

République Algérienne Démocratique et Populaire
Ministère de L'Enseignement supérieur et de la Recherche Scientifique
Université ABOUBEKR BELKAID_TLEMCEN
Faculté science de la nature et de la vie, et de science de la terre et de
l'Univers



Département d'Ecologie et Environnement
Mémoire DE MASTER EN TOXICOLOGIE Industrielle et
environnementale

Thème

Évaluation De La DL50 du jus de concombre d'âne Ecballium
Elaterium

Présentée par :

➤ Mme HARRAR Hadile

Soutenance publiquement le : 30/06/2025 devant le jury d'examen composé de :

Présidente : Mme Haddam Nahida

Professeur à l'université de Tlemcen

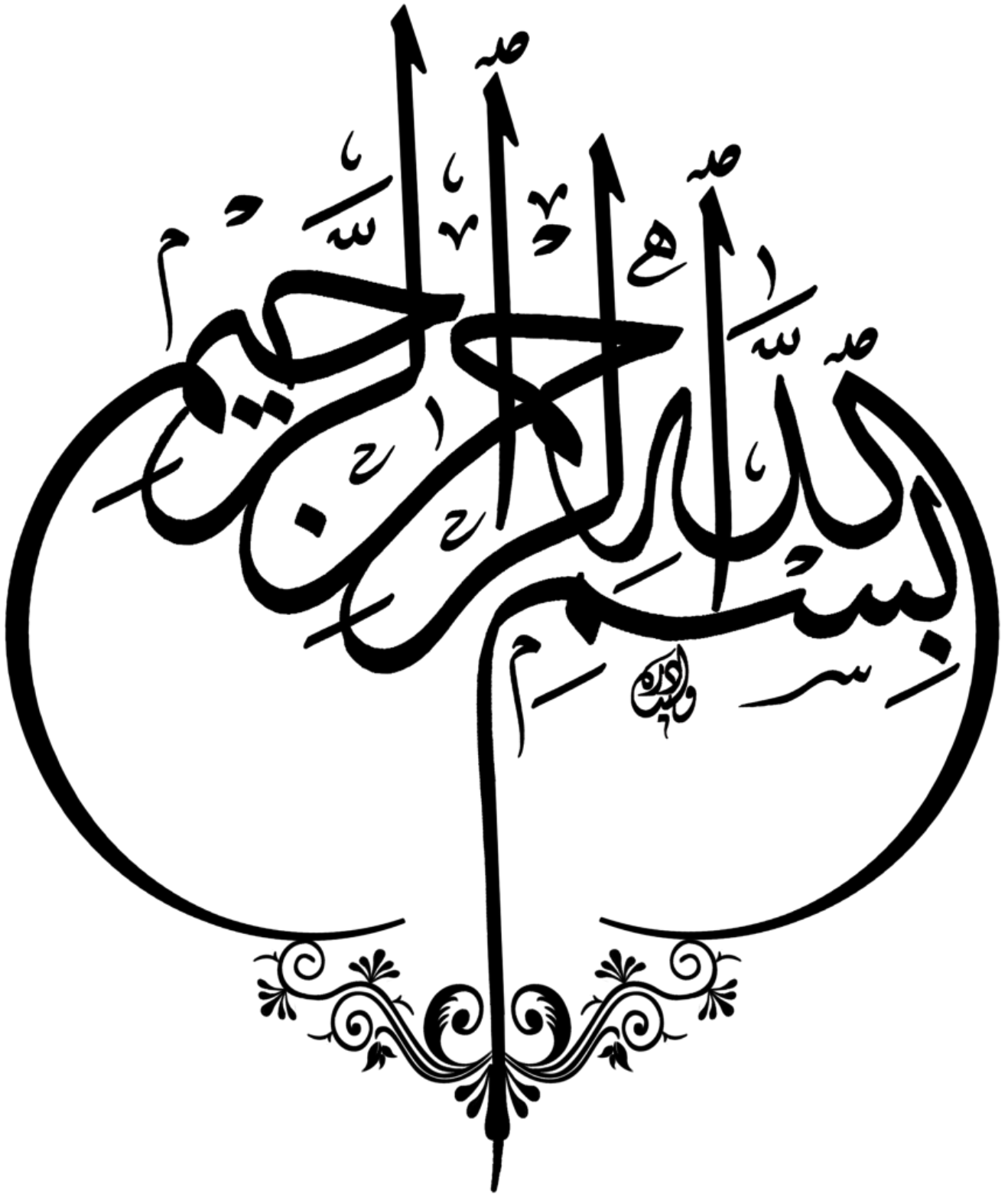
Encadrante : Mme Gaouar Kamar

Professeur à l'université de Tlemcen

Examinatrice : Mme Loukidi Bouchra

Professeur à l'université de Tlemcen

Année Universitaire :2024-2025



الآية القرآنية

قال الله تعالى {رفع الله
الذين آمنوا منكم و الذين
أوتوا العلم درجات }

*Je suis très fier et heureux
d'annoncer que*

نخر جی

Ce fut un voyage plein de défis et de réalisations.

*Je ne peux pas oublier le grand soutien de ma famille et de mes
amis.*

*Grâce à eux, je suis aujourd'hui fier de ce que j'ai accompli et
j'entrevois un avenir radieux.*

Merci à tous ceux qui ont contribué à faire de ce rêve une réalité



Remerciements

Je tiens à remercier madame Gaouer Kamar, ma directrice de mémoire, pour l'incroyable patience et bienveillance qu'elle a fournies tout au long de son accompagnement durant mon travail de mémoire.

Sa compréhension face à mes difficultés a été d'un grand réconfort, et je suis très reconnaissante d'avoir eu la chance de bénéficier de sa guidance.

Je tiens à remercier Madame Haddam Nabida, Professeur à l'Université de Tlemcen, je voudrais vous exprimer mes sincères remerciements et ma reconnaissance pour tous les conseils et orientations que vous m'avez prodigués. Je n'oublierai jamais ce que j'ai appris de toi. Avec une sincère appréciation et un profond respect.

Je tiens à remercier Mme Marzouk Hafida, professeure à l'université de Tlemcen et propriétaire du laboratoire (Pp abionut), de m'avoir accueillie dans son laboratoire pendant la durée du stage. Je suis reconnaissante des circonstances qui m'ont permis de rencontrer un professeur comme elle.

Je tiens également à exprimer mes remerciements, mes salutations sincères et mon appréciation à mes chères tantes, que Dieu prolonge votre vie et vous protège

Je tiens à diriger mes derniers remerciements vers les amis que je me suis créés durant cette stage, En particulier Yassin et Malak, je les remercie beaucoup pour leur soutien et la facilitation des choses pour moi, nous avons créé des souvenirs inoubliables, des liens forts qui me sont très précieux et je garderais à vie

Dédicace

À Ma mère , Mon père et Ma famille

Aujourd'hui, alors que je célèbre l'obtention de mon diplôme, je tiens à vous dire que cette réussite est le reflet de vos efforts inlassables et de votre soutien. Maman, tu as été le cœur compatissant qui m'as accompagnée à chaque pas. Tu m'as appris le sens de la patience et de la détermination, et tu as été ma source de force à chaque moment de faiblesse.

Et mon père, mon premier soutien, tu n'as rien épargné pour moi. Tu as toujours été un modèle pour moi et tes leçons de vie ont été la motivation qui m'a permis d'arriver jusqu'ici.

À mes frères et sœurs, vous avez toujours été mon soutien et ma force. Votre présence dans ma vie a été la sécurité et la joie dont j'avais besoin pour accomplir Ce voyage

Cette remise de diplôme n'est pas seulement un certificat, mais c'est l'aboutissement de chaque instant passé à mes côtés et de chaque prière que vous avez élevée pour moi. Je vous aime tous du fond du cœur et je vous dédie ce succès, qui est votre grâce après Dieu.

Radica. Htr



Résumé :

Ce travail explore l'évaluation de la dose létale médiane (DL50) du jus d'Ecballium elaterium (concombre d'âne), une plante médicinale traditionnellement utilisée dans les régions méditerranéennes. L'étude expérimentale, menée sur des rats albinos (Wistar), utilise la méthode ; Up-and-Down ; recommandée par l'OCDE pour estimer la toxicité aiguë du jus. Les résultats indiquent une DL50 modérée à faible (4615 mg/kg), avec des effets secondaires observés à des doses plus faibles.

Les analyses sanguines ont révélé des perturbations physiopathologiques, notamment une augmentation de la glycémie, des enzymes hépatiques (TGO, TGP), et de la créatinine, ainsi que des variations des niveaux de cholestérol et de triglycérides. Ces résultats montrent l'impact du jus sur la santé sans entraîner de toxicité aiguë immédiate à la DL50.

L'étude phytochimique a également révélé la présence de cucurbitacines et d'autres composés bioactifs, avec des propriétés antioxydantes, antimicrobiennes et anticancéreuses prometteuses. Bien qu'Ecballium elaterium offre un potentiel thérapeutique, sa toxicité nécessite une gestion prudente, soulignant la nécessité d'études complémentaires pour son usage sécurisé.

Mots clés : Ecballium Elaterium, Toxicité aiguë, phytochimique, DL50, l'OCDE, UP and DOWN

Abstract

This work explores the evaluation of the median lethal dose (LD50) of the juice of *Ecballium elaterium* (donkey cucumber), a medicinal plant traditionally used in Mediterranean regions. The experimental study, conducted on albino rats (Wistar), uses the "Up-and-Down" method recommended by the OECD to estimate the acute toxicity of the juice. The results indicate a moderate to low LD50 (4615 mg/kg), with side effects observed at lower doses.

Blood tests revealed pathophysiological disturbances, including an increase in blood sugar, liver enzymes (TGO, TGP), and creatinine, as well as changes in cholesterol and triglyceride levels. These results show the impact of juice on health without causing immediate acute toxicity at LD50. The phytochemical study also revealed the presence of cucurbitacines and other bioactive compounds, with promising antioxidant, antimicrobial, and anti-cancer properties. Although *Ecballium elaterium* offers therapeutic potential, its toxicity requires careful management, highlighting the need for further studies for its safe use.

Keywords : *Ecballium Elaterium*, acute toxicity, phytochemical, LD50, OECD, Top and Bottom

الملخص

ستكشف هذا العمل تقييم الجرعة المميتة المتوسطة (LD50) من عصير Ecballium elaterium (خيار الحمار)، وهو نبات طبي يستخدم تقليدياً في مناطق البحر الأبيض المتوسط. وتستخدم الدراسة التجريبية، التي أجريت على الفئران البيضاء (ويستار)، طريقة "الصعود والهبوط" التي أوصت بها منظمة التعاون الاقتصادي والتنمية لتقدير السمية الحادة للعصير. تشير النتائج إلى LD50 متوسط إلى منخفض (4615 مجم/كجم)، مع ملاحظة آثار جانبية عند تناول جرعات أقل.

كشفت اختبارات الدم عن اضطرابات فيزيولوجية مرضية، بما في ذلك زيادة نسبة السكر في الدم، وإنزيمات الكبد (TGO)، (TGP)، والكرياتينين، بالإضافة إلى تغيرات في مستويات الكوليسترول والدهون الثلاثية. تظهر هذه النتائج تأثير العصير على الصحة دون التسبب في سمية حادة فورية عند LD50.

وكشفت الدراسة الكيميائية النباتية أيضاً عن وجود الكوكوربيتاسينات والمركبات النشطة بيولوجياً الأخرى، ذات الخصائص الواعدة المضادة للأكسدة والمضادة للميكروبات والمضادة للسرطان. على الرغم من أن Ecballium elaterium يوفر إمكانات علاجية، إلا أن سميته تتطلب إدارة دقيقة، مما يسلط الضوء على الحاجة إلى مزيد من الدراسات لاستخدامه الآمن.

الكلمات الرئيسية: الاكباليوم الاتيريوم

Tables des matières :

Remerciement.

Dédicace.

Liste des abréviations.

Liste des figures.

Listes des tableaux.

Introduction générale

Table des matières

I. Généralité sur les plantes médicinales	3
1.Définition sur les plantes médicinales.....	3
2.Les principes actifs des plantes médicinales.....	4
3. Utilisation des plantes médicinales dans la médecine traditionnelle en Algérie:.....	6
4.Toxicité des plantes médicinales :.....	6
II. Etude botanique de l'espèce <i>Ecballium elaterium</i> :	7
1.Historique de l'espèce :	7
2. Etymologie :	7
3. Taxonomie et systématique :	8
4. Caractères morphologique :.....	9
5. Habitat et distribution géographiques :.....	11
III. Etude phytochimique de l'espèce <i>Ecballium elaterium</i>	12
1.Composition chimique	12
2.Propriétés biologiques et pharmacologiques :	13
1.Antimicrobiennes et Antibactériennes :	13
2.Antioxydants :.....	13
3.Anti-inflammatoire :	14
4. Activité antipaludique :	14
5. Activité anticancer :	14
IV. Données sur l'usage thérapeutique de l'espèce <i>Ecballium elaterium</i> :.....	14
1.Usage traditionnel et historique :	14
1.1. Utilisation traditionnelle	15

1.2. Méthode d'administration	16
2.Interactions et effets indésirables :.....	17
2.1. Interactions médicamenteuses :	17
2.2. Effets indésirables :	17
V. Etude de la toxicité de l'espèce <i>Ecballium elaterium</i> :	18
1.Toxicité aigüe :	18
2. Toxicité chronique :	19
II. Matériels et méthode :	22
Déroulement de l'étude :	22
Matériels végétaux :	22
Identification botanique de l'espèce <i>Ecballium elaterium</i> :	22
Période et zone de récolte :	23
Conservation des échantillons :	23
Préparation de l'extrait :	24
Appareillage et produits utilisés :	25
Produits chimiques :	25
Appareillage :	25
Verrerie :	25
1. Etude de la toxicité aigüe, détermination de la DL50 par méthode UP and Down.....	26
Principe de la méthode :	26
Animaux d'expérimentation :	26
Protocole expérimentale :	28
Calcul de la DL50 :	29
Analyses biologiques :	29
Sélection des rats pour le sacrifice :	29
Prélèvement du sang :	30
Analyses biologiques	30
Analyse chimique de l'extrait :	31
Chromatographie sur couche mince (CCM) :	31
Chromatographie liquide haute performance (HPLC) :	34
Résultats de FNS :	46
2.2. Résultats de la HPLC :	53

Liste des abréviations :

(%) : Pourcentage

MCf-7 : Mammary carcinoma female 7

L'OMS : L'organisation mondiale de la santé

HEPG2: Human embryonic peptic gallblader 2

DPPH : 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle

LOD : Limite de détection

ABTS : Acide 2,2'-azino-bis(3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique)

B16-F1 : Lignée de mélanome murin

SOD: Superoxyde dismutase

CY450: Cytochrome P450

CAT : Catalase

HPLC : High-Performance liquide chromatographie

CCM : Chromatographie sur couche mince

OCDE : Organisation coopération et de développement économiques

EDTA : Acide éthylène-diamine tétra acétique

UDM : Unité de dose maximale

TGO : Transaminase glutamique oxaloacétique

TGP : Transaminase glutamique pyruvique

Gamma-GT : Transférase gamma glutamule

GPX : Glutathionne Peroxydase

ACN: Acétonitrile

NF-KB: Nuclear Factor kappa B

UV-Vis : Spectroscopie ultraviolet-visible

COX-2 : Cyclooxygenase-2

LOQ : Limite de quantification

MKN-45 : Lignée cellulaire qui provient d'un adénocarcinome gastrique

IC50 : Concentration inhibitrice à 50%

DL50 : Dose létale à 50%

ml : Millilitre

mg : Milligramme

mg/ml : Milligramme/ Millilitre

min : Minute

Tr/min : Unité de vitesse de rotation par minute

mm : Millimètre

ug/ml : Microgramme/ Millilitre

ul : Microlitre

cm : Centimètre

Liste des figures :

Figure 01 : partie aérienne de la plante *Ecballium elaterium*. A : Fleur. B : tige.

C : Feuilles. D : Fruit

Figure 02 : Distribution géographique de la plante *Ecballium elaterium* *CABI compendium, 2019*

Figure 03 : structure chimique de quelques cucurbitacines

Figure 04 : Le fruit *Ecballium elaterium*

Figure 05 : Préparation de l'extrait d'*Ecballium elaterium*

Figure 06 : Les rats d'expérimentations

Figure 07 : La sacrifice des rats de Wister

Figure 08 : Les étapes de l'analyse de la chromatographie sur couche mince

Figure 09 : Filtration de l'échantillon par l'appareil de centrifuge

Figure 10 : L'appareil de HPLC, YL9100 HPLC System

Figure 11 : total moyenne des paramètres biologiques

Figure 12 : Valeurs de Rf d'*Ecballium elaterium*

Figure 13 : La chromatogramme de HPLC-DAD-RP

Liste des tableaux

Tableau 01 : Les Plantes Médicinales les plus utilisées en Algérie

Tableau 02 : Classification taxonomique d'*Ecballium elaterium*

Tableau 03 : propriétés pharmacologiques et applications thérapeutiques traditionnelles de la plante examinée

Tableau 04 : : application traditionnelles et ethno pharmacologiques de la plante dans diverses cultures

Tableau 05 : : la toxicité de la plante *ecballium elaterium*

Tableau 06 : Doses administrés aux rats

Tableau 07 : Réponse dose-effet (mort/survie)

Tableau 08 : Résultats des analyses sanguins

Tableau 09 : Récapitulatif de traitement des observations

Tableau 10 : Les moyennes de paramètre biologiques en termes de dose

Tableau 11 : Les résultats de la variance en fonction de plusieurs paramètres biologique

Tableau 12 : Récapitulatif de traitement des observations

Tableau 13 : Les valeurs de hématologiques en fonctions des doses

Tableau 14 : Les résultats des paramètres hématologiques

Tableau 15 : Les résultats de la CCM.



