

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
وزارة التعليم العالي و البحث العلمي

Université Mustapha Ben Boulaid-Batna 2

Faculté des Sciences de la

Nature et de la Vie



جامعة باتنة 2
كلية علوم الطبيعة و الحياة

DEPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE ET DE BIOCHIMIE

Laboratoire de *biotechnologie des molécules bioactives et de la physiopathologie cellulaire*

N°...../SNV/2019

THÈSE

Présentée par

MEDDOUR Asma

Pour l'obtention du Diplôme de

DOCTORAT EN SCIENCES BIOLOGIQUES

Filière: Sciences Biologiques

Spécialité: Biotechnologies.

THÈME

ETUDE DES ACTIVITÉS BIOLOGIQUES DES EXTRAITS
MÉTHANOLIQUES DES FRUITS ET DES ÉCORCES DE RACINES
DE *CAPPARIS SPINOSA* L.

Soutenue publiquement le 01/07/2020

DEVANT LE JURY

Président	LOUCIF Lotfi	MCA. <u>Univ de Batna 2</u>
Rapporteur	HAMBABA Leila	Pr. <u>Univ de Batna 2</u>
Examineurs	DASSAMIOUR Saliha	MCA. <u>Univ de Batna 2</u>
	BENNOUNE Omar	Pr. <u>Univ de Batna 1</u>
	MOUSSI Abdelhamid	Pr. <u>Univ de Biskra</u>
	BENMEDDOUR Tarek	MCA. <u>Univ de Biskra</u>

Année universitaire : 2019/ 2020

REPUBLIQUE ALGERIENNE DEMOCRATIQUE ET POPULAIRE
MINISTERE DE L'ENSEIGNEMENT SUPERIEUR
ET DE LA RECHERCHE SCIENTIFIQUE



UNIVERSITE DE BATNA 2
FACULTE DES SCIENCES DE LA NATURE ET
DE LA VIE
DEPARTEMENT DE MICROBIOLOGIE ET DE
BIOCHIMIE



THÈSE

Présentée par :
MEDDOUR Asma
Pour l'obtention du diplôme de
DOCTORAT EN SCIENCES
FILIERE
SCIENCES BIOLOGIQUES
SPECIALITE
BIOTECHNOLOGIE

THEME

**Etude des activités biologiques des extraits
méthanoliques des fruits et des écorces de
racines de *Capparis spinosa* L.**

Soutenue publiquement le 01/ 07/2020 devant le jury:

Dr. LOUCIF Lotfi	Président	Université de Batna 2
Pr. HAMBABA Leila	Directrice	Université de Batna 2
Pr. BENNOUNE Omar	Examineur	Université de Batna 1
Pr. MOUSSI Abdelhamid	Examineur	Université de Biskra
Dr. BENMEDDOUR Tarek	Examineur	Université de Biskra
Dr. DASSAMIOUR Saliha	Examinatrice	Université de Batna 2

Année universitaire : 2019/ 2020

Remerciements

Au terme de cette étude, je remercie Dieu, le tout puissant pour m'avoir donné la force, la patience, la santé et la volonté pour réaliser cette thèse et de m'avoir guidé dans ma vie.

Je tiens à exprimer mes profonds remerciements et ma vive connaissance à mon promotrice Mme HAMBABA Leila, Professeur à l'Université de Batna 2 pour avoir encadré et dirigé ce travail avec une grande rigueur scientifique, sa disponibilité, ses précieux conseils, ses observations et la confiance qu'elle m'a accordée qui m'ont permis de réaliser ce travail.

Je tiens à exprimer ma très grande considération et ma vive reconnaissance à Mr LOUCIF Lotfi Maître de conférences à l'université de Batna 2, qui m'a fait l'honneur d'accepter de présider le jury de cette thèse.

Un grand merci aux : Mr BENNOUNE Omar, Professeur à l'université de Batna1, Mr MOUSSI Abdelhamid, Professeur à l'université de Biskra, Mr BENMEDDOUR Tarek, Maître de conférences à l'université de Biskra et Mme DASSAMIOUR Saliha, Maître de conférences à l'Université de Batna 2, pour l'intérêt qu'ils ont porté à ce travail et pour le grand honneur qu'ils me font en acceptant de le juger.

Merci également au Dr KHADRAOUI Hachani, Maître de conférences hospitalo-universitaire et responsable du laboratoire d'anatomie pathologique au CHU Batna, pour sa précieuse aide à l'interprétation des coupes histologiques.

Je présente mes vifs remerciements à Mme BENHOUDA Afaf, Mme BADAIDA Ibtissam, Mme BENBIA Souheyla,, Mme KRIKER Soulef, Mr GHECHAM Abdelmoudjib et Mr HACHEMI Messaoud pour leurs précieuses aides et de m'avoir fait profiter de leur compétence.

J'aimerais exprimer ma gratitude à ma famille qui m'a aidé à la récolte de la plante et son soutien inépuisable durant la réalisation de ce travail.

J'aimerais également remercier les techniciennes du laboratoire de biotechnologies des molécules bioactives et de physiopathologie cellulaire « LBMBPC », université de Batna 2 pour leurs patience et aides.

Mes remerciements vont également aux enseignants du département des Sciences de la Nature et de la Vie, l'Université de Biskra pour leur soutien morale.

Mes remerciements vont également à toutes les personnes qui ont contribué de près ou de loin à la réalisation de ce travail.

Dédicaces

C'est avec plein d'amour et de fierté que je dédie ce travail à mes très chers parents : Mohammed El-Hachemi & Fatma, que Dieu les préserve.

Je dédie ce travail également à la mémoire de mon encadreur Mr YAHIA Mouloud, Rahmato Allah alih.

A mon mari Abdelhak et mes enfants : Sarra et Mohammed Ilyes

A mes frères et sœurs : Yassine, Talha, Mohammed El-Sghir, Fatiha, Mabrouka, Thoria, Khadidja, Zeineb et Aicha.

A mes chers nièces et neveux.

Résumé :

L'objet de ce travail de recherche consiste à évaluer la toxicité ainsi que quelques activités biologiques (analgésique, anti-inflammatoire, antipyrétique, hépato-protective et antidiabétique) des extraits méthanoliques bruts obtenus par fractionnement, des fruits et des écorces de racines de *Capparis spinosa* (E_fMeOH et E_rMeOH) sur des rats Wistar. Le screening phytochimique a révélé la richesse de ces extraits en glycosides, terpènes, flavonoïdes et alcaloïdes et l'absence des tanins. L'analyse quantitative, basée sur le dosage spectral photométrique, a confirmé cette richesse où les teneurs d'E_fMeOH et d'E_rMeOH en flavonoïdes ont été de $08,320 \pm 0,001$ et de $11,584 \pm 0,001$ µg EQ/mg d'extrait et celles des polyphénols totaux ont été de $11,743 \pm 0,002$ et de $16,985 \pm 0,078$ µg EAG/mg d'extrait. L'effet antioxydant a été évalué par la méthode de blanchissement de β-carotène. Les deux extraits ont montré une activité anti-péroxydation lipidique importante, la plus élevée a été fournie par E_fMeOH (81,967%). L'administration orale d'E_fMeOH et E_rMeOH à des doses croissantes jusqu'à 5000 mg/Kg pc n'a montré aucune mortalité donc la DL₅₀ est supérieure à 5000 mg/Kg pc. Le suivi des rats traités par les doses de 100 et de 200 mg/kg pc pendant quatre semaines pour tester la toxicité subaigüe, n'a révélé aucun signe de toxicité. L'étude de l'effet analgésique par le test de torsion a montré que les extraits E_fMeOH et E_rMeOH ont réduit, d'une façon dose dépendante, le nombre de contractions abdominales induites par l'acide acétique. L'inhibition produite par la dose de 200 mg/kg d'E_rMeOH était la plus puissante (88,51%). Trois tests ont été utilisés pour évaluer l'activité anti-inflammatoire, basée sur la capacité des extraits à diminuer l'œdème dans un intervalle du temps donné: les extraits d'E_fMeOH et d'E_rMeOH ont réduit d'une manière significative la formation de l'œdème de la patte, et l'E_rMeOH à 200 mg/kg pc a l'activité la plus puissante. Concernant l'activité antipyrétique, le traitement des rats avec ces extraits a diminué, d'une manière dose dépendante, la température rectale induite par la levure dès la première heure après le traitement et au bout de la 4^{ème} heure, la température rectale retourne à l'état initial. Quand à l'activité hépato-protective, les résultats biochimiques et histologiques ont prouvé que l'E_fMeOH et l'E_rMeOH possèdent un potentiel de protection du tissu hépatique contre la toxicité induite par le paracétamol, l'extrait E_rMeOH à la dose de 200 mg/kg pc a l'effet protecteur le plus puissant sur la toxicité hépatique. L'évaluation de l'activité antidiabétique contre le diabète induit par l'alloxane a montré que les deux extraits aux doses testées, ont prouvé une activité anti-hyper-glycémique hautement significative. Le traitement des rats avec l'E_rMeOH à la dose de 200 mg/kg a réduit le taux du glucose sans causer l'hypoglycémie, son effet anti-hyper-glycémique a été proche de celui de glibenclamide. En ce qui concerne le test de tolérance au glucose, les extraits ont amélioré la glycémie post-prandiale.

Mots clés : *Capparis spinosa*, toxicité aigue, toxicité subaigüe, effet antioxydant, activités biologiques.

Summary:

The purpose of this research is to evaluate the toxicity and some biological activities (analgesic, anti-inflammatory, antipyretic, hepato-protective and anti-diabetic) of the raw methanolic extracts obtained by fractioning, of fruits and roots bark of *Capparis spinosa* (E_f MeOH and E_r MeOH respectively), on rats Wistar. The phyto-chemical screening revealed the richness of our extracts in glycosides, terpenes, flavonoids and alkaloids and the absence of tannins. The quantitative analysis, based on the photometric spectral assay, confirmed this richness where the contents of E_f MeOH and E_r MeOH respectively in flavonoids were $08,320 \pm 0,001$ and $11,584 \pm 0,001 \mu\text{g EQ} / \text{mg}$ of extract and those of total polyphenols were $11,743 \pm 0,002$ and $16,985 \pm 0,078 \mu\text{g EAG} / \text{mg}$ of extract. The antioxidant effect was evaluated by the β -carotene bleaching method, both extracts showed a significant lipid anti-peroxidation activity, the highest was provided by E_f MeOH (81.967%). Oral administration of E_f MeOH and E_r MeOH at increasing doses up to 5000 mg/kg bw showed no mortality, therefore the LD_{50} was greater than 5000 mg/kg bw. Follow up of rats treated with 100 and 200 mg/kg bw for four weeks to test the sub-acute toxicity, revealed no evidence of toxicity. The study of the analgesic effect by the torsion test showed that the E_f MeOH and E_r MeOH extracts reduced, in a dose-dependent manner, the number of abdominal contractions induced by acetic acid. The inhibition produced by the 200 mg/kg dose of E_r MeOH had the great influence (88.51%). Three tests were used to evaluate anti-inflammatory activity, based on the ability of extracts to decrease or suppress the edema in a given time interval: E_f MeOH and E_r MeOH significantly reduced the formation of paw edema, and E_r MeOH at 200 mg/kg bw had the most potent activity. Concerning antipyretic activity, treatment of rats with the extracts decreased in a dose-dependent manner the rectal temperature induced by yeast in the first hour after treatment and at the end of the 4th hour, the temperature returned to initial state. Regarding the hepato-protective activity, the biochemical and histological results showed that E_f MeOH and E_r MeOH have a potential to protect liver tissue from the toxicity induced by paracetamol. The E_r MeOH extract at a dose of 200 mg/kg bw had the most potent protective effect on hepatic toxicity. The evaluation of the anti-diabetic activity against diabetes induced by alloxan showed that extracts, in testing doses, proved an anti-hyperglycemic activity highly significant. Treatment of rats with E_r MeOH at a dose of 200 mg/kg reduced glucose level without causing hypoglycaemia, its anti-hyper-glycemic effect was close to that of glibenclamide. For the glucose tolerance test, the extracts improved the postprandial glucose level and returned it to normal value.

Key words: *Capparis spinosa*, acute toxicity, subacute toxicity, antioxidant effect, biological activities.

الخلاصة:

الغرض من هذا البحث هو تقييم السمية و دراسة بعض الأنشطة البيولوجية : مسكن للألم، مضاد للالتهابات، خافض للحرارة، حامي للكبد ومضاد لمرض السكر للمستخلصات الميثانولية الخامة لفواكه ولحاء جذور *Capparis spinosa* (E_rMeOH و E_fMeOH) ، على فئران من نوع ويستار. كشف الفحص الكيميائي النباتي عن ثراء E_rMeOH و E_fMeOH بالجليكوسيدات ، التربيين ، الفلافونويد والقلويات وغياب المواد الدابغة. أكد التحليل الكمي ، استناداً إلى الفحص الطيفي، هذا الثراء حيث كانت محتويات E_rMeOH و E_fMeOH على التوالي في مركبات الفلافونويد $08,320 \pm 0,001$ و $11,584 \pm 0,001$ ميكروغرام مكافئ الكرسيتين / ملغ من المستخلص ومحتويات البوليفينول $0.002 \pm 11,743$ و $0.078 \pm 16,985$ ميكروغرام مكافئ حمض الغاليك / ملغ من المستخلص. تم تقييم التأثير المضاد للأوكسدة بواسطة طريقة البيتا كاروتين ، أظهر كلا المستخلصين نشاطاً مهماً، خاصة E_fMeOH (81.967%). لم تظهر المستخلصات (عن طريق الفم) : E_rMeOH و E_fMeOH، عند زيادة الجرعات حتى 5000 مغ / كغ من وزن جسم الحيوان أي وفيات ، وبالتالي LD₅₀ أكبر من 5000 مغ / كغ من وزن الجسم. متابعة فئران عولجت بـ 100 و 200 ميلي غرام لكل كيلوغرام من وزن الجسم لمدة أربعة أسابيع لاختبار التسهم الحاد ، لم يكشف عن أي دليل على التسهم. أظهرت دراسة التأثير المسكن بواسطة اختبار الالتواء أن مستخلصات E_rMeOH و E_fMeOH قللت، بطريقة تعتمد على الجرعة ، عدد الانقباضات البطنية المستحثة بواسطة حمض الأسيتيك. كان التثبيط الناتج عن جرعة 200 ملغ / كغ من E_rMeOH هو الأكثر فعالية (88.51%). تم استخدام ثلاث اختبارات لتقييم النشاط المضاد للالتهابات، استناداً إلى قدرة المستخلصات على تقليل الالتهابات في فترة زمنية معينة. E_rMeOH و E_fMeOH خفضت بشكل كبير الالتهابات، و الجرعة 200 مغ / كغ من وزن الجسم ل E_rMeOH الأكثر فعالية. فيما يتعلق بنشاط خافض للحرارة ، اخفض علاج الفئران من مستخلصاتنا بطريقة تعتمد على الجرعة ، درجة حرارة الجسم الناجمة عن الخميرة. في الساعة الأولى بعد العلاج وفي نهاية الساعة الرابعة، عادت درجة حرارة الجسم إلى الحالة الأولية. فيما يتعلق بالنشاط الكبدي ، أظهرت النتائج البيوكيميائية والنسجية أن E_rMeOH و E_fMeOH لديهما القدرة على حماية أنسجة الكبد من التلف الناجم عن الباراسيتامول ، وكان لمستخلص E_rMeOH بجرعة 200 مغ / كغ من وزن الجسم التأثير الوقائي الأكثر فعالية على التسهم. أظهر تقييم النشاط المضاد لمرض السكري الذي يسببه الألوكسان أن مستخلصاتنا، عند الجرعات المدروسة، أثبتت نشاطاً مضاداً لارتفاع سكر الدم مهم للغاية. كانت معالجة الفئران بـ E_rMeOH بجرعة 200 ملغ / كغ الافضل من حيث انخفاض مستويات الجلوكوز دون التسبب في نقص السكر في الدم ، وكان تأثيره المضاد لارتفاع سكر الدم قريباً من تأثير glibenclamide. فيما يتعلق باختبار تحمل الجلوكوز، حسنت مستخلصاتنا مستوى الجلوكوز بعد الأكل واعادته إلى القيمة الطبيعية.

الكلمات المفتاحية: *Capparis spinosa*، التأثير المضاد للأوكسدة، السمية الحادة، السمية الشبه حادة، الكبد، الأنشطة البيولوجية.

Table des matières

Résumés	VI
Table des matières	IX
Liste des abréviations	XIII
Liste des figures	XV
Liste des tableaux	XVII
Liste des photos	XVIII
Introduction	1

Partie I : Synthèse bibliographique

Chapitre I. Généralités sur l'espèce Capparis spinosa L.

1. Etude botanique du <i>Capparis spinosa</i> L.	3
1.1. Noms de la plante	3
1.2. Systématique	3
1.3. Description botanique du <i>Capparis spinosa</i>	4
2. Répartition géographique du <i>Capparis spinosa</i>	6
3. Ecologie du <i>Capparis spinosa</i>	7
4. Composition biochimique du <i>Capparis spinosa</i>	7
5. Utilisation et propriétés thérapeutiques du <i>Capparis spinosa</i>	10
6. Importance économique du <i>Capparis spinosa</i>	13

Chapitre II. Données sur les métabolites secondaires

1. Introduction	15
2. Classification des métabolites secondaires	15
2.1. Composés phénoliques	16
2.1.1. Définition	16
2.1.2. Classification	16
2.1.2.1. Composés phénoliques avec un cycle aromatique	17
2.1.2.2. Composés phénoliques avec deux cycles aromatiques	17
2.1.2.3. Quinones	17
2.1.2.4. Polymères	17
2.1.3. Biosynthèse	17
2.1.3.1. Voie de shikimate	17

2.1.3.2. Voie d'acétate	18
2.1.4. Flavonoïdes	19
2.1.5. Activités biologiques	21
2.1.6. Composition biochimique du <i>C. spinosa</i> en composés phénoliques	21
2.2. Terpenoïdes	22
2.2.1. Définition	22
2.2.2. Classification	23
2.2.3. Biosynthèse	23
2.2.4. Activités biologiques	24
2.2.5. Composition biochimique de <i>Capparis spinosa</i> en terpénoïdes	25
2.3. Alcaloïdes et composés azotés	25
2.3.1. Alcaloïdes	25
2.3.1.1. Définition	25
2.3.1.2. Classification	26
2.3.1.3. Biosynthèse	26
2.3.1.4. Activités biologiques	26
2.3.1.4. Composition biochimique du <i>C. spinosa</i> en alcaloïdes	27
2.3.2. Glucosinolates et leurs dérivés	27
2.3.2.1. Définition	27
2.3.2.2. Classification	28
2.3.2.3. Biosynthèse	28
2.3.2.4. Activités biologiques	28
2.3.2.5. Composition biochimique du <i>C. spinosa</i> en glucosinolates	29

Partie II : Etude expérimentale

Chapitre I. Matériel et méthodes

1. Matériel et méthodes	31
1.1. Matériel végétal	31
1.2. Matériel animal	32
1.3. Extraction	32
1.4. Etude phytochimique	34
1.4.1. Analyse qualitative des extraits : réactions de caractérisation en tubes	34
1.4.1.1. Les alcaloïdes	34
1.4.1.2. Les hydrates du carbone	34
1.4.1.3. Les glycosides	34

1.4.1.4. Les saponines	35
1.4.1.5. Les phytostérols	35
1.4.1.6. Les polyphénols totaux	35
1.4.1.7. Les protéines et les acides aminés	36
1.4.1.8. Les diterpènes	36
1.4.2. Analyse quantitative des extraits	36
1.4.2.1. Dosage des polyphénols totaux	36
1.4.2.2. Dosage des flavonoïdes	37
1.5. Etude de l'effet antioxydant <i>in vitro</i> la par méthode de blanchiment du β -carotène.	37
1.6. Etude des activités biologiques <i>in vivo</i>	38
1.6.1. Test de toxicité	38
1.6.1.1. Test de toxicité aigue	38
1.6.1.2. Test de toxicité subaigüe	39
1.6.2. Etude de l'activité analgésique périphérique	40
1.6.3. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire	41
1.6.3.1. Evaluation par l'œdème de la patte induite par le Carraghénane	41
1.6.3.2. Evaluation par l'œdème de la patte induit par l'histamine	42
1.6.4.3. Evaluation par l'œdème de la patte induit par la formaline	43
1.6.4. Etude de l'activité antipyrétique	43
1.6.5. Etude de l'activité hépato-protective	44
1.6.6. Etude de l'activité antidiabétique	45
1.6.6.1. Etude de la tolérance au glucose chez des rats non diabétiques	46
1.6.6.2. Etude de diabète induit par l'alloxane	47
1.7. Etude statistique	48

Chapitre II. Résultats et discussions

2. Résultats et discussion	49
2.1. Extraction et étude phytochimique	49
2.1.1. Extraction et calcul du rendement	49
2.1.2. Réactions de caractérisation en tubes	50
2.1.3. Analyse quantitative des extraits	51
2.2. Etude de l'effet antioxydant <i>in vitro</i> par la méthode de blanchiment de β -carotène ...	55
2.3. Etude des activités biologiques <i>in vivo</i>	58
2.3.1. Test de toxicité	58
2.3.1.1. Test de toxicité aigue	58
2.3.1.2. Test de toxicité subaigüe	60

2.3.2. Etude de l'activité analgésique périphérique	67
2.3.3. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire	69
2.3.3.1. Evaluation par l'œdème de la patte induit par le Carraghénane	69
2.3.3.2. Evaluation par l'œdème de la patte induit par l'histamine	71
2.3.3.3. Evaluation par l'œdème de la patte induit par la formaline	72
2.3.4. Etude de l'activité antipyrétique	76
2.3.5. Etude de l'activité hépato-protective	78
2.3.6. Etude de l'activité antidiabétique	87
2.3.6.1. Etude de la tolérance au glucose	87
2.3.6.2. Etude du diabète induit par l'alloxane	88
Conclusion et perspectives.....	96
Références Bibliographiques	98
Publication	

Liste des abréviations

AAR : activité antioxydante relative.

Abs : absorbance.

ALAT: alanine aminotransférase = **TGP (SGPT)**: sérum-glutamyl-pyruvate-transaminase

AlCl₃ : trichlorure d'aluminium.

ASAT: aspartate aminotransférases = **TGO (SGOT)**: sérum-glutamyl-oxaloacétate-transaminase

CCl₄ : tétrachlorure de carbone

CHU : Centre Hospilo-Universitaire.

COX : cyclo-oxygénase

DL₅₀ : la dose orale létale médiane

DMAPP : diméthyl-allyl diphosphate

DMSO : diméthyle sulphoxide.

DPPH : 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl

E_fCF: extrait du chloroforme des fruits.

E_fEp: extrait d'éther de pétrole des fruits.

E_fMeOH: extrait méthanolique des fruits.

E_rCF: extrait du chloroforme des écorces de racines.

E_rEp : extrait d'éther de pétrole des écorces de racines.

E_rMeOH: extrait méthanolique des écorces de racines.

FeCl₃ : trichlorure du fer.

GSH : glutathion.

H₂O₂ : peroxyde d'hydrogène (eau oxygénée).

HCl : acide chlorhydrique.

I% : pourcentage d'inhibition.

IC50 : Concentration inhibitrice à 50%.

IL- : interleukine.

IPP : isopentyle diphosphate.

LBP : lipo-polysaccharide-binding protein, protéine liant le lipopolysaccharide.

LDH : lactate deshydrogénase.

MCV : maladie cardiovasculaire.

mg ER/g : milligramme d'équivalent de rutine par gramme.

mg/kg pc : milligramme par kilogramme du poids corporel.

MnTG : moyenne du nombre de torsions du groupe.

NaCl : chlorure de sodium.

NAPQI : N-acétyl-p-benzoquinonimine.

NF- κ B: nuclear factor-kappa B.

OCDE : organisation pour la Coopération et le Développement Economique.

OH : groupement hydroxyle.

PDL: plus petite dose tuant les animaux.

PG : prostaglandine.

PGE1 : prostaglandine E1.

PGE2 : prostaglandine E2.

ROS : espèces réactives de l'oxygène (Reactive Oxygen Species).

TNF- α : facteur de nécrose tumorale alpha.

μ g EAG/mg : microgrammes d'équivalent d'acide gallique par milligramme.

μ g EQ/mg : microgramme d'équivalent de Quercétine par milligramme.

