



République Algérienne Démocratique et Populaire
UNIVERSITÉ ABOU BEKR BELKAID – TLEMCEN



Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers

Département d'Écologie et Environnement

Laboratoire de recherche n°50 :

Physiologie, physiopathologie et biochimie de la nutrition (PPABIONUT)

MÉMOIRE

Fin d'étude pour l'obtention du diplôme de Master Professionnel

En Toxicologie industrielle et environnementale

Présenté par :

Mr. AMIRI Yacine

Mlle. BENKHIRA Ahlem

Thème :

Évaluation la toxicité subaiguë de l'extrait hydroethanolique des grains de

Citrullus colocynthis in vivo

Soutenu le : 30 juin 2025, devant le jury composé de :

Présidente : Mme HASSANI Imen

professeure école supérieure Tlemcen

Examinatrice : Mme MAZARI Wissam

M.C.B Université de Tlemcen

Encadrante : Mme HADDAM Nahida

professeure Université de Tlemcen

Année Universitaire :2024/2025



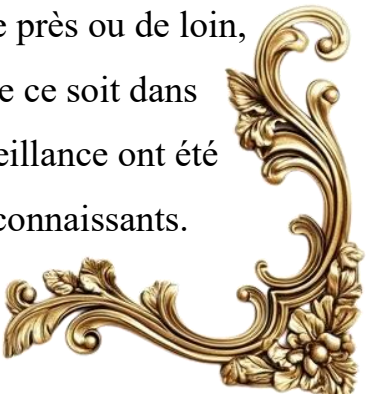
Remerciement

Avant toute chose, nous remercions profondément Dieu Tout-Puissant, pour la force, la patience et la persévérance qu'Il nous a accordées tout au long de ce parcours.

Nous tenons à exprimer toute notre reconnaissance à notre encadrante, **Mme Haddam Nahida**, pour sa présence constante, la qualité de son accompagnement, ainsi que la richesse de ses conseils. Son professionnalisme, sa rigueur et sa bienveillance ont été d'un grand soutien et une véritable source d'inspiration pour nous.

Nous exprimons notre profonde reconnaissance à **Mme Hassani Imen**, professeure à l'école supérieure Tlemcen, pour avoir accepté de présider notre jury. Sa disponibilité, son sens de l'écoute et l'intérêt qu'elle a porté à notre travail témoignent de son engagement académique, que nous saluons avec estime.

Nous exprimons notre profonde gratitude à **Mme Mazari Wissam** pour avoir accepté d'évaluer notre travail. La qualité de ses observations et la rigueur de son analyse ont apporté une réelle valeur ajoutée à ce mémoire. Nous avons eu l'honneur d'être évalués par une personne d'une telle compétence scientifique.



Enfin, nous remercions chaleureusement toutes les personnes, de près ou de loin, qui nous ont soutenus, conseillés ou aidés à quelque étape que ce soit dans l'élaboration de ce mémoire. Leur aide précieuse et leur bienveillance ont été d'un grand apport, et nous leur en sommes profondément reconnaissants.

Résumé

Ce travail s'inscrit dans une démarche d'évaluation de la toxicité subaiguë de l'extrait hydroéthanolique des graines de *Citrullus colocynthis*, une plante médicinale reconnue pour ses effets pharmacologiques, mais dont l'usage comporte aussi des risques toxiques. L'étude a été réalisée sur 15 rates Wistar, réparties en cinq groupes : un groupe contrôle et quatre groupes recevant par gavage des doses croissantes de l'extrait (2,2 ; 6,6 ; 20 ; 60 mg/kg/jour) durant 28 jours.

Les analyses ont porté sur plusieurs paramètres : poids corporel, taux de glucose sanguin, profils biochimiques (ALAT, ASAT, urée, créatinine, cholestérol, triglycérides, HDL, LDL), données hématologiques (hématies, leucocytes, hémoglobine, hématocrite, plaquettes) ainsi que l'examen histologique du foie, des reins et du tissu adipeux périovarien.

Les résultats ont mis en évidence une toxicité évolutive selon la dose administrée. Dès 20 mg/kg, des signes biologiques et histologiques alarmants sont apparus : perte de poids, hypoglycémie, perturbations des fonctions hépatiques et rénales, anémie modérée, et altérations inflammatoires des organes cibles. Ces effets pourraient être attribués aux composés bioactifs contenus dans la plante, notamment les cucurbitacines, flavonoïdes et saponines.

En conclusion, l'extrait de *Citrullus colocynthis* engendre une toxicité subaiguë significative à partir d'une dose de 20 mg/kg. Une utilisation thérapeutique prudente est donc requise. Des recherches plus poussées, incluant des études chroniques et mécanistiques, sont nécessaires pour mieux comprendre ses effets toxiques.

Mots-clés : *Citrullus colocynthis*, toxicité subaiguë, foie, rein, histologie, rat Wistar.

الملخص

Citrullus colocynthis ، يرتكز هذا البحث على دراسة السمية تحت الحادة لمستخلص الإيثانول المائي لبذور نبات وهو نبات مستخدم تقليدياً في الطب الشعبي، لكنه يحمل مركبات فعالة قد تسبب تأثيرات سامة في حال تجاوز الجرعة الموصى بها. شملت التجربة 15 أنثى من فئران ويستار، موزعة على خمس مجموعات، واحدة شاهدة وأربع مجموعات عولجت يومياً بجرعات متزايدة (2.2، 6.6، 20، 60 ملغ/كغ) لمدة 28 يوماً.

شملت التحاليل المتابعة المنتظمة للوزن، قياس نسبة السكر في الدم، تقييم المؤشرات البيوكيميائية (أنزيمات الكبد، اليوريا، الكرياتينين، الكوليسترول، الدهون)، الفحوصات الدموية (الهيموغلوبين، الكريات، الصفائح)، بالإضافة إلى الفحص المجهرى لنسيج الكبد، الكلى والدهون المحيطة بالمبيض.

أظهرت النتائج أن هناك ارتباطاً مباشراً بين الجرعة وحدّة التأثيرات السمية. بدءاً من جرعة 20 ملغ/كغ، لوحظت تغيرات ملحوظة في المؤشرات الحيوية وتلف نسيجي في الأعضاء. ويُعتقد أن هذه الأضرار تعود إلى مركبات مثل الكوكوربيتاسين، الفلافونويدات والصابونينات.

في العلاج يتطلب الحذر، خاصة مع وجود مؤشرات على سميته بدءاً *Citrullus colocynthis* وبالتالي، فإن استعمال من جرعات متوسطة. من الضروري مواصلة الأبحاث لتحديد آليات عمله السامة بشكل دقيق.

، السمية تحت الحادة، الكبد، الكلى، النسيج، جرد ويستار *Citrullus colocynthis*: **الكلمات المفتاحية**

Abstract

This research focused on investigating the subacute toxicity of a hydroethanolic extract derived from *Citrullus colocynthis* seeds, a medicinal plant with recognized therapeutic effects, but also known for its toxic potential when used at high doses. The study was carried out on 15 female Wistar rats, divided into five groups: one untreated control and four groups administered increasing doses (2.2, 6.6, 20, 60 mg/kg/day) by oral gavage for 28 consecutive days.

Assessed parameters included body weight progression, blood glucose levels, biochemical indicators (ALT, AST, urea, creatinine, cholesterol, triglycerides, HDL, LDL), hematological counts (RBCs, WBCs, Hb, Ht, platelets), and histological evaluations of the liver, kidneys, and periovarian fat tissue.

The findings revealed dose-related toxic effects, becoming evident at and above 20 mg/kg. At this threshold, significant clinical signs emerged: weight reduction, hypoglycemia, elevated hepatic and renal markers, moderate anemia, and inflammatory tissue damage. These alterations are likely linked to active constituents such as cucurbitacins, flavonoids, and saponins.

In summary, *Citrullus colocynthis* extract demonstrates considerable subacute toxicity at doses ≥ 20 mg/kg. This necessitates cautious use in phytotherapy. Further long-term and mechanistic studies are essential to clarify its toxicological profile.

Keywords: *Citrullus colocynthis*, subacute toxicity, liver, kidney, histology, Wistar rat.

Sommaire :

Liste des figures

Liste des tableaux

Liste des abréviations

Introduction	1
Chapitre I : Aperçu générale sur la plante « <i>citrullus colocynthis</i> »	3
1. Généralités sur les plantes médicinales :	3
1.1 Définition des plantes médicinales :	3
1.2 Modes de préparation et d'utilisation des plantes médicinales	3
2. la phytothérapie :	6
2.1 Définition de la Phytothérapie	6
2.2 Principe de la phytothérapie	6
3. <i>citrullus colocynthis</i> :	6
3.1 definition:	6
3.2 classifications	7
3.2.1 systématique	7
3.2.2 nomenclature	8
3.3 description botanique	9
3.4 distribution géographique	11
4. analyse chimique de <i>citrullus colocynthis</i>	13
4.1. Minéraux et vitamines	17
4.2. Autres composés	17
5. propriété pharmacologie	18
6. principe actif	19
6.1. Triterpènes	19
6.2. Alcaloïdes	21
6.3. Acides phénoliques et flavonoïdes	23
6.4. Saponines	23
6.5. Acides gras et tocophérols	24
7. Savoirs traditionnels et usages thérapeutiques populaires	24
7.1. Usages traditionnels	24
7.2. Usages thérapeutiques	25
7.3. Usage à des fins criminelles	27

7.3.1. Empoisonnements intentionnels	27
7.3.2. Conflits interpersonnels et crimes passionnels	28
7.3.3. Suicides assistés ou forcés	28
8. Activités biologiques de la coloquinte	28
8.1. Activité anti-oxydante.....	28
8.2. Activités antidiabétiques	29
8.3. Activité antilipidémique	30
8.4. L'activité antimicrobienne	30
8.5. Activité anti-inflammatoire.....	31
8.6. Activité antitumorale	31
8.7. Activité antidépressive et anticonvulsive	32
Chapitre II :La toxicité de la plante «Citrullus Colocynthis».....	34
1.Concept de toxicité :	34
2.Dose effet/dose réponse :	34
3. La relation entre dose effet et dose réponse :	34
3.1 La relation dose effet :	34
3.2 La relation dose réponse :	35
4. Les types d'étude de la toxicité :	35
5. La toxicité aigüe :	35
6. La toxicité subaiguë :	36
7. Toxicité chronique :	37
8. Toxicité de Citrullus colocynthis :	37
9.Mode d'action des cucurbitacines de Citrullus colocynthis :	38
9.1 Du cytosquelette (microtubules) :	38
9.2 Génération de stress oxydatif :	38
9.3 Déclenchement de l'apoptose mitochondriale :	39
9.4 Inhibition des voies de signalisation cellulaire :	39
10.Doses toxiques (DL ₅₀) et effets observés :	39
✓selon les espèces :	39
10.1 Chez la souris (souche NMRI) :	39
10.2 Chez le rat :	40
10.3 Chez le mouton :	40
10.4 Chez le poussin (race Bovans) :	40
✓chez l'humain :	40
1.Doses rapportées comme toxiques chez l'humain :	41

2.Effets secondaires observés :	41
3.Cas cliniques et mortalité :	41
11.Etiologie et symptômes d'intoxication :	42
11.1.Etiologie :	42
11.2. Signes cliniques :	42
11.3. Données générales humaines :	43
11.4. Données générales animales :	43
12.Traitement :	46
Chapitre III : Matériels et Méthodes.....	47
1. Matériels.....	47
1.1 Matériel végétal.....	47
1.2 Matériel biologique.....	47
2. Méthodes	48
2.1 Préparation de l'extrait.....	48
2.1.1 Séchage et broyage	48
2.1.2 Macération	48
2.2 Calcul du rendement	49
2.3 Répartition des rats	49
2.4 Administration des doses.....	49
2.5 Sacrifices et prélèvements	49
3. Paramètres étudiés	50
3.1 Paramètres cliniques	50
3.2 Paramètres hématologiques.....	50
3.3 Paramètres biochimiques.....	50
3.4 Étude histopathologique.....	50
4. Analyse statistique	50
Chapitre 4 : Résultats et Discussion	51
1.Résultats et interprétations	51
1.1 La détermination du Rendement	51
1.2 Évaluation de la toxicité subaiguë.....	51
1.3 les signes cliniques :	51
1.4 Évolution de la glycémie.....	52
1.5 Variation du poids corporel	54
1.6 Paramètres biochimiques.....	55
1.7 Paramètres hématologiques.....	58

1.8 Lien avec les lésions histologiques	59
1.9 Conclusion	62
2.Discussion	62
2.1 Rendement d'extraction	62
2.2 Signes cliniques	63
2.3 Variations de la Glycémie et du Poids Corporel	64
2.3.1 Variation de la Glycémie	64
2.3.2 Variation du Poids Corporel	65
2.4 Paramètres Biochimiques	66
2.4.1 Enzymes Hépatiques (TGO et TGP)	66
2.4.2 Profil Lipidique (Cholestérol, Triglycérides, HDL, LDL)	66
2.4.3 Fonction Rénale (Urée et Créatinine)	67
2.5 Paramètres Hématologiques	68
2.5.1 Lignée Rouge (Hémoglobine, Hématocrite, VGM, MCH, CCMH)	68
2.5.2 Lignée Blanche (GB, Neutrophiles, Lymphocytes, Monocytes)	68
2.5.3 Plaquettes	68
2.6 Analyses Histopathologiques	69
2.6.1 Foie	69
2.6.2 Rein	69
2.6.3 Tissu Adipeux	69
2.7 Relation entre Constituants Bioactifs et Effets Toxicologiques Observés	70
2.8 Conclusion	70
Conclusion générale	70
Perspectives	70
references bibliographiques	72

Liste des figures	
Figure.1 cirullus colocynthis	7
Figure.2 Les différentes parties du Citrullus colocynthis	11
Figure.3 carte de distribution africaine du citrullus colocynthis	12
Figure.4 carte de distribution mondiale de citrullus colocynthis	13

Figure.5 Squelette de base des cucurbitacines (a) et structure chimique des cucurbitacines présentes dans Citrullus colocynthis.....	20
Figure.6 Structure chimique des cucurbitacines glycosylées présentes dans Citrullus colocynthis.....	21
Figure.7. La structure des alcaloïdes (a) et des flavonoïdes (b) extraits de Citrullus colocynthis.....	22
Figure.8 : Détermination de la dose létale 50 (DL 50).....	36
Figure 9 : Région de la récolte.....	47
Figure 10 : préparation de l'extrait	48
Figure 11 : macération de matière végétale.....	48
Figure 12 : extrait brute.....	49
Figure 13 : variation de la glycémie pendant la période d'expérimentation	53
Figure 14 : évolution du poids corporels pendant la période d'expérimentation.....	55
Figure 15 : Effet de l'administration de l'extrait hydroethanolique des fruits de C.colocynthis sur l'activité de TGO et TGP chez des rates	56
Figure 16 : Effet de l'administration orale de l'extrait hydro-éthanolique des fruits de C.colocynthis sur le taux d'urée chez des rates	57
Figure 17 : Effet de l'administration orale de l'extrait hydro-éthanolique des fruits de C.colocynthis sur le taux de créatinine chez des rates	57
Figure 18 : Effet de l'administration orale de l'extrait hydro-éthanolique des fruits de C.colocynthis sur le plan lipidique chez des rates	58
Figure 19 : Modifications histologiques observées au niveau des reins, du foie et du tissu adipeux chez les rates traitées.....	61

Liste des tableaux	
Tableau.1 modes et méthodes de préparation et utilisations les plantes médicinales	3
Tableau.2 Position systématique du Citrullus colocynthis	7
Tableau.3 Appellations vernaculaires de Citrullus colocynthis (L.) Schrad.	8
Tableau.3 Appellations vernaculaires de Citrullus colocynthis (L.) Schrad.	8
Tableau 4 : Liste des composés chimiques identifiés dans les différentes parties de Citrullus colocynthis.....	13
Tableau.5 quelque Activités thérapeutiques de Citrullus colocynthis selon les régions et parties utilisées.....	26
Tableau 6 : Formes d'intoxication (Notion de la toxicologie, CNESST)	35
Tableau 7 : détermination du rendement	51
Tableau 8 : les signes cliniques observés chez les rats en fonction de la dose administrée au cours d'expérimentation.....	51

Tableau 9 : Variation de la glycémie après gavage par l'extrait des graines de Citrullus colocynthis.....	53
Tableau 10 : évolution du poids corporels pendant la durée d'expérimentation	54
Tableau 11 : Effet de l'administration subaiguë de l'extrait hydroéthanolique des graines de Citrullus colocynthis sur les paramètres biochimiques sanguins chez les rates Wistar	56
Tableau 12 : Modifications des paramètres hématologiques après une administration de l'extrait hydroéthanolique de C. colocynthis par voie orale chez les rates Wistar pendant 28 jours	59

LISTE DES ABREVIATIONS

- **TGO : TRANSAMINASE GLUTAMO-OXALOACETIQUE (ASAT)**
- **TGP: TRANSAMINASE GLUTAMO-PYRUVIQUE (ALAT)**
- **CCMH : CONCENTRATION CORPUSCULAIRE MOYENNE EN HEMOGLOBINE**
- **C. COLOCYNTHIS: CITRULLUS COLOCYNTHIS**
- **DL50: DOSE LÉTALE 50**
- **ETOH: ÉTHANOL**
- **FNS: FORMULE NUMÉRATION SANGUINE**
- **GB: GLOBULES BLANCS**
- **GPX: GLUTATHION PEROXYDASE**
- **GR: GLOBULES ROUGES**
- **GSH: GLUTATHION RÉDUIT**
- **HB: HÉMOGLOBINE**
- **HDL: HIGH DENSITY LIPOPROTEIN**
- **HE: EXTRAIT HYDROÉTHANOLIQUE**
- **H&E: HÉMATOXYLINE-ÉOSINE**
- **HT: HÉMATOCRITE**
- **LDL: LOW DENSITY LIPOPROTEIN**
- **MG/KG : MILLIGRAMME PAR KILOGRAMME**

- **N: NOMBRE D'ANIMAUX**

- **OECD : ORGANISATION DE COOPERATION ET DE DEVELOPPEMENT ÉCONOMIQUES**

- **OGM: ORGANISME GÉNÉTIQUEMENT MODIFIÉ**

- **P < 0,05: DIFFÉRENCE STATISTIQUEMENT SIGNIFICATIVE**

- **PLT: PLAQUETTES**

- PPABIONUT : Physiologie, Physiopathologie et Biochimie de la Nutrition
- RBC: Red Blood Cells (Globules rouges)
- SD: Écart-type
- TG: Triglycérides
- TCMH : Teneur Corpusculaire Moyenne en Hémoglobine
- UI/L : Unité Internationale par litre
- VGM: Volume Globulaire Moyen
- VO: Voie Orale
- WBC: White Blood Cells (Globules blancs)

Introduction

Depuis les temps les plus anciens, les plantes médicinales jouent un rôle fondamental dans les systèmes de soins à travers les cultures. Leur richesse en composés naturels bioactifs a largement contribué à la découverte et au développement de nombreuses molécules thérapeutiques modernes. Selon l'Organisation mondiale de la santé (**OMS**), environ 80 % des populations des pays en développement continuent d'avoir recours à la phytothérapie pour traiter des affections courantes (**WHO, 2002**). Cet engouement s'explique notamment par la présence de métabolites secondaires tels que les alcaloïdes, flavonoïdes, saponines et tanins, aux propriétés pharmacologiques variées (**Rates, 2001**). Toutefois, le caractère naturel de ces substances ne garantit pas leur innocuité : pour de nombreuses plantes, les effets à moyen ou long terme restent insuffisamment documentés, ce qui soulève des inquiétudes quant à leur sécurité d'emploi (**De Smet, 2004**).

Parmi les espèces végétales les plus répandues figure *Citrullus colocynthis*, appartenant à la famille des Cucurbitaceae. Connue sous les noms de « handhal », « pomme amère » ou « colocynthe », cette plante xérophyte pousse dans les régions arides et semi-arides d'Afrique du Nord, du Moyen-Orient et d'Asie du Sud (**Schaffner et al., 2005**). Elle se distingue par ses petits fruits sphériques à écorce dure, contenant des graines riches en huile et en substances bioactives. Des analyses phytochimiques ont mis en évidence la présence de composés majeurs comme les cucurbitacines, flavonoïdes, glycosides et stérols, reconnus pour leurs puissants effets biologiques (**Hussain et al., 2014**).

Sur le plan thérapeutique, *Citrullus colocynthis* est utilisée depuis l'Antiquité pour ses propriétés purgatives, anti-inflammatoires, antidiabétiques, antiparasitaires et analgésiques. En Algérie, elle est couramment intégrée aux remèdes traditionnels pour traiter des pathologies telles que le diabète, la constipation, les douleurs articulaires ou certaines affections cutanées. Elle entre également dans la composition de traitements vétérinaires artisanaux (**Bnouham et al., 2006 ; Louet et al., 2014**). Néanmoins, une utilisation non maîtrisée – notamment des graines et du fruit – est à l'origine de nombreux effets indésirables, affectant principalement le tube digestif, le foie et les reins (**Aburjai et al., 2001 ; Khan et al., 2018**). Ces effets sont souvent liés à l'automédication et à l'absence de posologie définie, ce qui accentue le risque toxicologique.

Malgré sa large utilisation thérapeutique, les données scientifiques concernant la toxicité subaiguë de *Citrullus colocynthis*, en particulier celle de l'extrait hydroéthanolique de ses graines, demeurent rares, dispersées et parfois contradictoires. Ce manque de données fiables constitue un véritable enjeu de santé publique, notamment dans le cadre d'un usage traditionnel non encadré. D'où la nécessité de conduire des recherches expérimentales approfondies afin d'évaluer précisément les risques que cette plante pourrait représenter pour les fonctions physiologiques essentielles.

Dans ce contexte, le présent travail a pour objectif d'évaluer la toxicité subaiguë de l'extrait hydroéthanolique des graines de *Citrullus colocynthis* chez la rate Wistar femelle, à travers l'analyse de paramètres biochimiques, hématologiques et histopathologiques, dans le but de mieux cerner son profil toxique.

Chapitre I : Aperçu générale sur la plante « *Citrullus colocynthis* »

1. Généralités sur les plantes médicinales :

1.1 Définition des plantes médicinales :

Depuis des millénaires, les plantes médicinales ont joué un rôle clé dans les pratiques de guérison à travers le monde, devenant un pilier des soins de santé dans de nombreuses cultures (Shakya, 2016). Aujourd'hui encore, elles restent un choix privilégié pour les soins de santé, utilisées par environ 85 % de la population mondiale (Yousefi, 2022).

D'après la Xème édition de la Pharmacopée française, les plantes médicinales sont considérées comme des "drogues végétales", une notion qui, selon la Pharmacopée européenne, désigne les parties de la plante possédant des propriétés médicinales (Ouedraogo, 2021). En plus de leurs vertus thérapeutiques, certaines de ces plantes sont aussi couramment utilisées dans la cuisine, en tant que condiments ou pour la préparation de boissons réputées bénéfiques pour la santé.

1.2 Modes de préparation et d'utilisation des plantes médicinales

Tableau.1 modes et méthodes de préparation et utilisations les plantes médicinales

Mode de préparation	Description	Méthode de préparation	Utilisation courante	Références
Sirops	Préparation liquide sucrée contenant des extraits de plantes.	- Faire une infusion ou une décoction de plantes.	Soulage la toux, apaise les maux de gorge, facilite l'administration aux enfants.	Aili, 1999
		- Ajouter du miel ou du sucre non raffiné.		
		- Chauffer légèrement jusqu'à dissolution.		
		- Conserver au frais.		
Tisanes	Boisson obtenue par infusion de plantes dans de l'eau chaude.	- Faire chauffer de l'eau sans la faire bouillir.	Améliore la digestion, aide à la détente, stimule l'immunité.	Chabrier, 2010
		- Ajouter les plantes séchées et laisser infuser 5 à 10 minutes.		
		- Filtrer et boire chaud.		

Infusions	Extraction douce des principes actifs par eau chaude.	- Verser de l'eau bouillante sur les plantes dans un récipient couvert.	Convient aux plantes fragiles (fleurs, feuilles), relaxant, favorise le sommeil.	Wichtl et Anton, 2003
		- Laisser infuser 5 à 15 minutes selon la plante.		
		- Filtrer avant consommation.		
Décoctions	Extraction plus forte des principes actifs des parties dures des plantes.	- Placer les parties dures des plantes (racines, écorces) dans l'eau froide.	Recommandé pour les racines, écorces, graines. Utilisé pour ses effets stimulants et digestifs.	Iserin, 2001
		- Porter à ébullition et laisser bouillir 2 à 15 minutes.		
		- Laisser reposer avant de filtrer.		
Huiles essentielles	Extraits concentrés de plantes obtenus par distillation.	- Distiller à la vapeur les plantes aromatiques.	Aromathérapie, massages, inhalations, propriétés antiseptiques et relaxantes.	Chevallier, 2001
		- Récupérer l'huile essentielle séparée de l'eau.		
		- Toujours diluer avant usage.		
Teintures	Solution concentrée obtenue par macération dans de l'alcool.	- Placer les plantes sèches ou fraîches dans un bocal.	Très concentrées, utilisées en gouttes dans de l'eau ou en application externe.	Kunkele et Lobmeyer, 2007 ; Iserin, 2001
		- Ajouter de l'alcool à 40-70°.		
		- Laisser macérer 2 à 4 semaines en remuant.		
		- Filtrer et conserver dans un flacon opaque.		

Poudres médicinales	Plantes réduites en fine poudre pour ingestion ou usage externe.	- Sécher les plantes à l'ombre.	À mélanger avec de l'eau, des aliments, ou en gélules. Saupoudrées sur la peau pour des soins externes.	Chevallier, 2001 ; Ali-Delille, 2013 ; Iserin, 2001
		- Les broyer en poudre fine.		
		- Conserver dans un récipient hermétique.		
Macérations	Extraction lente des principes actifs sans chaleur.	- Placer les plantes dans un liquide (eau, huile, alcool, vin).	Préserve mieux les vitamines et minéraux. Idéal pour les plantes sensibles à la chaleur.	Khetouta, 1987 ; Sary, 1992 ; Iserin, 2001 ; Ali-Delille, 2013
		- Laisser reposer 12 à 24 heures.		
		- Filtrer avant usage.		
Huiles médicinales	Extraction des principes actifs des plantes dans de l'huile.	- Placer les plantes dans une huile neutre.	Utilisées pour les massages, les soins de la peau, contre les douleurs musculaires.	Iserin, 2001
		- Chauffer légèrement (méthode à chaud) ou laisser au soleil (méthode à froid).		
		- Filtrer et conserver.		
Onguents (pommades)	Préparation grasse contenant des extraits de plantes.	- Mélanger des huiles ou cires avec des extraits de plantes.	Hydrate, protège la peau, soigne les irritations, plaies, hémorroïdes.	Chevallier, 2001 ; Iserin, 2001
		- Chauffer doucement jusqu'à obtention d'une texture crémeuse.		
		- Laisser refroidir et conserver en pot.		

2. la phytothérapie :

2.1 Définition de la Phytothérapie

La phytothérapie, dont le nom provient des mots grecs *phyton* (« plante ») et *therapeia* (« soigner ») (Vacheron, 2010), est une approche naturelle de prévention et de traitement des maladies. Elle repose sur les propriétés médicinales des plantes et l'utilisation d'ingrédients aux effets thérapeutiques démontrés (Kim, 2012). Fondée sur l'extraction de principes actifs issus du règne végétal, la phytothérapie est aujourd'hui reconnue comme une médecine complémentaire et alternative efficace, soutenue par des recherches scientifiques (Sebai et Boudali, 2012). Au-delà du simple soulagement des symptômes, elle agit en profondeur pour traiter les causes sous-jacentes des affections et favoriser un meilleur équilibre général du corps et de ses systèmes biologiques (Rehab, 2020).

