

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République Algérienne Démocratique et Populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique



جامعة الإخوة منتوري قسنطينة I  
Frères Mentouri Constantine I University  
Université Frères Mentouri Constantine I

Faculté des Sciences de la Nature et de  
la Vie

كلية علوم الطبيعة والحياة

Département de biochimie

قسم البيوكيمياء

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

---

## Etude *in vivo* de l'activité hépatoprotectrice de l'extrait méthanolique de caroube «*Ceratonia siliqua L.*»

---

Présenté par :

LARABA HAÏFA RIHAF

Le 28/06/2022

SOUYAD SANA

Jury d'évaluation :

Encadreur : Dr. Madi Aïcha (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur1: Dr Masbah Asma (MCA- Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Examineur2: Dr. Halmi Sihem (MCB- Université Frères Mentouri, Constantine 1).

Année universitaire  
2021 - 2022

بِسْمِ اللَّهِ الرَّحْمَنِ الرَّحِيمِ

موسيقه



## REMERCIEMENTS

Au terme de ce travail, nous tenons à remercier Allah, le tout puissant et Miséricordieux d'avoir guidé nos pas et éclairé nos Pensées de nous avoir offert la source d'inspiration et de nous avoir donné la force, la volonté et beaucoup de patience pour achever cette modeste étude. En préambule de ce mémoire, nous souhaitons à adresser nos remerciements les plus sincères aux personnes qui nous ont apportées leur aide et qui ont contribué à l'élaboration de cette année universitaire.

Merci au Dr.Madi Aïsha, Maitre de conférences (B) à l'Université frères Mentouri Constantine 1, qui a bien voulu accepter la charge de diriger ce mémoire; sa rigueur, ses nombreuses suggestions et ses conseils. Qu'elle trouve ici l'expression de nos remerciements les plus sincères pour tout le temps qu'elle nous a consacré.

Un grand remercie à Dr, Maameri Zineb Maitre de conférences (A) à l'Université frères Mentouri Constantine 1 pour son aide durant la période du travail.

Nos vifs remerciements aux membres du jury pour l'honneur qui nous ont fait d'avoir accepté d'examiner notre mémoire.

Nous tenons également à remercier nos camarades Mouna, Rofeida, Maroua, Welcome, Djouheina et Kheireddine.

Merci à ceux qui ont contribué de près ou de loin pour que ce mémoire soit réaliser.

# Dédicaces

*Je voudrais en toute modestie dédier ce travail à :*

*Mes très chers parents qui ont toujours été à mes côtés, qui n'ont jamais cessé de m'encourager et m'aider dans mes études, leur fierté à mon égard d'aujourd'hui est pour moi la meilleur des récompenses.*

*Papa, maman je vous dis merci, Qu'Allah vous protège pour nous.*

*A mes frères Benyamin et Med.Diyaa edin (youcef)*

*A Qui je souhaite un avenir radieux plein de réussite*

*A ma deuxième maman B.Hedda qui m'a toujours soutenue et encouragé à aller de l'avant et de ne jamais baisser les bras.*

*A tous mes amis*

*A tous qui me sont chers*

*A ma famille et tous ce qui me connaissent de prés ou de loin et je n'ai pas pu citer.*

# *Dédicace*

*Grâce au dieu le tout puissant, qui m'a donné la volonté, qui m'a éclairé vers le bon chemin, et qui ma permet d'arriver à ce but.*

*Je dédie ce mémoire :*

*Les deux personnes les plus chères à mon coeur, mon Père et ma Mère, qui m'ont soutenue dans mes études, et pour leurs encouragements et leur amour et leurs prière tout au long de mon parcours du savoir.*

*À mon chère frère **Imed**, et À ma chère sœur **Sara** pour leurs encouragements permanents, et leurs soutien moral.*

*À mon encadrere **Madi Aicha** pour précieuse aide, conseils et orientation pendant la réalisation de ce travail.*

*À mes chères amies **Sara, Chaima, Maroua et Sofia** leurs précieuse aide et leur encouragement .*

*À tous les enseignants qui m'ont suivie tout au long de mes études surtout **Dr. Maamri Zineb** pour leur conseils très précieux et pour leur aide au coure de ce travaille.*

*À tous ceux qui me sont chers.*

**HAIFA**

# Sommaire

Remerciements

Dédicaces

Liste des abréviations

Liste des figures

liste des tableaux

Introduction .....01

## Première partie : Revue bibliographique

### Chapitre 1 : *Ceratonia Siliqua L*

I/Dénomination de *Ceratonia siliqua L.* .....05

1-Description botanique.....05

1-1 Taxonomie.....05

1-2 Distribution, répartition et régions géographiques.....05

1-3 Classification systématique.....06

2-Description botanique.....07

2-2 Caractères généraux.....07

2-3 Organes aériens.....09

3- Intérêts et utilisation des produits de caroube.....13

3-1 Alimentaire.....13

3-2 Cosmétique.....14

3-3 Chimique.....14

3-4 Pharmacologique.....14

4-L'importance de l'espèce *Ceratonia siliqua L.*.....15

4-1 Importance écologique.....15

4-2	Importance économique.....	16
5-	Composition chimique du caroube.....	16
5-1	Composition des feuilles.....	16
5-2	Composition des gousses.....	17
5-3	Composition de la pulpe.....	17
6-	Production du caroubier.....	18
<b>II/</b>	<b>Activités biologiques de <i>Ceratonia Siliqua L.</i></b> .....	<b>19</b>
1-	Antidiarhéique .....	19
2-	Antibactérien.....	20
3-	Anti-inflammatoire.....	21
4-	Cholestérolémie de <i>Ceratonia Siliqua L.</i> .....	21
5-	Effet hypoglycémiant de <i>Ceratonia Siliqua L.</i> .....	22
6-	Effet de <i>Ceratonia Siliqua L.</i> sur les fonctions rénales.....	22
7-	Activité antioxydante de <i>Ceratonia Siliqua L.</i> .....	23
8-	Activité hépatoprotectrice du <i>Ceratonia siliqua L.</i> .....	24
9-	Effet de <i>Ceratonia siliqua L.</i> sur les fonctions hépatiques.....	25
10-	Toxicité de <i>Ceratonia siliqua L.</i> .....	25
 <b>Chapitre 2 : Foie et hépatotoxicité</b>		
<b>I/</b>	<b>Foie.....</b>	<b>27</b>
1-	Anatomie.....	27
2-	Unité structurale et fonctions du foie.....	28
3-	Biotransformation.....	29
4-	Physiologie du foie.....	30
4-1	Fonctions métaboliques.....	30
4-2	Fonction endocrine.....	31

4-3 Fonction de stockage.....	31
4-4 Fonction biliaire.....	32
4-5 Fonction immunitaire.....	32
<b>II/ Hépatotoxicité.....</b>	<b>32</b>
1- Définition.....	32
2- Mécanismes moléculaires sous-jacents aux lésions hépatiques.....	33
2-1 Stress oxydatif.....	34
2-2 Stress oxydatif et la peroxydation lipidique (LPO).....	36
2-3 Stress oxydatif et l'inflammation.....	37
2-4 Apoptose et la nécrose.....	38
<b>III/ Tétrachlorure de carbone (CCL4).....</b>	<b>38</b>
1- Définition .....	38
2- Toxicocénétique .....	39
3- Mécanisme d'hépatotoxicité .....	40
4- Physiopathologie hépatique par le CCL4.....	40
4-1 Séatose hépatique.....	42
4-2 Nécrose et l'apoptose hépatocytaire.....	42
4-3 Fibrose hépatique.....	42
4-4 Cirrhose hépatique.....	43

## **Partie 2 : Partie Pratique**

<b>Chapitre 1 : Matériel et méthodes.....</b>	<b>47</b>
<b>I/ Matériel .....</b>	<b>47</b>
1-Matériel végétal .....	47
2-Matériel animal.....	47
<b>II/ Méthodes .....</b>	<b>48</b>

1-Extraction hydroalcoolique.....	49
2-Extraction liquide-liquide.....	49
3-Rendement de l'extraction hydroalcoolique.....	50
4-Effets hépatoprotecteur des feuilles de <i>Ceratonia siliqua L.</i> .....	50
4-1 Traitements des animaux par voie orale (gavage).....	51
4-2 Prélèvement de sang.....	51
4-3 Sacrifice, dissection et prélèvement des organes.....	51
<b>Chapitre 2 : Résultats et discussion</b> .....	54
1-Rendement de l'extraction hydroalcoolique.....	54
2-Effet hépatoprotecteur de l'extrait des feuilles de <i>Ceratonia Siliqua L.</i> .....	54
2-1 Evaluation du poids corporel des animaux.....	54
2-2 Evaluation le pods des organes.....	55
2-3 Etude biochimique.....	58
2-3-1 Evaluation du profil hépatique.....	58
➤ Bilirubine totale.....	58
➤ L'alanine amino transférase (ALAT/TGP).....	59
➤ Aspartate amino transférase (ASAT/TGO).....	61
➤ Albuminémie.....	63
➤ Gamma-Glutamyl transférase(GGT).....	64
➤ Phosphatase alcaline.....	66

## Conclusion

## Résumé

## Abstract

## ملخص

## Référence bibliographique

# Liste des abréviations

<b>ADN</b>	Acide Désoxyribonucléique
<b>ALAT</b>	Alanine amino transférase
<b>ASAT</b>	Aspartate amino transférase
<b>C°</b>	Degré Celsius
<b>CCL<sub>4</sub></b>	tetrachlorure de carbone
<b>CCL<sub>3</sub></b>	Trichlorométhyle
<b>Cm</b>	Centimètre
<b>COOH</b>	Groupement Carboxylique
<b>FAOSTAT</b>	Food and agriculture organisation corporate statistical database
<b>g</b>	Gramme
<b>GOT</b>	Glutamic oxaloacetic transaminase
<b>GPT</b>	Glutamic- pyruvate transaminase
<b>GSH</b>	Glutathion réduit
<b>GST</b>	Glutathion-S- transférases
<b>GGT</b>	Gamma Glutamile Trensferase
<b>H</b>	heur
<b>IGF-1</b>	insuline like growth factor -1
<b>J</b>	jour
<b>Kg</b>	Kilogramme
<b>KC</b>	Cellule de Küpffer
<b>LDL</b>	Lipoprotéines de faible densité
<b>m</b>	Mètre
<b>MDA</b>	Malondialdéhides
<b>min</b>	Minute
<b>ml</b>	Millilitre
<b>NH<sub>2</sub></b>	GroupementAmine
<b>NO</b>	Azote
<b>O<sub>2</sub></b>	Oxygène
<b>OH</b>	Hydroxyle
<b>PC</b>	Poids corporel

<b>PAL</b>	Phosphatases alcalines
<b>R</b>	Radical libre
<b>RE</b>	Réticulum endoplasmique
<b>RNS</b>	Espèces réactives oxygénées
<b>ROS</b>	Espèces réactives oxygénées
<b>SH</b>	Groupement Sulfhydryle
<b>SO</b>	stress oxydatif
<b>SULT</b>	Sulfotransférases.
<b>T°</b>	Température
<b>TG</b>	Triglycérides
<b>UGT</b>	UDP- glucuronosyltransférases UGT
<b>Vitamine B12</b>	Cyanocobalamine.

# Tableau de figures

Figures	titres	Page
<b>Figure 01</b>	Le caroubier ( <i>Ceratonia Seliqua.L</i> )	05
<b>Figure 02</b>	Centre d'origine et distribution du caroubier dans le monde	06
<b>Figure 03</b>	Distribution du caroubier en Algerie suivant les domaines bioclimatiques	06
<b>Figure 04</b>	L'arbre de caroubier	08
<b>Figure 05</b>	Tronc de l'arbre du caroubier	10
<b>Figure 06</b>	Les feuilles de l'arbre du caroubier	10
<b>Figure 07</b>	fleur mâle et femelle	11
<b>Figure 08</b>	Fruit du caroubier	12
<b>Figure 09</b>	Grains du caroubier	13
<b>Figure 10</b>	Réduction du cholestérol par des fibres alimentaires	22
<b>Figure 11</b>	Structure globale du foie	27
<b>Figure 12</b>	Lobule hépatique	28
<b>Figure13</b>	Représentation du métabolisme des xénobiotiques (X)	30
<b>Figure14</b>	Pathogenèse de l'hépatotoxicité d'un xénobiotique	33
<b>Figure15</b>	Mécanismes par lesquels les radicaux libres endommagent les cellules	35
<b>Figure16</b>	Transport des électrons à travers la chaîne respiratoire mitochondriale et la production des ROS	35
<b>Figure17</b>	Production des espèces réactives par les phagocytes	36
<b>Figure18</b>	Processus de peroxydation lipidique	36
<b>Figure19</b>	Relation entre la dose d'hépatotoxines et les modes de mort cellulaire	38
<b>Figure20</b>	Séquence chronobiologique d'événements au cours de dommages du foie provoqués par le CCl4	40
<b>Figure21</b>	de l'implication du stress du RE dans la stéatose hépatique induite par CCl4	41

<b>Figure22</b>	Fibrogénèse hépatique	43
<b>Figure23</b>	Altération architecturale de la cirrhose ((A) foie saint/ (B) Foie cirrhotique)	43
<b>Figure24</b>	Feuilles sèches et broyées.	47
<b>Figure25</b>	souris dans leurs cages.	48
<b>Figure26</b>	Préparation de l'extrait hydro alcoolique.	49
<b>Figure27</b>	Récupération de l'extrait	49
<b>Figure28</b>	Préparation des doses de l'extrait.	51
<b>Figure29</b>	Gavage gastrique.	51
<b>Figure30</b>	Prélèvement du sang.	51
<b>Figure31</b>	Centrifugation.	52
<b>Figure32</b>	Récupération de sérum.	52
<b>Figure33</b>	Dissection des souris.	52
<b>Figure34</b>	conservation des organes.	52
<b>Figure35</b>	Evolution du poids corporel.	55
<b>Figure36</b>	foie de souris.	56
<b>Figure37</b>	riens de souris.	56
<b>Figure38</b>	Histogramme du poids relatif de foie des souris.	56
<b>Figure39</b>	histogramme des moyennes du poids relatif des riens des souris.	57
<b>Figure40</b>	Variations de la bilirubine totale.	59
<b>Figure41</b>	Variations de TGP.	60
<b>Figure42</b>	Variations de l'ASAT/TGO.	62
<b>Figure43</b>	Variation de l'albumine.	64
<b>Figure44</b>	Variation de la GGT.	65
<b>Figure45</b>	Variation de l'ALP.	67

# Tableau des tableaux

Tableaux	Titres	Page
<b>Tableau 01</b>	Classification systématique de l'espèce <i>Ceratonia siliqua L.</i>	07
<b>Tableau 02</b>	Proportion d'usage de la gomme de caroube (Kawamura., 2008).	14
<b>Tableau 03</b>	Superficie occupée par le caroubier (FAOSTAT 2018).	18
<b>Tableau 04</b>	Production mondiale de caroube (FAOSTAT 2018).	18
<b>Tableau 05</b>	les fonctions métaboliques du foie	30
<b>Tableau 06</b>	Espèces réactives de l'oxygène (ERO/ ROS) et les espèces réactives de l'azote (ERN/RNS)	34
<b>Tableau 07</b>	Moyennes du poids corporel des souris (g)	54
<b>Tableau 08</b>	La moyenne du poids relatif de foie des souris.	56
<b>Tableau 09</b>	La moyenne du poids relatif des reins des souris.	57
<b>Tableau 10</b>	Variation de la Bilirubine totale.	58
<b>Tableau 11</b>	Variations de l'enzyme hépatique ALAT/TGP.	60
<b>Tableau 12</b>	Variation de l'activité enzymatique ASAT/TGO.	61
<b>Tableau 13</b>	Variation de l'albumine.	63
<b>Tableau 14</b>	Variation de la GGT.	65
<b>Tableau 15</b>	Variation de l'ALP.	66

# *Introduction*

## Introduction

---

Le caroubier (*Ceratonia siliqua L.*) de la famille des Fabacées, est une essence typiquement méditerranéenne largement répartie en Algérie sous forme de peuplements spontanés dans les zones côtières et semi-arides (**Benmahioul et al, 2011**) et cultivé depuis longtemps pour ses produits dérivés mais aussi pour sa résistance au déficit hydrique (**Biner et al, 2007**).

*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 hypocholestérolémiants, les composés phénoliques qu'elles contiennent sont à l'origine de ses remarquables propriétés antioxydantes (**Fridi et Taif, 2019**).

Plusieurs d'études ont montré que des substances d'origines végétales ont manifesté une activité antioxydante, empêchant les dégâts causés au foie par le CCl<sub>4</sub> car elle contienne des piègeurs des radicaux libres comme les flavonoïdes (**Laouar et al, 2017**).

**Thonda et Shivalinge en 2012** montrent que l'hépatotoxicité implique des lésions hépatiques provoquées par des produits chimiques. Certains agents médicamenteux, lorsqu'ils sont pris en excès et parfois même lorsqu'ils sont pris à des doses thérapeutiques, peuvent altérer l'organe.

À cet effet, on suppose que l'utilisation de l'extrait de la plante *Ceratonia siliqua L* riche en flavonoïdes, est doué d'un effet hépato-protecteur, pour cela le CCl<sub>4</sub> est choisie comme substance hépatotoxique qui peut provoquer des lésions hépatiques.

Cette étude a pour objectif principal la caractérisation biologique de l'extrait des feuilles de caroubier sur hépatotoxicité provoquée par l'administration du CCl<sub>4</sub>, et la valorisation des ressources naturelles comme objectif général.

Pour atteindre ces objectifs, une évaluation *in vivo* de l'effet protecteur des feuilles de *Ceratonia siliqua L.* riche en molécules biologiques sur des souris de laboratoire. Pour cela, les paramètres biochimiques notamment ALAT, ASAT, Bilirubine totale, Albuminémie, Gamma-Glutamyl Transférase, Phosphatases alcaline ont été dosées, en plus d'un éventuel examen morphologique et pour déterminer le degré de lésions et des anomalies.

Notre travail a été divisé en deux grandes parties :

- ✚ La première partie concerne la recherche bibliographique qui comporte trois chapitres : l'étude botanique de la plante *Ceratonia siliqua* L., les activités biologiques et finalement une description du foie et tetrachlorure de carbone (CCl<sub>4</sub>).
- ✚ La deuxième partie concerne, la partie expérimentale qui comporte un chapitre de matériel et méthodes utilisés lors du travail et un chapitre qui présente les différents résultats obtenus avec leurs discussions et finalement une conclusion générale qui résume l'ensemble du travail réalisé.

*Partie 1 : Revue*

*Bibliographique*

*Chapitre 1 :*

*Ceratonia siliqua L.*

## I/ Dénomination de *Ceratonia siliqua* L.

### 1- Description botanique

#### 1-1 Taxonomie

Le nom scientifique du caroubier, *Ceratonia siliqua* L. dérive du grec **Keras** (=corne) et du latin *siliqua* désignant une siliqua ou gousse et faisant allusion à la dureté et à la forme du fruit, il est connu aussi sous le nom de pain de **St. Jean-Baptiste (Battle et Tous, 1997)**. Par ailleurs, le nom dialectal kharouv, originaire de l'hébreu, a donné lieu à plusieurs dérivés tels que Kharroub خروب en arabe, algarrobo en espagnol, carroubo en italien, caroubier en français, etc...(Boudy, 1950). Cette espèce appartient au genre *Ceratonia* de la sous-famille des *Caesalpinioïdæ*, de la famille des *Fabaceae* (Légumineuses), qui fait partie de l'ordre des **Fabales (Rosales)**, Classe des *Magnoliopsida* (Quezel et Santa, 1962). Certains auteurs ont désigné *Ceratonia* comme étant l'un des genres les plus archaïques des légumineuses (Tucker, 1992) et qui serait complètement isolé des autres genres de sa famille (Zohary, 1973).



Figure 01: Caroubier (*Ceratonia Siliqua.L*) (Anonyme 1).

#### 1-2 Distribution, répartition et régions géographiques

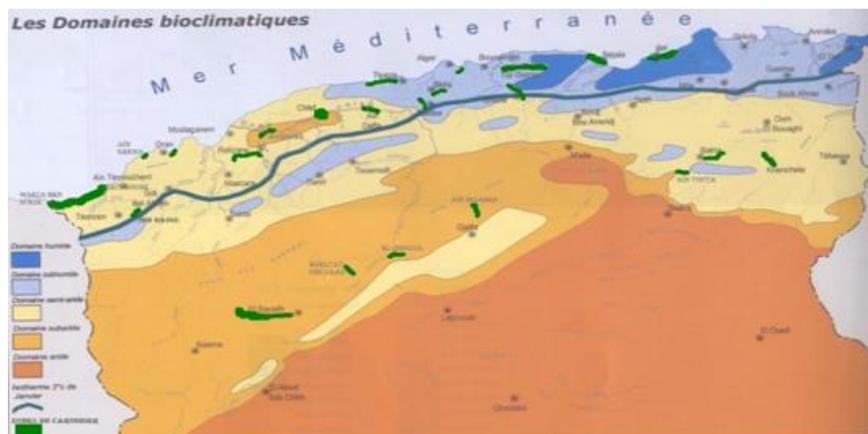
##### 1-2-1 Distribution géographique

Selon Hillcoat et son équipe. (1980), le caroubier s'étend dans la nature, en Turquie, Chypre, Syrie, Liban, Palestine, le Sud de la Jordanie, Egypte, Arabie, Tunisie et Lybie avant d'atteindre la méditerranée occidentale. Il a été disséminé par les grecs en Grèce et en Italie, par les arabes le long de la cote Nord de l'Afrique et au Sud et à l'Est de l'Espagne, ce qui par la suite a permis sa distribution dans le Sud du Portugal et dans le Sud-est de la France. Il fut aussi introduit avec succès par les espagnols et les anglais dans autres pays à climat entre autres méditerranéen notamment, au États-Unis (Arizona, Sud de la Californie), au Mexique, en Australie et en Afrique du Sud (Estrada et al, 2006) (Figure02).



**Figure 02:**Centre d'origine et distribution du caroubier dans le monde (Batlle et Tous, 1997).

En Algérie, le caroubier est fréquemment cultivé dans l'Atlas Saharien et il est commun dans le tell (Quezel et Santa, 1962). on le trouve à l'état naturel en association avec l'amandier, *Olea Europea* et *Pistacia Atlantica* dans les étages semi-aride chaud, subhumide et humide, avec une altitude allant de 100m à 1300m dans les vallons frais qui le protègent de la gelée ; avec une température de 5°C jusqu'à 20°C et une pluviométrie de 80mm à 600mm/an (Rebour, 1968). Suivant ces critères climatiques ; on a établi l'aire de répartition du caroubier en Algérie (Figure 03).



**Figure 3:**Distribution du caroubier en Algérie suivant les domaines bioclimatiques(A.N.R.H 2004).

### 1-3 Classification systématique

L'espèce *Ceratonia siliqua* L. est classée dans la famille des *Fabacées* selon (Quezel et Santa, 1963) comme suit :

**Tableau 01:** Classification systématique de l'espèce *Ceratonia siliqua* L.

classification botanique (Lewis et al.2005)	Classification phylogénétique (APGIII, 2009)
<b>Règne:Plantae.</b>	Règne : Plantae.
<b>Embranchement:Tracheobionta.</b>	Clade:Tracheobionta.
<b>Sous-embranchement:Angiospermes.</b>	Clade:Magnoliophyta.
<b>Classe:Magnoliopsida.</b>	Clade:Rosidés.
<b>Sous-classe : Rosidae.</b>	Clade:Rosidés I.
<b>Ordre : Fabalae.</b>	Ordre:Fabalae.
<b>Famille : Fabaceae.</b>	Famille:Fabaceae.
<b>Sous-famille : Caesalpinoideae.</b>	Sous-famille:Caesalpinoideae.
<b>Genre : Ceratonia.</b>	Genre:Ceratonia.
<b>Espèce : Ceratonia siliqua L.</b>	Espèce:Ceratoniasiliqua L..

## 2- Description botanique de *Ceratonia seliqua* L.

### 2-1 Caractère généraux

Le caroubier (*Ceratonia siliqua* L.) est un arbre(**Figure04**) ou arbuste sclérophylle à croissance lente dont le nombre de chromosome est de  $2n = 24$ , pouvant atteindre dans les conditions propices une hauteur de 7-10 m et même 15 à 20 m en Orient et une circonférence à la base du tronc de 2 à 3 m(**Battle et Tous, 1997 ; Ait chitt et al, 2007**).