Liste des figures

Figure 1. Les différentes parties de <i>Capparis spinosa</i> L.	5
Figure 2. <i>Capparis spinosa</i> L. Vue rapprochée	5
Figure 3. Distribution de <i>Capparis spinosa</i> L. (•) sur le bassin méditerranéen	6
Figure 4. Structure de base des composés phénoliques: phénol ou hydroxybenzène	16
Figure 5. Biosynthèse des composés phénoliques par la voie de shikimate	18
Figure 6. Biosynthèse des composés phénoliques par la voie de l'acétate	19
Figure 7. Structure de base des flavonoïdes	20
Figure 8. Principales classes des flavonoïdes	20
Figure 9. Structure d'unité d'isoprène	23
Figure 10. Les deux voies de la biosynthèse des terpènes. Chaque bloc représente une unité d'isoprényle à 5 carbones (DMAPP ou IPP)	24
Figure 11. Structure de base des glucosinolates	28
Figure 12. Schéma d'extraction de la poudre du <i>C. spinosa</i> par des solvants à polarité croissante.....	33
Figure 13. Droite d'étalonnage d'acide gallique	52
Figure 14. Droite d'étalonnage de quercitine	52
Figure 15. Cinétique de l'inhibition du blanchissement de β -carotène par les extraits E_f MeOH et E_r MeOH du <i>C.spinosa</i>	55
Figure 16. Effet des extraits E_f MeOH et E_r MeOH sur le poids corporel des rats	60
Figure 17. Effet des extraits E_f MeOH et E_r MeOH sur le poids des organes des rats	61
Figure 18. Coupes histologiques du foie des rats testés colorées par hématoxyline et l'éosine (X100)	64
Figure 19. Coupes histologiques des reins des rats testés colorées par hématoxyline et l'éosine (100X)	65
Figure 20. Effet de l' E_f MeOH et de l' E_r MeOH sur la douleur induite par l'acide acétique chez les rats	68
Figure 21. Effet anti-inflammatoire d' E_f MeOH et d' E_r MeOH sur l'œdème de la patte du rat induite par le carraghénane	70
Figure 22. Effet anti-inflammatoire d' E_f MeOH et d' E_r MeOH sur l'œdème de la patte du rat induite par l'histamine	72
Figure 23. Effet anti-inflammatoire d' E_f MeOH et d' E_r MeOH sur l'œdème de la patte du rat induite par la formaline	73
Figure 24. Coupe histologique du foie des rats traité par le DMSO	82
Figure 25. Coupes histologiques du foie des rats traité par le paracétamol	83

Figure 26. Coupe histologique du foie des rats traité par le paracétamol + N-acétyl-cystéine	83
Figure 27. Coupes histologiques du foie des rats traité par le paracétamol + E _r MeOH (A : 100 mg/kg pc, B : 200 mg/kg pc)	84
Figure 28. Coupes histologiques du foie des rats traité par le paracétamol + E _r MeOH (A : 100 mg/kg pc, B : 200 mg/kg pc)	84
Figure 29. Effet des extraits E _r MeOH et E _r MeOH sur la tolérance au glucose chez des rats non diabétiques	87
Figure 30. Effet des extraits E _r MeOH et E _r MeOH de <i>Capparis spinosa</i> sur la glycémie à jeun chez des rats diabétiques induits par l'alloxane	89

Liste des tableaux

Tableau 1. Composition de différentes parties du <i>C. spinosa</i> en métabolites bioactives	8
Tableau 2. Quelques utilisations traditionnelles du <i>Capparis spinosa</i>	11
Tableau 3. Principaux effets pharmacologiques de <i>C. spinosa</i>	12
Tableau 4. Résultats des rendements des différents extraits du <i>C. spinosa</i> par rapport à la matière sèche	49
Tableau 5. Résultats des tests préliminaires des différents extraits du <i>C. spinosa</i>	50
Tableau 6. Teneur des différents extraits du <i>C. spinosa</i> en polyphénols totaux et en Flavonoïdes	53
Tableau 7. Activité antiradicalaire des extraits E _f MeOH et E _r MeOH du <i>C. spinosa</i>	56
Tableau 8. Détermination de DL ₅₀ des extraits E _f MeOH et E _r MeOH selon la méthode de Hamilton (1977)	59
Tableau 9. Effet des différentes doses des extraits E _f MeOH et E _r MeOH sur quelques paramètres biochimiques des rats testés	62
Tableau 10. Effet d'E _f MeOH et d'E _r MeOH sur la pyrexie induite par la levure de bière	77
Tableau 11. Effet des différents traitements sur le poids corporel et le poids du foie durant le test d'hépatotoxicité	80
Tableau 12. Effet des différentes doses des extraits E _f MeOH et E _r MeOH sur les transaminases et la LDH des rats testés pour l'hépatotoxicité	81
Tableau 13. Effet des extraits E _f MeOH et E _r MeOH de <i>Capparis spinosa</i> sur le poids (g) chez des rats diabétiques induits par l'alloxane	91
Tableau 14. Effet des extraits E _f MeOH et E _r MeOH de <i>Capparis spinosa</i> sur quelques paramètres biochimiques chez des rats diabétiques induits par l'alloxane	92

Liste des photos

Photo 1. <i>Capparis spinosa</i> L. (08 juillet 2019)	31
Photo 2. Matériel végétal sec avant et après broyage : (A) les écorces des racines et (B) les fruits de <i>C. spinosa</i>	32

INTRODUCTION

Introduction

Depuis l'Antiquité, les plantes médicinales sont reconnues comme l'un des agents thérapeutiques les plus efficaces pour le traitement des maladies humaines. (Sen *et al.*, 2010; Nabavi *et al.*, 2016). De nombreuses plantes médicinales possèdent de multiples effets bénéfiques pour la santé (Hu *et al.*, 2013; Erdem *et al.*, 2015). En outre, il est bien connu que les drogues de synthèse peuvent provoquer une vaste gamme d'effets indésirables graves (Gurney *et al.*, 2014). Par conséquent, les recherches récentes se sont concentrées sur le rôle bénéfique des plantes médicinales dans la détermination de stratégies thérapeutiques efficaces et sûres pour le traitement des maladies humaines (Nabavi *et al.*, 2016).

Les scientifiques ont récemment découvert l'importance des métabolites secondaires qui assurent un certain nombre de fonctions de protection dans l'organisme humain. Ils peuvent renforcer le système immunitaire, protéger le corps contre les radicaux libres, tuer les germes pathogènes et bien plus encore garder le l'organisme en forme (Anulika *et al.*, 2016).

Contrairement aux médicaments allopathiques modernes, qui sont des composés actifs uniques, peuvent cibler une voie en particulier, les remèdes à base de plantes médicinales fonctionnent d'une manière qui dépend de l'approche orchestrale. Une plante contient une multitude de molécules qui agissent de manière synergique sur des éléments ciblés dans la cellule. Les herbes médicinales sont à l'origine de nombreux composés biologiquement actifs depuis des siècles et ont été largement utilisées comme médicaments bruts ou comme composants purs pour le traitement de nombreuses maladies. Comparés aux synthétiques, les remèdes naturels ont moins d'effets secondaires et de toxicité (Vijayaraj *et al.*, 2016).

Au cours des deux dernières décennies, une grande attention a été portée aux effets pharmacologiques de *C. spinosa* en raison de son utilisation en médecine traditionnelle, ses différentes parties ont été largement utilisées pour le traitement de diverses maladies humaines et de son grand nombre de constituants bioactifs qui sont responsables, seuls ou en combinaison, de ses diverses activités pharmacologiques en particulier de ses composés phénoliques (Zhang et Feei Ma, 2018).

La plupart des recherches actuelles portent sur l'isolement, la purification, l'identification et la caractérisation de principes actifs à partir d'extraits bruts. Cependant, il est un fait caché que les différents composants présents dans les drogues végétales brutes peuvent être plus efficaces et puissants que n'importe quel composé purifié unique, ce qui peut contribuer à annuler les effets toxiques de composants individuels. Mais l'étude de la toxicité d'un extrait brut avant de l'évaluer reste une nécessité pour déterminer la dose létale 50 (DL₅₀) avant tout usage.

L'objectif de notre travail vis à évaluer quelques activités biologiques des extraits méthanoliques obtenus par fractionnement, des fruits et des écorces de racines de *C. spinosa* L. Le travail est réparti en deux volets :

- Le premier volet est une étude théorique divisée en deux chapitres ; nous aborderons dans le premier des données générales sur la plante *Capparis spinosa* et dans le deuxième chapitre des données générales sur les métabolites secondaires, leurs classifications et leurs propriétés pharmacologiques.
- Le deuxième volet est une étude expérimentale qui repose sur deux parties :
 - la première concerne la récolte, l'identification de l'espèce végétale et une étude phytochimique basée principalement sur l'extraction à polarité croissante à partir des fruits et des écorces de racines pour avoir des extraits méthanoliques délipidés et la détermination qualitative des composés actifs et quantitative des polyphénols et des flavonoïdes dans nos extraits.
 - La seconde partie sera consacrée à tester la toxicité aigue et subaigüe de la plante chez les rats et à évaluer des activités pharmaco-biologiques : antioxydante *in vitro* et analgésique, anti-inflammatoire, antipyrétique, hépato-protective et antidiabétique *in vivo*.

Partie I :
Synthèse
bibliographique

Chapitre I.
Généralités sur l'espèce
Capparis spinosa L.

1. Etude botanique du *Capparis spinosa* L.

1.1. Noms de la plante (Al-Snafi, 2015).

Nom scientifique : *Capparis spinosa* L.

Noms locaux : Kebbar et Thaylalouth

Noms communs:

Anglais: Caper bush, Caperbush, Caper, Caperberry;

Arabe: Kabbar, Assef ;

Berbère: Thaylulut, Thailoulout, Amserlih, Ouailoulou ;

Français: Câprier, Caprier commun, Câpres, Fabagelle, Tapanà ;

Italien: Capperò, Capperone (fruit).

1.2. Systématique

La famille Capparidaceae est représentée par des herbes, des arbustes et des arbres, elle est répartie en 46 genres et environ 700 espèces. Les genres les plus importants sont *Capparis*, *Cleome* et *Crateva* (Aghel *et al.*, 2007).

Le câprier (*Capparis spinosa* L.) est l'espèce type du genre *Capparis* de la famille des Capparidacées (Jiang *et al.*, 2007 ; Tlili *et al.*, 2011), qui a été créé par Linnaeus. Il comporte environ 250 espèces fleurissantes, qui sont distribuées dans différents habitats, des zones subtropicales aux zones tropicales de l'Afrique, de l'Asie, de l'Australie, de l'Amérique méridionale et de l'Europe (Inocencio *et al.*, 2006).

Capparis spinosa présente des variations morphologiques considérables dues aux divers facteurs tels que la différenciation éco-géographique, les modifications topographiques et les processus d'hybridation favorisant la présence de phénotypes intermédiaires (Chedraoui *et al.*, 2017).

Selon Quezel et Santa, 1962; Benseghir, 1988 ; Dhakad *et al.*, 2016, la systématique de cette espèce est la suivante:

Règne: Végétal
Sous règne: Eucaryotes
Embranchement: Spermaphytes
Sous embranchement : Angiospermes
Classe: Dicotylédones
Sous classe: Polypetales
Ordre: Thalamiflores
Suborder : Parietales
Famille: Capparidaceae
Genre: *Capparis*
Espèce: *Capparis spinosa* L.

1.3. Description botanique du *Capparis spinosa*

Capparis spinosa est un arbuste vivace épineux, à rameaux feuillés et étalés, de 0,3 à 1 mètre de long et racines profondes qui peuvent s'étendre jusqu'à 6 à 10m. (Nabavi *et al.*, 2016). Il se caractérise par des :

- feuilles alternes, de forme ovale et un peu charnu, courtement pétiolées, pourvues de stipules épineuses, persistantes.
- grandes fleurs révélant une beauté exceptionnelle malheureusement très éphémères, pédonculées, solitaires et axillaires, mesurant jusqu'à environ 6 cm de diamètre et pourvues de quatre sépales verts, concaves, de corolle à quatre grands pétales blanc rosé de forme ovale-arrondie et de nombreuses étamines à filets longs et pourprés comme les anthères, dépassées par le petit ovaire porté par un "pied" allongé (Beniston, 1984 ; Al-Snafi, 2015).
- fruits sont des baies ovoïdes ou pyriformes longuement stipités, rougeâtres à nombreuses graines réniformes, avec une saveur délicieuse (Quezel et Santa, 1962 ; Al-Snafi, 2015).

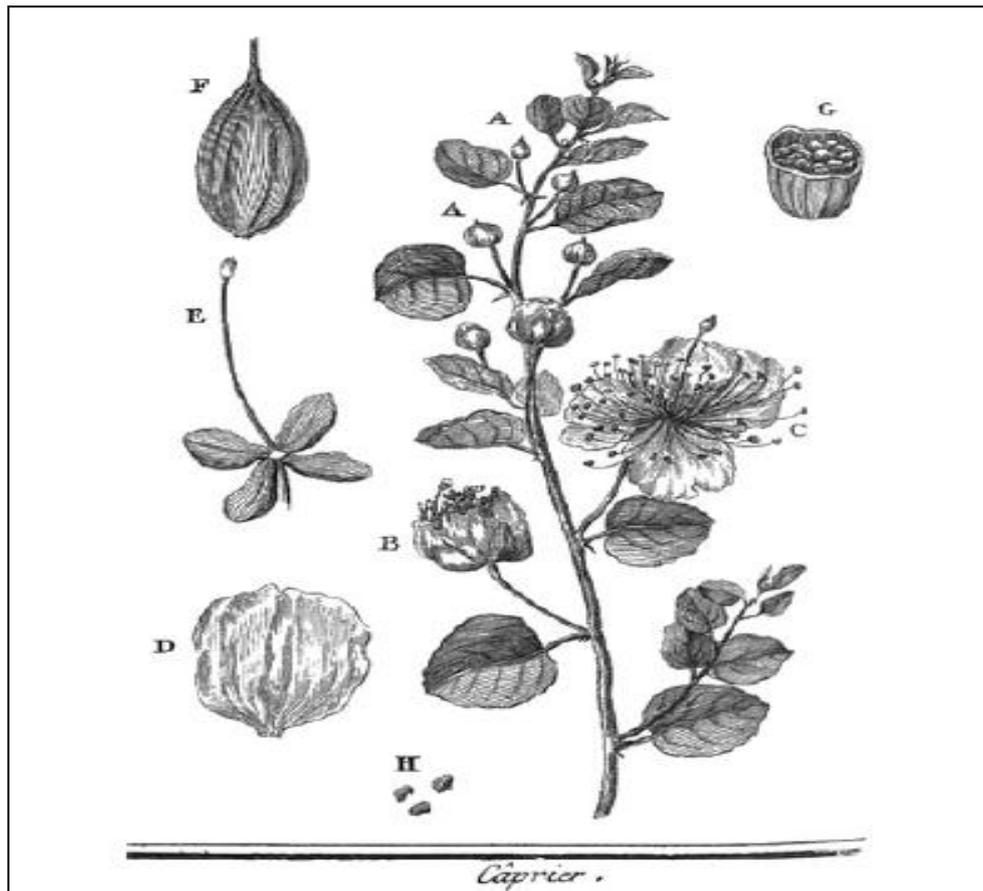


Figure 1. Les différentes parties de *Capparis spinosa* L. (Rozier, 1782).

A : bouton à fleur, **B** : bouton prêt à s'épanouir, **C et D** : la fleur composée de quatre pétales disposés en rose, blancs, échancrés, grands et ouverts ; les étamines, en nombre indéterminé de soixante à cent, colorées en rouge, **E** : le pistil est vert dans toute sa longueur, plus grand que les étamines, et rougeâtre à son sommet. **F** : fruit, baie charnue à une seule loge, représentée coupée horizontalement en **G**, renfermant des graines **H** blanches & en forme de rein.



Figure 2. *Capparis spinosa* L. Vue rapprochée (Trewartha, 2005).

2. Répartition géographique du *Capparis spinosa*

Capparis comporte plusieurs espèces distribuées dans des zones tropicales et subtropicales de l'Amérique méridionale, de l'Europe, de l'Afrique, du Madagascar, de l'Asie, de l'Australie, et des îles Pacifiques (Willis, 1988).

C. spinosa est très répandu dans le bassin méditerranéen, il est largement distribué dans différentes régions du monde s'étendant du Maroc en Crimée, en Arménie et en Iran (Rivera *et al.*, 2003 ; Tlili *et al.*, 2011).

C. spinosa se trouvait dans toute l'Algérie (Quezel et Santa, 1962). Il couvre de vastes surfaces mais de manière éparse (Benseghir-Boukhari et Seridi, 2007).

L'importance économique des bourgeons à fleur, connus sous le nom de câpres, utilisés comme condiment et les différentes parties du câprier employées dans la fabrication des médicaments et des produits cosmétiques, a mené à une augmentation significative des niveaux de production en cultivant cette plante, surtout au Maroc, au sud-est de la péninsule ibérique, en Turquie et en Italie (Ageel *et al.*, 1986).

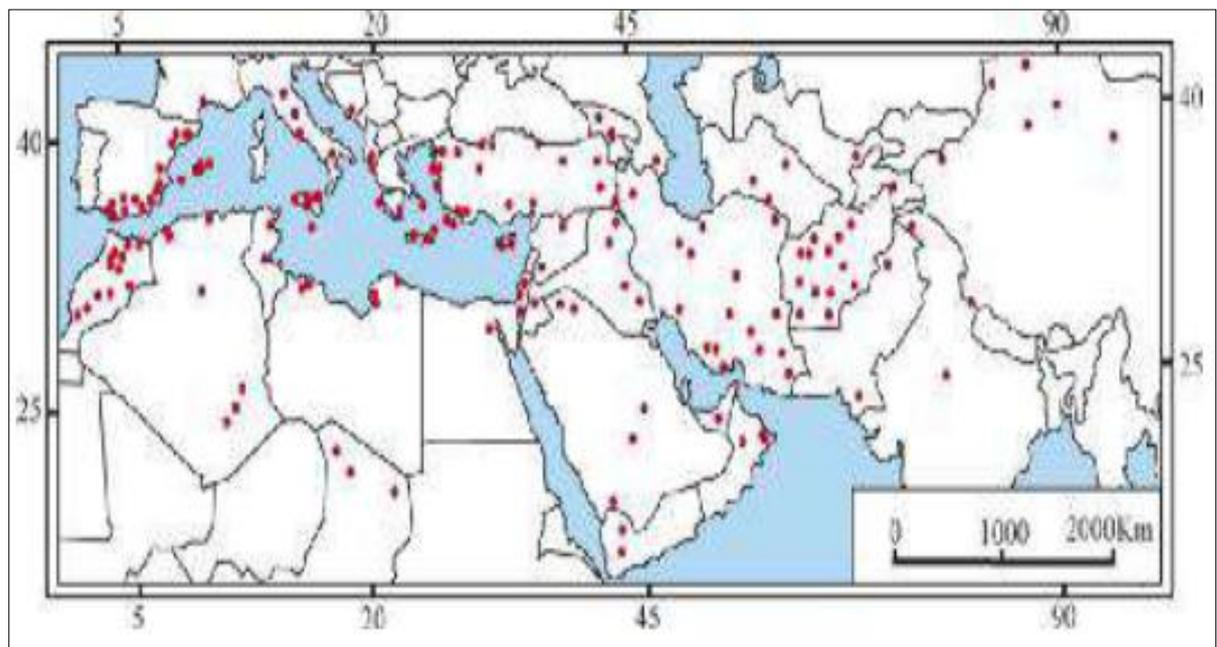


Figure 3. Distribution de *Capparis spinosa* L. (•) sur le bassin méditerranéen (Jiang *et al.*, 2007).

3. Ecologie du *Capparis spinosa*

C. spinosa est une plante spontanée, qui présente une résistance significative aux différents stress biotiques et abiotiques (Tlili *et al.*, 2011). Elle est xérophyte et héliophile (Benseghir-Boukhari et Seridi, 2007) et elle tolère les conditions climatiques contraignantes des zones arides et semi-arides (Sharrif moghaddasi *et al.*, 2012) ainsi que des températures extrêmes selon Gyan *et al.* (2009).

Le câprier est répandue sur des secteurs rocheux et a la particularité de se développer sur les différentes associations de sol, y compris des alfisols, regosols et lithosols (Sharrif moghaddasi *et al.*, 2012). Il est présent sur de fortes pentes, gorges, pentes rocailleuses, les escarpements calcaireux, falaises, crevasses et les fissures des vieux murs de pierres en zones urbaines. (Kadik, 1986 ; Benseghir-Boukhari et Seridi, 2007 ; Sharrif moghaddasi *et al.*, 2012).

Donc, l'écologie de cette espèce correspond à un décor minéral toujours ensoleillé, ce que l'attribue un rôle de protection contre l'érosion (Benseghir-Boukhari et Seridi, 2007).

4. Composition biochimique du *Capparis spinosa*

Capparis spinosa a été étudié pour son contenu biochimique, qui est influencé par plusieurs facteurs tels que les conditions géographiques et environnementales, la date et la taille de la récolte, les procédures de conservation, le génotype et les méthodes d'extraction. Toutes ces études ont indiqué la richesse des câpres en composés phénoliques et en flavonoïdes (Sozzi et Vicente, 2006; Tlili *et al.*, 2010a).

Plusieurs composants chimiques bioactives ont été identifiés à partir de différentes parties du *C. spinosa* ; il contient :

- **des flavonoïdes** : différents flavonoïdes ont été identifiés comme la rutine, la quercétine et le kaempferol et leurs dérivés (Sharrif moghaddasi *et al.*, 2012)
- **des alcaloïdes** : comme les spermidines, alcaloïdes isolés à partir des racines (Fu *et al.*, 2008).

- **des terpénoïdes** : des tocophérols (α -tocopherol, γ -tocopherol et δ -tocopherol), de la vitamine C (Tesoriere *et al.*, 2007), et des caroténoïdes (lutein et β -carotene), (Matthous et Ozcan, 2005 ; Tlili *et al.*, 2009a ; Tlili *et al.*, 2009b), et **des acides gras** essentiellement les acides oléique, linoléique et linoléique (Matthous et Ozcan, 2005 ; Tlili *et al.*, 2010b).
- **des glucides** (glucose, arabinose, mannose et galactose,...) (Demir *et al.*, 2008).
- **des protéines** (Demir *et al.*, 2008).
- **Des glucosinolates** : le câprier est parmi les espèces riche en glucosinolates et les isothiocyanates (Calis *et al.*, 1999 ; Calis *et al.*, 2002).
- **des éléments minéraux** : essentiellement le K, Mg, Ca, Na, Zn, Cu, Fe, P (Rodrigo *et al.*, 2006 ; Giuffrida *et al.*, 2002).

Le tableau suivant résume quelques métabolites bioactives identifiées et isolées de *C. spinosa* :

Tableau 1. Composition de différentes parties du *C. spinosa* en métabolites bioactives

Organe végétal	Composition biochimique	Référence
<i>Capparis spinosa</i> (plante entière)	Stachydrine	Fu <i>et al.</i> , (2007).
	Quercetine, ses dérivés aglycones (isorhamnetin), et ses dérivés rutinosides glycosides	Siracusa <i>et al.</i> , (2011).
	Flavonoïdes : Sakuranetine, wogonine et oroxyline, Isoginkgetine, Ginkgetine	Li <i>et al.</i> , (2007) ; Zhou <i>et al.</i> , (2011)
	Glucocapparine, Glucoiberine, Glucobrassicine, Neoglucobrassicine, 4-Methoxy-glucobrassicine.	Ahmed <i>et al.</i> , (1972) ; Schraudolf, (1989)
	Butyl-isothiocyanate, Isopropyl-isothiocyanate	Afsharypuor <i>et al.</i> , (1998)

	2-(4-Hydroxy-2-oxo-2,3-dihydrobenzofuran-3-yl) acetonitrile	Zhang <i>et al.</i> , (2014)
	Terpénoïdes, Tocophérols et Caroténoïdes	Tlili_ <i>et al.</i> , (2009a,b)
Boutons fleurants et fruits	Acide tetrahydroquinoline	Zhang <i>et al.</i> , (2014)
	Stachydrine	Fu <i>et al.</i> , (2007)
	capparisine A, capparisine B, capparisine C, acide 2-(5-hydroxy-methyl-2-formylpyrrole) propionique lactone et N-(3-maleimidy1)-5 hydroxy-methyl-2-pyrrole formaldéhyde	Yang <i>et al.</i> , (2010)
	Quercetin et ses dérivés glycosylés	Rodrigo <i>et al.</i> , (1992) ; Sharaf <i>et al.</i> , (2000)
	Rutine	Rodrigo <i>et al.</i> , (1992); Sharaf <i>et al.</i> , (2000); Germano <i>et al.</i> , (2002); Giuffrida <i>et al.</i> , (2002)
	Kaempferole et ses dérivés glycosidés	Inocencio <i>et al.</i> , (2000); Argentieri <i>et al.</i> , (2012)
	Cappariloside A, Cappariloside A glucose	Calis <i>et al.</i> , (1999) ; Fu <i>et al.</i> , (2007)
	Acyl gras glycosidés, Prenyl glucoside, dérivés de 3-Oxo- α -ionol glucoside	Calis <i>et al.</i> , (1999)
	Stérol : β -Sitosterol, β -Sitosterol glycoside	Yu <i>et al.</i> , (2006)
	Acides phenoliques: acide p-Idroxy-benzoïque, acide Protocatechuic et acide p-Methoxy benzoïque.	Yu <i>et al.</i> , (2006)
Racines et écorces des racines	capparispine, capparispine 26-O- β -D-glucoside et cadabcine 26-O- β D-glucoside hydrochloride	Fu <i>et al.</i> , (2008).
	Stachydrine	Khatib <i>et al.</i> , (2016)
	3-hydroxy-7-methoxy-2-methyl-4H-1,4-benzoxazine- 4-carbaldehyde	Boga <i>et al.</i> , (2011)
	Flavonoïdes	Ramezani_ <i>et al.</i> , (2008)

5. Utilisation et propriétés thérapeutiques du *Capparis spinosa*

C. spinosa a été employé par l'homme depuis l'antiquité pour des fins ornementale, alimentaire où les câpres ou les bourgeons de fleur fournissent un condiment recherché et thérapeutiques (Fici, 2014).

Les boutons floraux et les fruits (câpres) de *C. spinosa*, en raison de leur état nutritionnel élevé, sont un ingrédient commun de la cuisine méditerranéenne, notamment italienne, chypriote et maltaise (Megaloudi, 2005). Ils sont souvent marinés dans du sel ou dans une solution de sel et de vinaigre ce qui donne lieu à un arôme piquant ressemblant à celui de l'huile de moutarde (glucocapparine). Au cours de cette opération, une réaction enzymatique conduit à la formation de rutine et la présence de ce composé flavonoïde peut être vue sous la forme de taches blanches cristallisées à la surface des boutons de câpres (Panico *et al.*, 2005).

Les câpres sont considérées comme un ingrédient unique dans la cuisine italienne, en particulier dans la cuisine sicilienne et du sud de l'Italie. Ceux-ci sont généralement utilisés pour garnir les pizzas et dans les salades, les sauces pour pâtes et les plats de viande (Panico *et al.*, 2005).

Les feuilles de câprier séchées sont également utilisées comme substitut d'une enzyme, la présure, principalement utilisée lors de la préparation d'un fromage de qualité supérieure (Panico *et al.*, 2005; Musallam *et al.*, 2011).

Les différentes parties du *C. spinosa* comprenant les fruits et les racines sont largement employées dans la médecine traditionnelle pour traiter plusieurs maladies, et elles sont jusqu'à maintenant (Mansour *et al.*, 2016), essentiellement pour remède contre: la fièvre, les maux de tête et des dents, le rhumatisme, les convulsions, les douleurs de menstruation, les maladies de la peau et des reins, l'affection hépatique, le diabète, les hémorroïdes, les ulcères, la goutte(Zhang et Feei Ma, 2018).

Le tableau suivant résume quelques utilisations traditionnelles de *Capparis spinosa*.

Tableau 2. Quelques utilisations traditionnelles du *Capparis spinosa*

Indication	Partie utilisée	Mode d'utilisation	Référence
Rhumatisme, rhume, migraine	Feuilles et fruits	Décoction, infusion, pommade	Ould El Hadj <i>et al.</i> , (2003)
Tough et diabète	Fruits	Décoction	Kusmenoglu <i>et al.</i> , (1997)
Hypertension et complications diabétiques	Fruits secs	Poudre par voie Orale avec un verre d'eau	Sher et Alyemini, (2010)
La grippe et infections relatives.	Bourgeons à fleurs	Infusion	Sher et Alyemini, (2010)
Infections d'œil	Bourgeons non-ouverts des câpres et écorces de racine	Usage externe	Aniyathi <i>et al.</i> , (2009) ; Sher et Alyemini, (2010)
Hydropisie, anémie, et rhumatisme	Ecorces de racine	Décoction	Chopra <i>et al.</i> , (1986); Brown, (1995); Aghel <i>et al.</i> , (2007); Aniyathi <i>et al.</i> , (2009)
Rhumatisme et complications gastro-intestinales	Boutons fleurant racine	Infusion	Sher et Alyemini, (2010)
Diurèse et pour stimuler l'appétit.	Ecorces de tige	Décoction, avant les repas	Sher et Alyemini, (2010)
Hépatoprotectif .	Ecorces de racine	Infusion	Sher et Alyemini, (2010)
Faiblesse capillaire et maladies de la peau	Boutons fleurant et écorces de racine	Usage externe	Aghel <i>et al.</i> , (2007) ; Sher et Alyemini, (2010)

Récemment, des études confirment plusieurs effets de cette plante (tableau 3) comme : antioxydant (Germano *et al.*, 2002), antifongique (Ali-Shtayeh et Abu Ghdeib, 1999), anti-hépatotoxique (Gadgoli et Mishra, 1999), anti-inflammatoire (Al-

Said *et al.*, 1988), antiallergique et antihistaminique (Trombetta *et al.*, 2005), chondroprotectif (Panico *et al.*, 2005), hypolipidémique (Eddouks *et al.*, 2005), photoprotectif (Bonina *et al.*, 2002), antimicrobien (Mazarei *et al.*, 2016), anticancéreux et antispasmodique (Manikandaselvi et Brindha, 2014)...

