



MINISTÈRE DE L'ENSEIGNEMENT SUPÉRIEUR ET
DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE
REPUBLIQUE ALGÉRIENNE DÉMOCRATIQUE ET POPULAIRE



UNIVERSITÉ FRÈRES MENTOURI, CONSTANTINE 1

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département de biochimie et biologie cellulaire et moléculaire

Mémoire présenté en vue de l'obtention du diplôme de master

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie appliquée

Thème

Etude *in vivo* de l'effet d'extrait de caroube « *Ceratonia siliqua L.* » sur le syndrome métabolique induit par le fructose

Présenté et soutenu par :

Tazir Yousra & Bendoukhane Imane

Le : 09 /07/2020

Membres du jury

Présidente de jury : **Dr. ZEGHAD Nadia** (Maitre de conférences classe B-UFM Constantine
1)

Rapporteur : **Dr. MADI Aicha** (Maitre de conférences classe B-UFM Constantine
1)

Examineur : **Dr. MAAMMERI Zineb** (Maitre de conférences classe A-UFM Constantine
1)

Année universitaire

2019/2020

Remerciements

Tout d'abord nous tenons à exprimer nos remerciements les plus sincères à Dieu de nous avoir accordé la force, le courage et la patience pour terminer ce modeste travail.

Nous tenons à remercier notre directrice de mémoire Madame Madi Aicha maitre de conférence (B) à l'université frères Mentouri Constantine 1, pour ses précieux conseils, la direction, la confiance et son aide durant toute la période de travail.

Nos vifs remerciements vont également aux membres de jury pour l'intérêt qu'ils ont porté à notre recherche en acceptant d'examiner et évaluer notre travail et de l'enrichir par leurs propositions, la présidente de jury Madame Maammeri Zeineb, maitre de conférence (A) à l'université frères Mentouri Constantine1, et Dr. Zeghad Nadia, maitre de conférence classe B, à l'université frères Mentouri Constantine 1.

Nous tenons à remercier Mr Bererhi El hacene directeur de l'institut des sciences vétérinaires El khroub qui nous a ouvert le département, et pour son aide durant toute la période du travail.

Enfin, nous tenons également à remercier toutes les personnes et nos amies qui ont participé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

Merci Allah (mon dieu) de m'avoir donné la capacité d'écrire et de réfléchir.

La force d'y croire. La patience d'aller jusqu'au bout du rêve.

Je dédie ce modeste travail :

A mes chers parents **Moussa** et **Mounira** qui ont fait beaucoup de sacrifices pour que j'arrive à ce stade de ma vie, que dieu les garde pour moi.

A mon frère unique **Zinou**, pour toute l'ambiance dont tu m'as entouré, pour toute la spontanéité et ton encouragement.

A mes sœurs **Selma** et **Lyna**, vous étiez toujours là pour m'écouter, me reconforter et m'encourager dans les moments difficiles.

A mon binôme **TAZIR Yousra** qui partage avec moi les moments difficiles.

A mes amis : **Chaima, Dounia, Skander, Riheb, Rania, Nessrine** et **Mouarsia Somia**

Ils étaient une source d'aide et de confiance

A toute personne ayant contribué de près ou de loin à l'élaboration de ce mémoire

Imane



Dédicaces

Je dédié ce modeste travail A :

Avant tout chose, je dédie le DIEU, le tout puissant

Pour m'avoir donné la force et la patience

Mes chers et tendres parents ! merci merci et milles merci pour votre soutiens et surtout pour l'amour pure, sincère et inconditionnel que seuls vous savez si bien m'apporter, j'espère de tout cœur vous rendre fière de moi et que dieu vous garde pour moi, je vous aime.

A la prunelle des mes yeux, les hommes de ma vie mes chers frères Mauhamed cherif, Ahmed et Billel.

A ma sœur Imen et surtout ma très cher sœur Ramla; pour son aide, soutien et encouragement.

Les lumières de ma vie Raccim, Rostom et Mehdi.

A mon binôme Imane qui partage avec moi les moments difficiles de ce travail
Toutes mes chères amies Ghania, Baya, Rayen, Kaouther, Chaima, Rania, Dounia...

Tous mes collègues de promotion de Biochimie Appliquée 2020.

Yousra



Sommaire

Remerciements

Dédicaces

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction 01

Partie 1 : Revue bibliographique

Chapitre 1 : Description botanique de la plante *Ceratonia siliqua* L.

1. Description botanique.....	05
1.1. Le système racinaire.....	05
1.2. Les organes aériens.....	06
a) Les feuilles.....	06
b) Les fleurs.....	06
c) Les fruits.....	06
d) Graines.....	07
e) Écorce.....	07
2. Classification botanique.....	08
3. Origine et répartition géographique.....	08
3.1. Origine.....	08
3.2. Répartition géographique.....	08
4. Composition chimique.....	09
4.1. Composition des feuilles de caroube.....	09
4.2. Composition des gousses.....	09
5. Utilisation traditionnelle.....	10
6. Autres utilisation.....	10
7. Travaux antérieurs sur <i>Ceratonia siliqua</i> L.....	11
8. Activité toxicologique de <i>Ceratonia siliqua</i> L.....	12

Chapitre 2 : Métabolites secondaires

1. Composés phénoliques.....	14
------------------------------	----

1.1. Définition.....	14
1.2. Structure chimique.....	14
1.3. Biosynthèse des polyphénols.....	15
1.3.1. Voie d'acide shikimique.....	15
1.3.2. Voie d'acétate/ malonate.....	17
1.4. Classification des composés phénoliques.....	17
1.4.1. Acide phénolique.....	17
1.4.2. Flavonoïdes.....	19
a) Définition.....	19
b) Structure.....	19
c) Localisation et distribution.....	19
d) Classification des flavonoïdes.....	20
e) Biosynthèse des flavonoïdes.....	20
2. Terpenoïdes.....	22
2.1. Définition.....	22
2.2. Classification des terpénoïdes.....	22
2.3. La biosynthèse des terpènes.....	23
3. Alcaloïdes.....	23
3.1. Définition.....	23
3.2. Classification des alcaloïdes.....	24
Chapitre 3 : fructose et syndrome métabolique	
1. Généralité sur le fructose.....	26
2. Effets du fructose sur le métabolisme lipidique.....	26
2.1. Triglycérides.....	28
2.2. Cholestérol.....	28
2.3. Lipoprotéine.....	28
3. Fructose et stress oxydatif.....	30
4. Effet de fructose sur le métabolisme des glucides.....	31

4.1. Transaminases.....				32
4.2. L'aspartate	amino		transférase	
(ASAT/TGO).....				33
4.3. L'alanine	amino		transférase	
(ALAT/TGP).....				33
4.4. Phosphatase			alcaline	
(PAL).....				33
5. Inflammation	induite	par	le	
fructose.....				34
6. Autres	effets		du	
fructose.....				34
6.1. Uricémie			et	
créatinine.....				34
- Acide urique.....				35
- Créatinine.....				36
6.2. Hypertension artérielle.....				36

Partie 2 : Partie pratique

Chapitre 1 : Matériel et Méthodes

I. Matériel

1. Matériel végétal.....	39
2. Matériel animal.....	39

II. Méthodes

1. Extraction hydro alcoolique.....	40
2. Rendement de l'extraction hydro alcoolique.....	41
3. Effets des feuilles de <i>Ceratonia siliqua</i> L. sur le syndrome métabolique induit par le fructose.....	42
3.1. Traitement des animaux par voie orale (gavage).....	42
3.2. Prélèvement de sang.....	43
3.3. Sacrifice, dissection et prélèvement des organes.....	43

Chapitre 2 : Résultats et Discussion

1. Rendement de l'extraction hydro alcoolique.....	46
2. Effet des feuilles de <i>Ceratonia siliqua</i> L. sur le syndrome métabolique induit par le fructose.....	46
2.1. Evaluation du poids corporel des animaux.....	46
2.2. Evaluation le poids des organes.....	48
2.3. Etude biochimique.....	51
a) Evaluation de la glycémie.....	51
b) Evaluation le profil lipidique plasmatique.....	52
➤ Teneur plasmatique en triglycérides.....	52
➤ Teneur plasmatique en cholestérol total.....	53
➤ Teneur plasmatique en LDL.....	54
➤ Teneur plasmatique en HDL.....	56
c) Evaluation du profil hépatique.....	57
➤ Aspartate amino transférase (TGO) ou (ASAT).....	57
➤ L'alanine amino transférase (TGP) ou (ALAT).....	59
➤ Phosphatase alcaline (PAL).....	61
d) Evaluation le bilan rénal.....	63
➤ Créatinine.....	63
➤ Acide urique.....	65
Conclusion	68
Références bibliographiques	71

Liste des figures

Figure 1 : Arbre du caroubier (<i>Ceratonia siliqua</i> L.)	05
Figure 2 : Feuilles de <i>Ceratonia siliqua</i> L.....	06
Figure 3 : A) Fruits matures « gousse », B) Fleurs mâle et femelle.....	07
Figure 4 : Graines et l'écorce de caroube.....	07
Figure 5 : Aire de distribution du caroubier dans le monde.....	09
Figure 6 : Voie de shikimate	16
Figure 7 : Structure des acides hydroxy benzoïques.....	17
Figure 8 : Structure des acides hydroxy cinnamiques	18
Figure 9 : Structure de base des flavonoïdes.....	19
Figure 10 : Biosynthèse des flavonoïdes.....	21
Figure 11 : Structure de l'unité isoprénique.....	22
Figure 12 : Formule chimique de fructose.....	26
Figure 13 : Effets du fructose sur la lipogenèse hépatique.....	27
Figure 14 : Mécanisme par les quels la consommation excessive du fructose induit une insulino-résistance hépatique.....	32
Figure 15 : Relation entre excès de fructose, hyperuricémie, insulino-résistance musculaire.....	35
Figure 16 : Feuilles sèches et broyées.....	39
Figure 17 : Rats dans leurs cages.....	40
Figure 18 : Préparation de l'extrait hydro alcoolique.....	41

Figure 19:	Méthode	du	
gavage.....			42
Figure 20:	Prélèvement	oculaire	du
sang.....			43
Figure 21:	Dissection		des
rats.....			44
Figure 22:	Schéma récapitulatif	du protocole expérimental	de
l'étude.....			44
Figure 23:	Evolution	du	poids
corporel.....			47
Figure 24:	Amas au niveau	du foie de rat 2	du lot 1 (200
mg/kg).....			50
Figure 25:	Evaluation		la
glycémie.....			51
Figure 26:	Concentration	plasmatique	de
triglycérides.....			52
Figure 27:	Concentration	plasmatique	de
total.....			cholestérol
			54
Figure 28:	Concentration	plasmatique	de
LDL.....			55
Figure 29 :	Concentration	plasmatique	de
HDL.....			56
Figure 30:	variations		de
TGO.....			58
Figure 31:	variations		de
TGP.....			60
Figure 32:	l'impact des différents régimes sur l'activité de la phosphatase alcaline (PAL).....		
			62
Figure 33:	Variation	de	la
créatinine.....			64
Figure 34:	variation	de	l'acide
urique.....			65

Liste des tableaux

Tableau I	:	classification	botanique	de	<i>Ceratonia siliqua</i>	L.....	08
Tableau II	:	Activités	biologiques	et	pharmacologiques	de	<i>Ceratonia siliqua</i>
L.....							11
Tableau III	:	Principaux	acides	hydroxybenzoïques			18
Tableau IV	:	Principaux	acides	hydroxycinnamiques			18
Tableau V	:	Sources	alimentaires	des	flavonoïdes		20
Tableau VI	:	évolution	du	poids	corporel	des	animaux
(*).....							en
							g
							46
Tableau VII	:	Poids	des	organes	des	rats	exprimés
							en
							grammes
							(g)
							du
							lot
							1
							(200
							mg/kg).....
							48
Tableau VIII	:	Poids	des	organes	des	rats	femelles
							exprimés
							en
							grammes
							(g)
							du
							lot
							1
							(400
							mg/kg).....
							48
Tableau IX	:	Poids	des	organes	des	rats	exprimés
							en
							grammes
							(g)
							du
							lot
							témoin
							négatif.....
							49
Tableau X	:	Poids	des	organes	des	rats	exprimés
							en
							grammes
							(g)
							du
							lot
							témoin
							positif.....
							49
Tableau XI	:	évaluation	de	la	glycémie.....		51
Tableau XII	:	Teneur	plasmatique	en	triglycérides.....		52
Tableau XIII	:	Teneur	plasmatique	en	cholestérols	totale.....	53
Tableau XIV	:	Teneur	plasmatique	en	LDL.....		55

Tableau XV :	Teneur	plasmatique
HDL.....		56
Tableau XVI:	Variation de	l'activité enzymatique de
TGO.....		58
Tableau XVII:	variations de	l'enzyme hépatique
TGP.....		60
Tableau XVIII :	Impact des différents régimes sur l'activité de la phosphatase alcaline (PAL).....	
		61
Tableau XIX:	Variations de	la
créatinine.....		63
Tableau XX:	variations de	l'acide
urique.....		65

Liste des abréviations

ALAT : Alanine amino transférase

ASAT : Aspartate amino transférase

ATP : Adénosine triphosphate

AU : Acide urique

CAT : Catalase

CT : Cholestérol total

G-6-Pase : Glucose-6- phosphatase

G-6-PDH : Glucose-6- phosphate déshydrogenase

GK : Glucokinase

GSH : Glutathion réduit

GSH-Px : Glutathion peroxydase

GSH-Red : Glutathion réductase

GSSH : Glutathion oxydé

HDL : Lipoprotéines de haute densité

IDL : Lipoprotéines de densité intermédiaire

IL-6 : Interleukine 6

JNK : c-jun N- terminal kinases

LDL : Lipoprotéines de faible densité

LH : Hydroperoxydes lipidiques

MDA : Malondialdéhydes

NF- κ B : Facteur nucléaire kappa B

NO : Monoxyde d'azote

PAL : Phosphatase alcaline

ROS : Espèces réactives oxygénées

SOD : Superoxyde dismutase

TBARS : Substance réactive de l'acide thiobarbiturique

TG : Triglycérides

TGO : transaminase glutamo-oxaloacétique

TGP : Glutamate pyruvate transaminase

TNF α : Tumor necrosis factose-alpha

VLDL : Lipoprotéine de faible densité

Introduction

Introduction

Le syndrome métabolique est un trouble multifactoriel complexe associé à l'obésité abdominale, à l'hyperglycémie, à l'augmentation de la pression artérielle, et à la dyslipidémie athérogène, qui sont considérés comme augmentant le risque de maladies cardiovasculaires et de diabète de type 2. Il existe d'autres composants non métaboliques du syndrome métabolique tels que des anomalies dans la fibrinolyse et la coagulation, une inflammation chronique et un dysfonctionnement endothélial **(Rico et al., 2019)**.

L'augmentation de la prévalence du syndrome métabolique dans le monde a attiré l'attention sur le risque relatif de développer des maladies cardiovasculaires et de diabète de type 2. Aux Etats unis le syndrome métabolique toucherait environ un quart de la population, alors qu'en Europe il toucherait déjà un adulte sur quatre. En Algérie, il était de 5.8% en 2006, alors qu'en 2008 on estimait à 26.33%. Cette épidémie est liée aux changements de mode de vie associé à l'industrialisation **(Madani., 2012)**.

Cependant des études ont signalé l'importance des aliments végétaux et des plantes médicinales dans la gestion et le traitement des maladies métaboliques **(Ajiboye et al., 2016)**.

Ceratonia siliqua L., appelée communément « caroubier » est parmi les plantes qui possèdent des propriétés thérapeutiques importantes **(Bounab & Guerroudj.,2014)**. C'est un arbre très performant car toutes ses parties sont salutaires et ont de la valeur, il est connu non seulement pour ses intérêt socio-économiques et écologiques dont la pulpe des fruits et la gomme tirée des graines sont largement utilisées dans l'industrie agroalimentaire, mais aussi pour ses intérêts pharmacologiques, notamment comme anti-diarrhéique, sa richesse en fibres lui confère des vertus anti hyperglycémiantes, et hypocholestérolémiantes, les composés phénoliques qu'elles contiennent sont à l'origine de ses remarquables propriétés antioxydants **(Fridi & Taif.,2019)**.

L'objectif de notre étude consiste à étudier *in vivo* l'effet des feuilles de *Ceratonia siliqua* L. dans le syndrome métabolique induit par un régime riche en fructose sur des rats *Wistar* afin d'évaluer son effet sur les paramètres biochimiques notamment le cholestérol total, HDL, LDL, triglycérides, acide urique, créatinine, glycémies, TGO, TGP, et PAL.

Notre travail a été divisé en deux grandes parties :

- La première partie concerne la recherche bibliographique qui comporte trois chapitre : l'étude botanique de la plante *Ceratonia siliqua* L., les métabolites secondaires et finalement les effets métaboliques néfastes de fructose.
- La deuxième partie concerne, la partie expérimentale qui comporte un chapitre de matériel et méthodes utilisés lors de travail et un chapitre qui présente les différents résultats obtenus avec leur discussion et finalement une conclusion générale qui résume l'ensemble du travail réalisé.

*Partie 1 : Revue
Bibliographique*

*Chapitre 1 : Description
botanique de la plante*

1. Description botanique

Le mot caroubier vient de l'arabe El kharoub. Il est connu sous le nom scientifique de *Ceratonia siliqua* L. *Ceratonia*, du grec keratia, désigne une petite corne et le nom d'espèce *siliqua*, désigne en latin une siliqua ou gousse. Il est aussi appelé Carouge, Pain de Saint Jean-Baptiste, figuier d'Egypte, fève de Pythagore (**Benmahioul et al.,2011**).

Le genre *Ceratonia* appartient à la famille des Leguminosae (Fabaceae). Ce genre renferme en plus de *Ceratonia siliqua*, deux autres espèces :

- *Ceratonia oreothauma* qui est natif d'Arabie (Oumane)
- *Ceratonia somalensis* originaire du nord de la Somalie (**Battle & Tous.,1997**).

Le caroubier présente une bonne résistance à la sécheresse mais il est sensible au froid. Il peut atteindre une quinzaine de mètres d'hauteur. Il possède une cime très étalée et arrondie. Le tronc est épais, très crevassé, tortueux comme l'olivier, car le caroubier pousse aussi lentement et vit longtemps, jusqu'à 500 ans avec un tronc dont la base peut atteindre 2 à 3 mètres de circonférence (**Biner et al.,2007, Benmahioul et al.,2011**).



Figure 1 : Arbre du caroubier (*Ceratonia siliqua* L.)

1.1. Le système racinaire

Cet arbre développe un système racinaire pivotant, qui peut atteindre 18m de profondeur (**Benmahioul et al.,2011**).

1.2. Les organes aériens

a) Les feuilles

Ses feuilles persistantes sont assez grandes (10 à 20 cm de longueur), composées de 4 à 10 folioles ovales ou elliptiques (3 à 7 cm de longueur) opposées, de couleur verte luisante à la face supérieure et vert pâle à la face inférieure. Le caroubier perd ses feuilles tous les deux ans, au mois de juillet (**Benmahioul et al.,2011**).



Figure 2 : Feuilles de *Ceratonia siliqua* L. (**Originale**)

b) Les fleurs

Le caroubier est un arbre dioïque, parfois hermaphrodite et rarement monoïque (**Linskens and Scholten, 1980 ; Batlle et Tous, 1997**). Les fleurs groupées en grappes latérales sont de couleur pourpre et parfois rougeâtre. La morphologie florale chez cette espèce est très complexe on peut distinguer :

- Des inflorescences mâles avec des étamines courtes ou longues.
- Des inflorescences femelles avec des étamines rudimentaires.
- Des inflorescences hermaphrodites (**Benmahioul et al.,2011**).

La floraison chez le caroubier a lieu en automne sur le bois de deux ans et les vieux bois. Cette espèce est considérée comme la seule dans la région méditerranéenne qui fleurisse en été. Les floraisons femelles apparaissent à partir de juillet, tandis que les fleurs mâles apparaissent d'août à septembre (**figure 3**) (**Benmahioul et al.,2011**).

c) Les Fruits

Les caroubes sont les fruits du caroubier. Elles sont réunies en grappes simples. Elles sont de grande taille avec une longueur de 10 à 30 cm. Une largeur de 1.5 à 3.5 cm et une épaisseur de 1 à 2.5 cm, le poids est de 15 à 40 g.

Le fruit est indéhiscent, brun foncé à noir à maturité, aplati, allongé ou courbé, séparé à l'intérieur par des cloisons pulpeuses et renferme des 5 à 16 graines brunes (Ait Chitt et al., 2007).

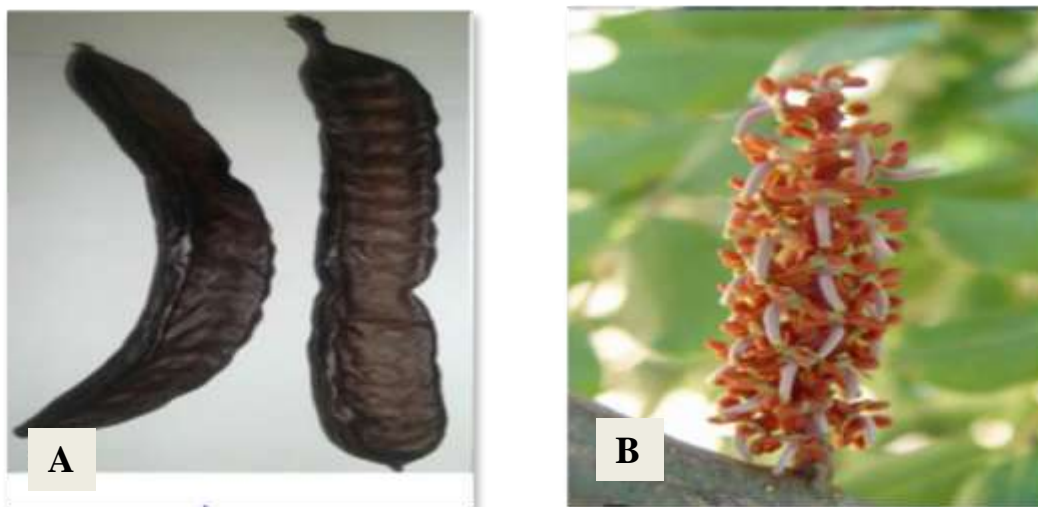


Figure 3 : A) Fruits matures « gousse », B) Fleurs mâle et femelle (Kaderi., 2015)

d) Graines

Les graines sont ovoïdes, rigides, d'une couleur qui dépend de la variété, elle peut être marron, rougeâtre, ou noir dont la longueur et la largeur sont respectivement de 8 à 10 mm et de 7 à 8 mm (figure 4) (Batlle et Tous., 1997)

e) Écorce

Cette espèce ligneuse a une écorce lisse et grise à l'âge juvénile et brune, rugueuse à l'âge adulte. Son bois est blanc-jaunâtre lorsqu'il est jeune et devient rose veiné puis rouge foncé et dur en vieillissant (Benmahioul et al., 2011).



Figure 4: Graines et l'écorce de caroube (Kaderi., 2015).

2. Classification botanique

La classification de la plante présentée dans le tableau I, est faite selon **Lewis et son équipe en 2005**.

Tableau I : classification botanique de *Ceratonia siliqua* L.

Règne	Plantae
Embranchement	Tracheobionta
Sous-embranchement	Angiospermes
Classe	Magnoliopsida
Sous-classe	Rosidae
Ordre	Fabales
Famille	Fabaceae
Sous-famille	Caesalpinoideae
Genre	<i>Ceratonia</i>
Espèce	<i>Ceratonia siliqua</i> L.

3. Origine et répartition géographique

3.1. Origine

Le lieu d'origine du caroubier demeure incertain. Selon les études de Schweinfurth en 1894, il a insinué qu'il est originaire du Sud de l'Arabie (Yémen). Cependant, Zohary (1973) a considéré le caroubier comme originaire de la flore d'Indo Malaisie, groupé avec *Olea*, *Laurus*, *Myrtus*. D'autres auteurs, comme Vavilov (1951) et De Candolle (1983), ont rapporté qu'il serait natif de la région Est méditerranéenne (Turquie et Syrie). Le caroubier était connu dans le proche Orient et les îles de la Méditerranée (**Benmahioul et al., 2011**).

3.2. Répartition géographique

Le caroube (*Ceratonia siliqua* L.) est un ancien arbre à feuilles persistantes, croissant au Portugal et dans les pays méditerranéens, à savoir l'Espagne, Chypre, l'Italie, le Maroc, la Grèce et l'Italie ainsi que la côte nord-africaine, citant l'Égypte (**Farag et al., 2019**).