Il possède une cime très étalée et arrondie. C'est un arbre xérophile avec une longévité importante dépassant les 200 ans (**Rejeb et al, 1991 ; Benmahioul et al, 2011**).



**Figure 04 :** Arbre de caroubier (Anonyme 2).

#### ❖ L'écorce

Cette espèce ligneuse a une écorce lisse et grise lorsque l'arbre est jeune, brune et rugueuse à l'âge adulte. L'écorce est rugueuse à la base de couleur grise à rougeâtre (Melgarejo et Salazar, 2003), tandis que l'écorce est lisse sur la partie supérieure du tronc et à la base des branches.

#### ❖ Bois

Son bois est blanc-jaunâtre lorsqu'il est jeune et devient rose veiné puis rouge foncé et dur en vieillissant. Il est très apprécié en ébénisterie, marqueterie, armurerie, charonnage et aussi pour la fabrication du charbon (Boudy, 1950 ; Benmahioul *et al*, 2011).

#### ❖ Racines

La racine du caroubier est très ramifiée en surface, avec des formations épaisses dans sa partie supérieure qui en se séparant du tronc vont prendre une direction oblique par géotropisme positif. Ces formations caractérisent la majeure partie du système racinaire du caroubier et forment un socle considérable même s'il est moins marqué que celui formé chez l'olivier.

Les racines se caractérisent par une croissance lente mais avec un développement important au niveau des extrémités, de sorte que le volume des racines dépasse rapidement le double ou le triple de celui de l'houpier, ce qui permet de classer cette espèce parmi celles qui présentent un système racinaire très étendu et spécialement distribué en surface (Melgarejo et Salazar, 2003).

La racine principale est ramifiée en plusieurs racines latérales ou secondaires de grande longueur et avec une tendance à être superficielles, en particulier sur les sols compacts ou peu profonds. Les racines latérales très ramifiées et avec de nombreux poils absorbants sont capables de s'étendre sur une longueur de 30 à 40 m (Tous, 1984) et peuvent atteindre un développement quatre fois supérieur à celui des rameaux (Albanell, 1990).

En plus de fixer vigoureusement l'arbre dans le sol, ce système racinaire permet l'absorption de l'humidité et des éléments nutritifs sur une grande surface de terrain, particulièrement à

partir de la couche la plus superficielle du sol, laquelle présente les niveaux les plus élevés de fertilité, d'aération et de matière organique. C'est probablement l'une des raisons principales pour laquelle cet arbre peut croître dans un terrain rocailleux avec des sols peu profonds et dans des conditions arides qui seraient restrictifs pour d'autres cultures (**Albanell, 1990**).

## 2-2 Organes aériens

### ❖ branches

Selon leur âge, les branches présentent les différentes caractéristiques suivantes (**Albanell, 1990**)

- Les branches principales d'âge avancé sont généralement épaisses, tortueuses et avec une tendance à l'horizontalité due à leur poids et aux tailles de formation. Leur rôle principal est celui de servir comme élément support à d'autres branches, même si elles peuvent occasionnellement être productives.
- Les branches secondaires sont de taille moyenne avec une tendance à être plus au moins érigées selon leur âge, en particulier dans la partie supérieure de la couronne. Elles constituent les principales branches de production ;
- Les jeunes branches ou rameaux, de taille plus petite, sont situées dans la partie externe de la couronne ou zone de croissance. Elles sont flexibles et ont une écorce lisse recouverte de lenticelles qui permettent les échanges gazeux avec l'atmosphère. Elles présentent généralement et selon les variétés des tons jaune-verdâtres ou rougeâtres dans la zone de bourgeonnement.

### ❖ Tronc

Le tronc du caroubier est épais, robuste avec de clairs canaux de circulation de la sève associés aux racines les plus épaisses, ce qui leur donne un aspect tortueux, particulièrement marqué chez certaines variétés (**Melgarejo et Salazar, 2003**).

L'écorce est rugueuse à la base de couleur grise à rougeâtre (**Melgarejo et Salazar, 2003**), brin-grisâtre (**Albanell, 1990**) et brin selon **Battle et Tous** en **1997** tandis que l'écorce est lisse sur la partie supérieure du tronc et à la base des branches (**figure5**).

Le tronc chez les arbres épais et vieux est tortueux et sinusoïdal, le diamètre moyen est de 50 centimètres en fonction de l'âge de l'arbre (**Albanell, 1990**), sa circonférence à sa base est comprise entre 2 et 3 mètres (**Ait Chitt et al, 2007**).



**Figure 05 :** Tronc de l'arbre du caroubier. (Anonyme 3)

#### ❖ Feuilles

Les feuilles (**Figure6**) persistantes, de longueur de 10 à 20 cm, se caractérisent par un pétiole sillonné sur la face interne et un rachis portant de 8 à 15 folioles, opposées, de 3 à 7 cm. Elles sont coriaces, entières, ovales à elliptiques, paripennées, légèrement échancrées au sommet avec une couleur vert sombre brillante à la face supérieure et vert pâle à la face inférieure (**Ait Chitt et al, 2007**).

Occasionnellement chez les arbres cultivés et plus fréquemment chez les caroubiers sauvages, le nombre de folioles peut être impair chez quelques feuilles (**Albanell, 1990**).

Le caroubier ne perd pas ses feuilles en automne sauf en juillet chaque deux ans, lesquelles sont renouvelées au printemps de la même année, en avril et mai (**Ait Chitt et al, 2007**).



**Figure 06 :** Feuilles de l'arbre du caroubier (Anonyme 4).

#### ❖ Fleurs

Les fleurs groupées en grappes latérales sont de couleur pourpre et parfois rougeâtre (**Batlle et Tous, 1997 ; Konate, 2007**) qui apparaît sur les vieux bois et parfois sur le tronc (**Bock, 2012**). Traditionnellement, le caroubier a été classé en fonction de la couleur de ses fleurs, distinguant ainsi entre arbres à "fleurs jaunes et rouges", mais ce critère semble être insuffisant et indépendant des autres caractéristiques florales (**Von Haselberg, 1998**).

Il existe au sein des caroubiers à inflorescences mâles des variétés à fleurs jaunes et d'autres à fleurs rouges (**Figure07**). Ces dernières sont plus intéressantes à cultiver car elles produisent une plus grande quantité de pollen, mais en revanche, elles sont plus sensibles au froid (**Tous, 1984**). 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 et, occasionnellement, des inflorescences hermaphrodites sont caractérisées par un pistil et étamines fonctionnelles au sein d'une même fleur (**Albanell, 1990 ; Aafi, 1996 ; Benmahioul et al, 2011**).



**Figure 07** : Inflorescence mâle et femelle du caroubier (**Anonyme 6**).

#### ❖ pollen

Les grains de pollen sont ellipsoïdes avec aux pôles 28 à 29  $\mu\text{m}$  de diamètre et à l'équateur 25 à 28  $\mu\text{m}$  (**Ferguson, 1980 ; Linskens et Scholten, 1980**) et peuvent germer facilement (**Sfakiotakis, 1978**).

#### ❖ Fruit

La caroube est un fruit indéhiscent d'une grande taille de 10 à 30 cm de long et de 2 à 3,5 cm de large. Il est vert puis brun et au moment de la maturité d'un ton brun foncé, rouge ou noir selon les variétés mais toujours très brillant. Il est sinueux autour des bordures, aplati, droit ou courbé et présente un tissu pulpeux sucré et rafraichissant (**Battle et Tous, 1997**).

La gousse est divisée à l'intérieur par des cloisons pulpeuses et contient de 5 à 16 graines, soit 10 à 20 % du poids de la gousse en fonction de la variété, des conditions environnementales, l'efficacité de la pollinisation et de la conduite technique (**Melgarejo et Salazar, 2003 ; Ait Chitt et al, 2007**).

Le fruit du caroubier (**Figure08**) croît très lentement à ses débuts durant l'automne. Sa croissance s'accélère au printemps et croît d'une manière visible jusqu'au début de l'été où il

atteint sa taille maximale. La maturité est atteinte à partir du début septembre. Entre la nouaison et la maturité, peut s'écouler une période de 11 mois (Melgarejo et Salazar, 2003).



Figure 08 : Fruit du caroubier (Anonyme 7).

Du fruit, on peut distinguer trois parties :

- **Epicarpe** ou **peau**, de nature fibreuse et coloré.
- **Mésocarpe** ou **pulpe**, de nature charnue, riche en sucres. Il représente environ 70 à 95% du fruit entier.
- **Endocarpe**, de nature fibreuse ; il recouvre l'intérieur du fruit en le divisant en segments ou loges carpellaires où se situent les graines (**dites, garrofines en Espagnol**) (Caja, 1985). Le nombre de fruits résultant de chaque inflorescence est variable selon la variété et il est généralement compris entre 1 et 6 fruits (Melgarejo et Salazar, 2003).

#### ❖ Graines

Les graines du caroubier sont petites et aplaties, d'une forme presque ovale, avec un pôle basal tronqué et écrasé en zone apicale. Son tégument est normalement lisse, dur, de couleur brune rougeâtre et brillant (Albanell, 1990). Elles présentent des dimensions de 8 à 10 mm de long sur 6 à 8 mm de largeur avec 3 à 5 mm d'épaisseur (Batlle et Tous, 1997 ; Gharnit *et al*, 2006 ; Mahdad et Guaour, 2016).

Ces graines, toutes d'un poids sensiblement identique devenant très dures à maturité, ont été utilisées par les anciens comme unité de mesure pour peser les pierres précieuses, d'où le mot « carat » (1 carat = 205,3 mg) (Rejeb, 1995 ; Turnbull *et al*, 2006).

Il apparaît donc que «*elkilate*» en espagnol ou «*carat*» en français (0,2 g) vient du nom arabe (**Al-karat** ou **qirât**) donné à la graine, laquelle est caractérisée par sa relative constance de poids (Albanell, 1990).



**Figure 09** : Grains du caroubier (Anonyme 8).

### 3- Intérêts et utilisation des produits de caroube

La gousse de caroube, est un fruit à usage multiple. Toutes les composantes de l'arbre (feuillage, fleur, fruit, bois, écorce, racine) sont utiles et ont de la valeur. Une gamme de produits est dérivée de la caroube à partir des graines et des gousses (Santos, 2005).

#### 3-1 Alimentaire

La farine de caroube est traditionnellement utilisée comme additif protéique dans les aliments pour animaux et les aliments destinés à la consommation humaine en raison de sa teneur en acides aminés bien équilibrée (Feillet et Rolland 1998 ; Wang *et al*, 2001).

Les gousses de caroube sont utilisées depuis longtemps comme matière première production d'additifs alimentaires (Biner *et al*, 2007).

La gomme du caroubier connue sous le code E-410 est utilisée dans l'industrie agro-alimentaire comme épaississant, stabilisant, liant et gélifiant ou comme agent dispersant. Elle est aussi utilisée dans le domaine de l'impression, la photographie, le textile, la pharmacie et la cosmétique (Batlle et Tous, 1997).

En raison de sa douceur et sa saveur semblable au chocolat, ainsi que son bas prix, les gousses moulues en farine sont largement utilisées en Méditerranée substituant du cacao dans les confiseries, les biscuits et les produits transformés, production de boissons (Ayaz *et al*, 2009). De plus, l'avantage d'utiliser de la poudre de caroube comme substituant du cacao c'est qu'il ne contient ni caféine ni théobromine (Bengoechea *et al*, 2008).

C'est un épaississant, stabilisant et aromatisant naturel, qui est couramment ajouté à une grande variété de produits, par exemple : crèmes glacées, des bonbons et des soupes (Biner *et al*, 2007).

**Tableau 02:**Proportion d'usage de la gomme de caroube (**Kawamura, 2008**).

Catégories d'aliments	Usage maximal (%)
Les fromages	0,8
Confitures et jellées	0,75
Gélatine, puddings et fourrages	0,75
Boissons sans alcool et bases de boisson	0,0,25
Produits de boulangerie et mélanges à pâtisserie	0,15
Autres aliments	0,50

### 3-2Cosmétique

Dans l'une des applications industrielles, la gomme de caroube est utilisée en cosmétique (**Sandolo et al, 2007**) pour sa capacité à former une solution très visqueuse, à une faible concentration en raison de ses propriétés épaississantes, émulsifiantes et stabilisantes (**Goycoola et al, 1995 ; Stephen et al, 1995 ; Batlle et al, 1997**).

### 3-3 Chimique

Certains travaux ont déjà montré l'application de la farine de caroube (gousses broyées) pour l'extraction du sucre (**Petit et Pinilla, 1995**), la fermentation de l'éthanol (**Roukas, 1993;Roukas, 1996**), et la production d'acide citrique (**Roukas, 1998; Roukas, 1999**). De même, le bois du caroubier est très apprécié en ébénisterie et pour la fabrication du charbon et l'écorce et les racines sont employées dans le tannage.

### 3-4 Pharmacologique

Actuellement, la caroube est considérée comme une plante d'investigation de nouveaux antioxydants naturels contenus dans l'enveloppe de la graine et la pulpe du fruit.

Cette activité antioxydante est attribuée à la présence de composés phénoliques et fibres (**Custódio, 2011**).

Un grand nombre des études cliniques ont mis en évidence le rôle de la poudre de caroube dans le traitement de la diarrhée aiguë chez les enfants (**Serairi et al, 2000**), ce qui a été confirmé par l'étude clinique menée par **Loeb et son équipe** en **1989** chez des enfants âgés de

3 à 21 mois, que le transit intestinal, la température et le poids de l'enfant s'amélioreraient plus vite après administration de la poudre de caroube par voie orale.

Selon l'étude de **Rejeb (1995)** la pulpe est recommandée contre la tuberculose pulmonaire et les affections des bronches. Étant riche en antioxydants (composés phénoliques), en sucres, protéines, fibres, potassium et calcium, cette plante est connue en thérapeutique pour son effet hypocholestérolémiant, antiprolifératif, antidiarrhéique et troubles digestifs (**Berrougui, 2007**).

La gomme de caroube est extraite de l'albumen des graines de *Ceratonia siliqua* du fait de sa richesse en galactomannanes (unités de  $\beta$ -D-mannose et de  $\alpha$ -D-galactose) (**Biner et al, 2007; Avallone et al, 1997**).

Cette gomme est utilisée dans l'agro-alimentaire comme épaississant connu sous le code normalisé E410, le secteur cosmétique, pharmaceutique et aussi dans les préparations alimentaires diététiques, pour diminuer l'apport alimentaire dans le traitement de l'obésité ; et en cas d'insuffisance rénale chronique, elle retiendra dans le tube digestif, l'urée, la créatinine, l'acide urique, l'ammoniaque et les phosphates provoquant un abaissement important et bénéfique du taux d'urée dans le sang (**Berrougui, 2007**).

#### **4-L'importance de l'espèce *Ceratonia siliqua*.L**

Le caroubier se présente comme une essence à la fois forestière et arboricole. Il est d'une grande importance socio-économique et écologique puisque toutes ses parties (feuilles, fleurs, fruits, bois, écorces et racines) sont utiles et ont des valeurs dans plusieurs domaines (**Aafi, 1996**).

##### **4-1 Importance écologique**

Le caroubier (*Ceratonia siliqua*) est une espèce agro-sylvo-pastorale ayant un énorme intérêt écologique, en raison de sa rusticité et de son adaptation aux contraintes de l'environnement. Le caroubier est de plus en plus recommandé pour le reboisement des zones arides et dégradées, comme étant une ressource précieuse de reforestation pour gérer l'érosion sur les terres marginales non adaptées à d'autres espèces agricoles (sols pauvres et salins et résistant à la sécheresse) ou la désertification (**Battle et Tous, 1997 ; Biner et al, 2007 ; Barracosa et al, 2007 ; Sbay, 2008**). Ainsi, il peut être utilisé dans le reboisement pour lutter contre la propagation des incendies, comme arbre d'ornement et d'ombrage en bordure des routes et dans les jardins (tout au long des allées de la Californie, de l'Australie) (**Battle et Tous, 1997**) et comme brise-vent compte tenu de sa couronne sphérique, et de son feuillage persistant,

dense et brillant (Winer, 1980 ; Sidina *et al*, 2009 ; Yousif et Alghzawi, 2000). Il est retenu par la DGF pour son plan national de reboisement et lui accorde une place de choix pour certaines parties du barrage vert II et pour les zones d'ombres (DGF, 2021).

#### **4-2 Importance économique**

Le caroubier pourrait constituer des plantations de choix dans les programmes réguliers de reboisement pour assurer un développement durable des zones rurales et à l'économie de montagne et peut contribuer à l'amélioration des ressources pastorales du pays (Rejeb, 1995 ; Batlle et Tous, 1997). En fait, la culture du caroubier et l'industrialisation de ses produits ont connu un développement remarquable en raison des multiples utilisations de ses graines et surtout la gomme de caroube est d'une grande importance dans l'industrie alimentaire (Gonçalves *et al*, 2005). Cet arbre constitue une vraie source de profit pour les arboriculteurs puisque le prix de vente de la caroube est très encourageant et la main d'œuvre (pour la cueillette) est moins coûteuse en comparaison avec les pays concurrents (Espagne, Portugal, Italie...) (Gharnit *et al*, 2006 ; Fadel *et al*, 2011).

En Algérie, le caroubier constitue une véritable plus-value pour l'économie nationale, s'il est valorisé, sachant que les importations de l'Algérie de cacao sont passées de 5.000 tonnes en 2015 à 17.000 tonnes en 2019, alors qu'il était possible d'exploiter la poudre de caroube, reconnue mondialement par ses caractéristiques nutritionnelles, comme matière première dans la production du chocolat. L'exploitation de la poudre de caroube produite localement se veut une alternative à la poudre de cacao à même d'économiser des millions/an en devises, outre la création de postes d'emploi et le renflouement du Trésor public en devises, après le lancement de l'exportation de l'excédent de caroube (Algérie Presse Service, 2020).

### **5-Composition chimique de la caroube**

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

#### **5-1 Composition des feuilles**

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).

### 5-2 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).

### 5-3 Compositions de la pulpe

La pulpe de caroube, constitue une bonne source de fibres alimentaires, de sucres et d'une gamme de composés bioactifs tels que les polyphenols. Elle est très riche en sucres (30-60 %), en particulier, le saccharose (65 à 75 % des sucres totaux), le fructose et le glucose (15 et 25 % des sucres totaux, respectivement), elle contient également des quantités appréciables de fibres jusqu'à 40 % (Khelifa *et al*, 2013), mais pauvre en protéines (2-6 %) et en lipides (0,4-0,8 %) dont les acides saturés et insaturés sont en proportions égales (Marakis, 1996; Santos *et al*, 2005 ; Silanikove *et al*, 2001 in press ; Yousif et Alghzawi, 2000 ; Berrougui, 2007).

La composition chimique de la pulpe varie en fonction des cultivars, de l'origine géographique, du temps de la récolte et des facteurs environnementaux (Owen *et al*, 2003 ; Ayaz *et al*, 2007 ; Biner *et al*, 2007 ; El Batal *et al*, 2011).

Ainsi, Thomson (1971) a trouvé dans 40 cultivars un taux de sucres de 37 à 62 %, des protéines brutes de 2,2 à 6,6 %, des fibres brutes de 4,2 à 9,6 % et une teneur en cendre de 1.5 à 2.4 %. Alors que d'autres auteurs ont rapporté un contenu riche en polyphénols (16-20 %

essentiellement des tanins) et en fibres alimentaires (jusqu'à 39,8 %) (**Albanell et al, 1991 ; Yousif et Alghzawi, 2000 ; Santos et al, 2005; Biner et al, 2007; Youssef et al, 2009**).

## 6- Production du caroubier

Selon les données du **FAOSTAT (2018)**, l'aire totale de la production mondiale du caroubier est estimée à 102939ha (**Tableau 03**). La plus grande superficie, 83574ha, est celle de l'Europe, contre une superficie estimée à 1000ha pour l'Algérie et 13460ha pour les pays d'Afrique du Nord.

La production mondiale de caroube est estimée à 191355.64 tonnes. Elle est essentiellement concentrée en Espagne, Italie, Maroc, Portugal, Grèce, Turquie, suivie de Chypre, Algérie, Liban, et en dernier la Tunisie (**Tableau 04**).

**Tableau 03:** Superficie occupée par le caroubier (FAOSTAT, 2018)

Pays	Superficie (ha) en 2008	Superficie (ha) en 2012
Afrique du nord	1066	1000
Algerie	13526	13460
Europe	92218	83574
Monde	112711	102939

**Tableau 04:** Production mondiale de caroube (FAOSTAT, 2018)

Pays	Production en tonnes (2008)	Production en tonnes (2012)
Algérie	4600	3600
Italie	24000	31224
Liban	3200	2800
Maroc	40000	25000
Tunisie	1000	1000
Turquie	14000	12100

Grèce	19000	15000
Portugal	20000	23000
Monde	182680	191167

Durant le siècle dernier, la production mondiale de caroube a connu une chute dramatique, elle est passée de 650.000t en 1945 (**Orphanos et Papaconstantinou 1969**) à 310.000t en 1997. La grande perte a été enregistrée en Espagne où la production a chuté de 400.000t en 1930 à 150.000t en 1990 (**MAPA, 1994**). Selon **Batlle (1997)**, la régression accusée dans la production du caroubier a été principalement liée à la baisse des prix et aux programmes du développement des zones côtières au dépend des plantations de caroubier. On remarque qu'en Algérie la production de caroube ainsi que la surface cultivée ont baissé par rapport aux données enregistrées en 2004, car il n'est plus utilisé comme plante fourragère pour l'aliment de bétails au profit de l'orge et c'est dû à son coût élevé et son rendement lent (10 à 15 ans après sa plantation).

## II/ Activités biologiques de *Ceratonia siliqua* L.

Récemment, il a été rapporté que l'arbre étudié avait diverses activités pharmacologiques ; activité antioxydante, anti-inflammatoire, antibactérienne, et antidiarrhéique (**Rtibi et al, 2017**). Une autre étude a montré que les caroubes sont douées de plusieurs effets bénéfiques pour le taux de cholestérol sanguin, glycémie, fonction hépatique et rénale (**Attia et al, 2014**).

### 1-Antidiarrhéique

Traditionnellement, la caroube est utilisée pour le traitement des affections gastrointestinales, en particulier les diarrhées. Une étude a montré que différents types de produits à base de caroube comme le jus de caroube associé à une solution de réhydratation orale, réduit la durée des diarrhées chez 80 enfants âgés de 4 mois à 4 ans, comparés à une solution de réhydratation seule (**Hostettler et al, 1995**).

La fraction insoluble de caroube provenant de la pulpe administrée à raison de 2 g toutes les deux heures pendant 48 heures n'apporterait aucun effet bénéfique chez les voyageurs victimes de diarrhée (**Loeb et al, 1989**). Dans une autre étude réalisée chez des nourrissons

âgés de 3 à 21 mois, un extrait de farine de caroube à raison de 1,5 g/kg/jour, contenant 40% de tannins et 26% de fibres réduirait, au bout de 6 jours de traitement, la période des diarrhées. Cette préparation diminue également les vomissements et aide à retrouver le poids d'origine plus rapidement que chez ceux traités avec le placebo. La préparation était bien tolérée par les nourrissons.

## 2- Antibactérien

**Haidar et Al-Taie (2009)** ont testé in vivo l'effet de l'extrait aqueux de polyphénols de poudre entière de gousses de caroube, *Ceratonia siliqua*, sur la viabilité de *Candida albicans*. Selon leurs résultats, la concentration de 10mg/mL présente le meilleur pouvoir d'inhibition de la candidose. De nombreuses études in vitro menées sur les composés phénoliques les ont confirmés comme agents antimicrobiens contre un grand nombre de microorganismes pathogènes, avec des spectres d'activités variables (**Scalbert et Williamson ; 2000**). En effet, certaines quinones auraient un effet bactériostatique sur les bactéries à Gram positif mais pas sur les bactéries à Gram négatif (**Riffel et al, 2002**).

**Ben hsouna et son équipe (2012)** ont observé que les extraits méthanoliques de polyphénols de gousses de caroube induisaient des zones d'inhibition de diamètre compris entre 10 et 22 mm dans le cas d'*Escherichia coli* ATCC 25922, *E. coli* ATCC 8739, *Pseudomonas aeruginosa* ATCC 9027, *Salmonella enteridis* et *Staphylococcus aureus* ATCC 6536. Ils ont constaté que toutes ces souches, excepté *Staphylococcus aureus* ATCC 6536, étaient plus sensibles aux extraits phénoliques de gousses de caroube qu'à la gentamicine.