2.2 Principe de la phytothérapie

La phytothérapie repose sur l'usage des plantes médicinales, que ce soit sous leur forme entière ou en utilisant uniquement certaines parties comme les feuilles ou les fleurs. Elles sont employées pour soigner ou prévenir des maladies déjà identifiées. Chaque partie de la plante contient des principes actifs spécifiques, lui conférant ainsi des effets particuliers (Abdull Razis, 2014). Ces plantes peuvent être consommées par voie interne, notamment par ingestion, ou appliquées en externe sous différentes formes : tisanes, gélules, alcoolats, teintures ou extraits. Qu'elles soient issues de la nature ou cultivées, leur production doit respecter des normes strictes garantissant leur qualité et leur sécurité (Létard, J.-C., et al, 2015).

3. *citrullus colocynthis*:

3.1 définition:

Citrullus colocynthis (L.) Schrad. (Cucurbitaceae) est une plante médicinale traditionnellement utilisée comme abortif et pour traiter la constipation, les œdèmes, les infections bactériennes, le cancer et le diabète. (kumar S, et al,2008)

Depuis l'Antiquité, *Citrullus colocynthis* est reconnu pour ses propriétés purgatives. Cette plante était déjà mentionnée vers 1500 av. J.-C. dans le papyrus Ebers, l'un des plus anciens traités médicaux, rédigé sous le règne d'Amenhotep Ier. On en trouve également des références dans la Bible (II Kings 4 : 38-41) ainsi que dans les écrits du médecin et botaniste grec Pedanius Dioscoride. Les Égyptiens de l'époque l'utilisaient comme un puissant purgatif. Plus tard, l'écrivain arabe Mesue a décrit deux préparations médicinales à base de cette plante, appelées *trochisi alhandal* et *electuarium majus hamech*, qui figurent dans la *Pharmacopoea Augustana* de 1581 (Lloyd & Cincinnati, 1898).



Figure.1 *Citrullus colocynthis* (zimplynatural,2020)

3.2 classifications

3.2.1 systématique

Citrullus colocynthis (L.) Schrad., connue sous le nom de coloquinte, est une plante vivace de la famille des Cucurbitacées. Elle est classée dans la sous-famille des Cucurbitoideae, au sein de la tribu des Benincaseae et de la sous-tribu des Benincasinae, comme le montrent les études de (Robinson et Decker-W (1997) ainsi que celles de Zyyat et al. (1997) (tableau.2)

Tableau.2 Position systématique du *Citrullus colocynthis* (Cronquist,1988 ; APG,1998 ; 2003).

Règne Végétale
Sous règne plantes vasculaires
Super division spermaphytes (Plantes à graines)

Division angiospermes (Plantes à fleurs)
Classe dicotylédones (Magnolipsida)
Sous classe dialypétales
Ordre violales (Cucurbitales)
Famille cucurbitacées
Genre Citrullus
Espèce : colocynthis

3.2.2 nomenclature

La plante possède plusieurs appellations à travers le monde, notamment coloquinte, colocynth, pomme amère (bitter apple), concombre amer, concombre d'avidité et pomme de diable. Un tableau récapitule ces divers noms selon les régions

Tableau.3 Appellations vernaculaires de *Citrullus colocynthis* (L.) Schrad.

Région/Pays	Noms communs	Références
Arabes : Algérie, Maroc, Tunisie, Mauritanie, Libye	Hadag, Hidej, Handhal, Tatoor Says, Alqam, Mararet essahra. Dellaa El-Wed	Baba Aissa (1999) , Marzouk et al. (2010) , Meziane et al. (2012)
Berbères : Algérie, Maroc, Tunisie, Mauritanie, Libye	Tifersit, Taferzizt, Alkat, Tadjellet, Ubruzi, Tabarka, Tijjeltl	Patrick et al. (1960) , Sincich (2002) , Al-Snafi (2016)
Grande-Bretagne	Bitter apple, Bitter gourd, Bitter cucumber, colocynth, Vine of Sodom, Wild gourd	Sincich (2002)
Allemagne	Bitterapfel, Bitterzitrulle, Koloquinte, bitter melone	Milovanović et Jovanović (2007)
Serbie	Lubenica	Sincich (2002)

Italie	Coloquintida, Popone amaro	Al-Snafi (2016)
Espagne	Alhandal, Coloquintida	Al-Snafi (2016)
Suède	Kolovint	Al-Snafi (2016)
Portugal	Colocintida	Sincich (2002)
France	Chicotin, Coqueret, Coloquinte, colocynth	Sain et al. (2004) , Mathew et Jhon Britto (1981)
Inde	Tumba, Pei kumatti	Alghaithi et al. (2004) , Al-Yahia et al. (2000)
Émirats / Arabie Saoudite	Handhal, Hindal, Sherry	Al-Yahia et al. (2000)
Nord du Niger	Agushi	Ambi et al. (2007)
Iran (Persan)	Abujahl, Watermelon	(Shafaei et al., 2012)

3.3 description botanique

La coloquinte est une plante herbacée annuelle, recouverte de poils non piquants (Khare, 2004). Elle se distingue par plusieurs caractéristiques :

- **Tiges** : longues, ramifiées et anguleuses, elles sont munies de vrilles et peuvent s'étendre jusqu'à plus de 5 mètres avant de se dessécher après la fructification (Yaniv et al., 1999).
- **Feuilles** : alternes et mesurant entre 5 et 10 cm, elles sont découpées en 5 à 7 lobes séparés par de larges sinus. Le lobe central peut être ovale. Rugueuses au toucher, elles sont composées-palmées ou digitées, sans stipules, et dégagent une odeur fétide lorsqu'on les froisse (Spichiger et al., 2004).
- **Fleurs** : solitaires et situées à la base des feuilles, elles sont de couleur jaune pâle. La plante étant monoïque, les fleurs mâles et femelles poussent sur un même pied,

généralement entre avril et mai. La corolle est formée de cinq lobes jaunes, et les étamines sont soudées en trois groupes (2-2-1). L'ovaire, d'abord triloculaire, est infère et porte de 3 à 5 stigmates bilobés (Daniel, 2006).

- **Fruits** : sphériques et charnus, ils mesurent entre 5 et 10 cm de diamètre. Leur couleur passe du vert panaché de jaune au jaune complet à maturité, entre septembre et novembre. Leur écorce fine renferme une pulpe spongieuse jaune-orangé, extrêmement amère et toxique (Robinson et Decker-Walters, 1997).
- **Graines** : ovoïdes, aplaties et de couleur allant de l'orange au brun noirâtre, elles sont abondantes, avec 200 à 300 graines par fruit (Sawaya et al., 1988).
- **Racines** : tubéreuses, épaisses et charnues, elles sont riches en eau et assurent la survie de la plante en milieu aride (Spichiger et al., 2004).



Fruit à l'état frais (A)



Fruit à l'état sec (B)



feuilles (C)



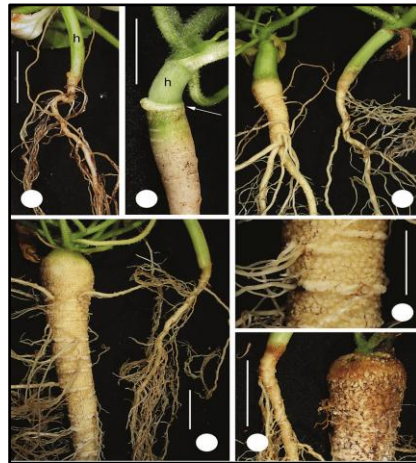
Tige (D)



Fleure (E)



grains (F)



Racines (g)

Figure.2 Les différentes parties du *Citrullus colocynthis* (EL Fennouni, 1985).

3.4 distribution géographique

La coloquinte (*Citrullus colocynthis*) est une plante bien adaptée aux climats tropicaux, subtropicaux, ainsi qu'aux régions désertiques arides et tempérées (Timothy, 1993). Elle possède une excellente capacité d'ancrage dans les sols secs (Yaniv et al., 1999; Sain et al., 2004; Spichiger et al., 2004) et peut tolérer des températures annuelles comprises entre 14,8 et 27,8 °C, avec un pH variant de 5 à 7,8 (Duke, 1983).

Selon Ozenda (1991), la coloquinte pousse dans l'ensemble du Sahara, particulièrement dans les terrains sablonneux et sablo-argileux, les lits d'oued et les dépressions. C'est une plante extrêmement résistante à la sécheresse, capable de survivre dans des conditions arides sans que ses feuilles ne flétrissent ou ne se dessèchent, même en situation de stress hydrique sévère (Dane et al., 2007).

Son aire de répartition est très vaste, s'étendant de l'Inde jusqu'à l'Afrique tropicale, incluant également la région méditerranéenne (Zohary et Hopf, 2000). Originaires des zones désertiques sablonneuses d'Afrique, elle est présente dans plusieurs pays comme le Maroc, la Tunisie, la Libye, l'Égypte, le Soudan et l'Algérie (Sen Gupta et Chakrabarty, 1963; Ziyat et al., 1997). En Algérie, on la retrouve aussi bien dans le nord que dans le sud du pays (Meziane et al., 2012).

Elle est également répandue en Asie, notamment en Iran, en Irak, en Jordanie, au Pakistan et surtout en Inde (Sain et al., 2004). En Arabie Saoudite, elle est particulièrement présente dans les régions du Najd et du Hijaz (Ageel et al., 1987).

En Europe, la coloquinte est principalement cultivée pour des raisons ornementales. Elle est présente en France, en Grèce, en Italie, en Allemagne, à Chypre, en Espagne, ainsi qu'en Australie et dans plusieurs autres pays du sud de l'Europe (DeSmet et al., 1997).

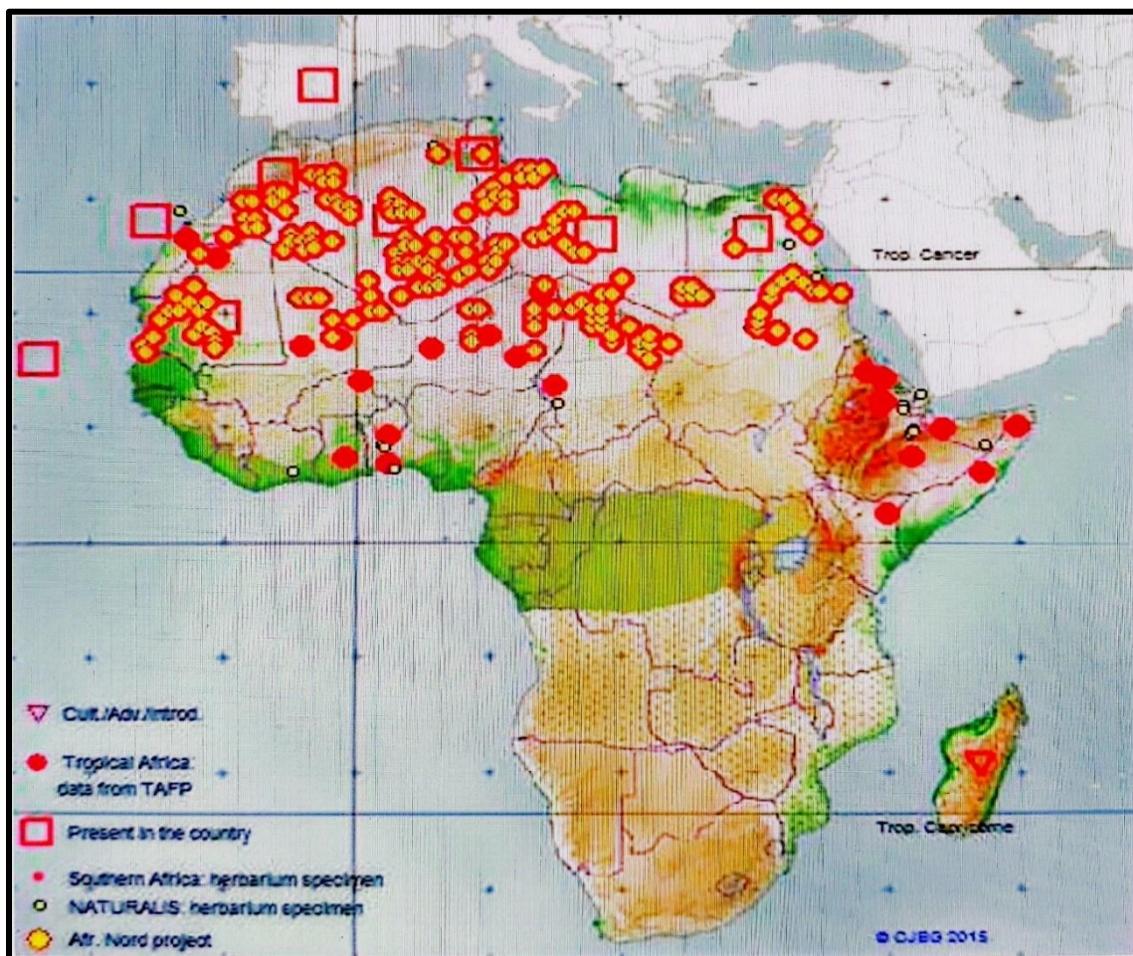


Figure.3 carte de distribution africaine du *citrullus colocynthis* (Stevens, 2001)



Figure.4 carte de distribution mondiale de *citrullus colocynthis* (cheng,x et al,2023)

4. analyse chimique de *citrullus colocynthis*

Différentes parties de *Citrullus colocynthis* contiennent une grande variété de composés chimiques actifs, notamment des alcaloïdes, des flavonoïdes, des saponines, des tanins, des glucides, des glycosides, ainsi que des acides gras et des huiles. Parmi ces substances, les cucurbitacines se distinguent comme les principaux constituants des fruits de cette plante. Le tableau 4 présente la liste des composés chimiques identifiés dans *C. colocynthis*.(Jayaraman et al., 2009 ; Najafi et al., 2010 ; Salama, 2012).

Tableau 4 : Liste des composés chimiques identifiés dans les différentes parties de *Citrullus colocynthis*.

Composés	Partie de la plante	Référence
Cucurbitacines :		
Cucurbitacine E	Fruit complet	Chen et al., 2005; Tannin Spitz et al., 2007 b; Torkey et al., 2009; Ali et al., 2013)
Curcubitacine B	Fruit complet	(Tannin-Spitz et al., 2007b; Ali et al., 2013)
Curcubitacine I	Fruit complet	(Yoshikawa et al., 2007; Ali et al., 2013)
Curcubitacine A , Curcubitacine B	Fruit	(Adam et al., 2001; Yoshikawa et al., 2007)
Curcubitacine C, Curcubitacine D	Fruit	(Adam et al., 2001)
Curcubitacine J, Curcubitacine K , Curcubitacine L, Colocynthosides A Colocynthosides B	Fruit	(Yoshikawa et al., 2007)
Glycosides, flavonoides et acides phénoliques		
2-O-β-D-glucopyranosyl-Cucurbitacine I, 2-O-β-D-glucopyranosyl-Cucurbitacine L	Fruit	(Delazar et al., 2006)

Isosaponarine, Isovitexine, Isoorientine 3-o-méthylether	Fruit, graines	(Delazar et al., 2006; Gurudeeban et al., 2010)
Catéchine, Myricetine,	Pulpe des Fruits	(Hussain et al., 2013)
Quercétine	Fruits	(Meena and Patni, 2008; Hussain et al., 2013)
Kaempferol	Pulpe des Fruits	(Hussain et al., 2013)
Acide gallique, acide p-Hydroxybenzoïque, acide chlorogénique, acide caféique , acide vanillique , acide p-coumarique, acide sinapique, acide ferulique	Pulpe des Fruits	(Hussain et al., 2013)
Acide vanillique, acide hydrocinnamique, acide Benzoïque, acide p-hydroxyphenylacétique, acide hydrocinnamique, acide protocatéchuïque, acide p-coumarique, acide hexadécanoïque, acide ferulique, acide caféique	Racines	(BenHsouna et Alayed, 2012)
Colocynthine ou Citrulline (Glycoside formé d'un alcaloïde et d'un alcool cristallisable « le citrullol »	Racines	(Power et Moor, 1909)
Alcaloïdes	Fruit complet, pulpe	(Najafi et al., 2010 ; Mukherjee et Patil, 2012 ; Ali et al., 2013)
Choline	Pulpe des Fruits	(Sayed et al., 1973)
Dérivés de la pyridine : C₁₀H₁₅NO₃ et C₂₀H₃₂NO	Fruits	(Sayed et al., 1973)

Volatiles/Terpenoides		
Alcools: 4-(1-methyl) ethoxy-1-butanol; 5-methoxy,2-methyl,2-pentanol;1-cyclopentyl, 2-propene-1-ol; 2-furanmethanol, tetrahydro-5-methyl-(isomères cis et trans);	Pulpe des Fruits	(Gurudeeban et al., 2011)
Heptacosane-1-ol, n-octacosanol, 1, 26 hexacosane-diol Citrullol	Fruits	(Hatam et al., 1990)
Cétones: 3,4-dimethyl,2-hexanone; 2- methyl,4-heptanone; 3-Methyl,2-heptanone Composés epoxy : 1-propoxypentane; 2,3-epoxymethyl propionat Hydrocarbones : hentriacontane, tridecane, tetradecane, pentadecane et hexadecane Deux autres composés : Trimethylsilylmethanol et le 1,2-benzenedicarboxylicacid, diisooctyleste	Fruits	(Power et Moor, 1910)
Acides gras		
Acide palmitique, acide stéarique, acide linoléique, acide oléique	Huile des graines	(Sawaya et al., 1983; Sadou et al., 2007;Sebbagh et al., 2009)
Acides myristique, palmitique, stéarique, oléique, linoléique et linoléiq	Graines	(Gurudeeban et al., 2010)
Tocophérols et Carotènes : α-tocophérol, γ-tocophérol, β-carotène	Huile des graines	(Kalhor et al., 2002)

4.1. Minéraux et vitamines

Les fruits et les graines de *Citrullus colocynthis* sont riches en micronutriments, notamment en vitamines et en minéraux. Les graines contiennent principalement du potassium (569 mg/100 g) et du calcium (465 mg/100 g), ainsi que du magnésium et du phosphore (Sadou et al., 2007; Zaini et al., 2011).

L'analyse élémentaire de la plante a révélé une forte concentration en sodium (78,34 ppm), suivi du magnésium (33,35 ppm), du cuivre (5,22 ppm), du fer (3,88 ppm) et du chrome (3,72 ppm). On y trouve également du manganèse, du soufre, du zinc, du plomb, du cadmium et du sélénium, mais seulement à l'état de trace (Asyaz et al., 2010).

En plus des minéraux, *Citrullus colocynthis* est une source intéressante de vitamines, notamment de riboflavine ($0,61 \pm 0,1$ mg/100 g), de thiamine ($0,26 \pm 0,18$ mg/100 g) et d'acide ascorbique ($30,12 \pm 0,22$ mg/100 g).

4.2. Autres composés

En plus de ses nombreux minéraux et vitamines, *Citrullus colocynthis* contient d'autres composés, dont l'acide citrullique (Baba Aissa, 1999; Daniel, 2006).

La pulpe des fruits renferme une colocynthine glycoside ($C_{56}H_{34}O_{23}$), un principe actif au goût amer pouvant atteindre 14 % (Felter, 1922). Elle contient également une résine appelée colocynthéine, ainsi que de la pectine et de la gomme. L'amertume prononcée de la plante est due à la colocynthine et à la colocynthéine, cette dernière étant une substance cristalline. Sous l'effet d'une hydrolyse acide, la colocynthine se transforme en colocynthéine. Par ailleurs, les fruits immatures contiennent du *p*-hydroxy benzyl methyl ester (Hussain et

al., 1992). Les graines sont riches en albuminoïdes (6 %) (Gurudeeban et al., 2010; Yoshikawa et al., 2007 ; Nayab et al., 2006), tandis que les racines renferment de l'hentriacontane (Hussain et al., 1992).

5. propriété pharmacologie

La coloquinte (*Citrullus colocynthis*) est une plante largement utilisée en médecine traditionnelle à travers de nombreux pays pour ses multiples vertus thérapeutiques. Depuis des siècles, elle est employée pour traiter des affections variées comme le diabète, la constipation, l'asthme, la bronchite, la jaunisse, les douleurs articulaires et même certains cancers (Asyaz et al., 2010).

Son usage médicinal est profondément ancré dans les traditions de plusieurs régions du monde, notamment en Asie, en Afrique et dans le bassin méditerranéen. Au Pakistan, en Inde et en Chine, elle est couramment utilisée contre les troubles digestifs tels que l'indigestion, la dysenterie et la gastro-entérite, mais aussi pour soulager les coliques, les maux de dents et favoriser la cicatrisation des plaies. Son effet antidiabétique est particulièrement reconnu dans les zones tropicales et subtropicales (Huseini et al., 2009; Rahbar & Nabipour, 2010).

Au Maroc, cette plante est traditionnellement prisée pour lutter contre le diabète et l'hypertension (Tahraoui et al., 2007). De leur côté, les populations du Pakistan et de l'Inde utilisent ses fruits pour traiter les troubles intestinaux, les infections bactériennes, le diabète et même certaines formes de cancer, aussi bien chez l'homme que chez l'animal (Dhakad, Sharma & Kumar, 2017). En décoction, différentes parties de la plante sont également utilisées pour apaiser les douleurs rhumatismales et pour leurs propriétés anticancéreuses et protectrices du foie (Barth, Müller & Dürrling, 2002).

Dans le bassin méditerranéen, notamment en Algérie et en Tunisie, les fruits et les graines de *Citrullus colocynthis* sont fréquemment employés pour traiter les infections urinaires (Belsem Marzouk et al., 2010). On leur attribue aussi des bienfaits contre l'hypertension, les rhumatismes ainsi que diverses affections pulmonaires et gynécologiques. En Arabie Saoudite, ses fruits sont traditionnellement consommés pour leurs effets purgatifs, antirhumatismaux, vermifuges et carminatifs. Ils sont également utilisés contre les maux de gorge, certaines infections cutanées et même pour purifier le sang. On leur prête aussi des

propriétés dans le traitement des tumeurs et de l'élargissement de la rate (Adam, Al-Yahya & Al-Farhan, 2001).

Enfin, les graines de la coloquinte sont particulièrement réputées pour leur action antidiabétique, tandis que ses feuilles sont utilisées pour soulager la jaunisse et l'asthme (Qureshi et al., 2010).

6. principe actif

6.1. Triterpènes

Les triterpènes présents dans la coloquinte (*Citrullus colocynthis*) appartiennent à la famille des triterpènes tétracycliques, plus précisément aux cucurbitacines. Ils dérivent du squelette [19-(10-9 β)-abeo-10 α -lanost-5-en] du cucurbitane et se caractérisent par leur amertume, leur structure insaturée et leur forte oxygénation (pouvant inclure jusqu'à neuf atomes d'oxygène à différentes positions). Contrairement aux stéroïdes, ces composés ne sont pas classés comme tels en raison du déplacement du groupe méthyle du carbone 10 vers le carbone 9 (Chen et al., 2005)

Dans cette plante, ces composés se trouvent souvent sous forme d'hétérosides et sont caractéristiques de plusieurs espèces de la famille des Cucurbitacées. Différentes études ont permis d'identifier plusieurs types de cucurbitacines, soit sous leur forme aglycone (cucurbitacine A, B, C, D, E, I, J, K, L et T) (Gry et al., 2006; Benariba et al., 2013), soit sous forme glycosylée (Seger et al., 2005; Yoshikawa et al., 2007).

Sur le plan fonctionnel, ces métabolites secondaires jouent un rôle défensif chez les Cucurbitacées en agissant comme des allomones contre les attaques de divers prédateurs, qu'ils soient vertébrés ou invertébrés (Metcalfe, 1985). En pharmacologie, les cucurbitacines sont étudiées pour leurs nombreuses propriétés biologiques. Elles sont principalement connues pour leur effet purgatif puissant et leur cytotoxicité, ce qui explique leur usage ancestral contre diverses tumeurs (Hartwell, 1969).

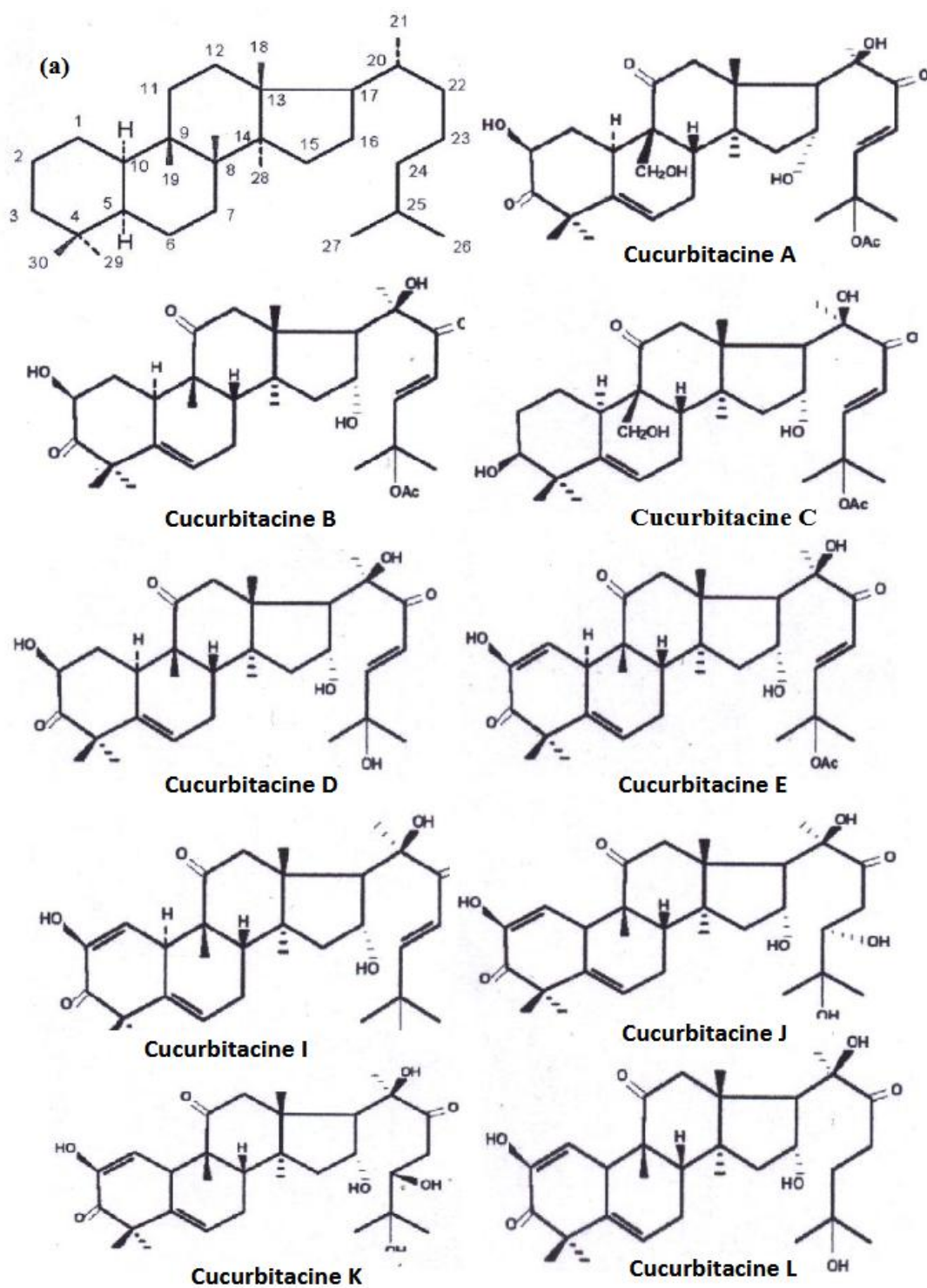


Figure.5 Squelette de base des cucurbitacines (a) et structure chimique des cucurbitacines présentes dans *Citrullus colocynthis* (Gry et al., 2006).

