**

Enfin, le *Kapha* est « ce qui lie », **c'est à dire la densité, la terre, la cohésion** (26).

Tout comme en médecine chinoise, **l'équilibre entre ces trois humeurs conditionne l'état de santé.**

Le gingembre occupe une place importante dans la pharmacopée ayurvédique : nommé « Fresh Aardraka », il permet de rééquilibrer les affections du *Kapha*, **c'est à dire les maladies liées à une congestion ou à un refroidissement (rhumes, toux...),** mais aussi celles liées à un déficit en « feu digestif » (appelé *Agni*) : nausées, vomissements, problèmes de digestion.

Il est également actif sur les déséquilibres du *Vata* : ballonnements, gaz, douleurs abdominales, mais aussi douleurs articulaires. Enfin, ses propriétés vasodilatatrices et antitoxines permettent de maintenir un feu digestif efficace, et **donc un bon fonctionnement de l'organisme** (27).

En médecine ayurvédique, le gingembre est souvent associé au poivre : leur combinaison décuple leurs actions anti-inflammatoire, antihistaminique et carminative.

L'utilisation sous forme liquide est ici privilégiée: le rhizome frais peut faire l'objet :

- **d'une infusion, c'est à dire** en mettant **en contact le rhizome avec de l'eau** chaude pendant quelques minutes
- **d'une décoction, c'est à dire** en mettant en contact le rhizome avec de **l'eau tiède puis** en portant à ébullition pendant quelques minutes

Le rhizome sec, plus fort et piquant, est simplement infusé, et indiqué dans les rhumatismes chroniques.

Enfin, le jus de gingembre est quant à lui utilisé dans les troubles digestifs, les nausées et les vomissements, **et est souvent associé à du jus d'oignon** (27).

2.5.3 Utilisations thérapeutiques actuelles

Aujourd'hui, le rhizome de *Zingiber officinale*, comme de nombreuses plantes et épices, **n'est pas considéré comme un médicament**. Il entre cependant dans la **composition d'une multitude de** compléments alimentaires, **d'indications** diverses.

D'après l'Anses (Agence Nationale de Sécurité Sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail), « On entend par compléments alimentaires les denrées alimentaires dont le but est de compléter le régime alimentaire normal et qui constituent une source concentrée de nutriments ou d'autres substances **ayant un effet nutritionnel ou physiologique seuls ou combinés...** » (28).

Bien qu'il ne s'agisse pas de médicaments et qu'ils ne nécessitent pas d'autorisation de mise sur le marché pour être commercialisés, les compléments alimentaires **font l'objet de contrôles de qualité et de composition, et doivent obtenir un dossier d'enregistrement validé par la direction générale de la concurrence, de la consommation et de la répression des fraudes (DGCCRF) afin d'être admis dans le système commercial** (28).

Comme pour l'ensemble des compléments alimentaires, la commercialisation du gingembre peut se faire en dehors des pharmacies : on en trouve en effet en grandes surfaces, dans les parapharmacies, ou sur internet.

Reconnu comme agent préventif des nausées et vomissement dus à la grossesse **par l'OMS depuis 1999, son indication principale est donc le traitement des nausées, quelle qu'en soit l'étiologie**.

Il est également indiqué comme carminatif, stimulant, tonique, ou encore booster de libido (comme le montrent les tableaux pages 25 à 27).

Les formes de gingembre disponibles sur le marché sont variées : dans la plupart des cas, le rhizome se trouve **sous forme d'extrait sec (c'est à dire qu'il** est séché puis pulvérisé) contenu dans des gélules ; il peut également se présenter sous forme liquide, en teinture ou en ampoules buvables par exemple.

Il peut constituer le seul composant actif de certains compléments, mais peut également être associé à **d'autres plantes ayant des actions similaires.**

Les tableaux I et II ci dessous regroupent quelques unes de ces spécialités :

Tableau I : Quelques compléments alimentaires contenant uniquement du gingembre

Nom	Laboratoire	Propriétés/Indications	Substances actives et posologie
Arkogélules Gingembre (29) 	ArkoPharma	Dynamisant Etat nauséux	Poudre de racine de gingembre : 365 mg/gélule 2 gélules le matin + 2 gélules le midi
Naturactive Gingembre (30) 	Naturactive (Pierre Fabre)	Mal des transports Tonique et stimulant	Extrait de gingembre : 200 mg/gélule 2 gélules par jour
Phytostandard Gingembre (31) 	Pileje	Fonctionnement normal de l'estomac en début de grossesse	Extrait de rhizome de gingembre biologique : 200 mg/gélule 2 gélules par jour pendant 10 jours
Gingembre (32) 	Fenieux	Stimulant et tonique	Gingembre : 280 mg/gélule 3 à 6 gélules par jour 10 min avant les repas

Tableau II : Quelques compléments alimentaires contenant du gingembre associé à d'autres plantes

Nom	Laboratoire	Propriétés/Indications	Substances actives et posologie
<p>Ergypar (33)</p> 	<p>Nutergia</p>	<p>Hygiène gastro-intestinale</p>	<p>Pour 20 mL :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Extrait de gingembre : 380mg - Extrait de noyer : 360mg - Extrait de gentiane : 240mg - Extrait de grande aunée : 120mg - Extrait de thym : 120mg - Extrait de mauve : 120mg - Sélénium : 25 µg - Chrome : 9 µg - Molybdène : 9 µg <p>1 à 2 doses-bouchon soit 10 à 20 mL / jour</p>
<p>Concentré Tonus Bio (34)</p> 	<p>Fleurance nature</p>	<p>Tonus et vitalité mentale et physique</p>	<p>Pour 10 mL :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Extrait de racine de gingembre : 1705mg - Extrait de graines de guarana : 1705mg - Extrait de feuilles de maté : 1705mg - Extrait de racines de ginseng : 850mg - Extrait de pollen : 470mg - Gelée royale : 110mg - Caféine : 2,5mg <p>2 cuillères à café soit 10 mL le matin</p>

<p>Ampoules Gingembre-Guarana- Ginseng (35)</p> 	<p>Yves Ponroy</p>	<p>Tonus et vitalité Libido</p>	<p>Pour 1 ampoule :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Extrait de guarana : 198mg - Caféine : 19,8 mg - Extrait de ginseng : 65mg - Ginsénosides : 11,5mg - Extrait de gingembre : 60mg - Gingérols : 3mg <p>1 ampoule / jour le matin</p>
<p>Inflakin (36)</p> 	<p>3 Chênes</p>	<p>Etats inflammatoires</p>	<p>Pour 1 comprimé :</p> <ul style="list-style-type: none"> - Extrait de curcuma : 290mg titré à 95% de curcumine (275mg) - Extrait de poivre : 26,3mg titré à 95% de pipérine (25mg) - Extrait d'ananas : 50mg - Extrait de gingembre : 47,5mg titré à 2% de gingérols (0,95mg) - Extrait de saule blanc : 120mg titré à 25% de salicine (30mg) - Extrait d'harpagophytum : 200mg titré à 5% d'harpagosides (10mg) - Extrait de grande camomille : 212,5mg <p>De 1 à 4 comprimés par jour selon l'état inflammatoire</p>

Les tableaux présentés ci dessus ne sont pas exhaustifs. Ils montrent cependant que les indications du gingembre sont très diverses : fatigue, nausées, **inflammation, libido...** Les posologies sont également variables (de 60 mg/jour à 1,7 g/jour).

3 Phytochimie

La composition chimique du gingembre est complexe : **outre l'amidon** qui représente une grande partie du poids de la plante (environ 60%), on distingue **la présence d'oléorésine**, riche en composés piquants et en lipides ; et de 10 à 40 mL/kg d'**huile essentielle**, contenant de nombreuses molécules odorantes. Des protéines, des vitamines et des minéraux sont également présents (37).

3.1 Oléorésine

L'identification des composés de l'oléorésine se fait par chromatographie liquide haute performance (HPLC) : plus de 100 molécules ont ainsi pu être isolées.

Parmi elles, les 1-(3'-méthoxy-4'-hydroxy-phényl)-5-hydroxy-alcan-3-ones sont majoritaires : plus communément nommés gingérols, leur chaîne carbonée latérale est de longueur variable (entre 7 et 16 atomes de carbone). Ainsi, on distingue le (6)-gingérol, principal représentant, du (3)-gingérol, (5)-gingérol, (8)-gingérol ou encore (10)-gingérol (37).

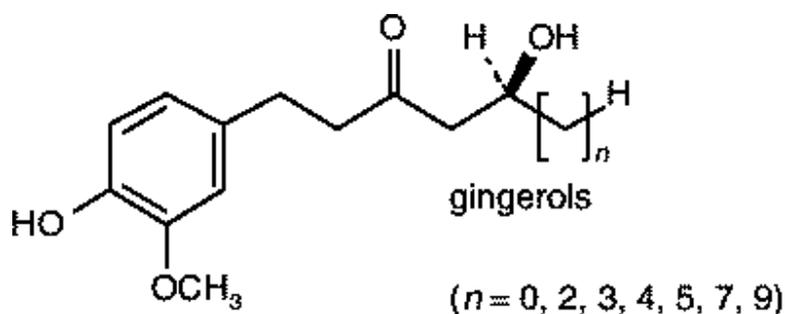


Figure 11 : Structure chimique des gingérols (38)

Ces composés phénoliques, responsables de la saveur piquante du gingembre, **font l'objet de recherches approfondies concernant leurs propriétés chimiques et pharmacologiques.**

Les rhizomes secs de gingembre contiennent des produits issus de la déshydratation des gingérols et présentant également des propriétés pharmacologiques intéressantes : les shogaols, ou 5-désoxy-4,5-déhydrogingérols (37).

Plus la dessiccation du rhizome est importante, plus la proportion de shogaols **augmente, et à l'inverse, plus la proportion de gingérols diminue.**

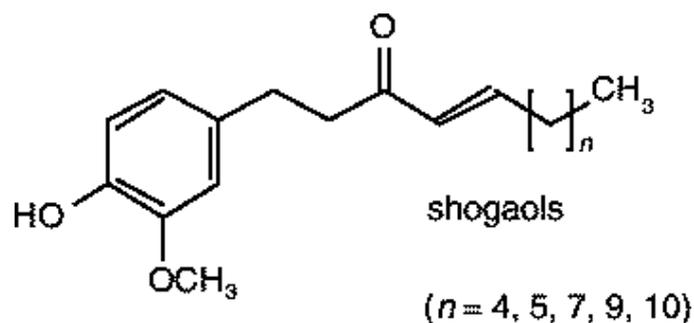


Figure 12 : Formule chimique des shogaols (38)

L'oléorésine contient aussi des dérivés de type diarylheptanes : les gingerenones A, B, et C, et l'isogingerenone B sont des molécules fréquemment isolées des racines et rhizomes de plusieurs espèces de zingiberacées, dont le curcuma (39).

Enfin, des composés mineurs relatifs aux gingérols s'ajoutent à cette composition : des cétones telle que la zingérone, des gingerdiols (issus des rhizomes frais), des paradols (ou déoxygingérols) ainsi que des esters (37) (39).

Des lipides entrent également dans la composition de l'oléorésine. La majorité (53%) des acides gras totaux sont des acides gras insaturés, l'acide oléique et l'acide linoléique étant leurs principaux représentants.

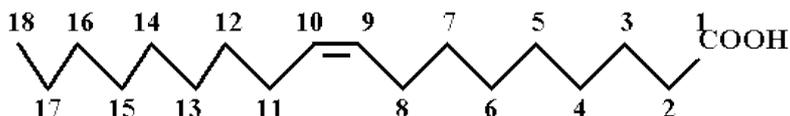
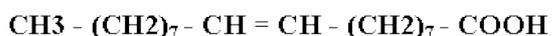


Figure 13 : Formule chimique de l'acide oléique (40)

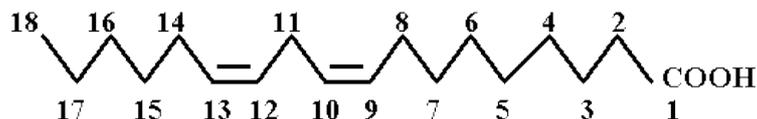
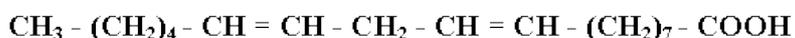


Figure 14 : Formule chimique de l'acide linoléique (40)

Les acides gras saturés, et principalement l'acide palmitique, représentent environ 46% des acides gras totaux. On note également la présence de glycolipides, en faible quantité (39).

3.2 Huile essentielle

De couleur jaune à brune, l'huile essentielle de gingembre contient de nombreux composés volatiles odorants. Leur teneur varie beaucoup en fonction de l'origine géographique de la plante et des méthodes d'extraction.

La teneur totale en huile essentielle reste faible : entre 0,25% et 5% (39).

La chromatographie en phase gazeuse permet d'analyser plus d'une centaine de composants.

Un projet d'étude de l'INSA (Institut National des Sciences Appliquées) a publié en 2015 les chromatogrammes de nombreuses plantes : celui du gingembre est représenté ci dessous :

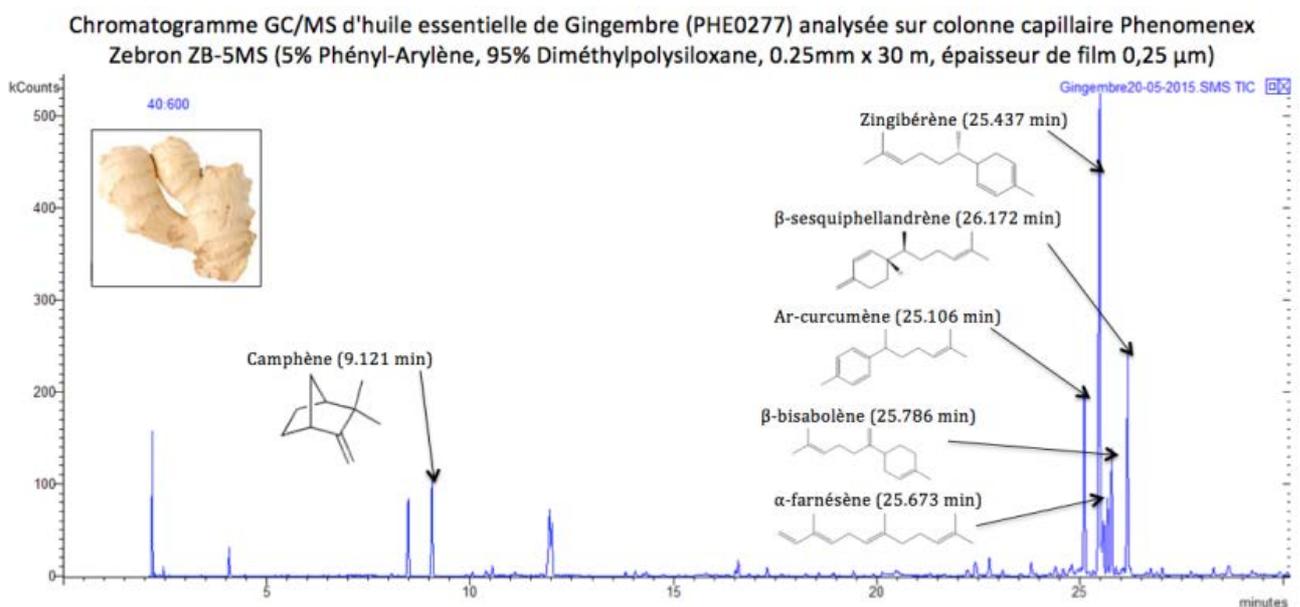


Figure 15 : Chromatogramme de l'huile essentielle de gingembre (41)

La plupart des composants sont des hydrocarbures sesquiterpéniques :

- Zingibérène : constituant majeur
- Bêta-bisabolène
- Bêta-sesquiphellandrene
- Alpha-farnésène
- Curcumène...(42) (43).

Les sesquiterpènes sont des dérivés de la famille des terpènes, dont la formule générale est $(C_5H_8)_n$. Dans le cas des sesquiterpènes, $n = 3$; l'assemblage de ces trois unités isopréniques conduit à leur formule chimique : $C_{15}H_{24}$ (44).

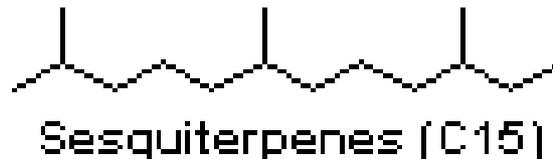


Figure 16 : Formule développée générale des sesquiterpènes (45)

Produits par de nombreuses plantes, ils peuvent être acycliques, monocycliques, bicycliques, voire tri- ou tétracycliques. Ainsi, le zingibérène et le curcumène sont des sesquiterpènes monocycliques, tandis que le farnésène est acyclique.

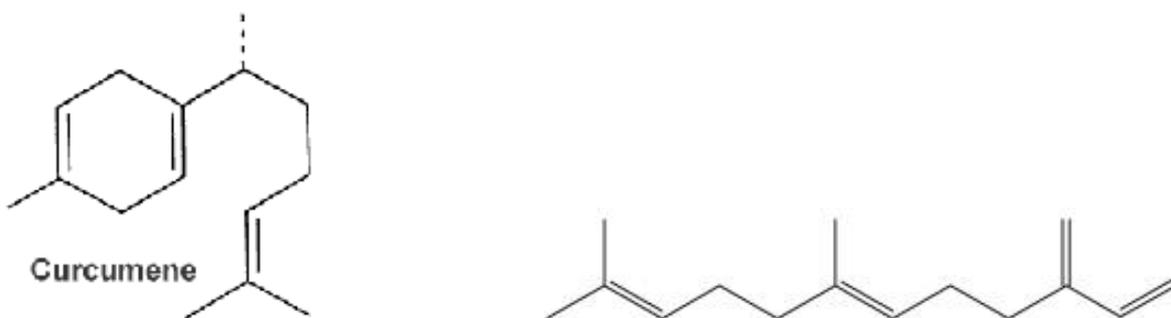


Figure 17 : Formules développées du curcumène et du farnésène (46)

Des composés monoterpéniques (de formule C₁₀H₁₆) sont également présents, notamment le camphène, le bêta-phellandrène et le limonène, ainsi que des alcools tels que le géraniol, le linalol ou le bornéol, et des aldéhydes terpéniques : les citrals, composés de géraniol et de néral (39).

Le groupe des terpènes est très répandu dans le règne végétal. Synthétisés par de nombreuses plantes, ces composés **jouent un rôle essentiel puisqu'ils** entrent dans la composition de certaines hormones, notamment des hormones de croissance, mais aussi hormones de défense : par exemple, le farnésène a une forte action répulsive envers les pucerons (46).

Cette influence sur la défense et le métabolisme végétal fait des terpènes une cible pharmacologique de choix ; certaines propriétés du gingembre peuvent donc être liées à la présence de ces composés volatiles. En effet, de manière générale, les monoterpènes ont une action décongestionnante respiratoire, antiseptique, antivirale, et carminative ; tandis que les sesquiterpènes ont une importante action anti-inflammatoire (47).

3.3 Autres composés et analyse nutritionnelle

D'un point de vue nutritionnel, l'apport calorique du gingembre est estimé à 332 Kcal pour 100g de plante fraîche. Cet apport provient principalement des glucides, comme le montre le tableau ci dessous :

Tableau III : Répartition des macronutriments du gingembre (43) (48)

Composants		Quantité pour 100g
Eau		10 g
Glucides	Totaux	70 g
	Amidon	55 g
	Sucres	3,5 g
	Fibres	De 12,5 à 14 g
Protéines		9 g
Lipides		De 4 à 6 g

Les quantités précises varient selon les sources, c'est pourquoi des valeurs arrondies ont été utilisées ici, afin de donner un ordre de grandeur des quantités.

L'amidon représente plus de la moitié du poids d'un rhizome de gingembre : ce polysaccharide (constitué de plusieurs chaînes de D-glucose) issu des mécanismes de photosynthèse constitue une importante réserve glucidique nécessaire à la survie, à la croissance et la reproduction de la plante.

D'autres glucides tels que le fructose, le glucose et le saccharose sont également présents, mais en faible proportion (48).

Bien que présents en faible quantité, des minéraux et des vitamines composent également les rhizomes frais de gingembre. Les deux tableaux ci dessous, issus du site de l'Agence pour la Recherche et l'Information en Fruits et Légumes (Aprifel), résument les teneurs de chaque micronutriment ainsi que leur pourcentage par rapport aux valeurs nutritionnelles de référence (VNR) :

Tableau IV : Composition vitaminique de 100g de rhizome de gingembre (43)

Vitamines	Quantité pour 100 g	% VNR
Provitamine A : Béta carotène	18 µg	
Vitamine A	3 µg	0,375
Vitamine B1	0,046 mg	4,18
Vitamine B2	0,17 mg	12,14
Vitamine B3	9,62 mg	60,12
Vitamine B5	0,477 mg	7,95
Vitamine B6	0,626 mg	44,71
Vitamine B9	34 µg	17
Vitamine C	0,7 mg	

Tableau V : Composition en minéraux et oligoéléments de 100g de rhizome de gingembre (43)

Minéraux et oligo-éléments	Quantité pour 100 g	% VNR
Calcium	114 mg	14,25
Cuivre	0,48 mg	48
Fer	19,8 mg	141,43
Magnésium	214 mg	57,07
Manganèse	33,3 mg	1665
Phosphore	168 mg	24
Potassium	1320 mg	66
Sodium	27 mg	
Zinc	4 mg	36,4

Au vu de ces données, le gingembre est donc une source importante de vitamines B3 et B6, et dans une moindre proportion de vitamines B2 et B9.

Il est également riche en plusieurs minéraux, principalement le fer, le manganèse et le potassium.

Il est cependant à noter que ces valeurs **ne s'appliquent qu'au rhizome frais de gingembre** : le phénomène de dessiccation détruit les micronutriments, qui sont donc absents des rhizomes secs.

4 Activités pharmacologiques

Après avoir présenté *Zingiber officinale* dans son ensemble et **l'avoir détaillé d'un point de vue phytochimique**, nous allons maintenant nous intéresser à ses propriétés médicinales.

Ce chapitre **s'articule** autour de sept parties, selon les principales actions étudiées : **l'effet sur le tube digestif sera traité en premier, puis viendra l'étude** de son action antalgique et antiinflammatoire, suivi par son effet antioxydant. Nous étudierons ensuite les vertus antimicrobiennes et métaboliques du gingembre, et enfin son action antitumorale. Nous concluerons par une discussion sur son effet aphrodisiaque.

4.1 Niveau gastrointestinal

Très tôt intégré dans le régime alimentaire chinois et indien, le gingembre possède de nombreuses actions au niveau du tube digestif : à la fois spasmolytique, carminatif et protecteur gastrique, il est aussi et surtout employé contre les nausées et vomissements, causés aussi bien par le mal des transports (les marins chinois mâchaient son rhizome afin de prévenir la cinétose), la grossesse, ou encore certains médicaments.

Cette partie traite de l'ensemble de ces propriétés, en commençant par l'action antinauséuse et antiémétique de *Zingiber officinale*, et en se terminant par une propriété à l'avenir prometteur : l'inhibition de *Helicobacter pylori*, bactérie responsable d'une grande partie des ulcères gastriques.

4.1.1 Nausées et vomissements

4.1.1.1 Mal des transports

- Rappels physiopathologiques

La cinétose correspond à un ensemble de troubles liés au déplacement par divers moyens de transport : voiture, bateau, avion... Ils touchent principalement les enfants, et davantage les femmes que les hommes.

Ces troubles **sont le résultat d'un déséquilibre entre ce que l'œil perçoit, et les informations transmises par le vestibule, organe situé dans l'oreille interne et responsable de l'équilibre. En effet, l'œil perçoit un mouvement, celui du véhicule, tandis que l'appareil vestibulaire ne perçoit pas de déplacement, car le corps est immobile.**

Les symptômes du mal des transports sont variables, pouvant aller d'une simple sensation d'inconfort abdominal à des nausées, vomissements, vertiges, souvent associés à une pâleur et des sueurs. Ces signes, bien que sans gravité et disparaissant à l'arrêt du véhicule, sont gênants et rendent le voyage difficile (49).

Les traitements existants reposent d'une part sur les antihistaminiques tels que le diméthylhydraté ou la méclozine qui sont des antinaupathiques ; et d'autre part sur la scopolamine, qui agit au niveau vestibulaire. Dans tous les cas, ces médicaments sont déconseillés aux femmes enceintes et aux jeunes enfants (50).

Face à ces précautions d'emploi vis à vis d'une part non négligeable de la population, les recherches se sont vite tournées vers les médecines alternatives, dont la phytothérapie. Ainsi, de nombreuses études concernant l'effet du gingembre sur la cinétose ont été réalisées.

- Effet du gingembre sur le mal des transports

Tout d'abord, une étude en double aveugle réalisée auprès de 79 marins constituant l'équipage d'un voilier a montré une réduction significative des vomissements et sueurs suite à la prise quotidienne d'un gramme de gingembre. De même, une autre étude, réalisée cette fois sur 1741 volontaires allant observer des baleines, a mis en évidence que 78,3% des personnes ayant reçu 250mg de gingembre deux heures avant le départ n'ont pas ressenti de mal de mer (39).

Ces deux études ne renseignent pas sur le fait que les volontaires avaient ou non des antécédents de mal des transports ; les résultats peuvent donc être discutés.

Cependant, une troisième étude (randomisée et en double aveugle) a été réalisée sur 13 volontaires ayant déjà été sujets au mal de transports. 30 minutes après avoir ingéré le même repas et ayant reçu ou non une capsule de gingembre (1g ou 2g), les volontaires se sont rendus dans une pièce rotative dont les murs étaient peints d'une alternance de bandes noires et blanches ; une situation propice aux nausées.

Il a ainsi été démontré, dans les groupes traités, une diminution de la sensation nauséuse ou une apparition plus tardive des nausées, une inhibition de l'élévation de la vasopressine (ou hormone antidiurétique, dont l'élévation est très marquée lors des nausées), ainsi qu'une réduction de l'hyperactivité gastrique. De plus, il semblerait que l'efficacité maximale du gingembre soit atteinte à la dose de 1g (39).

Aucune étude n'a à ce jour mis en évidence de mécanisme d'action. Il est cependant probable que les actions antinauséuse et antiémétique du gingembre soient dues à une action directe sur la paroi gastrique : les gingérols et shogaols agirait en effet au niveau du péristaltisme gastrique.

Ainsi, contrairement aux traitements classiques, le gingembre n'agit pas au niveau vestibulaire (51).

- Comparaison de l'effet du gingembre par rapport aux antinaupathiques classiques

D'autres essais cliniques ont comparé l'effet du gingembre par rapport aux traitements antinaupathiques classiques. Les résultats sont contrastés.

Ainsi, une étude lors de laquelle 1g de rhizome de gingembre a été administré oralement à 36 volontaires (hommes et femmes) âgés de 18 à 20 ans a montré une activité contre le vertige supérieure à celle de diménhydriate (51).

Cependant, d'après Riebenfeld D et Borzone L, le gingembre n'est pas plus efficace que le diménhydrinate contre le mal de mer. Sur soixante passagers d'un paquebot de croisière (sur une mer agitée), trente personnes ont reçu 500 mg de gingembre toutes les quatre heures tandis que trente autres ont reçu 100mg de dimenhydrinate toute les quatre heures.

Il a été conclu que les deux traitements sont équivalents en terme d'efficacité, mais que le gingembre entraîne moins d'effets indésirables (39).

De même, un essai utilisant les techniques de la NASA pour créer une situation de cinétose n'a pas montré d'efficacité supérieure du gingembre (administré à 500 ou 1000mg) par rapport à la scopolamine (dose de 0,6mg), ni au diméhydrinate (dose de 50mg) (39).

Il n'est donc pas possible de conclure que le gingembre soit plus efficace que les traitements classiques. Cependant, par son action au niveau gastrique et non au niveau central, moins d'effets indésirables sont recensés.

Le gingembre pourrait donc constituer une alternative aux antihistaminiques ou à la scopolamine, d'autant plus qu'il n'est pas déconseillé chez l'enfant, ni la femme enceinte.

4.1.1.2 Nausées de la femme enceinte

- Rappels physiologiques

Les nausées sont des symptômes fréquents chez les femmes enceintes : plus de **la moitié d'entre elles y sont sujettes, à différents degrés d'intensité**. Ces nausées, pouvant être accompagnées de vomissements (les vomissements sans nausées sont très rares), surviennent pendant le premier trimestre de grossesse, **c'est à dire jusqu'à la douzième semaine d'aménorrhée** ; cependant, elles **peuvent continuer jusqu'à la vingtième semaine, voire dans certains cas jusqu'à la fin de la grossesse**.

Causées **par l'augmentation des** taux de plusieurs hormones (oestrogènes, HCG ou hormone gonadotrope humaine), les changements physiques (mouvements **de l'utérus notamment**) et **l'hypersensibilité aux odeurs**, les nausées sont généralement **bénignes pour le fœtus et pour la mère**. Néanmoins, dans quelques rares cas, les nausées et vomissements peuvent être sévères : on parle **d'hyperémèse gravidique**. Ce cas nécessite une surveillance étroite voire une hospitalisation : en effet, il y a un risque de déshydratation et de malnutrition pour la mère, qui peut entraîner des dommages **fœtaux ou un accouchement prématuré** (52).

Du fait de la modification de leur état physiologique, **l'utilisation de médicaments** allopathiques est délicate chez les femmes enceintes : en effet, de nombreux traitements risquent de traverser la barrière placentaire, pouvant ainsi causer des dégâts parfois graves **sur le fœtus** (malformations, retard de développement ...).

De plus, plusieurs paramètres physiologiques sont modifiés : motilité gastro-intestinale, filtration glomérulaire, **augmentation du volume plasmatique...** Ces phénomènes peuvent entraîner des modifications du métabolisme des **médicaments (absorption, distribution...)**, et ainsi modifier le taux plasmatique de principe actif, avec des risques de sous dosage ou de surdosage.

- Effet du gingembre sur les nausées de la femme enceinte

Face à de telles contraintes thérapeutiques, le gingembre semble être la plante idéale pour soulager les nausées et vomissements gravidiques. La plupart des études concernant le gingembre **s'intéressent en effet à son rôle préventif et curatif des nausées et vomissements chez la femme enceinte**. **Certaines d'entre elles** sont résumées dans le tableau ci dessous :

Tableau VI : Résumé des essais cliniques **s'intéressant à l'effet du gingembre sur les nausées et vomissements de la femme enceinte, versus placebo.**

Etude	Nombre de participantes	Forme administrée	Dose administrée	Durée du traitement	Résultats
1 (39)	27	Poudre de rhizome de gingembre	4 x 250mg/jour	4 jours	Amélioration significative des symptômes
2 (51)	30	Poudre de rhizome de gingembre	250mg/jour	Non spécifiée	Amélioration significative des symptômes, pas d'effets indésirables notables
3 (39)	26 : Gingembre=14 Placebo=12	Sirop de rhizome de gingembre	4 x 250mg/jour	2 semaines	Diminution de 4 points sur l'échelle de nausées pour 10 femmes traitées et 2 sous placebo, arrêt des vomissements au bout de 6 jours chez 8 femmes traitées et 2 sous placebo
4 (39)	70 : Gingembre=32 Placebo=38	Non spécifiée	4 x 250 mg/jour	4 jours	Amélioration des symptômes chez 20 femmes traitées et 1 sous placebo, aggravation des nausées chez 9 femmes sous placebo, aucune traitée
5 (39)	120 : Gingembre=48 Placebo=51	Extrait de gingembre	4 x 125 mg/jour	4 jours	Amélioration significative des nausées les deux premiers jours pour le groupe traité, amélioration égale des nausées et vomissements dans les deux groupes à la fin de l'étude (4 jours).
6 (53)	120 : Gingembre=40 Placebo=40 Contrôle=40	Capsules de rhizome de gingembre	Non spécifiée	4 jours	Amélioration significative des symptômes dans le groupe traité
7 (54)	65 Gingembre=35 Placebo=30	Poudre de gingembre en biscuits	5 x 500 mg/jour	4 jours	Diminution significative de la sévérité des nausées Diminution non significative du nombre de vomissements

Chaque étude contrôlée randomisée (tableau IV) est effectuée en double aveugle versus placebo. Diverses formes de gingembre sont utilisées: extrait, capsules, poudre, **sirop, biscuit...**; et dans la plupart des cas, la dose préconisée est de 1g/jour.