Tableau 3. Principaux effets pharmacologiques de *C. spinosa* (Zhang et Feei Ma, 2018).

Effets pharmacologiques	Modèle d'étude	Partie de <i>C. spinosa</i> étudiée	Référence
Anti-diabétique	Rats diabétiques induits par la streptozotocine -	Fruits	Eddouks <i>et al.</i> , (2005)
	La tolérance au glucose chez des souris nourries avec un régime riche en graisse	Fruits	Lemhadri <i>et al.</i> , (2007)
	Patients diabétiques - type 2-	Fruits	Huseini <i>et al.</i> , (2013)
	Rats diabétiques - induits par la streptozotocine -	Feuilles	Mollica <i>et al.</i> , (2017)
Anti-obésité	Rats diabétiques - induits par la streptozotocine -	Fruits	Eddouks <i>et al.</i> , (2005)
	La tolérance au glucose chez des souris nourris avec un régime riche en graisse	Fruits	Lemhadri <i>et al.</i> , (2007)
Réduction du cholestérol	Rats diabétiques - induits par la streptozotocine -	Fruits	Eddouks <i>et al.</i> , (2005)
	Rats diabétiques - induits par la streptozotocine -	Fruits	Jalali <i>et al.</i> , (2016)
	Patients diabétiques - type 2-	Fruits	Huseini <i>et al.</i> , (2013)
Anti-hypertension	Rats spontanément hypertendus	Fruits	Ali <i>et al.</i> , (2007)
Anti-microbienne	Culture de cellules	Racines	Boga <i>et al.</i> , (2011)
	Culture de cellules	Racines et fruits	Mahboubi et Mahboubi (2014)

	Culture de cellules	Écorce de tige	Gull <i>et al.</i> , (2015)
	Culture de cellules	Partie aérienne	Masadeh <i>et al.</i> , (2014)
Anti-inflammatoire	Souris Swiss albino	Feuilles	El Azhary <i>et al.</i> , (2017)
	Cellules mononucléées du sang humain	Feuilles	Moutia <i>et al.</i> , (2016)
	Rats Sprague-Dawley mâles	Racines	Maresca <i>et al.</i> , (2016)
	Cellules dendritiques dérivées de moelle osseuse de souris	Fruits	Hamuti <i>et al.</i> , (2017)
Anti-hepatotoxique	Rats albinos Wistar	Partie aérienne	Gadgoli et Mishra (1999)
	Rats diabétiques	Partie aérienne	Kazemian <i>et al.</i> , (2015)

6. Importance économique du *Capparis spinosa*

La principale importance économique des câpres réside dans le traitement des boutons floraux, généralement connus sur le marché sous le nom de «câpres», qui font l'objet d'un commerce considérable au niveau international. La production mondiale de câpres a progressivement augmenté à un taux de croissance annuel de 6%. Environ 60 pays négocient des câpres et les États-Unis sont considérés comme le consommateur le plus important. (Chedraoui *et al.*, 2017).

Plusieurs pays tels que la Grèce, l'Italie, l'Espagne et la Turquie ont largement produit *C. spinosa* (Inocencio *et al.*, 2006). Par exemple, l'Espagne et la Turquie produisent environ 1000 et 4500 tonnes de *C. spinosa* par an, respectivement (Tlili *et al.*, 2011).

En Tunisie et au Maroc, l'espèce est associée à une valeur socio-économique élevée, en particulier pour les agriculteurs ruraux du nord du pays. Les Chinois gagnent un bénéfice annuel de 3 millions de dollars de cette espèce unique (Saadaoui *et al.*, 2011). Plus récemment, *C. spinosa* est suggéré pour élever le niveau socio-

économique dans le Royaume d'Arabie Saoudite, au Liban, en Syrie et dans d'autres pays méditerranéens (Sher et Alyemeni, 2010).

Chapitre II.
Données sur les
métabolites secondaires

1. Introduction

« La nécessité est la mère de l'invention » semble vrai pour le monde végétal qui crée des molécules chimiques importantes, en plus des métabolites primaires indispensables à la vie pour s'adapter aux conditions biotiques (phytopathogènes, herbivores, ...) et abiotiques (UV, température, ...) de l'environnement. Ces molécules ont été décrites par Kossel en 1891, comme des composés organiques se produisant accidentellement et ne participent pas directement à la croissance, au développement et à la reproduction de la flore et appelés "métabolites secondaires" (Croteau *et al.*, 2000; Edreva *et al.*, 2008 ; Anulika *et al.*, 2016).

Ces produits, à structures chimiques différentes et souvent complexes, sont très dispersés et très différents selon les espèces. Ils sont typiquement produits par des voies différentes et dans un organe, un tissu ou un type cellulaire spécifique et à des stades particuliers du développement (Anulika *et al.*, 2016).

2. Classification des métabolites secondaires

Selon leur structure chimique, composition, leur solubilité dans les différents solvants ou leurs voies de biosynthèse, on distingue classiquement trois grandes catégories de métabolites secondaires chez les végétaux :

- les composés phénoliques ;
- les composés terpéniques ;
- les alcaloïdes et les composés azotés (Kabera *et al.*, 2014 ; Anulika *et al.*, 2016).

La Fondation Britannique de nutrition (Goldberg, 2003) et Guerriero *et al.* (2018), ont séparé les composés contenant du soufre comme les glucosinolates comme une quatrième catégorie.

2.1. Composés phénoliques

2.1.1. Définition

Les composés phénoliques sont des molécules caractérisées par la présence de phénol dans leur structure : un cycle aromatique portant un groupement hydroxyle libre. Ce sont des composés chimiquement hétérogènes: certains solubles dans les solvants organiques, certains dans l'eau et d'autres des polymères insolubles (Anulika *et al.*, 2016).

Ils sont présents dans toutes les parties des végétaux et sont impliqués dans de nombreux processus physiologiques comme la croissance cellulaire, la germination des graines et la maturation des fruits (Boizot et Charpentier, 2006).

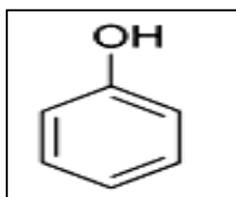


Figure 4. Structure de base des composés phénoliques: phénol ou hydroxybenzène (Dacosta, 2003).

2.1.2. Classification :

Les composés phénoliques forment une immense famille de plus de 8000 composés naturels, ce qui rend sa classification complexe, confus et difficile. Plusieurs classifications ont été proposées, parmi les quelles, la classification détaillée par Kabera *et al.* (2014), elle est basée sur trois paramètres :

- Le nombre de groupements hydroxyles : les composés phénoliques sont divisés en 1-, 2- et phénols poly-atomiques.
- Le nombre de phénol : les composés phénoliques sont divisés en mono-, di-, oligo- et polyphénols.
- Les substituants dans le squelette carboné, le nombre de cycle aromatique et le nombre d'atome de carbone dans la chaîne latérale.

Selon ces paramètres, les composés phénoliques sont divisés en quatre principaux groupes sont (Kabera *et al.*, 2014) :

2.1.2.1. Composés phénoliques avec un cycle aromatique: divisés en phénols simple (C6), phénols liés à un (C6-C1), deux (C6-C2) et trois (C6-C3) atomes de carbone (Kabera *et al.*, 2014).

2.1.2.2. Composés phénoliques avec deux cycles aromatiques : ce groupe inclus les benzoquinones et les xanthones (C6-C1-C6), les stélobènes (C6-C2-C6) et les flavonoids (C6-C3-C6) (Kabera *et al.*, 2014).

2.1.2.3. Quinones : sont des composés cycliques, soit un noyau aromatique soit un système aromatique polycyclique condensé, tel que les naphtoquinones, les anthraquinones et anthracéquinones, présentant dans leur cycle deux fonctions cétone (—C=O) susceptibles d'être réduites en fonctions phénol (—C—OH) par capture de 2 H (El-Najjar *et al.*, 2011 ; Kabera *et al.*, 2014).

2.1.2.4. Polymères : comme les tannins (Kabera *et al.*, 2014).

2.1.3. Biosynthèse

Les composés phénoliques sont issus de deux grandes voies : la voie de shikimate et la voie de l'acétate (Bruneton, 1999).

2.1.3.1. Voie de shikimate : la plus courante, conduit des oses aux acides aminés aromatiques (phénylalanine et tyrosine) puis par désamination de ces derniers aux acides cinnamiques et à leur tour de très nombreux dérivés: acides benzoïques, acétophénonnes, lignanes et lignines, coumarines, etc (Bruneton, 1999).

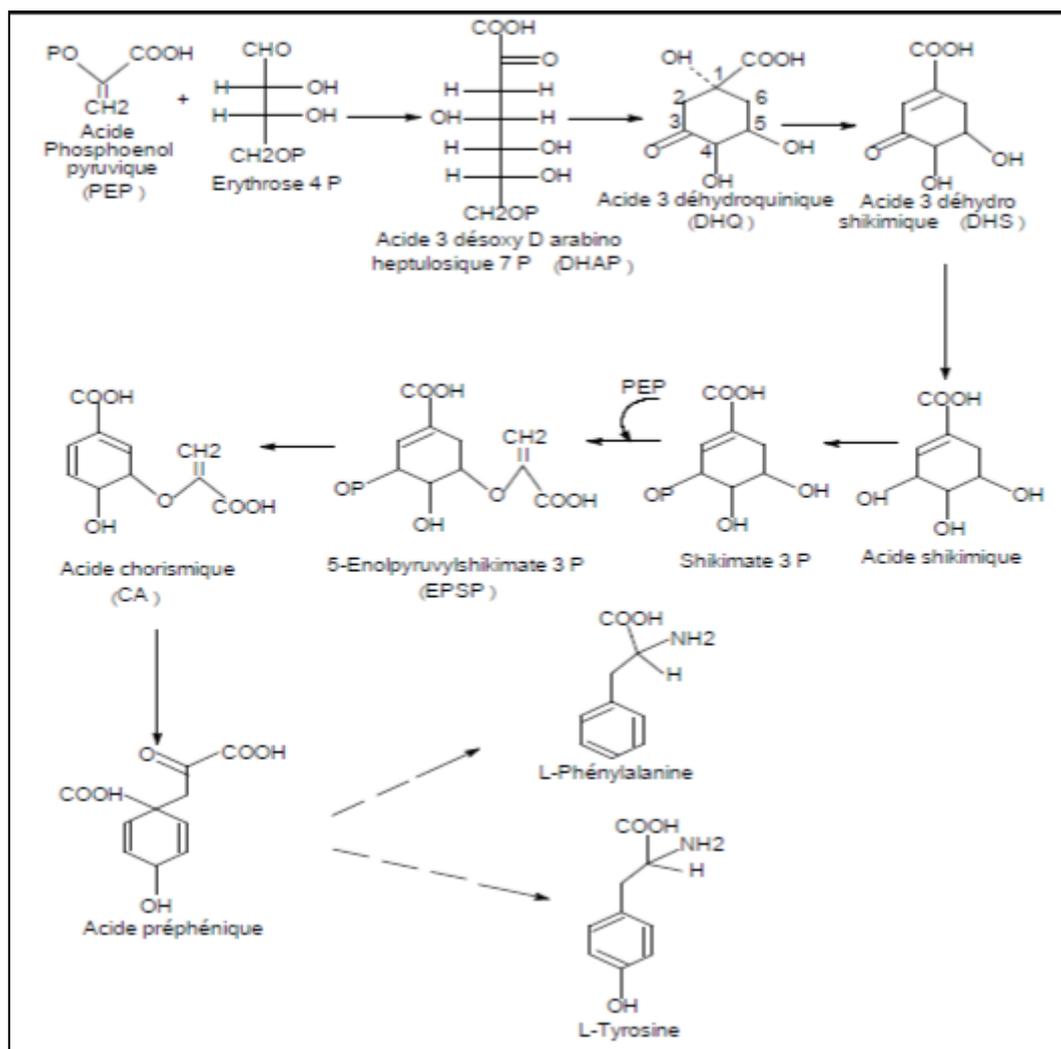


Figure 5. Biosynthèse des composés phénoliques par la voie de shikimate (Bruneton, 1999).

2.1.3.2. Voie d'acétate : conduit à des poly- β - cétoesters de longueur variable : les polyacétates, qui engendrent, par cyclisation, des composés souvent polycycliques: chromons, isocoumarines, orcinols, depsides, depsidones, xanthonnes, quinones, etc (Bruneton, 1999).

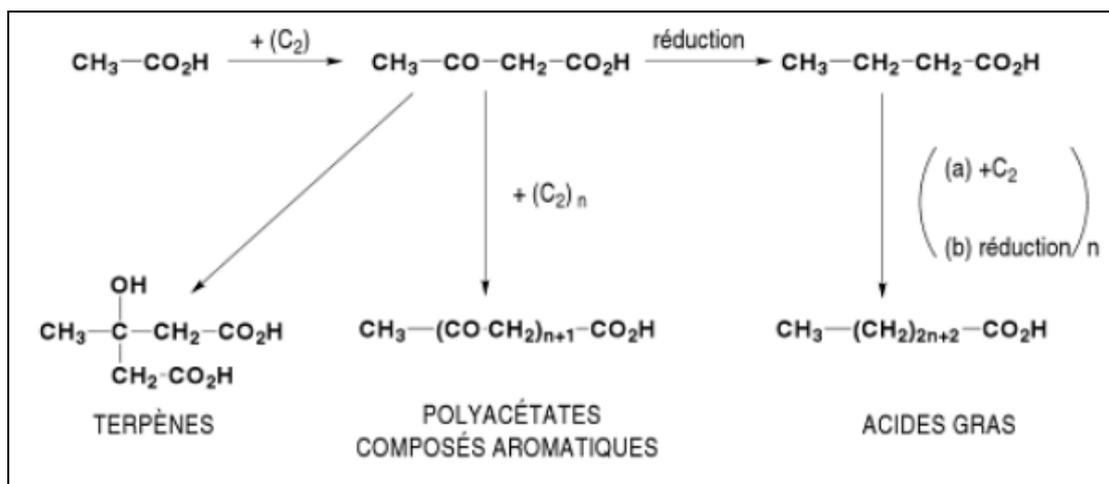


Figure 6. Biosynthèse des composés phénoliques par la voie de l'acétate (Bruneton, 1999).

La pluralité structurale des composés phénoliques due à cette double origine biosynthétique est encore accrue par la possibilité, très fréquente, d'une participation simultanée du shikimate et d'acétate à l'élaboration des composés d'origine mixte (flavonoïdes, stilbènes, pyrones, xantons, etc.) (Bruneton, 1999).

La participation d'un troisième syntone élémentaire : le mévalonate, est également possible. Il y a des dérivés mixtes du shikimate et du mévalonate comme certaines quinones ou comme les furano- et pyrano-coumarines, composés mixtes acétate mévalonate comme les cannabinoïdes. Dans quelques cas les trois précurseurs concourent à l'élaboration de la même structure : c'est entre autres celui des rétinoides (Bruneton, 1999).

2.1.4. Flavonoïdes

C'est la classe la plus importante des polyphénols (Bruneton, 1999). La structure de base des flavonoïdes est celle d'un diphenylpropane ($\text{C}_6\text{-C}_3\text{-C}_6$) constituée de 15 atomes de carbone arrangés en deux noyaux aromatiques A et B reliés par un hétérocycle C oxygéné (trois atomes de carbone) (Böhme *et al.*, 2014). Pour leur biosynthèse, les deux voies de shikimate ($\text{C}_6\text{-C}_3$) et de l'acétate (C_6) interviennent (Nijveldt *et al.*, 2001).

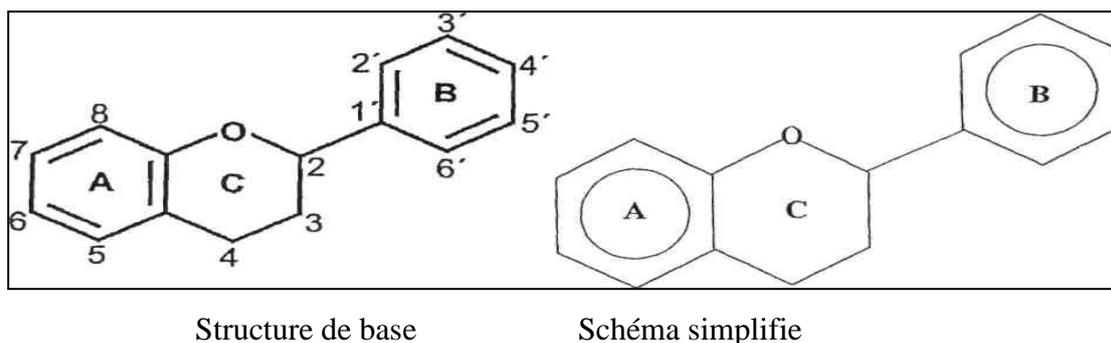


Figure 7. Structure de base des flavonoïdes (Dacosta, 2003).

Les flavonoïdes occupent une place prépondérante dans le groupe des composés phénoliques avec plus de 4000 molécules aromatiques différentes (Gibault, 2001), réparties en six sous-groupes principaux, en fonction de l'état d'oxydation de l'hétérocycle C, sont : flavonols, flavones, flavanones, isoflavones, anthocyanidins et flavanols (catéchines et proanthocyanidines) (Kinoshita *et al.*, 2005; D'Archivio *et al.*, 2007).

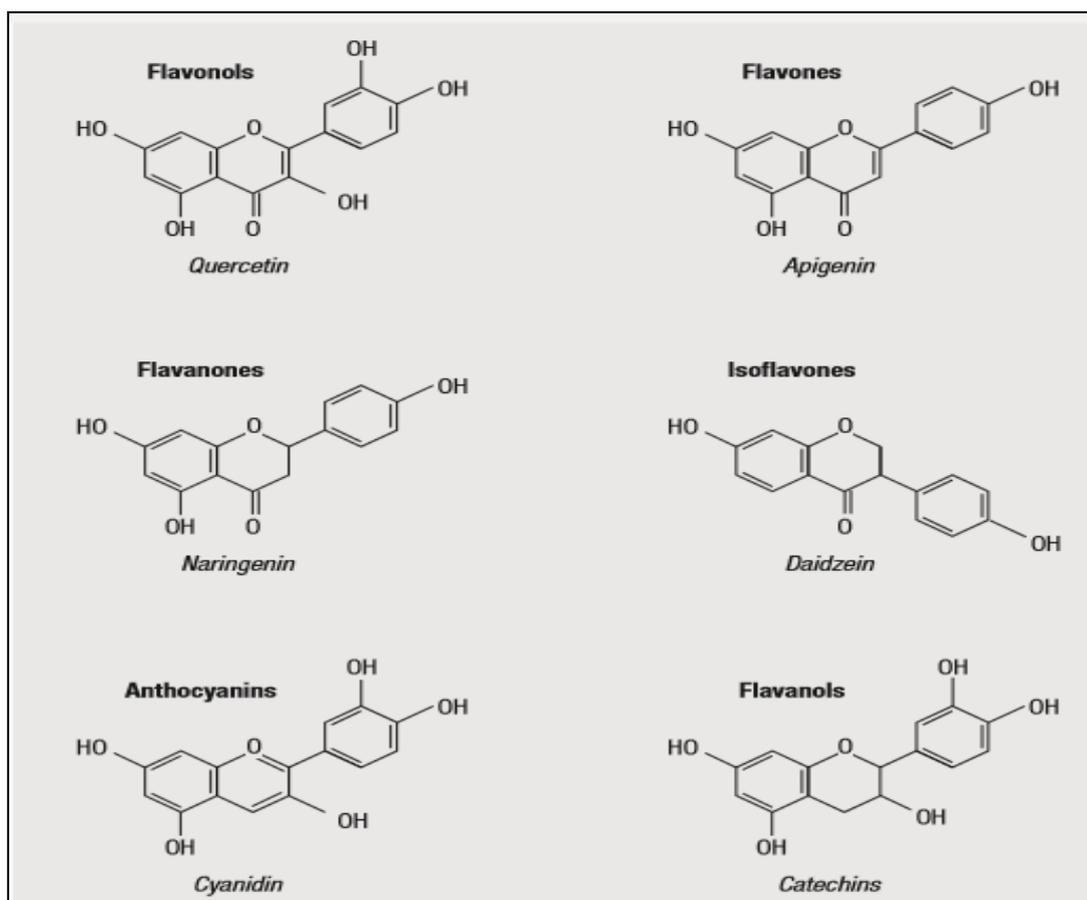


Figure 8. Principales classes des flavonoïdes (D'Archivio *et al.*, 2007).

2.1.5. Activités biologiques

Les composés phénoliques et surtout les flavonoïdes font l'objet de plusieurs études voir leurs effets pharmacologiques positifs. Ils ont une activité antioxydante importante ce qui leur confère plusieurs effet sur la santé (Dekanski *et al.*, 2011).

En tant qu'antioxydants, les polyphénols peuvent protéger les constituants des cellules contre les dommages oxydatifs et, par conséquent, limiter le risque de diverses maladies dégénératives associées au stress oxydatif (D'Archivio *et al.*, 2007).

La consommation de flavonoïdes réduit le risque de maladie cardiovasculaire (MCV) (Nijveldt *et al.*, 2001). La rutine renforce les capillaires et inhibe la formation des agrégats plaquettaires dans les vaisseaux sanguins en raison de ses propriétés anti-oxydantes et anti-radicalaires (Korkmaz et Kolankaya, 2010). De plus, la rutine réduit le taux de cholestérol des lipoprotéines de basse densité, associé à une amélioration des bio-marqueurs du risque de MCV (Milde *et al.*, 2004). La quercétine a été associée à un risque réduit de MCV en raison de ses propriétés anti-hypertensive et anti-agrégation plaquettaire (Gupta *et al.*, 2016).

Les composés phénoliques ont d'autres effets tels que : bactéricides, antiseptiques, antihelminthiques (Kabera *et al.*, 2014), anti-inflammatoires (Habtemariam, 2000), anti-cancérogènes (Habtemariam, 1997) et antidiabétique (Habtemariam, 2011; Habtemariam and Varghese, 2014).

Chez les plantes, la principale fonction des flavonoïdes est la pigmentation et la défense ; les couleurs rose, violette et bleue observées chez les plantes sont dues à l'anthocyanine (Herbert, 1989).

2.1.6. Composition biochimique du *Capparis spinosa* en composés phénoliques

Plusieurs composés phénoliques dont les acides phénoliques : acide p-Idroxy-benzoïque, acide Protocatechuique, acide p-Methoxy benzoïque ..., ont été identifiées dans les différentes parties de *C. spinosa* (Yu *et al.*, 2006).

Les différentes classes de flavonoïde sont présentes dans les différentes parties de *C. spinosa* (Nabavi *et al.*, 2016).

La quercétine, un des flavonoïdes les plus abondants dans la nature, a été isolée des bourgeons à fleurs de la plante (Rodrigo *et al.*, 1992 ; Tlili *et al.*, 2010), tandis que ses dérivés (Sharaf *et al.*, 2000 ; Siracusa *et al.*, 2011) ont été identifiés dans les différentes parties de la plante.

La flavonoïde la plus abondante dans les bourgeons à fleurs et les fruits est la rutine (Rodrigo *et al.*, 1992; Sharaf *et al.*, 2000; Germano *et al.*, 2002; Giuffrida *et al.*, 2002). Le kaempférol et ses glycosides ont été isolés à partir des mêmes organes (Inocencio *et al.*, 2000; Argentieri *et al.*, 2012).

Des teneurs mineures d'autres flavonoïdes ont été trouvées dans les différentes parties de la plante comme: sakuranetine (flavanone), wogonine et oroxyline A (flavones) (Li *et al.*, 2007).

2.2. Terpenoïdes

2.2.1. Définition

Les terpénoïdes ou les terpènes constituent la classe la plus diversifiée des métabolites secondaires. Ils contiennent plus de 40000 composés naturels structurellement divers (Bohlmann et Keeling, 2008).

Tous les terpénoïdes sont dérivés d'un squelette d'isopentane répété, appelé unité d'isoprène de base de 5 carbones. Dans des conditions chimiques appropriées, ces 5 atomes de carbone peuvent être polymérisés pour former une variété de terpénoïdes et pour cette raison, les terpénoïdes sont souvent appelés isoprénoïdes (Croteau *et al.*, 2000).

Les isoprénoïdes regroupent à la fois des molécules apolaires de faibles poids moléculaires, volatiles et composants principaux d'huiles essentielles, et des molécules hautement polymérisées (Anulika *et al.*, 2016).

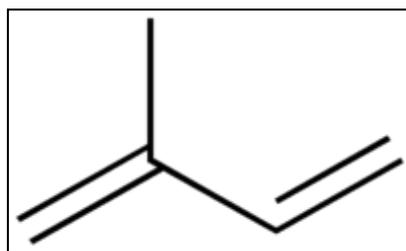


Figure 9. Structure d'unité d'isoprène (Lamarti *et al.*, 1994).

2.2.2. Classification

La classification des terpénoïdes repose sur le nombre d'unités d'isoprène polymérisées. Les principales classes sont :

- les hémiterpènes (une unité isoprène : C5) ;
- les monoterpènes (deux unités isoprènes : C10) ;
- les sesquiterpènes (trois unités isoprènes : C15) ;
- les diterpènes (quatre unités isoprènes : C20) ;
- les sesterterpènes (cinq unités isoprènes: C25) ;
- les triterpènes : (six unités isoprène: C30) ;
- les tétraterpènes : (huit unités isoprène: C40) ;
- et, au delà sont des polyterpènes (Turlings *et al.*, 1995; Ejaz *et al.*, 2017).

2.2.3. Biosynthèse

Tous les terpènes sont synthétisés à partir du même précurseur, l'isopentyle diphosphate (IPP) et son isomère diméthyl-allyl diphosphate (DMAPP). Ces deux derniers sont synthétisés à partir de deux voies différentes ; la voie cytosolique et la voie chloroplastique. (Ejaz *et al.*, 2017).

La voie cytosolique est la voie d'acide mévalonique, caractéristique des eucaryotes, synthétise les sesquiterpènes et les triterpènes. La seconde est la voie de 2-C-méthyl-dérythritol-4-phosphate / 1-désoxy-D-xylulose-5-phosphate qui fonctionne chez la plupart des procaryotes, aussi dans les plastides des eucaryotes et synthétise les hémiterpènes, les monoterpènes, les diterpènes et les tétraterpènes (Eisenreich *et al.*, 2004 ; Ershov *et al.*, 2000 ; Ejaz *et al.*, 2017).