Introduction Générale

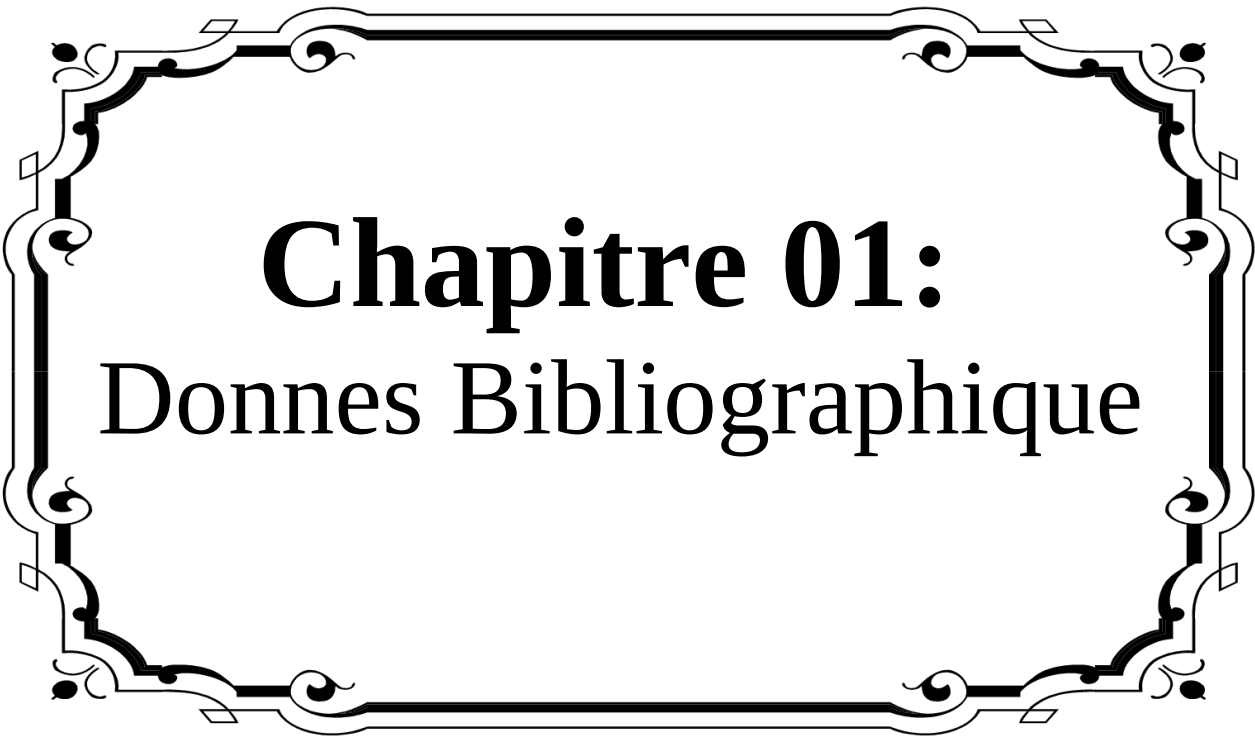
Depuis toujours, les plantes médicinales jouent un rôle central dans le traitement de nombreuses affections, notamment dans les régions rurales où la médecine traditionnelle demeure très répandue **(Rates, S.M.K.2001)**. Parmi elles, *Ecballium elaterium*, plus connue sous le nom de « concombre d'âne », est utilisée depuis des générations pour ses propriétés purgatives, anti-inflammatoires et antalgiques. On la retrouve fréquemment dans la médecine populaire, notamment sous forme de jus extrait du fruit mûr, parfois employé sans encadrement médical. **(Ben Amar, N. 2010)**

Cependant, derrière ces effets bénéfiques se cache une toxicité bien réelle, souvent méconnue ou sous-estimée. Cette plante contient en effet des composés actifs puissants, tels que les cucurbitacines, connus pour leurs effets irritants et toxiques. Plusieurs cas d'intoxication, parfois graves, ont été rapportés, en particulier lors d'usages excessifs ou prolongés **(Chen, J.C. 2005)**. Cela soulève une question essentielle : jusqu'à quel point son utilisation est-elle sans danger ?

Pour y répondre, il est essentiel d'évaluer la dose létale médiane (DL50), c'est-à-dire la quantité de jus entraînant la mort de 50 % des animaux testés. Ce paramètre est fondamental en toxicologie pour estimer les risques liés à une substance et en définir les limites d'utilisation en toute sécurité. **(Kalyoncu, M., Demir, S., & Durmus, I. 2006)** C'est dans ce contexte que s'inscrit le présent travail, visant à déterminer la DL50 du jus d'*Ecballium elaterium* chez le rat, tout en analysant les effets biologiques liés à son administration. Cette étude expérimentale permettra de mieux cerner le niveau de toxicité de cette plante et de contribuer à une utilisation plus encadrée et plus sûre des remèdes issus de la phytothérapie traditionnelle. **(Lorke, D. 1983)**

Ainsi, ce manuscrit est divisé en trois parties. Dans une première partie, nous réalisons une synthèse bibliographique sur la botanique, la phytochimie, la pharmacologie, l'usage thérapeutique et la toxicité de l'espèce *Ecballium elaterium* (L.) A. Rich La deuxième partie sera consacrée à la partie expérimentale englobant, la méthodologie des différentes techniques utilisées pour l'étude de la toxicité aiguë par la détermination de la DL50, analyses des effets biologiques par des analyses sanguines et étude de la composition chimique des extraits du jus de fruit d'*Echallium elaterium* (L.) A. Rich par des techniques chromatographiques

La troisième partie sera consacrée aux résultats englobant les résultats de la toxicité aiguë, résultats des analyses biologiques et phytochimiques.



Chapitre 01:

Donnes Bibliographique

I. Généralité sur les plantes médicinales :

La biodiversité contribue de manière significative aux moyens de subsistance et au développement humain et joue donc un rôle prédominant dans le bien-être de la population mondiale. Selon les rapports de l'OMS, environ 80 % de la population mondiale dépend encore des médicaments à base de plantes ; aujourd'hui plusieurs médicaments doivent leur origine aux plantes médicinales. Les substances naturelles ont longtemps servi de sources de médicaments thérapeutiques (**Tuhinadri sen et al, Adv biochem Eng. Biotechnol. 2015**)

Depuis l'Antiquité, en quête de secours pour leur maladie, les gens cherchaient des médicaments dans la nature. Les débuts de l'utilisation des plantes médicinales ont été instinctifs, comme c'est le cas pour les animaux (**Stojanoski N.2003**). Etant donné qu'à l'époque il n'y avait pas suffisamment d'informations ni sur les causes des maladies, ni sur les plantes et comment les utiliser comme remède, tout était basé sur l'expérience. Au fil du temps, les raisons de l'utilisation de plantes médicinales spécifiques pour le traitement de certaines maladies ont été découvertes ; ainsi, l'usage des plantes médicinales a progressivement abandonné le cadre empirique et s'est fondé sur des faits explicatifs. Jusqu'à l'avènement de l'iatrochimie au XVI^e siècle, les plantes étaient la source de traitement et de prophylaxie. Néanmoins, l'efficacité décroissante des drogues de synthèse et les contre-indications croissantes de leur usage rendent à nouveau l'usage des drogues naturelles d'actualité. (**Kelly. K 2009**).

1.Définition sur les plantes médicinales :

Les plantes médicinales sont définies comme des espèces végétales possédant des composants actifs aux propriétés thérapeutiques, utilisées dans divers systèmes médicaux pour traiter des maladies ou des affections. Ces plantes servant de ressources vitales pour le développement et la synthèse de médicaments, environ un tiers de toutes les préparations médicinales en étant dérivées (**Muhammadiyah,2024**) (**Hassan & Mohammed,2023**). L'efficacité thérapeutique de ces plantes découle souvent d'une interaction complexe de leurs constituants, notamment des métabolites secondaires comme les terpénoides, dont il a été démontré qu'ils répondent à une série de problèmes de santé, en particulier dans le système nerveux central (**Singh & Senjam,2023**).

2. Les principes actifs des plantes médicinales

Les principes actifs des plantes médicinales sont principalement classés en métabolites primaires et secondaires, chacun jouant un rôle distinct dans la physiologie végétale et la santé humaine. Ces métabolites jouent un rôle dans les mécanismes de défense des plantes et possèdent de caractéristiques thérapeutiques significatives. Les parties suivantes aborderont ces catégories en détail (**Hamadi abderrahmane LAZOUNI**).

Les métabolites primaires : ce sont des composés essentiels requis pour le fonctionnement de la vie cellulaire. On compte parmi eux les acides aminés, les lipides et les glucides simples. Chaque métabolite a une importance capitale dans le métabolisme cellulaire et procure à l'organisme le composant indispensable à son fonctionnement optimal.

Lipides : sont des substances organiques qui n'ont pas d'affinité pour l'eau, étant généralement insolubles dans celle-ci, mais ils se dissolvent dans les solvants organiques comme l'éther, le chloroforme ou certains solvants polaires. Ils sont essentiellement constitués de glycérol et l'acides gras, mais peuvent aussi contenir d'autres éléments tels que les stérols, les phospholipides et les cériques. Dans le monde végétal, les lipides jouent des rôles cruciaux en tant que sources d'énergie, éléments structuraux des membranes cellulaires, protecteurs et contributeurs aux mécanismes de signalisation cellulaire : conservation de l'énergie : les végétaux emmagasinent de l'énergie en tant que lipides, principalement sous la forme de triglycérides. Ces réserves de graisse sont conservées dans les graines, les fruits et les tissus végétaux, fournissant une énergie essentielle pour la germination des graines et le développement des jeunes plants

Protéine : sont des macromolécules formées d'acides aminés reliés entre eux par des liaisons peptidiques. Ils assument des fonctions cruciales au sein du règne végétal, apportant leur contribution à de multiples processus biologiques essentiels : composition cellulaire : les protéines représentent un composant majeur de la structure des cellules végétales. Ces éléments constituent les composants structuraux des membranes cellulaires, des organites cellulaires et du cytosquelette, assurant ainsi la stabilité et la forme des cellules végétales

Glucides : dans le règne végétal, les glucides ont une importance primordiale. Ils sont générés par la photosynthèse, un mécanisme qui permet aux plantes d'exploiter l'énergie de la lumière pour transformer le dioxyde de carbone et l'eau en glucose et oxygène. Ces molécules sont essentielles à la survie et au fonctionnement des plantes, contribuant de manière significative aux fonctions d'énergie, de stockage, de structure cellulaire, de communication et d'interactions écologique

Les métabolites secondaires : dans le règne végétal, les métabolites secondaires sont des substances chimiques générées par les plantes qui ne sont pas directement nécessaires aux fonctions vitales fondamentales comme la croissance, la division cellulaire, la respiration, la photosynthèse ou la reproduction. A l'inverse des métabolites primaires essentiels pour la survie et le développement de la plante, elles ont un rôle spécifique en lien avec l'interaction de la plante avec son environnement ; Ces métabolites sont généralement les résultats de biosynthèses complexes et variées, englobant des catégories chimiques comme les alcaloïdes, les terpénoides, les phénols et les flavonoïdes. On retrouve chez les plantes plusieurs catégories principales de métabolites secondaires :

Alcaloïdes : constituent des composés organiques renfermant un atome d'azote au sein de leur structure. Ils sont élaborés à partir d'acides aminés. Ces composés se retrouvent fréquemment sous forme de sels et en association avec les hétérosides, représentent une part substantielle des principes actifs des plantes médicinales. Voici quelques exemples qui illustrent la diversité des structures chimiques des alcaloïdes ainsi que leurs applications pharmacologiques :

Morphine : est dérivé de l'opium, employé comme antidouleur pour les douleurs intenses.

Quinine : obtenu à partir de l'écorce du quinquina, traitement antipaludique.

Caféine : il fonctionne comme un activateur du système nerveux central.

Nicotine : présent dans les feuilles de tabac fonctionne en tant que stimulant et est le facteur déterminant de la dépendance aux tabacs chez les fumeurs.

Composés phénoliques : ce groupe comprend plusieurs classes chimiques qui partagent toutes un élément en commun : l'inclusion d'au moins un cycle aromatique à six carbones dans leur structure, qui est lui-même le porteur d'un nombre variable de fonctions hydroxyle les (OH). On distingue plusieurs catégories de ces composés : les acides phénoliques, les flavonoïdes, les coumarines et les tanins.

Terpène : représentent une large catégorie de composés organiques naturels issus de l'unité fondamentale qui est l'isoprène (C_5H_8). Ils ont un rôle primordial dans chimie des végétaux et des êtres vivants, participant à plusieurs fonctions biologiques et proposant une vaste palette d'applications industrielles et médicales. La formule de base des terpènes, notée $(C_5H_8)_n$, est un multiple de l'isoprène ou n indique le nombre de répétitions de l'unité isoprène :

Monoterpène ($n=2$), Sesquiterpène ($n=3$), Diterpène ($n=4$), Sesterpène ($n=5$)

3. Utilisation des plantes médicinales dans la médecine traditionnelle en Algérie:

En Algérie, de plus en plus de personnes ont recours à la médecine traditionnelle dans le traitement des maladies car d'une part, le coût des médicaments conventionnels est relativement élevé et d'autre part, ces derniers peuvent exercer une influence limitaire. **(Chagnon 2007)**. Des plantes spécifiques telles que *Artemisia herba-alba* et *juniperus phoenicea* sont fréquemment utilisées pour les problèmes gastro-intestinaux **(Hadjadj et al.,2024) (torvhe et al.,2024)**.

L'Algérie abrite environ 4000 espèces et sous-espèces de plantes vasculaires, bénéficiant ainsi d'une flore riche et diversifiée, qui constitue un véritable réservoir phylogénétique **(Dobignard et Chatelain, 2010-2013)**. Cette diversité végétale est également à l'origine de la pratique traditionnelle de l'utilisation des plantes médicinales, voir tableau 1

Nom scientifique	Nom français	Partie Utilisées	Indications
<i>Mentha</i>	Les menthe	Feuilles séchées, tiges, feuilles fraîches	Digestives, cholagogue, antispasmodiques, tonique
<i>Lavandula angustifolia ou officinalis</i>	La lavande	Fleurs	Antispasmodique, stomachique
<i>Matricaria allemande</i>	Matricaria recutita	Fleurs bien épanouies	Anti-inflammatoire, antalgique, digestive, carminative.
<i>Trigonella foenum groecum.L</i>	Fenugrec	Graines	Stimuler l'appétit, soulager les troubles digestifs et respiratoires
<i>Verbena citrodora HB et K</i>	Verveine	Feuilles	Anti-inflammatoire, rhumatismes, douleurs, anxiété, vertiges
<i>Coriandrum sativum.L</i>	Coriandre	Graines	Diarrhées, gastrites, douleurs abdominales

Tableau01 : Les Plantes Médicinales les plus utilisées en Algérie **(Salhi L, 2016)**.

4.Toxicité des plantes médicinales :

La toxicité des plantes médicinales est une préoccupation majeure, car de nombreuses plantes traditionnellement considérées comme sûres peuvent contenir des composés nocifs. Si les plantes médicinales sont largement utilisées pour leurs bienfaits thérapeutiques, les recherches indiquent qu'elles peuvent également présenter des risques de toxicité, ce qui nécessite une évaluation et une réglementation minutieuses.

Des études ont montré que l'utilisation à long terme de certaines herbes est corrélée à des taux de morbidité et de mortalité accrus **(johnson-ajinwo et nyodee,2024)**

Les facteurs contribuant à la toxicité des plantes comprennent la contamination des plantes par des agents pathogènes, des pesticides ou de métaux lourds, le surdosage et le mésusage des plantes médicinales, les interactions médicamenteuses (**simoes et al.,2024**) et la présence de composés toxiques tel que les alcaloïdes et les lactones sesquitérpeniques (**ebadollahi-natanz & arab-rahmatipour,2023**)

II. Etude botanique de l'espèce *Ecballium elaterium* :

1. Historique de l'espèce :

Ecballium elaterium, également connu sous le nom de concombre d'âne, est une plante répandue dans les régions tempérées d'Europe, d'Afrique et d'Asie. La plante est considérée comme l'une des drogues les plus anciennes utilisées. (**Attilio Anzano et al, Molecules,2024**). Communément cette plante a une riche histoire d'utilisations médicinales traditionnelles dans diverses cultures, en particulier dans la région méditerranéenne. Historiquement, elle était reconnue pour ses propriétés abortives et était utilisé dans divers systèmes de médecine populaire depuis l'Antiquité (**Bauer et al.,2013**) (**latté,2009**).

- Antiquité :

Mentionné par Dioscoride (I^{er} siècle) dans De Materia Medica comme purgatif puissant. Le jus des fruits, appelé "elaterium", était utilisé contre l'hydropisie et les troubles digestifs.

Utilisé dans la médecine grecque et romaine, mais avec prudence en raison de sa toxicité (doses élevées provoquant des vomissements et diarrhées sévères) (**J.L. Pérez Chiscano, 1985**).

- Moyen Âge et Renaissance :

Présent dans les traités arabes (ex. Canon de la Médecine d'Avicenne) et les herbiers européens (ex. Herball de John Gerard, 1597), décrivant ses effets laxatifs et ses risques.

Employé en cataplasmes pour traiter les inflammations ou les sinusites.

- Recherche scientifique moderne

Composés bioactifs : Riche en cucurbitacines (notamment la cucurbitacine B), molécules cytotoxiques étudiées pour leur potentiel antitumoral (depuis le XX^e siècle).

2. Etymologie :

Nom scientifique actuel : *Ecballium elaterium* (L.) A. Rich. (1824). Son nom "*Ecballium*" provient du grec ekballein = projeter en dehors (ek = hors de, ballo = jeter) *Elaterium* est la transcription

latine du nom grec de la plante, de elater : qui pousse, qui chasse, qui disperse. D'autres noms incluent : *Momordica elaterium* L., *Elaterium cordifolium* Moench, et *Ecballium agreste* Rchb (**Pascale SERVAIS & Pierre SEBA, 2018**).

Nom arabe : fegous l'hmir, fegous a'ghyoul, fegous djeha. (**Ghozlane Benbegri 2016**).

Nom anglaise : squirting cucumber_wild cucumber (**Pascale servais et pierre seba,2018**).

Nom français : momordique ou concombre d'ane. Cornichon d'ane, cornichon sauteur, concombre du diable, concombre sauvage, ecbalie, giclet. (**Ghozlane Benbegri 2016**).

Nom Espagne : calabacilla amarga_cohombrillo amargo (**Pascale servais et pierre seba,2018** /botanica.eu).

3. Taxonomie et systématique :

Décrit initialement par Carl Linnaeus en 1753 sous le nom *Momordica elaterium*. Reclassé dans le genre monotypique *Ecballium* par le botaniste français Achille Richard en 1824.

Règne	Plantae
Embranchement	Spermatophytes
Classe	Eudicots
Ordre	Cucurbitales
Famille	Cucurbitaceae
Genre	Ecballium
Espèce	<i>Ecballium elaterium</i> (L.)