Toutes les femmes incluses dans les études étaient enceintes de moins de 20 semaines, c'est à dire la période la plus propice aux nausées. Pour qualifier et quantifier les symptômes, plusieurs méthodes sont utilisées : certaines études se servent d'une échelle visuelle analogique graduée de 0 à 10 cm selon l'intensité des nausées. D'autres utilisent l'Index de Rhodes : il s'agit d'un questionnaire s'intéressant à la fois aux nausées et aux vomissements, et permettant d'attribuer des points ou des adjectifs en fonction de l'état et du ressenti des patientes, comme le montre le tableau ci dessous :

Patient initials _____
Date _____
Day of week _____
Time of day _____

Directions: Please mark the box in each row that most clearly corresponds to your experience. Please make **one** mark on **each** line.

1. In the last 12 hours, I threw up ____ times.	7 or more	5-6	3-4	1-2	I did not throw up
2. In the last 12 hours, from retching and dry heaves, I have felt ____ distress.	no	mild	moderate	great	severe
3. In the last 12 hours, from vomiting or throwing up, I have felt ____ distress.	severe	great	moderate	mild	no
4. In the last 12 hours, I have felt nauseated or sick to my stomach.	not at all	1 hour or less	2-3 hours	4-6 hours	more than 6 hours
5. In the last 12 hours, from nausea/sickness to my stomach, I have felt ____ distress.	no	mild	moderate	great	severe
6. In the last 12 hours, each time I threw up, I produced a ____ amount.	very large (3 cups or more)	large (2-3 cups)	moderate (1/2-2 cups)	small (up to 1/2 cup)	I did not throw up
7. In the last 12 hours, I have felt nauseated or sick to my stomach ____ times.	7 or more	5-6	3-4	1-2	no
8. In the last 12 hours, I have had periods of retching or dry heaves without bringing anything up ____ times.	no	1-2	3-4	5-6	7 or more

Copyright 1996. Curators of Missouri. Verna A. Rhodes, RN, EdS, FAAN

Figure 18 : Index de Rhodes (55)

Les résultats de ces études (tableau IV) et de plusieurs méta-analyses permettent de conclure que le gingembre constitue une alternative intéressante dans la prévention et le traitement des nausées de la femme enceinte ; **cependant, l'effet sur la réduction des épisodes de vomissements** reste encore à approfondir.

De plus, **très peu d'effets indésirables** sont relevés lors de l'emploi de cette plante, ce qui la rend encore plus attractive (56) (57) (58).

D'autres études et méta-analyses ont comparé l'effet du gingembre à celui de la vitamine B6, qui constitue l'un des traitements conventionnels. Il s'avère que ces deux substances ont une action équivalente sur les nausées et vomissements survenant pendant la grossesse, et sont toutes les deux bien tolérées (39) (59).

- Mécanisme d'action

Plusieurs hypothèses peuvent être avancées concernant les mécanismes **d'action**.

Tout d'abord, le gingembre agit sur la vidange et le péristaltisme gastrique, ce qui apaise les sensations nauséuses (60).

D'autre part, les gingérols (et dans une moindre mesure les shogaols) agiraient comme des antagonistes sérotoninergiques au niveau des récepteurs 5-HT₃ : la sérotonine est une hormone libérée par les entérocytes lors de divers stimuli et qui agit sur le nerf vague, responsable des nausées et des vomissements ; **l'antagonisme des récepteurs** présents sur ce nerf permet donc de lutter efficacement contre les sensations nauséuses (54) (61).

Une action directe sur le centre du vomissement par antagonisme cholinergique serait également possible (60).

Enfin, il n'est pas exclu que le gingembre agisse au niveau du système nerveux central (54).

4.1.1.3 Nausées et vomissements chimio-induits

- Rappels physiopathologiques

Les cures de chimiothérapie sont des traitements lourds qui entraînent plusieurs types **d'effets indésirables**. Les nausées et les vomissements en font partie : présentes chez plus de la moitié des patients, les nausées sont plus fréquentes que les vomissements.

Ces effets indésirables altèrent fortement la qualité de vie des patients et peuvent engendrer des désordres métaboliques importants si ils ne sont pas traités. De plus, la peur de subir ces effets peut entraîner un manque **d'observance du patient, voire** un arrêt du traitement.

Il existe plusieurs types de nausées et vomissements chimio-induits (NVCI) :

- Les NVCI immédiats ou aigus : ils apparaissent peu de temps après la cure (de quelques minutes à quelques heures), et disparaissent généralement au bout de 24 heures.
- Les NVCI retardés : apparaissant au moins 24 heures après le traitement, ils peuvent persister pendant six jours.
- Les NVCI anticipés : ils concernent les patients ayant déjà effectué une ou plusieurs cures de chimiothérapie, et ayant été sujets à des nausées et/ou des vomissements lors des cures précédentes. Ils apparaissent avant le traitement, et sont la **conséquence d'un état d'anxiété du patient face à son traitement et aux effets délétères qu'il induit.**
- **Les NVCI résistants sont, comme leur nom l'indique, résistants aux traitements antiémétiques classiquement mis en place.**
- Les NVCI réfractaires sont résistants à tous les antiémétiques, et peuvent **imposer l'arrêt de la chimiothérapie.**

En plus du potentiel émétogène du traitement, plusieurs facteurs individuels augmentent le risque de survenue des NVCI : ainsi, les femmes y sont davantage sujettes, tout comme les patients âgés de moins de 55 ans, les sujets anxieux ou ayant des antécédents de nausées gravidiques ou de mal des transports (62) (63).

Enfin, la probabilité de survenue de nausées et/ou de vomissements dépend également du cytostatique administré : en effet, les agents de chimiothérapie sont regroupés en quatre classes en fonction de leur potentiel émétogène. Ainsi, dans le groupe à fort pouvoir émétisant se trouvent entre autres le cisplatine, la dacarbazine, le cyclophosphamide ou encore la carmustine ; la fludarabine et **l'ifosfamide sont moyennement émétisants, tandis que les dérivés du taxol** (docétaxel, paclitaxel) et le méthotrexate sont faiblement émétisants. La bléomycine et les alcaloïdes de la pervenche (vinblastine, vincristine) seraient les cytostatiques les moins émétisants (64).

- Mécanismes d'apparition des NVCI

Les mécanismes de mise en place des NVCI aigus sont complexes, mais il a été clairement établi que la sérotonine (5-hydroxytryptamine ou 5-HT) constitue un médiateur majeur de ce processus. En **effet, l'administration d'un antinéoplasique** tel que le cisplatine entraîne un relargage de sérotonine, qui va activer des terminaisons afférentes vagales par liaison à ses récepteurs 5-HT₃ situés notamment au niveau de *l'area postrema*, stimulant ainsi le centre du vomissement.

De plus, il a été démontré que l'administration de cisplatine entraîne une forte augmentation du métabolite urinaire de la sérotonine, l'acide 5-hydroxy-indole-actéique (5-HIAA), preuve de la consommation de sérotonine par l'organisme.

Ainsi, pour lutter contre les NVCI aigus, les médicaments ayant une action antagoniste des récepteurs 5-HT3 constituent le traitement de première ligne : **c'est le cas de** la famille des sétrons (granisétron et ondansétron notamment).

Concernant les NVCI retardés, le rôle de la sérotonine est moins flagrant : les antagonistes des récepteurs 5-HT3 sont beaucoup moins efficaces sur ce type de **vomissements. D'autres médiateurs** interviendraient dans ce phénomène, notamment la substance P : aussi appelée neurokinine 1 ou NK1, elle se situe, tout comme la sérotonine, dans les cellules du tube digestif. **Après l'administration de cisplatine, sa concentration augmente, laissant supposer** un rôle dans le réflexe émétique.

De plus, elle est capable de traverser la barrière hémato-encéphalique, et ainsi **d'agir au niveau central**. Ainsi, de la même manière que pour les récepteurs **sérotoninergiques**, l'effet antiémétisant peut se faire par antagonisme des récepteurs NK1. **D'autres médiateurs et d'autres récepteurs seraient également impliqués dans la survenue des NVCI, mais leur rôle n'est pas encore défini** (65) (66).

- Mécanisme d'action du gingembre sur les NVCI

Bien que de nombreux traitements antiémétisants existent, les NVCI restent un effet indésirable majeur et très handicapant chez les patients sous chimiothérapie.

Nous avons vu précédemment que certains composants du gingembre (gingérols et shogaols) ont vraisemblablement une action antagoniste des récepteurs sérotoninergiques, mais également sur les récepteurs cholinergiques et de la substance P.

De plus, ses propriétés anti-inflammatoires et ses effets au niveau gastrique (**motilité, vidange...**) **laissent penser** que le gingembre serait potentiellement actif sur les NVCI (67).

L'équipe Coréenne de Jin Z et Lee G est allée plus loin dans l'étude de l'effet du gingembre sur les récepteurs 5-HT3. Un extrait aqueux de gingembre et de trois de ces principaux constituants, le 6-gingérol, le 6-shogaol et la zingérone, ont été testés sur des neurones afférents viscéraux impliqués dans les phénomènes de nausées et de vomissements.

Il a été mis en évidence que le gingembre a une action antiémétique similaire à un antiémétique **classique tel que l'ondansétron** ; et que les trois composés testés bloquent la réponse sérotoninergique de manière dose-dépendante, le 6-shogaol ayant la plus forte efficacité (suivi du 6-gingérol et de la zingérone).

La principale différence entre les antiémétiques classiques et les composés testés est que ces derniers inhibent les récepteurs 5-HT3 de façon non compétitive, **c'est à dire qu'ils se lient à un site différent de celui de la sérotonine** (68).

Cette découverte laisse à penser qu'en bloquant à la fois le site de liaison de la sérotonine par un antiémétique classique, et un site voisin par le gingembre, l'effet antiémétique serait démultiplié par action synergique des deux produits.

- Effet du gingembre sur les NVCI

Les résultats des différentes études menées ne sont pas aussi optimistes que **l'explication théorique du mécanisme d'action**, et sont parfois contradictoires.

Tous les patients sous chimiothérapie prennent un traitement antiémétique en parallèle : arrêter un tel traitement pour participer à un essai clinique testant **l'efficacité du gingembre sur les NVCI aurait été trop risqué quant à la qualité de vie** du patient et à son observance.

C'est pourquoi, dans tous les essais cliniques, les patients ont continué leur traitement antiémétique conventionnel. **Le gingembre n'a donc pu être testé qu'en tant que traitement adjuvant des traitements antiémétiques standard des NVCI.**

L'étude réalisée par Arslan M et Ozdemir L s'est intéressée à l'effet du gingembre sur les NVCI aigus de patientes traitées par chimiothérapie pour un cancer du sein. Dans cette étude, la totalité des 60 patientes a reçu un traitement antiémétique classique. 30 patientes ont reçu en plus une dose orale de gingembre pendant les trois premiers jours de la cure, tandis que les 30 autres **n'ont rien reçu d'autre. La sévérité des nausées a été évaluée à l'aide d'une échelle graduée de 0 à 10.** Les épisodes de vomissements ont également été mentionnés.

Après cinq jours de traitement, les résultats ont montré que les nausées étaient significativement moins sévères et les vomissements moins fréquents dans le groupe ayant reçu du gingembre par rapport au groupe témoin (69).

Une autre étude à plus grande échelle rejoint les résultats de **l'étude précédente**: en 2012, Ryan JL et al ont inclut 774 patients dans un essai randomisé en double aveugle. **Le but était ici d'étudier l'action de capsules de gingembre sur les nausées aiguës chimio-induites.**

Quatre groupes ont été constitués et ont reçu, **en plus d'un antagoniste 5-HT3**, un traitement à base de doses variables de gingembre. Le tableau VII page suivante résume la dose administrée selon les groupes de patients.

Tableau VII : Doses de gingembre administrées lors de l'étude de Ryan JL et al

Prise journalière	Groupe 1	Groupe 2	Groupe 3	Groupe 4
1 ^{ère} prise	3 capsules de placebo	1 capsule de 250mg de gingembre + 2 capsules de placebo	2 capsules de 250mg de gingembre + 1 capsule de placebo	3 capsules de 250mg de gingembre
2 ^{ème} prise	3 capsules de placebo	1 capsule de 250mg de gingembre + 2 capsules de placebo	2 capsules de 250mg de gingembre + 1 capsule de placebo	3 capsules de 250mg de gingembre

Ce traitement a débuté 3 jours avant le début de la cure de chimiothérapie, et a duré 6 jours. Les nausées étaient évaluées sur une échelle graduée de 0 à 7, du premier jour de la cure au jour 4.

L'analyse finale (faite sur 576 patients) a démontré que les nausées aiguës sont significativement réduites dans les 3 groupes traités par le gingembre. De plus, la dose la plus efficace serait comprise entre 0,5 grammes et 1 gramme d'extrait sec de plante (70).

Bien que ces deux études annoncent des résultats prometteurs, certaines autres viennent les contredire.

Ainsi, un essai clinique a été mis en place en 2009 par Zick SM et al. et a regroupé 162 patients. Tous ont été traités par un antagoniste des récepteurs 5-HT₃ ou par de l'aprépitant, un antagoniste de récepteurs à la substance P. **Certains d'entre eux ont également reçu une dose de 1 à 2 grammes d'extrait sec standardisé de gingembre (contenant 5% de gingérols) à répartir en deux prises, pendant 3 jours.**

Les résultats n'ont pas montré d'amélioration significative de NVCI lors de l'addition du gingembre au traitement conventionnel. Par contre, les patients traités par le gingembre étaient significativement moins fatigués et ont rapporté moins d'effets secondaires que ceux du groupe placebo (39) (71).

Pour conclure, **l'action du gingembre sur les nausées et vomissements chimio-induits nécessite davantage d'investigations afin d'être totalement élucidée.**

En effet, le mécanisme d'action est bien établi au niveau biochimique, et quelques études (dont certaines avec un échantillon conséquent de patients) ont montré des résultats prometteurs. Bien que les doses administrées lors des essais sont sensiblement équivalentes, la durée de traitement est quant à elle différente, ce qui pourrait expliquer les variations de résultats.

Dans tous les cas, l'innocuité du gingembre permet de l'utiliser sans crainte en complément des traitements classiques.

4.1.1.4 Nausées et vomissements post-opératoires : NVPO

- Rappels physiopathologiques

L'anesthésie générale requise lors de nombreuses interventions chirurgicales entraîne fréquemment des phénomènes de nausées accompagnées ou non de **vomissements. Il s'agit d'un effet indésirable redouté des patients** : en effet, les **NVPO touchent près de 30% des patients (cette incidence peut aller jusqu'à 80%** dans certains groupes à risque), et affectent le ressenti du patient (anxiété par rapport aux éventuelles opérations futures), ainsi que sa qualité de récupération post-chirurgicale. De plus, ils **peuvent être à l'origine d'une prolongation de la durée d'hospitalisation, voire d'une** ré-hospitalisation.

En plus des facteurs de risque individuels que nous avons vu précédemment, la **survenue des NVPO est favorisée par la durée d'intervention, l'utilisation de protoxyde d'azote, d'agents volatils ou encore de néostigmine** (un anticholinestérasique) à forte dose (plus de 2,5mg). Il semblerait également que certaines chirurgies soient **plus à risque que d'autres : c'est le cas de la chirurgie mammaire, gynécologique, ou encore ophtalmologique.**

Les NVPO étant un effet adverse fréquent et donc connu, un traitement prophylactique est très souvent mis en place, après avoir déterminé le niveau de risque du patient. Si des nausées et/ou vomissements surviennent malgré le **traitement préventif (ou si le patient n'a pas eu de traitement préventif), un** traitement curatif est mis en place.

L'arsenal thérapeutique est large, ce qui permet de combiner différentes classes d'antiémétiques ou de changer de classe en cas d'échec thérapeutique. Les médicaments antiémétiques sont les mêmes que ceux utilisés contre NVCI, à savoir les antagonistes des récepteurs sérotoninergiques (les sétrons), les antagonistes de récepteurs à la neurokinine-1 (ou substance P), les corticoïdes, mais aussi les inhibiteurs des récepteurs à la dopamine (classe des butyrophénones) ainsi que les anticholinergiques (72) (73).

- Effet du gingembre sur les NVPO

Tout comme pour les NVCI, des équipes de chercheurs se sont penchées sur **l'efficacité du gingembre dans le traitement des NVPO, à la fois au niveau préventif qu'au niveau curatif. Certains ont également comparé l'effet du** gingembre par rapport à des antiémétiques classiques, tels que le métoclopramide ou le dropéridol.

Plusieurs études sont résumées dans le tableau VIII pages suivantes :

Tableau VIII : Résumé d'essais cliniques concernant l'efficacité du gingembre sur les NVPO

Auteur (date)	Type de chirurgie	Participants	Groupe traitement	Groupe contrôle	Moment d'administration	Résultats
Kalava (2013) (74)	Césarienne	N=239	2 capsules de 1g de poudre de gingembre	Placebo	1 capsule 30 min avant 1 capsule 2h après	Amélioration significative des nausées per-opératoires Pas d'amélioration significative des nausées et vomissements post-opératoires
Montazeri (2013) (75)	Non renseignée	N=160	4 capsules de 250mg de gingembre	Placebo	1h avant l'intervention	Amélioration significative des nausées 2h après l'intervention Pas d'amélioration significative 4h ou 6h après l'intervention Pas d'effet significatif sur les vomissements
Pongroj paw (2003) (39)	Laparoscopie	N=80	1 g par voie orale de gingembre	Placebo	1h avant l'intervention	Effet significatif sur les nausées et vomissements immédiats (2h à 4h après l'intervention) Pas d'effet sur les symptômes après 24h
Eberhart (2003) (39)	Laparoscopie	N=180	Extrait acétonique de gingembre (100mg ou 200mg)	Placebo	Pré-opératoire 3h et 6h post-opératoire	Pas d'effet
Bone (1990) (39)	Gynécologique	N=60	1 g par voie orale de gingembre	Métoclopramide 10mg par voie IV	Pré-opératoire	Réduction significative des nausées par rapport au groupe placebo Effet similaire du gingembre et du métoclopramide

Auteur (date)	Type de chirurgie	Participants	Groupe traitement	Groupe contrôle	Moment d'administration	Résultats
Phillips (1993) (39)	Laparoscopie	N=120	1 g par voie orale de gingembre	Métoclopramide 10mg par voie IV Placebo	Pré-opératoire	Effet similaire du gingembre et du métoclopramide : 21% et 27% de nausées, contre 41% dans le groupe placebo
Visalyaputra (1998) (39)	Laparoscopie	N=80	4 groupes -Groupe 1 : 2g de gingembre -Groupe 2 : 1,25mg de dropéridol -Groupe 3 : 2g de gingembre + 1,25mg de dropéridol -Groupe 4 : Placebo		Pré-opératoire	Pas de différences significatives entre les 4 groupes
Mandal (2014) (76)	Non renseignée	N=100	2 capsules de 0,5g de gingembre + 4mg d'ondansétron en IV	Ondansétron (4mg IV) + placebo	1h avant l'intervention	Effet supérieur de l'association gingembre + ondansétron à l'ondansétron seul

Abréviations : N = nombre de participants ; IV = voie **d'administration** intra-veineuse

Les résultats des essais du tableau VIII **s'accordent à dire que le gingembre est efficace pour traiter les nausées apparaissant dans les deux à quatre heures suivant la chirurgie. Cependant, son effet sur les nausées plus tardives n'est pas significatif, tout comme l'effet sur les vomissements.**

De plus, **l'action du gingembre est similaire à celle des antiémétiques classiques ; néanmoins, l'association entre ces deux produits aurait un effet supérieur à l'utilisation d'un antiémétique seul.**

Enfin, l'administration de 1g de poudre gingembre par voie orale semble être la posologie idéale en terme d'efficacité : en effet, la seule étude ne démontrant pas d'effet est celle utilisant un extrait alcoolique de gingembre, dosé à 200mg maximum.

Pour conclure, le rhizome de gingembre apparaît comme un produit utile dans le traitement préventif et curatif des NVPO, et peut ainsi constituer une alternative ou un traitement adjuvant sûr aux antiémétiques classiques.

4.1.2 Digestion

Depuis des siècles, le gingembre est largement utilisé pour ces propriétés **carminatives. Aujourd'hui, de nombreuses études sont réalisées pour tenter d'en élucider les mécanismes d'action.**

Nous allons tout d'abord nous intéresser à l'effet carminatif du gingembre dans son ensemble, puis nous détaillerons ses actions au niveau de la contraction du muscle lisse présent au niveau intestinal.

L'amélioration de la digestion viendrait à la fois de l'action de *Zingiber officinale* sur l'irrigation de l'intestin, sur la motilité gastro-intestinale, ainsi que sur les nerfs thermosensibles.

En effet, une première étude a montré que **l'administration intraduodénale de 6-shogaol à des rats à la dose de 2mg/kg induit une augmentation du flux sanguin intestinal, donc une meilleure irrigation, et par conséquent, une meilleure digestion.**

D'autre part, lors d'une seconde étude *in vivo* où des cochons d'Inde ont reçu un extrait de 6-shogaol, il a été mis en évidence une amélioration significative du transit et du péristaltisme intestinal (39).

Lors de ces deux études, les shogaols ont été testés. Ces composés piquants, tout comme les gingérols dont ils sont issus, stimuleraient les nerfs sensibles à la chaleur, ce qui favorise la digestion.

Concernant l'effet sur le péristaltisme, il semblerait que le gingembre soit à la fois spasmogène, et spasmolytique.

En 2013, Mamaghani et al ont étudié *in vitro* et *in vivo* cette propriété. Dans un premier temps, des morceaux de réticulum de muscle lisse issu de huit chèvres ont été isolés et testés *in vitro*. Différentes doses d'extrait hydroalcoolique de gingembre ont été administrées. Les résultats sont regroupés dans les graphiques ci dessous :

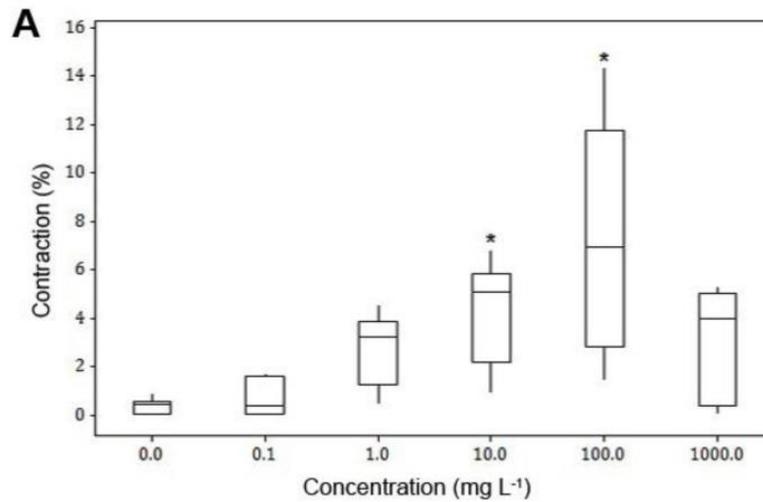


Figure 19 : Etat de contraction de muscle lisse de chèvre après administration de gingembre à différentes doses (77)

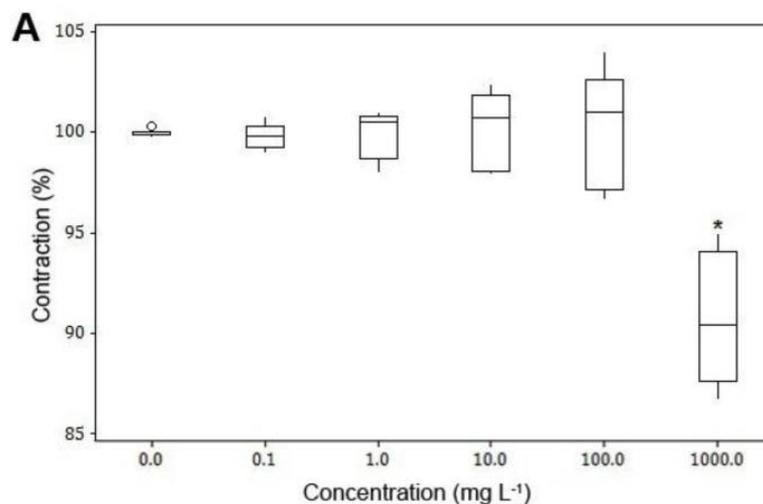


Figure 20 : Etat de relaxation de muscle lisse de chèvre après administration de gingembre à différentes doses (77)

Les figures 19 et 20 montrent donc qu'à des doses comprises entre 10 et 100 mg/L d'extrait, le gingembre a un effet spasmogène, c'est à dire qu'il entraine des contractions. A l'inverse, à la dose de 1000mg/L d'extrait, le gingembre est spasmolytique : il entraine la relaxation du muscle lisse.

Cette propriété est due à l'inhibition de l'acétylcholine : en effet, cette substance est un neurotransmetteur jouant un rôle important dans l'activité musculaire, par liaison à des récepteurs nicotiques et muscariniques. L'inhibition de ce médiateur ou de ses récepteurs entraîne donc une relaxation du muscle lisse (77).

Une autre étude réalisée *in vitro*, a quant à elle montré que l'extrait aqueux de rhizome entraîne la relaxation du muscle lisse **d'un iléon isolé de rat**, à la concentration optimale de 0,6mg/ml, et la relaxation du muscle lisse du fundus gastrique de rat à la concentration optimale de 1 mg/ml (51).

Le test *in vivo* effectué par l'équipe de Mamaghani a concerné six chèvres, soumises à une étude électromyographique, c'est à dire à l'étude des courants électriques accompagnant l'activité musculaire. L'administration d'extrait de gingembre à la dose de 40 mg/kg a entraîné une augmentation des contractions du muscle lisse, et ce pendant les trois jours suivant l'administration. Ainsi, il a été démontré une activité prokinétique du gingembre (77).

Le gingembre contiendrait donc des composés ayant des effets opposés en terme de spasmogénicité : **d'une part, les alcaloïdes et les saponines aux propriétés cholinergiques et spasmogéniques ; d'autre part, les composés phénoliques tels que les gingérols et le 6-shogaol, aux propriétés spasmolytiques** (77).

Une autre étude *in vivo*, réalisée en 2007 par Riyazi et al, a permis de mettre en évidence le rôle antispasmodique de l'alpha-phéllandrène, du beta-pinène, et du terpinolène, via une interaction avec les récepteurs sérotoninergiques (78).

Parmi les essais cliniques concernant le sujet, l'un d'eux (portant sur des volontaires sains) a démontré que l'administration par voie orale d'extrait de gingembre augmente de façon significative la motilité antrale et la motilité gastroduodénale, aussi bien à jeun qu'après un repas (25).

Cette propriété est due, là encore, à une action au niveau des récepteurs sérotoninergiques 5-HT₃.

Pour conclure, le gingembre possède indéniablement des composés ayant des propriétés digestives, et agissant par des mécanismes divers et complexes :

- Des composés phénoliques tels que les shogaols et le 6-gingérol, qui **améliorent l'irrigation intestinale et ont un effet spasmolytique par interaction avec l'acétylcholine**
- **D'autres composés volatiles tels que l'alpha-phéllandrène, le beta-pinène et le terpinolène** qui interagissent avec la sérotonine et entraînent une relaxation du muscle lisse
- Les saponines et les alcaloïdes, qui à faible dose, ont une action spasmogène, ce qui stimule le péristaltisme et la vidange gastrique.

4.1.3 Protection gastrique

En plus de favoriser et d'améliorer la digestion, le gingembre possède également des propriétés gastroprotectrices, grâce à trois actions principales, détaillées dans cette partie: l'inhibition de la sécrétion acide, l'action antiulcérogénique, et enfin, l'inhibition d'*Helicobacter pylori*.

4.1.3.1 Inhibition de la sécrétion acide

Tout d'abord, il a été démontré que le gingembre a la capacité d'inhiber la sécrétion d'acide chlorhydrique. Cet acide est responsable du pH acide de l'estomac, nécessaire à la digestion, mais pouvant parfois s'avérer érosif et inflammatoire pour la muqueuse gastrique.

Une étude *in vivo* a mis en évidence cette propriété : des rats ont reçu soit 1000mg/kg d'extrait de rhizome de gingembre, soit 100mg/kg de zingibérine seule, soit 100mg/kg de 6-gingérol seul. Tous les extraits ont inhibé de manière **significative la sécrétion d'acide chlorhydrique**, à des taux respectifs de 97,5%, 53,6% et 54,5%.

Ce résultat montre à la fois une action des composés phénoliques, 6-gingérol en tête, et des composés terpéniques, majoritairement représentés par la zingibérine. Ces deux familles de composés pourraient avoir un effet additif, voire synergique, ce qui explique la différence entre le taux correspondant à **l'extrait entier, et les deux autres (une autre explication pourrait venir de la différence de dose administrée)** (39).

4.1.3.2 Protection contre les ulcères gastriques

D'autre part, le rhizome de gingembre a un effet protecteur contre les ulcères gastriques. Apparaissant suite à un déséquilibre entre les sécrétions acides de l'estomac et les sécrétions de mucus et de molécules protectrices de la muqueuse, les ulcères gastriques sont la conséquence d'une inflammation chronique et d'une érosion, et correspondent à des lésions de la paroi de l'estomac et/ou du duodénum.

Plusieurs étiologies existent, dont certaines sont iatrogènes : **en effet, l'utilisation sur le long terme d'anti-inflammatoires non stéroïdiens, d'aspirine, ou de certains antihypertenseurs telle que la réserpine peuvent être source d'ulcères** (79).

Il a été démontré que **le gingembre a une action antiulcérogénique quelle qu'en soit la cause** : médicaments, éthanol, acide acétique, stress ou encore *Helicobacter pylori* (ce point est abordé plus en détail dans le paragraphe suivant) (80).

Parmi les études réalisées, l'une d'entre elles s'est intéressée à l'effet du gingembre sur les ulcères induits par l'indométacine (AINS du groupe des indoliques). Quatre groupes de rats ont constitué l'étude :

- Un groupe témoin sain ne recevant pas d'indométacine
- Un groupe malade, c'est à dire auquel l'AINS a été administré
- Deux groupes recevant un traitement par voie orale : soit 20mg/kg de famotidine (antagoniste histaminergique entraînant une inhibition de la sécrétion gastrique), soit 100mg/kg de gingembre.

Les rats traités ont reçu quotidiennement leur traitement, pendant 14 jours, puis ont reçu 20mg/kg d'indométacine par administration intra-péritonéale. Les résultats de l'étude sont reportés sur les graphiques ci-dessous :

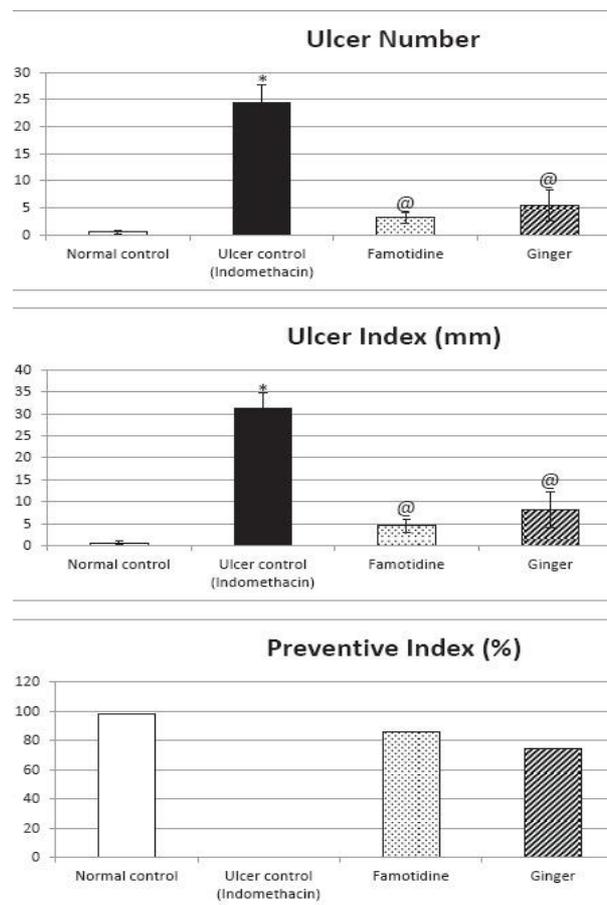


Figure 21 : Etude de l'effet du gingembre sur plusieurs paramètres relatifs aux ulcères gastriques (81)

L'indométacine entraîne bel et bien la formation d'ulcères, comme en atteste l'augmentation du nombre et de l'index des ulcères. Il a également été observé une augmentation de la teneur en histamine et en peroxydes lipidiques.

La famotidine ainsi que le gingembre diminuent significativement l'apparition des ulcères : les résultats macroscopiques présentés ici ont été confirmés par une étude histopathologique. L'action antiulcérogénique du gingembre est ainsi démontrée (81).

