



Université Mohamed Khider de Biskra
Faculté des sciences exactes et des sciences de la nature et de la vie
Département des sciences de la nature et de la vie
Filière : Sciences biologiques

Référence / 2024

MÉMOIRE DE MASTER

Spécialité : Biochimie Appliquée

Présenté et soutenu par :
Achour Djohaina et Abibsi Khawla

Le: mardi 25 juin 2024

***Synthèse: Etude bibliographique de l'activité
antioxydante, antidiabétique et anticancéreuse de
Citrullus colocynthis***

Jury :

Titre	Derradji Yacine	MAA	Université	Encadreur
Titre	Hammia Hadjra	MAA	Université	Président
Titre	Boucif Asma	MCB	Université	Examineur

Année universitaire : 2023 - 2024

Remerciements

Au nom d'Allah, le Clément, le Miséricordieux

En premier lieu, nous tenons à remercier ﷻ qui nous à aider et nous a donné le courage, la santé et la patience pour pouvoir réaliser ce travail.

*Nous exprimons nos profonds remerciements à notre promoteur, **Dr. DERRADJI Yacine**, pour l'aide compétent qu'il nous apporté, pour sa patience, son encouragement pour structurer ce travail et pour améliorer la qualité de notre mémoire, nous le remercions vivement.*

Enfin, nous remercions également tous ceux qui nous ont soutenus, encouragés et rendus service au cours de la réalisation de ce mémoire et nous remercions l'ensemble de la personne administrative et est étudiants du département de biochimie.

Tous ceux qui non ont aidé de près ou de loin.

Dédicace

"وَقُلْ أَعْمَلُوا فَسَيَرَى اللَّهُ عَمَلَكُمْ وَرَسُولُهُ وَالْمُؤْمِنُونَ"

Nous exprimons d'abord nos profonds remerciements à mon الله qui nous a donné le courage et la volonté pour achever ce travail.

Merci à moi-même pour avoir persévéré et travaillé dur jusqu'à ce que je réussisse.

Merci à moi

À ma mère, puis ma mère, puis ma mère

Pas seulement parce que tu m'as abrité dans ton ventre chaud pendant neuf mois, mais parce que tu as été une grande mère depuis que tu m'as donné naissance jusqu'à ce moment au point que je ressens que tu es trop pour moi.

Merci ma chéri

À celui qui m'a appris à affronter les épreuves de la vie mon père

*A mes chers frères **Ghazali, Yaqoub, Farouk, Elyas**, à ma chère sœur **Fahima**, et à l'épouse de mon frère*

Merci pour l'encouragement, le soutien financier et moral

À mes petits-enfants. Aux petites mains qui frappent à ma porte visitant pour apporter de la joie et de la vie à mes jours. Je dédie cette mémoire, à vous mes petits-enfants.

Siraj, Miral, Bassem et Nazim Mohamed El Sghir

*Un dédicace spéciale à mon amie fidèle qui n'a jamais cessé de me soutenir, d'aider et de me soutenir même dans les moments les plus sombres **Djohaina Achour, Safaa***

*Et à mes amies d'enfance et d'études **Safaa, Wissam, Malak, Aicha, Hind, Afaf** et à mes tantes, mes oncles, et aux filles de mes tantes: **Mariouma, Chaima, Romaiassa, Wissam, Yousra, Aya***

Khawla.

Dédicace

*Je remercie **الله** d'avoir donné à l'homme le pouvoir de raisonner et d'exploiter et d'expliquer les vérités de l'univers.*

À moi-même, merci, merci pour ta patience, merci pour ta force, merci pour ta créativité.

*Je dédie ce travail à mes chers parents, à **ma mère et mon père**, pour leur patience, leur amour, leur soutien et leur encouragement tout au long de ma vie.*

*Un remerciement spécial à mon frère **Mostapha** pour son encouragement et son soutien en temps de besoin.*

*À mes chers frères et sœurs **Souade, Khawla, kamilia, Mohammed, El Arabie, Abdeljalil, Ahmed, Ibrahim et à Aïda, Mariam, Inesse, Manale, Romaisa.***

*Et à mes tantes **Mebrka et Nadia**, merci pour votre encouragement.*

*Et à mes sœurs que ma mère n'a pas enfantées, mes amies d'étude **Khawla Abibsi, Afaf, Hind, Yousra** celles qui m'ont apporté leur aide sans relâche dans les moments difficiles.*

Djohaina.

Sommaire

Liste des tableaux	I
Liste des figures	II
Liste des abréviations	III
Introduction	1

Première Partie: Synthèse bibliographique

Chapitre 1. Présentation de *Citrullus colocynthis*

1.1. Noms vernaculaires.....	2
1.2. Classification du <i>Citrullus colocynthis</i>	2
1.3. Description morphologique	3
1.4. Répartition géographique.....	3
1.5. Utilisation traditionnelle.....	4
1.6. Toxicité de <i>Citrullus Colocynthis</i>	5
1.7. Composition chimique	5
1.7.1. Les métabolites primaires.....	5
1.7.2. Les métabolites secondaires	6

Chapitre 2. Certaines maladies traitées par la plante

2.1. Stress oxydant	8
2.1.1. Définition du stress oxydant.....	8
2.1.2. Radicaux libres	8
2.1.3. Types des radicaux libres	8
2.1.4. Cibles des radicaux libres.....	8
2.1.5. Antioxydants.....	9
2.1.5.1. Systèmes antioxydants enzymatiques	9
2.1.5.2 Systèmes antioxydants non enzymatiques.....	9
2.1.6. Relation entre le stress oxydant et d'autres maladies	9
2.2. Diabète.....	9
2.2.1. Définition du diabète.....	9

2.2.2. Principaux types du diabète.....	10
2.2.3. Médicaments du diabète de type 2.....	10
2.2.4. Effets indésirables des médicaments	11
2.3. Cancer	11
2.3.1. Définition du cancer.....	11
2.3.3. Causes du cancer.....	12
2.3.4. Traitement.....	12
2.3.4.1. Traitements locaux	12
2.3.4.2. Traitements systémiques	12

Deuxième partie: Synthèse sur les travaux choisis

Chaire 3. La méthodologie dans les travaux choisis

3.1. Matériel biologique	13
3.1.1. Echantillonnage de la plante.....	13
3.1.2. Animaux utilisés	13
3.2. Méthodes	13
3.2.1. Obtention des extraits.....	13
3.2.2. Etude de l'activité antioxydant	14
3.2.2.1. Test de réduction du DPPH	14
3.2.2.2. Inhibition de la xanthine oxydase	14
3.2.3. Etude de l'activité antidiabétique	15
3.2.3.1. Etudes sur les animaux diabétiques.....	15
a. Test oral de tolérance au glucose	16
b. Test de l'effet antihyperglycémiant	16
3.2.3.2. Test sur le pancréas	16
3.2.3.3. Test sur les adipocytes	16
3.2.3.4. Tests <i>in vitro</i>	17
a. Glycation de l'hémoglobine	17
b. Inhibition de l' α -amylase	17
3.2.3.5. Test au niveau clinique.....	18
3.2.4. Etude de l'activité anticancéreuse.....	18
3.2.4.1. Tests de la viabilité cellulaire	18

3.2.4.2. Test de l'expression des gènes en relation avec le développement du cancer.....	18
--	----

Capitre 4. Les résultats et discussion des travaux choisis

4.1. Activité antioxydant.....	20
4.2. Activité anti diabétiques	21
4.2.1. Etudes <i>in vivo</i> chez les animaux	21
4.2.2. Etudes sur le pancréas et les cellules	24
4.2.3. Etudes <i>in vitro</i>	25
4.2.4. Etudes ou niveau clinique.....	26
4.3. Activité anticancéreuse	27
Conclusion et perspectives	30
Références	31
Résumé.....	42

Liste des tableaux

Tableau 1. Composition en métabolites secondaires des différentes parties de la coloquinte	6
Tableau 2. Les caractéristique du canecer.....	11
Tableau 3. Les doses utilisées sur l'induction du diabète selon la substance et l'animal.....	15

Liste des figures

Figure 1. Les différentes parties du <i>citrullus colocynthis</i>	3
Figure 2. Répartition géographique.	4

Liste des abréviations

3T3-L1: preadipocyte mouse embryonic fibroblast
A-431 : Lignée cellulaire de carcinome épidermoïde humain
A549 : Lignée cellulaire de carcinome pulmonaire humain
ACSL5 : Acyl-CoA Synthetase Long Chain Family Member 5
ADN : Acide désoxyribonucléique
AGS : Lignée cellulaire de cancer gastrique humain
ALP : Alkaline phosphatase
ALX : Alloxan
ARN : Acide ribonucléique
ASAT : Aspartate transaminase
Bcl-2 : B-cell lymphoma 2
Bcl-XL : B-cell lymphoma-extra large
BJ-1 : Lignée cellulaire de fibroblastes humains normaux
Caco-2 : Lignée cellulaire de cancer intestinal humain
Cd : Cadmium
Cdk : Cyclin-dependent kinase
Cr : Chrome
Cu : Cuivre
DMEM : Dulbecco Modified Eagle Medium
DMSO : Diméthylsulfoxyde
DPPH : 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle
ELOVL2 : Elongation of very long chain fatty acids 2
ERO : Espèce réactive de l'oxygène
FASN : Fatty acid synthase
FBS : Fetal Bovine Serum
Fe : Fer
FRAP : Ferric Reducing Antioxidant Power
GLUT4 : Glucose transporter type 4
H2O2 : Peroxyde d'hydrogène

HA : Hemagglutinin

HbA1c : Hémoglobine glyquée

HCT-116 : Lignée cellulaire de cancer colorectal humain

HDL : High-density lipoprotein

HepG2 : Lignée cellulaire de carcinome hépatocellulaire humain

HMGCS1 : 3-Hydroxy-3-Methylglutaryl-CoA Synthase 1

HT-29 : Lignée cellulaire de cancer colorectal humain

IC50 : La concentration inhibitrice médiane

J774A : Lignée cellulaire de macrophages murins

LAT : Alanine aminotransférase

LDL : low-density lipoproteins

MCF-7 : Lignée cellulaire de cancer du sein humain

MDA-MB-231 : Lignée cellulaire de cancer du sein humain métastatique

Mg : Magnésium

MIAPaCa-2 : Lignée cellulaire de cancer du pancréas humain

Mn : Manganèse

MTT : bromure de 3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényltétrazolium

Na : Sodium

NO• : Monoxyde d'azote

O2•- : Radical superoxyde

OH• : Radical hydroxyle

ONOOH : Peroxynitrite

PAL : phosphatase alcaline

Pb : Plomb

PBMC : Cellules mononucléées du sang périphérique

PBS : Tampon phosphate salin

PCR : Polymerase Chain Reaction

pH : potentiel hydrogène

ROS : Reactive Oxygen Species

SGOT : Serum Glutamic-Oxaloacetic Transaminase

SGPT : Serum Glutamic Pyruvate Transaminase

SiHa : Lignée cellulaire de carcinome cervical humain

STZ : Streptozotocin

WST-1: 4-[3-(4-iodophényl)-2-(4-nitro-phényl)-2H-5-tétrazolio]-1,3-benzènesulfonate

XO : Xanthine oxydase

Y-79 : Lignée cellulaire de rétinoblastome humain

Introduction

Introduction

Depuis des lustres, les plantes sont utilisées à des fins médicinales pour traiter divers troubles et améliorer la santé et le bien-être. De nos jours, la consommation de drogues synthétiques a augmenté, ce qui entraîne des effets secondaires et nuit gravement à la santé de la population. Cependant, la prise de conscience de la santé et l'augmentation des connaissances sur les effets secondaires des médicaments synthétiques tendent à accroître l'intérêt pour les médecines traditionnelles extraites des plantes. Les propriétés médicinales de ces dernières sont dues aux composés naturels qu'elles contiennent. Toutefois, plusieurs plantes médicinales sont thérapeutiques à une dose et toxiques à une autre (Bhasin *et al.*, 2020).

Parmi les plantes médicinales connues pour leurs propriétés curatives on trouve *Citrullus colocynthis*, une plante précieuse communément appelé coloquinte, appartenant à la famille des cucurbitacées. C'est une plante médicinale très commune dans les régions désertiques du monde, avec un goût amer et une toxicité à forte dose. De nombreux chercheurs s'intéressent à cette plante en raison de son efficacité, dans la médecine traditionnelle, comme traitement de diverses affections telles que le diabète, la constipation, le cancer, les douleurs articulaires (Rahimi *et al.*, 2012; Heydari *et al.*, 2019).

L'objectif de notre étude est de déterminer si la plante de *Citrullus colosynthis* possède des propriétés antioxydants, antidiabétiques et anticancéreuses en s'appuyant sur une analyse bibliographique approfondie de la littérature scientifique choisi. Cette étude est composée de deux parties :

La première partie est composée de deux chapitres, le premier contient des généralités sur *Citrullus colocynthis* et le deuxième sur certaines maladies traitées par cette plante.

La deuxième partie est une analyse de travaux scientifiques où sont résumés, discutés et comparés, les méthodes utilisées et les résultats obtenus par ces derniers.

Première Partie

Synthèse bibliographique

Chapitre 1
Présentation de *Citrullus*
colocynthis

1. Présentation de *Citrullus colocynthis*

Citrullus colocynthis (L.) Shrad est un fruit appartenant à la famille des Cucurbitacées est composée d'environ 130 genres et 800 espèces (Ozuna et León-Galván, 2017). Cette famille est connue pour sa grande diversité génétique et sa grande adaptation aux régions tropicales, subtropicales et arides (Giwa *et al.*, 2010). De nombreux membres de la famille des cucurbitacées sont connues par leurs effets bénéfiques en tant qu'agents diététiques et thérapeutiques (Mandour YM *et al.*, 2023).

