

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



Université des Frères Mentouri
Constantine 1



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

Département : Biochimie et Biologie Cellulaire et Moléculaire

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

Thème

**Etude *invivode* l'activité antalgique de l'extrait
méthanolique de caroube « *Ceratonia siliqua L.* »**

Le : 23 / 09 / 2021

Présenté par : SAADOUNI Marwa

Jury d'évaluation :

Président : Dr Maameri Zineb MCA Université des Frères Mentouri Constantine 1

Rapporteur : Dr Madi Aicha MCB Université des Frères Mentouri Constantine 1

Examineur : Dr Beroual Katiba MCA Institut de Science Vétérinaire Constantine 1

Année universitaire

2020 / 2021

Remerciements

Je me remercie Dieu de m'avoir donné le courage et la patience à réaliser ce travail.

La première personne à qui je souhaite adresser mes remerciements, Docteur Madi Aicha, Maître de conférences (B) à l'Université frères Mentouri Constantine 1, et directrice de ma thèse d'avoir acceptée de diriger ce travail.

C'est grâce à leur suggestion et le bon guidage, remarques et critiques que ce travail a pu être effectué.

Je tiens à adresser mes remerciements les plus sincères aux honorables membres du jury, Docteur Maameri Zineb Maître de conférences (A) à l'Université frères Mentouri Constantine 1, et Docteur Beroual Katiba Maître de conférences (A) à l'Institut de Science Vétérinaire Constantine

Un grand remercie à Mr Brerhi El hacene Directeur de l'institut des sciences vétérinaires El Khroub qui nous a ouvert le département, et pour son aide durant toute la période du travail.

Finalement, Merci mille fois à tous ceux qui ont rendu ce travail finalement possible.

(
Merci
du fond du ♥.
)

Dédicaces

Louange à Dieu, le Tout puissant, qui me permis de mener à bien ce
modeste travaille.

C'est avec un très grand honneur que je dédie ce travail à Moi-même, puis
aux personnes les plus chères au monde :

A mes chers parents

Avec toute mes tendresses, merci pour votre soutien et patience avec moi.

A ma plus belle nièce Bouchra Malek.

Mes plus chers frères et chère sœur :

Sadek, Mouhammed Lamine, Abdelouahab et Saad, Halima.

A tous mes belles amies : Nadjoua, Aya, Khaoula, Amina, Amel, Intissar

Votre soutien et amour à moi été inoubliable, merci puisque vous étiez là
pour moi

A tous mes professeures, et tous ceux qui me sont chers

Table des matières

Introduction générale	1
Première partie : Revue Bibliographique	
Chapitre I : Description botanique de la plante <i>Ceratonia siliqua</i> L.	3
1. Dénomination de <i>Ceratonia siliqua</i> L	3
1.1. Genre <i>Ceratonia</i>	3
1.2. Espèce de <i>Ceratonia siliqua</i> L	3
1.3. Classification systématique de <i>Ceratonia siliqua</i> L	3
1.4. Types de Caroubiers	4
2. Origine de <i>Ceratonia siliqua</i> L	5
3. Description botanique de <i>Ceratonia siliqua</i> L	7
4. Variétés	11
5. Utilisation de <i>Ceratonia siliqua</i> L	12
5.1. Utilisation traditionnelle	13
5.2. Utilisation alimentaire	13
5.3. Utilisation pharmacologique	14
5.4. Utilisation cosmétique	14
6. Composition chimique de <i>Ceratonia siliqua</i> L	14
6.1. Métabolites primaires	15
6.2. Métabolites secondaires	16
7. Travaux scientifiques antérieurs sur <i>Ceratonia siliqua</i> L	17
Chapitre II : Métabolites secondaires	19
Introduction	19
I. Composés phénoliques	19
1. Structure chimique	20
2. Classification des composés phénoliques	20
3. Effets biologiques des composés phénoliques	23
4. Biosynthèse des composés phénoliques	24
4.1. Voie d'acide Shikimate	24
4.2. Voie d'acétate/ malonate	24
5. Biosynthèse des flavonoïdes	25
II. Terpenoïdes et stéroïdes	26
1. Terpenoïdes	26
III. Alcaloïdes	27
1. Définition	27
2. Classification des alcaloïdes	27
2.1. Alcaloïdes vrais	27
2.2. Pseudo-alcaloïdes	27
2.3. Proto-alcaloïdes	28

TABLEAU DES ABREVIATIONS

Chapitre III : Activités biologiques de <i>Ceratonia siliqua L</i>	29
Introduction	29
1. Inflammation	29
2. Causes d inflammation	29
3. Types d'inflammation	29
4. Inflammation et douleur	31
4.1 Définition de douleur	32
4.2. Types de douleur	32
5. Anti-inflammatoire	32
5.1. Anti-inflammatoires conventionnel	32
5.2. Anti-inflammatoires traditionnels	34
5.3. Anti inflammatoires d'origine végétal	34
6. Antalgiques	35
6.1. Analgésiques morphiniques	35
6.2. Analgésiques non morphiniques	35
6.3. Antalgiques naturels	35
6.4 Mécanisme d'action substances analgésiques des	35
7. Toxicité	36
Deuxième partie : Matériel et méthodes	
I. Matériel	39
1. Matériel végétal	39
2. Matériel animal	39
II. Méthodes	40
1. Méthode de l'extraction	40
2. Rendement de l'extraction hydroalcoolique	40
3. Toxicité aiguë	42
4. Effets des feuilles de <i>Ceratonia siliqua L</i> sur l'activité antalgique	43
4.1. Test de tail-flick	43
4.2. Test de la plaque chauffante	44
4.3. Test de torsion	46
Troisième partie : Résultats et Discussion	
1. Rendement de l'extraction hydro alcoolique	48
2. Effets biologiques des feuilles de <i>Ceratonia siliqua L</i>	48
3. Evaluation de la Toxicité aiguë	49
4. Evaluation de l'activité antalgique et anti-inflammatoire	51
Conclusion	59
Perspectives	60
Résumé	61
Abstract	62
ملخص	63
Références bibliographiques	64

AINS	Anti-inflammatoire non stéroïdien	
AIS	Anti-inflammatoire stéroïdien	
ALAT	Alanine aminotransférase	
ALP	Phosphatase alcaline	
AST	Aspartate aminotransférase	
cm	Centimètre	
C°	Degré Celsius	
DL50	Dose létale 50	
DSS	Dextran Sodium Sulfate	
g	Gramme	
h	Heur	
HDL	High-densité lipoprotéines	
j	Jour	
Kg	Kilogramme	
LDL	Lipoprotéines de basse densité	
m	Mètre	
Min	Minute	
ml	Millilitre	
mm	Millimètre	
PC	Poids corporel	
T°	Température	

TABLEAU DES FIGURES

Figure 01	Origine et distribution de caroubier dans le monde	6
Figure 02	Distribution du caroubier dans le bassin méditerranéen	6
Figure 03	Distribution du caroubier en Algérie	6
Figure 04	Arbre du caroubier	7
Figure 05	Racines de l'arbre du caroubier	8
Figure 06	Tronc de l'arbre du caroubier	8
Figure 07	Feuilles de l'arbre du caroubier	9
Figure 08	Fleurs (mâles et femelles) de l'arbre du caroubier	10
Figure 09	Fruits de l'arbre du caroubier	10
Figure 10	Grains du caroubier	11
Figure 11	Structures de quelques acides phénoliques	21
Figure 12	Structure générale des flavonoïdes	22
Figure 13	Structure des tanins hydrolysables	22
Figure 14	Structure des tanins condensés	23
Figure 15	Voie de Shikimate	24
Figure 16	Biosynthèse des flavonoïdes	25
Figure 17	Phases de l'inflammation	31
Figure 18	Mécanisme d'action des AIS	33
Figure 19	Mécanisme d'action des AINS	34
Figure 20	Feuilles de caroubes sèches et broyées	39
Figure 21	Rats dans leurs cages	40
Figure 22	Solution matière végétale	40
Figure 23	Ultrason	40
Figure 24	Macération	41
Figure 25	Filtration	41
Figure 26	Evaporation	41
Figure 27	Décantation	41

Figure 28	Récupération de phase aqueuse	41
Figure 29	Séchage	42
Figure 30	Extrait obtenu (Brut)	42
Figure 31	Pesé de l'extrait brut	44
Figure 32	Préparation de l'extrait	44
Figure 33	Gavage gastrique	44
Figure 34	Test tail-flick	44
Figure 35	Test de plaque chauffante	46
Figure 36	Solution d'acide acétique	47
Figure 37	Injection intra-péritonéale	47
Figure 38	Crampe	47

TABLEAU DES TABLEAUX

Tableau 01	Classification systématique de <i>Ceratonia siliqua L</i>	3
Tableau 02	Classification botanique de <i>Ceratonia siliqua L</i>	3
Tableau 03	Classification botanique de <i>Ceratonia siliqua L</i>	12
Tableau 04	Différents composées phénoliques	20
Tableau 05	Moyennes du poids corporel des rats	48
Tableau 06	Moyenne du poids corporel des rats pendant la période d'essai de la toxicité	50
Tableau 07	Moyennes de temps de réaction de test tailflick	52
Tableau 08	Moyennes de temps de réaction de test plaque chauffante	54
Tableau 09	Moyennes de temps de réaction de test de torsion	56

Introduction

Notre époque est profondément marquée par la recherche d'une vie plus saine, d'un retour à la nature les gens ont fiés sur les plantes médicinales.

Une plante médicinale est un végétal doué d'un effet thérapeutique sur l'organisme sans être toxique à dose normale comme un antioxydant, antibactérienne, anti-inflammatoire, par des molécules et composés actifs, (polyphénols, les flavonoïdes, les alcaloïdes).

Des plantes efficaces dans le modèle pharmacologique et d'autre part seraient dépourvues de toxicités à certaines doses, Les consommateurs croient souvent que naturel est le synonyme d'inoffensif. Or une plante peut à la fois être utile et toxique. C'est une question de dose : "Potion et poison ont la même racine latine"(Merabti *et al.*, 2015).

Dans ce contexte, une plante médicinale sous le nom de *Ceratonia siliqua* Làétait choisie, et qui attire l'attention en raison de son importance thérapeutique, économique, et sa composition bioactive riche.

Le caroubier (*Ceratonia siliqua* L) est un arbre appartenant à la famille des Fabacées. Originaire du Moyen-Orient, il se caractérise par une importance écologique, industrielle et ornementale. Cette fabacée est connue par ses vertus médicinales et thérapeutiques, très intéressantes vu les activités pharmacologiques des composés phytochimiques présents dans les extraits biologiques de la plante (Kadri *et al.*, 2014).

En Algérie, la caroube suscite beaucoup d'intérêt de la part des diverses industries, en thérapie et en médecine traditionnelle, pour ses vertus médicinales et ses effets anti-inflammatoire (abdullatif., 2017), antimicrobien, antidiurétique, hypocholestérolémiant et hypoglycémiant (Elaoufi., 2014).

Les plantes médicinales y compris le caroubier ont l'aptitude de synthétisé de nombreux métabolites secondaires. Ces derniers possèdent diverses propriétés biologiques notamment des propriétés antimicrobiennes, et antioxydants (Bounab & Guerroudj., 2014).

L'objectif de notre étude est l'évaluation des activités biologiques *In vivo* principalement la toxicité aigüe et l'activité antalgique évaluée par trois tests différents.

Ce travail a été divisé en deux grandes parties :

La première partie concerne la recherche bibliographique qui comporte trois chapitres :

Généralités sur la plante *Ceratonia siliqua L*, les métabolites secondaires et finalement les activités biologiques de la plante.

La deuxième partie concerne à la partie expérimentale qui comporte un chapitre sur le matériel et les méthodes utilisées lors de ce travail et un autre chapitre qui présente les différents résultats obtenus avec leur discussion et finalement une conclusion générale qui résume l'ensemble du travail réalisé.

Première partie
Revue bibliographique

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

1. Dénomination de *Ceratonia siliqua L.*

Une petite carte identifiant la plante *Ceratonia siliqua L.* :

Nom scientifique : *Ceratonia siliqua L.*

Noms communs : caroubier, carouge, figuier d'Égypte, pain de saint Jean-Baptiste, fève de Pythagore

Nom anglais: carob, locust tree, Saint John's bread

Classification botanique : famille des fabacées (Fabaceae)

Le mot « caroubier » venant de l'arbre al kharroube, connu sous le nom scientifique de *Ceratoniasiliqua L.* qui désigne en grec Keratina (ceratonia) signifiant petite corne et le nom d'espèce siliqua désigne en latin une silique ou gousse.

Il est aussi connu sous le nom de Carouge, pain de saint Jean–baptiste, figuier d'Égypte et en arabe الخروب (**Boublenza et al., 2019**).

1.1. Genre *Ceratonia*

Le genre *Ceratonia* appartient à la famille des légumineuses (Fabacées) et de l'ordre des rosales et de la sous-famille des Césalpiniacées. Il renferme en plus de *Ceratoniasiliqua L.* deux autres espèces :

Ceratoniaoreoathauma qui est natif d'Arabie (Oumane).

Ceratoniasomalensis originaire du nord de la Somalie (**Batte et al., 1997**).

1.2. Espèce de *Ceratonia siliqua L.*

Le nom scientifique du caroubier, *Ceratoniasiliqua L.* dérive du grec Keras (corne) et du latin désignant une silique ou gousse et faisant allusion à la dureté et à la forme du fruit qui ressemble à la corne de bouc (**Batte et al., 1997**).

1.3. Classification systématique de *Ceratonia siliqua L.*

L'espèce *Ceratonia siliqua L.* a été classée dans la famille des Fabacées, sa classification systématique et botanique a été faite selon :

a. (Quezel & Santa., 1962)

Tableau 01 : Classification systématique de *Ceratonia siliqua L* selon (Quezel et Santa., 1962)

Règne	Plante
Sous –règne	Tracheobionta (plante vasculaire)
Embranchement	Spermaphytes
Sous-embranchement	Magnoliophyta (Angiosperme)
Classe	Magnoliopsida
Sous-classe	Rosidae
Ordre	Fabales
Famille	Caesalpiniaceas
Sous –famille	Caesalpinioideas
Genre	Ceratonia.
Genre espèce	<i>Ceratonia siliqua L.</i>

b. Lewis et son équipe en 2005.

Tableau 02 : Classification botanique de *Ceratonia siliqua L* selon (Lewis *et al.*, 2005)

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

1.4. Types de Caroubiers

On distingue deux types de caroube

- **Sauvage** : est connu pour sa grande production de graines et sa faible teneur en pulpe et non charnue.

- **Cultivé** : produit généralement des proportions relativement moins importantes en graines que ceux de type sauvage (Marakis *et al.*, 1988 ; Di Lorenzo., 1991).

2. Origine de *Ceratonia siliqua* L

Selon les études de (schweinfurth G., 1894), il a insinué qu'il est originaire du Sud de l'Arabie (Yémen). Cependant (Zoharyen., 1973), a considéré le caroubier comme originaire de la flore d'Indo Malaisie.

D'autres auteurs, comme (Vavilov., 1951), et (De candolle., 1983), ont rapporté qu'il serait natif de la région méditerranéenne (Turquie et Syrie). Le caroubier était connu dans le proche orient et les îles de la Méditerranée (Benmahioul *et al.*, 2011).

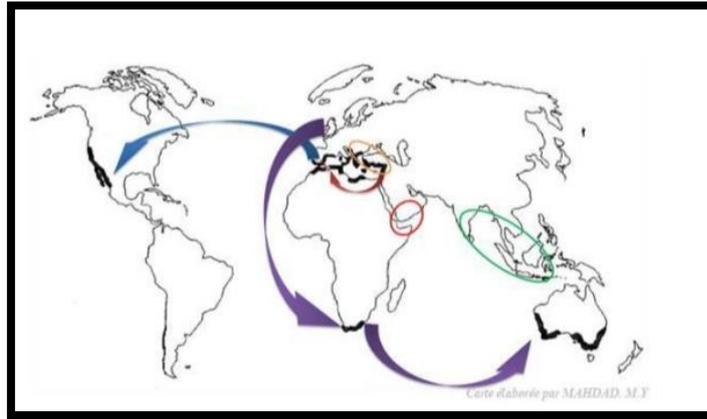
D'après (Mitrakos., 1981), la culture et l'utilisation du caroubier est centrée dans l'extrême Est de la Cuenca de la Méditerranée, en particulier en Syrie ou dans les montagnes de la Palestine.

2.1. Distribution géographique de *Ceratonia siliqua* L

Le caroubier s'étend à l'état sauvage en Turquie, Chypre, Syrie, Liban, Palestine, Sud de Jordanie, Egypte, Arabie, Tunisie et Libye avant d'atteindre l'Ouest de la méditerranéen (Hillcoat *et al.*, 1980).

Il a été disséminé par les grecs en Grèce et en Italie et par les arabes le long de La côte Nord de l'Afrique, au Sud et à l'Est de l'Espagne. Dès lors, il a été diffusé au Sud du Portugal et au Sud-est de France.

Le caroubier en Algérie comme dans plusieurs pays méditerranéens croît dans les conditions naturelles à l'état sauvage sous des bioclimats de type subhumide, semi-aride et aride. Il est Généralement en association avec l'olivier, amandiers et lentisques généralement considérés comme des plantes utiles (Boublenza *et al.*, 2019).



distribution
monde.

Figure 01 : Origine et
de caroubier dans le

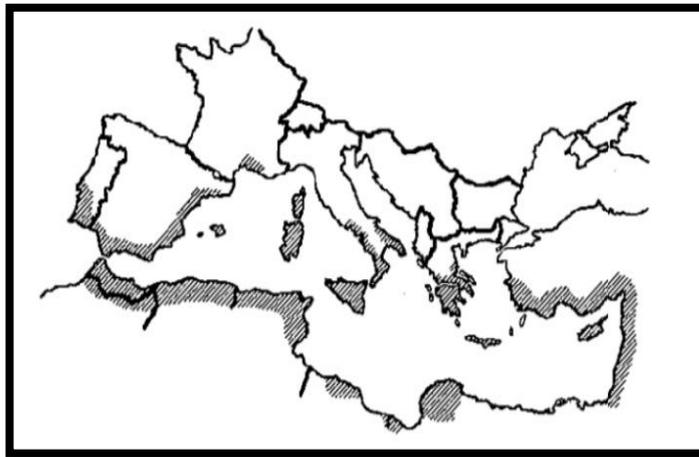


Figure 02 : Distribution du caroubier dans le bassin méditerranéen
(Albanell., 1990).



Figure 03 : Distribution du caroubier en Algérie suivant les domaines bioclimatiques
(A.N.R.H., 2004).

3. Description botanique de *Ceratonia siliqua L*

Le caroubier est un arbre ou arbuste sclérophylle, persistant et très dense, qui peut atteindre 7 à 20 m de hauteur, voir 15 à 20 m en orient et enregistrer une circonférence au niveau de la base du tronc de 2 à 3 m , c'est un arbre xérophile avec une longévité importante dépassant les 200 ans (**Rejeb et al., 1991**).

Il présente de puissantes racines qui pénètrent dans le sol à une profondeur de 18 mètres ou plus. Sa croissance est très lente, en particulier au début de son existence. Il peut Emettre des rejets de souche avec vigueur et se caractérise par des branches solides et robustes (**Ait Chitt et al., 2007**).

L'arbre est dioïque, parfois hermaphrodite et rarement monoïque (**Linskens & Scholten., 1980 ; Battle et al., 1988**).