Les acides-phénols ont des propriétés antiseptiques urinaires, antifongiques et antibactériennes (**Bruneton, 1999**).

Les flavonoïdes, avec leurs différentes classes dont les plus importantes sont : les flavones, flavanols, flavonones, flavonones 3-ol, flavanes-3,4 diol, et les anthocyanidines (**Marfak, 2003**) ont un grand potentiel antibactérien (**Alan et Miller, 1996**) qui se manifeste: - en se complexant avec des composants des parois avec inhibition de la croissance microbienne (**Rojas et al, 1992; Perret et al, 1995**).

La fermentation des extraits de caroube par certaines bactéries lactiques telle que *L. bulgaricus* est plus faible par rapport à sa croissance dans le milieu MRS. (**Hariri et al, 2009**).

L'étude de **Benguiar et son équipe en 2015** indique que l'extrait de gousse de caroube a une capacité de ralentir la prolifération de deux candidats probiotiques : *Lactobacillus fermentum* et *Lactobacillus rhamnosus*.

### 3- Anti-inflammatoire

La réponse inflammatoire englobe une large activité comprenant une augmentation de la perméabilité capillaire, la libération des cytokines, l'induction de diverses activités enzymatiques (oxygénases, oxyde nitrique synthétase, peroxydases). Ces activités peuvent être diminuées par les flavonoïdes, qui ont un large éventail d'activités anti-inflammatoires (**Gross, 2004**).

Ils agissent en affectant les systèmes enzymatiques impliqués dans la génération de processus inflammatoires (**Tiwarla et Husainb, 2017**) en particulier la tyrosine et les sérine-thréonine protéine kinases, où l'inhibition des kinases est due à la compétitivité liaison des flavonoïdes avec l'ATP aux sites catalytiques sur les enzymes (**Kumar et Pandey, 2013**). Les flavonoïdes sont capables aussi d'inhiber l'expression des isoformes de la cyclooxygénase, de la lipooxygénase et de l'oxyde nitrique synthase inductible (**Tuñón et al, 2009**).

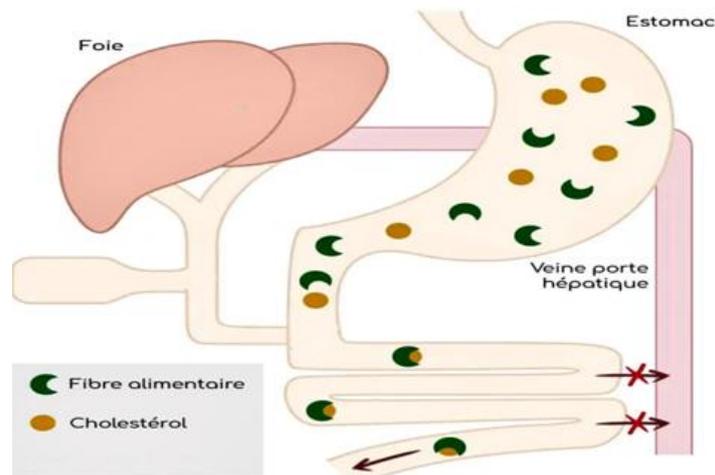
Les données physiologiques récentes montrent une relation étroite entre les douleurs et l'inflammation du fait une interaction bidirectionnelle entre le système neurosensorielle et le système immunitaire. (**Bertinet et vergne-Salle, 2019**).

### 4- Cholestérolémie de *Ceratonia siliqua* L.

La haute teneur en fibres de la caroube suggère qu'elle pourrait réduire le taux de cholestérol sanguin. En 2010, des chercheurs ont étudié les effets d'une consommation de fibres de caroube riches en polyphénols sur 88 individus souffrant d'hypercholestérolémie. Les résultats de cette étude indiquent que cette consommation diminue au bout d'un mois les niveaux de cholestérol total (-18%), de LDL cholestérol « mauvais cholestérol » (-26%) et triglycérides (-16%).

Ces résultats concordent avec ceux publiés par **Zunft et son équipe en 2003** qui montraient qu'une préparation de pulpe de caroubier de 15 g par jour et riche en polyphénols diminuait au bout de 6 semaines le profil lipidique à raison de -10% de LDL cholestérol et de -11% de triglycérides, chez des individus présentant une hypercholestérolémie. Cet effet bénéfique,

comparé à un placebo, était plus marqué chez les femmes. Une autre équipe (**Gruendel *et al*, 2006**) avait précédemment montré qu'un extrait de pulpe de caroube riche en polyphénols augmentait l'oxydation des acides gras, reflétée notamment par une augmentation de la dépense énergétique et les taux de triglycérides mesurés après un repas.



**Figure 10** : Réduction du cholestérol par des fibres alimentaires. (anonyme10)

### 5-Effet hypoglycémiant de *Ceratonia siliqua*.L

L'effet hypoglycémiant de l'extrait aqueux de *Ceratonia siliqua* peut être assimilé à la fois aux constituants organiques qu'aux constituants inorganiques. Entre autre, il est important de noter que les constituants inorganiques que les plantes médicinales contiennent jouent parfois un rôle primordial dans l'amélioration de leurs propriétés médicinales y compris l'activité hypoglycémiante (**Bhaskar *et al*, 2008**).

Selon certaines études, certains flavonoïdes, qui ont été isolés des plantes, inhibent les transporteurs du glucose dans les intestins, diminuent l'expression des gènes qui contrôlent la néoglucogenèse, augmentent le stockage du glucose dans le foie et réduisent la dégradation du glycogène (**Yamahara, Roufogalis, 2005**).

### 6- Effet de *Ceratonia siliqua*L sur les fonctions rénales

Selon une étude faite sur *Ceratonia siliqua*L, en cas d'insuffisance rénale chronique, la gomme de caroube retiendra dans le tube digestif, l'urée, la créatinine, l'acide urique, l'ammoniaque et les phosphates provoquant un abaissement important et bénéfique du taux d'urée dans le sang (**Berrougui, 2007**).

## 7- Activité antioxydante de *Ceratonía siliqua*L

La caroube constitue une source importante d'antioxydants naturels. Compte tenu de la complexité des processus d'oxydation et la nature diversifiée des antioxydants, avec des composants à la fois hydrophiles et hydrophobes, il n'y a pas une méthode universelle par laquelle l'activité antioxydante peut être mesurée quantitativement d'une façon bien précise.

Le plus souvent il faut combiner les réponses de tests différents et complémentaires pour avoir une indication sur la capacité antioxydante de l'échantillon à tester (**Tabart *et al*, 2009**).

L'activité antioxydante des polyphénols de caroube des différentes régions d'Algarve (Portugal) obtenus par **Custodio et son équipe, (2011)** se rapprochent des nôtres avec une valeur estimée entre 45.5 et 89.40%.

Plusieurs facteurs influent sur le potentiel antioxydant et la cinétique de réduction, notamment les conditions de la réaction (temps, rapport Antioxydant/DPPH, type de solvants, pH) et le profil phénolique en particulier (**Popovici *et al*, 2010**).

Une voie pour inhiber les évolutions oxydatives des lipides consiste à ajouter aux préparations alimentaires des antioxydants capables de piéger rapidement les radicaux peroxydes lipidiques propagateurs des chaînes radicalaires et/ou les espèces initiatrices de l'oxydation (**Goodman *et al*, 2012 ; Yasarawan *et al*, 2013**).

Ils ont de grandes capacités antioxydantes due à leurs noyaux phénol, ils sont 15 à 30 fois plus efficace que les phénols simples. Les tannins peuvent également former des complexes avec d'autres polymères naturels comme les acides nucléiques et les polysaccharides (**Talbi, 2015**).

Par ailleurs, un intérêt croissant a été porté à la plante de caroube. Des preuves scientifiques déduites à partir des études expérimentales que la consommation de l'extrait de caroube améliore le profil lipidique, le statu oxydant/antioxydant chez les rats (**Ruiz-Roso *et al*, 2010 ; Youssef *et al*, 2013 ; El Rabey *et al*, 2017**).

La poudre de caroubier induit un effet antioxydant, du à la richesse de cette plante en composés bioactifs et en antioxydant qui inhibent la lipoperoxydation et les altérations causées par la production excessive de radicaux libres (**Lehouel *et al*, 2004**).

Globalement ce sont de très bons chélateurs des métaux de transition comme le fer et le cuivre, ces éléments sont trouvés dans l'extrait aqueux de pulpe de caroube qui sont probablement responsables de ces effets (**Suzuki *et al*, 2011**).

Une étude menée par **Letkesses et Ladraaen 2017** montre que cette plante est très riche en polyphénols (33,73 mg/g) qui constituent une famille importante d'antioxydants parmi ces polyphénols on trouve les flavonoïdes, terpenoïdes, saponosides, tannins et alcaloïdes, ces éléments sont trouvés dans l'extrait aqueux de pulpe de caroube.

### **8- Activité hépatoprotectrice du *Ceratonia siliqua* L**

Des études expérimentales montre que la caroube jouent un rôle important dans la normalisation des taux sériques des enzymes hépatiques tel qu'ALAT, ASAT, phosphatase alcaline, SOD, et de l'activité du lactate déshydrogénase (LDH) .Ils possède une activité hépatoprotectrice sur le foie car la plante est riche en flavonoïdes ce qui lui confère ses propriétés thérapeutique dans l'hépatite qu'il régénère et protège la cellule hépatique (**Thommas *et al*, 2012**).

En effet, d'autres études expérimentales sur une modèle des souris administrées par l'éthanol ont montré que l'extrait aqueux du *Ceratonia siliqua* possède un effet hépatoprotecteur in vitro et in vivo contre la toxicité provoqué par l'éthanol, les résultats montrent ainsi que le traitement par cette plante de l'hépatotoxicité induite par l'éthanol peut protéger l'intégrité des hépatocytes et de réduire la libération du foie de GSTA(glutathion S-transférase alpha 1) (**Liu *et al*, 2016**).

L'activité hépto-protectrice de *Ceratonia siliqua* a été évaluée par des tests au tétrachlorure de carbone (CCl<sub>4</sub>) sur les souris. Ce dernier provoque une augmentation des transaminases. Il a été rapporté que l'administration de CCl<sub>4</sub> chez la souris a provoqué l'augmentation de l'ALAT et ASAT, la nécrose hépatocellulaire, une diminution du niveau des enzymes anti oxydants. Suivie d'une série de perturbations biochimiques telles que l'accumulation de triglycérides (**Maameri *et al*, 2015**).

Il a été démontré que l'inhibition de génération de radicaux libres est importante en termes de protection du foie contre les dommages induits par CCl<sub>4</sub> (**Yang *et al*, 2015**).

Par ailleurs, le CCl<sub>4</sub> a démontré son utilité en tant que modèle expérimental pour l'étude des lésions hépatiques chez l'homme (**Li *et al*, 2016**).

La caroube empêche de manière significative l'augmentation des taux sérique des transaminases, de l'aspartame, d'alanine aminotransférase, et réduit la formation de Malon dialdéhyde (MDA) et augmenter les activités du superoxydedismutase et de la glutathion peroxydase chez des souris ayant des lésions du foie induite par le tétrachlorure de carbone. Les résultats suggèrent que TFPS devraient être un polymère naturel puissant avec une activité antioxydante, hépatoprotectrices et antitumorale (**Rengie et al, 2012**).

Il est couramment utilisé pour le criblage de l'activité antihépatotoxique/ hépatoprotectrice des médicaments et des agents hépatoprotecteurs (**Pavanato et al, 2007, Fu et al, 2010**). Ce modèle expérimentale a été appliqué dans le monde entier dans plus de 50 000 études jusqu'à présent (**Scholten et al, 2015**). En principe, l'administration du CCl<sub>4</sub> chez les rongeurs en laboratoire peut être par injection, inhalation ou gavage. La majorité des chercheurs préfèrent l'application par injection (IP) pour raisons de bonne espérance de vie, de performance et de sécurité (**Scholten et al, 2015**).

### **9- Effet de *Ceratonia siliqua* L sur les fonctions hépatiques**

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**).

### **10-Toxicité de *Ceratonia siliqua* .L**

**Gulayet son équipe en 2012** ont étudié la propriété toxicologique de *Ceratonia siliqua* L 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 : Foie et*

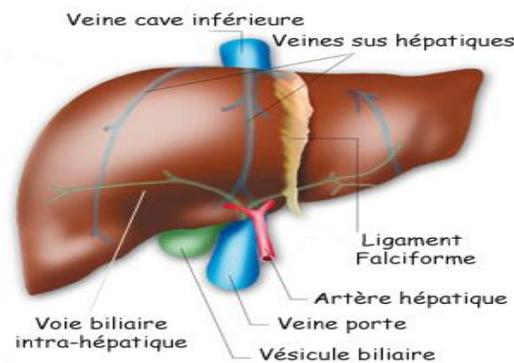
*Hépatotoxicité*

## I / Foie

Le foie est l'organe vital dans le corps des mammifères, il contribue indirectement au bon fonctionnement des autres organes en maintenant une homéostasie (Andrade *et al*, 2015).

### 1-Anatomie

Le foie (**Figure12**) est un organe vital volumineux, lisse et souple de couleur rouge brun localisé dans la cavité abdominale au niveau de l'hypochondre droit (Mellal, 2010). Le poids moyen du foie d'environ 1500g chez le cadavre est plus élevé chez le sujet vivant; il est de 2300 g à 2600 g (Marc, 2010). Il s'agit d'une glande essentiellement exocrine enveloppée par une capsule fibreuse mince résistante et conjonctive : c'est la capsule de Glisson, qui s'invagine en sillons délimitant deux lobes hépatiques; un grand lobe hépatique droit et un plus petit lobe hépatique gauche (Bedossa, 1992 ; Benhamou, 1998).



**Figure 11** : Structure globale du foie (Schünke *et al*, 2007).

Si l'on regarde le foie sur sa face viscérale, on distingue encore deux autres lobes plus petits : le lobe carré et le lobe caudé. Entre ces deux petits lobes se trouve le sillon transverse ou hile de foie. Au niveau du hile du foie, la veine porte et l'artère hépatique, représentent les vaisseaux sanguins afférents :

- **Veine porte hépatique** : transporte le sang du tube digestif et de la rate vers le foie. Le sang du tube digestif est riche en acide aminés, lipides et glucides, celui de la rate est riche en produits de dégradation de l'hémoglobine. Arrivée au foie, la veine porte se divise et donne les branches de la veine porte.

- **Artère hépatique** : approvisionne le foie de sang oxygéné. Elle donne des branches dans le foie.

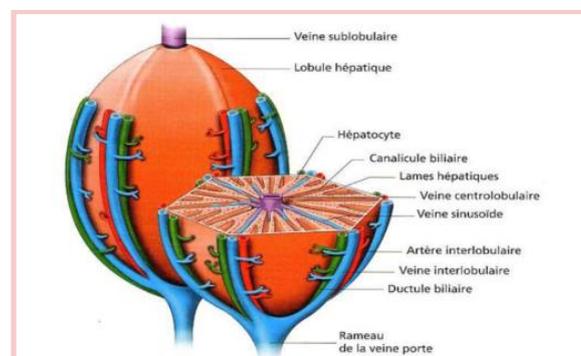
Les branches de la veine porte et de l'artère hépatique se retrouvent dans un stroma fibreux au niveau de l'espace porte. Un espace porte typique comporte toujours 3 éléments et constituent la triade porte (branche terminale de la veine porte, branche terminale de l'artère hépatique, canal biliaire). Les vaisseaux lymphatiques circulent dans l'espace porte mais n'appartiennent pas à celui-ci.

## 2- Unité structurelle et fonctionnelle du foie

Le tissu hépatique est organisé en lobules hépatiques regroupant des rangées d'hépatocytes. Ces lobules ont une forme hexagonale (**Figure12**), sont centrés par une veine dite centrolobulaire et délimité par six espaces triangulaires riches en tissu conjonctif : les espaces portes ou espaces de Kiernan. Chaque lobule présente un compartiment sanguin, un compartiment biliaire et un compartiment hépatocytaire.

Le lobule est à la fois l'unité structurelle et fonctionnelle classique du foie (**Ishibashi et al, 2009**). Il est de forme hexagonale avec une veine centrale au milieu. Les angles de l'hexagone sont formés par des triades portales (**Horn et al, 2003**).

Des plaques de cellules parenchymateuses s'organisent au sein du lobule à partir de la veine centrale vers la périphérie du lobule, séparés les uns des autres par les sinusoides hépatiques (les «capillaires» du foie) bordées par l'endothélium sinusoidal (**LeCluyse et al, 2012**), entre la membrane des cellules endothéliales et la membrane des hépatocytes existe un petit espace impliqué dans l'échange entre le sang et les hépatocytes appelé l'espace de Disse (**Krishna, 2013; Kietzmann, 2017**).



**Figure 12** : Lobule hépatique (**Gilbert, 2003**).

Le lobule hépatique est organisé en 3 zones selon :

- Les différences [O<sub>2</sub>] et [nutriments] dans le sang.
- Les différences de potentiel métabolique des hépatocytes.

### 3- Biotransformation

Le foie possède de nombreuses fonctions vitales, c'est un organe métaboliquement actif et il joue un rôle principal dans la détoxification des agents toxiques endogènes ou exogènes (les médicaments et d'autres xénobiotiques), via ses capacités de biotransformation (**Malarkey, 2005; Chiang, 2014**).

Le foie est le site principal de biotransformation (**Malarkey, 2005**). Cependant, ces biotransformations comprennent non seulement la détoxification, mais également l'activation de certains composés (par exemple, des pros médicaments) (**Sendenshy et Dufour, 2011**). Ainsi, un certain nombre de xénobiotiques relativement inertes, se sont révélés être transformés par des enzymes dans le corps en produits extrêmement toxiques (**Iyanagi, 2007**). Il est généralement admis que la biotransformation des xénobiotiques est divisée en phases I ou phase de fonctionnalisation et phase II ou phase de conjugaison.

Les réactions de phase I permettent le démasquage ou l'ajout des groupements fonctionnels au composé parent. Ces groupements consistent le plus souvent en groupements – OH, -NH<sub>2</sub>, -SH, ou -COOH. Les principales enzymes de cette phase sont les cytochromes P450 qui réalisent des actions d'oxydation, de réduction et d'hydrolyse (**Jancova et al, 2010; Sendenshy et Dufour, 2011**).

Les réactions de la phase II sont catalysées par des transférases telles les glutathion-Stransférases (GST), les UDP- glucuronosyltransférases (UGT), Sulfotransférases (SULT), Ces réactions utilisent soit le composé parent, soit les groupements réactifs exposés ou ajoutés par le cytochrome P450 et comprennent la glucuronidation, la sulfatation, l'acétylation et la méthylation. La plupart des réactions de phase II inactivent les xénobiotiques ou ses métabolites (**Iyanagi, 2007; Jancova et al, 2010; Schonborn et al, 2010**).

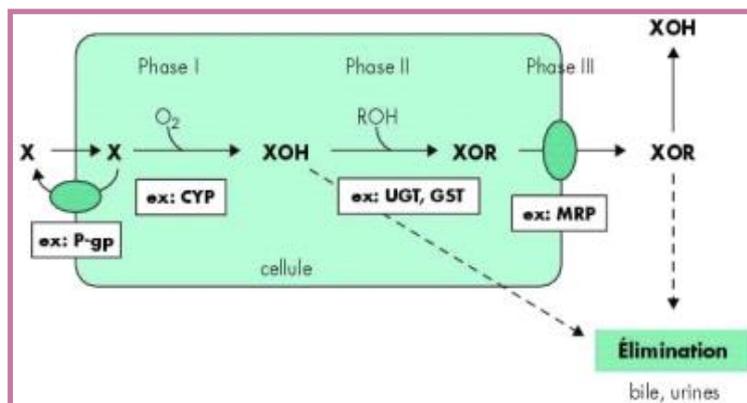


Figure 13 : Représentation du métabolisme des xénobiotiques (X) (Lecomte, 2006).

### 4-Physiologie du foie

Le foie est un organe vital important effectue près de 500 fonctions différents. Elles peuvent se résumer à grandes fonctions, l’une exocrine ou biliaire, l’autre endocrine ou métabolique (Muthayya, 2002).

#### 4-1Fonctions métaboliques

Le foie participe pratiquement à toutes les fonctions métaboliques de l’organisme (Tableau 05), à la fois dans l’anabolisme et le catabolisme. Il représente de ce fait, une véritable usine métabolique dont la destruction totale est incompatible avec la vie (Mellal, 2005).

Tableau 05:les fonctions métaboliques du foie.

Metabolisme		Refference
<b>Métabolisme des glucides</b>	Le foie est un site important de la néoglucogenèse (fabrication d'une nouvelle molécule de glucose à partir d'une molécule non-glucidique), de laglycogénolyse (libération de glucose à partir du glycogène) et de la glycogénogenèse (stockage du glucose sous forme de glycogène).	<b>Benhamou et Erlanger, 2008.</b>
<b>Métabolisme des lipides</b>	Le foie a une importance capitale dans le métabolisme des lipides de la manière intégrée avec les organes et les tissus du corps .Il synthétise un certain nombre de lipides, comme leslipoprotéines, le cholestérol ; il dégradée le	<b>Molinier, 2007</b>

cholestérol en acides biliaires et production des triglycérides.

**Métabolisme des protéines** Le foie synthétise plusieurs importantes protéines, y compris les enzymes, les hormones, et les facteurs immunitaires. Les enzymes du foie appelées transaminases ou amino-transférases (GPT et GOT). Lorsque les cellules du foie sont endommagées, ces enzymes peuvent s'infiltrer dans le sang et s'y accumuler à des concentrations élevées qui peuvent être décelées au moyen d'un simple test sanguin.

Les facteurs de coagulation produits par le foie comprennent le fibrinogène, la prothrombine (facteur II) et le facteur VII. Si leur niveau est faible, ceci peut entraîner un saignement prolongé et provoquer des ecchymoses. D'autres protéines synthétisées par le foie sont, la phosphatase alcaline, la gamma-glutamyle transférase et le facteur de croissance de l'insuline.

**Highleyman et franciscus, 2004**

#### 4-2 Fonction endocrine

Le foie permet l'hydroxylation du cholécalférol en calcidiol, forme active de la vitamine D. Aussi il effectue la synthèse de différentes hormones ou pro-hormone telles que les IGF-1 (insuline growth factors) ou l'angiotensinogène. Il inhibe un certain nombre d'hormones circulantes : Certains stéroïdes, tels que les corticostéroïdes.

Des oestrogènes et les progestérones sont également métabolisés, conjugués et rejetés aux deux pôles vasculaires et biliaires de la cellule. Le test ostérone et les androgènes sont aussi réduits puis glycuconjugués dans l'hépatocyte de même pour la thyroxine qui serait probablement en partie détruite par le foie (**Baulanger et al, 1981**).

#### 4-3 Fonction de Stockage

La capacité de stockage de foie est d'une grande importance car elle permet de fournir à l'organisme l'énergie nécessaire en dehors des périodes de repas apatrié de glucose (sous forme de glycogène).

Le foie permet le stockage d'une multitude de substances : 20 à 30% du fer de l'organisme, stocké forme liée à l'apoferritine (ferritine), et 57% de cuivre total.

Le foie est réserve de certaines vitamines (A, B12, D, E et K) surtout la vitamine B12 qui se trouve liée à une B-globuline. L'hépatocyte est aussi le lieu de transformation de l'acide folique en folates actifs (**Hemmings, Egan, 2013**).

#### **4-4 Fonction biliaire**

Les cellules hépatiques sécrètent quotidiennement de 800 à 1000 ml de bile, liquide jaunâtre et légèrement alcalin composé essentiellement d'eau, d'ions, d'acides et de sels biliaires, de cholestérol et de la bilirubine (pigment provenant surtout de la dégradation des hématies) (**Jacquemin, 1998**).

Le surplus de bile est emmagasiné dans la vésicule biliaire. Les sous-produits provenant de la décomposition de drogues ou de substances toxiques transformées par le foie sont acheminés par la bile et éliminés du corps. Les cellules du foie transforment également l'hème des globules rouges en bilirubine. Si le foie est endommagé, la bilirubine peut s'accumuler dans le sang et ainsi causer un ictère (**Highle.yman et franciscus, 2004**).

#### **4-5 Fonction immunitaire**

Le foie possède des cellules spéciales (cellules de Kupffer) qui sont de véritables cellules macrophagiques appartenant au tissu réticulo-endothélial, capables de défendre l'organisme contre l'invasion microbienne.