1.1. Noms vernaculaires

Arabe : Handal حنظل, Handhal , Hadag حدج , Hantal, Hadjja.

Berber : Taberka, Tefersite, Tadjellet.

Anglais : Colocynth, bitter apple, bitter gourd.

Français : Coloquinte, Chicotin (Batanouny *et al.*, 2005).

1.2. Classification du *Citrullus colocynthis*

Règne : Végétale

Sous règne: Plantes vasculaires

Super division : Spermaphytes

Division : Angiospermes

Classe : Dicotylédones

Sous : Classe dialypétales

Ordre : Violales

Famille: Cucurbitacées

Genre : *Citrullus*

Espèce : *Colocynthis*

Nom binomial: *Citrullus colocynthis* (L.) Shrad, 1838 (Sarri *et al.*, 2016).

1.3. Description morphologique

C'est une plante herbacée rampante, annuelle ou vivace, avec des racines vivaces et des tiges anguleuses, coriaces, rugueuses et ressemblantes à des vignes qui s'étendent sur le sol (Lloyd et Cincinnati, 1898). Ils produisent des petites fleurs jaune verdâtre à sexes séparé, pédonculées, solidaires aux axiles des feuilles. Les feuilles sont larges de 5 à 10 cm de longueur, écopées en 3 à 7 lobes. Chaque plante contient 15 à 30 fruits globulaires de diamètre 5- 7,5 cm, lisse, vert avec des rayures jaunes, devenant jaune à maturité, rempli d'une pulpe sèche, spongieuse et très amère, renfermant des nombreux petites graines, d'environ 6 mm, brunâtres (Pravin *et al.*, 2013).



Figure 1. Les différentes parties du *Citrullus colocynthis* (li *et al.*, 2022)

(A) Graines (B) racines (C) plante (D) feuilles (E) fleur et (F) fruit

1.4. Répartition géographique

Citrullus colocynthis est une plante qui pousse naturellement dans les zones arides et sablonneuse, tolérant à la saison sèche, fanatique de l'humidité, sensibles à la glace (Bhasin *et al.*, 2020). Elle occupe la vaste superficie qui s'étend de la côte ouest de l'Afrique du Nord

(Sénégal, Maroc et îles du Cap-Vert), vers l'est en passant par le Sahara, l'Égypte, l'Arabie Saoudite jusqu'en Inde, ainsi que la région méditerranéenne. Et également été trouvée en Europe dans les pays situés au sud comme les îles de l'archipel grec et l'Espagne (Lloyd et Cincinnati, 1898).



Figure 2. Répartition géographique (Cheng *et al.*, 2023).

1.5. Utilisation traditionnelle

C. colocynthis a été largement utilisée en médecine traditionnelle depuis l'Antiquité (Lloyd et Cincinnati, 1898). Les graines, les racines, les feuilles, les pulpes de la plante ont été utilisées pour le traitement d'un certain nombre de maladies telles que le diabète, la constipation, les douleurs articulaires, le cancer, la lèpre, l'asthme, la bronchite, la jaunisse, l'aménorrhée, les rhumatismes, les troubles urogénitaux, la leucémie, l'ictère, la fièvre, l'ascite, les désordres biliaires et les hémorroïdes (Pravin *et al.*, 2013; Uma et Sekar 2014).

Nous avons mené une enquête pour connaître l'utilisation traditionnelle du *C. colocynthis* dans notre région et des informations ont été recueillies auprès de 70 personnes différentes. Où 20 personnes ont déclaré qu'elle était utilisée pour traiter le diabète, 26 pour les douleurs articulaires, 10 pour traiter les hémorroïdes, 5 pour traiter la constipation, 5 pour traiter le cancer et 10 autres choses, y compris la jaunisse, l'abaissement de la tension artérielle, l'expulsion des vers anaux (anthelminthique), le traitement des fissures dans les pieds ...etc.

1.6. Toxicité de *Citrullus Colocynthis*

Citrullus colocynthis est un irritant et un purgatif puissant, provoquant des évacuations aqueuses abondantes. Même à une dose modérée, il peut provoquer une inflammation de la muqueuse intestinale, des vomissements, des coliques graves, et des selles sanglantes. Il n'est jamais utilisé seul, sauf à une dose minime (Batanouny *et al.*, 2005; Rachide, 2013).

Goldfain *et al.* (1989) ont signalée une colite toxique aiguë après que trois patients aient consommé de coloquinte après l'avoir mélangé avec du lait à des fins rituelles au Maroc. Les lésions pathologiques impliquent principalement la diarrhée dysentérique, des érosions superficielles et des exsudats inflammatoires de la muqueuse du côlon sigmoïde et descendant. En plus ils suggèrent que 0,6 à 1 g de l'extrait de coloquinte peut produire une diarrhée sanglante et 2 à 4 g pourraient être mortels.

Les feuilles et les fruits sont particulièrement toxiques pour les moutons, la dose de 0.25 à 100 g/kg provoque la mort des moutons en 4 à 5 jours de traitement avec difficulté de respiration consécutive à une hémorragie pulmonaire (Elawad *et al.*, 1984). Alors que l'utilisation quotidienne de 0,25 g/kg pendant 42 jours n'a pas été fatale pour les moutons et a provoqué une légère diarrhée, une entérite catarrhale, une altération graisseuse hépatocellulaire centrolobulaire et une dégénérescence des cellules tubulaires rénales (Adam *et al.*, 2001).

1.7. Composition chimique

1.7.1. Les métabolites primaires

Les protéines sont essentiellement trouvées dans les graines de la plante avec 2,1%. Des acides aminés dominants dans la plante sont les suivant : acide glutamique (dans les graines), arginine (dans la pulpe) et acide aspartique (dans la croûte) (Abudayeh *et al.*, 2016).

La plante contient principalement des vitamines telles que la vitamine C (acide ascorbique 30,12 mg) et la vitamine B (thiamine 0,26 mg et riboflavine 0,61 mg) dans les fruits, ainsi que la vitamine E (α -tocophérol de 8,04 à 80 mg/kg et γ -tocophérol de 83,14 à 619,37 mg/kg) et la vitamine A (β -carotène 0,05 à 0,23 mg/kg) dans les graines (Sultan A *et al.*, 2010; Sadou *et al.*, 2007).

Les minéraux présents dans la plante entières comprennent du Mg, du Na, du Fe, du Cd, du Pb, du Mn, du Cu et du Cr, avec des niveaux de 33.35, 78.34, 3.88, 0.77, 0.42, 0.069, 5.22 et 3.72

ppm respectivement (Sultan A *et al.*, 2010). Les graines contiennent 4,9% d'azote libre, ainsi que 322 mg/100g de potassium, 119 mg/100g de phosphore et 3,3 mg/100g de fer (Uma et Sekar 2014).

La présence des huiles dans les graines de coloquinte est de 26,6% (Sawaya *et al.*, 1986). Les acides gras principaux sont l'acide palmitique (15,12 à 17,29 %), l'acide stéarique (7,65 à 9,04 %), l'acide oléique (10,77 % à 18,57 %) et l'acide linoléique (56,21 à 64,188 %) (Sadou *et al.*, 2007).

1.7.2. Les métabolites secondaires

La coloquinte renferme des cucurbitacines classés en triterpènes tétracycliques, on peut les trouver libres ou avec un sucre. Ce sucre peut être attaché directement au noyau stéroïdien ou/et à la chaîne aliphatique (Harborne *et al.*, 1993). Ces cucurbitacines sont les principaux constituants de cette espèce, responsables du goût amer et des propriétés purgatives (Lloyd et Cincinnati, 1898), telles que la colocynthine de glycosides $C_{56}H_{34}O_{23}$, sont présentes en grande quantité dans la pulpe (0,22%), et dans les graines (0,18%), les tiges (0,17%) et les feuilles (0,15%) (Darwish *et al.*, 1974). Elles contiennent aussi des flavonoïdes, saponines, alcaloïdes, glycosides, tanins et phénols (sultan *et al.*, 2010). La présence de ces composés varie selon les parties (racines, tiges, pulpes, graines et feuilles).

Tableau 1. Composition en métabolites secondaires des différentes parties de la coloquinte (Rachid, 2013)

Métabolites	Partie	Composés	Références
Flavonoïdes	Fruits	isovitexine, iso-orientine 3'-methyl ether iso-orientine	(Maatooq <i>et al.</i> , 1997)
	Partie aérienne	8-C-p-hydroxybenzoyl-iso vitexine, 6-C-p-hydroxylvitexine 8-C-p-hydroxybenzoyl-iso-vitexine4'-O glucoside	
Acides phénoliques	Fruits	d'acide férulique, d'acide vanillique, d'acide p-coumérique, d'acide gallique, d'acide p-hydroxybenzoïque et d'acide chlorogénique	(hussain <i>et al.</i> , 2013)

glycosides	Fruits	2-O-β-D-glucopyranosyl-cucurbitacine I, 2-O-β-D-glucopyranosyl-cucurbitacine E, 2-O-β-D-glucopyranosyl-cucurbitacine L 2-O-β-D-glucopyranosyl-(22-27)hexane cucurbitacine I	(Delazar <i>et al.</i> , 2006)
		trois flavone glycosides : isosaponarine, isovitexine et isoorientine 3'-O- méthyle éther;	
		deux nouveaux glycosides triterpéniques cucurbitacines : colocynthosides A et B	
	pulpe	α-élaterine-2-D-glycopyranoside	(El Khadem et Abdel Rahman, 1963)
Alcaloïdes	Fruits	- dérivés de la pyridine : C ₁₀ H ₁₅ NO ₃ et C ₂₀ H ₃₂ NO - le dérivé de la pyridine ou de la quinoline :C ₁₆ H ₂₄ NO ₇	(Darwish <i>et al.</i> , 1973)
Saponines	Fruits	2-O-B-D glucopyranosyl cucurbitacine I, J, K et L	(Seger <i>et al.</i> , 2005)

Chapitre 2

Certaines maladies traitées par la plante

2. Certaines maladies traitées par la plante

2.1 Stress oxydant

Les cellules et les tissus de notre corps sont vulnérables à une multitude d'agressions, les irradiations, les températures extrêmes, l'exposition aux acides, aux toxines. La majorité de ces attaques aboutissent à une manifestation courante connue sous le nom de stress oxydant (Fettah, 2019).

2.1.1. Définition du stress oxydant

Le stress oxydant se définit par une rupture de l'équilibre entre la production d'espèces réactives de l'oxygène (ERO), et les capacités antioxydants des cellules. Il y a des quantités raisonnables d'espèces réactives à l'oxygène dans la cellule, leur concentration est contrôlée par l'équilibre entre leur production et leur élimination par les systèmes antioxydant (Migdal et Serres, 2011).

2.1.2. Radicaux libres

Un radical libre est un atome ou une molécule chimique qui renferme un électron non apparié. Ce composé est extrêmement instable peuvent céder un électron à d'autres molécules ou d'en accepter un, ce qui les rend oxydants ou réducteurs (Walker *et al.*, 1982; Lobo *et al.*, 2010).

2.1.3. Types des radicaux libres

Au sein de la multitude de radicaux libres pouvant se former dans les cellules, un groupe restreint se distingue par son rôle crucial en physiologie : les radicaux primaires tels l'anion superoxyde $O_2^{\bullet-}$ et le radical hydroxyle OH^{\bullet} , ou de l'azote tel le monoxyde d'azote NO^{\bullet} . Les autres radicaux libres, appelés radicaux secondaires comme l'oxygène singulet 1O_2 , le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) ou le nitroperoxyde ($ONOOH$), résultent de l'interaction de ces radicaux primaires avec les composants biochimiques de la cellule (Favier, 2003).

2.1.4. Cibles des radicaux libres

Parmi les molécules cibles ont trouve :

Les protéines les plus sensibles à l'action des radicaux libres. Les lipides, principalement leurs acides gras polyinsaturés, et les phospholipides membranaires des lipoprotéines sont la cible privilégiée de l'attaque par le radical hydroxyle et autre. De même, les acides aminés qui composent les protéines sont vulnérables à l'action des radicaux hydroxyles. En ce qui concerne

l'ADN, le radical hydroxyle interagit avec les bases en s'additionnant sur les doubles liaisons (Favier, 2003; Gardès-Albert *et al.*, 2003).

2.1.5. Antioxydants

Les antioxydants désignent tous les composés qui, lorsqu'ils sont présents à des concentrations faibles par rapport à un substrat susceptible d'être oxydé, retardent ou inhibent de manière significative l'oxydation de ce substrat. Les composés non enzymatiques et enzymatiques sont inclus dans cette définition (Sies, 1997).

2.1.5.1 Systèmes antioxydants enzymatiques

Le superoxyde dismutase, la glutathion peroxydase et la catalase (Valko *et al.*, 2007). sont considérés comme la première ligne de défense de notre organisme contre les ROS (Garait, 2006; Valko *et al.*, 2007).

2.1.5.2 Systèmes antioxydants non enzymatiques

À l'inverse des enzymes antioxydants, la majorité de ces éléments ne sont pas fabriqués par l'organisme et doivent être apportés par l'alimentation. Dans cette catégorie de substances antioxydants, nous trouvons des éléments tels que l'ubiquinone, le cytochrome c (Garait, 2006). L'acide ascorbique (vitamine C), le α -tocophérol (vitamine E), le glutathion (GSH), les caroténoïdes, les flavonoïdes et d'autres (Garait, 2006; Valko *et al.*, 2007).