Il peut atteindre une quinzaine de mètres d'hauteur. Il possède une cime très étalée et arrondie (**Battle et al., 1997**).

Le tronc est épais, très crevassé, tortueux comme l'olivier, car le caroubier pousse aussi lentement et vit longtemps, jusqu'à 500 ans avec un tronc dont la base peut atteindre 2 à 3 mètres de circonférence (**Biner et al., 2007, Benmahioul et al., 2011**).



Figure 04 : Arbre du caroubier.

3.1. Racines

Les racines du caroubier peuvent atteindre 18m de profondeur (**Benmahioul et al., 2011**).

La structure des racines et la composition des exsudats racinaires changent durant le développement de la plante ainsi qu'en fonction de conditions environnementales telles que la disponibilité de l'eau et la température (**Chaintreuil *et al.*, 2000**).



Figure 05 : Racines de l'arbre du caroubier.

3.2. Tronc

Le tronc de cet arbre peut atteindre 2 à 3 mètres de circonférence ; le caroubier doit se développer et se maintenir sur un seul tronc, il faut surtout éviter que des branches démarrent des portes greffes au détriment de la variété (**Ait chitt *et al.*, 2007**).

Le diamètre moyen est de 50cm en fonction de l'âge de l'arbre (**Albanell., 1990**). L'écorce est rugueuse à la base de couleur grise à rougeâtre (**Melgarejo et Salazar., 2003**).



Figure 06 : Tronc de l'arbre du caroubier.

3.3. Organes aériens

a. Feuilles

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



Figure 07 : Feuilles de l'arbre du caroubier.

b. Fleurs

Le caroubier est un arbre dioïque, parfois hermaphrodite et rarement monoïque (**Linskens and Scholten., 1980 ; Batlle *et al.*, 1997**).

Les fleurs groupées en grappes latérales sont de couleur pourpre et parfois rougeâtre.

Les floraisons femelles apparaissent à partir de juillet, tandis que les fleurs mâles apparaissent d'août à septembre (**Benmahioul *et al.*, 2011**).



Figure 08 : fleurs (mâles et femelles) de l'arbre du caroubier.

c. Fruits

Les caroubes sont les fruits du caroubier, elles sont réunies en grappes simples, grande taille avec une longueur de 10 à 30 cm. Une largeur de 1.5 à 3.5 cm et une épaisseur de 1 à 2.5 cm, le poids est de 15 à 40 g. Le fruit est indéhiscent, brun foncé à noir à maturité, aplati, allongé ou courbé, séparé à l'intérieur par des cloisons pulpeuses et renferme des 5 à 16 graines brunes (Ait Chitt *et al.*, 2007).



Figure 09 : Fruits de l'arbre du caroubier.

d. Graines

Les graines de caroube ont une couleur qui dépend de la variété, peut être brunes ou rougeâtre, de forme ovoïde, rigides (Sébastien Gillet., 2018).

Elles sont constituées de trois éléments : les téguments, la radicule, l'endosperme (Sébastien Gillet., 2018), dont la longueur et la largeur sont respectivement de 8 à 10 mm et de 7 à 8 mm (Batlle *et al.*, 1997).



Figure 10 : Grains du caroubier.

e. Ecorce

Ceratonia siliqua L possède une écorce lisse et grise lorsque la plante est jeune ; brune et rugueuse à l'âge adulte. Son bois est blanc-jaunâtre lorsqu'il est jeune et devient rose veiné puis rouge foncé et dur en vieillissant (Ait Chitt *et al.*, 2007).

4. Variétés

Le caroubier existe sous forme de plus de 80 clones, soit a pu sélectionner sept entre eux (Tableau3), qui sont ensuite exposés au Centre Citrus Research de l'Université de Californie pour la conservation.

Tableau03 : variétés de l'arbre du caroubier (Battel I *et al.*, 1997).

Variété	Propriétés
Amele (ancienne variété commerciale de l'Italie)	Gousses de couleur marron clair, droites ou légèrement incurvées (14-16 cm) de long et (2-2.5 cm) de large ; teneur en sucre de 53,8%. Bonne saveur.
Casuda (cultivar très ancien de l'Espagne)	Gousses de couleur brune, la plupart du temps sec ; (12 cm) de long ; (1,5 cm) de large, le sucre est de 51,7%.
Arbre de la rue Clifford	Gousse brun clair, légèrement incurvée, (13 cm) de long, (2 cm) de large ; teneur en sucre est de 52,9%.
Sfax (de Menzel-bouzelfa, Tunisie)	Gousse rouge-brun, droites ou légèrement incurvées ; (15 cm) de long, (2 cm) de large, le sucre est de 56,6%.
Santa Fe-semis (de Santa Fe Springs, en Californie)	Gousse brun clair, légèrement incurvé, souvent tordu, (18-20 cm) de long, (2 cm) de large, le sucre est de 47,5%. Excellente saveur.
Tantillo (de Sicile, Italie)	Gousse brun foncé, la plupart du temps sec ; (13-15 cm) de long (2 cm) de largeur.
Tylliria (de Chypre)	Gousse sombre brun acajou, légèrement incurvée, (15 cm) de long (2-2.5 cm) de large, le sucre de 48,8% . Bonne saveur. La pulpe contient 51% de sucre et les graines 49% de gomme.

5. Utilisation de *Ceratonia siliqua* L

Ceratonia siliqua L à une importance économique, écologique, industrielle intéressante, elle est une source de bon marché d'hydrates de carbone actuellement explorées comme matériaux pour la production de bioéthanol. (Addarah., 2013).

Le bois de *Ceratonia siliqua L* est très utilisé pour la fabrication du charbon, l'écorce et les racines sont employées dans le Tannage (**Addarah., 2013**).

On distingue plusieurs domaines d'utilisation :

5.1. Utilisation traditionnelle

Le fruit du caroube a été largement utilisé classiquement pour le traitement des affections gastro-intestinales telles que la diarrhée (**Rtibi et al., 2017**).

Dans ce contexte, les gousses, l'écorce et les feuilles sont utilisées en médecine populaire comme anti diarrhéique et diurétique et contre les verrues (**Rtibi et al., 2017**).

5.2. Utilisation alimentaire

Les fleurs de l'arbre du caroubier sont utilisées par les apiculteurs pour la production du miel de caroube, alors que les feuilles sont utilisées pour l'alimentation des animaux. L'écorce et les racines sont utilisées en tannerie grâce à leur teneur en tanins. Le bois du caroubier, dur, de couleur rouge, est estimé dans la charbonnerie et la menuiserie (**Hariri et al., 2009**).

On distingue de la caroube deux produits très différents utilisés abondamment par l'industrie alimentaire :

- ✓ La farine
- ✓ La gomme de caroube.

a. Farine

Les gousses contiennent des graines entourées par des pulpes. Réduites en poudre elles donnent une farine. Cette farine est une source importante de sucre utilisée bien avant la canne à sucre et la betterave sucrière et employée depuis longtemps comme nourriture de bétail (**Ait Chitt et al., 2007**).

La farine de caroube est utilisée de nos jours dans l'industrie agro-alimentaire (**Sbay et Abourouh., 2006**) comme additif (code E410) pour les glaces, les pâtisseries, les aliments diététiques (la caroube est dépourvu de gluten). Également comme succédané de cacao (**Berrougui., 2007**).

b. Gomme de caroube

Issue de l'endosperme constitue le 1/3 du poids total de la graine (**Jones., 1953**).

Elle est utilisée dans plusieurs produits commerciaux comme agent stabilisateur, épaississant, agglomérant et gélifiant. Elle est substitut de la pectine, de la gélatine, est aussi utilisée comme stabilisateur alimentaire, agent dispersant, fixateur dans différents domaines (fromage, sauce, mayonnaise, nappages, glaces, les aliments pour les bébés, les produits laitiers fermentés, salades...), (**Jones., 1953**).

5.3. Utilisation pharmacologique

De nombreuses études cliniques ont souligné l'efficacité de la poudre de caroube dans le traitement des diarrhées aiguës infantiles (**Rairi et al., 2000**).

La caroube adsorberait aussi les entérostomies produites par certaines souches bactériennes, comme *Escherichia coli* et staphylocoques (**Ben Hsouna et al., 1986**).

Selon l'étude récente de (**Sanchez et al., 2010**), la caroube est une source de production de bioéthanol.

Selon (**Rejeb., 1995**), la pulpe est recommandée contre la tuberculose pulmonaire et les infections des bronches.

Cette plante possède en thérapeutique un effet hypocholestérolémiant, antiprolifératif, anti diarrhéique et troubles digestifs. (**Berrougui., 2007**).

5.4. Utilisation cosmétique

Ceratonia siliqua L est utilisée en cosmétique (savons, crèmes, dentifrices), pour sa capacité à former une solution très visqueuse à une faible concentration en raison de ses propriétés épaississantes, émulsifiantes et stabilisantes (**Addarah., 2013**).

6. Composition chimique de *Ceratonia siliqua L*

La pulpe et les graines sont les deux principaux constituants de la gousse du caroubier et représentent respectivement 90% et 10% de son poids total. (**Albanell et al., 1991**).

La composition chimique de la pulpe dépend en général, du cultivar, de l'origine et parfois de la période de récolte (**Albanell et al., 1991**).

Selon les travaux d' (**Avallone et al., 1997**) et (**Bengoechea et al., 2008**), la gousse de caroube est riche en hydrates de carbone et en fibres, elle contient une faible quantité de protéines et des

teneurs négligeables en lipides ; quant à la teneur de la caroube en minéraux, elle est appréciable.

La composition chimique de la graine a été évaluée par (**Bouzouita *et al.*, 2007**), qui a démontré que la graine contient une quantité appréciable de lipides.

6.1. Métabolites primaires

Sont des molécules organiques qui se trouvent dans toutes les cellules de l'organisme d'une plante pour y assurer sa survie. Ces composés sont classés en quatre principaux groupes, les glucides, les protéines, les lipides et les acides nucléiques (**Ben khaldi., 2013**).

a. Sucres

Les gousses de caroube sont caractérisées par une teneur élevée en sucres (environ 500 g/kg) (**Petit et Pinilla., 1995**).

Le saccharose est le sucre le plus abondant dans la gousse de caroube (**Gubbuk *et al.*, 2010**), suivi par le glucose et le fructose. Les teneurs des autres sucres (xylose, Maltose) sont plus faibles et la cellulose et l'hémicellulose représente 18%. Cependant, ces proportions varient selon les auteurs (**Karkacier et Artik., 1995 ; Kumazawa *et al.*, 2002 ; Biner., 2007**).

Ces différences au sein de la littérature sont attribuées à de nombreux facteurs tels, l'origine géographique, les conditions climatiques, la diversité entre les variétés, la récolte et le stockage, et les facteurs technologiques tels que l'extraction et les méthodes d'analyse (**Owen *et al.*, 2003 ; Papagiannopoulos *et al.*, 2004**).

b. Acides aminés et protéines

La farine de gousse de caroube broyée contient à peu près 4,45% de protéines : aspartique (acide Aspartique + asparagine, alanine, acide glutamique, acide glutamique + glutamine, leucine et valine) ensemble, représentent 57% de la teneur en acides aminés total des gousses (**Ayaz., 2009**).

La caroubine, protéine insoluble dans l'eau isolée à partir d'embryons de caroube, est un mélange composé d'un grand nombre de protéines polymérisées de taille différente (**Wang *et al.*, 2001 ; Bengoechea *et al.*, 2008**).

(**Wang., 2001 ; Smith *et al.*, 2010**) indiquent que ce système de protéine possède les mêmes propriétés rhéologiques que le gluten, mais la caroubine a une structure plus ordonnée, avec des changements mineurs dans la structure secondaire lorsqu'elle est hydratée.

Il est bien connu quelles protéines de germe de caroube ont une composition bien équilibrée en acides aminés (**Bengoechea et al., 2008**).

c. Lipides

La gousse de la caroube présente une faible proportion en lipides (3%) la pulpe contient uniquement 0,4 à 0,6% de lipides (**Avallone et al., 1997 ; Biner et al., 2007**).

d. Cendres

Selon plusieurs auteurs (**Albanell et al., 1991 ; Bravo et al., 1994 ; Yousif et al., 2000 ; Iipumbu et al., 2008**), la teneur en cendres présentes dans la poudre de Caroube variait entre 2% et 6% selon le type de caroube.

e. Fibres

La fibre de caroube est un des fibres alimentaires ayant la plus forte teneur en poly phénols (**Papagiannopoulos et al., 2004**).

Certains chercheurs ont rapporté la quantité de fibres comme étant les fibres alimentaires totales (**Bravo et al., 1994 ; Iipumbu L., 2008**), tandis que d'autres l'ont qualifiée des hémicelluloses, des celluloses ou simplement des fibres brutes (**FAO., 1991**).

La différence dans la quantité de fibres rapportées dans la poudre de caroube est très probablement due aux différentes méthodes appliquées pour calculer les différentes fractions de fibres (**Iipumbu L., 2008**).

6.2. Métabolites secondaires

a. Polyphénols

Les polyphénols naturels regroupent l'ensemble de substances chimiques comprenant au moins un noyau aromatique, portant un ou plusieurs groupes hydroxyles, ils peuvent aller de molécules simples, comme les acides phénoliques comme l'acide gallique, à des composés hautement polymérisés, comme les tanins (acide tannique) (**Dewick., 1995**). Les polyphénols sont présents dans toutes les plantes mais leur nature et teneur varient largement d'une espèce à l'autre, et donc d'un aliment à l'autre (**Grolier et al., 2001**).

La caroube est une bonne source de polyphénols (16-20%) (**Bamforth., 1999 ; Dewick., 1995**).

b. Composés polyphénoliques

El Hajaji en 2010 a signalé que les feuilles de caroubier contiennent des quantités élevées en composés polyphénoliques

Composition chimique de la pulpe en M.S de la pulpe mature Synthèse bibliographique 17 Les composés phénoliques que contiennent les caroubes sont à l'origine de leur propriété antioxydante (**Hariri et al., 2009**).

(**Kumazawa et al., 2002**) ont montré que cette activité antioxydante du polyphénol brut de la gousse de caroube été plus élevée par rapport aux composés polyphénoliques authentiques.

Des études récentes ont montré que d'autres parties de l'arbre tel que la feuille et l'écorce sont également riches en composés phénoliques (**Whiteley & Klurfeld., 2000**). Il est prouvé actuellement que ces composés offrent des possibilités chimio-préventives intéressantes contre certains cancers, en particulier ceux de la région gastro-intestinale (**El Hajaji et al., 2011**). Plusieurs autres activités biologiques différentes sont attribuées aux composés phénoliques, dont notamment, antioxydant, antimutagène, anti carcinogène, antiproliférative et antioestrogénique(**Messina, M., 1991**). Il a également été prouvé que ces bio métabolites jouent un rôle indéniable dans la protection des plantes vis à vis de différents stress et qu'ils peuvent de ce fait subir des fluctuations très importantes (**Harborne., 1985**).

7. Travaux scientifiques antérieurs sur *Ceratonia siliqua L*

Grace a ces caractéristiques thérapeutiques et pharmacologiques déférents et multiples, *Ceratoniasiliqua L* été un objet pour plusieurs études et travaux de recherche au but dévaluer leur activités biologiques et pharmacologiques.

De ces travaux on site :

En **2016**, **Lachkaret son équipe** réalisent une thèse sous le titre d'**Effet anti-inflammatoire de *Ceratonia siliqua L***, leur action dit que *Ceratonia siliqua L* possède un effet anti-inflammatoire significatif et peut être liées à l'inhibition de médiateurs inflammatoires (sérotonine, l'histamine, prostaglandine et cytokine).

En **2003**, **Zunft et son équipe** réalisent une étude sous titre d'**Effet hypocholestérolémiant** sur la plante, leur action dit que la consommation de fibre de caroube a réduit le taux de cholestérol LDL /HDL et les triglycérides.

En **2014**, **Attia et ses collaborateurs** réalisent 2 recherches sur caroubier sous le titre de l'**Effet de caroube sur la fonction hépatique et rénale**, leur action nous informa que L'administration

de fibre de caroube a causé une diminution significative de l'ALAT, AST, ALT etALP pour les diabétiques et une diminution significative en protéines totales, albumine, AST, ALT, etALP pour les hypercholestérolémies.

D'autre part, l'administration de fibre de caroube chez des rats a induit une diminution significative de l'urée, de l'acide urique et de la créatinine pour les diabétiques et une diminution de l'urée et de la créatinine pour les hypercholestérolémies.

En **2016**, puis **2017**, **Rtibiet son équipe** réalisent deux recherches son but respectivement été l'évaluation d'**effets anti-inflammatoires, antiulcéreux** et **l'effet hypoglycémiant** chez le caroubier. Leur activité assume que l'extrait aqueux de gousses de caroube présente un effet protecteur contre l'inflammation du tractus intestinal introduit par le DSS (sulfate de dextrane sodique). D'autre part la caroube immature empêche l'absorption intestinale du glucose par l'inhibition du transport électro génique du glucose.

En **2001**, **Custodio et ses collaborateurs** rédigent une thèse sur les propriétés thérapeutiques de l'effet anticancéreux des feuilles de *Ceratoniasiliqua L*, ils trouvent que l'extrait riche en poly phénols de *Ceratonia siliqua L* fortement diminuer la viabilité de la lignée cellulaire d'adénocarcinome cervical humain (HeLa).

Chapitre II : Métabolites secondaires

Introduction

Le métabolisme (du grec : métabole, changement) est un processus très dynamique, dont les molécules sont en continuel renouvellement ; la composition d'une cellule à un instant donnée est un équilibre entre synthèse et dégradation (**Hopkins., 2003**).

L'essentiel des synthèses est orienté vers la production de molécules qui sont importantes pour la structure et le fonctionnement de la cellule (**Hopkins., 2003**).

Les produits de métabolisme secondaire sont en très grand nombre, plus de 200 000 structures définies et sont d'une variété structurale extraordinaire mais sont produits en faible quantité (**Mansour., 2015**).

Ces molécules ne se rencontrent pas chez toutes les espèces donc ils n'interviennent pas dans les activités fondamentales de l'organisme végétal (croissance, développement, reproduction), ils sont accumulés après leur élaboration, mais peuvent être dégradés (**Gseyr., 2006**).

Plus de 8000 molécules produites dans les plantes sont identifiées et qui constituent trois grandes classes : les composés phénoliques, les terpénoïdes, et les alcaloïdes (**Wink., 2003 ; Aharoni & Galili., 2011**).

I. Composés phénoliques

Les composés phénoliques représentent une vaste classe de substances organiques cycliques très variées, qui dérivent du phénol C_6H_5OH .

Les composés phénoliques sont très répandus dans le règne végétal. Ils existent également sous forme de polymères naturels (tanins). Cette classe est plus représentée par les flavonoïdes (**Walton N. Brown D., 1999**).

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

Ces composés sont présents dans toutes les parties des plantes mais avec une répartition quantitative qui varie entre les différents tissus (**Boubekri., 2014**).

Cette appellation générique désigne un vaste ensemble de substances aux structures chimiques variées (**Mompon et al., 1996**), depuis les simples acides phénoliques jusqu'aux grands polymères complexes (**Hopkins., 2003**).

1. Structure chimique

Les poly phénols sont caractérisés par la présence d'au moins un noyau benzénique auquel est directement lié au moins un groupe hydroxyle, libre ou engagé dans une autre fonction : éther, ester, hétéroside (Boubekri., 2014).

Parmi ces métabolites on cite : les acides phénoliques, les flavonoïdes et les tanins (Amrouche et Yaya., 2017).