En Algérie comme dans plusieurs pays méditerranéens, le caroubier croît dans les conditions

naturelles à l'état sauvage sous des bioclimats de type subhumide, semi-aride et aride. Il est généralement en association avec l'olivier, amandiers et lentisques généralement considérés comme des plantes utiles (**Boublenza et al., 2019**).

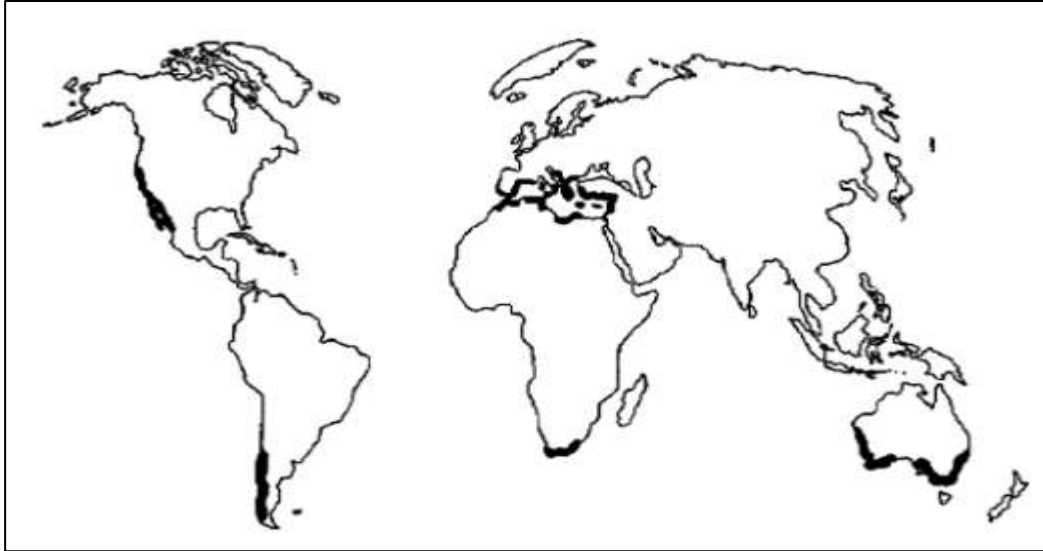


Figure 5: Aire de distribution du caroubier dans le monde (**Battle et Tous., 1997**)

4. Composition chimique

Les phytoconstituants de *Ceratonia siliqua* sont des acides phénoliques, des flavonoïdes, des tanins et de alcaloïdes. Cependant, toutes les parties de *Ceratonia siliqua* sont précieuses.

4.1. Composition des feuilles de caroube

Plusieurs composés ont été trouvés dans les feuilles comme les polyphénols et les flavonoïdes (**Lakkab et al., 2018**), elles constituent aussi une ressource importante des minéraux, surtout le calcium, le fer et le potassium (**El Hajaji et al., 2013**). En plus, Elles sont riches en composés phénoliques comme le kaempférol (2,43%), l'acide tannique (0,45%), l'hydrate de catéchine (0,34%) et polydatine (0,22%). Elles contiennent aussi des fibres (**Rtibi et al., 2017**) et des acides gras, les plus importants sont les acides palmitique, stéarique, oléique, linoléique et linoléique (**Fadel et al., 2011**).

4.2. Composition des gousses

Les gousses de caroube contiennent de grandes quantités de glucides (40–60%), des composés polyphénoliques, en particulier des tanins (18–20%), de fibres alimentaires (27–50%), de minéraux (potassium, sodium, fer, cuivre, manganèse et zinc) et faibles quantités de

protéines (3–4%) et de lipides (0,4–0,8%). Ce fruit est surtout connu pour sa richesse en sucres essentiellement composés de saccharose (32–38%), de fructose (5–7%) et de glucose (5–6%), mais leurs proportions relatives sont variables. Les gousses contiennent également une grande quantité de fibres alimentaires et de composés phénoliques (**Rtibi et al., 2017**).

Il existe de nombreuses données sur les méthodes de chromatographie effectuées par HPLC (High-Performance Liquid Chromatography) pour déterminer les polyphénols dans les gousses de caroube qui ont révélé la présence de tanins condensés (proanthocyanidines), composées de groupes flavan-3-ol et de leurs esters galloyliques, acide gallique, catéchine, épicatechingallate, épigallocatechingallate, et glycosides de quercétine (**Corsi et al., 2002, Ortega et al., 2009, Rtibi et al., 2017**). Et plusieurs auteurs ont également évoqué la présence de tanins hydrolysables (gallotanins et ellagitanins) dans les gousses de caroube (**Avallone et al., 1997**).

5. Utilisation traditionnelle

Le fruit du caroubier a été largement utilisé classiquement pour le traitement des affections gastro-intestinales telles que la diarrhée. Dans ce contexte, les gousses, l'écorce et les feuilles sont utilisées en médecine populaire comme anti diarrhéique et diurétique. D'autre part, ces fruits sont traditionnellement utilisés comme antitussif et contre les verrues (**Rtibi et al., 2017**).

6. Autres utilisation

La gomme de la caroube extraite de l'endosperme de la graine (**Benmahioul et al., 2011**), est largement utilisée en agro-alimentaire comme épaississant connu sous le code normalisé E410, dans la confiserie, le secteur cosmétique, pharmaceutique et aussi dans les préparations alimentaires diététiques, pour diminuer l'apport alimentaire dans le traitement de l'obésité. Elle est aussi utilisée dans la fabrication d'un condiment aromatique du Sénégal appelé nététu (**Kaderi., 2015**).

La fleur est utilisée par les apiculteurs pour la production du miel de caroube, l'écorce et les racines sont utilisées en tannerie grâce à leur teneur en tanins. Le bois du caroubier, dur, de couleur rouge, est estimé dans la charbonnerie et la menuiserie (**Kaderi., 2015**).

7. Travaux antérieurs sur *Ceratonia siliqua* L.

Récemment, il a été rapporté que l'arbre étudié avait de multiples activités pharmacologiques, en particulier dans le tube digestif, y compris des actions antioxydantes, anti diarrhéiques, antibactériennes, anti-ulcères et anti-inflammatoires (**Rtibi et al.,2017**). Une autre étude indique que la caroube possède des effets bénéfiques sur le taux de cholestérol sanguine, la glycémie, les fonctions hépatiques et rénale (**Attia et al.,2014**) (**Tableau II**).

Tableau II : Activités biologiques et pharmacologiques de *Ceratonia siliqua* L.

Activités thérapeutique	Action	Références
Effet hypocholestérolémiant	La consommation de fibre de caroube a réduit le taux de cholestérol LDL /HDL et les triglycérides	Zunft et al, 2003
Effet hypoglycémiant	La caroube immature empêche l'absorption intestinale du glucose par l'inhibition du transport électrogénique du glucose	Rtibi et al.,2017
Effets anti-inflammatoires et antiulcéreux	L'extrait aqueux de gousses de caroube présente un effet protecteur contre l'inflammation du tractus intestinal introduit par le DSS (sulfate de dextrane sodique)	Rtibi et al., 2016
Effet de caroube sur les fonction hépatique	L'administration de fibre de caroube a causé une diminution significative de l'ALAT, AST, ALT et ALP pour les diabétiques et une diminution significative en protéines totales, albumine, AST, ALT, et ALP pour les hypercholestérolémies.	Attia et al.,2014
Effet de caroube sur les fonctions rénales	L'administration de fibre de caroube chez des rats a induit une diminution	

	significative de l'urée, de l'acide urique et de la créatinine pour les diabétiques et une diminution de l'urée et de la créatinine pour les hypercholestérolémies.	
L'effet antifongique	L'extrait méthanolique des feuilles a entraîné une inhibition totale de la croissance mycélienne à 25 mg/ml. Cette inhibition dépasse 59 % à partir de la dose de 3,125 mg/ml.	Fadel et al., 2011
L'effet antiproliférative	L'extrait des feuilles de caroube produit une inhibition de la prolifération des cellules tumorales. L'extrait de caroube présentait un effet antiprolifératif beaucoup plus élevé dans le neuroblastome et sur des lignées cellulaires humaines de cancer du sein.	Corsi et al., 2002 Roseiro et al., 2013

8. Activité toxicologique de *Ceratonia siliqua* L.

Gulay et son équipe en 2012 ont étudié la propriété toxicologique de *C. siliqua* sur des lapins mâles Nouvelle-Zélande. Dans cette expérience, les lapins ont reçu l'extrait de caroube en faisant bouillir le fruit de la caroube. A partir des résultats obtenus, aucun signe toxicologique ou des décès liés à l'extrait de caroube ont été observés tout au long des 7 semaines d'expérience. Il n'y a eu aucun changement significatif dans les aspects hématologiques et les paramètres physiologiques ainsi que les aspects histologiques des organes tels que le foie, les reins, les poumons, le cerveau et le cœur entre le groupe témoin et le groupe de traitement

Donc, on peut conclure que l'administration de l'extrait de la caroube n'a pas eu d'effets toxicologiques sur animaux plus précisément les lapins.

*Chapitre 2: Métabolites
secondaires*

Introduction

Les plantes produisent une vaste et gamme diversifié de composés organiques. Ces composés ne sont pas produits directement lors de la photosynthèse mais résultants de réactions chimiques ultérieures on les appelle donc métabolites secondaires (**Djeffel., 2017**). Plus de 200 000 structures définies et sont d'une variété structurale extraordinaire mais sont produites en faible quantité (**Mansour., 2015**).

Les composés de métabolisme secondaire sont classés en 3 grandes classes :(**Merghem., 2009**).

- Les composés aromatiques ou polyphénols.
- Les terpenoïdes et leurs dérivés.
- Les alcaloïdes.

1. Composés phénoliques

1.1. Définition

Les composés phénoliques ou les polyphénols (PP) sont des produits du métabolisme secondaire des plantes.

Le terme polyphénols a été introduit en 1980, en remplacement du terme ancien de Tanin végétal, et a été défini comme suit : « Composés phénoliques hydrosolubles, de poids Moléculaire compris entre 500 et 3 000 Dalton (**Chira et al., 2008**).

Ces composés sont présents dans toutes les parties des plantes mais avec une répartition quantitative qui varient entre les différents tissus (**Boubekri., 2014**). Cette appellation générique désigne un vaste ensemble de substances aux structures chimiques variées (**Mompon et al., 1996**) depuis les simples acides phénoliques jusqu'aux grands polymères complexes (**Hopkins., 2003**).

1.2. Structure chimique

Les polyphénols sont caractérisés par la présence d'au moins un noyau benzénique auquel est directement lié au moins un groupe hydroxyle, libre ou engagé dans une autre fonction : ether, ester, hétéroside (**Boubekri., 2014**), parmi ces métabolites on cite : les acides phénoliques, les flavonoïdes et les tanins (**Amrouche et Yaya., 2017**).

1.3. Biosynthèse des polyphénols

Du point de vue biosynthétique, les composés phénoliques peuvent être engendrés Par deux voies métaboliques:

- La voie du Shikimate, responsable de la synthèse des acides aminés Phe et Tyr après transamination et désamination aboutit aux acides cinnamiques (**Knaggs., 2003**), précurseurs de la majorité des acides phénoliques (**Richter.,1993, Croteau et al., 2002**).
- La voie des polyacétates qui est à l'origine de composés polycycliques tels que les coumarines, les xanthones et les quinones (**Macheix et al., 2006**).

1.3.1. Voie d'acide shikimique

Dans cette voie, l'erythrose 4- phosphate et le phosphoenol pyruvate sont produits par les hydrates de carbones lors de leur dégradation par la voie des pentoses phosphate et la glycolyse respectivement (**Akroum., 2011**). Ils sont condensés pour former le 3-deoxy-D-arabino-heptulosonate 7-phosphate (DAHP). Cette réaction est catalysée par l'enzyme DAHP synthase (2-dehydro-3-deoxyarabinoheptulosonate-7phosphate synthase). La série des réactions enzymatiques conduit respectivement à la formation de : l'acide 3-déhydroquinique par l'enzyme 3- déhydroquinone synthase ; l'acide 3-déhydroshikimique par l'enzyme 3-déhydroquinone déhydratase et finalement l'acide shikimique par l'enzyme shikimate déshydrogénase. L'acide shikimique est encore converti en shikimate 3-phosphate par l'enzyme shikimate kinase, et plus tard en 5-enolpyruvylshikimate 3-phosphate (EPSP) par l'enzyme 5-enolpyruvylshikimate 3-phosphate synthase, EPSP est alors converti en acide chorismique par la chorismate synthase. L'acide chorismique est à un point de branchement pour la biosynthèse des acides aminés aromatiques : le tryptophane et la tyrosine, la phénylalanine (**Boubekri., 2014**) qui, par désamination donne le précurseur immédiat des phénols, l'acide cinnamique (**Sarni-Manchado et Cheynier., 2006**). L'acide cinnamique est rapidement transformé en acide p-coumarique par l'addition d'un radical hydroxyle. La tyrosine est également désaminée en acide p-coumarique (**Rothwell et Hopkins., 1995**).

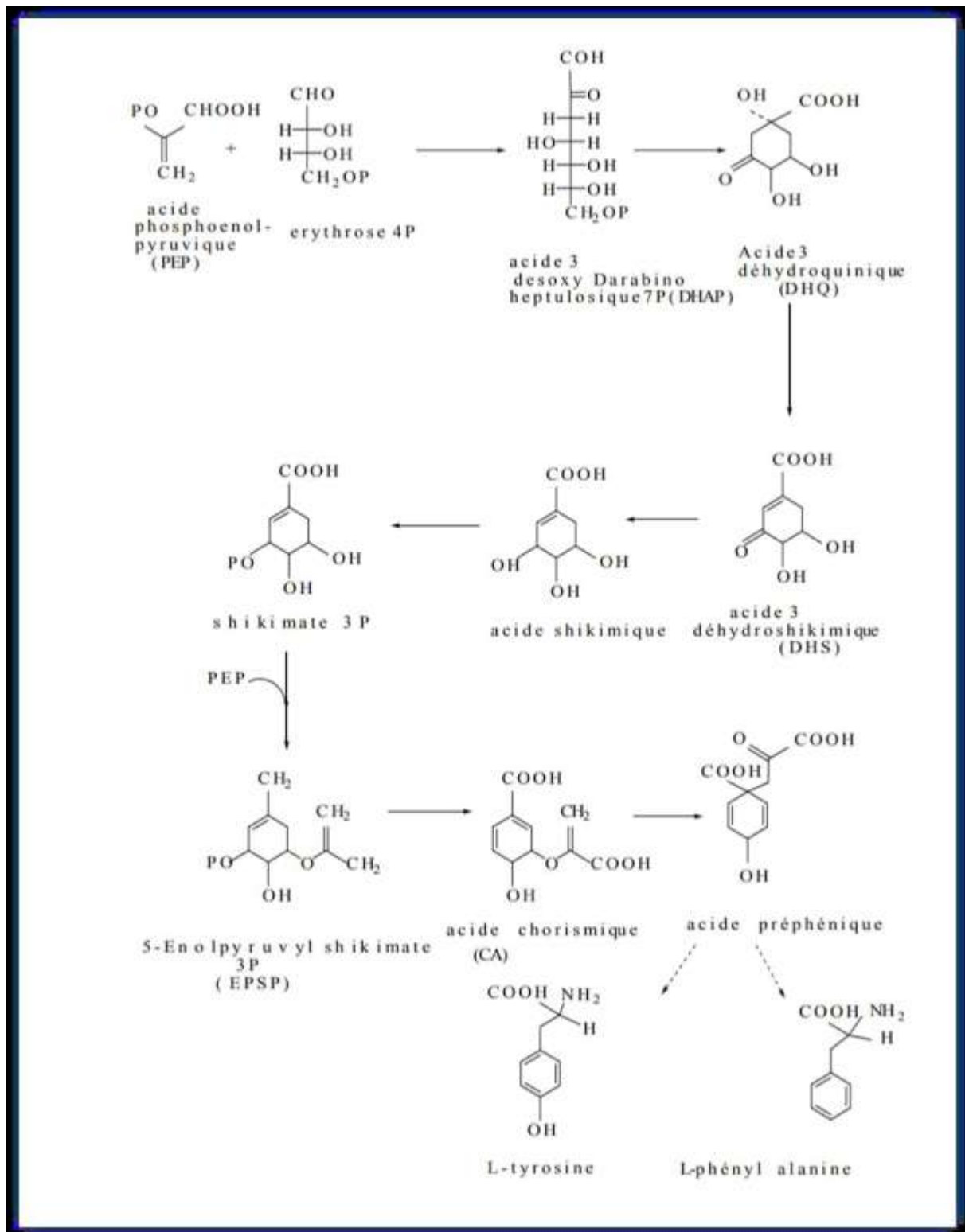


Figure 6 : Voie de shikimate (Talbi., 2015).

1.3.2. Voie d'acétate/ malonate

La glycolyse et la β -oxydation aboutissent à la formation de l'acétylCoA donnant le malonate. C'est à travers cette voie que s'effectue la cyclisation des chaînes polycétoniques, obtenues par condensation répétée d'unités « Acétate » qui se fait par carboxylation de l'acétyl- CoA. Cette réaction est catalysée par l'enzyme acétyl-CoA carboxylase (Fleeger et Flipse., 1964).

1.4. Classification des composés phénoliques

1.4.1. Acide phénolique

Les acides phénoliques sont des composés organiques contenus dans un certain nombre de plantes agricoles et médicinales (Psotove *et al.*, 2003). Ils sont solubles dans les solvants organiques, (Guignard., 2001, Barboni., 2006).

Les acides phénoliques font partie des formes les plus simples des composés phénoliques et se séparent en deux grands groupes distincts qui sont les acides hydroxybenzoïques et les acides hydroxycinnamiques. (Boubekri., 2014)

➤ Les acides hydroxybenzoïques

- Ce sont des dérivés de l'acide benzoïque.
- Ils Ont une structure générale de base de type (C₆-C₁).
- Ils Existent souvent sous forme d'esters ou de glycosides. (Sarni-Manchado et Cheyner., 2006).

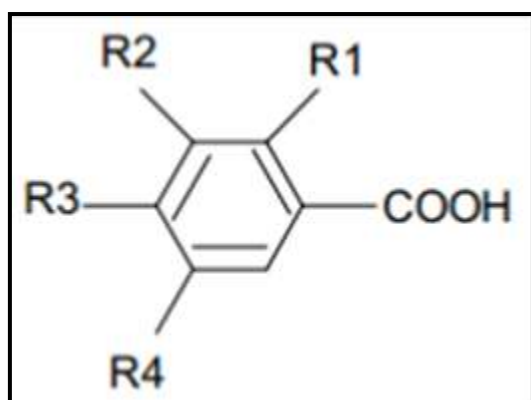


Figure 7 : Structure des acides hydroxy benzoïques (Sarni-Manchado et Cheyner., 2006).

Tableau III : Principaux acides hydroxybenzoïques (Sarni-Manchado et Cheynier., 2006).

R1	R2	R3	R4	Acide phénol
H	H	H	H	A. benzoïque
H	H	OH	H	A. p.hydroxy benzoïque
H	OH	OH	H	A. protocatéchique
H	OCH3	OH	H	A. vanilique
H	OH	OH	OH	A. gallique
H	OCH3	OH	OCH3	A. syringique
OH	OH	H	H	A. salicylique
OH	OH	H	OH	A. gentsique

➤ Les acides hydroxycinnamiques (phénylpropanoïdes)

- Ils Dérivent de l'acide cinnamique
- Ils Ont une structure générale de base de type (C6-C3)
- Ils Existent souvent sous forme combinée avec des molécules organiques. (Sarni-Manchado et Cheynier., 2006).

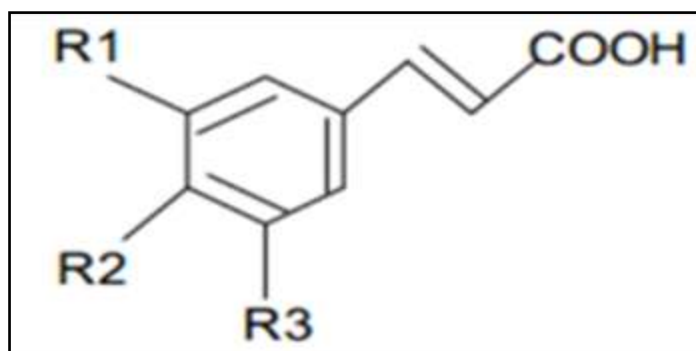


Figure 8 : Structure des acides hydroxy cinnamiques (Sarni-Manchado et Cheynier., 2006)

Tableau IV: Principaux acides hydroxycinnamiques (Sarni-Manchado et Cheynier., 2006).

R1	R2	R3	C6C3
H	H	H	Acide cinnamique
H	OH	H	Acide p.coumarique
OH	OH	H	Acide caféique
OCH3	OH	H	Acide férulique
OCH3	OH	OCH3	Acide sinapique
OH	OH	OH	Ac. Tri (OH) cinnamique

1.4.2. Flavonoïdes

a) Définition

Ce sont les composés les plus abondants parmi tous les composés phénoliques (**Chira et al., 2008**). Le nom flavonoïde proviendrait du terme Latin flavus ; (flavus=jaune) (**Malešev et Kuntić., 2007**). Ils constituent des pigments responsables des colorations jaune, orange et rouge de différents organes végétaux (**Havsteen., 2002**).

b) Structure

De nos jours, plus de 9000 flavonoïdes ont été identifiés et leur nombre ne cesse d'accroître (**Benkhaldi., 2013**). Ils ont une origine biosynthétique commune et par conséquent, possèdent tous un même squelette de base à quinze atomes de carbone, constitué de deux noyaux aromatiques (noyau A et B), et d'un hétérocycle oxygéné (cycle C) (**Figure 9**) (**Benguerba., 2008**). Des groupements hydroxyyles, oxygènes, méthyles, ou des sucres peuvent être attachés sur les noyaux de cette molécule (**Talbi., 2015**).

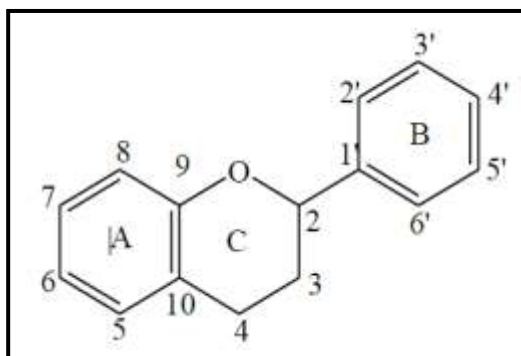


Figure 9: Structure de base des flavonoïdes (**Bengurba., 2008**).

c) Localisation et distribution

Les flavonoïdes sont considérés comme des pigments quasi-universels des végétaux, ils peuvent être localisés dans divers organes : racines, tiges, bois, feuilles, fleurs et fruits (**Sakihama et al., 2002**). On les rencontre assez souvent dans les fruits, les légumes mais également dans plusieurs plantes médicinales (**Cooray et al., 2004**). (**Tableau V**)

Tableau V: Sources alimentaires des flavonoïdes (Bengurba., 2008).

Flavonoïdes	Aliment
Flavonols	
Kaempférol	Radis, brocoli, thé noir
Quercétine	oignon, pomme, olive, tomate
Myricétine	Canneberge, vin rouge
Quercétine -3-glucoside	Oignon
Quercétine-3- rhamnoglucoside (rutine)	Thé noir
Flavones	
Chryisine	peau des fruits
Apigénine	persil, thym, romarin, céleri
Lutéoline	persil, céleri
lutéoline-7- apiosylglucoside	poivron rouge
Flavonones	
Naringénine	Fruits des genres citrus
Hesperine-7- rhamnoglucoside (hésperidine)	Jus d'orange
Naringénine-7-rhamnoglucoside (narirutine)	Jus d'orange
Flavans-3-ols	
Epicatéchine	Thé vert, thé noir
Catéchine	Thé vert, thé noir, pommes
épigallocatechine	Vin rouge
Anthocyanidol	
Cyanidol	cassis, myrtille
Malvidol	Raisin, Fraise, Cassis
Apigénidol	Framboise, Fraise
Isoflavones	
Genisteine-7-glucoside	Soja
Daidzeine-7-glucoside	Soja

d) Classification des flavonoïdes

Les flavonoïdes peuvent être divisés en plusieurs classes à savoir les anthocyanidines, flavonoles, isoflavonoles, flavones, isoflavones, flavanes, isoflavanes, flavanols, isoflavanoles, flavanones, isoflavanones, aurones (**Figure 10**) (**Belyagoubi., 2011**). Selon leur degré d'hydroxylation, méthylation et glycosylation (**Harborne et Sherratt., 1961**).

e) Biosynthèse des flavonoïdes

Tous les flavonoïdes ont une origine biosynthétique commune et, de ce fait, possèdent le même élément structural de base. L'étape clé de la formation des flavonoïdes est la condensation, catalysée par la chalcone synthase, d'une unité phényle propanoïde avec trois

unités malonyl-CoA (**Figure 10**). Cette chalcone est l'intermédiaire caractéristique de la synthèse des divers flavonoïdes (**Bruneton., 1999**).