2.1.6. Relation entre le stress oxydant et d'autres maladies

Le stress oxydant sera la cause initiale de plusieurs maladies : cancer, diabète, syndrome de détresse respiratoire aigu, œdème pulmonaire, vieillissement accéléré. la relation entre le stress oxydant et le cancer s'avèrent très étroites, les radicaux libres peuvent provoquer des modifications chimiques dans l'ADN ainsi endommagé, augmentant le risque de mutation, ce qui peut entraîner l'apparition du cancer (Favier, 2003; Phaniendra *et al.*, 2015).

2.2. Diabète

2.2.1 Définition du diabète

Le diabète est une catégorie de troubles métaboliques qui se caractérise par une concentration élevée de sucre dans le sang (hyperglycémie chronique). Les causes de cette

hyperglycémie peuvent être des problèmes de sécrétion d'insuline, de l'action de l'insuline ou des deux. Il est également défini comme un état de glycémie à jeun dépasse 1,26g/l (7mmol/l) à deux reprises ou une glycémie supérieure à 2g/l (11,1mmol/l) à n'importe quel moment de la journée (Orban et Ichai, 2011; Mosca *et al.*, 2013; Gavin *et al.*, 1997).

2.2.2. Principaux types du diabète

- **Diabète de type 1:** ou insulino-dépendant est causé par une réponse auto-immune où le système immunitaire de l'organisme attaque et détruit les cellules bêta du pancréas (Altman *et al.*, 2012).
- **Diabète de type 2 :** appelé diabète non insulino-dépendant, Il se caractérise par une hyperglycémie due à une déficience de sécrétion d'insuline et/ou insulino-résistance (Frison, 2019).
- **Diabète gestationnel :** Il se définit comme tout diabète et à la particularité de se manifester durant la grossesse (Bouchghoul, 2021).

2.2.3. Médicaments du diabète de type 2

Il existe plusieurs classes des médicaments utilisés pour traiter le diabète de type 2. Chaque classe agit d'une manière différente pour abaisser la glycémie: les insulinosécrétagogues, les inhibiteurs alpha-glucosidases, les incretinomimétiques et insulinosensibilisateurs (Berdi *et al.*, 2020).

Les sulfamides hypoglycémisants sont parmi les médicaments antidiabétiques oraux les plus anciens et les plus couramment utilisés comme le glibenclamide et les glinides. Ils agissent en stimulant l'insulinosécrétion en agissant directement sur les cellules β pancréatiques (Berdi *et al.*, 2020; Scheen *et al.*, 2007).

La metformine est un médicament antidiabétique oral de la classe insulinosensibilisateurs. Les effets hypoglycémisants de la metformine sont multiples, mais son principal mode d'action se produit dans le foie. Son impact est obtenu par divers mécanismes, notamment l'inhibition de la gluconéogenèse et de la glycogénolyse, entraînant une réduction de la production hépatique de glucose (l'effet principal). De plus, la metformine améliore la sensibilité périphérique à l'insuline, facilitant ainsi l'absorption glucose (Courtois, 2017; Scheen et Paquot, 2005).

2.2.4. Effets indésirables des médicaments

Les médicaments antidiabétiques, bien qu'efficaces dans le traitement du diabète de type 2, peuvent entraîner certains effets indésirables. La metformine est principalement associée à des problèmes gastro-intestinaux tels que la diarrhée. Les sulfamides hypoglycémiantes peuvent entraîner une augmentation importante du poids avec un effet secondaire plus grave, et les glinides sont connus pour provoquer des effets secondaires tels que des arthralgies, des céphalées et des vomissements. Quant au glibenclamide, l'hypoglycémie est l'effet indésirable le plus fréquent, accompagné également de nausées, de vomissements, de constipation et de douleurs abdominales (Haute Autorité de Santé, 2014).

2.3. Cancer

2.3.1. Définition du cancer

Le cancer est une maladie où les cellules se multiplient de manière anormale dans un tissu de l'organisme. Ces cellules responsables du cancer ont développé certaines caractéristiques qui leur permettent de se diviser sans limite, en évitant les mécanismes habituels de différenciation et de régulation de sa prolifération. Pendant la progression de la maladie, il est possible que certaines cellules se déplacent de leur lieu de production et forment des métastases (Hejmadi, 2010).

Tableau 2. Les caractéristiques du cancer (Hejmadi, 2010).

Caractéristiques	Explication
Immortalité	Réplication illimitée et division cellulaire continue
Produire des signaux	Produire des signaux d'activation (facteurs de croissance issus des agents tumoraux)
Insensibilité aux signaux d'arrêt	
Résistance à la mort cellulaire (apoptose)	
Angiogenèse	Induction de la croissance de nouveaux vaisseaux sanguins
Métastase	Propagation vers d'autres sites

2.3.3. Causes du cancer

Le cancer est une maladie complexe aux origines multiples. Parmi les causes les plus fréquentes, on trouve : le tabagisme responsable de la majorité des cas de cancer du poumon. La consommation excessive d'alcool augmente également le risque de plusieurs types de cancer. En outre, la pollution de l'air, de l'eau et du sol peut également contribuer au développement de la maladie. De plus, l'exposition aux radiations telles que les rayons ultraviolets du soleil peut endommager l'ADN. Les infections virales et bactériennes peuvent également augmenter le risque de cancer (Stewart et Kleihues, 2005; Blackadar, 2016).

2.3.4. Traitement

Le traitement du cancer est multimodal et comporte un ou plusieurs traitements anticancéreux peuvent détruire les cellules cancéreuses. Habituellement, leur but est d'atteindre une guérison de la maladie, c'est-à-dire une diminution de la tumeur tumorale. Et, si possible, sa disparition clinique. Il existe deux formes du traitement, traitements locaux et traitements systémiques (Bouchard et Ayoub, 2005).

2.3.4.1. Traitements locaux

La résection chirurgicale est le traitement privilégié si une petite masse tumorale est localisée dans une certaine partie d'un organe et qu'il n'y a pas de métastases distantes (Bouchard et Ayoub, 2005). Le traitement par radiothérapie utilise des rayons X et d'autres radiations de haute énergie afin de détruire localement une tumeur. Il est parfois utilisé avant la chirurgie, afin de diminuer le volume de la tumeur, ou après, afin d'empêcher le renouvellement des cellules cancéreuses au même endroit (Bouchard et Ayoub, 2005).

2.3.4.2. Traitements systémiques

Le traitement local du cancer ne permet pas toujours de supprimer totalement les cellules tumorales. Effectivement, de microscopiques amas de cellules tumoral, connus sous le nom de micrométastases, peuvent persister même après cette intervention locale. Ainsi, la chimiothérapie devient le traitement adéquat. Deux autres formes de traitement systémique existent: l'hormonothérapie et l'immunothérapie (Bouchard et Ayoub, 2005).

**Deuxième Partie:
Synthèse sur les travaux
scientifiques choisis**

Chapitre 3

La méthodologie suivie dans les travaux choisis

3. La méthodologie suivie dans les travaux choisis

Pour l'étude des activités antioxydant, antidiabétique et anticancéreuse de *Citrullus colocynthis* nous avons téléchargé 65 articles en utilisant plusieurs bases de données telles que PubMed, Scopus, Nature et des moteurs de recherche comme Google scholar, Semantic Scholar. 30 articles ont été éliminés à cause des difficultés dans l'exploitation de leurs résultats, 35 ont été sélectionnés et analysés. Le matériel et les méthodes utilisés dans ces articles sont résumés ci-dessous, les résultats sont discutés dans la partie résultats et discussion.

3.1. Matériel biologique

3.1.1. Echantillonnage de la plante

La plante a été collectée ou achetée sur le marché dans différentes régions : Algérie, Iran, Irak, Maroc, Inde, Pakistan, Emirats arabes unis, Egypte, Soudan, Jordanie. La plante collectée fraîche a été séchée dans une pièce sombre en laboratoire ou à l'ombre et conservée pour une utilisation ultérieure dans l'expérience.

3.1.2. Animaux utilisés

Les animaux utilisés sont généralement des rats adultes mâles ou femelles (100- 300g), des chiens (moyenne de poids 14.6 kg) et des lapins (1.2 à 1.8 kg). Ils ont été maintenus dans des conditions de vie standardisées, notamment une température contrôlée, une humidité spécifique, un cycle obscurité/lumière de 12 h et de la nourriture et de l'eau en accès libre. Toutes les expériences ont été approuvées par un comité d'éthique animale.

3.2. Méthodes

3.2.1. Obtention des extraits

Les différentes parties de *Citrullus colocynthis* (graines, fruits, racines, pulpes, écorces ou feuilles) ont été utilisées pour la préparation des extraits. La partie souhaitée de la plante séchée est réduite en poudre est soumise à une extraction par un ou différents solvants (éthanol, eau, méthanol, chloroforme, hexane, acétone, Le dichlorométhane, acétate d'éthyle et butanol) ou extraite successivement avec des solvants à polarité croissante, par macération ou l'aide d'un instrument approprié tel que le Soxhlet ou le clevenger (pour les huiles volatiles).

3.2.2. Etude de l'activité antioxydant

3.2.2.1. Test de réduction du DPPH

De nombreuses méthodes sont utilisées pour l'évaluation de l'activité antioxydant dans les travaux de recherche, nous avons choisi de se concentrer sur les résultats du test de réduction du DPPH pour faciliter la comparaison des résultats.

Le DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl) est un radical libre stable de couleur violé foncée qui absorbe à 517 nm. En présence des substances antioxydantes qui lui transfère un électron ou un proton, le radical DPPH est réduit et change de couleur en jaune. Les absorbances mesurées par spectrophotométrie à 517nm servent à calculer le pourcentage d'inhibition du radical DPPH, qui est proportionnel au pouvoir antiradicalaire de l'échantillon (Blois, 1958).

Différentes concentrations des extraits sont mélangées avec une solution de DPPH (40mM) et incubées pendant 30 min à l'obscurité. L'absorbance est ensuite mesurée à 517 nm et le pourcentage de piégeage du radical DPPH est calculé selon l'équation suivante :

Pourcentage d'inhibition du DPPH = ((Absorbance du contrôle - Absorbance de l'échantillon) / Absorbance du contrôle) x 100.

Les valeurs de l'IC50 ont été calculées par l'analyse de la régression en se basant sur la courbe concentration de l'extrait en fonction (*f*) du pourcentage d'inhibition.

3.2.2.2. Inhibition de la xanthine oxydase

La xanthine oxydase (XO) est une enzyme source potentielle de production de radicaux libres superoxydes (O₂•-) et des peroxydes d'hydrogène (H₂O₂) (Montezano *et al.*, 2015). L'inhibition de cette enzyme indique la présence d'un pouvoir antioxydant.

L'extrait à tester (1,0 mL) est ajouté 2 mL de tampon phosphate (pH 7,5) contenant la xanthine oxydase (0,045 unités/mL) et la xanthine (100 µM). La solution résultante est incubée pendant 15 minutes à 25°C. La réaction enzymatique a été arrêtée avec 1ml HCl (1M) et l'absorbance du mélange réactionnel est mesuré à 295 nm contre une solution à blanc préparée de la même manière sans ajout de solution enzymatique. Différentes concentrations d'échantillons ont été analysées, puis l'IC50 est calculée par analyse de la régression.

3.2.3. Etude de l'activité antidiabétique

3.2.3.1. Etudes sur les animaux diabétiques

Les études que nous avons consultées ont utilisés l'alloxane (ALX) ou la Streptozotocine (STZ) pour induire le diabète chez les animaux. Ces deux substances chimiques sont toxiques, elles s'accumulent préférentiellement dans les cellules bêta du pancréas, responsables de la production d'insuline. Elles déclenchent, respectivement par génération de ROS ou alkylation d'ADN, un processus destructeur qui conduit à la mort des cellules bêta et une diminution de la production d'insuline et l'apparition d'un diabète de type 1. La dose de ces agents nécessaires pour inciter le diabète dépend de l'espèce animale, le parcours d'administration et le statut nutritionnel (Tableau 01) (S. Lenze, 2008; Etuk, 2010).

La provocation du diabète se fait par l'injection intra-péritonéale de la streptozotocine ou l'alloxane. La confirmation du développement de la maladie ce fait après une 24 à 72 h par une glycémie de 175-375 mg/dl.

Tableau 3. Les doses utilisées sur l'induction du diabète selon la substance et l'animal.

Animal	Substance	Dose (mg/kg)	Référence
Rats	Alloxane	150	(Gurudeeban et Ramanathan 2010)
Rats	Streptozotocine	30-50	(Kalva <i>et al.</i> , 2018)
Rats	Alloxane	120	(Agarwal <i>et al.</i> , 2012)
Rats	Streptozotocine	55	(Jayaraman <i>et al.</i> , 2009)
Rats	Alloxane	150	(Dallak <i>et al.</i> , 2009)
Rats	Alloxane	120	(Oryan <i>et al.</i> , 2014)
Rats	Streptozotocine	55	(Rachid <i>et al.</i> , 2015)
Chiens	Alloxane	80	(Khoshvaghti et Hamidi 2012)
Lapins	Alloxane	150	(Abdel Hassan <i>et al.</i> , 2000)
Rats	Streptozotocine	65	(Lahfa <i>et al.</i> , 2015)

a. Test oral de tolérance au glucose

La tolérance au glucose après une prise par voie orale est testée chez les animaux diabétiques ou normaux. Ce dernier cas est souvent appelée induction physiologique du diabète sucré car le taux de glucose dans le sang de l'animal est augmenté de manière transitoire sans causer de dommages au le pancréas (Etuk, 2010).