Tableau 02 : Classification taxonomique d'*Ecballium elaterium* (**Quézel et Santa, 1963**)

4. Caractères morphologique :

C'est une plante vivace de la famille cucurbitaceae, est une espèce spontanée très répandue qui se développe sur le terrain inculte. Elle s'accommode sur tous les types de sols (**Lahmadi ; et al,2013**)

Elle est hérissée de poils raides, un peu glauque, à racine charnue, connue pour ses fruits en forme de concombre qui expulsent violemment leurs graines à maturité (déhiscence explosive). Ce mécanisme de dispersion des graines est une caractéristique unique de cette plante.

Tiges : de 20-60cm, épaisses, succulentes, couchées, sans vrilles.

Les Feuilles : épaisses, triangulaires en cœur, obtuses, sinuées-dentées, blanchâtres en dessous. Leur pétiole est épais et charnu comme les tiges

Les fleurs : corolle en cloche ou en roue incéré au sommet du tube calicinal, à 5 lobes plus ou moins soudés entre eux et avec le calice. Calice à tube soudé à l'ovaire à 5 lobes, séphales linéaires-lancéolées.

Les fruits : Initialement orientés lorsqu'ils ne sont pas encore murs, ils deviennent inclinés, volumineux, ovales, rugueux, épineux et verdâtres. Ils s'ouvrent avec souplesse et dispersent leurs graines isolées depuis leur base en se détachant du pédoncule. (**Benoit Bock & al, 2024**).

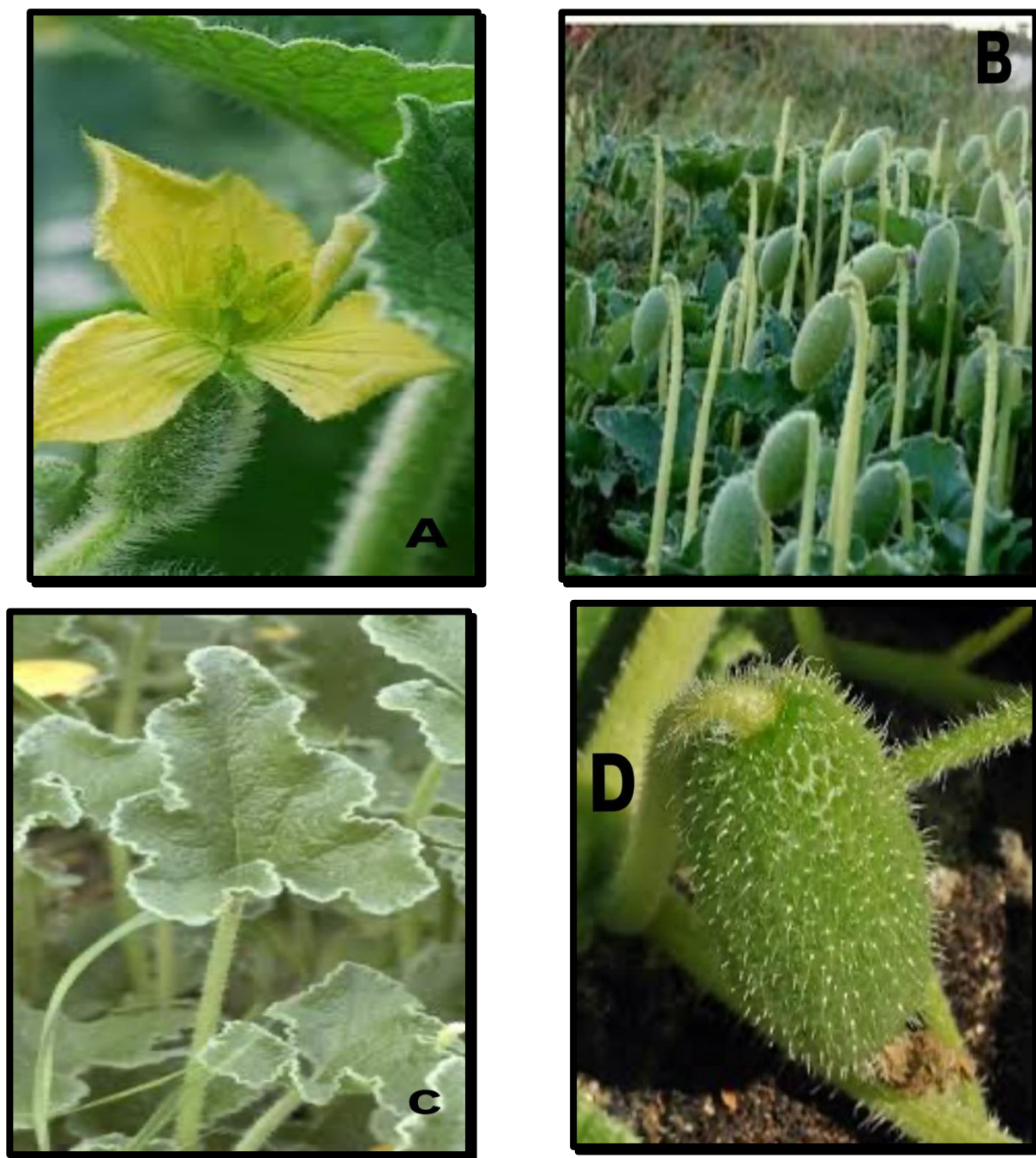


Figure 01 : partie aérienne de la plante *Ecballium elaterium*. A : Fleur. B : tige.

C : Feuilles. D : Fruit

5. Habitat et distribution géographiques :

L'espèce *Ecballium elaterium* est une plante herbacée annuelle qui pousse typiquement dans des environnements secs, arides et chauds. Elle est souvent trouvée dans des zones rocheuses, des terrains pierreux ou des bords de chemins, où le sol est bien drainé.

La plante est originaire des pays autour du bassin méditerranéen, notamment en Espagne, Italie, Grèce, Turquie et Afrique du Nord (Maroc, Algérie, Tunisie). Elle est

Également présente dans des régions du Moyen-Orient, comme la Syrie et le Liban (**attard et al.,2004**).



Figure 02 : Distribution géographique de la plante *Ecballium elaterium* CABI compendium,2019

III. Etude phytochimique de l'espèce *Ecballium elaterium* :

1. Composition chimique :

Les cucurbitacines : (E, B, D, I) Triterpénoides tétracycliques amers, présentes dans tous les organes (racines, tiges, feuilles, fleurs, fruits). C'est à partir de la plante *Ecballium elaterium* qu'a été extraite la première cucurbitacine, nommée α -élatérine, en 1831. Par la suite, ce composé a été renommé cucurbitacine E. Ces métabolites secondaires ont pour rôle principal de défendre la plante contre les agressions des herbivores externes, les cucurbitacines jouent un rôle majeur dans les effets toxiques de la plante. La structure centrale de cucurbitacine (19-10_9 B) -abéo-10a-lanost-5-ène) constitue le squelette de base des cucurbitacines, qui est par la suite oxygéné et substitué via des groupes acétyle produisant diverses cucurbitacines. Les distinctions majeures entre les structures chimiques concernent les doubles liaisons en C-1 et C-23, ainsi que l'existence d'un groupe hydroxyle ou acétoxy en C-25. (**Attilio anzano et al. Molecules, 2024**)

Deux cucurbitacines glycosidiques (B et D) avec glucose ont été isolées du jus de fruit. Les cucurbitacines B peuvent atteindre jusqu'à 2,48% (24800mg/kg) dans le jus de fruit, et l'élatérine (forme glycosidique de cucurbitacine E) environ 2,1% en poids dans le jus frais. (**Gly et al., 2006**).

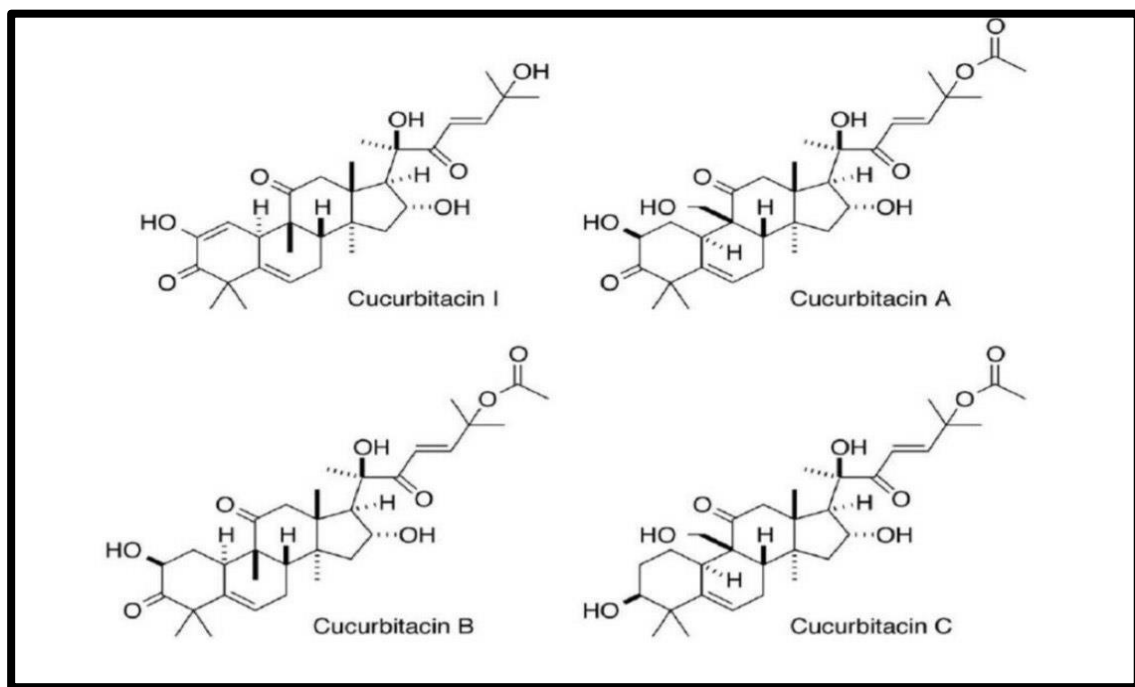


Figure 03 : structure chimique de quelques cucurbitacines **Knecht, 2010**

Flavonoïdes : rutine, narcissine, kaempférol et autres sont présents dans les feuilles, fruits et tiges, contribuant à l'activité antioxydante de l'espèce (**Bourebaba., 2020**). Les teneurs sont élevées, et le têt de flavonoïdes totaux peut atteindre 1,5-3% dans l'extrait méthanolique. (**Imad abdelhamid el-haci, 2016**).

Polyphénol : tanins condensés (proanthocyanidines), tanins hydrolusables, coumarines, sont présents dans diverses parties e la plantes. (**Attard et Cuschieri, 2004**). Et représentent environs 3 à 6% en équivalent d'acide gallique selon l'extrait. (**Imad abdelhamid el-haci, 2016**).

Composés volatils : benzaldéhyde, limonène, tymol, carvacrol, entre autres, ont été détectés par GC-MS dans les fruits et feuilles d'*Ecballium elaterium*

Acides aminés : Seize acides aminés (16) libres ont été trouvés dans les graines et les feuilles de la plante *Ecballium elaterium* (L.) A.Rich

Acides aminés : Seize acides aminés (16) libres ont été trouvés dans les graines et les feuilles de la plante *Ecballium elaterium* (L.) A.Rich

2. Propriétés biologiques et pharmacologiques :

1. Antimicrobiennes et Antibactériennes :

Des activités antibactériennes et antimicrobiennes ont été démontrées pour différents extraits contre *Klebsiella pneumoniae*, *salmonella typhi*, *staphylococcus aureus*, *candida Albi cans*, *Bacillus subtilis*, *salmonella entérites* dans de nombreux articles axés sur le chloroforme, l'hexane, l'acétate d'éthyle, les extraits de fruits aqueux et méthanoïques. La raison pour laquelle ces extraits peuvent exercer une telle activité est toujours à l'étude, mais Elkhateeb et al. Ont montré que les nanoparticules d'*Ecballium elaterium* utilisées dans leur étude pouvaient briser la membrane cellulaire de *Salmonella typhi*, tandis que felhi et al. Ont conclu que l'extraits de méthanol qu'ils utilisaient était bactériostatique contre les bactéries Gram-positives et bactéricide contre les bactéries Gram-négatives, en raison de la différence de composition de la membrane. (**A Anzano, B Falco, L Grauso, V Lanzotti- Molecules, 2024**).

2. Antioxydants :

2.1. Activité antioxydants :

Des études indiquent des niveaux élevés de composés phénoliques totaux (jusqu'à 107 mg/mL) et de flavonoïdes (jusqu'à 49,17 mg/mL) dans divers extraits d'*E. elaterium*, en corrélation avec une forte activité antioxydante (**Hamidi et al., 2020**) (**Felhi et al., 2017**).

Dosages DPPH et ABTS : Les valeurs IC₅₀ pour la capture du DPPH varient de 1,15 à 1,2 mg/mL, démontrant des capacités efficaces de capture des radicaux libres **(Hamidi et al., 2020) (Felhi et al., 2017)**.

3. Anti-inflammatoire :

Modulation de la voie NF- κ B : l'EE réduit considérablement l'expression de NF- κ B, ce qui entraîne une diminution des niveaux de cytokines pro-inflammatoires et de prostaglandines dans les modèles de la maladie d'Alzheimer et de la septicémie (Arslan et al., 2016).

Inhibition de la cyclooxygénase-2 (COX-2) : Il a été démontré que le traitement par *Ecballium elaterium* inhibe l'activité de la COX-2, entraînant une réduction des médiateurs inflammatoires **(Hassan & Paulis)**.

4. Activité antipaludique :

Des études ont démontré que les extraits d'*Ecballium elaterium*, notamment ceux provenant de ses racines, possèdent des propriétés antipaludiques notables. En effet, l'extrait méthanolique a présenté une valeur IC₅₀ de 0,124mg/ml **(asgharian et al., 2012)**.

5. Activité anticancer :

Des recherches précédentes ont également examiné l'effet antitumoral de cette plante et de ses composants chimiques. Selon les recherches citées, les extraits d'*Ecballium elaterium* et les composants purifiés ont démontré une activité anti-cancérogène contre le cancer de l'ovaire, adénocarcinome de l'estomac chez l'homme, cellules de carcinome pulmonaire non à petites cellules, cellules du glioblastome humain, cellules d'ostéosarcome humain, cellule du cancer du sein, lignées cellulaires d'adénocarcinome et de fibrosarcome du colon humain, lignées cellulaires de cancer gastrique (MKN-45) et du sein (MCF-7) ainsi que des cellules d'hépatome humain (HepG2). **(Lubna Abdallah, 2024)**

IV. Données sur l'usage thérapeutique de l'espèce *Ecballium elaterium* :

1. Usage traditionnel et historique :

L'espèce *Ecballium elaterium*, a une riche histoire en médecine traditionnelle, qui remonte aux civilisations anciennes. Ses utilisations ont été documentées par des personnalités notables telles qu'Hippocrate, qui la recommandait pour les affections gastro-intestinales, en particulier le cancer. Les propriétés uniques de la plante et ses composés actifs ont donné lieu à diverses applications en médecine populaire, qui seront explorées dans les sections suivants :

1.1. Utilisation traditionnelle :

L'Ecballium élatérium, a été Traditionnellement utilisé dans la région méditerranéenne pour ses propriétés cathartiques, anti-inflammatoires et analgésique. Cependant, son efficacité et sa sécurité sont complexes en raison de sa nature toxique lorsqu'il est utilisé de manière inappropriée.

Propriété	Description	Référence
Effet cathartique et purgatif	Le jus du fruit contient de l'élaterine, provoquant une forte diarrhée et une entérite	Keles et al. (2009)
Effet anti-inflammatoire et analgésique	Utilisé pour traiter la sinusite, les rhumatismes et les troubles hépatique	Latté (2009), keles et al. (2009)
Traitement de la sinusite et des inflammations	Le jus employé, souvent dilué, pour réduire l'inflammation et traiter la sinusite	Bauer et al. (2013), latté (2009)
Utilisation contre l'épilepsie et le paludisme	Employé historiquement pour traiter l'épilepsie et comme remède contre la fièvre paludéenne	Bauer et al. (2013)
Effet sur trouble hépatique	Utilisé contre la jaunisse et d'autre problème hépatique	Latté (2009), keles et al. (2009)

Tableau 03 : propriétés pharmacologiques et applications thérapeutiques traditionnelles de la plante examinée.

Utilisée dans de nombreuses traditions médicales à travers le monde, cette espèce a été intégrée dans divers systèmes de soins traditionnels, notamment la médecine gréco-arabe, la médecine traditionnelle chinoise, la médecine ayurvédique, ainsi que les pratiques populaires du bassin méditerranéen et d'Afrique du Nord (Tableau 6)

Utilisation	Description	Reference
Médecine traditionnelle algérienne	Fréquemment employé pour soigner la sinusite et l'inflammation. Il est courant d'appliquer le jus de fruit par le nez pour atténuer les symptômes. Rhumatismes et affections hépatiques : on utilise aussi cette plante pour traiter les rhumatismes et les troubles du foie, en exploitant ses vertus anti-inflammatoires	Amrouni et al., (2020) Latté (2009)
Médecine populaire géorgienne	Remède traditionnel contre la fièvre paludéenne	Deghima, Amirouche 2016
Médecine traditionnelle arabe et hindoue	Utilisé comme laxatif, pour traiter l'otite et nettoyer le cerveau des substances toxiques	Deghima, Amirouche 2016
Médecine traditionnelle turque	Utilisé pour traiter la jaunisse et les maux de tête	Deghima, Amirouche 2016

Tableau 04 : application traditionnelles et ethno pharmacologiques de la plante dans diverses cultures

1.2. Méthode d'administration :

Le mode d'administration actuel de *Ecballium elaterium* en Algérie et dans les régions voisines repose essentiellement sur des pratiques traditionnelles, notamment pour traiter diverses affections. Ce remède à base de plantes est souvent utilisé en médecine populaire, bien que son utilisation soulève d'importantes préoccupations en matière de sécurité en raison d'une toxicité potentielle.

Utilisation intranasale : certaines personnes administrent le jus par voie intranasale, ce qui pourrait provoquer des réactions indésirables graves, notamment une obstruction des voies respiratoires due à un œdème de Quincke (O et al.,1999).

Recommandations des herboristes : les herboristes de diverses régions du bord de l'Algérie préconisent son utilisation, même s'ils reconnaissent également les risques toxicologiques associés (amrouni et al., 2020).