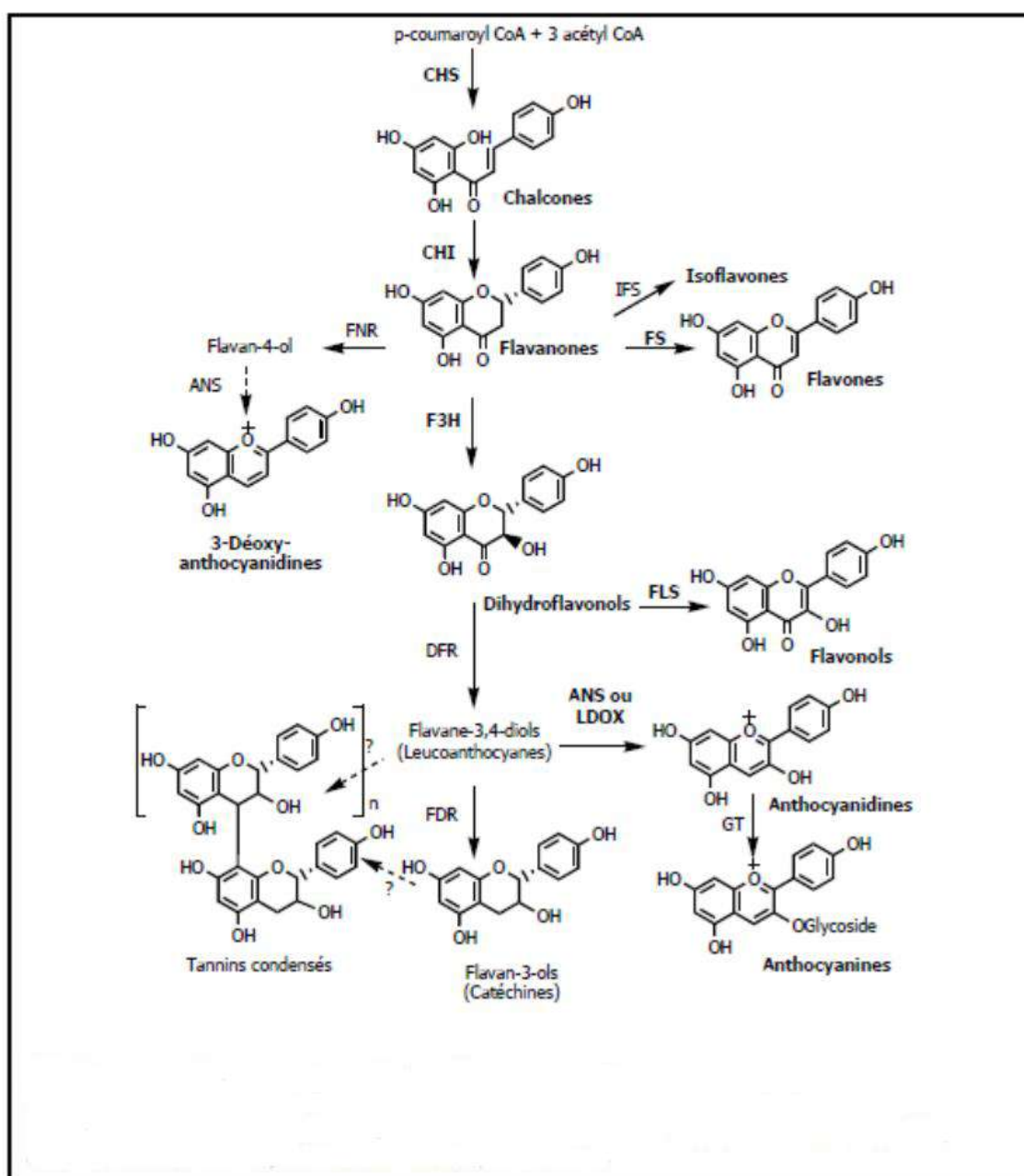


Figure 10: Biosynthèse des flavonoïdes (**Bruneton., 1999**).

CHS : Chalcone Synthase, **CHI** : Chalcone Isomérase, **FS** : Flavone Synthase, **IFS** : Isoflavone Synthase, **FNR** : Flavanone réductase, **F3H** : Flavanone-3-Hydroxylase, **FLS** : Flavonol Synthase, **DFR** : DihydroFlavonol Réductase, **ANS** : Anthocyanidine Synthase, **GT** : GlucosylTransférase

2. Terpénoïdes

2.1. Définition

Les terpènes (isoprénoïdes) sont des molécules naturelles ; formées par l'assemblage de nombre entier d'unités penta-carbonées ramifiées et dérivant du 2-méthyl butadiène. Elles sont appelées unités isopréniques (C_5H_8)_n (**Figure 11**) (**Bouakkaz., 2013**). Ils représentent la classe la plus structurellement variée des produits végétaux naturels (**Dorman et Deans., 2000, Burt., 2004**).

Le terme terpène inventé par Kékulé, vient de leur origine historique de l'arbre de térébinthe : « *Pistacia Terebinthus* » (**Bouakkaz., 2013**).

La très grande majorité des terpènes sont spécifiques du règne végétal, mais on peut les rencontrer aussi chez les animaux (les champignons, les algues marines, les insectes et les éponges) (**Benaissa., 2011**).

Ils sont présents dans les végétaux, dont ils sont souvent les constituants "de senteur" (térébenthine, camphre, menthol, citronnelle), on les extrait sous forme d'huiles essentielles pour la parfumerie à partir des fleurs, des tiges, des racines et des différentes parties des plantes (**Bouakkaz., 2013**)

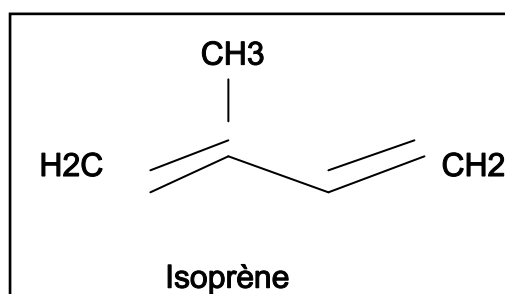


Figure 11 : Structure de l'unité isoprénique (**Zaibet., 2018**).

2.2. Classification des terpénoïdes

Les terpènes sont classés selon le nombre d'unités isoprène en :

- **Hémi terpènes (C5)**, peu de composés naturels ayant une formule de C5 ramifiée ont été rencontrés.
- **monoterpènes (C10)**, issus de couplage de deux unités isopréniques.
- **diterpènes (C20)**, issus du couplage de quatre unités isopréniques.
- **sesquiterpènes (C25)**, issus du couplage de cinq isoprènes.
- **triterpènes (C30)**, ils sont très répandus, notamment dans les résines, à l'état libre, estérifié, ou sous forme hétérosidique.

Les stéroïdes peuvent être considérés comme des triterpènes tétracycliques ayant perdu au moins trois méthyles.

Tous les terpènes peuvent être acycliques, monocycliques, bicycliques, tricycliques ou polycycliques (**Belbache., 2003, Malecky., 2005**).

2.3. La biosynthèse des terpènes

Dès 1887, le chimiste **Wallach**, envisage que les terpènes doivent être construits à partir d'unités isoprénique, trente ans plus tard, **R.Robinson** précisa la règle isoprénique de **Wallach** en indiquant que la liaison de ces unités isopréniques doit s'effectuer de façon « tete-queue » (**Teisseire., 1991**).

L'isoprène lui-même n'a jamais été rencontré dans les produits naturels et il semble ne jouer aucun rôle dans leur biogenèse. Le véritable intermédiaire a cinq atomes de carbones serait le pyrophosphate d'isopentényle (**John et Marjorie., 1968**).

Biogénétiquement, le précurseur universel de tous les terpènes est l'acide mévalonique, obtenu après condensation enzymatique de trois molécules d'acide acétique. Sa phosphorylation suivie d'une décarboxylation aboutie à l'unité isoprénique de base : le pyrophosphate d'isopentène-3-yle (PPI-3) qui en s'isomérisant donne pyrophosphate d'isopentène-2-yle (PPI-2). Sa propriété d'être un agent d'alkylant électrophile lui permet de fixer des unités (PPI-3) donnant une combinaison qu'est à l'origine selon le nombre d'unités isoprénique fixées des intermédiaires biosynthétiques suivant :

Géranylpyrophosphate (C-10) : donne naissance aux monoterpènes

Farnésylpyrophosphate (C-15) : aboutit aux sesquiterpènes

Géranylgéranylpyrophosphate (C-20) : conduit aux diterpènes (**EI Haib., 2011**).

3. Les alcaloïdes

3.1. Définition

Les alcaloïdes sont des substances azotées, plus ou moins basiques, d'origine naturelle et de distribution restreinte (**Bruneton., 2001**). Le terme alcaloïdes ou « alkaly-like » (al kaly = la soude ; like = qui a l'apparence) a été introduit pour la première fois par le pharmacien allemand Meissner en 1818. Les alcaloïdes sont une des classes des métabolites secondaires les plus importants des plantes (**Hesse., 2002**).

Ils sont principalement extraits des plantes fleurissantes, mais on les trouve également chez quelques champignons et animaux comme les fourmis, les grenouilles et les coccinelles. (Harborne et Herbert., 1995).

3.2. Classification des alcaloïdes

Selon leur composition chimique et surtout leur structure moléculaire, les alcaloïdes peuvent être divisé en plusieurs groupes : Alcaloïdes issus de la lysine ; Alcaloïdes dérivés de l'acidenicotinique ; Alcaloïdes tropaniques ; Alcaloïdes issus de la phénylalanine : capsaïcine du piment, colchicine du colchique, alcaloïdes issus du tryptophane (Mauro., 2006).

Ces acides aminés sont décarboxylés en amines couplés à d'autres squelettes carbonés.

Il existe trois genres d'alcaloïdes :

3.2.1. Les alcaloïdes vrais

Ils représentent le plus grand nombre d'alcaloïdes, Ils dérivent d'acides aminés et comportent un atome d'azote dans leur système hétérocyclique. Ils sont présents soit sous forme libre, soit sous forme de sel, soit comme N-Oxyde (Badiaga., 2011).

3.2.2. Les pseudo-alcaloïdes

Les pseudo-alcaloïdes ne sont pas des dérivés d'acides aminés (Badiaga., 2011). Ce sont des dérivés d'isoprénoïdes (alcaloïdes terpéniques) et du métabolisme de l'acétate (Rakotonanahary., 2012).

3.2.3. Les proto-alcaloïdes

Les proto-alcaloïdes sont des amines simples dont l'azote n'est pas inclus dans un hétérocycle. Ils ont un caractère basique et sont élaborés in vivo à partir d'acides aminés. Ils sont souvent appelés « amines biologiques » et sont soluble dans l'eau (Badiaga., 2011).

*Chapitre 3 : fructose et
syndrome métabolique*

1. Généralité sur le fructose

Le fructose (α -D-fructofuranose) est un monosaccharide à 6 carbones dont la formule est $C_6H_{12}O_6$ (Gatineau., 2015).. Est un sucre hautement lipogène qui peut altérer le métabolisme énergétique et déclencher des troubles métaboliques (Sud et al., 2017). Il est absorbé dans le duodénum et le jéjunum par le transporteur GLUT5, ensuite pénètre dans la circulation porte du foie via le transporteur GLUT2 (Charrez et al., 2015). Le fructose a deux caractéristiques métabolique essentielles, sa rapidité de captation par le foie qui possède un système enzymatique très actif pour le catabolisme du fructose et son entrée au niveau des triose-phosphates en évitant l'étape de régulation de la phosphofructokinase (Madani., 2012).

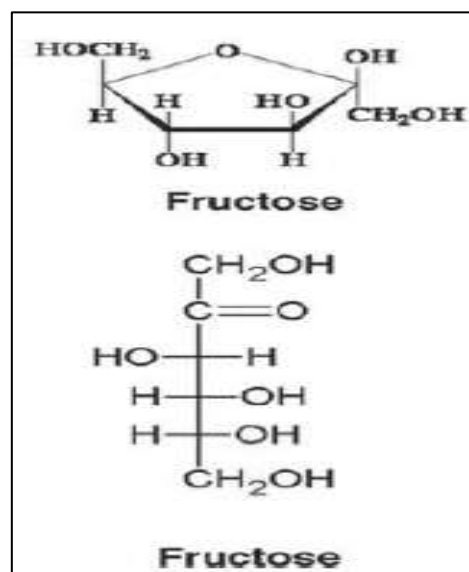


Figure 12 : la formule chimique de fructose (Charrez et al., 2015).

Des études animales ont montré qu'un régime riche en fructose induit un syndrome métabolique bien caractérisé entraînant une hyperglycémie, augmenter le stress oxydatif et diminuer la sensibilité à l'insuline, conduisant à une résistance à l'insuline dans les tissus cibles tel que le foie, les muscles squelettiques et les tissus adipeux, aussi il induit une hypertension, une hypertriglycéridémie et une diminution du cholestérol à lipoprotéines de haute densité (Boukourt et al., 2011, Huang et al., 2016).

2. Effets du fructose sur le métabolisme lipidique

Le fructose est capable de stimuler la synthèse de triglycérides (TG) via le phosphate de dihydroxyacétone (DHAP) et le pyruvate. Ces TG seront stockées sous forme de gouttelettes lipidiques ou bien incorporés aux VLDL pour être sécrétés dans le sang (Gatineau., 2015).

La consommation excessive de fructose induit à l'apparition d'une dyslipidémie caractérisée par augmentation des TG plasmatiques (Gatineau., 2015). Une étude montre qu'un régime riche en fructose pendant 7 jours stimulé la lipogenèse hépatique de novo (DNL) et la sécrétion de triacylglycérol VLDL (Sobrecases et al., 2010). L'augmentation des triglycérides avec le fructose est due à une lipogenèse hépatique accrue, à une surproduction de lipoprotéines de très basse densité (VLDL) et à une altération de leur catabolisme périphérique (Bellamkonda et al., 2018).

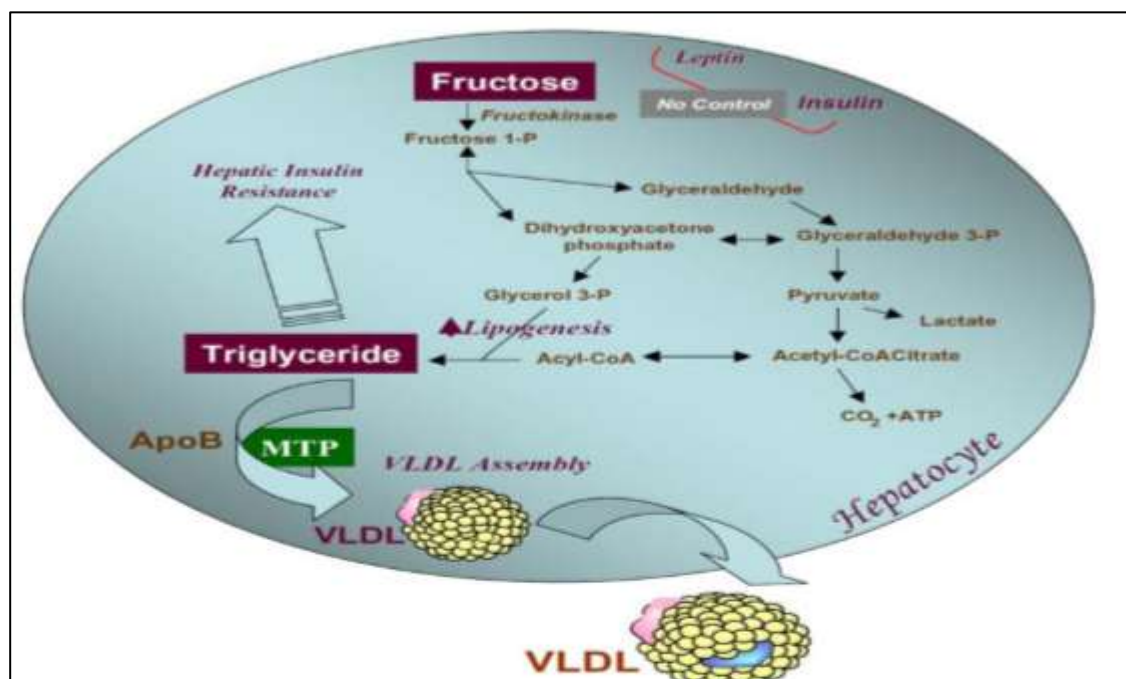


Figure 13: Effets du fructose sur la lipogenèse hépatique (Madani., 2012).

Une accumulation anormale de gouttelettes lipidiques dans le cytoplasme des hépatocytes à cause d'une consommation élevée en fructose induit à la stéatose hépatique qui peut évoluer vers la fibrose, la cirrhose et le cancer du foie (Jegatheesan & De Bandt.,2017). Le fructose a entraîné aussi l'obésité et l'augmentation de poids corporel par stockage des graisses dans les tissus adipeux et l'excès stocké dans le foie sous forme de graisse ectopique (Pai et al.,2019).

Ajiboye et son équipe en 2016 aussi Aguilera et son équipe en 2018 ont étudié le profil lipidique des rats nourris avec un régime riche en fructose. À partir des résultats obtenus, il y a une augmentation de cholestérol total, triglycérides, VLDL et de LDL sériques, par contre le HDL était diminué. Ces élévations observées et la réduction du taux sérique de cholestérol HDL pourrait intensifier le développement de l'athérosclérose et des maladies cardiovasculaires. Ces études observées aussi en augmentation dans le TG hépatique et le cholestérol hépatique.

1.1. Triglycérides

Les triglycérides sont des esters de glycérol et de trois acides gras à chaîne longue. Ils proviennent en partie des aliments et sont en partie synthétisés dans le foie (**Wahlefeld et Bergmeyer., 1974**). La graisse neutre (triglycérides) est ingérée avec la nourriture (les triglycérides exogènes) et synthétisée dans le corps. Les triglycérides endogènes sont formés dans le tissu adipeux et dans le foie, pour une grande part des carbohydrates. Ils sont stockés principalement dans le tissu adipeux. Les triglycérides présents dans les dépôts de graisse sous forme d'énergie de réserve, qui sont mobilisés lors de nécessité. Les acides gras et le glycérol libre sont formés lorsque les lipides sont solubilisés dans l'eau, ils sont transportés comme lipoprotéines dans le sang (**Schmid et Forstner., 1986**).

2.2. Cholestérol

Le cholestérol est un stéroïde possédant un groupe hydroxyle secondaire en position C3. Il est synthétisé dans de nombreux tissus, en particulier dans le foie et la paroi intestinale. Les trois quarts environ du cholestérol sont synthétisés dans l'organisme et un quart est apporté par l'alimentation.

Le cholestérol joue un rôle important dans le métabolisme comme un composant des cellules et des tissus, aussi bien la matière première pour la synthèse de nombreuses substances. Une partie du cholestérol endogène est converti en acides biliaires et hormones stéroïdes, l'autre partie est incorporée dans les membranes cellulaires et le tissu nerveux.

Le cholestérol exogène est émulsionné dans l'intestin par les acides biliaires. Les fractions exogènes que le corps utilise pour la biosynthèse sont excrétées après métabolisme par trois chemins différents de la trajectoire :

- Dans les fèces sous forme d'acides biliaires et stéroïdes
- Dans l'urine comme produits de la déchéance d'hormones
- A travers la peau, bien que la quantité soit relativement faible (**Schmid et Forstner., 1986**).

Le transport du cholestérol dans le sang est assuré par les lipoprotéines. Il se présente sous deux formes, estérifiée (70%) ou non estérifiée (30%) (**Haddad., 1981, Sommer., 1984**).

2.3. Lipoprotéine

Les lipoprotéines sont des complexes macromoléculaires contenant différents lipides et des protéines spécialisées (appelées apolipoprotéines) qui sont solubles dans les fluides du

système vasculaire (plasma) et des lymphatiques. Ces particules de lipoprotéines peuvent être comparées avec des pseudo-micelles car elles sont toutes composées de composants hydrophiles (PL, de cholestérol libre, et apolipoprotéines) situés à la surface des particules dans une membrane unilamellaire et des lipides hydrophobes (TG et l'ester de cholestérol) situés dans le noyau intérieur des particules.

Les lipoprotéines plasmatiques ont été divisées en quatre, lipoprotéines de très faible densité (VLDL), les lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL), les lipoprotéines de basse densité (LDL) et les lipoprotéines de haute densité (HDL) (**Bensalah., 2012**).

- **Chylomicrons**

Les chylomicrons ont la plus faible densité parmi les lipoprotéines denses qui sont synthétisées et sécrétées par l'intestin après un repas contenant des graisses. Les lipides constitutifs des dépôts lipidiques dans la cellule peuvent avoir deux origines : Exogène (provenant de l'alimentation) ou endogène (synthèse par la lipogenèse) (**Bensalah., 2012**).

- **Lipoprotéines de haute densité (HDL)**

HDL ou lipoprotéines de haute densité sont des lipoprotéines dont la densité est comprise entre 1.063 et 1.26, elles sont composées de 48% de lipides et 52% de protéines. L'ultracentrifugation permet d'en distinguer les différents sous types HDL2b, 2a, 3b, 3c avec un contenu protéique différent, la protéine la plus importante quantitativement est l'Apo A1 mais on compte aussi l'Apo A2, E et C.

L'HDL est responsable du transport du cholestérol vers le foie où il pourra être éliminé ce qui permet d'éviter son accumulation dans les vaisseaux sanguins et donc de diminuer le risque de formation des plaques d'athérome.

- L'HDL constitue pour l'organisme un réservoir des apoprotéines A, C, E et transfère aux chylomicrons et aux VLDL l'Apo C II activatrice de la LPL.
- L'HDL capte le cholestérol libre en excès des tissus périphériques stimulant la LCAT qui permet l'estérification du cholestérol qui devient hydrophobe et est ainsi piégé dans l'HDL.

Ainsi les HDL jouent un rôle de régulateur sur l'excès du cholestérol périphérique et facilitent le métabolisme des VLDL et des LDL (**Haddab et Hamani., 2017**).

- **Lipoprotéines de basse densité (LDL)**

Les lipoprotéines de basse densité sont un groupe de lipoprotéines de type et tailles variables, leur densité est comprise entre 1.006 et 1.063, elles sont composées de 78% de lipides et 22% de protéines et produites par le foie à partir des VLDL. Les LDL portent des apolipoprotéines B100, une monocouche de phospholipides des triglycérides et des vitamines liposolubles antioxydantes Vitamine E et caroténoïdes, leur fonction est le transport du cholestérol libre ou estérifié dans le sang et à travers l'organisme pour le distribuer aux tissus cibles. Les LDL permettent le transport de diverses substances : triglycérides, cholestérol, vitamines liposolubles A, D, E, K jusqu'aux tissus périphérique pour être utilisées par les cellules cibles (Haddab et Hamani., 2017).

- Lipoprotéines de très faible densité (VLDL)

Les VLDL sont des molécules de densité très faible, inférieure à 1,006 et ayant un diamètre compris entre 30 et 80 nm. Elles sont formées au niveau du foie en tant que VLDL naissante contenant principalement des triglycérides, de l'ApoE et de l'ApoB. Les VLDL naissantes interagissent avec les molécules de HDL, qui leur apportent du cholestérol, des phospholipides, de l'ApoC-II et ApoC-III, pour générer des VLDL matures. Elles permettent de transporter les triglycérides endogènes et contiennent principalement des ApoB-100, ApoE et ApoC-II/C-III. Leur analyse électrophorétique leur confère un profil pré B. Les VLDL matures subissent l'action de la *lipoprotein lipase* (LPL) qui hydrolyse les triglycérides pour générer des résidus de VLDL, aussi appelés les IDL (Hanse., 2011).