Cette propriété serait due à la présence, entre autres, de (6)-gingérol, de zingibérine, de beta-sesquiphellandrène, de beta-bisabolène, de ar-curumène... **Plus d'une douzaine de constituants du gingembre auraient ainsi une activité antiulcérogénique (25).**

Bien que les liens entre molécules et mécanismes d'action ne soient pas clairement établis, la corrélation entre l'inhibition de la sécrétion gastrique, et l'augmentation de la sécrétion de mucus (via l'augmentation de la sécrétion de mucine, une protéine glycosylée) couplée à la diminution de la perte cellulaire peut expliquer l'action gastroprotectrice du gingembre (82).

S'ajoute à ces processus une inhibition de la libération d'histamine, médiateur jouant un rôle dans la sécrétion d'acide chlorhydrique. Enfin, les propriétés antioxydantes du gingembre complètent son effet gastroprotecteur (81).

4.1.3.3 Inhibition d'*Helicobacter pylori*

- Rappels microbiologiques et physiopathologiques

Helicobacter pylori est une bactérie pathogène de forme spiralée et possédant deux à six flagelles. Elle **est capable de se développer dans la paroi de l'estomac**, qui est pourtant un milieu très acide : en effet, elle sécrète une enzyme, **l'uréase, qui permet de neutraliser l'acidité gastrique** en créant de **l'ammoniac**, et **d'être ainsi protégée (83).**

La transmission de cette bactérie est strictement interhumaine (les animaux n'en sont pas porteurs) : elle se fait par voie orale ou via les selles ; le manque d'hygiène (absence d'eau potable, contamination de l'eau ou des aliments par des matières fécales...) et la vie en collectivité sont les deux principaux facteurs favorisant l'infection. De plus, la transmission nécessite un contact rapproché, **c'est pourquoi les transmissions intrafamiliales sont fréquentes et les infections durant l'enfance sont majoritaires (83).**

Une fois que la bactérie a colonisé le mucus de la paroi gastrique, elle prolifère et **sécrète une toxine qui altère le métabolisme de cellules de l'estomac.** En réponse à cette attaque, ces cellules **sécrètent davantage d'acide chlorhydrique** : la **combinaison de ces deux sécrétions (toxine d'une part, acide chlorhydrique d'autre part) entraîne une inflammation chronique de la muqueuse gastrique (84).**

La principale forme d'infection à *H.pylori* est donc une gastrite, pouvant persister durant toute la vie de l'individu si elle n'est pas traitée.

Certaines formes sont asymptomatiques, tandis que d'autres peuvent se manifester par des crampes, des douleurs abdominales, ou encore des nausées et/ou vomissements.

En l'absence de traitement, une gastrite à *H.pylori* peut évoluer en deux pathologies plus graves : d'une part, les ulcères gastrique et duodéal, qui entraînent une fragilisation des muqueuses et donc une sensibilité accrue de l'estomac et de l'intestin ; d'autre part, le cancer gastrique.

Bien que seulement 1% à 3% des infections à *H.pylori* évoluent en carcinome gastrique (au bout de plusieurs années, voire dizaines d'années), ce type de cancer reste particulièrement meurtrier.

Helicobacter pylori est d'ailleurs classée comme bactérie carcinogène de type 1 depuis 1994 (selon l'Agence Internationale de Recherche sur le Cancer), c'est à dire qu'elle entraîne un risque de cancer certain chez l'Homme (60% à 90% des cancers gastriques sont dus à *H.pylori*) (83).

- Effet du gingembre sur l'éradication d'*Helicobacter pylori*

Pour lutter contre une infection à *H.pylori*, des traitements efficaces existent, et reposent sur l'association d'un antibiotique (amoxicilline dans un premier temps) et d'un inhibiteur de la pompe à protons (IPP) pendant une dizaine de jours. Cependant, face aux problèmes grandissants de résistance bactérienne aux antibiotiques, les chercheurs s'intéressent davantage à la phytothérapie, et notamment au gingembre.

Nous avons vu dans la partie précédente que *Zingiber officinale* possède un effet gastroprotecteur important.

De plus, il exerce une action directe sur la bactérie : ainsi, il a été prouvé que l'extrait de rhizome de gingembre est capable d'inhiber *in vitro* la croissance de 19 souches différentes d'*H.pylori*, dont cinq sont connues pour être responsables de cancers gastriques.

Bien que les mécanismes d'action restent flous, on suppose que les gingérols et les autres composés phénoliques jouent un rôle important : ils inhibent la croissance d'*H.pylori* à des concentrations minimales inhibitrices (CMI) allant de 0,78 à 12,5 microg/mL, et sont également de puissants inhibiteurs de la pompe à protons. Ils seraient d'ailleurs six à huit fois plus puissants que le lansoprazole (39) (85).

In vivo, une étude a été réalisée sur des rongeurs pour déterminer l'intérêt du gingembre aussi bien en traitement curatif qu'en prévention. Pour cela, des gerbilles ont reçu 100mg/kg d'extrait de gingembre trois semaines avant d'être infectées, ou six semaines après exposition.

Il a ainsi été démontré une réduction significative de la croissance d' *H.pylori*, une diminution de l'inflammation et de l'érosion de la muqueuse gastrique, ainsi qu'une diminution de la dégénérescence cellulaire dans le groupe traité par l'extrait de gingembre par rapport au groupe contrôle, le tout sans augmenter la mortalité ni la morbidité.

Ces observations prouvent donc une forte activité de *Zingiber officinale* dans l'éradication d'*Helicobacter pylori*, et une certaine innocuité.

De plus, il a été prouvé que le gingembre possède une action inhibitrice envers la cyclooxygénase 2, envers les interleukines IL-1, IL-6 et IL-8, et envers le TNF-alpha (tumor necrosis factor-alpha) : ces molécules pro-inflammatoires et promotrices de tumeurs (cas du TNF-alpha) sont libérées dans de nombreux états inflammatoires (comme nous allons le voir plus tard), et notamment dans le cas des cancers gastriques.

Ces résultats montrent par conséquent que le gingembre pourrait être utilisé à la fois **en traitement d'éradication d' *H. pylori***, et à la fois en traitement prophylactique contre les cancers gastriques (86).

- Association du gingembre aux traitements conventionnels

Plusieurs études *in vitro* se sont quant à elles intéressées à l'effet de l'association entre de l'extrait de gingembre et l'un des antibiotiques utilisé en traitement conventionnel.

Il a été prouvé qu'il existe une synergie d'action ou du moins une addition d'effets entre le gingembre et la clarithromycine. De plus, l'action de cette association est indépendante de la sensibilité de la souche d' *H. pylori* à l'antibiotique (39) (87).

L'ensemble de ces observations montre donc que le gingembre pourrait constituer un traitement adjuvant à l'antibiothérapie dans le traitement d'éradication d'*Helicobacter pylori* : il serait alors possible de diminuer la dose d'antibiotique, et ainsi limiter à la fois les effets indésirables, et les phénomènes de résistance bactérienne.

4.2 Inflammation et douleur

Le phénomène inflammatoire est un processus complexe comprenant plusieurs étapes et impliquant de nombreuses molécules, qui sont autant de cibles pour les traitements antiinflammatoires.

Afin de mieux comprendre comment *Zingiber officinale* agit sur l'inflammation, **cette partie débutera par des rappels physiopathologiques détaillés. S'ensuivra une explication des voies d'action du gingembre, puis une démonstration de son efficacité sur une pathologie inflammatoire : l'ostéoarthrite du genou.**

4.2.1 Rappels physiopathologiques

L'inflammation correspond à un processus physiologique de l'organisme contre une agression qui entraîne une altération tissulaire. Ce phénomène déclenche et régule une réaction immunitaire, et peut être aigu ou chronique (on parle alors de syndrome ou de maladie inflammatoire).

Les facteurs déclenchants de l'inflammation peuvent être d'ordre physique, tels que la chaleur, le froid, les rayonnements ionisants ; ou solides, tels que des microorganismes, des insectes, des produits chimiques...

Dans tous les cas, l'inflammation est caractérisée par quatre signes (déjà définis par Celse, médecin d'Auguste et auteur de *De Arte Medica*) :

- la tuméfaction, ou œdème (*tumor*)
- la douleur (*dolor*)
- la chaleur (*calor*)
- la rougeur, ou érythème (*color*)

Le processus inflammatoire aigu se déroule en trois phases, mettant en jeu différentes voies et différents médiateurs.

Tout d'abord, la phase d'initiation, au cours de laquelle s'activent trois systèmes :

- La coagulation, qui ne dure que quelques secondes, et qui correspond à une activation plaquettaire et à une vasoconstriction, afin de créer un clou **hémostatique et par exemple d'isoler le microorganisme à l'origine de la réaction.**
- Le système des kinines, dans lequel la bradykinine induit une perméabilité vasculaire aux prostaglandines et aux autres molécules proinflammatoires.
- Le système du complément, qui recrute des polynucléaires et des **mastocytes, des cellules immunitaires à l'origine de la libération d'hormones inflammatoires telle que l'histamine.**

A l'issue de cette première phase, le débit circulatoire et la pression des terminaisons nerveuses augmentent, ce qui induit un érythème associé à un dégagement de chaleur, ainsi qu'un œdème.

S'ensuit la phase d'amplification : il y a à la fois une activation et un afflux de cellules immunitaires vers les tissus lésés ; et une libération de divers médiateurs pro-inflammatoires, classés en deux catégories :

- **Les médiateurs préformés, c'est à dire déjà existants dans l'organisme avant l'agression** : histamine, sérotonine, protéases, chimiokines.
- **Les médiateurs néoformés, c'est à dire issus d'un précurseur initialement présent** :
 - a. **L'acide arachidonique, entraînant la formation des eicosanoïdes** via la voie des cyclooxygénases (donnant les prostaglandines et le thromboxane A2) et des lipooxygénases (donnant les leucotriènes).
 - b. Les cytokines, produites par les macrophages : certaines sont pro-inflammatoires , notamment les interleukines IL-1, IL-6, IL-12, et le facteur de nécrose tumorale TNF ; **d'autres sont anti-inflammatoires, telle que l'interleukine IL-10.**
 - c. Les radicaux libres oxygénés et nitrés, produits par diverses enzymes et dont le but est de détruire les microorganismes pathogènes et les cellules. **L'effet de ces radicaux est contrebalancé** par un système de défense antioxydant, mettant notamment en jeu le glutathion et certaines enzymes (superoxyde dismutase, catalase).
 - d. **Les protéines de l'inflammation** : protéine C réactive (PCR) et fibrinogène par exemple.

C'est lors de cette phase d'amplification que se met en place la réponse immunitaire, avec action des lymphocytes B et T.

Enfin, la phase de réparation et de cicatrisation termine le processus, et correspond à un remodelage des tissus et à une néo-vascularisation.

Cette réparation peut être totale, si l'agent agressif est totalement éliminé et si le système de défense de l'organisme est efficace. Si ce n'est pas le cas, la réparation ne sera que partielle et pourra évoluer en inflammation chronique.

L'inflammation chronique, ou syndrome inflammatoire, est un phénomène fréquent dans les pays industrialisés : il constitue en effet la troisième cause de mortalité.

Il correspond à une inflammation dont la durée dépasse six semaines, et peut atteindre les articulations, le système nerveux, ou tube digestif ou encore le système respiratoire. Il peut faire suite à une inflammation aiguë, mais il peut aussi **faire partie intégrante d'une pathologie chronique : c'est le cas de certaines maladies auto-immunes (sclérose en plaque, polyarthrite rhumatoïde...), des colites inflammatoires (maladie de Crohn, rectocolite), d'allergies, de pathologies infectieuses (VIH, hépatites B et C) ou encore de maladies neurodégénératives (Alzheimer, Parkinson...).**

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont des médicaments largement **utilisés dans les maladies inflammatoires. Leur mécanisme d'action réside dans l'inhibition des cyclooxygénases, ce qui empêche la formation des prostaglandines pro-inflammatoires.**

Cependant, ils présentent de nombreux effets indésirables, dont les plus **fréquents sont d'ordre digestif** : nausées, douleurs abdominales, troubles du transit, lésions des muqueuses... Ils peuvent également induire une insuffisance rénale, une réaction allergique, un bronchospasme, voire des atteintes hépatiques.

Face à de tels effets néfastes, l'intérêt envers la phytothérapie et les compléments alimentaires ne cesse de croître. Utilisé depuis longtemps pour calmer les **douleurs et l'inflammation, le gingembre fait l'objet de recherches approfondies** quant à son action anti-inflammatoire.

4.2.2 Mécanisme **d'action du gingembre**

Dans un premier temps, *Zingiber officinale* est **capable d'inhiber l'action de la cyclooxygénase-2 et de la 5-lipooxygénase**, ce qui entraîne une inhibition de la synthèse de prostaglandines (dont la PGE2), hormones proinflammatoires.

Les composés piquants tels que le (6)-gingérol, le (6)-gingerdione, le (8)-gingerdione, et les déhydrogingerdiones sont actifs à ce niveau, avec une action plus importante des composés de type gingérols (25).

Ensuite, les gingérols et les shogaols ont une action inhibitrice sur certaines cytokines : dans une étude *in vitro* réalisée en 2013, il a en effet été mis en **évidence qu'à une concentration de 20 micromoles/L, ces composés inhibent la production d'interleukine-1 (IL-1), d'interleukine-6 (IL-6), du facteur de nécrose tumorale (TNF-alpha), mais aussi de l'oxyde nitrique (NO).**

Cette inhibition serait due au blocage de l'expression de gènes pro-inflammatoires.

De plus, les gingérols ayant une chaîne alkyl latérale plus longue seraient plus efficaces : ainsi, le (10)-gingérol serait plus actif que le (6)-gingérol, composé majeur du rhizome du gingembre (88).

L'inhibition de l'oxyde nitrique a été approfondie par Shimoda et al lors d'une étude réalisée *in vitro* sur l'effet anti-inflammatoire du gingembre rouge (*Zingiber officinale* var. *Rubra*).

Il a ici été démontré que le blocage de l'activation des macrophages serait à l'origine du phénomène. Le (6)-shogaol, les gingerdiones et les proanthocyanidines (caractéristiques du gingembre rouge) inhiberaient ainsi la **production d'oxyde nitrique** à une concentration de 100 microgrammes/litre, ainsi que certaines prostaglandines (dont PGE-2) (89).

Les résultats de ces investigations sont en adéquation avec ceux énoncés dans la **partie s'intéressant au rôle du gingembre dans l'éradication d'*Helicobacter pylori***. En effet, le phénomène inflammatoire peut concerner plusieurs parties distinctes **de l'organisme** : tube digestif, système respiratoire, articulations, ou encore **système nerveux**. **Les mécanismes d'action restent cependant** les mêmes quels que soient les organes ou systèmes atteints.

Ainsi, l'effet antiinflammatoire du rhizome de gingembre ne se limite pas aux affections articulaires, mais concerne l'ensemble des situations inflammatoires. Pour résumer les résultats démontrés précédemment, les composants piquants du gingembre (majoritairement les gingérols, shogaols et gingerdiones) agissent à trois niveaux différents :

- Inhibition des prostaglandines proinflammatoires par blocage des cyclooxygénases et lipooxygénases
- Inhibition des cytokines (IL-1, IL-6 notamment) par blocage de l'activation des macrophages
- Inhibition de la synthèse d'oxyde nitrique, dérivé nitré jouant un rôle majeur dans l'inflammation

4.2.3 **Effet du gingembre sur l'ostéoarthrite du genou**

En 2001, l'équipe d'Altman a étudié l'efficacité et la sécurité d'emploi de deux espèces de gingembre (*Zingiber officinale* et *Alipnia galanga*) sur une maladie inflammatoire fréquente : **l'ostéoarthrite du genou**.

Cette étude randomisée réalisée en double aveugle *versus* placebo sur 261 **patients souffrant de douleurs modérées à sévères s'est déroulée sur une période de six semaines**. Les patients ont **reçu deux fois par jour soit de l'extrait de gingembre, soit un placebo**. La prise de paracétamol en complément était tolérée en cas de besoin.

L'évaluation de la douleur reposait sur l'utilisation d'une échelle visuelle analogique, et s'intéressait dans un premier temps à déterminer les patients répondeurs au traitement : pour cela, leur douleur devait diminuer d'au moins 15mm sur cette échelle. L'efficacité du gingembre était ensuite étudiée par rapport à la douleur en position debout, ainsi qu'à celle ressentie après une marche de cinquante pas.

Les résultats de l'étude ont tout d'abord montré que les patients traités par le gingembre répondaient significativement mieux que ceux sous placebo. De plus, il a été démontré une réduction significative de la douleur aussi bien en position debout **qu'après une marche de 50 pas, ainsi qu'un moindre recours au paracétamol**. Quelques effets adverses digestifs ont été rapportés, cependant leur intensité était modérée.

Par conséquent, il a été prouvé que le gingembre est efficace dans le traitement anti-inflammatoire et analgésique **de l'ostéoarthrite du genou, et qu'il est dans l'ensemble bien toléré (90)**.

Une seconde étude réalisée en 2013, a quant à elle comparé l'effet du gingembre à celui d'un anti-inflammatoire classique, le diclofénac.

Cet essai s'est déroulé sur douze semaines, et a inclus soixante patients souffrant d'ostéoartrite du genou.

Trois groupes ont été constitués :

- Groupe I : un comprimé de 50 mg de diclofénac et une capsule de placebo
- Groupe II : une capsule de 750 mg de poudre de gingembre et une capsule de placebo
- Groupe III : une capsule de 750 mg de poudre de gingembre et un comprimé de 50 mg de diclofénac

L'efficacité des traitements était évaluée grâce à une échelle visuelle analogique (VAS) et à un index spécifique, toutes les deux semaines. L'apparition de tout effet adverse était également notifiée.

L'interprétation des résultats a montré une diminution significative de l'inflammation dans les trois groupes, avec une réduction encore plus importante dans le groupe III. Les effets indésirables ne sont quant à eux pas significativement différents entre les trois groupes.

Cette étude montre donc que le gingembre constitue un traitement sûr et efficace des symptômes (principalement la douleur) **de l'ostéoartrite** du genou, sans pour autant être plus efficace que les anti-inflammatoires classiques (91).

Les résultats des **deux études décrites ci dessus viennent corrélérer ceux d'une** méta analyse réalisée en 2015 par Bartels et al.

En effet, cette dernière a regroupé plusieurs essais cliniques traitant de **l'efficacité et de la sécurité d'emploi du gingembre dans le traitement de l'osteoarthrite** du genou : **de manière générale, l'ensemble des** essais montre une réduction significative des symptômes, à savoir **la douleur et l'invalidité** qui en découle (92).

En conclusion, le gingembre agit bel et bien sur le phénomène inflammatoire : son action modérée et sa bonne tolérance font de cette plante un traitement **potentiel de l'ostéoartrite du genou.** D'autres études seraient cependant bienvenues afin d'affiner les résultats.

4.3 Antioxydant

4.3.1 Rappels physiopathologiques

Le stress oxydant, ou stress oxydatif, correspond à une agression cellulaire par des molécules pro-oxydantes : les radicaux libres et les espèces réactives de l'oxygène (ERO).

Les ERO, dont la production est stimulée entre autres par des hormones, des **cytokines et des facteurs de croissance**, jouent un rôle important d'un point de vue physiologique : **en effet, elles permettent la réalisation de réactions d'oxydo-réduction, indispensables à la mise en œuvre de certaines cascades de signalisation cellulaire, et donc au bon fonctionnement de divers systèmes (notamment immunitaire, neuronal, vasculaire...)**

Cependant, les propriétés toxiques des espèces réactives de l'oxygène sont nombreuses et peuvent conduire à une altération de certaines fonctions. Ainsi, lorsque les molécules pro-oxydantes **s'accumulent dans les cellules, les molécules anti-oxydantes** telles que la vitamine C, le glutathion, la vitamine E, ainsi que certaines enzymes telles que la superoxyde dismutase (SOD), la **catalase... ne sont plus capables de les neutraliser. On parle alors de stress oxydant.**

Cette surcharge en ERO entraîne une importante oxydation de divers composés, notamment les bases nucléiques, les acides aminés, certaines protéines, ou encore les acides gras insaturés. A terme, ce phénomène entraîne une mort précoce des cellules.

Par conséquent, le stress oxydatif joue un rôle majeur dans le vieillissement **prématuré de l'organisme, et favorise l'apparition de pathologies** variées liées au vieillissement cellulaire : maladies dégénératives, cancer, diabète, maladies cardiovasculaires (93).

4.3.2 Mécanisme d'action du gingembre

Les composés antioxydants sont nombreux et appartiennent à diverses familles moléculaires. De nombreux fruits (et surtout les fruits rouges) et épices en contiennent.

Le gingembre, qui contient **plus d'une quarantaine** de composés antioxydants appartenant aussi bien à la classe des polyphénols (**gingérols, shogaols**) qu'à celle des sesquiterpènes, est ainsi une plante très prisée pour lutter contre le **vieillissement prématuré de l'organisme.**

En effet, **comme nous l'avons vu dans le chapitre étudiant l'inflammation**, les composés phénoliques du gingembre inhibent la production de certaines cytokines, ce qui altère **la synthèse des espèces réactives de l'oxygène**. **D'un point de vue phytochimique**, il semblerait que l'action antioxydante du 6-shogaol provienne de la **présence d'un groupement cétonique insaturé**.

Ces mêmes composés inhibent également l'oxyde nitrique (NO) et bloquent l'action de l'eau oxygénée (H₂O₂), deux espèces réactives de l'oxygène majeures (94).

Une étude *in vitro* réalisée en juin 2015 a permis de mettre en évidence les **différents niveaux d'action du gingembre, étudié ici sous forme d'huile essentielle**.

Les résultats montrent que les composés sesquiterpéniques tels que le farnésène, le beta-sesquiphellandrène, le zingibérène, ainsi que les aldéhydes (citral) et le camphène sont capables de bloquer les radicaux hydroxyls (OH^{*}), et dans une moindre mesure, les radicaux oxygénés (O₂^{*}) (95).

La même équipe a également étudié l'effet *in vitro* du gingembre sur une levure : *Saccharomyces cerevisiae*. Il a été démontré une relation dose dépendante entre l'administration du gingembre et l'augmentation de la concentration de trois enzymes : la superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT) et la glutathion peroxydase. Ceci a pour conséquence une augmentation **du catabolisme des espèces réactives de l'oxygène, et** ainsi une inhibition de l'oxydation cellulaire (95).

Ainsi, une multitude de constituants de *Zingiber officinale* agissent aussi bien sur la production que **sur l'action des molécules** responsables du stress oxydatif.

Cependant, le stress oxydant est un processus difficile à qualifier et à quantifier, aussi bien au niveau moléculaire que fonctionnel.

C'est pourquoi les études *in vivo* et d'autant plus les essais cliniques sont difficiles à mettre en œuvre.

Afin de mieux comprendre dans quelles pathologies l'effet antioxydant du gingembre peut être intéressant, prenons l'exemple de la maladie d'Alzheimer.

4.3.3 Effet **du gingembre dans la maladie d'Alzheimer**

La maladie d'Alzheimer est une pathologie neuro-dégénérative touchant dans un premier temps l'hippocampe, puis s'étendant au reste du cerveau.

D'un point de vue clinique, cette pathologie se caractérise par des troubles de la mémoire (d'abord à court terme), des fonctions exécutives (par exemple s'habiller, écrire, cuisiner...), et de l'orientation spatio-temporelle.

Au niveau moléculaire, deux anomalies entrent en jeu :

- **D'une part, une accumulation de la protéine bêta-amyloïde** dans le cerveau, formant ainsi des plaques amyloïdes (ou plaques séniles) toxiques pour les neurones.
- **D'autre part, une phosphorylation accrue de la protéine Tau** (protéine de structure, naturellement présente dans le cerveau). Les neurones perdent alors leur organisation structurale : on parle de **dégénérescence neurofibrillaire**. Cette désorganisation affecte d'abord la région de l'hippocampe, siège de la mémoire à court terme ; puis s'étend. Ce phénomène induit à terme une mort neuronale (96).

L'âge, les maladies cardiovasculaires, la sédentarité, ou encore les anesthésies générales répétées font partie des facteurs de risque de cette pathologie.

Moins connu, le stress oxydant joue également un rôle : en effet, une peroxydation lipidique accrue entraîne une toxicité neuronale, propice à **l'installation des dépôts amyloïdes**. Ce processus est bien entendu lent, d'où l'intérêt d'une prévention efficace par l'apport d'antioxydants.

Plusieurs études ont mis en évidence la synergie de différents mécanismes **d'action du gingembre**.

Ainsi, en 2012, Oboh et al ont montré que la protection neuronale se fait à la fois par une prévention de la peroxydation **lipidique**, et par une **inhibition de l'activité acétylcholinestérasique** de façon dose dépendante.

En effet, la maladie d'Alzheimer est corrélée à un déficit en acétylcholine, **neuromédiateur excitateur impliqué dans l'attention, la concentration, l'éveil**. Le blocage de la destruction de ce neurotransmetteur permet donc de maintenir un **taux d'acétylcholine cérébral correct**, et de limiter ainsi la progression de la maladie (97).

Une autre étude a **quant à elle mis en évidence la faculté d'inhibition du peptide beta-amyloïde**, qui, combinée à une inhibition des cytokines, de lipopolysaccharide, du facteur de nécrose tumorale TNF-alpha, fait du gingembre une plante utile dans la prévention des désordres neurodégénératifs (98).

Pour résumer, le gingembre est une plante **dont l'action combinée de plusieurs** de ses composés permet de prévenir la dégénérescence neuronale : action antiinflammatoire (inhibition des cytokines, facteurs pro-inflammatoires), action antioxydante (augmentation des enzymes luttant contre la peroxydation des lipides), **inhibition du peptide beta-amyloïde**, **inhibition de l'action acétylcholinestérasique**, et protection neuronale (99).

Bien qu'il ne puisse constituer un traitement curatif à part entière et qu'il est difficile de mettre en place des essais cliniques, le rhizome de gingembre est néanmoins une piste intéressante dans la prévention et la limitation de la progression de **la maladie d'Alzheimer**.

4.4 Activité antimicrobienne

Le gingembre, tout comme beaucoup d'épices, fait partie intégrante du régime alimentaire de certains pays chauds, notamment les pays d'Asie du Sud-Est (Thaïlande, Vietnam), l'Inde, et plusieurs pays d'Afrique.

Or, dans ces pays, la conservation des aliments n'est pas une chose aisée. En effet, à cause du climat chaud, voire tropical, et des conditions de vie parfois précaires, la nourriture (et surtout la viande) est la cible facile d'attaques de micro-organismes : **bactéries, champignons, parasites...**

Il a été montré que, **contrairement à ce que l'on pourrait penser**, les épices ne sont pas seulement utilisées en cuisine pour leurs saveurs, mais également pour leur action conservatrice des aliments, et antimicrobienne.

A partir d'un tel constat, il a été évident que les épices pouvaient également avoir une **activité bactéricide, antiparasitaire et antifongique à l'intérieur même** de notre organisme. De nombreuses études se sont intéressées au problème ; **plusieurs d'entre elles sont résumées dans les paragraphes suivants, en fonction** de la classe microbienne étudiée.

4.4.1 Action antibactérienne

La diversité bactérienne est immense et en constante évolution. C'est pourquoi l'effet antibactérien du gingembre n'a pu être déterminé de façon exhaustive. Quelques cas traitant de bactéries parmi les plus communes sont détaillés dans ce chapitre.

4.4.1.1 *Pseudomonas aeruginosa*

- Rappels microbiologiques et pathogénicité

Aussi connu sous le nom de bacille pyocyanique en raison de sa capacité à synthétiser un pigment gris-bleu, ce bacille à coloration Gram négatif, aérobie stricte, mobile et ubiquitaire, **est très résistant dans l'environnement et** affectionne tout particulièrement les milieux humides : sols et matériaux **humides, canalisations, lavabos, douches...** Ce pathogène opportuniste est ainsi responsable de nombreuses infections nosocomiales, et constitue la première cause de mort par pneumonie nosocomiale.

Les infections à *Pseudomonas aeruginosa* touchent dans la plupart des cas les **patients fragilisés, aussi bien par l'existence de plaies, que par une** immunodépression (**mucoviscidose, cancers, brûlures graves...**), ou encore suite à certaines techniques médicochirurgicales **telles que le sondage ou l'intubation**. La transmission se fait lors des procédures de soins, via du matériel médical contaminé (100).

Grâce à son flagelle et à la présence de facteurs d'adhésion, le bacille pyocyanique s'installe facilement sur la peau ou les muqueuses, puis se protège en créant un biofilm à base d'exopolysaccharides. Cette capacité d'adhésion entraîne des infections de localisations variées, se situant aussi bien sur la peau, qu'au niveau urinaire, respiratoire, méningé ou encore ostéo-articulaire.

Enfin, cette bactérie est résistante à de nombreux antibiotiques, soit de façon naturelle, soit de façon acquise, par exemple par hyper-expression de céphalosporinases ou de bêta-lactamases. C'est pourquoi le traitement d'une infection au bacille pyocyanique est délicat, et requiert souvent l'association de plusieurs antibiotiques (100).

Face à de tels problèmes de multirésistance bactérienne, de nombreuses équipes scientifiques se sont intéressées à la phytochimie.

- Effet du gingembre sur *P.aeruginosa* et mécanisme d'action

En 2013, Kumar L et al ont étudié l'effet de la zingérone, l'un des composés actifs de *Zingiber officinale* et issu de la dégradation des gingérols, sur *Pseudomonas aeruginosa*.

Par microscopie électronique, il a été démontré une diminution significative de l'épaisseur du biofilm bactérien en présence de zingérone. L'inhibition de la mobilité de *Pseudomonas aeruginosa*, aussi bien au niveau de son déplacement que de son adhésion cellulaire, explique ce phénomène. De plus, l'éradication du biofilm est encore plus importante lorsque la zingérone est associée à la ciprofloxacine, l'un des antibiotiques utilisée dans le traitement des infections au bacille pyocyanique (101).

En 2014, la même équipe a mis en évidence le mécanisme d'action de la zingérone. L'évaluation portait ici sur trois paramètres structurels de la bactérie intervenant dans la création du biofilm protecteur: l'hydrophobicité de la surface cellulaire, la production d'alginate et la production de lipopolysaccharide (LPS).

Après analyse par microscopie électronique et chromatographie liquide couplée à de la spectrométrie de masse, il s'est avéré que la zingérone diminue de façon significative les trois paramètres testés. Elle réduit également la production de cytokine MIP-2 et de facteur de nécrose tumorale TNF-alpha, deux molécules synthétisées par les macrophages immunitaires.

Ces résultats ont ainsi montré que la zingérone modifie la structure du bacille pyocyanique, le rendant ainsi plus sensible au système immunitaire et aux antibiotiques (102).

Pour conclure, il semblerait donc que le rhizome de gingembre, grâce notamment à la zingérone, constitue un agent anti-*Pseudomonas* potentiel ; **mais l'absence d'étude *in vivo*** ne permet pas de déterminer si il peut constituer un traitement à part entière.

Cependant, son association à des antibiotiques conventionnels augmente la sensibilité de la bactérie, et constitue ainsi une alternative intéressante face à des germes multirésistants.

4.4.1.2 *Streptococcus mutans*

- Rappels microbiologiques et pathogénicité

Cette bactérie appartenant au groupe des *Cocci* à Gram positif fait partie de la flore bactérienne commensale de la cavité buccale. Cependant, elle est **considérée comme responsable de l'apparition de caries** : en effet, elle est capable d'adhérer fortement à la plaque dentaire et aux autres bactéries de la flore buccale. Ceci entraîne la formation d'un biofilm polysaccharidique puissant résistant à la salive et au fluor. Ce biofilm est renforcé par l'expression de protéines liant les glucans (GBP : glucans binding protein).

De plus, lors de son adhésion, *Streptococcus mutans* utilise des sucres qui sont convertis en acide lactique, très agressif pour l'émail dentaire et favorisant ainsi l'apparition des caries (103).