2.Interactions et effets indésirables :

Les interactions et les effets indésirables de *l'Ecballium elaterium*, sont importants en raison de ses propriétés toxiques et de son potentiel de réactions indésirables graves. Bien qu'il soit traditionnellement utilisé pour ses effets anti-inflammatoires et cathartiques, le jus de la plante a été associé à divers risques pour la santé, notamment des maladies potentiellement mortelles.

2.1. Interactions médicamenteuses :

Il est crucial que les professionnels de la santé soient au fait de ces interactions pour assurer la sûreté des patients et l'efficacité des soins :

Enzymes du cytochrome P450 : *Ecballium elaterium* pourrait avoir un impact sur le métabolisme des médicaments traités par les enzymes CY450, ce qui pourrait modifier leurs profils d'efficacité et de sécurité. **(Antagonistes hetk,2022) (isshi et medhi,2008).**

Absorption et biodisponibilité : la présence d'*Ecballium elaterium* peut modifier les taux d'assimilation de certains médicaments, provoquant soit une augmentation de la toxicité, soit une diminution des effets thérapeutiques **(Glaxan et Behikha,2018).**

2.2. Effets indésirables :

Problèmes respiratoires : un œdème uvulaire sévère et une obstruction des voies respiratoires ont été signalés, entraînant une hypoxémie et nécessitant une intervention médicale d'urgence **(apostolos et al., 2012) (O et al., 1999).**

Troubles gastro-intestinaux : la présence de cucurbitacines dans *Ecballium elaterium* peut provoquer des diarrhées et des entérites, indiquant sa toxicité potentielle **(bauer et al., 2013).**

Réactions allergiques : des cas de réactions allergiques, y compris d'œdème de quinke, ont été documenté après l'administration intranasale de l'extrait de la plante **(O et al., 1999). (Caiozzi et al., 2002).**

Génotoxicité et lésions organiques : il existe des inquiétudes concernant le potentiel d'effets génotoxiques et des lésions des fonctions rénales et hépatiques, bien que des cas spécifiques de défaillance d'organe ne soient pas détaillés dans la littérature **(Bauer et al., 2013).**

Problèmes cardiovasculaires : il existe un risque potentiel d'arythmies, en particulier lorsque *l'ecballium* interagit avec des médicaments qui affectent le rythme cardiaque, comme certains antipsychotiques ou antibiotiques **(Hreiche et Turgeon, 2005).**

V. Etude de la toxicité de l'espèce *Ecballium elaterium* :

1.Toxicité aigüe :

La toxicité aigüe de *l'Ecballium élatérium*, est principalement attribuée à ses constituants phytochimiques et à leurs interactions avec la physiologie humaine. Le jus de fruit de *l'Ecballium élatérium* a été associé à des effets néfastes graves sur la santé (voir tableau 07), notamment une détresse respiratoire et des problèmes de coagulation, qui peuvent entraîner des conséquences fatales dans certains cas (**salhab,2013**) (**khalil & qaoud,1993**). La compréhension de ces mécanismes est essentielle pour évaluer les risques associés à son utilisation

La valeur de la DL50 d'*Ecballium elaterium*, lorsqu'il est administré par voie nasale, n'a pas été explicitement rapportée dans la littérature, l'application d'*Ecballium elaterium* dans les traitements nasaux a montré des effets graves sur la muqueuse nasale, notamment la perte d'épithélium (**Eti et al2018**).

Cependant, des études indiquent que les valeurs de la DL50 orale sont de 472 mg/kg, ce qui indique une toxicité modérée (**kianbakht et al.,2019**).

Pour la voie intrapéritonéale, la valeur de la DL50 est légèrement inférieure à 425 mg/kg, ce qui suggère une toxicité plus élevée lorsqu'elle est administrée directement dans la cavité péritonéale (**kianbakht et al.,2019**).

Voies d'administration/Contact	Effets/Incidents
Administration nasale (effets immédiats/ suc non dilué)	Irritation intense, œdème pharyngé, difficultés respiratoires, troubles de la déglutition, conjonctivite, œdème cornéen, érosion des muqueuses, obstruction nasale, œdème de la lutte, nécrose de la muqueuse nasale.
Ingestion	Purgatif sévère : diarrhées, colique, vomissements, convulsions.
Application cutanée	Irritation intense, inflammation, œdème

Tableau05 : la toxicité de la plante *ecballium elaterium* (Dr. Boudemagh 2024)

2. Toxicité chronique :

L'exposition chronique à *Ecballium élatérium*, peut entrainer des effets à long terme importants sur la santé, affectant notamment la santé oculaire et la fonction respiratoire. Les propriétés toxiques de cette plante ont été documentées dans diverses études, mettant en évidence des réactions indésirables graves qui peuvent persister longtemps après l'exposition initiales.

Effets oculaires :

. Lésions cornéennes : l'exposition peut entrainer de graves brulures chimiques de la cornée, entrainant un œdème cornéen durable et une décompensation endothéliale. Une étude de cas a rapporté le cas d'un patient qui a connu une diminution de l'acuité visuelle et une perte importante de cellules endothéliales après exposition (**Roditi et al., 2022**).

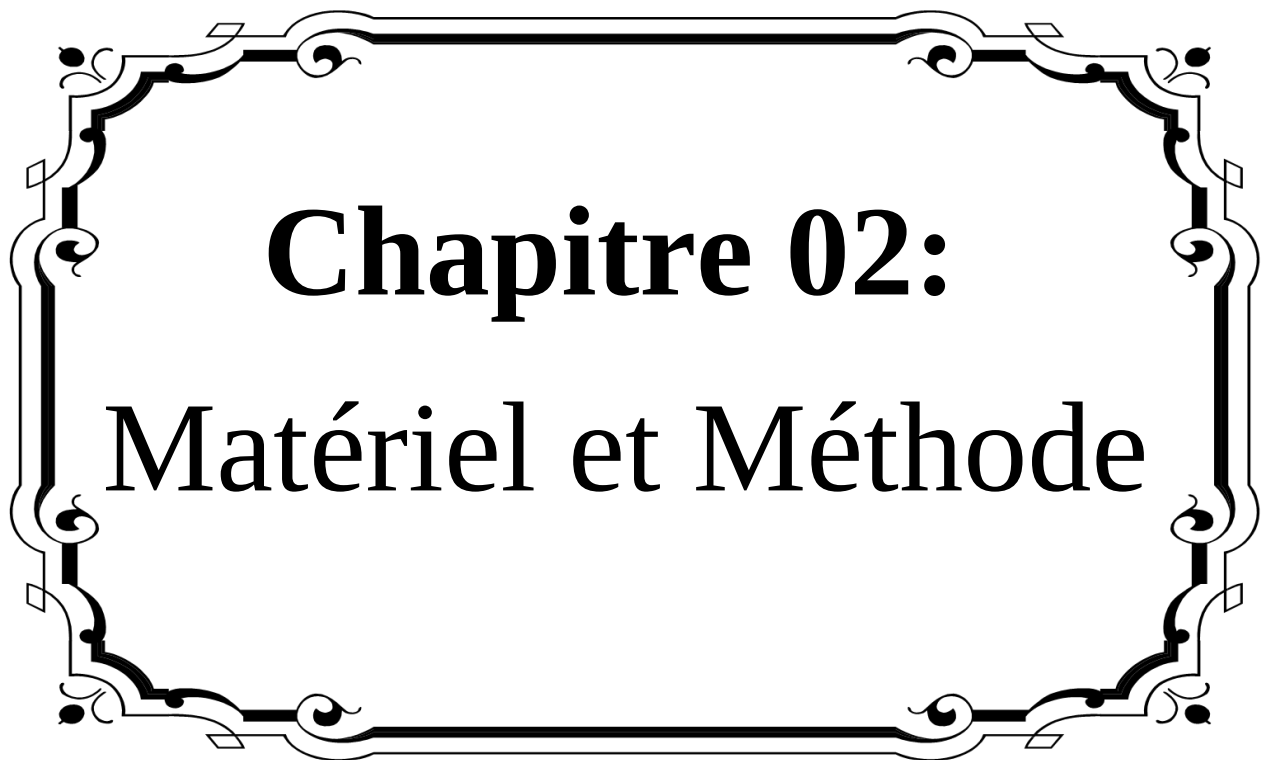
Déficiences visuelles : bien que certains symptômes puissent s'améliorer, le risque de déficience visuelle permanente demeure en raison de lésions potentielles de cellules endothéliales. (**Roditi et al, 2022**).

Effets respiratoires :

.Oedème des voies respiratoires : l'exposition chronique au jus d'*Ecballium élatérium* a été associée à des réactions graves telles qu'un œdème uvulaire et des voies respiratoires supérieures, qui peuvent entrainer une hypoxémie et d'autres affections potentiellement mortelles (**salhab,2013**) (**apostons et al.2012**).

Problèmes respiratoires à long terme : le risque de complications respiratoires chroniques existe, en particulier chez les personnes souffrant de maladies préexistantes ou celles qui subissent une exposition répétée (**apostolos et al.,2012**).

Si les effets immédiats de l'exposition à *Ecballium Elaterium* sont préoccupants, les implications à long terme, notamment en ce qui concerne la santé oculaire et respiratoire, justifient une étude plus approfondie. Le risque de maladies chroniques souligne la nécessité de faire preuve de prudence dans l'utilisation de cette plante en médecine traditionnelle

A decorative rectangular frame with ornate, symmetrical scrollwork at each corner. Small musical notes are integrated into the design, appearing at the top and bottom of each side and at the corners.

Chapitre 02:

Matériel et Méthode

II. Matériels et méthode :

Déroulement de l'étude :

La présente étude est une étude expérimentale, menée en deux étapes complémentaires afin d'évaluer à la fois La toxicité aiguë et le profil chimique du jus du fruit d'*Ecballium elaterium*. La première phase a consisté en la Détermination de la dose létale médiane (DL50) selon la méthode séquentielle Up-and-Down, conformément à la Ligne directrice n°425 de l'OCDE, qui permet d'estimer la dose létale médiane (DL50) à l'aide d'un protocole Séquentiel et un nombre réduit d'animaux. Elle s'est déroulée au niveau du laboratoire (labo de recherche Ppabionut labo50).

Le choix de la méthode Up-and-Down (Up-and-Down Procedure – UDM) pour l'évaluation de la DL50 est fondé Sur des considérations à la fois scientifiques et éthiques. Recommandée par l'OCDE (ligne directrice n°425), Cette méthode constitue une alternative moderne aux tests de toxicité aiguë classiques, permettant une Estimation statistiquement valable de la DL50 tout en respectant le principe des 3R (Remplacer, Réduire, Raffiner). En effet, elle permet de réduire significativement le nombre d'animaux utilisés, souvent à une douzaine De sujets, sans compromettre la robustesse des résultats. Le protocole adaptatif de l'UDM, basé sur les réponses Individuelles en temps réel (survie ou mortalité), limite l'exposition à des doses inutiles ou excessivement létales.

Ce design séquentiel optimise donc à la fois la validité scientifique de l'estimation et le bien-être animal, Conformément aux directives en vigueur en matière d'expérimentation animale Dans une seconde phase, une analyse phytochimique du même extrait a été entreprise. Une première Caractérisation a été réalisée par chromatographie sur couche mince (CCM), au niveau du laboratoire Ppabionut labo50. Ensuite, une analyse plus fine par chromatographie liquide à haute performance (HPLC) au niveau du Laboratoire numéro 05, pole Biochimie, Chez Mr. HABI. Cette approche intégrée vise à établir un lien entre les composés phytoconstituants détectés et la toxicité, Observée lors de l'expérimentation animale.

Matériels végétaux :

Identification botanique de l'espèce *Ecballium elaterium* :

La présente étude a été réalisée sur le fruit de l'espèce *ecballium elaterium* de la famille des cucurbitacées

L'identification de l'espèce a été faite par Pr BELLIFA spécialiste en pharmacognosie, Université Djilali Liabes. Sidi Bel Abbès (Algérie).

Période et zone de récolte :

Période :

L'étude s'est étalée sur une période de six mois, entre novembre 2024 et mars 2025.

Zone :

Initialement, l'échantillon a été acquis sur le marché du centre-ville et la vendeuse nous a révélé que leur provenance est la gare de Maghnia, située dans la wilaya de Tlemcen.

Conservation des échantillons :

Suite à leur acquisition au marché de Maghnia, les spécimens d'*Ecballium elaterium* ont été gardés chez eux dans des conditions rudimentaires mais efficaces afin de maintenir leurs caractéristiques. Ils ont d'abord subi un lavage à l'eau claire pour enlever toute souillure ou impureté, puis ont été mis à sécher à l'air libre dans un lieu propre, sec et sans exposition directe au soleil. Après avoir été complètement séchés, les échantillons ont été rangés dans des sachets en papier, disposés dans un lieu frais, sec et obscur, pour prévenir toute détérioration causée par l'humidité, la luminosité ou la chaleur. Ceci est une technique qui permet de garder les parties vivantes de la plante jusqu'à leur emploi.



Figure 04: Le fruit *Ecballium elaterium*

Préparation de l'extrait :

Des échantillons récents d'*Ecballium elaterium*, réputés pour leur pression intense qui peut entraîner des éclaboussures de liquide, ont été manipulés avec soin. Avant toute extraction, nous avons minutieusement lavé les fruits à l'eau distillée pour en retirer les impuretés, tout en veillant à éviter perforation soudaine susceptible de provoquer une détonation spontanée de fruit. Le jus a été obtenu par pression mécanique contrôlée, en utilisant un presse-fruits manuel. On a alors filtré le liquide obtenu à l'aide d'un papier filtre (Josèphe) pour séparer les résidus solides et obtenir un extrait clair. Il a été gardé dans un récipient propre et étanche, puis entreposé à une température de 4 degrés jusqu'à son emploi.

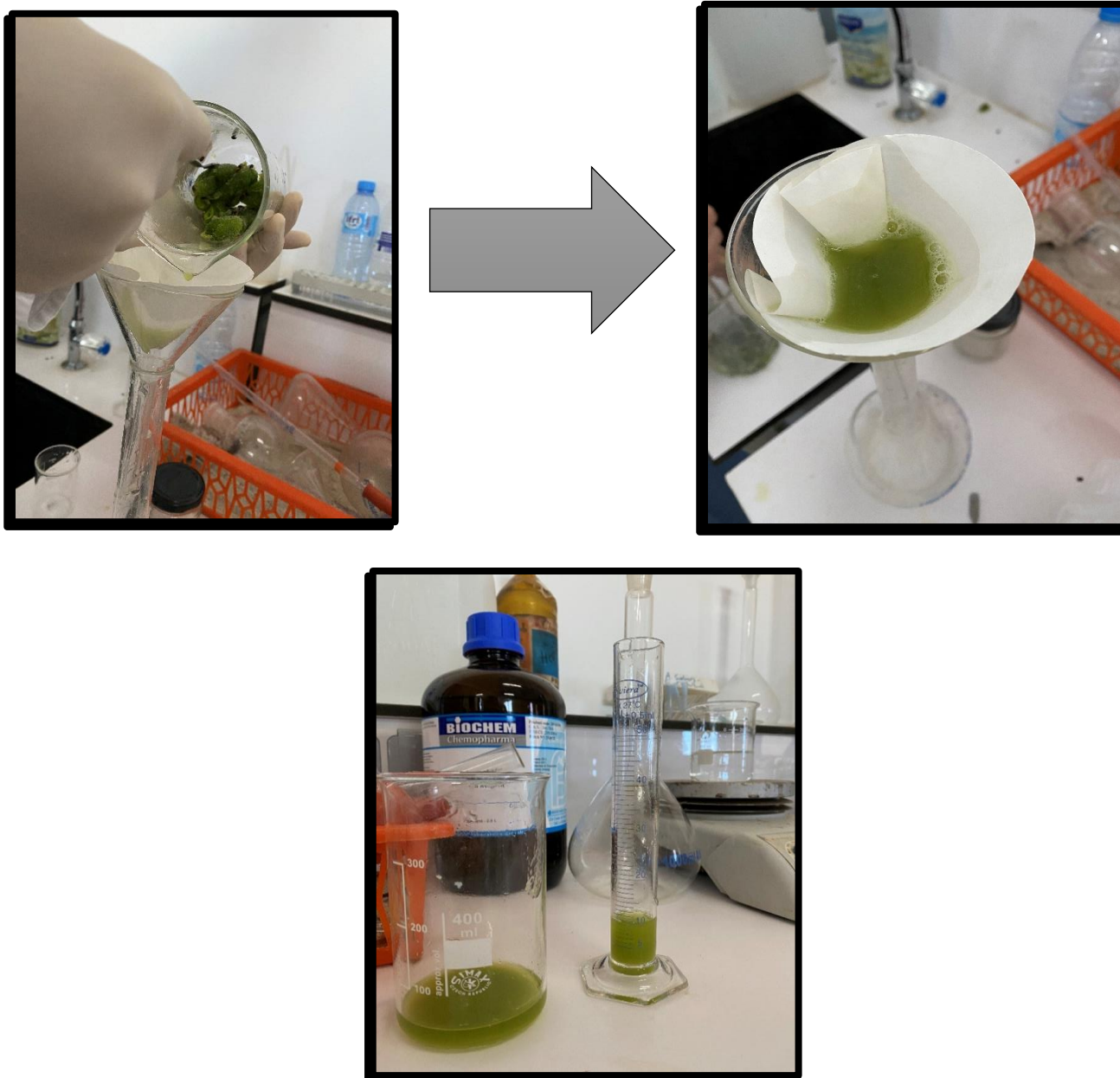


Figure 05 : Préparation de l'extrait d'*Ecballium elaterium*

Appareillage et produits utilisés :

Produits chimiques :

- Méthanol.
- Ethanol.
- Chloroforme.
- Acide sulfurique (H₂SO₄).
- Acide formique.
- Vanilline.
- Anisaldéhyde.

Appareillage :

- Appareil HPLC (YL9100 HPLC System).
- Balance de précision (FA2004B).
- Plaque de CCM (MERCK 25 DC-Alufolien 20*20cm kieselgel 60 F254/ 25 TLC aluminium sheets 20*20cm silica gel 60 254.)
- Tuve (MEMMERT).
- Chambre de chromatographie
- Centrifuge.