Il participe également à la fonction hémolytique, qu'il partage avec les cellules endothéliales de la rate et de la moelle osseuse (**Schaiffer et Nicole, 2004**).

## **II / Hépatotoxicité**

### **1-Définition**

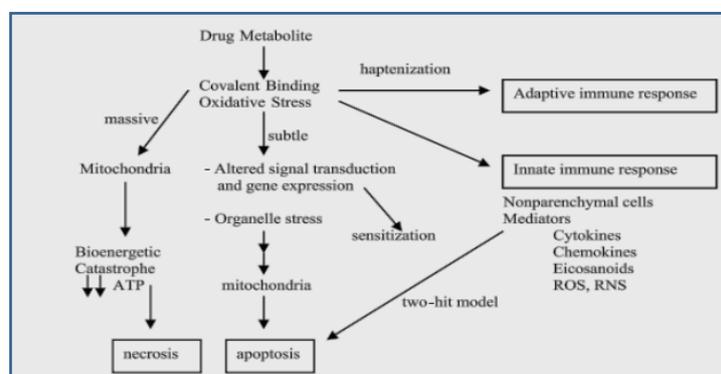
Elle est définie comme le pouvoir qu'a une substance (comme les médicaments ou plantes...) et quelque soient les mécanismes mis en jeu, provoquer des dommages au foie (**Rachel, 2009**).

Hépatotoxicité implique des lésions hépatiques provoquées par des produits chimiques. Certains agents médicamenteux, lorsqu'ils sont pris en excès et parfois même lorsqu'ils sont pris à des doses thérapeutiques, peuvent altérer l'organe (**Thonda et Shivalinge, 2012**).

D'autres agents chimiques, tels que ceux utilisés dans les laboratoires et les industries, des produits chimiques naturels (par exemple, les microcystines) peuvent également induire une hépatotoxicité. Les agents chimiques qui peuvent causer des lésions hépatiques sont appelés hépatotoxines (**Pandit et al, 2012**).

Le rôle prédominant du foie dans le métabolisme des xénobiotiques rendent cet organe particulièrement vulnérable aux dommages causés par les produits chimiques auxquels nous sommes exposés (**Gu et Manautou, 2013**) et qu'ils peuvent affecter à la fois les cellules parenchymateuses et non parenchymateuses du foie, conduisant à une grande variété d'états pathologiques, y compris l'hépatite hépatocellulaire aiguë et chronique, la stéatose, la fibrose / la cirrhose, la cholestase (**Larrey, 2000**).

Ces produits sont convertis en métabolites chimiquement réactifs dans le foie, telles que les radicaux libres qui ont la capacité de s'interconnecter avec les macromolécules cellulaires, conduisant à un dysfonctionnement protéique, une peroxydation lipidique, des dommages à l'ADN, un épuisement du glutathion réduit (GSH) et un stress oxydatif. Ainsi, ces réactions affectent les fonctions des organites cellulaires telles que les mitochondries, le RE et peuvent également sensibiliser les hépatocytes aux effets toxiques du système immunitaire (p. Ex. Cytokines, chimiokines) conduisant à la mort cellulaire éventuelle (**Gunawan et Kaplowitz, 2004; Robin et al, 2012**).



**Figure 14:** Pathogenèse de l'hépatotoxicité d'un xénobiotique (**Gunawan et Kaplowitz, 2004**).

## 2- Mécanismes moléculaires sous-jacents aux lésions hépatiques

Les principaux mécanismes moléculaires de la pathogenèse des lésions hépatiques induites par des xénobiotiques peuvent être résumés comme suit :

## 2-1 Stress oxydatif

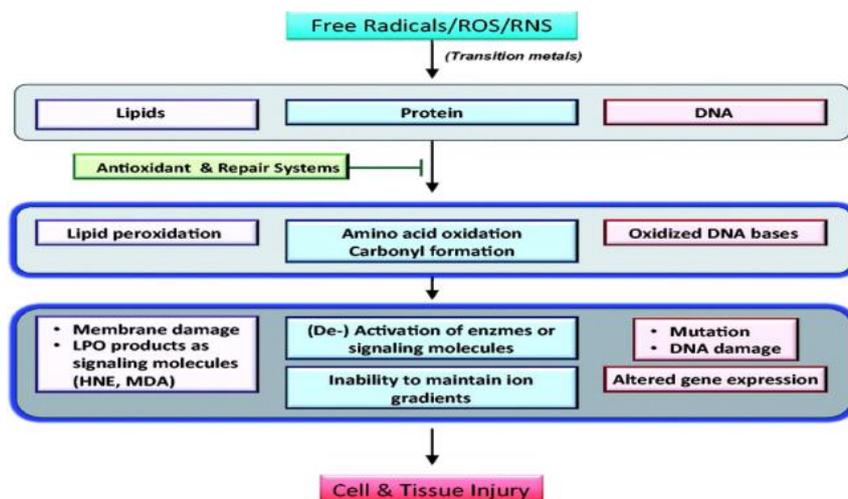
Les radicaux libres (synonyme pro-oxydants), sont des espèces chimiques (atomes ou molécules) contenant un ou plusieurs électrons non appariés (**Webb et Twedt, 2008**). Dans le système biologique, les radicaux à base d'oxygène et les radicaux à base d'azote sont deux types de radicaux libres qui intègrent à la fois des espèces radicalaires et non radicalaires (**Tableau 06**) (**Li et al, 2015**).

**Tableau 06:** Espèces réactives de l'oxygène (ERO/ ROS) et les espèces réactives de l'azote (ERN/RNS) (**Tamizhamuth et al, 2015**)

	espèces réactives de l'oxygène	Espèces azotées réactives
Radicaux libres:	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Superoxyde(<math>O_2 \cdot^-</math>)</li> <li>● Hydroxyle (<math>\cdot OH</math>)</li> <li>● Hydroperoxyde (<math>HOO \cdot</math>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Nitricoxide(<math>\cdot NO</math>)</li> <li>● Nitryogendioxide(<math>\cdot NO_2</math>)</li> </ul>
Non radicaux :	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Hydrogenperoxide(<math>H_2O_2</math>)</li> <li>● Hydrochloreusacid(<math>HOCl</math>)</li> </ul>	<ul style="list-style-type: none"> <li>● Peroxynitrite (<math>ONOO^-</math>)</li> <li>● Alkylperoxynitrates (<math>RONOO</math>)</li> </ul>

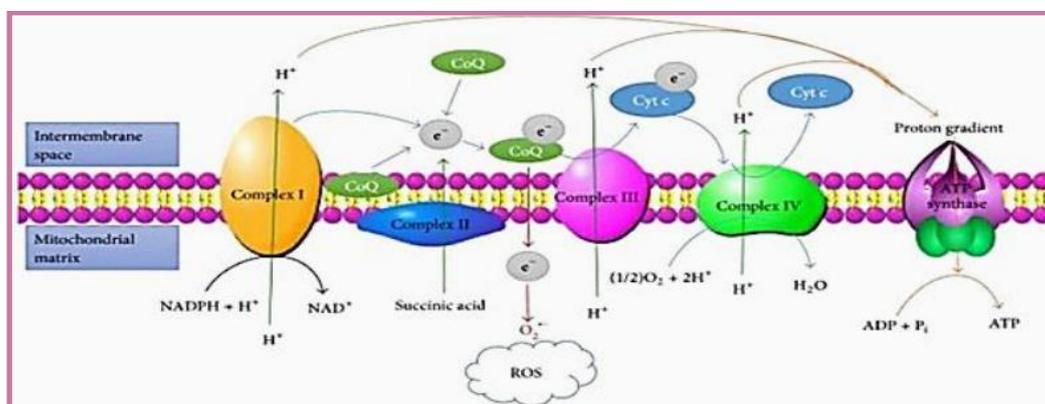
Dans des circonstances normales, ces radicaux libres ont des rôles bénéfiques tels que la défense contre les micro-organismes pathogènes (**Sid et al, 2013**). En effet dans des conditions normales, le métabolisme aérobie du foie conduit à la production, dans un état d'équilibre dynamique, des pro-oxydants, qui sont équilibrés par leur séquestration par des antioxydants, avec un taux similaire (**Andrade et al, 2015**).

Le stress oxydatif (SO) existe lorsqu'il existe un déséquilibre entre les pro-oxydants et les antioxydants en faveur des pro-oxydants dans la cellule (**Sid et al, 2013**). Il est impliqué dans diverses formes de maladies, dont la génération excessive de ROS épuise les antioxydants endogènes, qui par la suite, ne parviennent pas à piéger tous les ROS et en raison de leur réactivité, les ROS interagissent facilement avec toutes les macromolécules cellulaires conduisant à une lésion cellulaire (**Jadejaet al, 2017; Muriel et Gordillo, 2016**). Ce processus entraîne des anomalies structurelles et fonctionnelles dans le foie (**Lach et Michalak, 2014**). Ainsi, le SO est considéré comme l'un des mécanismes pathologiques qui entraînent l'initiation et la progression de diverses maladies du foie, comme la stéato-hépatite (**Li et al, 2015**).



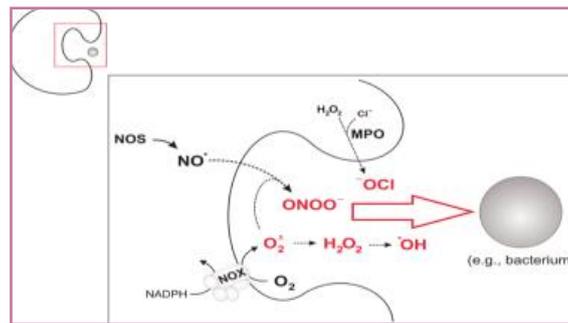
**Figure 15 :** Mécanismes par lesquels les radicaux libres endommagent les cellules (Kehrer et Klotz, 2015).

Les mitochondries hépatocytaires sont les principaux sites de production de ROS dans diverses formes de maladies du foie (Jadeja *et al*, 2017). Lors du transport électronique le long de la chaîne respiratoire, si le complexe III (coenzyme Q, cytochrome c oxydoréductase) ne peut pas recevoir d'électrons du CoQ (coenzyme Q ou ubiquinone), les électrons seraient captés par  $O_2$ , ce qui pourrait produire des ROS principalement le superoxyde ( $O_2 \cdot^-$ ) et entraîne un stress oxydatif (Li *et al*, 2017).



**Figure 16 :** Transport des électrons à travers la chaîne respiratoire mitochondriale et la production des ROS (Li *et al*, 2017).

En plus des mitochondries, les RE peuvent également produire des ROS dans le foie via les enzymes du cytochrome P450, et cette réaction peut se produire dans les macrophages et les neutrophiles (Lach et Michalak, 2014) et par d'autres enzymes tels que le complexe nicotinamide adénine dinucléotide phosphate (NADPH) oxydase (Nox) et l'oxyde nitrique synthase (NOS) (Skonieczna *et al*, 2017).

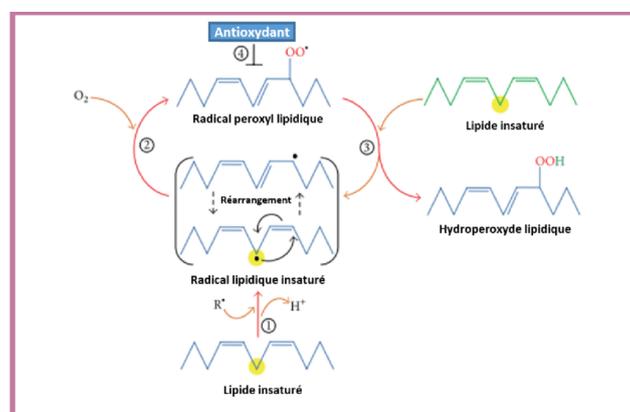


**Figure 17** : Production des espèces réactives par les phagocytes (Kehrer et Klotz, 2015).

## 2-2 Stress oxydatif et la peroxydation lipidique (LPO)

Les acides gras polyinsaturés sont des cibles majeures pour l'oxydation par les ROS, dans un processus appelé peroxydation lipidique (Muriel et Gordillo, 2016). La LPO est un mécanisme fréquemment invoqué dans la destruction des membranes biologiques, la mort cellulaire induite par les ROS et les lésions hépatiques (Salvayreet *al*, 2010). Les initiateurs communs du processus de peroxydation sont ( $\text{HO}\cdot$ ) et ( $\text{HOO}\cdot$ ). En outre, la LPO peut être causée par le peroxynitrite (Du *et al*, 2016).

Le processus global de la peroxydation lipidique comprend trois étapes: initiation, propagation et terminaison (Yin *et al*, 2011). En initiation, les pro-oxydants extraient l'hydrogène allylique formant le radical lipidique centré sur le carbone ( $\text{L}\cdot$ ) (étape 1) (Figure 18). Dans la phase de propagation, le radical lipidique ( $\text{L}\cdot$ ) réagit rapidement avec l'oxygène pour former un radical lipidique peroxyde ( $\text{LOO}\cdot$ ) (étape 2) qui extrait un hydrogène d'une autre molécule lipidique générant un nouveau ( $\text{L}\cdot$ ) (qui continue la réaction en chaîne) et un hydroperoxyde lipidique ( $\text{LOOH}$ ) (étape 3). Dans la réaction de terminaison, les antioxydants donnent un atome d'hydrogène à l'espèce radicalaire peroxyde lipidique ( $\text{LOO}\cdot$ ) entraînant la formation de produits non radicalaires (étape 4) (Michel *et al*, 2008; Ayala *et al*, 2014).



**Figure 18** : Processus de peroxydation lipidique (Ayala *et al*, 2014).

Les produits aldéhydiques produits par la LPO, tels que, le malondialdéhyde (MDA) et le 4-hydroxynonéol (4-HNE) ont des demi-vies plus longues que les ROS et ont le potentiel de diffuser à partir de leur site d'origine pour atteindre des cibles intra et extracellulaires distantes, amplifiant ainsi les effets du SO (Rolo *et al*, 2012).

### 2-3 Stress oxydatif et l'inflammation

L'exposition continue du foie à certains facteurs tels que les graisses et les métabolites réactifs peut causer une lésion hépatique pouvant entraîner une inflammation. En effet, au cours des dommages du foie, les ROS peuvent induire la génération des gènes proinflammatoires, ainsi, la surexpression des gènes pro-inflammatoires provoque une cascade de signalisation intracellulaire qui produit plus de ROS, entraînant un stress oxydatif accru et une lésion inflammatoire favorisant la pathogenèse des maladies hépatiques (Gordillo *et al*, 2017). D'autre part, des cellules inflammatoires telles que les cellules de Kupffer et neutrophiles peuvent être des sources extracellulaires de formation de ROS au cours d'une réponse inflammatoire (Jaeschke *et al*, 2002; Andrade *et al*, 2015). Le SO dérivé de ces cellules entraîne un dysfonctionnement mitochondrial, un stress oxydant mitochondrial et finalement, la mort cellulaire (apoptose/ nécrose) (Jaeschke *et al*, 2012).

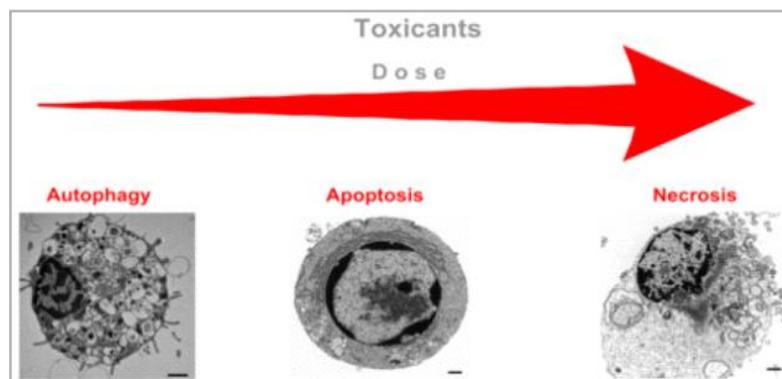
### 2-4 Apoptose et nécrose

L'apoptose et la nécrose sont les formes les plus largement reconnues de la mort des hépatocytes (Gu et Manautou, 2013). Chacune de ces voies, que ce soit le stress cellulaire, le dysfonctionnement mitochondrial ou l'activation immunitaire, conduit à la transition de perméabilité mitochondriale (MPT). Le MPT perturbe les membranes mitochondriales en augmentant la perméabilité et l'influx des protons à travers la membrane interne, perturbant ainsi la synthèse de l'ATP. Cette perturbation provoque également une perméabilité accrue de la membrane mitochondriale externe avec libération de cytochrome C dans le cytoplasme de la cellule. Ainsi, la MPT conduit à la nécrose ou à l'apoptose en fonction de la disponibilité de l'ATP (Russmann *et al*, 2009; Au *et al*, 2011).

L'apoptose est une voie ATP-dépendante et ne peut se produire que si le MPT ne se produit pas rapidement et simultanément dans toutes les mitochondries cellulaires. Lorsque l'ATP est présente, le cytochrome C, qui est libéré dans le cytoplasme, forme un apoptosome, qui sert à activer les caspases entraînant une fragmentation cytoplasmique, nucléaire et la formation de

corps apoptotiques qui sont éliminés par phagocytose. Le processus d'apoptose se produit sans perte d'intégrité de la membrane plasmique, ce qui réduit considérablement l'inflammation causant des dommages secondaires minimes (**Ravagnan et al, 2002; Au et al, 2011; Gu et Manautou, 2013; Jayakiran, 2015; Onal et al, 2016**) Cependant, dans certains troubles hépatiques, l'apoptose élimine un nombre critique d'hépatocytes, entraînant une altération de la fonction hépatique (**Andrade et al, 2015**).

Contrairement à l'apoptose, la nécrose est développée si le dysfonctionnement mitochondrial est sévère avec une déplétion profonde d'ATP. Elle peut résulter aussi des dommages importants de la membrane plasmique avec perturbation du transport des ions. De plus, elle est caractérisée par la libération du contenu intracellulaire. Le processus de lyse comprend la libération de cytokines, qui peuvent provoquer une réponse inflammatoire et amplifier la blessure aux hépatocytes environnants (**Ziegler et Groscurth, 2004; Elmore, 2007; Vanlangenakker et al, 2008; Cho et al, 2009; Au et al, 2011**). De ce fait, la même hépatotoxine peut provoquer l'une ou l'autre, ou même activer concomitamment les deux, selon les circonstances, y compris la vulnérabilité préexistante des hépatocytes et la dose d'hépatotoxine(**Formigli et al, 2000; Papucci et al, 2004; Orrenius et al, 2011**).



**Figure 19:** Relation entre la dose d'hépatotoxines et les modes de mort cellulaire (**Orrenius et al, 2011**).

### III- Tétrachlorure de carbone (CCL<sub>4</sub>)

#### 1- Définition

Le tétrachlorure de carbone (CCL<sub>4</sub>) est un liquide incolore, ininflammable et volatil, avec une odeur distincte. Au 19<sup>ème</sup> siècle, il a été utilisé comme anesthésique. Dans les 25 premières années du 20<sup>ème</sup> siècle sa toxicité était fermement établie (**Pan et al, 2007**). Il est cependant un solvant largement utilisé dans les industries chimiques (**Bona et al, 2012**). Par ailleurs, le

$\text{CCl}_4$  a démontré son utilité en tant que modèle expérimental pour l'étude des lésions hépatiques chez l'homme (**Li et al, 2016**).

Il est couramment utilisé pour le criblage de l'activité antihépatotoxique/ hépatoprotectrice des médicaments et des agents hépatoprotecteurs (**Pavanato et al, 2007, Fu et al, 2010**). Ce modèle expérimentale a été appliqué dans le monde entier dans plus de 50 000 études jusqu'à présent (**Scholten et al, 2015**).

En principe, l'administration du  $\text{CCl}_4$  chez les rongeurs en laboratoire peut être par injection, inhalation ou gavage. La majorité des chercheurs préfèrent l'application par injection (IP) pour raisons de bonne espérance de vie, de performance et de sécurité (**Scholten et al, 2015**).

## 2-Toxicocinétique

Le  $\text{CCl}_4$  est rapidement absorbé par toute voie d'administration chez l'homme et l'animal. Une fois absorbé, il est largement distribué dans les tissus, en particulier ceux ayant une teneur élevée en lipides. Il est métabolisé par le foie, les poumons et d'autres tissus (EPA, 2010). Dans le réticulum endoplasmique, le  $\text{CCl}_4$  est rapidement métabolisé par les enzymes du cytochrome p450 (principalement Cyp 2E1) en radical trichlorométhyl ( $\text{CCl}_3\bullet$ ) réactif.

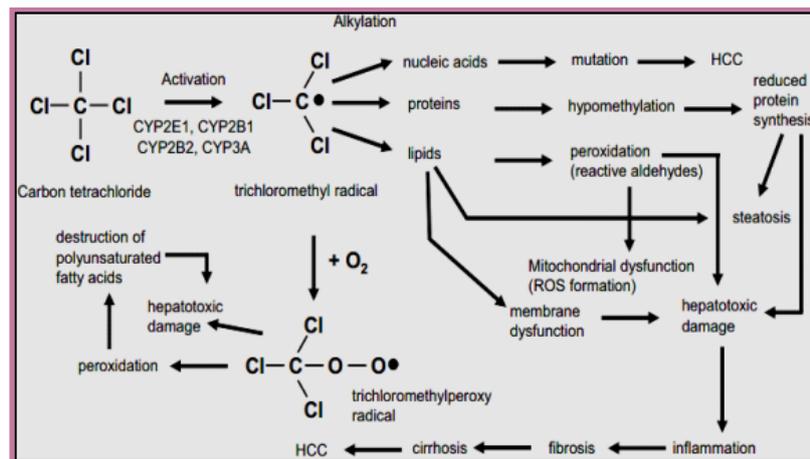
Le  $\text{CCl}_3\bullet$  réagit rapidement avec l'oxygène pour former le radical trichlorométhylperoxyl ( $\text{CCl}_3\text{OO}\bullet$ ), hautement réactif (**Ritesh et al, 2015; Lee et al, 2017**). Le tétrachlorure de carbone est rapidement éliminé, principalement dans l'air expiré (**EPA, 2010**).

## 3-Mécanisme d'hépatotoxicité

Le  $\text{CCl}_4$  appartient à la classe des hépatotoxines, qui agissent après transformation métabolique (**Ritesh et al, 2015**).

L'hépatotoxicité (**Figure 20**) induite par le  $\text{CCl}_4$  est supposée impliquer deux phases (**Eidiet al, 2012**), la phase initiale implique, le métabolisme de  $\text{CCl}_4$  par le cytochrome P450 en radical trichlorométhyl ( $\text{CCl}_3\bullet$ ), qui réagit avec les macromolécules pour former des adduits à l'ADN, aux protéines et aux lipides (**Shankar et al, 2008; Rosa et al, 2010; Xu et al, 2017**). Cela est suivi d'une série de perturbations biochimiques telles que l'accumulation de triglycérides (**Maameri et al, 2015**). Le  $\text{CCl}_3\bullet$  peut également réagir avec l'oxygène ( $\text{O}_2$ ) pour former un radical très réactive ( $\text{CCl}_3\text{OO}\bullet$ ) qui est plus susceptible que le  $\text{CCl}_3\bullet$  d'extraire l'hydrogène des acides gras polyinsaturés (AGPI), ce qui conduit à la peroxydation lipidique (**Chao et al, 2013**).

Par conséquent, les membranaires cellulaires sont détruites (**Tan et al, 2016**) conduisant à la fuite des enzymes intracellulaires comme l'ALAT et l'ASAT dans la circulation sanguine et à la mort cellulaire (**Maameri et al, 2015**). La deuxième phase implique l'activation des cellules de Kupffer, probablement par des radicaux libres (**Huang et al, 2012**). L'activation des KC est accompagnée par la sécrétion de médiateurs pro-inflammatoires, comme les espèces réactives de l'oxygène (ROS) (**Kamel et al, 217**).



**Figure 20:** Séquence chronobiologique d'événements au cours de dommages du foie provoqués par le  $\text{CCl}_4$  (**Scholten et al, 2015**).

Dans l'ensemble, le traitement par le  $\text{CCl}_4$  peut entraîner une stéatose, une apoptose, une nécrose centro-lobulaire et une inflammation. Si les dommages dépassent la capacité de réparation du foie, le foie évoluera vers la fibrose, la cirrhose et l'hépatocarcinome (HCC) (**Dalton et al, 2009; Bona et al, 2012**).