La plupart des composés phénoliques sont conjugués avec un mono ou poly saccharides, où associés à des esters et des méthyles esters en raison de leur réactivité et toxicité en vue de la plante elle-même. Ces composés peuvent être groupés dans Plusieurs classes (Nagendran., 2006).

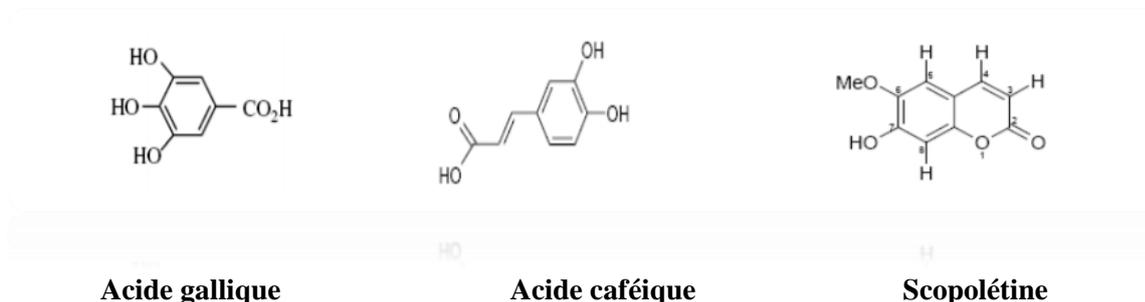
2. Classification des composés phénoliques

Plusieurs classifications sont citées dans la littérature. La classification adoptée dans ce travail est celle de (Freudenberg., 1920). Selon un critère de structures distingue, des composées phénoliques simples de type phénols et des composés phénoliques complexes de type tannins. (Despande *et al.*, 1986).

Tableau 04 : Différents composées phénoliques (Daayf., Lattanzid V., 2008).

Squelette carbonée	Classes de composés phénoliques
C6	Phénols simples et benzoquinones
C6-C1	Acides phénoliques
C6-C2	Acétophénonnes et les acides phénylacétique
C6-C3	Acide hydroxy-cinnamiques, coumarines phénylpropène, chromone.
C6-C4	Naphthoquinones
C6-C1-C6	Xanthonnes
C6-C2-C6	Stilbènes et anthraquinones
C6-C3-C6	Flavonoides et isoflavonoides
(C6-C1)2	Tannins hydrolysables
(C6-C3)2	Lignanes et néolignanes
(C6-C3-C6)2	Biflavonoides
(C6-C3)n	Lignines
(C6)n	Catéchols
(C6-C3-C6)n	Tannins condensés

2.1. Composés phénoliques simples



Acide gallique

Acide caféique

Scopolétine

Figure 11 : Structures de quelques acides phénoliques (Jerone., 2004)

2.1.1 Acides phénoliques

Les acides phénoliques sont des composés organiques possédant au moins une fonction carboxylique et un hydroxyle phénolique.

Cette classe est subdivisée en deux sous-classes : les acides benzoïques de structure C6-C1 (acide gallique, protocatéchique, vanillique, p-hydrox benzoïque, et syringique) et les acides cinnamiques caractérisés par un squelette en C6-C3 (acide p-coumarique, caféique, férulique et l'acide sinapique) (Balasundrum *et al.*, 2006).

2.1.2. Flavonoïdes

Ce sont des substances généralement colorées d'où leur nom tiré du latin « flavus » (jaune). (Heller *et al.*, 1998 ; Guignard., 2000).

Les flavonoïdes ont une origine biosynthétique commune et par conséquent, possèdent tous un même squelette de base à quinze atomes de carbones. Constitués de deux unités aromatiques, deux cycles en C6 (A et C), reliés par une chaîne en C3 (Bruneton., 1999).

Il existe six classes des flavonoïdes, qui diffèrent par leur structure chimique :

Flavanols, flavones, flavonols, flavanones, isoflavones et anthocyanidines (Medié-Sariéet *al.*, 2004).

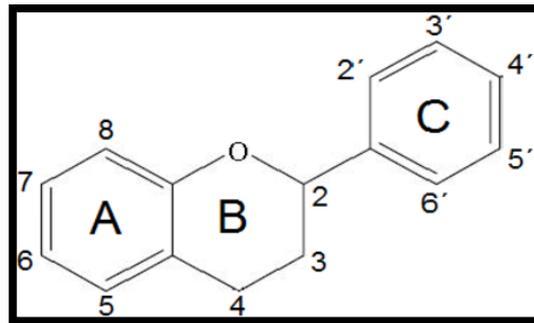


Figure 12 : Structure générale des flavonoïdes (Jerone., 2004)

Les flavonoïdes se composent de deux anneaux benzéniques (A et C) reliés par un Anneau pyranne oxygéné (B).

2.2. Composés phénoliques complexes

Les tanins peuvent être subdivisés en tanins hydrolysables et en tanins condensés (Reed., 1995 ; Rob *et al.*, 1999 ; Frutos *et al.*, 2004).

2.2.1. Tanins hydrolysables

Ce sont des molécules complexes qui, après hydrolyse, libèrent l'acide gallique et l'acide ellagique (Gayon., 1968).

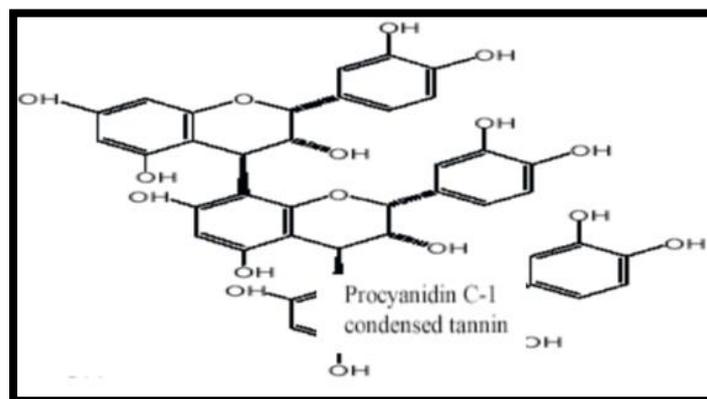


Figure 13 : Structures des tanins hydrolysables (Rauha., 2001)

2.2.2. Tanins condensés

Ils sont connus sous le nom de « proanthocyanidines », polymères de 3-polyhydroxyflavonol (Cowan., 1999 ; Balasundram *et al.*, 2006), qui produisent des anthocyanidines quand on les chauffe Dans l'acide (O'Donovan *et al.*, 2001).

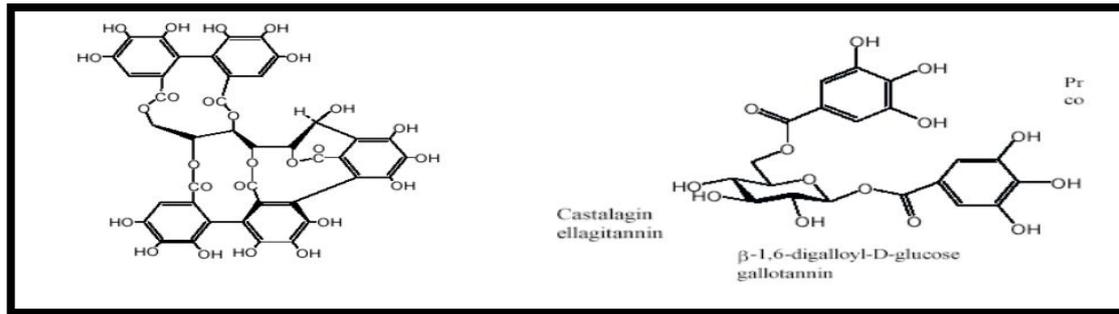


Figure 14 : Structure des tanins condensés (Rauha., 2001).

3. Effets biologiques des composés phénoliques

Les composés phénoliques sont des molécules biologiquement actives, ils sont largement utilisés en thérapeutique comme vasoconstricteurs, anti-inflammatoires, antioxydants et anti radicalaires, antimicrobiens, anti carcinogènes, anti thrombotiques analgésiques, antibactériennes, antiviraux, Anti-allergènes, (Zoughlache., 2008).

La capacité d'une espèce végétale à résister à l'attaque des insectes et des microorganismes est souvent corrélée avec la teneur en composés phénoliques (Bahorun., 1997).

4. Biosynthèse des composés phénoliques

4.1. Voie d'acide Shikimate

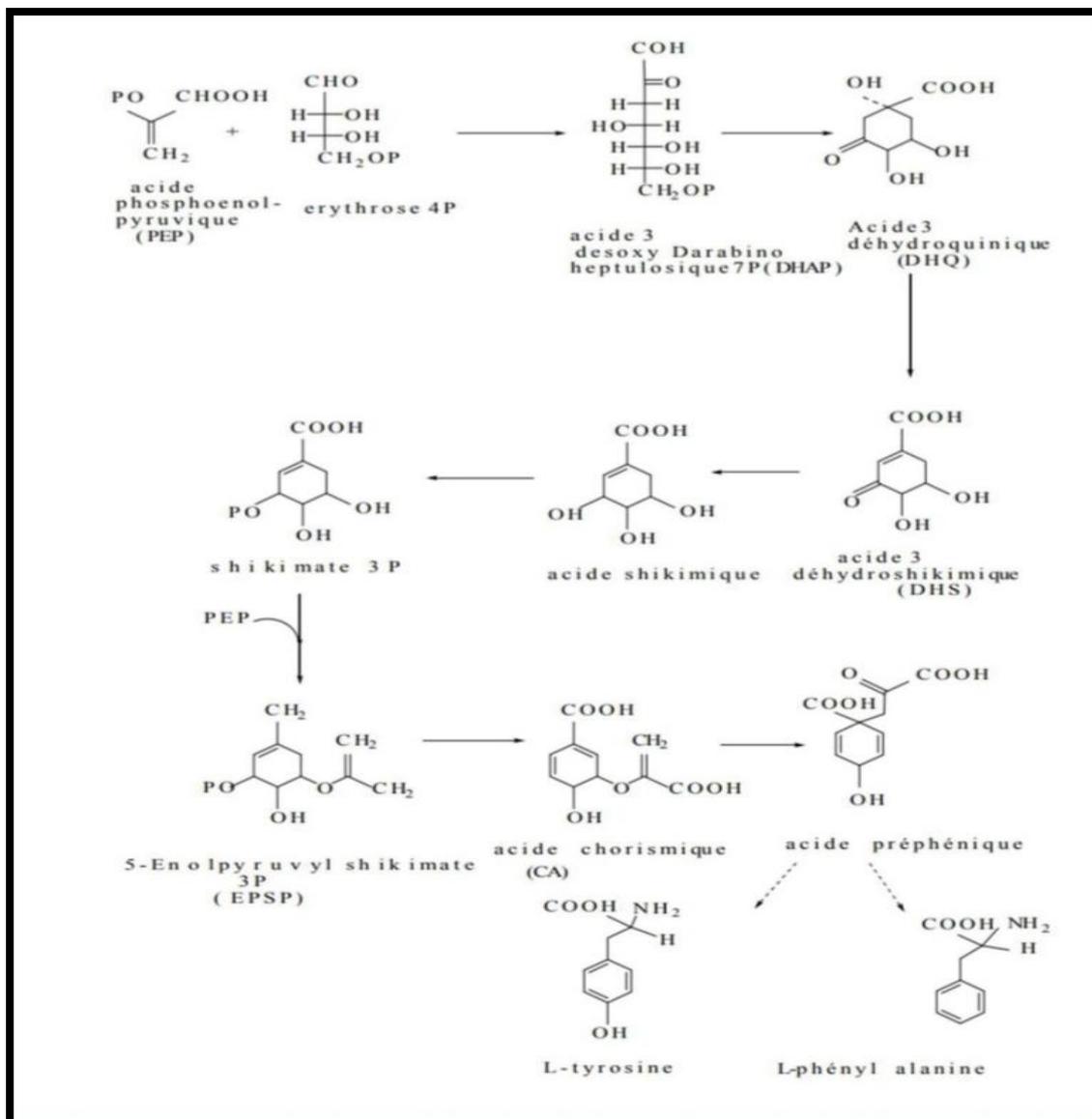


Figure15 : Voie de Shikimate (Talbi., 2015)

4.2. La voie d'acétate/ malonate

La glycolyse et la β -oxydation aboutissent à la formation de l-acétylCoA donnant le malonate. C'est à travers cette voie que s'effectue la cyclisation des chaînes polycétoniques, obtenues par condensation répétée d'unités * Acétate * quise fait par carboxylation de l'acétyl CoA. Cette réaction est catalysée par l'enzyme acétyl-CoA carboxylase (Djefel., 2017).

5. Biosynthèse des flavonoïdes

La formation de ces molécules flavonoïques s'effectue par un intermédiaire connu : tétrahydroxychalcone à partir de laquelle se différencient plusieurs types des Flavonoïdes (Bruneton., 1999).

La biosynthèse des différents groupes de flavonoïdes (Figure 16) implique un ensemble complexe de réactions comprenant des hydroxylations, méthylations, oxydations, réductions, glycosilations... (Sarmi & Cheymer., 2006)

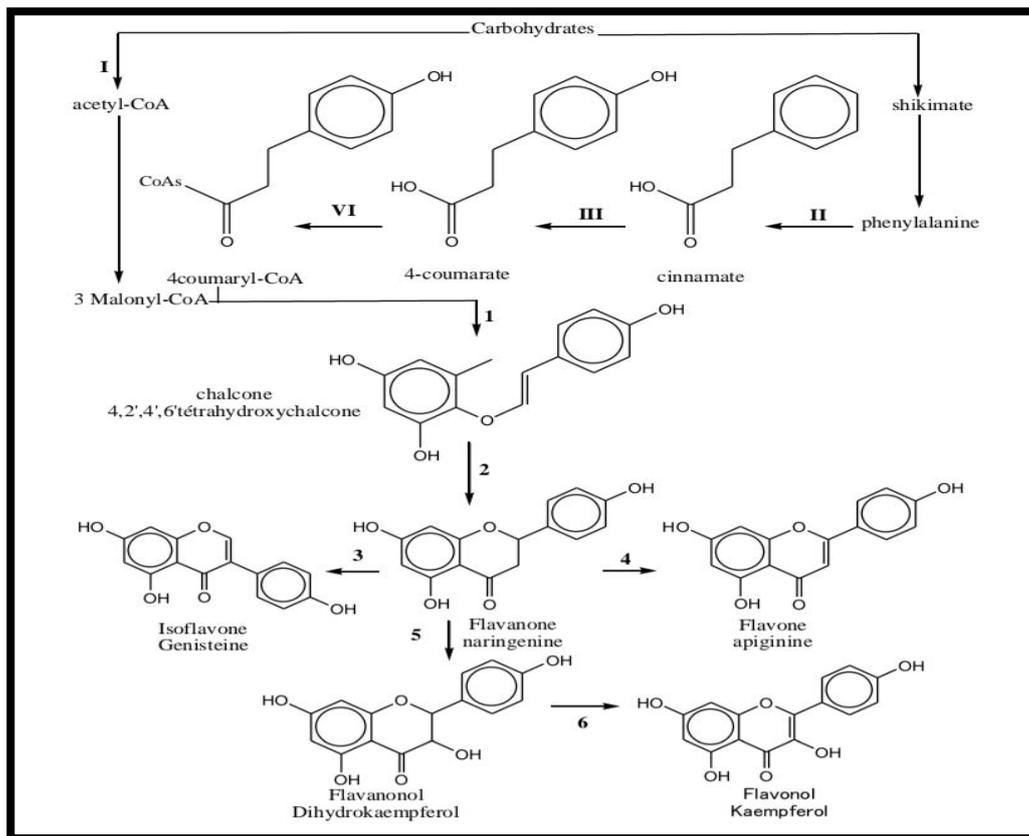


Figure16 : Biosynthèse des flavonoïdes (Jerone., 2004)

Les enzymes : **I** :Acetyl CoA carboxylase ; **II** :Phenylalanineammonia lyase ; **III** :Coumarate 4-Hydroxylase ; **IV** :4-coumarate CoA ligase ; **1** :Chalcone synthase ; **2** :Chalcone isomérase ; **3** : Hydroxy-2 isoflavone synthase ; **4** :Flavone synthase ; **5** :Flavanone-3 hydroxylase ; **6** :Flavonol synthase.

II. Terpenoïdes et stéroïdes

1. Terpenoïdes

Les terpénoïdes constituent sans doute le plus vaste ensemble connu de métabolites secondaires des végétaux, ce sont des molécules polygéniques qu'on trouve également dans le règne animal. Les composés de ce groupe, constitués uniquement des éléments : carbone, hydrogène et oxygène, comportent des huiles essentielles, des résines ; des stéroïdes et des polymères comme le caoutchouc (**Touafek., 2010**).

(**Wallach., 1887**) envisageait que les terpènes devaient être construits à partir d'unités isopréniques (2-méthyl-butadiène). Cette hypothèse a été transformée par (**Ruzicka., 1953**), en une règle générale qui postule que chaque groupe de terpène est issu de la Condensation « tête-à-queue » d'un nombre variable d'unités isopréniques (**Touafek., 2010**).

Les terpènes sont subdivisés, selon le nombre d'entités isoprène qui sont incorporés dans leurs structures, en monoterpènes (C10), sesquiterpènes (C15), diterpènes (C20), triterpènes (C30), tetraterpène (C40) (**Touafek., 2010**).

a. Classification des terpénoïdes

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

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

Les stéroïdes peuvent être considérés comme des triterpènes tétracycliques ayant perdu au moins trois méthyles. Tous les terpènes peuvent être acycliques, monocycliques, bicycliques, tricycliques ou Polycycliques (**Belbache., 2003, Malecky., 2005**).

b. Biosynthèse des terpènes

Bio génétiquement, le précurseur universel de tous les terpènes est l'acide mévalonique, obtenu après condensation enzymatique de trois molécules d'acide acétique. Sa phosphorylation suivie d'une décarboxylation aboutie à l'unité isoprénique de base : le pyrophosphate d'isopentène-3-Yle (PPI-3) qui en s'isomérisant donne pyrophosphate d'isopentène-2-yle (PPI-2). Sa propriété d'être un agent d'alkylant électrophile lui permet de fixer des unités (PPI-3) donnant une combinaison qu'est à l'origine selon le nombre d'unités isoprénique fixées des intermédiaires biosynthétiques suivant : géranylpyrophosphate (C-10) : donne naissance aux monoterpènes farnésylpyrophosphate (C-15) : aboutit aux ses qui terpènesgéranylgéranylpyrophosphate (C-20) : conduit aux diterpènes **(EI haib., 2011)**.

III. Alcaloïdes

1. Définition

Les alcaloïdes sont des substances azotées, plus ou moins basiques, d'origine naturelle et de distribution restreinte **(Bruneton., 2001)**.

Le terme alcaloïdes ou « alkaly-like » (al kaly = la soude ; like = qui a l'apparence) a été introduit pour la première fois par le pharmacien allemand Meissner en 1818. Les alcaloïdes sont une des classes des métabolites secondaires les plus importants des plantes **(Hesse., 2002)**. Ils sont principalement extraits des plantes fleurissantes, mais on les trouve également chez quelques champignons et animaux comme les fourmis, les grenouilles et les coccinelles. **(Harborne et Herbert., 1993)**.

2. Classification des alcaloïdes

Les alcaloïdes peuvent être divisé en plusieurs groupes : alcaloïdes issus de la lysine ; alcaloïdes dérivés de l'acide nicotinique ; alcaloïdes tropaniques ; alcaloïdes issus de la phénylalanine : capsa ciné du piment, colchicine du colchique, alcaloïdes issus du tryptophane selon leur composition chimique et surtout leur structure moléculaire **(Mauro., 2006)**.