- Lipoprotéines de densité intermédiaire (IDL)

Les IDL sont des molécules ayant une densité comprise entre 1,006 et 1,019 et un diamètre compris entre 25 et 35 nm. Les IDL transportent principalement des esters de cholestérol, des triglycérides et sont composées d'ApoB-100, d'ApoE, d'ApoC-II et d'ApoC-III. Comme les VLDL, les IDL sont des molécules de mobilités électrophorétiques pré B. Les IDL sont ensuite dégradées par la lipase hépatique (HL) pour générer des LDL (Hanse., 2011).

3. Fructose et stress oxydatif

La consommation soutenue de fructose engendre d'une altération du statut redox qui a pu être mise en évidence au niveau systémique par une diminution du rapport glutathion réduit / glutathion oxydé (GSH/GSSG) et de GSH avec augmentation de GSSG. Le GSH est un métabolite clé dans le maintien de l'état redox cellulaire, et GSSG est son homologue oxydé. Ainsi, le maintien d'un GSH plus élevé par rapport aux niveaux de GSSG est important dans

la protection des membranes cellulaires contre les radicaux libres (Cummins *et al.*, 2010, Moreno & Hong., 2013).

Il y a plusieurs enzymes antioxydant qui sont lutter contre la production d'espèces pro-oxydants les principales sont la surperoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT) et la glutathion peroxydase (GSH-Px) (Gatineau., 2015). Des études montre que l'activités de ces enzymes (SOD, CAT, GSH-Px et glutathion réductase (GSH-Red)) sont diminués dans le foie des rats nourris avec un régime riche en fructose, cette diminution pourrait être due à un système antioxydant débordé conduisant au stress oxydatif (Ajiboye *et al.*, 2016, Huang *et al.*, 2016).

La phosphorylation du fructose dans le foie consomme l'adénosine triphosphate (ATP) : un excès de fructose pourrait provoquer une carence hépatique en phosphate, conduisant à une accumulation d'AMP avec augmentation de la synthèse d'acide urique. L'acide urique stimule à son tour la production d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) via l'activation du facteur de croissance transformant β et de NADPH oxydase 4 (Jegatheesan & De Bandt., 2017). Un déséquilibre entre la production de ROS et la défense antioxydant peut entraîner une peroxydation lipidique (Charrez *et al.*, 2015). Par augmentation significative des niveaux de diènes conjugués (CD), hydroperoxydes lipidiques (LH), Malondialdéhyde (MDA) chez des rats nourris avec régime riche en fructose (Ajiboye *et al.*, 2016).

De plus, la quantité de substances réactives de l'acide thiobarbiturique hépatique (TBARS) et de Protéines carbonyle sont augmentés chez rats qui ont consommé un régime riche en fructose (Armutcu *et al.*, 2005, Francini *et al.*, 2010).

En présence de stresse oxydatif, le foie présente des changements dans les voies métaboliques des glucides et des lipides qui diminueraient la production d'espèces réactives de l'oxygène et leur effet délétère, induisant ainsi peu d'impact sur des mécanismes antioxydants spécifiques. (Francini *et al.*, 2010).

4. Effet de fructose sur le métabolisme des glucides

Dans l'étude de Bellamkonda *et son équipe* en 2018, les animaux nourris au fructose ont montré une augmentation significative de la glycémie plasmatique, de l'insuline et conduit à une résistance à l'insuline. Il a été démontré que le fructose ne favorise pas directement la sécrétion d'insuline par les cellules pancréatiques, ce qui nécessaire au métabolisme du glucose. Cependant, le glucose produit par le métabolisme du fructose stimule la sécrétion

d'insuline, mais la résistance à l'insuline induite par le fructose empêche l'insuline de métaboliser efficacement le glucose et entraînant une hyperglycémie et un hyperinsulinémisme. C'est-à-dire l'apport excessif de fructose est capable d'activer la protéine kinase JNK qui induit la phosphorylation de IRS sur son résidu sérine, ce qui réduit son interaction avec la PI3 kinase et la cascades de signalisation de l'insuline (**Girard., 2008**).

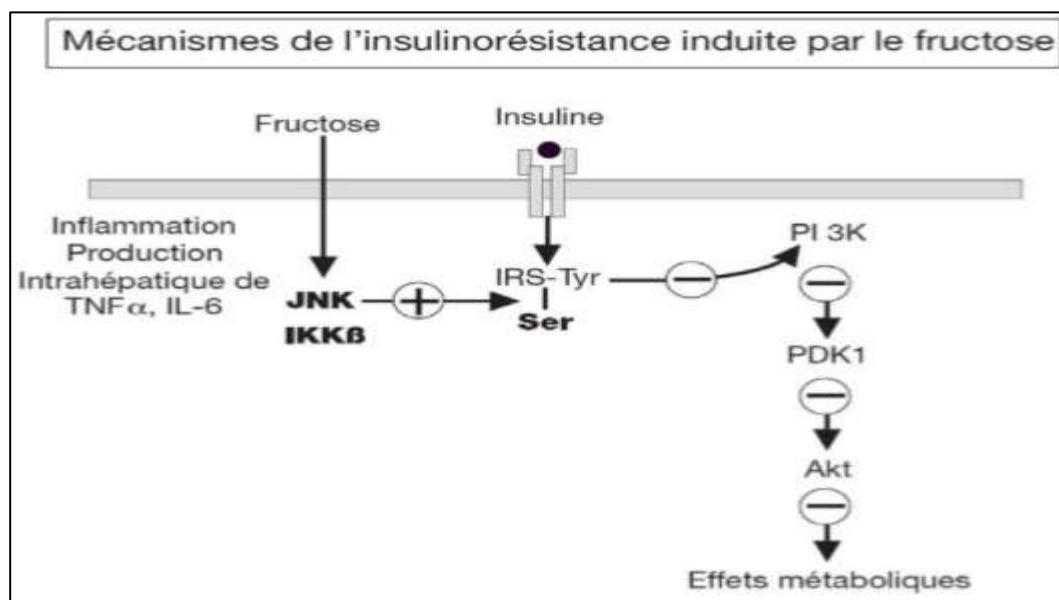


Figure 14: Mécanisme par les quels la consommation excessive du fructose induit une insulinorésistance hépatique (**Girard., 2008**).

Aussi la voie métabolique des glucides étudiée par **Francini et son équipe en 2010**, et enregistré une augmentation de l'activité de glucokinase (GK), glucose-6-phosphatase (G-6-Pase) et glucose-6-phosphate déshydrogénase (G-6-PDH), ainsi qu'une augmentation du stockage du glycogène et de la production de lactate, sans modification des niveaux de pyruvate chez des rats nourris le fructose pendant 3 semaines. Autre étude montre que l'administration orale de forte dose de fructose entraînaient plus la synthèse de glycogène (**Niewoehner et al., 1984**), les activités de hexokinase, de phosphofructokinase et de glycogène phosphorylase sont diminuées alors que les activités de pyruvate kinase, de fructokinase et fructose 1,6 biphosphatase sont augmentées chez les rats wistar qui sont nourris un régime de fructose (**Bellamkonda et al., 2018**). Chez les rats, l'administration de régime riche en fructose augmente aussi la néoglucogénèse hépatique et induit une insulinorésistance hépatique (**Wei et al., 2007**), les altérations du métabolisme des glucoses hépatiques peuvent contribuer au développement de l'obésité et du diabète de type 2 (**Wei et al., 2007**).

4.1. Transaminases

Les transaminases ou les aminotransférases sont deux enzymes intracellulaires qui interviennent dans la synthèse et la dégradation des AA (Lévy., 1998). Il s'agit de l'alanine aminotransférase (ALAT), anciennement dénommée Sérum Glutamo Pyruvique Transférase (SGPT) et de l'aspartate aminotransférase (ASAT), anciennement dénommée Sérum Glutamo- Oxaloacétate Transférase (SGOT) (Coulibaly., 2009).

4.2. L'aspartate amino transférase (ASAT/TGO)

L'aspartate amino transférase est une enzyme qui se trouve non seulement dans le foie mais également dans d'autres organes : le muscle cardiaque, les muscles squelettiques, les reins, le cerveau, le pancréas, les poumons, les leucocytes et les érythrocytes (Jaunin-Stalder et al., 2009). Cette enzyme est moins sensible et moins spécifique que les ALAT pour le foie (Salem, et Bayoussef., 2015). Il intervient dans la synthèse et la dégradation de l'acide aspartique et de l'acide glutamique par l'intermédiaire des 2-oxoacides correspondants, l'acide oxaloacétique et l'acide 2-oxoglutarique. (Vincent-Viry et al., 1981).

4.3. L'alanine amino transférase (ALAT/TGP)

L'ALAT est une enzyme qui se trouve majoritairement dans le foie (Jaunin-Stalder et al., 2009). Il catalyse le transfert du groupement aminé NH₂ de l'alanine (acide aminé donneur) sur le 2-oxoglutarate (oxoacide accepteur) avec formation de pyruvate et de glutamate. L'alanine amino transférase intervient dans la synthèse et la dégradation des acides aminés. Elle est donc impliquée dans le métabolisme protéique (Vincent-Viry et al., 1981). Les ALAT augmentent plus que les ASAT dans les maladies du foie et les ASAT plus que les ALAT dans les nécroses musculaires (Caquet., 2015). ALAT est un marqueur sensible et spécifique d'une atteinte hépatocellulaire. Une élévation de son taux sérique fait conclure à une maladie hépatique (Salem et Bayoussef., 2015). Ce test est beaucoup plus spécifique d'une lésion hépatique que l'ASAT (Jaunin-Stalder et al., 2009).

4.4. Phosphatase alcaline (PAL)

La phosphatase alcaline (PAL) est un groupe d'enzymes ubiquitaires (microvillosités des canalicules biliaires, pôle sinusoidal des hépatocytes, (ostéoblastes, entérocytes, placenta...), dont l'activité sérique est essentiellement corrélée avec l'activité des enzymes d'origine osseuse et hépatique. Une augmentation de l'activité de la phosphatase alcaline est habituelle en cas de cholestase mais n'est pas spécifique. De plus, cette activité sérique varie

considérablement avec l'âge. Ainsi les taux chez l'enfant sont supérieurs à ceux de l'adulte, et on note un pic d'activité lors de la période néonatale et à l'adolescence, mais aussi dans toute situation où il y a remodelage osseux, ce qui rend son interprétation souvent difficile en pédiatrie. (Lacaille et Lachaux., 2010). Les phosphatases alcalines constituent une famille de plusieurs iso-enzymes qui ont un intérêt particulier dans le diagnostic des affections hépatobiliaires (Salem et Bayoussef., 2015).

5. Inflammation induite par le fructose

Le fructose induit à la production accrue de la cytokine pro-inflammatoire $\text{TNF}\alpha$, et de l'activation de la JNK (c-jun NH (2) –terminal kinase) qui sont des facteurs clés de la voie de l'inflammation (Madani., 2012). Chez les rats qui sont nourris le fructose les concentrations de $\text{TNF}\alpha$ et IL-6 sont augmentées (Pai et al .,2019).

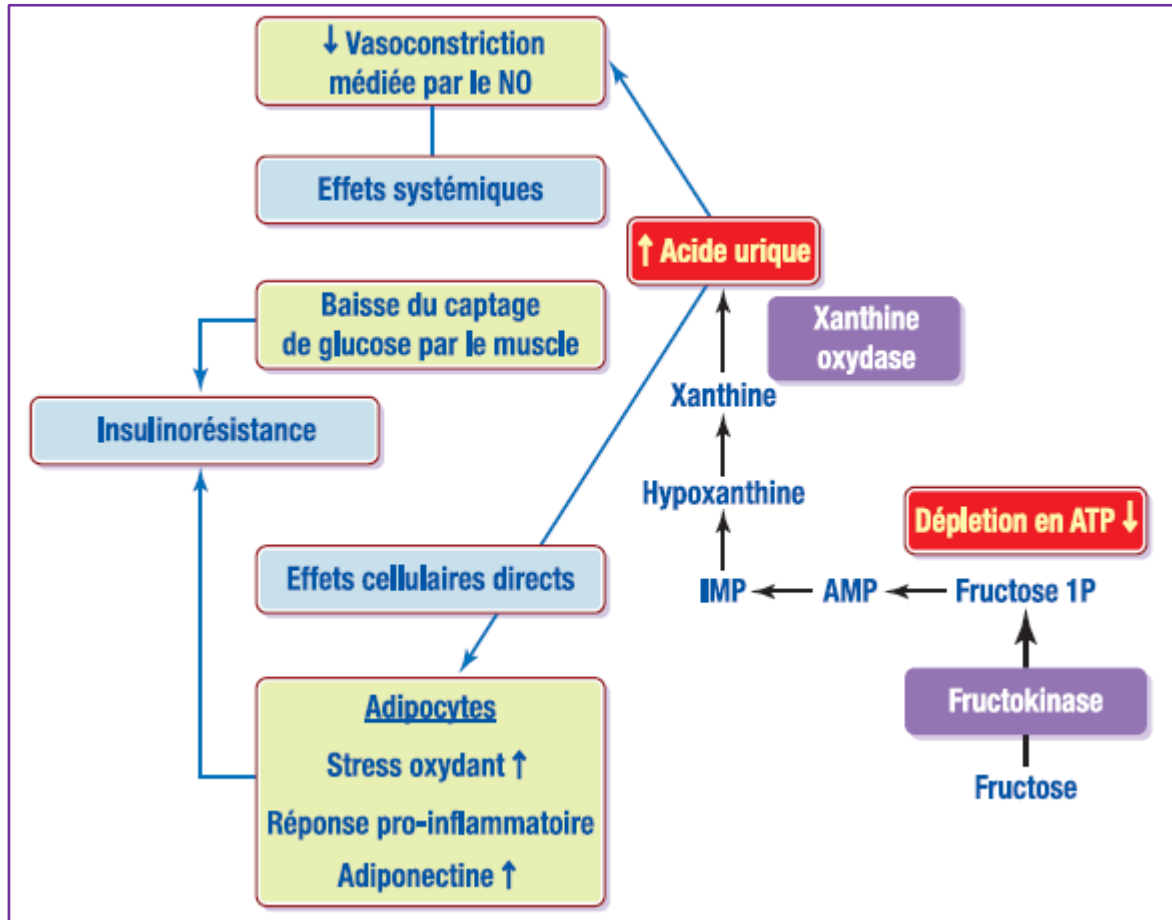
L'inflammation de bas grade est reconnue comme une caractéristique commune des anomalies métaboliques observées dans l'obésité. Le $\text{TNF}\alpha$ est augmenté dans l'obésité et a été largement caractérisé pour son rôle dans la résistance à l'insuline. Après une alimentation en fructose chez la souris et le hamster ont observées des concentrations plasmatique accrues de $\text{TNF}\alpha$. L'activation des voies inflammatoire par l'alimentation en fructose peut avoir une influence directe sur la sécrétion hépatique et intestinale des lipoprotéines, telles que la voie NF- κ B sont augmentées avec l'alimentation en fructose et contribuent à la surproduction hépatique de TG (Dekker et al., 2010). L'activation du facteur nucléaire kappa B (NF- κ B) et les systèmes JNK-1, induisant à la fois une résistance à l'insuline et une stéatose hépatique (Rutledge & Adeli., 2007). Le fructose favorise la synthèse d'acide gras saturés tels que le palmitate qui sont capable d'actives les récepteurs TLR4 dans le foie, l'activation de la voie TLR4/ oxyde nitrique synthase inductible (iNOS)/ NF- κ B induite un stress oxydatif dans les hépatocytes via la production de cytokines pro-inflammatoires telle que le $\text{TNF}\alpha$ par les cellules de Kupffer (Jegatheesan & De Bandt.,2017).

6. Autres effets du fructose

6.1. Uricémie et créatinine

L'hyperuricémie est une composante du syndrome métabolique. Le fructose induit à l'augmentation le taux sérique d'acide urique (AU), qui est le produit final du métabolisme des purines et le facteur de risque bien connu de la goutte. L'acide urique réduit la concentration d'un vasodilatateur, le monoxyde d'azote (NO). Ce qui cause une hypertension

et est à l'origine d'un hyperinsulinisme, l'insuline augmente le NO des cellules endothéliales et dilate les vaisseaux sanguins, ce qui permet au glucose d'être capté efficacement au niveau des muscles, lorsque le NO est diminué le captage musculaire de glucose est réduit et apparaît une insulino-résistance (Caliceti et al., 2017, Girard., 2008). Les concentrations de la



créatinine plasmatiques et urinaires sont aussi élevées chez les rats *Wistar* qui sont consommés le fructose (Madani., 2012).

Figure 15: Relation entre excès de fructose, hyperuricémie, insulino-résistance musculaire (Halimi et al.,2010).

- Acide urique

L'acide urique est le produit final inerte du métabolisme des purines chez l'homme, sa concentration plasmatique dépend d'un équilibre entre sa synthèse et son élimination qui sont régulées par des facteurs génétiques et diététiques. L'acide urique provient des purines alimentaires, du catabolisme des acides nucléiques cellulaires et de la purinosynthèse de novo qui s'effectue principalement dans le cytoplasme des cellules hépatiques. Deux tiers de l'acide

urique sont éliminés par voie rénale et le tiers restant par voie digestive (**Hang-Korng., 2011**).

. Un excès de sa synthèse ou un défaut de son élimination urinaire conduit à l'hyper uricémie, qui est liée à l'apparition de plusieurs pathologies telles que le diabète, l'hypertension et la goutte (**Laouar., 2017**).

- Créatinine

La créatinine est une molécule azotée produite par l'organisme par l'intermédiaire du catabolisme de la créatine qui est un composé protéique contenu dans le tissu musculaire où elle permet le stockage d'ATP sous forme de créatine phosphate ou phosphagène par une réaction catalysée par la créatine Kinase (CK). La créatinine est une molécule physiologiquement inerte. Cela signifie qu'elle n'est ni métabolisée, ni utilisée d'une quelconque manière par l'organisme. Son dosage est employé dans l'évaluation de la fonction rénale et plus particulièrement dans l'estimation du débit de filtration glomérulaire. Cette estimation s'obtient, en pratique, par le calcul de la clearance de la créatinine. La concentration de la créatinine dans le sérum peut se varier selon un certain nombre de facteurs incluant le régime alimentaire, la masse musculaire et le sexe (**Boubchir., 2002**). Elle est exclusivement éliminée par les reins, ce qui en fait un très bon marqueur de la fonction rénale (**Siby., 2008**). Une élévation de sa concentration dans le sang est une indication de dysfonctionnement rénal ; des données sur sa concentration sanguine et urinaire peuvent être utilisées pour estimer le taux de filtration glomérulaire (**Marchall et Bangert., 2004**).

6.2. Hypertension artérielle

Le facteur majeur dans l'apparition de l'hypertension est l'augmentation de la rétention des sels. En effet, via GLUT5, le fructose stimule l'expression de certains transporteurs de sels au niveau de l'intestin et des reins et augmente leur absorption. De plus, l'augmentation des apports de fructose empêchant le rein d'excréter l'excès de sel (**Soleimani., 2011**).

La résistance à l'insuline et l'hyperinsulinémie entraînent une augmentation de la production de catécholamines par activation du système nerveux sympathique et de vasoconstricteurs tel que l'endothéline I, l'angiotensine II et le thromboxane A2, ainsi une diminution de la production de vasodilatateurs tel que le NO et la prostacycline 2, tout entraînant le développement de l'hypertension par une altération de la fonction endothéliale (**Tran et al., 2009, Gatineau., 2015**).

Partie 2 :
Partie pratique

Chapitre 1 :
Matériel & Méthodes

Ce travail a été réalisé au niveau de laboratoire de pharmaco-toxicologie, institut des sciences vétérinaires. Université des frères Mentouri, Constantine 1, Algérie. Cette étude était effectuée pendant la période de la pandémie coronavirus (COVID-19).

I. Matériel

1. Matériel végétal

Les feuilles de *Ceratonia siliqua* L. ont été récoltées en décembre 2019 dans la région de Constantine (El khroub). Ces feuilles ont été séchées à température ambiante dans un endroit sec pendant quelques jours. Après, elles ont été broyées à l'aide d'un broyeur à lame.



Figure 16 : Feuilles sèches et broyées.

2. Matériel animal

Les animaux utilisés sont des Rats blancs adultes femelles de souche *Wistar albinos*, pesant entre 150 à 250 grammes, proviennent de l'animalerie de la faculté des sciences de la nature et de la vie de l'Université des frères Mantouri Constantine.

L'élevage était effectué dans le laboratoire de pharmacologie et toxicologie à université de Constantine 1, avec un cycle photopériodique 12h lumière/ 12h obscurité, $T^{\circ} = 25^{\circ}\text{C}$ et d'humidité = 55%.

Afin d'être adaptés aux conditions du laboratoire, les rats sont répartis en 4 lots selon leurs poids. Lot 1(L1), Lot 2(L2), Lot 3(L3), Lot 4(L4), pendant 15 jour avec un accès libre à l'eau et la nourriture par un régime standard (Luzerne, Soja, Mais, Orge, Ccv). La litière utilisée est la sciure, renouvelée trois fois par semaine pour assurer le bon état hygiénique des animaux.



Figure 17 : Rats dans leurs cages

II. Méthodes

1. Extraction hydro alcoolique

La méthode d'extraction était faite selon le protocole de **Madi (2018)**.

Le matériel végétal séché et broyé est mis dans un bécher contenant une solution hydro alcoolique (70% de méthanol et 30% eau distillée). Le mélange était mis dans l'ultrason pendant deux heures à 30°C, suivi par une macération pendant 24h à température ambiante.

A la fin de la macération, l'extrait est filtré puis évaporé dans l'évaporateur rotatif (BÜCHI) à la température de 45°C. Chaque étape d'extraction est répétée trois fois avec renouvellement du solvant chaque 24 heure.

A l'aide d'une ampoule à décanter, l'extrait obtenu a subi l'élimination des graisses et de la chlorophylle par l'utilisation de l'éther de pétrole comme solvant.