L'ensemble du processus d'adhésion est résumé sur le schéma ci dessous :

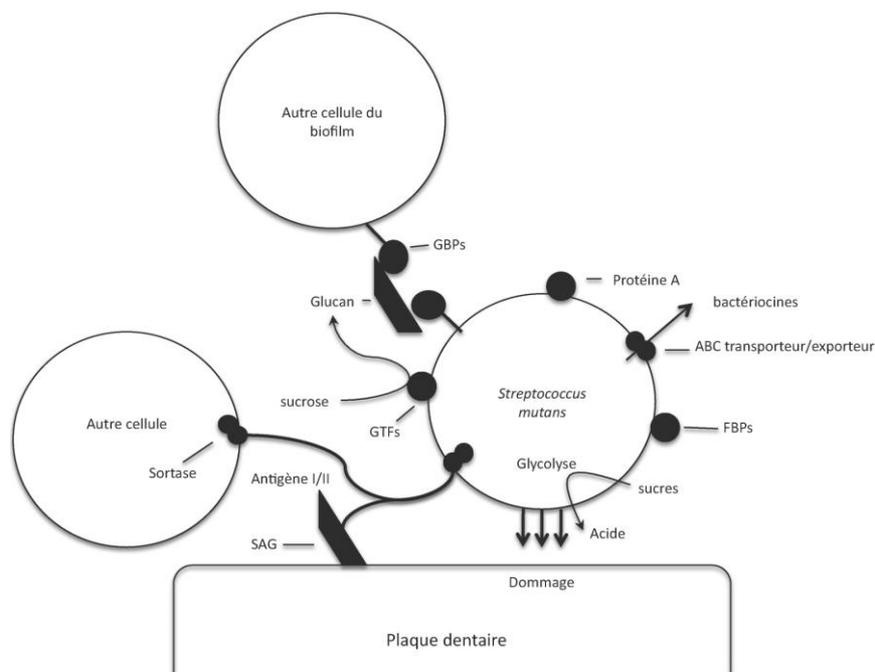


Figure 22 : Mécanisme d'adhésion de *Streptococcus mutans* à la plaque dentaire (104)

- Effet du gingembre sur *S. mutans*

Début 2015, Hasan et al ont étudié *in vitro* et *in vivo* **l'effet antistreptococcique** du gingembre. Deux formes étaient testées : un extrait brut, et une fraction méthanolique.

In vitro, il a été démontré une forte diminution de la virulence bactérienne : **d'une part grâce à une réduction significative de la synthèse du biofilm; et d'autre part par une diminution de l'adhérence et de la synthèse de glucans.**

Ces effets sont dus en grande partie grâce à une régulation négative des gènes **de virulence, visible par technique de PCR (amplification de l'ADN en chaîne par polymérase)** en temps réel.

In vivo, **l'effet antistreptococcique s'est manifesté par une réduction importante** du développement des caries dans le groupe de rats traités, par rapport au groupe témoin.

Ainsi, *Zingiber officinale*, **aussi bien sous forme d'extrait brut que de fraction méthanolique**, est un agent anti-cariogène potentiel, et pourrait constituer un traitement préventif intéressant (105).

4.4.1.3 Entérocoques

- Rappels microbiologiques et pathogénicité

Ces bactéries, tout comme les streptocoques, font partie des *Cocci* à Gram positif, et sont présentes dans la flore commensale digestive et génito-urinaire. Les deux espèces les plus connues sont *Enterococcus faecalis* et *Enterococcus faecium* ; elle se développent facilement dans tout type de milieu, et sont ainsi **très résistantes dans l'environnement.**

Les entérocoques sont des pathogènes opportunistes, qui, chez un patient **fragilisé ou immunodéprimé, peuvent être responsables d'infections urinaires ou intestinales, voire d'endocardites ou de septicémies.**

De plus, ils sont résistants à de nombreux antibiotiques, soit de façon naturelle **(notamment aux pénicillines et céphalosporines), soit de façon acquise (c'est le cas de la vancomycine et des glycopeptides).**

Ces deux paramètres expliquent que les infections à entérocoques représentent plus de dix pour cent des infections nosocomiales (106).

- Effet du gingembre sur les entérocoques

Une étude *in vitro* **réalisée en 2015 a comparé l'effet antibactérien** de plusieurs plantes et épices sous forme **d'extraits secs sur plus de deux cents souches isolées d'entérocoques** : 148 étaient des *Enterococcus faecalis*, et 42 des *Enterococcus faecium*. De plus, 69% des souches étaient résistantes à la gentamicine (antibiotique de la famille des aminosides).

L'effet anti-entérococcique était évalué par une méthode de diffusion. Les résultats sont représentés sur le graphique ci dessous :

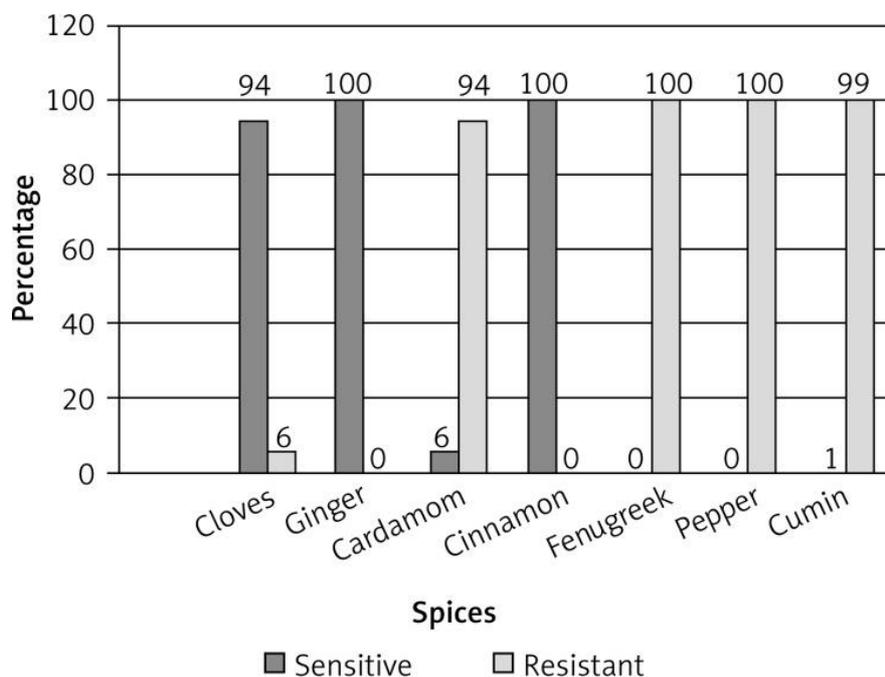


Figure 23 : Etude de l'activité antibactérienne de différentes épices sur des souches isolées d'entérocoques (107)

D'après ces résultats, seules trois plantes ont démontré leur efficacité : le clou de girofle (cloves), la cannelle (cinnamon) et le gingembre (ginger) ; tandis que le fenugrec (fenugreek) et le poivre noir (pepper) **n'ont montré aucun effet**. De plus, avec 100% de souches sensibles, seuls la cannelle et le gingembre ont une activité antibactérienne sur la totalité des souches d'entérocoques testées (107).

Ainsi, comme dans le cas des infections à *Pseudomonas aeruginosa* où les traitements antibiotiques font l'objet de résistances bactériennes grandissantes, l'utilisation des plantes et épices est ici une alternative intéressante.

4.4.1.4 Autres bactéries

Pour tester plus globalement l'effet antibactérien du gingembre, de nombreuses autres études *in vitro* ont été mises en place.

Parmi elles, l'étude de Gull et al réalisée en 2012 s'est intéressée au gingembre ainsi qu'à l'ail (*Allium sativum*) sous trois formes : un extrait aqueux, un extrait méthanolique, et un extrait éthanolique.

Chaque forme a été testée sur huit souches bactériennes multirésistantes responsables de pathologies humaines :

- *Escherichia coli*
- *Pseudomonas aeruginosa*
- *Bacillus subtilis*
- *Shigella sonnei*
- *Klebsiella pneumoniae*
- *Salmonella typhi*
- *Staphylococcus aureus*
- *Staphylococcus epidermidis*

Pour préparer les trois **extraits de plantes, ces dernières ont d'abord été lavées, puis pelées, coupées, et séchées au soleil pendant une semaine. Elles ont ensuite été pulvérisées, avant d'être mises en contact avec le solvant. Ainsi, 10 grammes de poudre d'ail d'une part, et 10 grammes de poudre de gingembre d'autre part, ont été mélangés avec soit 100 mL d'eau distillée, soit 100 mL d'éthanol ; soit 100 mL de méthanol, ce qui a permis d'obtenir un total de six préparations.**

La méthode d'évaluation utilisée était la diffusion sur disque : la bactérie choisie était mise en présence de l'extrait à tester, et après incubation à 37 degrés pendant 16 heures, les résultats étaient lus par mesure du diamètre d'inhibition de croissance bactérienne.

Pour réduire les incertitudes, chaque test a été réalisé en triple exemplaire. De plus, pour chaque extrait, **la concentration minimale inhibitrice (c'est à dire la plus petite concentration pour laquelle il n'y a aucune croissance bactérienne) a été déterminée, grâce à des courbes de concentrations.**

D'après les résultats de mesure de diamètre d'inhibition, il a été mis en évidence que les extraits éthanolique et méthanolique de gingembre sont plus efficaces que l'extrait aqueux.

Il a également été possible de déduire que les souches *Escherichia coli* et *Shigella* sont les plus sensibles aux extraits de gingembre.

La détermination des concentrations minimales inhibitrices a permis de tracer le graphique représenté page suivante:

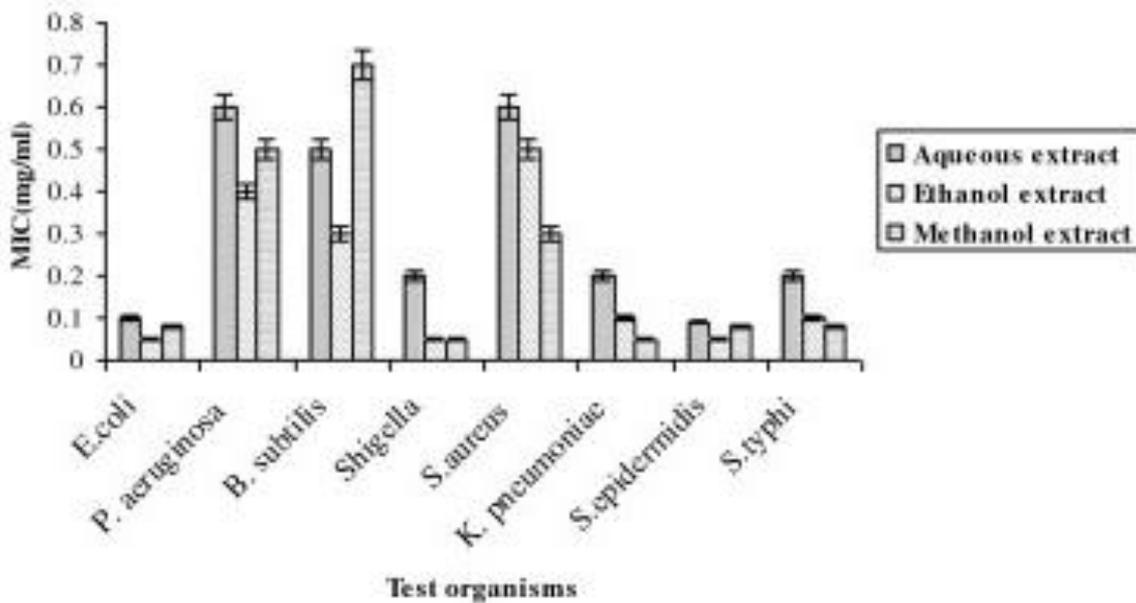


Figure 24 : Concentrations minimales inhibitrices des différents extraits de gingembre sur les bactéries testées (108)

Plusieurs paramètres sont à interpréter ici :

- La sensibilité des différentes bactéries : le gingembre agit sur toutes les bactéries, mais surtout contre *Escherichia coli*, *Shigella*, *Klebsiella pneumoniae*, *Staphylococcus epidermidis* et *Salmonella typhi*. En effet, les concentrations minimales inhibitrices sont les plus faibles pour ces espèces. Or, *E.coli*, *Shigella*, *S.typhi* et *K.pneumoniae* appartiennent toutes à la famille des entérobactéries, qui sont des bacilles Gram négatif. Il semblerait donc que le gingembre soit davantage efficace contre cette famille bactérienne.
- **L'effet selon la forme de gingembre testée** : comme lors de la mesure des diamètres d'inhibition, **les extraits alcooliques sont plus efficaces que l'extrait aqueux**, sauf en ce qui concerne *Bacillus subtilis* (108).

4.4.1.5 Conclusion

Pour conclure, la rareté des études *in vivo* et des essais cliniques ne permet pas **d'utiliser** le gingembre comme traitement curatif des infections bactériennes. Cependant, les résultats de nombreuses études *in vitro* sont prometteurs : en effet, **diverses familles de bactéries sont sensibles à l'action de *Zingiber officinale*** ; il peut donc être qualifié **d'agent antibactérien** naturel.

Bien que son action antibactérienne sur des souches multirésistantes reste à approfondir, il semble être une alternative efficace aux traitements antibiotiques classiques.

4.4.2 Action antifongique

Bien que le nombre d'espèces de champignons et de levures soit immense et que leur pathogénicité soit parfois aussi intense que celle de certaines bactéries, peu d'investigations ont été menées à ce sujet.

Nous allons ici nous intéresser à deux champignons communs, et pathogènes pour l'homme : *Candida spp* d'une part, et *Aspergillus* d'autre part.

4.4.2.1 *Candida spp*

- Rappels microbiologiques et pathogénicité

Il existe plus de 200 espèces de champignons appartenant au genre *Candida*. Parmi elles, une vingtaine sont potentiellement pathogènes, et la plus connue est *Candida albicans*.

Ces levures sont initialement présentes dans la flore commensale intestinale et génitale humaine, mais dans certaines circonstances ou en présence de facteurs favorisants, elles peuvent engendrer des infections : on parle de candidoses.

Les candidoses peuvent être classées en deux catégories :

- Les candidoses cutanées et muqueuses : elles se développent aussi bien sur un terrain immunodéprimé que chez un individu sain. Les candidoses cutanées touchent préférentiellement les zones humides (aisselle, **espaces interorteils, pli de l'aîne**), tandis que les candidoses muqueuses atteignent surtout la cavité buccale (muguet) et la muqueuse vaginale. *Candida albicans* est l'espèce la plus fréquemment incriminée.
- Les candidoses systémiques : **plus graves, elles touchent l'organisme dans son ensemble** et sont liées à une immunodépression. Là encore *Candida albicans* est la principale espèce pathogène, suivie de *Candida glabrata*, *Candida tropicalis* et *Candida parapsilosis* (109).

Plusieurs familles d'antifongiques sont utilisées pour traiter les candidoses ; leur indication dépend du type d'infection. Tout comme pour les antibiotiques, certaines espèces développent une résistance aux traitements conventionnels, ce qui a poussé les équipes de recherche à s'orienter vers des traitements alternatifs, et notamment vers la phytochimie.

- Effet du gingembre sur *Candida spp*

Aucune étude *in vivo* n'a été mise en place concernant l'action anti- *Candida* du gingembre, ce qui laisse encore beaucoup d'incertitudes sur cette propriété. Cependant, quelques études *in vitro* ont été réalisées : leurs résultats, plutôt encourageants, sont à approfondir.

L'une des études, effectuée *in vitro* en 2013, a montré l'efficacité anti-*Candida albicans* d'un extrait éthanolique à 10% de gingembre, en déterminant une concentration minimale inhibitrice de 2,5%, et une **zone maximale d'inhibition de 14mm, via une technique de diffusion sur gel d'agar** (110).

Takahashi et al, se sont quant à eux intéressés à l'inhibition de la filamentation de *Candida* grâce aux huiles essentielles de diverses préparations de rhizomes de gingembre : jeune, mature, séché, cuit à la vapeur, ou encore à partir de graines.

Il a été montré que ces huiles essentielles, et surtout celles issues des rhizomes secs et des graines, ont une action antifongique supérieure à celle des oléorésines et des extraits éthanoliques.

De plus, il a été mis en évidence que le (6)-shogaol est le composé **ayant l'effet** anti-filamentation le puissant, suivi du citral et du (6)-gingérol (111).

D'après ces résultats, *Zingiber officinale* présente bien une action anti-*Candida*. Néanmoins, il semble que cela ne soit pas la plante la plus puissante dans ce domaine.

En effet, une équipe brésilienne s'est intéressée dès 2008 à l'activité antifongique d'huiles essentielles de plusieurs plantes : ainsi, la cannelle (*Cinnamomum zeylanicum*), l'origan (*Origanum vulgare*), l'origan mexicain (*Lippia graveolens*) le basilic (*Ocimum basilicum*), le romarin (*Rosmarinus officinalis*), le thym (*Thymus vulgaris*), la sauge (*Salvia officinalis*) et le gingembre (*Zingiber officinale*) ont été testées.

La cannelle, l'origan mexicain, l'origan, le thym et le gingembre ont montré un effet antifongique, alors que le basilic, la sauge et le romarin n'ont eu aucun effet sur les levures. Cependant, le gingembre a montré une moins bonne efficacité que les autres plantes (112).

En plus de donner une hiérarchie des plantes testées, l'étude a également démontré que les souches de *Candida* résistantes au fluconazole (un antifongique de la famille des azolés, très utilisé pour traiter les candidoses) sont plus sensibles à l'action de ces plantes que les souches sensibles à l'antifongique classique.

D'après cette étude, il existerait donc une relation entre la susceptibilité des espèces de *Candida* et la composition chimique des plantes examinées. Cette conclusion est prometteuse : certaines plantes et épices pourraient constituer un traitement alternatif sûr aux candidoses (112).

Une étude plus récente (menée en 2015) vient contredire les résultats de l'étude précédente : en effet, les huiles essentielles des mêmes plantes ont été testées sur *Candida glabrata*, une levure appartenant au genre *Candida*. Trente souches étaient sensibles au fluconazole, tandis que trente autres y étaient résistantes.

Les huiles essentielles ont ici été testées à différents dosages, allant de 50 microgrammes/mL à 3200 microgrammes/mL.

Ici, **l'huile essentielle de gingembre n'a montré aucun effet, tout comme celle de sauge, de romarin et de thym** ; aussi bien sur les souches sensibles que les souches résistantes au fluconazole, et ce quelle que soit la dose utilisée (113).

Pour résumer, l'effet du rhizome de gingembre contre les levures *Candida* reste discutable. Davantage d'études sont nécessaires pour conclure à une véritable action antifongique sur ce type de germe.

Néanmoins, il apparaît évident que certaines plantes possèdent des propriétés anti-*Candida*; leur association permettrait la mise au point de traitements antifongiques parallèles aux traitements classiques, plus sûrs et naturels.

4.4.2.2 *Aspergillus* spp

- Rappels microbiologiques et pathogénicité

Aspergillus spp est un genre de champignon qui regroupe environ 180 espèces. Il **s'agit de champignons** filamenteux asexués se développant surtout à des températures comprises entre 25 et 40 degrés, et pouvant croître dans des milieux très secs.

Parmi la quarantaine d'**espèces pathogènes**, *Aspergillus fumigatus* est la plus **répandue, suivie d'*Aspergillus flavus* et d'*Aspergillus niger***. Les infections que ces champignons entraînent, appelées aspergilloses, peuvent être de gravité variable, allant de la « simple » allergie clinique, à des aspergilloses pulmonaires ou extrapulmonaires envahissantes chez les patients immunodéprimés (114).

La contamination se fait surtout par inhalation des spores, mais aussi par **ingestion d'aliments ou d'eau contaminés** : en effet, *Aspergillus* est un genre ubiquitaire ; **il est donc présent dans l'air, sur le sol (terre, plantes...) , mais aussi dans la nourriture ou l'eau, principalement dans les pays à climat tropical.**

Le pouvoir pathogène d'*Aspergillus* provient à la fois de ses spores de petite taille, qui peuvent atteindre facilement les alvéoles pulmonaires ; et à la fois des mycotoxines qu'il produit : appelées aflatoxines, certaines d'entre elles ont des propriétés génotoxiques voire carcinogènes (115).

- Effet du gingembre sur *Aspergillus* spp

C'est sur ce dernier point que quelques études *in vitro* se sont penchées : en effet, dans la plupart d'entre elles, le paramètre testé était l'inhibition de la synthèse d'aflatoxines, grâce à diverses plantes.

Plusieurs études s'accordent à dire que le gingembre a un effet minime quant à son action anti-aflatoxine, **ou en tout cas moins important que d'autres plantes** telles que la cannelle ou le clou de girofle (116) (117).

Une étude réalisée en 2013 **s'est quant à elle intéressée à l'inhibition de la** sporulation et de la **croissance du mycélium de plusieurs espèces d'*Aspergillus*** en présence de déhydrozingérone. Ce composé, dérivé de la zingérone et de structure proche de la curcumine, est présent dans le rhizome de gingembre.

Il a été mis en évidence une concentration minimale inhibitrice comprise entre **755 et 911 micromoles/L, ainsi qu'une diminution significative de la croissance** fongique et de la germination des spores, par une diminution des constituants cellulaire (ADN et protéines notamment) (118).

La déhydrozingérone est donc un composé antifongique potentiel. Néanmoins, dans cette étude, le composé était testé seul ; le rhizome de **gingembre n'était** pas directement testé dans son intégralité. La dose de gingembre nécessaire pour obtenir un tel effet **n'a donc pas pu être déterminée.**

De plus amples investigations sont donc nécessaires pour évaluer l'action antifongique réelle de *Zingiber officinale* sur les champignons du genre *Aspergillus*.

4.4.2.3 Conclusion

En résumé, **l'effet de *Zingiber officinale*** contre les champignons et les levures reste à approfondir. **Comparativement à d'autres plantes et épices ayant montré** un pouvoir antifongique plus flagrant, **il n'est** actuellement pas possible de dire que le gingembre possède un réel pouvoir antifongique.

4.4.3 Action antivirale

Beaucoup d'articles de vulgarisation scientifique affirment que le gingembre possède de puissantes propriétés antivirales. Néanmoins, tout comme pour son **activité antifongique, très peu d'investigations ont été menées** à ce sujet.

Dans cette partie, nous traiterons de trois types de virus responsables **d'infections** mondialement connues: le virus respiratoire syncytial (VRS), les **virus de l'herpes simplex de types 1 et 2 (HSV-1 et HSV-2)**, et les virus de la grippe saisonnière.

4.4.3.1 Virus respiratoire syncytial humain

- Rappels microbiologiques et physiopathologiques

Le virus respiratoire syncytial (VRS) est un virus enveloppé à ARN, de la famille des *paramyxoviridae*.

Il s'agit d'un virus très contagieux, à l'origine d'épidémies de bronchiolites s'étendant d'octobre à avril : ces infections respiratoires fréquentes touchent en particulier les nourrissons et les jeunes enfants. En effet, 30% des enfants de moins de 2 ans seraient infectés chaque hiver. **Cette forte proportion s'explique par le fait que le système immunitaire est incomplet avant l'âge de 2 ans** ; une fois passé **cet âge, 95% des enfants sont porteurs d'anticorps anti-VRS** et sont donc protégés.

La contamination se fait par les gouttelettes issues des voies respiratoires et émises lors **d'un éternuement ou d'une toux par exemple**.

Après une période d'incubation allant de 2 à 8 jours, une atteinte des voies aériennes supérieures se manifeste, notamment par une rhinopharyngite. Une atteinte des voies respiratoires basses peut apparaître assez rapidement, et se caractérise par une toux, une dyspnée, voire des signes de détresse respiratoire. **Dans la plupart des cas, l'évolution est favorable** ; cependant, chez les tout petits ou les enfants immunodéprimés, **une hospitalisation s'impose**.

Le traitement des infections à virus respiratoire syncytial est souvent symptomatique : des séances de kinésithérapie respiratoire peuvent être utiles. **Au niveau médicamenteux, l'efficacité des antiviraux classiques**, et principalement la ribavirine, reste limitée (119).

- Effet du gingembre sur le VRS

Une fois de plus, **l'impasse thérapeutique actuelle a permis à la recherche de s'intéresser aux traitements alternatifs**, et notamment à la phytothérapie.

En 2013, une équipe Taiwanaise a étudié *in vitro* l'action du gingembre sur des cellules respiratoires humaines infectées par le virus respiratoire syncytial.

Pour cette étude, des cellules **des voies aériennes supérieures d'une part, et des voies aériennes inférieures d'autre part, ont été mises en présence soit d'extrait aqueux de gingembre frais, soit d'extrait aqueux de gingembre séché**.

Par une méthode de dosage de réduction des plages virales dans les cellules du tractus respiratoire, il a été montré que le gingembre frais inhibe la formation de telles plages, aussi bien sur les cellules des voies respiratoires hautes, que **basses. A l'inverse, l'extrait de gingembre séché n'a montré aucun effet** (120).

Le gingembre frais a donc une action antivirale, et ce de façon dose dépendante. De plus, il a été démontré **que son action est amplifiée lorsqu'il est administré avant l'inoculation du virus dans les cellules**.

Concernant le mécanisme d'action, il semblerait que le rhizome de gingembre frais bloque à la fois l'adhésion du virus aux cellules, ainsi que son internalisation. Enfin, à fortes doses, le gingembre serait capable de stimuler la production de cytokines (notamment l'interféron-béta) chez les cellules infectées, et ainsi de lutter contre l'invasion virale (120).

Bien que les résultats de cette étude soient encourageants, trop peu d'investigations ont été faites à ce jour pour permettre d'affirmer que *Zingiber officinale* puisse constituer un traitement anti-VRS à part entière. De plus, la population atteinte par les infections à VRS est particulière : mener des études *in vivo* et des essais cliniques risque de s'avérer difficile sur des enfants en bas âge.

4.4.3.2 Herpes simplex virus (HSV)

a. Type 1 : HSV-1

- Rappels microbiologiques et physiopathologiques

Le virus de l'herpes simplex de type 1 (HSV-1) est un virus à ADN faisant partie de la famille des *herpesviridae* et du genre des *alphaherpesvirinae*.

Transmis par contact avec une muqueuse buccale infectée, il entraîne des infections très fréquentes : **l'herpès orofacial et l'herpès labial**, appelé communément bouton de fièvre. Dans une bien plus faible proportion, le virus HSV-1 peut également entraîner des infections génitales.

Les infections à HSV-1 sont endémiques du monde entier : **l'organisation mondiale de la santé** estimait en 2012 à 3,7 milliards de personnes infectées dans le monde.

La contamination a généralement lieu pendant l'enfance, et est dans la plupart des cas asymptomatique.

Néanmoins, le virus HSV-1 est un virus latent, c'est à dire qu'en présence de **facteurs favorisant tels que le stress, l'immunodépression** ou encore les variations hormonales, une réactivation du virus a lieu : des lésions de type vésicules ou ulcères peuvent alors **apparaître autour ou à l'intérieur de la bouche.**

Ce phénomène de latence explique qu'une infection à HSV-1 dure toute la vie. Par conséquent, les traitements antihéropétiques tels que **l'aciclovir, le valaciclovir** ou le famciclovir ne peuvent guérir une telle infection ; ils sont cependant utiles **pour réduire l'intensité et la durée des symptômes** (121).

- Effet du gingembre sur le HSV-1 et mécanisme d'action

En 2007, une équipe allemande s'est intéressée à l'action de quatre huiles essentielles sur le virus de l'herpes simplex de type 1, sensible ou résistant à l'aciclovir selon les cas. Les huiles essentielles des plantes suivantes ont été testées :

- Le gingembre, dont les composés principaux sont des sesquiterpènes
- L'hysope, riche en monoterpènes
- Le thym, contenant surtout du thymol et du carvacrol
- Le bois de santal, à prédominance d'alcools sesquiterpéniques

Chacune de ces huiles essentielles a été dissoute dans de l'éthanol avant d'être intégrée au milieu de culture.

Deux paramètres ont été mesurés dans cette étude : **d'une part, la concentration de plante nécessaire à réduire de 50% la population cellulaire atteinte (CC50); d'autre part, la concentration inhibitrice de 50% des plages virales (EC50).**

Grâce à ces mesures, des courbes dose-réponse ont pu être déterminées, et sont représentées ci dessous:

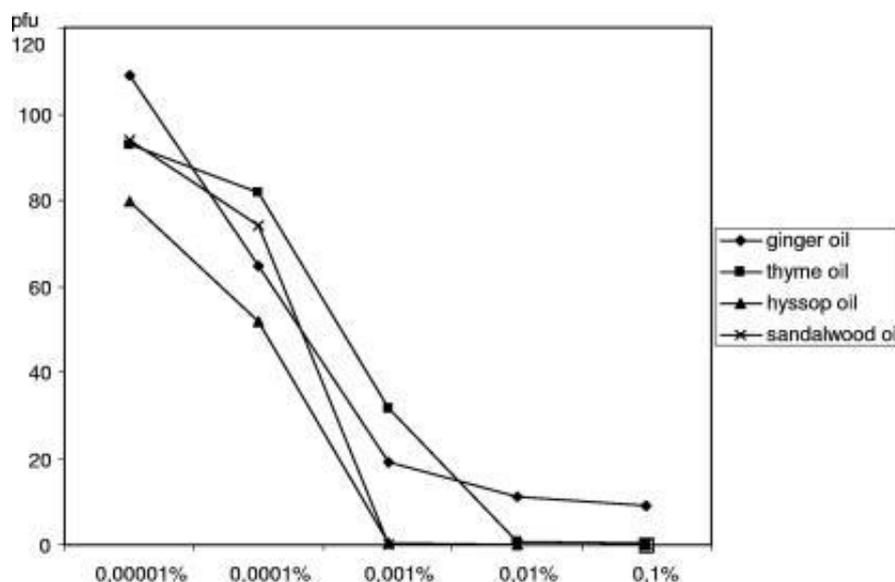


Figure 25 : Détermination de l'EC50 pour chacune des quatre plantes étudiées (122)

Ce premier résultat montre bien une action antivirale du gingembre, du thym, de l'hysope et du bois de santal, de façon dose dépendante.

Une concentration de 0,001% d'huile essentielle de gingembre permet d'inhiber plus de la moitié des plages virales.

La deuxième partie de l'étude consistait à déterminer à quel moment du cycle viral les huiles essentielles testées étaient les plus efficaces. Pour cela, les huiles essentielles ont été ajoutées au milieu de culture à différentes phases d'infection virales :

- Préincubation de cellules saines avec les huiles essentielles pendant une heure, avant d'être mises en contact du virus
- Prétraitement du virus HSV-1 pendant une heure avec les huiles essentielles, avant d'infecter les cellules
- Ajout des huiles essentielles lors de la phase d'adsorption virale
- Ajout des huiles essentielles lors de la phase de réplication intra-cellulaire

Des groupes contrôles, composés de cellules infectées par le virus, ont permis de calculer des ratios du type : **Production virale en présence d'huile essentielle/Production virale en absence d'huile essentielle.**

Il a ainsi été montré que les huiles essentielles des quatre plantes étudiées sont plus efficaces sur le virus HSV-1 avant son adsorption cellulaire.

Cette découverte a permis de proposer un mécanisme d'action : il semblerait que les composés sesquiterpéniques de l'huile essentielle de gingembre agissent au niveau de la structure de l'enveloppe virale. En effet, certaines protéines de l'enveloppe de HSV-1 sont indispensables à son adsorption et à son internalisation cellulaire ; leur destruction empêche donc l'entrée du virus dans la cellule hôte (122).

Cette action sur l'enveloppe virale est différente de l'action des antiviraux classiques : en effet, l'aciclovir agit sur l'ADN polymérase virale une fois que le virus se trouve dans la cellule hôte, ce qui inhibe la réplication virale.

Par conséquent, l'huile essentielle de rhizome de gingembre, tout comme celle d'autres plantes, semble intéressante quant à l'élaboration de traitements antiherpétiques complémentaires aux traitements classiques, voire alternatifs dans le cas de virus HSV-1 résistants à l'aciclovir.

b. Type 2 : HSV-2

Le HSV-2, très proche du HSV-1, est responsable d'une infection sexuellement transmissible (IST): l'herpès génital. La transmission du virus se fait lors de rapports sexuels avec une personne infectée.

L'herpès génital est dans la plupart des cas asymptomatique, mais, comme pour l'herpès labial, des symptômes de type vésicules ou ulcères peuvent apparaître au niveau de l'appareil génital ou de l'anus.

Du fait de son caractère asymptomatique, l'infection à HSV-2 est peu diagnostiquée. L'OMS estime cependant que plus de 400 millions de personnes en sont porteuses (estimation de 2012). De plus, une personne infectée par le virus de l'herpès de type 2 a un risque d'être infectée par le VIH trois fois supérieur au reste de la population.

Les médicaments antiherpétiques sont les mêmes que ceux utilisés contre HSV-1. Leur efficacité réside dans la réduction des symptômes, mais ils ne peuvent **éradiquer l'infection** (121).

L'équipe de chercheurs qui s'était intéressée à HSV-1 a mené en 2008 une étude similaire, mais sur des cellules infectées par HSV-2. La même conclusion a été tirée : **l'huile essentielle de gingembre a une action antiherpétique** dose dépendante, **en détruisant l'enveloppe virale avant son entrée dans la cellule hôte** (123).

4.4.3.3 Virus de la grippe

- Rappels microbiologiques et physiopathologiques

Il existe trois catégories de virus grippaux : A, B et C, faisant partie de la famille des *orthomyxoviridae*. La grippe saisonnière est causée par des virus des groupes A et B.