Dans cette procédure, les animaux mis à jeun pendant la nuit, reçoivent une charge orale de glucose (2 à 2,5 g/kg de poids corporel) 30 minutes après l'administration des extraits. Le taux de glycémie est évalué par un glucomètre trente minutes avant l'administration (-30 min) et immédiatement après l'administration (0 minute), puis à des intervalles allant jusqu'à 4 h.

b. Test de l'effet antihyperglycémiant

Les animaux diabétiques ont reçu des doses différentes des extraits de la plante pendant 24h à 60 jours, puis les paramètres suivants ont été mesurés dans le sérum: glycémie à jeun, hémoglobine glyquée, cholestérol total, LDL, HDL, triglycérides, enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, PAL), urée et la créatinine et taux de l'insuline.

3.2.3.2. Test sur le pancréas

Le pancréas des rats a été isolé et perfusé avec un tampon bicarbonate Krebs-Ringer (pH d'environ 7,4 à 37,5 °C) contenant albumine bovine du sérum pour préserver la structure de l'organe et 8,3 mM de glucose pour stimuler légèrement la sécrétion d'insuline. L'insuline sortant après perfusion avec les différents extraits des graines de *Citrullus colocynthis* pendant 20 min est dosé par radio-immunologie.

3.2.3.3. Test sur les adipocytes

Les adipocytes de souris (3T3-L1) différenciées (présence de gouttelettes lipidiques) ont été cultivées dans un milieu de culture DMEM/FBS. Un gène codant pour un transporteur de glucose, modifié pour faciliter sa détection par les anticorps (HA-GLUT4), est inséré dans un vecteur rétroviral pour infectés les adipocytes. Les cellules ont été privées de nourriture pendant 2 heures puis incubées dans des plaques à 96 puits pendant 40 minutes à 37°C avec ou sans insuline en l'absence ou en présence des divers extraits à la concentration de 4, 20 ou 100 µg/ml.

Par la suite, la quantité d'HA-GLUT4 à la surface cellulaire a été mesurée par immunofluorescence indirecte qualitative à l'aide d'un anticorps anti-HA.

3.2.3.4. Tests *in vitro*

Les modèles *in-vitro* de diabète sont utilisés dans des études afin de comprendre les processus moléculaires impliqués dans la maladie et de trouver de nouvelles cibles thérapeutiques (Reed et Scribner, 1999).

a. Glycation de l'hémoglobine

L'HbA1c est une molécule d'hémoglobine qui a subi à des conditions hyperglycémiques, une réaction de glycation. Cette réaction non enzymatique consiste en la fixation du glucose avec le résidu de valine situé à l'extrémité N-terminale des chaînes β de la globine (Sepulchre *et al.*, 2014).

Une solution d'hémoglobine humaine est pré-incubée avec différentes doses de l'extrait de *Citrullus colocynthis* (0,1, 0,3, 0,5 et 1 g/dl) à 37°C pendant 1 heure. Après la pré-incubation, différentes concentrations de glucose (5, 10, 20 et 40 mM) sont ajoutées afin de fournir des conditions hyperglycémiques. Le mélange est ensuite passé sur une colonne chromatographie d'échange d'ions pour séparer l'hémoglobine glyquée du non glyquée. La glycation de l'hémoglobine est mesurée par utilisation d'un spectrophotomètre à une longueur d'onde de 415 nm pour mesurer la fraction éluée de la colonne. Le taux de HbA1c est calculé selon la formule suivante :

$$\%HbA1c = 100 \times HbA1c / \text{hémoglobine totale.}$$

b. Inhibition de l' α -amylase

Le broyat de l'intestin moyen des larves de l'insecte *Chilo suppressalis* est utilisé comme la source pour l'enzyme α -amylase. 20 μ l de différentes concentrations de l'extrait protéique de graines de *Citrullus colocynthis* (0, 0,1, 0,5, 1, 1,5 et 2 mg/ml) ont été incubés avec 50 μ l de PBS (0,02 M, pH 7,1), 20 μ l d'amidon 1% pendant 5 minutes. Ensuite, 10 μ l du broyat de l'intestin ont été ajoutés pendant de 30 min à 30°C. L'activité amylase restante a ensuite été déterminée après séparation électrophorétique par émersion du gel dans un tampon qui contient l'amidon (1%)

comme substrat, l'iode et l'iodure de potassium (1.3% et 3%) comme révélateurs. Des bandes blanches indiquent l'activité de l'enzyme.

3.2.3.5. Test au niveau clinique

Des patients consentante atteint de diabète de type II avec un intervalle de glycémie à jeun de 140 à 200 mg/dL ont été choisis. Ces derniers ont reçu, selon les travaux, des gélules de fruit de *C. colocynthis* pendant deux mois ou un bain de pieds quotidien à 2 g de poudre du fruit séché de la plante dans 1 litre d'eau pendant 10 jours. La glycémie à jeun, l'hémoglobine glyquée, le cholestérol total, le LDL, le HDL, les triglycérides, les enzymes hépatiques (ASAT, ALAT, PAL), l'urée et la créatinine, en plus du taux de l'insuline sérique ont été mesurés au début et à la fin de l'étude.

3.2.4. Etude de l'activité anticancéreuse

3.2.4.1. Tests de la viabilité cellulaire

Les tests MTT et WST-1 sont deux versions d'un essai colorimétrique courant utilisé pour évaluer la prolifération cellulaire et la viabilité cellulaire. Ils fonctionnent en mesurant l'activité des déshydrogénases mitochondriales dans les cellules vivantes. Ces enzymes convertissent un réactif tétrazolium (MTT ou WST-1) en un composé coloré, le formazan, dont la quantité reflète le nombre de cellules métaboliquement actives. La quantité de ce dernier est généralement mesurée par spectrophotométrie à un intervalle de longueur d'onde de 500 à 600 nm.

Dans le test MTT développé par Mosmann (1983), le réactif MTT (3-(4,5-diméthylthiazol-2-yl)-2,5-diphényl-2H-tétrazolium bromure) est utilisé. Ce composé hydrophobe est convertie par les cellules vivantes en formazan insolubles, nécessitant une solubilisation dans un solvant organique (souvent le DMSO). A la différence du MTT, le WST-1 développé par Ishiyama *et al.* (1993) utilise le (2-(4-iodophényl)-3-(4-nitrophényl)-5-(2,4-difluorophényl)-2H-tétrazolium monosodique), composé hydrophile convertie en formazan soluble, il n'y a donc pas d'étape de solubilisation ultérieure dans un solvant organique.

3.2.4.2. Test de l'expression des gènes en relation avec le développement du cancer

L'expression de différents gènes en relation avec le développement du cancer est mesuré par PCR en temps réel basée sur la méthode de PCR conventionnelle, en combinant les étapes de

transcription inverse et de réaction en chaîne par polymérase avec la surveillance en temps réel du processus d'amplification (Valasek *et al.*, 2005). Cette dernière est réalisée grâce à la présence de sondes fluorescentes qui émettent, une fois incorporé dans la réaction, un signal fluorescent qui est mesuré par le thermocycleur. L'intensité de ce signal est directement proportionnelle à la quantité d'ARN cible présente dans l'échantillon. Cela permet une quantification précise d'acides nucléiques spécifiques dans un mélange complexe même si la quantité initiale de matériau est à une très faible concentration (Fraga *et al.*, 2008).

Les gènes dont l'expression a été mesurée :

- BAX peut directement activer les caspases effectrices dans l'apoptose (Lalier *et al.*, 2007).
- Caspases 3 est une protéine effectrice dans l'apoptose (dégradation des protéines et de l'ADN) (Fievez *et al.*, 2005).
- Bcl-2 et Bcl-XL peuvent se lier aux protéines pro-apoptotiques telles que Bax et Bak et les neutraliser (Youle *et al.*, 2008).
- p53 est l'archétype du gène suppresseur de tumeurs permet la suppression des tumeurs grâce l'arrêt du cycle cellulaire et l'induction d'apoptose (Lassus, 1998).
- Ki67 est un marqueur de prolifération précieux pour le diagnostic et l'évaluation du cancer (El Benna *et al.*, 2015).
- p21 et p27 empêche la progression du cycle cellulaire par l'inhibition des protéines kinases dépendantes des cyclines (Cdk) (Pommier et Kohn, 2003).
- Gènes spécifiques aux cancer du sein : ACSL5 joue un rôle essentiel dans le métabolisme des lipides en produisant des acides gras à longue chaîne pour la lipogenèse et la β -oxydation (Luo *et al.*, 2023). HMGCS1, code pour une enzyme appelée hydroxy-méthylglutaryl-CoA synthase 1. Cette enzyme joue un rôle dans la synthèse du cholestérol (Hirschey *et al.*, 2011). ELOVL2 est une enzyme qui joue un rôle crucial des élancement des acides gras polyinsaturés (Jakobsson *et al.*, 2006). FASN, code pour l'enzyme synthase des acides gras (Raab et Lefebvre, 2022).

Chapitre 4

Les résultats et discussion des travaux choisis

4. Les résultats et discussion des travaux choisis

4.1. Activité antioxydant

Le *Citrullus colocynthis* attire de plus en plus l'attention pour ses propriétés antioxydants prometteuses. De nombreux tests courants sont utilisés pour évaluer cette activité dans la littérature scientifique (piégeage des radicaux hydroxyles, inhibition de la peroxydation lipidique, piégeage de l'oxyde nitrique, piégeage des radicaux superoxydes, réduction du fer ferrique (FRAP), piégeage du peroxyde d'hydrogène, réduction du radical DPPH. Dans notre étude, nous avons choisi d'exploiter les résultats du test de DPPH afin de faciliter la comparaison des résultats.

Différentes parties de *C. colocynthis* ont été utilisées pour l'étude de ses propriétés antioxydants (fruits, grains, feuilles). Nous avons observé, en comparant les résultats obtenus par les différents travaux, une grande différence allant de 10 à 200 fois dans les concentrations permettant d'inhiber le DPPH. (Fetni et Bertella, 2021) ont obtenu avec l'extrait éthanolique des fruits une IC50 de 6.31 µg/ml, une valeur similaire avec le même extrait a été obtenue par Hussain *et al.* (2013) (8.15 µg/ml) en plus de l'extrait hexanique (7.14 µg/ml). L'extrait méthanolique (polarité proche de celle de l'éthanol) n'a donné une inhibition optimale (88%) qu'avec 2500 µg/ml dans le travail de Kumar *et al.* (2008).

L'extrait éthanolique des grains a donné une IC50 de 4560 µg/ml dans le travail de Bourhia *et al.* (2020), alors que les extraits aqueux, méthanolique et celui obtenu par l'acétate d'éthyle ont donné des valeurs dix fois plus faibles dans le travail de Benariba *et al.* (2013), 500, 580 et 350 µg/ml respectivement. Une grande différence est observée aussi pour les extraits des feuilles dans le travail de Nessa et Khan (2014), l'extrait chloroformique et méthanolique ont donné des IC50 respectifs de 2760 et 1310 µg/ml, alors Hussain *et al.* (2013) ont obtenu des IC50 très faibles pour l'extrait éthanolique en plus de l'hexanique (5,97 et 16.7 µg/ml, respectivement). Les raisons expliquant cette fulgurante différence résident essentiellement dans la façon d'exprimer les résultats dans chaque travail, certains utilisent la concentration finale (réactionnelle) et d'autres la concentration initiale sans l'indiquer avec clarté rendant la comparaison difficile. D'autres facteurs peuvent aussi contribuer à cette différence, notamment la partie de la plante utilisée, le solvant d'extraction, ainsi que la variété de la plante. Malgré ces

différences observés, les différentes parties de la plante semblent contenir des principes actifs à pouvoir antioxydant.

L'inhibition *in vitro* d'une des enzymes endogènes génératrice des radicaux libres, la xanthine oxydase, a été étudiée par Nessa et Khan (2014). L'extrait méthanolique et chloroformique ont donné une inhibition avec des IC50 respectifs de 570 et 1800 µg/ml, alors que l'extrait hexanique n'était pas actif. Cela indique que les composés à moyenne polarité sont les plus actifs contre cette enzyme. Ces derniers peuvent donc participer à réduire le stress oxydant dans l'organisme.

4.2. Activité anti diabétiques

Différents chercheurs ont réalisé des études scientifiques sur l'activité antidiabétique de *Citrullus colocynthis*. Ces travaux ont été réalisés sur les cellules, les animaux et l'homme par des études cliniques, tous ces travaux ont montré un effet bénéfique de la plante.

4.2.1. Etudes *in vivo* chez les animaux

Le modèle animal consiste en la provocation du diabète chez les chiens, les lapins ou les rats par l'injection intra-péritonéale de la streptozotocine (STZ) ou l'alloxane avec les doses 30 à 65 et 80 à 150 mg/kg, respectivement. La confirmation du développement de la maladie se fait après une 24 à 72 h par une glycémie de 175-375 mg/dl.

Dans le travail de Gurudeeban et Ramanathan (2010), le traitement des rats rendus diabétiques par l'alloxane avec l'extrait aqueux des feuilles de la plante, en utilisant les doses 250 et 500 mg/kg pendant 60 jours, a réduit de manière significative la glycémie de 380 mg/dl à 126 et 105 mg/dl, respectivement. Ce qui la rapproche de la valeur des rats non diabétiques (85 mg/dl), alors que le contrôle positif glybenclamide (0.25mg/Kg) a donné une valeur de 165 mg/dl. L'effet bénéfique s'observe aussi sur les enzymes et l'hémoglobine glyquée du broyat hépatique où il y a eu une réduction de l'activité de la glucose-6 phosphatase, de la fructose 1,6-bisphosphatase et du taux de l'hémoglobine glyquée et une augmentation de l'hexokinase par rapport aux rats témoins diabétiques. Les valeurs sont proches de celles des rats non malades.