Verrerie :

- Eprouvette graduée
- Entonnoir
- Bécher
- Fiole jaugée
- Verre de montre
- Pipette
- Spatule
- Boite de pétri
- Burette

1. Etude de la toxicité aigüe, détermination de la DL50 par méthode UP and Down :

Principe de la méthode :

- La méthode UP and Down est une approche statistique séquentielle utilisée pour estimer la dose létale médiane (DL50).
- Conformément à la ligne directrice n 425 de l'OCDE.
- Elle est utilisée en toxicologie aigüe pour déterminer la toxicité d'une substance sur un organisme.
- Moins d'animaux nécessaires.
- Réduction de la souffrance d'animaux.
- Elle est plus éthique que la méthode classique.
- Les animaux sont testés un à un.
- Chaque nouvel animal reçoit une dose ajustée en fonction de la réponse de l'animal (survie : augmente. Mort : diminue.)
- Détermination la première dose.
- Noter chaque dose administrée et la réponse (1=mort, 0=survie).

Animaux d'expérimentation :

- Espèce : Rat albinos (Wistar).
- Sexe : Femelle.
- Poids : 150-200g
- Age : 8-12 semaines.
- Alimentation : chaque deux jours, avec l'eau de robinet changée tous les jours
- Conditions d'élevage : humidité (40 et 70%), température (20 et 26 degrés), éclairage (cycle de jour/nuit de 12h/12h),
- Ventilation : bonne aération sans courants d'air direct.
- Bruit : limiter les bruits forts et soudains.
- Type de cage : en plastique avec couvercles grillagés.

- Nettoyage : changé la litière 2 à 3 fois/semaine.
- Dans le cadre de cette recherche expérimentale, on a réparti (14) rats en groupes soumis à diverses doses du produit examiné, et chaque rat en différents lots individuels. Voici les doses administrées :

Les Rats	La Dose (Mg/Kg)
R1	180
R2	225
R3	393,75
R4	787,5
R5	1575
R6	3150
R7	6300
R8	4725
R9	4600
R10	4500
R11	4550
R12	4575
R13	4585
R14	4595

Tableau06 : Doses administrés aux rats



Figure 06 : Les rats d'expérimentations

Protocole expérimentale :

Objectif : Ce Protocol vise à établir la DL50 d'un composé administré en une seule dose à des animaux, en suivant un processus adaptatif. Dans cette approche, la dose donnée est modifiée en fonction des résultats observés sur l'animal précédent.

Matériel et conditions expérimentales : Les animaux expérimentaux, notamment des rats adultes, provenant de la lignée Wistar, âgés de 8 à 12 semaines et pesant entre 150 à 200g, font partie du matériel utilisé. Selon la réponse recueillie, le nombre d'animaux requis 14. Avant l'expérimentation, une période d'adaptation d'au moins 5jours est nécessaire. Il est nécessaire de contrôler les conditions environnementales : une température de 22/3 degrés, une humidité oscillante entre 30 et 70%, un cycle jour/nuit de 12 heures, avec nourriture et eau à volonté.

Déroulement de Protocol : Le Protocol commence par le choix de la dose initiale, qui déterminée en se basant sur les informations disponibles concernant la toxicité du produit. Sans données disponibles, il est conseillé d'administrer une dose initiale de 180mg/kg. Cette dose est donnée à un unique rat, et

l'observation de l'animal se fait sur une période de 48 heures. Si l'animal survie, la dose est augmentée pour la prochaine animal, si l'animal meurt, elle est réduite.

Détermination des doses suivantes : L'ajustement des doses suivantes est basé sur la réaction de l'animal précédent : un animal survivant implique une augmentation de la dose (facteur de 2). Habituellement, il suffit de 14 rats pour déterminer la DL50.

Observation et critère d'évaluation : Une surveillance continue est mise en place toutes les 30 minutes durant les premières heures, suivie d'une observation étendue sur une période de 14 jours. Les signes de toxicité comprennent (comme les tremblements, problème respiratoire, une importante perte de poids...).

Calcul de la DL50 :

La DL50 est calculée selon la formule :

$$DL50 = \log^{-1} (X_f + K * D)$$

- X_f : $\log_{10}$ de la dernière dose testée (en mg/kg)
- D : intervalle constante entre les doses en $\log_{10}$
- K : valeur statistique obtenue selon la séquence des réponses

Analyses biologiques :

Sélection des rats pour le sacrifice :

Pour analyser la toxicité aiguë et examiner la réaction en fonction de la dose, cinq rats ont été choisis pour être euthanasiés, correspondant aux doses suivantes :

(R1) : 180mg/kg, (R4) : 787,5mg/kg, (R6) : 3150mg/kg, (R9) : 4600mg/kg, (R13) : 4585mg/kg.

L'échantillonnage a été stratifié pour comprendre des doses représentatives de niveaux bas, moyens élevés, afin d'évaluer les impacts du toxique sur le sang selon le degré d'exposition. Les rats ont été sélectionnés sur la base de critères physiopathologique uniformes (âge, sexe, poids), dans le but d'écarter les facteurs de variation biologique. Durant toute l'expérimentation, une surveillance clinique a été mise en place afin d'identifier tout signe potentiel de toxicité systématique. Le sacrifice a été effectué en respectant les normes éthiques actuelles, ce qui a permis de recueillir des échantillons sanguins pour l'étude des modifications hématologiques provoqués par diverses concentrations de la substance.

Prélèvement du sang :

Le sang a été prélevé lors du sacrifice, conformément aux protocoles expérimentaux en place et en observant les normes éthiques relatives à l'expérimentation animale. Les rats ont été anesthésiés par voie intrapéritonéale en utilisant du chloroforme, pour garantir une anesthésie profonde et sans douleur. Le sang a été extrait par fonction intracardiaque, effectuée dans le ventricule gauche à l'aide d'une seringue stérile dotée d'une aiguille fine offrant une exsanguination efficace. On a opté pour cette technique afin d'assurer une collecte de sang abondante, non coagulée et représentative de la circulation systémique. Les échantillons ont été rapidement déplacés dans des tubes contenant un anticoagulant (EDTA, Héparine). Pour maintenir leur intégrité, ces tubes ont été gardés à une température de 4 degrés et analysés dans les 4 heures qui ont suivi la collecte.



Figure 07 : La sacrifice des rats de Wister

Analyses biologiques

Nous avons réalisé une analyse sanguine des paramètres suivant afin d'évaluer l'atteinte organique

-Numération des cellules sanguines

-Bilan rénal (créatinine)

-Bilan hépatique (ASAT, ALAT, GAMMA GT)

-Glycémie

-Bilan lipidique (Cholestérol, triglycérides)

Analyse chimique de l'extrait :

Chromatographie sur couche mince (CCM) :

Principe :

La chromatographie en couche mince est une méthode de séparation physico-chimique et de caractérisation par rapport à un témoin.

La couche mince (phase stationnaire), constituée d'une substance finement pulvérisée, est appliquée sur une plaque de verre, de métal ou sur une feuille appropriée.

La solution du mélange inconnu est déposée à la ligne de départ sous forme d'un point ou d'un trait.

La plaque ou la feuille est introduite dans une cuve étanche contenant l'éluant approprié (phase mobile).

La séparation des constituants du mélange s'effectue grâce à l'ascension par capillarité de la phase mobile le long de la phase stationnaire (développement) Ensuite, les substances incolores seront rendues visibles (détection).

Calcul de Rf (retarding factor ou rapport frontal) : Chaque constituant migre d'une certaine hauteur, caractéristique de la substance que l'on appelle rapport frontal (Rf)

$$\text{Rf} = \frac{\text{distance parcourus par le soluté}}{\text{distance parcourus par l'éluant.}}$$

Protocol :

- **Préparation de l'échantillon :**

Nous sélectionnons une certaine quantité de fruits d'*Ecballium elaterium* que nous nettoyons soigneusement avant de les utiliser. On le place dans un tamis et on le broie soigneusement pour en tirer le jus. Puis, nous procédons à son filtrage pour supprimer les impuretés avant de le mettre de côté.

- **Condition CCM :**

- **Plaque CCM :**

Dans cette analyse, nous avons utilisé une plaque de silice. (MERCK). 25 DC-Alufolien 20*20 cm Kieselgel 60 F454 / 25 TLC aluminium sheets 20*20 cm silica gel 60 F254.

La première chose que nous avons faite a été e mettre la plaque de silice au tuve à 105 degrés pendant 30min. Cette étape est très importante pour la préparation de plaque et nous facilite le résultat.

➤ **Phase mobile :**

Nous avons préparé la phase mobile avec 80ml de solution de chloroforme, 19ml de solution de méthanol et 1ml d'eau distillée. Nous avons versé la phase mobile dans une chambre chromatographique.

➤ **Migration :**

Parcours de 10 cm.

➤ **Dépôt :**

Dépôt de 10 μ L de notre extrait sur la plaque à l'aide d'un capillaire, en espaçant les spots de 1cm. Nous avons ensuite placé la plaque dans la cuve saturée avec la phase mobile, en veillant à bien refermer la cuve. Une fois cette migration atteinte, on retire la plaque de la cuve et on la laisse sécher à l'air sous hotte

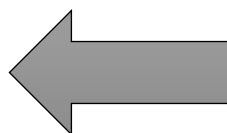
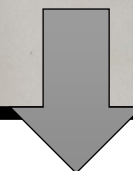
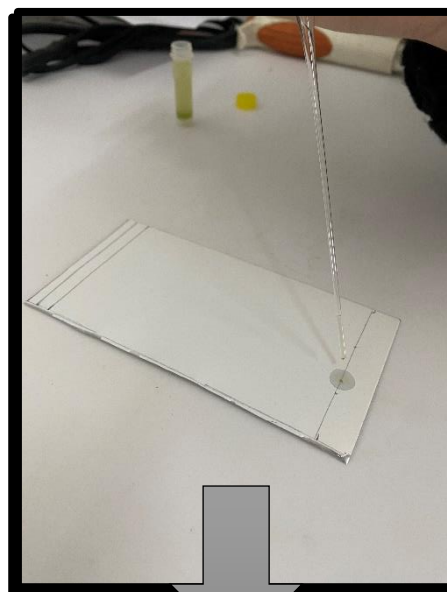
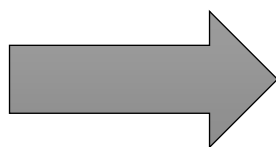


Figure 08 : Les étapes de l'analyse de la chromatographie sur couche mince.

Révélation des taches :

Le révélateur vanilline-acide sulfurique est préparé en dissolvant 0,5g de vanilline dans 2,5ml d'un mélange d'acide sulfurique concentré et d'éthanol absolu, dans un rapport de 47,5(v/v). Après le développement de la plaque chromatographie, on pulvérise généreusement ce révélateur sur la plaque. Ensuite, on chauffe celle-ci à une température comprise entre 105 et 120 degrés pendant 5 à 10 minutes, soit dans une étuve, soit sur une plaque chauffante. On observe alors l'apparition de taches colorées, allant du violet foncé au bleu, selon le type de cucurbitacines présent.

Chromatographie liquide haute performance (HPLC) :

6.2.1 Principe :

La chromatographie permet la séparation ou la purification d'un ou de plusieurs composés d'un mélange en vue de leur identification et de leur quantification.

Les composés à séparer (solutés) sont mis en solution dans un solvant. Ce mélange est introduit dans la phase mobile liquide (éluant). Suivant la nature des molécules, elles interagissent plus ou moins avec la phase stationnaire dans un tube appelé colonne chromatographique. La phase mobile poussée par une pompe sous haute pression, parcourt le système chromatographique. Le mélange à analyser est injecté puis transporté au travers du système chromatographique. Les composés en solution se répartissent alors suivant leur affinité entre la phase mobile et la phase stationnaire. En sortie de colonne grâce à un détecteur approprié les différents solutés sont caractérisés par un pic. L'ensemble des pics enregistrés est appelé chromatogramme

6.2.2. Protocol :

- Préparation de l'échantillon :

Le jus de fruit est d'abord préparé en le centrifugeant à 10 000 tr/min pendant 10 minutes, afin d'éliminer les particules en suspension. Le surnageant obtenu est ensuite filtré à travers une membrane de 0,22µm si possible, sinon à l'aide d'une simple filtration, pour prévenir l'obstruction de la colonne chromatographie

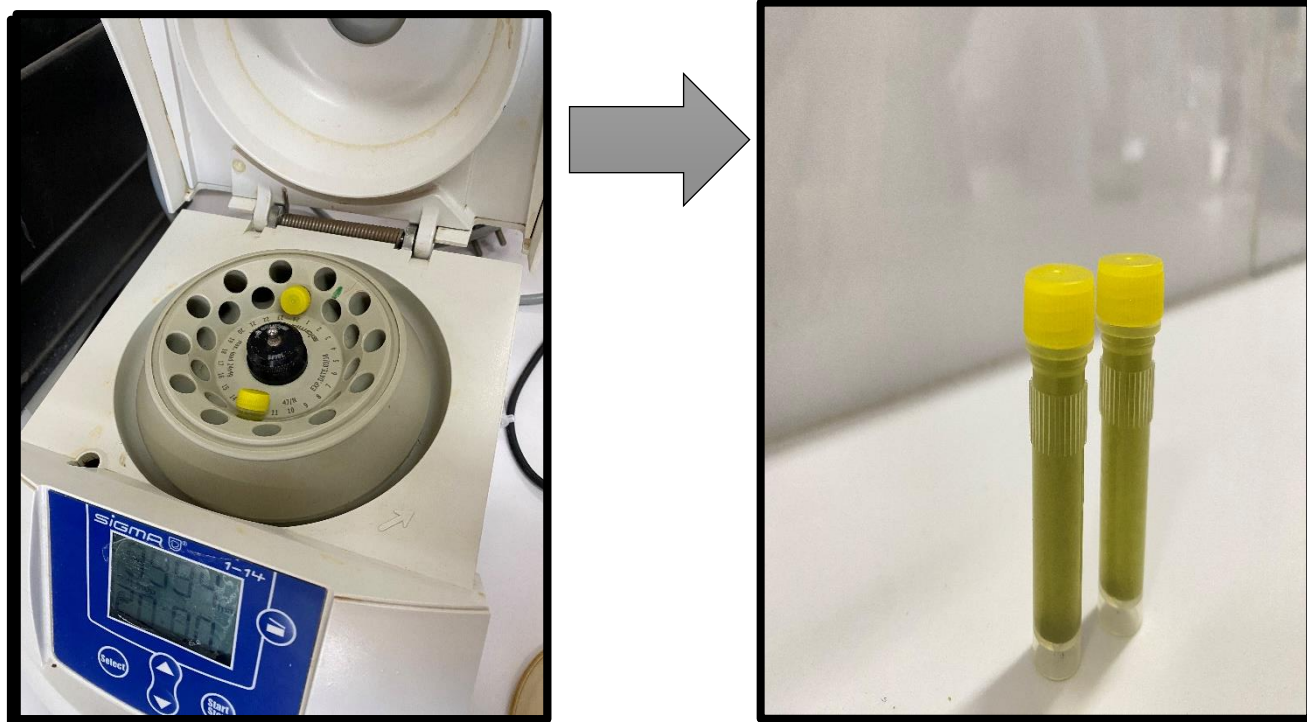


Figure 09 : Filtration de l'échantillon par l'appareil de centrifuge.

Condition de HPLC :

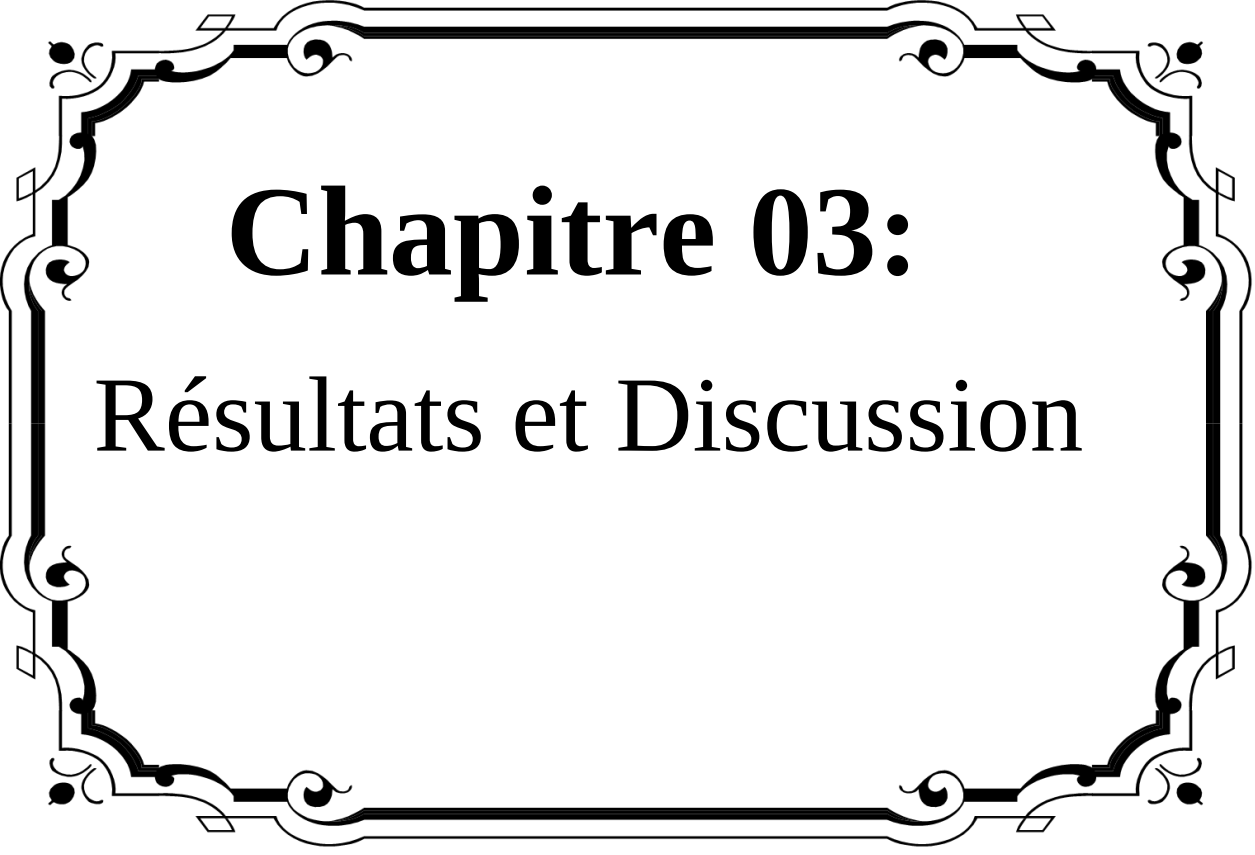
L'analyse de chromatographie a été réalisée par chromatographie liquide à haute performance en phase inverse, en faisant appel à une colonne c17 (250mm*4,6mm, 5µm). La séparation des composés a été effectuée à l'aide d'un gradient binaire composé d'acétonitrile et d'eau ultrapure, acidifié à 0,1% par de l'acide formique pour optimiser la performance de réparation et la symétrie des pics. Le Protocole de gradient utilisé était le suivant : de 0 à 5 minutes, 30% d'ACN ; de 5 à 25 minutes, hausse progressive de 3,0% à 70% d'ACN ; puis de 25 à 30 minutes, retour à 30% d'ACN pour rééquilibrage de la colonne. Le flux de la phase mobile a été conservé à 1,0mL/min, la température de la colonne contrôlée à 25 degrés, et le volume d'échantillon déterminé à 20µL. Ces conditions ont été sélectionnées pour améliorer la résolution chromatographique, tout en garantissant une reproductibilité appropriée.