Ces virus affectent principalement les voies aériennes supérieures, et entraînent des infections aiguës facilement transmissibles : dans les pays à climat tempéré, les épidémies grippales sont fréquentes en saison hivernale. La contamination se fait par voie aérienne via des gouttelettes de salive infectée, mais peut aussi être manuportée.

Pouvant toucher toutes les **tranches d'âges, l'infection grippale se** caractérise par **l'apparition d'une fièvre brutale accompagnée de maux de tête, de frissons, de douleurs musculaires, et souvent d'une rhinite avec toux sèche et gorge irritée.**

Généralement, **la guérison est spontanée au bout d'une à deux semaines** ; cependant, chez les populations à risque telles que les nourrissons, les patients immunodéprimés et les personnes âgées, des complications peuvent survenir, nécessitant parfois une hospitalisation.

Le traitement de la grippe par les antiviraux est de nos jours limité : en effet, des mutations génétiques **virales ont lieu d'une année à l'autre, rendant le virus** résistant à de nombreux traitements.

Une fois l'infection installée, un traitement symptomatique (antalgiques, antipyrétiques, traitement de la rhinite) permet de réduire l'intensité et la durée des symptômes, mais n'élimine pas le virus.

Seule la prévention par la vaccination permet de limiter l'ampleur des épidémies : les vaccins sont mis au point annuellement, en fonction des mutations virales potentielles. Leur composition est différente chaque année. **L'efficacité d'un vaccin dépend par conséquent à la fois de l'adéquation entre la souche virale et la souche vaccinale, et à la fois de l'âge et de l'état immunitaire du patient** (124) (125).

- Effet du gingembre sur le virus grippal

De par la variabilité génétique des virus grippaux, il est peu probable que le gingembre ait une action antigrippale **avérée, et aucune étude n'a été publiée** à ce sujet.

Cependant, le rhizome de gingembre, par le biais de son puissant pouvoir anti-inflammatoire, peut être utile dans le traitement de la grippe.

En effet, **la fièvre est un symptôme résultant d'une réaction inflammatoire globale de l'organisme**: suite à une infection par un virus, des cellules immunitaires (les macrophages) sont activées, et stimulent la production de molécules et facteurs proinflammatoires. Il en résulte une augmentation de la température corporelle.

Or, **comme nous l'avons précédemment, *Zingiber officinale* est capable d'inhiber différents médiateurs de l'inflammation**. Ainsi, il peut constituer un traitement alternatif contre la fièvre et les maux de tête, principaux symptômes grippaux.

4.4.3.4 Conclusion

En conclusion, l'action antivirale du gingembre n'a pas encore été affirmée par des études cliniques. Cependant, selon le virus étudié, plusieurs hypothèses ont pu être émises.

Le gingembre aurait une action antivirale dose dépendante sur le virus respiratoire syncytial et les virus herpétiques.

De plus, son efficacité serait augmentée **lors d'une préincubation avec les virus** avant leur mise en relation avec les cellules hôtes. Cet effet de blocage de **l'adhésion et de l'entrée dans les cellules impliquerait les composés sesquiterpéniques** présents dans le rhizome.

Concernant les virus grippaux, l'action du gingembre se limiterait à son activité anti-inflammatoire et antalgique. Son utilisation permettrait donc d'accélérer la guérison, sans avoir recours à des traitements conventionnels.

4.4.4 Action antiparasitaire

Bien que peu nombreuses, la plupart des recherches sur les capacités **antiparasitaires du gingembre traitent d'un ver particulier** : *Schistosoma mansoni*. **Ce parasite fait donc l'objet d'une grande partie de ce chapitre. Nous résumerons également quelques études concernant d'autres parasites moins communs.**

4.4.4.1 *Schistosoma mansoni*

- Rappels microbiologiques et physiopathologiques

Il s'agit d'un ver plat (trématode) de 1,5 cm de long, appartenant à la famille des *schistosomatidae*, et vivant dans les pays à climat tropical.

Son cycle parasitaire est indirect, c'est à dire qu'il nécessite un hôte intermédiaire, où a lieu une reproduction asexuée ; et un hôte définitif, où se déroule la reproduction sexuée. Ce cycle est représenté sur le schéma ci dessous :

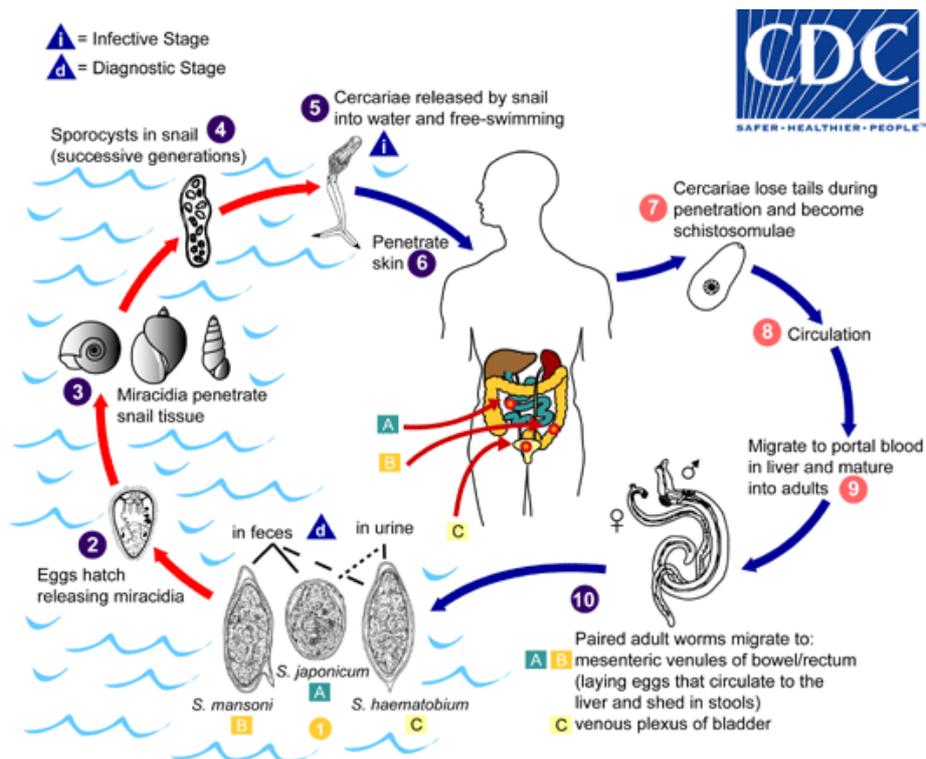


Figure 26 : Cycle parasitaire de *Schistosoma mansoni* (126)

La forme présente dans l'environnement porte le nom de miracidium. Présent dans l'eau douce, il pénètre dans un mollusque (hôte intermédiaire) et s'y reproduit de façon asexuée : il y a formation de furcocercaires, qui sont les formes infectieuses de *Schistosoma mansoni*.

Ces cercaires pénètrent dans l'hôte définitif, l'homme, par voie transcutanée lors d'un bain dans de l'eau contaminée.

Les cercaires se transforment alors en vers adultes, et circulent dans le système circulatoire veineux. Ils s'accouplent ensuite au niveau du plexus veineux mésentérique inférieur et produisent des œufs.

Enfin, ces œufs sont éliminés dans les selles après avoir migré à travers différents tissus, et se retrouvent dans l'environnement.

La bilharziose intestinale est l'infection causée par *Schistosoma mansoni*. Trois phases peuvent être décrites :

- La phase de contamination, lors de la pénétration du parasite à travers la peau : le plus souvent asymptomatique, elle peut cependant se traduire par une dermatite cercarienne, avec démangeaisons, éruptions cutanées de types papules ou vésicules...
- **La phase d'invasion toxémique**, qui correspond à la migration des cercaires et à leur maturation en forme adulte : elle se caractérise par une sensation de malaise général, des maux de tête, des douleurs abdominales, **des diarrhées, des vertiges...** De l'urticaire ou de l'asthme peuvent également être le **signe d'une réaction allergique**.
- **La phase d'état**, où les formes adultes sont présentes **dans l'intestin** : les **symptômes sont d'ordre intestinal, hépatique et splénique** : troubles du transit, douleurs abdominales, diarrhées **pouvant être sanglantes...**

Les complications engendrées par une telle infection touchent principalement le foie (cirrhose notamment) et la rate (ascite par exemple).

De plus, lors de la migration des œufs dans les tissus, des réactions de type granulome (tumeur résultant d'une réaction inflammatoire) peuvent apparaître (127) (128).

La bilharziose est traitée en première intention par le praziquantel, un anthelminthique efficace contre la plupart des espèces de schistosomes. Néanmoins, comme tout médicament, **les effets indésirables qu'il engendre ne sont pas négligeables, et des résistances ont été découvertes. C'est pourquoi les chercheurs s'intéressent de plus en plus à la phytochimie.**

- Effet du gingembre sur *Schistosoma spp*

Plusieurs études *in vitro* et *in vivo* ont été menées à propos de l'action anti-schistosome du gingembre. Quelques unes d'entre elles sont résumées dans le tableau IX page suivante .

Auteurs (date)	Forme de gingembre administrée	Type d'étude	Modalités d'administration	Paramètres étudiés	Résultats
Sanderson et al (2002) (129)	Extrait éthylacétique	<i>In vitro</i>	200mg/L, dans le milieu de culture	Mortalité et fécondité des vers	Mort de la quasi totalité des vers en 24h. Diminution significative de la production d'œufs.
		<i>In vivo</i> sur des souris	150mg/kg par voie orale et sous-cutanée		Pas de réduction significative du nombre de vers par rapport au groupe contrôle. Pas de diminution de la production d'œufs.
Mostafa et al (2011) (130)	Extrait aqueux brut	<i>In vivo</i> sur des souris	Non renseigné	Nombre d'œufs et aspect des vers dans le foie et les selles	Diminution de la densité des œufs dans le foie et les selles. Perte de la structure normale de la surface des vers
		Histopathologie après sacrifice des souris		Examen du foie et des intestins	Réduction du nombre et de la taille des granulomes inflammatoires hépatiques et intestinaux.
Aly HF, Lantawy MM (2013) (131)	Extrait éthanolique	<i>In vivo</i> sur des souris	Administration par voie orale pendant 45 jours, début à J+2 ou J+45	Quantité d'œufs et charge parasitaire	Diminution significative
				Diamètre des granulomes, inflammation	Réduction du diamètre des granulomes. Réduction de certains médiateurs inflammatoires.
Seif El-Din et al (2014) (132)	Extrait éthéré	<i>In vivo</i> sur des souris	Administration orale de 500mg/kg pendant 3 jours	Quantité de vers	Pas de diminution significative

Tableau IX : Résumé de quelques études concernant l'effet du gingembre sur *Schistosoma mansoni*

Les résultats du tableau IX montrent que le gingembre a une action anti-schistosome, aussi bien sur les vers adultes (charge parasitaire) que sur les **œufs**.

Cependant, les doses de gingembre administrées et les durées de traitement diffèrent dans chaque étude, **ce qui pourrait expliquer l'absence de résultat positif dans l'étude la plus récente**.

Dans tous les cas, de plus amples investigations sont nécessaires pour conclure à **une réelle efficacité d'une part, et pour élucider le mécanisme d'action du rhizome d'autre part**.

4.4.4.2 Autres parasites

Bien qu'aucune autre action vermifuge n'ait fait l'objet d'investigations poussées, quelques données existent sur d'autres parasites :

- Le (10)- shogaol, et dans une moindre mesure le (10)-gingérol, auraient une action sur *Hymenolepis nana*, à la fois en inhibant sa capacité de mouvement, et en stimulant le système immunitaire (production de cytokines), le tout induisant la mort du parasite (133).
- *Ascaridia galli* : **l'extrait de gingembre aurait une action dose-dépendante et temps-dépendante sur ce ver**. Son efficacité serait supérieure à celle de **la curcumine, l'un des constituants principaux du curcuma** (134).
- **L'extrait éthanolique et l'extrait aqueux de gingembre ont également montré une efficacité contre *Gyrodactylus turnbulli*, un parasite de certains poissons : son effet serait équivalent celui du traitement conventionnel, le praziquantel** (135).

En résumé, **l'effet antiparasitaire du gingembre reste à confirmer, même si *Schistosoma mansoni* semble être particulièrement sensible à son action**.

4.5 Niveau métabolique

Comme nous l'avons vu précédemment, le gingembre est connu depuis longtemps pour certaines de ces propriétés, notamment anti-inflammatoire et antioxydante. A l'inverse, ce n'est que récemment que les équipes de recherches se sont intéressées à son action sur les désordres métaboliques, et principalement à son effet sur le diabète. Ce sujet est donc détaillé dans cette partie.

4.5.1 Action antidiabétique

Ces dernières années, plusieurs études ont été menées sur l'activité antidiabétique du rhizome de gingembre, et les résultats sont nombreux.

Après quelques rappels physiopathologiques, nous examinerons les résultats des différentes études réalisées (*in vitro*, *in vivo*, et essais cliniques) en nous basant notamment sur une méta-analyse d'une équipe de recherche australienne (2012). Puis nous nous intéresserons plus en détail au mécanisme d'action du gingembre sur les différents composés intervenant dans le diabète. Enfin, nous étudierons comment le gingembre peut prévenir les complications du diabète.

4.5.1.1 Rappels physiopathologiques

Le diabète correspond à une situation d'hyperglycémie chronique : la glycémie à jeun est supérieure à 7 millimoles/L, soit 1,26 g/L.

On distingue deux types de diabète:

- Diabète insulino-dépendant, ou DID, ou diabète de type 1 :

Les cellules responsables de la sécrétion d'insuline (les cellules bêta des îlots de Langerhans, situées dans le pancréas) sont détruites par un mécanisme auto-immun. L'insuline ne peut donc plus être produite : on parle d'insulinopénie.

Ce type de diabète est souvent détecté dès l'enfance, et doit être traité par des injections d'insuline, afin de suppléer aux besoins.

- Diabète non insulino-dépendant, ou DNID, ou diabète de type 2 :

Beaucoup plus fréquent que le diabète de type 1, il affecte très souvent les personnes sédentaires, obèses ou en surpoids, et constitue un important facteur de risque de maladies cardiovasculaires.

Dans ce type de diabète, on observe un phénomène d'insulinorésistance : le nombre de récepteurs à l'insuline diminue, tout comme l'affinité de l'insuline à ces récepteurs, ce qui entraîne une anomalie des protéines de transport du glucose, et ainsi une perturbation de son entrée dans les cellules.

Les antidiabétiques oraux constituent le traitement de base de ce diabète. Ils appartiennent à différentes classes pharmacologiques, et peuvent être utilisés **seuls, ou associés entre eux, ou associés à des injections d'insuline** dans les cas où une **insulinopénie s'installe** (136).

4.5.1.2 Effet du gingembre sur le diabète de type 2

- Etudes *in vitro* et *in vivo*

In vitro, **diverses études s'accordent à dire que l'extrait alcoolique de rhizome de gingembre entraîne une augmentation de la recapture du glucose et de l'expression de protéines responsables du transport de l'insuline dans les cellules** (les GLUT4). Cette action est possible grâce aux gingérols, principaux composés piquants de *Zingiber officinale* (137).

Les études faites sur les animaux montrent quant à elles une **diminution significative de la glycémie suite à l'administration d'extrait de gingembre** à des rats diabétiques, et ce de façon dose dépendante (de 100mg/kg à 800mg/kg), avec un effet maximal observé environ quatre heures après la prise.

De plus, après six semaines de traitement par le gingembre, il a été démontré une **augmentation de l'insulinémie, associée à une réduction du cholestérol, des triglycérides plasmatiques et des acides gras libres**, quel que soit le type de diabète. Tout comme pour les études *in vitro*, le (6)-gingérol est le composé le **plus actif dans l'effet antidiabétique** (137).

Bien que le gingembre soit efficace sur les rats diabétiques, il n'en est pas de même sur les rats sains. En effet, les résultats des études sont ici mitigés, mais **après six semaines de cure de jus de gingembre, aucun effet n'a été démontré, aussi bien sur l'insuline que sur le cholestérol** (137).

Une étude réalisée sur des lapins a tout de même montré que **l'administration d'un extrait alcoolique de rhizome de gingembre à des doses allant de 100mg/kg à 300mg/kg induit une hypoglycémie chez plus de la moitié d'entre eux. Cette hypoglycémie a lieu deux heures après l'administration, et se maintient pendant quatre heures** (51).

Ainsi, *Zingiber officinale* peut constituer un traitement antidiabétique curatif, mais ne semble pas efficace en traitement préventif.

- Essais cliniques

Suite aux bons résultats des études *in vivo*, plusieurs essais cliniques ont été mis en place. **La voie orale est ici la voie d'administration privilégiée** ; les doses administrées sont comprises entre 1 g/jour et 3 g/jour, pour une durée de traitement allant de 2 à 3 mois. Le tableau X page suivante résume certains de ces essais.

Tableau X : **Résumé d'essais cliniques** randomisés **étudiant l'effet antidiabétique** du gingembre **sur des patients atteints d'un** diabète de type 2

Abréviations :

N : nombre de participants ; HbA1c : Hémoglobine glyquée ; LDL-C : Cholestérol de faible densité ; HDL-C : Cholestérol de haute densité

Auteurs (date)	Nombre de participants	Forme administrée	Dose administrée	Durée du traitement	Résultats
Shidfar F et al (2015) (138)	Non renseigné	Capsules de poudre de gingembre	3 g/jour	3 mois	Amélioration des indices glycémiques : glycémie, HbA1c, insuline, résistance à l'insuline
Mozaffari-Khosravi et al (2014) (139)	N = 88	Capsules de poudre de gingembre	3 g/jour	8 semaines	Diminution significative de la glycémie à jeun et de l'HbA1c Amélioration des paramètres d'insulinorésistance
Khandouzi et al (2015) (140)	N = 41	Poudre de gingembre	2 g/jour	12 semaines	Diminution significative de la glycémie à jeun, de l'HbA1c, de l'apolipoprotéine B et du malondialdéhyde
Arablou et al (2014) (141)	N = 70	Non renseigné	1600 mg/jour	12 semaines	Diminution de la glycémie à jeun, de l'HbA1c, de l'insuline, du cholestérol total, des triglycérides et de certaines molécules inflammatoires
Azimi P et al (2014) (142)	N = 204	Non renseigné	3 g/jour + 3 verres de thé noir	8 semaines	Pas d'effet sur les marqueurs glycémiques ni sur l'inflammation Effet sur le cholestérol total, le LDL-C et le HDL-C
Hossein et al (2015) (143)	N = 36 patients en dialyse péritonéale	Non renseigné	1 g/jour	10 semaines	Réduction de 20% de la glycémie à jeun
Mahluji et al (2013) (144)	N = 64	Non renseigné	2 g/jour	2 mois	Diminution significative du taux d'insuline, de LDL-C et de triglycérides et augmentation de l'index de sensibilité à l'insuline Pas d'effet sur la glycémie à jeun ni sur l'HbA1c

La majorité des résultats du tableau X montre que le gingembre possède bel et bien un effet antidiabétique : plusieurs essais concluent à une action réductrice sur la glycémie à jeun, sur la résistance **à l'insuline et sur l'hémoglobine glyquée, qui reflète l'équilibre glycémique des trois derniers mois.**

Cependant, certains résultats viennent contredire cette démonstration. Les **conditions d'évaluation ont peut être fait l'objet de biais** : ainsi, le résultat de **l'étude de l'équipe d'Azimi** et al pourrait être faussé **par l'administration** simultanée du thé noir aux patients.

4.5.1.3 Mécanisme d'action antidiabétique du gingembre

Tout d'abord, le gingembre exerce une action sur diverses enzymes intervenant dans le métabolisme des glucides :

- **D'une part,** il a été montré *in vitro* qu'un extrait d'acétate d'éthyle contenant du gingembre a une action inhibitrice sur l'alpha-amylase et l'alpha-glucosidase.

Ces deux enzymes jouent un rôle principal dans le contrôle du métabolisme glucidique : leur inhibition entraîne un métabolisme accru et **donc une dégradation plus rapide du glucose, d'où une réduction de la glycémie.** Cette action est due à la présence des composés phénoliques, gingérols et shogaols principalement (137).

- **D'autre part,** une étude *in vivo* a montré que l'administration orale de gingembre à des rats préalablement traités par streptozocine (antibiotique antitumoral induisant une hyperglycémie par destruction des cellules beta pancréatiques) entraîne une **augmentation de l'activité de la glucokinase,** de la phosphofructokinase et de la pyruvate kinase.

Ces trois enzymes sont nécessaires à la dégradation du glucose ; **l'augmentation de leur activité permet donc une meilleure métabolisation** du glucose, notamment sous sa forme principale de stockage, le glycogène (145).

Deuxièmement, le gingembre agit au niveau de la **libération de l'insuline, et de la sensibilité** de ses récepteurs. En effet, selon une étude *in vitro*, **l'administration** de gingembre augmente la **libération d'insuline** des cellules bêta du pancréas, ce qui potentialise son action hypoglycémisante (137).

Cette propriété a été confirmée **lors d'une étude in vivo**, où des rats ont tout **d'abord reçu** 1 mg/kg de sérotonine par voie **intrapéritonéale.** L'injection de sérotonine a induit une hyperglycémie et une hypoinsulinémie. Du jus de gingembre a ensuite été administré, et il a été observé une normalisation de la **glycémie et de l'insulinémie** (25).

Il semblerait donc que le gingembre agisse de façon inhibitrice au niveau des récepteurs sérotoninergiques, et ce grâce aux composés phénoliques : en effet, il est possible que ces composés forment un complexe avec les récepteurs, sur un site distinct du site de liaison de la sérotonine, entraînant ainsi un phénomène **d'inhibition non compétitive avec le neurotransmetteur**.

Bien que ce processus reste hypothétique, le (6)-shogaol serait le composé le plus actif, suivi du (8)-gingérol, du (10)-gingérol et enfin du (6)-gingérol (137).

La diminution de la glycémie pourrait également provenir **d'une meilleure consommation du glucose par les cellules musculaires et les adipocytes, toujours grâce à l'action des composés piquants phénoliques** (137).

Cette consommation accrue est corrélée à une stimulation de l'action des protéines de transport, les GLUT-4 (glucose transporter type 4), notamment par le (8)-gingérol (146).

Enfin, et comme nous allons le voir dans la partie suivante, le gingembre joue également un rôle dans le métabolisme des lipides.

Il est connu qu'une surcharge en lipides, notamment en acides gras libres, inhibe le transport du glucose dans les tissus périphériques, et ainsi sa consommation. L'effet hypolipémiant du gingembre permet donc de restaurer la sensibilité cellulaire à l'insuline, et ainsi de diminuer la glycémie (137).

4.5.1.4 Effet protecteur sur les complications chroniques du diabète

A long terme, et **surtout lorsqu'il est mal traité**, le diabète peut entraîner de graves complications, sur plusieurs organes distincts. Pour les prévenir, il est **essentiel d'avoir un traitement antidiabétique adapté, et de se montrer très observant dans les contrôles glycémiques et le respect des mesures hygiénodététiques**.

Malgré tout, l'apparition de complications est fréquente à partir d'un certain temps. C'est pourquoi, grâce à l'intérêt grandissant envers la phytothérapie dans nos pays ces dernières années, davantage d'investigations sont menées afin de trouver des traitements complémentaires.

Cette partie s'articule autour de trois complications à long terme majeures du diabète : les néphropathies, les complications oculaires, et enfin l'atteinte du système nerveux central.

a) Néphropathie diabétique

Il s'agit d'une des complications graves du diabète : en effet, dans un premier temps, une néphropathie fonctionnelle apparaît, où les reins augmentent de volume. Puis **s'ajoute un phénomène d'albuminurie (l'albumine, la principale protéine sanguine, se retrouve dans les urines)**, associé à une augmentation de la pression artérielle.

Par la suite, des dépôts peuvent se former dans les reins, et dans le stade ultime de la néphropathie diabétique, le débit de filtration glomérulaire diminue fortement : **une insuffisance rénale terminale peut s'observer** (147).

En 2011, Ramudu et al se sont intéressés à l'effet du gingembre sur les reins de rats diabétiques. Dans cette étude *in vivo*, 5 groupes de rats ont été constitués à **partir d'une population de 30 individus:**

- Groupe A : individus sains non traités
- Groupe B : individus sains traités par 200 mg/kg de gingembre, par voie orale pendant 30 jours
- Groupe C : individus diabétiques non traités : la streptozocine est ici utilisée pour induire le diabète chez les rats
- Groupe D : individus diabétiques traités de la même façon que le groupe B
- Groupe E : individus diabétiques traités par gibenclamide, un antidiabétique oral du diabète de type 2 appartenant à la famille des sulfonyles

Après un mois de traitement, il a été démontré :

- Dans le groupe C, une forte augmentation de la glycémie, corrélée à une diminution significative **de l'activité de certaines enzymes rénales, à savoir** la glucose-6-phosphate déshydrogénase (G6PD), la succinate déshydrogénase (SDH), la malate déshydrogénase (MDH) et enfin la glutamate déshydrogénase (GDH).
- Dans le groupe D, une normalisation de la glycémie et un maintien de **l'activité de ces enzymes rénales**, et par conséquent un effet néphroprotecteur.

Une autre partie de l'étude était d'ordre histopathologique. A partir des mêmes groupes de rats, il a été observé une altération tissulaire rénale dans le groupe C, et une absence de lésions dans le groupe D (148).

Une autre étude *in vivo* réalisée en 2015 a quant à elle **évalué l'effet du gingembre sur le rein par dosages de l'urémie et de la créatininémie ; l'urée et la créatinine étant les deux indicateurs principaux de l'état de la fonction rénale.**

Après avoir été rendu diabétique par l'administration de 50 mg/kg de streptozocine, le groupe « traitement » a reçu 500 mg/kg d'extrait de polyphénols issus du gingembre, pendant 42 jours.

A la suite du traitement, il a été observé une diminution significative de la **glycémie et de l'urémie, une augmentation de l'insulinémie, et aucune** modification de la créatininémie.

Parallèlement, l'étude histopathologique a révélé une restauration des dommages tissulaires dans le groupe traité par le gingembre par rapport au groupe témoin (149).

Dès 2008, l'effet positif du gingembre d'un point de vue histopathologique a été démontré : en effet, les résultats de l'étude d'une équipe du Koweït montrent clairement des différences entre le groupe traité par le gingembre et le groupe témoin : **le gingembre agit sur l'hypertrophie glomérulaire,** signe de la néphropathie fonctionnelle ; sur la fragmentation du cytoplasme et sa rétraction, ainsi que sur la précipitation des éosinophiles dans les glomérules et les microvaisseaux, un processus qui favorise la formation des dépôts **d'immunoglobulines** (150).

D'après ces résultats, il apparaît donc probable que *Zingiber officinale*, et plus particulièrement ses polyphénols tels que les gingérols et shogaols, puisse constituer un traitement préventif des effets délétères à long terme du diabète.

La mise en place d'essais cliniques reste cependant indispensable pour conclure à une réelle efficacité.

b) Complications oculaires

La rétinopathie diabétique et la cataracte sont des complications dégénératives qui **s'expliquent** par la formation de dépôts de protéines glyquées dans les membranes des vaisseaux et des capillaires sanguins : on parle de microangiopathie.

Suite à ce phénomène, une opacification de la lentille oculaire apparaît, entraînant une baisse de la vision, **voire une cécité. D'autres complications** oculaires peuvent **survenir, tels qu'un** glaucome ou une myopie.

Ces atteintes oculaires sont souvent asymptomatiques dans un premier temps ; un suivi ophtalmologique régulier est donc indispensable pour éviter la **propagation de la maladie et l'apparition de** troubles irréversibles de la vision (137) (151).

Tout comme pour la néphropathie, des équipes de chercheurs se sont intéressées au pouvoir protecteur du rhizome de gingembre envers les complications oculaires du diabète.

En 2006, une équipe japonaise a travaillé sur l'effet inhibiteur du gingembre sur l'aldose réductase, *in vitro* et *in vivo*.

Cette enzyme **permet de convertir le glucose en sorbitol et en fructose lors d'une** situation **d'hyperglycémie. L'accumulation de ses glucides dans les micro-**vaisseaux oculaires **favorise l'apparition de** rétinopathie et de cataracte.

Plusieurs composés du gingembre ont été **testés dans cette étude**. Deux d'entre eux se sont avérés être de puissants inhibiteurs de l'aldose réductase, avec une concentration inhibitrice médiane (IC50) proche de 20 micromoles/L.

Ces deux composés diminuent également fortement l'accumulation de sorbitol dans les globules rouges, ainsi **que l'accumulation de galactitol**, un autre polyol, chez 30% des rats étudiés.

Enfin, il a été démontré une relation entre la structure du composé et son activité inhibitrice: il semblerait que la longueur de la chaîne alkyl, et la présence **d'un groupement méthoxy (O-CH₃)** dans le cercle aromatique joue un rôle **important dans l'effet anti-rétinopathie (152)**.

Une autre étude, réalisée en 2010, s'est quant à elle intéressée à l'effet du gingembre sur les produits de glycation.

La glycation des protéines, aussi appelée réaction de Maillard, correspond à la fixation du glucose sur les protéines, ce qui ne s'observe pas en temps normal mais qui est accélérée en cas d'hyperglycémie.

Cette réaction est à l'origine de la formation de composés dont l'accumulation a un effet délétère pour l'organisme, et plus particulièrement pour les reins, les yeux et les vaisseaux. Le dosage de tels produits fait partie du suivi de chaque patient diabétique : leur taux doit être le plus faible possible (153).

Dans cette étude, des rats ont tout d'abord reçu 35 mg/kg de streptozocine, afin d'induire une situation d'hyperglycémie. Un groupe a ensuite reçu pendant deux mois une certaine dose de gingembre dans son régime alimentaire : de 0,5 à 3% selon les cas.

Les paramètres étudiés ont été **d'une part l'effet *in vivo*** sur la cataracte, et **d'autre part l'effet *in vitro*** (après sacrifice des rats) sur les produits de glycation.

Les résultats montrent que l'administration du gingembre a permis de retarder l'apparition de la cataracte, et de diminuer sa progression. De plus, les produits de glycation, et notamment la carboxyméthyl-lysine, ont été inhibés dans le groupe traité. Enfin, le stress osmotique oculaire a lui aussi été réduit (154).

En 2014, une équipe thaïlandaise a étudié l'effet d'un extrait combinant du gingembre et du maïs sur les complications oculaires du diabète. Les conclusions rejoignent celles des deux études précédentes, à savoir :

- Une diminution significative de la glycémie
- **Une atténuation de l'opacité oculaire, donc une amélioration de la cataracte, comme le montre la figure 27 page suivante.**

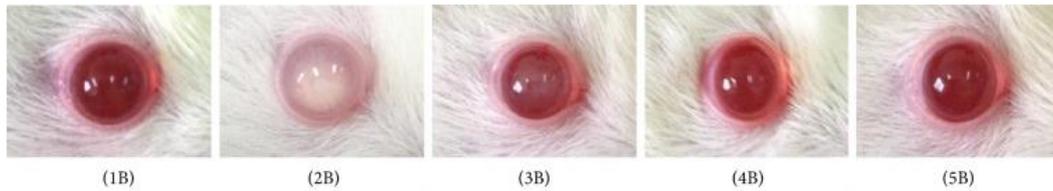


Figure 27 : Etude de l'effet anti-cataracte d'un extrait contenant du gingembre et du maïs chez des rats diabétiques (155)

(1B) : rat contrôle, sain et non traité

(2B) : rat diabétique non traité

(3B) à (5B) : rat diabétique, traité par des doses croissantes d'extrait

- Une amélioration de la rétinopathie, grâce notamment à une augmentation de l'épaisseur de la rétine, comme le montre le graphique ci dessous :

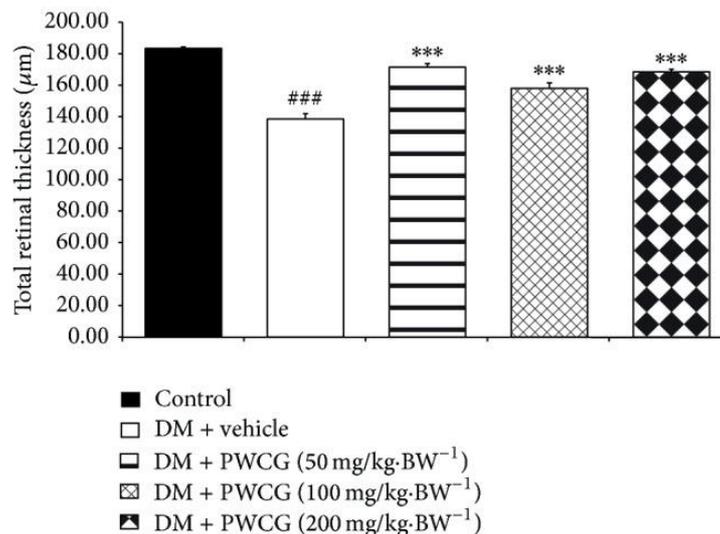


Figure 28 : étude de l'épaisseur de la rétine chez des rats diabétiques, suite à l'administration d'un extrait combiné de gingembre et de maïs (PWCG) à différentes doses (155)

- Une diminution des marqueurs de stress oxydant : réduction du malonaldéhyde, corrélée à une augmentation d'enzymes antioxydantes telles que la superoxyde dismutase, la catalase et la glutathion peroxydase.
- Une réduction de l'activité de l'aldose réductase, comme le montre le graphique page suivante.