Les extraits des racines étudiés par Kalva *et al.* (2018) ont enregistré dans le test de tolérance du glucose une réduction dose dépendante de la glycémie chez les rats diabétiques par

la streptozotocine. La prise du glucose (2g/kg) 30 minutes après le traitement par l'extrait aqueux ou éthanolique des racines avec trois doses (100, 200, 300 mg/kg) a induit une augmentation de la glycémie de 80 à 140 mg/dl, alors qu'elle atteint 270 mg/dl chez les rats non traité. Le traitement avec les mêmes doses des deux extraits pendant 10 jours avec accès libre à la nourriture a réduit de manière significative la glycémie (130 mg/dl) par rapport au groupe témoin non traité (305 mg/dl). L'étude histopathologiques chez les rats diabétiques non traité a montré des lésions au niveau du foie et du pancréas, le traitement avec les deux extraits a partiellement restauré la structure tissulaire normale de ces deux organes. Cette restauration c'est manifestée par une restauration du niveau normal de l'insuline sérique et une augmentation du glycogène hépatique à la moitié de la valeur du groupe normal alors qu'elle est quatre fois inférieure chez le groupe témoin diabétique non traité.

Les résultats de Agarwal *et al.* (2012) confirment l'efficacité des racines contre le diabète. L'administration orale, chez les rats diabétique par l'alloxane, de 200 mg/kg de l'extrait aqueux, éthanolique et chloroformique pendant une semaine a réduit la glycémie de 58, 36 et 34 % respectivement. De même, une diminution de cholestérolémie et de triglycéridémie et une normalisation des taux élevés de créatinine, de l'urée, des enzymes hépatiques (SGOT, SGPT, ALP) et de la bilirubine ont été enregistrés.

En plus des feuilles et des racines, les fruits de la plante ont aussi montré une activité antidiabétique. Certains travaux ont étudié la pulpe des fruits et d'autres les grains de ces derniers. Quant à la pulpe, les résultats de Jayaraman *et al.* (2009) montrent un effet hypoglycémiant significatif de l'extrait obtenu par l'éther de pétrole chez les rats diabétiques par STZ. La prise orale de deux doses 300 et 500 mg/kg de l'extrait pendant 14 jours a permis d'obtenir un taux de sucre dans le sang de 180 et 160 mg/dl, respectivement, ce qui représente moins que la moitié de celle des rats diabétiques non traités (398 mg/dl). Ces derniers ont présenté une diminution des taux d'hémoglobine totale et une augmentation de l'hémoglobine glyquée (10 g/dl et 12 %, respectivement) par rapport aux rats normaux (15 g/dl et 7%, respectivement). L'administration de l'extrait a rétabli les taux d'hémoglobine totale et d'hémoglobine glyquée. L'extrait éthanoïque a lui aussi montré une efficacité dans le travail de Dallak *et al.* (2009), la pris des rats diabétiques par l'alloxane d'une seule dose de 300 mg/kg de l'extrait par voie orale a permis une diminution de la glycémie de 31% après 3 heures par rapport

aux rats diabétique non traités. De plus, les niveaux d'insuline ont augmenté de 4 à 17,4 $\mu\text{U/L}$, ce qui est proche de celui des rats normaux (19 $\mu\text{U/L}$), tandis qu'il reste à 4 $\mu\text{U/L}$ chez les rats non traités. Cela démontre la capacité de l'extrait à augmenter la sécrétion de l'insuline par les cellules β -Langerhans.

Les graines des fruits ont montré aussi un effet bénéfique. (Oryan *et al.*, 2014) ont rapporté que l'administration de 300 mg/kg d'extrait éthanolique de graine de *C. colocynthis* pendant 12 jours chez les rats diabétiques par l'alloxane, induit une diminution de la glycémie jusqu'au plage normale de 100 mg/dl, tandis qu'elle reste 500 mg/dl chez les rats diabétiques non traités. L'étude histologique montre que l'alloxane à provoqué des modifications nécrotiques graves des îlots pancréatiques. Le pancréas des rats diabétiques traités par *C. colocynthis* présente une augmentation de la taille des îlots pancréatiques et du nombre des cellules bêta. Le foie de ces animaux présentait une structure cellulaire presque normale par rapport aux rats diabétiques non traités qui montraient des signes de lésions hépatiques, avec désorganisation des cellules, suggérant un effet protecteur de l'extrait. Le même extrait a montré dans le travail de Rachid *et al.* (2015) un effet hypoglycémique chez les rats normaux. Une réduction dose dépendante de la glycémie atteignant 49 % est obtenue après l'injection intra-péritonéale des doses 20 à 200 mg/kg. L'injection intra-péritonéale d'une dose de 20 mg/kg une fois par semaine pendant trois semaines chez les rats diabétiques induit une diminution de la glycémie de 40,74 % par rapport aux rats non traités. Dans une autre étude menée sur des chiens, Khoshvaghti et Hamidi (2012) ont montré que l'administration orale quotidienne de 100 mg/kg de poudre des graines pendant 8 jours a diminué la concentration de glucose sérique de 50% chez les chiens diabétiques par l'alloxane par rapport aux témoins non traités. Cette diminution est due au fait que le taux de l'insuline des rats diabétiques traités sont similaires à ceux des chiens normaux avec une valeur de 6 IU/l, par rapport aux chiens diabétiques non traités (3 IU/l).

Les études de la composition chimique des différents parties de la plante ont montré sa richesse en glycosides, flavonoïdes, saponines, alcaloïdes, acides gras et huiles essentielles (Uma et Sekar, 2014; Sultan A *et al.*, 2010). Certaines études ont attribué l'effet hypoglycémiant de la plante à la présence de saponines, de glycoside et d'alcaloïdes.

Abdel Hassan *et al.* (2000) ont étudié l'effet hypoglycémiant potentiel de l'extraits aqueux de l'écorce de *C. colocynthis* et ses fractions glycosidiques, alcaloïdique et saponiniques chez

des lapins normaux. L'administration de l'extrait aqueux (300 mg/kg), les fractions glycosidique ou saponinique (50 mg/kg) a provoqué une diminution significative de la glycémie chez les lapins normaux après 6 heures de 132 mg/100ml à 99, 89, 84 mg/100ml, respectivement, alors que la même dose de la fraction alcaloïdes n'a pas donné des résultats significatifs. La fraction saponinique a montré en plus un potentiel anti-hyperglycémiant sur des lapins diabétique par l'alloxane. L'administration par voie orale des doses 10, 15 et 20 mg/kg de cette fraction a produit une diminution dose-dépendante de la glycémie qui atteint 37% pour la dose de 20 mg/kg après 24 heures par rapport au groupe diabétique non traité.

Des résultats similaires ont été obtenus pour l'extraits aqueux (2500 mg/Kg) et glycosidiques (20mg/Kg) dans le travail de Lahfa *et al.* (2015) sur les rats diabétiques par streptozotocine. Une diminution significative de la glycémie a été observée avec les deux extraits après quatre heures de leur administration intrapéritonéale (57,65 et 39,96%, respectivement). L'extrait alcaloïdes (60mg/Kg) lui aussi a montré une réduction de 49,59% dans ce travail. L'administration chronique de ces trois extraits en plus de l'extrait saponinique pendant neuf semaines avec les doses journalières respectives de 2500, 20, 60 et 20 mg/kg a provoqué une diminution significative de la glycémie à partir de la troisième semaine de traitement.

Dans une étude récente, les cucurbitacine glycosides extraites de la plante ont a montré un effet bénéfique. L'injection intra péritonéale de 20 mg/kg de ce principe actif pendant 10 jours a enregistré une diminution significative de la glycémie qui atteint 2.24 g/l chez les rats diabétiques par rapport aux groupes témoins diabétiques non traités de (5.32 g/l). une amélioration de la fonction rénale a aussi été observé en rapprochant les valeurs de l'urémie et de la créatinine à des valeurs des rats normaux (Sansri *et al.*, 2022).

4.2.2. Etudes sur le pancréas et les cellules

Des expériences ont été menées pour comprendre les mécanismes d'action possibles des extraits de la plante à l'origine des effets observés *in vivo*: augmentation du taux de l'insuline, la diminution du taux de l'hémoglobine glyquée et du glucose.

L'effet des extraits des graines de la plante sur le pancréas isolé des rats a été étudié dans le travail de Nmila *et al.* (2000). La perfusion du pancréas pendant 20 minutes par l'extrait

éthanolique (0,1 mg/ml) en présence du glucose (8,3 mM) a permis de stimuler la sécrétion de l'insuline de 44-90 %. Cet effet insulino-trope peut expliquer en partie l'action antidiabétique de la plante.

Drissi *et al.* (2021) ont rapporté que les extraits des fruits de *Citrullus colocynthis* (graines et pulpe) renforcent la capacité de l'insuline à déplacer la protéine GLUT4, transporteur du glucose, vers la surface des cellules adipeuses expliquant l'effet hypoglycémiant de la plante. Des adipocytes ont été incubés avec différents extraits de la plante en présence ou en absence de l'insuline. La fraction acétate d'éthyle obtenue des graines ou de la pulpe a augmenté les niveaux de GLUT4 à la surface cellulaire chez les adipocytes en l'absence ou en présence de l'insuline (1 nM). Cet effet est plus considérable en présence de l'insuline. En conséquence, les deux fractions ont augmenté l'absorption cellulaire du glucose stimulée par l'insuline de 55 et 110 %, respectivement.

4.2.3. Etude *in vitro*

Un autre mécanisme possible de l'effet hypoglycémiant a été étudié *in vitro* sur l'enzyme α -amylase par Sendi *et al.* (2013). L'incubation de l'extrait protéique de graines de *Citrullus colocynthis* (0, 0,3, 0,7, 1, 1,5 et 2 mg/ml) avec le broyat de l'intestin moyen des larves de *Chilo suppressalis* a montré une diminution de l'activité amylolytique de manière dose-dépendante, atteignant 50% pour la concentration de 2 mg/ml. Les résultats de Kalva *et al.* (2018) montrent aussi une inhibition dose-dépendante de l' α -amylase en utilisant l'extrait aqueux et éthanolique des racines de la plante avec des IC50 respectifs de 45 μ g/ml et 48 μ g/ml.

Les causes de la diminution du taux de l'hémoglobine glyquée ont été explorées par Karimabad *et al.* (2020). Une solution d'hémoglobine a été préincubée avec différentes concentrations de l'extrait (1, 3, 5 et 10 mg/ml) à 37°C pendant 1 heure. Ensuite, différentes concentrations de glucose (5, 10, 20 et 40 mM) ont été ajoutées. Le taux d'HbA1c, mesuré par chromatographie d'échange d'ions, montre une inhibition dose-dépendante de la glycation de l'hémoglobine de 13 à 2 % en présence de l'extrait avec les différentes concentrations utilisées du glucose. Cela suggère que l'extrait de *Citrullus colocynthis* pourrait empêcher directement la glycation *in vivo*.

4.2.4. Etudes ou niveau clinique

Suite aux résultats observés dans les études in vitro et sur les animaux, des expériences ont été menées au niveau clinique pour évaluer l'efficacité et la sécurité de *Citrullus colocynthis* chez les patients atteints de diabète de type 2. Une faible amélioration a été observée dans ces études.

Huseini *et al.* (2009) ont examiné l'effet de *C. colocynthis* sur le contrôle de la glycémie chez 50 patients diabétiques de type 2 pendant deux mois. Ces derniers ont été répartis en deux groupes égaux, le premier groupe a reçu des gélules de 100 mg de fruit de *C. colocynthis* trois fois par jour et le deuxième groupe a reçu des gélules de 100 mg d'un placebo. Les résultats ont montré une faible diminution des indices glycémiques (HbA1c et glycémie à jeun) chez les patients traités par *C. colocynthis* par rapport au placebo. Pas de modification significative observée des lipides (cholestérol total, LDL, HDL et triglycérides), des enzymes hépatiques et des indices de la fonction rénale, indiquant aucun dommage à la fonction hépatique ou rénale. Une faible diminution a été observée aussi pour les indices glycémiques dans le travail de Barghamdi *et al.* (2016) qui ont utilisé une dose quotidienne de 125 mg de *C. colocynthis* pendant 2 mois.

Ahangarpour *et al.* (2020) ont examiné l'effet d'un bain de pieds quotidien avec 20 g de poudre du fruit de la plante pendant 10 jours sur le contrôle de la glycémie chez les patients diabétiques de type II. Les résultats montrent une amélioration considérable du taux de l'insuline de 6 à 11 $\mu\text{UI/L}$ avec une faible diminution du niveau de glycémie à jeun. Les indices de fonction rénale analysés montrent une baisse significative du taux moyen d'urée sérique de 25,92 à 23,34 mg/dl. Cependant, la créatinine sérique et l'albumine urinaire n'ont pas connu de modifications significatives.

4.3. Activité anticancéreuse

L'activité anticancéreuse de la *Citrullus colosynthis* est un domaine de recherche en pleine expansion, en raison de l'intérêt croissant de leurs propriétés bénéfiques pour la santé. Cette activité a été évaluée par le test de la viabilité cellulaire de différentes lignées cellulaires cancéreuses et l'expression des gènes en relation avec le développement des tumeurs.