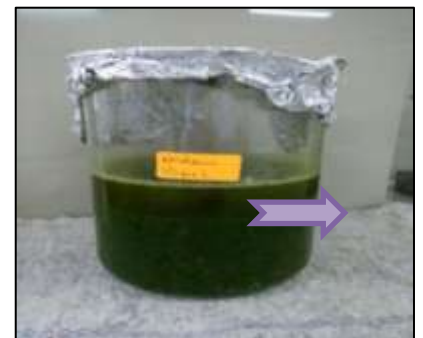
La phase aqueuse est récupérée dans des boîtes de pétrie et séchée dans l'étuve, et stockée à température - 4°C jusqu'à son utilisation (**figure 18**).



système solvant



Ultrason



Macération

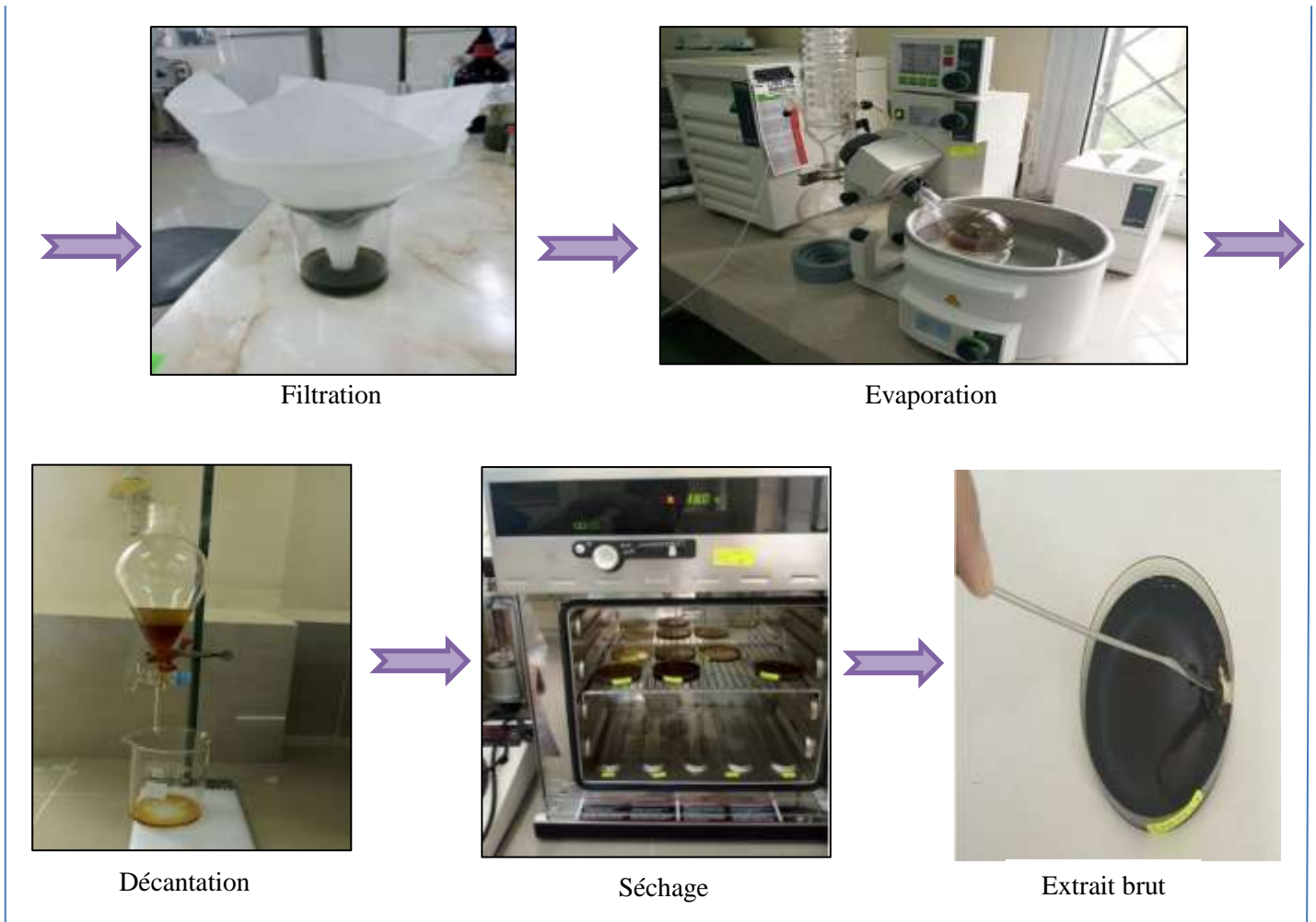


Figure 18 : Préparation de l'extrait hydro alcoolique

2. Rendement de l'extraction hydro alcoolique

Le rendement était calculé par l'équation ci-dessous selon l'étude de Nagarani et son équipe (2014).

$$\text{Rendement \%} = \frac{(\text{Extrait} + \text{Conteneur (g)}) - (\text{Conteneur vide (g)})}{\text{Poids échantillon (g)}} \times 100$$

3. Effets des feuilles de *Ceratonia siliqua* L. sur le syndrome métabolique induit par le fructose

3.1. Traitement des animaux par voie orale (gavage)

Après une phase d'adaptation de 15 jours, les rats étaient traités par un régime riche en fructose selon le protocole de **Nassar et son équipe** en **2013**. Ce régime utilisé a pour but d'induire des altérations métaboliques durant une période de 15 jours. Les rats femelles *Wistar albinos* adultes étaient réparties en quatre lots expérimentaux chaque lot composé de 6 rats, dont 2 traités avec deux doses différentes et les deux autres lots, un témoin positif et l'autre témoin négatif.

Lot 1 (témoin négatif) : reçoit par gavage gastrique 2 ml d'eau distillée pendant 15 jours.

Lot 2 (témoin positif) : reçoit un régime riche en fructose à la dose de 0.34g / 100 g de poids corporel par jour dissous dans 2 ml d'eau distillée administrée par sonde gastrique.

Lot 3: reçoit une alimentation riche en fructose à la dose de 0.34g / 100 g de poids corporel par jour et de l'extrait des feuilles de caroube à la dose de 200 mg/kg de poids corporel pendant 15 jours.

Lot 4: reçoit une alimentation riche en fructose à la dose de 0.34g / 100 g de poids corporel par jour et de l'extrait des feuilles de caroube à la dose de 400 mg/kg de poids corporel.

Durant le 15 jour de traitement, la glycémie était mesurée à jeun une fois chaque semaine à l'aide d'un glucomètre au niveau de la partie finale de la queue des rats, ainsi que le poids corporel était noté chaque deux jours pendant la période de l'expérimentation.



Figure 19 : Méthode du gavage

3.2. Prélèvement de sang

A la fin de la période du traitement, les rats sont mis à jeun pendant une nuit, sachant que la glycémie et le poids étaient notés dans le dernier jour du traitement.

Le sang des rats était prélevé des yeux par des capillaires, et récupéré dans des tubes héparines, puis centrifugé à 3000 rpm pendant 10 min. Après centrifugation, le sérum était récupéré par seringue de 5ml dans des tubes secs et congelé à -20°C jusqu'au moment des analyses biochimiques (HDL, LDL, CT, TG, TGO, TGP, PAL, créatinine et l'acide urique) (**Figure 20**).



Figure 20 : Prélèvement oculaire du sang

- Le dosage des paramètres biochimiques a été effectué dans le laboratoire d'analyses médicales El Yasmine dans la région El khroub Constantine.

3.3. Sacrifice, dissection et prélèvement des organes

Après le prélèvement du sang, les rats sont anesthésiés avec le chloroforme par inhalation à l'aide d'un coton placé au niveau du nez. Ces animaux sont sacrifiés par des lames et seulement deux rats de chaque lot ont subi de dissection et récupération des organes (foie, reins, cœur). Ces derniers ont été débarrassés de l'excès de graisse, pesés et conservés dans une solution de formaldéhyde à 10% pour des études anatomopathologique (**Figure 21**).



Figure 21 : Dissection des rats

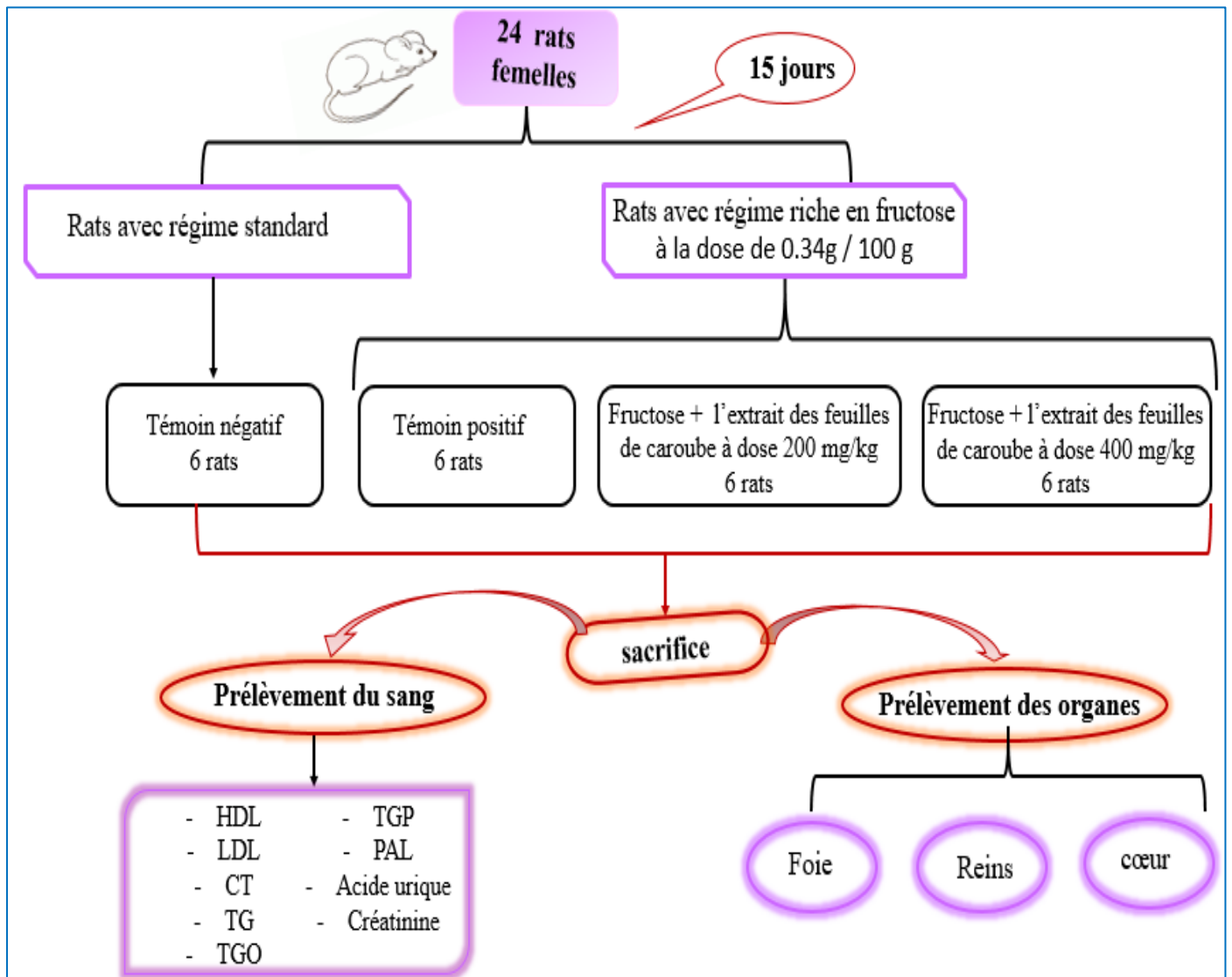


Figure 22 : Schéma récapitulatif du protocole expérimental de l'étude

Chapitre 2 :
Résultats & Discussion

1. Rendement de l'extraction hydro alcoolique

La valeur de rendement de l'extrait hydro alcoolique des feuilles de *Ceratonia siliqua* L. est égale à 13.27%

2. Effet des feuilles de *Ceratonia siliqua* L. sur le syndrome métabolique induit par le fructose

L'extrait hydro alcoolique des feuilles de *Ceratonia siliqua* L. était testé pour ses activités thérapeutiques *in vivo* sur des rats qui ont subi un régime alimentaire riche en fructose à la dose de 0.34g / 100 g de poids corporel par jour. L'administration de l'extrait était par voie orale -gavage-, avec les dose 200mg/kg et 400 mg/ kg.

2.1. Evaluation du poids corporel des animaux

Pendant la période d'expérience, le poids corporel était enregistré et calculé en moyenne \pm écartype. Les résultats de l'évolution du poids sont présentés dans le tableau VI.

Tableau VI : Evolution du poids corporel des animaux en g (*).

LOT (L)	JOURS (J)			
	J 1	J3	J 5	J 12
L Témoin négatif	227 \pm 16,04	227 \pm 16,04	230,67 \pm 9,45	237,66 \pm 12,50
L Témoin positif	205,03 \pm 11,82	210,85 \pm 10,87	206,33 \pm 11,06	220,33 \pm 18,74
L 1 (200mg/kg)	200,71 \pm 10,76	189,2 \pm 35,96	192 \pm 9,16	203,5 \pm 10,63
L2 (400mg/kg)	201,36 \pm 12,19	186 \pm 24,49	197,33 \pm 24,68	203,5 \pm 12,48

* : valeur exprimée en moyenne \pm Ecartype.

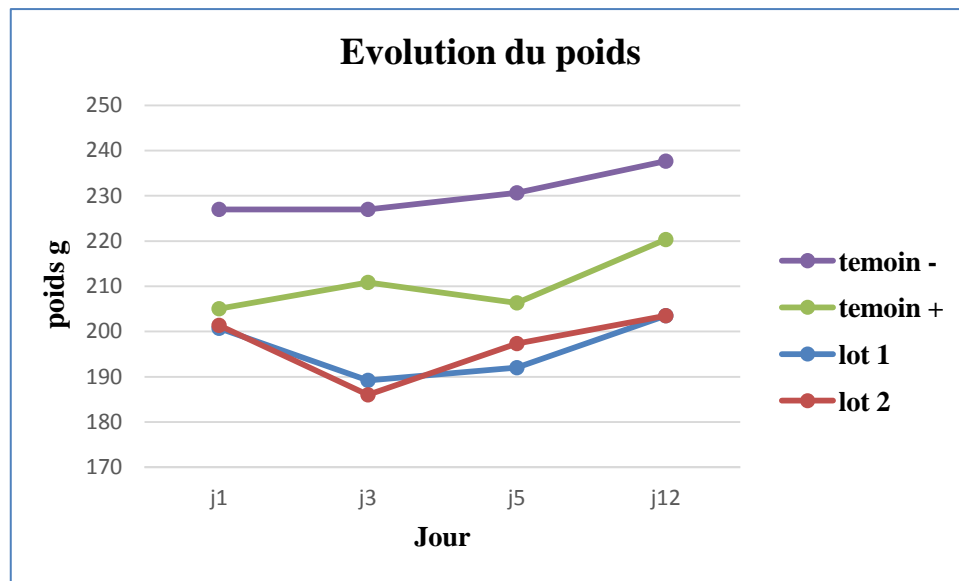


Figure 23 : Evolution du poids corporel.

Les résultats illustrés dans la figure 23 montrent que le poids corporel des rats du groupe témoin positif a augmenté par rapport au groupe témoin négatif qui a présenté une évolution de poids corporel plus au moins stable avec gain du poids de 10g seulement.

Concernant les lots traités par l'extrait de la plante *C. siliqua* L, les résultats montrent une évolution similaire dans les deux doses 200 et 400 mg/Kg. Notant que pendant les trois premiers jours, une perte de poids était enregistrée. Cette perte peut être expliquée par l'effet de la plante sur les rats, comme c'est indiqué dans l'étude d'**Aboura (2018)** qui a observé que l'infusion des feuilles de caroube a provoqué une diminution de poids corporel chez les souris. Après les trois premiers jours une augmentation de poids était remarquée dans les deux lots traités, bien qu'elle soit basse entre 2g à 3g, cela peut être expliqué par l'effet antagoniste entre le fructose qui est sensé augmenter le poids et la plante *C. siliqua* connue par son effet de la diminution du poids.

On constate aussi que le fructose a induit une augmentation de poids corporel des rats, ce qui était cohérent avec les études de (**Mamikutty et al., 2014, Muhammad et al .,2019**) qui ont rapporté que le poids corporel augmente après l'administration d'une solution de 20% de fructose sur des rats *Wistar* adultes pendant huit ou dix semaines.

2.2. Evaluation le poids des organes

Après la période de surveillance, les rats ont été sacrifiés pour isoler les différents organes (foies, reins et cœurs) des deux rats de chaque lot (lot 1, lot 2, contrôle positif et contrôle négatif).

Les différents organes étaient pesés et conservés dans des solutions de formol (10% formol, 90% eau distillée) afin de faire des études anatomopathologiques ultérieures.

Les résultats obtenus concernant le poids des organes de chaque rat sont illustrés dans les tableaux suivants :

Tableau VII : Poids des organes des rats exprimés en grammes (g) du lot 1 (200 mg/kg).













Rats \ Organes	Foie	Rein	Cœur
Rat 1 Lot 1 200mg/Kg	 6.94g	 0.56g  0.67g	 1.00g
Rat 2 Lot 1 200mg/kg	 7.75g	 0.60g  0.59g	 0.80g

Tableau VIII : Poids des organes des rats femelles exprimés en grammes (g) du lot 1 (400 mg/kg).

Rats \ Organes	Foie	Rein	Cœur
Rat 1 Lot 2 (400mg/kg)	 6.47g	 0.82g 	 1.12g





<p>Rat 2 Lot 2 (400mg/kg)</p>	 6.05g	 0.54g	 0.58g	 1.08g
-------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------	---------------------------------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------

Tableau IX : Poids des organes des rats exprimés en grammes (g) du lot témoin négatif.
















Rats \ Organes	Foie	Rein	Cœur	
<p>Rat 1 Témoin -</p>	 7.26g	 0.65g	 0.46g	 0.42g
<p>Rat 2 Témoin -</p>	 5.76g	 0.65g	 0.64g	 0.83g

Tableau X : Poids des organes des rats exprimés en grammes (g) du lot témoin positif.

Rats \ Organes	Foie	Rein	Cœur	
<p>Rat 1 Témoin +</p>	 5.73g	 0.53g	 0.53g	 0.73g

<p style="text-align: center;">Rat 2 Témoin +</p>	 <p style="text-align: center;">6.84g</p>	 <p style="text-align: center;">0.62g 0.83g</p>	 <p style="text-align: center;">0.83g</p>
---------------------------------------------------------------------	----------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	--------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------	------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------------

D'après les résultats qui sont représentés dans les tableaux ci-dessus, on a observé que le poids des organes des rats du lot 1 et lot 2 qui sont traités par l'extrait des feuilles de *C.siliqua* L. sont presque similaires à ceux des organes du témoin positif (nourris par le fructose) et du témoin négatif (des rats qui sont reçus par gavage gastrique d'eau distillée pendant 15 jours). Ces organes ne posent aucune anomalie morphologique par exception, quand nous avons touché la surface du foie de rat 2 de lot 1 qui sont traités par l'extrait des feuilles de *C.siliqua* L. à la dose de 200 mg/kg, on a trouvé un amas à ce niveau (**figure 24**).



Figure 24 : Amas au niveau du foie de rat 2 du lot 1 (200 mg/kg).

Ces résultats nécessitent cependant des analyses plus approfondies pour connaître la nature de cet amas, et ceci en réalisant des analyses des coupes histo-pathologiques.

2.3. Etude biochimique

a) Evaluation de la glycémie

La glycémie a été mesurée à jeun une fois chaque semaine à l'aide d'un appareil glucomètre par effectuation une petite incision dans la partie finale de la queue des rats. Le tableau XI et la figure 25 : représentent l'évolution de la glycémie

Tableau XI : évaluation de la glycémie

Lots	Témoin négatif	Témoin positif	Lot 1 (200mg/kg)	Lot 2 (400mg/kg)
Semaine 1	1,12 ± 0,01	1,18 ± 0,05	1,25 ± 0,1	1,30 ± 0,04
Semaine 2	1.18 ± 0,06	1,38 ± 0,1	1,22 ± 0,06	1,27 ± 0,03

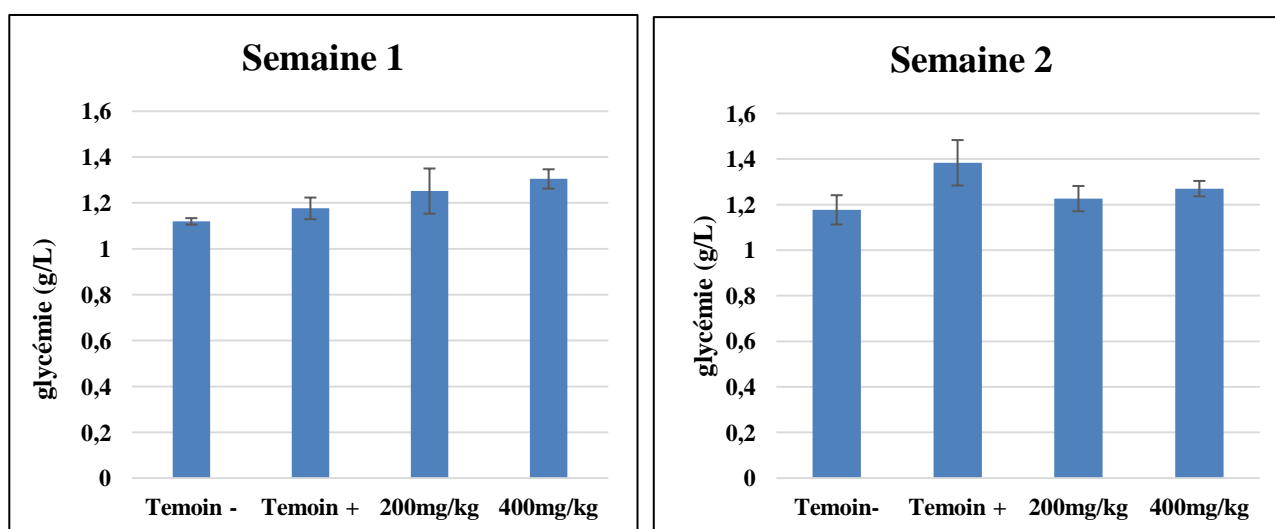


Figure 25 : Evaluation la glycémie

En comparant les données entre la première et la deuxième semaine, on observe que la glycémie pendant la première semaine a augmenté chez les rats du lot témoin positif et chez les lots traité (lot1 et lot 2).

Au cours de la deuxième semaine, les résultats révèlent que le taux de la glycémie a continué d'augmenter chez le lot témoin positif. Cependant, on a enregistré une diminution de la glycémie chez les deux lots traités par l'extrait de la plante *C. siliqua* par rapport à la première semaine.

En **2013**, les résultats de **Nassar** et son équipe ont montré qu'une alimentation riche en fructose a une dose de 1,47g / 100g de poids corporel par jour pendant 3 semaines a provoqué une augmentation du niveau de la glycémie, ce qui est conforme avec nos résultats du lot témoin positif.

D'autre part, les résultats obtenus par **Attia** et ses collaborateurs en **2014** ont montré que l'administration de fibre de caroube a entraîné une diminution très importante de la glycémie chez les rats diabétiques et hypercholestérolémiques. Ceci dénote que nos résultats obtenus par les deux lots traités par la plante sont dans le même sens que ceux cités précédemment, et que cette plante est douée d'un effet hypoglycémiant.

b) Evaluation le profil lipidique plasmatique

➤ Teneur plasmatique en triglycérides

Les résultats du teneur plasmatique en triglycérides sont illustrés dans le (tableau XII, figure 26) dont les valeurs moyennes sont exprimées en (g/L).

Tableau XII : Teneur plasmatique en triglycérides

Lots	Témoin négatif	Témoin positif	Lot 1 (200mg/kg)	Lot 2 (400mg/kg)
TG (g /L)	0,55 ± 0.01	0,74 ± 0.19	0,41 ± 0.39	0,32 ± 0.09

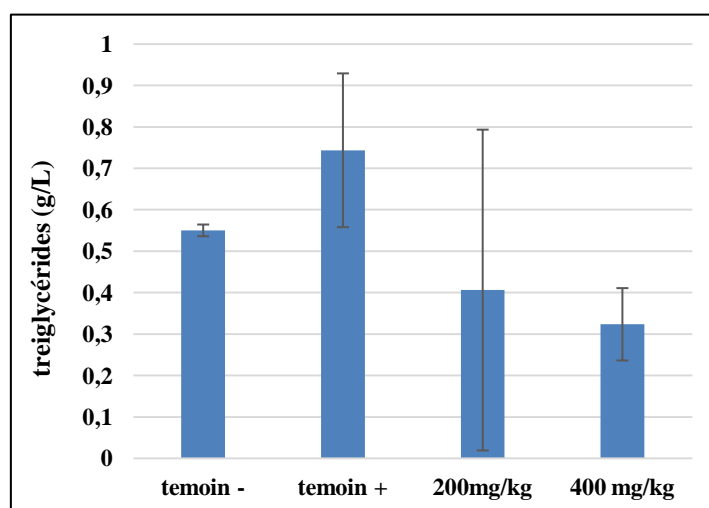


Figure 26 : Concentration plasmatique de triglycérides

Nos résultats montrent, d'une part, que les rats du lot témoin positif présentaient la teneur la plus élevée en TG sériques ($0,74 \pm 0,19$), suivie par celle du lot témoin négatif avec une valeur de $0,55 \pm 0,01$ g/L.

D'autre part, les résultats des deux lots traités par l'extrait de la plante avec les doses de 200, et 400 mg/kg montrent une diminution de taux des triglycérides plasmatiques avec des teneurs égales à $0,41 \pm 0,39$, $0,32 \pm 0,09$ g/L respectivement. De là, on peut déduire que la dose de 400 mg/kg est la dose la plus effective.

A partir de ces données, on constate que l'extrait des feuilles de caroube pour les deux doses étudiées est doué d'un effet très important en diminuant le taux des TG qui était augmenté par le régime riche en fructose.

Ces résultats sont en accord avec l'étude de **Ajiboye** et ces collaborateurs (2016) qui ont étudié le profil lipidique des rats nourris avec un régime riche en fructose, et qui ont observé une augmentation dans triglycérides sérique.

Dans l'étude faite par **Attia** et son équipe en 2014, il a été montré que l'administration de fibre de caroube a causé une diminution significative des Triglycérides chez les rats diabétiques et hypercholestérolémies. Aussi l'étude de **Aboura** en 2018 a rapporté que l'infusion des feuilles de caroube a provoqué une diminution de triglycérides plasmatiques chez les souris nourries avec un régime riche en graisses.

➤ Teneur plasmatique en cholestérol total

Les résultats du cholestérol total sont exprimés dans le tableau XIII, figure 27 dont les valeurs moyennes sont exprimées en (g/L).