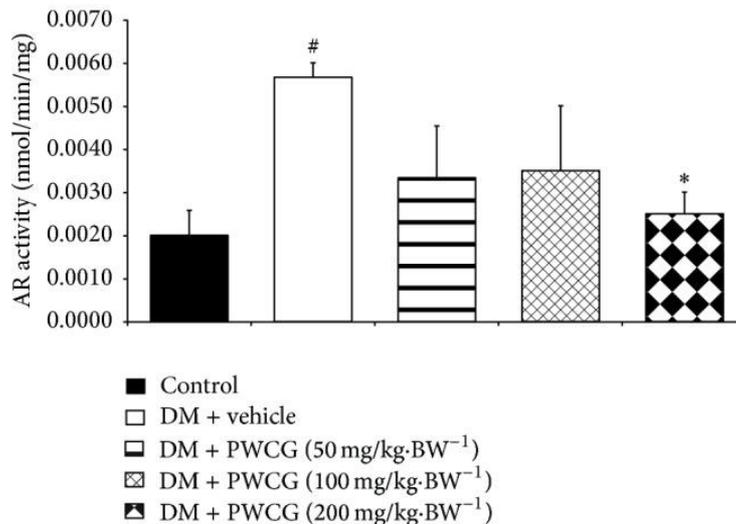


Figure 29 : étude de l'effet inhibiteur d'un extrait combiné de gingembre et de maïs (PWCG) à différentes doses sur l'aldose réductase (155)

Pour conclure, l'ensemble de ces études démontre que *Zingiber officinale* a un pouvoir protecteur vis à vis des complications oculaires du diabète. A défaut de pouvoir constituer un traitement de première ligne, il peut néanmoins faire partie d'un traitement complémentaire préventif des microangiopathies oculaires.

c) Atteinte du système nerveux central

Les complications neuronales, tout comme celles situées au niveau du rein et des yeux, sont dues en grande partie au stress oxydatif et à un déficit en enzymes et molécules antioxydantes.

Comme nous l'avons déjà abordé précédemment, le gingembre possède une puissante propriété antioxydante et anti-inflammatoire. Plusieurs investigations ont donc été menées afin d'affiner le lien entre cet effet et les complications neuronales induites par le diabète.

Ainsi, une étude de 2011 s'est intéressée à l'action du gingembre sur différentes zones du cerveau: le cortex cérébral, l'hypothalamus, l'hippocampe et le cervelet ont été testés, grâce à l'extraction de fractions mitochondriales chez des rats diabétiques.

Il a été montré une augmentation de l'action de la superoxyde dismutase, de la catalase, de la glutathion peroxydase et de la glutathion réductase, qui sont des enzymes antioxydantes dont l'action est amoindrie en cas de diabète.

En parallèle, une augmentation du taux de glutathion et une réduction de la concentration en malondialdéhyde ont été observées, dans chacune des zones testées.

Ce résultat rejoint celui du paragraphe précédent, et prouve que le gingembre améliore le mécanisme de défense antioxydant du système nerveux central, et a par conséquent un rôle neuroprotecteur (156).

Il semblerait que cette action vienne également du fait :

- **de l'amélioration de la neurogénèse**
- de la modulation de la réponse des cellules astrogliales. Ces cellules cérébrales contribuent à la formation de la barrière hématoencéphalique en servant de support aux neurones ; une meilleure réponse de ces cellules permet donc de lutter plus efficacement contre le stress oxydatif.
- de la diminution de **l'acétylcholinestérase** : ceci permet de maintenir un **taux optimal d'acétylcholine, un neurotransmetteur indispensable au bon fonctionnement du système nerveux** (157).

Pour conclure, grâce à la combinaison de différents mécanismes d'action, *Zingiber officinale* constitue un traitement préventif intéressant et sûr des complications diabétiques.

4.5.1.5 Conclusion

Bien qu'encore peu connu, le gingembre possède un véritable potentiel antidiabétique, aussi bien en temps que traitement curatif, qu'en prévention des complications à long terme.

L'association de diverses actions complémentaires **et la sureté d'utilisation** de cette plante pourraient lui permettre de faire partie de la prise en charge thérapeutique des patients diabétiques : un apport journalier sous forme **d'extrait sec ou liquide** pourrait être envisageable.

4.5.2 Hypolipémiant et hépatoprotecteur

Dans la partie précédente traitant du diabète, quelques résultats concernant **l'effet du gingembre sur les lipides ont été entrevus.**

Après quelques rappels physiopathologiques, nous allons approfondir ces résultats grâce à diverses études *in vivo* et essais cliniques, tout en nous focalisant sur le **mécanisme d'action de la plante**. Enfin, nous nous intéresserons à la propriété hépatoprotectrice du gingembre, illustrée par deux études *in vivo*.

4.5.2.1 Rappels physiopathologiques

Le métabolisme des lipides est un processus physiologique très complexe, qui implique de nombreuses molécules, enzymes, et réactions.

Parmi les produits issus de ce métabolisme, le cholestérol et les triglycérides sont très connus et sont source de pathologies fréquentes : hypercholestérolémies et hypertriglycéridémies sont en effet répandues dans le monde entier. Bien **qu'asymptomatiques, elles constituent néanmoins des facteurs de risque primordiaux des maladies cardiovasculaires.**

En effet, l'accumulation de cholestérol dans les vaisseaux sanguins est à l'origine de la formation de dépôts appelés plaques d'athérome. En grandissant, ces plaques attirent des produits de coagulation telles que les plaquettes et la fibrine. Le thrombus ainsi formé s'étend jusqu'à provoquer un phénomène de sténose vasculaire, et ainsi une diminution de l'irrigation des organes voisins ; ce phénomène peut donc être lourd de conséquences (158).

Face à un tel risque, les taux de cholestérol et de triglycérides font l'objet de dosages fréquents aux normes strictes, et les traitements hypolipémiants de type statines et fibrates constituent une part non négligeable du marché du médicament.

Cependant, leurs effets secondaires peuvent être graves et sont source **d'inquiétude, c'est pourquoi** de plus en plus de patients et de professionnels de santé se tournent vers la phytothérapie.

4.5.2.2 Effets du gingembre sur les lipides

De nombreuses études *in vitro* ont été réalisées ces dernières années, et ont **obtenu des résultats similaires. Cependant, peu d'essais cliniques ont été mis au point. Deux d'entre eux ainsi que trois études *in vivo* sont détaillés dans cette partie.**

Une récente étude *in vivo* **s'est intéressée à l'effet du rhizome de gingembre et du curcuma** sur différents paramètres lipidiques. Pour cela, des rats ont suivi un régime riche en cholestérol pendant deux semaines : il a été observé une augmentation significative des taux de cholestérol total, de triglycérides et de cholestérol de faible densité, ainsi que de **l'activité de l'arginase (une enzyme qui diminue indirectement la synthèse de monoxyde d'azote)** et de l'index athérogène. Parallèlement, une diminution du taux de cholestérol de haute densité a été notée.

Après l'administration de gingembre ou de curcuma, l'activité de l'arginase et l'index athérogène ont significativement diminué, et les constantes lipidiques ont été normalisées, ce qui montre une action préventive de ces deux plantes sur l'hyperlipidémie (159).

Dans le même ordre d'idées, des chercheurs ont obtenu dès 2010 des résultats semblables, suite à l'administration de doses variables (allant de 100 mg/kg à 400 mg/kg) d'un extrait aqueux de gingembre à des rats.

Il a en effet été montré une diminution significative des paramètres lipidiques, à savoir le cholestérol total, le cholestérol de haute densité, le cholestérol de faible densité, ainsi que les triglycérides (160).

Il a également été prouvé qu'un extrait éthanolique de gingembre, administré par voie orale à des lapins à une dose de 200 mg/kg par jour pendant 10 semaines a un effet hypolipémiant similaire à celui du gemfibrozil (traitement hypolipémiant conventionnel), et qu'il entraîne une diminution significative du phénomène d'athérosclérose, comparativement au groupe témoin (161).

Pour approfondir les bons résultats des études *in vivo*, un essai clinique randomisé a récemment été mis en place sur des patients sous dialyse péritonéale.

Rappelons que cette méthode d'épuration du sang est indiquée chez certains patients diabétiques, souffrant d'insuffisance rénale ou de néphropathie, ou encore chez des personnes atteintes de pathologies vasculaires, donc à haut risque d'anomalies lipidiques.

Les 36 patients intégrés dans l'étude ont soit reçu un placebo, soit 1000 mg de gingembre par jour pendant 10 semaines. Grâce à une simple prise de sang en début d'étude et à la fin du traitement, il a été montré que l'administration de gingembre diminue de façon significative le taux de triglycérides dans le sang (15% de réduction par rapport au début de l'étude).

Cependant, aucune différence significative n'a été observée concernant le cholestérol, quelle que soit sa forme (totale, de haute densité, de faible densité). Par conséquent, il semblerait que le gingembre soit davantage actif sur les triglycérides que sur la cholestérolémie (162).

Dans un domaine plus large, une équipe américaine a réalisé en 2015 un essai clinique **visant à évaluer l'effet d'un régime alimentaire épicé sur divers paramètres lipidiques, ainsi que l'effet du stress sur ces mêmes paramètres.**

L'échantillon de population était constitué de 20 personnes âgées de 30 à 65 ans, en surpoids ou obèses, mais ne présentant pas de pathologies graves.

Quatre groupes de participants ont été constitués :

- Groupe 1 : repas épicé et repos
- Groupe 2 : repas épicé et condition de stress
- Groupe 3 : repas normal (avec capsule de placebo) et repos
- Groupe 4 : repas normal (avec capsule de placebo) et condition de stress

Afin de rendre les variations des paramètres plus évidentes, les repas de quatre groupes étaient riches en lipides : 100 kcal dont 45 g de graisses.

Les repas des groupes 1 et 2 contenaient en plus **14,5 grammes d'épices** variées : origan, paprika, gingembre, clou de girofle, cannelle, romarin, curcuma, ail et poivre noir. La répartition et la dose des épices sont résumées dans le tableau ci dessous :

Spice	Dessert biscuit, g	Coconut chicken, g	Cheese bread, g	Total dose, g
Black pepper		0.45	0.45	0.91
Cinnamon	0.88	0.23		1.11
Cloves	0.30	0.31		0.61
Garlic powder		0.91	0.90	1.81
Ginger	0.38	0.75		1.51
Oregano (Mediterranean)		1.13	1.13	2.26
Paprika		1.43	1.42	2.85
Rosemary			0.61	0.61

Figure 30 : Caractéristiques des épices ajoutées au repas des participants (163)

Les groupes 2 et 4 ont quant à eux été mis dans des conditions de stress après **le repas, sous forme d'un discours à préparer et déclarer devant des « experts »** peu compatissants.

A cause **de l'odeur des épices**, l'essai n'a pas pu être réalisé en aveugle. Cependant, pour ne pas influencer les participants, l'intitulé de l'étude était de **comparer l'effet d'une alimentation épicée à une supplémentation en épices** sous forme de capsules ; ainsi, les groupes 3 et 4 ont reçu en plus de leur alimentation une capsule, qui contenait en réalité un placebo.

A la suite de la prise alimentaire, plusieurs paramètres ont été mesurés : taux de cholestérol total, triglycéridémie, estimation du cholestérol de haute densité, insuline et glucose.

Plusieurs résultats ont été observés :

- La prise alimentaire engendre une augmentation des taux de triglycérides, **d'insuline et de glucose plasmatique.**
- **L'ajout d'épices dans l'alimentation a diminué de façon significative** le taux de triglycérides : réduction de 31% de la triglycéridémie dans le groupe 1, **mais n'a pas montré de diminution significative de l'insuline et du glucose.**
- **Le stress a entraîné une augmentation des taux de glucose et d'insuline.**
- Le stress a annulé **l'effet des épices** : les paramètres du groupe 2 ne sont pas meilleurs que ceux du groupe 4.

Ainsi, il est possible de conclure que les épices jouent un rôle dans la régulation des triglycérides, et que le stress est également un acteur important de modulation des paramètres lipidiques (163).

Pour résumer, cet essai **clinique a permis de montrer qu'indépendamment de tout traitement médicamenteux, une alimentation riche en épices dans un contexte psychologique non soumis au stress permet de réduire certains paramètres lipidiques, et ainsi de prévenir de façon naturelle certains facteurs de risque cardiovasculaire.**

Au vu des **résultats de l'ensemble des études présentées ici, nous pouvons déduire que le gingembre, tout comme d'autres épices, a une action réductrice** sur différents paramètres lipidiques, et principalement sur les triglycérides.

La plupart des études *in vivo* concluent à un effet hypocholestérolémiant, mais les résultats des quelques essais cliniques restent encore mitigés. **Davantage d'investigations sont nécessaires** pour affiner ce résultat.

4.5.2.3 Mécanismes de l'action hypolipémiante du gingembre

Nous venons de voir que le gingembre exerce une action réductrice sur le taux de **certains lipides. Pour aller plus loin dans le mécanisme d'action, l'équipe américaine ayant réalisé l'essai clinique détaillé plus haut a effectué en parallèle une étude *in vitro* afin d'évaluer l'effet des épices sur l'activité de la lipase pancréatique et sur la production de la phospholipase A2.**

Pour rappel, la lipase pancréatique est une enzyme sécrétée par le pancréas, qui **permet de convertir les triglycérides apportés par l'alimentation en mono et diglycérides, ainsi qu'en acides gras. Une activité trop importante de cette enzyme peut conduire à une pancréatite (164).**

La phospholipase A2 est quant à elle une enzyme digestive impliquée dans la régulation de la biosynthèse de médiateurs lipidiques. Elle est notamment **nécessaire à la libération de l'acide arachidonique, un acide gras jouant un rôle dans les phénomènes inflammatoires.**

Il a été montré **que les épices diminuent de façon dose dépendante l'activité de la lipase pancréatique et la production de la phospholipase A2, comme le montre la figure page suivante.**

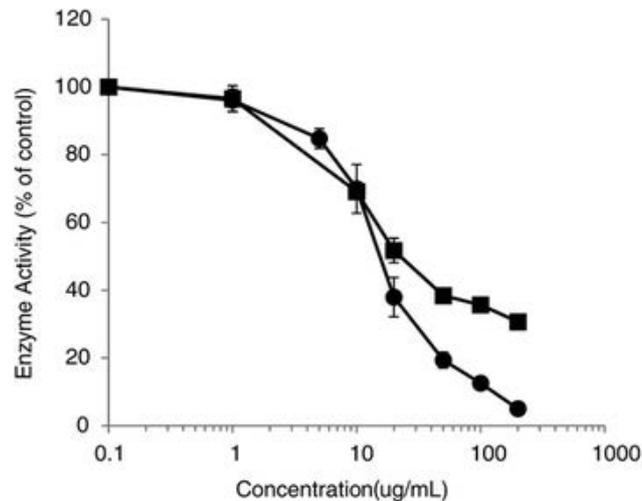


Figure 31 : Inhibition *in vitro* de la lipase pancréatique et de la phospholipase A2 par les épices (163)

La courbe supérieure (symboles carrés) **représente l'activité de la lipase pancréatique**, et celle du bas (symboles ronds) **l'activité de la phospholipase A2**. Parmi les épices testées, la cannelle, le clou de girofle, et le curcuma ont montré **l'effet le plus important** (163).

Ainsi, l'effet régulateur du gingembre sur les médiateurs lipidiques passe par une inhibition de ces deux enzymes. Cette propriété serait due une fois encore à **l'action des composés phénoliques**, présents dans de nombreuses épices.

D'autres études se sont intéressées aux autres actions de ces composés phénoliques.

Ainsi, une équipe indienne **a étudié l'effet des** gingérols sur différents marqueurs enzymatiques du métabolisme des lipides. Les rats cobayes ont reçu soit un régime alimentaire standard, soit un régime enrichi **en lipides jusqu'à ce qu'ils** deviennent obèses.

Plusieurs enzymes ont été dosées dans cette étude, chacune agissant à un niveau différent du métabolisme des lipides, et participant pour certaines à **la synthèse du cholestérol et d'acides gras libres**.

Après avoir reçu 75 mg/kg par jour de gingérols par voie orale pendant 30 jours, il a été observé une diminution significative du poids des rats, des marqueurs inflammatoires, et **de l'ensemble** des marqueurs du métabolisme lipidique.

Ainsi, l'effet hypolipémiant du gingembre passe en partie par une action sur les enzymes lipidiques, grâce aux gingérols (165).

Le gingembre pourrait également agir sur le métabolisme des lipides par un effet **régulateur de l'expression de** certaines protéines de liaison nécessaires à la synthèse ou à la libération des lipides: **un groupe de chercheurs japonais s'est penché sur ce sujet en 2009, via une étude *in vivo*.**

Trois groupes de rats ont été constitués :

- Groupe A : témoin, alimentation standard
- Groupe B : régime enrichi en cholestérol
- Groupe C : régime enrichi en cholestérol et traité par 500 mg de gingembre par jour pendant 12 semaines

A la fin de l'étude et grâce à une méthode d'amplification génique, plusieurs paramètres ont été mesurés :

- Dans le groupe B, on note une **surexpression de l'ARN messenger codant pour plusieurs protéines de liaison d'acides gras. Ce phénomène est responsable d'une hyperlipidémie.**
- **Dans le groupe C, l'expression de l'ARN codant pour la protéine de liaison du rétinol s'avère moindre** celle du groupe B.

Bien que ce résultat reste encore à approfondir, il semblerait que le gingembre **exerce une action sur les gènes codant pour l'expression de certains produits** impliqués dans le métabolisme lipidique (166).

Enfin, les résultats d'une étude réalisée en 2014 rejoignent ceux de l'étude précédente, et apportent de nouveaux éléments de réponse quant au mécanisme d'action de *Zingiber officinale*.

En effet, suite à l'administration d'un extrait de gingembre enrichi en gingérols et en shogaols à des hamsters, il a été montré **d'une part** une diminution dose dépendante du taux de cholestérol plasmatique et du taux de cholestérol hépatique; **et d'autre part** une excrétion accrue de composés de type stérols (tel que le cholestérol), de façon dose dépendante.

Cette **amélioration d'élimination de stérols serait due à la fois à une** régulation de l'expression de l'ARN messenger de certaines protéines du métabolisme lipidique, et à la fois à **une stimulation de l'activité d'une hydroxylase du cholestérol hépatique, qui permet d'initier son catabolisme** (167).

Pour conclure, **bien que de plus amples recherches permettraient d'élucider totalement l'ensemble des mécanismes,** la propriété hypolipémiante du **gingembre s'exprime par des** actions différentes mais complémentaires : une action régulatrice des enzymes du métabolisme lipidique et de certains gènes, **ainsi qu'une stimulation de l'excrétion du cholestérol et des acides biliaires.**

4.5.2.4 Propriété hépatoprotectrice

Comme nous l'avons énoncé au début de ce chapitre, les traitements hypolipémiants conventionnels peuvent être source d'effets indésirables importants, notamment au niveau hépatique.

Pour essayer de limiter ses effets tout en gardant une efficacité sur les paramètres lipidiques, une équipe égyptienne s'est intéressée à l'association de l'atorvastatine et du gingembre, grâce à une étude *in vivo*.

Les rats cobayes ont ici été répartis en plusieurs groupes, résumés dans le tableau XI ci dessous :

Tableau XI : Constitution des groupes lors de l'étude *in vivo* sur l'association du gingembre à l'atorvastatine (168)

Groupe	Gingembre 200mg/kg	Atorvastatine 20mg/kg	Atorvastatine 80mg/kg
1 : témoin			
2	X		
3		X	
4	X	X	
5			X
6	X		X

Après une période de 4 semaines de traitement, il a été montré que, bien que l'atorvastatine entraîne une diminution du taux de cholestérol total, elle induit également des désordres hépatiques.

En effet, il a été observé une augmentation significative des enzymes hépatiques (aminotransférases), du malondialdéhyde hépatique, et de l'oxyde nitrique ; ainsi qu'une diminution des enzymes anti-inflammatoires telles que la superoxyde dismutase et la catalase.

De plus, cette hépatotoxicité est dose-dépendante : ces variations ont été plus marquées dans le groupe 5 que dans le groupe 3.

A l'inverse, dans les groupes 4 et 6, des effets opposés ont été observés : diminution des aminotransférases et du malondialdéhyde, sans pour autant augmenter la cholestérolémie.

Enfin, une recherche histopathologique a montré que l'administration simultanée de gingembre a entraîné une réduction des lésions hépatiques induites par le traitement conventionnel.

Ainsi, grâce à ses actions hypolipémiante et anti-inflammatoire, le gingembre permet de limiter les effets indésirables hépatiques des traitements hypocholestérolémiants conventionnels, tout en maintenant leur efficacité (168).

Une étude similaire a été conduite en 2013, et concernait cette fois l'association du gingembre à l'acétaminophène, c'est à dire le paracétamol.

L'administration d'acétaminophène seul a entraîné chez les rats cobayes des désordres hépatiques, caractérisés par une forte augmentation des enzymes hépatiques, de l'activité de la phosphatase alcaline et de l'arginase, et enfin de la concentration en bilirubine. Une diminution des taux d'albumine et de protéines totales a également été observée.

Chez les rats préalablement traités par du gingembre, l'ensemble des marqueurs enzymatiques hépatiques a diminué, ainsi que la bilirubinémie. De plus, une diminution de la peroxydation lipidique a été observée, via une baisse du malondialdéhyde (169).

Comme lors de l'étude précédente, une recherche histopathologique menée en parallèle a montré une nette amélioration des dommages hépatiques dans le groupe traité par le gingembre, grâce notamment à une réduction des phénomènes de nécrose et de vacuolisation cellulaire.

Par conséquent, une administration simultanée de *Zingiber officinale* à de fortes doses d'acétaminophène permet de réduire l'hépatotoxicité de ce dernier (169).

Les résultats de ces deux études mettent donc en évidence l'action hépatoprotectrice du rhizome de gingembre. L'action inhibitrice de la plante sur les enzymes hépatiques et sur certaines molécules favorisant l'inflammation permet de conclure que le gingembre est un traitement complémentaire intéressant aux traitements conventionnels présentant une hépatotoxicité.

4.5.2.5 Conclusion

L'action hypolipémiante du gingembre, et plus particulièrement son effet sur les triglycérides, combinée à une propriété hépatoprotectrice, font de cette épice un traitement prometteur, aussi bien pour lutter contre les hyperlipidémies, que pour minimiser les effets indésirables hépatiques induits par de nombreux médicaments conventionnels.

4.6 Action antitumorale

4.6.1 Epidémiologie, définition et aspect moléculaire des cancers

De nos jours, les cancers (tous organes atteints confondus) représentent la première cause de mortalité dans les pays développés : 385000 nouveaux cas de cancers ont été estimés en 2015, et 149500 décès ont été recensés.

Le cancer est une pathologie **liée à l'espérance de vie** : en effet, **l'âge constitue le premier facteur de risque d'apparition de cancer** : **l'âge médian de diagnostic est de 68 ans chez l'homme et 67 ans chez la femme.**

Parmi les organes atteints, la prostate est le plus fréquemment touché chez **l'homme, tandis que le cancer du sein est majoritaire chez la femme.** Bien qu'un peu moins fréquent, le cancer du poumon est le plus dangereux. Vient ensuite le cancer colorectal (170).

Un cancer est une tumeur maligne formée par la prolifération **désordonnée d'un tissu ou d'un organe.** Cette définition regroupe différentes notions.

Tout d'abord, le caractère malin d'un cancer signifie que les divers systèmes de contrôle de l'organisme sont incapables de réguler sa croissance et son expansion.

Ensuite, la notion de prolifération signifie que de nouvelles cellules se forment en continu, sans organisation particulière, et au détriment des cellules constitutives des organes atteints.

Enfin, tout tissu ou organe peut être le siège d'apparition d'un cancer : les mécanismes de formation des tumeurs sont identiques quelle que soit la partie du corps touchée.

Cependant, l'évolution d'un cancer est variable selon le tissu d'origine atteint et la localisation de la tumeur. Ainsi, une tumeur au niveau cérébral sera plus vite **détectée qu'une tumeur située dans la cavité abdominale, car la place au niveau du cerveau est réduite** : une augmentation de la pression intracrânienne sera **rapidement diagnostiquée.** A l'inverse, le diagnostic d'un cancer des ovaires est souvent tardif, car la tumeur a de la place pour se développer, sans causer de séquelles dans un premier temps.

D'un point de vue moléculaire, l'apparition d'un cancer résulte de plusieurs étapes, résumées sur le schéma page suivante.

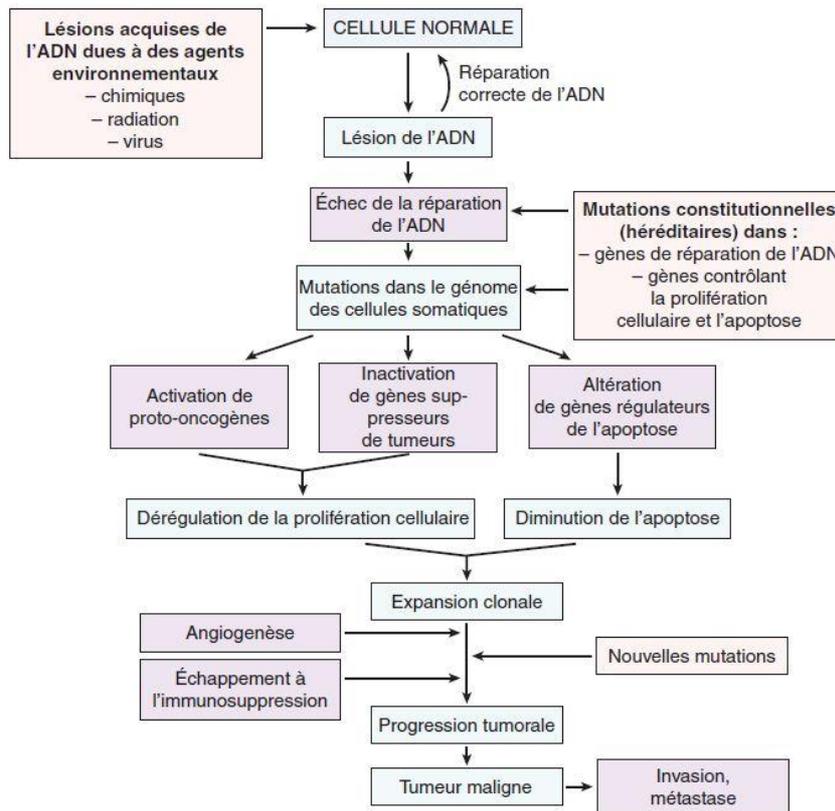


Figure 32 : Aspect moléculaire du processus de cancérogénèse (171)

Le processus de cancérogénèse est long, multifactoriel, et asymptomatique jusqu'à un stade avancé de la maladie.

Les lésions de l'ADN peuvent être héritées, comme dans le cas du cancer du sein, ou acquises par des agents carcinogènes d'origine chimique, physique, hormonale ou virale.

L'accumulation des lésions entraîne des mutations géniques non réparées et qui s'amplifient : les cellules cancéreuses échappent au contrôle des autres cellules, par la stimulation de gènes activateurs de tumeurs (proto-oncogènes) et l'inhibition des gènes suppresseurs de tumeurs, et se répliquent de façon anarchique, indifférenciée et infinie (perte de l'apoptose) (171).

Diverses voies de signalisation cellulaire sont touchées lors de la cancérogénèse :

- **L'activation d'oncogènes se fait grâce à la surproduction** de facteurs de croissance, couplée à une production de récepteurs anormaux. Par exemple, la surexpression de récepteurs de type tyrosine kinase, ou de certains récepteurs transmembranaires appelés HER (Human Epidermal growth factor Receptors) engendre une perturbation des signaux intracellulaires et des facteurs de transcription du génome.

- **L'inactivation des gènes suppresseurs de tumeurs touche** de nombreuses protéines, dont certaines sont **régulatrices du cycle cellulaire**. C'est notamment le cas de la protéine p53, qui intervient en situation physiologique dans le contrôle négatif du cycle cellulaire et dans la réparation de la division de cellules. Une mutation de cette protéine entraîne donc son inactivation, et par conséquent le développement de cellules anormales.

A l'inverse, l'hyperactivation de certaines protéines de type cyclines, les CDK (cyclin dépendant kinases) entraîne également une altération du cycle cellulaire et favorise la prolifération des cellules tumorales.

De plus, afin de nourrir cet afflux massif de nouvelles cellules, de nouveaux vaisseaux se forment : **le phénomène d'angiogénèse alimente l'expansion tumorale**.

S'ajoute à tout ceci une situation inflammatoire, avec la surexpression de médiateurs pro-inflammatoires ayant également une fonction de promoteurs de tumeurs, en particulier le facteur de nécrose tumorale, TNF-alpha (tumor necrosis factor-alpha, dont nous avons déjà parlé précédemment), et plusieurs cytokines.

Au bout d'un certain temps, les cellules cancéreuses **s'échappent** de leur site **d'origine et migrent dans d'autres tissus** via la circulation lymphatique ou sanguine, permettant ainsi le développement de métastases.

Pour résumer, **au moins six étapes** sont nécessaires à l'apparition d'un cancer, symbolisées sur la figure 33 ci dessous :

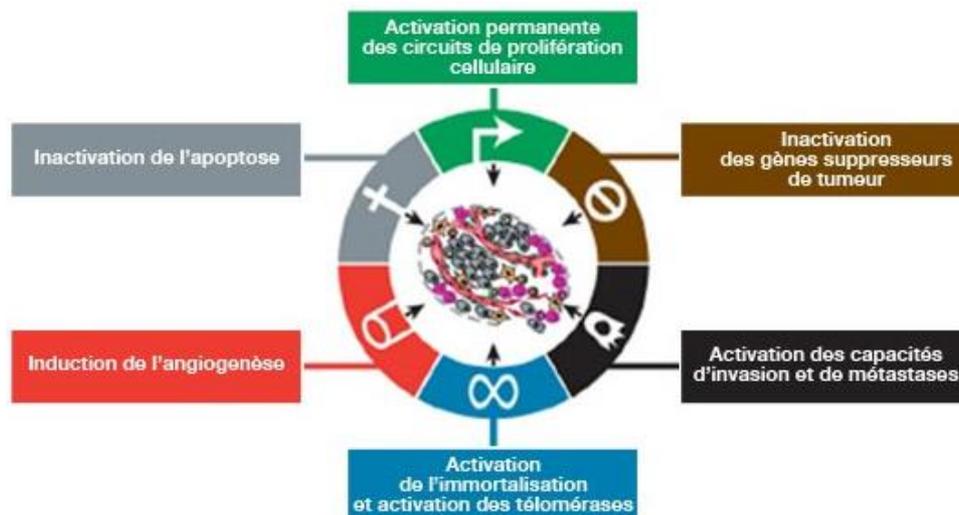


Figure 33: Schéma récapitulatif des étapes du processus de cancérogénèse (172)

4.6.2 Mécanisme d'action anti-carcinogène du gingembre

Le résumé des différentes étapes de la cancérogénèse va nous permettre de mieux comprendre à quels niveaux agit *Zingiber officinale*.

Tout d'abord, l'activité anti-inflammatoire du gingembre a déjà fait ses preuves dans d'autres domaines. Son action au niveau des cellules tumorales est particulièrement importante, car elle permet de bloquer l'angiogénèse et ainsi de limiter l'apparition des métastases.

Une équipe de recherche a constaté cet effet dès 2008. Dans cette étude, cinq groupes de six rats ont été constitués, et ont chacun reçu un régime différent. Le régime administré au groupe 4, nommé CDE (pour cholin-déficient éthionin) était pauvre en choline mais enrichi en éthionine, un composé connu pour favoriser l'apparition de cellules précurseurs de cellules tumorales hépatiques.