La majorité de ces études ont examiné l'effet des fruits de la plante. (Mandour *et al.*, 2023) ont évalué l'effet de ces derniers sur la viabilité des lignées cellulaires du cancer du pancréas humain (MIAPaCa-2) et du cancer de la peau humaine (A-431) par le test d'MTT. Ces cellules ont été incubées avec 100 µg/ml de l'extrait méthanolique et ces fractions (hexane, dichlorométhane, acétate d'éthyle, butanol et aqueuse). Les résultats ont montré que la fraction acétate d'éthyle a présenté l'effet cytotoxique le plus important, inhibant les cellules MIAPaCa-2 et A-431 de 68 et 88% avec une faible inhibition de 1,3 % sur les cellules fibroblaste humaines normales témoin (BJ-1) indiquant une cytotoxicité sélective de cette fraction vis-à-vis des cellules cancéreuses et non des cellules normales. L'extrait méthanolique a montré une inhibition similaire sur des cellules cancéreuses mais une cytotoxicité élevée pour les cellules témoins (35%), les autres extraits ont montré une faible activité cytotoxique contre les cellules cancéreuses et une forte activité cytotoxique contre les cellules témoins.

L'effet sur les lignées cellulaires du cancer gastrique (AGS) ou du cancer du sein (MCF-7) a été évalué dans le travail de Rezai *et al.* (2017). L'extrait hydro-alcoolique à différentes concentrations (0,001, 0,01, 0,1 et 1 mg/ml) a enregistré une toxicité dose-dépendante. La viabilité cellulaire est pratiquement nulle après 72 h d'exposition aux concentrations supérieures à 0.1 mg/ml (inhibition de 95%).

Les cellules cancéreuses du sein (MCF-7) et les cellules de l'hépatome humain (HepG2) ont été utilisées dans l'étude de Mukherjee et Patil (2012) pour tester l'effet anticancéreux de différentes concentrations de l'extrait alcaloïdique (5, 10, 20, 40 µg/ml). Une diminution dose-dépendante de la viabilité des cellules HepG2 et MCF-7 a été observée avec des IC₅₀ de 12,54 et 17,2 µg/ml respectivement. L'effet sur les mêmes cellules a été testé par Shawkeyet *et al.* (2014) en plus de deux autres lignées cellulaires cancéreuses intestinales (Caco-2) et du côlon (HCT-116). L'extrait éthanolique des fruits a montré des valeurs IC₅₀ inférieures à 30 µg/ml pour toutes les lignées cellulaires. Les cellules cancéreuses du poumon (A549) ont aussi montré

une sensibilité à l'extrait éthanolique dans le travail de Sowmya *et al.* (2021). Les résultats ont montré que l'extrait inhibait la viabilité cellulaire de manière dose-dépendante, avec une inhibition maximale de 50% à 500 µg/ml, ceci est obtenu en diminuant l'expression des gènes anti-apoptotiques Bcl2 et Bcl-xL par rapport le groupe témoin.

Des études ont été menées sur les deux parties séparées des fruits (pulpe et graines). Chowdhury *et al.* (2017) se sont intéressés à l'effet des extraits éthanolique et acétonique de la pulpe sur trois lignées cellulaires cancéreuses : MDA-MB-231 (sein métastatique), MCF-7 (sein non métastatique) et SiHa (col de l'utérus). Les résultats ont démontré une réduction de la viabilité cellulaire de manière dose-dépendante avec les deux extraits avec des IC50 respectifs de 142 et 140 µg/ml (lignée MDA-MB-231), 105 et 94 µg/ml (lignée MCF-7) et 157 et 121 µg/ml (lignée SiHa). Les IC50 étaient supérieures à 300 µg/ml pour les lignées cellulaires normales témoin (PBMC = Cellules mononuclées humaines et J774A = macrophages de souris). Les cellules métastatiques sont donc plus résistantes que les non métastatiques. L'expression des gènes antiapoptotique (BCL2 et BCLXL) a diminué avec une augmentation simultanée de l'expression des gènes apoptotique (BAX et caspase 3) indiquant que l'effet cytotoxique des extraits est dû à la régulation génétique des voies apoptotiques des cellules. Les huiles obtenu par l'hexane, solvant apolaire, des grains de la plante ont montré plus d'efficacité sur la lignée MDA-MB-231 dans le travail de Bourhia *et al.* (2021) avec une IC50 de 86,89 µg/ml. L'extrait des grains obtenu par l'éthanol, solvant polaire, n'a par contre pas montré d'efficacité contre le cancer du sein non métastatique (MCF-7) dans le travail de Shawkey *et al.* (2014). Cette différence dans la cytotoxicité est liée à la différence de la partie de la plante utilisée et dans le solvant d'extraction.

Shawkey *et al.* (2014) ont testé l'effet de l'extrait éthanolique des grains sur des cellules cancéreuses du côlon (HCT-116) et de l'intestin (Caco-2). Les résultats montrent une efficacité uniquement contre les cellules HCT-116 avec un IC50 de 21,2 µg/ml. Les cellules cancéreuses HT-29, plus agressives et résistantes que les cellules HCT-116, dont la viabilité a été étudiée par Bourhia *et al.* (2021) en utilisant le test WST-1 ont montré une résistance à l'extrait hexanique des grains avec une IC50 de 242,1 µg/ml, des doses élevées d'extrait sont nécessaires pour inhiber efficacement ces cellules.

Les feuilles de la plante ont été moins étudiées que les fruits. Perveen *et al.* (2020) ont évalué l'effet cytotoxique de différentes concentrations (5 à 45 µg/ml) de l'extrait méthanolique et ces fractions (Hexane, Chloroforme, Acétate d'Éthyle et Butanol) sur les cellules cancéreuses du sein MCF-7. L'extrait méthanolique a démontré une réduction de la viabilité cellulaire de manière dose-dépendante et tempe-dépondant, avec un IC50 de 30 µg/ml, tandis que ses fractions chloroforme, acétate d'éthyle et hexane ont donné des IC50 inférieures, 3, 12 et 20 µg/ml, respectivement. La fraction de n-butanol a été considérée comme non cytotoxique. L'effet anticancéreux observé est le résultat de la capacité à réduire l'expression des gènes impliqués dans le métabolisme lipidique (HMGCLL1, ACSL-5, ELOVL2 et FASN) induisant une diminution de la concentration du cholestérol nécessaire à la survie des cellules et une augmentation toxique de la concentration de triglycérides. La même équipes a évalué, dans un autre travail (Perveen *et al.*, 2021), l'effet des extraits sur l'expression des gènes du développement tumoral. Les résultats ont révélé une régulation à la baisse du marqueur de prolifération Ki67 et une régulation à la hausse des inhibiteurs de la cycline/CDK p21 et p27 et du gène suppresseur de tumeur p53. L'extrait éthanoliques des feuilles n'a, par contre, montré aucun effet sur les cellules cancéreuses du sein (MCF-7) mais un impact sur les cellules cancéreuse hépatiques (Hep G2) et de côlon (Hct-116) dans l'étude de Shawkey *et al.* (2014) et sur les cellulaire cancéreuse du rétinoblastome humain (Y-79) avec une diminution notable de l'expression des gènes anti-apoptotiques BCL2 et BCLx1 dans le travail de Nair *et al.* (2021).

Ces résultats des études qu'avons consultés suggèrent que les fruits de *Citrullus colocynthis*, plus que ses feuilles, pourraient avoir un potentiel thérapeutique prometteur contre une variété de lignées cellulaires cancéreuses.

Conclusion et perspectives

Conclusion et perspectives

Citrullus colocynthis est traditionnellement utilisée pour traiter divers maladies, telle que le diabète, les maladies urogénitales, les rhumatismes, la leucémie, la fièvre. De nombreuses études ont été menées pour confirmer ces activités bénéfiques et comprendre leurs mécanismes d'action.

Concernant l'activité antioxydant, les recherches ont démontré que les extraits de la coloquinte possèdent un effet piègeur du radical DPPH et une inhibition notable de l'enzyme xanthine oxydase (XO) responsable de production de radicaux libres.

Le stress oxydatif est un facteur clé dans le développement des maladies telles que le diabète, et le cancer. Les extraits de coloquinte ont montré une amélioration de la fonction pancréatique chez les animaux grâce à leur capacité à le protéger contre les dommages causés par les radicaux libres, une réduction du taux de la glycémie, de l'hémoglobine glyquée et une stimulation de la sécrétion d'insuline par les îlots pancréatiques. En plus, les extraits ont inhibé *in vitro* l'enzyme α -amylase, réduits la glycation de l'hémoglobine et amélioré la sensibilité à l'insuline des adipocytes par renforcement de la capacité de l'insuline à déplacer la protéine GLUT4.

En ce qui concerne leurs effets anticancéreux, les études ont confirmé l'efficacité notable des extraits de la plante. En effet, il a été démontré que ces extraits peuvent induire la mort de différentes cellules cancéreuses, diminuant l'expression des gènes anti-apoptotiques (Bcl2 et Bcl-xL) et augmentant l'expression des gènes apoptotiques (BAX et caspase 3), du gène suppresseur de tumeur p53 et des inhibiteurs de la cycline/CDK (p21 et p27). Ce qui bloque le cycle cellulaire des cellules cancéreuses et empêche leur prolifération incontrôlée.

Ces effets observés sur le stress oxydatif, diabète et le cancer peuvent être due à la richesse de la plante en composés phénoliques, flavonoïdes, saponines, cucurbitacines, alcaloïdes et des vitamines comme vit C. Des études approfondies sont nécessaires pour rechercher, identifier et séparer les principes actifs, étudier leurs mécanismes d'action, évaluer leur toxicité et leur pharmacocinétique, développer des formulations pharmaceutiques appropriées et mener des essais cliniques. Ces efforts de recherche pourraient conduire au développement de nouveaux traitements efficaces pour ces maladies.

Références

Références

1. Abdel-Hassan I. A., Abdel-Barry J. A., Mohammeda S. T. 2000. The hypoglycaemic and antihyperglycaemic effect of *Citrullus colocynthis* fruit aqueous extract in normal and alloxan diabetic rabbits. *Journal of ethnopharmacology* 71(1-2): 325-330.
2. Abudayeh Z. H. M., Lamazian H. R., Sereda P., Chekman I., Al Khalifa I. I., Al Azzam K. M. and Hassouneh L. K. M. 2016. Comparative study of amino acid composition in the seeds, pulp and rind from *Citrullus colocynthis* fruits. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research* 8(3): 433-437.
3. Adam S. E. I., Al-Yahya M. A., & Al-Farhan A. H. 2001. Response of Najdi sheep to oral administration of *Citrullus colocynthis* fruits, *Nerium oleander* leaves or their mixture. *Small Ruminant Research* 40(3): 239-244.
4. Agarwal V., Sharma A. K., Upadhyay A., Singh G., Gupta R. 2012. Hypoglycemic effects of *Citrullus colocynthis* roots. *Acta Pol Pharm* 69(1):75-9.
5. Ahangarpour A., Belali R., Bineshfar F., Javadzadeh S., Yazdanpanah L. 2020. Evaluation of skin absorption of the *Citrullus colocynthis* in treatment of type II diabetic patients. *Journal of Diabetes & Metabolic Disorders* 19: 305-309.
6. Altman J. J., Ducloux R., Lévy-Dutel L. 2012. *Le grand livre du diabète*. Editions Eyrolles, Paris, 362 p.
7. Barghamdi B., Ghorat F., Asadollahi K., Sayehmiri K., Peyghambari R., Abangah, G. 2016. Therapeutic effects of *Citrullus colocynthis* fruit in patients with type II diabetes: A clinical trial study. *Journal of Pharmacy and Bioallied Sciences* 8(2):130-134.
8. Batanouny K. H., Hammouda F. M., Ismail S. I., Abdel-Azim N. S., Shams K. A. 2005. *Citrullus colocynthis*. *A Guide to Medicinal Plants in North Africa. Malaga (Spain): IUCN centre for Mediterranean Cooperation* 77-78.
9. Benariba N., Djaziri, R., Bellakhdar W., Belkacem N., Kadiata M., MalaisseWJ., Sener A. 2013. Criblage phytochimique et activité de suppression des radicaux libres des extraits de graines de *Citrullus colocynthis*. *Journal Asie-Pacifique de biomédecine tropicale* 3(1): 35-40.
10. Berdi F., Ifezouane J., Tadlaoui Y., Zakariya I., Lamsaouri J. 2020. Mise au point sur le traitement de diabète type 2. *Batna J Med Sci* 7:15-18.

11. Bhasin A., Singh S., Garg R. 2020. Nutritional and medical importance of *Citrullus colocynthis*-A review. *Plant Archives*20(2): 3400-3406.
12. Blackadar C. B. 2016. Historical review of the causes of cancer. *World journal of clinical oncology* 7(1): 54.
13. Blois M. S. 1958. Antioxidant determinations by the use of a stable free radical. *Nature* 181(4617): 1199-1200.
14. Bouchard L., Ayoub J. 2005. *Ce qu'il faut savoir sur la chimiothérapie*. Fondation Québécoise du Cancer, Canada, 51 p.
15. Bouchghoul H. 2021. *Déterminants de l'hypoglycémie néonatale et maternelle chez les femmes ayant un diabète gestationnel traité par glyburide*. Doctoral dissertation, Université Paris-Saclay, 174 p.
16. Bouksil D., Tachour S. 2019. Étude des effets secondaires liés au Capegard® (« Capécitabine ») au niveau du service d'oncologie, unité de Belloua, CHU de Tizi-Ouzou.
17. Bourhia M., Bouothmany K., Bakrim H., Hadrach S., Salamatullah A.M., Alzahrani A., Benbacer L. 2021. Profilage chimique, potentiels antioxydants, antiprolifératifs et antibactériens de l'extrait chimiquement caractérisé de graines de *Citrullus colocynthis* L. *Séparations* 8(8): 114.
18. Bourhia M., Messaoudi M., Bakrim, H., Mothana R. A., Sddiqui N. A., Almarfadi O. M., Benbacer L. 2020. *Citrullus colocynthis* (L.) Schrad: Chemical characterization, scavenging and cytotoxic activities. *Open Chemistry* 18(1): 986-994.
19. Chowdhury K., Sharma A., Kumar S., Gunjan G. K., Nag A., Mandal C. C. 2017. Colocynth extracts prevent epithelial to mesenchymal transition and stemness of breast cancer cells. *Frontiers in pharmacology* 8: 593.
20. Cheng X., Qin M., Chen R., Jia Y., Zhu Q., Chen G., Wang A., Ling, B., Rong W. 2023. *Citrullus colocynthis* (L.) Schrad: A Promising Pharmaceutical Resource for Multiple Diseases. *Molecules (Basel, Switzerland)* 28(17): 6221.
21. Consultation W. I., World Health Organization. 2006. Definition and diagnosis of diabetes mellitus and intermediate hyperglycemia. *World Health Organization: Geneva, Switzerland* 17-20.