Tableau XIII: Teneur plasmatique en cholestérols totale

Lots	Témoin négatif	Témoin positif	Lot 1 (200mg/kg)	Lot 2 (400mg/kg)
CT (g /L)	$0,65 \pm 0,01$	$1,01 \pm 0,42$	$0,55 \pm 0,21$	$0,53 \pm 0,13$

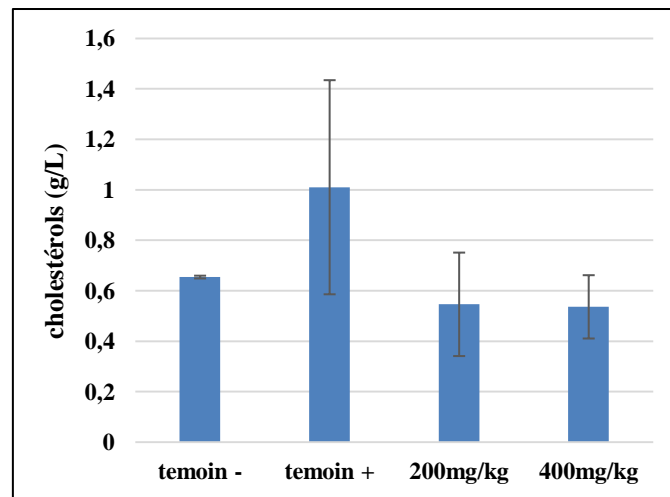


Figure 27 : Concentration plasmatique de cholestérol total

Les résultats obtenus montrent une teneur élevée de la concentration du cholestérol chez le lot témoin positif avec une valeur très importante de $1,01 \pm 0,42$ g/L en comparaison avec le lot témoin négatif avec une teneur de $0,65 \pm 0,01$ g/L.

Concernant les lots traités par l'extrait de la plante *C. siliqua* L, les teneurs en cholestérol sont moins importantes que celles du témoins négatif et témoin positif avec des valeurs égales à $0,55 \pm 0,21$, et $0,53 \pm 0,13$ g/L pour les doses 200, et 400 mg/kg respectivement.

On peut constater que le fructose a induit une augmentation du taux plasmatique de cholestérol total, par contre l'extrait des feuilles de *C. siliqua* a pu le diminuer à des valeurs plus au moins proches à celle du témoin négatif.

Nos résultats sont conformes avec ceux de l'équipe de **Ruiz-Roso (2010)**, ils ont rapporté que l'alimentation en fibre de caroube a entraîné une baisse significative des taux de cholestérol total. Cette étude a impliqué 88 personnes ayant un taux de cholestérol élevé, chacune ayant consommée soit des fibres de caroube soit un placebo deux fois par jour pendant 4 semaines. Ils ont déclaré que les polyphénols trouvés dans la caroube peuvent être en partie responsables des effets hypocholestérolémiants.

➤ Teneur plasmatique en LDL

Le tableau XIV et la figure 28 représentés le teneur en LDL du plasma dont les valeurs moyennes sont exprimées en (g/L).

Tableau XIV : Teneur plasmatique en LDL

Lots	Témoin négatif	Témoin positif	Lot 1 (200mg/kg)	Lot 2 (400mg/kg)
LDL (g /L)	0,28 ± 0,02	0,65 ± 0,31	0,23 ± 0,11	0,2 ± 0,21

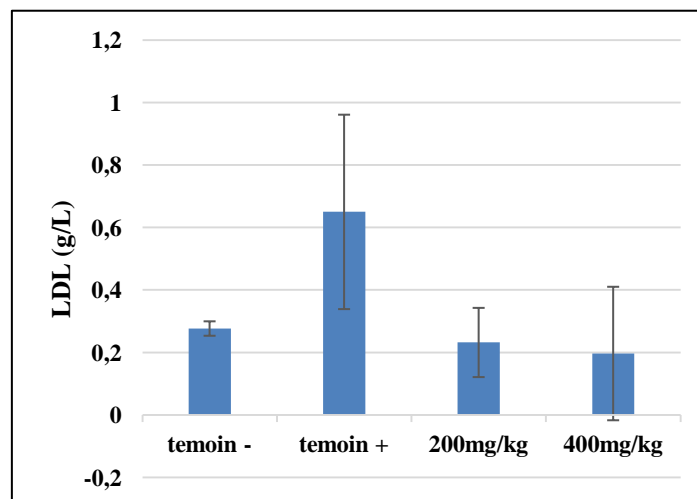


Figure 28 : Concentration plasmatique de LDL

Nos résultats montrent que les rats appartenant au lot témoin positif présentaient la concentration la plus élevée en lipoprotéines LDL avec une teneur de $0,65 \pm 0,31$ g/L par rapport. Une teneur de $0,28 \pm 0,02$ g/L était marqué par le lot témoin négatif.

Par ailleurs, ces résultats montrent le taux sérique en LDL a nettement diminué chez les rats traités par l'extrait des feuilles de *C. siliqua* L. dans les deux lots de 200 et 400 mg/kg avec des valeur égale à $0,23 \pm 0,11$, et $0,2 \pm 0,21$ g/L successivement.

En 2013 l'étude de **Nassar** et son équipe a montré qu'une alimentation riche en fructose a une dose égale à 1,47g / 100g de poids corporel par jour pendant 3 semaines a provoqué une augmentation de LDL cholestérol, ce qui conforme avec nos résultats obtenus dans le lot témoin positif.

Nos résultats confirment que l'administration de l'extrait des feuilles de caroube chez les rats des lots traités a exercé un effet très important en réduisant considérablement le taux LDL qu'était augmenté par l'alimentation riche en fructose.

Ceci est confirmé par le résultat de l'étude de **Attia** et son équipe (**2014**) qui ont démontré que l'administration de fibre de caroube a causé une diminution significative de LDL pour les rats

diabétiques et hypercholestérolémiques.

➤ Teneur plasmatique en HDL

Les résultats du teneur plasmatique en HDL sont indiqués dans le (tableau XV, figure 29) dont les valeurs moyennes sont exprimées en (g/L).

Tableau XV: Teneur plasmatique HDL

Lots	Témoin négatif	Témoin positif	Lot 1 (200mg/kg)	Lot 2 (400mg/kg)
HDL (g /L)	0,26 ± 0,08	0,21 ± 0,02	0,23 ± 0,31	0,26 ± 0,38

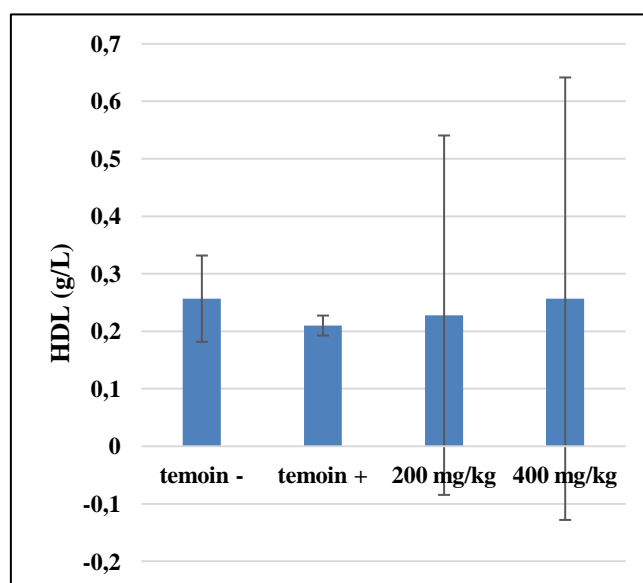


Figure 29 : Concentration plasmatique de HDL

Nos résultats montrent que les rats appartenant au lot témoin positif présentaient la teneur la plus diminuée en HDL avec une valeur égale à $0,21 \pm 0,02$ g/L. Cette dernière est inférieure à celle marquée par le lot témoin négatif.

Par ailleurs, ces résultats obtenus montrent qu'il a une augmentation du taux sérique de HDL chez les rats traités par le fructose et l'extrait des feuilles de *Ceratonia siliqua* L. dans les deux lots de 200 et 400 mg/kg avec des valeurs égales à $0,23 \pm 0,31$ et $0,26 \pm 0,38$ g/L successivement.

Le régime riche en fructose a induit la diminution du HDL (le bon cholestérol) chez le lot témoin positif. Ceci est conforme avec les résultats de l'étude de l'équipe de **Ajiboye (2016)** qui a démontré que le HDL était diminué chez les rats nourris avec un régime riche en fructose.

Nos résultats confirment que l'administration de l'extrait des feuilles de caroube chez les rats des lots traités a exercé un effet très important en augmentant le taux d'HDL qu'était diminué par l'alimentation riche en fructose.

Ceci est confirmé par le résultat de l'étude de **Attia et son équipe (2014)** qui ont démontré que l'administration de fibre de caroube a causé une augmentation significative de HDL pour les rats diabétiques et hypercholestérolémiques.

La dyslipidémie, manifestée par des niveaux élevés de CT, TG, LDL, VLDL avec une diminution concomitante des HDL, sont des changements associés au syndrome métabolique (**Ajiboye et al., 2016**). Ces élévations observées dans cette étude et précédemment établies chez des rats atteints du syndrome métabolique induit par un régime riche en fructose (**Nassar et al., 2013, Aguilera et al., 2018**). Pourrait prédisposer au risque de développer une athérosclérose et des maladies cardiovasculaires (**Ajiboye et al., 2016**). De même, la réduction du taux sérique de cholestérol HDL pourrait intensifier le développement de l'athérosclérose et des maladies cardiovasculaires.

La régulation de la dyslipidémie dans le modèle diabétique par l'extrait hydro alcoolique de feuille de *C. siliqua* L a été rapportée (**Attia et al., 2014**). La réduction de l'augmentation médiée par régime riche en fructose du taux de CT, TG et LDL ainsi que l'augmentation de la diminution du HDL par l'extrait de feuilles de *C. siliqua* L. pourraient offrir une protection contre les maladies coronariennes et les maladies cardiovasculaires.

c) Evaluation du profil hépatique

Les résultats de l'influence de régime riche en fructose et l'extrait des feuilles de *Ceratonia siliqua* L. sur le profil hépatique (TGO, TGO et PAL) des rats témoins et traités sont détaillés ci-dessous.

➤ Aspartate amino transférase (TGO) ou (ASAT)

L'aspartate aminotransférase ou ASAT est une enzyme glycoprotéique présente dans le cytoplasme et les mitochondries des cellules de plusieurs organes notamment le foie, les muscles, le cœur, les reins, le cerveau et le pancréas, son élévation est le reflet d'une lésion cellulaire et se rencontre dans les maladies cardiaques, les affections hépatobiliaires et les atteintes musculaires (Haddab et Hamani., 2017).

Les résultats obtenus concernant les variations de l'enzyme hépatique TGO chez les rats sont illustrés dans la figure 30 et le tableau XVI.

Tableau XVI : Variation de l'activité enzymatique de TGO.

Lots	Témoin -	Témoin +	Lot 1 200mg/kg	Lot 2 400mg/kg
TGO (U/L)	90.60 ± 13.71	101.95 ± 0.24	57.85 ± 32.60	65.48 ± 7.25

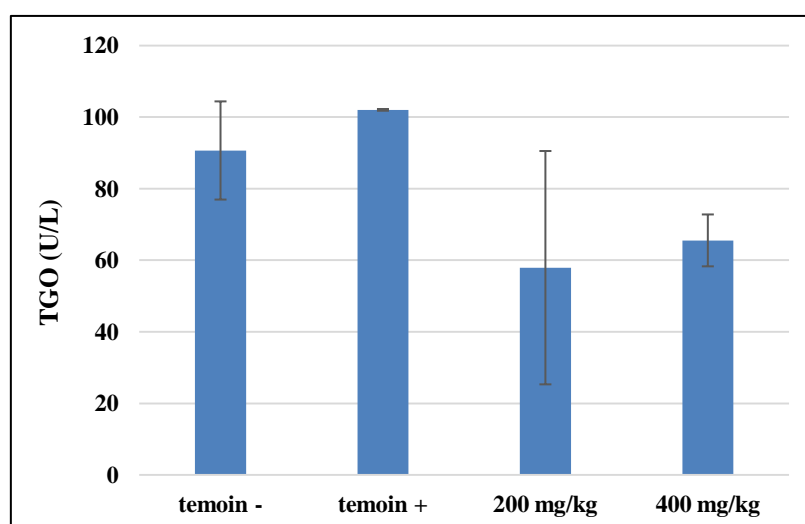


Figure 30: variations de TGO

Après l'analyse de l'enzyme hépatique « TGO » transaminase glutamo-oxaloacétique appelé aussi « ASAT » aspartate amino transférase, nous avons constaté une diminution de TGO

d'ordre de $(57.85 \pm 32.60 \text{ UI/L}$ et $65.48 \pm 7.25 \text{ UI/L}$ respectivement) dans le sérum des rats du lot 1 et lot 2 (rats traités avec l'extrait des feuilles de *C. siliqua* L. à la dose de 200 et 400 mg/kg respectivement).

Par rapport à ceux des rats du témoin positif (+) qui sont soumis à un régime riche en fructose d'ordre de $101.95 \pm 0.24 \text{ UI/L}$

Paradoxalement, il a été constaté que le TGO des rats du témoin négatif (-) d'ordre de $90.60 \pm 13.71 \text{ UI/L}$ (qui ont reçus de l'eau distillée le long de la période d'expérimentation) dans les normes. En concluant que le traitement par le régime riche en fructose a exercé un effet nocif sur les rats du témoin positif, en augmentant leurs taux de TGO et le traitement par l'extrait des feuilles de *C. siliqua* L. a amélioré l'impact causé par le fructose.

En comparant nos résultats avec d'autres études, ces résultats sont en accord avec l'étude de **Aguilera** et son équipe (2018) qui montrent que le paramètre de la fonction hépatique « TGO » chez les rats nourris à haute teneur en fructose (30%) avait des valeurs plus élevées. Cela indique une altération possible de la membrane plasmique des hépatocytes, qui produit la sortie de ces enzymes vers les fluides extracellulaires et est révélatrice de stéatose hépatique.

De même, **Ajiboye** et son équipe (2016) ont montré que l'Activité de l'ASAT du foie de rats nourris à haute teneur en fructose a diminué de manière significative, avec des augmentations correspondantes du sérum. Enzyme cellulaire ASAT est un bio marqueur utile de lésion hépatique, sachant que l'ASAT est fortement concentré dans le foie. L'activité d'ASAT (mitochondrial) dans le foie d'animaux traités à haute teneur en fructose, avec des augmentations dans le sérum, confirme que l'intégrité de la membrane plasmique a été compromise, rendant le milieu extracellulaire accessible par des composants cellulaires.

Nos résultats sont en accord à ceux publiés (**Attia et al., 2014**) qui montrent que l'administration de fibre (15% de fibre) des gousses de la Caroube et l'extrait aqueux de Caroube (600 mg/kg /jours) a provoqué une diminution importante de TGO.

➤ L'alanine amino transférase (TGP) ou (ALAT)

L'ALAT est une enzyme présente dans les cellules hépatiques et un marqueur utile des conditions et des lésions hépatiques (**Muhammad et al., 2019**).

Le tableau XVII et la figure 31 représentent les résultats obtenus de l'impact de l'extrait des feuilles de *C. siliqua* L. et un régime riche en fructose sur l'enzyme hépatique TGP.

Tableau XVII : variations de l'enzyme hépatique TGP.

Lots	Témoin -	Témoin +	Lot 1 200mg/kg	Lot 2 400mg/kg
TGP UI/L	25.30 ± 11.47	28.30 ± 8.15	24.15 ± 24.82	22.38 ± 9.93

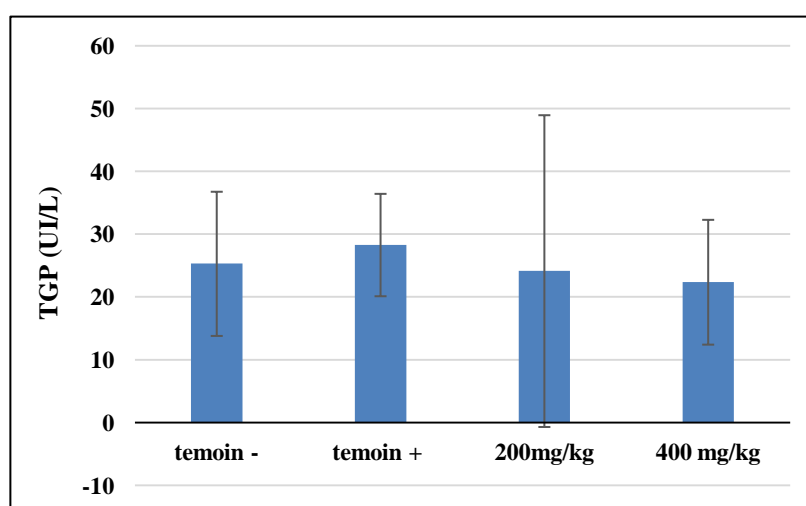


Figure 31: variations de TGP.

On ce qui concerne l'enzyme hépatique l'alanine amino transférase (ALAT) ou (TGP), nous avons observé que le sérum des rats des deux lots (lot 1 et lot 2) traités par l'extrait de la plante à des doses de 200mg/kg et 400mg /kg respectivement a marqué une diminution d'ordre de 24.15 ± 24.82 UI/L et 22.38 ± 9.93 UI/L respectivement.

Par contre, chez les rats du témoin positif qui sont soumis à un régime riche en fructose seulement, nous avons enregistré une légère augmentation de TGP en concluant donc l'impact

nocif du fructose sur l'enzyme hépatique TGP et le traitement par l'extrait des feuilles de *C. siliqua* L. a amélioré l'impact causé par le fructose.

Les rats du témoin négatif qui ont reçus par gavage gastrique de l'eau distillée seulement montré un taux bas de cette enzyme d'ordre de 25.30 ± 11.47 UI/L par rapport aux rats du témoin positif.

Ces résultats obtenus sont en accord avec ceux publiés par **Aguilera** et son équipe (2018) qui montrent que le paramètre de la fonction hépatique « TGP » chez les rats nourris à haute teneur en fructose (30%) avait des valeurs plus élevées. Cela indique qu'une altération possible de la membrane plasmique des hépatocytes, qui a produit la sortie de ces enzymes vers les fluides extracellulaires et qui est révélatrice de stéatose hépatique.

De même, **Ajiboye** et ses collaborateurs (2016) ont montré que l'Activités de l'ALAT du foie de rats nourris à haute teneur en fructose a diminué de manière significative, avec des augmentations correspondantes du sérum. Enzyme cellulaire ALAT est un bio marqueur utile de lésion hépatique, l'ALAT est fortement concentré dans le foie. L'activité d'ALAT (cytosolique) dans le foie d'animaux traités à haute teneur en fructose, avec des augmentations de sérum confirment l'intégrité de la membrane plasmique a compromis, rendant le milieu extracellulaire accessible par des composants cellulaires.

Par ailleurs, une autre étude a montré que l'administration d'une solution de fructose à 20% n'a pas affecté les activités plasmatiques de l'ALAT des rats de l'étude (**Muhammad et al., 2019**).

Concernant les résultats des rats du lot 1 et lot 2 traités par l'extrait des feuilles de la plante indiquent que cet extrait empêche l'augmentation de l'enzyme hépatique « TGP » causé par le fructose. Cela peut être dû à la composition chimique des feuilles de *Ceratonia siliqua* L.

Nos résultats sont en accord à ceux publiés (**Attia et al., 2014**) qui montre que l'administration de fibre (15% de fibre) des gousses de la Caroube et l'extrait aqueux de Caroube (600 mg/kg /jours) a provoqué une diminution importante de TGP.

➤ **Phosphatase alcaline (PAL)**

Les phosphatases alcalines sont des glycoprotéines membranaires de 170 KDa et requiert du zinc et le magnésium, elles sont largement distribuées dans différents tissus mais surtout dans le foie au niveau de la membrane canaliculaire qui borde les canalicules biliaires, on les

retrouve aussi dans les os, l'intestin, le rein et le placenta. Ces enzymes sont situées sur la membrane cellulaire et sont libérées dans la circulation sanguine lors de l'altération de la structure membranaire. C'est le foie qui assure leur élimination biliaire (Haddab et Hamani., 2017).

Tableau XVIII: Impact des différents régimes sur l'activité de la phosphatase alcaline (PAL).

Lots	Témoin -	Témoin +	Lot 1 200mg/kg	Lot 2 400mg/kg
PAL (U/L)	4.00 ± 0.71	4.33 ± 0.58	3.50 ± 2.12	4.00 ± 1.41

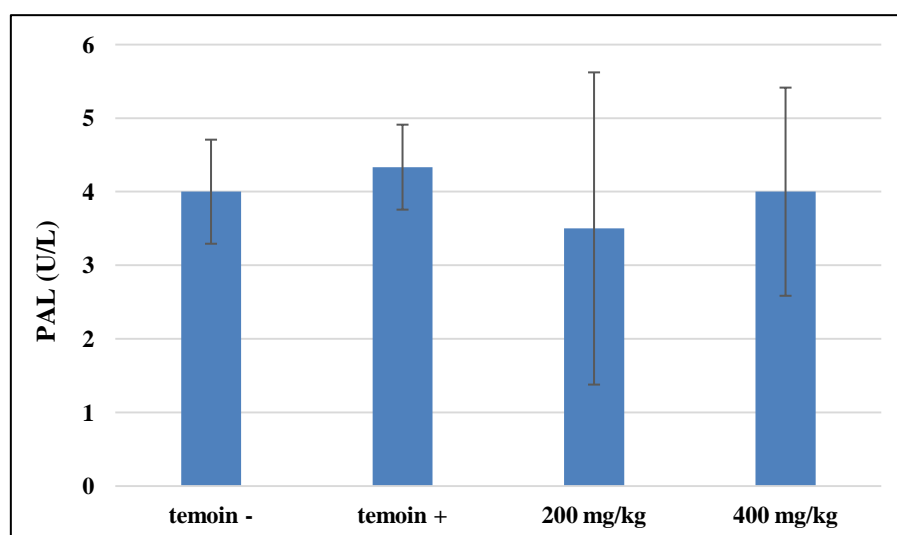


Figure 32: l'impact des différents régimes sur l'activité de la phosphatase alcaline (PAL)

Dans la présente étude, la phosphatase alcaline présente une diminution dans le sérum des rats du lot 1, lot 2 (rats traités par l'extrait des feuilles de *C. siliqua* L. à la dose de 200mg/kg et 400mg/kg respectivement) d'ordre de 3.50 ± 2.12 UI/L, 4.00 ± 1.41 UI/L respectivement et témoin négatif (qui ont reçus de l'eau distillée le long de la période d'expérimentation), par contre le lot témoin positif (traité par le fructose) présente une légère augmentation de phosphatase alcaline, en concluant que le fructose a induit augmentation de la phosphatase alcaline dans le sérum.

Nos résultats sont conformes à ceux rapporté par **Aguilera** et ses collaborateurs (**2018**) qui montrent que le paramètre de la fonction hépatique « PAL » chez les rats nourris à haute teneur en fructose (30%) avait des valeurs plus élevées. Cela indique une altération possible de la membrane plasmique des hépatocytes, qui produit la sortie de ces enzymes vers les fluides extracellulaires et est révélatrice de stéatose hépatique.

De même, **Ajiboye et al., 2016** ont montré que l'Activités de PAL du foie de rats nourris à haute teneur en fructose a diminué de manière significative, avec des augmentations correspondantes du sérum. Enzyme cellulaire PAL est un bio marqueur utile de lésion hépatique, La diminution significative de l'activité ALP dans le foie, avec une augmentation correspondante du sérum, indique une atteinte hépatique.

L'administration orale (*per os*) de l'extrait des feuilles de la plante *C. siliqua* après le traitement par le fructose a induit diminution de l'activité enzymatique de la phosphatase alcaline, ce qui dénote que cette plante à un effet positif sur cette enzyme.

Les résultats que nous avons obtenus, les feuilles de *C. siliqua* diminue l'activité de l'enzyme hépatique la phosphatase alcaline, il y'a d'autre étude (**Attia et al., 2014**) qui montre que l'administration des fibres des gousses de la caroube et d'extrait d'eau a induit une diminution significative de l'activité enzymatique de PAL par rapport au groupe témoin diabétique.

d) Evaluation le bilan rénal

➤ Créatinine

La créatinine est une molécule azotée produite par l'organisme par l'intermédiaire du catabolisme de la créatine (**Boubchir., 2002**). Elle est exclusivement éliminée par les reins, ce qui en fait un très bon marqueur de la fonction rénale (**Siby., 2008**). Une élévation de sa concentration dans le sang est une indication de dysfonctionnement rénal ; des données sur sa concentration sanguine et urinaire peuvent être utilisées pour estimer le taux de filtration glomérulaire (**Marchall et Bangert., 2004**).