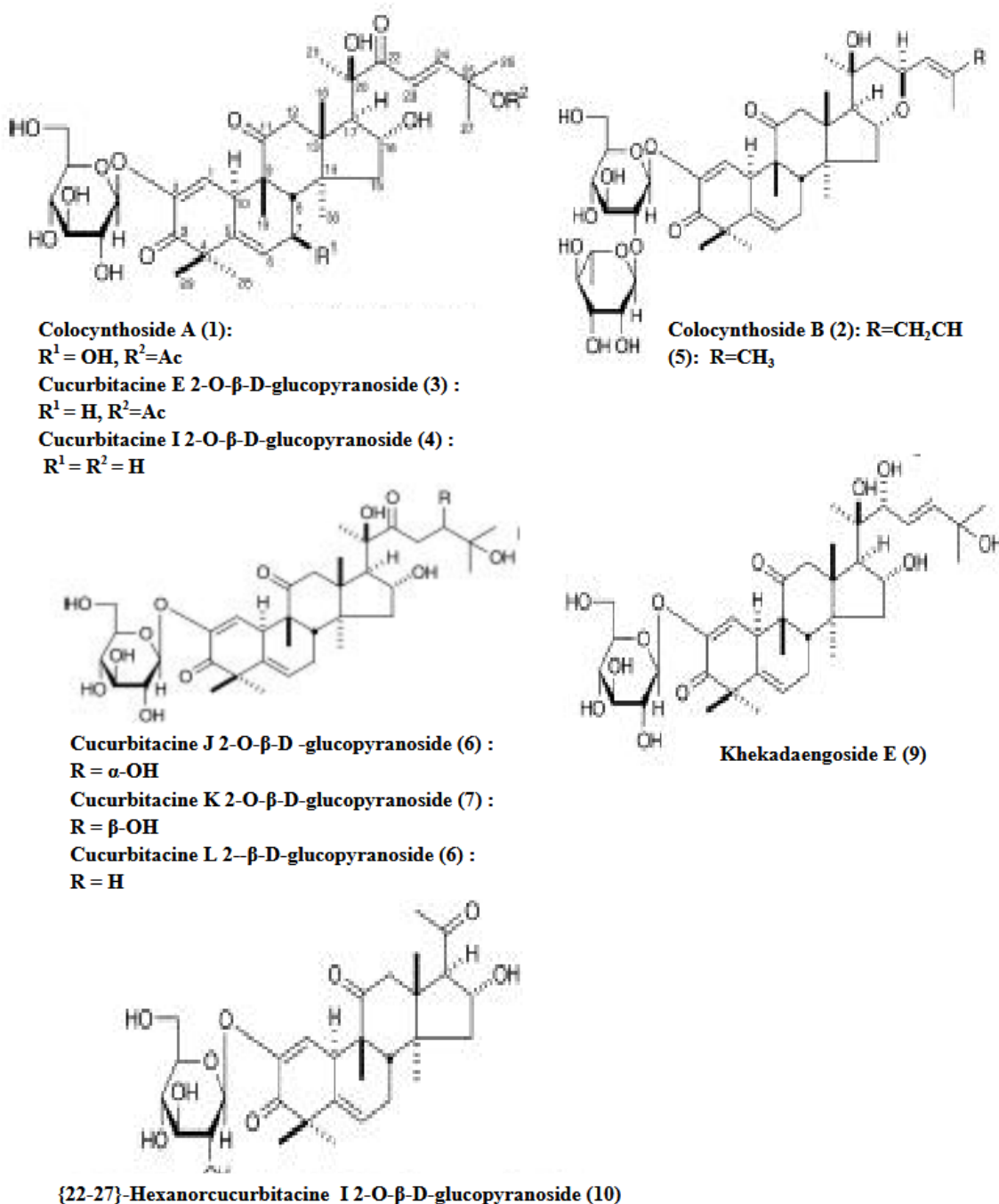


Figure.6 Structure chimique des cucurbitacines glycosylées présentes dans *Citrullus colocynthis* (Yoshikawa et al., 2007).

6.2. Alcaloïdes

Plusieurs études ont mis en évidence la présence d'alcaloïdes dans les fruits de *Citrullus colocynthis* (Sayed et al., 1973; Najafi et al., 2010; Mukherjee et Patil, 2012; Ali et al., 2013). Sayed et al. (1973) ont notamment isolé une choline ainsi que deux alcaloïdes non identifiés à partir de la pulpe des fruits de cette plante.

Une analyse phytochimique de l'extrait aqueux de l'écorce des fruits a également révélé la présence d'alcaloïdes tertiaires et quaternaires (Abdel-Hassan et al., 2000). De leur côté, Afifi et al. (1973) ont identifié trois alcaloïdes distincts dans la plante entière, dont les formules chimiques sont $C_{10}H_{15}NO_3$, $C_{20}H_{32}NO$ et $C_{16}H_{24}NO_7$.

Par ailleurs, Salama (2012) a réussi à isoler, à partir des parties aériennes de la plante, deux nouveaux alcaloïdes : le 2-(nonan-8-one)-(1H)-4-quinolone ($C_{18}H_{23}NO_2$) et le nonan-8-one-(1H)-4-quinolone ($C_{19}H_{25}NO_2$) (Fig. 6a). Enfin, selon Asyaz et al. (2010), la teneur totale en alcaloïdes dans la plante complète a été estimée à $1,64 \pm 0,02$ mg/100 g.

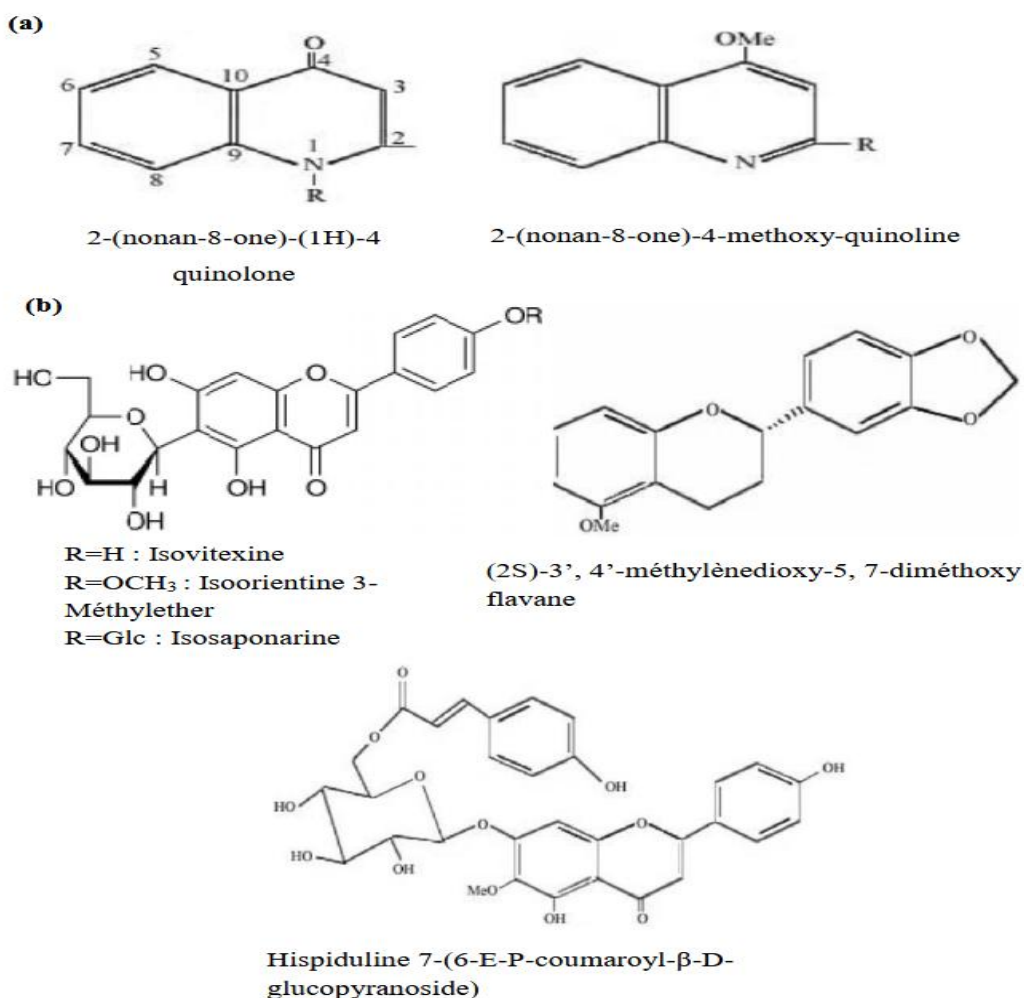


Figure.7. La structure des alcaloïdes (a) et des flavonoïdes (b) extraits de *Citrullus colocynthis* a été étudiée par Yoshikawa et al. (2007) ainsi que par Salama (2012).

6.3. Acides phénoliques et flavonoïdes

Le criblage phytochimique des fruits de *Citrullus colocynthis* a révélé la présence de composés phénoliques et de flavonoïdes. L'analyse quantitative a montré une teneur en phénols totaux de 3,07 mg/g de matière sèche, exprimée en équivalents d'acide gallique, et une teneur en flavonoïdes totaux de 0,51 mg/g de matière sèche, exprimée en équivalents de catéchine (Hussain et al., 2013). Cependant, une autre étude a rapporté que la plante entière contenait $1,22 \pm 0,12$ mg/100 g de composés phénoliques et 1,39 mg/100 g de flavonoïdes (Asyaz et al., 2010).

L'extrait éthanolique des fruits de cette plante contient huit acides phénoliques : l'acide gallique, l'acide chlorogénique, l'acide *p*-hydroxybenzoïque, l'acide caféique, l'acide vanillique, l'acide *p*-coumarique, l'acide sinapique et l'acide férulique (Hussain et al., 2013).

Par ailleurs, une analyse HPLC en phase inverse de la fraction butanolique issue de l'extrait hydrométhanolique des fruits a permis d'identifier trois flavonoïdes C-glycosylés : l'isosaponarine, l'isovitexine, l'iso-orientine et un dérivé méthylé, l'iso-orientine 3'-O-méthyl éther. En revanche, les feuilles et les tiges renferment d'autres flavonoïdes comme des dérivés du *p*-hydroxybenzyl, notamment l'8-C-*p*-hydroxybenzoylisovitexine, la 6-C-*p*-hydroxybenzoylvitexine et l'8-C-*p*-hydroxybenzoylisovitexine-4'-O-glucoside (Maatooq et al., 1997 ; Delazar et al., 2006 ; Yoshikawa et al., 2007). Des analyses chromatographiques sur couche mince et sur colonne ont mis en évidence la présence de quercétine et de myricétine dans l'extrait hydrométhanolique des graines récoltées à Mechria et Aïn Séfra, en Algérie. La catéchine a également été identifiée dans les extraits hydrométhanolique et aqueux des graines (Benariba et al., 2013) Enfin, deux nouveaux flavonoïdes ont été isolés à partir des parties aériennes de la plante : le (2S)-3,4-méthylènedioxy-5,7-diméthoxyflavane ($C_{18}H_{18}O_5$) et l'hispiduline 7-(6-E-*p*-coumaroyl- β -D-glucopyranoside) ($C_{31}H_{28}O_{13}$) (Salama, 2012).

6.4. Saponines

Les saponines ont été identifiées dans la fraction butanolique de l'extrait méthanolique des écorces des fruits de *Citrullus colocynthis* (Diwan et al., 2000 ; Abd el-Hassan et al., 2000). Par ailleurs, la plante entière présente une teneur en saponines estimée à $0,52 \pm 0,2$ mg/100 g (Asyaz et al., 2010).

6.5. Acides gras et tocophérols

Selon Benariba et al. (2013), la délipidation des graines de *Citrullus colocynthis* à l'hexane a permis d'obtenir une teneur en lipides variant entre 18 et 21 %. Par ailleurs, une analyse menée sur 28 échantillons de graines collectées en Palestine a montré une richesse notable en huile, avec des taux compris entre 17 et 19,5 %. Cette huile est particulièrement riche en acide linoléique, qui représente entre 67,0 % et 73 % des acides gras totaux. L'acide oléique arrive en deuxième position avec une proportion allant de 11,7 % à 15 %. On y retrouve également des teneurs notables en acide palmitique (8,1–17,3 %) et en acide stéarique (6,1–10,5 %) (Yaniv et al., 1999 ; Sawaya et al., 1983 ; Sadou et al., 2007 ; Sebbagh et al., 2009).

D'après Bireche et al. (2017), l'huile extraite des graines contient neuf acides gras différents : les acides margarique, palmitique, linoléique, oléique, stéarique, arachidique, béhénique, myristique et palmitoléique. Les acides gras insaturés y sont majoritaires, représentant 77,96 % du total, avec une prédominance de l'acide linoléique (68,49 %). Les acides gras saturés, quant à eux, constituent 19,51 %, l'acide palmitique étant le plus abondant (10,22 %).

Par ailleurs, une autre étude a mis en évidence la richesse de cette huile en antioxydants naturels, notamment l' α -tocophérol, le γ -tocophérol et le β -carotène, avec des concentrations respectives de 45,1 mg/kg, 435 mg/kg et 0,18 mg/kg (Kalhor et al., 2002). Enfin, des travaux réalisés par Talabani et Tofiq (2012) ont révélé la présence de β -sitostérol dans les graines, à une concentration de 16,92 %.

7. Savoirs traditionnels et usages thérapeutiques populaires

7.1. Usages traditionnels

La coloquinte, *Citrullus colocynthis*, est largement utilisée en médecine traditionnelle dans plusieurs régions du monde pour traiter diverses affections. Elle est notamment utilisée pour soigner le diabète, la constipation, la lèpre, l'asthme, la bronchite, la jaunisse, les douleurs articulaires et même le cancer (Asyaz et al., 2010). De nombreux pays, tels que le Pakistan, l'Inde, la Chine, l'Afrique et les régions asiatiques, utilisent cette plante pour traiter

des troubles intestinaux comme l'indigestion, la dysenterie, la gastro-entérite et les coliques, mais aussi pour soulager les douleurs dentaires, soigner les plaies et réguler le diabète.

Dans les régions tropicales et subtropicales, *Citrullus colocynthis* est traditionnellement employée comme traitement antidiabétique (Huseini et al., 2009 ; Rahbar and Nabipour, 2010). Au Maroc, cette plante est également utilisée pour réguler la pression artérielle et traiter le diabète (Tahraoui et al., 2007). Au Pakistan et en Inde, les fruits de la coloquinte sont employés pour traiter les troubles intestinaux, les infections bactériennes, le diabète et le cancer, tant chez les humains que chez les animaux (Dhakad, Sharma et Kumar, 2017).

Une décoction préparée à partir des différentes parties de la plante est utilisée pour traiter les douleurs rhumatismales, mais aussi comme agent anticancéreux et hépatoprotecteur (Barth, Müller et Dürrling, 2002). En Algérie, en Tunisie et dans d'autres pays méditerranéens, on utilise fréquemment les fruits et les graines pour traiter les infections urinaires (Belsem Marzouk et al., 2010), ainsi que pour soigner l'hypertension, les rhumatismes, ainsi que divers problèmes pulmonaires et gynécologiques.

En Arabie Saoudite, les fruits de *Citrullus colocynthis* sont connus pour leurs propriétés purgatives, antirhumatismales, anthelminthiques et carminatives, et sont également utilisés pour soulager les maux de gorge et traiter les infections cutanées (Adam, Al-Yahya et Al-Farhan, 2001). De plus, le fruit est utilisé comme purificateur du sang et pour traiter les tumeurs et l'élargissement de la rate. Les graines sont employées pour traiter le diabète, tandis que les feuilles servent à traiter la jaunisse et l'asthme (Qureshi et al., 2010).

7.2. Usages thérapeutiques

Les graines de la coloquinte sont largement utilisées en médecine traditionnelle en raison de leurs nombreuses propriétés thérapeutiques. Elles sont reconnues pour leurs effets purgatifs, antitumoraux, anti-inflammatoires et antirhumatismaux. Elles sont également utilisées dans le traitement des troubles urogénitaux, de la leucémie, de l'ictère, de la fièvre, de l'ascite, des désordres biliaires, des hémorroïdes, de la constipation, de l'œdème, des infections bactériennes et du cancer.

Quant aux racines, elles sont traditionnellement employées pour soigner l'ictère, les affections urinaires, les douleurs articulaires, le rhumatisme et les inflammations. Elles sont aussi utilisées en application externe pour traiter certaines maladies ophtalmiques.

Les feuilles, elles, sont utilisées dans le traitement de l'ictère et de l'asthme. Elles possèdent également des vertus hémostatiques, et sont recommandées pour soulager les douleurs des jambes, du dos et des articulations.

L'huile extraite des graines est réputée pour son efficacité contre les morsures de serpents et de scorpions, ainsi que dans le traitement de l'épilepsie. Elle est également utilisée pour favoriser la croissance des cheveux et pour noircir les cheveux grisonnants

(GACEM ,2011)

Par ailleurs, plusieurs de ces effets thérapeutiques ont été validés scientifiquement à travers des recherches menées aussi bien in vitro qu'in vivo **(GACEM ,2011)**

Tableau.5 quelque Activités thérapeutiques de *Citrullus colocynthis* selon les régions et parties utilisées

Activité thérapeutique	Partie(s) utilisée(s)	Région / Pays	Référence(s)
Antioxydant	Flavonoïdes (fruits)	Iran	Delazar et al., 2006
	Extrait éthanolique (pulpe)	Arabie Saoudite	Dallak & Bin-Jaliah, 2010
	Extrait méthanolique (fruits)	Inde	Kumar et al., 2008
Antidiabétique / Hypoglycémiant	Poudre de fruits	Iran	Huseini et al., 2009
	Extrait graines et pulpe	Iran	Dashti et al., 2012
	Extrait méthanolique (fruits)	Inde	Jayaraman et al., 2009
	Extraits racine (divers solvants)	Inde	Agarwal et al., 2012
	Extrait des graines	Égypte	Abdel-Baky et al., 2009
	Extrait aqueux (saponines...)	Irak	Abdel-Hassan et al., 2000

Anticancéreux	Cucurbitacines E & I (fruits)	Arabie Saoudite	Ayyad et al., 2012
Antiallergique	Cucurbitacine E (fruits)	Égypte	Yoshikawa et al., 2007
Antibactérien / Antifongique	Extraits aqueux & acétone	Tunisie	Marzouk et al., 2009 ; 2010a
Anti-inflammatoire / Analgésique	Extrait aqueux (plante entière)	Tunisie	Marzouk et al., 2010b
	Extrait méthanolique (feuilles)	Inde	Rajamanickam et al., 2010
Antimicrobien / Anticoagulant	Extrait aqueux (feuilles)	Tunisie	Marzouk et al., 2012
Immunostimulant	Extrait aqueux (fruits)	Algérie	Bendjeddou et al., 2003
Antihyperlipidémique	Huile fixe des graines	Algérie	Meziane et al., 2012
Antiulcéreux	Extrait méthanolique (graines)	Inde	Gill et al., 2011
Anti-hémorragique	Extrait méthanolique (fruits)	Pakistan	Asad et al., 2012
Insulino-stimulant	B-(Pyrazol-1-yl)-L-alanine (graines)	Maroc	Nmila et al., 2000 ; 2002
Cancérogène (toxicité)	Graines	Soudan	Habs et al., 1984

7.3. Usage à des fins criminelles

7.3.1. Empoisonnements intentionnels

Kumar et al. (2017) ont documenté des cas d'empoisonnement criminel où *Citrullus colocynthis* a été utilisée, particulièrement dans les régions rurales, pour régler des différends personnels ou se venger. Dans ces incidents, la plante était souvent ajoutée discrètement à la nourriture, ce qui a conduit à des intoxications graves.

Al-Qahtani (2019) a rapporté plusieurs incidents au Moyen-Orient où *Citrullus colocynthis* a été exploitée dans des actes criminels, notamment pour empoisonner de l'eau ou des aliments, souvent dans des contextes de conflits interpersonnels.

7.3.2. Conflits interpersonnels et crimes passionnels

Abdel-Hafez et al. (2020) ont étudié un cas où un membre de la famille a utilisé *Citrullus colocynthis* pour empoisonner d'autres membres de son foyer. L'étude a révélé que l'ajout de la plante dans les aliments a provoqué des symptômes sévères et a entraîné des décès tragiques.

7.3.3. Suicides assistés ou forcés

Selon Zaoui et al. (2002), *Citrullus colocynthis* a aussi été utilisée dans des contextes de suicide, notamment dans des situations de violence domestique. Les recherches ont montré que la plante est parfois choisie en raison de ses effets rapides et de sa disponibilité, en particulier dans des situations désespérées.

8. Activités biologiques de la coloquinte

Les usages médicaux traditionnels de *Citrullus colocynthis* ont suscité un vif intérêt dans le domaine de la recherche pharmacologique. De nombreux extraits ainsi que des composés isolés de cette plante ont été étudiés pour leurs propriétés biologiques, notamment leurs effets anticancéreux, antimicrobiens et antidiabétiques.

8.1. Activité anti-oxydante

Les extraits de *Citrullus colocynthis* sont particulièrement riches en composés antioxydants (Sebbagh et al., 2009). Des recherches in vitro menées sur les extraits de fruits de cette plante ont mis en évidence un fort potentiel antioxydant (Kumar et al., 2008). Il a été observé que la capacité de piégeage des radicaux libres de ces extraits augmente proportionnellement à leur concentration (Kumar et al., 2008).

L'activité antioxydante de trois flavonoïdes isolés de *Citrullus colocynthis* — l'isosaponarine, l'isovitexine et l'isoorientin-3-O-méthyléther — a été évaluée à l'aide du test DPPH (2,2'-diphenyl-1-picrylhydrazyl). Les valeurs de RC50, c'est-à-dire la concentration nécessaire pour neutraliser 50 % des radicaux DPPH, se situaient entre $5,62 \times 10^{-4}$ et $7,13 \times 10^{-2}$ mg/ml. À titre de comparaison, la quercétine, utilisée comme contrôle positif, présentait une RC50 de $2,78 \times 10^{-5}$ mg/ml (Kumar et al., 2008).

Par ailleurs, chez des rats rendus diabétiques par injection d'alloxane, l'administration intrapéritonéale d'un extrait aqueux des graines de *Citrullus colocynthis* a entraîné une réduction significative de la peroxydation lipidique. Ces traitements ont également provoqué une baisse marquée de l'activité de plusieurs enzymes antioxydantes clés, notamment la superoxyde dismutase (SOD), la catalase (CAT), le glutathion (GSH) et la glutathion peroxydase (GPx) (Jeyanthi et al., 2011).

8.2. Activités antidiabétiques

Le diabète sucré fait partie des maladies métaboliques les plus répandues et en constante progression. Son traitement repose principalement sur des médicaments chimiques, souvent associés à des effets indésirables tels que des troubles digestifs, des nausées, des vomissements, des diarrhées, ou encore des complications plus graves comme l'hyponatrémie et l'acidose lactique. Cette situation a poussé les chercheurs à s'intéresser à des alternatives naturelles, potentiellement plus sûres et mieux tolérées.

Parmi ces alternatives, *Citrullus colocynthis* occupe une place importante dans la médecine traditionnelle, notamment pour ses effets antidiabétiques, ce qui a motivé plusieurs études expérimentales visant à explorer et valider scientifiquement ses propriétés (Al-Ghaithi et al., 2004).

Dans ce cadre, Abdel-Hassan et al. (2000) ont évalué les effets hypoglycémiantes de différents extraits (aqueux, glycosidiques, alcaloïdiques et saponiniques) obtenus à partir de l'écorce du fruit de *C. colocynthis*, sur des lapins normaux et diabétiques. Chez les animaux sains, l'extrait aqueux administré par voie orale a entraîné une baisse significative de la glycémie une heure après ingestion. Cet effet serait principalement dû à la présence de saponines, glycosides, ainsi qu'à certains alcaloïdes. Un effet similaire a été observé avec l'extrait glycosidique après deux heures, tandis que l'extrait alcaloïdique n'a pas induit de réduction significative de la glycémie. En revanche, chez les lapins diabétiques, l'extrait saponinique a montré un effet hypoglycémiant plus marqué dès la première heure (Abdel-Hassan et al., 2000).

Par ailleurs, l'usage traditionnel du fruit de *C. colocynthis* dans le traitement du diabète en Iran a été confirmé par un essai clinique mené par Huseini et al. (2009) sur 50 patients atteints de diabète de type II. Répartis en deux groupes recevant un traitement antidiabétique

standard, les participants ont également reçu des capsules de fruit de *C. colocynthis* pendant deux mois. À l'issue de l'étude, une réduction significative de l'hémoglobine glyquée (HbA1c) et de la glycémie à jeun a été observée chez les patients traités par la plante, sans modifications notables des autres paramètres biochimiques (cholestérol, LDL, HDL, triglycérides, enzymes hépatiques, urée, créatinine). Aucun effet indésirable gastro-intestinal majeur n'a été signalé dans les deux groupes (Huseini et al., 2009).

8.3. Activité antilipidémique

Les effets de *Citrullus colocynthis* sur la réduction des lipides sanguins ont été évalués aussi bien chez l'animal que chez l'humain dans des modèles d'hyperlipidémie. Chez des lapins soumis à une hyperlipidémie induite, l'administration d'un extrait éthanolique de la plante a permis de ramener le taux de cholestérol sérique à des niveaux normaux (Daradka et al., 2007). Des résultats similaires ont été observés chez des rats diabétiques rendus hyperlipidémiques par l'injection d'alloxane : un extrait hydro-éthanolique de la pulpe du fruit a significativement réduit les concentrations de cholestérol total, de triglycérides, d'acides gras libres et de phospholipides, aussi bien dans le sérum que dans le foie, comparativement aux animaux non traités (Dallak, 2011).

Par ailleurs, l'effet des alcaloïdes extraits des graines de *Citrullus colocynthis* a été examiné chez des rats Wistar nourris pendant quatre mois avec un régime riche en lipides. Après ce régime, les animaux ont reçu pendant cinq semaines une injection intrapéritonéale unique de l'extrait alcaloïdique. Les résultats ont montré une diminution notable des taux de triglycérides, de cholestérol total et de LDL, accompagnée d'une baisse des activités enzymatiques des marqueurs hépatiques AST, ALT et phosphatase alcaline (Tabani et al., 2015).

8.4. L'activité antimicrobienne

L'activité antifongique des extraits de *Citrullus colocynthis* (CCT) a été évaluée in vitro à partir de graines récoltées en Algérie. Les extraits méthanoliques et aqueux ont été testés sur différentes souches du genre *Aspergillus*, champignons pathogènes pour les plantes. Les résultats ont montré que l'extrait méthanolique possédait une activité antifongique plus marquée que l'extrait aqueux. En particulier, il a inhibé efficacement la croissance de *A.*

ochraceus, *A. fumigatus* et *A. niger*, tandis que *A. flavus* s'est révélé plus résistant, nécessitant des concentrations plus élevées pour être inhibé (Gacem et al., 2013).