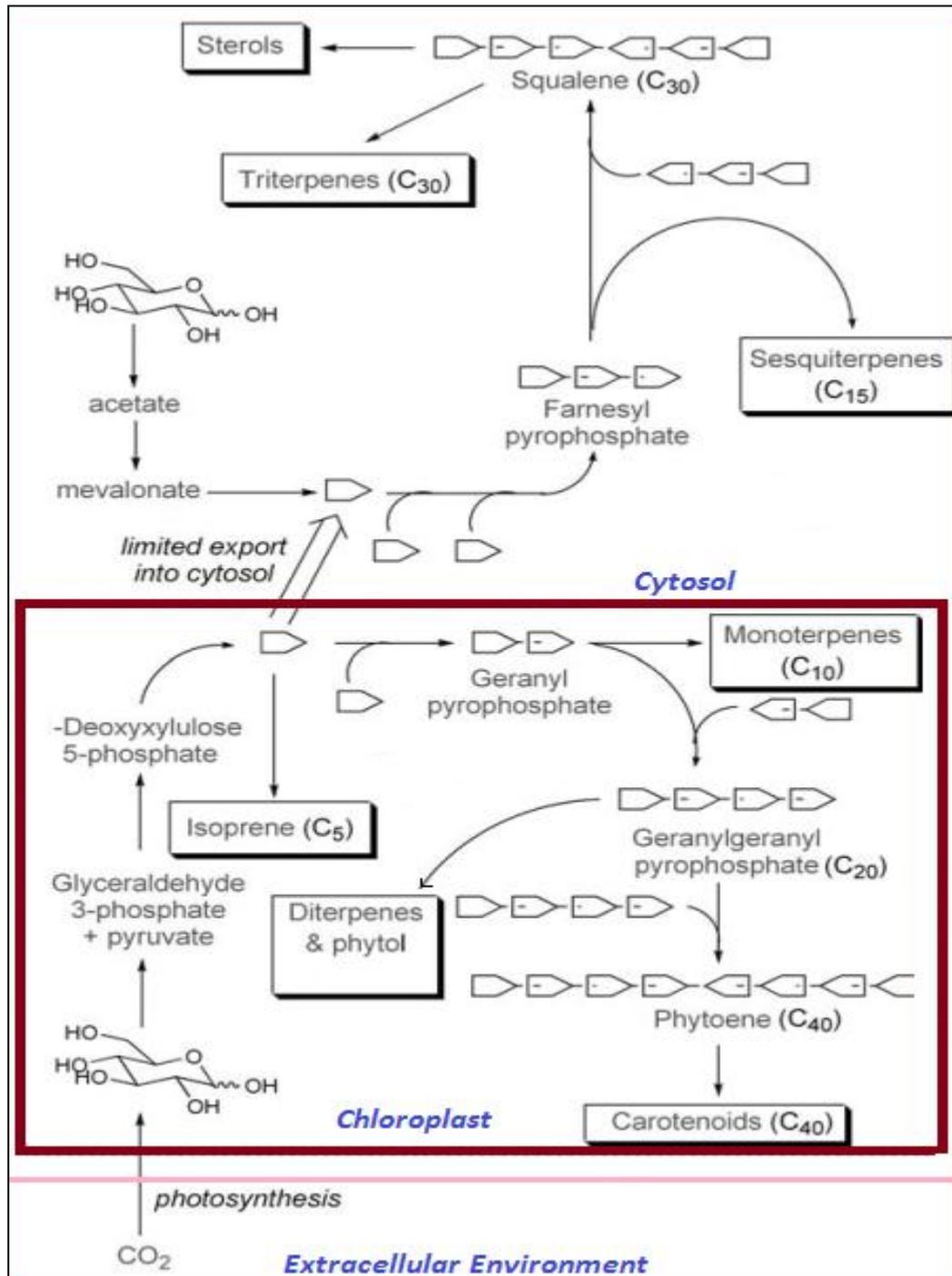


Figure 10. Les deux voies de la biosynthèse des terpènes. Chaque bloc représente une unité d'isoprényle à 5 carbones (DMAPP ou IPP) (Crozier *et al.*, 2006).

2.2.4. Activités biologiques

Les terpénoïdes jouent divers rôles chez les plantes comme le phytol et les caroténoïdes en tant que pigments photosynthétiques, l'ubiquinone et la plastoquinone en tant que transporteurs d'électrons, la gibbérélines et l'acide abscissique en tant

qu'hormones et les stérols en tant que composants structurels des membranes (Ejaz *et al.*, 2017). Les caroténoïdes sont aussi des précurseurs de l'acide abscisique, qui module le développement et les réponses au stress (Mahmoud et Croteau, 2002).

Les terpènes de nombreuses plantes sont toxiques et dissuasifs pour l'alimentation des insectes et des mammifères. Ainsi, ils semblent jouer un rôle défensif important dans le règne végétal (Gershenzon et Croteau, 2012).

Les composés terpéniques sont intéressants et sont largement utilisés dans l'industrie comme des arômes, des parfums et des épices. Certains ont des activités pharmacologiques et sont utilisés pour le traitement des maladies. Selon Okwu (2001), les diterpènes ont des propriétés antimicrobienne et antivirale, et des découvertes récentes démontrent que certains dérivés azotés de terpènes possèdent une activité anti-hypertensive puissante (Kabera *et al.*, 2014).

2.2.5. Composition biochimique de *Capparis spinosa* en terpénoïdes

L'huile des graines de câprier est riche en tocophérols avec la présence de trois isoformes: α -tocophérol, γ -tocophérol et δ -tocophérol. Les caroténoïdes (lutéine et β -carotène) ont également été quantifiés dans cette l'huile (Tlili *et al.*, 2010b).

L'huile de graine du *C. spinosa* contient un bonne teneur en alcool aliphatique et triterpénique (hexadécanol, octadécanol, tétracosanol, β -amyrine, gramistérol, cycloartanol et citrostadiénol) (Tlili *et al.*, 2010b).

2.3. Alcaloïdes et composés azotés

Les composés azotés constituent une grande variété de métabolites secondaires ayant un atome d'azote dans leurs structures, les principales classes sont: les alcaloïdes, les glucosides cyanogènes et les glucosinolates (Taiz et Zeiger, 2005).

2.3.1. Alcaloïdes

2.3.1.1. Définition

Les alcaloïdes sont une grande famille de plus de 15 000 métabolites secondaires caractérisés par la présence d'un atome d'azote ou plus dans leurs

structures et sont, généralement, dérivés d'acides aminés comme la tyrosine, la lysine, le tryptophane et l'aspartate (Loomis et Croteau, 1980). Comme leur nom l'indique, la plupart des alcaloïdes sont alcalins et ont un pH de 7 (Anulika *et al.*, 2016).

2.3.1.2. Classification

Les alcaloïdes sont généralement classés en trois groupes :

- Les alcaloïdes typiques ayant un cycle hétérocyclique avec un atome d'azote et sont dérivés d'acides aminés.
- Les amines biologiques qui sont non hétérocycliques.
- Les alcaloïdes stéroïdiens ayant un hétérocycle avec un atome d'azote mais non dérivé d'acides aminés (Ejaz *et al.*, 2017).

2.3.1.3. Biosynthèse

En général, les alcaloïdes sont synthétisés à partir d'acides aminés aliphatiques et aromatiques, qui sont, à leur même, synthétisés à partir de deux voies, la voie du pyruvate et la voie de l'acide shikimique (Ejaz *et al.*, 2017).

Les alcaloïdes sont essentiellement dérivés d'acides L- aminés comme la tyrosine, la lysine, le tryptophane et l'acide aspartique, mais présentent des variations au cours de biosynthèse (Ruiz et Sotelo, 2001).

2.3.1.4. Activités biologiques

Les alcaloïdes sont présents sous forme de métabolites secondaires chez environ 20% des espèces végétales et confèrent un rôle défensif contre les attaques d'herbivores et d'agents pathogènes (Fraga, 1988; Hegnauer, 1988; Summons *et al.*, 2006).

Au niveau cellulaire, l'action des alcaloïdes est assez variable, certains ont des effets sur le système nerveux, certains ont des effets sur la synthèse des protéines et autres affectent le transport membranaire et les activités des enzymes (Yao *et al.*, 2004).

Les alcaloïdes couramment utilisés comme médicaments comprennent la vincristine, la vinblastine et la camptothécine utilisés comme anticancéreux, la colchicine comme inhibiteur de goutte, la morphine et la codéine comme analgésique et le scopolamine en tant que sédatif (Ejaz *et al.*, 2017).

2.3.1.4. Composition biochimique du *Capparis spinosa* en alcaloïdes

Parmi les différents alcaloïdes isolés de *C. spinosa*, l'acide tétra-hydro-quinoléine à partir des tiges et des fruits (Zhang *et al.*, 2014) et l'acide stachydrine à partir des fruits (Fu *et al.*, 2007). En fait, ces composés peut être considérés comme de nouveaux acides aminés car ils contiennent un squelette carboné portant à la fois les groupes amine et carboxyle (Nabavi *et al.*, 2016).

Les fruits de *C. spinosa* contiennent également des alcaloïdes très polaires et solubles dans l'eau : les acides capparisine A, capparisine B, capparisine C, 2- (5-hydroxyméthyl-2-formylpyrrol-1-yl) propionique lactone et N- (3'-maléimidyl) -5-hydroxyméthyl-2-pyrrole-formaldéhyde (Yang *et al.*, 2010).

Dans une autre étude axée sur l'investigation chimique des racines, Fu *et al.* (2008) ont isolé trois nouveaux alcaloïdes spermidines nommés capparispine, chlorhydrate de capparispine 26-O- β -D-glucoside et cadabicine 26-O- β -D-glucoside.

2.3.2. Glucosinolates et leurs dérivés

2.3.2.1. Définition

Les glucosinolates sont un groupe de composés naturels qui contiennent du glucose et des dérivés de thio-acides aminés ; donc sont des hétérosides soufrés (thioglucosides) (Possenti *et al.*, 2016).

Ils ont une structure de base similaire consistant en un groupe D-thiogluucose lié à un groupe aldoxime sulfoné et une chaîne latérale variable dérivée d'acides aminés ; ce sont β -thioglucoside N-hydroxysulfates avec une chaîne latérale (R) (Possenti *et al.*, 2016).

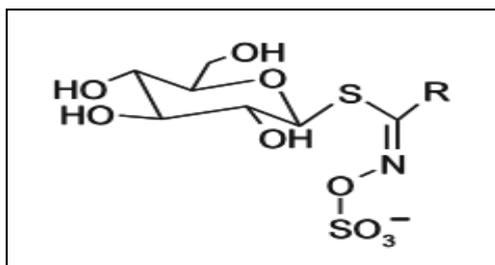


Figure 11. Structure de base des glucosinolates (Possenti *et al.*, 2016).

La particularité remarquable des glucosinolates dans les plantes est leur capacité à générer une multitude de métabolites secondaires, principalement en raison de l'activité de l'enzyme myrosinase (thioglucohydrolase). Les glucosinolates et leurs dérivés donnent aux plantes leurs odeurs et activités biologiques caractéristiques (Nabavi *et al.*, 2016).

2.3.2.2. Classification

Les glucosinolates sont divisés en trois classes en fonction de la structure de l'acide aminé précurseur :

- glucosinolates aliphatiques, dérivés de la méthionine, de l'isoleucine, de la leucine ou de la valine ;
- glucosinolates aromatiques, dérivés de phénylalanine ou de tyrosine ;
- indole glucosinolates, dérivés du tryptophane (Possenti *et al.*, 2016).

2.3.2.3. Biosynthèse

Les glucosinolates sont des esters substitués de thioacides aminés et leur synthèse est basée sur les acides aminés correspondants (Nabavi *et al.*, 2016).

2.3.2.4. Activités biologiques

Les isothiocyanates ont à haute dose un effet goitrogène lié à l'inhibition de l'absorption de l'iode par la thyroïde. En effet, les ions thiocyanate sont des concurrents de l'iode et peuvent inhiber l'absorption d'iode, réduisant ainsi la synthèse des hormones thyroïdiennes (Possenti *et al.*, 2016).

Cependant, d'autres études démontrent que plusieurs de glucosinolates et ses produits de dégradation (en particulier les isothiocyanates) possèdent des capacités de protection de la santé intéressantes, notamment une activité anti-cancérogène (Kim *et al.*, 2010 ; Kulisic-Bilusic *et al.*, 2012 ; Wang *et al.*, 2014 ; Adwas *et al.*, 2016). En fait, des études *in vitro* et *in vivo* ont montré qu'ils peuvent affecter plusieurs stades de développement du cancer, y compris l'induction d'enzymes de détoxification et l'inhibition d'enzymes d'activation (Possenti *et al.*, 2016).

En plus de la modulation des enzymes, ces molécules peuvent affecter l'initiation, la progression et le développement du cancer par de nombreux mécanismes: blocage du cycle cellulaire (Matsui *et al.*, 2007), induire l'apoptose (Smith, 2003 ; Smith *et al.*, 2004), inhibition des métastases et de la migration des cellules cancéreuses (Gupta *et al.*, 2013), diminution de la sensibilité à l'œstrogène (Kang et Wang, 2010) ...

Outre l'activité anti-cancérogène, les glucosinolates et ses produits de dégradation ont montré des effets protecteurs contre les MCV, la neuro-dégénérescence, le diabète et plusieurs troubles inflammatoires (Fimognari *et al.*, 2012). Cependant, en raison de leur forte réactivité, plusieurs peuvent être toxiques, à cet égard, la connaissance de l'apport alimentaire devient cruciale pour comprendre si l'alimentation permet de fournir des produits qualitativement et quantitativement appropriés (Possenti *et al.*, 2016).

2.3.2.5. Composition biochimique du *Capparis spinosa* en glucosinolates

Parmi les divers glucosinolates identifiés dans les divers tissus de *C. spinosa*, on compte glucocapparin, glucoiberin, glucobrassicin, neoglucobrassicin et 4-methoxy-glucobrassicin (Ahmed *et al.*, 1972; Schraudolf, 1989).

Les composés libérés de leur dégradation comprennent des composés biologiquement actifs de faible poids moléculaire, tels que les isothiocyanates de butyle et d'isopropyle, (Afsharypuor *et al.*, 1998) et indole-3 acétonitrile glycosides (Calis *et al.*, 1999; Fu *et al.*, 2007).

Zhang *et al.* (2014) ont isolé deux nouveaux énantiomères de benzo-furanone, des fruits et de la tige. Un prényl-glucoside et trois glucosides (6S) -hydroxy-3-oxo- α -ionol ont également été isolés des fruits ainsi que du phytostérol commun β -sitostérol et de son glycoside (Calis *et al.*, 2002).

Partie II :

Etude expérimentale

Chapitre I.

Matériel et méthodes

1. Matériel et méthodes

1.1. Matériel végétal

Le matériel végétal était constitué des fruits et des écorces de racines du *Capparis spinosa* L (Photo 1 & 2). Ils ont été collectés des environs de la wilaya de Batna : Nara, Menàa et Tigharghar en octobre 2012, puis séparés, nettoyés et séchés à l'ombre à l'abri de la lumière et de l'humidité et à température ambiante.

Après, le matériel végétal a été broyé pour obtenir une poudre fine, à l'aide d'un broyeur électrique de type Retsch, qui a servi pour la préparation des extraits.



Photo 1. *Capparis spinosa* L. (08 juillet 2019).



Photo 2. Matériel végétal sec avant et après broyage : (A) les écorces des racines et (B) les fruits de *C. spinosa*

1.2. Matériel animal

Les animaux d'expérience étaient des rats Albino Wistar des deux sexes dont les femelles étaient non gestantes de poids de (150 ± 30) g, selon la disponibilité, placés dans des cages spéciales, en séparant les *mâles* des femelles. Ils avaient un accès libre à la nourriture (provenant de SARL de production locale des aliments : aliments souris et rats, Bouzeréah, Alger) et à l'eau potable et ont été maintenus à une température constante $(22 \pm 3)^\circ\text{C}$ et soumis à un cycle de lumière / obscurité de $12^{\text{h}}/12^{\text{h}}$.

1.3. Extraction

Les deux parties de la plante ont été traitées séparément selon le protocole d'Ene *et al.* (2009) ; 500 g de la poudre ont été extraits avec 3000 ml d'éther de pétrole et placés sous agitation pendant 24 heures. Après filtration sur papier Wathmen (Schleicher & Schull, Ref. No. 300004), le marc était mis en agitation avec 3000 ml du chloroforme pendant 24 heures, puis filtré, le résidu sec obtenu était ensuite mis en agitation avec 3000 ml du méthanol pendant 24 heures aussi dans les

mêmes conditions opératoires (Figure 12). L'éther de pétrole et le chloroforme ont été utilisés dans le but d'éliminer la chlorophylle et les molécules lipophiles.

A la fin de l'extraction, les extraits méthanoliques dégraissés des écorces de racines $E_r\text{MeOH}$ et des fruits $E_f\text{MeOH}$ ont été concentrés sous vide à l'évaporateur rotatif (de type HAHNVAPOR) aux températures 40 à 45°C et conservés à 4°C jusqu'à leur utilisation. Le rendement a été calculé selon la formule suivante :

$$\text{Rendement \%} = (\text{Poids d'extrait} / \text{Poids de poudre}) \times 100$$

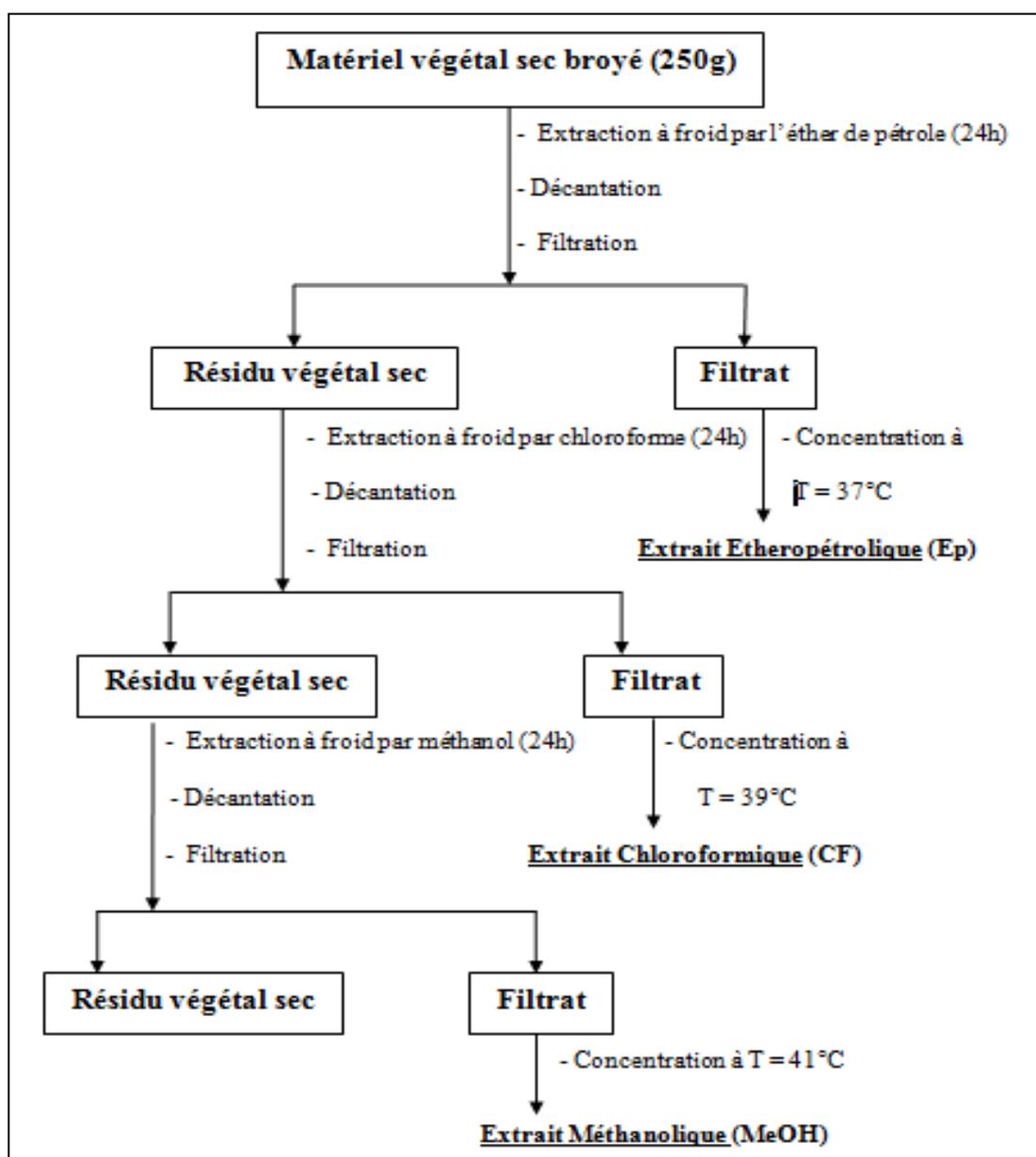


Figure 12. Schéma d'extraction de la poudre du *C. spinosa* par des solvants à polarité croissante.

1.4. Etude phytochimique

1.4.1. Analyse qualitative des extraits : réactions de caractérisation en tubes

Tous les tests ont été faits selon Tiwari *et al.* (2011).

1.4.1.1. Les alcaloïdes

➤ **Protocole** : les alcaloïdes ont été mis en évidence grâce aux réactifs généraux de caractérisation des alcaloïdes, parmi lesquels le réactif de Mayer (mercuro-iodure de potassium). Les extraits ont été dissouts dans de l'eau acidifiée par HCl à 1% puis filtrés.

➤ **Expression des résultats** : la formation de précipité jaune après l'ajout de quelques gouttes de réactif de Mayer aux filtrats, témoignait la présence d'alcaloïdes.

1.4.1.2. Les hydrates du carbone

➤ **Protocole** : les hydrates de carbone ont été mis en évidence grâce au test de Molish. Les extraits ont été dissouts dans 5 ml d'eau distillée puis filtrés.

➤ **Expression des résultats** : la formation d'anneau violet après l'ajout de quelques gouttes de solution alcoolique de l' α -naphtol témoigne la présence des hydrates de carbone.

1.4.1.3. Les glycosides

➤ **Protocole** : les glycosides ont été mis en évidence grâce au test de Borntrager. Les extraits ont été dissouts dans l'eau acidifiée par HCl à 1%, puis traités avec la solution de FeCl₃ à 10% et immergés dans l'eau bouillante pendant 5 minutes. Après refroidissement, un volume égal de benzène a été ajouté. La couche de benzène a été séparée et traitée avec l'ammoniaque.

➤ **Expression des résultats** : une coloration rose dans la couche ammoniacale indique la présence des glycosides d'anthranol.

1.4.1.4. Les saponines

➤ **Protocole** : dans des tubes à vice, 0.5 mg de chaque extrait a été repris avec 2 ml d'eau distillée, puis agité pendant une minute.

➤ **Expression des résultats** : la formation d'une mousse persistante dix minutes indique la présence des saponines.

1.4.1.5. Les phytostérols

➤ **Protocole** : les extraits ont été traités avec le chloroforme puis filtrés. Des gouttes d'anhydride acétique ont été ajoutés aux filtrats. Le tout a été porté à ébullition. Après refroidissement, des gouttes d'acide sulfurique ont été ajoutés.

➤ **Expression des résultats** : la formation d'anneau marron indique la présence des phytostérols.

1.4.1.6. Les polyphénols totaux

Les substances polyphénoliques constituent un groupe très variable difficile à définir. La présence d'au moins un noyau benzénique auquel est directement lié un groupement hydroxyle qui est fondamental pour la structure de ce groupe (Tiwari *et al.*, 2011).

Les polyphénols recherchés sont :

- **Les tanins**

➤ **Protocole** : dans des tubes à essai, nous avons introduit 1 ml de chaque extrait puis quelques gouttes de solution aqueuse de FeCl₃ à 10%.

➤ **Expression des résultats** : la présence de tanin gallique ou catéchique se traduit par le développement d'une coloration verdâtre ou bleu noirâtre.

- **Les flavonoïdes**

➤ **Protocole** : la détection de la présence des flavonoïdes dans les extraits a été faite par la réaction à la cyanidine selon la méthode de Paris *et al.* (1969). Pour 1 ml de chaque extrait, on a ajouté quelques gouttes d'HCl et quelques copeaux de Mg.

➤ **Expression des résultats :** la présence des flavonoïdes dans les extraits est indiquée par le changement de la couleur vers l'orange ou le rouge brique.

1.4.1.7. Les protéines et les acides aminés

➤ **Protocole :** la mise en évidence des protéines et des acides aminés a été faite grâce au test à xanthoprotéique. Les extraits ont été traités avec quelques gouttes d'acide nitrique concentré.

➤ **Expression des résultats :** la formation d'une couleur jaune indique la présence des acides aminés et des protéines.

1.4.1.8. Les diterpènes

➤ **Protocole :** la mise en évidence des diterpènes a été faite grâce au test à l'acétate de cuivre. Les extraits ont été dissouts dans l'eau distillée puis traités avec quelques gouttes de solution d'acétate de cuivre.

➤ **Expression des résultats :** la formation de la couleur vert d'émeraude indique la présence des diterpènes.

1.4.2. Analyse quantitative des extraits

1.4.2.1. Dosage des polyphénols totaux

Le dosage des polyphénols totaux par le réactif de Folin-Ciocalteu a été décrit dès 1965 par Singleton et Rossi (Borneo *et al.*, 2009).

➤ **Protocole :** 200 µl d'échantillon (extrait et standard) ont été ajoutés à 1 ml du réactif de Folin-Ciocalteu dilué 10 fois, après 4 minutes, 800 µl d'une solution de carbonate de sodium (75g/l) ont été ajoutés. Après 2 heures d'incubation, l'absorbance a été mesurée à 765 nm sur un spectrophotomètre de type VIS-7220G.

➤ **Expression des résultats :** la quantification des polyphénols a été faite en fonction d'une courbe d'étalonnage réalisée par un étalon "l'acide gallique" à différentes concentrations (0 - 200 µg/ml) dans les mêmes conditions que les extraits. Les résultats ont été exprimés en microgrammes d'équivalent d'acide gallique par milligramme d'extrait (µg EAG/mg).

1.4.2.2. Dosage des flavonoïdes

Le dosage des flavonoïdes a été effectué en se basant sur les propriétés chélatantes d' AlCl_3 (Dohou *et al.*, 2003) : capacité de la formation d'un complexe très stable, entre le chlorure d'aluminium et les atomes d'oxygène présent sur les carbones 4 et 5 des flavonoïdes (Ali-Rachedi *et al.*, 2018).

➤ **Protocole :** 1 ml de chaque extrait ou du standard a été ajouté à 1ml de solution d' AlCl_3 (2% dans le méthanol). Le mélange a été vigoureusement agité et incubé pendant 10 minutes à la température ambiante puis l'absorbance a été lue à 430 nm.

➤ **Expression des résultats :** la quantification des flavonoïdes a été faite en fonction d'une courbe d'étalonnage réalisée par un étalon "la quercétine" à différentes concentrations (0-200 $\mu\text{g}/\text{ml}$) dans les mêmes conditions que les extraits. Les résultats ont été exprimés en microgramme d'équivalent de quercétine par milligramme d'extrait ($\mu\text{g EQ}/\text{mg}$).