Le tableau et la figure ci-dessous présentent la variation d'un paramètre lié à la fonction rénale « la créatinine » chez les rats du témoin -, du témoin +, lot 1 et lot 2.

Tableau XIX: Variations de la créatinine.

Lots	Témoin -	Témoin +	Lot1 200mg/kg	Lot2 400mg/kg
Créatinine (mg/l)	9.05 ± 3.59	8.36 ± 0.21	7.57 ± 0.38	7.60 ± 0.57

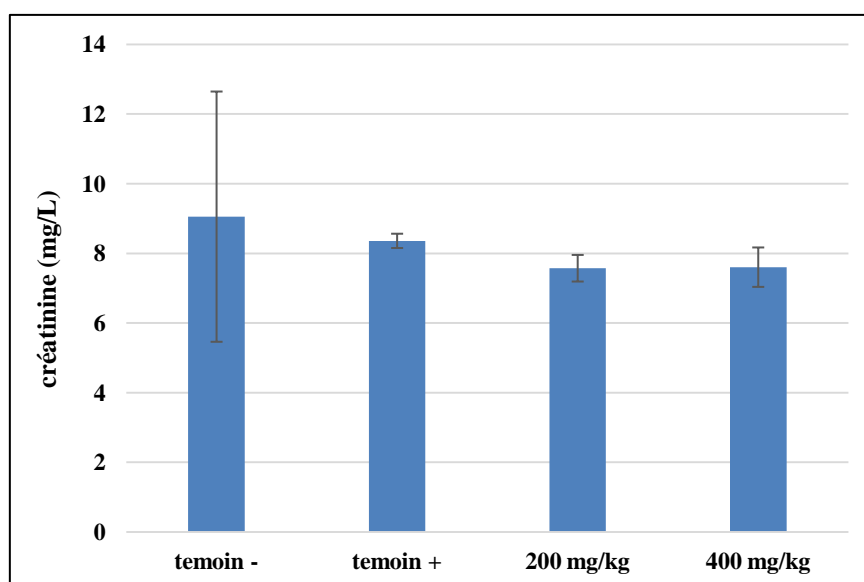


Figure 33: Variation de la créatinine.

La lecture des résultats de tableau XIX et de la figure 33 montre qu'il y'a une diminution de la créatinine chez les rats de lot 1 et lot 2 traités par l'extrait des feuilles de *C. siliqua* à des doses de 200mg/kg et 400mg/kg respectivement) de l'ordre de 7.57 ± 0.38 mg/l et 7.60 ± 0.57 mg/l respectivement.

Par contre, nous avons noté une augmentation chez les rats du témoin positif (qui sont traité par un régime riche en fructose (0.34g/100g)), tandis que nous avons constaté un taux relativement bas de créatinine chez les rats du témoin négatif qui ont reçus par gavage gastrique d'eau distillée.

En concluant que l'administration *per os* « gavage » des rats du témoin positif par le fructose a induit une augmentation de taux de créatinine dans le sang hyper créatinémie, ainsi que, l'extrait des feuilles de *C. siliqua* est doué d'un effet positif en diminuant le taux de la créatinine chez les rats du lot 1 et lot 2.

Les résultats obtenus sont en accord avec ceux rapportés par **Attia** et son équipe (2014) que les rats qui se nourrissaient d'un régime riche en fructose entraînaient une augmentation significative de la créatinine. Les rats qui ont reçu un régime riche en fructose avec différents niveaux de caroube (2,5%, 5% et 7,5%) a amélioré la Créatinine.

D'après les résultats que nous avons obtenus, les feuilles de *C. siliqua* diminue le taux de la créatinine, de même il y'a des études ont montré que l'administration des fibres des gousses de la caroube et l'extrait aqueux a induit une diminution significative de la créatinine dans le groupe diabétique (**Attia et al., 2014**).

Ainsi, d'autres chercheurs ont constaté une légère diminution de la créatinine sanguine a été observée chez les rats du groupe traité par l'extrait de la pulpe de caroube par rapport au groupe contrôle, de plus ont conclu que la caroube n'induit pas des dommages au niveau rénal (**Sebai et al., 2013**).

➤ Acide urique

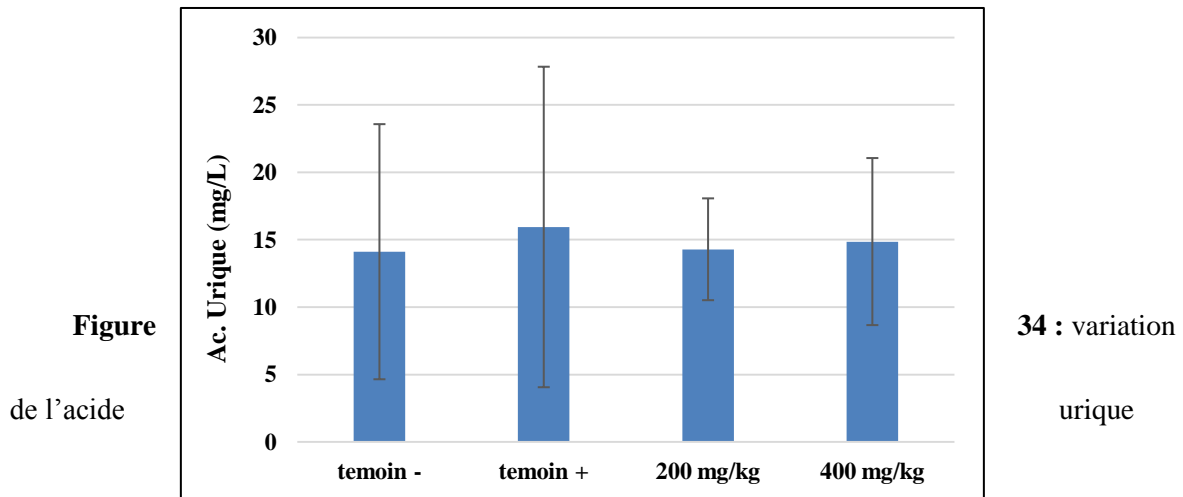
L'acide urique est le produit final inerte du métabolisme des purines chez l'homme (**Hang Korng., 2011**).

Un excès de sa synthèse ou un défaut de son élimination urinaire conduit à l'hyper uricémie, qui est liée à l'apparition de plusieurs pathologies telles que le diabète, l'hypertension et la goutte (**Laouar., 2017**).

Le tableau et la figure ci-dessous présentent la variation d'un paramètre lié à la fonction rénal (acide urique) chez les rats du témoin -, du témoin +, lot 1 et lot 2.

Tableau XX: variations de l'acide urique

Lots	Témoin -	Témoin +	Lot 1 200mg/kg	Lot 2 400mg/kg
Ac. Urique (mg/l)	14.10 ± 9.46	15.93 ± 11.89	14.28 ± 3.78	14.85 ± 6.19



Les résultats illustrés dans le tableau XX ont montré une diminution de l'acide urique chez les rats du lot 1 et lot 2 qui sont traités par l'extrait des feuilles de *C. siliqua* (200mg/kg, 400 mg/kg respectivement) d'ordre de $14.28 \pm 3.78\text{mg/l}$ et de $14.85 \pm 6.19\text{mg/l}$.

Par contre, nous avons constaté une légère augmentation de l'acide urique chez les rats du témoin positif (rats traités par le fructose), ce qui permet de conclure que l'administration d'une teneur élevée en fructose induit une hyper uricémie (acide urique élevé dans le sang). Par ailleurs, l'administration de l'extrait des feuilles de *C. siliqua* entraînait une hypo-uricémie causée par le fructose.

Nos résultats sont en accord avec d'autres études qui ont rapporté que les rats qui se nourrissaient d'un régime riche en fructose entraînaient une augmentation significative de l'acide urique (**halimi et al., 2010, Attia et al., 2014**).

D'après les résultats obtenus, les feuilles de *C. siliqua* ont diminué le taux de l'acide urique, il y'a d'autre étude comme celle de **Attia** et son équipe (**2014**) qui a montré que l'administration des fibres des gousses de la caroube et d'extrait aqueux a induit une diminution significative de l'acide urique dans le groupe diabétique.

Conclusion

Le syndrome métabolique est devenu un problème majeur de santé publique, cette épidémie précède une vague impressionnante d'apparition des pathologies, ce qui implique la nécessité de son traitement, pour cela l'organisation mondiale de la santé (OMS) place sa prévention et sa prise en charge comme une priorité dans le domaine de la pathologie nutritionnelle.

Ce travail a été orienté pour évaluer l'influence de la phytothérapie à base des feuilles de caroube « *Ceratonia siliqua* L. » qui est riche en polyphénol contre l'hyperlipidémie, hypercholestérolémie et l'hyperglycémie chez les rats par le régime riche en fructose.

En 1^{er} lieu, une extraction combinée entre la macération et l'ultrason des métabolites secondaires à partir des feuilles de *C. siliqua* était réalisée, afin d'obtenir un extrait hydro-alcoolique qui est utilisé dans la partie expérimentale *in vivo*.

En 2^{ème} lieu, une partie pratique *in vivo* était réalisée sur une période de 15 jours. On a pu conclure que le régime riche en fructose conduit à l'installation des anomalies métaboliques telles que l'hyperlipidémie, l'hyperglycémie, des troubles hépatiques et rénaux.

Les résultats des analyses biochimiques sanguines menés chez les rats wistar, par l'administration orale d'un régime riche en fructose (34%) indiquent que le traitement avec l'extrait méthanolique des feuilles de *C.siliqua* induit une perte de gains de poids corporel.

De même, il induit un effet hypoglycémiant en entraînant une diminution de taux de glucose sanguin et hypolipidémiant entraînant une diminution très importante des taux de cholestérol, triglycérides, de LDL sauf le LDL qui est augmenté grâce à la richesse des feuilles de cette plante en polyphénol, pouvant réduire le risque cardiovasculaire et réduire le risque d'hyperglycémie.

Ainsi, les résultats des analyses biochimiques sanguines montrent que le traitement avec l'extrait des feuilles de *C.siliqua* entraînent la diminution des paramètres hépatiques tel que l'ASAT, l'ALAT et le PAL et rénaux tel que la Créatinine et l'acide urique causés par le fructose.

A la lumière de cette étude, nous avons constaté que les feuilles de caroube semblent être bénéfiques pour la santé humaine tout en prévenant les altérations métaboliques. Son intégration dans l'alimentation peut participer à améliorer le profil métabolique et réduire les complications à long terme.

Perspectives

Les plantes médicinales occupent une place très importante dans la vie quotidienne des habitants, elles offrent de larges possibilités de traitement des maladies pour la population.

Il est souhaitable que des études ethnobotanique seraient entamées dans les régions pour la sauvegarde du savoir populaire considéré comme un héritage pour les nouvelles générations et de constituer une base des connaissances concernant l'usage thérapeutique du *C. siliqua* L.

Faire des études plus approfondies pour connaître mieux pourquoi le Caroube a diminué des paramètres hépatiques et rénaux et pourquoi a augmenté le HDL.

D'autre part, des analyses histopathologiques qui sont nécessaires pour savoir les anomalies causées par l'alimentation riche en fructose au niveau tissulaires.

Références

Bibliographiques

Références bibliographiques

-A-

1. **Aboura, I. (2018)**. Effet anti-inflammatoire et anti obésité des extraits polyphénoliques de feuilles de caroube" *Ceratonia siliqua*" et cladode de figuier de barbarie" *Opuntia ficus-indica*", Thèse de Doctorat en biologie, Université Bourgogne Franche-Comté.
2. **Ait Chitt, M., Belmir, H., & Lazrak, A. (2007)**. Production de plants sélectionnés et greffés de caroubier. *Bulletin mensuel d'information et de liaison du PNTTA MAPM/DERD*, 153, 1-4.
3. **Aguilera-Mendez, A., Hernandez-Equihua, M. G., Rueda-Rocha, A. C., Guajardo-Lopez, C., Nieto-Aguilar, R., Serrato-Ochoa, D., Ruiz Herrera, L. F., & Guzmán-Nateras, J. A. (2018)**. Protective effect of supplementation with biotin against high-fructose-induced metabolic syndrome in rats. *Nutrition research*, 57, 86-96.
4. **Ajiboye, T. O., Aliyu, H., Tanimu, M. A., Muhammad, R. M., & Ibitoye, O. B. (2016)**. *Dioscoreophyllum cumminsii* (Stapf) Diels leaves halt high-fructose induced metabolic syndrome: Hyperglycemia, insulin resistance, inflammation and oxidative stress. *Journal of ethnopharmacology*, 192, 471-479.
5. **Ajiboye, T. O., Raji, H. O., Adeleye, A. O., Adigun, N. S., Giwa, O. B., Ojewuyi, O. B., & Oladiji, A. T. (2016)**. *Hibiscus sabdariffa* calyx palliates insulin resistance, hyperglycemia, dyslipidemia and oxidative rout in fructose- induced metabolic syndrome rats. *Journal of the Science of Food and Agriculture*, 96(5), 1522-1531.
6. **Akroum, S. (2011)**. Etude Analytique et Biologique des Flavonoïdes Naturels, Thèse pour l'obtention du diplôme de Doctorat en science à Université Mentouri Constantine 1.
7. **Amrouche, A., & Yaya, K. (2017)**. Teneur en composés phénolique et activité antioxydante d'extrait aqueux de feuilles de *Moringa Oleifera*, Mémoire de fin de cycle pour obtenir le diplôme de Master, Université de Bejaïa, p9-10.
8. **Armutcu, F., Coskun, Ö., Gürel, A., Kanter, M., Can, M., Ucar, F., & Unalacak, M. (2005)**. Thymosin alpha 1 attenuates lipid peroxidation and improves fructose-induced steatohepatitis in rats. *Clinical biochemistry*, 38(6), 540-547.
9. **Attia, N. Y., Abd El-Aleem, I. M., El Tobgy, K. M., & Mohamed, H. F. (2014)** Biochemical Studies on Carob. *Annals of agric. Sci., Moshtohor*, 52(4), 469-480.

10. **Avallone, R., Plessi, M., Baraldi, M., & Monzani, A. (1997).** Determination of chemical composition of carob (*Ceratonia siliqua*): protein, fat, carbohydrates, and tannins. *Journal of food composition and analysis*, 10(2), 166-172.

-B-

11. **Badiaga, M. (2011).** Etude ethnobotanique, phytochimique et activités biologiques de *Nauclea Latifolia* Smith, une plante médicinale africaine récoltée au Mali, Thèse de Doctorat en Chimie Organique, Université de Bamako.

12. **Barboni, T. (2006).** Contribution de méthodes de la chimie analytique à l'amélioration de la qualité de fruits et à la détermination de mécanismes (EGE) et de risques d'incendie. Thèse pour obtenir le grade de docteur de l'université de Corse.

13. **Battle, I., & Tous, J. (1997).** Carob tree: *Ceratonia siliqua* L.-Promoting the conservation and use of underutilized and neglected crops. 17. Institute of plant Genetic and Crops Plant Research. Gatersleben/ International Plant Resources Institute. Rome. Italy.

14. **Belbache, H. (2003).** Investigation phytochimique de l'extrait chloroforme de *Centaurea Parviflora* Desf, mémoire de magister en chimie organique, Université Mentouri Constantine1.

15. **Bellamkonda, R., Karuna, R., Rao, B. S. B., Haritha, K., Manjunatha, B., Silpa, S., & Saralakumari, D. (2018).** Beneficiary effect of *Commiphora mukul* ethanolic extract against high fructose diet induced abnormalities in carbohydrate and lipid metabolism in *Wistar* rats. *Journal of traditional and complementary medicine*, 8(1), 203-211.

16. **Belyagoubi, N. (2011).** Activité antioxydant des extraits des composés phénoliques de dix plantes médicinales de l'ouest et du sud-ouest Algérien, Thèse pour l'obtention d'un doctorat en Biologie, Université Aboubakr Belkaid-Tlemcen. P10.

17. **Benaissa, O. (2011).** Etude des métabolismes terpénique et flavonique d'espèces de la famille des composées, genres *Chrysanthemum* et *Rhantherium*. Activité Biologique, Thèse de Doctorat en Sciences, Université Mentouri Constantine1.

18. **Bengurba, A. (2008).** Etude physiologique et de la phase botanique de l'espèce *Inula crithmoides* L, Mémoire pour l'obtenir le grade de magister, Université Frère Mentouri Constantine 1, p 5-8-14.

19. **Benkhaldi, H. (2013).** Détermination de l'activité antioxydante des polyphénols du Caroubier (*Ceratonia siliqua*) de la région de Tlémcen, En vue de l'obtention du diplôme de Master en biologie, Université Abou Bekr Belkaid, p 12.
20. **Benmahioul, B., Kaid-Harche, M., & Daguin, F. (2011).** Le caroubier, une espèce méditerranéenne à usages multiples. *Forêt méditerranéenne*, 32(1), 51-58.
21. **Bensalah, M. (2012).** Contribution à l'étude des lipides tissulaires et plasmatiques chez le rat *Wister* Male sous régime Hyper gras, Mémoire de Magister en Biologie, Université de Tlemcen, 11p.
22. **Biner, B., Gubbuk, H., Karhan, M., Aksu, M., & Pekmezci, M. (2007).** Sugar profiles of the pods of cultivated and wild types of carob bean (*Ceratonia siliqua* L.) in Turkey. *Food Chemistry*, 100(4), 1453-1455.
23. **Bouakkaz, S. (2013).** Métabolites secondaires du figuier *Ficus Carica* L., Isolement, identification structurale, dosage par HPLC couplée à la spectrométrie de masse et activités biologiques, Thèse de Doctorat en Science, Université 8 Mai 1945 Guelma.
24. **Boubchir, M. A. (2002).** Biochimie de néphrologie. 2^{ème} ed. ISBN-00-789-23:320.
25. **Boubekri, C. (2014).** Etude de l'activité antioxydante des polyphénols extraits de *Solanum mélongena* par des techniques électrochimiques, Thèse pour l'obtention du Doctorat en science, Université Mohamad Khider Biskra, p58-63.
26. **Boublenza, I., Ghezlaoui, S., Mahdad, M., Vasai, F., & Chemat, F. (2019).** Algerian carob (*Ceratonia siliqua* L.) populations. Morphological and chemical variability of their fruits and seeds. *Scientia Horticulturae*, 256, 108537.
27. **Boukortt, F. O., Madani, Z., Mellouk, Z., Louchami, K., Sener, A., & Yahia, D. A. (2011).** Review-paper: Nutritional factors and fructose-induced metabolic syndrome. *Metabolic and Functional Research on Diabetes (online)*, Vol 4 : 18-34.
28. **Bounab, L., & Guerroudj, H. (2014).** Activité antibactérienne des extraits brut de *Ceratonia siliqua* L.(Caroubier), Mémoire de Master en Génie Biologique, Université Abderrahmane Mira de Bejaia.
29. **Bruneton, J. (1999).** Pharmacognosie, Phytochimie, Plantes médicinales, 3ème Ed. *Ed. Médicales internationales and Tec & Doc Lavoisier, Paris.*
30. **Bruneton, J. (2001).** Plantes toxiques. *Tec et Doc.* (Paris, France). P : 551.

31. **Burt, S. (2004).** Essential oils: their antibacterial properties and potential applications in foods-a review. *International Journal of Food Microbiology* 94:223– 253.

-C-

32. **Caliceti, C., Calabria, D., Roda, A., & Cicero, A. F. (2017).** Fructose intake, serum uric acid, and cardiometabolic disorders: a critical review. *Nutrients*, 9(4), 395.

33. **Caquet, R. (2015).** Examens de laboratoire: *Elsevier Masson* 250.

34. **Charrez, B., Qiao, L., & Hebbard, L. (2015).** The role of fructose in metabolism and cancer. *Hormone molecular biology and clinical investigation*, 22(2), 79-89.

35. **Chira, K., Suh, J. H., Saucier, C., & Teissèdre, P.L. (2008).** Les polyphénols du raisin. *Phytothérapie*, 6 : 75–82.

36. **Cooray, H. C., Janvilisri, T., Van Veen, H. W., Hladky, S. B., & Barrand, M. A. (2004).** Interaction of the breast cancer resistance protein with plant polyphenols. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 317: 269-275.

37. **Corsi, L., Avallone, R., Cosenza, F., Farina, F., Baraldi, C., & Baraldi, M. (2002).** Antiproliferative effects of *Ceratonia siliqua* L. on mouse hepatocellular carcinoma cell line. *Fitoterapia*, 73(7-8), 674-684

38. **Coulibaly, M. (2009).** Étude de l'hypertransaminasémie chez le sujet sous ARV. Thèse de Doctorat en Médecine, Université de Bamako.

39. **Croteau, R., Kutchan, M. T., Lewis, N. G., Buchanan, B., Gruissem, W., & Jones, R. (2002).** Natural products (secondary metabolites). *Biochemistry and Molecular Biology of Plants*, Edited by American Society of Plant Physiologists. PP : 1250- 1318.

40. **Cummings, B. P., Stanhope, K. L., Graham, J. L., Evans, J. L., Baskin, D. G., Griffen, S. C., & Havel, P. J. (2010).** Dietary fructose accelerates the development of diabetes in UCD-T2DM rats: amelioration by the antioxidant, α -lipoic acid. *Integrative and Comparative Physiology*, 298(5), R1343-R1350.

-D-

41. **Dekker, M. J., Su, Q., Baker, C., Rutledge, A. C., & Adeli, K. (2010).** Fructose: a highly lipogenic nutrient implicated in insulin resistance, hepatic steatosis, and the metabolic syndrome. *American Journal of Physiology-Endocrinology and Metabolism*, 299(5), E685-E694.

42. **Djefjel, H. L. (2017)**. Contribution à l'étude phytochimique de quelques métabolites secondaires (tanins, flavonoïdes, alcaloïdes) du calice de *Carlina acaulis* de la région de Tlemcen, Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Biologie, Université Aboubekr BelKaid de Tlemcen, p16.

43. **Dorman, H. J. D., & Deans, S. G. (2000)**. Antimicrobial agents from plants: antibacterial activity of plant volatile oils. *Journal of Applied Microbiology*, 88: 308–316.

-E-

44. **EI Haib, A. (2011)**. Valorisation de terpènes naturels issus de plantes marocaines par transformations catalytiques, Thèse de Doctorat en chimie organique et catalyse, Université Toulouse III - Paul Sabatier.

45. **El Hajaji, H., Farah, A., Ennabili, A., Bousta, D., Greche, H., El Bali, B., & Lachkar, M. (2013)**. Etude comparative de la composition minérale des constituants de trois catégories de *Ceratonia siliqua* L. (Comparative study of the mineral composition of the constituents of three varieties of *Ceratonia siliqua* L.). *J. Mater. Environ. Sci*, 4(2), 165-170.

-F-

46. **Fadel, F., Chebli, B., Tahrouch, S., Benddou, A., & Hatimi, A. (2011)**. Activité antifongique d'extraits de *Ceratonia siliqua* sur la croissance *in vitro* de *penicillium digitatum*. *Bulletin de la Société de Pharmacie de Bordeaux*, 150, 19-30.

47. **Farag, M. A., El-Kersh, D. M., Ehrlich, A., Choucry, M. A., El-Seedi, H., Frolov, A., & Wessjohann, L. A. (2019)**. Variation in *Ceratonia siliqua* pod metabolome in context of its different geographical origin, ripening stage and roasting process. *Food chemistry*, 283, 675-687.

48. **Fleeger, J. L., & Flipse, R. J. (1964)**. Metabolism of bovine semen XIII. Malonic acid metabolism by bovine spermatozoa. *Journal of Dairy Science*. 47 (5): 535-538.

49. **Francini, F., Castro, M.C., Schinella, G., García, M.E., Maiztegui, B., Raschia, M.A., Gagliardino, J.J., & Massa, M.L., 2010**. Changes induced by a fructose-rich diet on hepatic metabolism and the antioxidant system. *Life Sci*. 86, 965–971.

50. **Fridi, C., & Taif, A. (2019)**. Effet de la caroube sur les paramètres biochimiques chez le rat *Wistar* soumis à un régime hyper gras. Mémoire de master en biologie. Université Saad Dahleb –BLIDA- 1.