Concernant l'activité antibactérienne, Bnyan et al. (2013) ont démontré que l'extrait éthanolique de la pulpe du fruit de *C. colocynthis* exerce une inhibition maximale contre *Escherichia coli*, suivie de *Proteus mirabilis* et *Staphylococcus aureus*. En revanche, l'effet était plus faible sur *Streptococcus agalactiae*, et quasiment nul sur *Streptococcus pneumoniae* et *Klebsiella pneumoniae*. L'extrait aqueux, quant à lui, n'a montré aucune activité antibactérienne contre les souches testées.

8.5. Activité anti-inflammatoire

L'effet de l'extrait hydrométhanolique de la pulpe de *Citrullus colocynthis* (CCT), administré par gavage pendant 42 jours, a été étudié chez des souris BALB/c, à la fois normales et rendues obèses. L'étude s'est intéressée à la modulation des cytokines pro-inflammatoires (IL-6 et TNF- α) et anti-inflammatoires (IL-10). Chez les souris obèses, une élévation des taux de ces cytokines a été observée. Toutefois, l'administration de l'extrait de CCT a permis de réduire significativement la sécrétion de l'IL-6 et du TNF- α . Une diminution similaire de l'expression de ces deux cytokines a également été notée chez les souris normales traitées (Sanagdol et al., 2011).

Dans une autre étude, Marzouk et al. (2011) ont évalué l'activité anti-inflammatoire de différents extraits des graines et des fruits de *C. colocynthis* (éther de pétrole, chloroforme, éthyl acétate, aqueux et méthanolique) à l'aide d'un modèle d'œdème de la patte chez la souris. Tous les extraits testés ont montré une capacité à réduire l'inflammation au cours de la période d'observation.

8.6. Activité antitumorale

Des recherches récentes ont mis en évidence l'activité antitumorale de *Citrullus colocynthis*, notamment grâce à l'action antimittotique de la cucurbitacine I, l'un de ses principaux composés actifs. Ce composé agit en induisant la co-agrégation de l'actine et de la myosine II, ce qui entraîne un blocage de la migration et de la division cellulaire, conduisant finalement à l'apoptose des cellules cancéreuses (Sari-Hassoun et al., 2016).

Plus précisément, la cucurbitacine I favorise la co-agrégation de l'actine avec la phosphomyosine II, un processus qui semble résulter de l'activation de la voie Rho/ROCK et de l'inhibition directe de la LIM kinase. Ces mécanismes permettent de mieux comprendre l'effet des cucurbitacines sur la transduction des signaux cellulaires et sur la dynamique du cytosquelette, et ouvrent ainsi de nouvelles perspectives quant à leur utilisation potentielle en cancérologie.

Ce nouvel éclairage relance l'intérêt scientifique pour les cucurbitacines, qui apparaissent comme des molécules prometteuses pour explorer les altérations ciblées des voies de signalisation intracellulaire. Ces données offrent également des pistes pour le développement futur de dérivés structuraux de la cucurbitacine, pouvant être envisagés comme de potentiels candidats-médicaments anticancéreux.

8.7. Activité antidépressive et anticonvulsive

L'administration intrapéritonéale des extraits aqueux et éthanoliques des fruits de *Citrullus colocynthis* à des souris BALB/c a entraîné une réduction du temps d'agitation ainsi qu'une augmentation significative de la durée d'immobilisation. Ces résultats suggèrent que les extraits de *C. colocynthis* possèdent des propriétés sédatives et antidépressives, ce qui pourrait leur conférer un potentiel thérapeutique intéressant dans le traitement des troubles dépressifs (Nafisi et al., 2016).

Une étude a examiné l'activité anticonvulsive de l'extrait hydroalcoolique de la pulpe des fruits de *Citrullus colocynthis* chez des souris mâles, administré par voie intrapéritonéale. Après 30 minutes, chaque groupe a reçu une dose de pentylenetetrazole, un agent chimique convulsivant. Les résultats ont montré que l'extrait de *C. colocynthis* prolongeait de manière significative la période de latence avant les crises et réduisait leur durée, par rapport au groupe contrôle traité avec une solution saline normale. Les chercheurs ont également étudié l'impact du flumazenil, un antagoniste des récepteurs des benzodiazépines, pour voir si ces récepteurs jouaient un rôle dans l'effet anticonvulsivant. Lorsque le flumazenil a été administré avant l'extrait de *C. colocynthis*, il a bloqué l'allongement de la période de latence, mais n'a pas affecté la durée des crises.

Enfin, l'effet des récepteurs opioïdes a été exploré en utilisant la naloxone, un antagoniste des récepteurs opioïdes. L'administration de naloxone avant l'extrait a prolongé la

période de latence, mais a aussi augmenté la durée des crises, par rapport au groupe ayant reçu l'extrait seul (Mehrzadi et al., 2015).

Chapitre II : La toxicité de la plante «*Citrullus Colocynthis*».

1. Concept de toxicité :

La toxicologie est depuis longtemps reconnue comme la science qui étudie les poisons. Elle s'intéresse aux effets nocifs que peuvent avoir les substances chimiques sur les êtres vivants. Pour cela, elle mobilise un large éventail de connaissances scientifiques et touche à de nombreux domaines de notre quotidien : l'agriculture, l'alimentation, la santé (notamment l'industrie pharmaceutique), l'environnement, ou encore les conditions de travail.

On appelle poison, ou substance toxique, toute matière capable de perturber le fonctionnement normal d'un organisme vivant. Ces substances peuvent être d'origine naturelle ou industrielle, et leur nature peut être chimique ou biologique (**Notion de la toxicologie, CNESST**).

Le risque toxique dépend de la capacité d'une substance à provoquer des effets nuisibles dans des conditions précises d'exposition, comme l'espèce concernée, la voie d'administration ou encore le sexe de l'individu. Des indicateurs comme la DL50 ou la CL50 permettent de mesurer cette toxicité (**Polycopie, 2021**).

2. Dose effet/dose réponse :

L'évaluation et la classification de la toxicité peuvent être utilisées à des fins réglementaires. Il s'agit d'une catégorisation, souvent arbitraire, des niveaux ou quantités d'exposition (par exemple : « très toxique », « extrêmement toxique », « modérément toxique », etc.) qui provoquent des effets nocifs, permettant ainsi d'identifier les substances présentant une toxicité aiguë.

Cette analyse permet également de regrouper les produits chimiques en grandes catégories selon leurs effets toxiques principaux, comme les allergènes, les neurotoxiques ou encore les cancérogènes (**Stephanie et al, 2012**).

3. La relation entre dose effet et dose réponse :

3.1 La relation dose effet :

Il existe un lien entre la quantité consommée et les effets observés chez un individu. En général, plus la dose est élevée, plus l'effet peut être intense ou grave. On peut représenter cette relation par une courbe dose-effet, que ce soit à l'échelle de l'organisme, de la cellule ou

d'une molécule ciblée. Toutefois, certains effets indésirables, comme la mort ou l'apparition d'un cancer, ne suivent pas une progression graduelle : ils se manifestent de manière brutale, tout ou rien (Stéphanie et al., 2012).

3.2 La relation dose réponse :

Elle met en évidence la relation entre la dose administrée et la proportion d'individus présentant un effet particulier. Plus la dose augmente, plus le nombre de personnes affectées dans la population exposée est élevé (Stephanie et al., 2012).

4. Les types d'étude de la toxicité :

L'étude de la toxicité couvre un large éventail de domaines. En effet, elle concerne aussi bien les médicaments que les armes chimiques, certains végétaux, des animaux, des produits industriels, et bien d'autres encore. Avant qu'une substance — qu'il s'agisse d'un médicament ou d'un produit chimique — puisse être mise sur le marché, elle doit obligatoirement passer par trois types d'analyses toxicologiques afin d'évaluer sa dangerosité (Viau, 2003).

Tableau 6 : Formes d'intoxication (Notion de la toxicologie, CNESST)

Forme d'intoxication	Fréquence d'exposition	Durée de l'exposition
Aiguë	Unique	Moins de 24 heures
Subaiguë	Répétée	Jusqu'à 1 mois
Subchronique	Répétée	De 1 à 3 mois
Chronique	Répétée	Plus de 3 mois

5. La toxicité aigüe :

Elle se manifeste rapidement, parfois même dès la première prise, ou peu de temps après plusieurs prises rapprochées. Il s'agit d'une évaluation à la fois qualitative et quantitative des effets toxiques pouvant survenir suite à l'administration unique de la ou des substances actives contenues dans le médicament (Ruckebusch, 1981)

La toxicité aiguë désigne l'ensemble des effets nocifs et des symptômes qui apparaissent rapidement après une exposition unique ou rapprochée à un produit chimique. En général, ces effets se manifestent immédiatement ou dans les jours qui suivent l'exposition (Hodgson, 2010).

Lorsqu'on parle de toxicité orale aiguë, on fait généralement référence à des mesures liées à la létalité, notamment la DL50. Cette dernière correspond à la dose estimée qui, administrée lors d'un test de toxicité aiguë, entraîne la mort de 50 % des animaux testés sur une période donnée (Oliver, 1986).

Le produit est généralement administré à des rats ou à des souris, répartis en plusieurs groupes. Chaque groupe reçoit des doses croissantes, suffisamment élevées pour entraîner un taux de mortalité allant de 0 % à 100 %. Lorsqu'il s'agit d'un produit toxique inhalé, on parle de concentration létale 50 (CL50), c'est-à-dire la concentration du produit dans l'air qui provoque la mort de 50 % des animaux exposés. (Notion tirée de la toxicologie, CNESST).

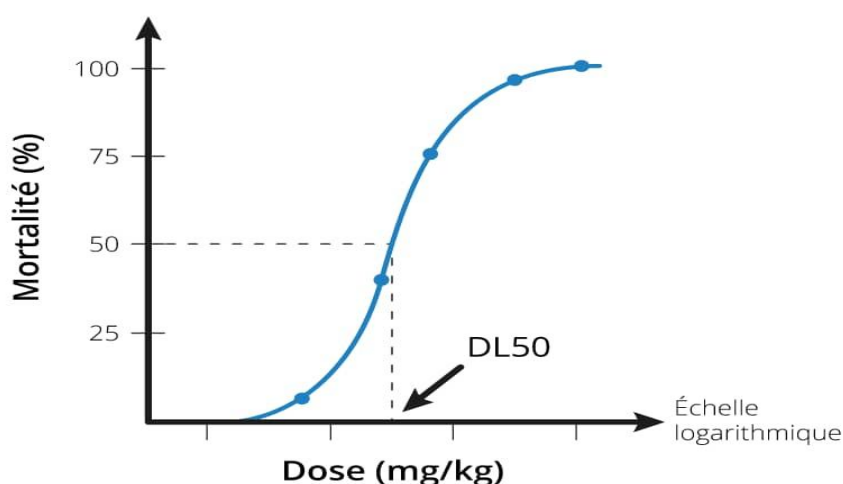


Figure.8 : Détermination de la dose létale 50 (DL 50) (Notion de la toxicologie)

6. La toxicité subaiguë :

La toxicité subaiguë correspond à une exposition à des substances toxiques qui ne provoquent pas la mort immédiate, mais qui s'étale sur plusieurs semaines, mois, voire années. C'est la forme la plus courante et sans doute la plus préoccupante, justement parce qu'elle agit en douceur, de manière sournoise. Ses effets passent souvent inaperçus au début, mais finissent par se manifester inévitablement avec le temps. (Bulletin de l'Académie de France, 1988)

La substance à tester est administrée chaque jour à plusieurs groupes d'animaux, chacun recevant un niveau de dose différent. En général, on utilise au minimum trois groupes expérimentaux, ainsi qu'un groupe témoin (OECD/OCDE, 2008).

Il se différencie de la toxicité aiguë par le fait qu'une large partie de la population peut y survivre, même si tous les individus touchés présentent à court terme des symptômes cliniques au niveau des organes cibles. Ces effets, parfois réversibles, sont liés à une exposition répétée au toxique, mais à des doses plus faibles que celles provoquant une toxicité aiguë (Ramade, 1979).

7. Toxicité chronique :

Une étude de toxicité chronique vise à évaluer les effets d'une substance testée sur une espèce précise de mammifère, suite à une exposition prolongée et répétée (OCDE, 1979).

Plusieurs groupes d'animaux de laboratoire reçoivent chaque jour la substance testée à des doses croissantes, généralement sur une période de 12 mois. Cette durée est suffisante pour observer d'éventuels effets toxiques cumulés, tout en limitant l'influence des changements liés au vieillissement (OCDE, 2008).

8. Toxicité de *Citrullus colocynthis* :

À fortes doses, cette plante devient extrêmement toxique pour les animaux comme pour les humains. L'intoxication se manifeste par des douleurs digestives accompagnées de diarrhées, de vomissements, de difficultés à uriner, d'une grande fatigue, d'une baisse de la température corporelle, de troubles cardiaques et d'une congestion cérébrale pouvant entraîner un effondrement fatal [Charnot, 1945].

Les feuilles et les fruits présentent une toxicité marquée chez les moutons. Une administration de doses allant de 0,25 à 100 g/kg peut entraîner la mort des animaux en 4 à 5 jours, accompagnée de troubles respiratoires dus à une hémorragie pulmonaire (Elawad et al., 1984).

En 2001, Hassananne et ses collègues ont démontré que l'extrait éthanolique de *Citrullus colocynthis* exerçait des effets cytotoxiques sur les cellules germinales et somatiques chez le rat (Hassananne et al., 2001).

D'autres recherches menées sur de petits ruminants indiquent que la consommation de ce fruit provoque principalement des dommages au foie, aux reins ainsi qu'au système gastro-intestinal [Al Yahia et al., 2000 ; Adam et al., 2001].

La coloquinte contient des cucurbitacines, des triterpènes tétracycliques connus pour leurs puissants effets purgatifs. Lorsqu'elle est ingérée par erreur, en la confondant avec d'autres cucurbitacées comestibles comme les courgettes ou les concombres, elle peut entraîner des vomissements et des diarrhées abondantes, parfois accompagnées de sang. Dans la plupart des cas, l'état du patient s'améliore en moins de 24 heures [Ott et al., 2003].

9.Mode d'action des cucurbitacines de *Citrullus colocynthis* :

Les cucurbitacines, notamment la cucurbitacine E, sont des triterpénoïdes au goût amer, connus pour leurs effets toxiques touchant plusieurs systèmes biologiques. Leur toxicité repose sur divers mécanismes biochimiques et cellulaires, parmi lesquels : une action cytotoxique directe, l'induction d'un stress oxydatif, la perturbation des voies de signalisation intracellulaire, ainsi que le déclenchement de l'apoptose.

9.1 Du cytosquelette (microtubules) :

Les cucurbitacines altèrent la dynamique des microtubules en bloquant la polymérisation de la tubuline. Cette perturbation désorganise le cytosquelette, empêchant les cellules de progresser dans la mitose, qu'elles arrêtent en phase G2/M.

Ce dérèglement structurel affecte aussi les jonctions entre les cellules intestinales, ce qui accroît la perméabilité des tissus et favorise l'inflammation. (Chen et al., *Phytochemistry*, 2005)

9.2 Génération de stress oxydatif :

Ces composés entraînent une surproduction d'espèces réactives de l'oxygène (ROS) telles que l'ion superoxyde ($O_2^{\bullet-}$), le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) ou le radical hydroxyle ($OH^{\bullet}$). Cette surcharge oxydative provoque la peroxydation des lipides des membranes, ainsi que des dommages aux protéines et à l'ADN.

Parallèlement, les défenses antioxydantes internes s'affaiblissent : baisse des activités enzymatiques (SOD, CAT, GPx) et appauvrissement en glutathion réduit (GSH).

Conséquence : dommages oxydatifs au niveau des cellules du foie, des reins et de l'intestin. (Saeed et al., *Acta Pol Pharm*, 2012 ; Jayaprakasam et al., *Life Sciences*, 2003).

9.3 Déclenchement de l'apoptose mitochondriale :

Les cucurbitacines stimulent la voie apoptotique intrinsèque en modifiant l'équilibre des protéines régulatrices : hausse de Bax (pro-apoptotique) et baisse de Bcl-2 (anti-apoptotique). Cette perturbation affecte la perméabilité de la membrane mitochondriale, provoquant la libération du cytochrome c dans le cytoplasme.

Cela active les caspases 9 et 3, enzymes clés responsables de la fragmentation de l'ADN, de la condensation nucléaire et de la mort cellulaire programmée.

Conséquence : apoptose des cellules hépatiques, rénales et intestinales. (Alqasoumi, *Pharmacology*, 2010 ; Mehmood et al., *Biomed Pharmacother*, 2021).

9.4 Inhibition des voies de signalisation cellulaire :

Les cucurbitacines bloquent des voies essentielles à la survie cellulaire telles que JAK2/STAT3, MAPK/ERK ou NF-κB. En inhibant ces cascades, elles favorisent l'apoptose, freinent la prolifération cellulaire et limitent l'expression des gènes liés à l'inflammation.

Exemple : l'inhibition de STAT3 empêche la production de protéines anti-apoptotiques comme la survivine ou la cycline D1.

10.Doses toxiques (DL₅₀) et effets observés :

✓selon les espèces :

10.1 Chez la souris (souche NMRI) :

L'extrait méthanolique de la pulpe de fruit présente une DL₅₀ d'environ 1 000 mg/kg par voie orale.

Effets observés : perte de poids importante, mortalité totale en l'espace de 4 jours, et dommages histopathologiques au niveau du cœur, du foie et des reins (**Alqasoumi et al., 2016**).

10.2 Chez le rat :

L'extrait hydroalcoolique montre une DL₅₀ autour de 200 mg/kg.

Observations : cette dose révèle une toxicité significative, bien que certains auteurs la considèrent relativement sûre comparée à d'autres composés bioactifs (**Azzi et al., 2022**).

10.3 Chez le mouton :

Suite à l'ingestion de fruits et feuilles frais à des doses comprises entre 0,25 et 10 g/kg/jour, plusieurs effets toxiques ont été rapportés.

Effets observés : diarrhée, anorexie, difficultés respiratoires, décès survenus entre 4 heures et 25 jours après l'exposition, ainsi que des perturbations biochimiques (hausse de la créatinine, de l'urée et du potassium, baisse des protéines totales et du calcium)(**Kamel et al., 1984**).

10.4 Chez le poussin (race Bovans) :

Un régime contenant de 2 % à 10 % de graines administré sur 6 semaines a montré des effets notables.

Effets observés : réduction du poids corporel, perturbations biochimiques (augmentation des enzymes hépatiques et des lipides sanguins), ainsi que des lésions au foie, aux reins et aux intestins, réversibles après l'arrêt du traitement (**Adam, 1995**).

✓chez l'humain :

La dose toxique exacte de *Citrullus colocynthis* chez l'être humain n'est pas clairement définie par une valeur unique. Elle dépend de plusieurs facteurs : la forme sous laquelle la plante est consommée (extrait, poudre, graines entières, etc.), la voie d'administration, la sensibilité individuelle et l'état physiologique de la personne. Cela dit, de nombreuses études et cas cliniques ont mis en évidence une toxicité importante, même à faibles doses.

1.Doses rapportées comme toxiques chez l'humain :

Les quantités toxiques varient selon la forme et la concentration du produit utilisé. Plusieurs recherches indiquent qu'une ingestion de 0,6 à 1,5 gramme de graines entières peut suffire à provoquer des effets toxiques aigus. Par ailleurs, la consommation orale d'extrait sec à une dose de 0,1 g/kg a été associée à des effets secondaires graves chez l'humain (**Rahimi et Ardekani, 2013, Fadul et Ali, 2013, Mahran et al., 1975**).

2.Effets secondaires observés :

Les manifestations les plus fréquemment rapportées incluent :

Diarrhées sévères de type cholériforme, accompagnées de crampes abdominales, de nausées et de vomissements (**Fadul et Ali, 2013, Krenzelok, 2005**).

Déshydratation importante pouvant mener à un état de choc hypovolémique nécessitant une hospitalisation (**Krenzelok, 2005, Moussa et al., 1994**).

Atteintes du foie (hépatotoxicité) et des reins (néphrotoxicité), surtout après une consommation prolongée ou à forte dose (**Rahimi et Ardekani, 2013, Al-Yahya et al., 2000, Moussa et al., 1994**).

Effet abortif : la plante est formellement contre-indiquée chez la femme enceinte en raison de ses propriétés utérotoniques et abortives démontrées en laboratoire (**Rahimi et Ardekani, 2013, Mahran et al., 1975**).

3.Cas cliniques et mortalité :

Des décès ont été signalés, notamment chez des personnes ayant consommé la plante sous forme de décoction ou de poudre non standardisée. Par exemple, une publication de Moussa et al. (1994) rapporte le décès d'un adulte après ingestion de graines de *C. colocynthis*, accompagné de lésions hémorragiques sévères du tube digestif. D'autres études toxicologiques menées sur des animaux confirment également la létalité de la plante à fortes doses (DL50) (**Fadul et Ali, 2013, Al-Yahya et al., 2000**).

11.Étiologie et symptômes d'intoxication :

11.1. Etiologie :

L'amertume très prononcée des différentes préparations à base de cette plante en limite naturellement l'usage, ce qui réduit par conséquent les risques d'intoxication chez l'être humain. Toutefois, l'utilisation non encadrée de la plante par certaines personnes, dans le but d'obtenir des effets thérapeutiques, peut entraîner des intoxications, surtout lorsque les doses ne sont pas respectées ou que l'état de santé des utilisateurs n'est pas pris en compte.

Plusieurs auteurs ont rapporté des cas d'intoxication chez des hommes et des femmes ayant utilisé les fruits de la colocynth sur recommandation de tradipraticiens, pour diverses raisons : traitement de la constipation chronique (insertion de fragments de fruit frais dans le rectum), du diabète (extrait des fruits), des douleurs abdominales, ou encore comme agent hypoglycémiant ou pour un nettoyage interne du corps à l'aide de la pulpe du fruit (**Goldfain et al., 1989 ; Khan et al., 2003 ; Javadzadeh et al., 2013**).

11.2. Signes cliniques :

Chez l'être humain, l'intoxication à la coloquinte peut provoquer plusieurs symptômes, parmi lesquels on retrouve : des ténésmes, une diarrhée d'abord aqueuse puis contenant du mucus, voire du sang, des vomissements, des douleurs abdominales et coliques accompagnées de déshydratation (**Al-Faraj, 1995 ; Khan et al., 2003**). D'autres manifestations peuvent inclure des rectorragies (**Javadzadeh et al., 2013**), une hypotension, une hypoglycémie, une élévation de l'hématocrite avec une hyperleucocytose, ainsi qu'une atteinte hépatique marquée par une hausse des taux d'ALT et d'AST (**Rezvani et al., 2013**).

En plus de ces symptômes, de fortes doses peuvent entraîner une sensation de faiblesse, des pertes de connaissance, des troubles des sens, des vertiges, voire un état délirant. Ces manifestations peuvent évoluer vers un collapsus circulatoire, puis conduire à la mort (**Soulier et al., 1979 ; Goldfain et al., 1989**).

Sur le plan pathologique, les lésions observées touchent principalement la muqueuse du côlon descendant et du sigmoïde, avec la présence d'un œdème, d'un érythème, d'érosions superficielles ainsi que d'exsudats inflammatoires. Les examens par coloscopie n'ont révélé ni ulcérations ni formation de pseudo-polypes. En général, les symptômes disparaissent en 3 à

6 jours, et les lésions se résorbent complètement en l'espace de 14 jours, sans laisser de séquelles (Goldfain et al., 1989).

11.3. Données générales humaines :

La pulpe des fruits de la coloquinte (*Citrullus colocynthis*) possède une fenêtre thérapeutique étroite. Selon la littérature, les doses thérapeutiques recommandées varient entre 0,6 et 1,75 g par jour en médecine traditionnelle iranienne, et entre 0,1 et 0,4 g par jour selon les approches de la médecine moderne. Les graines, quant à elles, doivent être administrées à des doses comprises entre 120 et 300 mg par jour, avec un maximum de 600 mg. Pour la poudre des racines, la posologie recommandée est de 0,2 à 0,4 g par jour. Lorsqu'elle est associée à des correctifs comme la gomme arabique, les effets indésirables de la pulpe sont atténués, ce qui permet d'envisager des doses plus élevées (Rahimi et al., 2012).

In vitro, l'extrait de *C. colocynthis* ne présente pas de toxicité notable jusqu'à des concentrations de 100 µg/ml (Barth et al., 2002). Cependant, la pulpe séchée du fruit est très irritante pour les yeux et provoque une douleur intense lorsqu'elle entre en contact avec la muqueuse nasale (Blacow et Wade, 1972). Elle est également connue pour son potentiel abortif chez la femme enceinte — une propriété qui explique son usage ancien en Europe dans ce contexte. Cet effet pourrait résulter d'une congestion dans la région pelvienne (Lewin, 1962 ; Banerjee et Dandiya, 1967).

Enfin, les anciens ouvrages rapportent que les principes actifs de la coloquinte peuvent être excrétés dans le lait maternel, ce qui en déconseille l'usage chez les femmes allaitantes (Desmet et al., 1997).

11.4. Données générales animales :

Plusieurs études ont montré que la coloquinte peut avoir des effets toxiques chez différents animaux tels que les chèvres (Watt et Breyer-Brandwijk, 1962 ; Barri et al., 1983), les moutons (Kingsbury, 1964 ; Elawad et al., 1984), les veaux (Bartick et Piskac, 1980), les poussins (Bakhiet et Adam, 1995) et les rats (Deghani et Parjehshahin, 2006).

Chez les moutons, l'administration orale quotidienne de fruits frais de coloquinte à des doses variant entre 1 et 10 g/kg a entraîné la mort des animaux entre 5 heures et 25 jours après le début du traitement. Une alimentation contenant entre 0,25 et 10 g/kg de feuilles fraîches a

également provoqué leur décès, cette fois entre 4 heures et 15 jours. Les signes d'intoxication les plus fréquemment observés comprenaient une diarrhée, des difficultés respiratoires, une perte d'appétit et une faiblesse générale. Les analyses anatomopathologiques ont mis en évidence des zones d'hémorragie et de congestion au niveau des reins, des poumons, du cœur, du foie, de la vésicule biliaire, ainsi qu'une entérite (**Elawad et al., 1984**).

Chez les chèvres, des doses élevées de coloquinte administrées pendant une période allant d'un jour à deux semaines ont également conduit à la mort (**Barri et al., 1983**). Par ailleurs, la consommation prolongée de fruits de coloquinte pendant 42 jours chez les moutons a entraîné une congestion hépatique modérée accompagnée de modifications du métabolisme lipidique. On a observé la présence de vacuoles lipidiques dans les hépatocytes centrolobulaires, des signes de dégénérescence ou de nécrose des cellules tubulaires rénales, ainsi qu'une infiltration de lymphocytes dans le cortex rénal, la lamina propria de l'intestin et la région portale du foie (**Adam et al., 2001a**).

Selon l'étude menée par Adam et ses collaborateurs (2001), des rats mâles Wistar ayant été nourris pendant six semaines avec une alimentation contenant du broyat de fruit de coloquinte (CCT) ont présenté une perte de poids, une diminution de la consommation alimentaire, de la diarrhée, un pelage anormal, ainsi qu'une toxicité touchant l'intestin, le foie et les reins (entérohépatonéphrotoxicité).