1.5. Etude de l'effet antioxydant *in vitro* la par méthode de blanchiment du β -carotène

➤ **Protocole :** une émulsion β -carotène-acide linoléique a été préparée par dissolution de 15 mg de β -carotène dans 5 ml du chloroforme, 75 μg de l'acide linoléique et 600 mg de Tween 80 ont été additionnés (Moure *et al.*, 2000).

Le chloroforme a été complètement évaporé par évaporation rotative à 40°C , et 100 ml d'eau saturée en oxygène ont été ajoutés, l'émulsion est vigoureusement agitée.

5 ml du mélange précédent ont été ajoutés à 350 μl de chaque extrait (2mg/ml) dans des tubes qui ont été incubés à l'obscurité à température ambiante.

Deux autres tubes ont été préparés : un contenant le α -tocophérol en tant que témoin et un contenant 350 μl du méthanol au lieu d'extrait en tant que contrôle négatif.

➤ **Expression des résultats :** la cinétique de décoloration de l'émulsion a été suivie par lecture d'absorbances (Abs) à l'aide d'un spectrophotomètre à 490 nm à des intervalles du temps réguliers pendant 48 heures et l'activité antioxydante relative de chaque extrait (AAR) a été calculée selon l'équation suivante (Moure *et al.*, 2000):

$$\text{AAR}\% = [\text{Abs}_{48\text{h}} (\text{échantillon}) / \text{Abs}_{48\text{h}} (\alpha\text{-tocophérol})] \times 100$$

1.6. Etude des activités biologiques *in vivo*

L'étude expérimentale a été faite au niveau de l'animalerie de laboratoire de biotechnologies des molécules bioactives et de physiopathologie cellulaire « LBMBPC », université Batna 2.

Avant le début de chaque expérience, les rats ont été maintenus à jeun pendant 18 heures. L'administration des extraits a été faite par voie orale à l'aide d'une sonde gastrique.

1.6.1. Test de toxicité

Les essais de la toxicité ont été réalisés selon l'Organisation pour la Coopération et le Développement Economique (OCDE). Ils ont été effectués sur des rats apparemment sains des deux sexes, en nombre équivalent du poids de (140 ± 20) g. Les animaux ont été maintenus à jeun de nourriture 18 heures avant et trois heures après l'administration de l'extrait.

1.6.1.1. Test de toxicité aigue

Onze lots (cinq lots pour chaque extrait et un lot contrôle) de six animaux des deux sexes, ont été utilisés pour la détermination de la DL₅₀ selon la méthode de Hamilton (1977).

Pour chaque extrait : E_rMeOH et E_rMeOH, des doses croissantes : 500, 1000, 1500, 2000 et 5000 mg/kg pc ont été administrées oralement à l'aide d'une sonde gastrique en un volume de 1 ml pour 100 g du poids corporel tout en respectant que chaque rat a reçu une dose unique.

Les rats traités ont été gardés sous observation pendant trois jours durant lesquels on note tous changements physique et comportemental, les symptômes de la toxicité ainsi que le nombre de mortalité s'il existe.

La DL_{50} est obtenue par la formule:

$$DL_{50} = PDL - \sum (a \times b) / n$$

Où : **PDL**: plus petite dose tuant les animaux

a = moyenne de la somme des morts à deux doses consécutives

b = différence entre deux doses successives

n = nombre d'animaux utilisés par lot.

1.6.1.2. Test de toxicité subaiguë

Cette étude a été faite selon Oyedemi *et al.* (2013). Cinq lots de six animaux ont été utilisés:

Lot 1: a été gavé avec de l'eau distillée (contrôle négatif)

Lot 2: a été gavé avec une dose de 100 mg/kg pc de l' E_r MeOH.

Lot 3: a été gavé avec une dose de 200 mg/kg pc de l' E_r MeOH.

Lot 4: a été gavé avec une dose de 100 mg/kg pc de l' E_r MeOH.

Lot 5: a été gavé avec une dose de 200 mg/kg pc de l' E_r MeOH

Les traitements ont été effectués quotidiennement : chaque matinée pendant 28 jours durant lesquels les animaux ont été suivis pour toutes manifestations de toxicité ou mortalité et leur poids a été mesuré chaque semaine.

A la fin de l'expérience, 24 heures après le dernier traitement, les rats ont été anesthésiés et le sang a été prélevé par ponction cardiaque dans des tubes héparinés pour le dosage des paramètres biochimiques (automate de type Cabas 60000) puis les rats ont été tués, et les organes suivants de chaque rat (foie, poumons, reins et cœur) ont été excisés et pesés. Le rapport poids d'organe/ poids du corps a été calculé.

Des coupes histologiques ont été réalisées pour le foie et les reins au niveau de laboratoire d'histologie et d'anatomopathologie, centre hospitalo-universitaire Batna, selon le protocole de Revathi *et al.* (2010).

Les organes prélevés des rats témoins et expérimentaux ont été soigneusement lavés dans une solution saline physiologique, coupés en morceaux et fixés dans le formaldéhyde à 10% immédiatement. Après vingt jours, les biopsies fixées ont été lavées avec de l'eau de robinet pendant 24^h et ont été déshydratés en passant par des bains d'alcools ascendants, clarifiés au xylène, infiltrés et inclus de paraffine fondue à 58°C.

Des coupes de 5 µm d'épaisseur ont été obtenues à l'aide d'un microtome manuel, montés sur des lames et colorées à l'hématoxyline et à l'éosine (Revathi *et al.*, 2010).

La lecture des coupes a été faite sur un microscope optique menu d'un appareil photographique, et les photos ont été prises grâce au logiciel Las : Leica Application Suite V3.6.Z 2003-2010.

1.6.2. Etude de l'activité analgésique périphérique

Cette étude a été réalisée vis-à-vis de la douleur chimique provoquée par l'acide acétique « test de torsion » où le syndrome douloureux se caractérise par des mouvements d'étirement des pattes postérieures et de torsion de la musculature dorso-abdominale selon la méthode de Siegmund et Cadmus (1957) citée par Sanogo *et al.* (2006).

Six lots de six animaux femelles ont été utilisés :

Lot 1: a été traité avec de l'eau distillée (contrôle négatif)

Lot 2: a été traité avec de l'acide acétylsalicylique à 100 mg/kg (contrôle positif)

Lot 3: a été traité avec une dose de 100 mg/kg pc de l'E_rMeOH.

Lot 4: a été traité avec une dose de 200 mg/kg pc de l'E_rMeOH.

Lot 5: a été traité avec une dose de 100 mg/kg pc de l'E_rMeOH.

Lot 6: a été traité avec une dose de 200 mg/kg pc de l'E_rMeOH.

A $t_0 = 0$, les rattes ont été traitées par gavage comme indiqué ci-dessus, après une heure ($t_1 = 60$ min), 10 $\mu\text{l/g}$ d'une solution d'acide acétique à 6% a été injectée dans le péritoine de chaque ratte. Après un temps de latence de 5 minutes ($t_2 = 65$ min), le nombre de torsions pour chaque ratte a été compté au cours des 20 minutes suivantes.

L'expression des résultats est déterminée par le calcul du pourcentage d'inhibition (I%) de la douleur pour chaque groupe traité par les différentes doses des extraits, l'acide acétylsalicylique et le véhicule, selon la formule suivante :

$$I\% = [(MnTG \text{ témoins}) - (MnTG \text{ traité})] / (MnTG \text{ témoins}) \times 100$$

Où : **MnTG** : Moyenne du nombre de torsions du groupe.

La moyenne des groupes traités par les extraits et l'acide acétylsalicylique ont été comparées avec celle du groupe témoin traité par l'eau distillée.

1.6.3. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire

L'inflammation est une réaction protectrice localisée des cellules d'un tissu du corps à une irritation, une blessure et / ou des infections allergiques ou chimiques, donc c'est une réponse immunitaire non spécifique. Les symptômes de l'inflammation sont caractérisés par la douleur, la chaleur, les rougeurs, l'enflure et la perte de fonction résultant de la dilatation des vaisseaux sanguins entraînant une augmentation de l'apport sanguin et de l'augmentation des espaces intracellulaires entraînant le mouvement des leucocytes, des protéines et des liquides dans la région d'inflammation (Vishal *et al.*, 2014).

L'une des techniques les plus couramment utilisées pour évaluer l'activité anti-inflammatoire est basée sur la capacité de tels molécules, extraits ou produits à diminuer ou supprimer l'œdème produit dans la patte postérieure du rat après l'injection d'agents induisant l'inflammation dans un intervalle de temps donné.

1.6.3.1. Evaluation par l'œdème de la patte induite par le Carraghénane

Cette étude a été réalisée selon le protocole de Winter *et al.* (1962).

Six lots de six animaux ont été utilisés :

Lot 1: a été traité avec de l'eau distillée (contrôle négatif)

Lot 2: a été traité avec de l'indométacine 10 mg/Kg (contrôle positif)

Lot 3: a été traité avec une dose de 100 mg/kg pc de l'E_fMeOH.

Lot 4: a été traité avec une dose de 200 mg/kg pc de l'E_fMeOH.

Lot 5: a été traité avec une dose de 100 mg/kg pc de l'E_rMeOH.

Lot 6: a été traité avec une dose de 200 mg/kg pc de l'E_rMeOH.

Avant les traitements, l'épaisseur E₀ de la patte de chaque rat a été mesurée en utilisant le pied à coulisse. Une heure après le traitement, 0,1 ml du carraghénane (1% préparé dans le NaCl à 0,9%) a été injecté par voie sous-cutanée dans la patte postérieure droite, puis l'épaisseur E_t de la patte a été mesurée à 1, 2, 4 et 6 heures après l'administration du carraghénane.

L'œdème a été exprimé comme une augmentation dans l'épaisseur de la patte (ΔE), et le pourcentage de l'inhibition (I%) pour chaque traitement était obtenu comme suit:

$$\Delta E = E_t - E_0$$

$$I (\%) = (\Delta E_c - \Delta E_{tr}) / \Delta E_c \times 100$$

Où : **ΔE tr** = l'augmentation dans l'épaisseur de la patte derrière droite chez le groupe traité.

ΔE c = l'augmentation dans l'épaisseur de la patte droite derrière chez le groupe contrôle.

1.6.3.2. Evaluation par l'œdème de la patte induit par l'histamine

L'évaluation a été réalisée selon la méthode de Singh *et al.* (1996).

Les rats ont été répartis comme dans l'expérience précédente mais l'œdème a été induit par injection sous-cutanée de 0,1 ml d'une solution d'histamine (1 mg/ml) dans les pattes arrières des rats une heure après l'administration orale des traitements.

L'épaisseur des pattes a été mesurée avant (E_0) et après 1 heure (E_1) de l'injection de l'histamine et les résultats ont été exprimées comme précédemment (1.6.3.1).

1.6.4.3. Evaluation par l'œdème de la patte induit par la formaline

Cette expérience a été réalisée en utilisant la méthodologie décrite dans l'inflammation induite par les médiateurs d'inflammation par Dimo *et al.* (2006).

Les rats ont été répartis comme dans l'expérience (1.6.3.1).

Après 30 minutes de traitement, 0,1 ml de solution formale (2% dans NaCl à 0,9%) a été injecté dans la patte arrière droite des rats. L'épaisseur de la patte a été déterminée par le pied à coulisse avant l'administration des traitements et après 1, 3, et 4 heures de l'injection de la formale.

Les résultats ont été exprimées comme précédemment (1.6.3.1).

1.6.4. Etude de l'activité antipyrétique

La pyrexie ou la fièvre est définie comme une élévation de la température corporelle. C'est une réponse due à une lésion tissulaire, une inflammation, une tumeur maligne, un rejet de greffe, une infection ou des stimuli aseptiques... La fonction naturelle du corps est de créer un environnement dans lequel les agents infectieux ou les tissus endommagés ne peuvent pas survivre. La température corporelle normale est régulée par un centre de l'hypothalamus équilibrant entre la perte et la production de chaleur. La fièvre survient en cas de perturbation de ce «thermostat» hypothalamique ; les médiateurs pro-inflammatoires [les cytokines : interleukine, interféron et le facteur de nécrose tumorale α (TNF- α)] sont formés en grande quantité dans cette condition, ce qui augmente la PGE2, ce qui entraîne l'hypothalamus à élever la température corporelle (Gomathi *et al.*, 2011 ; Rajani *et al.*, 2011 ; Pathak *et al.*, 2016).

L'activité antipyrétique des extraits a été évaluée à l'aide de levure de bière induisant la fièvre chez les rats (Jude, 2010).

La fièvre a été induite chez les rats par l'injection sous-cutanée d'une suspension aqueuse de 20 % de la levure de bière 20 ml/kg pc, 17 heures après l'induction de la fièvre, les rats ont été traités par voie orale comme suit :

Lot 1: a été traité avec de l'eau distillée (contrôle négatif)

Lot 2: a été traité avec le paracétamol 150 mg / kg (contrôle positif)

Lot 3: a été traité avec une dose de 100 mg/kg pc de l'E_fMeOH.

Lot 4: a été traité avec une dose de 200 mg/kg pc de l'E_fMeOH.

Lot 5: a été traité avec une dose de 100 mg/kg pc de l'E_rMeOH.

Lot 6: a été traité avec une dose de 200 mg/kg pc de l'E_rMeOH.

La température rectale a été prise 1, 2, 3 et 4 heures après l'administration des traitements.

1.6.5. Etude de l'activité hépato-protective

Le foie est un organe crucial pour le maintien de l'homéostasie gastro-intestinal et des fonctions du corps en général. En plus de son rôle dans le processus de digestion, il sert également de source de nutriments et de détoxifiant pour les substances indésirables. Par conséquent, son fonctionnement optimal est crucial pour la santé (Gulati *et al.*, 2018).

Les maladies du foie sont devenues l'une des principales causes de morbidité et de mortalité dans le monde. Leurs manifestations sont très variables, allant d'une élévation asymptomatique des enzymes hépatiques à une insuffisance hépatique fulminante. Pour le dépistage des agents hépatoprotecteurs, l'hépatotoxicité induite par le paracétamol a été utilisée comme méthode fiable. (Parmar *et al.*, 2010).

Cette étude a été réalisée selon le protocole de Gupta *et al.* (2009).

Les rats ont été répartis en 7 lots et traités quotidiennement par voie orale, pendant 7 jours comme suit :

Lot 1: a reçu du diméthyle sulphoxide (DMSO) à 5% (véhicule)

Lot 2: a reçu du paracétamol à 500 mg/kg pc (contrôle négatif)

Lot 3: a reçu du paracétamol à 500 mg/kg pc et 30 minutes après le N-acétylcystéine à 200 mg/kg pc (contrôle positif)

Lot 4: a reçu du paracétamol à 500 mg/kg pc et 30 minutes après une dose de 100mg/kg pc de l'E_rMeOH.

Lot 5: a reçu du paracétamol à 500 mg/kg pc et 30 minutes après une dose de 200mg/kg pc de l'E_rMeOH.

Lot 6 : a reçu du paracétamol à 500 mg/kg pc et 30 minutes après une dose de 100mg/kg pc de l'E_rMeOH.

Lot 7: a reçu du paracétamol à 500 mg/kg pc et 30 minutes après une dose de 200mg/kg pc de l'E_rMeOH.

Le 8^{ième} jour, les rats ont été anesthésiés ; des échantillons du sang ont été collectés pour effectuer des analyses biochimiques et déterminer l'estimation de : TGO, TGP et LDH. Ensuite, les rats ont été sacrifiés, le foie a été excisé, pesé et fixé dans le formaldéhyde à 10% pour faire des coupes histologiques.

1.6.6. Etude de l'activité antidiabétique

Le diabète sucré est un trouble métabolique d'étiologies multiples caractérisé par une hyperglycémie chronique accompagnée de perturbations du métabolisme des glucides, des lipides et des protéines résultant d'une déficience de la sécrétion d'insuline, de son action ou les deux (Biessels *et al.*, 2006). Le diabète sucré peut présenter des symptômes caractéristiques tels que la soif, la polyurie, une vision floue et une perte du poids (Intekhab et Barry, 2006).

Les effets à long terme du diabète sucré incluent le développement progressif des complications spécifiques de la rétinopathie avec cécité potentielle, une néphropathie pouvant entraîner une insuffisance rénale et, ou une neuropathie avec risque d'ulcères du pied, d'amputation et de dysfonctionnements autonomes, notamment le dysfonctionnement sexuel (Intekhab et Barry, 2006 ; Tripathi, 2017 ; Srivastaven, 2016).

Il y a deux types principaux du diabète sucré: le type 1 (diabète sucré insulino-dépendant) et le type 2 (diabète sucré non insulino-dépendant). L'injection quotidienne d'insuline, douloureuse, est la principale méthode du traitement utilisée

pour le type 1, et les agents antidiabétiques oraux tels que les sulfonylurées, les biguanides, les thiazolidinediones et les inhibiteurs de l' α -glucosidase et l'insuline au dernier stade de la maladie pour le type 2 (Hussain *et al.*, 2017). Étant donné que les inhibiteurs d' α -glucosidase empêchent l'hydrolyse des glucides en glucose, une grande quantité de glucides reste dans l'intestin. Par conséquent, les bactéries vont digérer les glucides, ce qui peut entraîner des effets secondaires gastro-intestinaux tels que des flatulences et de la diarrhée (Yuan *et al.*, 2014). D'autres effets secondaires peuvent être rencontrés avec des antidiabétiques oraux tels que l'hypoglycémie, la prise du poids (adiposité), la rétention d'eau, la diarrhée, la malabsorption et la pancréatite nécrosante, etc. (Alvin et David, 2011).

Donc il serait important de développer de nouveaux types d'antidiabétiques sans induire d'effets secondaires ni favoriser la prise du poids. Ces dernières années, les recherches sont, de plus en plus, intéressées aux effets antidiabétiques naturels apportés par les plantes.

Le diabète a été induit soit par la surcharge en glucose ou par l'alloxane

1.6.6.1. Etude de la tolérance au glucose chez des rats non diabétiques

Cette étude a été réalisée selon le protocole de Edwin Jarald *et al.* (2008).

Les rats ont été répartis et traités par voie orale comme suit :

Lot 1: a été traité avec de l'eau distillée (contrôle négatif)

Lot 2: a été traité avec de glibenclamide 5 mg / kg (contrôle positif)

Lot 3: a été traité avec une dose de 100 mg/kg pc de l' E_r MeOH.

Lot 4: a été traité avec une dose de 200 mg/kg pc de l' E_r MeOH.

Lot 5: a été traité avec une dose de 100 mg/kg pc de l' E_r MeOH.

Lot 6: a été traité avec une dose de 200 mg/kg pc de l' E_r MeOH.

Une heure après le traitement, une solution du glucose à 4 mg/kg pc a été gavée pour tous les rats.

La glycémie a été mesurée sur une goutte du sang obtenue à partir de la veine de la queue, avant le traitement (t_0) et après 30, 90 et 180 minutes (t_1 , t_2 et t_3

respectivement) de l'administration du glucose à l'aide du glycomètre Accu chék active.

1.6.6.2. Etude de diabète induit par l'alloxane

Ce test a été réalisé selon Sharma *et al.* (2010).

Une hyperglycémie a été provoquée chez des rats, privés de la nourriture pendant 16 heures avec accès libre à l'eau potable, par une seule injection intra-péritonéale d'une solution d'alloxane monohydrate à 150 mg/kg pc dans une solution saline stérile. Après 5 jours d'injection d'alloxane, les rats hyperglycémiques, dont le taux du glucose était supérieur à 190 mg/dl, ont été séparés et divisés en différents groupes comprenant chacun 6 rats pour l'étude antidiabétique. Le traitement a été commencé le même jour par la voie orale, comme suit pendant une période de 10 jours :

Lot 1: a été traité avec de l'eau distillée (contrôle négatif)

Lot 2: a été traité avec de glibenclamide 5 mg / kg (contrôle positif)

Lot 3: a été traité avec une dose de 100 mg/kg pc de l'E_rMeOH.

Lot 4: a été traité avec une dose de 200 mg/kg pc de l'E_rMeOH.

Lot 5: a été traité avec une dose de 100 mg/kg pc de l'E_rMeOH.

Lot 6: a été traité avec une dose de 200 mg/kg pc de l'E_rMeOH.

Un 7^{ième} lot a été ajouté et sert comme référence, ces rats étaient non diabétiques et ont reçu de l'eau distillée.

Au cours de cette période, les animaux de tous les groupes ont eu accès au même régime alimentaire standard. Le poids corporel et la glycémie des rats ont été estimés les 4^{ième}, 7^{ième} et 10^{ième} jours du traitement.

Le 10^{ème} jour, des échantillons du sang ont été prélevés à partir des rats à jeun par ponction cardiaque sous légère anesthésie à l'éther pour les estimations biochimiques de l'urée, la créatinine, les triglycérides, le cholestérol et les transaminases hépatique (automate de type Metrolab 2300).

1.7. Etude statistique

L'étude statistique a été réalisée par le logiciel statistique Graph Pad Prism 5. Pour chaque test, les résultats, exprimés en moyenne \pm SD, sont analysés par le test Anova uni-varié suivi du test Dunnet /Tukey pour les comparaisons multiples et la détermination des taux de signification.

Les valeurs sont considérées statistiquement significatives au seuil de $p \leq 0.05$.

Chapitre II.

Résultats et discussions

2. Résultats et discussion

2.1. Extraction et étude phytochimique

2.1.1. Extraction et calcul du rendement

Les extraits de *Capparis spinosa* ont été obtenus par macération successive dans des solvants à polarité croissante. L'utilisation d'un tel type d'extraction et dans des conditions ambiantes permet d'obtenir des extraits différents selon le degré de solubilité des molécules qui sont, à leur tour, prévenues de toute dénaturation provoquée par le changement des conditions surtout la température.

Dans ce travail, on est concerné seulement par les extraits méthanoliques : E_rMeOH et E_fMeOH. L'éther de pétrole et le chloroforme ont été utilisés afin d'éliminer la chlorophylle et les molécules lipophiles.

Le rendement de chaque extrait par rapport au poids du broyat est représenté dans le tableau suivant :

Tableau 4. Résultats des rendements des différents extraits du *C. spinosa* par rapport à la matière sèche.

Extrait	Symbole	Rendement (%)
Extrait d'éther de pétrole (écorces des racines)	E _r Ep	00,584%
Extrait du chloroforme (écorces des racines)	E _r CF	00,494%
Extrait méthanolique (écorces des racines)	E _r MeOH	03,092%
Extrait d'éther de pétrole (fruits)	E _f Ep	11,902%
Extrait du chloroforme (fruits)	E _f CF	01,908%
Extrait méthanolique (fruits)	E _f MeOH	21,940%

Les résultats obtenus montrent que le rendement des extraits polaires était plus élevé que celui des extraits apolaires. Un faible rendement dans les extraits apolaires indique que nos échantillons contiennent, à part de traces des glucides, une faible quantité de molécules apolaires qui ont été essentiellement les matières grasses et les molécules lipophiles.

Dans ce qui suit, on est intéressé seulement par les extraits polaires riches en molécules bioactives surtout les flavonoïdes.

2.1.2. Réactions de caractérisation en tubes

Les résultats des tests préliminaires sont représentés dans le tableau suivant :

Tableau 5. Résultats des tests préliminaires des différents extraits du *C. spinosa*.

	E_rEp	E_rCF	E_rMeOH	E_fEp	E_fCF	E_fMeOH
Alcaloïdes	+	+	+	+	+	+
Hydrates de carbone	+	+	+	+	+	+
Glycosides	+	+	+	+	+	+
Saponine	-	-	~	~	~	~
Phytostérols	~	~	~	+	+	~
Tanins	-	-	-	-	-	-
Flavonoïdes	~	~	+	~	~	+
Protéines et aa	+	+	+	+	+	+
Diterpènes	~	+	+	+	+	+

Le signe “+” indique une réaction positive traduit la présence du groupe de composés chimiques, le signe “-” une réaction négative traduit l'absence du groupe de composés chimiques et le signe “~” une réaction confluyente.

Du tableau, nous remarquons la présence de flavonoïdes et d'alcaloïdes et l'absence des tanins, ce qui est en accord avec (Abdel-Salam, 2009; Ghule *et al.*, 2007; Arslan *et al.*, 2010) qui ont dit que les constituants principaux du *C.spinosa* et de la famille des Capparidaceae en général, sont les acides phénoliques, les flavonoïdes, les alcaloïdes, les lipides et les glucosinolates .

Plusieurs études phytochimiques ont tenté d'élucider les phyto-composés de *C. spinosa*, ses constituants comprennent les polysaccharides et les glycosides, les flavonoïdes, les alcaloïdes, les terpénoïdes, les acides gras et les stéroïdes (Giuffrida *et al.*, 2002; Yang *et al.*, 2008). La plupart de ces études ne rapportent pas la présence des tanins (Giuffrida *et al.*, 2002; Panico *et al.*, 2005; Liu *et al.*, 2008; Rajesh, *et al.*, 2009). Cependant, Akkari *et al.* (2016) sont arrivé à les quantifier dans les feuilles et les boutons floraux.

Les extraits polaires ont montré une présence des flavonoïdes plus importante (couleur intense) que les extraits apolaires, ceci peut être attribué à la différence du degré de polarité des flavonoïdes dont les flavonoïdes polaires représentent la fraction la plus élevée.

L'étude chimique des extraits des fruits du câprier, élucidée par des analyses spectroscopiques comprenant la résonance magnétique nucléaire et la spectrométrie de masse, a indiqué que les principaux composés présents sont les flavonoïdes, les indoles et les acides phénoliques (Zhou *et al.*, 2010).

Par ailleurs, le test préliminaire a mis en évidence la présence des alcaloïdes dans les échantillons de cette étude. La richesse du Câprier en alcaloïdes est également confirmé par Fu *et al.* (2008) et Tlili *et al.* (2010b).

2.1.3. Analyse quantitative des extraits

Le choix de quantifier les polyphénols parmi les différentes substances phytochimiques, réside de fait que les polyphénols ont des activités biologiques très importantes. De même pour les flavonoïdes qui sont considérés comme la classe la plus importante des composés phénoliques.

La quantification des polyphénols totaux a été estimée par le réactif de Folin-Ciocalteu selon la méthode de Borneo *et al.* (2009).

La courbe d'étalonnage a été tracée en utilisant comme standard l'acide gallique (0 – 200 µg/ml). Tous les essais ont été réalisés en triplet et la concentration des composés phénoliques totaux a été déterminée à partir de la droite d'étalonnage ($Y = 9,8418 X - 0.0387$, $R^2 = 0.9935$) et exprimée en µg EAG/mg de poudre sèche (Figure 13).