#### 4- Physiopathologie hépatique par le $\text{CCl}_4$

Le  $\text{CCl}_4$  est l'un des xénobiotiques qui ont été signalés comme agents responsables des lésions tissulaires aiguës et chroniques (**Khan et al, 2012**). Bien que l'administration d'une dose unique de  $\text{CCl}_4$  puisse induire une nécrose et une stéatose, son administration prolongée entraîne une fibrose hépatique, une cirrhose et un carcinome hépatocellulaire (**Choi et al, 2015**).

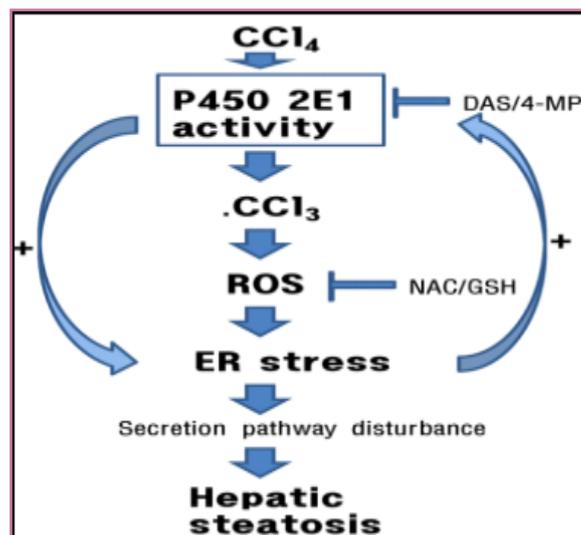
##### 4-1 Stéatose hépatique

La stéatose hépatique (le foie gras) est caractérisée par un dérèglement lipidique et une accumulation de graisse dans le foie (**Liu et al, 2006; Daet al, 2014**). Une caractéristique distinctive de la toxicité par le  $\text{CCl}_4$  est l'accumulation rapide de triglycérides (TGs) dans le

foie, similaire aux observations dans le tissu hépatique stéatosique des patients humains (**Lee et al, 2011; Dai et al, 2014**).

Le réticulum endoplasmique (RE) est un organe vital responsable de la synthèse des protéines (**Jo et al, 2013; Li et al, 2017**). Les radicaux libres générés à partir du CCl<sub>4</sub>, endommagent le RE, ce qui conduit à une synthèse protéique réduite et à l'accumulation des lipides (**Ritesh et al, 2015**).

L'apo B, une apolipoprotéine clé pour le transfert des TGs (**Lee et al, 2017**). D'une part (**Lee et al, 2011**) ont montré dans un modèle de rat (une dose unique de CCl<sub>4</sub> 1 mg / kg de poids corporel) que la stéatose hépatique induite par le CCl<sub>4</sub> est liée au stress du RE et à l'activité du cytochrome P450 2E1. Ils ont montré que le CCl<sub>4</sub> injecté peut induire le stress du RE et diminuer la sécrétion de l'ApoB plasmatique et accumuler les TGs hépatiques. D'autre part et dans un modèle chronique, (0,1 mL / 100 g, de CCl<sub>4</sub>, injectés tous les deux jours pendant 4 semaines), **Lee et son équipe en 2017** ont constaté que l'apo B, a été pliée de manière inefficace et par conséquent, le lipide hépatique s'est accumulé (**Figure 21**).



**Figure 21:** L'implication du stress du RE dans la stéatose hépatique induite par CCl<sub>4</sub> (**Lee et al, 2011**).

De plus **Pan et son équipe 2007** ont décrit une autre voie que le CCl<sub>4</sub> emploie pour induire la stéatose, montrant que l'exposition au CCl<sub>4</sub> conduit à une modification covalente de MTP et sa dégradation par les protéasomes. Cela conduit à une augmentation de l'accumulation de triglycérides et de cholestérol dans les tissus.

#### 4-2 Nécrose et l'apoptose hépatocytaire

La nécrose et l'apoptose sont les formes de la mort des hépatocytes dans les lésions hépatiques induites par le CCl<sub>4</sub>, principalement dans la région centro-lobulaire (**Tan et al, 2016**). En effet la dominance de la nécrose ou de l'apoptose hépatocytaires dans les modèles de lésion hépatique induite par le CCl<sub>4</sub> reste controversée (**Guo et al, 2013**).

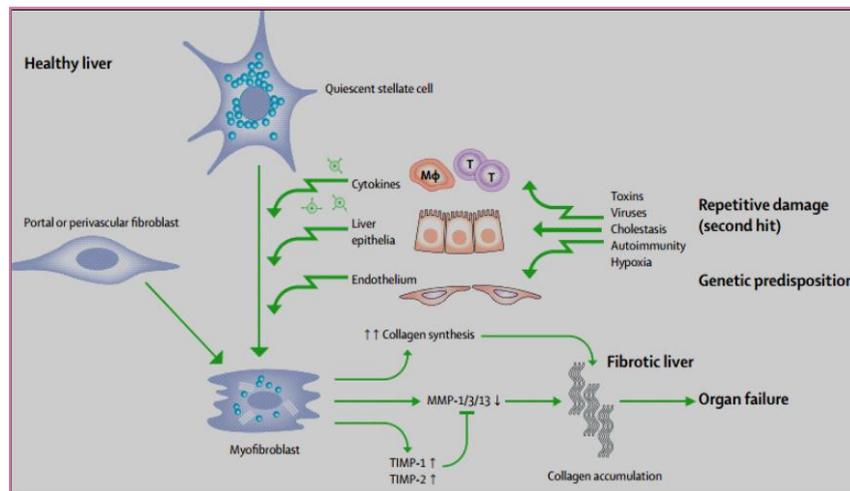
Des études antérieures ont montré que le CCl<sub>4</sub> pouvait induire des lésions hépatocytaires aiguës ou chroniques caractérisées par une mort cellulaire nécrotique (**Sanmugapriya et Venkataraman, 2006; Eidi et al, 2012; Elgawish et al, 2015**), tandis que, d'autres études indiquaient qu'un nombre important d'hépatocytes subissait une apoptose après l'administration de CCl<sub>4</sub> (**Yang et al, 2015**). Alors que (**Lee et al, 2006; Kuwahata et al, 2012; Guo et al, 2013**) ont trouvé à la fois l'apoptose et la nécrose dans le modèle de lésion hépatique chronique induite par le CCl<sub>4</sub>. Pour les lésions hépatiques légères, les hépatocytes régénèrent et remplacent les cellules nécrotiques ou apoptotiques. Ce processus est associé à l'inflammation hépatique, si elle persiste, une atteinte hépatique aiguë peut évoluer vers une atteinte hépatique chronique (**Zhang et al, 2017**).

#### 4-3 Fibrose hépatique

La fibrose hépatique (FH) est un processus physiopathologique réversible (**Chen et al, 2018**). Elle représente la réponse cicatricielle du foie à des lésions répétées ou chroniques et implique une série de types de cellules et de médiateurs (**Andrade et al, 2015; Wang et al, 2016**).

Des études récentes montrent que la cellule stellaire hépatique (HSC) joue un rôle pivot dans la progression de l'hépatofibrose (**Qu et al, 2014**). L'activation des HSC est médiée par des ROS et diverses cytokines (**Fujii et al, 2010**), ainsi que d'autres facteurs libérés des hépatocytes endommagés et des cellules de Kupffer activées (**Tan et al, 2016**).

Les HSC activées se transforment en myofibroblastes (**Lee et al, 2014**), ces myofibroblastes diminuent leur production de métalloprotéinases matricielles (MMPs), un groupe de peptidases impliquées dans la dégradation de la matrice extracellulaire, montrant une expression améliorée des inhibiteurs physiologiques des MMPs (TIMP1 et TIMP2) (**Figure 22**) (**Schuppan et Afdhal, 2008**) et produisent de grandes quantités de composants ECM, tels que le collagène IV, de manière accélérée entraînant une modification fibrotique du foie (**Fujii et al, 2010**).



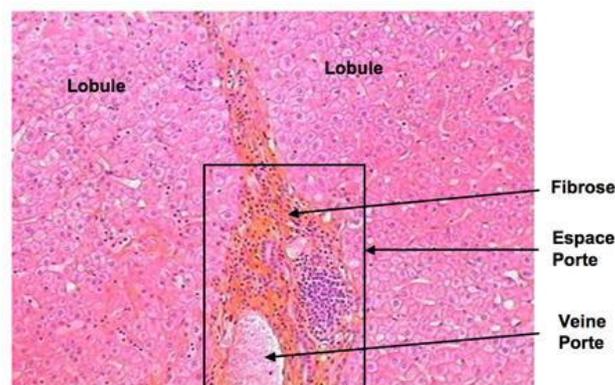
**Figure 22 :** Fibrogénèse hépatique (Schuppan et Afdhal, 2008).

Le modèle expérimental de traitement au  $\text{CCl}_4$  a été largement utilisé pour étudier la fibrogénèse hépatique (Lin *et al*, 2018), administré de façon répétée, généralement deux fois par semaine (Li *et al*, 2016; Zhan *et al*, 2016; Xu *et al*, 2017; Chen *et al*, 2018).

En effet, la fibrose établie peut être mieux étudiée après 2-4 semaines de traitement par  $\text{CCl}_4$ , alors qu'une fibrose sévère peut être observée après 6-8 semaines de traitement (Scholten *et al*, 2015). Il est bien connu qu'une fibrose constante peut conduire finalement à une cirrhose du foie (Liu *et al*, 2006; Kamel *et al*, 2017).

#### 4-4 Cirrhose hépatique

La cirrhose est un stade avancé de la fibrose, généralement irréversible, caractérisée par la formation de nodules du parenchyme hépatique séparés par des cloisons fibrotiques (Guyot *et al*, 2006) (Figure23).



**Figure 23:** Altération architecturale de la cirrhose ((A) foie saint/ (B) Foie cirrhotique) (Schuppan et Afdhal, 2008).

Le développement de la cirrhose est généralement associé au stress oxydatif et à la LPO, ainsi le CCl<sub>4</sub> est largement utilisé pour induire la cirrhose dans des modèles d'animaux (**Bona *et al*, 2012**). Le temps suffisant pour développer une cirrhose par l'administration de CCl<sub>4</sub> est variable. Cependant, l'intervalle d'administration du CCl<sub>4</sub> ne doit pas être si long que les cellules endommagées ne peuvent pas régénérer. En général, deux doses par semaine sont recommandées, mais cela peut varier selon le modèle (**Pavanato *et al*, 2007**).

*Partie 2 :*

*Partie pratique*

*Chapitre 1 :*

*Matériel et Méthodes*

## Matériel et Méthodes

Ce travail a été réalisé au niveau de laboratoire de pharmaco-toxicologie, institut des sciences Vétérinaires. Université des frères Mentouri, Constantine 1, Algérie.

### I/ Matériel

#### 1- Matériel végétal

Dans cette étude, les feuilles de *Ceratonia siliqua* L ont été récoltées durant le mois de mars 2022, dans la région d El Khroub à Constantine. Le matériel végétal était séché à température ambiante dans un endroit sec pendant quelques jours, broyé à l'aide d'un broyeur à lame pour obtenir une poudre fine (**figure24**).



**Figure24:**Feuilles sèches et broyées.

#### 2- Matériel animal

Les animaux utilisés sont des Souris blancs adultes male de souche *Wistar albinos*. Le poids de ces souris varie entre 25 et 37 grammes, proviennent de l'animalerie de la faculté des sciences de la nature et de la vie de l'Université des frères Mantouri Constantine.

Afin d'être adaptés aux conditions du laboratoire, les souris sont répartis en 5 lots (**Figure25**) selon leurs poids, Lot 1(L1), Lot 2(L2), Lot 3(L3), Lot 4(T -), Lot 5(T +), pendant une semaine avec un accès libre à l'eau et la nourriture. La litière utilisée est la sciure, renouvelée trois fois par semaine pour assurer le bon état hygiénique des animaux.



Figure 25: Souris dans leurs cages.

## II/ Méthodes

### 1- Extraction hydroalcoolique

L'extraction a été réalisée selon le protocole de (Laghari, 2013). Une quantité de 200g de la poudre des feuilles de *Ceratonia siliqua* L était mise dans un bécher contenant une solution hydroalcoolique (70% de méthanol et 30% eau distillée) pendant 24h à une température ambiante (macération).

Le macérât a été mis dans l'ultrason pendant 2h à 30°C, puis l'extrait est filtré par le papier wattman, puis évaporé dans l'évaporateur rotatif (BÜCHI) à la température de 45°C, sous pression réduite. Le protocole est répété 3 fois avec renouvellement du solvant chaque 24 heure (figure 26).



1- Matière végétale



2- Macération



3- Ultrasonification

**4- Filtration****5- Evaporation****Figure 26:**Préparation de l'extrait hydro alcoolique

## 2- Extraction liquide-liquide

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

La phase aqueuse a été mélangée avec la même quantité de l'éther de pétrole, après décantation, la phase aqueuse est récupérée dans des boîtes de pétrie, séchée dans l'étuve, et stockée à température - 4°C jusqu'à son utilisation.

**Décantation****Séchage****Extrait obtenu****Figure27 :** Récupération de l'extrait

### 3-Rendement de l'extraction hydro alcoolique

A partir de l'étude de **Nagarani et son équipe en 2014**, le rendement était calculé par l'équation ci-dessous

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

### 4- Effets hépatoprotecteur des feuilles de *Ceratonia siliqua*L

L'extrait obtenu de *Ceratonia siliqua* était sujet d'évaluation de l'effet hépatoprotecteur sur des souris.

#### 4-1 Traitement des animaux par voie orale (gavage)

Après une phase d'adaptation d'une semaine, les souris étaient pesées chaque 3 jours pour suivre l'évolution du poids durant toute la période d'expérimentation. Le poids initial des souris est entre 25 et 33g. L'effet hépatoprotecteur de l'extrait était évalué suivant le protocole de **Maameri et ses collaborateurs (2015)**. Cinq groupes étaient constitués, chacun renferme 6 souris et répartis comme suit :

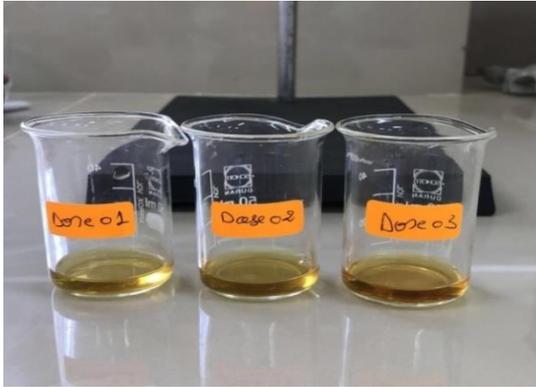
Lot 1: Les souris ont reçu quotidiennement 0.5 ml de l'extrait des feuilles de *Ceratonia siliqua* L d'une dose de 200mg/kg (**Figure28**) et du tétrachlorure de carbone (CCl<sub>4</sub>) tous les 3 jours à une dose de 0.1ml/Kg après une heure de gavage de l'extrait. Le traitement était durant 15 jours par gavage oral à l'aide d'une sonde gastrique(**Figure29**).

Lot 2: Les souris ont reçu quotidiennement 0.5 ml de l'extrait des feuilles de *Ceratonia siliqua* L d'une dose de 300mg/kg et de tétrachlorure de carbone (CCl<sub>4</sub>) tous les 3 jours à une dose de 0.1ml/Kg après une heure de gavage de l'extrait. Le traitement était durant 15 jours par gavage oral à l'aide d'une sonde gastrique.

Lot 3: Les souris ont reçu quotidiennement 0.5 ml de l'extrait des feuilles de *Ceratonia siliqua* L d'une dose de 400mg/kg et de tétrachlorure de carbone (CCl<sub>4</sub>) tous les 3 jours à une dose de 0.1ml/Kg après une heure de gavage de l'extrait. Le traitement était durant 15 jours par gavage oral à l'aide d'une sonde gastrique.

Lot 4 : le témoin négatif reçoit par voie orale 0.5 ml d'eau distillée pendant 15 jours consécutifs.

Lot 5: le témoin positif reçoit tous les 3 jours le CCl<sub>4</sub> à une dose de 0.1 ml/Kg pendant 15 jours.



**Figure 28:**Préparation des doses de l'extrait.



**Figure29:**Gavage gastrique.

#### 4-2 Prélèvement de sang

Le sacrifice des souris était fait le dernier jour de l'expérimentation, dont le sang des souris était récupéré dans des tubes héparines (**Figure30**) et centrifugés à 3000 tr / min pendant 15 minutes (**Figure31**) pour recueillir le sérum dans des tubes secs (**Figure32**) et les congeler à -20°C jusqu'au moment des analyses biochimiques.



**Figure30:** Prélèvement du sang



**Figure31:**Centrifugation.



**Figure32:**Récupération de sérum.

L'analyse biochimique a été effectuée au Laboratoire NOVO LAB, EL KHROUB, Constantine. Les paramètres testés étaient : **ALAT, ASAT, Bilirubine totale, Albuminémie, Gamma-Glutamyl Transférase, Phosphatases alcalines.**

#### **4-3 Sacrifice, dissection et prélèvement des organes**

Après le prélèvement on a procédé à la dissection(**Figure33**) de 2 souris seulement de chaque lot par des lames et on a récupéré le foie et les reins.

Ces organes ont été débarrassés de la graisse, pesés et conservés dans une solution de formaldéhyde à 10% pour des études anatomopathologiques (**Figure34**).



**Figure33:**Dissection des souris.



**Figure34:**Conservation des organes.

*Chapitre 2 :*

*Résultats et Discussion*

## 1- Rendement de l'extraction hydro alcoolique

Le rendement de l'extrait hydro alcoolique des feuilles de *Ceratonia siliqua* L est égale à **13.36%**

## 2- Effet hepatoprotecteur de l'extrait des feuilles de *Ceratonia siliqua* L

L'extrait hydro alcoolique des feuilles de *Ceratonia siliqua* L était testé pour cette activité thérapeutique *in vivo* sur des souris.

L'administration de l'extrait était par voie orale -gavage-, à des dose de 200 mg/kg, 300 mg/kg et 400 mg/Kg.

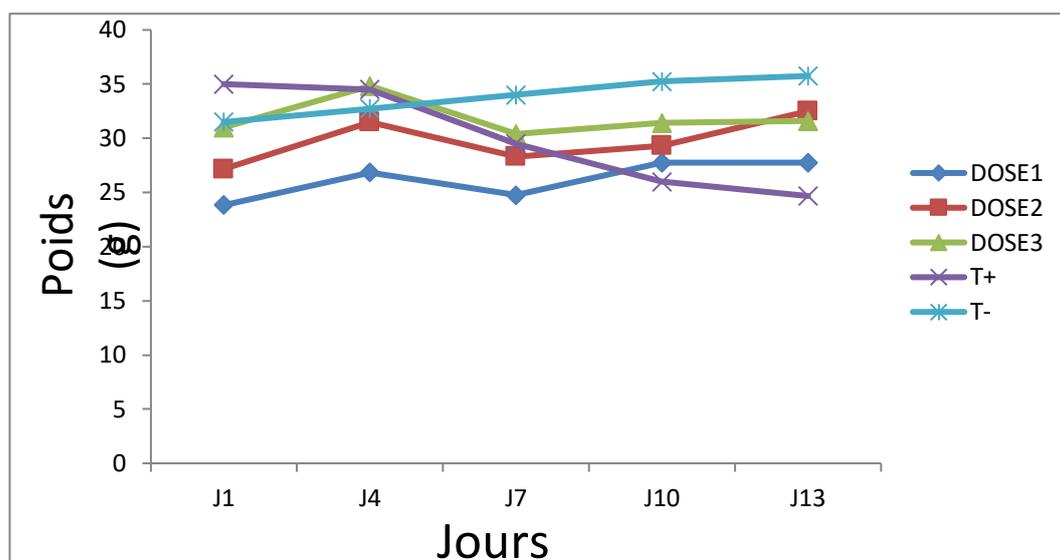
### 2-1 Evaluation du poids corporel des animaux

Au cours de l'expérience, nous avons pesé les souris tous les trois jours.

Le poids corporel était enregistré et calculé en moyenne  $\pm$  écartype. Les résultats de l'évolution du poids sont présentés dans le **tableau 07**.

**Tableau 07: Moyennes du poids corporel des souris (g)**

Jours(J)	J1	J4	J7	J10	J13
<b>Lots</b>					
<b>LOT 1(L1)</b> <b>Dose:200mg/kg</b>	23.83 $\pm$ 1.47	26.83 $\pm$ 3.25	24.75 $\pm$ 1.71	27.75 $\pm$ 2.99	27.75 $\pm$ 2.22
<b>LOT 2(L2)</b> <b>Dose:300mg/kg</b>	27.16 $\pm$ 0.75	31.50 $\pm$ 2.88	28.33 $\pm$ 1.21	29.33 $\pm$ 3.72	32.50 $\pm$ 2.65
<b>LOT 3(L3)</b> <b>Dose:400mg/kg</b>	31 $\pm$ 1.9	34.83 $\pm$ 2.56	30.40 $\pm$ 4.04	31.40 $\pm$ 4.16	31.60 $\pm$ 2.88
<b>LOT 4 (T -)</b>	31.50 $\pm$ 1.29	32.75 $\pm$ 1.50	34 $\pm$ 1.63	35.25 $\pm$ 1.50	35.75 $\pm$ 0.96
<b>LOT 5 (T +)</b>	35 $\pm$ 0.71	34.50 $\pm$ 1.12	29.50 $\pm$ 2.18	26 $\pm$ 4	24.66 $\pm$ 3.79



**Figure35:**Evolution du poids corporel.

**La figure 35** montre l'évolution du poids corporel des souris en fonction du temps.

On remarque une augmentation du poids des souris appartenant des doses01 ,02 et dose 03 dans la période de J1 à J4, cependant après J4 on remarque une légère diminution du poids de tous les lots, Cette diminution de poids est simultanée avec le début du traitement et l'administration du CCL<sub>4</sub>. Ce dernier peut avoir un effet négatif sur le régime alimentaire des souris.

Du septième jour au dixième jour, on observe une augmentation de poids des souris de la dose01 (200mg/kg), alors que les souris des dose 02 (300mg/kg) et dose 03 (400mg/kg) ont enregistrées une stabilité du poids.

Dans la période entre J10 et J13, les souris de la dose02 ont pris du poids d'environ 3g, Alors que les souris de la dose01et 03 étaient toujours stables.

Concernant le lot T+, le poids est en décroissance continue de (J1) à (J13), ce qui peut être expliqué que le CCL<sub>4</sub> diminue l'appétit des animaux et altère le régime alimentaire.

En ce qui concerne le lot (T-), le poids des souris n'a cessé d'augmenter depuis le premier jour au dernier jour. Cette augmentation du poids est presque de 5g.

## 2-2 Evaluation le poids des organes

Le sacrifice et la récupération des organes (foie et reins) étaient effectués à la fin de l'expérimentation (**Figure 37**).



Figure 36: Foie de souris



Figure 37: Riens de souris

La moyenne du poids relatif des organes des souris sont présenté dans le tableau suivant.

Tableau 08 : Moyenne du poids relatif du foie des souris.

Poids (g)	Dose01	Dose02	Dose03	T+	T-
<b>Moyenne ± Ecartype</b>	5.6 ± 0.47	6.28 ± 1.01	4.36 ± 1.07	8.1 ± 2.41	4.94 ± 0.51

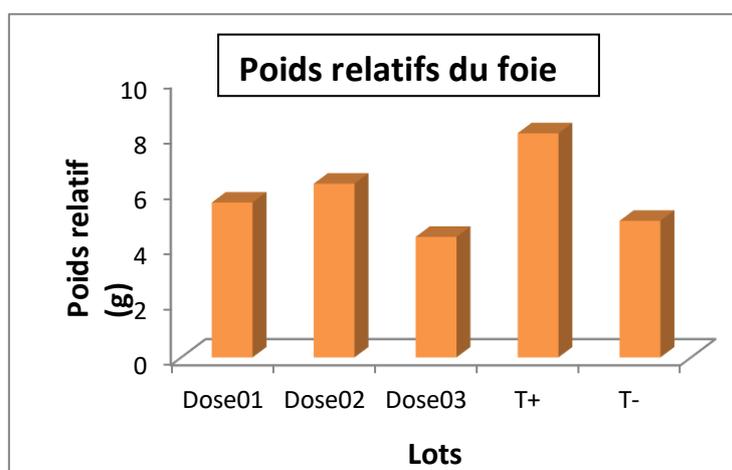


Figure38 : Histogramme du poids relatif de foie des souris.