Après 8 semaines de traitement, les rats ont été sacrifiés et plusieurs paramètres ont été étudiés : le nombre de nodules cancéreux hépatiques ainsi que leur taille, **l'aspect des hépatocytes, l'expression du facteur anti-apoptotique NF-kappaB (nuclear factor kappa-B) et l'expression du facteur de nécrose tumorale TNF-alpha.**

L'ensemble des résultats est résumé dans le tableau ci dessous :

Tableau XII: Etude **de l'effet anti-inflammatoire et anticancéreux** du gingembre sur le cancer du foie chez des rats (173)

Groupe	1	2	3	4	5
Régime	Normal	Huile d'olive	Extrait de gingembre à 100 mg/kg	Régime CDE	Extrait de gingembre + régime CDE
Nombre de rats avec une tumeur	0	0	0	6	1
Incidence de la tumeur (en %)	0	0	0	100	17
Taille de la tumeur (en cm)	0	0	0	1	0,1
Expression du NF-kappaB (en %)	0	0	0	88,3	32,4
Expression du TNF-alpha (En %)	0	0	0	83,3	7,9

Ces résultats montrent clairement que **l'administration de *Zingiber officinale*** a un impact direct sur la tumeur, aussi bien sur son apparition que sur sa croissance. De plus, il **est capable de bloquer l'expression du facteur anti-apoptotique NF-kappaB**, ainsi que celle du facteur de nécrose tumorale TNF-alpha.

Or, le TNF-alpha est un précurseur du NF-kappaB. **L'inhibition du facteur anti-apoptotique** est donc la conséquence du blocage du son précurseur par le gingembre.

Ce phénomène a pour effet de réactiver le processus d'apoptose, et ainsi de bloquer la croissance tumorale ainsi que la formation des métastases.

Il semblerait que cet effet soit dû à la présence du 6-shogaol et du 6-paradol (173).

Il avait déjà été démontré que le 6-paradol, de structure de type vanilloïde tout comme les gingérols et les shogaols, possède une action inhibitrice sur les **cellules tumorales et sur la synthèse d'ADN dans le cas de leucémies myéloïdes** (174).

D'autres éléments du mode d'action pro-apoptotique du gingembre ont été démontrés dès 2007, par une équipe de chercheurs indiens.

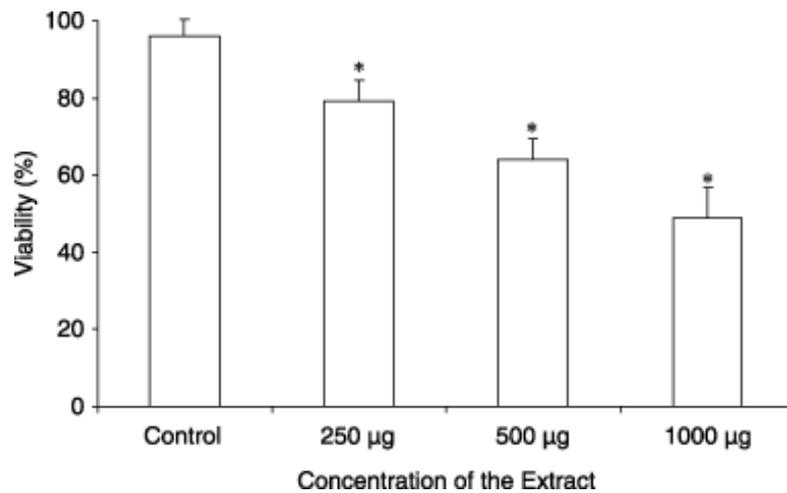
Dans une étude *in vitro*, **des cellules tumorales d'origine humaine (nommées Hep-2) ont été utilisées, sur lesquelles des méthodes d'immunofluorescence ont été appliquées.**

L'étude s'est principalement intéressée à la viabilité des cellules, l'aspect de leur noyau et la quantité de leurs composants nucléaires, ainsi qu'à la production d'espèces réactives de l'oxygène.

L'extrait de gingembre a été réalisé à partir de poudre de gingembre diluée dans une solution saline. Différentes doses ont été testées dans l'étude, ce qui a permis de constituer quatre groupe de cellules : un groupe non traité, et trois groupes traités respectivement avec 250 microgrammes/mL, 500 microgrammes/mL et 1000 microgrammes/mL d'extrait.

Il a été constaté que :

- Le gingembre a un effet cytotoxique sur les cellules tumorales, de façon dose dépendante, comme le montre le graphique page suivante:



*P<0,0001

Figure 34 : Etude de la viabilité de cellules Hep-2 en fonction de la concentration d'extrait de gingembre administrée (175)

- La cytotoxicité est bien visible au niveau du nombre de cellules et de leur aspect (arrondissement des cellules et perte de contact entre elles), ainsi **qu'au niveau nucléaire** : une condensation de la chromatine et une fragmentation du noyau ont été constatées, ce qui est caractéristique de cellules en apoptose.

Ce phénomène s'explique par une action inhibitrice du gingembre sur les composants nucléaires des cellules, à savoir la quantité d'ADN, d'ARN et de protéines. La concentration médiane inhibitrice a été déterminée à 900 microgrammes/mL.

L'image ci dessous montre bien le changement d'aspect des noyaux des cellules tumorales:

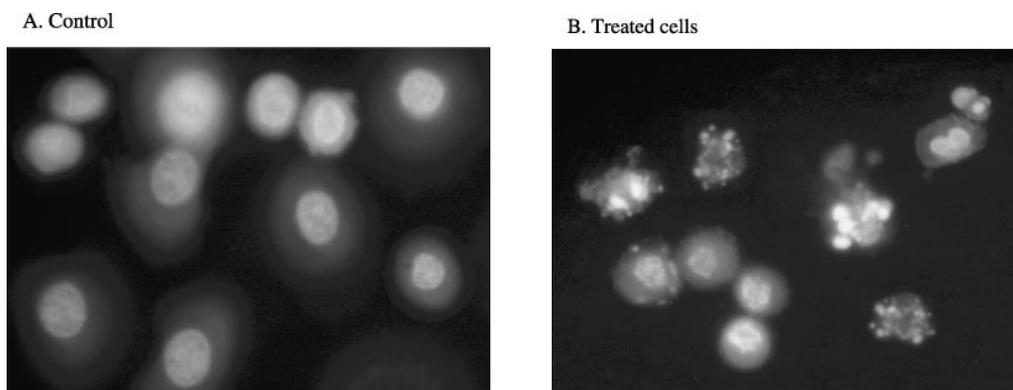


Figure 35 : Etude de l'effet de l'administration d'extrait de gingembre sur des noyaux de cellules Hep-2 (175)

- La quantité de nitrate et de glutathion a diminué dans les trois groupes traités, tandis que la quantité **d'ions superoxyde a augmenté**.
La production de radicaux libres (ions superoxydes) combinée à la réduction de molécules anti-oxydantes (nitrate et glutathion) crée un état favorisant le stress oxydant dans les cellules tumorales, et participe donc à **l'activité pro-apoptotique** du gingembre.
- **Tout comme pour de nombreuses études, l'effet cytotoxique** du gingembre est du à la présence de composés terpéniques : ici, du clavatul et du géranol ont été identifiés.

Pour résumer cette étude, le gingembre présente bien une action cytotoxique sur les cellules Hep-2, **par une stimulation des espèces réactives de l'oxygène**. Le stress oxydatif qui en découle entraîne une altération du noyau des cellules tumorales, et une perte de leur composants : **le processus d'apoptose est réactivé** (175).

Le 6-gingérol, composé majoritaire du rhizome de gingembre, est lui aussi **impliqué dans le processus d'apoptose** : selon une étude de 2003 utilisant des cellules leucémiques (nommées HL-60), **il influe sur la production d'espèces réactives de l'oxygène d'une part, et inhibe l'expression** des protéines Bcl-2 **d'autre part**.

Or, la surexpression de ces protéines joue **un rôle primordial dans l'immortalité** des cellules tumorales. Par conséquent, leur inhibition entraîne la reprise de **l'apoptose** (176).

Le mode d'action du 6-gingérol a été approfondi en 2015 par une étude *in vitro* sur des cellules infectées par le papillomavirus humain (HPV), et *in vivo* sur des souris infectées par le même virus.

Plusieurs résultats ont été constatés.

Tout d'abord, le 6-gingérol est capable d'inhiber la prolifération et d'induire l'apoptose des cellules tumorales, de façon dose dépendante et temps dépendant : ainsi, un effet est observé à partir d'une concentration de 50 micromoles/L et après 24 heures de traitement.

A l'inverse, l'administration de gingembre n'a eu aucun effet sur les cellules saines.

Le graphique ci dessous montre l'effet du 6-gingérol sur trois lignées de cellules tumorales :

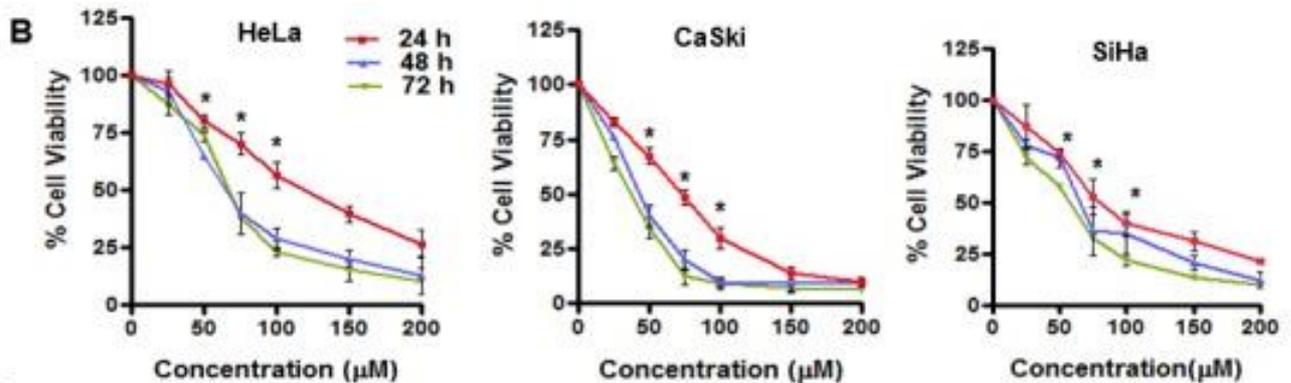


Figure 36 : Etude de l'effet de concentrations croissantes de 6-gingérol sur trois lignées tumorales (177)

Pour comprendre la façon dont agit le 6-gingérol, les chercheurs se sont intéressés à plusieurs paramètres impliqués dans l'immortalité cellulaire, notamment la protéine p53 et le protéasome.

Le protéasome est un assemblage complexe de molécules responsables de la dégradation de protéines, dont la protéine p53, et qui est hyperactif dans les cancers.

Il a été montré que le 6-gingérol réactive la protéine p53 qui, comme nous l'avons vu plus haut, permet de protéger le génome contre les oncogènes. Cette réactivation est possible grâce à une amélioration de sa transcription nucléaire, et semble liée à l'augmentation d'une autre cible, la protéine p21 (177).

Il est probable que la réactivation de la protéine p53 soit la conséquence de l'inhibition du protéasome : il a en effet été démontré que le 6-gingérol a un effet identique à celui du Bortezomib, un médicament inhibiteur du protéasome. Il semblerait également que le mécanisme d'action soit le même, à savoir une inhibition compétitive par liaison sur la sous-unité 5-béta du complexe protéique. Pour aller encore plus loin dans l'approche moléculaire du mécanisme, il a été prouvé que la cible du 6-gingérol est la chymotrypsine, une protéine constitutive du protéasome (177).

Pour résumer, l'effet antitumoral du 6-gingérol est en partie dû à une action inhibitrice du protéasome grâce à un blocage de l'activité de la chymotrypsine, et ayant pour conséquence une réactivation de la protéine p53 protectrice du génome.

Une autre partie du mode d'action réside dans la **génération d'espèces réactives de l'oxygène**. Ces molécules agissent à deux niveaux : d'une part, elles permettent de maintenir un taux optimal de protéine p53, et d'autre part, elles bloquent l'action de la cycline B1, une molécule indispensable à la réplication des cellules cancéreuses.

La combinaison de ces deux actions entraîne des dommages irréversibles de l'ADN tumoral, qui à terme induisent l'arrêt de la prolifération et l'apoptose des cellules du papillomavirus humain.

Il est donc possible de résumer les effets du 6-gingérol sur les cellules malignes du papillomavirus humain selon le schéma ci dessous :

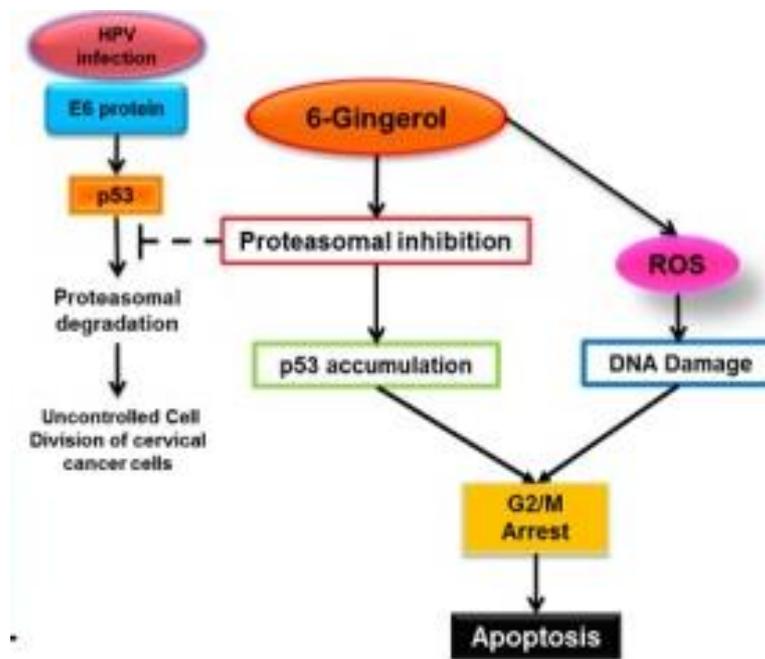


Figure 37 : Schéma récapitulatif des effets du 6-gingérol sur le papillomavirus humain (177)

L'ensemble de ces résultats a ensuite été confirmé *in vivo*, après avoir inoculé des cellules tumorales à des souris.

Enfin, pour prouver l'importance du gingembre dans le traitement des cancers, une partie de l'étude s'est intéressée à l'effet synergique du 6-gingérol avec le cisplatine.

Le cisplatine est un traitement anticancéreux classique, de la famille des agents alkylants : sa liaison avec l'ADN tumoral entraîne des dommages responsables de l'arrêt de la réplication des cellules cancéreuses. Cependant, de fortes doses de cisplatine sont nécessaires pour que le traitement soit efficace, et les effets indésirables sont nombreux.

Il a été constaté que le 6-gingérol potentialise l'effet du cisplatine : en effet, une concentration de 50 micromoles/L de 6-gingérol sensibilise les cellules tumorales à seulement 2,5 micromoles/L de cisplatine, et la quantité d'espèces réactives de l'oxygène est significativement augmentée lors de l'association des deux produits. Les lésions de l'ADN tumoral sont elles aussi plus nombreuses, avec à la clé une accumulation des cellules cancéreuses à un certain stade de réplication, caractéristique de son inhibition.

L'effet pro-apoptotique qui en résulte est donc décuplé lors de l'association du 6-gingérol au cisplatine, comme le montre le graphique ci dessous :

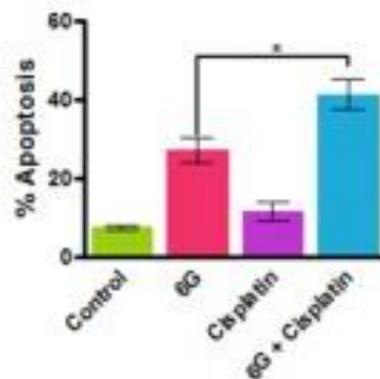


Figure 38 : Effet apoptotique du 6-gingérol, combiné ou non au cisplatine (177)

Ainsi, cette étude a confirmé l'effet pro-apoptotique du gingembre grâce à l'action inhibitrice du 6-gingérol sur le protéasome du papillomavirus humain et à la production d'espèces réactives de l'oxygène. De plus, des résultats encourageants ont été trouvés concernant l'association du gingembre au cisplatine.

Zingiber officinale constitue par conséquent un traitement anticancéreux potentiel et sans toxicité particulière, contrairement aux traitements classiques (177).

Un autre versant de l'action cytotoxique du gingembre pourrait résider dans un blocage de l'angiogénèse tumorale. En effet, en 2005, une équipe coréenne a démontré *in vitro* que le 6-gingérol est capable d'inhiber le facteur de croissance de l'endothélium vasculaire (le VEGF) responsable de la prolifération de nouvelles cellules endothéliales. Il bloque ainsi la formation de nouveaux vaisseaux et l'irrigation des cellules cancéreuses.

In vivo, ce résultat s'est observé par une diminution du nombre de métastases pulmonaires chez des souris auxquelles des cellules de mélanome avaient été injectées (178).

Pour conclure, *Zingiber officinale* possède une réelle action cytotoxique sur les cellules tumorales, en agissant principalement comme agent pro-apoptotique, grâce à des voies différentes :

- Inhibition du facteur de nécrose tumorale, du facteur anti-apoptotique NF-kappaB et de certaines protéines anti-apoptotiques telle que Bcl-2
- Inhibition du protéasome, induisant une réactivation de la protéine p53 protectrice du génome
- **Production d'espèces réactives de l'oxygène à l'origine d'altérations de l'ADN tumoral**

La restauration de l'apoptose induite par les composés phénoliques de la plante, 6-gingérol en tête, serait couplée à un effet anti-angiogénique.

Enfin, le gingembre a également une action synergique avec les traitements anticancéreux conventionnels. Cette notion est primordiale car elle permet **d'avoir recours à des doses moindres de cytotoxiques classiques et ainsi de diminuer la toxicité des traitements.**

La mise en place de protocoles associant les deux types de thérapies représenterait une grande avancée dans la prise en charge des cancers et **notamment sur le maintien d'une bonne qualité de vie des patients.**

La réalisation d'essais cliniques reste cependant indispensable à la reconnaissance et à la diffusion de cette propriété.

4.7 Le mythe de la plante aphrodisiaque

Pour beaucoup, le gingembre est la plante aphrodisiaque par excellence !

Dans de nombreuses civilisations, le rhizome de gingembre est réputé pour son pouvoir stimulant, et booster de libido.

Il est très souvent utilisé dans la cuisine traditionnelle, notamment africaine : **dans les rites africains, les jeunes femmes sont sensibilisées à l'importance d'incorporer des herbes et plantes aphrodisiaques** dans leurs recettes (179).

Pourtant, contrairement aux croyances et idées **reçues, il n'existe pas de preuves scientifiques tangibles confirmant l'effet du gingembre sur la libido**. Plusieurs **études se sont intéressées à l'effet de diverses plantes** et herbes sur le désir et les performances sexuelles : bien que le gingembre y soit cité, il ne figure pas parmi les plantes les plus actives.

Quelques hypothèses peuvent cependant être émises quant au mécanisme **d'action supposé du gingembre**.

D'une part, grâce à sa saveur piquante et à la sensation de chaleur que procure sa dégustation, le gingembre pourrait augmenter la température corporelle et ainsi avoir un effet stimulant et propice au désir. Cet effet tonique serait donc **plutôt d'ordre psychologique** que réellement physique.

D'autre part, nous avons vu précédemment que le gingembre favorise la production d'oxyde nitrique NO. Or cette substance entre en jeu dans le phénomène de vasodilatation.

Le gingembre pourrait donc avoir un effet indirect ayant pour conséquence une dilatation des vaisseaux et donc une augmentation du flux sanguin au niveau des parties génitales (180).

De plus, des chercheurs Camerounais ont observé une action androgénique de *Zingiber officinale*, grâce à une étude *in vivo* sur des rats.

Après un traitement de 8 jours par administration de 600 mg/kg d'extrait aqueux de rhizome de gingembre, il a été noté une augmentation du poids des testicules **ainsi qu'une élévation du taux de testostérone**, hormone androgénique stimulant la spermatogénèse **et la synthèse d'oxyde nitrique** (181).

Pour conclure, l'effet aphrodisiaque de *Zingiber officinale* repose davantage sur la transmission de croyances que sur la preuve d'une efficacité scientifique !

Conclusion

En s'intéressant de près au gingembre, ce travail nous a permis de mieux connaître cette plante millénaire et de mettre en lumière de nombreuses propriétés et indications.

L'intérêt apporté à la caractérisation des composés chimiques de *Zingiber officinale* et de leurs effets a apporté une preuve scientifique à un emploi **jusqu'alors plutôt** confidentiel en Occident, bien que faisant partie du quotidien **des civilisations d'Orient depuis la nuit des temps**.

En effet, nous avons vu que les composés phénoliques **de l'oléorésine, gingérols** et shogaols en tête, ont une action pharmacologique dans de nombreux domaines. Les **composés sesquiterpéniques** de l'huile essentielle sont aussi **source d'intérêt**.

Si les effets antinauséux et digestifs sont désormais reconnus et **font l'objet d'indications de plusieurs compléments alimentaires, d'autres actions**, notamment antidiabétique et hypolipémiante, restent encore méconnues mais **mériteraient d'être davantage exploitées**.

Les actions antioxydante et anti-inflammatoire sont également non négligeables, ce qui fait du gingembre un traitement alternatif efficace et sûr aux traitements classiques, tout comme plusieurs autres plantes et épices.

Enfin, nous avons pu remarquer que le pouvoir stimulant et aphrodisiaque n'est pas aussi flagrant que le veut la réputation et la renommée de *Zingiber officinale* : comparativement aux autres propriétés, aucune étude confirme l'effet booster de libido tant attendu.

De plus amples investigations et davantage d'essais cliniques sont dans tous les cas nécessaires pour valider et développer l'ensemble des propriétés présentées dans ce travail.

Bien que de plus amples investigations et davantage d'essais cliniques soient nécessaires pour valider et développer l'ensemble des propriétés présentées dans ce travail, l'innocuité de cette épice permet de l'employer sans crainte, notamment chez les enfants et les femmes enceintes.

Bibliographie

1. Pinson C. Curcuma et gingembre – un concentré de bienfaits pour votre santé et votre beauté. Eyrolles Ed. 2012. 169p.
2. Confucius. Les entretiens de Confucius. FV Ed. 2016. 140p.
3. **Pline l’Ancien, histoire naturelle, livre douze. Remacle.** (En ligne) disponible sur : <http://remacle.org/bloodwolf/erudits/plineancien/livre12.htm> (page consultée le 13/06/2016)
4. **Toil’d’épices.** Histoire du gingembre. (En ligne) disponible sur : http://www.toildepices.com/wiki/index.php?title=Histoire_du_gingembre (page consultée le 13/06/2016)
5. Levacher de la Feutrie. **L’école de Salerne, ou L’art de conserver la santé.** Segaud. 1779. 408p.
6. Botineau M. Botanique systématique et appliquée des plantes à fleurs. Lavoisier Ed. 2010. 1403 p.
7. Alpinia purpurata. Wikipédia. (En ligne) disponible sur : https://fr.wikipedia.org/wiki/Alpinia_purpurata (page consultée le 14/06/2016)
8. **Gernot Katzer’s Spice Pages.** Ginger (*Zingiber officinale* Rosc). (En ligne) disponible sur : http://gernot-katzers-spice-pages.com/engl/Zing_off.html (page consultée le 15/06/2016)
9. Euring A. Le gingembre – Plante médicinale et plante à épices (En ligne) disponible sur : abergo1.e-monsite.com/medias/files/ginger1.doc (page consultée le 17/06/2016)
10. Angiosperm Phylogeny Website. Zingibérales. (En ligne) disponible sur : <http://www.mobot.org/mobot/research/apweb/orders/zingiberalesweb.htm> (page consultée le 16/06/2016)
11. Pinson C. Curcuma et gingembre – un concentré de bienfaits pour votre santé et votre beauté. Eyrolles Ed. 2012. pp 18-20.

12. **Société française d'ethnopharmacologie.** *Zingiber officinale* Roscoe. (En ligne) disponible sur : http://www.ethnopharmacologia.org/recherche-dans-prelude/?plant_id=13270 (page consultée le 15/06/2016)
13. Oreka jardinage. Gingembre : savoir planter, tailler, entretenir. (En ligne) disponible sur : <https://jardinage.ooreka.fr/plante/voir/134/gingembre> (page consultée le 15/06/2016)
14. Faivre Cl., Lejeune R., Staub H., Goetz P. *Zingiber officinale* Roscoe. Phytothérapie – Monographie médicalisée, 2006, volume 4. pp 99-102.
15. Tropical biodiversity. Ginger - *Zingiber officinale*. (En ligne) disponible sur : <http://blogs.reading.ac.uk/tropical-biodiversity/2012/07/ginger/> (page consultée le 15/06/2016)
16. Febvre J-E. Monocotylédones (En ligne) disponible sur : <http://j-e.febvre.pagesperso-orange.fr/systematique/monocotyledones/monocotyledones.pdf> (page consultée le 16/06/2016)
17. Guide Phytosanté. Description du gingembre. (En ligne) disponible sur : <http://www.guide-phytosante.org/aphrodisiaques/gingembre/gingembre-description.html> (page consultée le 17/06/2016)
18. ANSM (Agence Nationale de la Sécurité du Médicament). Pharmacopée française 1989 de *Zingiber officinale*.
19. American Herbal Products Association. *Zingiber officinale* (rhizome). (En ligne) disponible sur : [http://www.botanicalauthentication.org/index.php/Zingiber_officinale_\(rhizome\)](http://www.botanicalauthentication.org/index.php/Zingiber_officinale_(rhizome)) (page consultée le 17/06/2016)
20. Bruneton J. Phytothérapie : **les données de l'évaluation.** Lavoisier Ed. 2012. p 200.
21. Cuisine-Japon. Gari Shoga, gingembre mariné du Japon. (En ligne) disponible sur : <http://www.cuisine-japon.fr/gari-gingembre-marine-qui-accompagne-les-sushi/> (page consultée le 21/06/2016)
22. Cuisine africaine. Jus de gingembre et ses bienfaits. (En ligne) disponible sur : <http://www.recettesafricaine.com/jus-de-gingembre.html> (page consultée le 05/08/2016)

23. Gingembre-biologique. Différentes formes de gingembre. (En ligne) disponible sur : <http://www.gingembre.biologique.bio/category/histoire-origines/> (page consultée le 05/08/2016)
24. Yin et Yang. Wikipédia (En ligne) disponible sur : https://fr.wikipedia.org/wiki/Yin_et_yang (page consultée le 06/08/2016)
25. Weici T. Handbook of chinese medicinal plants. Volume 2. Wiley-VCH Ed. Weinheim. 2011. 1282 p.
26. Ayurveda en France. **Principes de l'Ayurveda.** (En ligne) disponible sur : <http://www.ayurveda-france.org/praticiens/Les-trois-principes-d-energie.html> (page consultée le 06/08/2016)
27. Ayurveda en France. Utilisation du gingembre en Ayurveda. (En ligne) disponible sur : <http://www.ayurveda-france.org/praticiens/Le-gingembre.html> (page consultée le 06/08/2016)
28. **ANSES (Agence nationale de sécurité sanitaire de l'alimentation, de l'environnement et du travail).** Définition des compléments alimentaires. (En ligne) disponible sur : <https://www.anses.fr/fr/content/que-sont-les-compléments-alimentaires> (page consultée le 06/08/2016)
29. Arkopharma. Arkogélules Gingembre. (En ligne) disponible sur : <http://www.arkopharma.fr/produits/.../arkogelules-gingembre.html#.V62Uf2XNi4A> (page consultée le 06/08/2016)
30. Naturactive. Naturactive Gingembre. (En ligne) disponible sur : <http://www.naturactive.fr/nos-produits/naturactive-gelules/naturactive-gingembre> (page consultée le 06/08/2016)
31. Pileje. Phytostandard Gingembre. (En ligne) disponible sur : <http://www.commander-pileje.fr/phytostandard-gingembre-20-gelules.html/> (page consultée le 06/08/2016)
32. Fenioux. Gingembre (*Zingiber officinale*). (En ligne) disponible sur : <http://www.laboratoires-fenioux.com/gingembre-zingiber-officinale-G299/fr> (page consultée le 06/08/2016)
33. Nutergia. Ergypar. (En ligne) disponible sur : http://www.nutergia.com/complement-alimentaire/fr/produits-nutergia/vos-besoins/equilibre-digestif/nutergia-ergypar_BQ.php (page consultée le 14/08/2016)

34. Fleurance nature. Concentré Tonus Bio. (En ligne) disponible sur : <http://www.fleurancenature.fr/concentre-tonus-bio.html> (page consultée le 14/08/2016)
35. Yves Ponroy. Ampoules gingembre-guarana-ginseng. (En ligne) disponible sur <https://www.ponroy.com/produit/homme/tonus-sexuel/ampoules-de-gingembre-ginseng-guarana> (page consultée le 14/08/2016)
36. Vitalya. Inflakin- 3C pharma. (En ligne) disponible sur : <http://www.vitalya.fr/inflakin-p-5180.html> (page consultée le 14/08/2016)
37. Bruneton J. Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. 4^{ème} édition. Lavoisier Ed. 2009. p 350.
38. WHO (World Health Organization). Rhizoma Zingiberis. (En ligne) disponible sur : <http://apps.who.int/medicinedocs/en/d/Js2200e/30.html> (pages consultée le 16/08/2016)
39. Escop. The Scientific Foundation for Herbal Medicinal Products. 2^{ème} Edition. Thieme Ed. 2009. 306 p.
40. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie. Acide oléique – les lipides. (En ligne) disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/SGLbioch/POLY.Chp.2.html> (page consultée le 24/08/2016)
41. **Cazzola C, Doublet C. Mise au point d'une technique de séparation et de quantification des composés présents dans une huile essentielle.** Institut National des Sciences Appliquées (INSA). Rouen. 2015. 69p.
42. Aroma Zone. Huile essentielle de gingembre. (En ligne) disponible sur : http://www.doc-developpement-durable.org/file/Huiles-essentielles/FICHES_PLANTES&HUILES/Gingembre/Huile%20essentielle%20de%20Gingembre.pdf (page consultée le 24/08/2016)
43. . **Aprifel (Agence pour la recherche est l'information en fruits et légumes).** Fiche nutritionnelle gingembre (En ligne) disponible sur : <http://www.aprifel.com/fiche-nutri-produit-gingembre,51.html> (page consultée le 24/08/2016)
44. CNRTL (Centre National des Ressources Textuelles et Lexicales) . Sesquiterpène. (En ligne) disponible sur : <http://cnrtl.fr/definition/sesquiterpene> (page consultée le 25/08/2016)

45. TCI America. Terpènes. (En ligne) disponible sur : http://www.tcichemicals.com/eshop/en/us/category_index/00306/ (page consultée le 25/08/2016)
46. Cyberlipid. Sesquiterpènes. (En ligne) disponible sur : <http://www.cyberlipid.org/simple/simp00042.htm> (page consultée le 25/08/2016)
47. Les familles biochimiques : les monoterpènes et les sesquiterpènes. Les litsées citronnées (En ligne) disponible sur : <https://leslitseescitronnees.com/2011/04/07/les-familles-biochimiques-les-monoterpenes-et-sesquiterpenes/> (page consultée le 27/08/2016)
48. Pinson C. Curcuma et gingembre – un concentré de bienfaits pour votre santé et votre beauté. Eyrolles Ed. 2012. p 35.
49. **L'Assurance Maladie. Mal des transports.** (En ligne) disponible sur : <http://www.ameli-sante.fr/mal-des-transports/mal-des-transports-definition-symptomes-et-causes.html> (page consultée le 30/08/2016)
50. **L'Assurance Maladie. Mal des transports.** (En ligne) disponible sur : <http://www.ameli-sante.fr/mal-des-transports/comment-traiter-le-mal-des-transports.html> (page consultée le 30/08/2016)
51. Germosen-Robineau L. Pharmacopée caribéenne. 1ere édition. Désormeaux Ed. Fort-de-France. 1999. 493p
52. Etre enceinte. Les nausées de la grossesse. (En ligne) disponible sur : <http://www.etreenceinte.com/mon-mag/article/gros-plan-les-nausees-de-la-grossesse> (page consultée le 01/09/2016)
53. Saberi F, Sadat Z, Abedzadeh-Kalahroudi M, Taebi M. Effect of ginger on relieving nausea and vomiting in pregnancy: a randomized, placebo-controlled trial. Nurs Midwifery Studies. 2014, 3 (1).
54. Basirat Z et al. The Effect of Giner Biscuit on Nausea and Vomiting in Early Pregnancy. Acta Medica Iranica. Vol 47. No1. 2009. pp 52-56.
55. Rhodes Index Assessment Tool. Her Foundation (En ligne) disponible sur : <http://www.helper.org/health-professionals/diagnosis-assessment/rhodes-index.php> (page consultée le 03/09/2016)
56. Viljoen E, Visser J, Koen N, Musekiwa A. A systematic review and meta-analysis of the effect and safety of ginger in the treatment of pregnancy-associated nausea and vomiting. Nutrition Journal. 2013, pp 13-20.