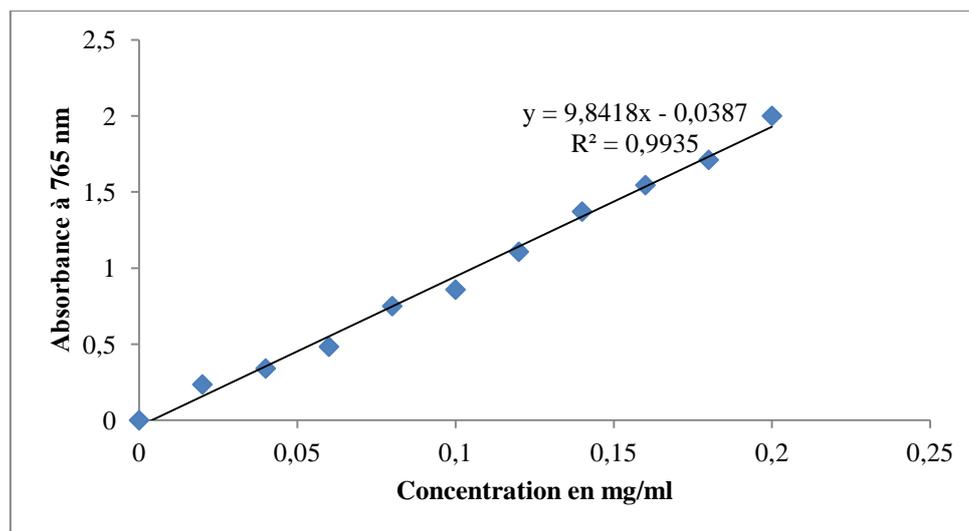


Figure 13. Droite d'étalonnage d'acide gallique (moyenne de trois mesures).

Le dosage des flavonoïdes totaux a été réalisé avec $AlCl_3$, la quercétine a été employée comme standard selon la méthode de Dohou *et al.* (2003).

Les essais ont été réalisés en triplet et les résultats ont été déterminés à partir de la droite d'étalonnage ($Y = 0,1936 X + 0,0003$, $R^2 = 0,9971$) et exprimés en μg EQ/mg de poudre sèche (Figure 14).

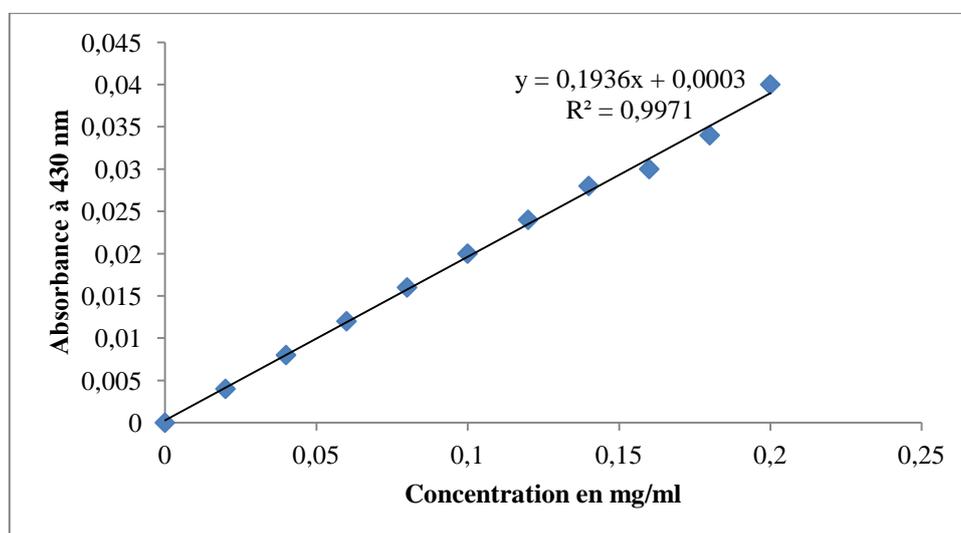


Figure 14. Droite d'étalonnage de quercitine (moyenne de trois mesures).

Les résultats de dosage quantitatif des polyphénols et des flavonoïdes dans les extraits méthanoliques sont résumés dans le tableau suivant:

Tableau 6. Teneur des extraits méthanoliques du *C.spinosa* en polyphénols totaux et en flavonoïdes

Extrait	Teneur en polyphénols totaux ($\mu\text{g EAG/mg d'extract}$)	Teneur en flavonoïdes ($\mu\text{g EQ/mg d'extract}$)
E_rMeOH	16,985 \pm 0,078	11,584 \pm 0,001
E_fMeOH	11,743 \pm 0,002	08,320 \pm 0,001

Selon le tableau, les polyphénols et les flavonoïdes ont été significativement plus répandus dans l'E_rMeOH.

Baghiani *et al.* (2012) ont montré que la teneur de l'extrait chloroformique des racines du *C. spinosa*, en polyphénols a été $58.66 \pm 2.14 \mu\text{g EAG}/100 \text{ mg d'extract}$ et celui de la partie aérienne a été $25.01 \pm 1.64 \mu\text{g EAG}/100 \text{ mg d'extract}$. La teneur en flavonoïdes dans les mêmes extraits des racines et de la partie aérienne ont été 32.16 ± 0.71 et $31.37 \pm 4.27 \mu\text{g EQ}/100 \text{ mg d'extract}$ respectivement. Cette différence peut être expliquée par l'étude des différentes parties de la plante ainsi que la méthode et le solvant d'extraction. Nous remarquons ici que les teneurs en polyphénols et en flavonoïdes sont plus élevées dans les racines, ce qui corrobore nos résultats.

En outre, Akkari *et al.* (2016) ont prouvé que la teneur totale en polyphénols des extraits aqueux du *C. spinosa* a été plus élevée au stade de la floraison qu'au stade végétatif, allant de 67,29 en boutons floraux à 33,55 mg EAG/g de poudre sèche, dans les feuilles fraîches. Une tendance similaire a été observée pour les teneurs en flavonoïdes, des quantités plus élevées ont été trouvées dans les fleurs (27,54 mg EQ/g de poudre sèche) par rapport aux feuilles fraîches (13,97 mg EQ/g de poudre sèche). Par contre Arrar *et al.* (2013) et Rajhi *et al.* (2019) ont trouvé que les polyphénols et les flavonoïdes sont plus abondants dans les feuilles, les fleurs et les fruits et enfin les racines. Mais les trois études confirment la richesse de *C. spinosa* en ces molécules actives.

Selon Falleh *et al.* (2008) et Yosr *et al.* (2010), la distribution des métabolites secondaires peut varier entre les organes et pendant la croissance de la plante et ceci peut être lié aux conditions climatiques (température élevée, exposition solaire,

sécheresse et salinité) qui stimulent la biosynthèse des métabolites secondaires tels que les polyphénols.

Cao *et al.* (2010) ont montré que le contenu en flavonoïdes de l'extrait éthanolique des fruits du *C. spinosa* a été de $5,439 \pm 0,736$ mg ER/g (milligramme d'équivalent de rutine par gramme) d'extrait valeur proche à celle de l'E_fMeOH qui est de $08,320 \pm 0,001$ µg EQ/mg d'extrait.

Les résultats de Meddour *et al.* (2013), ont suggéré que la teneur en polyphénols de l'extrait méthanolique de bourgeons à fleur, fleurs et fruits a été $29,01 \pm 0,84$ µg EAG/mg d'extrait et celui de flavonoïdes a été $5,97 \pm 0,42$ µg ER/mg d'extrait. Nos résultats sont en accord pour les flavonoïdes mais pas pour les polyphénols.

Alors que Bonina *et al.* (2002) ont trouvé que l'extrait méthanolique lyophilisé des bourgeons floraux du *C. spinosa* a été riche en polyphénols ($65,13 \pm 5,53$ mg ER/g d'extrait), valeur élevée par rapport à nos résultats, cette différence trouve son explication dans la différence des parties de la plante étudiée ainsi que la méthode d'extraction qui joue un rôle important dans la valorisation phytochimique (Tagnaout *et al.*, 2016).

Aliyazicioglu *et al.* (2013) ont rapporté la richesse des fruits du *C. spinosa* en composés phénoliques avec un taux de 37.01 ± 0.03 mg EAG/100g de poudre sèche.

D'une manière générale, nous pouvons dire qu'il y a plusieurs facteurs qui influencent la teneur en différents métabolites secondaires, en tant que molécules produites comme réponse aux différents stress biotiques et abiotiques : l'origine géographique, les conditions de croissance, les facteurs génétiques, les conditions climatiques, le temps, le lieu de récolte, ... etc (Tagnaout *et al.*, 2016; Ejaz *et al.*, 2017). La partie étudiée, les modes opératoire, les méthodes et les procédures analytiques impliquées lors d'extraction, les solvants...etc jouent, également, une grande importance dans les variations des taux de ces métabolites (Tiwari *et al.*, 2011; Tagnaout *et al.*, 2016).

2.2. Etude de l'effet antioxydant *in vitro* par la méthode de blanchiment de β -carotène

Dans ce test, la capacité antioxydante des extraits a été déterminée en mesurant l'inhibition de la dégradation oxydative du β -carotène (disparition de sa couleur) par les produits d'oxydation de l'acide linoléique selon la méthode décrite par Kartal *et al.* (2007).

Dans le système β -carotène / acide linoléique, le β -carotène subit une décoloration rapide en absence d'un antioxydant. En effet, les radicaux libres de l'acide linoléique formés lors de son oxydation attaquent le β -carotène hautement insaturé et comme conséquence, le β -carotène est oxydé et décomposé en partie; ensuite il perd sa couleur orange qui est mesuré par spectrophotométrie à 490 nm (Miladi et Damak, 2008 ; Rufino *et al.*, 2010).

Les antioxydants transfèrent des atomes d'hydrogène aux radicaux libres formés au cours de l'oxydation de l'acide linoléique et en les saturant, laissant les molécules de β -carotène intactes et donc prévenir son oxydation et son blanchiment (Yanishlieva et Marinova ,1995 ; Liu *et al.*, 2010).

La cinétique de l'activité des deux extraits, le tocophérol et le contrôle (-), pendant 48^h est présentée dans la figure 15.

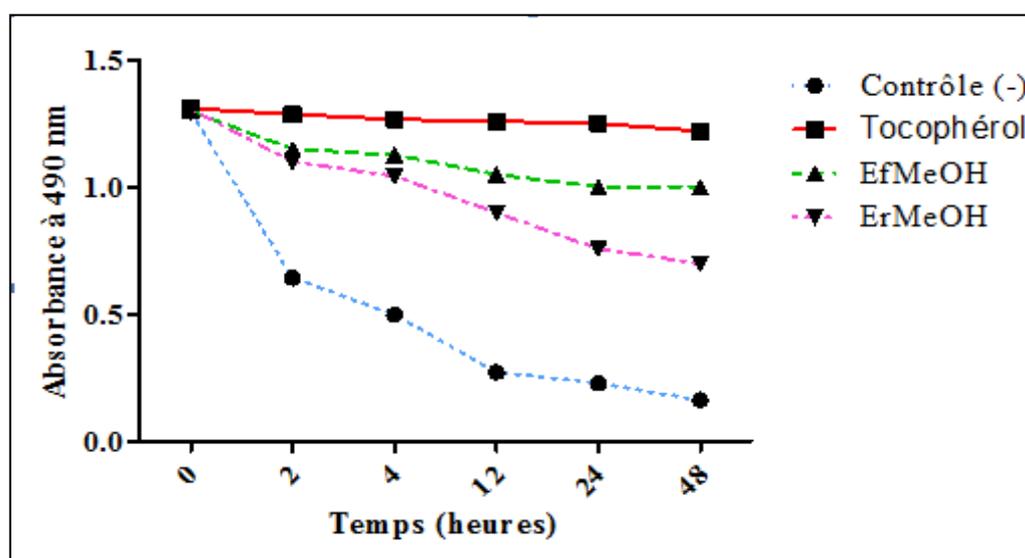


Figure 15. Cinétique de l'inhibition du blanchissement de β -carotène par les extraits E_f MeOH et E_r MeOH du *C.spinosa*.

Nous remarquons que la cinétique produite par le contrôle négatif constitue la limite inférieure de l'activité d'inhibition de la décoloration du β -carotène, et est décroissante avec des absorbances qui convergent vers le zéro : il y a une diminution des absorbances au cours du temps, ce qui prouve l'oxydation du β -carotène par les radicaux résultant de l'oxydation de l'acide linoléique par le peroxyde d'hydrogène. Tandis que la présence des extraits ou l'antioxydant standard (α -tocophérol) diminue différemment le degré de l'oxydation et par conséquent l'inhibition de la décoloration du β -carotène qui est maximale avec le tocophérol.

D'après les résultats obtenus, une activité anti-péroxydation lipidique importante (à 24^h) a été obtenue avec les deux extraits surtout pour l'E_fMeOH.

L'activité antiradicalaire la plus élevée a été donnée par l'E_fMeOH (81,967%), qui est très importante en comparaison avec le tocophérol, suivie par l'E_rMeOH (57,377%). Cette activité peut être due à leurs capacités d'inhiber la peroxydation lipidique et/ou piéger les radicaux libres de l'acide linoléique (tableau 7).

Tableau 7. Activité antioxydante relative des extraits E_fMeOH et E_rMeOH du *C.spinosa*.

Extrait	AAR%
Tocophérol	100% ± 0,00
E _f MeOH	81,967% ± 2,17
E _r MeOH	57,377% ± 0,86
Contrôle (-)	13,319% ± 0,05***

Les valeurs sont la moyenne de trois mesures ± SD. Les comparaisons sont faites par rapport au contrôle positif. P ≤ 0.05. *** différence très très significative.

Du tableau, nous remarquons que l'extrait E_rMeOH a inhibé d'une manière significative et l'E_fMeOH d'une manière très significative (P ≤ 0.05). L'oxydation du β -carotène par l'acide linoléique, par rapport au contrôle (-), et que l'extrait des fruits a eu l'effet anti-radicalaire le plus puissant suivi par l'extrait des racines et selon l'analyse de variance suivi de test de Tukey, il n'y a pas de différence significative (P ≤ 0.05) entre eux ni entre leur effet et celui de tocophérol considéré comme un antioxydant de référence.

L'ajustement des résultats peut s'expliquer par la présence des antioxydants doués d'une activité antioxydante principalement les polyphénols et les flavonoïdes. L'E_rMeOH est plus riches en composés phénoliques en comparaison avec l'E_fMeOH. Plusieurs études ont montré une corrélation entre l'activité antioxydante des extraits de câprier et le contenu phénolique (Meddour *et al.*, 2013 ; Aliyazicioglu *et al.*, 2013; Abdul Ameer, 2016). Les extraits ne présentent pas une corrélation, ça peut être expliquée par l'existence d'autres molécules telles que les tocophérols, les caroténoïdes, la vitamine C qui renforcent l'effet antioxydant de cette plante (Matthous et Ozcan, 2005 ; Tesoriere *et al.*, 2007 ; Tlili *et al.*, 2009a ; Tlili *et al.*, 2009b). Le potentiel de réduction des fruits câpres peut être également dû aux composés contenant du soufre (Afsharypuor *et al.*, 1998; Romeo *et al.*, 2007). Ainsi Tlili *et al.* (2009b) ont révélé la présence de α et γ -tocophérols et de vitamine C dans les bourgeons et les fruits de *C. spinosa*, molécules dotés d'une grande capacité antioxydante.

Nos résultats sont en accord avec les résultats de Meddour *et al.* (2013) qui ont évalué l'activité antioxydante de l'extrait méthanolique des bourgeons à fleurs, des fleurs et des fruits immatures du *C. spinosa* par le test de DPPH où ils ont révélé une activité anti-radicalaire élevée (78,34%).

Nos résultats sont confirmés par ceux de Bonina *et al.* (2002) ; Akkari *et al.* (2016) et Tagnaout *et al.* (2016) qui ont montré une forte activité antiradicalaire des extraits polaires des bourgeons floraux du *C. spinosa*. L'étude de l'effet antioxydant des extraits de la partie aérienne et des racines par Baghiani *et al.* (2012), a détecté une activité antioxydante puissante qui a été estimée par la méthode du système bêta-carotène linoléate et par la méthode de capacité de réduction de fer ferrique, peut être due aux groupes d'hydroxyle existant dans les composés phénoliques, et que les extraits de la partie aérienne ont eu une activité supérieure à celle de la partie racinaire.

Nos résultats confirment également ceux Arrar *et al.* (2013), qui ont démontré que toutes les parties de *C. spinosa* ont un bon potentiel antioxydant et que celui des fruits est plus puissant que celui des racines, par la méthode de β -carotène et par la méthode à DPPH.

Alsabri *et al.* (2012) ont constaté que l'activité antioxydante (IC_{50} $\mu\text{g/ml}$) d'extraits au méthanol et à l'acétate d'éthyle du *C. spinosa* ont été respectivement de $94,4 \pm 4,5$ et de $57,75 \pm 2,3$, par la méthode à DPPH.

Enfin, l'E_fMeOH et l'E_rMeOH sont doués d'une activité antioxydante importante en confirmant ainsi les résultats des études antérieures et l'utilisation traditionnelle de cette plante pour le remède des maladies dégénérantes. .

2.3. Etude des activités biologiques *in vivo*

2.3.1. Test de toxicité

L'effet toxique d'un extrait est le résultat d'un processus souvent complexe et il peut entraîner une série de réactions physiologiques et métaboliques.

2.3.1.1. Test de toxicité aigue

Le suivi des rats n'a montré aucun symptôme de toxicité soit au niveau du :

- système nerveux : le comportement des animaux est similaire à celui des animaux non testés, il n'y a aucune paralysie ou tremblement dans leurs mouvements ;
- poumon : la respiration est normale.
- cœur : la fréquence cardiaque est normale, pas de bradycardie.
- tractus digestif: pas de vomissements, ni diarrhée ou constipation ; la consommation alimentaire et hydrique et les fèces sont similaires à ceux des rats du groupe contrôle.
- système rénal : les urines et leur fréquence sont normaux, pas d'hématuries.
- phanère : il n'y a aucun changement dans la couleur ou la texture de la fourrure des rats.

Aucune mortalité n'a été remarquée pendant les trois premiers jours avec toutes les doses des deux extraits testés et jusqu'au 14^{ème} jour (probabilité d'apparition retardée des effets toxiques s'il y a lieu). Nous avons uniquement remarqué de faibles contractions des muscles abdominales chez trois rats pendant les premières heures après le gavage avec la dose de 5000 mg/kg d'E_fMeOH (environ trois heures) (tableau 8).

En pharmacologie, la toxicité aigue apparait à la suite d'une seule administration d'extrait et permet de connaître la PDL et par la suite déterminer la DL_{50} .

La DL_{50} : est une dose unique, dérivée de source statistique, d'une substance susceptible de provoquer la mort de 50% des animaux lorsqu'elle est administrée par voie orale. La DL_{50} est exprimée en poids de substance d'essai par unité de poids de l'animal d'essai (mg/kg pc) (OCDE, 2001).

Tableau 8. Détermination de DL_{50} des extraits E_f MeOH et E_r MeOH selon la méthode de Hamilton (1977).

Lot	Dose d' E_r MeOH (mg/kg pc)	Nombre de mortalité (rats)	Lot	Dose d' E_f MeOH (mg/kg pc)	Nombre de mortalité (rats)
01	0	0	07	0	0
02	500	0	08	500	0
03	1000	0	09	1000	0
04	1500	0	10	1500	0
05	2000	0	11	2000	0
06	5000	0	12	5000	0

Jusqu'à une dose de 5000 mg/kg pc, l'essai limite qui est peut être appliqué selon l'OCDE, on n'a remarqué aucune mortalité pour les deux extraits et par conséquent on ne peut pas déterminer la PDL ni la DL_{50} et donc les extraits : l' E_f MeOH et l' E_r MeOH sont classés avec les produits non toxiques.

Ce résultat est en accord avec ceux obtenus par Karanayil *et al.* (2011), mais selon ces auteurs, *C. spinosa* peut causer une allergie de contact ou une dermatite avec une peau inflammée, avec une utilisation prolongée (Angelini *et al.*, 1991; Mishra *et al.*, 2007).

Selon Feng *et al.* (2011), l'administration orale des doses croissantes d'extrait éthanolique de fruits de *C. spinosa* chez la souris, a donné une valeur de DL_{50} de 154,26 g/kg pc, Cette découverte a suggéré que l'extrait de cette plante a été relativement inoffensif chez la souris.

Il existe très peu de rapports dans la littérature concernant la toxicité de cette plante; initialement, on peut dire qu'elle n'est pas toxique mais des études approfondies seront nécessaires pour confirmer sa sécurité.

2.3.1.2. Test de toxicité subaiguë

Durant les quatre semaines d'étude, le comportement des rats traités avec les extraits ressemble à celui des rats traités avec de l'eau distillée. Les cartes symptomatiques ont été toutes dépourvues de tous signes de toxicité comme: contractions abdominales, perte d'appétit, respiration accélérée et paralysie des membres postérieurs...

Le poids corporel des animaux traités avec les doses de 100 et de 200 mg/kg pc des deux extraits : E_fMeOH et E_rMeOH, a augmenté progressivement durant la période d'essai, à $p \leq 0.05$ il n'y a pas de différence significative avec le contrôle, et jusqu'à $p \leq 0.001$ il n'y a pas de différence significative entre les différents groupes.

L'évolution du poids durant quatre semaines n'a montré aucune différence remarquable (figure 16).

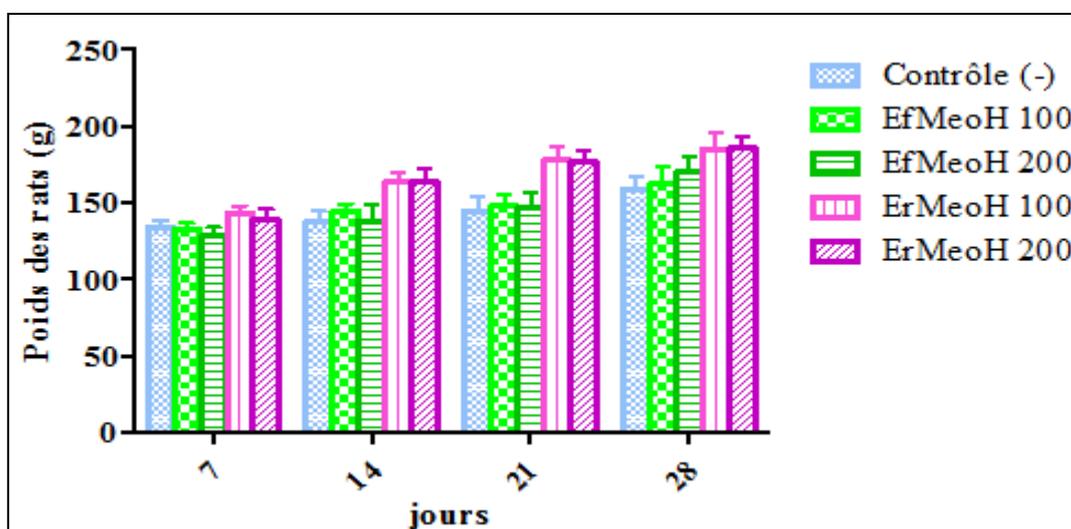


Figure 16. Effet des extraits E_fMeOH et E_rMeOH sur le poids corporel des rats.

Les valeurs sont exprimées comme moyenne de six rats \pm SD, pas de différence significative entre les différents groupes.

La figure 17 représente le rapport poids d'organe/ poids corporel de différents groupes, à $p \leq 0.05$ il n'y a pas de différences significatives marquées dans les poids

relatifs moyens des divers organes vitaux des rats dans les groupes traités avec les extraits par rapport à ceux du groupe témoin, même si $p \leq 0.001$.

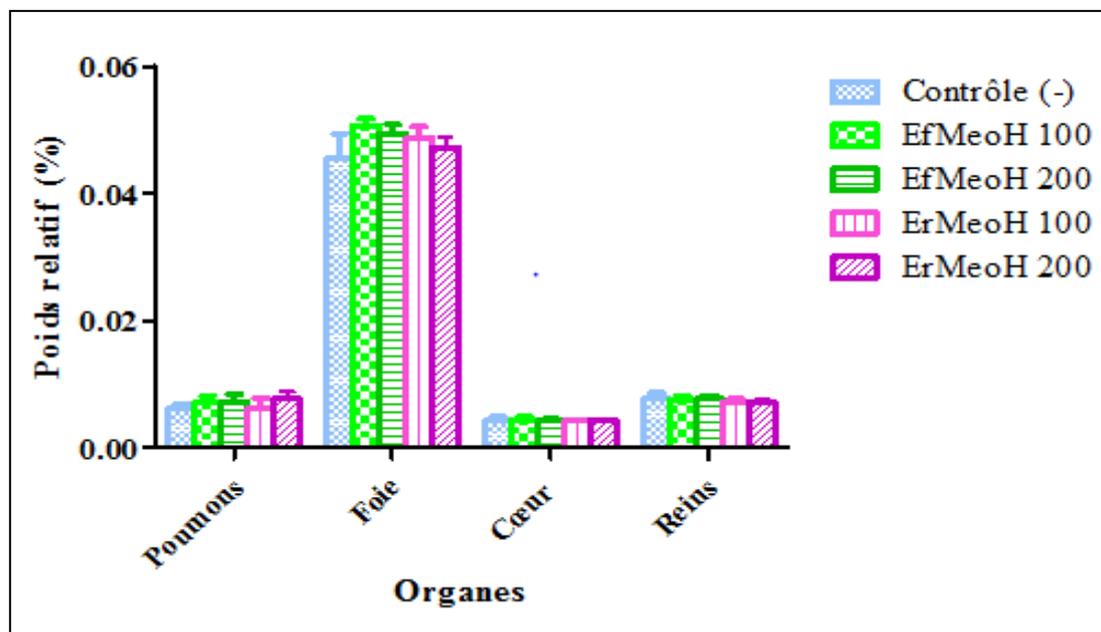


Figure 17. Effet des extraits E_f MeOH et E_r MeOH sur le poids des organes des rats.

Les valeurs sont exprimées comme moyenne de six rats \pm SD, pas de différence significative entre les différents groupes.

Le poids, la texture et la consistance des organes : poumons, foie, cœur et reins, dans les différents groupes n'ont montré aucune différence entre eux et ni avec le témoin.

Les résultats des analyses des paramètres biochimiques dosés : la glycémie, le cholestérol, les triglycérides, l'ASAT, l'ALAT, l'urée et la créatinine sont représentés dans le tableau 9.

Tableau 9. Effet des différentes doses des extraits E_fMeOH et E_rMeOH sur quelques paramètres biochimiques des rats testés.