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

2.2. Les pseudo-alcaloïdes

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

2.3. Les proto-alcaloïdes

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

Introduction

Le règne végétal offre une large gamme de composés présentant des activités biologiques diverses. De cette gamme on parle de l'activité biologique de la plante *Ceratonia siliqua L.*

1. Inflammation

L'inflammation est la réponse du système de défense immunologique aux infections microbiennes et virales, brûlures, allergènes et autres stimuli, elle est caractérisée par une perte de fonction avec de la douleur, de la chaleur, des rougeurs et un gonflement (**Taofiq et al., 2016**).

La réaction inflammatoire met en jeu de nombreux systèmes biologiques qui interviennent à des temps et des degrés variables : réactions biochimiques, activation cellulaire, coagulation, fibrinolyse et qui visent à détruire ou à éliminer la substance étrangère (**Lechat et al., 1990 ; Dieng et al., 1993**).

2. Causes d'inflammation

Les causes ou les facteurs qui vont déclencher l'inflammation sont multiples et variées. Elles peuvent avoir diverses origines :

2.1. Causes exogènes

Agents physiques : traumatisme, radiations, électricité, froid, chaleur, piqûre, coupure.

Agents chimiques : acide, base, substances minérales diverses.

Agents biologiques : microorganismes pathogènes (virus, bactérie, parasite, champignon) et d'autres agents comme le vin, le pollen et les toxines. (**Dieng., 1993 ; Bayes., 1997**).

2.2. Causes endogènes

Causes trophiques : elles sont en rapport avec un défaut de vascularisation.

Conflits immunitaires : rencontrés dans les maladies inflammatoires chroniques (**Revillard., 2001**).

3. Types d'inflammation

On peut distinguer deux types de réaction inflammatoire l'une aiguë et l'autre chronique (**Espinosa et Chillet., 2006**).

3.1. Inflammation aiguë

C'est une réponse qui se manifeste immédiatement après intrusion d'un agent agresseur, elle est caractérisée par sa durée limitée dans le temps (jusqu'à 48 heures environ), Elle est la réponse typique du système immunitaire inné (**Espinosa & Chillet., 2006**).

Cette réaction peut s'accompagner d'atteintes fonctionnelles régionales selon la gravité de l'agression, elle se guérit spontanément ou avec un traitement, mais elle peut laisser des séquelles si la destruction tissulaire est importante (**Weill & Batteux., 2003 ; Rousselet *et al.*, 2005**).

La réponse de l'inflammation aiguë peut se diviser en 3 phases :

- Phase d'initiation (phase vasculaire et plasmotique)
- Phase d'amplification (la phase cellulaire) :
- phase de résolution et de réparation (La phase de régénération)

3.2. Inflammation chronique

L'inflammation chronique est définie par la présence de lymphocytes, macrophages, et plasmocytes dans les tissus. Elle se manifeste pendant plusieurs semaines ou plusieurs mois (**Stevens *et al.*, 2004**). C'est une inflammation n'ayant aucune tendance à la guérison spontanée (**Charles *et al.*, 2010**). Elle conduit souvent à une perte des tissus ou des fonctions des organes (**Lee & Surh., 2012; Park *et al.*, 2014**).

3.3. Mécanisme d'action de l'inflammation

L'inflammation est suivie par une cascade des réactions présentée dans la figure ci-dessous

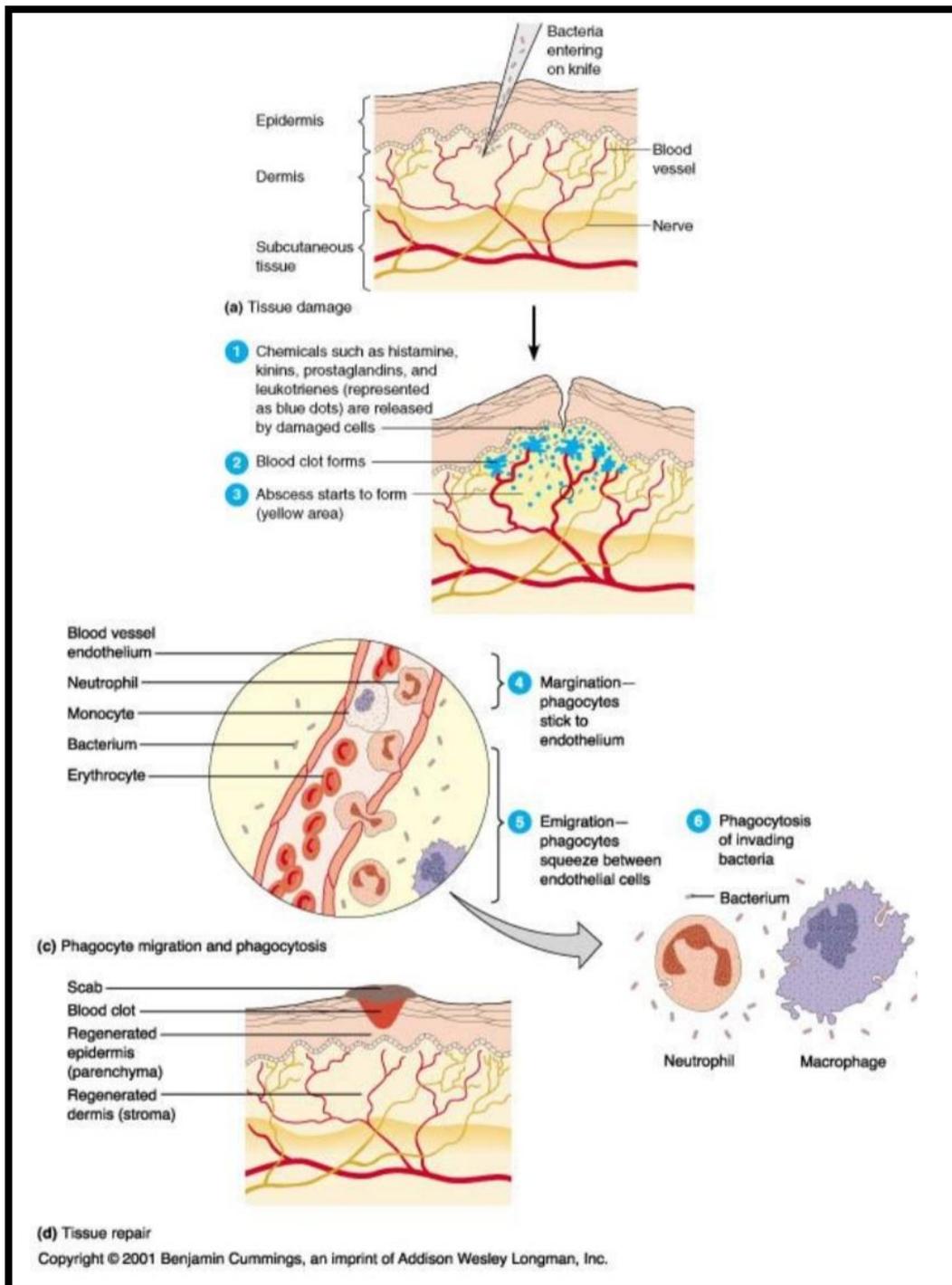


Figure 17 : Phases de l'inflammation.

4. Inflammation et douleur

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

4.1. Définition de la douleur

La douleur est un processus physiologique dont le but est d'avertir la personne d'une menace de son intégrité physique d'où le terme nociception (**Le Bars et al., 2002**).

International Association for The Study of Pain (**I.A.S.P**) en **2003** définit la douleur qu'il est une expression d'une expérience sensorielle et émotionnelle désagréable liée à une lésion tissulaire existante ou potentielle ou décrite en termes d'une telle lésion.

4.2. Types de douleur

Selon le mécanisme sous-jacent (**Guirmand & le Bras., 1996**), les types de douleurs peuvent être divisés comme suit :

- Douleur psychogène d'origine somatique inclus des facteurs neuropsychologiques.
- Douleur nociceptive inclus des nerfs cutanés ou viscéraux.
- Douleur neuropathique.

Sur le plan neurophysiologique, on distingue :

- Douleurs aiguës : elle joue le rôle de signal d'alarme ou de protection
- Douleur chronique : dure au-delà de 6 mois, alerte la personnalité c'est une maladie en elle-même.

5. Anti-inflammatoire

Le processus de défense de l'organisme peut parfois évoluer de façon anormale et déclencher des maladies auxquelles on oppose des médicaments dits anti-inflammatoires.

La thérapie anti-inflammatoire est destinée à contrôler l'excès de la réaction aspécifique de l'inflammation (**Muster., 2005**).

La suppression ne constitue pas forcément un acte thérapeutique bénéfique, les anti-inflammatoires appartiennent à des classes chimiques différentes les unes des autres et sont souvent doués d'une activité antipyrétique et antalgique périphériques.

Les anti-inflammatoires peuvent être conventionnels ou traditionnels. (**Muster., 2005**).

5.1. Anti-inflammatoires conventionnel

Les anti-inflammatoires sont nombreux et appartiennent à des familles de médicaments différents puisqu'on y trouve des analgésiques, des corticoïdes, des antihistaminiques (**Yvan., 1997**). Ils sont une classe de médicaments subdivisée en deux catégories :

a. Anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou (les glucocorticoïdes)

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou les glucocorticoïdes (GC), sont des dérivés du cortisol, produits naturels sécrétés par la corticosurrénale ; Ils représentent le traitement le plus efficace utilisé pour les maladies inflammatoires chroniques. (Hellal., 2007).

Les anti-inflammatoires stéroïdiens ont un mécanisme d'action qui est présenté dans la figure sous dessous

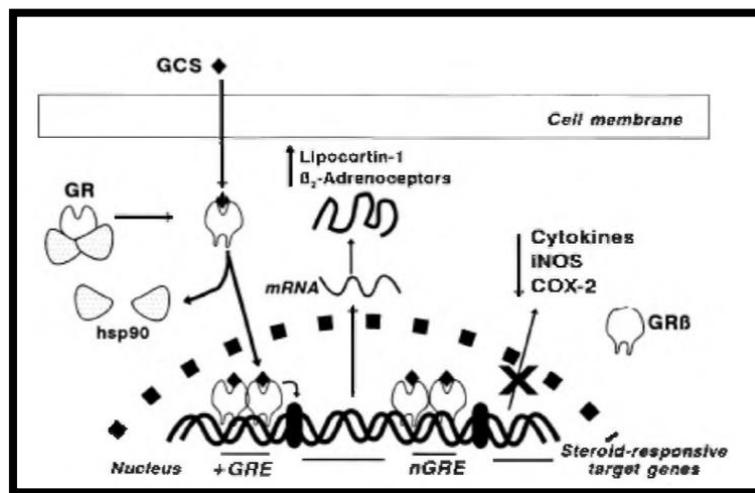


Figure 18 : Mécanisme d'action des AIS (Nicole *et al.*, 2001).

b. Anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)

Ils forment un groupe hétérogène de médicaments destinés à traiter la réaction inflammatoire quelle que soit son origine (Yvan., 1997).

Bien que les actions thérapeutiques des AINS justifient leur consommation généralisée, mais peuvent exercer des actions toxiques en particulier la toxicité sur le système rénal et digestif, irritations digestives pouvant aller jusqu'à l'ulcération gastrique (Pereira-Leite *et al.*, 2013).

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens ont un mécanisme d'action qui est présenté dans la figure sous dessous :

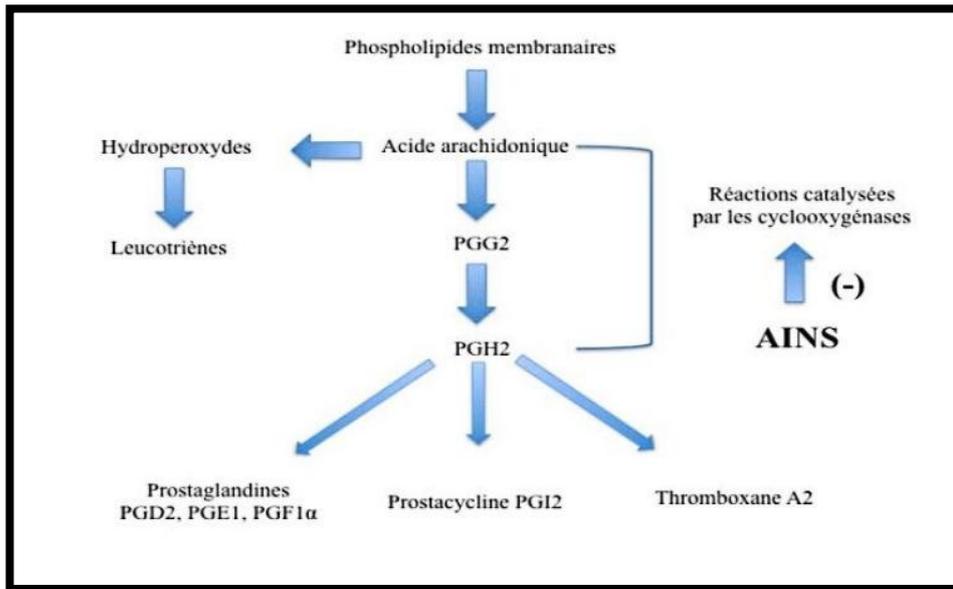


Figure 19 : Mécanisme d'action des AINS (Nicole *et al.*, 2001).

5.2. Anti-inflammatoires traditionnels

L'incorporation et l'utilisation des plantes médicinales dans le traitement de plusieurs réactions inflammatoires, en particulier le rhumatisme, sont des pratiques communes dans la médecine traditionnelle. Aujourd'hui c'est un fait remarquable que les substances anti-inflammatoires d'origine végétale présentent un intérêt grandissant car elles offrent des avantages par rapport aux anti-inflammatoires classiques, comme par exemple l'inexistence des effets secondaires (Bounihi., 2016).

Le nombre de composés phytochimiques, trouvé dans le règne végétal est très vaste, et leur spectre d'activité est tout aussi grand. Certains de ces composés phytochimiques ont des propriétés anti-inflammatoires. Beaucoup sont présumés agir en bloquant les voies de la cyclooxygénase et la lipoxygénase, et de supprimer les différents types de médiateurs inflammatoires impliqués dans le processus inflammatoire (Han *et al.*, 2007).

Les poly phénols exercent leur activité anti-inflammatoire en agissant *in vitro* et *in vivo* sur l'activation du facteur de transcription NF- κ B (Santangelo *et al.*, 2007).

5.3 Anti-inflammatoire d'origine végétale

Le règne végétal est riche des composés phytochimiques, et leur spectre est tout aussi grand, certains de ces composé phytochimiques ont des propriétés anti-inflammatoire (Nicole *et al.*, 2001).

6. Antalgiques

Les antalgiques ou analgésiques sont des médicaments à action symptomatique qui atténuent ou abolissent les sensations douloureuses sans provoquer une perte de conscience. Ils sont généralement répartis en deux :

6.1. Analgésiques morphiniques

L'analgésie morphinique est sélective. Elle supprime les sensations douloureuses, sans altérer les autres sensations en préservant l'état de conscience. Autrement dit elle augmente le seuil de perception de tous les stimuli douloureux. La durée et l'intensité de l'analgésie sont en rapport direct avec la voie d'administration, la morphine soulage bien les douleurs sourdes, les douleurs viscérales et les douleurs aiguës (**Touitou., 1993**).

6.2. Analgésiques non morphiniques

Les analgésiques non morphiniques sont seulement sédatifs de la douleur.

Leurs effets analgésiques se manifestent dans les douleurs peu intenses (céphalées, névralgie, arthralgie, maux de dents...). Certains sont antipyrétiques, car ils normalisent une température élevée, en agissant sur le centre de la thermorégulation (**Touitou., 1993**).

6.3. Antalgiques naturels

Dans le domaine des analgésiques, la source de nouveaux médicaments était les plantes et leurs extraits. Chaque famille chimique de principes actifs (flavonoïdes, alcaloïdes, etc.) peut avoir un effet pharmacologique différent. La classification par propriété médicinale n'est pas exclusive. Les plantes médicinales qui ont la propriété d'être antalgique ont pour fonction de soulager la douleur. Par exemple la morphine fait partie des médicaments antalgiques, qui ont été isolée depuis des sources naturelles. (**Bounihi., 2016**).

6.4 Mécanisme d'action des substances analgésiques

Les AINS sont généralement classés parmi les analgésiques à activité modérée.

Leur action varie au type des douleurs, ils s'avèrent très efficace dans le traitement de douleur associée à l'inflammation (**Bianco et al., 2006**).

La principale mode d'action antalgique est liée à l'inhibition de la cyclo-oxygénase (COX-1) puisque les prostaglandines peuvent sensibiliser les récepteurs de la douleur aux stimulations mécaniques et chimiques (**Bianco et al., 2006**).

7. Toxicité

Elle englobe l'ensemble des effets néfastes d'un toxique sur un organisme vivant ; L'étude d'une toxicité concerne des domaines très variés. En effet, des médicaments aux armes chimiques en passant par les végétaux, les animaux, les produits industriels et bien d'autres. Toute substance destinée à être mise sur marché que ce soit un médicament ou autre produit chimique doit subir des essais de trois types de toxicité pour bien évaluer sa nocivité (**Bachtarzi., 2019**).

✓ Différentes formes de toxicité

On distingue cliniquement trois formes essentielles de toxicité :

➤ Toxicité aiguë

C'est une exposition de courte durée et d'absorption rapide du toxique par voie cutanée, pulmonaire ou buccale d'une dose unique ou multiples ne dépassant pas 24 heures en général, l'étude de la toxicité aiguë permet d'exprimer la dose qui tue 50% des animaux d'expérience, ainsi que la dose maximal sans effet toxique (DME) c'est à dire la dose la plus élevée pour laquelle aucun effet toxique n'est relevé par rapport au lot témoin (**Traore., 1999**).

La DL50 est déterminée par la méthode graphique de (**Miller & Tainter., 1944**).

La valeur de la DL50 permet de classer les extraits étudiés sur l'échelle de toxicité proposée par (**Hodge et Sterner., 1980**) chez le rat ou la souris :

- ✓ Extrêmement toxique : **DL50** < 1 mg/kg P.C.
- ✓ Très toxique : **DL50** de 1 à 50 mg/kg P.C.
- ✓ Moyennement toxique : **DL50** de 50 à 500 mg/g P.C.
- ✓ Faiblement toxique : **DL50** de 500 à 5000 mg/kg p.C.
- ✓ Pratiquement non toxique : **DL50** de 5000 à 15000 mg/kg P.C.
- ✓ Relativement sans danger : **DL50** > 15000 mg/kg P.C.

➤ Toxicité subaiguë

Toxicité réitérée pendant 28 jours au maximum (**Lauwerys et al., 2007**)

➤ Toxicité chronique

Une longue période de temps (plus que 90 jours) à des faibles concentrations d'un produit chimique, les effets sont en fonction de la dose totale absorbée (**Bouzi., 2011**).

Deuxième partie
Matériels et méthodes

Ce travail a été réalisé au niveau de laboratoire de pharmacotoxicologie, institut des sciences vétérinaires. Université des frères Mentouri, Constantine 1, Algérie.

I. Matériel

1. Matériel végétal

Dans ce travail, on utilise les feuilles de *Ceratonia siliqua L*, qui ont été récoltées en mars 2021, dans la région de Constantine (El khroub).