22. Dallak M., Al-Khateeb M., Riyadh E., Al-Hashem F., Nabil B., Mohammad K. 2009. In vivo, acute, normo-hypoglycemic, antihyperglycemic, insulinotropic actions of orally administered ethanol extract of *Citrullus colocynthis* (L.) Schrab pulp. *American Journal of Biochemistry and Biotechnology* 5(3):119-126.
23. Darwish-Sayed M., Balbaa S. I., Afifi M. S. A. 1974. The glycosidal content of the different organs of *Citrullus colocynthis*, *plata Medica* 26: 293-298.
24. Darwish-Sayed M., Balbaa S.I., Afifi M.S.A., 1973. Nitrogenous base of the different organs of *Citrullus colocynthis*. *Planta Medica* 24 (3): 260-265.
25. Delazar A., Kosari A., Nazemieh H., Modaresi M., Gibbons S., Nahar L., Sarker S. D. 2006. Flavone C-glycosides and cucurbitacin glycosides from *Citrullus colocynthis*. *DARU* 14(3): 109- 114.
26. Drissi F., Lahfa F., Gonzalez T., Peiretti F., Tanti J. F., Haddad, M., Govers R. 2021. A *Citrullus colocynthis* fruit extract acutely enhances insulin-induced GLUT4 translocation and glucose uptake in adipocytes by increasing PKB phosphorylation. *Journal of Ethnopharmacology* 270: 113-772.
27. Elawad A. A., EM A. B., Mahmoud O. M., Adam S. E. 1984. The effect of *Citrullus colocynthis* on sheep. *Veterinary and Human Toxicology* 26(6): 481-485.
28. El Benna H., Zribi A., Laabidi S., Haddaoui A., Mlika M., Skhiri H., Boussen H. 2015. Ki-67: role in diagnosis, prognosis and follow-up after treatment of breast cancers. *La Tunisie medicale* 93(12): 737-741.
29. El Khadem H., Abdel Rahman M. M. A. 1963. Constituents of the fruit of *Citrullus colocynthis*. *Journal of the Chemical Society* 4: 4991-4993.
30. Etuk E. U. 2010. Animals models for studying diabetes mellitus. *Agric Biol JN Am* 1(2):130 134.
31. Favier A. 2003. Le stress oxydant Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *L'actualité Chimique* 27: 108-115.
32. Fédération Internationale du Diabète. 2019. *Atlas du diabète de la FID*. 9ème édition, Bruxelles, Belgique, 176 p.

33. Fetni S., Bertella N. 2021. Effet cytotoxique et antioxydant de l'extrait éthanolique du fruit de la plante *Citrullus colocynthis*L. *Journal de génétique et de biodiversité* 5(2): 93-102.
34. Fettah A. 2019. Étude phytochimique et évaluation de l'activité biologique (antioxydante-antibactérienne) des extraits de la plante *Teucrium polium* L. sous espèce Thymoïdes de la région Beni Souik Biskra. Doctoral dissertation, UNIVERSITE MOHAMED KHIDER BISKRA, 156 p.
35. Fievez L., Seumois G., Lekeux P., Bureau F. 2005. L'apoptose du neutrophile. In *Annales de Médecine Vétérinaire*. ULg-Université de Liège, Liège, Belgium 149 : 10-19
36. Fraga D., Meulia T., Fenster S. 2008. Real-time PCR. *Current protocols essential laboratory techniques* (1): 10-3.
37. Frison É. 2019. *Diabète et risque de démence*. Doctoral dissertation, Bordeaux, p144.
38. Garait B. 2006. *Le stress oxydant induit par voie métabolique (régimes alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de la GliSODin®*. Doctoral dissertation, Université Joseph-Fourier-Grenoble I, 197 p.
39. Gardès-Albert M., Bonnefont-Rousselot D., Abedinzadeh Z., Jore D. 2003. Espèces réactives de l'oxygène. *L'actualité chimique* 91.
40. Gavin III J. R., Alberti K. G. M. M., Davidson M. B., DeFronzo R. A. 1997. Rapport du comité d'experts sur le diagnostic et la classification du diabète sucré. *Soins du diabète* 20(7): 1183-1197.
41. Giwa S., Abdullah L. C., Adam, N. M. 2010. Investigating "Egusi" (*Citrullus colocynthis* L.) seed oil as potential biodiesel feedstock. *Energies* 3(4):607-618.
42. Goldfain D., Lavergne A., Galian A., Chauveinc L., Prudhomme F. 1989. Peculiar acute toxic colitis after ingestion of colocynth: a clinicopathological study of three cases. *Gut* 30(10):1412-1418.
43. Gurudeeban S., Ramanathan T. 2010. Antidiabetic effect of *Citrullus colocynthis* in alloxon-induced diabetic rats. *Inventi Rapid:Ethno pharmacology* 1(1):1112-1115.
44. Habs M., Jahn S. A. A., Schmähl D. 1984. Carcinogenic activity of condensate from coloquint seeds (*Citrullus colocynthis*) after chronic epicutaneous administration to mice. *Journal of cancer research and clinical oncology* 108: 154-156.

45. Harborne J. B., Baxter H., Moss, G. P. A. 1993. A handbook of bioactive compounds from plants. *Phytochemical dictionary* 35: 36-7.
46. Haute Autorité de Santé. 2014. *Actualisation du référentiel de pratiques de l'examen périodique de santé – Prévention et dépistage du diabète de type 2 et des maladies liées au diabète. Synthèse*. Paris, Haute Autorité de Santé, 98 p.
47. Heydari M., Hashempur M. H., Ostovar M., Shams M. 2019. *Citrullus colocynthis* and its potential role against diabetes and its complications. In *Bioactive Food as Dietary Interventions for Diabetes, Les aliments bioactifs comme interventions diététiques pour le diabète*, Presse académique, pp 495-507.
48. Hejmadi M. 2010. *Introduction à la biologie du cancer*. Bookboon, 46 p.
49. Hirschey M. D., Shimazu T., Capra J. A., Pollard K. S., Verdin E. 2011. SIRT1 and SIRT3 deacetylate homologous substrates: AceCS1, 2 and HMGCS1, 2. *Aging (Albany NY)* 3(6): 635.
50. Huseini H. F., Darvishzadeh F., Heshmat R., Jafariazar Z., Raza M., Larijani B. 2009. The clinical investigation of *Citrullus colocynthis* (L.) schrad fruit in treatment of Type II diabetic patients: a randomized, double blind, placebo-controlled clinical trial. *Phytotherapy Research: An International Journal Devoted to Pharmacological and Toxicological Evaluation of Natural Product Derivatives* 23(8): 1186-1189.
51. Hussain A. I., Rathore H. A., Sattar M. Z., Chatha S. A., ud din Ahmad F., Ahmad A., Johns E. J. 2013. Phenolic profile and antioxidant activity of various extracts from *Citrullus colocynthis* (L.) from the Pakistani flora. *Industrialcrops and products* 45: 416-422.
52. Ishiyama M., Shiga M., Sasamoto K., Mizoguchi M., HE P. G. 1993. A new sulfonated tetrazolium salt that produces a highly water-soluble formazan dye. *Chemical and Pharmaceutical Bulletin* 41(6): 1118-1122.
53. Jakobsson A., Westerberg R., Jacobsson A. 2006. Fatty acid elongases in mammals: their regulation and roles in metabolism. *Progress in lipidresearch* 45(3): 237-249.
54. Javadzadeh H. R., Davoudi A., Davoudi F., Valizadegan G., Goodarzi H., Mahmoodi S., Faraji M. 2013. *Citrullus colocynthis* as the Cause of Acute Rectorrhagia. *Case reports in emergency medicine* 2013(1): 652-192.

55. Jayaraman R., Shivakumar A., Anitha T., Joshi V. D., Palei, N. N. 2009. Antidiabetic effect of petroleum ether extract of *Citrullus colocynthis* fruits against streptozotocin-induced hyperglycemic rats. *Rom J Biol Plant Biol* 4:127-34.
56. Kalva S., Fatima N., Samreen S. 2018. Insulinomimetic Effect of *Citrullus Colocynthis* Roots in STZ Challenged Rat Model. *Iranian Journal of Pharmaceutical Sciences* 14(3): 49-66.
57. Karimabad M. N., Niknia S., Golnabadi M. B., Poor S. F., Hajizadeh M. R., Mahmoodi M. 2020. Effect of *Citrullus colocynthis* extract on glycated hemoglobin formation (in vitro). *The Eurasian Journal of Medicine* 52(1): 47-51.
58. Khoshvaghti A., Hamidi A. R. 2012. Comparative effects of oral administration of *Citrullus colocynthis* and insulin injection on serum biochemical parameters of alloxan-induced diabetic dogs. *Comparative Clinical Pathology* 21: 337-1341.
59. Kumar S., Kumar D., Saroha K., Singh N., Vashishta B. 2008. Antioxidant and free radical scavenging potential of *Citrullus colocynthis*(L.) *Schrad.* methanolic fruit extract. *Acta Pharmaceutica* 58(2): 215-220.
60. Lahfa F. B., Azzi R., Mezouar D., Djaziri R. 2015. Hypoglycemic effect of *Citrullus colocynthis* extracts. *Phytothérapie* 15(2): 50-56.
61. Lalier L., Cartron P. F., Juin P., Nedelkina S., Manon S., Bechinger B., Vallette F. M. 2007. Bax activation and mitochondrial insertion during apoptosis. *Apoptosis* 12: 887-896.
62. Lassus P. 1998. Etude des mécanismes de contrôle de l'apoptose par le gène suppresseur de tumeurs. Doctoral dissertation, Montpellier, 53 p.
63. Lenzen S. 2008. The mechanisms of alloxan-and streptozotocin-induced diabetes. *Diabetologia* 51(2): 216-226.
64. Li Q. Y., MunawarM., Saeed M., Shen J. Q., Khan M. S., Noreen S., Li, C. X. 2022. *Citrullus colocynthis* (L.) *Schrad* (Bitter Apple Fruit): Promising traditional uses, pharmacological effects, aspects, and potential applications. *Frontiers in Pharmacology*12: 791- 049.
65. Lioyd J. U., Cincinnati O. 1898. Reprinted from The Western Druggist. *Chicago, August.*

66. Lobo V., Patil A., Phatak A., Chandra N. 2010. Free radicals, antioxidants and functional foods: Impact on human health. *Pharmacognosyreviews* 4(8) : 118.
67. Luczaj W., Gęgotek A. et Skrzydlewska E. 2017. Antioxydants et HNE dans l'homéostasie redox. *Biologie et médecine des radicaux libres* 111: 87-101.
68. Luo Q., Das A., Oldoni F., Wu P., Wang J., Luo F., Fang Z. 2023. Role of ACSL5 in fatty acid metabolism. *Heliyon* 9(2).
69. Maatooq G.T., El-Sharkawy S.H., Afifi M.S., Rosazza P.N. 1997. C-pHydroxybenzoylglyco-flavones from *Citrullus colocynthis*. *Phytochemistry* 44 (1): 187-190.
70. Mandour Y. M., Refaat E., Hassanein H. D. 2023. Anticancer activity, phytochemical investigation and molecular docking insights of *Citrullus colocynthis* (L.) fruits. *Scientific Reports* 13(1): 20038.
71. Migdal C., Serres M. 2011. Espèces réactives de l'oxygène et stress oxydant. *Médecine/sciences* 27(4): 405-412.
72. Montezano A. C., Dulak-Lis M., Tsiropoulou S., Harvey A., Briones A. M., Touyz R. M. 2015. Oxidative stress and human hypertension: vascular mechanisms, biomarkers, and novel therapies. *Canadian Journal of Cardiology* 31(5): 631-641.
73. Mosca A., Lapolla A., Gillery P. 2013. Glycemic control in the clinical management of diabetic patients. *Clinical Chemistry and Laboratory Medicine (CCLM)* 51(4): 753-766.
74. Mosmann T. 1983. Rapid colorimetric assay for cellular growth and survival: application to proliferation and cytotoxicity assays. *Journal of immunological methods* 65(1-2): 55-63.
75. Mukherjee A., Patil S. D. 2012. Effects of alkaloid rich extract of *Citrullus colocynthis* fruit on *Artemia salina* and human cancerous (MCF-7 and HEPG-2) cells. *J. PharmaSciTech* 1: 15-19.