Paramètres	Contrôle (-)	E _f MeOH à 100mg/kg p.c.	E _f MeOH à 200mg/kg p.c.	E _r MeOH à 100mg/kg p.c.	E _r MeOH à 200mg/kg p.c.
Glucose (g/L)	0.924 ± 0.058	0.900 ± 0.164 ^a	0.910 ± 0.044 ^a	0.985 ± 0.016 ^a	0.985 ± 0.016 ^a
Cholestérol (g/L)	0.478 ± 0.072	0.510 ± 0.033 ^a	0.635 ± 0.060 ^d	0.590 ± 0.066 ^b	0.610 ± 0.044 ^c
Triglycérides (g/L)	1.178 ± 0.271	1.020 ± 0.285 ^a	0.880 ± 0.296 ^a	0.955 ± 0.170 ^a	1.060 ± 0.285 ^a
ASAT (U/L)	132.792 ± 15.171	112.500 ± 1.643 ^b	094.000 ± 3.286 ^d	116.000 ± 16.432 ^b	139.000 ± 8.764 ^a
ALAT (U/L)	87.760 ± 9.040	96.000 ± 3.286 ^a	59.167 ± 1.941 ^d	78.500 ± 2.739 ^a	84.000 ± 8.764 ^a
Urée (g/L)	0.344 ± 0.031	0.340 ± 0.021 ^a	0.390 ± 0.066 ^a	0.350 ± 0.033 ^a	0.385 ± 0.005 ^a
Créatinine (mg/L)	5.000 ± 0.000	5.000 ± 0.000 ^a			

Les valeurs sont exprimées comme moyenne de six rats ± SD. ^{a,b,c,d}. Les comparaisons sont faites par rapport au contrôle négatif. P ≤ 0,05 : a : pas de différence significative, b : différence significative, c : différence très significative et d : différence très très significative.

Du tableau et après analyse de la variance suivie par le test de Tukey, nous avons remarqué qu'il n'y a pas de différence significative (P ≤ 0,05) entre les différents groupes testés pour les quatre paramètres sériques : glycémie, triglycérides, urée et créatinine. Contrairement, il y a une augmentation de la concentration du cholestérol chez les animaux traités et cette augmentation a été dose dépendante où la différence (P ≤ 0.05) a été :

- significative pour la dose de 100 mg/kg pc de l'E_r MeOH
- très significative pour la dose de 200 mg/kg pc de l'E_r MeOH
- très très significative pour la dose de 200 mg/kg pc de l'E_f MeOH
- pas de différence significative avec la dose 100 mg/kg pc de l'E_f MeOH.

Tandis que les niveaux des transaminases hépatiques ont été diminués particulièrement chez les animaux traités avec la dose de 200 mg/kg pc de l'E_f MeOH où la différence est très très significative en comparaison avec le groupe non traité.

Les résultats des paramètres biochimiques ont montré une différence significative concernant les valeurs des transaminases et du cholestérol mais selon Sharp et La Regina (1998), les gammes des paramètres biochimiques et cliniques chez le rat sont larges et généralement ces valeurs sont comprises dans des intervalles bien définis, par exemple, ALAT : 52–224 UI/L et la créatinine: 4 – 14 mg/L.

L'examen macroscopique des organes n'a indiqué aucune anomalie chez tous les rats. L'étude histologique du foie et des reins des rats expérimentaux n'a montré aucuns changements. Le foie est caractérisé par des cellules hépatiques normales avec des noyaux distincts et un cytoplasme éosinophile normal avec des sinusoides normaux et le rein est caractérisé par une architecture rénale normale avec des glomérules normaux, des tubules proximaux et des conduits de rassemblement normaux (figure 18 et figure 19).

Dans notre évaluation, nous avons choisi particulièrement le foie et les reins pour l'étude histologique car ils jouent des fonctions essentielles dans les organismes, notamment la désintoxication des xénobiotiques, des médicaments et des molécules toxiques (Pal et Manoj, 2011).

La biotransformation des toxiques est surtout effectuée par le foie, l'organe de passage obligatoire après résorption intestinale et le véritable laboratoire chimique de l'organisme qui contient une multitude d'enzymes (Viala et Botta, 2005).

Après la pénétration des xénobiotiques, leur absorption, distribution et biotransformation, les xénobiotiques sont excrétés tels qu'ils sont ou à l'état de métabolites sous forme libre ou conjuguée. La principale voie est l'excrétion rénale (dans les urines) par filtration glomérulaire (Viala et Botta, 2005).

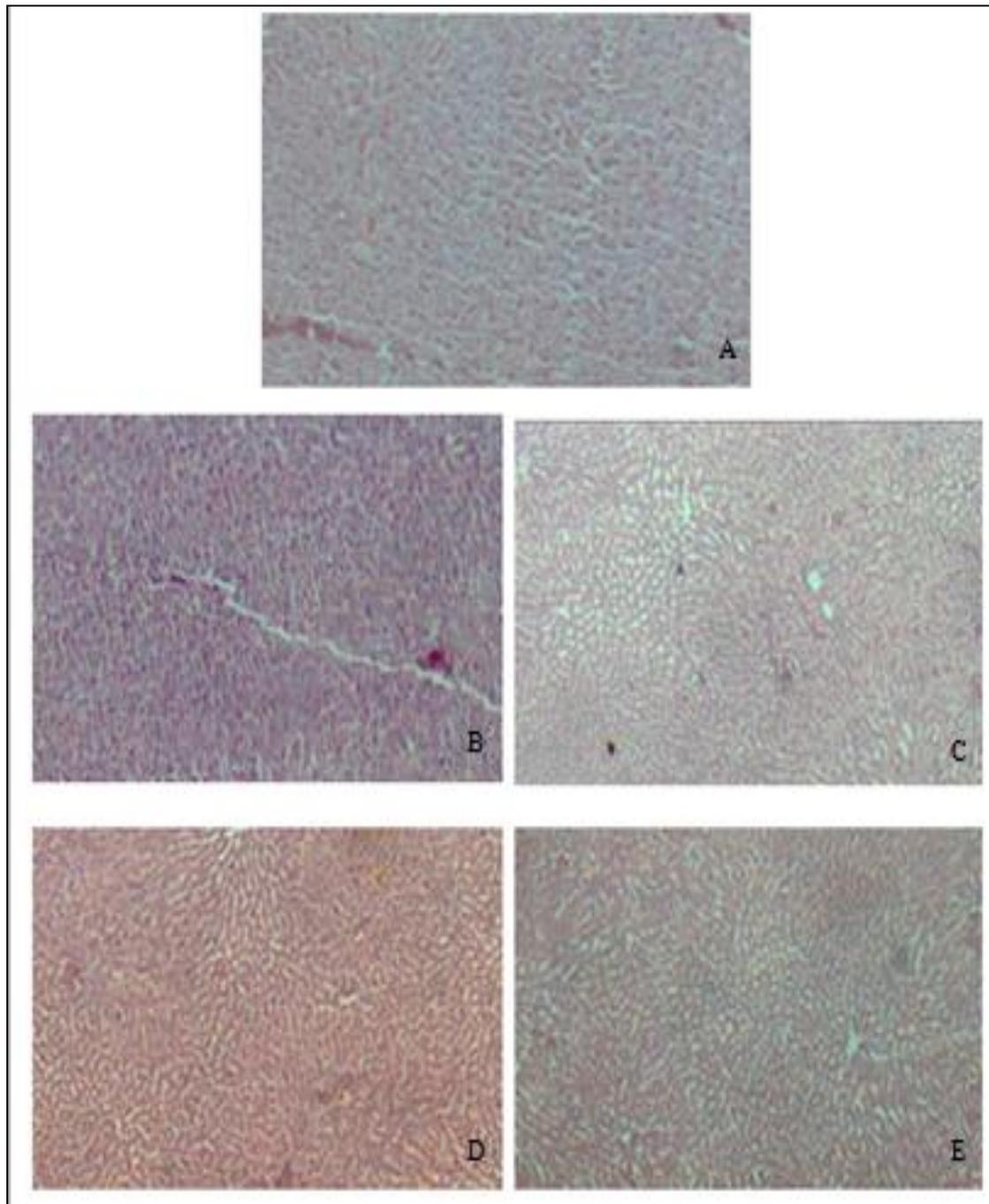


Figure 18. Coupes histologiques du foie des rats testés (H, E) (X100). **A:** de groupe (-), **B:** de rats traités avec la dose de 100 mg/kg pc de l'E_fMeOH, **C:** de rats traités avec la dose de 200 mg/kg pc de l'E_fMeOH, **D:** de rats traités avec la dose de 100 mg/kg pc de l'E_rMeOH et **E:** de rats traités avec la dose de 200 mg/kg pc de l'E_rMeOH.

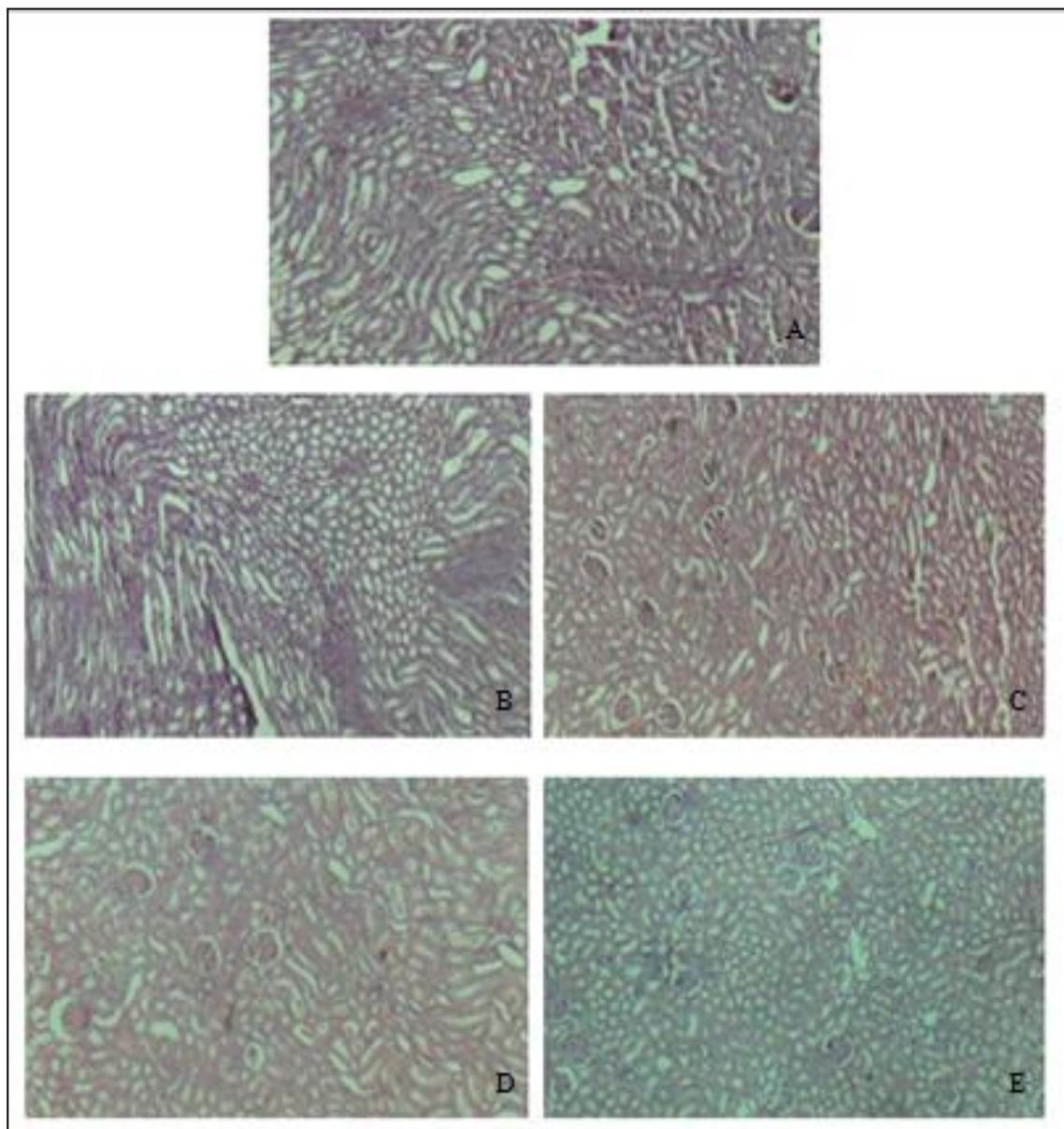


Figure 19. Coupes histologiques des reins des rats testés (H, E) (X 100). **A:** de groupe (-), **B:** de rats traités avec la dose de 100 mg/kg pc de l'E_fMeOH, **C:** de rats traités avec la dose de 200 mg/kg pc de l'E_fMeOH, **D:** de rats traités avec la dose de 100 mg/kg pc de l'E_rMeOH et **E:** de rats traités avec la dose de 200 mg/kg pc de l'E_rMeOH.

Heidari *et al.* (2010) ont rapporté l'innocuité de cette plante sur le foie en se basant sur l'analyse des paramètres de l'ASAT et de l'ALAT et sur des études histologiques. Mais ils ont également signalé sa toxicité rénale aux doses de 400 et 800 mg/kg pc. La dose de 200 mg/kg n'a pas été toxique avec une histologie rénale normale et les taux de créatinine et d'urée ont été similaires à ceux du groupe témoin. Cela confirme notre conclusion, mais une étude plus poussée à dose supérieure sera indispensable pour confirmer les résultats.

De même pour Rahmani *et al.* (2013) suggérant que *C. spinosa* n'a pas eu d'effet toxique sur le foie et dans certains cas, il a eu également un effet protecteur, mais les effets de la toxicité sur les reins n'ont pas été encore clairs.

Cependant, Fanoudi *et al.* (2017) ont suggéré une hépatotoxicité et une néphrotoxicité du *C. spinosa* dose dépendante en travaillant avec les doses de 200, 400 et 800 mg/kg pc d'extrait hydroalcoolique administrées par voie orale pendant 28 jours consécutifs chez les souris et ils ont remarqué une augmentation des marqueurs hépatiques essentiellement l'ASAT et l'ALAT et ainsi la créatinine. Les sections histopathologiques du foie et des reins, après 28 jours de traitement avec la dose de 800 mg/kg pc, ont montré des changements pathologiques comme les nécroses et l'infiltration des cellules inflammatoires.

Pour le genre *Capparis*, de nombreuses recherches ont été publiées. Martey *et al.*, (2013) ont prouvé que l'administration chronique de *C. erythrocarpus* n'a causé aucune toxicité, par des études histo-pathologiques montrant qu'il n'a pas affecté l'histologie d'organes vitaux tels que le foie, les reins et le cœur. Les mêmes résultats obtenus concernant *C. sepiaria*, son extrait éthanolique n'a pas été toxique pour le modèle expérimental en toxicité aiguë, subaiguë et chronique (Rajesh *et al.*, 2010). Une découverte similaire a été décrite par Sini *et al.* (2010) sur *C. grandiflora*. A l'inverse, *C. tomentosa* a été signalé comme une plante toxique et les parties aériennes de *C. moonii* provoquent une dépression du système nerveux central (Ahmed *et al.*, 1981; Mishra *et al.*, 2007).

Pour assurer l'innocuité du *C. spinosa* ou non, il faut ajouter d'autres études expérimentales à des doses supérieures et sur une autre espèce non rongeuse dont sa pharmacocinétique doit être similaire à celle de l'homme.

Les informations rapportées concernant la toxicité aiguë, subaiguë et chronique du *C. spinosa* sont insuffisantes, son utilisation répandue en médecine traditionnelle et son utilisation prolongée comme agent aromatisant et dans l'industrie alimentaire, peuvent démontrer son innocuité mais à des doses minimales.

2.3.2. Etude de l'activité analgésique périphérique

Un analgésique périphérique est un produit capable de diminuer ou supprimer la perception douloureuse périphérique, sans abolir la cause, sans provoquer la perte de conscience et sans supprimer les sensibilités tactiles et thermiques (Deshmukh *et al.*, 2014).

Dans cette étude, l'acide acétique a été utilisé pour induire la douleur dans l'évaluation du nociception périphérique, l'essai étant appelé test de torsion (Le Bars *et al.*, 2001).

Les crampes apparues suite à l'injection d'acide acétique sont le résultat des douleurs inflammatoires produites dues à une perméabilité capillaire et une libération de médiateurs endogènes qui excitent la douleur dont la bradykinine, la sérotonine, l'histamine et les prostaglandines (Chau, 1989 ; Raj, 1996), qui stimulent les terminaisons nerveuses nociceptives. L'acide acétique est également connu comme un agent influençant en augmentant les taux des prostaglandines E1 et prostaglandines E2 (PGE1 et PGE2) à la périphérie (Shreedhara *et al.*, 2009). Toutefois, ce test est considéré comme présentant une sensibilité élevée mais une sélectivité faible (Dev *et al.*, 2015).

L'administration orale des extraits méthanoliques des fruits et des écorces de racine du *Capparis spinosa* chez les rats a réduit, de manière très très significative et d'une façon dose dépendante, le nombre de contractions abdominales induites par l'acide acétique par rapport au groupe contrôle.

L'E_rMeOH aux doses de 100 et de 200 mg/kg pc a montré un effet protecteur de 81,68% et de 88,51% respectivement et l'E_fMeOH a montré un effet protecteur de 80,43% et de 67,08% pour les doses de 200 et de 100 mg/kg pc respectivement. L'inhibition produite par la dose de 200 mg/kg pc de l'E_rMeOH n'est pas de manière significative ($P \leq 0.001$), différente de celle produite par l'acide acétylsalicylique (100 mg/kg pc): 92,55% (Figure 20).

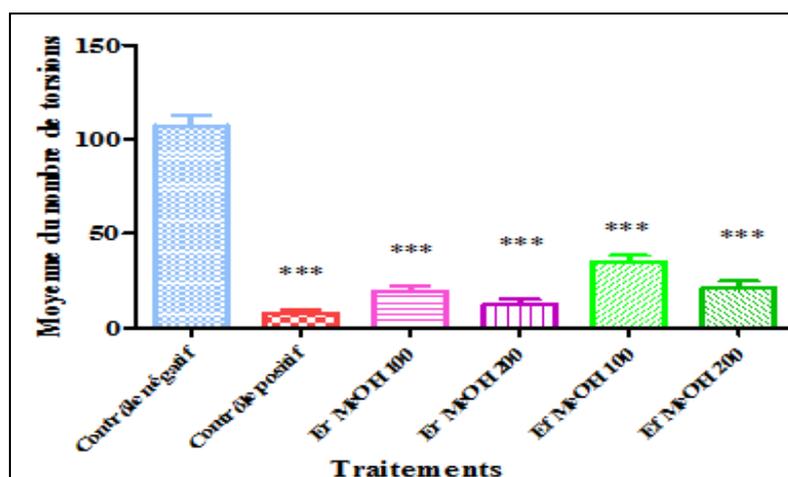


Figure 20. Effet de l'E_rMeOH et de l'E_rMeOH sur la douleur induite par l'acide acétique chez les rats. Les valeurs sont exprimées comme moyenne de six rats \pm SD.

Nous avons suggéré que ces extraits expriment cette capacité antalgique par inhibition de la synthèse des médiateurs endogènes de la douleur qui stimulent les neurones nociceptifs ou en agissant sur ces neurones. La présence de métabolites secondaires dans les extraits, en particulier les alcaloïdes et les composés phénoliques, peut expliquer cette activité.

Feng *et al.* (2011) et Zhou *et al.* (2010) ont prouvé la pertinence entre les effets antioxydants de la quercétine et d'autres flavonoïdes et les propriétés analgésiques des extraits de fruits de *C. spinosa*.

Des études ont démontré que divers flavonoïdes, tels que la rutine, la quercétine, la lutéoline, l'héspéridine et les biflavonoïdes, exercent une activité antinociceptive et anti-inflammatoire significative (Galati *et al.*, 1994 ; Rao *et al.*, 1998).

Maresca *et al.* (2016) ont constaté que l'extrait hydro-alcoolique et celui de décoction des racines du *C. spinosa* ont pu diminuer l'hypersensibilité mécanique et le déséquilibre postural et soulager la douleur liée à la polyarthrite rhumatoïde et à l'arthrose, et ils ont suggéré qu'il a été dû à un effet synergique d'un mélange phytochimique spécifique.

L'effet analgésique des câpres peut être dû aux effets anti-inflammatoires et protecteurs des alcaloïdes de type spermidine ainsi qu'à la présence d'autres

phytomolécules capables de réduire le déclenchement des neurones sensibles (Maresca *et al.*, 2016).

Des études connexes dans la famille des Capparacées ont démontré que différentes espèces présentent une activité analgésique centrale et périphérique telles que *Capparis zeylanica* (Ghule *et al.*, 2007 ; Mishra *et al.*, 2010), *Capparis ovate* (Arslan *et al.*, 2010 ; Arslan et Bektas, 2010) et *Capparis decidua* (Navanath *et al.*, 2009).

Ces résultats sont en accord avec l'utilisation traditionnelle, en particulier contre les douleurs dentaires.

En conclusion, nous pouvons dire que l'E_rMeOH et l'E_rMeOH possèdent des propriétés analgésiques et des potentielles antinociceptives périphériques, probablement par l'inhibition de la synthèse des prostaglandines. Cela ne peut être vérifié que par la réalisation d'essais pharmacologiques mieux ciblés permettant d'élucider le mécanisme d'action exact.

2.3.3. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire

2.3.3.1. Evaluation par l'œdème de la patte induit par le Carraghénane

Le carraghénane est un polysaccharide sulfaté avec une teneur en ester-sulfate de 15 à 40% et une masse moléculaire relative moyenne supérieure à 100 KDa. Il est obtenu par extraction à partir de certaines espèces d'algues rouges de la classe Rhodophycée. En médecine expérimentale, cette substance est souvent utilisée pour tester des agents anti-inflammatoires (Necas et Bartosikova, 2013).

L'œdème de la patte de rat induit par le carraghénane est un test largement utilisé pour déterminer l'activité anti-inflammatoire et pour l'évaluation de la douleur au site d'inflammation sans lésion ni dommage à la patte inflammée (Necas et Bartosikova, 2013).

L'injection sous cutanée, dans le coussinet plantaire, du carraghénane cause un œdème inflammatoire qui augmente rapidement en atteignant son maximum une

heure après l'injection, puis diminue progressivement chez les rats traités par l'indométacine et par les extraits (figure 21).

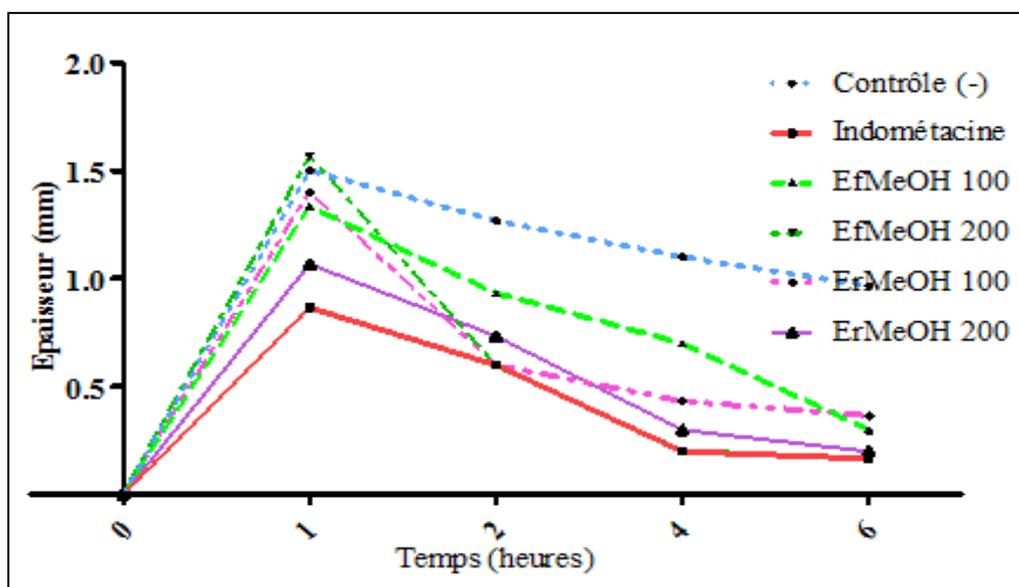


Figure 21. Effet anti-inflammatoire d' E_r MeOH et d' E_f MeOH sur l'œdème de la patte du rat induite par le carraghénane. Les valeurs sont exprimées comme moyenne de six \pm SD.

L'œdème de la patte induit par le carraghénane est un modèle d'inflammation aiguë qui implique une réponse progressive et complexe (Winter *et al.*, 1962). L'évolution temporelle du développement de cet œdème est généralement représentée par une courbe bi-phasique ; la première phase dure environ 1 heure de l'injection et est en partie due au traumatisme lié à l'injection ainsi qu'à l'action de l'histamine, de la sérotonine et de la bradykinine libérés dans cette phase sur la perméabilité vasculaire (Vinegar *et al.*, 1969). Les prostaglandines (PG) jouent un rôle majeur dans le développement de la seconde phase de la réaction qui est mesurée vers la troisième heure. La présence de PGE2 dans les exsudats inflammatoires du pied ayant subi l'injection peut être mise en valeur après trois heures de l'injection de carraghénane (Kumar *et al.*, 2001).

Les extraits testés ont présenté une activité anti-inflammatoire très très significative ($P \leq 0.001$) avec des pourcentages d'inhibition de 68,966 et de 82,759 % pour les doses de 100 et de 200 mg/kg pc d' E_f MeOH respectivement et de 62,069 % et de 79,310 % pour les doses de 100 et de 200 mg/kg pc d' E_r MeOH respectivement à la 5^{ème} heure.

L'indométacine a montré un effet anti-inflammatoire de 82,759 % similaire à celui d'E_fMeOH à la dose de 200 mg/kg pc.

Dans ce test, les extraits ont réduit l'œdème après une heure durant les deux phases, probablement par l'inhibition de la synthèse et/ou la libération de l'histamine, de la sérotonine et la bradykinine pendant les 150 minutes suite à l'injection. L'inhibition de l'œdème provoquée pendant la phase tardive suggère que l'extrait interfère avec l'action ou la libération des prostaglandines.

L'œdème de patte induit par le carraghénane chez le rat est connu pour être sensible aux inhibiteurs de la cyclo-oxygénase (COX) et a été utilisé pour évaluer l'effet d'agents anti-inflammatoires non stéroïdiens qui inhibent principalement l'enzyme COX dans la synthèse des prostaglandines (Kumar *et al.*, 2001).

Sur la base de ces rapports, on peut en déduire que l'effet inhibiteur des extraits d'E_fMeOH et d'E_rMeOH, sur l'inflammation induite par le carraghénane chez le rat dans la deuxième phase, peut être dû à l'inhibition de l'enzyme COX conduisant à une inhibition de la synthèse des PG.

2.3.3.2. Evaluation par l'œdème de la patte induit par l'histamine

L'histamine est une amine vaso-active qui figure parmi les médiateurs préformés libérés au cours du processus inflammatoire (Kumar *et al.*, 2005). Cette amine provoque une vasodilatation et augmente la perméabilité vasculaire grâce à l'action exercée sur des récepteurs spécifiques (H1) en association avec d'autres médiateurs de l'inflammation (Sherwood et Toliver-Kinsky, 2004).

La figure 22 montre les effets d'E_fMeOH et d'E_rMeOH sur l'œdème de la patte du rat induite par l'histamine. L'E_rMeOH (200 mg/kg pc) a montré une activité anti-inflammatoire très très significative ($P \leq 0,05$) avec un effet maximal 85,480 % supérieur à celui de l'indométacine 65,161 %.

L'E_fMeOH aux doses de 100 et de 200 mg/Kg pc, a présenté un effet anti-inflammatoire significatif ($P \leq 0,05$) avec des pourcentages d'inhibition de 37,100% et 56,450 % respectivement.