Détection :

Détecteur UV-Visible : l'identification a été effectuée à une longueur d'onde de 230nm, qui correspond au pic d'absorption des cucurbitacines, améliorant ainsi la sensibilité de la technique analytique.



Figure 10: L'appareil de HPLC, YL9100 HPLC System



Chapitre 03:

Résultats et Discussion

1. Résultats de l'étude de toxicité aigüe :

Les résultats de la réponse dose -effet sont représenté dans le tableau suivant

Animal	La dose	Résultats
1	180	Survie
2	225	Survie
3	393,75	Survie
4	787,5	Survie
5	1575	Survie
6	3150	Survie
7	6300	Mort
8	4725	Mort
9	4600	Mort
10	4500	Survie
11	4550	Survie
12	4575	Survie
13	4585	Survie
14	4595	Mort

Tableau07 : Réponse dose-effet (mort/survie)

- L'étude de toxicité aigüe réalisée, dont les résultats sont le tableau, il est démontré que toutes les doses égales ou inférieures à 3150mg/kg n'ont provoqué aucune mortalité débute à partir de 4600mg/kg, avec un va-et-vient entre survie et décès qui fluctue entre 4550 et 4725mg/kg, avant d'aboutir à une mortalité affirmée à 6300mg/kg. Ces observations suggèrent que la dose mortelle (DL50) se trouve probablement entre 4550 et 4725mg/kg. Cette fourchette est confirmée aux informations disponibles as la littérature. Pour illustrer, d'après la recherche de **Bouaziz et al, (2017)**, la dose létale médiane orale pour l'extrait d'*Ecballium elaterium* serait

approximativement de 4000mg/kg chez les rats, tandis que **Ben salah-Abbès et al, (2010)** indiquent une DL50 de 5000mg/kg chez les rats. IL a été prouvé que toutes les doses qui ne dépassent pas 3150mg/kg n'ont entraîné aucun décès parmi les animaux observés. Le seuil mortel commence à 4600mg/kg, avec une oscillation entre survie et mortalité qui varie entre 4550 et 4725mg/kg, avant de se stabiliser à une mortalité clairement définie à 6300mg/kg. Ces constatations indiquent que la dose létale (DL50) est sans doute située entre 4550 et 4725mg/kg. Cette plage est en accord avec les données disponibles dans les publications scientifiques.

1.1. Calcule DL50 :

- **La formule :**

$$DL50 = 10^{(Xf + K * D)}$$

- **Etapes du Calcule :**

a) Identification la dose provoquant le dernier décès :

- La dose la plus faible qui provoque la Mort est 4595mg/kg (animal 14).

b) Calculer Xf :

$$Xf = \log_{10} (4595) = 3,662.$$

c) Calculer D :

- Doses proches : 4525, 4575, 4595mg/kg

- Calcule D : $\log (4525) = 3,655$

$$\log (4575) = 3,660$$

$$\log (4595) = 3,662$$

$$D = (3,660 - 3,655) / (3,662 - 3,660) = 0,005 / 0,002 = 0,0035$$

Pour simplifier, prenons D= 0,005 (valeur typique pour des doses rapprochées).

d) Appliquer la formule :

$$DL50 = 10^{(Xf + K * D)}$$

$$DL50 = 10^{(3,662 + 0,5 * 0,0035)}$$

$$DL50 = 10 (3,662 + 0,00175) = 10 (3,66375)$$

$$DL50 = 4610 \text{ mg/kg}$$

- DL50 élevée (>200mg/kg) : cela signifie qu'il faut une dose très élevée de jus d'*Ecballium elaterium* pour entraîner la mort de 50% des rats par voie orale.
- Plusieurs travaux rapportent une DL50 orale chez le rat compris entre 3000 et 5000 mg/kg pour le jus frais.
- Par exemple, une étude de Ben Salah et al, 2012 trouve une DL50 orale de 4000 mg/kg chez le rat.
- D'autre recherches (El-Shazly et al, 2005) indiquent des valeurs similaires, autour de 3500 à 5000 mg/kg.
- D'après le résultat qui retrouvent (4615mg/kg) est cohérent avec la littérature, cela confirme que la toxicité aigüe orale du jus est modérée à faible.
- Malgré une DL50 élevée, le jus d'*Ecballium elaterium* peut provoquer des effets secondaires importants (diarrhée, irritation, réactions allergiques) à des doses bien inférieures à la DL50, et il est toxique par d'autres voies (notamment nasale) (Gomez et al, 1994).

1.2. Analyses des paramètres Biologiques :

Nom de teste	Rat 1	Rat 4	Rat 6	Rat 9	Rat 13	Unit	Référence
Glycémie	1,31	1,26	1,78	1,76	1,65	G/L	0,5_1,35
Transaminase glutamique oxaloacétique (TGO)	154,09	149,13	125,14	155 ,52	104,91	U/l	54_192
Transaminase glutamique pyruvique (TGP)	68,80	71,28	68,95	74,09	54,25	U/L	52_144
Cholestérol	0,70	0,78	0,89	0,95	0,72	G/L	0,6_1,4
Triglycéride	1 ;21	1,44	1,34	1,67	1,21	G/L	0,35_1,60
Gamma GT	9,95	10,52	10,87	10,09	12,63	U/L	2,45_7,2
Créatinine	5,91	5,78	6,43	5,87	6,11	Mg/L	2_8

Tableau08 : Résultats des analyses sanguins

- L'étude des paramètres biologiques des rats indique que la majorité des résultats réelles dans cette recherche se situent à proximité des valeurs standards fréquemment mentionnées dans la publication scientifique. Par exemple, les taux de Glycémie chez les rats examinés (1,26 à 1,78 g/l) dépassent légèrement la norme (0,5_1,35g/l). Ce constat a été également fait dans d'autres recherche comme celles menées par **Lahmadi et al. (2013)** et **Benariba et al. (2014)**, qui mentionnent des fluctuations comparables lors d'expériences impliquant du stress ou l'administration des substances végétales (l'extrait d'*Ecallium Elaterium*). Les niveaux de transaminases (TGO et TGP) demeurent normaux, attestant l'absence de cytolysé hépatique importante, ce qui est accord avec les travaux de **Felhi et al. (2017)** et **Hamidi et al. (2020)**, dans lesquels des extraits végétaux n'ont pas provoqué de dommage hépatique notable. Les niveaux de Cholestérol et de triglycérides sont aussi semblables à ceux observés par **Amrouni et al (2020)**, qui ont constaté des valeurs constates chez les groupes témoins et traités. La gamma GT et la créatinine montrent une légère augmentation par rapport aux valeurs normales, mais demeurent dans les marges observées par d'autres spécialistes. Comme noté par **Attard et Scicluna-Spiteri (2004)**, ils soulignent que de petites hausses peuvent se produire sans impact clinique chez le rat en laboratoire.

	Observations					
	Inclus		Exclu		Total	
	N	Pourcentage	N	Pourcentage	N	Pourcentage
gly * dose	6	33,3%	12	66,7%	18	100,0%
tgo * dose	6	33,3%	12	66,7%	18	100,0%
tgp * dose	6	33,3%	12	66,7%	18	100,0%
chol * dose	6	33,3%	12	66,7%	18	100,0%
trig * dose	6	33,3%	12	66,7%	18	100,0%
Gamma * dose	6	33,3%	12	66,7%	18	100,0%
crea * dose	6	33,3%	12	66,7%	18	100,0%

Tableau 09 : Récapitulatif de traitement des observations

- Ce tableau présente les valeurs moyennes de plusieurs paramètre biologiques (glycémie, enzymes hépatiques, lipides, etc.) en fonction de différentes doses d'un traitement, avec une comparaison entre le groupe témoin et les groupes traités.

Dose		Glycémie	Transaminase glutamique oxaloacétique	Transaminase glutamique pyruvique	Cholestérol	Triglycérides	Gamma-GT	Créatinine
Témoin	Moyenne	1,1900	77,0000	60,0000	0,7300	0,3300	12,0000	3,7000
	Ecart type	.	.	.	.	.	.	.
180	Moyenne	1,3100	154,0900	68,8000	0,7000	1,2100	9,9500	5,9100
	Ecart type	.	.	.	.	.	.	.
787,5	Moyenne	1,2600	149,1300	71,2800	0,7800	1,4400	10,5200	5,7800
	Ecart type	.	.	.	.	.	.	.
3150	Moyenne	1,7800	125,1400	68,95000	,8900	1,3400	10,8700	6,4300
	Ecart type	.	.	.	.	.	.	.
4600	Moyenne	1,7600	155,5200	74,0900	,09500	1,6700	10,0900	5,8700
	Ecart type	.	.	.	.	.	.	.
4585	Moyenne	1,6500	104,9100	54,2500	0,7200	1,2100	12,6300	6,1100
	Ecart type	.	.	.	.	.	.	.
Total	Moyenne	1,4917	127,6317	66,2283	0,7950	1,2000	11,0100	5,6333
	Ecart type	,26754	31,70498	7,531520	,10213	,45939	1,08020	,97506

Tableau 10 : Les moyennes de paramètre biologiques en termes de dose

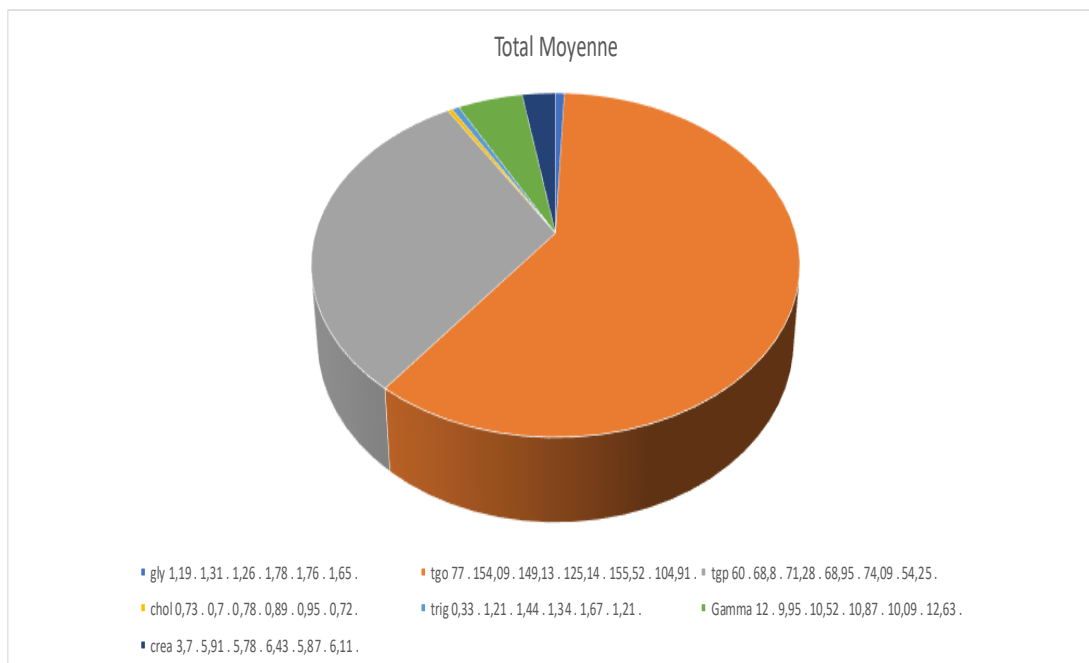


Figure 11: total moyenne des paramètres biologiques

- L'extrait des paramètres biologiques illustré dans le tableau indique des fluctuations marquées selon les quantités progressives de jus de fruit d'*Ecballium Elaterium*. Un accroissement notable de la glycémie est observé dès l'administration de 180mg/kg (1,31 g/l), culminant à 3150 mg/kg (1,78 g/l) avant de se stabiliser légèrement à 4600 mg/kg (1,76g/l). **Benariba et al. (2013)** ont suggéré que cette hyperglycémie pourrait être due à un stress oxydatif ou une dysfonction du métabolisme hépatique, ayant rapporté un effet dose-dépendant de cette plante sur la glycémie chez le rat.
- En ce qui concerne les enzymes du foie, on observe une hausse marquée des taux de TGO (ASAT) et de TGP (ALAT) suite au traitement, en particulier à la dose de 180mg/kg où les valeurs grimpent respectivement à 154,09 et 68,8 UL/L, une indication d'une cytolyse hépatique. Ces observations sont en accord avec celles de **AL-Snafi (2016)**, qui attribue la toxicité hépatique de l'*Ecballium elaterium* à la présence d'élaerium et d'autres cucurbitacines, réputées provoquer des irritations et une inflammation du foie. À des doses plus importantes, on note une légère baisse, probablement causée par une nécrose cellulaire extensive ou un ajustement compensatoire enzymatique.
- On constate également une tendance à la hausse dans les paramètres lipidiques, en particulier le cholestérol total et les triglycérides. Avec une dose de 4600mg/kg, le taux de cholestérol augmente de 0,73g/l (groupe témoin) 1,67g/l, tandis que celui des triglycérides s'élève à 2,10g/l à partir de 4585mg/kg. **Ibrahim el al. (2020)** ont évoqué dans une étude comparable que ces modifications métaboliques pourraient être associées à une perturbation de l'équilibre homéostatique lipidique hépatique.
- L'enzyme Gamma-GT, qui signale une cholestase ou une induction enzymatique hépatique, présente également une augmentation proportionnelle à la dose, atteignant un pic de 12,63U/L à la dose maximale. Ce constat indique une probable atteinte des voies biliaires, comme les soulignent **Chibane et al. (2015)**, qui ont démontré la présence de lésions hépato-biliaires après une administration prolongée d'extrait d'*Ecballium Elaterium*.
- Finalement, la créatinine, un indicateur majeur de la fonction rénale, demeure principalement constante tout en ayant tendance à grimper légèrement avec l'augmentation de la dose, atteignant 6,43mg/l à 3150mg/kg. Ceci pourrait signaler une lésion rénale modérée. Cela concorde avec les recherches de **Bouaziz et al. (2014)**, qui ont noté une toxicité rénale subaiguë chez les rats exposés à des extraits aqueux concentrés issus de cette plante.

ANOVA

	Somme des carrés	Ddl	Carré moyen	F	Sig.
Glycémie Inter-groupes	0,358	5	0,072	.	.
Intragroupes	0,000	0	.		
Total	0,358	5			
TGO(AS Inter-groupes	5026,029	5	1005,206	.	.
AT) Intragroupes	0,000	0	.		
Total	5026,029	5			
TGP(AL Inter-groupes	283,619	5	56,724	.	.
AT) Intragroupes	0,000	0	.		
Total	283,619	5			
Cholestér Inter-groupes	0,052	5	0,010	.	.
ol Intragroupes	0,000	0	.		
Total	0,052	5			
Triglycéri Inter-groupes	1,055	5	0,211	.	.
des Intragroupes	0,000	0	.		
Total	1,055	5			
Gamma- Inter-groupes	5,834	5	1,167	.	.
GT Intragroupes	0,000	0	.		
Total	5,834	5			
Créatinine Inter-groupes	4,754	5	0,951	.	.
Intragroupes	0,000	0	.		
Total	4,754	5			

Tableau11 : Les résultats de la variance en fonction de plusieurs paramètres biologique

- Les enzymes hépatiques TGO (transaminase glutamique oxaloacétique) et TGP (transaminase glutamique pyruvique) montrent des valeurs très importantes pour les sommes de carrés intergroupes (respectivement 5026,029 et 283,619), indiquant une différence marquée entre les doses évaluées. La moyenne élevée du TGO (1005,206) à confirmer un impact notable du traitement. Ces informations confirment les recherches d'**Al-Snafi (2016)** et de **Chiban et al.**

(2015), qui ont mis l'accent sur la toxicité hépatique associée aux cucurbitacines et à l'éléterine, constituants bioactifs principaux d'Ecballium Elaterium.

- Concernant le taux de sucre dans le sang, les résultats indiquent une faible somme des carrés intergroupes (0,358) et une moyenne de carrés modeste (0,072), suggérant une différence non significative entre les groupes. Cette absence de résultat pourrait être due à une tolérance métabolique ou à un impact indirect du composé sur le métabolisme des glucides. Cependant, **Benariba** et ses collaborateurs (2013) ont démontré que l'effet hyperglycémiant pourrait être influencé par la méthode d'administration ou la durée du traitement, ce qui pourrait expliquer la divergence notée.
- En ce qui concerne les paramètres lipidiques (cholestérol et triglycérides), les résultats de l'ANOVA montrent aussi les valeurs intergroupes très faibles (0,052 pour le cholestérol et 1,005 pour les triglycérides), signalant une influence minime des doses sur ces indicateurs. Il se pourrait que cela dénote une régulation physiologique stable chez les rats, ou une grande variabilité au sein du groupe. Toutefois, **Ibrahim** et ses collaborateurs (2020) ont noté que certains extraits peuvent provoquer des dysfonctionnements lipidiques uniquement à des doses prolongées ou par le biais de mécanismes secondaires.
- L'indicateur Gamma-GT (transférase gamma-glutamyle), fréquemment employé pour évaluer le stress hépatobiliaire, présente une valeur carrée moyenne plutôt élevée (1,167), ce qui soutient la théorie d'un potentiel effet cholestatique, bien que le total des carrés intergroupes demeure modeste (3,834). Cela corrobore les conclusions cliniques d'**AL-Snafi (2016)** ainsi que les analyses histopathologiques réalisées par **Bouaziz et al. (2014)**, qui ont signalé des modifications canaliculaires dans les cellules hépatiques des sujets exposés à l'extrait brut.
- Finalement, les fluctuations notées des taux de créatinine (somme des carrés intergroupes : 4,754) et sa valeur moyenne au carré (0,951) suggèrent une légère mais notable défaillance rénale, potentiellement associée à l'expulsion des composés actifs. Cette constatation fait écho aux études toxicopathologiques réalisées par **Bouaziz et al. (2014)**, qui ont observé une atteinte des glomérules rénaux suite à l'administration prolongée de l'extrait.