57. Thomson M, Corbin R, Leung L. Effects of ginger for nausea and vomiting in early pregnancy: a meta-analysis. *Journal of the American Board of Family Medicine*. 2014, 27 (1), pp 115-122.
58. Ding M, Leach M, Bradley H. The effectiveness and safety of ginger for pregnancy-induced nausea and vomiting: a systematic review. *Woman and Birth*. 2013, 26 (1), pp 26-30.
59. Haji Seid Javadi E, Salehi F, Mashrabi O. Comparing the effectiveness of vitamin b6 and ginger in treatment of pregnancy-induced nausea and vomiting. *Obstetrics and Gynecology International*. 2013.
60. Giacosa A, Morazzoni P, Bombardelli E, Riva A, Bianchi Porro G, Rondanelli M. Can nausea and vomiting be treated with ginger extract. *European Review of Medical and Pharmacological Science*. 2015, 19 (7), pp 1291-1296.
61. **Nausées. Les médicaments au service de l'humanité (En ligne) disponible** sur : http://www.medicinesformankind.eu/upload/pdf/F_nausea.pdf (page consultée le 04/09/2016)
62. Référentiels inter-régionaux en soins oncologiques de support. Prise en charge des nausées et vomissements chimio-induits. (En ligne) disponible sur : http://www.afsos.org/IMG/pdf/Nausees_VCI_MAJ_2013_2_.pdf (page consultée le 06/09/2016)
63. Mednet. Prévention et traitement des nausées et vomissements chimio-induits. (En ligne) disponible sur : <http://www.mednet.ca/fr/report/prvention-et-traitement-des-nauses-et-vomissemen.html> (page consultée le 06/09/2016)
64. Pharmaétudes. Anticancéreux. (En ligne) disponible sur : <http://www.pharmaetudes.com/ressources/cours%20internat/section5/42-anticancereux.pdf> (page consultée le 06/09/2016)
65. John Libbey Eurotext. Physiopathologie des vomissements en chimiothérapie oncologique. 1997, 3 (2).
66. Oncoprof. Mécanisme des vomissements induits par la chimiothérapie. (En ligne) disponible sur : http://www.oncoprof.net/Generale2000/g09_Chimiotherapie/Complements/g09_comp62.php (page consultée le 06/09/2016)

67. Marx W, Ried K, McCarthy AL, Vitetta L, Sali A, McKavanagh D, Isenring E. Ginger-Mechanism of Action in Chemotherapy-induced Nausea and Vomiting: A Review. *Critical Review in Food Science and Nutrition*. 2015, 7.
68. Jin Z, Lee G, Kim S, Park CS, Park YS, Jin YH. Ginger and its pungent constituents non-competitively inhibit serotonin currents on visceral afferent neurons. *The Korean Journal of Physiology and Pharmacology*. 2014, 18 (2), pp 149-153.
69. Arslan M, Ozdemir L. Oral intake of ginger for chemotherapy-induced nausea and vomiting among women with breast cancer. *Clinical Journal of Oncology Nursing*. 2015, 19 (5), pp 92-97.
70. Ryan JL, Heckler CE, Roscoe JA, Dakhil SR, Kirshner J, Flynn PJ, Hickok JT, Morrow GR. Ginger (*Zingiber officinale*) reduces acute chemotherapy-induced nausea: a URCC CCOP study of 576 patients. *Support Care Cancer*. 2012, 20 (7), pp 1479-1489.
71. Zick SM, Ruffin MT, Lee J, Normolle DP, Siden R, Alrawi S, Brenner DE. Phase II trial of encapsulated ginger as a treatment for chemotherapy-induced nausea and vomiting. *Support Care Cancer*. 2009, 17 (5), pp 563-572.
72. Nausées et vomissements postopératoires en ambulatoire : tolérance zéro. Mapar (En ligne) disponible sur : <http://www.mapar.org/article/pdf/1064/Nausées%20et%20vomissements%20postopératoires%20en%20ambulatoire%20:%20tolérance%20zéro%20?.pdf> (page consultée le 10/09/2016)
73. Boufferache K. Risque de survenue des nausées et vomissements postopératoires : étude pilote « rémifentanil versus sufentanil ». *Mémoire d'anesthésie-réanimation*. Paris : Université de Paris, 2009, 33p.
74. Kalava A, Darji SJ, Kalstein A, Yarmush JM, SchianodiCola J, Weinberg J. Efficacy of ginger on intraoperative and postoperative nausea and vomiting in elective cesarean section patients. *European Journal of Obstetrics and Gynecology and Reproductive Biology*. 2013, 169 (2), pp 184-188.
75. Montazeri AS, Hamidzadeh A, Raei M, Mohammadiun M, Montazeri AS, Mirshahi R, Rohani H. Evaluation of Oral Ginger Efficacy against Postoperative Nausea and Vomiting: A Randomized, Double - Blinded Clinical Trial. *Iranian Red Crescent Medical Journal*. 2013, 15 (12).

76. Mandal P, Das A, Majumdar S, Bhattacharyya T, Mitra T, Kundu R. The efficacy of ginger added to ondansetron for preventing postoperative nausea and vomiting in ambulatory surgery. *Pharmacognosy Research*. 2014, 6 (1), pp 52-57.
77. Mamaghani A, Maham M, Dalir-Naghadeh B. Effects of ginger extract on smooth muscle activity of sheep reticulum and rumen. *Veterinary Research Forum*. 2013, 4 (2), pp 91-97.
78. Riyazi A, Hensel A, Bauer K, Geissler N, Schaaf S, Verspohl EJ. The effect of the volatile oil from ginger rhizomes (*Zingiber officinale*), its fractions and isolated compounds on the 5-HT₃ receptor complex and the serotonergic system of the rat ileum. *Planta medica*. 2007, 73 (4), pp 355-362.
79. **Ulçère gastroduodéal. L'assurance maladie (En ligne) disponible sur :** <http://www.ameli-sante.fr/ulcere-gastroduodenal/lulcere-gastroduodenal-definition-et-causes.html> (page consultée le 13/09/2016)
80. Haniadka R, Saldanha E, Sunita V, Palatty PL, Fayad R, Baliga MS. A review of the gastroprotective effects of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe). *Food and Function*. 2013, 4 (6), pp 845-855.
81. Zaghlool SS, Shehata BA, Abo-Seif AA, Abd El-Latif HA. Protective effects of ginger and marshmallow extracts on indomethacin-induced peptic ulcer in rats. 2015, 6 (2), pp 421-428.
82. Duke J. *Crc Handbook of Medicinal Spices*. 1ere Edition. CRC Press LLC Ed. Boca Raton. 2003. 345p
83. **GEFH (Groupe d'Etudes Français des Helicobacter). Informations sur *Helicobacter pylori* (En ligne) disponible sur :** <http://www.helicobacter.fr/index.php/informations-sur-helicobacter-pylori/quest-ce-que-cest> (page consultée le 13/09/2016)
84. Mediscope. Infection à *Helicobacter pylori* (En ligne) disponible sur : http://santeweb.ch/santeweb/Maladies/khb.php?Infection_Helicobacter_pylori&khb_Ing_id=2&khb_content_id=17232 (page consultée le 13/09/2016)
85. Siddaraju MN, Dharmesh SM. Inhibition of gastric H⁺, K⁺-ATPase and *Helicobacter pylori* growth by phenolic antioxidants of *Zingiber officinale*. *Molecular Nutrition and Food Research*. 2007, 51 (3), pp 324-332.

86. Gaus K, Huang Y, Israel DA, Pendland SL, Adeniyi BA, Mahady GB. Standardized ginger (*Zingiber officinale*) extract reduces bacterial load and suppresses acute and chronic inflammation in Mongolian gerbils infected with cagA*Helicobacter pylori*. *Pharmaceutical Biology*. 2008, 47 (1), pp 92-98.
87. Nostro A, Cellini L, Di Bartolomeo S, Cannatelli MA, Di Campi E, Procopio F, Grande R, Marzio L, Alonzo V. Effects of combining extracts (from propolis or *Zingiber officinale*) with clarithromycin on *Helicobacter pylori*. *Phytotherapy Research*. 2006, 20 (3), pp 187-190.
88. Ho SC, Chang KS, Lin CC. Anti-neuroinflammatory capacity of fresh ginger is attributed mainly to 10-gingerol. *Food Chemistry*. 2013, 141 (3), pp 3183-3191.
89. Shimoda H, Shan SJ, Tanaka J, Seki A, Seo JW, Kasajima N, Tamura S, Ke Y, Murakami N. Anti-inflammatory properties of red ginger (*Zingiber officinale* var. *Rubra*) extract and suppression of nitric oxide production by its constituents. *Journal of Medicinal Food*. 2010, 13 (1), pp 156-162.
90. Altman RD, Marcussen KC. Effects of a ginger extract on knee pain in patients with osteoarthritis. *Arthritis Rheum*. 2001, 44 (11), pp 2531-2538.
91. Paramdeep G. Efficacy and tolerability of ginger (*Zingiber officinale*) in patients of osteoarthritis of knee. *Indian Journal of Physiology and Pharmacology*. 2013, 57 (2), pp 177-183.
92. Bartels EM, Folmer VN, Bliddal H, Altman RD, Juhl C, Tarp S, Zhang W, Christensen R. Efficacy and safety of ginger in osteoarthritis patients: a meta-analysis of randomized placebo-controlled trials. *Osteoarthritis Cartilage*. 2015, 23 (1), pp 13-21.
93. Barouki R. Stress oxydant et vieillissement. *Médecine/Sciences*, 2006, 22 (3), pp 266-272.
94. Arshad H, Fahad M, Salah M. Active ingredients of ginger as potential candidates in the prevention and treatment of diseases via modulation of biological activities. *International Journal of Physiology, Pathophysiology and Pharmacology*. 2014, 6 (2), pp 125-136.
95. Höferl M, Stoilova I, Wanner J, Schmidt E, Jirovetz L, Trifonova D, Stanchev V, Krastanov A. Composition and Comprehensive Antioxidant Activity of Ginger (*Zingiber officinale*) Essential Oil from Ecuador. *Natural Products Communication*. 2015, 10 (6), pp 1085-1090.

96. INSERM (Institut National de la Santé et de la Recherche Médicale). Alzheimer (En ligne) disponible sur : <http://www.inserm.fr/thematiques/neurosciences-sciences-cognitives-neurologie-psychiatrie/dossiers-d-information/alzheimer> (page consultée le 15/09/2016)
97. Oboh G, Ademiluyi AO, Akinyemi AJ. Inhibition of acetylcholinesterase activities and some pro-oxidant induced lipid peroxidation in rat brain by two varieties of ginger (*Zingiber officinale*). *Experimental and Toxicologic Pathology*. 2012, 64 (4), pp 315-319.
98. Grzanna R, Phan P, Polotsky A, Lindmark L, Frondoza CG. Ginger extract inhibits beta-amyloid peptide-induced cytokine and chemokine expression in cultured THP-1 monocytes. *The Journal of Alternative and Complementay Medicine*. 2005, 10 (6), pp 1009-1013.
99. Mathew M, Subramanian S. In vitro evaluation of anti-Alzheimer effects of dry ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) extract. *Indan Journal Exp Biology*. 2014, 52 (6), pp 606-612.
100. Cclin (Centre de Coordination de la Lutte contre les Infections Nosocomiales). *Pseudomonas aeruginosa* (En ligne) disponible sur : <http://www.cclinparisnord.org/Usagers/infect/germes/Paeru.htm> (page consultée le 15/09/2016)
101. Kumar L, Chhibber S, Harjai K. Zingerone inhibit biofilm formation and improve antibiofilm efficacy of ciprofloxacin against *Pseudomonas aeruginosa* PAO1. *Fitoterapia*. 2013, 73 (8).
102. Kumar L, Chhibber S, Harjai K. Structural alterations in *Pseudomonas aeruginosa* by zingerone contribute to enhanced susceptibility to antibiotics, serum and phagocytes. *Life Science*. 2014, 117 (1), pp 24-32.
103. Born F. *Streptococcus mutans* (En ligne) disponible sur : http://www.dents-blanches.ch/Streptococcus_mutans.html (page consultée le 15/09/2016)
104. Nicolas G. *Streptococcus mutans* et les streptocoques buccaux dans la plaque dentaire. Presses scientifiques du CNRC, 2011, 57, 20p
105. Hasan S, Danishuddin M, Khan AU. Inhibitory effect of *Zingiber officinale* towards *Streptococcus mutans* virulence and caries development: in vitro and in vivo studies. *BMC Microbiology*. 2015, 15 (1).

106. Streptocoques-Entérocoques. Campus de microbiologie médicale (En ligne) disponible sur : <http://www.microbes-edu.org/etudiant/streptocoques.html> (page consultée le 15/09/2016)
107. Revati S, Bipin C, Chitra P, Minakshi B. *In vitro* antibacterial activity of seven Indian spices against high level gentamicin resistant strains of enterococci. Archives of Medical Science. 2015, 11 (4), pp 863-868.
108. Gull I, Saeed M, Shaukat H, Aslam SM, Samra ZQ, Athar AM. Inhibitory effect of *Allium sativum* and *Zingiber officinale* extracts on clinically important drug resistant pathogenic bacteria. Annals of Clinical Microbiology and Antimicrobials. 2012, 11 (8).
109. Institut Pasteur. Candidoses (En ligne) disponible sur : <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/candidoses> (page consultée le 16/09/2016)
110. Giriraju A, Yunus GY. Assessment of antimicrobial potential of 10% ginger extract against *Streptococcus mutans*, *Candida albicans*, and *Enterococcus faecalis*: an *in vitro* study. Indian Journal of Dental Research. 2013, 24 (4), pp 397-400.
111. Takahashi M, Inouye S, Abe S. Anti-Candida and radical scavenging activities of essential oils and oleoresins of *Zingiber officinale* Roscoe and essential oils of other plants belonging to the family Zingiberaceae. Drug Discover Therapy. 2011, 5 (5), pp 238-245.
112. Pozzatti P, Scheid LA, Spader TB, Atayde ML, Santurio JM, Alves SH. *In vitro* activity of essential oils extracted from plants used as spices against fluconazole-resistant and fluconazole-susceptible *Candida* spp. Revue canadienne de microbiologie. 2008, 54 (11), pp 950-956.
113. Soares IH, Loreto ÉS, Rossato L, Mario DN, Venturini TP, Baldissera F, Santurio JM, Alves SH. *In vitro* activity of essential oils extracted from condiments against fluconazole-resistant and -sensitive *Candida glabrata*. Journal de Mycologie Médicale. 2015, 25 (3), pp 213-217.
114. ASPC (Agence de la Santé Publique du Canada). Aspergillus spp (En ligne) disponible sur : <http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/aspergillus-spp-fra.php> (page consultée le 16/09/2016)
115. ANOFEL (Association Français des Enseignements en Parasitologie et Mycologie). Aspergilloses et autres champignons filamenteux opportunistes (En ligne) disponible sur :

<http://campus.cerimes.fr/parasitologie/enseignement/aspergillose/site/html/cours.pdf> (page consultée le 16/09/2016)

116. Lopez P, Sanchez C, Batlle R, Nerin C. Solid- and vapor-phase antimicrobial activities of six essential oils: susceptibility of selected foodborne bacterial and fungal strains. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2005, 53 (17), pp 6939-6946.
117. Mabrouk SS, El-Shayeb NM. Inhibition of aflatoxin formation by some spices. *Z Lebensm Unters Forsch*. 1980, 171 (5), pp 344-347.
118. Kubra IR, Murthy PS, Rao LJ. In vitro antifungal activity of dehydrozingerone and its fungitoxic properties. *Journal of Food Science*. 2012, 78 (1).
119. INRS (Institut National de Recherche et de Sécurité). Virus respiratoire syncytial (En ligne) disponible sur : [http://www.inrs.fr/eficatt/eficatt.nsf/\(allDocParRef\)/FCVRS?OpenDocument](http://www.inrs.fr/eficatt/eficatt.nsf/(allDocParRef)/FCVRS?OpenDocument) (page consultée le 17/09/2016)
120. Chang JS, Wang KC, Shieh DE, Chiang LC. Fresh ginger (*Zingiber officinale*) has anti-viral activity against human respiratory syncytial virus in human respiratory tract cell lines. *Journal of Ethnopharmacology*. 2013, 145 (1), pp 146-151.
121. **WHO (World Health Organization). Le virus de l'herpès (En ligne)** disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs400/fr/> (page consultée le 17/09/2016)
122. Schnitzler P, Koch C, Reichling J. Susceptibility of Drug-Resistant Clinical Herpes Simplex Virus Type 1 Strains to Essential Oils of Ginger, Thyme, Hyssop, and Sandalwood. *Antimicrobial Agents and Chemotherapy*. 2007, 51 (5), pp 1859-1862.
123. Koch C, Reichling J, Schneelee J, Schnitzler P. Inhibitory effect of essential oils against herpes simplex virus type 2. *Phytomedicine*. 2008, 15 (1-2), pp 71-78.
124. Institut Pasteur. Grippe (En ligne) disponible sur : <http://www.pasteur.fr/fr/institut-pasteur/presse/fiches-info/grippe> (page consultée le 17/09/2016)
125. WHO (World Health Organization). Grippe saisonnière (En ligne) disponible sur : <http://www.who.int/mediacentre/factsheets/fs211/fr/> (page consultée le 17/09/2016)

126. CDC (Centers for Disease Control and prevention). Schistosomiasis (En ligne) disponible sur : <http://www.cdc.gov/parasites/schistosomiasis/biology.html> (page consultée le 17/09/2016)
127. Edouard S. Pharma-mémo infectiologie. Volume 1. Vernazobres-grego Ed. Paris. 2011. 321 p
128. ASPC (Agence de la Santé Publique du Canada). *Schistosoma* spp (En ligne) disponible sur : <http://www.phac-aspc.gc.ca/lab-bio/res/psds-ftss/msds136f-fra.php> (page consultée le 17/09/2016)
129. Sanderson L, Bartlett A, Whitfield PJ. *In vitro* and *in vivo* studies on the bioactivity of a ginger (*Zingiber officinale*) extract towards adult schistosomes and their egg production. *Journal of Helminthology*. 2002, 76 (3), pp 241-247.
130. Mostafa OM, Eid RA, Adla MA. Antischistosomal activity of ginger (*Zingiber officinale*) against *Schistosoma mansoni* harbored in C57 mice. *Parasitology Research*. 2011, 109 (2), pp 395-403.
131. Aly HF, Mantawy MM. Efficiency of ginger against *Schistosoma mansoni* infection during host-parasite association. *Parasitology International*. 2013, 62 (4), pp 380-389.
132. Seif el-Din SH, El-Lakkany NM, Mohamed MA, Hamed MM, Sterner O, Botros SS. Potential effect of the medicinal plants *Calotropis procera*, *Ficus elastica* and *Zingiber officinale* against *Schistosoma mansoni* in mice. *Pharmaceutical Biology*. 2013, 52 (2), pp 144-150.
133. Lin RJ, Chen CY, Lu CM, Ma YH, Chung LY, Wang JJ, Lee JD, Yen CM. Anthelmintic constituents from ginger against *Hymenolepis nana*. *Acta Tropica*. 2014, 140, pp 50-60.
134. Bazh EK, El-Bahy NM. *In vitro* and *in vivo* screening of anthelmintic activity of ginger and curcumin on *Ascaridia galli*. *Parasitology Research*. 2013, 112 (11), pp 3679-3686.
135. Levy G, Zilberg D, Paladini G, Fridman S. Efficacy of ginger-based treatments against infection with *Gyrodactylus turnbulli* in the guppy. *Veterinary Parasitology*. 2015, 209 (3-4), pp 235-241.
136. Haddad V. Pharma-mémo biochimie clinique. Volume 1. Vernazobres-grego Ed. Paris. 2011. 322p

137. Li Y, Tran VH, Duke CC, Roufogalis BD. Preventive and Protective Properties of *Zingiber officinale* (Ginger) in Diabetes Mellitus, Diabetic Complications, and Associated Lipid and Other Metabolic Disorders: A Brief Review. Evidence- Based Complementary and Alternative Medicine. 2012.
138. Shidfar F, Rajab A, Rahideh T, Khandouzi N, Hosseini S, Shidfar S. The effect of ginger (*Zingiber officinale*) on glycemic markers in patients with type 2 diabetes. Journal of Complementary and Integrative Medicine. 2015, 12 (2), pp 165-170.
139. Mozaffari-Khosravi H, Talaei B, Jalali BA, Najarzadeh A, Reza Moyazan M. The effect of ginger powder supplementation on insulin resistance and glycemic indices in patients with type 2 diabetes: A randomized, double-blind, placebo-controlled trial. Complementary Therapies in Medicine. 2014, 22 (1), pp 9-16.
140. Khandouzi N, Shidfar F, Rajab A, Rahideh T, Hosseini P, Mir Taheri M. The effects of ginger on fasting blood sugar, hemoglobin a1c, apolipoprotein B, apolipoprotein a-I and malondialdehyde in type 2 diabetic patients. Iranian Journal of Pharmaceutical Research. 2015, 14 (1), pp 131-140.
141. Arablou T, Aryaeian N, Valizadeh M, Sharifi F, Hosseini A, Djalali M. The effect of ginger consumption on glycemic status, lipid profile and some inflammatory markers in patients with type 2 diabetes mellitus. International Journal of Food Sciences and Nutrition. 2014, 65 (4), pp 515-520.
142. Azimi P, Ghiasvand R, Feizi A, Hariri M, Abbasi B. Effects of Cinnamon, Cardamom, Saffron, and Ginger Consumption on Markers of Glycemic Control, Lipid Profile, Oxidative Stress, and Inflammation in Type 2 Diabetes Patients. The Review of Diabetic Studies. 2014, 11 (3-4), pp 258-266.
143. Imani H, Tabibi H, Najafi I, Atabak S, Hedayati M, Rahmani L. Effects of ginger on serum glucose, advanced glycation end products, and inflammation in peritoneal dialysis patients. Journal of Nutrition and Intermediary Metabolism. 2015, 31 (5), pp 703-707.
144. Mahluji S, Attari VE, Mobasseri M, Payahoo L, Ostadrahimi A, Golzari SE. Effects of ginger (*Zingiber officinale*) on plasma glucose level, HbA1c and insulin sensitivity in type 2 diabetic patients. International Journal of Food Sciences and Nutrition. 2013, 64 (6), pp 682-686.

145. Abdulrazaq NB, Cho MN, Win NN, Zaman R, Rahman MT. Beneficial effects of ginger (*Zingiber officinale*) on carbohydrate metabolism in streptozotocin-induced diabetic rats. *British Journal of Nutrition*. 2012, 108 (7), pp 1194-1201.
146. Li Y, Tran VH, Duke CC, Roufogalis BD. Gingerols of *Zingiber officinale* enhance glucose uptake by increasing cell surface GLUT4 in cultured L6 myotubes. *Planta Medica*. 2012, 78 (14), pp 1549-1555.
147. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie. Complications du diabète (En ligne) disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/diabeto/POLY.Chp.6.2.html> (page consultée le 18/09/2016)
148. Ramudu SK, Korivi M, Kesireddy N, Lee LC, Cheng IS, Kuo CH, Kesireddy SR. Nephro-protective effects of a ginger extract on cytosolic and mitochondrial enzymes against streptozotocin (STZ)-induced diabetic complications in rats. *Chin J Physiol*. 2011, 54 (3), p 203.
149. Mutiu IK, Musbau AA, Musa TY. Amelioration of pancreatic and renal derangements in streptozotocin-induced diabetic rats by polyphenol extracts of Ginger (*Zingiber officinale*) rhizome. *Pathophysiology*. 2015, 22 (4), pp 203-209.
150. Al-Qattan K, Thomson M, Ali M. Garlic (*Allium sativum*) and ginger (*Zingiber officinale*) attenuate structural nephropathy progression in streptozotocin-induced diabetic rats. *E-Spen Journal*. 2008, 3 (2), pp 62-71.
151. Fédération française des diabétiques. La rétinopathie diabétique et les maladies des yeux (En ligne) disponible sur : <http://www.afd.asso.fr/diabete/complications/retinopathie> (page consultée le 18/09/2016)
152. Kato A, Higuchi Y, Goto H, Kizu H, Okamoto T, Asano N, Hollinshead J, Nash RJ, Adachi I. Inhibitory effects of *Zingiber officinale* Roscoe derived components on aldose reductase activity *in vitro* and *in vivo*. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2006, 54 (18), pp 6640-6644.
153. Académie Nationale de Pharmacie. Glycation des protéines – Réaction de Maillard (En ligne) disponible sur : http://www.acadpharm.org/dos_public/Recommandations_Produits_de_glycation_adoptEes_Conseil_12.02.2014_suite_sEance_NP_19.02.2014_VF.pdf (page consultée le 18/09/2016)

154. Saraswat M, Suryanarayana P, Reddy PY, Patil MA, Balakrishna N, Reddy GB. Antiglycating potential of *Zingiber officinalis* and delay of diabetic cataract in rats. *Molecular Vision*. 2010, 16, pp 1525-1537.
155. Thiraphatthanavong P, Wattanathorn J, Muchimapura S, Thukhammee W, Lertrat K, Suriharn B. The Combined Extract of Purple Waxy Corn and Ginger Prevents Cataractogenesis and Retinopathy in Streptozotocin-Diabetic Rats. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*. 2014, 2014, 11p.
156. Shanmugam KR, Mallikarjuna K, Kesireddy N, Sathyavelu Reddy K. Neuroprotective effect of ginger on anti-oxidant enzymes in streptozotocin-induced diabetic rats. *Food and Chemical Toxicology*. 2011, 49 (7), pp 893-897.
157. El-Akabawy G, El-Kholy W. Neuroprotective effect of ginger in the brain of streptozotocin-induced diabetic rats. *Annals of Anatomy*. 2014, 196 (2-3), pp 119-128.
158. Fédération française de cardiologie. Athérosclérose (En ligne) disponible sur : <http://www.fedecardio.org/votre-coeur/maladies/atherosclerose> (page consultée le 19/09/2016)
159. Akinyemi AJ, Oboh G, Ademiluyi AO, Boligon AA, Athayde ML. Effect of Two Ginger Varieties on Arginase Activity in Hypercholesterolemic Rats. *Journal of Acupuncture and Meridian Studies*. 2016, 9 (2), pp 80-87.
160. ElRock el-SM, Yassin NA, El-Shenawy SM, Ibrahim BM. Antihypercholesterolaemic effect of ginger rhizome (*Zingiber officinale*) in rats. *Inflammopharmacology*. 2010, 18 (6), pp 309-315.
161. Bhandari U, Sharma JN, Zafar R. The protective action of ethanolic ginger (*Zingiber officinale*) extract in cholesterol fed rabbits. *Journal of Ethnopharmacology*. 1998, 61 (2), pp 167-171.
162. Tabibi H, Imani H, Atabak S, Najafi I, Hedayati M, Rahmani L. Effects of Ginger on Serum Lipids and Lipoproteins in Peritoneal Dialysis Patients: A Randomized Controlled Trial. *Peritoneal Dialysis International*. 2016, 36 (2), pp 140-145.
163. McCrea CE, West SG, Kris-Etherton PM, Lambert JD, Gaugler TL, Teeter DL, Sauder KA, Gu Y, Glisan SL, Skulas-Ray AC. Effects of culinary spices and psychological stress on postprandial lipemia and lipase activity: results of a randomized crossover study and *in vitro* experiments. *Journal of Translational Medicine*. 2015, 13 (7).

164. Faculté de médecine Pierre et Marie Curie. Lipase pancréatique (En ligne) disponible sur : <http://www.chups.jussieu.fr/polys/biochimie/DGbioch/POLY.Chp.9.3.html> (page consultée le 19/09/2016)
165. Brahma Naidu P, Uddandrao VV, Ravindar Naik R, Suresh P, Meriga B, Begum MS, Pandiyan R, Saravanan G. Ameliorative potential of gingerol: Promising modulation of inflammatory factors and lipid marker enzymes expressions in HFD induced obesity in rats. *Molecular and Cellular Endocrinology*. 2016, 419, pp 139-147.
166. Akiko M, Zhongzhi W, Shunsaku T, Takahiro T, Norimasa M, Junichi H. Upregulation of mRNA of retinoid binding protein and fatty acid binding protein by cholesterol enriched-diet and effect of ginger on lipid metabolism. *Life Sciences*. 2009, 84 (25-26), pp 903-907.
167. Lei L, Liu Y, Wang X, Jiao R, Ma KY, Li YM, Wang L, Man SW, Sang S, Huang Y, Chen ZY. Plasma cholesterol-lowering activity of gingerol- and shogaol-enriched extract is mediated by increasing sterol excretion. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 2014, 62 (43), pp 10515-10521.
168. Gehan H. Heeba, Manal I. Effect of combined administration of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) and atorvastatin on the liver of rats. *Phytomedicine*. 2010, 17 (14), pp 1076-1081.
169. Abdel-Azeem AS, Hegazy AM, Ibrahim KS, Farrag AR, El-Sayed EM. Hepatoprotective, antioxidant, and ameliorative effects of ginger (*Zingiber officinale* Roscoe) and vitamin E in acetaminophen treated rats. *J Diet Supplement*. 2013, 10 (3), pp 195-209.
170. Institut national du cancer. Epidémiologie des cancers (En ligne) disponible sur : <http://www.e-cancer.fr/Professionnels-de-sante/Les-chiffres-du-cancer-en-France/Epidemiologie-des-cancers> (page consultée le 20/09/2016)
171. Université médicale virtuelle francophone. Cellule cancéreuse et tissu cancéreux (En ligne) disponible sur : http://campus.cerimes.fr/anatomie-pathologique/enseignement/anapath_8/site/html/1.html (page consultée le 20/09/2016)
172. Infocancer. Le cancer : la maladie du désordre. (En ligne) disponible sur : <http://www.arcagy.org/infocancer/en-savoir-plus/cancer/qu-est-ce->

que-le-cancer/les-etapes-de-la-cancerisation.html (page consultée le 20/09/2016)

173. Habib SH, Makpol S, Abdul Hamid NA, Das S, Ngah WZ, Yusof YA. Ginger Extract (*Zingiber Officinale*) has Anti-Cancer and Anti-Inflammatory Effects on Ethionine-Induced Hepatoma Rats. *Clinics*. 2008, 63 (6), pp 807-813.
174. Lee E, Surh YJ. Induction of apoptosis in HL-60 cells by pungent vanilloids, [6]-gingerol and [6]-paradol. *Cancer Lett*. 1998, 134 (2), pp 163-168.
175. Viswanadha P, Swamidurai ADC, Kunga MR. Induction of Apoptosis by Ginger in HEP-2 Cell Line Is Mediated by Reactive Oxygen Species. *Basic and Clinical Pharmacology and Toxicology*. 2007, 100 (5), pp. 302-307.
176. Wang CC, Chen LG, Lee LT, Yang LL. Effects of 6-gingerol, an antioxidant from ginger, on inducing apoptosis in human leukemic HL-60 cells. *In vivo*. 2003, 17 (6), pp 641-645.
177. Rastogi N, Duggal S, Singh SK, Porwal K, Srivastava VK, Maurya R, Bhatt ML, Mishra DP. Proteasome inhibition mediates p53 reactivation and anti-cancer activity of 6-Gingerol in cervical cancer cells. *Oncotarget*. 2015, 6 (41).
178. Kim EC, Min JK, Kim TY, Lee SJ, Yang HO, Han S, Kim YM, Kwon YG. [6]-Gingerol, a pungent ingredient of ginger, inhibits angiogenesis *in vitro* and *in vivo*. *Biochemical and Biophysical Research Communication*. 2005, 335 (2), pp 300-308.
179. Vangu E. Sexualité, initiations et étapes du mariage en Afrique. Publibook Ed. 2012. 234p.
180. Kotta S, Ansari S, Ali J. Exploring scientifically proven herbal aphrodisiacs. *Pharmacognosy Review*. 2007, 7 (13), pp 1-10.
181. Kamtchouing P, Mbongue Fandio GY, Dimo T, Jatsa HB. Evaluation of androgenic activity of *Zingiber officinale* and *Pentadiplandra brazzeana* in male rats. *Asian Journal of Andrology*. 2002, 4 (4), pp 299-301.