76. Nair R.V., Jothi Priya A., Selvaraj J., Gayatri Devi R. 2021. Anti-Proliferative Effect of Hydroethanolic Leaf Extract of *Citrullus colocynthis* (L) on Retinoblastoma Cell Line. *Journal de recherche pharmaceutique internationale* 33(59): 679-686.
77. Nessa F., Khan S. A. 2014. Evaluation of antioxidant and xanthine oxidase inhibitory activity of different solvent extracts of leaves of *Citrullus colocynthis*. *Pharmacognosyresearch* 6(3): 218.
78. Nmila R., Gross R., Rchid H., Roye M., Manteghetti M., Petit P., Sauvaire Y. 2000. Insulinotropic effect of *Citrullus colocynthis* fruit extracts. *Planta Medica* 66(05): 418-423.
79. Orban J. C., Ichai C. 2011. Complications métaboliques aiguës du diabète. In : *Désordres métaboliques et réanimation*, Paris, 347-360 p.
80. Oryan A., Hashemnia M., Hamidi A. R., Mohammadalipour A. 2014. Effects of hydro-ethanol extract of *Citrullus colocynthis* on blood glucose levels and pathology of organs in alloxan-induced diabetic rats. *Asian Pacific journal of tropical disease* 4(2): 125-130.
81. Ozuna C., León-Galván M. F. 2017. Cucurbitaceae seed protein hydrolysates as a potential source of bioactive peptides with functional properties. *BioMed Research International* (1): 2121878.
82. Perveen S., Ashfaq H., Ambreen S., Ashfaq I., Kanwal Z. et Tayyeb A. 2021. L'extrait méthanolique de *Citrulluscolocynthis* supprime la croissance et la prolifération des cellules cancéreuses du sein grâce à la régulation du cycle cellulaire. *Journal saoudien des sciences biologiques* 28 (1) :879-886.
83. Perveen S., Ashfaq H., Shahjahan M., Manzoor A., Tayyeb A. 2020. *Citrulluscolocynthis* régule la biosynthèse lipidique de novo dans les cellules cancéreuses du sein humain. *Journal de recherche sur le cancer et thérapeutique* 16 (6) :1294-1301.
84. Phaniendra A., Jestadi D. B., Periyasamy L. 2015. Free radicals: properties, sources, targets, and their implication in various diseases. *Indian journal of clinicalbiochemistry* 30: 11-26.
85. Pommier Y., & Kohn K. W. 2003. Cycle cellulaire et points de contrôle en oncologie : nouvelles cibles thérapeutiques. *M/S: médecine sciences* 19(2): 173-186.

86. Pravin B., Tushar D., Vijay P., Kishanchnad K. 2013. Review on *Citrullus colocynthis*. *Int. J. Res. Pharm. Chem* 3(1):46-53.
87. Rachid A. 2013. Contribution à l'étude de plantes médicinales utilisées dans le traitement traditionnel du diabète sucré dans l'Ouest algérien : enquête ethnopharmacologique ; Analyse pharmaco-toxicologique de Figuier (*Ficus carica*) et de coloquinte (*Citrullus colocynthis*) chez le rat Wistar : Biochimie. Thèse doctorat biologie, Université Abou Bekr Belkaid, Tlemcen, 215 p.
88. Rachid A., Boucif L. F., Dounia M., Houcine B., Rabah D. 2015. Acute Toxicity, Hypoglycemic and Antihyperglycemic Effect of Ethanolic Extract of *Citrullus Colocynthis* L. Seeds in Normal and Streptozotocin-Induced Diabetic Rats. 2nd International Conference on Advances in Environment, Agriculture & Medical Sciences (ICAEAM) 42-46.
89. Rahimi R., Amin G., Ardekani M. R. S. 2012 . A review on *Citrullus colocynthis* Schrad: from traditional Iranian medicine to modern phytotherapy. *The journal of alternative and complementary medicine* 18(6): 551-554.
90. Reed M. J., Scribner K. A. 1999. In-vivo and in-vitro models of type 2 diabetes in pharmaceutical drug discovery. *Diabetes. Obesity and Metabolism* 1(2): 75-86.
91. Rezai M., Davoodi A., Asori M., Azadbakht M. 2017. Activité cytotoxique de l'extrait de fruit de *Citrulluscolocynthis* (L.) Schrad sur les lignées cellulaires d'adénocarcinome gastrique et de cancer du sein. *Int J PhaInt J Pharm Sci Rev Res* 45(1): 175-178.
92. Sadou H., Sabo H., Alma M. M., Saadou M., léger C.L. (2007) Chemical content of the seeds and physico-chemical characteristic of the seed oils from *Citrullus colocynthis*, *coccinia grandis*, *cucumis metuliferus* and *cucumis prophetarum* of Niger. *Bulletin of the chemical society of Ethiopia* 21: 323-330
93. Sansri S., Kalbaza A. Y., Bairi A. E. M. 2022. Treatment of diabetes with a medicinal plant "*Citrullus colocynthis*" in wistar rats. *Agricultural Science Digest-A Research Journal* 42(6): 780-784.
94. Sarria M., Nadia Djegham N., Gharbi H., Safer Tabi N. 2016. Traditional Use of *Citrullus Colocynthis* (L.) Schrad. In Bou Saada (algeria). *Phytochemistry & Organic Synthesis Laboratory* 10(1): 2170-1768

95. Sawaya W.N., Dagher N.J. et Khalil J.K. 1986. *Citrullus colocynthis* seeds as a potential source of protein for food and feed. *Journal-of Agricultural and Food Chemistry* 34(2): 285-88.
100. Scheen A., Paquot N. 2005. Les insulinosensibilisateurs. *Revue Médicale de Liège* 60: 5-6.
101. Scheen A., Radermecker R., Philips J. C., Rorive M., De Flines J., Ernest P., Paquot N. 2007. Le traitement du diabète de type 2: entre insulinosensibilisateurs et insulinosécrétagogues. *Revue Médicale de Liège* 62:40-46.
102. Seger C., Sturm S., Mair M.E., Ellmerer E.P., Stuppner H. 2005. ¹H and ¹³C NMR signal assignment of cucurbitacin derivatives from *Citrullus colocynthis* (L.) Schrader and *Eballium elaterium* L. (Cucurbitaceae) *Magn Reson Chem*, 43:489–491.
103. Sendi J. J., Valizadeh B., Zibae A. 2013. Inhibition of digestive α -amylases from *Chilo suppressalis* Walker (Lepidoptera: Crambidae) by a proteinaceous extract of *Citrullus colocynthis* L. (Cucurbitaceae). *Journal of Plant Protection Research* 53(3): 195-202.
104. Sepulchre E., Lutteri L., Cavalier E., Guerci B., Radermecker R. 2014. A propos de l'hémoglobine glyquée: Les limites de son interprétation. *Revue Médicale de Liège* 69(9): 497-503.
105. Shawkeyet A.M., Rabeh M.A., Abdellatif A.O 2014. Molécules biofonctionnelles de *Citrullus colocynthis*: Une analyse HPLC/MS en corrélation avec les activités antimicrobiennes et anticancéreuses. *Av. Sciences de la vie. Technol* 17: 51-61.
106. Sies H. E. 1997. Physiological society symposium: Impaired endothelial and smooth muscle cell function in oxidative stress. *ExpPhysiol* 82(2): 291-5.
107. Sowmya K. P., Selvaraj J., Prathap L. 2021. Cytotoxic Effect of Hydroethanolic Extract of *Citrullus colocynthis* (L) Fruit against Human Lung Cancer Cell Line. *Journal of Pharmaceutical Research International* 33(57): 98-106.
108. Sultan A., Farman U.K., Iqbal H., Murad A.K., Ihsan U.K. 2010. Evaluation of chemical analysis profile of *Citrullus colocynthis* growing in southern Areas of Khyber Pukhtunkhwa, Pakistan. *WorldAppl Sci J* 10(4): 402–405.

109. Uma C., Sekar K. G. 2014. Phytochemical analysis of a folklore medicinal plant *Citrullus colocynthis* L (bitter apple). *Journal of pharmacognosy and Phytochemistry* 2(6): 195-202.
110. Valasek M. A., Repa J. J. 2005. The power of real-time PCR. *Advances in physiology education* 29(3): 151-159.
111. Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M. T., Mazur M., Telser J. 2007. Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *The international journal of biochemistry & cell biology* 39(1): 44-84.
112. Walker J.E.M., Saraste M. J., Runswick and N. J. Gay 1982. Distantly Related Sequences In The Alpha And Beta-Subunits Of ATP Synthase, Myosin, Kinases And Other ATP- Requiring Enzymes And A Common Nucleotide Binding Fold. *The EMBO journal* 1(8): 945-51.
113. Youle R. J., Strasser A. 2008. The BCL-2 protein family: opposing activities that mediate cell death. *Nature reviews Molecular cellbiology* 9(1): 47-59.

ملخص

الحنظل هو نبات طبي من عائلة القرعيات، يستخدم على نطاق واسع تقليدياً في مختلف الأنظمة الطبية. تهدف هذه الدراسة إلى إبراز النشاط المضاد للأكسدة، المضاد لمرض السكري والمضاد للسرطان لهذا النبات من خلال تحليل المراجع.

بالنسبة للنشاط المضاد للأكسدة أظهرت مستخلصات عدة اجزاء من النبتة نشاطاً جيداً في اختبار إرجاع DPPH وتثبيط إنزيم مولد للجذور الحرة في المختبر، وهو أكسيداز ازانثين. في ما يخص النشاط المضاد لمرض السكري، تم إثبات نشاط مستخلصات الحنظل في نماذج مختلفة، بما في ذلك الفئران والأرانب والكلاب المصابة بمرض السكري المستحث بالستربتوزوتوسين أو الألوكسان خفضت هذه المستخلصات نسبة السكر في الدم، وتحسنت حساسية الأنسولين، وحمى الكبد والبنكرياس من التلف بالإضافة إلى ذلك، حفزت إفراز الأنسولين من خلايا البنكرياس، وزادت من امتصاص الخلايا للجلوكوز المحفز بالأنسولين، وقمعت نشاط ألفا أميلاز، ومنعت بشكل مباشر تحول الهيموجلوبين إلى جليكوهيموجلوبين في المختبر. أظهرت التجارب السريرية بعض التحسينات المتواضعة في التحكم في نسبة السكر في الدم ومستويات الأنسولين والهيموجلوبين السكري. وكذلك قد أظهرت ثمار وبذور وأوراق الحنظل نشاطاً مضاداً للسرطان ضد مجموعة واسعة من خطوط الخلايا السرطانية، مثل خلايا البنكرياس والثدي والقولون والكبد. يمكن تفسير هذا التأثير المضاد للسرطان من خلال تعديل التعبير عن الجينات المتضمنة في موت الخلايا المبرمج وانتشار الخلايا وعملية أيض الدهون.

الكلمات المفتاحية: الحنظل (*Citrullus colocynthis*) ، النشاط المضاد للأكسدة، النشاط المضاد لمرض السكري، النشاط المضاد للسرطان.

Résumé

Citrullus colocynthis est une plante médicinale, de la famille des Cucurbitacées, largement utilisée traditionnellement dans divers systèmes médicaux. Nous sommes intéressés dans ce travail à mettre en évidence, par une analyse bibliographique, les activités antioxydant, antidiabétique, anticancéreuse de cette plante.

Les extraits de différentes parties du plant ont montré une bonne activité antioxydant dans le test de réduction du DPPH et une inhibition in vitro d'une enzyme génératrice de radicaux libres, l'xanthine oxydase. L'activité antidiabétique de *C. colocynthis* est démontrée dans divers modèles, notamment des rats, des lapins et des chiens diabétiques induits par la streptozotocine ou l'alloxane. Ces extraits ont réduit la glycémie, amélioré la sensibilité à l'insuline et protégé le foie et le pancréas contre les dommages. En plus, ils ont stimulé la sécrétion d'insuline par les cellules pancréatiques, augmenté l'absorption cellulaire du glucose stimulée par l'insuline, inhibé l'activité de l' α -amylase et empêché directement la glycation d'hémoglobine *in vitro*. Des essais cliniques ont montré quelques améliorations modestes du contrôle glycémique et du taux de l'insuline et de l'hémoglobine glyquée.

Concernant l'activité anticancéreuse, les fruits, les graines et les feuilles de *Citrullus colocynthis* ont montré une activité anticancéreuse contre un large éventail de lignées cellulaires cancéreuses telles que du pancréas, du sein, du côlon, du foie. Cet effet anticancéreux s'explique par la modulation de l'expression des gènes impliqués dans l'apoptose, la prolifération et le métabolisme lipidique.

Mots clés : *Citrullus colocynthis*, l'activité antioxydant, l'activité antidiabétique, l'activité anticancéreuse.

Abstract

Citrullus colocynthis is a medicinal plant, of the Cucurbitaceae family, widely used traditionally in various medicinal systems. In this work, we are interested in highlighting, through a bibliographic analysis, the antioxidant, antidiabetic, and anticancer activities of this plant.

Extracts from different parts of the plant have shown good antioxidant activity in the DPPH reduction test and in vitro inhibition of a free radical-generating enzyme, xanthine oxidase. The antidiabetic activity of *C. colocynthis* has been demonstrated in various models, including streptozotocin- or alloxan-induced diabetic rats, rabbits, and dogs. These extracts reduced blood glucose, improved insulin sensitivity, and protected the liver and pancreas from damage. In addition, they stimulated insulin secretion by pancreatic cells, increased insulin-stimulated glucose uptake, inhibited α -amylase activity, and directly prevented hemoglobin glycation *in vitro*. Clinical trials have shown some modest improvements in glycemic control and insulin and glycosylated hemoglobin levels.

Regarding anticancer activity, the fruits, seeds, and leaves of *Citrullus colocynthis* have shown anticancer activity against a wide range of cancer cell lines, including those of the pancreas, breast, colon, liver. This anticancer effect is explained by the modulation of the expression of genes involved in apoptosis, proliferation, and lipid metabolism.

Keywords: *Citrullus colocynthis*, antioxidant activity, antidiabetic activity, anticancer activity.