Chez des souris de souche BALB/C, la dose létale médiane (DL50) des saponines extraites de l'écorce des fruits de coloquinte administrées par voie orale était d'environ 200 mg/kg. Des modifications histologiques, telles que des hémorragies et des érosions de la muqueuse, ont été observées au niveau de l'intestin grêle des rats traités. Les analyses du foie ont révélé de petites hémorragies dans plusieurs lobules, une congestion des veines centrales et des sinusoides, accompagnées d'une inflammation non spécifique et de nécroses des cellules hépatiques. On a également constaté une infiltration de neutrophiles et de lymphocytes dans le parenchyme hépatique, sans altération visible des voies biliaires.

Les examens histologiques des reins de souris traitées ont montré une destruction focale des tubules rénaux, avec exsudation et hémorragies affectant les glomérules. Par ailleurs, l'administration orale de saponines extraites de la coloquinte chez les rats a provoqué une érosion aiguë des couches superficielles et de certaines villosités de l'intestin grêle. La principale absorption des saponines ayant lieu au niveau de l'intestin grêle, cela limite

probablement les dommages à l'estomac et au côlon. Toutefois, des traces de saponines ont été retrouvées dans la sous-muqueuse de l'estomac et du gros intestin (**Diwan et al., 2000**).

L'administration intrapéritonéale de l'extrait alcoolique des graines de CCT à des rats mâles pendant 14 jours a provoqué des altérations anatomopathologiques au niveau du foie. Les analyses histologiques ont révélé la présence de petites hémorragies dans plusieurs lobules, une congestion des veines centrales et des sinusoides, ainsi qu'une inflammation non spécifique accompagnée de nécroses des cellules hépatiques. Des modifications morphologiques ont également été observées au niveau des hépatocytes, notamment une caryorrhexis, une chromatolyse et une granulation cytoplasmique. L'utilisation de la coloration à la réticuline a permis de mettre en évidence du collagène et des fibres réticulées dans le parenchyme hépatique (**Deghani et Panjehshahin, 2006**).

Des résultats similaires ont été rapportés par Wasfi (1994) chez des rats traités avec l'extrait éthanolique des feuilles et des graines de la même plante. Après examen histopathologique, l'auteur a observé une dilatation marquée des veines centrales et des sinusoides hépatiques, souvent engorgées de sang, ainsi qu'une atrophie des cellules. Par ailleurs, les coupes de reins ont révélé des hémorragies sévères, en particulier dans les zones médullaires. Enfin, des tests effectués sur des cœurs isolés de lapin ont montré que les extraits éthanoliques des feuilles et de la pulpe de la coloquinte induisent une élévation immédiate de la pression artérielle, accompagnée d'une diminution de la fréquence et de l'intensité des contractions cardiaques (**Wasfi, 1994**).

Sawaya et ses collaborateurs (1983, 1986) ont mené des essais sur des poussins dès leur premier jour jusqu'au 21^e jour de vie, en leur administrant une alimentation mélangée à des préparations à base de graines de coloquinte. Ils ont observé qu'un régime enrichi à 15 % de poudre de graines de coloquinte entraînait une diminution significative du poids corporel. En revanche, l'ajout d'huile de graines ou de graines entières à l'alimentation n'a eu aucun effet notable sur la croissance.

Pour évaluer les effets anti-fertilité, un extrait brut de racines de *Citrullus colocynthis* a été administré par voie orale à des rats mâles pendant 60 jours. Les résultats ont montré une baisse significative de la motilité des spermatozoïdes dans l'épididyme, ainsi qu'une diminution de leur densité et de la fertilité globale. Une réduction marquée du poids des

testicules, de l'épididyme et des vésicules séminales a également été constatée, tandis que le poids de la prostate est resté inchangé.

L'analyse histologique des testicules a révélé une dégénérescence de l'épithélium séminifère, un arrêt de la spermatogenèse au stade des spermatides, la présence de cellules éosinophiles, ainsi qu'une diminution du diamètre des cellules de Leydig. De plus, les concentrations de cholestérol testiculaire, de fructose et de protéines dans les vésicules séminales ont été complètement éliminées. Une baisse significative du taux de testostérone est venue appuyer l'ensemble de ces observations (**Mali et al., 2001**).

12.Traitement :

En cas d'intoxication par le colocynth, le traitement consiste principalement à soulager les symptômes. Il est important de vider l'estomac, et la morphine peut être administrée par voie orale, suivie de boissons émollientes. La décontamination de l'intestin est généralement inutile en raison des vomissements et de la diarrhée liés à la toxicité de la coloquinte. Les patients doivent être surveillés pour détecter tout déséquilibre hydrique ou électrolytique, et des carences éventuelles doivent être corrigées par des perfusions de fluides et/ou d'électrolytes. Dans les cas d'intoxication masculine rapportés par **Khan et al. (2003)**, des injections d'antispasmodiques à base de butylbromure d'hyoscine ont été utilisées et se sont avérées efficaces pour soulager les spasmes des muscles lisses, responsables des crampes et douleurs abdominales, ainsi que pour réduire la fréquence des diarrhées.

Chez les femmes intoxiquées, des injections intraveineuses de solution saline normale associées au pantoprazole ont été recommandées comme l'ont rapporté **Javadzadeh et al. (2013)**

Chapitre III : Matériels et Méthodes

1. Matériels

1.1 Matériel végétal

Les fruits matures de *Citrullus colocynthis* ont été collectés le 20/11/2024 dans la région de Ghardaïa, au sud de l'Algérie. Après, les graines ont été extraites manuellement, lavées à l'eau distillée et séchées à l'ombre, à température ambiante, pendant une semaine. Une fois complètement sèches, les graines ont été réduites en poudre fine à l'aide d'un broyeur électrique et conservées dans des flacons à l'abri de l'humidité.

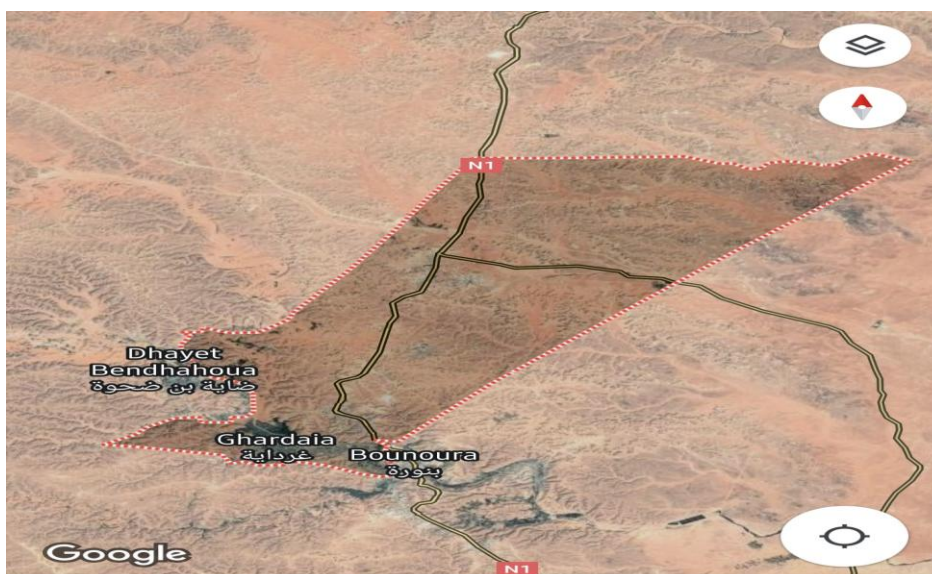


Figure 9 : Région de la récolte

1.2 Matériel biologique

L'étude a été réalisée sur 15 rates Wistar femelles adultes, âgées de 2 à 3 mois et pesant entre 190 et 200 g. Les animaux ont été maintenus dans des cages en polypropylène sous des conditions standard de laboratoire : température (22 ± 2 °C), humidité relative (55 ± 10 %), et cycle lumière/obscurité de 12 h/12 h. Ils ont reçu une alimentation standard et de l'eau potable ad libitum. Une période d'acclimatation de 7 jours a précédé le début du protocole expérimental.

2. Méthodes

2.1 Préparation de l'extrait

2.1.1 Séchage et broyage

Après le séchage des graines à l'air libre et à l'abri de la lumière, celles-ci ont été broyées avec un broyeur électrique pour obtenir une poudre homogène utilisée pour l'extraction.



Figure 10 : préparation de l'extrait

2.1.2 Macération

La poudre a été soumise à une macération avec un mélange hydroéthanolique (80 % éthanol : 20 % eau distillée). L'extraction s'est déroulée à température ambiante pendant 24 h, avec agitation occasionnelle. Le filtrat obtenu a été concentré à l'aide d'une étuve à 40 °C, puis séché et stocké à 4 °C jusqu'à son utilisation.

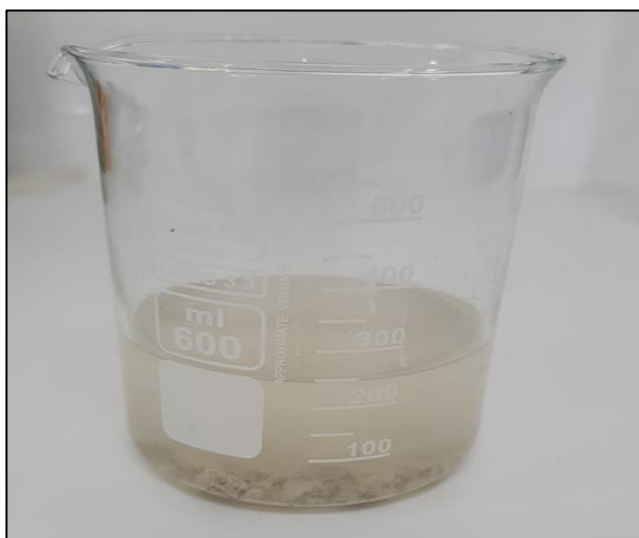


Figure 11 : macération de matière végétale

2.2 Calcul du rendement

Le rendement d'extraction a été calculé en utilisant la formule suivante : Rendement (%) = (Poids de l'extrait sec / Poids de la poudre de graines utilisée) × 100.



Figure 12 : extrait brute

2.3 Répartition des rats

Les 15 rats ont été répartis aléatoirement en 5 groupes de 3 rats chacun :

- Lot témoin : NaCl 0,9 %
- Lot 1 : 2,2 mg/kg
- Lot 2 : 6,6 mg/kg
- Lot 3 : 20 mg/kg
- Lot 4 : 60 mg/kg

2.4 Administration des doses

Les doses ont été administrées quotidiennement par gavage oral à l'aide d'une sonde gastrique pendant 28 jours. Les différentes concentrations d'extraits ont été dissous dans un mélange de DMSO 5 % et de solution physiologique (NaCl 0,9 %). Les solutions ont été préparées fraîchement chaque jour avant administration.

2.5 Sacrifices et prélèvements

Le 29^e jour, les animaux ont été anesthésiés par le chloroforme. Le sang a été prélevé par ponction cardiaque dans des tubes héparine pour les analyses biochimiques et dans des

tubes contenant de l'EDTA pour les paramètres hématologiques. Les organes (foie, rein, tissu adipeux) ont été excisés, pesés, puis fixés dans du formol tamponné à 10 % pour les analyses histologiques.

3. Paramètres étudiés

3.1 Paramètres cliniques

Le poids corporel a été mesuré tous les deux jours à l'aide d'une balance électronique précise à 0,1 g. La glycémie a été mesurée tous les deux jours, par prélèvement capillaire à la queue à l'aide d'un glucomètre (diagno-Chek®)

3.2 Paramètres hématologiques

Les paramètres hématologiques ont été analysés par un automate hématologique multiparamétrique. Les analyses comprenaient : le nombre de globules rouges (GR), l'hémoglobine (Hb), l'hématocrite (Ht), le volume globulaire moyen (VGM), la teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine (TCMH), les leucocytes totaux (GB), et les plaquettes (PLT).

3.3 Paramètres biochimiques

Les analyses biochimiques ont été effectuées sur le sérum à l'aide d'un automate. Les paramètres mesurés incluent : l'urée, la créatinine, les transaminases (ASAT/ALAT), le cholestérol total, les triglycérides et le HDL. Les dosages ont été réalisés selon des méthodes enzymatiques-colorimétriques avec des réactifs commerciaux standards (Spinreact® ou Biolabo® selon disponibilité).

3.4 Étude histopathologique

Les organes prélevés ont été fixés, déshydratés, inclus en paraffine, puis coupés en sections de 5 µm à l'aide d'un microtome. Les coupes ont été colorées à l'hématoxyline-éosine (H&E) et examinées au microscope optique afin d'évaluer d'éventuelles altérations structurales.

4. Analyse statistique

Les données ont été exprimées sous forme de moyenne $\pm$ écart-type. Les comparaisons entre groupes ont été réalisées par analyse de variance unidirectionnelle (ANOVA) suivie du test post-hoc de Tukey. Le seuil de signification statistique a été fixé à $p < 0,05$.

Chapitre 4 : Résultats et Discussion

1. Résultats et interprétations

1.1 La détermination du Rendement

Le rendement de l'extrait hydroéthanolique obtenu à partir de 75 g de poudre des grains de *C. Colocynthis* a été calculé en déterminant le poids de l'extrait sec. Ce dernier correspond à la différence entre le poids du bécher après évaporation du solvant et celui du bécher vide avant évaporation.

Tableau 7 : détermination du rendement

Extrait masse	Mass g	Rendement %
Macération à froid	75 g	2,66 %

1.2 Évaluation de la toxicité subaiguë

Suite à l'administration orale de l'extrait hydroéthanolique des graines de *Citrullus colocynthis*, les rates de chaque groupe ont été observées en continu pendant une heure afin de repérer d'éventuels signes cliniques ou cas de mortalité immédiats. Par la suite, et pendant toute la durée du traitement (28 jours), une surveillance quotidienne a été assurée pour détecter toute modification de leur état de santé pouvant être liée à l'effet de l'extrait.

L'objectif de ce suivi était d'identifier les signes de toxicité potentielle en fonction des doses administrées. Les données recueillies permettent ainsi d'évaluer de manière fiable les effets subaigus de l'extrait sur l'organisme et d'en apprécier le profil toxique à différentes concentrations.

1.3 les signes cliniques :

Tableau 8 : les signes cliniques observés chez les rats en fonction de la dose administrée au cours d'expérimentation

Signes cliniques	Temoin	Lot1 :60mg/kg	Lot2 :20mg/kg	Lot3 :6,6mg/kg	Lot4 :2,2mg/kg
Hypoactivité	-	+++	+++	++	+
Anorexie	-	+++	+++	++	++
Diarrhée	-	+++	+++	++	+
Hémorragie	-	+++	++	+	-
Pert de pelage	-	+++	+++	++	+
Yeux enfoncés	-	+++	+++	+++	+++
Mortalité	-	-	-	-	-

Sur l'ensemble des 28 jours d'expérimentation, le suivi quotidien des animaux a permis de relever l'apparition progressive de signes cliniques révélateurs d'une toxicité dose-dépendante de l'extrait hydroéthanolique des graines de *Citrullus colocynthis*.

Les effets les plus marqués ont été enregistrés chez les lots recevant les doses les plus fortes (60 mg/kg et 20 mg/kg), avec l'apparition d'une hypoactivité significative accompagnée d'une réduction de l'appétit. Ces altérations du comportement s'accompagnaient d'un pelage terne, d'une posture voûtée, ainsi que de signes évidents de déshydratation, comme l'enfoncement des yeux, visibles même chez les animaux exposés à la dose minimale de 2,2 mg/kg. Cette réponse clinique, présente même à faibles concentrations, laisse supposer une forte réactivité des organismes testés à certains constituants bioactifs de la plante.*

En parallèle, une diarrhée marquée a été systématiquement observée chez les lots exposés aux trois doses supérieures, avec une sévérité clairement corrélée à la dose administrée. Dans les groupes 60 et 20 mg/kg, des traces d'hémorragies ont été relevées.

Malgré la présence de symptômes parfois prononcés, aucun décès n'a été enregistré dans les groupes traités, indiquant que l'extrait, dans les conditions de ce protocole subaigu, n'induit pas de létalité immédiate. (Tableau 8)

1.4 Évolution de la glycémie

Au cours des 27 jours d'expérimentation, tous les groupes traités ont montré une hausse marquée de la glycémie, surtout entre le 7^e et le 13^e jour. Le groupe recevant 60 mg/kg a présenté une glycémie maximale de 2,75 g/L au jour 11, alors que celle du groupe témoin

restait stable à 1,15 g/L ($p < 0,001$). À la dose de 20 mg/kg, une augmentation similaire a été enregistrée, atteignant 2,61 g/L ($p < 0,001$). Même à 6,6 mg/kg, l'hyperglycémie reste significative ($p < 0,001$), bien que moins marquée. De façon inattendue, la dose la plus faible (2,2 mg/kg) a provoqué un pic encore plus élevé (2,93 g/L), suivi d'une chute brutale à 0,69 g/L dès le 19^e jour ($p < 0,001$). (**Tableau 9**) (**figure 13**)

Tableau 9 : Variation de la glycémie après gavage par l'extrait des graines de *Citrullus colocynthis*.

LOT	J1	J3	J5	J7	J9	J11	J13	J15	J17	J19	J21	J23	J25	J27
60mg/kg	1.21 ± 0.09	1.28 ± 0.08	1.55 ± 0.13	2.46 ± 0.09	2.58 ± 0.03	2.75 ± 0.06	2.56 ± 0.06	2.13 ± 0.11	1.94 ± 0.05	1.60 ± 0.03	1.45 ± 0.09	1.48 ± 0.07	1.33 ± 0.03	1.19 ± 0.02
20mg/kg	1.11 ± 0.16	1.26 ± 0.11	1.51 ± 0.11	2.35 ± 0.15	2.62 ± 0.11	2.61 ± 0.03	2.47 ± 0.06	2.07 ± 0.06	1.87 ± 0.04	1.62 ± 0.03	1.39 ± 0.02	1.39 ± 0.03	1.25 ± 0.04	1.19 ± 0.03
6,6mg/kg	1.20 ± 0.05	1.27 ± 0.06	1.65 ± 0.08	2.56 ± 0.26	2.57 ± 0.07	2.60 ± 0.02	2.37 ± 0.12	2.03 ± 0.05	1.80 ± 0.09	1.52 ± 0.10	1.38 ± 0.15	1.41 ± 0.17	1.29 ± 0.09	1.18 ± 0.03
2,2mg/kg	1.14 ± 0.14	1.28 ± 0.07	2.28 ± 0.08	2.94 ± 0.15	2.89 ± 0.07	2.44 ± 0.10	2.07 ± 0.11	1.94 ± 0.10	0.73 ± 0.20	0.70 ± 0.13	0.72 ± 0.12	0.88 ± 0.06	1.00 ± 0.04	1.04 ± 0.05
temoin	1.19 ± 0.17	1.19 ± 0.14	1.19 ± 0.08	1.22 ± 0.07	1.15 ± 0.13	1.16 ± 0.09	1.19 ± 0.04	1.17 ± 0.03	1.20 ± 0.03	1.19 ± 0.02	1.15 ± 0.03	1.18 ± 0.02	1.17 ± 0.05	1.17 ± 0.05

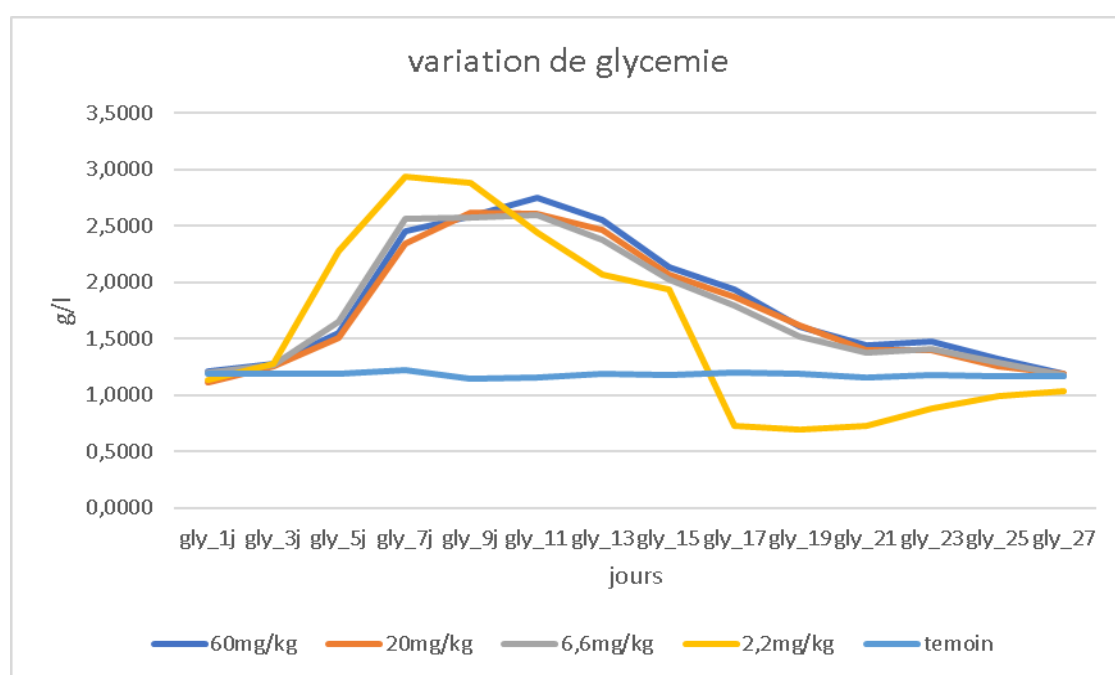


Figure 13 : variation de la glycémie pendant la période d'expérimentation

1.5 Variation du poids corporel

Chez les animaux témoins, une prise de poids régulière a été observée, ce qui est normal chez des rats en croissance. En revanche, tous les groupes ayant reçu l'extrait ont perdu du poids au fil des jours. À 60 mg/kg, la perte moyenne atteint 31 g ($p < 0,01$), et à 20 mg/kg, elle grimpe à 35 g ($p < 0,01$), ce qui traduit clairement un état catabolique. Les groupes 6,6 mg/kg et 2,2 mg/kg ont également perdu du poids, entre 20 et 30 g, avec une différence statistiquement significative ($p = 0,042$ et $p = 0,035$ respectivement). L'ensemble indique une toxicité systémique qui semble s'intensifier avec la dose. (Tableau 10) (figure 14)

Tableau 10 : évolution du poids corporels pendant la durée d'expérimentation

Lot	J1	J3	J5	J7	J9	J11	J13	J15	J17	J19	J21	J23	J25	J27
60mg/kg	219,6 7 ± 14,50	220,3 3 ± 15,01	218,3 3 ± 14,50	215,6 7 ± 14,50	214,3 3 ± 12,50	211,3 3 ± 12,06	207,6 7 ± 12,22	203,6 7 ± 12,90	203,3 3 ± 12,10	201,6 7 ± 12,58	198,6 7 ± 13,20	194,6 7 ± 13,87	191,6 7 ± 10,79	188,3 3 ± 10,21
20mg/kg	212,0 0 ± 12,17	211,6 7 ± 11,55	208,3 3 ± 13,58	205,6 7 ± 13,32	206,6 7 ± 13,32	203,3 3 ± 13,65	200,0 0 ± 14,00	196,0 0 ± 13,08	196,0 0 ±12,2 9	192,6 7 ± 11,59	187,6 7 ± 11,59	183,0 0 ± 12,29	181,3 3 ± 12,06	176,6 7 ± 9,61
6,6mg/kg	199,6 7 ± 5,51	203,0 0 ± 4,36	201,0 0 ± 3,61	202,0 0 ± 3,61	198,3 3 ± 3,21	194,0 0 ± 2,65	192,3 3 ± 4,93	188,0 0 ± 5,29	188,6 7 ± 5,69	187,3 3 ± 6,11	183,3 3 ± 6,66	179,0 0 ± 7,00	178,6 7 ± 7,23	179,6 7 ± 5,69
3,2mg/kg	204,3 3 ± 3,51	204,3 3 ± 5,13	201,6 7 ± 2,52	201,0 0 ± 1,00	201,3 3 ± 2,08	199,0 0 ± 1,00	197,0 0 ± 3,00	192,3 3 ± 3,51	191,6 7 ± 2,89	188,3 3 ± 4,16	183,0 0 ± 4,00	179,0 0 ± 6,00	176,6 7 ± 7,02	173,3 3 ± 7,02
temoi n	205,6 7 ± 4,04	207,3 3 ± 4,93	208,6 7 ± 4,73	210,3 3 ± 5,13	213,6 7 ± 4,73	216,0 0 ± 4,58	217,0 0 ± 2,65	219,0 0 ± 2,65	221,3 3 ± 3,21	221,6 7 ± 2,08	224,6 7 ± 2,52	226,3 3 ± 3,21	227,3 3 ± 3,21	229,6 7 ± 3,51

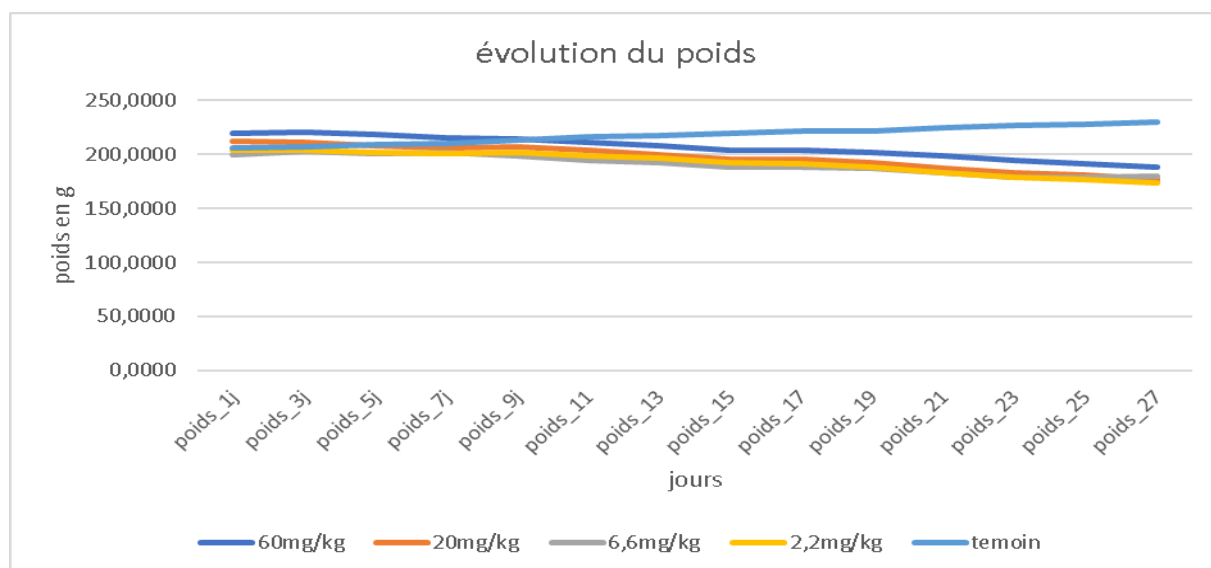


Figure 14 : évolution du poids corporels pendant la période d'expérimentation

1.6 Paramètres biochimiques

Les résultats biochimiques révèlent des perturbations notables au niveau hépatique et rénal. Les enzymes hépatiques (TGO et TGP) sont élevées dans tous les groupes traités. À 60 mg/kg, les taux montent à 204,9 U/L pour la TGO et 103,6 U/L pour la TGP, contre 88,3 U/L et 54,3 U/L chez les témoins ($p < 0,001$), indiquant une atteinte hépatique sérieuse. Même à 2,2 mg/kg, les transaminases restent significativement élevées ($p < 0,001$), montrant que l'extrait est toxique pour le foie, même à faible dose. **(Tableau 11) (figure 15)**

L'urée sanguine est également en hausse dans tous les groupes (jusqu'à 0,74 g/L contre 0,44 g/L chez les témoins ; $p < 0,05$), ce qui pourrait traduire un stress rénal ou un excès de catabolisme **(figure 16)**.