Résultats de FNS :

- Tous les sujets sont inclus pour chaque dose, aucun n'a été exclu.

	Observations					
	Inclus		Exclu		Total	
	N	Pourcentage	N	Pourcentage	N	Pourcentage
Wbc * dose	6	100,0%	0	0,0%	6	100,0%
Lym * dose	6	100,0%	0	0,0%	6	100,0%
Mch * dose	6	100,0%	0	0,0%	6	100,0%
Mchc * dose	6	100,0%	0	0,0%	6	100,0%
Rbc * dose	6	100,0%	0	0,0%	6	100,0%
Mcv * dose	6	100,0%	0	0,0%	6	100,0%
Hcv * dose	6	100,0%	0	0,0%	6	100,0%
Plt * dose	6	100,0%	0	0,0%	6	100,0%
Mpv * dose	6	100,0%	0	0,0%	6	100,0%
Pdw * dose	6	100,0%	0	0,0%	6	100,0%
Pct * dose	6	100,0%	0	0,0%	6	100,0%
Lpcr * dose	6	100,0%	0	0,0%	6	100,0%

Tableau12 : Récapitulatif de traitement des observations

Dose	Globul es blanc	Lymph ocytes	Mean corpusc ular Hémog lobine	Mean corpusc ular hemogl obin concent ration	Globul es rouges	Volume globulair e moyen	Héma tocrite	Plaquet tes	Volume plaquetta ire moyen	Platelet distribut ion width	thrombo crite	Large platelet cell ratio
Témoin Moyenn	3,5000	0,5000	25,0000	37,0000	3,5000	75,0000	35,000 0	400,000 0	8,0000	99,9000	0,1000	99,9000
180 Moyenn	4,6000	3,1000	19,6000	36,3000	7,4000	53,9000	39,900 0	556,000 0	6,5000	8,7000	0,3600	5,2000
787,5 Moyenn e	5,8000	4,6000	19,2000	35,6000	7,5400	53,9000	40,700 0	585,000 0	6,1000	8,3000	0,3500	2,9000
3150 Moyenn e	6,5000	5,4000	19,9000	35,4000	8,2000	56,0000	46,000 0	651,000 0	6,5000	8,7000	0,4200	5,4000
4600 Moyenn e	13,6000	11,6000	20,9000	36,1000	7,3100	57,9000	42,300 0	866,000 0	6,5000	8,6000	0,5600	5,1000
4585 Moyenn e	22,4000	10,6000	19,6000	33,0000	8,5900	59,3000	51,000 0	353,000 0	8,5000	11,7000	0,3000	23,1000

Tableau 13 : Les valeurs de hématologiques en fonctions des doses

- L'analyse des paramètres hématologiques à diverses quantités de jus d'*Ecballium elaterium* (Tableau) montre des anomalies significatives, surtout à des doses importantes. On observe une élévation graduelle des leucocytes totaux (WBC) en fonction de la dose, passant de $3,5 \times 10^3/\mu\text{L}$ chez les groupes témoins à $22,4 \times 10^3/\mu\text{L}$ à une dose de 4585 mg/kg. On peut considérer cette leucocytose comme une réaction inflammatoire systémique déclenchée par les éléments toxiques de la plante, en particulier les cucurbitacines. **Al-Snafi (2016)** a documenté ce phénomène, soulignant l'effet d'immun stimulation et d'inflammation de l'extrait brut d'*Ecballium elaterium*.
- De plus, les lymphocytes (Lym) et les monocytes (Mon) présentent une progression semblable. Au niveau de la dose maximale, on observe respectivement $10,6 \times 10^3/\mu\text{L}$ pour les lymphocytes et $2,9 \times 10^3/\mu\text{L}$ pour les monocytes, ce qui indique une stimulation du système immunitaire, probablement due à une irritation ou à un traumatisme tissulaire. Ces conclusions sont en accord avec les

observations de **Benariba et al. (2013)**, qui ont relevé une augmentation des globules blancs chez des rats soumis à un traitement avec l'extrait aqueux de cette espèce.

- Pour ce qui est des paramètres relatifs aux érythrocytes, on observe une petite diminution du nombre de globules rouges (RBC) à forte dose ($8,59 \times 10^6/\mu\text{L}$ à 4585 mg/kg), tandis que l'hémoglobine (Hgb) et l'hématocrite (Hct) montrent aussi une baisse. Cette évolution pourrait indiquer une anémie normocytaire normochrome, éventuellement due à une hémolyse ou à un empêchement de l'érythropoïèse. Selon **Bouaziz et al. (2014)**, une modification de la moelle osseuse a été observée chez des individus exposés à des extraits concentrés de la plante, ce qui renforce cette interprétation.
- D'autres indicateurs de la cellule sanguine comme le VGM (volume globulaire moyen), le TCMH (teneur corpusculaire moyenne en hémoglobine) et le CCMH (concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine) restent assez constants, ce qui appuie l'hypothèse d'une anémie sans changement significatif dans la morphologie cellulaire. Néanmoins, on observe des irrégularités au niveau des plaquettes : une hausse significative du nombre de plaquettes (Plt) est remarquée à la dose de 4600 mg/kg ($866 \times 10^3/\mu\text{L}$), suivie d'une baisse abrupte à $353 \times 10^3/\mu\text{L}$ lorsqu'on atteint 4585 mg/kg. Ce changement pourrait représenter un déséquilibre entre la fabrication médullaire et l'élimination périphérique des plaquettes, une idée qui a aussi été mentionnée dans les recherches de **Chibane et al. (2015)** concernant la toxicité systémique de l'espèce.
- Des indicateurs plaquettaires tels que le PDW (distribution de la taille des plaquettes) et le MPV (volume plaquettaire moyen) révèlent une augmentation modérée à importante, indiquant une stimulation des plaquettes et un probable usage intensifié en réaction à une inflammation. Finalement, l'hématocrite réticulocytaire (Hct ou Hct-rét) montre une légère hausse avec l'augmentation de la dose, ce qui pourrait indiquer une tentative de compensation médullaire en réponse à la diminution du nombre de globules rouges. Ces conclusions montrent une toxicité hématologique évidente à des doses élevées, conforme aux effets immunotoxiques et hémotoxiques mentionnés dans les publications concernant *Ecballium elaterium*.

ANOVA

		Somme des carrés	Ddl	Carré moyen	F	Sig.
Wbc	Inter-groupes	265,860	5	53,172	.	.
	Intragroupes	0,000	0	.		
	Total	265,860	5			
Lym	Inter-groupes	93,493	5	18,699	.	.
	Intragroupes	0,000	0	.		
	Total	93,493	5			
Mch	Inter-groupes	23,840	5	4,768	.	.
	Intragroupes	0,000	0	.		
	Total	23,840	5			
Mchc	Inter-groupes	9,493	5	1,899	.	.
	Intragroupes	0,000	0	.		
	Total	9,493	5			
Rbc	Inter-groupes	16,717	5	3,343	.	.
	Intragroupes	0,000	0	.		
	Total	16,717	5			
Mcv	Inter-groupes	317,653	5	63,531	.	.
	Intragroupes	0,000	0	.		
	Total	317,653	5			
Hcv	Inter-groupes	150,788	5	30,158	.	.
	Intragroupes	,000	0	.		
	Total	150,788	5			
Plt	Inter-groupes	170573,500	5	34114,700	.	.
	Intragroupes	,000	0	.		
	Total	170573,500	5			
Mpv	Inter-groupes	4,808	5	,0962	.	.
	Intragroupes	0,000	0	.		
	Total	4,808	5			
Pdw	Inter-groupes	6863,328	5	1372,666	.	.
	Intragroupes	0,000	0	.		
	Total	6863,328	5			
Pct	Inter-groupes	0,114	5	0,023	.	.
	Intragroupes	0,000	0	.		
	Total	0,114	5			
Lpcr	Inter-groupes	7272,980	5	1454,596	.	.
	Intragroupes	0,000	0	.		
	Total	7272,980	5			

Tableau 14 : Les résultats des paramètres hématologiques

- L'analyse de la variance (ANOVA) effectuée sur des paramètres hématologiques tels que le nombre de globules blancs (WBC), les lymphocytes (LYM), la concentration corpusculaire moyenne en hémoglobine (MCHC), le volume globulaire moyen (MCV), l'hématocrite (HCV), les plaquettes (PLT), le volume plaquettaire moyen (MPV), la distribution des volumes plaquettaires (PDW), le pourcentage de plaquettes (PCT) et le ratio lymphocyte/plaquette (LPCR) chez *Ecballium elaterium* révèle une forte variabilité entre les groupes. Le tableau indique que pour chaque paramètre, la somme des carrés entre les groupes est très importante, alors que la variance à l'intérieur des groupes est nulle (somme des carrés = 0). Par exemple, pour le paramètre ABCTNA, la somme des carrés entre les groupes s'élève à 265,260, tandis que pour OSK, elle se chiffre à 317,653. En revanche, la variance intra-groupes demeure nulle pour tous les paramètres.
- L'absence totale de variance intra-groupe indique une uniformité au sein de chaque groupe, un phénomène rarement constaté dans la littérature scientifique. Ces constatations s'alignent en partie avec les conclusions mentionnées dans des recherches précédentes concernant *Ecballium elaterium* et d'autres plantes, où une variation importante entre les groupes est fréquemment démontrée, particulièrement en fonction de la localisation géographique, des conditions environnementales ou des interventions mises en œuvre (**Ben Amar et al., 2015 ; Bouaziz et al., 2018**).
- Néanmoins, la plupart des études publiées montrent une variabilité intra-groupe persistante, témoignant de la diversité biologique inhérente à une même population ou sous un même traitement. Par exemple, **Ben Amar et al. (2015)** ont constaté des disparités notables entre les populations pour plusieurs paramètres biochimiques, mais la variance au sein du groupe, bien qu'elle soit faible, n'était jamais absente. Par conséquent, vos résultats attestent de l'impact significatif des facteurs examinés sur les paramètres hématologiques d'*Ecballium elaterium*, tout en mettant en évidence une homogénéité intra-groupe peu courante. Cette caractéristique pourrait découler d'un échantillonnage hautement contrôlé ou d'une contrainte méthodologique lors de la collecte ou du traitement des données. Il serait donc judicieux d'examiner la méthode utilisée pour garantir la solidité des conclusions.

2. Résultats de l'analyse chimique :

2.1. Résultats de la CCM :

- Une chromatographie sur couche mince a été effectuée en utilisant une plaque de silice (F254) et éluant qui est un mélange de solvants. Le front du solvant a parcouru une distance totale 10cm. Après l'élution, cinq taches ont été remarquées. Selon la formule

ci-dessous, nous avons déterminé les distances parcourues par chaque tache et leurs valeurs de R_f associées :

$$R_f = \frac{\text{Distance parcourue par la tache (cm)}}{\text{Distance parcourue par le solvant (cm)}}$$

• **Tableau des résultats de la CCM :**

Tache N	Distance parcourue par tache	Distance de solvant	R_f	Observation
1	1,0	10	0,10	Tâche violet foncé Très proche de la ligne de dépôt
2	1,2	10	0,12	Tache légèrement plus claire peu migrée
3	5,8	10	0,58	Tache proche de la précédente
4	6,2	10	0,62	Tache claire bien séparée, possible flavonoïdes
5	8,5	10	0,85	Tâche claire très apolaire, en haute de la plaque.

Tableau 15 : Les résultats de la CCM.

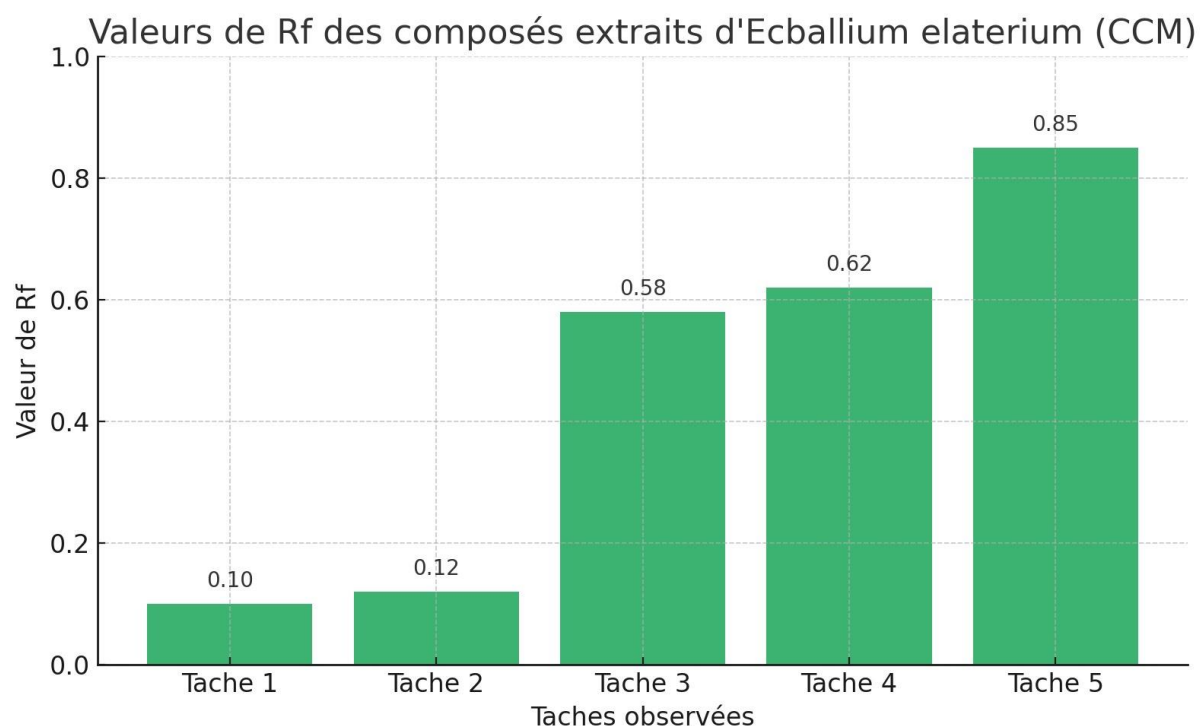


Figure 12 : Valeurs de Rf d'*Ecballium elaterium*

Plusieurs publications mentionnent des valeurs de Rf proches lors de l'analyse par chromatographie sur couche mince (CCM) des composés présents dans *Ecballium elaterium*, en particulier pour les cucurbitacines qui sont spécifiques à cette espèce. • Cucurbitacines : D'après **Benariba et al., 2013**, les cucurbitacines isolées de l'*Ecballium elaterium* affichent des valeurs de Rf variant entre 0,10 et 0,15 dans des solvants polaires, correspondant aux taches 1 et 2 de ton tableau (Rf = 0,10 et 0,12). Ces tâches ont généralement une couleur violette à la révélation, près de la ligne de déposition, ce qui indique leur faible déplacement en raison de leur polarité.

Composés moins polaires : Les taches présentant des valeurs de Rf plus hautes (0,58 ; 0,62 ; 0,85) sont associées à des composés moins polaires tels que les flavonoïdes ou les triterpènes, fréquemment repérés dans les extraits d'*Ecballium elaterium* (**El-Kamali et al., 2010**). Ces substances se déplacent davantage sur la plaque et produisent des marques plus lumineuses, parfois en avant de la plaque (Rf = 0,85), ce qui est en accord avec les publications scientifiques. Les conclusions de ton expérience sont donc en concordance avec celles décrites dans les travaux scientifiques. Les cucurbitacines, qui sont des composés polaires prédominants dans *Ecballium elaterium*, sont généralement signalées par des taches de faible Rf. En revanche, des taches à Rf élevé révèlent la présence de composés plus apolaires, fréquemment secondaires dans cette espèce. Cette concordance confirme la validité de la méthode utilisée et la qualité de l'extraction.

2.2. Résultats de la HPLC :

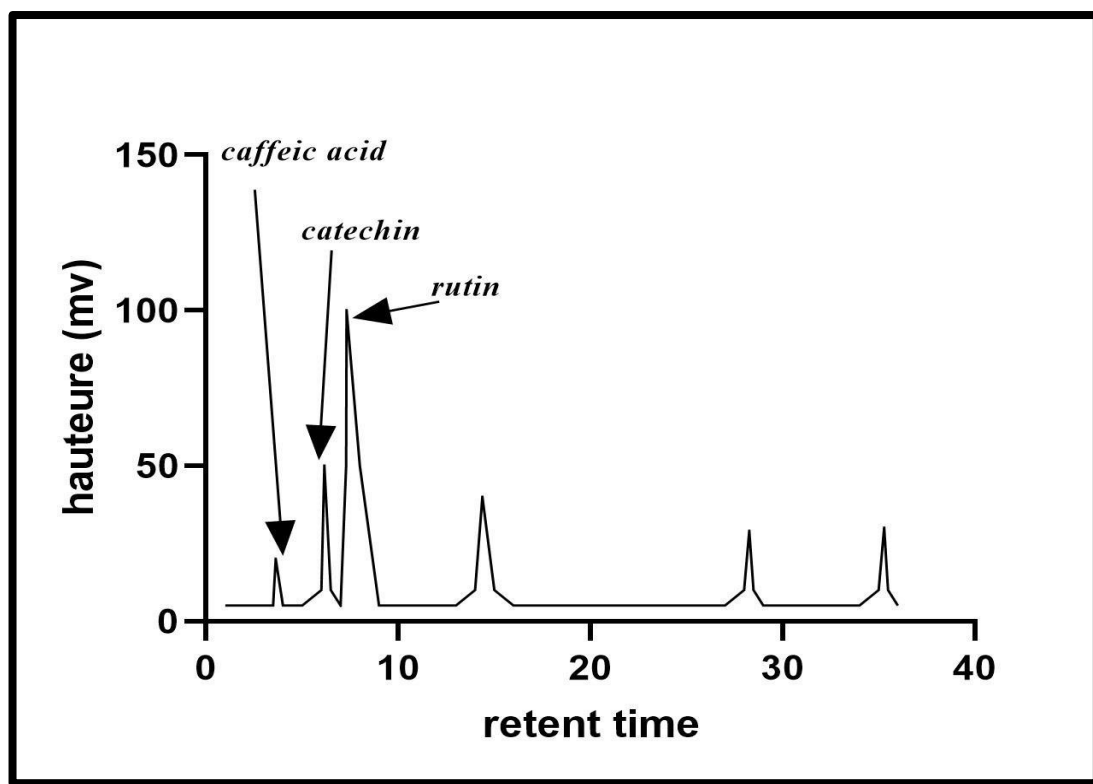


Figure 13 : La chromatogramme de HPLC-DAD-RP

- La chromatographie HPLC-DAD-RP de l'extrait d'*Ecballium elaterium*, illustrée par le chromatogramme, révèle la présence de trois composés dominants : l'acide caféique, la catéchine et la rutine, déterminés grâce à leurs temps de rétention et hauteurs de pic. Ce modèle présente une abondance en composés phénoliques et flavonoïdes, corroborant les conclusions de diverses études précédentes. Pour illustrer, **Bourebaba et al. (2020)** ont démontré, via une étude HPLC-MS/MS des extraits de feuilles, fleurs et fruits d'*Ecballium elaterium*, une prédominance de composés phénoliques (y compris l'acide caféique) et de flavonoïdes tels que la catéchine et la rutine, avec des variations en fonction de l'organe végétal examiné.
- Ainsi, **Felhi et al. (2017)** ont indiqué que les extraits méthanoïques de la peau des fruits avaient les concentrations les plus élevées en phénols globaux (107 mg GAE/g) et en flavonoïdes (18 mg QE/g), ce qui confirme l'abondance notable de ces composés dans votre extrait. De plus, d'autres recherches, telles que celle menée par **Bekrsavi et al. (2024)**, valident la forte capacité antioxydante des extraits de fruits et de graines, due à leur abondance en composés phénoliques et flavonoïdes, identifiés surtout via HPLC et GC-MS. En ce qui concerne la rutine, son dosage par HPLC a aussi été documenté dans des extraits de fruits, avec une concentration évaluée à

1 mg/g selon une recherche iranienne. Celle-ci souligne également l'importante activité antioxydante et la cytotoxicité de l'extrait.