Ces feuilles ont été séchées à température ambiante dans un endroit sec sous les rayons de soleil pendant une semaine, après elles ont été broyées à l'aide d'un mortier après un broyeur électrique à lame pour obtenir une poudre.



Figure 20 : Feuilles de caroubes sèches et broyées.

2. Matériel animal

Les animaux utilisés sont des rats blancs adultes femelles de souche Wistar albinos, ils pesant entre 130 à 185 grammes, proviennent de l'animalerie de la faculté des sciences de la nature et de la vie de l'Université des frères Mentouri Constantine.

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

Afin d'être adaptés aux conditions du laboratoire, les animaux sont logés, dans des cages d'aluminium chacun porte 6 rats selon leurs Poids. Lot 1(L1), Lot 2(L2), Lot 3(L3), Lot 4(L4) Lot 5 (L5), pendant 20 jours 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 21 : Rats dans leurs cages.

II. Méthodes

1. Méthode de l'extraction

La méthode d'extraction était effectuée selon le protocole de (Laghari., 2013), avec des modifications légères.

a. Extraction hydro alcoolique (Extraction solide-liquide)

Une quantité de 200g de la matière végétale broyée a été macérée dans un béccher contenant une solution hydro-alcoolique (70% de méthanol et 30% de l'eau distillée) pendant 24h à une température ambiante.

Ce macérât est mis à l'ultrason pendant 2h à 30°C, par la suite l'extrait est filtré par un papier filtre (papier wattman), puis évaporé dans l'évaporateur rotatif (BÜCHI) à la température de 45°C, sous pression réduite. Le protocole d'extraction est répété trois fois avec renouvellement du solvant chaque 24 heures.



Figure 22 : Solution matière végétale.



Figure 23 : Macération.



24 : Ultrason.



Figure 25 : Filtration.



Figure26 : Evaporation.

a. Extraction en phase liquide-liquide

L'extrait obtenu a subi l'élimination des graisses et de la chlorophylle par l'utilisation de l'éther de pétrole comme solvant, à l'aide d'une ampoule à décanter, la phase aqueuse a été mélangée avec la même quantité de l'éther de pétrole puis laisser séparer.

La phase aqueuse obtenue est récupérée dans des boîtes de pétrie et séchée dans l'étuve a température 34,5 °C, et stockée à température – 5°C jusqu'à son utilisation.

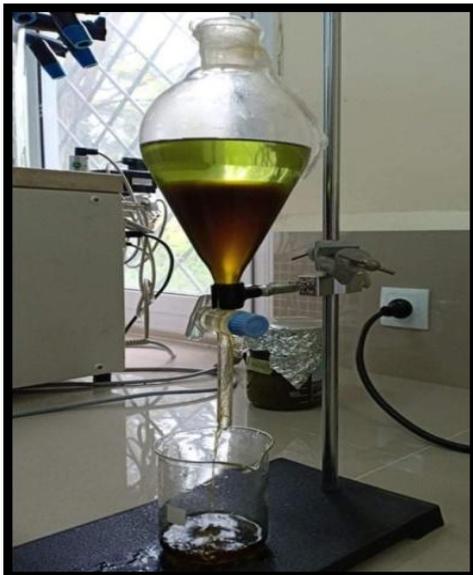


Figure27 : Décantation.



Figure 28 : Récupération de phase aqueuse



Figure 29 : Séchage.

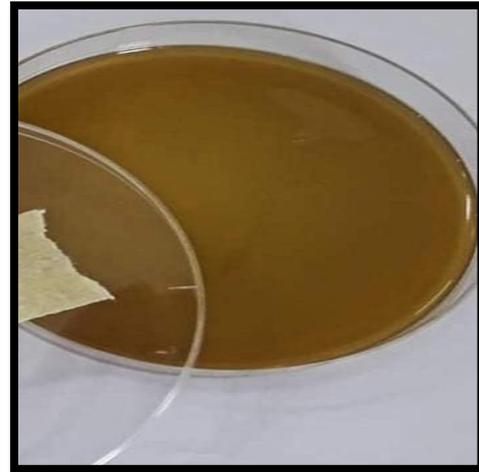


Figure 30 : Extrait obtenu. (Brute)

2. Rendement de l'extraction hydro alcoolique

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

$$\text{Rendement}\% = \frac{(\text{extrait} + \text{conteneur} (g)) - (\text{Conteneurvide}(g))}{\text{poidsd'échantillon}(g)} * 100$$

3. Toxicité aigue

1. Administration par voie orale

Les rats femelles Wistar albinos adultes pèsent entre 160 et 240 grammes étaient répartis en quatre groupes expérimentaux renfermant chacun 06 rats :

- ✓ Un groupe des rats témoins.
- ✓ Trois groupes des rats traités.

Chaque lot reçoit une dose unique de l'extrait. Les rats sont placés dans des cages spéciales une semaine minimum avant l'expérience.

Pour ce test, des lots de rats reçoivent par gavage gastrique des doses croissantes du l'extrait de *Ceratonia siliqua L*, cette procédure permet de déterminer la plus forte des faibles doses qui donne 0% de mortalité et la plus faible des fortes doses qui donne 100 % de mortalité. Des dilutions sont effectuées entre ces deux valeurs extrêmes afin de déterminer la dose létale 50%.

Après l'administration de l'extrait reconstitué dans l'eau distillée (**Figure 31, 32, 33**) aux doses de 1000, 1500 et 2000 mg/Kg et l'eau distillée seule pour le lot témoin négatif, les rats sont observés toutes les 30 minutes pendant 8 heures le premier jour et tous les jours pendant 7 jours

à la recherche d'éventuels signes de toxicité retardée (Osorio *et al.*, 2012). Ils ont aussi été pesés pour suivre l'évolution de leur poids.

4. Effets de l'extrait des feuilles de *Ceratonia siliqua L* sur l'activité Antalgique

Après une phase d'adaptation de 20 jours, les rats sont pesés chaque semaine pour suivre leur poids. Le poids initial des rats est entre 165 et 225g.

Les rats femelles Wistar albinos adultes étaient réparties en cinq lots expérimentaux, chaque lot composé de 6 rats comme suit :

- **Lot 1** (témoin négatif).
- **Lot 2** (témoin positive).
- **Lot 3** (100mg).
- **Lot 4**(300mg).
- **Lot 5** (500mg).

4.1. Activité antalgique

L'effet antalgique de l'extrait hydro alcoolique des feuilles de *Ceratonia siliqua L* a été évalué par les trois tests (tails-flick, test de la plaque chauffante, et le test de Torsion).

4.1.1. Test tail-flick

Tous les lots sont mis à jeun pendant 24 heures avant le test. Ce test était effectué par gavage gastrique (voie orale) de l'extrait hydro alcoolique des feuilles de *Ceratonia siliqua L*, à l'aide d'une sonde gastrique, chaque des lots reçoit comme suit :

- **Lot 1** : 1 ml de l'extrait hydro alcoolique des feuilles de *Ceratonia siliqua L*, à la dose de 100mg/kg de poids corporel.
- **Lot 2** : 1 ml de l'extrait hydro alcoolique des feuilles de *Ceratonia siliqua L*, à la dose de 300mg/kg, de poids corporel.
- **Lot 3** : 1 ml de l'extrait hydro alcoolique des feuilles de *Ceratonia siliqua L*, à la dose de 500 mg/kg, de poids corporel.
- **Lot témoin négatif** : de l'eau distillée à raison de 1 ml/Kg de poids corporel.
- **Lot témoin positif** : 1ml de l'acide acétylsalicylique la dose de 100 mg/ kg de poids corporel



Figure 31 : Pesé de l'extrait brut.



Figure 32 : Préparation de l'extrait.

Après 30min, 1h, 2h, 3h de l'administration orale de l'extrait hydro-alcoolique des feuilles de *Ceratonia siliqua L*, la queue de chaque rat est placée dans de l'eau maintenue une température de 55°C. Le temps que l'animal prendre pour retirer sa queue est mesuré et considéré comme temps de réaction.



Figure 33 : Gavage gastrique.



Figure 34 : Test tail-flick.

4.1.2. Test de la plaque chauffante

Au début de test de la plaque chauffante, tous les lots sont mis à jeun pendant 24 heures. Ce test consiste à déposer le rat sur une plaque chauffante réglée à 55°C, une demi-heure après l'administration puis 1h, 2h et 3h.

L'administration de l'extrait était à différentes doses pour les lots traités 100, 300 et 500 mg/kg PC, l'eau distillée pour le lot témoin négatif, et l'acide acétylsalicylique pour le lot témoin positif.

Le chronomètre est déclenché dès que les quatre pattes de rat touchent la plaque, les seules réponses à considérer chez le rat sont le léchage des pattes, les sauts réalisés par le rat sur la plaque et ses réactions à vouloir quitter la plaque chauffante, d'autres types de comportements ne sont pas pris en compte.

Le temps de réaction est mesuré au moment où le rat est déposé sur la plaque chauffante pendant une durée de 30 secondes au maximum.

Ces temps de réaction des animaux traités sont comparés à ceux des rats ayant reçu uniquement de l'eau distillée (**Vaz et al., 1996 ; Le Bars et al., 2001**).

Les lots sont répartis comme suit :

- **Lot 1** : 1ml de l'extrait hydro alcoolique de *Ceratonia siliqua L*, à la dose de 100mg/kg de poids corporel.
- **Lot 2** : 1 ml de l'extrait hydro alcoolique de *Ceratonia siliqua L*, à la dose de 300mg/kg, de poids corporel.
- **Lot 3** : 1 ml de l'extrait hydro alcoolique de *Ceratonia siliqua L*, à la dose de 500 mg/kg, de poids corporel.
- **Lot témoin négatif** : 1 ml de l'eau distillée à raison de 1 ml/Kg de poids corporel.
- **Lot témoin positif** : un analgésique utilisé en thérapeutique l'Acide acétylsalicylique, 1 ml à la dose de 100 mg/ kg de poids corporel.

On prépare les trois doses de l'extrait puis on fait un gavage gastrique pour les rats (**figures 31, 32, 33**), Après 30min, 1h, 2h, 3h de l'administration orale de l'extrait hydro-alcoolique des feuilles de *Ceratonia siliqua L*, les quatre pates de chaque rat ont placées sur la laque chauffante maintenue à 55°C. Le temps que met le rat pour retirer la plaque est mesuré et considéré comme temps de réaction.



Figure 35 : Test de plaque chauffante.

4.1.3. Test de torsion

Les expériences qu'ont été réalisées sur un modèle de douleur induit par l'acide acétique chez des rats mis à jeun 24 heures avant l'expérimentation.

L'injection intra-péritonéale de l'acide acétique à 0,1% chez le rat provoque un syndrome douloureux qui se manifeste par des contorsions caractéristiques avec étirement des pattes postérieures et de la musculature dors-ventrale.

Le nombre d'étirements est comptabilisé 20 minutes après injection de l'acide acétique.

Le gavage a été fait à l'aide d'une sonde gastrique, dont chaque un des lots reçoit comme suit :

- **Lot 1** : 1ml de l'extrait hydro alcoolique de *Ceratonia siliqua L*, à la dose de 100mg/kg de poids corporel.
- **Lot 2** : 1 ml de l'extrait hydro alcoolique de *Ceratonia siliqua L*, à la dose de 300mg/kg, de poids corporel.
- **Lot 3** : 1 ml de l'extrait hydro alcoolique de *Ceratonia siliqua L*, à la dose de 500 mg/kg, de poids corporel.
- **Lot témoin négatif** : 1 ml de l'eau distillée à raison de 1 ml/Kg de poids corporel.
- **Lot témoin positif** : 1 ml de l'Acide acétylsalicylique à la dose de 100 mg/ kg de poids corporel.

Une heure après la préparation de l'extrait et le gavage (**Figure 31, 32, 33**), un volume de 0,5ml de la solution d'acide acétique à 0.1% est injecté aux rats par voie intra-péritonéale et le nombre de contorsions (NC) pour chaque rat a été compté, sur une durée de 20 minutes.



Figure 36: Solution d'acide acétique



Figure 37: Injection intrapéritonéale

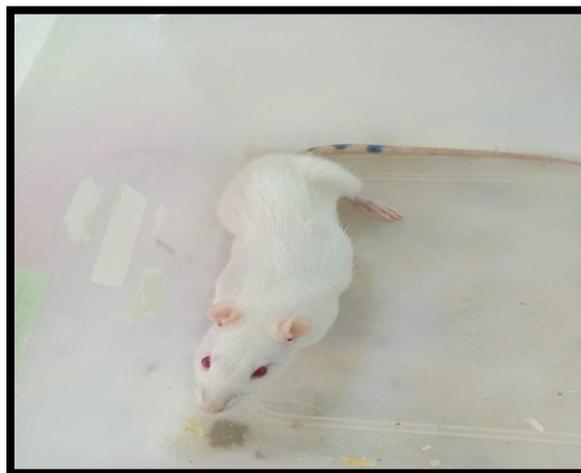


Figure 38: Crampe.

Troisième partie
Résultats et discussion

1. Rendement de l'extraction hydro alcoolique

La valeur de rendement de l'extrait hydro-alcoolique des feuilles de *Ceratonia siliqua L* par méthanol en utilisant la méthode combinée entre la macération et l'ultrason est estimée égale à 13, 65%, qui est presque la même obtenue par d'autres études comme l'étude de (Tazir et Bendoukhane., 2020), qui est égale à 13,27%.

2. Effets biologiques des feuilles de *Ceratonia siliqua L*

L'extrait hydro-alcoolique des feuilles de *Ceratonia siliqua L*. était testé pour ses activités biologiques thérapeutiques *In vivo* sur des rats mettant à jeun chaque fois avant l'expérience pendant 24h.

L'administration de l'extrait était par voie orale (Gavage), avec les doses 100 mg/kg, 300 mg/kg et 500mg/kg calculées par poids corporel des animaux.

a. Evaluation du poids corporel des animaux

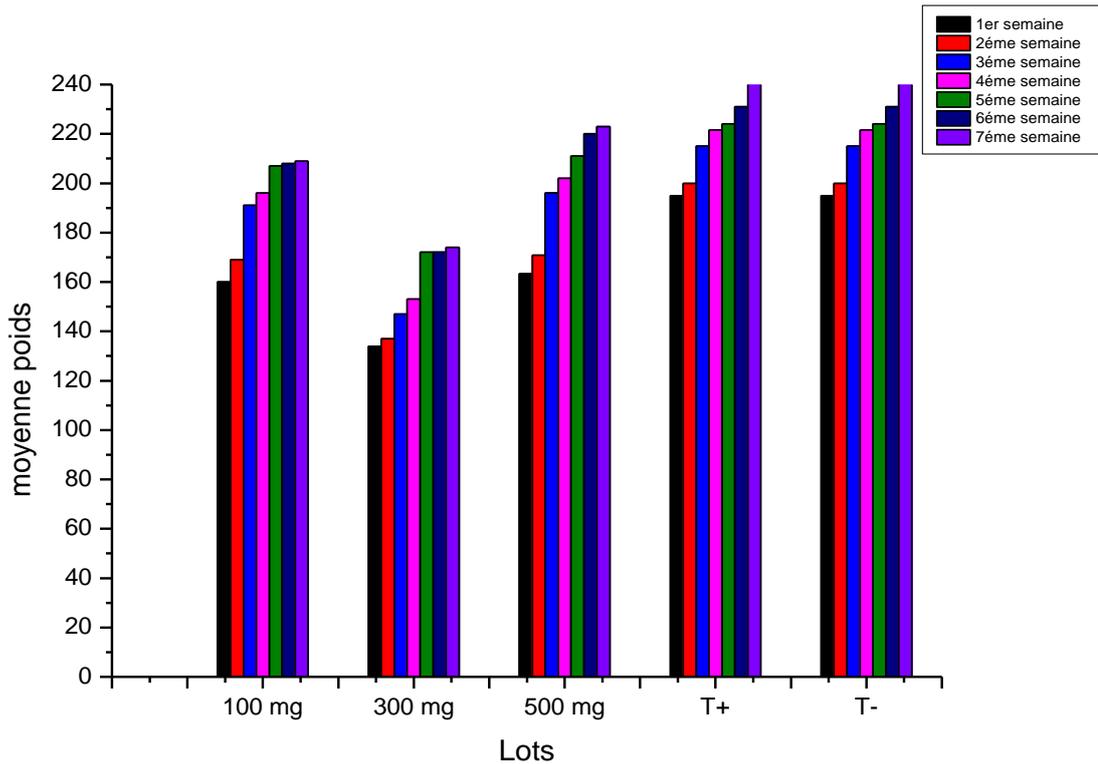
Pendant la période d'expérience, le poids corporel était enregistré et calculé en moyenne.

Les résultats de l'évolution du poids sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 05 : Moyennes du poids corporel des rats (g)

Temps Lots	1ère semaine	2ème semaine	3ème semaine	4ème semaine	5ème semaine	6ème semaine	7ème semaine
100 mg	160±6,12	169±8,22	191±7,42	196±6,52	207±6,71	208±5,70	209±5,48
300 mg	134±4,18	137±5,70	147±15,25	153±6,87	172±9,75	172±9,75	174±13,04
500 mg	163,3±18,62	170,83±7,36	196±10,68	202±11,25	211±12,42	220±17,03	223±25,25
T+	191±1,41	227±3,54	227±10,61	215±7,07	212,5±3,54	220±7,03	222,5±3,54
T-	191,5±2,12	210±1,04	210±7,07	212,5±3,54	217,5±3,54	222,5±3,54	225±7,07

* Tous les lots ont mis dans des conditions de la nourriture égale (nourriture + eau).



Histogramme 01 : Evolution du poids corporel des rats (g).

Les résultats illustrés dans l’histogramme montrent que le poids corporel des rats présente une augmentation rapide chez les rats de lot 3 (500mg/kg) avec un gain du poids égal à 60g. Par contre, les 2 lots (100 et 300mg/kg) ont enregistré un gain du poids proche et similaire entre 40 et 48 grammes, pour les lots témoin positif et négatif le gain du poids était 45 g.

Cette augmentation était plus importante chez le lot de 500mg/kg, Cela peut être dû à la bonne nourriture et l’appétit chez les rats.

3. Evaluation des résultats de la toxicité aigue

La plante *Ceratonia siliqua L* a été un sujet d’une étude toxicologique *In vivo*.

L’évaluation de la toxicité aigüe a été réalisée par la méthode de gavage (voie orale).

L’extrait hydro-alcoolique de *Ceratonia siliqua L* a été testé pour sa toxicité *in vivo* sur des rats avec des doses de 1000mg/kg, à 1500mg/kg et 2000mg/kg,

La toxicité aigüe permet de connaître la plus petite dose administrée en une seule prise qui entraîne la mort de 50% des animaux dans les 24 à 48 heures après le traitement, la durée

maximale d'observation étant de 15 jours (**Dubick *et al.*, 1993**). Ceci permet de déterminer la dose létale (**DL50**).

Au bout de 7 jours, une morte a été enregistrée chez le lot 2000mg/kg traité par l'extrait de la plante *Ceratonia siliqua L.*

Les rats traités par l'extrait a doses (1000mg/kg, 1500mg/kg, 2000mg/kg) ont présenté une carte clinique pourvue des signes de toxicité comme : anorexie, asthénie, salivation, hypoactivité, pilorection, tremblement, pour tous les lots, mais présents avec une façon plus importante chez le lot de 2000mg/kg.

Pour le lot de 2000mg/kg en plus des signes cité précédemment il ya d'autres signes ont été signalés citant la respiration difficile avec un arrêt rapide d'activité, avec un changement de la couleur et la forme des yeux.