A partir de la Figure38 et le tableau 08, on constate que le poids relatif du foie des souris de la Dose02 est supérieur au poids du foie des souris de la Dose01 qui est lui-même supérieur de la Dose 03.

Pour les souris témoins, le poids des foies de (T+) est supérieur à tous les foies des souris des Doses et du témoin négatif (T-), qui présente les plus faible masse hépatique.

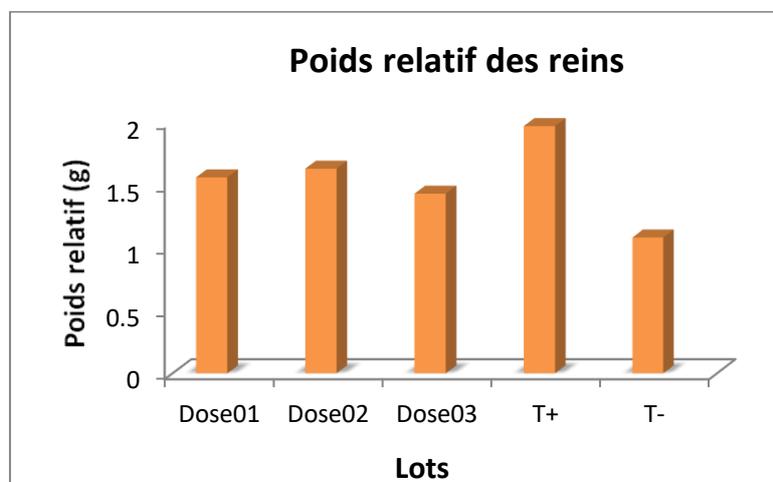
Le poids relatif du témoin positif est estimé à  $8.1 \pm 2.41g$ . Cette valeur est très élevée en la comparant avec Le lot témoin négatif et même avec les autres lots. Cette augmentation est probablement due à l'administration du CCL<sub>4</sub>.

D'après **Rahmouni et ses collaborateurs en 2017** l'administration du CCL<sub>4</sub> provoque un gonflement des cellules hépatique et provoque aussi la nécrose se qui explique l'augmentation du poids relatif du foie.

Pour les doses, on peut supposer que l'administration de l'extrait a pu protéger le foie a cause de leur activité antioxydante (**Fadhel et Amran, 2002**) vu qu'elles ont présenté un poids relatif du foie plus faible que le témoin positif et proche du témoin négatif.

**Tableau 09** : Moyenne du poids relatif des reins des souris.

Poids (g)	Dose01	Dose02	Dose03	T+	T-
<b>Moyenne±</b>	1.56 ± 0.20	1.63 ± 0.30	1.43 ± 0.19	1.97 ± 0.18	1.08 ± 0.32
<b>Ecartype</b>					



**Figure39** : Histogramme des moyennes du poids relatif des reins des souris.

A partir de la Figure39 et le tableau 09, on constate que le poids relatif des reins des souris de la Dose 02 est supérieur au poids du foie des souris de la Dose 01 qui est lui-même supérieur de la Dose 03.

Pour les souris témoins, le poids des reins de (T+) est supérieur à tous les reins des souris des Doses et du témoin négatif (T-), qui présente les plus faible masse rénale.

Le poids relatif du témoin positif est estimé à  $1.97 \pm 0.18g$ . Cette valeur est très élevée en la comparant avec les autres lots. Cette augmentation est peut être due à l'administration du CCL<sub>4</sub>.

D'après **Rahmouni et ses collaborateurs en 2017** l'administration du CCL<sub>4</sub> provoque un gonflement des cellules rénales se qui explique l'augmentation du poids relatif des reins.

Pour les doses, on peut supposer que l'administration de l'extrait a pu protéger les reins a cause de leur activité antioxydante (**Fadhel et Amran, 2002**) vu qu'elles ont présenté un poids relatif des reins plus faible que le témoin positif et proche du témoin négatif.

## 2-3 Etude biochimique

### ❖ Evaluation du profil hépatique

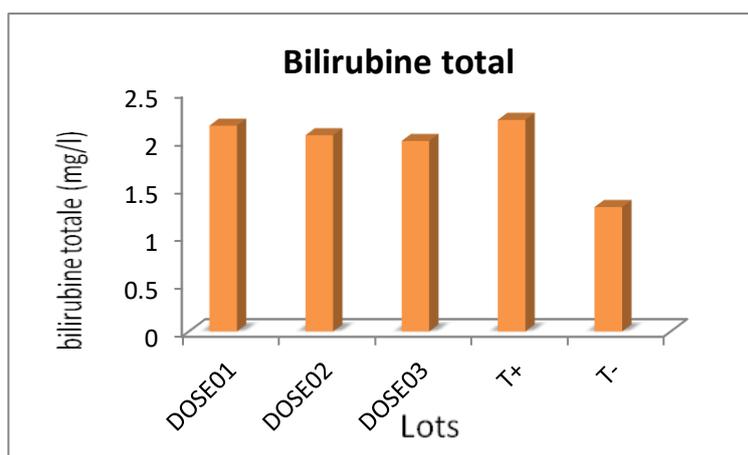
Les résultats de l'influence de l'extrait des feuilles de *Ceratonia siliqua* L sur le profil hépatique : (ALAT, ASAT, Bilirubine totale, Albuminémie, Gamma-Glutamyl Transférase, Phosphatases alcalines) des souris témoins et traités sont détaillés ci-dessous.

#### ➤ Bilirubine totale

Les résultats obtenus concernant les variations de la bilirubine totale chez les souris sont illustrés dans la **figure 40** et le **tableau 10**.

**Tableau 10** : Variation de la Bilirubine totale.

	DOSE01	DOSE02	DOSE03	T+	T-
<b>Bilirubine totale</b>	$2,15 \pm 0.22$	$2,05 \pm 0.05$	$1,99 \pm 0.03$	$2,21 \pm 0.02$	$1,3 \pm 0.10$



**Figure40** : Variations de la bilirubine totale.

Dans la présente étude, La teneur de la bilirubine totale présenté par le témoin négatif (qui ont reçus de l'eau distillée le long de la période d'expérimentation) est d'ordre de  $1.30 \pm 1.10$ mg/l. Par contre le lot témoin positif (traité par CCL<sub>4</sub> chaque 3 jours) présente une teneur très élevée en Bilirubine totale par rapport aux autres lots.

Pour les lots traités par l'extrait des feuilles de *Ceratonia siliqua* à la dose de 200, 300, 400mg/kg respectivement avec une administration du CCL<sub>4</sub> chaque 3 jours, la teneur la plus basse en bilirubine est présentée par la dose 3 qui est égale à  $1.99 \pm 0.03$ mg/l, suivie par la dose 2 avec un taux de  $2,05 \pm 0.05$ mg/l, et finalement la dose 1 avec  $2,15 \pm 0.22$ mg/l. En comparant l'effet de l'extrait avec le témoin positif, il est clair que les doses de l'extrait ont un effet positif sur ce paramètre.

A partir de ces résultats, on peut conclure que l'extrait hydroalcoolique des feuilles de *Ceratonia siliqua* induit une diminution du taux de la bilirubine totale dans le sérum des souris et la dose 03 présente l'effet le plus considérable et donc on peut supposer que c'est la dose effective.

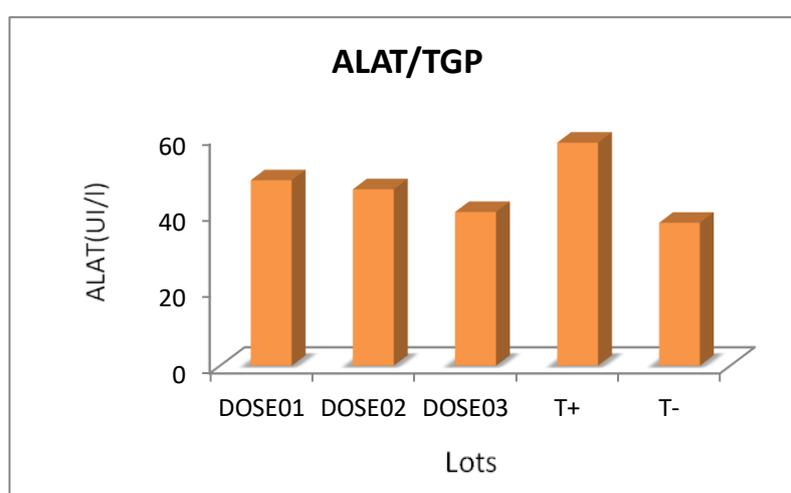
Ces résultats obtenus sont en accord avec ceux publiés par **Laouar et son équipe en 2017** qui ont montré que le paramètre de la bilirubine totale chez les souris témoins positif (traité par le CCL<sub>4</sub>) avait des valeurs plus élevées que les valeurs enregistrées par les souris témoins négatif. Ils ont aussi montré que la diminution du taux de la Bilirubine totale dans le sérum vers la valeur normale indique la stabilité de la fonction biliaire.

➤ **L'alanine amino transférase (ALAT/TGP)**

Les résultats obtenus concernant les variations de l'enzyme hépatique TGP chez les souris sont illustrés dans la **figure 41** et le **tableau 11**.

**Tableau 11** : variations de l'enzyme hépatique ALAT/TGP.

	DOSE01	DOSE02	DOSE03	T+	T-
<b>ALAT/TGP</b>	48,6 ± 1.6	46,1 ± 0.14	40,3 ± 1.00	58,4 ± 0.20	37,5 ± 1.0



**Figure41** : Variations de TGP.

En ce qui concerne l'enzyme hépatique l'alanine amino transférase (ALAT) ou (TGP), la valeur la plus élevée était enregistrée par le lot témoin positif avec une valeur estimée à 58,4±0.20UI/L.

Les souris du témoin négatif (-) qui ont reçus par gavage gastrique de l'eau distillée seulement montré un taux bas de cette enzyme d'ordre de 37.5±1.00par rapport aux souris du témoin positif (+).

Par contre, chez les lots traités par les doses 01 ,02 et 03 (200, 300, 400mg/kg respectivement) une diminution de la teneur de TGP a été enregistrée. Cette dernière est considérablement importante chez le lot traité par la dose 3 qui a marqué une teneur de 40,3±1.00UI/L proche à celle enregistré par le témoin négatif 37,5±1.00 UI/L.

A partir des résultats obtenus, on peut déduire l'impact positif du traitement par l'extrait des feuilles de *Ceratonia siliqua L* en diminuant le taux de l'enzyme hépatique TGP.

Ces résultats obtenus sont en accord avec ceux publiés par **Thommas et son équipe (2012)** qui montrent qu'il y a une activité hépato-protectrice sur le foie car la plante est riche en flavonoïdes, ce qui lui confère ses propriétés thérapeutiques dans l'hépatite qu'il régénère et protège la cellule hépatique.

L'extrait des feuilles *Ceratonia siliqua L* de indique que l'extrait empêche l'augmentation de l'enzyme hépatique « TGP », Cela peut être dû à la composition chimique des feuilles de cette plante.

Nos résultats sont en accord à ceux publiés par **Maameri et ses collaborateurs (2015)** qui ont montré que l'activité hépato-protectrice des feuilles de *Ceratonia siliqua.L* à la dose 400mg/kg est majeurs et indiquent à un effet hépato-protecteur très important.

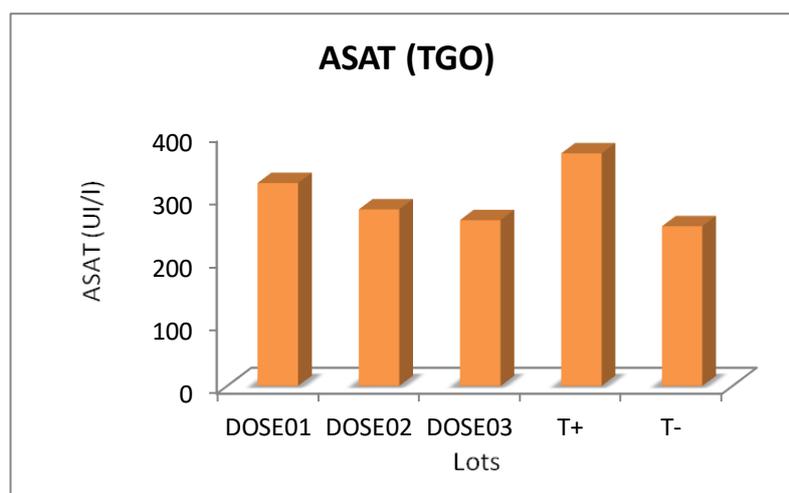
Comme il a été rapporté que l'administration de  $CCl_4$  chez la souris a provoqué l'augmentation de l'ALAT et ASAT, la nécrose hépatocellulaire, une diminution du niveau des enzymes anti oxydants. Suivie d'une série de perturbations biochimiques telles que l'accumulation de triglycérides.

#### ➤ **Aspartate amino transférase (ASAT/TGO)**

Les résultats obtenus concernant les variations de l'enzyme hépatique TGO chez les rats sont illustrés dans la **figure 42** et le **tableau 12**.

**Tableau 12** : Variation de l'activité enzymatique ASAT/TGO.

	DOSE01	DOSE02	DOSE03	T+	T-
<b>ASAT (TGO)</b>	321,9 ±1.84	280,15 ±0.35	263,2±7.00	368,9 ±2.10	253,4 ±0.20



**Figure 42:** Variations de l'ASAT/TGO.

D'après l'analyse de l'enzyme hépatique « TGO » transaminase glutamo-oxaloacétique appelé aussi « ASAT » aspartate amino transférase, la valeur la plus élevée était enregistrée par le lot témoin positif avec une valeur estimée à  $368,9 \pm 2,10$  (UI/l).

Les souris du témoin négatif (-) qui ont reçus par gavage gastrique de l'eau distillée seulement montré un taux bas de cette enzyme d'ordre de  $253,4 \pm 0,20$  par rapport aux souris du témoin positif (+).

Par contre, chez les lots traités par les doses 01, 02 et 03 (200, 300, 400mg/kg respectivement) une diminution de la teneur de TGO a été enregistrée. Cette dernière est considérablement importante chez le lot traité par la dose 3 qui a marqué une teneur de  $263,2 \pm 7$  UI/L proche à celle enregistré par le témoin négatif  $253,4 \pm 0,20$  UI/L.

A partir des résultats obtenus, on peut déduire l'impact positif du traitement par l'extrait des feuilles de *Ceratonia siliqua L* en diminuant le taux de l'enzyme hépatique TGO.

En comparant nos résultats avec d'autres études, ils sont en accord avec l'étude de **Rengie et son équipe en 2012** qui montre que la caroube empêche de manière significative l'augmentation des taux sérique d'alanine amino transférase, et réduit la formation de Malon dialdéhyde (MDA) et augmente les activités du superoxydedismutase et de la glutathion peroxydase chez des souris ayant des lésions du foie induite par le tétrachlorure de carbone..

L'extrait des feuilles *Ceratonia siliqua L* de indique que l'extrait empêche l'augmentation de l'enzyme hépatique « TGO », Cela peut être dû à la composition chimique des feuilles de cette plante.

**Yang et son équipe en 2015**, ont montré que l'inhibition de génération de radicaux libres est importante en termes de protection du foie contre les dommages induits par CCl<sub>4</sub>.

De même, l'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 avec des augmentations dans le sérum, confirme que l'intégrité de la membrane plasmique a compromis, rendant le milieu extracellulaire accessible par des composants cellulaires (**Ajiboye et al 2016**).

En concluant que le traitement par l'extrait hydro alcoolique de *Ceratonia siliqua L.* sur les souris des doses 01 ; 02 et 03, empêche une diminution de leurs taux d'enzyme hépatique « TGO », Cela peut être dû à la composition chimique des feuilles de cette plante.

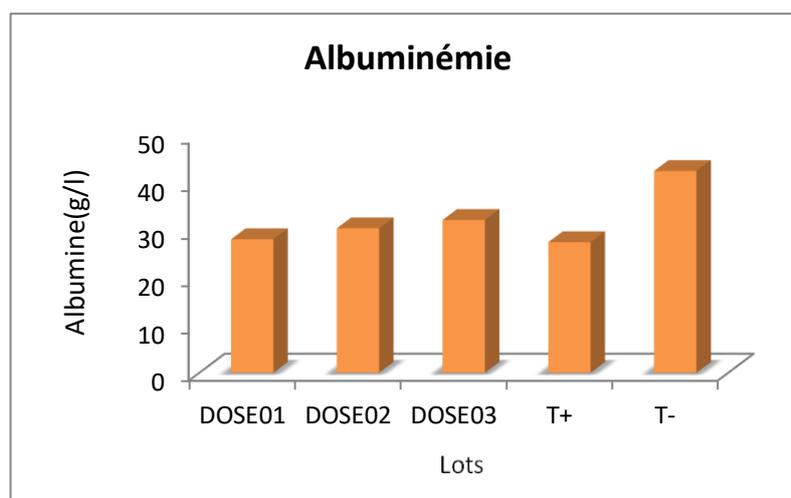
Comme il a été rapporté que l'administration de CCl<sub>4</sub> chez la souris a provoqué l'augmentation de l'ALAT et ASAT, la nécrose hépatocellulaire, une diminution du niveau des enzymes anti oxydants. Suivie d'une série de perturbations biochimiques telles que l'accumulation de triglycérides.

### ➤ Albuminémie

Les résultats obtenus concernant les variations de l'albumine chez les rats sont illustrés dans la **figure 43** et le **tableau 13**.

**Tableau 13:** Variation de l'albumine.

	DOSE01	DOSE02	DOSE03	T+	T-
<b>Albuminémie</b>	28,15 ± 0.79	30,46 ± 0.21	32,2 ± 1.65	27,53 ± 1.58	42,53 ± 1.17



**Figure43:** Variation de l'albumine.

Dans la présente étude, le taux le plus bas est enregistré par le témoin positif avec une valeur estimée à  $27,53 \pm 1,58$  g/l, tandis que le lot témoin négatif qui n'a reçu aucun traitement présente la teneur la plus élevée.

Les lots traités par l'extrait de feuilles de *Ceratonia siliqua*L présentent des taux en albumine élevé par rapport au lot témoin positif d'ordre de  $28,15 \pm 0,79$ ,  $30,46 \pm 0,21$  et  $32,2 \pm 1,65$  g/L respectivement aux doses 200, 300 et 400 mg/kg.

En concluant que l'extrait hydroalcoolique des feuilles de *Ceratonia siliqua*L induit une augmentation de l'Albumine dans le sérum des lots traités par l'extrait et la dose 03 est la plus effective.

Ces résultats obtenus sont en accord avec ceux publiés par **Ben Hsouna et son équipe en 2011** qui ont montré que l'administration de l'extrait aqueux de *Ceratonia siliqua*L (Caroube) a provoqué une augmentation de l'albumine.

Ils rapportent aussi que paramètre Albumine chez les souris traitées par l'extrait hydroalcoolique des feuilles de *Ceratonia siliqua*L avait enregistré des valeurs plus élevées que le lot témoin positif.

Cela indique que la stimulation de la synthèse de l'Albumine a été avancée comme un mécanisme contributif hépatoprotecteur qui accélère le processus de régénération et la production des cellules hépatiques.

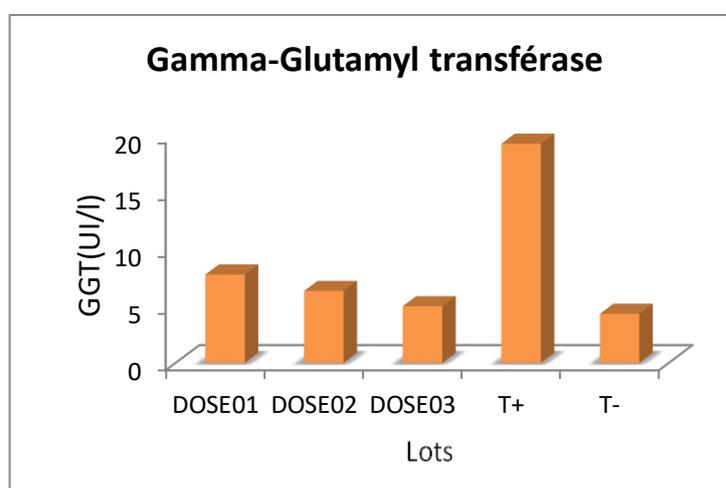
**Lan et ses collaborateurs en 2011** ont montré aussi que l'augmentation du taux d'albumine dans le sérum vers la valeur normale indique une activité hépatoprotectrice, tandis que la diminution du taux d'albumine indique la mort des cellule hepatiche.

➤ **Gamma-Glutamyl transférase(GGT)**

Les résultats obtenus concernant les variations de la Gamma-Glutamyl transférase chez les rats sont illustrés dans la **figure 44** et le **tableau 14**.

**Tableau 14:** Variation de la GGT.

	DOSE01	DOSE02	DOSE03	T+	T-
<b>GGT</b>	7.80 ± 0.28	6.35 ± 0.92	5 ± 1.00	19.3 ± 0.02	4.33 ± 0.01



**Figure44:** Variation de la GGT.

Dans la présente étude, La teneur de la Gamma Glutalyl Transferase présenté par le témoin négatif (qui ont reçus de l'eau distillée le long de la période d'expérimentation) est d'ordre de  $4.33 \pm 0.01$  UI/l. Par contre le lot témoin positif (traité par CCL<sub>4</sub> chaque 3 jours) présente une teneur très élevée en Bilirubine totale par rapport aux autres lots.

Pour les lots traités par l'extrait des feuilles de *Ceratonia siliqua* à la dose de 200, 300, 400mg/kg respectivement avec une administration du CCL<sub>4</sub> chaque 3 jours, la teneur la plus basse en GGT est présentée par la dose 3 qui est égale à  $5 \pm 1.00$  UI/l, suivie par la dose 2 avec un taux de  $6.35 \pm 0.92$  UI/l, et finalement la dose 1 avec  $7.80 \pm 0.28$  UI/l. En comparant l'effet de l'extrait avec le témoin positif, il est clair que les doses de l'extrait ont un effet positif sur ce paramètre.

A partir de ces résultats, on peut conclure que l'extrait hydroalcoolique des feuilles de *Ceratonia siliqua* induit une diminution du taux de la Gamma Glutamyl Transferase dans le

sérum des souris et la dose 03 présente l'effet le plus considérable et donc on peut supposer que c'est la dose effective.

Ces résultats obtenus sont en accord avec ceux publiés par **Ben Hsouna et son équipe en 2011** qui montre que le paramètre Gamma Glutamyl Transferase chez les souris traités avec l'extrait de *Ceratonia siliqua*L avait des valeurs plus faibles que chez les témoins positifs (T+) traités avec CCl<sub>4</sub>.

Cela indique que l'extrait de *Ceratonia siliqua* L à diminué les dommages cellulaires et tissulaires provoqués par le CCl<sub>4</sub> car la GGT est une enzyme liée à la membrane et ces des indicateurs bien connus dans les dommages cellulaires et tissulaires par des substances toxiques.

Une étude antérieure a révélé que le enzyme Gamma Glutamyl Transferase s'échapperaient alors de l'hépatocytes gonflés et nécrotiques (a cause du CCl<sub>4</sub>) dans la circulation sanguine et des niveaux évidemment élevés sont obtenus, c'est-à-dire associés à la nécrose centrolobulaire massive, à la dégénérescence et à l'infiltration cellulaire du foie.

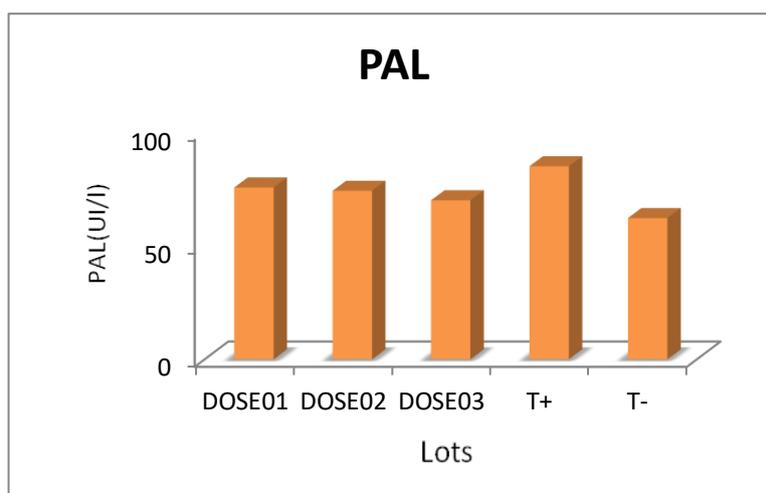
Il a été démontré que certaines plantes diminuent les effets hépatotoxiques du CCl<sub>4</sub> grâce à leurs activités antioxydantes (**Fadhel et Amran ,2002**), et comme notre plante *Ceratonia siliqua* L est douée d'une activité antioxydante très importante et considérable mentionnée dans l'étude de **Custodio et son équipe, (2011)** et évaluée par plusieurs tests antioxydants. On peut supposer que l'administration de l'extrait a protégé le foie contre le CCl<sub>4</sub>.