Pour la créatinine, la variation est moins nette, sauf à 2,2 mg/kg où l'on observe une élévation significative (4,43 mg/L contre 3,9 mg/L ; $p = 0,034$), suggérant là aussi une atteinte rénale. Ces résultats sont appuyés par les observations histologiques montrant une congestion vasculaire rénale. **(Tableau 11) (figure 17)**

Sur le plan lipidique, les réponses sont variables. À 6,6 mg/kg, le cholestérol augmente significativement (0,90 g/L contre 0,83 g/L ; $p = 0,031$), tandis qu'à 2,2 mg/kg, il diminue à 0,60 g/L ($p = 0,041$). Quant aux triglycérides, ils augmentent de manière significative à 20 mg/kg ($p = 0,018$), ce qui révèle une perturbation du métabolisme lipidique. **(Tableau 11) (figure 18)**

Tableau 11 : Effet de l'administration subaiguë de l'extrait hydroéthanolique des graines de *Citrullus colocynthis* sur les paramètres biochimiques sanguins chez les rates Wistar

Lot	Urée (g/L)	Cholestérol (g/L)	Triglycérides (g/L)	TGO (U/L)	TGP (U/L)	HDL (g/L)	LDL (g/L)	Créatinine (mg/L)
60mg/kg	0,69 ± 0,02	0,79 ± 0,09	0,52 ± 0,14	204,9 ± 12,40	103,67 ± 18,49	0,52 ± 0,08	0,16 ± 0,03	3,33 ± 0,40
20mg/kg	0,73 ± 0,12	0,74 ± 0,19	0,62 ± 0,21	183,97 ± 15,71	83,43 ± 15,57	0,53 ± 0,13	0,09 ± 0,04	3,33 ± 0,50
6,6mg/kg	0,74 ± 0,04	0,90 ± 0,04	0,54 ± 0,16	168,10 ± 13,58	77,07 ± 4,17	0,57 ± 0,09	0,22 ± 0,09	2,80 ± 0,62
2,2mg/kg	0,72 ± 0,13	0,60 ± 0,15	0,33 ± 0,09	179,00 ± 62,43	72,50 ± 1,15	0,34 ± 0,20	0,20 ± 0,03	4,43 ± 0,40
temoin	0,44 ± 0,04	0,83 ± 0,10	0,43 ± 0,10	88,33 ± 11,02	54,37 ± 5,09	0,50 ± 0,01	0,23 ± 0,01	3,90 ± 0,20

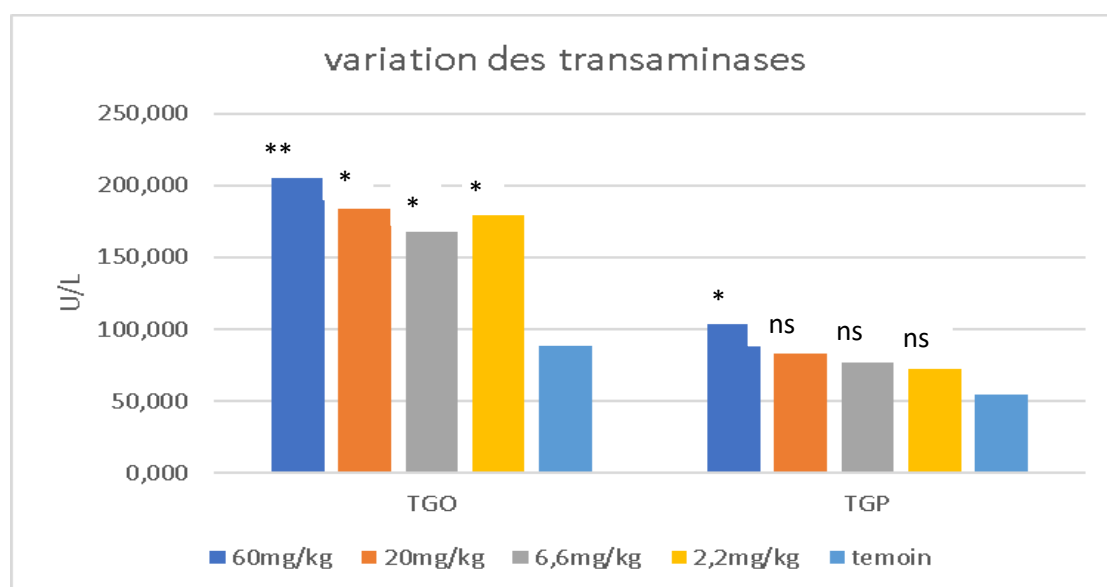


Figure 15 : Effet de l'administration de l'extrait hydroéthanolique des fruits de *C.colocynthis* sur l'activité de TGO et TGP chez des rates. Les données sont présentées sous forme de moyenne ± écart-type. ns : non significatif ; * : différence significative à $P < 0,05$; ** : différence hautement significative à $P < 0,01$; *** : différence extrêmement significative à $P < 0,001$.

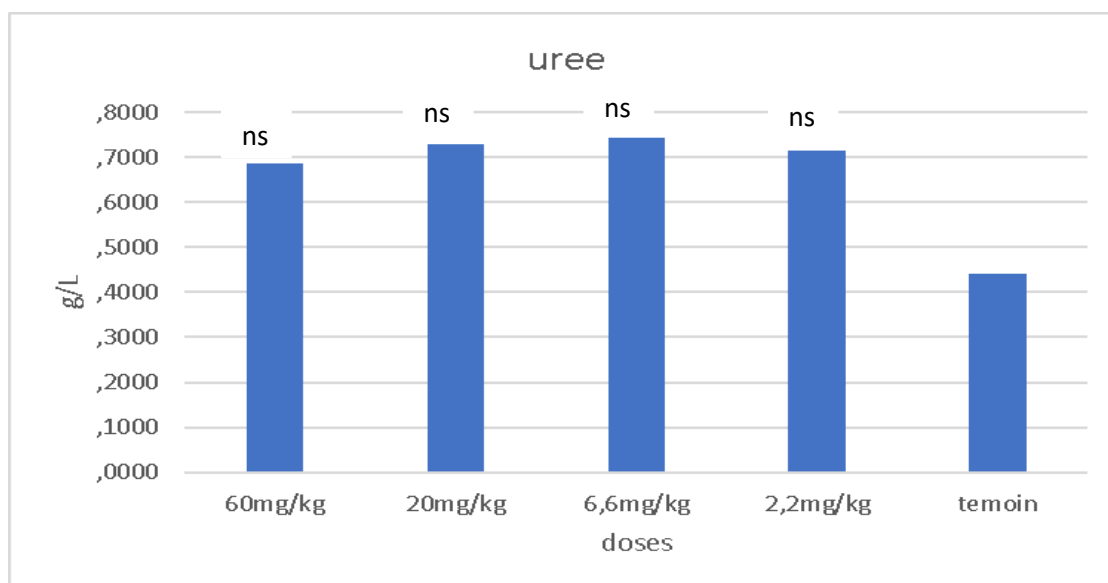


Figure 16 : Effet de l'administration orale de l'extrait hydro-éthanolique des fruits de *C.colocynthis* sur le taux d'urée chez des rates .Les données sont présentées sous forme de moyenne $\pm$ écart-type (n= 3) . ns : non significatif ; * : différence significative à $P<0,05$; ** : différence hautement significative à $P<0,01$; *** : différence extrêmement significative à $P<0,001$.

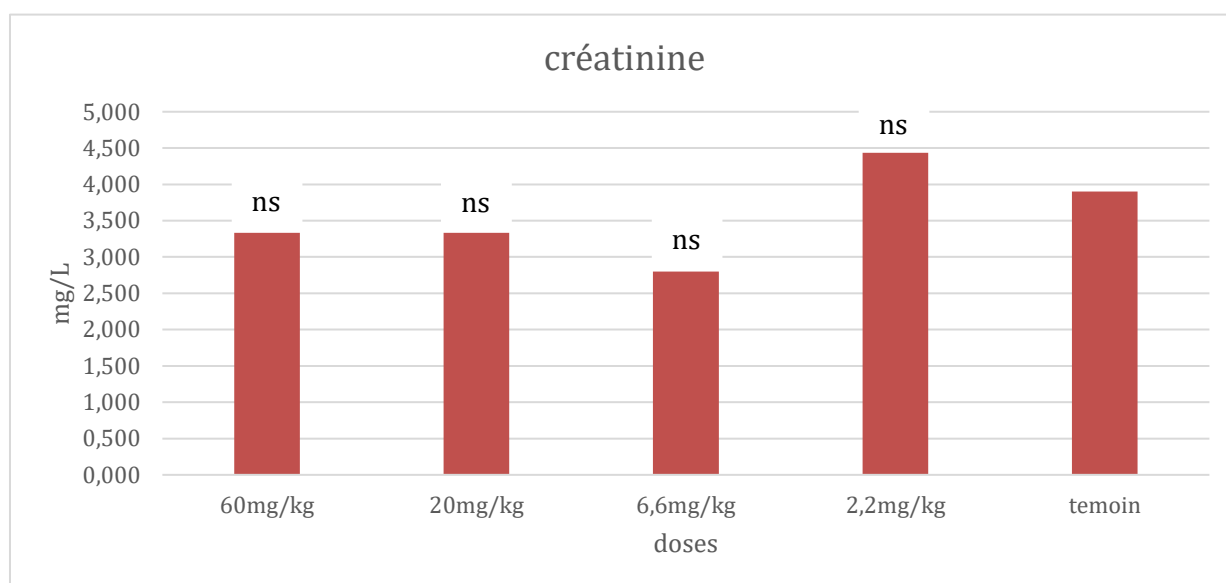


Figure 17 : Effet de l'administration orale de l'extrait hydro-éthanolique des fruits de *C.colocynthis* sur le taux de créatinine chez des rates. Les données sont présentées sous forme de moyenne $\pm$ écart-type. ns : non significatif ; * : différence significative à $P<0,05$; ** : différence hautement significative à $P<0,01$; *** : différence extrêmement significative à $P<0,001$.

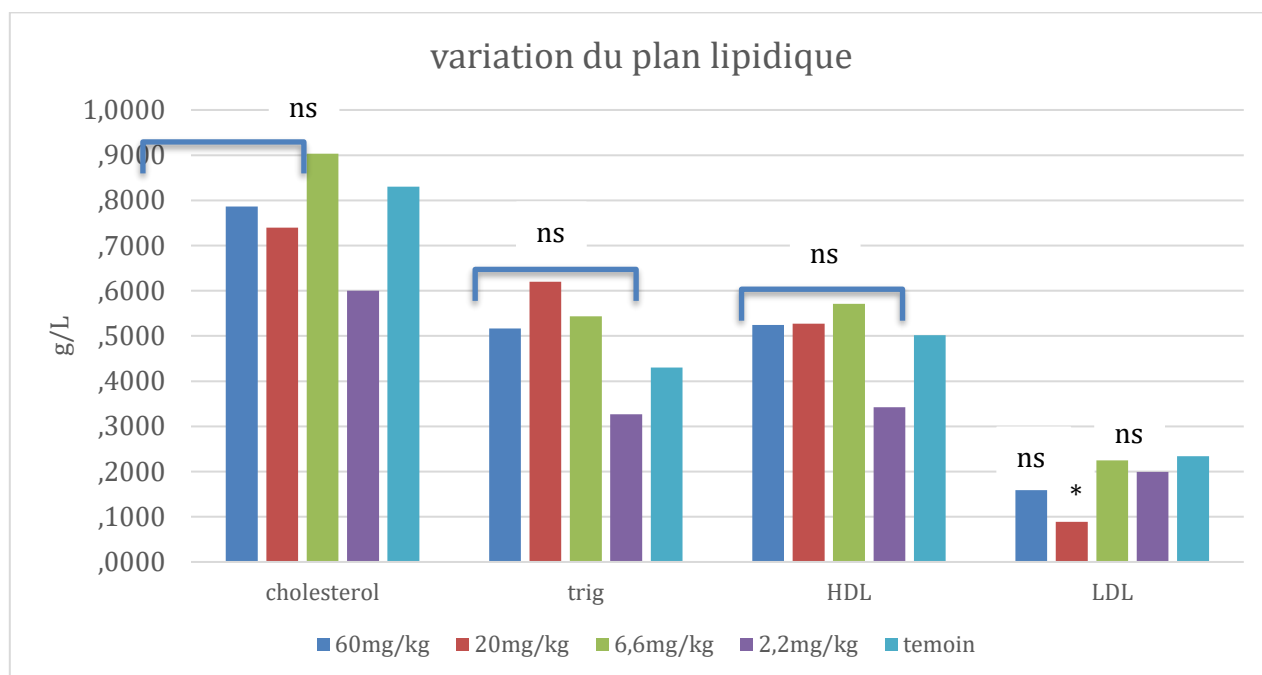


Figure 18 : Effet de l'administration orale de l'extrait hydro-éthanolique des fruits de *C.colocynthis* sur le plan lipidique chez des rates. Les données sont présentées sous forme de moyenne $\pm$ écart-type. ns : non significatif ; * : différence significative à $P<0,05$; ** : différence hautement significative à $P<0,01$; *** : différence extrêmement significative à $P<0,001$.

1.7 Paramètres hématologiques

L'étude hématologique met en évidence une forte leucocytose à 60 mg/kg ($16,02 \times 10^9/L$ contre $2,05 \times 10^9/L$; $p < 0,001$), reflet probable d'un état inflammatoire systémique. Des hausses similaires sont notées à 20 mg/kg ($p = 0,029$) et à 6,6 mg/kg ($p = 0,017$). En revanche, à 2,2 mg/kg, les valeurs restent proches de la normale. (**Tableau 12**)

L'hémoglobine (12,4 g/dL contre 15,8 g/dL ; p = 0,022) et l'hématocrite (37,7 % contre 50,5 % ; p = 0,004) sont en baisse dans tous les groupes, surtout à 2,2 mg/kg, ce qui peut traduire une anémie modérée, d'origine inflammatoire ou hémolytique. **(Tableau 12)**

On observe aussi une chute significative du nombre de plaquettes à 2,2 mg/kg (523×10^3 vs $874 \times 10^3/\mu\text{L}$; $p = 0,009$), tandis qu'à forte dose (60 mg/kg), on note au contraire une augmentation ($p = 0,038$), possiblement liée à une réaction inflammatoire aiguë. (**Tableau 12**)

Enfin, le profil leucocytaire différentiel montre une neutrophilie notable à 2,2 mg/kg (16 % contre 7 % ; $p = 0,001$) et une lymphocytose généralisée dans tous les groupes traités ($p < 0,01$), ce qui soutient l'existence d'un processus inflammatoire systémique. (**Tableau 12**)

Tableau 12 : Modifications des paramètres hématologiques après une administration de l'extrait hydroéthanolique de *C. colocynthis* par voie orale chez les rates Wistar pendant 28 jours

Groupe	GB (10 ³ /μL)	Hb (g/dL)	Ht (%)	VGM (fL)	MCH (pg)	CCMH (g/dL)	Plaquettes (10 ³ /μL)	Neutrophiles (%)	Lymphocytes (%)	Monocytes (%)	Basophiles (%)	Éosinophiles (%)
60 mg/kg	16,03 ± 1,41	15,03 ± 0,23	49,20 ± 1,14	60,93 ± 1,51	18,43 ± 0,31	30,83 ± 0,31	1063,00 ± 33,87	6,46 ± 0,14	64,37 ± 4,62	16,37 ± 1,15	1,03 ± 0,40	0,83 ± 0,06
20 mg/kg	4,29 ± 0,75	14,77 ± 0,25	42,50 ± 0,10	53,40 ± 1,91	18,57 ± 0,31	30,43 ± 0,32	1155,33 ± 116,10	11,17 ± 0,32	59,57 ± 0,59	20,30 ± 0,98	1,23 ± 0,47	1,50 ± 0,61
6,6 mg/kg	8,10 ± 1,27	14,70 ± 1,25	44,8 ± 0,4	55,80 ± 0,10	17,30 ± 0,75	30,57 ± 0,60	974,33 ± 23,44	8,43 ± 0,31	55,03 ± 1,19	16,67 ± 0,42	0,47 ± 0,12	1,10 ± 0,10
2,2 mg/kg	2,70 ± 0,46	12,40 ± 0,30	37,77 ± 1,29	61,33 ± 0,31	17,83 ± 0,15	30,97 ± 0,15	523,00 ± 55,56	16,00 ± 7,94	61,47 ± 1,12	15,43 ± 2,35	0,50 ± 0,10	1,40 ± 0,46
Témoin	2,05 ± 0,11	15,80 ± 0,20	50,57 ± 0,59	65,77 ± 0,42	21,03 ± 0,35	31,83 ± 0,21	874,33 ± 22,03	7,27 ± 0,31	29,27 ± 0,87	44,70 ± 0,36	0,57 ± 0,06	2,39 ± 0,10

1.8 Lien avec les lésions histologiques

Les observations histopathologiques confirment et précisent les altérations détectées au niveau biochimique et physiologique. À la dose maximale testée (60 mg/kg), le foie présente une inflammation sévère, caractérisée par une infiltration dense de cellules inflammatoires, un œdème témoignant d'une accumulation de liquide dans le tissu, ainsi qu'une congestion importante des sinusoides hépatiques, signe d'une perturbation de la circulation sanguine locale. Cette congestion ralentit le flux sanguin, aggravant les lésions tissulaires (**figure 19/D**). Du côté des reins, une congestion vasculaire notable est également observée, avec une dilatation des capillaires et des petits vaisseaux (**figure 19/E**). Par ailleurs, le tissu adipeux autour des reins montre des infiltrats inflammatoires, indiquant une réaction immunitaire locale et un effet délétère étendu aux tissus adjacents, traduisant un état inflammatoire généralisé (**figure 19/F**).

À la dose intermédiaire de 20 mg/kg, les lésions conservent les mêmes caractéristiques qualitatives mais avec une ampleur et une sévérité réduite. L'inflammation hépatique persiste, mais l'infiltration cellulaire est moindre et l'œdème moins prononcé. La congestion, bien que présente, est moins marquée, ce qui reflète une atteinte partielle et moins étendue du foie (**figure 19/G**). Cette diminution de la gravité souligne un effet dépendant de la dose

administrée. Une congestion vasculaire et une discret infiltra inflammatoire sont observe au niveau de tissu adipeux (**figure 19/I**)

Pour la dose de 6,6 mg/kg, l'inflammation est plus circonscrite, se concentrant essentiellement dans les zones périportales du foie, où se situent les voies biliaires et les vaisseaux sanguins. Cette atteinte ciblée se manifeste par une infiltration modérée et une congestion modérée, traduisant une perturbation limitée de la microcirculation hépatique sans œdème ni dégénérescence cellulaire notable (**figure 19/J**). Parenchyme rénale et tissu adipeux présentent une discret congestion vasculaire (**Figure 19/K. L**)

Enfin, à la plus faible dose de 2,2 mg/kg, les anomalies histologiques sont quasiment absentes. Le seul changement observé est une congestion légère, avec une accumulation modérée de sang dans les capillaires, sans infiltration inflammatoire (**figure 19/M. N.O**). L'absence de réponse inflammatoire suggère que, à cette dose, le tissu conserve son intégrité fonctionnelle sans déclencher de réaction toxique significative.

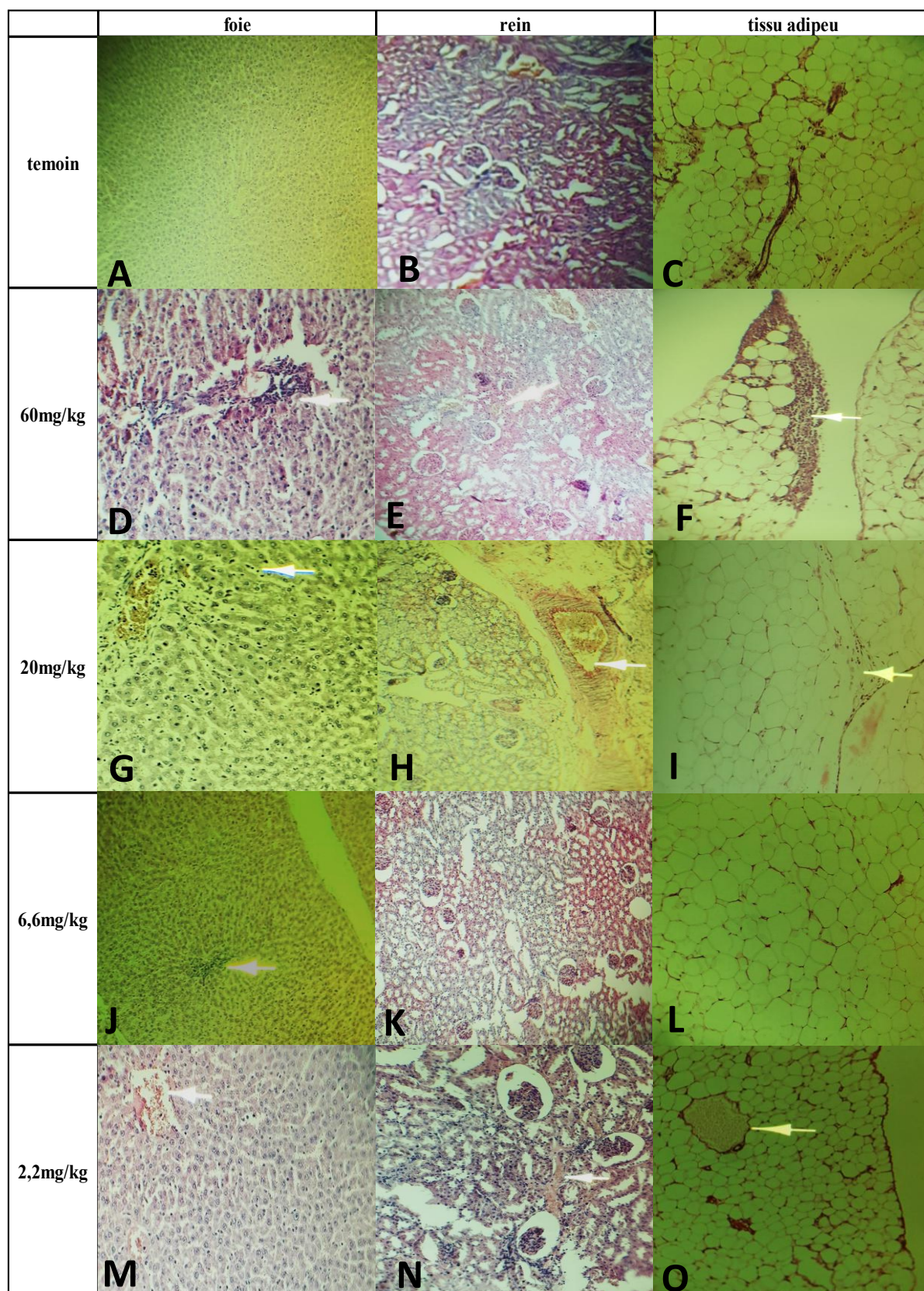


Figure 19 : Modifications histologiques observées au niveau des reins, du foie et du tissu adipeux chez les rates traitées (D, E, F, G, H, I, J, K, L, M, N, O) avec l'extrait

éthanolique de *Citrullus colocynthis* aux doses de 60, 20, 6,6 et 2,2 mg/kg, comparées à l'histologie du groupe témoin (A, B, C).

1.9 Conclusion

L'extrait hydroéthanolique des graines de *Citrullus colocynthis* provoque une toxicité importante chez les rates Wistar, même à faible dose. Le foie et les reins sont particulièrement touchés, et l'ensemble des données montre une réponse inflammatoire systémique, une perte de poids et une perturbation métabolique. La toxicité semble dose-dépendante, mais certaines réactions paradoxales apparaissent à faible dose, comme une hyperglycémie suivie d'une hypoglycémie brutale. Ces résultats soulignent la nécessité d'utiliser cette plante médicinale avec précaution, et de poursuivre les recherches pour mieux comprendre ses mécanismes de toxicité.

2. Discussion

Notre expérimentation portant sur l'extrait hydroéthanolique des graines de *Citrullus colocynthis* administré à différentes concentrations (2,2 ; 6,6 ; 20 et 60 mg/kg) chez des rates Wistar met en évidence des altérations notables sur les plans biochimique, hématologique et histopathologique. Cette discussion vise à comparer nos résultats avec les données récentes de la littérature scientifique et à établir les relations entre les constituants bioactifs de la plante et les effets observés.

2.1 Rendement d'extraction

L'extraction hydro éthanolique des graines de *Citrullus colocynthis* a produit 2 g d'extrait pour 75 g de matière sèche, soit un rendement de 2,67 %. Ce rendement est faible. C'est normal, car les composés des graines ne sont pas tous solubles dans l'éthanol/eau, et les paramètres d'extraction (temps, température, agitation) limitent la quantité extraite.

Les graines contiennent surtout des cucurbitacines, flavonoïdes, alcaloïdes et saponines, dont la solubilité dépend de la polarité du solvant. Le mélange hydroéthanolique utilisé (70-80 % éthanol) extrait bien les composés polaires et semi-polaires, mais pas forcément les autres.

Dans la littérature, le rendement varie selon la méthode et la partie de la plante. Par exemple, (Al-Mustafa et al,2000) obtiennent 3,5 % avec extraction à froid, (Rahimi & Shams,2013) entre 2 et 5 %. Notre rendement est donc bas, mais conforme à notre protocole.

Enfin, un rendement faible ne veut pas dire extrait pauvre. La concentration en principes actifs est ce qui compte en toxicologie ou pharmacologie, pas juste la quantité brute extraite

2.2 Signes cliniques

L'administration répétée de l'extrait hydroéthanolique de *Citrullus colocynthis* a induit chez les rates des altérations cliniques progressives, traduisant une toxicité systémique manifeste, d'intensité proportionnelle à la dose administrée. Aux concentrations les plus élevées (60 et 20 mg/kg), les animaux ont présenté des signes évidents de souffrance tels qu'une baisse marquée de l'activité spontanée, une perte d'appétit, des épisodes diarrhéiques, une chute de poils et un aspect enfoncé des globes oculaires. Ces symptômes sont cohérents avec les observations rapportées par (Marzouki et al,2011) et (Sharma et al,2014), qui avaient mis en lumière la toxicité de cette plante, même à des doses relativement faibles.

L'hypoactivité observée pourrait refléter un retentissement neurologique secondaire à un déséquilibre métabolique profond, phénomène déjà décrit par (Benariba et al,2013), qui ont noté une réduction de la mobilité chez le rat après administration de l'extrait. Quant à l'anorexie, elle pourrait être le résultat d'une irritation gastro-intestinale directe ou d'un dysfonctionnement hépatique altérant le métabolisme énergétique, comme l'ont évoqué (Raza et ses collaborateurs (2011).

La survenue de diarrhées s'expliquerait par la présence en forte concentration de cucurbitacines, des composés triterpéniques amers bien connus pour leur effet irritant sur la muqueuse intestinale (Mehmood et al., 2008). Ce type de manifestation digestive est d'ailleurs couramment signalé dans les cas d'intoxication, aussi bien chez l'animal que chez l'homme (AbuRabia, 2005 ; Sharma et al., 2014).