Le deuxième jour après le gavage, on compte une mort chez le lot 3 (2000mg/kg) avec l'apparition d'une diarrhée chez tous les lots.

Plus l'apparition d'une diarrhée, on dénote une piloréction anorexie pour le deuxième jour, hypoactivité, asthénie, salivation, et tremblement pour les 2 lots (1500, 2000mg/kg). Tous ces signes ont été absents chez le lot témoin.

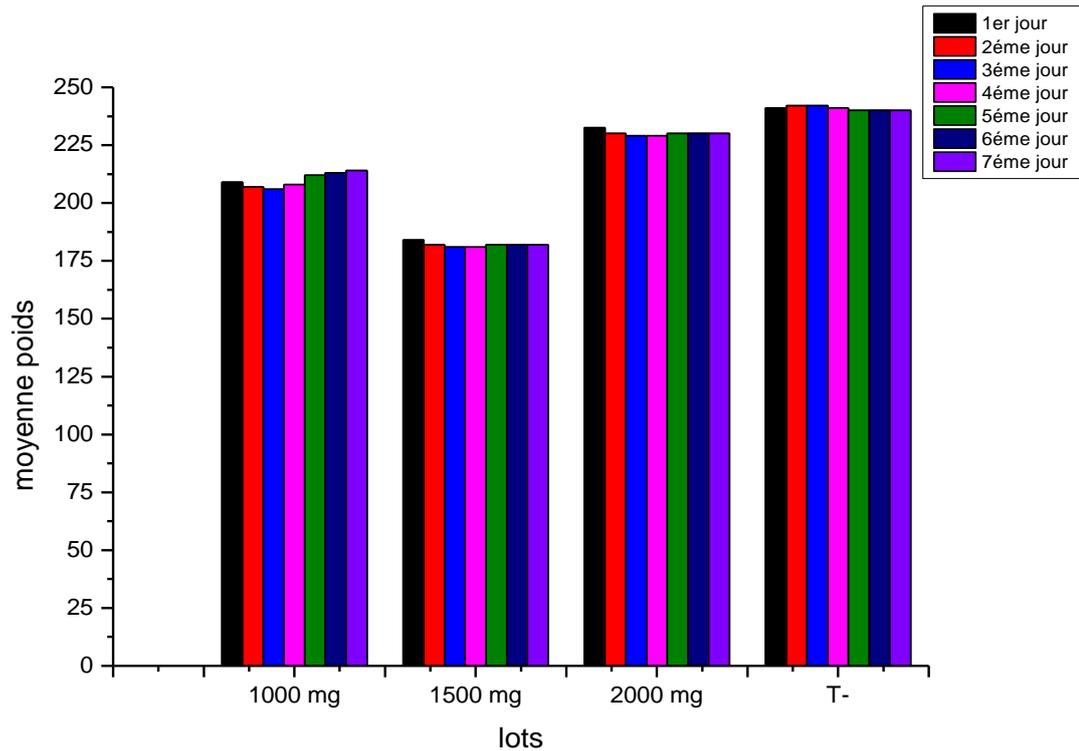
Les jours 5, 6 et 7 les rats sont dans leur état normal avec un bon appétit à la nourriture et une activité normale.

Alors d'après ces résultats, on peut déduire que **DL50** est supérieure à 2000mg/kg pour l'extrait des feuilles de la plante *Ceratonia siliqua L.*

L'évolution du poids corporel est enregistrées le long de la période d'essai, les moyennes du poids ont été calculées pour chacun des lots et présentés dans le tableau suivant :

Tableau 06: Moyennes du poids corporel des rats pendant la période d'essai de la toxicité.

Temps Lots	1er jour	2ème jour	3ème jour	4ème jour	5ème jour	6ème jour	7ème jour
1000 mg	209±5,48	207±4,47	206±6,52	208±4,47	212±7,58	213±6,71	214±10,84
1500 mg	184±11,40	182±14,75	181±14,75	181±14,75	182±17,10	182±12,75	182±13,69
2000 mg	232,5±15,97	230±15,97	229±13,87	229±12,94	230±10,95	230±10,37	230±10,37
T-	241±8,91	242±8,41	242±8,98	241±8,98	240±9,38	240±10,11	241±9,18



Histogramme 02 : Evolution du poids corporel des rats pendant la toxicité.

Les résultats obtenus montrent que les rats des 3 lots traités avec les 3 doses respectives 1000, 1500, 2000mg/kg avec l'extrait de la plante *Ceratonia siliqua L* ont une légère perte de poids corporel par rapport à lot témoin dans les premiers trois jours d'essai.

La perte du poids peut être expliquée par l'effet de la plante sur les rats, comme c'est indiqué dans l'étude d'**Aboura** en **2018**, qui a observé que l'infusion des feuilles de caroube a provoqué une diminution de poids corporel chez les souris, comme il peut être un signe de toxicité.

Après les trois premiers jours, un départ d'augmentation de poids était signalé chez les 3 lots traités avec l'extrait avec un gain de poids d'environ 2 et 3 grammes.

4. Evaluation des résultats de l'activité antalgique de *Ceratonia siliqua L*

L'effet antalgique de l'extrait hydro alcoolique de la plante *Ceratonia siliqua L* a été évalué par les trois tests (tails-flick, test de la plaque chauffante, et le test de Torsion).

a. Test tail-flick

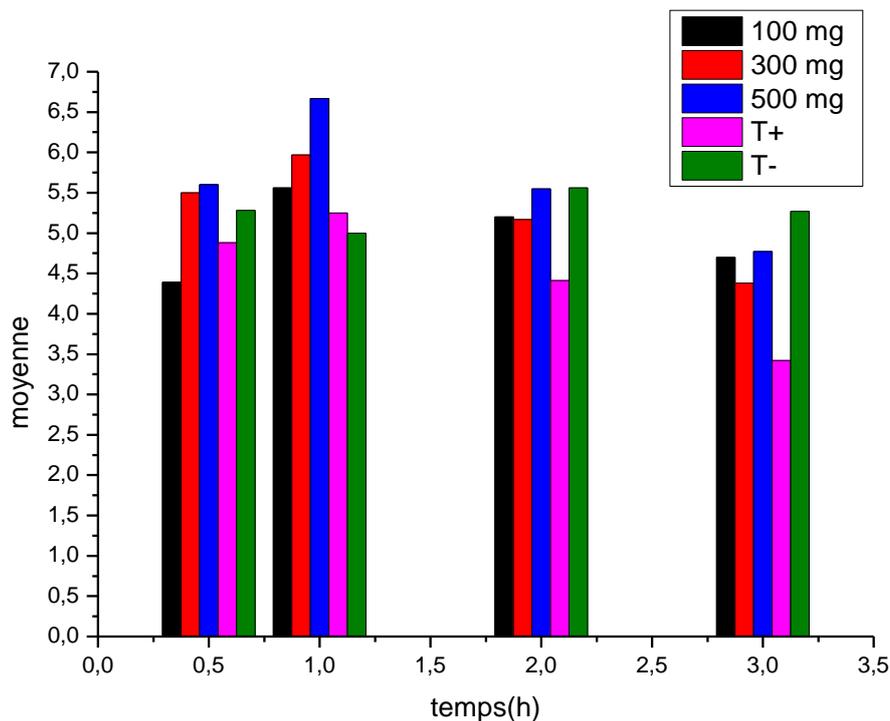
L'effet analgésique de l'extrait hydroalcoolique de *Ceratonia siliqua L* a été évalué par trois doses 100mg/kg, 300mg/kg, et 500mg/kg.

Les résultats obtenus pour le lot témoin négatif, lot témoin positif (acide acétylsalicylique) et les lots traités par les différentes doses sont exprimés dans le tableau suivant :

Tableau 07: Moyennes de temps de réaction de test tail-flick.

Doses Heure	100 mg	300 mg	500 mg	T+	T-
0.5h	4.39±0.36	5.50±0.52	5.60±0.88	4.88±0.25	5.82±0.43
1h	5.56±0.16	5.97±0.44	6.67±0.73	5.25±0.40	5.00±0.48
2h	5.20±0.49	5.17±0.51	5.55±0.56	4.41±0.52	5.56±0.57
3h	4.70±0.42	4.38±0.43	4.77±0.59	3.42±0.96	5.27±0.57

*Valeur exprimée en moyenne +/- ET.



Histogramme 03 : Evolution des moyennes de temps de réaction de test tail-flick de tous les lots.

Les résultats obtenus par les lots traités par l'extrait hydro-alcoolique des feuilles de *Ceratonia siliqua L* (100, 300 ,500 mg/Kg) et l'acide acétylsalicylique (100mg/kg) comparés au lot témoin

négatif montrent que les moyennes enregistrées par le lot traité par la dose 500mg/kg ($4,77 \pm 0,59$ à $6,67 \pm 0,73$) sont supérieures à celle obtenue par le lot témoin négatif et positif ensemble. Ces derniers ont présenté une valeur entre $5,00 \pm 0,48$ et $5,82 \pm 0,43$ pour le lot témoin négatif et entre $3,42 \pm 0,96$ et $5,25 \pm 0,40$ après 0,5h, 1h, 2h et 3h de gavage. Il peut être déduit que cette dose possède un effet antalgique plus important que les autres doses.

➤ Après 0.5h et 1h de gavage

Les deux lots (100mg/kg et 300mg/kg) traités par l'extrait de *Ceratonia siliqua L* présentent un effet entre $4,39 \pm 0,36$ et $5,56 \pm 0,16$ pour le lot 100mg/kg et entre $4,38 \pm 0,43$ et $5,97 \pm 0,44$ pour le lot 300mg/kg. L'effet de ces deux lots (lot 100mg/kg et 300mg/kg) est plus efficace que celui de l'acide acétylsalicylique à la dose de 100mg/Kg ($3,42 \pm 0,96$ et $5,25 \pm 0,40$).

L'effet produit par l'extrait de *Ceratonia siliqua L* à la dose de 500mg/Kg PC a produit une moyenne de réaction supérieure à celle des deux autres lots et du témoin positif. Il peut être déduit que l'effet antalgique produit par l'extrait *Ceratonia siliqua L* à la dose de 500mg/Kg PC est meilleur que celui de l'acide acétylsalicylique à la dose de 100mg/Kg.

Les résultats montrent aussi qu'il y'a une relation entre la dose et l'effet produit ; les lots 1, 2, et 3 traités avec les doses respectives 100, 300, 500 mg/kg présentent des moyennes de temps de réaction respectivement croissantes.

Donc on peut conclure que une fois la dose est élevée l'effet est plus efficace.

L'ordre de la moyenne de temps de réaction selon le tableau après 0.5h et 1h de gavage est de : Extrait (500mg/kg) > extrait (300mg/Kg) > extrait (100mg/Kg) > acide acétylsalicylique à la dose de 100mg/Kg.

➤ Après 2h et 3h de gavage

Les résultats de tableau montre qu'après 2h et 3h de gavage les moyennes de réaction deviennent plus faibles, et ça peut être du à l'effet de l'extrait qui commence à disparaître dans l'organisme.

b. Test plaque chauffante

Le test de la plaque chauffante est effectué en traitant trois lots avec les doses 100mg/kg, 300mg/kg et 500mg/kg de l'extrait des feuilles de *Ceratonia siliqua L.*

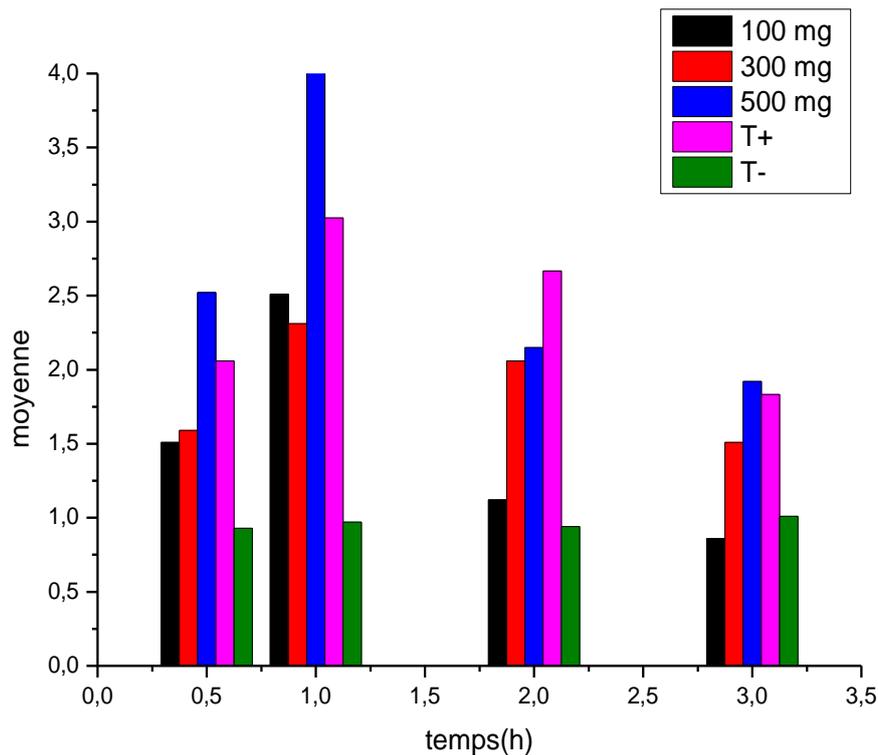
Un lot gavé avec l'eau distillée comme témoin négatif et un lot témoin positif qui est traité par l'acide acétylsalicylique à 100mg/kg.

Le tableau ci dessous montre les moyennes de réaction des lots traités et des lots témoins positif et négatif, ont présentées dans le tableau suivant (**Tableau 08**)

Tableau 08 : Moyennes de temps de réaction de test plaque chauffante.

Doses Heure	100 mg	300 mg	500 mg	T+	T-
0.5h	1.51±0.34	1.59±0.32	2.52±0.63	2.06±0.47	0.93±0.13
1h	2.51±0.38	2.31±0.50	4.02±0.74	3.025±0.44	0.97±0.04
2h	1.12±0.14	2.06±0.54	2.15±0.15	2.6675±0.21	0.94±0.05
3h	0.86±0.09	1.51±0.07	1.92±0.41	1.8325±0.33	1.01±0.04

*Valeur exprimée en moyenne +/- ET.



Histogramme 04 : Evolution des moyennes de temps de test plaque chauffante de tous les lots.

➤ **Après 0.5h, 1h de gavage**

D'après les résultats illustrés dans le **Tableau 08**, on dénote que le lot 3 (500mg/kg) possède le meilleur effet antalgique avec un temps de réaction égal à $2,52 \pm 0,63$ et $4,02 \pm 0,74$ respectivement pour une demie heure et heure après le gavage. Il est suivi par l'effet antalgique du lot 2 (300 mg/kg) avec un temps de réaction égal à $1,59 \pm 0,32$ et $2,31 \pm 0,50$, et finalement le lot 1 (100mg/kg) avec un temps de réaction égal à $1,51 \pm 0,34$ et $2,51 \pm 0,38$.

Le lot témoin positif présente un effet antalgique qui est inférieur à celui produit par le lot 3 (500 mg/kg), et meilleur vis-à-vis les 2 autres lots (100 mg/kg et 300 mg/kg).

Le lot témoin négatif présente un temps de réaction presque stable entre $0,93 \pm 0,13$ et $1,01 \pm 0,04$, et c'est un effet faible par rapport à tous les lots (100 mg/kg, 300 mg/kg, 500 mg/kg et lot témoin positif).

➤ **Après 2h et 3h de gavage**

Les résultats montrent que le temps de réaction diminue dans tous les lots (100mg/kg, 300mg/kg, 500mg/kg et lot témoin positif), donc l'effet antalgique devient plus faible, mais

tous de même, le lot 3 traité (500mg/kg) reste toujours le meilleur par rapport aux 2 lots traités (100mg/kg, 300mg/kg), et comparable avec le lot témoin positif.

Cette diminution peut être expliquée, par le fait, que l'effet de l'extrait commence à disparaître de l'organisme de l'animal.

A partir des résultats obtenus dans le tableau, on conclut que le temps de réaction est dose-dépendant, vu que les lots 1, 2, et 3 avec les doses respectives (100 mg/kg, 300 mg/kg et 500 mg/kg) présentent des temps de réaction respectivement croissants. Et donc, une fois la dose est élevée l'effet est plus efficace.

L'ordre de la moyenne de temps de réaction selon le tableau est de: Extrait (500mg/kg) >acide acétylsalicylique à la dose de 100mg/Kg >Extrait (300mg/kg) ~ Extrait (100mg/kg).

c. Test torsion (acide acétique)

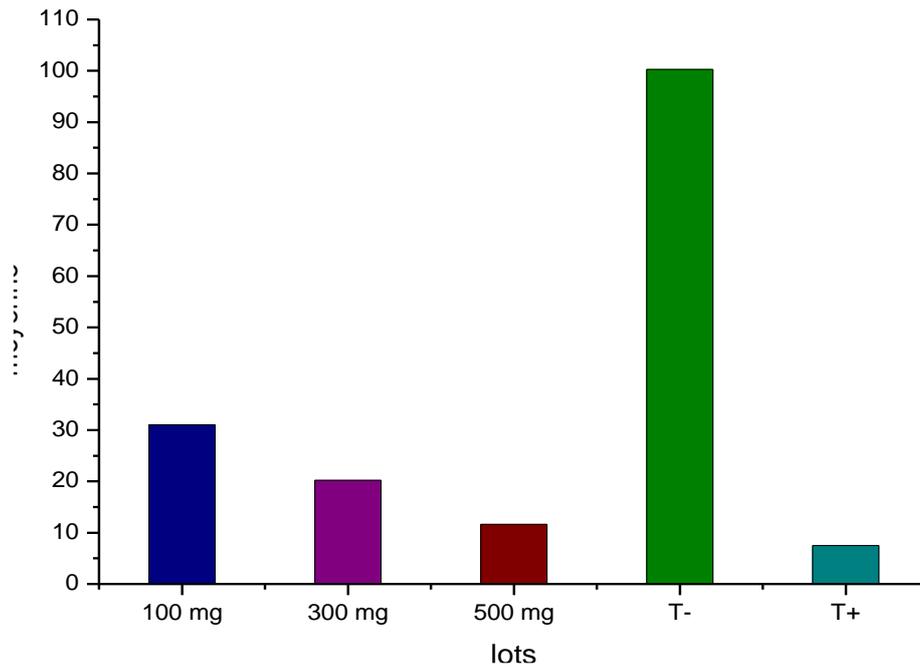
L'effet antalgique est mesuré par le test de torsion, l'activité des lots traités par l'extrait des feuilles de *Ceratonia siliqua L* à différentes doses est comparée à celle du lot témoin positif traité par l'acide acétylsalicylique (100mg/kg) et le lot témoin négatif (sans traitement).

Les résultats obtenus sont exprimés dans le **Tableau 09** :

Tableau 09 : Moyennes de temps de réaction de test de torsion.

Crampes	100 mg	300 mg	500 mg	T-	T+
Moyenne	31±6.32	20.2±3.56	11.6±3.65	100.25±39.56	7.5±1.29

*Valeur exprimée en moyenne +/- ET.



Histogramme 05 : Evolution des moyennes de crampes de test de torsion de tous lots.