### ➤ Phosphatase alcaline

Les résultats obtenus concernant les variations de la Phosphatase alcaline chez les rats sont illustrés dans la **figure 45** et le **tableau 15**.

**Tableau 15:** Variation de l'ALP.

	DOSE01	DOSE02	DOSE03	T+	T-
<b>PAL</b>	75,63 ± 0.25	74,18 ± 0.90	70 ± 0.71	85 ± 1.00	62,17 ± 2.31



**Figure45:** Variation de l'ALP.

Dans la présente étude, le taux le plus bas est enregistré par le témoin négatif avec une valeur estimée à  $62,17 \pm 2.31$  UI/L, tandis que le lot témoin positif présente la teneur la plus élevée avec une valeur estimée à  $85 \pm 1.00$  (UI/L).

Par contre, chez les lots traités par les doses 01, 02 et 03 (200, 300, 400mg/kg respectivement) une diminution de la teneur de PAL a été enregistrée. Cette dernière est considérablement importante chez le lot traité par la dose 3 qui a marqué une teneur de  $70 \pm 0.71$  UI/L proche à celle enregistré par le témoin négatif  $62,17 \pm 2.31$  UI/L.

A partir des résultats obtenus, on peut déduire l'impact positif du traitement par l'extrait des feuilles de *Ceratonia siliqua* Len diminuant le taux de l'enzyme hépatique PAL.

En concluant que la présence de l'extrait hydro alcoolique de *C.siliqua* L a induit une diminution de la phosphatase alcaline dans le sérum.

Nos résultats sont conformes à ceux rapporté par **Pradeep et son équipe en 2010** que les lésions hépatiques suivies d'une exposition au  $CCl_4$  sont bien établies par le taux élevés d'enzymes marqueurs hépatiques sériques indiquant la fuite cellulaire et perte de l'intégrité fonctionnelle de l'architecture de la membrane hépatique. Niveaux élevés d'ALP, les activités sont des indicateurs sensibles de lésions des cellules hépatiques et sont les plus utiles pour reconnaître les maladies hépatiques.

De même, **Ajiboye et son équipe en 2016** ont montré que l'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.

D'autre étude de **Attia et ses collaborateurs en 2014** ont montré que l'administration des fibres des gousses de la caroube a induit une diminution significative de l'activité enzymatique de PAL, ce qui conforme avec nos résultats dont l'administration orale (per os) de l'extrait des feuilles de la plante *C.siliqua* a induit une diminution de l'activité enzymatique de la phosphatase alcaline, ce qui dénote que cette plante à un effet positif sur cette enzyme.

*Conclusion.*

## Conclusion

---

Les plantes médicinales restent encore le premier réservoir de nouveaux médicaments. Elles sont considérées comme source de matière première essentielle pour la découverte de nouvelles molécules nécessaires à la mise au point de futurs composés pharmacologiques.

*Ceratonia siliqua L* est une plante méditerranéenne typique, principalement utilisée dans l'alimentation et la médecine traditionnelle et phytothérapie grâce à ses caractéristiques thérapeutiques, anti inflammatoires et antibactérienne.

A cause de la présence des flavonoïdes dans toutes ses parties, le caroube peut présenter une éventuelle activité hépatoprotectrice.

Le présent travail s'inscrit dans le cadre d'une évaluation *in vivo* sur des souris blancs adultes male de souche *Wistar albinos*, dans le but de déterminer l'activité hépatoprotectrice de cette plante en testant l'extrait hydroalcoolique obtenu à partir des feuilles de *Ceratonia siliqua L* avec doses différentes 200mg/kg, 300mg/kg et 400mg/kg.

En 1er lieu, le protocole d'extraction utilisé liquide-solide et liquide-liquide des feuilles de *Ceratonia siliqua L* a permis d'obtenir un extrait brut hydro-alcoolique. Ce dernier a été utilisé pendant les différentes parties expérimentales *in vivo* de cette étude.

En 2ème lieu, une partie pratique *in vivo* était réalisée sur une période de 15 jours. On a pu conclure que le régime par l'extrait qui est riche en flavonoïdes conduit a amélioré les fonctions hépatiques, et aussi que le traitement par CCL4 conduit à l'installation des anomalies métaboliques au niveau du foie (troubles hépatiques).

Les résultats obtenus de l'évolution du poids corporel menés chez les lots traités par les doses 200, 300, et 400mg/kg indiquent que l'extrait de *Ceratonia siliquaL* a prévenue la perte pondérale.

De même, 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, PAL, Bilirubine totale, Gamma-Glutamyl transférase, et il a augmenté le taux de l'albuminémie dans le sérum des lots traités avec les trois doses.

A la lumière de cette étude, nous avons constaté que les feuilles de caroube semblent être bénéfiques pour la santé humaine. Son intégration dans l'alimentation peut participer à améliorer l'effet hépatoprotecteur et réduire les complications à long terme, et avec cela nous

## Conclusion

---

avons contribué a la confirmation d'idée répandue que «tout ce qui est naturel est inoffensif »,  
mais avec consommation contrôlée.

# *Resumé*

# Résumé

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

L'objet de ce travail repose sur l'évaluation *in vivo* de l'activité hépatoprotectrice de l'extrait hydro-alcoolique des feuilles de la plante *Ceratonia siliqua L* sur des souris blancs adultes mâle de souche *Wistar albinos*.

Le traitement par l'extrait hydro alcoolique des feuilles de caroube était fait par voie orale avec les doses 200mg/kg, 300mg/kg et 400 mg/kg de poids corporel pendant 15 jours.

Les résultats d'analyse obtenus de cette étude permettent de vérifier les caractéristiques pharmacologiques médicales de *Ceratonia siliqua L.* principalement l'effet hépatoprotecteur, dont ils révèlent que l'administration du CCl<sub>4</sub> provoquent une hépatotoxicité signalée par de nombreuses perturbations métaboliques et la dysfonction hépatique.

Notant que le traitement par l'extrait des feuilles de *Ceratonia siliqua L.* a provoqué une diminution des paramètres biochimiques l'ALAT, l'ASAT, le PAL, la Bilirubine total, Gamma- Glutamyl transférase, et une augmentation de la l'albuminémie.

Finalement, on peut conclure que l'extrait hydro alcoolique des feuilles de *Ceratonia siliqua L.* est doué d'un effet hépatoprotecteur contre la toxicité provoquée par le CCl<sub>4</sub>, ce qui permet de limiter le développement des différents maladies hépatiques et ses complications.

## Mots clés :

*Ceratonia siliqua L.*, Hépatotoxicité, souris Wistar, paramètres biochimiques, CCl<sub>4</sub>.

# Abstract

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

The purpose of this work is based on the *in vivo* evaluation of the hepato protective activity of the hydro alcoholic extract of the leaves of the plant *Ceratonia siliqua L.* on adult white male mice of *Wistar albino* strain.

The treatment with the hydroalcoholic extract of carob leaves was done orally with the doses 200mg/kg, 300mg/kg and 400 mg/kg of body weight for 15 days.

The analytical results obtained from this study allow to verify the medical pharmacological characteristics of *Ceratonia siliqua L.* mainly the hepatoprotective effect, of which they reveal that the administration of  $\text{CCl}_4$  cause hepatotoxicity reported by numerous metabolic disturbances and hepatic dysfunction.

Noting that the treatment with the extract of *Ceratonia siliqua L.* leaves caused a decrease in the biochemical parameters ALAT, ASAT, PAL, total Bilirubin, Gamma- Glutamyl transferase, and an increase in albuminemia.

Finally, it can be concluded that the hydroalcoholic extract of *Ceratonia siliqua L.* leaves has a hepatoprotective effect against the toxicity caused by  $\text{CCl}_4$  , which allows to limit the development of different liver diseases and its complications.

Key words :

*Ceratonia siliqua L.*, Hepatotoxicity, Wistar mice, biochemical parameters,  $\text{CCl}_4$ .

# ملخص

الخروب (*Ceratonia siliqua L.*) هو نبات طبي ينتمي إلى عائلة Fabaceae ، وله تأثيرات علاجية متعددة وأنشطة بيولوجية متنوعة.

يعتمد موضوع هذا العمل على التقييم الحي للنشاط الوقائي للكبد للمستخلص المائي الكحولي لأوراق نبات *Ceratonia siliqua L.* الذي تم حصاده خلال شهر مارس 2022 ، في منطقة الخروب بقسنطينة ، على الذكور البالغين. الفئران البيضاء من سلالة *Wistar Albino*.

تمت المعالجة بالمستخلص المائي الكحولي لأوراق الخروب عن طريق الفم بجرعات 200 مجم / كجم و 300 مجم / كجم و 400 مجم / كجم من وزن الجسم لمدة 15 يومًا.

من خلال نتائج تحليلنا لهذه الدراسة التحقق من الخصائص الدوائية الطبية لـ *Ceratonia siliqua L.* و بشكل خاص التأثير الوقائي للكبد المستخدم في العلاج ، ان اعطاء جرعات من  $CCl_4$  يسبب تسهما كبديا ينجم منه العديد من الاضطرابات الأيضية و الخلل في وظائف الكبد، حيث ان العلاج بمستخلص أوراق *Ceratonia siliqua L.* تسبب في انخفاض في البارامترات البيوكيميائية ALT و AST و PAL وإجمالي البيليروبين و  $\gamma$ -Glutamyl Transferase وزيادة نسبة الألبومينيميا.

أخيرًا ، يمكننا أن نستنتج أن المستخلص المائي الكحولي لأوراق *Ceratonia siliqua L.* له تأثير وقائي للكبد ضد السمية التي تسببها  $CCl_4$ ، مما يجعل من الممكن الحد من تطور أمراض الكبد المختلفة ومضاعفاتها.

الكلمات الدالة:

*Ceratonia siliqua L.*، السمية الكبدية ، فئران *Wistar* ، المعلمات البيوكيميائية  $CCl_4$ .

*Références*

*Bibliographiques*



**Anonyme 01** consulté le 23/03/2022

([Caroube fruits et graines de caroube sur fond blanc. Isoler . image libre de droit par Alex1-3 © #324776848 \(depositphotos.com\)](#))

**Anonyme02** consulté le 05/03/2022

([https://www.deco.fr/sites/default/files/styles/amp\\_1200\\_wide\\_no\\_upscale/public/2019-11/shutterstock\\_572564539.jpg?itok=JMD0dGX1](https://www.deco.fr/sites/default/files/styles/amp_1200_wide_no_upscale/public/2019-11/shutterstock_572564539.jpg?itok=JMD0dGX1))

**Anonyme03** consulté le 06/03/2022

(<https://thumbs.dreamstime.com/b/branche-de-caroubier-82765329.jpg>)

**Anonyme 04** consulté le 10/03/2022

([https://www6.sophia.inrae.fr/var/internet6\\_national\\_jardin\\_thuret/storage/images/media/images/ceratonia-siliqua\\_6/38386-1-fre-FR/Ceratonia-siliqua\\_6.jpg](https://www6.sophia.inrae.fr/var/internet6_national_jardin_thuret/storage/images/media/images/ceratonia-siliqua_6/38386-1-fre-FR/Ceratonia-siliqua_6.jpg))

**Anonyme 05** consulté le 13/03/2022

(<https://www.alamyimages.fr/photo-image-caroube-caroube-st-johns-pain-ceratonia-siliqua-branche-avec-des-fleurs-femelles-76064019.html>)

**Anonyme 06** consulté le 12/04/2022

(<https://dynamic.cirad.fr/var/dynamic/storage/images/dynamic/agro-ecosystemes/france/fleur-male-ceratonia-siliqua-villefranche-sur-mer/32343-1-fre-FR/fleur-male-ceratonia-siliqua-villefranche-sur-mer.jpg>)

**Anonyme 7** consulté le 08/05/2022

(<https://media.ooreka.fr/public/image/plant/356/furtherImage/8ohauo7s1t8o4gkgokgs8gck0-source-10269378.jpg>) + (<https://p0.pikist.com/photos/134/179/black-carob-ceratonia-siliqua-tree-fruit.jpg>)

**Anonyme08** consulté le 7/05/2022

[https://www.mnhn.fr/system/files/styles/21\\_10\\_veryhigh/private/thumbnails/image/sc0703-modifier\\_0.jpg?itok=iN7sL5Uu](https://www.mnhn.fr/system/files/styles/21_10_veryhigh/private/thumbnails/image/sc0703-modifier_0.jpg?itok=iN7sL5Uu)

**Anonyme09** consulté le 12/05/2022

<https://monhepatogastro.net/anatomie-du-foie/>

**Anonyme10** consulté le 17/05/2022

<https://www.arcagy.org/infocancer/localisations/appareil-digestif/cancers-du-foie/maladie/anatomie-physiologie.html/>

**A.N.R.H. (2004)**, L'atlas pratique de l'Algérie, Edition populaire de l'armée (EPA), pp. 116.

**Aafi A. (1996)**. Note technique sur le caroubier (*Ceratonia siliqua*L.). Centre National de la Recherche Forestière, Rabat. Maroc. pp10.

**Ait Chitt, A., Belmir, H., Lazrak, A., 2007**. Production des plants sélectionnés et greffés du caroubier. Transfert de technologie en Agriculture. Bulletin mensuel d'information et de liaison du PNTTA MAPM/DERD 153, 1–4.

**Alan L., Miller N.D. (1996)**. Antioxydant flavonoïdes, fonction et utilisation clinique. Alternative Medicine, Review. 1(2), pp: 4-10.

**Albanell, E., (1990)**. Caracterización morfológica, composición química y valor nutritivo de distintas variedades de garrofa (*Ceratonia siliqua* L.) cultivadas en España. Tesis doctoral. Barcelona. España, pp. 209.

**Algérie Press Services ,2006**.

**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.

**Avallone R, Plessi M., Baraldi M. and Monzani A. 1997**, Determination of Chemical Composition of Carob (*Ceratonia siliqua*): Protein, Fat, Carbohydrates, and Tannins, Journal of food composition and analysis, Vol.10, pp.166–172.

**Ayad, R, (2008)**, Recherche et Détermination structurale des métabolites secondaires de l'espèce : *Zygophyllum cornutum* (*Zygophyllaceae*).Thèse de Magister spécialité chimie organique Université Mentouri de Constantine.

**Ayaz F. A., Torum H., R. H. Glew, Bak Z. D., Chuang L.T., Presley J. M. & Andrews R.2009**. Nutrient Content of Carob Pod (*Ceratonia siliqua* L.) Flour Prepared Commercially and Domestically. Plant Foods Hum Nutr 64, 286–292.



**Badiaga, M.,(2011)**, Etude ethnobotanique, phytochimique et activités biologiques de *Nauclea Latifolia* Smith une plante médicinale africaine récoltée au Mali, thèse de doctorat, université de Bamako.10 p.

**Barracosa P., Lima M.B., Cravador A. (2008)**. Analysis of genetic diversity in Portuguese *Ceratoniasiliqua*L. cultivars using RAPD and AFLP markers. *Scientia Hort.*118:189-199.

**Barracosa P., Osório J., Cravador A. (2007)**. Evaluation of fruit and seed diversity and characterization of carob (*Ceratoniasiliqua*L.) cultivars in Algarve region. *ScientiaHorticulturae.* 114 : 250-257.

**Batlle, I. &Tous, J. (1997)**. Promoting the conservation and use of underutilized and neglected crops (carob tree, *Ceratoniasiliqua* L.). International Plant GeneticResources Institute (IPGRI), Rome, Italy.

**Baulanger P ;Perlona J ;Isert G ; (1981)**. autre vaux. Biochimie médicale-métabolisme et régulation.

**Bedossa,P .,(1992)**. Aspects morphologiques du foie normal et pathologique. *Path. Biol.* 47(9). page : 879-885.

**Bengoechea, C., Romero, A., Villanueva, A., Moreno, G., Alaiz, M., Milla´ n, F., Guerrero, A., Puppo, M.C.,(2008)**. Composition and structure of carob (*Ceratoniasiliqua* L.) germ proteins. *Food Chemistry* 107, 675–683.

**Benhamou J et Erlanger S. (2008)**.Maladie du foie et des voies biliaires. 5ème édition. Paris : Flammarion médecine science. Page: 220.

**Benhamou JP. (1998)** Hépatologie clinique. Flammarion, Paris. Page: 566-597.

**Benmahioul, B., Kaïd-Harche, M., Dagun, F., (2011)**. Le caroubier, une espèce méditerranéenne à usages multiples. *Forêt méditerranée*, pp. 51–58 t. XXXII n°1.

**Benmahioul, B., Kaïd-Harche, M., Dagun, F., (2011)**. Le caroubier, une espèce méditerranéenne à usages multiples. *Forêt méditerranée*, pp. 51–58 t. XXXII n°1.

**Berrougui, G., (2007).** « Le caroubier (*Ceratonia siliqua* L.), une richesse nationale aux vertus médicinales, Maghreb Canada Express Vol. 5 », N° 9.

**Bhaskar N, Modi V K., Govindaraju K., Radha C., Lalitha R G. (2008):** Utilization of meat industry by-products: Protein hydrolysates from sheep visceral mass, *BioresTechnol* ; ; 98 : 388-394.

**Biner B, Gubbuk H., Karhan M., Aksu M. et Pekmezci M., (2007),** Sugar profiles of the pods of cultivated and wild types of carob bean (*Ceratonia siliqua* L.) in Turkey, *Food Chemistry* N°100, pp.1453-1455.

**Bock, B., (2012).** Base de Données Nomenclaturale de la Flore de France. Tela Botanica. BDNFF v4.02. (<http://www.tela-botanica.org>).

**Boudy P., (1950),** Economie forestière Nord-Africain, Tome II : Monographie et traitement des essences forestières, Ed. Larose, Paris, pp.443-445.

**Bruneton J. (1999).** Pharmacologie-Phytochimie-Plantes médicinales, Tech. et Doc. Ed. Lavoisier (3° Edition), Paris.



**Caja G., (1985).** La Garrofa: Composición, procesado y usos agroindustriales. Jornadas de la Garrofa. LLiria, Valencia – Espagne.

**Calixto, F.S., Canellas, J., (1982).** Components of nutritional interest in carob pods *Ceratonia siliqua*. *Journal of the Science of Food and Agriculture* 33, 1319–1323.

**Cichoż-Lach, H., &Michalak, A. (2014).** Oxidative stress as a crucial factor in liver diseases. *World journal of gastroenterology: WJG*, 20(25), 8082.

**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.

**Crispe, I. N. (2003).** Hepatic T cells and liver tolerance. *Nature Reviews Immunology*, 3(1), 51-62.

**Custódio L., A.L. Escapa, E. Fernandes, A. Fajardo, A. Rosa, F. Albericio, N. Neng, J.M.F. Nogueira, A. Romano, (2011).** Phytochemical profile antioxidant cytotoxic activities of the carob tree (*Ceratonia siliqua* L.) germ flour extracts, *Plant Foods Human Nutrition* 66 78–84.

**Custodio, A. C., Almeida, L. O., Pinto, G. R., Santos, M. J., Almeida, J. R., Clara, C. A., ... & Casartelli, C. (2011).** Analysis of the polymorphisms XRCC1Arg194Trp and XRCC1Arg399Gln in gliomas. *Genet Mol Res*, 10(2), 1120-1129.

**Cyril .T, (2001),** étude des métabolismes primaires et secondaires de racines transformées de *Catharanthus Roseusen*, vue du développement d'un modèle cinétique, université de Montréal. 28p.



**De Andrade, K. Q., Moura, F. A., Dos Santos, J. M., De Araújo, O. R. P., de Farias Santos, J. C., & Goulart, M. O. F. (2015).** Oxidative stress and inflammation in hepatic diseases: therapeutic possibilities of N-acetylcysteine. *International journal of molecular sciences*, 16(12), 30269-30308.

**DGRF, (2006).** Vitalité des peuplements de chênes- liège et chênes verts : Situation actuelle, état des connaissances et actions à entreprendre. Actes du colloque en Portugal «Association international forets Méditerranéennes». 6 p.



**El Batal H., Hasib A., Ouatmane A., Boulli A., Dehbi F., Jaouad A. (2013).** Yield and composition of carob bean gum produced from different Moroccan populations of carob (*Ceratonia siliqua* L.). *J. Mater. Environ. Sci.* 4 (2): 309-314.

**El Hajaji H., Lachkar N., Alaoui K., Cherrab Y., Farah A. Ennabili A., El Bali B., Lachkar M. (2011).** Antioxidant activity, phytochemical screening, and total phenolic content of extracts from three genders of carob growing in Morocco. *Arab. J. of Chem.* 4: 321 – 324.

**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 troiscatégories de *Ceratoniasiliqua* L.(Comparative study of the mineral composition of the constituents of three varieties of *Ceratoniasiliqua* L.). *J. Mater. Environ. Sci*, 4(2), 165-170.

**Elkolli Meriem, (2016/2017)** COURS : STRUCTURE ET ACTIVITES DES SUBSTANCES NATURELLES : PRINCIPES ET APPLICATIONS, Université Ferhat Abbas de Sétif.

**Estrada C., Vázquez M., Melis B. &Vadell J., (2006).** Fruticultura de secano. El Algarrobo. In: Labrador. J, Porcuna. J.L & Bello. A (Cords), Manual de agricultura y ganaderíaecológica. Eumedia. España, pp. 186-195.



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

**Fadhel, Z. A., &Amran, S. (2002).** Effects of black tea extract on carbon tetrachloride-induced lipid peroxidation in liver, kidneys, and testes of rats. *Phytotherapy Research*, 16(S1), 28-32.

**FAOSTAT (2010).** [www.fao.org](http://www.fao.org).

**Feillet, P., and Roulland, T. M. (1998).** Caroubin: A gluten-like protein isolate from carob bean germ. *Cereal Chemistry*, 75, 488-492.

**Ferguson, I.K., (1980).** The pollen morphology of *Ceratonia* (Leguminosae: Caesalpinioideae). *Kew Bull.* 35 : 273-277.



**Ganong W F; Barrett K E; Barman S M; Boitano S; Brooks H. (2012).** *Physiologiemédicale* .3ème Edition. Page: 479-487.

**Gharnit N., El Mtili N., Ennabili A., Sayah F. (2006).** Importance socioéconomique du caroubier (*Ceratonia siliqua* L.) dans la Province de Chef Chaouen (nord-ouest du Maroc). *Rev. Tela Botanica*.4.02 (33): 41-48.

**Gonçalves, S., Correia, P.J., Martins-Loução, M.A. & Romano, A., (2005).** A new medium formulation for in vitro rooting of carob tree based on leaf macronutrients concentrations. *Biologiaplantarum* 49: 277-280.

**Goodman B.A., Severino J. F., Pirker K. F. (2012).** Réactions of green and black teas with Cu (II). *Food and Function*. 3(4): 399-409.

**Goycoola F.M., Morris E.R. & Gidley M.J., (1995).** Viscosity of galactomannans at alkaline and neutral pH: evidence of “hyperentanglement” in solution. *Carbohydr. Polym.*, 27, 69-71.

**Gruendel S, Garcia AL, Otto B, Mueller C, Steiniger J, Weickert MO, Speth M, Katz N, Koebnick C. (2006).**Carob pulp preparation rich in insoluble dietary fiber and polyphenols enhances lipid oxidation and lowers postprandial acylated ghrelin in humans.1. *J Nutr.* Jun;136(6):1533-8.

**Gu X; Manautou J.E. (2013).** Molecular mechanisms underlying chemical liver injury/*Expert Rev Mol Med.*; 14: e4. Doi: 10.1017/S1462399411002110.

**Gunawan B; Kaplowitz N. (2004).** Clinical Perspectives on Xenobiotic-Induced Hepatotoxicity/*Drug Metabolism Reviews* Vol. 36, No. 2, pp. 301–312,. DOI: 10.1081/DMR-120034148.



**Haidar M.J., Al-Taie T.S. (2009).** Treatment of candidiasis by *Ceratonia Siliqua*. *Tikrit Medical Journal*; 15(2), pp: 181-186.