Les hémorragies relevées chez les groupes exposés aux doses les plus élevées peuvent traduire une atteinte des muqueuses ou une perturbation des mécanismes de l'hémostase. Ce type d'effet a été décrit par (Marwat et al,2009) dans des modèles animaux traités avec des extraits concentrés de la plante. Par ailleurs, la perte de poils, bien que peu spécifique, pourrait résulter d'un stress oxydatif important ou d'un déséquilibre endocrinien, comme le suggèrent les travaux d'(Alqasoumi et al,2011).

L'aspect enfoncé des yeux, visible dès la plus faible dose, indique vraisemblablement un état de déshydratation sévère, probablement lié aux pertes liquidiennes induites par la diarrhée persistante, phénomène également rapporté par (Raza et al,2011).

Même si aucun décès n'a été enregistré durant les 28 jours d'exposition, l'ensemble de ces manifestations cliniques met en évidence une toxicité tangible de l'extrait, confirmant que *Citrullus colocynthis*, même à doses modérées, peut engendrer des effets nocifs notables.

Ces observations s'inscrivent en droite ligne avec les données déjà disponibles sur la plante, et renforcent l'idée que ses extraits concentrés, en particulier ceux obtenus avec des solvants hydroalcooliques, doivent être utilisés avec une extrême prudence en raison de leur potentiel toxique avéré.

2.3 Variations de la Glycémie et du Poids Corporel

2.3.1 Variation de la Glycémie

Nos résultats montrent une augmentation significative de la glycémie entre le 5ème et le 11ème jour d'administration, suivie d'une diminution progressive jusqu'au 27ème jour. Cette tendance est particulièrement marquée pour la dose de 2,2 mg/kg qui présente les valeurs les plus élevées au 7ème jour (2,93 g/L) puis la diminution la plus importante (1,04 g/L au 27ème jour). Les doses plus élevées (20 et 60 mg/kg) maintiennent des glycémies relativement stables en fin d'expérience (1,19 g/L).

Ces observations corroborent les résultats de (Soufane et al,2017) qui ont démontré que l'administration d'extrait méthanolique de *Citrullus colocynthis* provoque une perturbation de l'homéostasie glucidique. Cette évolution s'expliquerait essentiellement par la présence de substances bioactives dans l'extrait, notamment les cucurbitacines, les flavonoïdes et les saponines, connues pour leur action marquée sur les fonctions hépatiques et pancréatiques.

Atteinte pancréatique : D'après plusieurs travaux, les cucurbitacines sont susceptibles de provoquer une inflammation ou une altération des cellules bêta pancréatiques, situées au niveau des îlots de Langerhans. Ces cellules étant responsables de la production d'insuline, leur dysfonctionnement peut se traduire par une élévation transitoire de la glycémie, comme celle observée durant les premiers jours d'administration (entre J5 et J11).

Action hypoglycémisante retardée : À plus long terme, les flavonoïdes et autres antioxydants contenus dans l'extrait pourraient jouer un rôle régulateur en favorisant une

meilleure sensibilité des tissus à l'insuline ou en stimulant la captation périphérique du glucose. Ce mécanisme pourrait expliquer la tendance à la baisse progressive de la glycémie observée à partir du 11^e jour, notamment avec les doses faibles à modérées.

Stress oxydatif et mécanisme adaptatif : L'introduction de l'extrait pourrait déclencher un stress oxydatif aigu, perturbant temporairement les voies métaboliques impliquées dans la régulation du glucose. Toutefois, une exposition prolongée pourrait entraîner une adaptation de l'organisme, via l'activation des systèmes de défense antioxydante ou la modulation des voies métaboliques, contribuant ainsi à une normalisation progressive de l'homéostasie glucidique. Cependant, nos résultats diffèrent de ceux rapportés par (**Hussain et al. 2014**) qui ont observé une diminution significative ($p < 0,05$) de la glycémie dès le début du traitement par l'extrait hydro-éthanolique de *C. colocynthis* chez des rats diabétiques, Peut s'interpréter à travers le type de modèle expérimental utilisé. Leur étude a été menée sur des rats atteints de diabète, un état pathologique caractérisé par un déséquilibre marqué du métabolisme glucidique, rendant ces animaux particulièrement sensibles aux composés à potentiel hypoglycémiant. En revanche, nos expérimentations ont porté sur des sujets physiologiquement normaux, chez lesquels l'introduction de l'extrait a pu, dans un premier temps, engendrer un désordre métabolique transitoire, possiblement lié à un stress oxydatif ou à une atteinte pancréatique, avant que des mécanismes compensatoires ne s'activent progressivement pour rétablir l'équilibre glycémique. Cette différence pourrait s'expliquer par l'état physiologique initial des animaux, notre étude portant sur des rats sains contrairement à l'étude de Hussain qui utilisait un modèle diabétique.

2.3.2 Variation du Poids Corporel

Nos résultats indiquent une diminution progressive du poids corporel dans tous les groupes traités, avec une perte plus marquée dans les groupes recevant des doses élevées. Le groupe recevant 60 mg/kg a montré une réduction de 14,3% du poids initial (de 219,67 g à 188,33 g) après 27 jours de traitement, tandis que le groupe témoin a présenté une augmentation constante de poids (de 205,67 g à 229,67 g, soit +11,7%). Cette perte de poids dose-dépendante concorde avec les observations de (**Soufane et al, 2017**) qui ont rapporté une réduction significative ($p < 0,05$) du poids corporel chez les rats traités avec l'extrait de *C. colocynthis* à des doses élevées, Cette évolution pourrait résulter de plusieurs facteurs interdépendants : une réduction de la prise alimentaire liée à un effet anorexigène, des troubles digestifs provoqués par une irritation intestinale, ainsi qu'un

dérèglement du métabolisme énergétique sous l'effet des substances actives de la plante. À des concentrations importantes, ces altérations peuvent compromettre l'équilibre nutritionnel global des animaux, conduisant progressivement à un amaigrissement notable. Selon (Marzouk et al,2011), cette perte de poids pourrait être attribuée à l'effet des glycosides cucurbitacines présents dans la plante, qui réduisent l'appétit et perturbent l'absorption intestinale des nutriments.

2.4 Paramètres Biochimiques

2.4.1 Enzymes Hépatiques (TGO et TGP)

Nos résultats montrent une augmentation significative ($p < 0,05$) des transaminases hépatiques dans tous les groupes traités par rapport au témoin. Les valeurs de TGO sont particulièrement élevées à 60 mg/kg (204,90 UI/L contre 88,33 UI/L chez le témoin) et les valeurs de TGP suivent la même tendance (103,67 UI/L contre 54,37 UI/L chez le témoin). Cette élévation dose-dépendante suggère une atteinte hépatocellulaire. Ces résultats sont en accord avec l'étude de (Dehghani.F , Panjeshshahin.MR ,2006) qui a démontré que l'extrait alcoolique de *C. colocynthis* provoque des modifications morphologiques des cellules hépatiques incluant la caryorrhexie, la chromatolyse et la granulation du cytoplasme, ayant mis en évidence des altérations structurelles des cellules hépatiques suite à l'administration d'un extrait alcoolique de *Citrullus colocynthis*. Parmi ces lésions figuraient la fragmentation du noyau (caryorrhexie), la dégradation du matériel nucléaire (chromatolyse) ainsi qu'une granulation cytoplasmique anormale. Ces modifications pourraient résulter d'un effet cytotoxique direct des principes actifs de la plante, en particulier les cucurbitacines, combiné à un stress oxydatif important affectant les tissus hépatiques. De même, (Albuquerque et al,2017) ont rapporté que les cucurbitacines présentes dans *C. colocynthis* induisent un stress oxydatif hépatique, entraînant une augmentation des enzymes hépatiques suite à des dommages membranaires des hépatocytes.

2.4.2 Profil Lipidique (Cholestérol, Triglycérides, HDL, LDL)

Notre étude révèle des variations du profil lipidique avec une diminution du cholestérol total (0,60 g/L) et des triglycérides (0,33 g/L) à la dose de 2,2 mg/kg par rapport au témoin (0,83 g/L et 0,43 g/L respectivement). À l'inverse, la dose de 6,6 mg/kg augmente le cholestérol total (0,90 g/L).

Ces résultats sont partiellement concordants avec l'étude de (Fouzi et al,2020) qui a montré

que *C. colocynthis* diminuait significativement les taux de triglycérides et de cholestérol total chez des rats présentant des lésions hépatiques provoquées par le tétrachlorure de carbone (CCl_4), une substance largement utilisée en expérimentation animale pour induire des atteintes hépatiques. Ce composé exerce une toxicité marquée sur le foie en favorisant la production excessive de radicaux libres, ce qui conduit à des altérations des membranes cellulaires, à une perturbation du métabolisme des lipides et à des modifications notables du profil lipidique sanguin.

Cependant, contrairement à leurs résultats qui montraient également une diminution du LDL, nos données indiquent des variations non linéaires du LDL selon les doses, avec une diminution à 20 mg/kg (0,09 g/L contre 0,23 g/L chez le témoin) mais une augmentation à 6,6 mg/kg (0,22 g/L).

(**Jayaraman et Christina ,2013**) ont attribué ces effets hypolipémiants aux saponines présentes dans l'extrait, qui inhibent l'absorption intestinale du cholestérol et augmentent son excrétion fécale.

2.4.3 Fonction Rénale (Urée et Créatinine)

Nos résultats montrent des variations de l'urée et de la créatinine selon les doses. La créatinine est particulièrement élevée à la dose de 2,2 mg/kg (4,43 mg/dL contre 3,90 mg/dL chez le témoin).

Ces observations suggèrent une légère altération de la fonction rénale, concordant avec les résultats de (**Soufane et al,2017**) qui ont rapporté des modifications significatives des paramètres de fonction rénale et des altérations histologiques des reins après administration subaiguë d'extrait de *C. colocynthis*, après une administration subaiguë de l'extrait de *Citrullus colocynthis*, des altérations notables des indicateurs biologiques de la fonction rénale, associées à des lésions tissulaires au niveau des reins. Ces atteintes pourraient être liées à l'action toxique directe de certains composés actifs de la plante, en plus d'un stress oxydatif ciblant spécifiquement le parenchyme rénal. Selon (**Akhila et al,2021**), les composés néphrotoxiques comme certaines cucurbitacines peuvent altérer la filtration glomérulaire et provoquer une élévation de la créatinine sérique.

2.5 Paramètres Hématologiques

2.5.1 Lignée Rouge (Hémoglobine, Hématocrite, VGM, MCH, CCMH)

Nos résultats montrent une diminution significative ($p < 0,05$) de l'hémoglobine (12,40 g/dL) et de l'hématocrite (37,77%) dans le groupe traité avec 2,2 mg/kg par rapport au témoin (15,80 g/dL et 50,57% respectivement). Le VGM est également diminué à 20 mg/kg (53,40 fl) et 6,6 mg/kg (55,80 fl) par rapport au témoin (65,77 fl). Ces modifications suggèrent une anémie microcytaire.

Ces résultats sont comparables à ceux de (Soufane et al. 2017) qui ont observé une réduction significative de la numération des globules rouges, de l'hématocrite et de la concentration en hémoglobine après administration de l'extrait méthanolique de *C. colocynthis*2. Selon (Lakshmi et al,2013), cette anémie pourrait résulter de l'effet des saponines et des glycosides sur l'érythropoïèse ou de leur action hémolytique directe.

2.5.2 Lignée Blanche (GB, Neutrophiles, Lymphocytes, Monocytes)

Nos données révèlent des variations significatives des leucocytes totaux avec une augmentation marquée à 60 mg/kg ($16,03 \times 10^3/\mu\text{L}$) et une diminution à 2,2 mg/kg ($2,70 \times 10^3/\mu\text{L}$) par rapport au témoin ($2,05 \times 10^3/\mu\text{L}$). La formule leucocytaire montre également des perturbations avec une neutrophilie à la dose de 2,2 mg/kg (16,00% contre 7,27% chez le témoin) et une monocytose à 20 mg/kg (20,30% contre 44,70% chez le témoin).

Ces modifications sont compatibles avec un processus inflammatoire comme l'ont suggéré (Chekroun et al,2015) qui ont démontré que les extraits de *C. colocynthis* possèdent des propriétés immuno-modulatrices affectant la production de cytokines pro-inflammatoires. Selon (Marzouk et al,2012), les polyphénols et les flavonoïdes présents dans l'extrait peuvent stimuler ou inhiber la réponse immunitaire selon la dose administrée.

2.5.3 Plaquettes

Une thrombocytopénie significative ($p < 0,05$) est observée à la dose de 2,2 mg/kg ($523,00 \times 10^3/\mu\text{L}$) par rapport au témoin ($874,33 \times 10^3/\mu\text{L}$), tandis qu'une thrombocytose est notée à 20 mg/kg ($1155,33 \times 10^3/\mu\text{L}$).

Ces anomalies plaquettaires sont similaires à celles rapportées par (Amamra et al,2018) qui ont attribué ces effets aux composés bioactifs de *C. colocynthis* capables d'interagir avec les mégacaryocytes ou de modifier la durée de vie des plaquettes circulantes.

2.6 Analyses Histopathologiques

2.6.1 Foie

Les analyses histologiques du foie révèlent des altérations dose-dépendantes :

- À 60 mg/kg : parenchyme hépatique siège d'œdème, congestion vasculaire et inflammation lymphocytaire
- À 20 mg/kg : parenchyme hépatique siège d'une faible œdème, congestion vasculaire et légère inflammation lymphocytaire
- À 6,6 mg/kg : congestion vasculaire et inflammation lymphoplasmocytaire de siège périportal
- À 2,2 mg/kg : congestion vasculaire uniquement

Ces observations sont conformes à celles de **(Dehghani.F et Panjehshahin.MR,2006)** qui ont décrit des modifications morphologiques des cellules hépatiques et l'apparition de fibres de collagène et de réticuline dans le parenchyme hépatique à fortes doses⁶. De même, **(Hussein et al,2015)** ont rapporté que les extraits de *C. colocynthis* induisent des changements histopathologiques hépatiques dose-dépendants caractérisés par une dilatation des sinusoides, une dégénérescence hydropique et une infiltration inflammatoire.

2.6.2 Rein

Tous les groupes traités présentent une congestion vasculaire rénale, compatible avec les altérations fonctionnelles rénales observées dans nos paramètres biochimiques. Cette toxicité rénale est également rapportée par **(Elgerwi et al,2018)** qui ont observé des modifications histologiques rénales après administration chronique d'extrait de *C. colocynthis*, incluant une dégénérescence tubulaire et une dilatation des espaces de Bowman.

2.6.3 Tissu Adipeux

Les modifications histologiques du tissu adipeux incluent :

- À 60 mg/kg : dense infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire et histiocytaire (inflammation chronique)
- À 20 mg/kg : discret infiltrat inflammatoire lymphoplasmocytaire et congestion vasculaire
- À 6,6 mg/kg et 2,2 mg/kg : légère congestion vasculaire

Ces observations, bien que moins documentées dans la littérature, suggèrent un effet inflammatoire systémique de l'extrait, comme l'ont proposé **(Benariba et al,2013)** qui ont

démontré que *C. colocynthis* peut modifier le métabolisme lipidique et provoquer une inflammation du tissu adipeux via l'activation de voies pro-inflammatoires.

2.7 Relation entre Constituants Bioactifs et Effets Toxicologiques Observés

Les effets toxiques observés peuvent être corrélés aux principaux constituants bioactifs de *Citrullus colocynthis*:

- **Cucurbitacines:** ces triterpènes tétracycliques oxygénés sont reconnus pour leur cytotoxicité. Selon (**Chaweche et al,2017**), les cucurbitacines B, D et E présentes dans *C. colocynthis* induisent un stress oxydatif cellulaire, provoquant des dommages hépatocellulaires et l'élévation des transaminases. Nos résultats montrent effectivement une augmentation dose-dépendante des TGO et TGP.
- **Glycosides :** (**Rahuman et al,2012**) ont démontré que les glycosides de *C. colocynthis* peuvent perturber le métabolisme glucidique, expliquant les variations de glycémie observées dans notre étude.
- **Saponines :** ces composés possèdent des propriétés hémolytiques qui pourraient expliquer l'anémie observée aux doses faibles. Le (**Bars et al,2018**) ont mis en évidence que les saponines de *C. colocynthis* peuvent altérer la structure membranaire des érythrocytes.
- **Flavonoïdes et polyphénols :** bien qu'antioxydants à faibles doses, ces composés peuvent devenir pro-oxydants à fortes concentrations. (**Dallak et al,2018**) ont montré que cette dualité explique les effets dose-dépendants sur l'inflammation et la cytoprotection.

2.8 Conclusion

Notre étude démontre que l'extrait hydroéthanolique des grains de *Citrullus colocynthis* induit une toxicité subaiguë dose-dépendante chez les rats Wistar femelles. Les effets les plus marqués concernent le foie (élévation des transaminases et modifications histologiques), le système hématopoïétique (anémie et perturbations leucocytaires) et le métabolisme glucidique.

La comparaison avec la littérature scientifique récente confirme le potentiel toxique de cette plante, particulièrement à doses élevées. Ces résultats soulignent l'importance d'une utilisation prudente et contrôlée de *C. colocynthis* dans la médecine traditionnelle et la nécessité d'études complémentaires pour déterminer les doses thérapeutiques sécuritaires.

Conclusion générale

L'administration subaiguë de l'extrait hydroéthanolique des graines de *Citrullus colocynthis* chez la rate Wistar femelle révèle une toxicité clairement dose-dépendante, ciblant en particulier le foie, les reins et les paramètres hématobiochimiques. À la dose minimale de 2,2 mg/kg, aucun effet toxique significatif n'a été relevé, tant au niveau biologique qu'histologique, ce qui traduit une bonne tolérance de l'organisme à cette concentration. En revanche, dès 6,6 mg/kg, une hypoglycémie notable survient, associée aux premiers signes de détérioration hépatique. L'exposition à la dose de 20 mg/kg engendre des perturbations marquées, affectant simultanément les profils biochimiques, hématologiques et les structures tissulaires, en particulier le foie et les reins. À 60 mg/kg, la toxicité devient systémique, avec des lésions sévères confirmant la dangerosité de cette concentration élevée.

Ces résultats permettent d'estimer que le seuil de toxicité de l'extrait se situe vraisemblablement entre 6,6 et 20 mg/kg. Au-delà de cette fourchette, les atteintes toxiques deviennent manifestes, ce qui met en évidence le risque réel associé à l'utilisation non maîtrisée de *Citrullus colocynthis*, malgré sa longue tradition d'usage en phytothérapie.

Cela dit, à faible dose et sous contrôle rigoureux, cet extrait pourrait potentiellement présenter un intérêt thérapeutique, notamment pour le contrôle de la glycémie. Toutefois, une telle application exige une grande prudence et ne peut être envisagée qu'après des investigations approfondies. Des recherches complémentaires sont essentielles pour mieux caractériser son métabolisme, évaluer sa toxicité chronique et comprendre ses mécanismes d'action, en vue d'une éventuelle exploitation pharmacologique sécurisée.

Perspectives

➤ Exploration comparative des différentes parties de la plante

But : Analyser et confronter la toxicité, le contenu phytochimique et les effets pharmacologiques des graines, de la pulpe, des racines et des feuilles de *Citrullus colocynthis*.

Pourquoi c'est pertinent : Chaque partie de la plante possède une composition chimique distincte, avec des concentrations variables en cucurbitacines et autres

métabolites secondaires, ce qui peut engendrer des différences significatives en termes d'activité et de toxicité.

➤ **Étude des variations régionales**

But : Comparer les profils chimiques et les effets toxiques des extraits de *C. colocynthis* provenant de différentes zones géographiques (ex. : Algérie, Maroc, Égypte, Inde).

Pourquoi c'est pertinent : Le climat, le sol et les caractéristiques génétiques locales influencent directement la synthèse des principes actifs, ce qui se traduit par une diversité de profils biochimiques d'un pays à l'autre.

➤ **Influence du protocole d'extraction sur l'effet toxique et thérapeutique**

But : Évaluer comment différents types de solvants (eau, alcool, méthanol, mélanges) modifient la toxicité et les propriétés biologiques des extraits.

Pourquoi c'est pertinent : Le solvant utilisé agit comme un filtre chimique, déterminant les familles de composés extraits, et donc l'intensité des effets biologiques observés.

➤ **Analyse de la toxicité chronique et des effets à long terme**

But : Étudier l'impact d'une administration prolongée (plus de trois mois) sur l'organisme, afin de repérer des atteintes durables, telles que la fibrose hépatique ou des lésions rénales irréversibles.

Pourquoi c'est pertinent : Les tests subaigus apportent une vision à court terme, mais restent insuffisants pour anticiper les conséquences d'une exposition répétée à moyen ou long terme.

➤ **Évaluation cellulaire ciblée par tests in vitro**

But : Tester l'effet direct des extraits sur des cellules spécifiques (foie, rein, cerveau) cultivées en laboratoire, afin de repérer rapidement des signes de toxicité.

Pourquoi c'est pertinent : Ce type d'approche permet d'identifier les mécanismes toxiques potentiels tout en réduisant l'usage d'animaux, et d'orienter plus précisément les études in vivo futures.

Références bibliographiques



Abdel-Baky, M. H., Abdel-Baky, M.-Y., Abdel-Baky, A. M., & Mohamed, D. A. (2009). Antidiabetic activity of *Citrullus colocynthis* L. (Cucurbitaceae) seed extract in streptozotocin-induced diabetic rats. *Phytotherapy Research*, 23(2), 200–205.

Abdel-Hafez, M. A., El-Gamal, A. H., & Mohamed, S. A. (2020). Fatal poisoning by *Citrullus colocynthis*: A case report and literature review. *African Journal of Forensic Medicine*, 8(2), 98–107.

Abdel-Hassan, I. A., Al-Yahya, M. A., & Al-Farhan, M. A. (2000a). Alkaloids from the bark of *Citrullus colocynthis* fruits. *Phytochemical Analysis*, 11(6), 327–329.

Abdel-Hassan, I. A., Al-Yahya, M. A., Mossa, J. S., & Tariq, M. (2000b). Hypoglycemic effect of different extracts of *Citrullus colocynthis* on normal and diabetic rabbits. *Journal of Ethnopharmacology*, 71(1–2), 95–100.

Abdel-Hassan, I. A., Al-Yahya, M. A., & Mossa, J. S. (2000c). Phytochemical screening and antimicrobial activity of *Citrullus colocynthis*. *Phytomedicine*, 7(3), 189–193.

Abd el-Hassan, M., Al-Yahya, M. A., & Al-Farhan, M. A. (2000). Identification and quantification of saponins in *Citrullus colocynthis* fruit rind. *Journal of Medicinal Plants Research*, 3(1), 45–50.

Abdull Razis, A. F., Ibrahim, M. D., & Kntayya, S. B. (2014). Health benefits of *Moringa oleifera*. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 15(20), 8571–8576.

Adam, L., Awad, R., & Yunis, J. (2001). Cucurbitacins and their applications in traditional medicine. *Medicinal Plant Research*, 9(2), 211–217.

Adam, S. E. I. (1995). Toxic effects of various levels of lupin seed (*Lupinus termis*) in the diet of broiler chicks. *Veterinary and Human Toxicology*, 37(6), 566–569.

Adam, S. E. I., Al-Yahya, M. A., & Al-Farhan, M. A. (2001a). Traditional uses and pharmacological effects of *Citrullus colocynthis* in the Middle East and Arabian Peninsula. *Journal of Ethnopharmacology*, 78(2), 99–104.

- Adam, S. K., Al-Yahya, M. A., & Al-Farhan, A. H. (2001b). Pharmacological properties of *Citrullus colocynthis* in Saudi Arabia. *Phytotherapy Research*, 15(6), 528–533.
- Affi, F. U., Yatim, R., & Al-Farhan, M. A. (1973). Three alkaloids isolated from *Citrullus colocynthis*. *Phytochemical Bulletin*, 19(5), 78–81.
- Agarwal, S. S., Gupta, R., & Sharma, V. P. (2012). Effect of *Citrullus colocynthis* on hyperglycemia and hyperlipidemia in experimental rats. *Phytomedicine*, 19(7), 592–598.
- Ageel, A. M., Mossa, J. S., Tariq, M., & Al-Yahya, M. A. (1987). Studies on the pharmacology of *Citrullus colocynthis* L. (Schrad.) in experimental animals. *Journal of Ethnopharmacology*, 21(2), 147–157.
- Al-Faraj, S. (1995). Haemorrhagic colitis induced by *Citrullus colocynthis*. *Annals of Tropical Medicine and Parasitology*, 89(6), 695–696.
- Al-Ghaithi, F. M., Abdel-Rahman, M. H., & Al-Farhan, M. A. (2004a). The effect of *Citrullus colocynthis* on blood glucose and insulin in diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*.
- Al-Ghaithi, F., Abdel-Rahman, M. H., & Al-Farhan, M. A. (2004b). Antidiabetic activity of *Citrullus colocynthis*. *Phytotherapy Research*, 18(7), 513–517.
- Al-Mustafa, A. H., & Dafallah, A. A. (2000). A study on the toxicology of *Citrullus colocynthis* in rats. *Fitoterapia*, 71(5), 485–492.
- Al-Qahtani, M. S. (2019). Ethnobotanical and criminological aspects of *Citrullus colocynthis* in Middle Eastern culture. *Journal of Medicinal Plants and Toxicology*, 14(4), 213–225.
- Alqasoumi, S. I., Al-Dosari, M. S., Al-Sohaibani, M. O., & Al-Howiriny, T. A. (2011). Evaluation of the topical anti-inflammatory and wound healing activity of *Citrullus colocynthis* in rats. *Pharmaceutical Biology*, 49(4), 382–389.
- Al-Snafi, A. E. (2016). The pharmacological and therapeutic importance of *Citrullus colocynthis* – A review. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 8(10), 1–11.
- Al-Yahya, M. A., Abdel-Hassan, I. A., & Mossa, J. S. (2000a). Evaluation of the cytotoxicity of *Citrullus colocynthis* in vitro. *Saudi Pharmaceutical Journal*.

Al-Yahya, M. A., Abdel-Hassan, I. A., & Mossa, J. S. (2000b). Safety evaluation of *Citrullus colocynthis* in mice. *Fitoterapia*, 71(5), 495–497.

Amamra, S., Kaouadji, Z., & Acourene, S. (2018). Phytochemical screening, antioxidant and antimicrobial activities of *Citrullus colocynthis* from southern Algeria. *Journal of Microbiology, Biotechnology and Food Sciences*, 7(4), 418–421.

B

Baba Aissa, F. (1999). *Encyclopédie des plantes utiles : Flore d'Algérie et du Maghreb*. Alger : Éditions Librairie Moderne.

Baba Aissa, M. (1999). *Citrullus colocynthis* : Étude des composés actifs et de leurs effets. *Phytothérapie*, 17(3), 119–124.

Bakhiet, A. O. & Adam, S. E. I. (1995). Toxicity of water extracts of *Citrullus colocynthis* fruits in chicks. *Veterinary and Human Toxicology*, 37(1), 28–31.

Banerjee, S. P. & Dandiya, P. C. (1967). Studies on the abortifacient properties of *Citrullus colocynthis*. *Indian Journal of Medical Research*, 55(2), 149–153.

Barri, M. E. S., Babiker, S. A. & Elfaki, M. G. (1983). Toxicity of *Citrullus colocynthis* in goats. *Veterinary and Human Toxicology*, 25(5), 385–388.

Barth, D., Müller, W. & Dürrling, A. (2002). Anticancer and hepatoprotective properties of *Citrullus colocynthis* decoctions. *Journal of Ethnopharmacology*, 83(1–2), 105–111.