Les résultats obtenus des lots traités par l'extrait de la plante *Ceratonia siliqua L*, signalent qu'il existe des différences importantes enregistrées entre le lot témoin positif et le lot témoin négatif. La lecture de tableau nous informe que le nombre de torsion enregistré par le lot témoin positif ($7,5 \pm 1,29$ crampes) est très inférieur par rapport aux lots traités 1 et 2 (100mg/kg et 300mg/kg) ($31 \pm 6,23$; et $20,2 \pm 3,56$ crampes) respectivement. Cela veut dire qu'il possède une activité antalgique très importante et meilleure que celle produit par les deux lots traités (100mg/kg et 300mg/kg). En revanche, l'effet antalgique produit par le lot témoin positif est comparable avec celui de lot traité 3 (500mg/kg) qui présente un nombre des crampes $11,6 \pm 3,65$.

Le lot témoin négatif présente un nombre de crampes égales à $100,25 \pm 39,56$, ceci reflète l'effet exercé par l'acide acétique. En comparant le nombre des crampes, celui-ci est très élevé par rapport aux autres lots (100mg/kg, 300mg/kg, 500mg/kg et lot témoin positif). Ce qui permet de mettre en évidence l'effet antalgique de l'extrait et l'acide acétylsalicylique.

Les résultats ont permis d'ordonner les différents lots selon l'effet analgésique comme suit : Acide acétylsalicylique à la dose de 100mg/Kg ~ extrait (500mg/Kg) > extrait (300mg/Kg) > extrait (100mg/Kg).

A partir des résultats obtenus dans le **Tableau 09**, on remarque que les lots 1, 2, et 3 avec les doses respectives (100,300, et 500 mg/kg) produisent des nombres des crampes croissants de

(11,6 ± 3, 65, 20,2 ± 3,56, 31 ± 6,23) respectivement. Ceci dénote qu'une fois la dose est élevée, l'effet est plus efficace.

Dans cette évaluation de l'effet antalgique de l'extrait hydro-alcoolique de la plante *Ceratonia siliqua L*, 3 tests ont été utilisés : test de tail-Flick, test de la plaque chauffante et le test de torsion. Il est clairement visible que l'extrait *Ceratonia siliqua L* à travers les trois tests utilisés présente un effet antalgique.

Le test de tail-Flick reflète que l'activité antalgique produit par le lot de dose 500mg/kg est comparable à l'effet produit par le lot témoin positif pendant tous les temps après le gavage, mais les deux doses 100mg et 300mg /kg produisent un effet antalgique plus fort que l'effet produit par le lot témoin positif après 1h, 2h, 3h du gavage.

Concernant le test de torsion, l'effet produit par la dose 500mg/kg est comparable à celui du témoin positif, d'autre part les deux autres doses 100mg et 300 mg /kg ont un effet moins important que l'effet produit par le lot témoin positif.

A la fin de l'évaluation des trois tests, les résultats obtenus sont en accord avec plusieurs autres études, **Messaoudi** et **Ouldmohammed** en **2014** qui ont fait une étude des activités anti inflammatoires et analgésique *in vivo* sur la plante Genistaforex, plante arbustive de la famille des fabacées. Cette étude montre que les différentes doses de l'extrait de cette plante possèdent un effet analgésique central, cependant le meilleur résultat a été obtenu avec la dose de 200 mg/kg.

Martical en **2019** a réalisé une étude d'activité anti-inflammatoire et antioxydant sur trois fabacées montre que l'extrait testé est doué d'un effet anti inflammatoire efficace.

Conclusion

Le caroubier est décrit comme une plante médicinale adaptable à la région du bassin méditerranéen, qui est connue par ces utilisations dans la médecine traditionnelle depuis longtemps.

Grace à ses caractéristiques thérapeutiques qui ont été attribuées aux métabolites secondaires présents dans ses extraits, *Ceratonia siliqua L* a été un sujet pour cette étude.

Le but du présent travail est de réaliser une évaluation *in vivo* de la toxicité (toxicité aigüe) et l'activité antalgique de cette plante en testant l'extrait hydroalcoolique obtenu à partir des feuilles de *Ceratonia siliqua L*.

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.

Ce travail pratique était réalisé *In vivo* sur des rats *albinos*, basé sur l'évaluation de l'effet antalgique de cette plante par trois tests différents (Test tail-flick, Test plaque chauffante et Test torsion) avec doses différents 100mg/kg, 300mg/kg et 500mg/kg.

Les résultats la toxicité aigue informent que la **DL50** de l'extrait de la plante *Ceratonia siliqua L* est supérieure à 2000 mg/Kg P.C, mais qui reste une dose provocante d'une toxicité importante.

Les résultats obtenus de l'évaluation de l'activité antalgique indiquent que l'extrait des feuilles de *Ceratonia siliqua L* est doué d'une activité antalgique confirmée par les trois tests réalisés. Ainsi qu'il existe une relation entre la dose et l'effet produit, une fois la dose est élevée l'effet est plus important.

La dose effective dans cette étude est la dose de 500mg /kg pour les trois tests.

En conclusion, les feuilles de caroubier présentent une efficacité contre les douleurs et donc une activité antalgique très importante.

Perspectives

Perspectives

La poursuite de ces axes de recherche laisse présager de nombreuses perspectives.

Il serait également très intéressant de compléter nos résultats par le dosage des autres paramètres.

Des études cliniques devraient ainsi être effectuées afin de confirmer et d'optimiser l'usage thérapeutique de *Ceratonia siliqua L.*

Effectuer des analyses histopathologiques afin d'évaluer l'effet anti inflammatoire de l'extrait de *Ceratonia siliqua L.*

Evaluer l'effet de l'extrait de *Ceratonia siliqua L* sur d'autres pathologies.

Résumé

Résumé

Ceratonia siliqua L est une plante médicinale avec une grande importance écologique et économique, elle est utilisée en médecine traditionnelle pour le traitement de diverses pathologies.

L'objet de ce travail repose sur l'évaluation *In vivo* de la toxicité aiguë et l'activité Antalgique de l'extrait hydro-alcoolique des feuilles de la plante *Ceratonia siliqua L* récoltée dans la région de Constantine (El khroub), sur des rats Albinos wistar.

L'administration de l'extrait à les doses 1000mg/kg, 1500mg/kg, 2000mg/kg, provoque une carte clinique pourvue des signes de toxicité : anorexie, asthénie, salivation, hypoactivité, pilorection, tremblement, respiration difficile, arrêt rapide d'activité, et changement de la couleur et la forme des yeux.

L'administration de cet extrait à des doses déférentes réduit d'une façon importante les douleurs des rats traités, d'une part, il a retardé le temps de réaction dans le test de plaque chauffante, et test tail-flick (immersion de queue), et d'autre part, les douleurs produites par l'injection de l'acide acétique ont été réduites, avec une efficacité plus importante chez le lot traité par la dose 500 mg/kg.

Les résultats de cette étude contribuent à valider les caractéristiques pharmacologiques et médicinales de *Ceratonia siliqua L* et principalement dans le traitement antalgique.

A partir de cette expérience et grâce à ces propriétés pharmacologiques, *Ceratonia siliqua L* peut être une source majeure de principes actifs à effet antalgique.

Mots clés

Ceratonia siliqua L, Antalgique, Toxicité aiguë, Extrait hydro-alcoolique.

Abstract

Ceratonia siliqua L is a medicinal plant with great ecological and economic importance; it is used in traditional medicine for the treatment of various pathologies.

The object of this work is based on *In vivo* evaluation of the acute toxicity and analgesic activity of the hydroalcoholic extract of the leaves of the plant *Ceratonia siliqua L* collected in the region of Constantine (El khroub), on rats Albinos wistar.

Administration of the extract at doses of 1000mg/kg, 1500mg/kg, 2000mg/kg, causes a clinical signs of toxicity: anorexia, asthenia, salivation, hypo activity, pilorection, tremor, difficult breathing, rapid cessation of activity, change in eye color and shape.

The administration of this extract in deferent doses significantly reduced the pain of the treated rats on the one hand, it delayed the reaction time in the hot plate test, and test (tail-flick). , and on the other hand, the pains produced by the injection of acetic acid was reduced, with greater efficacy in the batch treated with the 500 mg/kg dose.

The results of this study help to validate the pharmacological and medicinal characteristics of *Ceratonia siliqua L* and mainly in the analgesic treatment.

From this experience and due to these pharmacological properties, *Ceratonia siliqua L* can be a major source of principles to consider the analgesic effect.

Key words

Ceratonia siliqua L, Analgesic, Acute toxicity, Hydroalcoholic extract.

الملخص

Ceratonia siliqua L هونبات طبي ذوأهمية بيئية واقتصادية كبيرة،ويستخدم في الطب التقليدي لعلاج الأمراض المختلفة .

الهدف من هذا العمل يعتمد على تقييم السمية الحادة والنشاط المسكن في الجسم الحي للمستخلص المائي الكحولي لأوراق نبات *Ceratonia siliqua L* الذي تم جمعه في منطقة قسنطينة (الخروب).

يؤدي إعطاء المستخلص بجرعات 1000 ، 1500 ، 2000 مجم / كجم، إلى خريطة سريرية بعلامات السمية: فقدان الشهية، والوهن، وسيلان اللعاب، وقلة النشاط، والحمى، والرغبة، وصعوبة التنفس، والتوقف السريع للنشاط، والتغيير في لون العين وشكلها.

أدى إعطاء هذا المستخلص بجرعات مختلفة إلى تقليل آلام الفئران المعالجة بشكل كبير، ومن ناحية أخرى فقد آخر وقت رد الفعل في اختبار الصفيحة الساخنة، واختبار غمر الذيل.

ومن ناحية أخرى، تمتقليل الألام الناتجة عن حمض الأسيتيك، معفعالية أكبر فيالدفعة المعالجه بجرعة 500 مجم / كجم.

تساعد نتائج هذه الدراسة في التحقق من الخصائص الدوائية و الطبية لـ *Ceratonia siliqua L* و خاصة في العلاج المسكن.

من هذه التجربة و بفضل هذه الخصائص الدوائية، يمكن أن يكون *Ceratonia siliqua L* مصدرًا رئيسيًا لمبادئ النظر في التأثير المسكن.

الكلمات الدالة

Ceratonia siliqua L، مسكن، سمية حادة، مستخلص مائي كحولي.

Références bibliographiques

- AbdulatifAzab., (2017).** CAROB (*Ceratonia siliqua L*): health , medicine and chemistry, Vol (6) , 456-469.
- Abirami, A., Nagarani, G., &Siddhuraju, P., (2014).** In vitro antioxidant, anti-diabetic, cholinesterase and tyrosinase inhibitory potential of fresh juice from *Citrus hystrix* and *C. maxima* fruits. *Food Science and Human Wellness*, 3(1), 16-25.
- Aboura, I. (2018).** *Effet anti-inflammatoire et anti obésité des extraits polyphénoliques de feuilles de caroube" Ceratoniasiliqua" et cladode de figuier de barbarie" Opuntia ficus-indica"* (Doctoral dissertation, Université Bourgogne Franche-Comté; Université Abou BekrBelkaid (Tlemcen, Algérie)).
- Aerts, R. J., Barry, T. N., & McNabb, W. C. (1999).** Polyphenols and agriculture: beneficial effects of proanthocyanidins in forages. *Agriculture, Ecosystems & Environment*, 75(1-2), 1-12.
- Aharoni, A., &Galili, G. (2011).** Metabolic engineering of the plant primary–secondary metabolism interface. *Current opinion in biotechnology*, 22(2), 239-244.
- Ait Chitt, M., Belmir, H., & Lazrak, A., (2007).** Production de plants sélectionnés et greffés de caroubier. *Bulletin mensuel d'information et de liaison du PNTTA MAPM/DERD*, 153, 1-4.
- Albanell, E., (1990).** Caracterizacionmorfológica, composicionquímica y valornutritivo de distintasvariedades de garrofa (*Ceratoniasiliqua L*) cultivadas in España, Tesis Doctorat ; Barcelona ; España, pp 209.
- Attia, N. Y., Abd El-Aleem, I.M., & Mohamed, H .F, (2014).** Biochemical Studies on carob. *Annals of Agric .Sci. Moshtohor*, 52(4) ,469-480.
- Avallone, R., Plessi, M., Baraldi, M., &Monzani, A., (1997).** Determination of chemical composition of carob (*Ceratonia siliqua*): protein, fat, carbohydrates, and tannins. *Journal of food composition and analysis*, 10(2), 166-172.
- Badiaga, M., (2011).** Etude ethnobotanique, phytochimique et activités biologiques de *Nauclea latifolia* Smith, une plante médicinale africaine récoltée au Mali (Doctoral dissertation, Université Blaise Pascal-Clermont-Ferrand II).
- Bahorum T., (1997).**Substances Naturelles actives. La flore Mauricienne .une source des extraits du fruit de *Zizyphus lotus L.* mémoire pour obtenir du diplôme de master en biologie.d'approvisionnement potentielle Food and Agricultural ResearchcouncilMauritias pp 83-94.

- Balasundram, N., Sundram, K., & Samman, S., (2006).** Phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products: Antioxidant activity, occurrence, and potential uses. *Food chemistry*, 99(1), 191-203.
- Balasundram, N., Sundram, K., & Samman, S., (2006).** Phenolic compounds in plants and agri-industrial by-products: Antioxidant activity, occurrence, and potential uses. *Food chemistry*, 99(1), 191-203.
- Batlleet al., (1988).** Leneas d'investigation sobre el algarrobo (*Ceratoniasiliqua L*) en el IRTA, Cataluna (Espana). In Brito de Carvalho JH, ed l EncortoLinhas de Investigaçao de Alfarroba .AIDA ,92-104.
- Battle, I., Tous, J., (1997).** Carob tree, *Ceratonia siliqua L.*, Promoting the Conservation and Use of Underutilized and Neglected Crops, vol. 17. Institute of Plant Genetics and Crop Plant Research/International Plant Genetic Resources Institute, Gatersleben/Rome, Italy, p. 78.
- Bayés, R., Limonero, J. T., Barreto, P., & Comas, M. D., (1997).** A way to screen for suffering in palliative care. *Journal of Palliative care*, 13(2), 22-26.
- Begin Stephane Sabourin Yvan Lussier John Wright, C., (1997).**L'évaluation subjective directe des émotions ressenties au sein du couple. *International Journal of Psychology*, 32(5), 315-328.
- Ben Hsouna A., M. Trigui., S, Joua., (1986).** Evaluation of antimicrobial and antioxidant activities of the ethyle acetate extract of endemic *Ceratonia Siliqua* leaves Journal of agricultural and food chemistry N°100.
- Ben Khaldi H., (2013).** Determination de l'activité antioxydante des polyphénols du Caroubier (*Ceratoniasiliqua L*) de la région de Tlémcen, En vue de l'obtention du diplôme de master on Biologie, Université AbuubekrBelkaid, p12.
- Bengoechea B., Rome A., Villanueva A., Moreno G., Alaiz M., Millán F., Guerrero A., Puppo M.C., (2008).** Composition and structure of carob (*Ceratonia siliqua L.*) germ proteins, *Food Chemistry*. 107(2): 675-683.
- Bennett, D. S., Sullivan, M. W., & Lewis, M. (2005).** Young children's adjustment as a function of maltreatment, shame, and anger. *Child maltreatment*, 10(4), 311-323
- Berrougui H., (2007).**Le caroubier (*CeratoniasiliquaL*) , Une richesse nationale aux vertus médicinales , Meghreb Canada Express Vol.5,N°9.
- Bertin P et Vergne-Salle P., (2019).** Douleur et inflammation. *Revue du Rhumatisme*, 86 : 25-29.

- Bianco, A., Chiacchio, M. A., Grassi, G., Iannazzo, D., Piperno, A., & Romeo, R., (2006).** Phenolic components of *Olea europea*: Isolation of new tyrosol and hydroxytyrosol derivatives. *Food Chemistry*, 95(4), 562-565
- Biner B, Gubbuk H, Karhan M, A Ksu 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.
- Biner., (2007).** Sugar profiles of the Pods of cultivated and wild types of carob bean (*Ceratonia siliqua L*) in Turkey. *Food Chemistry*, 100,1453-1455.
- Boubekri, C. (2014).** *Etude de l'activité antioxydante des polyphénols extraits de Solanum melongena par des techniques électrochimiques* (Doctoral dissertation, Université Mohamed Khider Biskra).
- Boublenza, I., Boublenza, I., Boublenza, A., Madji, S., Fabiano-Tixier, A. S., & Chemat, F. (2019).** Carob as Source for Sustainable Ingredients and Products. In *Plant Based "Green Chemistry 2.0"* (pp. 257-275). Springer, Singapore.
- Bounab, L., Guerroudj ,H. (2014).** Activité antibactérienne des extraits bruts de *Ceratoniasiliqua L* (Caroubier), Mémoire en mastère en Génie biologique, université Abderrahman Mira de Bejaia.
- Bounihi, Amina., (2016).** *Criblage phytochimique, Étude Toxicologique et Valorisation Pharmacologique de Melissa officinalis et de Mentharotundifolia (Lamiacées)* (Doctoral dissertation).
- Bouzidi A., Mahdeb N., Kara N., (2011).** Acute toxicity study of alkaloids of *Datura stramonium* seeds in rat. *Research opinions in animal & veterinary sciences* 1(6), xxx.
- Bouzouita N., Khaldi A., Zgoulli S., Chebil L., Chekki R., Chaabouni M.M and Thonart P., (2007).** The analysis of crude and purified locust bean gum: A comparison of samples from different carob tree populations in Tunisia, *Food Chemistry*. 101(4): 1508-1515.
- Bravo, L., Grados, N., and Calixto, F.S. (1994).** Composition and potential Uses of *Mesquite* Pods (*Prosopis pallid L*) :comparaison with caroubPods (*Ceratonia siliqua L*). *J. ScifoodAgric*, 65, 303_306.
- Bruneton, J., (1999).** *Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales*, (3ème éd). Tec et Doc (Ed), Paris ,1120p.
- Bruneton, J., (1999).** *Pharmacognosie phytochimie: plantes médicinales*. Ed. Lavoisier: 76

- Chaintreuil, C., Giraud, E., Prin, Y., Lorquin, J., Bâ, A., Gillis, M., ... & Dreyfus, B., (2000).** Photosynthetic bradyrhizobia are natural endophytes of the African wild rice *Oryza breviligulata*. *Applied and environmental microbiology*, 66(12), 5437-5447.
- Charles, S. T., & Carstensen, L. L., (2010).** Social and emotional aging. *Annual review of psychology*, 61, 383-409.
- Chira, K., Suh, J. H., Saucier, C., & Teissède, P. L. (2008).** Les polyphénols du raisin. *Phytothérapie*, 6(2), 75-82.
- Cowan, M. M., (1999).** Plant products as antimicrobial agents. *Clinical microbiology reviews*, 12(4), 564-582.
- Custódio L., A.L. Escapa, E. Fernandes, A. Fajardo, A. Rosa, F. Albericio, N. Neng, J.M.F. Nogueira, A. Romano, (2001).** Phytochemical profile antioxidant cytotoxic activities of the carob tree (*Ceratonia siliqua* L.) germ flour extracts, *Plant Foods Human Nutrition* 66 78–84.
- Deshpande, S. S., Cheryan, M., Salunkhe, D. K., & Luh, B. S., (1986).** Tannin analysis of food products. *Critical Reviews in Food Science & Nutrition*, 24(4), 401-449.
- Di Lorenzo, R., (1991).** Carrubo. *Frutticoltura speciale*. Ed. REDA, Rome.
- Dieng, C., Tidjani, M. A., Faye, B., & Diouf, A., (1993).** Etude de l'activité anti-inflammatoire de *Khaya senegalensis* (A. Juss.), in vivo. *Plantes médicinales et phytothérapie*, 26(4), 404-409.
- DJEFFEL, Hana Latifa., (2017).** Contribution à l'étude phytochimique de quelques métabolites secondaires (tanins, flavonoïdes, alcaloïdes) du calice de *Carlina acaulis* de la région de Tlemcen, Université Abou Bekr Belkaid Tlemcen (UABT).
- DJEMAI ZOUGHLACHE, S. O. U. M. I. A. (2009).** *Etude de l'activité biologique des extraits du fruit de Zizyphus lotus L* (Doctoral dissertation, Université de Batna 2).
- El Haib, A. (2011).** *Valorisation de terpènes naturels issus de plantes marocaines par transformations catalytiques* (Doctoral dissertation, Université de Toulouse, Université Toulouse III-Paul Sabatier).
- ELAOUFI, M. (2013).** *Activité antioxydante des extraits phénoliques de caroube* (Doctoral dissertation, Université de Mostaganem-Abdelhamid Ibn Badis).
- Espinosa, É., & Chillet, P., (2006).** *Immunologie* (Vol. 428). Ellipses.
- Ferguson., (1980).** The pollen morphology of *Ceratonia* (Lugminosae-Caesalpinioideae). *Kew Bull* 35 :273-277.
- Freudenberg, K. (1920).** *Die Chemie der natürlichen Gerbstoffe*. Springer.