**Hariri A., Ouis N., Sahnouni F, Djilali B.,(2009).** Mise en œuvre la fermentation de certains ferments lactiques dans milieu a base des extraits de caroube . *Rev. Microbiol. Ind .San et Environ* . 37-55.

**Hemmings, H.C ; Egan, T.D. (2013).** Pharmacology and Physiology for Anesthesia : Foundations and Clinical Application : Expert consult-online and print ,Elsevier Health Sciences, page:476.

**Higleyman , L et franciscus A. (2004).** Introduction au foie. HCSP publications version Page: 145-148.

**Hillcoat D, Lewis G, Verdcourt B. (1980).** A new species of *Ceratonia* (Leguminosae–Caesalpinioideae) from Arabia and the Somali Republic. *Kew Bulletin* 35: 261–271.

**Hirsch, A.M., Lum, M.R. &Downie, J.A., (2001).** What makes the rhizobial-legume symbiosis so special? *Plant Physiol.* 127: 1484-1492.

**Horn F; Lindenmeier G; Grillhösl C; Moc I; Bergchold S (2003).** Biochimie Humaine. Médecine-Sciences Flammarion..

**Hostettler M, Steffen R, Tschopp A. (1995).** Efficacy and tolerance of insoluble carob fraction in the treatment of travellers' diarrhoea.1. *J Diarrhoeal Dis Res.* Sep;13(3):155-8.

**Hsouna, A. B., Saoudi, M., Trigui, M., Jamoussi, K., Boudawara, T., Jaoua, S., & El Feki, A. (2011).** Characterization of bioactive compounds and ameliorative effects of *Ceratonia siliqua* leaf extract against CCl<sub>4</sub> induced hepatic oxidative damage and renal failure in rats. *Food and chemical toxicology*, 49(12), 3183-3191.

**Hsu, C. W., Wang, I. T., Lo, C. L., Chiang, M. C., Jang, W. Y., Lin, C. H., & Hou, T. H. (2013, June).** Self-rectifying bipolar TaO<sub>x</sub>/TiO<sub>2</sub> RRAM with superior endurance over 10<sup>12</sup> cycles for 3D high-density storage-class memory. In *2013 Symposium on VLSI Technology* (pp. T166-T167). IEEE.



**Ishibashi, H., Nakamura, M., Komori, A., Migita, K., & Shimoda, S. (2009, September).** Liver architecture, cell function, and disease. In *Seminars in immunopathology* (Vol. 31, No. 3, pp. 399-409). Springer-Verlag.



**Jacquemin, E. (1998).** Sécrétion biliaire. *Médecine thérapeutique/Pédiatrie*, 1(2), 179-85.

**Jadeja R.N; Devkar R.V; Nammi S. (2017).** Oxidative Stress in Liver Diseases: Pathogenesis, Prevention, and Therapeutics/ Oxidative Medicine and Cellular Longevity..

**Jocelyn C.** Gènes, environnement et cancérogenèse. UdS/Faculté de Médecine/EA 4438. 2011.



**Kawamura, Y. (2008).** CAROB BEAN GUM, Chemical and Technical Assessment (CTA).

**Kehrer, J. P., & Klotz, L. O. (2015).** Free radicals and related reactive species as mediators of tissue injury and disease: implications for health. *Critical reviews in toxicology*, 45(9), 765-798.

**Khelifa M., Bahloul A., Kitane S. (2013).** Determination of Chemical Composition of Carob Pod (*Ceratonia Siliqua* L.) and its Morphological Study. *J. Mater. Environ. Sci.* 4(3): 348-353.

**Kietzmann, T. (2017).** Metabolic zonation of the liver: The oxygen gradient revisited. *Redox biology*, 11, 622-630.

**Kobayashi, Y., Suzuki, M., Satsu, H., Arai, S., Hara, Y., Suzuki, K., ... & Shimizu, M. (2000).** Green tea polyphenols inhibit the sodium-dependent glucose transporter of intestinal epithelial cells by a competitive mechanism. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 48(11), 5618-5623.

**Konaté I, Filali-Maltouf A., Berraho B. (2007).** Diversity analysis of Moroccan carob(*Ceratonia siliqua*L.) accessions using phenotypic traits and markers. *Acta Botanica Malacitana*, 32: 79- 90.

**Krishna M; D. M. (2013).**Microscopic Anatomy of the Liver/Clinical Liver Disease, Vol. 2, No. S1.. Doi: 10.1002/cld.147.



**Laghari, A., Memon, S., Nelofar, A., Khan, K, Arfa Y., (2013).** Determination of free phenolic acids and antioxidant activity of methanolic extracts obtained from fruits and leaves of *Chenopodium album*, *Food Chemistry* ,126(4): 1850-1855.

**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).

**Lakkab, I., El Hajaji, H., Lachkar, N., Lefter, R., Ciobica, A., El Bali, B., & Lachkar, M. (2019).** *Ceratonia siliqua* L. seed peels: Phytochemical profile, antioxidant activity, and effect on mood disorders. *Journal of Functional Foods*, 54, 457-465.

**Laouar, A., Klibet, F., Bourogaa, E., Benamara, A., Boumendjel, A., Chefrou, A., & Messarah, M. (2017).** Potential antioxidant properties and hepatoprotective effects of *Juniperus phoenicea* berries against CCl<sub>4</sub> induced hepatic damage in rats. *Asian Pacific journal of tropical medicine*, 10(3), 263-269.

**Larrey D. (2000).** Drug-induced liver diseases/ *Journal of Hepatology* ; 32 (1): 77-88.

**LeCluyse E.L; Witek R.P; Andersen M.E; Powers M.J.(2012).** Organotypic liver culture models: Meeting current challenges in toxicity testing/*Critical Reviews in Toxicology*; 42(6): 501–548..Doi: 10.3109/10408444.2012.682115.

**Lehouel M S., Boulkour N., et Segueni J.P.(2004).** Fillaste The effect against vinblastine, cyclophosphamide and paracetamol toxicity by inhibition of lipid-

peroxydation and increasing liver glutathione concentration, *PathologieBiologie*, 52, pp. 314-322.

**Letkesses H., et Ladraa I. (2017).** Evaluation de l'activité antioxydante et antibactérienne des extraits de *Ceratonia siliqua* L. mémoire de fin d'étude en biochimie moléculaire et santé universitaires des FrèresMentouri Constantine, 115p.

**Lewis, G., et al. (2005).** Ed Legumes on the world. Leg word,133.

**Li S; Tan H.Y; Wang N; Zhang Z.J; Lao L; Wong C.W; Feng Y. (2015).** The Role of Oxidative Stress and Antioxidants in Liver Diseases/ *Int. J. Mol. Sci*,16, 26087–26124;. Doi: 10.3390/ijms161125942.

**Li Y., Wen S., Kota B. P., Peng G., Li G. Q., Yamahara J., Roufogalis B. D.(2005).** Punicagranatum flower extract, a potent  $\alpha$ glucosidase inhibitor, improves postprandial hyperglycemia in Zucker diabetic fatty rats. *Journal of Ethnopharmacology* ; ; 99(2), 239-244.

**Linskens, H., et Scholten, W., (1980).** « The fower of carob ». *Pptug. Acta. Bilo. (A)* XVI (1- 4): pp. 95-102.

**Loeb H., Vandenplas Y., Würsch P., Guesry P., (1989).** Tannin-rich carob pod for the treatment of acute onset diarrhea. *J PediatrGastroenterolNutr* 8, 480-485.



**Maameri Z; Djerrou Z; Halmi S; Djaalab H; Riachi F; Hamdipacha Y. (2015).** Evaluation of Hepatoprotective Effect of Pistacialentiscus L. Fatty Oil in Rats Intoxicated by Carbon Tetrachloride/ *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*; 7(2); 251- 254.

**Mahdad M. Y., Guaour S.B.(2016).** Le caroubier (*CeratoniaSiliqua* L.) dans le NordOuest de l'Algérie, Situation et perspective d'amélioration. Éditions Universitaires européennes. 90 pages.

**Marakis S. (1996).** Carobbean in food and feed: Currentstatus and future potentials- A criticalappraisal. *J. Food Sci. Technol.* 33: 365-383.

**Marc, D. (2012).** Evaluation rétrospective d'un critère prédictif de mortalité après hépatectomie majeure en réanimation. THÈSE pour obtenir le grade de docteur en médecine Université de Lorraine.

**Marfak A. (2003).** Radiolyse gamma des flavonoïdes. Etude de leur réactivité avec les radicaux issus des alcools : formation des diapsides ; thèse de Doctorat. Université de Limoges, pp : 23-25.

**Martins-Loução, M.A. &Rodríguez-Barrueco, C., (1982).** Studies in nitrogenase activity of carob (*Ceratonia siliqua*L.) callus cultures associated with Rhizobium, in Proceedings V International Congress Plant Tissue Culture, Tokyo. pp. 671-672.

**Martins-Loução, M.A., Correia, P., & Pereira, F., (1996).** The role of plant/soil microorganisms interaction in carob development. *In* Proceedings of the III International Carob Symposium. Cabanas. Tavira. Portugal (in press).

**Melgarejo, P., & Salazar, D.M., (2003).** Tratado de fruticultura para zonas áridas y semiáridas. Vol. II. Mundi-Prensa. España, pp. 19-162.

**Mellal,A. (2005).**Application pratique de l'anatomie humaine : Viscères du tronc science biologie. page : 185.

**Missbah, M.E.I., Aujjar, N., Belabed, A., Dessaux, Y. &Filali-Maltouf, A., (1996).** Characterization of rhizobia isolated from carob (*Ceratonia siliqua*L.). *J. App. Bacteriol.* 80: 165-173.

**Molinier A. (2007).**Pathologie médicale et pratique infirmière : Hépatologie , gastro-entérologie, ,nutrition , endocrinologie , urologie- néphrologie , gynécologie , obstétrique pédiatrie néonatale, pédiatrie du nourrisso et du jeune enfant pédopsychiatrie ; wolterskluwerFrance,page :28.

**Multon J.L., (1984).** Additifs et auxiliaires de fabrication dans les industries agroalimentaires. Paris: Lavoisier.



**Ortega N., A. Macià, M.P. Romero, J. Reguant and M.J. Motilva (2011)**, Matrix composition effect on the digestibility of carob flour phenols by an in-vitro digestion model, Food Chemistry Vol. 124, N°1, pp. 65-71.

**Owen R. W., R. Haubner, W. E. Hull, G. Erben, B. Spiegelhalder, H. Bartsch and B. Haber (2003)**, Isolation and structure elucidation of the major individual polyphenols in carob fibre, Food and Chemical Toxicology Vol. 41, N°12, pp. 1727-1738.



**Pan X; Hussain F.N; Iqbal J; Feuerman M.H; Hussain M.M. (2007)**Inhibiting Proteasomal Degradation of Microsomal Triglyceride Transfer Protein Prevents CCl4-induced Steatosis/ The Journal Of Biological Chemistry Vol. 282, pp. 17078–17089.

**Pandit A; Sachdeva T; Bafna P. (2012)**. Drug-Induced Hepatotoxicity: A Review/ Journal of Applied Pharmaceutical Science 02 (05); 233-243. Doi: 10.7324/JAPS.2012.2541.

**Petit M. D. & Pinilla J. M., (1995)**. Production and Purification of a Sugar Pods Syrup from Carob Pods Lebensm.-Wiss. u.-Technol. 28, 145-152.

**Plowright, T. R. (1951)**. The use of carob flour (Arobon) in a controlled series of infant diarrhoea. J. Pediatr., 39, 16.

**Popovici. C. ; Saykova. I. ; Tylkowski. B.(2010)**. Evaluation de l'activité antioxydant des composés phénoliques par la réactivité avec le radical libre DPPH, eRevue de génie industriel, N° 4, pp1313-8871.



**Quezel P. et S. Santa (1963)**, Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales (tome1), Editions du centre national de la recherche scientifique, pp.557.



**R.Benguiar, R.Benaraba, A.Riazi ;(2015)**,Effet de l'extrait de caroube sur la croissance de deux candidats probiotiques : *Lactobacillus fermentum* et *Lactobacillus rhamnosus*. Revue « Nature & Technologie ». B- Sciences Agronomiques et Biologiques, n° 13/ Juin 2015, Pages 22 à 27.

**Rachel.T. (2009)**. Pharmacist, Bpharm, Msc Unité Hospitalière De Recherche Et D'enseignement VIH/Sida Centre Hospitalier De l'Université De Montréal.

**Rahmouni, F., Hamdaoui, L., Badraoui, R., &Rebai, T. (2017)**.Protective effects of *Teucriumpolium* aqueous extract and ascorbic acid on hematological and some biochemical parameters against carbon tetrachloride (CCl4) induced toxicity in rats. *Biomedicine&Pharmacotherapy*, 91, 43-48.

**Rakotonanahary, M, (2012)**, thèse présentée pour l'obtention du titre de docteur en

**Rejeb M. N., Laffray D. and Louguet P. (1991)**, Physiologie du caroubier (*Ceratonia siliqua* L.) en Tunisie, in Physiologie des arbres et arbustes en zones arides et semi-arides, Group d'Etude de l'Arbre, Paris, France, pp. 417-426.

**Rejeb M.N. (1995)**. Le caroubier en Tunisie : Situations et perspectives d'amélioration. Dans : Quel avenir pour l'amélioration des plantes ? Edit. AUPELFUREF. John LibbeyEurotext. Paris. 79-85.

**Rejeb, M.N., (1995)**. Le caroubier en Tunisie : Situations et perspectives d'amélioration. Dans : Quel avenir pour l'amélioration des plantes ? Edit. AUPELFUREF. John LibbeyEurotext. Paris, pp. 79-85.

**Rejeb, M.N., Laffray, D., et Louguet, P., (1991)**. Physiologie du caroubier (*Ceratonia siliqua*L.) en Tunisie. Physiologie des arbres et arbustes en zones arides et semi-arides, Groupe d'Etude de l'Arbre, Paris, France, pp. 417-426.

**Riffel A., Medina L.F., Stefani V., Santos R.C., Bizani B. (2002)**. In vitro antibacterial Activity of a new series of 1, 4- naphtaquinones. Brazillian journal of medical and biological research. 35 (7). Pp: 811-818.

**Roberfroid MB., Coxam V., Delzenne N. (2008).** Aliments fonctionnels. TEC & DOC/ Lavoisier (2e éd.). 79-129.

**Rojas A., Hernandez L., Perrada-Mirrada R., Matg R., (1992).** Screening for antibacterial activity of crude drug extract and pure natural products from Mexican medicinal plants. *Journal of Ethnopharmacology*, 35. pp: 275-283.

**Roukas T., (1993).** Ethanol production from carob pods by *Saccharomyces cerevisiae*, *Food Biotechnology* 7,159–176.

**Roukas T., (1996).** Continuous ethanol production from nonsterilized carob pod extract by immobilized *Saccharomyces cerevisiae* on mineral kissiris using a two-reactor system, *Applied Biochemistry and Biotechnology* 59, 299–307.

**Roukas T., (1998).** Citric acid production from carob pod extract by cell recycle of *Aspergillusniger*, *Food Biotechnology* 12, 91–104.

**Roukas T., (1999).** Citric acid production from carob pod by solid-state fermentation, *Enzyme and Microbial Technology* 24, 54–59.

**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.

**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.

**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.



**Sandolo C., Coviello T., Matricardi P., Alhaique F. (2007).** Characterization of polysaccharide hydrogels for modified drug delivery. *Eur. Biophys. J.* 36 (7) : 693–700.

**Santos M., Rodrigues A, Teixeira J. A., (2005).** Production of dextran and fructose from carob pod extract and cheese whey by *Leuconostocmesenteroides* NRRL B512(f), *Biochemical Engineering Journal* 25, 1–6.

**Sarkhail, P., Rahmanipour, S., Fadyevatan, S., Mohammadirad, A., Dehghan, G., Amin, G., ... & Abdollahi, M. (2007).** Antidiabetic effect of *Phlomis anisodonta*: effects on hepatic cells lipid peroxidation and antioxidant enzymes in experimental diabetes. *Pharmacological Research*, 56(3), 261-266.

**Sbay, H., (2008).** Le caroubier au Maroc, Un arbre d'avenir. CRF Collection Maroc Nature. 50 p.

**Scalbert A., Williamson G. (2000).** Dietary intake and bioavailability of polyphenols. *J. Nutr.*, 130, pp: 2073S-2085S.

**Senoo, H. (2004).** Structure and function of hepatic stellate cells. *Medical Electron Microscopy*, 37(1), 3-15.

**Serairi-Beji, R., Mekki-Zouiten L., Tekaya-Manoubi L., Loueslati M.H., Guemira F., Ben Mansour A., (2000).** Can carob powder be used with oral rehydration solution for the treatment of acute diarrhea? *Med. Top.* 60: 125. *Med. Trop.* 60 (2): 125-8.

**Sfakiotakis, E. M., (1978).** Germination in vitro of carob (*Ceratonia siliqua* L.) pollen. *Z. Pflanzenphysiol.* 89:443-447.

**Sid, B., Verrax, J., & Calderon, P. B. (2013).** Role of oxidative stress in the pathogenesis of alcohol-induced liver disease. *Free radical research*, 47(11), 894-904.

**Sidina M.M., El Hansali M., Wahid N., Ouatmane A., Boulli A., Haddioui A., (2009).** Fruit and seed diversity of domesticated carob (*Ceratonia siliqua* L.) in Morocco. *Scientia Horticulturae* 123:110-116.

**Silanikove N., Serge Landau, Diti Or, Dorit Kababya, Israel Bruckental and Zafrira Nitsan , (2006),** Analytical approach and effects of condensed tannins in carob pods (*Ceratonia siliqua*) on feed intake, digestive and metabolic responses of kids, *Livestock Science*, Vol. 99, N°1, pp. 29-38.

**Skonieczna, M., Hejmo, T., Poterala-Hejmo, A., Cieslar-Pobuda, A., & Buldak, R. J. (2017).** NADPH oxidases: insights into selected functions and mechanisms of action in cancer and stem cells. *Oxidative Medicine and Cellular Longevity*, 2017.

**Suzuki K., Inoue T., Hamajima N. (2011).** Inverse association of serum carotenoids with prevalence of metabolic syndrome among Japanese. *Clin Nutr* ; 30 :369-75.



**Tabart. J. ; Keversa. C. ; Pincemail. J. ; Defraigne. J.O. ; Dommesa. J. (2009).** Comparative antioxidant capacities of phenolic compounds measured by various tests. *Food Chem.*, 113: 1226-1233.

**Talbi, (2015)** Dosages des polyphénols de la plante d'Artemisia Campertise L par chromatographie HPLC. Mise en évidence de l'activité biologique : Chimie moléculaire et biomoléculaire. Thèse de Magister. Université d'Oran Ahmed Benballa, Algérie. 46.

**Thommas D; Boyer Michael, Manns P, Arun J, Zakim Sanyal et boyer's (2012).** *Hepatology: a textbook of liver disease*, 6th edition, p 465-466.

**Thomson, S. (1971).** Analysis of a failed slope. *Canadian geotechnical journal*, 8(4), 596-599.

**Thonda V.S et Shivalinge G.K. (2012).** Hepatotoxicity Mechanisms and its Biomarkers/ 675-682 *International Journal Of Pharmaceutical And Chemical Sciences*.

**Touafek Ouassila , ( 22 / 04 / 2010 ),** ETUDE PHYTOCHIMIQUE DE PLANTES MEDICINALES DU NORD ET DU SUD ALGERIENS , UNIVERSITE MENTOURICONSTANTINE.

**Tous J., (1984).** Cultivo del Algarrobo. Hoja Divulgativa N2: 10. Ministerio de Agricultura. Madrid. 16 p.

**Tucker, S.C., (1992a).** The developmental basis for sexual expression in *Ceratonia siliqua* (Leguminosae: Caesalpinioideae: Cassieae). *Am. J. Bot.* 79: 367-327.

**Tucker, S.C., (1992b).** The role of floral development in studies of legume evolution. *Can. J. Bot.* 70: 692-700.

**Tuñón M.J; García-Mediavilla M.V; Campos S.S; Gallego J.G. (2009).**Potential of Flavonoids as Anti-inflammatory Agents: Modulation of Pro-Inflammatory Gene Expression and Signal Transduction Pathways/ *Current Drug Metabolism* Vol. 10, 256-271.

**Turnbull, L.A., Luis Santamaria L., Martorell, T., Rallo J., Hector, A., (2006).** Seed size variability: from carob to carats. *Biol. Lett.* 2 : 397–400.



**Von Haselberg, C., (1996).** Factors influencing flower and fruit development in carob (*Ceratonia siliqua* L.). ” in *Proceedings of the Third International Carob Symposium*, (Tavira: University of Lisbon). Portugal. p. 11.



**Waltner-Law, M.E., Wang, X.L., Law, B.K., Hall, R.K., Nawano, M., Granner, D.K. (2002):** Epigallocatechingallate, a constituent of green tea, represses hepatic glucose production. *J. Bio. Chem* ; 277(38): 34933-34940.

**Winer, N., (1980).** The potencial of the carob (*Ceratonia siliqua* L). *Int. Tree Crops J.* 1, 15– 26.



**Yamahara J., Roufogalis B. D. (2005):** Punicagranatum flower extract, a potent  $\alpha$ glucosidase inhibitor, improves postprandial hyperglycemia in Zucker diabetic fatty rats. *Journal of Ethnopharmacology* ; ; 99(2), 239-244.

**Yang, B. Y., Zhang, X. Y., Guan, S. W., & Hua, Z. C. (2015).** Protective effect of procyanidin B2 against CCl4-induced acute liver injury in mice. *Molecules*, 20(7), 12250-12265.

**Yang, L., Wang, C. Z., Ye, J. Z., & Li, H. T. (2011).** Hepatoprotective effects of polyphenols from *Ginkgo biloba* L. leaves on CCl<sub>4</sub>-induced hepatotoxicity in rats. *Fitoterapia*, 82(6), 834-840.

**Yousif, A. K., & Alghzawi, H. M. (2000).** Processing and characterization of carob powder. *Food Chemistry*, 69, 283–287.



**Zohary M. (1973),** Geobotanical Foundations of the Middle East, vol. 2, Stuttgart.

**Zunft HJ, Lüder W, Harde A, Haber B, Graubaum HJ, Koebnick C, Grünwald J.(2003).** Carob pulp preparation rich in insoluble fibre lowers total and LDL cholesterol in hypercholesterolemic patients. *Eur J Nutr.* Oct;42(5):235-42.

Année universitaire : 2021-2022

Présenté par : LARABA HAIFA RIHAF  
SOYAD SANA

## Etude *in vivo* de l'activité hépatoprotectrice de l'extrait méthanolique de caroube «*Ceratonia siliqua L.*»

Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en BIOCHIMIE

### resumé

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

L'objet de ce travail repose sur l'évaluation *in vivo* de l'activité hépatoprotectrice de l'extrait hydro-alcoolique des feuilles de la plante *Ceratonia siliqua L* sur des souris blancs adultes mâle de souche *Wistar albinos*.

Le traitement par l'extrait hydro alcoolique des feuilles de caroube était fait par voie orale avec les doses 200mg/kg, 300mg/kg et 400 mg/kg de poids corporel pendant 15 jours.

Les résultats d'analyse obtenus de cette étude permettent de vérifier les caractéristiques pharmacologiques médicales de *Ceratonia siliqua L.* principalement l'effet hépatoprotecteur, dont ils révèlent que l'administration du CCl<sub>4</sub> provoquent une hépatotoxicité signalée par de nombreuses perturbations métaboliques et la dysfonction hépatique.

Notant que le traitement par l'extrait des feuilles de *Ceratonia siliqua L.* a provoqué une diminution des paramètres biochimiques l'ALAT, l'ASAT, le PAL, la Bilirubine total, Gamma- Glutamyl transférase, et une augmentation de la l'albuminémie.

Finalement, on peut conclure que l'extrait hydro alcoolique des feuilles de *Ceratonia siliqua L.* est doué d'un effet hépatoprotecteur contre la toxicité provoquée par le CCl<sub>4</sub>, ce qui permet de limiter le développement des différents maladies hépatiques et ses complications.

**Mots-clefs :** *Ceratonia siliqua L.*, Hépatotoxicité, souris Wistar, paramètres biochimiques.

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

**Encadreur :** Dr. Madi Aïcha (MCB - Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Examineur1:**Dr Mesbah Asma (MCA- Université Frères Mentouri, Constantine 1).

**Examineur2:**Dr. Halmi Sihem (MCB- Université Frères Mentouri, Constantine 1).