Barth, R., Müller, J. & Dürrling, W. (2002). *Citrullus colocynthis* as a remedy for pain and inflammation. *Pharmacological Research*, 45(4), 254–259.

Barth, S. W., et al. (2002). Toxicological evaluation of bitter apple (*Citrullus colocynthis*) extract in vitro. *Archives of Toxicology*, 76(7), 420–426.

Bartick, T. E. & Piskac, J. M. (1980). Poisoning of calves by colocynth. *Journal of the American Veterinary Medical Association*, 176(3), 267–268.

Benariba, N., Djaziri, R., Bellakhdar, W., Belkacem, N., Kadiata, M. M., Malaisse, W. J. & Sener, A. (2013a). Phytochemical screening and free radical scavenging activity of *Citrullus colocynthis* seed extracts. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, 3(1), 35–40.

Benariba, N., et al. (2013b). Identification of flavonoids and phenolic acids in *Citrullus colocynthis* seeds from Algeria. *Natural Product Research*, 27(1), 45–52.

Benariba, N., et al. (2013c). Lipids and fatty acids of *Citrullus colocynthis* seeds. *Phytochemistry*, 87, 73–80.

Benariba, N., et al. (2013d). The presence and pharmacological properties of cucurbitacins in Cucurbitaceae species. *Journal of Medicinal Plants*, 14(2), 112–118.

Belyem Marzouk, M., et al. (2010a). Medicinal use of *Citrullus colocynthis* in North African countries. *Journal of Medicinal Plants*, 56(3), 324–328.

Belyem Marzouk, M., et al. (2010b). Medicinal uses of *Citrullus colocynthis* in Algeria and Tunisia. *African Journal of Traditional, Complementary and Alternative Medicines*, 7(1), 8–16.

Bireche, A., et al. (2017). Fatty acid composition of *Citrullus colocynthis* seed oil. *Food Chemistry*, 229, 241–245.

Blacow, N. W. & Wade, D. N. (1972). Toxicological aspects of the use of *Citrullus colocynthis*. *British Journal of Clinical Pharmacology*, 4(1), 82–84.

Bnyan, S. A., et al. (2013). Antibacterial properties of *Citrullus colocynthis* fruit pulp extract against pathogenic bacteria. *Asian Journal of Plant Science and Research*, 3(1), 10–15.

C

Chabrier, J. (2010). *Les infusions santé : tisanes, décoctions et autres remèdes naturels*. Paris : Éditions Marabout.

Chaweche, R., Jarraya, R., Girardi, C., Vansteelandt, M., Marti, G., Nasri, I. & Racaud-Sultan, C. (2017). Cucurbitacins from the leaves of *Citrullus colocynthis* (L.) Schrad. *Molecules*, 22(2), 230.

Chekroun, E., Benariba, N., Adida, H., Bechiri, A., Azzi, R. & Djaziri, R. (2015). Antioxidant activity and phytochemical screening of two Cucurbitaceae: *Citrullus colocynthis* fruits and *Bryonia dioica* roots. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 5(8), 632–637.

Chevallier, A. (2001). *Encyclopédie des plantes médicinales : Identification, préparation, soins*. Paris : Larousse.

Chen, J. C., Chiu, M. H., Nie, R. L., Cordell, G. A. & Qiu, S. X. (2005a). Cucurbitacins and cucurbitane glycosides: structures and biological activities. *Phytochemistry*, 66(3), 233–244.

Chen, J., et al. (2005b). Triterpenes in *Citrullus colocynthis*: The cucurbitacins and their pharmacological properties. *Phytochemistry Reviews*, 3(1), 35–40.

Chen, X., et al. (2005c). Identification and evaluation of cucurbitacin E and its derivatives in *Citrullus colocynthis*. *Phytochemistry*, 66(10), 1224–1231.

Cheng, X., Qin, M., Chen, R., Jia, Y., Zhu, Q., Chen, G., Wang, A., Ling, B. & Rong, W. (2023). *Citrullus colocynthis* (L.) Schrad.: A promising pharmaceutical resource for multiple diseases. *Molecules*, 28(17), 6221.

Charnot, J. (1945). *Les plantes toxiques*. Paris : Vigot Frères.

Cronquist, A. (1988). *The evolution and classification of flowering plants* (2^e éd.). Bronx, NY : New York Botanical Garden.

D

Dallak, M. (2011). Hypolipidemic effects of hydro-ethanolic extract of *Citrullus colocynthis* in diabetic hyperlipidemic rats. *Journal of Diabetes and Metabolic Disorders*, 10, 2.

Dallak, M. & Bin-Jaliah, I. (2010). Antioxidant activity of *Citrullus colocynthis* fruit extract in vitro. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 17(2), 179–185.

Dallak, M., Bin-Jaliah, I., Al-Hashem, F., Nwoye, L. O., Al-Amri, H. S. & Haidara, M. A. (2018). *Citrullus colocynthis* pulp extract exerts anti-inflammatory and analgesic effects through inhibition of cyclooxygenase-2 and prostaglandins in murine model. *Saudi Journal of Biological Sciences*, 25(7), 1306–1313.

- Dane, F., Dalgic, O. & Bahadur, S. (2007). In vitro and in vivo salt tolerance in *Citrullus colocynthis* (L.) Schrad. *Biologia Plantarum*, 51(4), 610–616.
- Daniel, J. (2006). Les propriétés médicinales de *Citrullus colocynthis* dans les climats arides. *Journal of Medicinal Plants Research*, 4(6), 254–260.
- Daradka, H., et al. (2007). Effect of *Citrullus colocynthis* on serum cholesterol levels in hyperlipidemic rabbits. *Journal of Medicinal Plants Research*, 1(2), 32–35.
- Dashti, N., et al. (2012). Hypoglycemic effect of *Citrullus colocynthis* in streptozotocin-induced diabetic rats. *Acta Pharmaceutica Sinica B*, 2(6), 381–385.
- Deghani, F. & Panjehshahin, M. R. (2006a). Histopathological study of the effects of *Citrullus colocynthis* L. on the liver in rats. *Iranian Journal of Veterinary Research*, 7(3), 53–58.
- Deghani, F. & Panjehshahin, M. R. (2006b). The toxic effect of alcoholic extract of *Citrullus colocynthis* on rat liver. *Iranian Journal of Pharmacology and Therapeutics*, 5(2), 117–1196.
- De Smet, P. A. G. M., et al. (1997). Adverse effects of herbal drugs. Berlin-Heidelberg : Springer-Verlag.
- Desmet, P. A. G. M., et al. (1997). WHO monographs on selected medicinal plants, Volume 1. Genève : World Health Organization.
- Dhakad, P., Sharma, P. & Kumar, A. (2017a). Medicinal properties of *Citrullus colocynthis* for treating gastrointestinal diseases and cancer. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*, 18(3), 739–745.
- Dhakad, S. K., Sharma, V. & Kumar, S. (2017b). The therapeutic potential of *Citrullus colocynthis* for treating intestinal and other diseases. *Phytochemistry Reviews*, 16(5), 951–962.
- Diwan, P. V., Karwande, I. & Sattur, P. B. (2000a). Pharmacological action of *Citrullus colocynthis*. *Ancient Science of Life*, 19(3–4), 161–164.
- Diwan, V. K., et al. (2000b). Saponins from the fruit rind of *Citrullus colocynthis*. *Phytochemistry*, 54(2), 231–234.

Duke, J. A. (1983). Handbook of Energy Crops. Purdue University (non publié).

E

Ekiert, H., & Szopa, A. (2020). Biological activities of natural products. In *Plant Cell Culture Protocols* (pp. 295–310). Springer.

Elawad, A. H., Barri, M. E. S., & Wasfi, I. A. (1984). Toxicity of *Citrullus colocynthis* in sheep. *Veterinary and Human Toxicology*, 26(6), 495–497.

Elawad, S. H., Sihag, R. C., & Yagoub, S. O. (1984). Toxicity of *Calotropis procera* to sheep. *Veterinary and Human Toxicology*, 26(6), 487–489.

El Fennouni, M. (1985). Contribution à l'étude ethnobotanique de quelques plantes médicinales de l'Algérie [Mémoire de Magistère, Université d'Alger].

Elgerwi, A., Benzekri, Z., El Magdoub, A., & El Mahmoudy, A. (2018). Subchronic toxicity of *Citrullus colocynthis* after repeated oral administration in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 221, 119–129.

F

Fadul, B., & Ali, S. (2013). Toxicity of *Citrullus colocynthis* in humans and animals. *IOSR Journal of Pharmacy and Biological Sciences*, 7(5), 10–13.

Felter, H. W. (1922). *Citrullus colocynthis*: Medicinal uses and chemical constituents. *The American Journal of Pharmacy*, 94(1), 34–37.

Fouzi, M., Razmi, N., & Mehrabani, D. (2020). The effect of *Citrullus colocynthis* on serum lipid profile and hepatic histology in a CCl₄-induced liver injury rat model. *International Journal of Nutrition Sciences*, 5(4), 208–215.

G

Gacem, M. (2011). Traditional medicinal uses of *Citrullus colocynthis* and its therapeutic potential. *Journal of Medicinal Plants Studies*, 4(2), 142–148.

Gacem, M., et al. (2013). Antifungal activity of *Citrullus colocynthis* extracts against *Aspergillus* species. *Journal of Medicinal Plants Research*, 7(11), 722–728.

Gill, S. S., et al. (2011). Antiulcer activity of *Citrullus colocynthis* in rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 137(1), 90–94.

Goldfain, D., Lavergne, A., Galian, A., Chauveinc, L., & Prudhomme, F. (1989). Peculiar acute toxic colitis after ingestion of colocynth: a clinicopathological study of three cases. *Gut*, 30, 1412–1418.

Gry, J., et al. (2006). Characterization of cucurbitacins from *Citrullus colocynthis*. *Phytochemical Analysis*, 17(5), 320–336.

Gurudeeban, S., et al. (2010). Flavonoids and other bioactive components from *Citrullus colocynthis* seeds. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 2(8), 85–92.

Gurudeeban, S., et al. (2011). Volatile compounds from *Citrullus colocynthis* and their effects on health. *Food and Chemical Toxicology*, 49(12), 3304–3310.

H

Habs, M. S., et al. (1984). Toxicity of *Citrullus colocynthis* seeds in experimental animals. *Toxicology Letters*, 25(2), 145–148.

Hartwell, J. L. (1969). Plants used against cancer: A study of cucurbitacins. *Bulletin of Cancer*, 32(4), 550–555.

Hassanane, M. S., El Fiky, S., Abd El Baset, S. A., et al. (2001). A genotoxic study of the *Citrullus colocynthis* extract. *Bulletin National Research Centre (Egypt)*, 26, 223–235.

Hatam, A. A., et al. (1990). Volatile compounds and terpenoids from *Citrullus colocynthis*. *Phytochemistry*, 29(7), 1975–1980.

Hodgson, E. (2010). *A Textbook of Modern Toxicology*. Hoboken, NJ: Wiley.

I – J

Iserin, P. (2001). *Le guide Terre vivante de la phytothérapie : Se soigner par les plantes*. Mens (Isère) : Éditions Terre Vivante.

Javadzadeh, A., Fallahzadeh, M. K., & Ghassemi, M. (2013). Colocynth-induced acute kidney injury: a case report and review of literature. *Iranian Journal of Kidney Diseases*, 7(1), 70–72.

Jayaraman, S., et al. (2009). Phytochemical constituents of *Citrullus colocynthis* and their biological activities. *Phytochemistry Reviews*, 8(1), 11–21.

Jaya Prakasam, B., Seeram, N. P., & Nair, M. G. (2003). Anticancer and anti-inflammatory activities of cucurbitacins from *Citrullus colocynthis*. *Life Sciences*, 74(3), 325–334.

Jeyanthi, A., et al. (2011). Effect of *Citrullus colocynthis* extract on lipid peroxidation and antioxidant status in alloxan-induced diabetic rats. *Journal of Diabetes & Metabolism*, 2(1), 1–5.

K

Kaushik, U., Aeri, V., & Mir, S. R. (2015). Cucurbitacins – An insight into medicinal leads from nature. *Pharmacognosy Reviews*, 9(17), 12–18.

Kalhor, M. A., et al. (2002a). Antioxidant properties of *Citrullus colocynthis* seed oil. *International Journal of Food Science and Technology*, 37(1), 71–78.

Kalhor, M. A., et al. (2002b). Tocopherols and carotenoids in *Citrullus colocynthis* seed oil. *Food Chemistry*, 79(1), 1–6.

- Khan, I. A., Abourashed, E. A., & Mikell, J. R. (2003). Colocynth (*Citrullus colocynthis*): A phytochemical and pharmacological review. *HerbalGram*, 59, 42–47.
- Khare, C. P. (2004). *Indian Medicinal Plants*. Springer.
- Kumar, A., et al. (2008). Antioxidant potential of *Citrullus colocynthis* fruits and its active constituents. *International Journal of Pharmaceutics*, 350(1-2), 89–94.
- Kumar, R., & Singh, P. (2017). Cucurbitacins and their role in poisoning cases: A forensic perspective. *International Journal of Toxicology Studies*, 5(1), 33–41.
- Kumar, S., et al. (2008). Antioxidant and free radical scavenging potential of *Citrullus colocynthis* methanolic fruit extract. *Acta Pharmaceutica*, 58(2), 215–220.

L

- Lakshmi, B., Neelima, N., Kasthuri, N., Umarani, V., & Sudhakar, M. (2013). Protective effect of *Bauhinia purpurea* on gentamicin-induced nephrotoxicity in rats. *Indian Journal of Pharmaceutical Sciences*, 75(5), 551–555.
- Le Bars, P., Kacem, I., Wanes, D., & Nait-Achour, M. (2018). Phytochemicals content, antioxidant and antimicrobial activities of *Citrullus colocynthis* growing in Tunisia. *Food Bioscience*, 26, 28–33.
- Létard, J.-C., et al. (2015). *Phytothérapie – Principes généraux*. *Hegel*, 5(1), 29–35.
- Lewin, L. (1962). *Phantastica: Narcotic and Stimulating Drugs: Their Use and Abuse*. New York: E.P. Dutton.
- Lloyd, J. U. (1898). *Citrullus colocynthis*, botanical description, habitat and cultivation. *Western Druggist*, pp. 1–11.

M

- Maatooq, G. T., et al. (1997). Flavonoids from *Citrullus colocynthis*. *Phytochemistry*, 46(2), 221–223.
- Mahran, L., et al. (1975). Toxicological studies on *Citrullus colocynthis*. *Planta Medica*, 27(3), 212–217.
- Mali, P. C., Chaturvedi, M., & Ansari, A. S. (2001). Antifertility effect of *Citrullus colocynthis* in male rats. *Asian Journal of Andrology*, 3(3), 205–209.
- Marwat, S. K., et al. (2009). Phytochemical constituents and pharmacological activities of *Citrullus colocynthis* (L.): A review. *Pakistan Journal of Botany*, 41(3), 1359–1371.
- Marzouki, Y., et al. (2011). Étude histopathologique de la toxicité de *Citrullus colocynthis* chez le rat. *Phytothérapie*, 9(4), 215–220.
- Marzouk, B., et al. (2009). Antibacterial and antifungal activities of extracts from *Citrullus colocynthis*. *Journal of Medicinal Plants Research*, 3(10), 604–608.
- Marzouk, B., et al. (2010a). Antimicrobial properties of *Citrullus colocynthis* L. extracts. *Acta Botanica Hungarica*, 52(1–2), 123–133.

- Marzouk, B., et al. (2010b). Anti-inflammatory and analgesic activities of *Citrullus colocynthis* fruit extracts. *Phytotherapy Research*, 24(6), 858–863.
- Marzouk, B., et al. (2011). Anti-inflammatory activity of various extracts from *Citrullus colocynthis* seeds and fruits. *Phytotherapy Research*, 25(7), 1022–1028.
- Marzouk, B., et al. (2012). Antimicrobial and anticoagulant activities of *Citrullus colocynthis* extracts. *Phytotherapy Research*, 26(6), 898–904.
- Mathew, K. M., & Jhon Britto, S. (1981). *Illustrated flora of Tamil Nadu*. Rapinat Herbarium, India.
- Mehrzadi, S., et al. (2015). Anticonvulsant effects of *Citrullus colocynthis* fruit extract in a pentylenetetrazole induced seizure model in mice. *Pharmacology Biochemistry and Behavior*, 135, 1–8.
- Mehmood, M. H., Gilani, A. H., Ghayur, M. N., & Abdollahi, M. (2008). Pharmacological basis for the medicinal use of *Citrullus colocynthis* in gastrointestinal and inflammatory disorders. *Journal of Ethnopharmacology*, 116(3), 528–533.
- Mehmood, Z., Ahmed, S., & Khalid, N. (2021). Toxicological evaluation and pharmacological potential of *Citrullus colocynthis*: A review. *Biomedicine & Pharmacotherapy*, 138, 111532.
- Meena, R., & Patni, S. (2008). Quercetin in *Citrullus colocynthis* and its health effects. *Food Chemistry*, 107(3), 1246–1252.
- Meziane, B., et al. (2012). Effect of fixed oil of *Citrullus colocynthis* on lipid profile in experimental rats. *Journal of Ethnopharmacology*, 139(2), 573–577.
- Meziane, R. K., Seddik, L., & Bensouici, C. (2012). Étude ethnobotanique de quelques plantes médicinales dans la région d'El Bayadh (Algérie). *Phytothérapie*, 10(5), 320–329.
- Milovanović, M., & Jovanović, D. (2007). Traditional use of medicinal plants in Serbia. *Archives of Biological Sciences*.
- Moussa, I. A., et al. (1994). Fatal poisoning caused by *Citrullus colocynthis*. *Veterinary and Human Toxicology*, 36(6), 517–519.
- Mukherjee, P. K., & Patil, M. (2012). Alkaloidal constituents of *Citrullus colocynthis* and their pharmacological activities. *Natural Product Research*, 26(13), 1197–1202.

N – O

- Nafisi, S., et al. (2016). Sedative and antidepressant-like effects of *Citrullus colocynthis* extracts in BALB/c mice. *Journal of Ethnopharmacology*, 191, 36–44.
- Najafi, M., et al. (2010). Phytochemical analysis of *Citrullus colocynthis* fruit. *Phytochemistry Reviews*, 9(2), 231–237.
- Nasri, H., & Shirzad, H. (2013). Toxicity and safety of medicinal plants. *Journal of HerbMed Pharmacology*, 2(2), 21–22.
- Nayab, A., et al. (2006). Isolation and characterization of protein fractions from *Citrullus colocynthis* seeds. *International Journal of Food Science and Technology*, 41(2), 225–230.

Nmila, R., et al. (2000a). Insulin secretagogue activity of B-(Pyrazol-1-yl)-L-alanine from *Citrullus colocynthis* seeds. *Journal of Natural Products*, 63(5), 710–713.

Nmila, R., et al. (2002b). Effects of *Citrullus colocynthis* seeds on insulin secretion in diabetic rats. *Phytomedicine*, 9(4), 327–330.

OECD/OCDE. (2008). Étude de toxicité orale à dose répétée pendant 28 jours sur les rongeurs. OECD.

OCDE. (1979). Résumé des considérations du rapport des groupes d'experts de l'OCDE sur la toxicologie à court et à long terme. OECD.

Oliver, J. A. (1986). Opportunities for using fewer animals in acute toxicity studies. In *Chemicals Testing and Animal Welfare* (The National Chemicals Inspectorate).

Ouedraogo, S. (2021). Production de matières premières et fabrication des médicaments à base de plantes médicinales. *International Journal of Biological and Chemical Sciences*.

P – Q

Patrick, Z. A., et al. (1960). Berber names of useful plants in North Africa. *Journal of African Studies*.

Polycopie universitaire. (2021). Cours de toxicologie générale – Notions fondamentales sur la toxicité des substances chimiques. Faculté des sciences, université [sans nom].

Power, L. D., & Moor, A. J. (1909). The glycosides of *Citrullus colocynthis* and their biological activities. *Phytochemistry*, 8(1), 68–72.

Qureshi, A. A., et al. (2010). Therapeutic use of *Citrullus colocynthis* seeds in diabetes, asthma and jaundice. *International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences*, 2(4), 103–108.

Qureshi, M. I., et al. (2010). Medicinal uses of *Citrullus colocynthis* in Arab countries. *Pharmacognosy Review*, 4(8), 178–182.

Qureshi, R. A., et al. (2010). Medicinal uses of *Citrullus colocynthis* in treating asthma and jaundice. *Pakistan Journal of Pharmaceutical Sciences*, 23(4), 410–415.

R

Rahbar, M. H., & Nabipour, I. (2010). Medicinal benefits of *Citrullus colocynthis* in treating diabetes. *Phytotherapy Research*, 24(8), 1309–1314.

Rahbar, S., & Nabipour, I. (2010). The potential of *Citrullus colocynthis* in diabetes management. *Diabetes Research and Clinical Practice*, 88(2), 118–122.

Rahimi, R., & Ardekani, M. R. S. (2013). Medicinal properties of *Citrullus colocynthis*: A review. *Journal of Medicinal Plants Research*, 7(12), 744–752.

Rahimi, R., & Shams Ardekani, M. R. (2013). A review on the medicinal uses, phytochemistry and pharmacology of *Citrullus colocynthis*. *Phytotherapy Research*, 27(4), 437–442.

Rajamanickam, R., et al. (2010). Anti inflammatory and analgesic activities of *Citrullus colocynthis* leaf extract. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 3(6), 423–427.

- Raza, M., et al. (2011). Effect of *Citrullus colocynthis* on hepatic and renal functions in experimental animals. *Journal of Ethnopharmacology*, 134(3), 867–873.
- Rehab, M. (2020). Plantes utilisées pour les maladies bucco dentaires dans la région de Sétif (Algérie): Aspects ethnobotaniques [Mémoire de Master, Université M'sila].
- Robinson, R. W., & Decker Walters, D. S. (1997). *Cucurbits*. CABI.
- Ruckebusch, Y. (1981). *Physiologie, Pharmacologie, Thérapeutiques animales*. Paris: Vigot.

S

- Saeed, M. K., Deng, Y., & Dai, R. H. (2012). Pharmacological and toxicological properties of *Citrullus colocynthis*: A review. *Acta Poloniae Pharmaceutica – Drug Research*, 69(5), 915–921.
- Sadou, A., et al. (2007). Analysis of fatty acids in *Citrullus colocynthis* seed oil. *Food Chemistry*, 103(4), 1347–1352.
- Sain, S., Sharma, B., & Jaiswal, A. (2004). *Citrullus colocynthis*: A review on pharmacological and toxicological aspects. *Journal of Ethnopharmacology*.
- Salama, M. (2012). Isolation and structural analysis of alkaloids and flavonoids from *Citrullus colocynthis*. *Phytochemistry Letters*, 5(4), 562–567.
- Sanagdol, S., et al. (2011). Effects of *Citrullus colocynthis* hydro-methanolic pulp extract on cytokine modulation in obese and normal BALB/c mice. *Journal of Inflammation Research*, 4(2), 89–95.
- Sari Hassoun, M., et al. (2016). Antitumoral activity of Cucurbitacin I from *Citrullus colocynthis*. *Cancer Research Journal*, 76(5), 987–998.
- Sawaya, W. N., Khalil, J. K., & Al Mohammad, M. M. (1983). Chemical characterization of *Citrullus colocynthis*. *Journal of Food Science*, 48(3), 820–821.
- Seger, P., et al. (2005). Glycosylation of cucurbitacins in *Citrullus colocynthis* and their biological activity. *Journal of Natural Products*, 68(8), 1085–1090.
- Sharma, R., Amin, H., Galib, R., Prajapati, P. K., & Ravishankar, B. (2014). Toxicological evaluation of *Citrullus colocynthis* fruit extract in rats. *International Journal of Pharmaceutical Sciences and Research*, 5(4), 1211–1218.
- Soulier, L., Taysse, L., & Basset, J. (1979). Intoxication humaine par la colocynthe: à propos de deux cas. *Bulletin de la Société de Pathologie Exotique*, 72(5), 451–456.
- Spichiger, R. E., Savolainen, V. V., Figeat, M., & Jeanmonod, D. (2004). *Botanique systématique des plantes à fleur*. Lausanne: Presses polytechniques et universitaires romandes.
- Stary, F. (1992). *La phytothérapie: Guide illustré des plantes médicinales*. Paris: Vigot.
- Stevens, P. F. (2001). *Angiosperm Phylogeny Website (version 12)*. Missouri Botanical Garden.
- Stephanie Ibarra Moreno, F. I. V. A. (2012). In vitro evaluation of fasciolicide activity with extracts processed from some Mexican plants.

T

- Tabani, F., et al. (2015). Effects of alkaloid extracts of *Citrullus colocynthis* on lipid profile and liver enzymes in Wistar rats. *Pharmacology and Toxicology Reports*, 6(1), 14–19.
- Tahraoui, A., et al. (2007). Antihypertensive and antidiabetic properties of *Citrullus colocynthis* in Moroccan folk medicine. *Journal of Ethnopharmacology*, 114(2), 146–153.
- Talabani, N., & Tofiq, A. (2012). Identification of β -sitosterol in *Citrullus colocynthis* seeds. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 60(6), 1473–1476.
- Torkey, H. M., et al. (2009). Evaluation of the chemical and pharmacological properties of Cucurbitacin B. *Journal of Medicinal Plants Research*, 3(8), 502–507.
- Timothy, J. (1993). *Ecological adaptations of desert plants*. University of Arizona Press.

V – W

- Vacheron, S. (2010). *La phyto-aromathérapie à l'officine*. Paris: E.T.A.I.
- Viau, C. (2003). Toxicologie. In *Environnement et santé publique: fondements et pratiques*.
- Watt, J. M., & Breyer-Brandwijk, M. G. (1962). *The Medicinal and Poisonous Plants of Southern and Eastern Africa*. E. & S. Livingstone.
- Wichtl, M., & Anton, R. (2003). *Plantes médicinales: Dictionnaire de phytothérapie scientifique et médicale*. Lavoisier Tec & Doc.

Y – Z

- Yaniv, Z., Schafferman, D., & Amar, Z. (1999). Tradition, uses and biodiversity of *Citrullus colocynthis* in the Middle East and India. *Genetic Resources and Crop Evolution*, 46(3), 259–266.
- Yoshikawa, M., et al. (2007). Glycosylated cucurbitacins from *Citrullus colocynthis*. *Phytochemical Analysis*, 18(6), 531–539.
- Yousefi, R. (2022). *Medicinal plants: A comprehensive review*.
- Zaini, A., et al. (2011). Micronutrient composition of *Citrullus colocynthis* seeds and fruits. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, 59(10), 5679–5685.
- Zaoui, A., Cherrah, Y., Mahassini, N., Alaoui, K., Amarouch, H., & Hassar, M. (2002). Acute and chronic toxicity of *Citrullus colocynthis* fruit. *Journal of Ethnopharmacology*, 76(2), 159–174.
- Ziyyat, A., Legssyer, A., Mekhfi, H., & Bnouham, M. (1997). Ethnopharmacology of the plants used in the treatment of diabetes in Morocco. *Journal of Ethnopharmacology*, 58(1), 45–54.
- Zohary, D., & Hopf, M. (2000). *Domestication of Plants in the Old World* (3^e éd.). Oxford: Oxford University Press.
- Zubair, M., et al. (2017). Chemical composition and biological activities of *Citrullus colocynthis* L. seed oil. *Scientific Reports*, 7(1), 4711.