- Frutos, P., Hervás, G., Giráldez, F. J., & Mantecón, Á. R., (2004).** Tannins and ruminant nutrition.
- Gayon, P. R., (1968).** Les Composés Phénoliques des végétaux. *Donod, Paris.*
- Gillet, S., (2018).** *ETUDE DES RELATIONS ENTRE LA STRUCTURE DES GALACTOMANNANES DE CAROUBE ET LEURS PROPRIETES FONCTIONNELLES* (Doctoral dissertation, Université de Liège, Liège, Belgique).
- GIROUD, J. P., THOMAS, A., LECHAT, P., & BRUMPT, L., (1990).** Mise en évidence de nouvelles substances libérées au cours de processus inflammatoires aigus. Discussion. *Bulletin de l'Académie nationale de médecine, 174(1), 105-112.*
- Gseyr Nadia., (2006).** Etude phytochimique de deux espèces pastorales : Artemisia herba alba Asso et Peganumharmalal , et l'évaluation de toxicité de Peganumharmala pendant leur cycle phénologique , Thèse pour l'obtention de Doctorat en science Université Mohamed premier , p31.
- Gubbuk H., Kafkas E., Guven D., Gunes E. (2010).** Physical and phytochemical profile of wild and domesticated carob (*Ceratonia siliqua L.*) genotypes. *Span. J. Agric. Res. 8: 1129–1136.*
- Guignard, J. L. (2000).** Biochimie végétale.
- Guirimand, F., & Le Bars, D., (1996, January).** Physiologie du nociception. In *Annales françaises d'anesthésie et de réanimation* (Vol. 15, No. 7, pp. 1048-1079). Elsevier Masson.
- H. Talbi, A., Boumaza, K., El-mostafa, J., Talbi, A., Hilali1., (2015).** Evaluation de l'activité antioxydante et la composition physico-chimique des extraits méthanolique et aqueux de la *Nigella sativa L.*
- Haddarah, A., (2013).** *L'influence des cultivars sur les propriétés fonctionnelles de la caroube Libanaise* (Doctoral dissertation, Université de Lorraine).
- Haddouchi, F., Lazouni, H. A., Meziane, A., & Benmansour, A. (2009).** Etude physicochimique et microbiologique de l'huile essentielle de *Thymus fontanesii* Boiss & Reut. *Afrique Science: Revue Internationale Des Sciences Et Technologie, 5(2).*
- Han T, Li HL, Zhang QY, Han P, Zheng HC, Rahman K et Qin LP., (2007).** Bioactivity-guided fractionation for anti-inflammatory and analgesic properties and constituents of *Xanthium strumarium L.* *Phytomedicine, 14(12): 825-829.*
- Santangelo, C., Vari, R., Scazzocchio, B., Di Benedetto, R., Filesi, C., & Masella, R., (2007).** Polyphenols, intracellular signalling and inflammation. *Annali-istituto superiore di sanita, 43(4), 394.*

- Hariri A., Ouïs N., Sahnouni F et Bouhadi D., (2009).** Mise en œuvre de la fermentation de certains ferments lactiques dans des milieux à base des extraits de caroube, *Rev. microbiol. ind. san et environn.* 37-55.
- Haston, E., Richardson, J. E., Stevens, P. F., Chase, M. W., & Harris, D. J. (2009).** The Linear Angiosperm Phylogeny Group (LAPG) III: a linear sequence of the families in APG III. *Botanical Journal of the Linnean Society*, 161(2), 128-131.
- Hellal, M., (2007).** *Phtalazinones et 2, 3-benzodiazépinones dérivées de l'azélastine: Synthèses et activités anti-cytokine* (Doctoral dissertation, Strasbourg 1).
- Heller, R., Esnault, R., & Lance, C. (1998).** *Physiologie Végétale Tome I. Nutrition. Ed. DUNOD, France. 323p.*
- Hesse, M. (2002).** *Alkaloids: Nature's curse or blessing?* John Wiley & Sons.
- Harborne, J.B. and Herbert, H. (1993).** *Phytochemical Dictionary*, Taylor and Francis, UK.
- Hillcoat, D., Lewis, G., & Verdcourt, B. (1980).** A new species of *Ceratonia* (Leguminosae-Caesalpinioideae) from Arabia and the Somali Republic. *Kew Bulletin*, 261-271.
- Hodge, H. C., & Sterner, J. H., (1943).** Determination of substance acute toxicity by LD50. *Am IndHyg Assoc*, 10, 93.
- Hopkins, W. G. (2003).** *Physiologie végétale*. De Boeck Supérieur.
- Iipumbu, L. (2008).** *Compositional analysis of locally cultivated carob (Ceratonia siliqua) cultivars and development of nutritional food products for a range of market sectors* (Doctoral dissertation, Stellenbosch: Stellenbosch University).
- Jerone, J., Perry, T. et Salex, L., (2004).** *Microbiologie: cours et questions de révision*. Ed. DUNOD, Paris: 143.
- Jones, DK., (1953).** Carob culture in Cyprus. FAO 53/2/1225. FAO.Rome.
- Kaderi, M., Hamouda, G. B., Zaeir, H., Hanana, M., & Hamrouni, L. (2015).** Notes ethnobotanique et phytopharmacologique sur *Ceratonia siliqua* (L.). *Phytothérapie*, 13(2), 144-147.
- Karkacier et Artik., (1995).** Determination of physical properties, chemical composition and extraction conditions of carob seed (*Ceratonia siliqua* L.), Faculty of Agriculture, Antalia, Turkey.
- Karkola, S., Lilienkampf, A., Wähälä, K., Daayf, F., & Lattanzio, V., (2008).** Phytoestrogens in drug discovery for controlling steroid biosynthesis. *Recent advances in polyphenol research*, 1, 293-316.

- Kumazawa, S., Taniguchi, M., Suzuki, Y., Shimura, M., Kwon, M. S., & Nakayama, T. (2002).** Antioxidant activity of polyphenols in carob pods. *Journal of agricultural and food chemistry*, 50(2), 373-377.
- 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., 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.
- Lee, H. N., &Surh, Y. J., (2012).**Therapeutic potential of resolvins in the prevention and treatment of inflammatory disorders. *Biochemical pharmacology*, 84(10), 1340-1350.
- Linskens, H. F., & Scholten, W. (1980).** The flower of carob. *Portugaliae Acta Biologica*, A, 16(1/4), 95-101.
- Malecky, M., (2005).** Métabolisme des terpenoïdes chez les caprins, thèse Pour obtenir le grade de docteur de l'Institut des Sciences et Industries du Vivant et de l'Environnement, Agro Paris Tech. p 9, 13-19, 20, 27.
- Mansour. S., (2015).** Evaluation de l'effet anti inflammatoire de trois plantes médicinales : *Artemisia absinthium* L, *Artemesia herba alba*Asso et *Hypericomscarboids*, Etude in vivo, Thèse pour l'optention de Doctorat en sciences, Université d'Oran Mohammed Boudiaf, p19.
- Marakis, S., Kalaitzakis, J., &Mitrakos, K. (1988).**Criteria for recognizing carob tree varieties. In *Proceedings of the II International Carob Symposium (P. Fito and Mulet, eds.) Valencia, Spain* (pp. 558-566).
- Mauro, N. M., (2006).** Synthèse d'alcaloïdes biologiquement actifs: la (+)-anatoxine-a et la (±)-camptothécine. Th. Doctorat, université Joseph Fourier-*GRENOBLE*, 1, 186.
- Medié-Sarié, M., Jasprica I., Smoléié-bubalo A., et Mornar A., (2004).**Optimisation of Chromatography Conditions in thin layer for Inflammation, Heart Disease, and phenolic Acids. *CroaticaChemica Acta*. 77. 673-751.
- Merabti, B., Lebouz, I., Adamou, A., &Ouakid, M. L. (2015).**Effet toxique de l'extrait aqueux des fruits de *Citrulluscolocynthis* (L.) Schrad sur les larves des *Culicidae*. *Revue des Bio Ressources*, 5(2), 120-130.
- Miller, L. C., &Tainter, M., (1944).**Estimation of the ED50 and its error by means of logarithmic-probit graph paper. *Proceedings of the society for Experimental Biology and Medicine*, 57(2), 261-264.

- Mitrakos, K. (1982).** Winter low temperatures in mediterranean-type ecosystems. *Ecologiamediterranea*, 8(1), 95-102.
- Muster, D., (2005).** Médicaments de l'inflammation. *EMC-Stomatologie*, 1(1), 21-29.
- Nicole, O., Docagne, F., Ali, C., Margail, I., Carmeliet, P., MacKenzie, E. T., ... & Buisson, A., (2001).** The proteolytic activity of tissue-plasminogen activator enhances NMDA receptor-mediated signaling. *Nature medicine*, 7(1), 59-64.
- O'donovan, L., & Brooker, J. D. (2001).** Effect of hydrolysable and condensed tannins on growth, morphology and metabolism of *Streptococcus gallolyticus* (S. caprinus) and *Streptococcus bovis*. *Microbiology*, 147(4), 1025-1033.
- Osorio-Esquivel, O., Ortiz-Moreno, A., Garduño-Siciliano, L., Álvarez, V. B., & Hernández-Navarro, M. D., (2012).** Antihyperlipidemic effect of methanolic extract from *Opuntia joconostle* seeds in mice fed a hypercholesterolemic diet. *Plant foods for human nutrition*, 67(4), 365-370.
- Owen, R. W., Haubner, R., Hull, W. E., Erben, G., Spiegelhalder, B., Bartsch, H., & Haber, B. (2003).** Isolation and structure elucidation of the major individual polyphenols in carob fibre. *Food and Chemical Toxicology*, 41(12), 1727-1738. **Ayaz., (2009).** Nutrient Content of carob pod (*Ceratonia siliqua L*) Flour prepared commercially and domestically, *Plant foods for human nutrition* 64(4) :2 86-92.
- Papagiannopoulos, M., Wollseifen, H. R., Mellenthin, A., Haber, B., & Galensa, R. (2004).** Identification and quantification of polyphenols in Carob Fruits (*Ceratonia siliqua L.*) and derived products by HPLC-UV-ESI/MS n. *Journal of agricultural and food chemistry*, 52(12), 3784-3791.
- Park, G., & Thayer, J. F., (2014).** From the heart to the mind: cardiac vagal tone modulates top-down and bottom-up visual perception and attention to emotional stimuli. *Frontiers in psychology*, 5, 278.
- Pereira-Leite, C., Nunes, C., & Reis, S., (2013).** Interaction of nonsteroidal anti-inflammatory drugs with membranes: in vitro assessment and relevance for their biological actions. *Progress in lipid research*, 52(4), 571-584.
- Petit M., Pinilla J., (1995).** Production and purification of a sugar syrup from carob pods. *Lebensm. Wiss. Technol.* 28: 145-152.
- Rakotonanahary M., (2012).** Thèse présentée pour l'obtention du titre de docteur en pharmacie diplôme d'état, université Joseph Fourier. p16, 19, 27, 28. 2012.

- Rauha, J. P., Vuorela, H., &Kostiainen, R., (2001).** Effect of eluent on the ionization efficiency of flavonoids by ion spray, atmospheric pressure chemical ionization, and atmospheric pressure photoionization mass spectrometry. *Journal of mass spectrometry*, 36(12), 1269-1280.
- Reed, J. D. (1995).** Nutritional toxicology of tannins and related polyphenols in forage legumes. *Journal of animal science*, 73(5), 1516-1528.
- Rejeb M. N., (1995).** Le caroubier en Tunisie: Situations et perspectives d'amélioration, in Quel avenir pour l'amélioration des plantes? Edit. AUPELF-UREF. John Libbey Eurotext, Paris, pp. 79-85.
- Rejeb, M. N., Laffray, D., &Louguet, P. (1991).**Modification de la conductance stomatique de diverses origines tunisiennes de caroubier (*Ceratoniasiliqua* L.) soumises à une contrainte hydrique prolongée. *L'amélioration des plantes pour l'adaptation aux milieux arides. France: John LibbeyEurotext*, 149-158.
- Roberts, J. (1968).** Chimie organique moderne.
- Rousselet M, Vignaud JM, Hofman P et Chatalet F P., (2005).** Inflammation et pathologie inflammatoire (Chapitre 3), page 1-75.
- 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 (*Ceratoniasiliqua* L.) on the gastrointestinal tract: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 93, 522-528.
- Ruzicka, L., (1953).** The isoprene rule and the biogenesis of terpenic compound. *Experientia*, 9(10), 357-367.
- Sánchez, S., Lozano, L. J., Godínez, C., Juan, D., Perez, A., & Hernández, F. J., (2010).** Carob pod as a feedstock for the production of bioethanol in Mediterranean areas. *Applied Energy*, 87(11), 3417-3424.
- Sbay, H., &Abourouh, M., (2006).** Apport des espèces à usages multiples pour le développement durable: cas du pin pignon et du caroubier. *Centre de Recherche Forestière Haut-Commissariat aux Eaux et Forêts et à la Lutte Contre la Désertification, Rabat*, 1-9.
- Schweinfurth G. (1894).**Sammlungarabisch-aethiopischerPflanzen, Ergebnisse von Reisen in dem Jahren 1881, 1888- 89, 1891-92. *Bull, Herb. Boissier* 2:1-114.
- Smith, B. M., Bean, S. R., Schober, T. J., Tilley, M., Herald, T. J., &Aramouni, F. (2010).** Composition and molecular weight distribution of carob germ protein fractions. *Journal of agricultural and food chemistry*, 58(13), 7794-7800.

- Stevens A, Lowe JS et Young B., (2004).**Anatomie pathologique : Atlas de wheater. 1e Edition De Boeck et Larcier, Bruxelles, page 25.
- Taofiq, O., Martins, A., Barreiro, M. F., & Ferreira, I. C. (2016).**Anti-inflammatory potential of mushroom extracts and isolated metabolites. *Trends in Food Science & Technology*, 50, 193-210.
- Touitou, Yvan., (2003).** *Pharmacologie: diplôme d'Etat d'infirmière, professionnels.* (DEPRECIATED).Paris.407 p.
- Traoré, F., (1999).** Evaluation de l'activité antipaludique de *Glinusoppositifolius* (L.) Aug. DC, *Nauclea latifolia* SM., *Mitragynainermis* (Willd.) O. Kuntze: trois plantes utilisées en médecine traditionnelle au Mali (Doctoral dissertation, Aix-Marseille 2).
- Vavilov, N. I. (1951).** *The origin, variation, immunity and breeding of cultivated plants* (Vol. 72, No. 6, p. 482). LW
- Vaz, A. D., Pernecky, S. J., Raner, G. M., & Coon, M. J., (1996).** Peroxo-iron and oxenoid-iron species as alternative oxygenating agents in cytochrome P450-catalyzed reactions: switching by threonine-302 to alanine mutagenesis of cytochrome P450 2B4. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 93(10), 4644-4648.
- Wang, Y., Belton, P. S., Bridon, H., Garanger, E., Wellner, N., Parker, M. L., ... & Noel, T. R. (2001).** Physicochemical studies of caroubin: a gluten-like protein. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 49(7), 3414-3419.
- Wink, M., (2003).** Évolution des métabolites secondaires d'un point de vue écologique et phylogénétique moléculaire. *Phytochimie*, 64, 3-19.
- Wojciechowski, R. (2011).** Nature and nurture: the complex genetics of myopia and refractive error. *Clinicalgenetics*, 79(4), 301-320.
- Yousif, A.K., &Alghzawi, H.M. (2000).** Processing and characterization of caroubpowder . *Food Chemistry*, 69 ,283-287.
- Zohary, D., &Hopf, M. (1973).** Domestication of pulses in the Old World: legumes were companions of wheat and barley when agriculture began in the Near East. *Science*, 182(4115), 887-894.
- Zunft, H., J. F. ;Lunder, W., Harde A, Haber. B., Graubaum, H. J., Koebnick, C., &Gruwald, J. (2003).** Carob pulp preparation rich in insoluble fibre lowers total and LDL cholesterol in hyper cholesterolemic patients. *European journal of nutrition*, 42 (5) 235.

Année universitaire : 2020/2021 Présenter par : SAADOUNI Marwa

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

Thème

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

Domaine : Science de La Nature et de La Vie

Filière : Science Biologique

Spécialité : Biochimie

Résumé

Ceratonia siliqua L est une plante médicinale avec une grande importance écologique et économique, elle est utilisée en médecine traditionnelle pour le traitement de diverses pathologies.

L'objet de ce travail repose sur l'évaluation *In vivo* de la toxicité aigüe et l'activité Antalgique de l'extrait hydro-alcoolique des feuilles de la plante *Ceratonia siliqua L* récoltée dans la région de Constantine (El khroub), sur des rats Albinos wistar.

L'administration de l'extrait à les doses 1000mg/kg, 1500mg/kg, 2000mg/kg, provoque une carte clinique pourvue des signes de toxicité : anorexie, asthénie, salivation, hypoactivité, pilorection, tremblement, respiration difficile, arrêt rapide d'activité, et changement de la couleur et la forme des yeux.

L'administration de cet extrait à des doses déférentes réduit d'une façon importante les douleurs des rats traités, d'une part, il a retardé le temps de réaction dans le test de plaque chauffante, et test tail-flick (immersion de queue), et d'autre part, les douleurs produites par l'injection de l'acide acétique ont été réduites, avec une efficacité plus importante chez le lot traité par la dose 500 mg/kg.

Les résultats de cette étude contribuent à valider les caractéristiques pharmacologiques et médicinales de *Ceratonia siliqua L* et principalement dans le traitement antalgique.

A partir de cette expérience et grâce à ces propriétés pharmacologiques, *Ceratonia siliqua L* peut être une source majeure de principes actifs à effet antalgique.

Mots clés

Ceratonia siliqua L, Antalgique, Toxicité aigüe, Extrait hydro-alcoolique.

Jury d'évaluation :

Président : Dr MAMMERI Zineb MCA Université frère Mentouri Constantine 01

Examineur : Dr BEROUAL Katiba MCA Institut de Science Vétérinaire Constantine 01

Rapporteur : Dr MADI Aicha MCB Université frère Mentouri Constantine 01

Date de soutenance : 23/09/2021