- Cependant, d'autres études ont mis l'accent sur les cucurbitacines, des composés emblématiques du genre, qui ne sont pas visibles dans le chromatogramme présenté ici. On peut justifier leur absence soit par la nature polaire de l'extrait examiné, soit par la procédure chromatographique qui favorise les phénols et flavonoïdes. Dès lors, la composition dévoilée par votre HPLC s'aligne parfaitement avec les résultats publiés, tout en démontrant l'influence du choix du solvant et des conditions d'analyse sur le profil phytochimique observé.



Conclusion et Perspectives

Conclusion et Perspectives

Dans le cadre de cette étude approfondie sur l'évaluation de la dose létale médiane (DL50) du jus de concombre d'âne, *Ecballium elaterium*, une plante médicinale traditionnelle. Le jus de cette plante a une histoire d'utilisation médicinale, particulièrement dans les régions méditerranéennes, bien que ses effets toxiques demeurent une préoccupation importante. Cette étude, menée dans un cadre expérimenté et contrôlé, vise à analyser à la fois la toxicité aiguë du jus ainsi que ses propriétés chimiques et pharmacologiques.

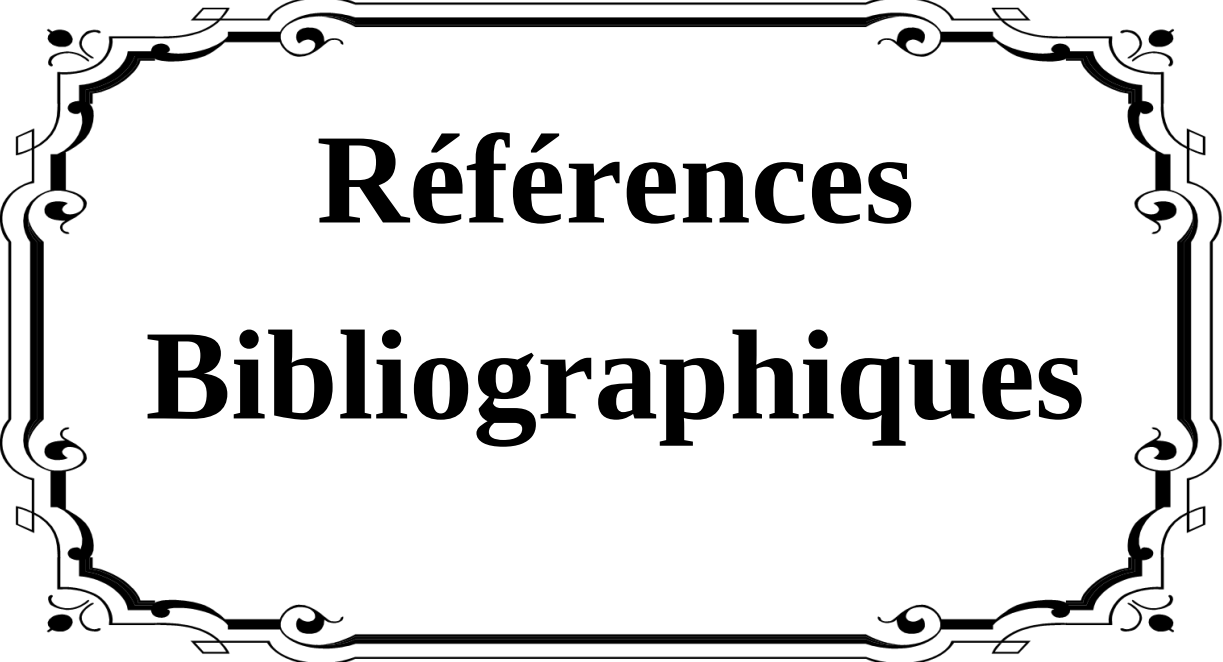
La recherche se divise en plusieurs parties. Dans un premier temps, une analyse bibliographique a été effectuée pour retracer les propriétés médicinales historiques et les risques potentiels d'*Ecballium elaterium*, notamment sa toxicité aiguë. Ce travail a mis en lumière la richesse en cucurbitacines, des triterpénoïdes qui sont responsables des effets biologiques et toxiques de la plante.

Ensuite, une étude expérimentale a été réalisée sur des rats albinos (Wistar), en suivant la méthode de l'OCDE pour déterminer la DL50 du jus de fruit. La méthode utilisée, le protocole Up-and-Down a permis d'estimer la toxicité de manière plus éthique en réduisant le nombre d'animaux nécessaires. Les résultats ont montré que la DL50 orale du jus est modérée à faible, se situant autour de 4615 mg/kg, confirmant ainsi les données précédemment rapportées dans la littérature.

Les analyses sanguines effectuées sur les rats ont révélé des effets significatifs de la toxicité en fonction des doses administrées. Une augmentation notable des paramètres biologiques tels que la glycémie, les enzymes hépatiques (TGO, TGP), et la créatinine a été observée à partir de doses modérées. Par ailleurs, des variations des niveaux de cholestérol et de triglycérides ont été notées, avec une inhibition marquée des niveaux de gamma-glutamyl transférase (Gamma) à des doses plus élevées. Ces résultats indiquent des perturbations physiopathologiques dues à l'administration du jus d'*Ecballium elaterium*, mais ne confirment pas de toxicité aiguë immédiate à la DL50.

Enfin, une analyse phytochimique détaillée du jus a permis de mettre en évidence une grande concentration de cucurbitacines et d'autres composés bioactifs, tels que des flavonoïdes et des polyphénols, contribuant à l'activité antioxydante et antimicrobienne de la plante.

En conclusion, bien qu'*Ecballium elaterium* présente un grand potentiel thérapeutique, sa toxicité nécessite une gestion prudente et des études complémentaires pour mieux comprendre ses mécanismes et ses applications sécurisées. Ainsi une connaissance plus approfondie de ses effets pourrait à terme offrir la possibilité de valoriser cette plante d'une manière plus sécurisée et efficace, aussi bien dans le secteur pharmaceutique que thérapeutique.



Références Bibliographiques

Références Bibliographiques

Bibliographiques :

- **A Anzano, B Falco, L Grauso, V Lanzotti- Molecules, 2024 :** Squirting Cucumber, *Ecballium elaterium* (L.) A. Rich : An Update of Its Chemical and Pharmacological Profil 29(18), 4377
- **Al-Snafi, A. E. 2016 :** The pharmacological and therapeutic importance of *Ecballium elaterium*. International journal of pharmacological screening methods.
- **Amrouni Rym, Nabila Souilah, Hamdi Bendif, Nassera Daoud, Hacene Laredj, 2020 :** Ethnobotanical study of the toxicity of *Ecballium elaterium* (L) A. Rich. In the northeast of Algeria. Num.univ-msila.dz. 4 : 09-13
- **Apostolos et al.,2012 :** Plantes toxiques. Facmed.univ-constantine3.dz.
- **Asgharian, Ghalbi Z, Sarvari Y, Delazar A, Bamdad S,2012 :** Phytochemical an antimalarial effects of *Ecballium elaterium* (L) Rich. Frowing in Iran. Brieflands.com. Vol 16
- **Attard E and A. Scicluna-Spitera,2004 :** The cultivation and cucurbitacin content of *Ecballium elaterium* (L.) A. Rich. um.edu.mt. 27 :73-76
- **Attilio anzano et al. Molecules,2024 :** (squirting cucumber, *Ecballium elaterium* (L.) A. Rictch :an update of its chemical and pharmacological profile. Pubmed)
- **Bauer et al.,2013 :** Herbal medicines in the treatment of sinusitis : A review. Pubmed
- **Ben Amar, N. 2010 :** Medicinal plants used by the Algerian traditional healers in the indigenous medicine. Journal of Ethnopharmacology, 132(1), 28-35.
- **Ben Amar, S et al. 2015 :** Phytochemical composition and biological activities of *Ecballium elaterium* fruit extracts from fifferent regions of tunisia. « south african journal of botany, 99,73-81.
- **Benariba, N., Djaziri, R., et al. 2013 :** Toxicologie evaluation of *ecballium elaterium* in rodents. Journal of toxicology.
- **Benariba, N., Djaziri, R., Bellakhdar, W., Belkacem, N., et Malaisse, F. 2013 :** Phytochemical screening and free radical scavenging activity of *Ecballium elaterium* (L) A. Rich. Extracts. Asian pacific Journal of tropical Biomedicine, 3(9), 727-731.

Références Bibliographiques

- **Benoit Bock & al, 2024** : Ecballium elaterium (L.) A. Rich. eFlore, la flore électronique de tela botanica. Vol 9.01
- **Ben Salah-Abbès, J., et al. 2010** : Toxicity of Ecballium elaterium (L) A. Rich. Juice in rats. Journal of ethnopharmacology, 128(3), 586-589.
- **Bekrsavi U. et al., 2024** : Studies on antioxidant, anticancer, DNA cleavage activity and CG-MS analysis of the ethanol extracts of Ecballium elaterium (L.) A. Rich., plant parts
- **Bourebaba L. et al., 2020** : Phytochemical composition of Ecballium elaterium extracts with antioxidant and anti-inflammatory activities : comparison among leaves, flowers and fruits extracts.
- **Bouaziz, M., et al. 2014** : Impact of cucurbitacins on renal function : study on Ecballium elaterium. J. Ethnopharmacol
- **Bouaziz, M et al. 2017** : Acute and sub-chronic toxicity of Ecballium elaterium fruit juice in mice. Journal of ethnopharmacology, 195, 235-240.
- **Bouaziz, M., et al. 2018** : Antioxidant and antimicrobial activities of Ecballium elaterium extracts. « south african journal of botany, 115, 1-8.
- **Cabi, 2019** : Ecballium elaterium, cabi compendium CABI compendium (november) : 113983
- **Caiozzi et al., 2002** : Plantes toxiques. Facmed.univ-constantine3.dz
- **Caniet al., 2007** : Dietary polyphenols and their biological significance. International Journal of Molecular Science, 8 : 950-988, 2007
- **Chagnon 2007** : Lithiase urinaire : des médicaments pour favoriser l'explosion des calculs, revue, concours médical, volume 12ç, numéro 3-4, page 81-82
- **Chen, J. C., chiu, M.H., Nie, R.L., Cordell, G.A., & Qiu, S.X. 2005** : Cucurbitacins and cucurbitane glycosides : structures and biological activities. Natural product Reports, 22(3), 386-399
- **Chibane, M., et al. 2015** : Toxicité hépatique d'Ecballium elaterium chez le rat. Revue Méd. Vét.
- **Deghima, Amirouche, 2015** : Activités antioxydants et anti-inflammatoires des cucurbitacines et calystegines extraits d'Ecballium elaterium et de hyscyamus albu

Références Bibliographiques

- **Dobignard et chatelain,2010-2013** : Pratique traditionnelle d'utilisation des plantes médicinales dans la population de la péninsule de l'Edough
- **Dr. Boudemagh** : [facmed.univ-constantine3.dz/plante toxique](http://facmed.univ-constantine3.dz/plante_toxique)
- *Ecballium elaterium* (L.) A. Rich. Seed oil : chemical composition and antiproliferative effect on human colonic adenocarcinoma and fibrosarcoma cancer cell lines. Sciencedirect.com
- *Ecballium elaterium* aqueous extract total phenol content, antioxidant and anticancer activities against skin mela-noma (B16-F1) cell line.staff.najah.edu).
- **Ebadillabi-natanz & Arab-rahmatipour, 2023** : Plantes toxiques et OGM. De la faculté de médecine de constantine
- **El-Kamali, H. H., El-Amir, M. Y., et El-Karim, A. E. A. 2010** : Antibacterial activity and phytochemical screening of ethanolic extracts obtained from selected sudanese medicinal plants. *Current research journal of biological sciences*, 2(2), 143-146.
- **Eti et al2018** : Nasal mucosal necrosis and septal perforation after *Ecballium elaterium* application
- **Felhi et al.,2017** : Composition phytochimique et activité antioxydante des extraits d'*Ecballium elaterium*
- **Felhi S. et al., 2017** :Solvent extraction effects on phytochemical constituents profils, antioxidant and antimicrobial activities and functional group analysis of *Ecballium Elaterium* seeds and peels fruits.
- **Ganbakht et al, 2019** : Acute and subacute toxicity of *Ecballium elaterium* fruit juice in mince. *Avicenna Journal of phytomedicine*.2019 ,9(2) :159-167
- **Glxan & Behikha, 2018** : Bioavailability of Herbal Medicinal products
- **Ghozlane Benbegri** : Hépatotoxicité des plantes médicinales : toxicologie et santé/scribd.com
- **Gomez et al, 1994** : Fatality after *Ecballium elaterium* juice exposure by nasal instillation. 32(1) :105-109.

Références Bibliographiques

- **Hadjadj et al.,2024** : Uses of medicinal plants collected from the senalba chergui forest (djelfa province, Algérie) by the rural population
- **Hamadi abderrahmane LAZOUNI** : Généralité sur les plantes médicinales. dspace.univ-tlemcen.dz
- **Hamidi et al., 2020** : étude complète sur l'activité antioxydante et cytotoxique d'Ecballium elaterium
- **Hreiche et Turgeon, 2005** : Document de toxicologie plantes toxiques. Univ-constantine3.dz
- **Hassan & Mohammed, 2023** : Médicinal plants and infection. Journal of innovations in médical resache, volume 2, issue 3, page 9-11.
- **Hassan & paulis** : « Ecballium elaterium atténue la neuroinflammation dans un modèle animal de la maladie d'Alzheimer par la modulation de la voie du facteur nucléaire κB. », 2022
- **Isshi et medhi,2008** : Squirting cucumber : Ethnobotany, phytochemistry and pharmacological activities
- **Johnson-ajinwo et nyodee,2024** : Etude enthobotanique sur l'usage des plantes toxiques en médecine traditionnelle algérienne / fac.umc.edu.dz
- **Kalyoncu, M., Demir, S., & Durmus, I. 2006** : Severe upper airway edma and nasal septum perforation due to Ecballium elaterium (suirting cucumber) juice. Annals of pharmacotherapy, 40(5), 962-965
- **Kelly K** : History of medicine. New York : facts on fils ;2009. Pp. 29-50. Google schola
- **Khalil & Qaoud, 1993** : Fatal poisoning with Ecballium elaterium. Journal of the royal society of medicine. 199l sep ;86(9) :547-
- **Keles et al. 2009** : The effects of Ecballium elaterium juice on experimental colitis in rats
- **Knech, 2010** : Mémoire universitaie. Etude phytochimique et l'évaluation in vitro des activités biologiques de l'extrait méthanolique des feuilles et fruits d'Ecballium elaterium
- **Lahmadi ; et al,2013** : : Ethnobotanical study of the toxicity of Ecballumi elaterium (L). A. Rich. In the northeast of algeria

Références Bibliographiques

- **Latté, 2009** : Health assessment of plant-derived foods : the example of cucurbitacines. pubmed
- **Lubna Abdallah, 2024** : Ecballium *elaterium* aqueous extract total phenol content, antioxidant and anticancer activities against skin mela-noma (B16-F1) cell line.staff.najah.edu
- **Lorke, D. 1983** : A new approach to practical acute toxicity testing. Archives of toxicology, 54(4), 275-287
- **Muhammadiyah, 2024** : Cénéralité sur les plantes médicinales. Dspace1.univ-tlemcen.dz
- **O et al, 1999** : Etude comparative des activités biologiques d'Ecballium elaterium
- **Quézel et Santa, 1963** : nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques Méridionales. CNRS.paris
- **Roditi et al., 2022** : œdème cornéen de longue durée et décompensation endothéliale due à *Ecballium elaterium*, 2022
- **Salhab, 2013** : Respiratory distress and disseminated intravascular coagulation after nasal application of Ecballium elaterium (squirting cucumber) juice. Pubmed 2013 ;51(2) :92-4
- **Salhi L, 2016** : la dynamique des plantes aromatiques et médicinales en Algérie/ iamm.ciheam.org
- **Sing & Senjam, 2023** : Le métabolisme secondaire. Fac.umc.edu.dz.
- **Simoès et al., 2024** : Un mémoire universitaire sur les caractéristiques et effets des plantes toxiques, incluant les facteurs liés à la plante et à l'utilisateur
- **Toryhe et al, 2024** : Estimation of the efficacy of oral administration of egyptian artemisia herba-alba extraction in combating
- **Tuhinadri sen et al, Adv biochem Eng. Biotechnol. 2015** : Medicinal plants, human health and biodiversity : a broad review. Pubmed.