-G-

51. **Gatineau, E. (2015)**. Impact d'un régime riche en saccharose sur la sarcopénie chez le rat âgé; Conséquences métaboliques au niveau hépatique et cérébral. Effets préventifs d'un mélange de micronutriments, Thèse de Doctorat de l'université Auvergne - Clermont-Ferrand I.
52. **Girard, J. (2008)**. Effets métaboliques différentiels des sucres. *Cahiers de Nutrition et de Diététique*, 43, 2S12-2S16.
53. **Guignard, J. L. (2001)**. In : Botanique systématique moléculaire. 12ème Edition Masson (Paris). 304.
54. **Gulay, M. S., Yildiz-Gulay, O., Ata, A., Balic, A., & Demirtas, A. (2012)**. Toxicological evaluation of carob (*Ceratonia siliqua*) bean extracts in male New Zealand White rabbits. *Journal of Animal and Veterinary Advances*, 11(11), 1853-1857.

-H-

55. **Haddab, S., & Hamani, S. (2017)**. Etude sur les valeurs de référence biochimiques chez la femme adulte : glycémie, bilan hépatique et bilan lipidique, Mémoire pour l'obtention du diplôme de docteur en Pharmacie, Université Mouloud Mammeri- Tizi Ouzou.
56. **Haddad, O. (1981)**. Contribution à l'étude des profils biochimiques chez les ovins : influence de l'alimentation, Mémoire de Maître Es-Science Vétérinaires, ENV Toulouse. pp 136.
57. **Halimi, S., Studer, N., & Faure, P. (2010)**. Le fructose: effet des régimes riches en fructose sur l'incidence de l'obésité, du syndrome métabolique, du diabète de type 2 et le risque cardiovasculaire et rénal. *Médecine des maladies Métaboliques*, 4(5), 521-529.
58. **Hang-Korng, E. (2011)**. De l'hyperuricémie à la goutte: physiopathologie. *Revue du rhumatisme*, 78, S103-S108.
59. **Hanse, M. (2011)**. Rôle du récepteur aux lipoprotéines, LSR, dans la régulation du transport et de la distribution des lipides alimentaires, Thèse de Doctorat en Procédés Biotechnologique et Alimentaire, Institut National Polytechnique de Lorraine.
60. **Harborne, J. B., & Herbert, B. (1995)**. Phytochemical Dictionary: A Handbook of Bioactive Compounds from Plants. *Bristol: Taylor & Francis*.
61. **Harborne, J. B., & Sherratt, H. S. A. (1961)**. Plant polyphenols. 3.flavonoids in genotypes of *Primula sinensis*. *Biochemistry Journal*, 78(2), 278-298.

62. **Havsteen, B. H. (2002).** The biochemistry and medical significance of the flavonoids. *Pharmacology & therapeutics*, 96(2-3), 67-202.
63. **Hesse, M. (2002).** Alkaloids, nature's curse or blessing?. *Verlag Helvetica Chimica Acta, Zurich, Switzerland and Wiley*, P: 239.
64. **Hopkins, W. G. (2003).** Physiologie végétale, 2eme édition. Editeur *De Boeck* P267-276.
65. **Huang, D. W., Chang, W. C., Wu, J. S. B., Shih, R. W., & Shen, S. C. (2016).** Gallic acid ameliorates hyperglycemia and improves hepatic carbohydrate metabolism in rats fed a high-fructose diet. *Nutrition Research*, 36(2), 150-160.

-J-

66. **Jaunin-Stalder, N., Pasche, O., & Cornuz, J. (2009).** Patient avec des tests hépatiques perturbés: que faire?. *Revue médicale suisse*, 12(227), 2410.
67. **Jegatheesan, P., & De Bandt, J. P. (2017).** Fructose and NAFLD: The multifaceted aspects of fructose metabolism. *Nutrients*, 9(3), 230.
68. **John, D. R., & Marjorie, C. C. (1968).** « Chimie organique moderne ».

-K-

69. **Kaderi, M., Hamouda, G. B., Zaeir, H., Hanana, M., & Hamrouni, L. (2015).** Notes ethnobotanique et phytopharmacologique sur *Ceratonia siliqua* (L.). *Phytothérapie*, 13(2), 144-147.
70. **Knaggs, A. R. (2003).** The biosynthesis of shikimate metabolites. *Natural Product Reports*, 20 (1), 119-136.

-L-

71. **Lacaille, F., & Lachaux, A. (2010).** Maladies du foie et des voies biliaires chez l'enfant. *Doin*.
72. **Lakkab, I., El Hajaji, H., Lachkar, N., El Bali, B., Lachkar, M., & Ciobica, A. (2018).** Phytochemistry, bioactivity: suggestion of *Ceratonia siliqua* L. as neurodegenerative disease therapy. *Journal of Complementary and Integrative Medicine*, 15(4).
73. **Laouar, A. (2017).** Exploration de l'impact des extraits naturels d'origine végétale « *juniperus phoenicea* » sur la toxicité induite par le tétrachlorure de carbone chez le rat, Thèse de Doctorat en Sciences, Université Badji Mokhtar- Annaba.

74. **Lévy, S. (1998).** Augmentation de l'activité sérique des transaminases de cause non élucidée par les tests biologiques habituels. *Hépatogastro & Oncologie digestive*, 5(2):133-41.
75. **Lewis, G., et al. (2005).** Ed Legumes on the world. Leg word,133
76. **Linskens H. & Scholten W., (1980).** The flower of carob. Potug. Acta. Bilo. (A) XVI :95-102.

-M-

77. **Macheix, J. J., Fleuriot, A., & Sarni-Manchado, P. (2006).** Composés phénoliques dans la plante-structure, biosynthèse, répartition et rôles. In: « *Les polyphénols en agroalimentaire* ». Ed. Tec &Doc. Lavoisier. 1-26.
78. **Madani, Zohra., (2012).** Evaluation du potentiel nutraceutique d'isolats de protéines de sardine chez le rat: application à la prévention du syndrome métabolique, Thèse de Doctorat en Science, Université Oran 1 Es-Senia.
79. **Madi Aicha, (2018).** Caractérisation photochimique et évaluation des activités biologique de *Cleome arabica*, Thèse de Doctorat en Science, Université Frère Mentouri Constantine1.
80. **Malecky, M. (2005).** Métabolisme des terpenoïdes chez les caprins, Thèse Pour obtenir le grade de docteur de l'Institut des Sciences et Industries du Vivant et de l'Environnement, Agro Paris Tech.
81. **Malešev, D., & Kuntić, V. (2007).** Investigation of metal-flavonoid chelates and the determination of flavonoids via metal-flavonoid complexing reactions. *Journal of the serbian chemical society*. 72 (10): 921-939.
82. **Mamikutty, N., Thent, Z. C., Sapri, S. R., Sahrudin, N. N., Mohd Yusof, M. R., & Haji Suhaimi, F. (2014).** The establishment of metabolic syndrome model by induction of fructose drinking water in male *Wistar* rats. *BioMed Research International*, 2014.
83. **Mansour, S. (2015).** Evaluation de l'effet anti inflammatoire de trois plantes médicinales: *Artemisia absinthium L*, *Artemisia herba alba Asso* et *Hypericum scarboides*, Etude *in vivo*. Thèse pour l'obtention du Doctorat en science, Université d'Oran Mohamed Boudiaf, p19.
84. **Marchall, W. J., & Bangert, S. K. (2004).** Biochimie médicale: physiopathologie et diagnostic. 5^{ème} édition. Française. France. Elsevier. pp. 59-87.

85. **Mauro, N. M. (2006).** Synthèse d'alcaloïdes biologiquement actifs : la (+) -anatoxine-a et la (±) -camptothécine, Thèse de doctorat, Université Joseph Fourier-Grenoble1.
86. **Merghem, R. (2009).** Eléments de biochimie végétale Vol (16) ,107-95.
87. **Mompon, B., Lemaire, B., Mengal, P., & Surbled, M. (1996).** Extraction des Polyphenols: du laboratoire à la production industrielle. Id. INRA. In : Polyphenols 96. Vercauteren J.31-43.
88. **Moreno, J. A., & Hong, E. (2013).** A single oral dose of fructose induces some features of metabolic syndrome in rats: role of oxidative stress. *Nutrition, Metabolism and Cardiovascular Diseases*, 23(6), 536-542.
89. **Muhammad, N., Ibrahim, K. G., Ndhlala, A. R., & Erlwanger, K. H. (2019).** *Moringa oleifera* Lam. Prevents the development of high fructose diet-induced fatty liver. *South African journal of botany*.

-N-

90. **Nagarani, G., Abirami, A., Nikitha, P., & Siddhuraju, P. (2014).** Effect of hydrothermal processing on total polyphenolics and antioxidant potential of underutilized leafy vegetables, *Boerhaavia diffusa* and *Portulaca oleracea*. *Asian Pacific journal of tropical biomedicine*, 4, S468-S477.
91. **Nassar, S. E., Ismail, G. M., El-Damarawi, M. A., & Alam El-Din, A. A. (2013).** Effect of inulin on metabolic changes produced by fructose rich diet. *Life Science Journal*, 10(2), 1807-1814.
92. **Niewoehner, C. B., Gilboe, D. P., Nuttall, G. A., & Nuttall, F. Q. (1984).** Metabolic effects of oral fructose in the liver of fasted rats. *American Journal of Physiology-Endocrinology And Metabolism*, 247(4), E505-E512.

-O-

93. **Ortega, N., Macia, A., Romero, M. P., Trullols, E., Morello, J. R., Angles, N., & Motilva, M. J. (2009).** Rapid determination of phenolic compounds and alkaloids of carob flour by improved liquid chromatography tandem mass spectrometry. *Journal of agricultural and food chemistry*, 57(16), 7239-7244.

-P-

94. **Pai, S. A., Munshi, R. P., Panchal, F. H., Gaur, I. S., Mestry, S. N., Gursahani, M. S., & Juvekar, A. R. (2019).** Plumbagin reduces obesity and nonalcoholic fatty liver disease

induced by fructose in rats through regulation of lipid metabolism, inflammation and oxidative stress. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 111, 686-694.

95. **Psotove, J., Lasovsky, J., & Vicar, J. (2003).** Metal-Chelating properties, Electrochemical Behavior, Scavenging and Cytoprotective Activities of six natural phenolics. *Biomed. Papers*. 147(2): 147-153.

-R-

96. **Rakotonanahary, M. (2012).** *Peumus boldus* M. De la botanique à la thérapeutique : état des connaissances en 2012, Thèse De doctorat en Pharmacie, Université Joseph Fourier.

97. **Richter, G. (1993).** Composés phénoliques. In « Métabolisme des végétaux : counteract lipid oxidation : existing methods, new trends and challenges. *Programme Lipid Chromatography A*, 1054: 95-111.

98. **Rico, D., Martín-Diana, A. B., Martínez-Villaluenga, C., Aguirre, L., Silván, J. M., Dueñas, M., De Luis, D. A & Lasa, A. (2019).** *In vitro* approach for evaluation of carob by-products as source bioactive ingredients with potential to attenuate metabolic syndrome (MetS). *Heliyon*, 5(1), e01175.

99. **Roseiro, L. B., Duarte, L. C., Oliveira, D. L., Roque, R., Bernardo-Gil, M. G., Martins, A. I., ... & Rauter, A. P. (2013).** Supercritical, ultrasound and conventional extracts from carob (*Ceratonia siliqua* L.) biomass: Effect on the phenolic profile and antiproliferative activity. *Industrial crops and products*, 47, 132-138.

100. **Rothwell, N. J., & Hopkins, S. J. (1995).** Cytokines and the nervous system II: actions and mechanisms of action. *Trends in neurosciences*, 18(3), 130-136.

101. **Rtibi, K., Jabri, M. A., Selmi, S., Sebai, H., Marie, J. C., Amri, M., ... & El-Benna, J. (2016).** Preventive effect of carob (*Ceratonia siliqua* L.) in dextran sulfate sodium-induced ulcerative colitis in rat. *RSC advances*, 6(24), 19992-20000.

102. **Rtibi, K., Selmi, S., Grami, D., Amri, M., Eto, B., El-Benna, J., ... & Marzouki, L. (2017).** Chemical constituents and pharmacological actions of carob pods and leaves (*Ceratonia siliqua* L.) on the gastrointestinal tract: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 93, 522-528.

103. **Ruiz-Roso, B., Quintela, J. C., de la Fuente, E., Haya, J., & Pérez-Olleros, L. (2010).** Insoluble carob fiber rich in polyphenols lowers total and LDL cholesterol in hypercholesterolemic subjects. *Plant Foods for Human Nutrition*, 65(1), 50-56.

104. **Rutledge, A. C., & Adeli, K. (2007).** Fructose and the metabolic syndrome: pathophysiology and molecular mechanisms. *Nutrition reviews*, 65(suppl_1), S13-S23.
- S-
105. **Sakihama, Y., Cohen, M. F., Grace, S. C., & Yamasaki, H. (2002).** Plant phenolic antioxidant and prooxidant activities: phenolics-induced oxidative damage mediated by metals in plants. *Toxicology*, 177 :67–80.
106. **Salem, N., & Bayoussef, Z. (2015).** Investigation de quelques paramètres d'analyses biochimiques médicales (cas d'urée et de créatinine dans le laboratoire EL-MOURCHIDE Ouargla), Mémoire de master en biologie. Université Kasdi Merbah Ouargla.
107. **Sarni-Manchado, P., & Cheynier, V. (2006).** Les polyphénols en agroalimentaire, *Editions TEC et DOC, Paris*, P 2-9.
108. **Schmid, M.; & Forstner, V. (1986).** Laboratory Testing in Veterinary Medicine Diagnosis and Clinical Monitoring. 3rd edition. *Editions Bohringer Mannheim GmbH*.
109. **Sebai, H., Souli. A., Chehimi, L., Rtibi, K., Amri, M., El-Benna, J., & Sakly, M. (2013).** *In vitro* and *in vivo* antioxidant properties of Tunisian carob (*Ceratonia siliqua* L.). *Journal of Medicinal Plants Research*, Vol. 7(2), pp. 85-90.
110. **Siby, S. (2008).** Etude de la variation des paramètres biochimiques et hématologiques dans le district de Bamako, Thèse de Doctorat en médecine, Université de Bamako.
111. **Sobrecases, H., Lê, K. A., Bortolotti, M., Schneiter, P., Ith, M., Kreis, R., Boesch, C., & Tappy, L. (2010).** Effects of short-term overfeeding with fructose, fat and fructose plus fat on plasma and hepatic lipids in healthy men. *Diabetes & metabolism*, 36(3), 244-246.
112. **Soleimani, M. (2011).** Dietary fructose, salt absorption and hypertension in metabolic syndrome: towards a new paradigm. *Acta Physiologica*, 201(1), 55-62.
113. **Sommer, H. (1984).** Inst. F. Physiol. U. Hygiene d. Haustiere d. Univ. Bonn, Der Prakt. Tierarzt, 4 : 297 – 306.
114. **Sud, N., Zhang, H., Pan, K., Cheng, X., Cui, J., & Su, Q. (2017).** Aberrant expression of microRNA induced by high-fructose diet: implications in the pathogenesis of hyperlipidemia and hepatic insulin resistance. *The Journal of nutritional biochemistry*, 43, 125-131.

-T-

115. **Talbi, M. (2015).** Dosage des polyphénols de la plante d'*Artemisia Campestris*. L par chromatographie HPLC. Mise en évidence de l'activité biologique, Mémoire de Magister en Chimie moléculaire et biomoléculaire, Université d'Oran 1 Ahmed Benbella, p 17-18.
116. **Teisseire, P. J. (1991).** « Chimie de substances odorantes », *Tec et Doc, Lavoisier, Paris*, pp :9.
117. **Tran, L. T., Yuen, V. G., & McNeill, J. H. (2009).** The fructose-fed rat: a review on the mechanisms of fructose-induced insulin resistance and hypertension. *Molecular and cellular biochemistry*, 332(1-2), 145-159.

-V-

118. **Vincent-Viry, M., Galteau, M. M., & Schiele, F. (1981).** Chapitre XXV P-TGO (aspartate aminotransferase) variations biologiques et valeurs de référence. *In Interprétation des examens de laboratoire* (pp. 347-365). Karger Publishers.

-W-

119. **Wahlefeld, A. W., & Bergmeyer, H. U. (1974).** Methods of Enzymatic Analysis. 2nd Edition. Academic Press Inc. New York. pp 1831.
120. **Wei, Y., Wang, D., Topczewski, F., & Pagliassotti, M. J. (2007).** Fructose-mediated stress signaling in the liver: implications for hepatic insulin resistance. *The Journal of nutritional biochemistry*, 18(1), 1-9.

-Z-

121. **Zaibet, W. (2018).** Composition chimique et activité biologique des huiles essentielles de *Daucus aureus* (Desf) et de *Reutera lutea* (desf.) Maire, et leur application comme agents antimicrobiens dans le polyéthylène basse densité (PEBD), Thèse de Doctorat en Science, Université Farhat Abbas-Setif-1 UFAS (Algirie).
122. **Zunft, H. J. F., Lüder, W., Harde, A., Haber, B., Graubaum, H. J., Koebnick, C., & Grünwald, J. (2003).** Carob pulp preparation rich in insoluble fibre lowers total and LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients. *European Journal of Nutrition*, 42(5), 235-

Résumés

Résumé

El kharoub (*Ceratonia siliqua* L.) est une plante médicinale qui appartient à la famille des Fabaceae, elle possède des multiples effets thérapeutiques et une variété des activités biologiques.

L'objectif de la présente étude est d'évaluer l'effets des feuilles de *Ceratonia siliqua* L. sur la prise de poids, la glycémie et quelques paramètres lipidiques, hépatiques et rénaux chez les rats *Wistar* soumis à un régime riche en fructose à la dose de 0.34g / 100 g poids corporel par jour.

Le traitement par l'extrait hydro alcoolique des feuilles de caroube se fait par voie orale avec les doses 200 et 400 mg/kg de poids corporel pendant 15 jours.

Nos résultats révèlent que le régime riche en fructose provoque une augmentation du poids corporel et une perturbation métabolique exprimé par l'hyperglycémie, hyperlipidémie, dysfonction hépatique et rénal. Cependant le traitement par l'extrait des feuilles de *Ceratonia siliqua* L. a provoqué une diminution de la glycémie, des teneurs en triglycéride, en cholestérol, en LDL et une augmentation en HDL. De même, cet extrait a provoqué une diminution de l'ALAT, l'ASAT, le PAL, la Créatinine et l'Acide Urique.

La présente étude montre que l'extrait hydro alcoolique des feuilles de *Ceratonia siliqua* L. et les systèmes thérapeutiques sont efficaces contre l'hyperglycémie et l'hyperlipidémie ce qui permet de limiter le développement des maladies comme le diabète et ses complications.

Mots clés :

Ceratonia siliqua L., fructose, rat *Wistar*, paramètres biochimiques.

Abstract

El kharoub (*Ceratonia siliqua* L.) is a medicinal plant that belonging to the Fabaceae family, it has multiple therapeutic effects and a variety of biological activities.

The aim of this study is to evaluate the effect of the leaves of *Ceratonia siliqua* L. on weight gain, blood sugar and some lipid, hepatic and renal parameters in *Wistar* rats subjected to a diet high in fructose at the dose 0.34g / 100g body weight per day.

Treatment with the hydro alcoholic extract of the carob leaves was done orally with the doses 200 and 400 mg / kg of body weight for 15 days.

Our results reveal that the high fructose diet causes an increase in body weight and a metabolic disturbance expressed by hyperglycemia, hyperlipidemia, hepatic and renal dysfunction. However, the treatment with the extract of the leaves of *Ceratonia siliqua* L. caused a reduction in body weight, a decrease in blood sugar, triglyceride, cholesterol, LDL, and an increase in HDL contents. Likewise, this extract caused a decrease in ALAT, ASAT, PAL, Creatinine and Uric Acid.

The present study shows that the hydro alcoholic extract of the leaves of *Ceratonia siliqua* L. is effective therapeutic systems against hyperglycemia and hyperlipidemia, which helps, limit the development of diseases like diabetes and its complications.

Keywords:

Ceratonia siliqua L., fructose, *Wistar* rat, biochemical parameters.

الملخص

الخروب (*Ceratonia siliqua* L.) هو نبات طبي ينتمي الى عائلة Fabaceae، وله تأثيرات علاجية متعددة ومجموعة متنوعة من الأنشطة البيولوجية.

الهدف من هذه الدراسة هو تقييم تأثير أوراق *Ceratonia siliqua* L. على زيادة الوزن وسكر الدم وبعض المعلمات الدهنية والكبدية والكلوية على فئران من نوع ويستار التي تخضع لنظام غذائي غني بالفركتوز عند الجرعة 0.34 جرام/100 جرام من وزن الجسم يوميا. يتم العلاج بالمستخلص الكحولي المائي لأوراق الخروب عن طريق الفم بالجرعات 200 و400 ملغ/كلغ من وزن الجسم لمدة 15 يوما.

تظهر نتائجنا أن النظام الغذائي المرتفع من الفركتوز يسبب زيادة وزن الجسم واضطراب التمثيل الغذائي الذي يعبر عنه بارتفاع السكر في الدم، والدهون، والفشل الكلوي والكبدية. ومع ذلك، تسبب العلاج بمستخلص أوراق *C. siliqua* L. من جهة في انخفاض نسبة السكر في الدم والدهون الثلاثية، والكوليسترول وLDL وزيادة محتوى HDL. وبالمثل، تسبب هذا المستخلص في انخفاض حمض ALAT، ASAT، PAL، الكرياتينين وحمض اليوريك.

في الختام، تظهر الدراسة الحالية أن المستخلص المائي الكحولي لأوراق *Ceratonia siliqua* L. هو أنظمة علاجية فعالة ضد ارتفاع السكر في الدم وفرط شحميات الدم مما يساعد على الحد من تطور أمراض مثل مرض السكري ومضاعفاته.

الكلمات المفتاحية

Ceratonia siliqua L.، الفركتوز، فأر ويستار، معلمات كيميائية حيوية.

Année universitaire : 2019 – 2020

Présenté par : TAZIR Yousra

Date de soutenance : 09/07/2020

BENDOUKHANE Imane

Etude *in vivo* de l'effet d'extraits de caroube « *Ceratonia siliqua* L. » sur le syndrome métabolique induit par le fructose

Mémoire présenté en vue de l'obtention du Diplôme de Master en biochimie appliqué.

Résumé :

El kharoub (*Ceratonia siliqua* L.) est une plante médicinale appartient à la famille des Fabaceae, elle possède des multiples effets thérapeutiques et une variété des activités biologiques.

L'objectif de la présente étude est d'évaluer l'effets des feuilles de *Ceratonia siliqua* L. sur la prise de poids, la glycémie et quelques paramètres lipidiques, hépatiques et rénaux chez les rats *Wistar* soumis à un régime riche en fructose à la dose de 0.34g / 100 g poids corporel par jour.

Le traitement par l'extrait hydro alcoolique des feuilles de caroube se fait par voie orale avec les doses 200 et 400 mg/kg de poids corporel pendant 15 jours.

Nos résultats révèlent que le régime riche en fructose provoque une augmentation du poids corporel et une perturbation métabolique exprimé par l'hyperglycémie, hyperlipidémie, dysfonction hépatique et rénal. Cependant le traitement par l'extrait des feuilles de *Ceratonia siliqua* L. a provoqué une diminution de la glycémie, des teneurs en triglycéride, en cholestérol, en LDL et une augmentation en HDL. De même, cet extrait a provoqué une diminution de l'ALAT, l'ASAT, le PAL, la Créatinine et l'Acide Urique.

La présente étude montre que l'extrait hydro alcoolique des feuilles de *Ceratonia siliqua* L. et les systèmes thérapeutiques sont efficaces contre l'hyperglycémie et l'hyperlipidémie ce qui permet de limiter le développement des maladies comme le diabète et ses complications.

Mots clés : *Ceratonia siliqua* L., régime riche en fructose, rat *Wistar*, paramètres biochimiques.

Laboratoire de recherche : laboratoire de pharmaco-toxicologie, institut des sciences vétérinaires. Université des frères Mentouri, Constantine 1

Jury d'évaluation

Président du jury : *Dr. ZEGHAD Nadia* (Maitre de conférences classe B-UFM Constantine 1).

Rapporteur : *Dr. MADI Aicha* (Maitre de conférences classe B-UFM Constantine 1).

Examineur: *Dr. MAAMMERI Zineb* (Maitre de conférences classe A-UFM Constantine 1).