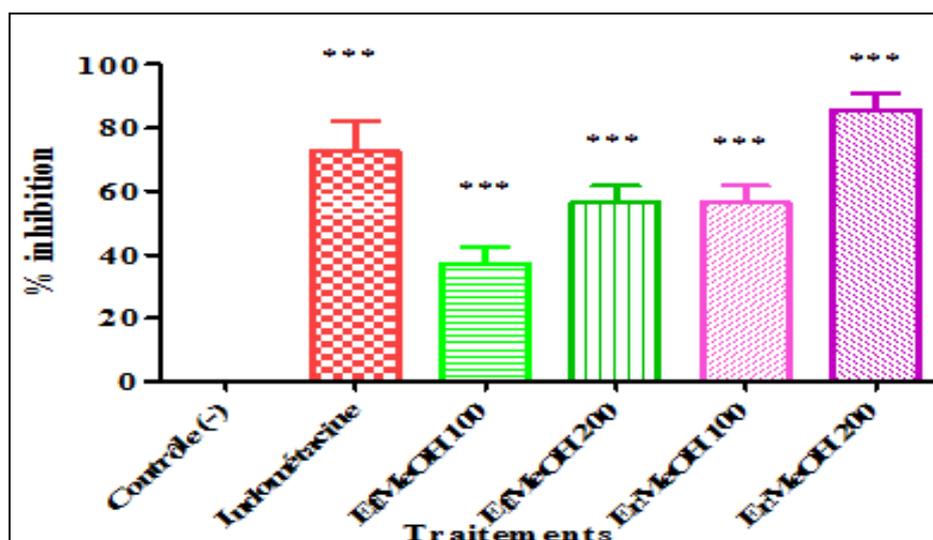


Figure 22. Effet anti-inflammatoire d'E_fMeOH et d'E_rMeOH sur l'œdème de la patte du rat induite par l'histamine. Les valeurs sont exprimées comme moyenne de six \pm SD.

Les résultats prouvent que le pourcentage d'inhibition de la douleur par les extraits est très important, ce qui confirme celles du test précédent ; la probabilité qu'E_fMeOH et E_rMeOH ont un effet inhibiteur sur la synthèse et/ou la libération de l'histamine.

L'indométacine est un inhibiteur connu de la COX qui intervient dans la biosynthèse des PG.

2.3.3.3. Evaluation par l'œdème de la patte induit par la formaline (Le formaldéhyde)

Le formaldéhyde induisant l'inflammation chez les rats est l'une des méthodes importantes et fiable pour évaluer l'effet anti-inflammatoire des extraits de plantes.

Les extraits E_fMeOH et E_rMeOH présentent un effet anti-inflammatoire significatif ($P \leq 0,05$) sur l'œdème de la patte du rat induite par la formaline, et il n'y a pas de différence significative avec l'indométacine.

Les doses de 100 et de 200 mg/kg pc d'E_fMeOH ont réduit d'une manière significative la formation de l'œdème de la patte avec des pourcentages d'inhibition de 36,110% et 33,330% dans la 4^{ième} heure et avec 61,760% et 55,880% après 48 heures respectivement.

Les doses de 100 et de 200 mg/kg pc d'E_rMeOH ont réduit d'une manière significative la formation de l'œdème de la patte avec des pourcentages d'inhibition de 55,56% et 58,33% à la 4^{ème} heure et avec 88,82% et 76,47% après 48 heures respectivement.

En plus, l'indométacine a inhibé de manière significative l'inflammation induite par la formaline avec un effet de 63,89 % lors de la 4^{ème} heure et 91,18% après 48 heures.

Le développement de l'œdème durant des intervalles du temps pendant 48 heures est représenté dans la figure 23.

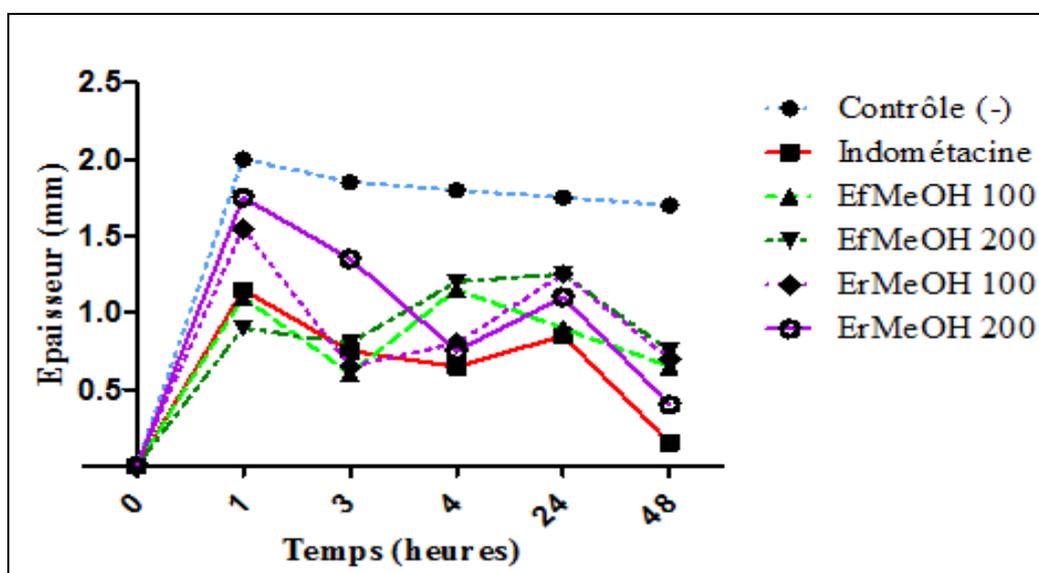


Figure 23. Effet anti-inflammatoire d'E_fMeOH et d'E_rMeOH sur l'œdème de la patte du rat induite par la formaline. Les valeurs sont exprimées comme moyenne de six ± SD.

Selon Dimo *et al.* (2006), l'inflammation aiguë induite par le formol résulte de lésions cellulaires qui provoquent la production de médiateurs endogènes, tels que l'histamine, la sérotonine, les prostaglandines et la bradykinine.

Le processus inflammatoire est complexe et implique plusieurs voies. L'un des mécanismes importants est l'inhibition des enzymes générant des éicosanoïdes, notamment les COX, ce qui réduit les concentrations des PG (Yoon, 2005 ; González-Gallego *et al.*, 2007).

Il a été rapporté que les principales classes chimiques d'agents anti-inflammatoires de sources naturelles impliquant une vaste gamme de composés tels que les polyphénols, les flavonoïdes, les terpénoïdes, les alcaloïdes, les anthraquinones, les lignanes, les polysaccharides, les saponines et les peptides (Sparg, 2004). Notre plante est riche en ces composés, ce qui est confirmé par la littérature et par des études antérieures (Giuffrida *et al.*, 2002; Panico *et al.*, 2005; Liu *et al.*, 2008; Rajesh, *et al.*, 2009; Zhou *et al.*, 2010; Meddour *et al.*, 2013; Akkari *et al.*, 2016).

Les terpénoïdes inhibent de manière significative le développement d'un gonflement chronique des articulations. Ils peuvent affecter différents mécanismes pertinents pour les inflammations en réponse à divers facteurs étiologiques (Changa *et al.*, 2008). La richesse de *C. spinosa* en différentes molécules, appartenant aux différentes classes des terpénoïdes, explique l'utilisation des câpres traditionnellement pour le traitement des rhumatismes.

Des études biochimiques ont également montré que les flavonoïdes sont capables d'inhiber les voies du métabolisme arachidonique des COX et des lipoxygénases, en fonction de leur structure chimique (Vijayaraj *et al.*, 2016). En effet, les flavonoïdes peuvent moduler l'expression des enzymes impliquées dans l'inflammation en inhibant les facteurs de transcription. Par exemple, le kaempférol peut moduler les voies du signal NF- κ B au cours de l'inflammation et modifier l'expression des gènes impliqués dans le processus inflammatoire (Hämäläinen *et al.*, 2007 ; Gupta *et al.*, 2014). Mascaraque *et al.* (2014) ont rapporté que la rutine exerce des effets anti-inflammatoires intestinaux dans des modèles expérimentaux de colite. De même, la quercétine a été décrite comme anti-inflammatoire (Li *et al.*, 2016).

Les alcaloïdes contenant un système cyclique pyridine ont également une activité anti-inflammatoire frappante (Vijayaraj *et al.*, 2016).

De nombreux travaux ont rapporté l'activité anti-inflammatoire de *Capparis spinosa* L. Zhou *et al.* (2010) ont démontré que les fruits de Câprier inhibaient efficacement l'œdème de la patte induit par le carraghénane chez la souris. Une étude *in vivo* d'Al-Said *et al.* (1988), a avéré que le cappaprénol-13, isolé de *C. spinosa*, a montré une activité anti-inflammatoire significative. Dans une étude comparative de l'activité anti-inflammatoire de différentes parties de *C. spinosa*, Liu *et al.* (2014) ont

prouvé que la partie aérienne (tige, feuilles et fruits) exerce une activité anti-inflammatoire remarquable mieux que celle des racines.

Les extraits à éthanol et à l'éthanol-eau des fruits du *C. spinosa* ont montré des effets anti-arthritiques dus à la présence de composants chimiques importants tels que l'acide p-hydroxybenzoïque, le 5- (hydroxyméthyl) furfural, le bis (5-formylfurfuryl) éther, daucostérol, α -Dfructofuranosides méthyle, uracile et stachydrine (Feng *et al.*, 2011).

Moutia *et al.* (2016) et El Azhary *et al.* (2017) ont rapporté que l'extrait de feuilles de *C. spinosa* présente une activité anti-inflammatoire importante. Moutia *et al.* (2016) ont travaillé, *in vitro*, sur les cellules mononuclées du sang humain où elles ont présenté une augmentation significative de l'expression du gène de l'interleukine (IL-4): une cytokine anti-inflammatoire et une diminution significative de l'expression du gène de l'interleukine IL-17 (pro- cytokine inflammatoire). El Azhary *et al.* (2017) ont travaillé sur les extraits méthanolique et éthanolique des feuilles *in vivo* sur des souris et ont déduit que *C. spinosa* a inhibé l'inflammation en régulant négativement l'expression des cytokines pro-inflammatoires et en inhibant l'infiltration des cellules immunitaires dans le site de l'inflammation. Par conséquent, ces études suggèrent que *C. spinosa* présente une activité anti-inflammatoire en inhibant l'expression des cytokines pro-inflammatoires et l'infiltration des cellules immunitaires.

De même, il a été rapporté que les extraits méthanoliques lyophilisés des bourgeons floraux du *C. spinosa* ont présenté un effet anti-inflammatoire en réduisant la production d'espèces réactives de l'oxygène, d'oxyde nitrique et de PGE2 induites par l'IL-1 sur les chondrocytes humains (Panico *et al.*, 2005).

Au sein du même genre, l'extrait méthanolique de *Capparis zeylanica* a mis en évidence l'effet anti-inflammatoire avec un pourcentage d'inhibition puissant supérieur à celui du diclofenac sodique, le standard utilisé (Mishra *et al.*, 2010).

2.3.4. Etude de l'activité antipyrétique

Les antipyrétiques sont des médicaments qui peuvent réduire la température corporelle élevée (Gomathi *et al.*, 2011). La plupart de ces médicaments exercent leur

action en inhibant l'activité enzymatique de la COX et, par conséquent, en réduisant les taux de la PGE2 dans la région hypothalamique : le centre de thermorégulation (Rajani *et al.*, 2011).

L'hyper-pyrexie induite par la levure chez le rat est une méthode fiable utilisée pour étudier l'activité antipyrétique des extraits (Igbe *et al.*, 2009).

La levure de bière est un pyrogène exogène qui se lie à une protéine immunologique appelée protéine liant le lipo-polysaccharide (LBP : Lipo-polysaccharide-Binding Protein). La liaison constitue un pyrogène endogène qui entraîne la synthèse et la libération de divers facteurs de cytokines endogènes tels que l'interleukine 1 (IL-1), l'interleukine 6 (IL-6) et le TNF- α , qui à leur tour activent la voie de l'acide arachidonique et finissent par entraîner synthèse et libération de PGE2. La PGE2 est le médiateur ultime de la réponse. Il ralentit la vitesse de déclenchement des neurones sensibles et entraîne une augmentation de la température corporelle. La température de consigne du corps restera élevée jusqu'à ce que la PGE2 ne soit plus présente (Santos et Rao 1998; Ryan et Levy 2003).

Le tableau 10 décrit l'effet des extraits E_rMeOH et E_rMeOH sur la pyrexie induite par la levure de bière.

Tableau 10. Effet d'E_fMeOH et d'E_rMeOH sur la pyrexie induite par la levure de bière.

Traitement	Température rectale (°C) avant et après le traitement					
	-17	0	1h	2h	3h	4h
Contrôle (-)	36,87 ± 0,121	38,37 ± 0,150	38,35 ± 0,138	38,17 ± 0,137	38,3 ± 0,155	38,05 ± 0,105
Contrôle (+)	36,67 ± 0,186 ^a	38,75 ± 0,055 ^a	37,87 ± 0,137 ^c	37,43 ± 0,150 ^d	36,93 ± 0,163 ^d	36,7 ± 0,261 ^d
E_fMeOH 100	36,80 ± 0,167 ^a	38,15 ± 0,274 ^a	37,80 ± 0,219 ^c	37,80 ± 0,110 ^c	37,60 ± 0,110 ^d	37,55 ± 0,055 ^d
E_fMeOH 200	36,63 ± 0,121 ^a	38,35 ± 0,274 ^a	38,40 ± 0,219 ^a	38,25 ± 0,164 ^a	38,05 ± 0,055 ^b	37,85 ± 0,055 ^a
E_rMeOH 100	36,68 ± 0,147 ^a	38,2 ± 0,219 ^a	37,87 ± 0,234 ^c	37,58 ± 0,240 ^d	37,13 ± 0,163 ^d	36,75 ± 0,207 ^d
E_rMeOH 200	36,55 ± 0,084 ^a	38,10 ± 0,219 ^a	37,92 ± 0,147 ^c	37,45 ± 0,138 ^d	36,93 ± 0,137 ^d	36,48 ± 0,117 ^d

Les valeurs sont exprimées comme moyenne de six rats ± SD. ^{a,b,c,d} Les comparaisons sont faites par rapport au contrôle négatif. $P \leq 0.001$: a : pas de différence significative, b : différence significative, c : différence très significative et d : différence très très significative.

17 heures après l'injection sous-cutanée d'une suspension aqueuse de 20 % de la levure de bière, l'élévation de la température a été remarquable dans tous les lots des rats.

Le traitement avec l'E_rMeOH a diminué très très significativement ($P \leq 0.001$), et d'une manière dose dépendante, la température rectale induite par la levure. La réduction de la température a été observée dès la première heure après le traitement et au bout de la 4^{ème} heure, la température rectale retourne à l'état initial où la température est normale. Donc, on peut dire que l'E_rMeOH a un effet antipyrétique puissant.

À $P \leq 0.001$, il n'y a pas de différence significative entre l'effet d'E_rMeOH et celui de paracétamol et le contrôle positif.

Le paracétamol possède de puissantes activités antipyrétiques et analgésiques sans ou avec une activité anti-inflammatoire minimale. Il peut inhiber sélectivement l'isoforme de la COX spécifique dans le système nerveux central pour bloquer la synthèse des PG et obtenir ainsi son effet antipyrétique (Rang *et al.*, 2001).

Quand à l'E_fMeOH, la dose de 100 mg/kg pc a diminué la température rectale d'une manière très très significative ($P \leq 0.001$) par rapport au contrôle négatif au bout de quatre heures, mais pas le cas pour la dose de 200 mg/kg pc qui a un effet significatif momentané dure trois heures, à la 4^{ème} heure la température rectale a augmenté une autre fois. Ce qui suggère que l'activité antipyrétique est due à un effet synergique d'un mélange phytochimique spécifique et à des doses spécifiques.

L'activité antipyrétique étant généralement citée comme caractéristique des composés ayant une activité inhibitrice sur la biosynthèse des PG (Igbe *et al.*, 2009). De l'évaluation des tests précédents, on peut dire que ces extraits ont, probablement, un effet inhibiteur sur les PG via l'inhibition de la COX.

Cela peut être attribué à la présence de flavonoïdes dans les extraits, qui peuvent jouer un rôle dans l'inhibition de la synthèse des PG, en supprimant le TNF- α (Adesokan *et al.*, 2009), ou en inhibant la peroxydation de l'acide arachidonique (Germain *et al.*, 2011).

La présence d'alcaloïdes dans ces extraits peut également être responsable de l'activité antipyrétique. Selon Reanmongkol *et al.* (1994), tout en évaluant les effets antipyrétiques des alcaloïdes extraits de *Hunteria zeylanica*, a indiqué que les alcaloïdes possèdent également des effets antipyrétiques.

L'extrait méthanolique de *Capparis zeylanica* a montré un effet antipyrétique, dose dépendante, significatif sur l'élévation de la température corporelle induite par la levure chez les rats (Padhan *et al.*, 2010). De même pour *Capparis divaricata* pour l'extrait des feuilles (Khandare *et al.*, 2012).

2.3.5. Etude de l'activité hépato-protective

Le paracétamol, également appelé acétaminophène, est largement utilisé comme médicament analgésique et antipyrétique, mais à forte dose, il entraîne des

effets indésirables, tels que l'hépatotoxicité. Vermeulen *et al.* (1992). ont démontré que l'acétaminophène, à des doses plus élevées, induit des lésions hépatocellulaires ou de nécroses chez les animaux de laboratoire et chez l'homme Il est classé parmi les hépatotoxines modérément prévisibles à réaction directe où l'hépatotoxicité survient lorsque la personne est exposée pendant un court intervalle du temps et que la toxicité est liée à la dose (Gulati *et al.*, 2018).

Le paracétamol est principalement métabolisé dans le foie en dérivés sulfo- et glucuroconjugués. Une faible fraction est convertie par une oxydase dépendante du cytochrome P450 en N-acétyl- paracétamol, ce métabolite en perdant une molécule d'eau donne un métabolite hautement réactif, la N-acétyl-p-benzoquinonimine (NAPQI). A dose thérapeutique, il est rapidement inactivé par conjugaison avec le glutathion (GSH) et éliminé sous forme conjugué à la cystéine ou l'acide mercapturique. (Savides et Oehme, 1983 ; Gulati *et al.*, 2018).

En cas de surdosage, la quantité de NAPQI devient importante ce qui provoque un stress oxydatif et une déplétion du GSH dans le foie (Vermeulen *et al.*, 1992 ; Cohen et Khairallah, 1997), ce qui entraîne une peroxydation accrue des macromolécules tissulaires telles que les lipides ou les protéines avec le groupe SH, par exemple, en extrayant l'hydrogène d'un acide gras polyinsaturé et finalement, des dommages au foie (Mitchell *et al.*, 1973 ; Grypioti, 2006 ; Kanchana et Sadiq, 2011).

Dans cette expérience, on a induit une hépatotoxicité par le paracétamol, tous les animaux ont montré un comportement normal, donc la toxicité est asymptomatique. A $P \leq 0.05$ il n'y a pas de différence significative entre les poids corporels ni entre les poids du foie des rats des différents lots (tableau 11).

Tableau 11. Effet des différents traitements sur le poids corporel et le poids du foie durant le test d'hépto-toxicité.

Traitement	Poids initial (g)	Poids final (g)	Poids du foie (g)
DMSO 5%	181,33 ± 16,921	199,33 ± 13,650	9,57 ± 1,043
Eau distillée	158,33 ± 11,015	191,00 ± 3,606	7,57 ± 0,219
N-acétyl-cystéine	196,67 ± 7,506	204,00 ± 8,000	8,58 ± 0,773
EfMeOH 100 mg/kg pc	145,00 ± 14,107	151,00 ± 15,010	6,6 ± 0,775
EfMeOH 200 mg/kg pc	181,67 ± 3,512	191,33 ± 7,371	8,31 ± 0,647
ErMeOH 100 mg/kg pc	162,33 ± 22,502	174,67 ± 26,502	7,63 ± 1,484
ErMeOH 200 mg/kg pc	183,67 ± 17,616	194,00 ± 19,313	8,81 ± 1,347

Les valeurs sont exprimées comme moyenne de six rats ± SD. Les comparaisons sont faites par rapport au contrôle négatif. $P \leq 0.05$; pas de différence significative.

Après l'administration orale du paracétamol pendant sept jours, nous avons remarqué des modifications au niveau des paramètres sériques dosés, il y a une augmentation des taux des transaminases et de LDH. Des modifications histopathologiques telles que la dégénérescence, la nécrose et la fibrose (figures 25) ont également été notées.

Les taux d'ASAT, d'ALAT et de LDH des rats du groupe traité au paracétamol au 8^{ème} jour, ont augmenté. Après analyse par le test Anova uni-varié suivie par le test Tukey, l'augmentation est très très significative par rapport au groupe traité par le DMSO et par rapport au groupe témoin qui n'a reçu aucun traitement.

Quand au groupe traité par le DMSO, à $P \leq 0.001$, il n'y a pas de différence significative avec le groupe témoin, donc le DMSO n'a pas d'effet sur les paramètres étudiés.

Les comparaisons faites entre les différents groupes traités par les extraits aux différentes doses ont montré une différence très très significative ($P \leq 0.05$) avec le groupe traité par le paracétamol (contrôle (-)), mais pas de différence significative avec le véhicule concernant les trois paramètres sériques (tableau 12)

Donc, on peut dire que l'administration des extraits : E_fMeOH et E_rMeOH aux doses de 100 mg/kg pc et de 200 mg/kg pc, a remarquablement inhibé l'augmentation des enzymes sériques provoquée par le paracétamol.

Tableau 12. Effet des différentes doses des extraits E_fMeOH et E_rMeOH sur les transaminases et la LDH des rats testés pour l'hépto-toxicité.

Traitement	ASAT (U/L)	ALAT (U/L)	LDH (U/L)
Aucun traitement	122,00 ± 8,532 ^a	81,00 ± 5,865 ^a	303,67 ± 17,374 ^a
DMSO 5%	106,00 ± 5,586 ^a	80,00 ± 3,098 ^a	319,67 ± 26,853 ^a
Contrôle (-)	201,00 ± 12,992 ^{b,c}	100,00 ± 5,586 ^{b,c}	818,00 ± 95,453 ^{b,c}
N-acétyl-cystéine	144,67 ± 4,926 ^a	78,33 ± 5,750 ^a	233,00 ± 32,533 ^a
E _f MeOH 100 mg/kg pc	167,67 ± 16,232 ^{a,b}	74,83 ± 5,947 ^a	492,67 ± 33,494 ^{a,b}
E _f MeOH 200 mg/kg pc	128,67 ± 11,325 ^a	71,83 ± 4,997 ^a	391,33 ± 33,001 ^{a,b}
E _r MeOH 100 mg/kg pc	131,67 ± 6,831 ^a	81,67 ± 4,131 ^a	448,00 ± 42,436 ^{a,b}
E _r MeOH 200 mg/kg pc	113,67 ± 5,465 ^{a,b}	74,33 ± 4,676 ^a	291,33 ± 12,848 ^a

Les valeurs sont exprimées comme moyenne de six rats ± SD. ^a Les comparaisons sont faites par rapport au contrôle négatif. ^b Les comparaisons sont faites par rapport au contrôle positif. ^c Les comparaisons sont faites par rapport au véhicule. P ≤ 0.001.

Nos résultats ont montré qu'il y a une différence très très significative entre le groupe traité par N-acétyl-cystéine et les groupes traités par E_fMeOH à la dose de 100 mg/kg pc et à la dose de 200 mg/kg pc et par E_rMeOH à la dose de 100 mg/kg pc pour la LDH, ainsi que entre N-acétyl-cystéine et E_rMeOH à la dose de 100 mg/kg pc pour l'ASAT. La différence est très significative entre N-acétyl-cystéine et E_fMeOH à la dose de 100 mg/kg pc pour l'ASAT. A part ça, il n'a pas de différence significative entre N-acétyl-cystéine et les groupes traités par les extraits.

Une augmentation des taux de l'ASAT, l'ALAT et la LDH dans le sérum des animaux traités au paracétamol indiquant une atteinte hépatique, ce qui entraîne la présence de ces enzymes dans le sang en cas de lésion tissulaire associée à une hépatonécrose (Naik et Panda, 2008 ; Eidi *et al.*, 2012). Lors du traitement aux extraits de *C. spinosa*, les taux de ces enzymes marqueurs diminuent et s'approchent de la valeur normale, ce qui indique une protection contre les dommages au foie.

Du le tableau, nous remarquons que l'extrait E_rMeOH à la dose de 200 mg/kg pc a l'effet le plus puissant sur la toxicité hépatique où les taux des paramètres sériques sont similaires à ceux du groupe témoin.

Selon Sherlock et Dooley (1993) ; Hyder *et al.* (2013) ; Mollazadeh *et al.* (2017), les lésions hépatiques entraînent une augmentation des enzymes ASAT et ALAT dues à la fuite de ces enzymes d'hépatocytes endommagés dans le compartiment vasculaire, donc ce sont des indicateurs d'atteinte hépatique. L'augmentation de l'ALAT est due à des lésions parenchymateuses et à une cholestase (Jungst *et al.*, 2013). Nos extraits ont diminué les taux de la LDH, l'ASAT et l'ALAT, probablement ils ont permis de régénérer les cellules endommagées.

Concernant les études histopathologiques, les coupes du foie des rats traités avec le véhicule ont montré une architecture hépatique normale marquée par la présence de travées hépatocytaires disposées radialement autour d'une veine centrolobulaire. Ces travées sont séparées par des sinusoides (figure 24).

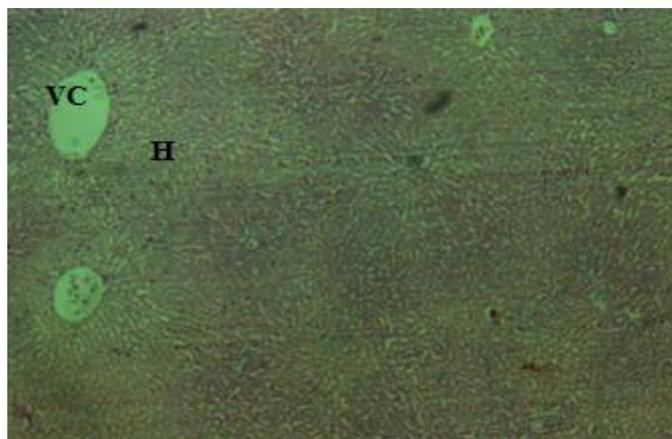


Figure 24. Coupe histologique du foie des rats traité par le DMSO. Coloré par hématoxyline et l'éosine (X100), montrant une veine centrale (VC) et des cellules hépatiques normales (H).

Les coupes histologiques des rats du groupe contrôle négatif ont montré une perte totale de l'architecture hépatique avec des nécroses des veines centrales et des nécroses périphériques intenses, des modifications adipeuses et une dégénérescence des cellules hépatiques (figure 25).

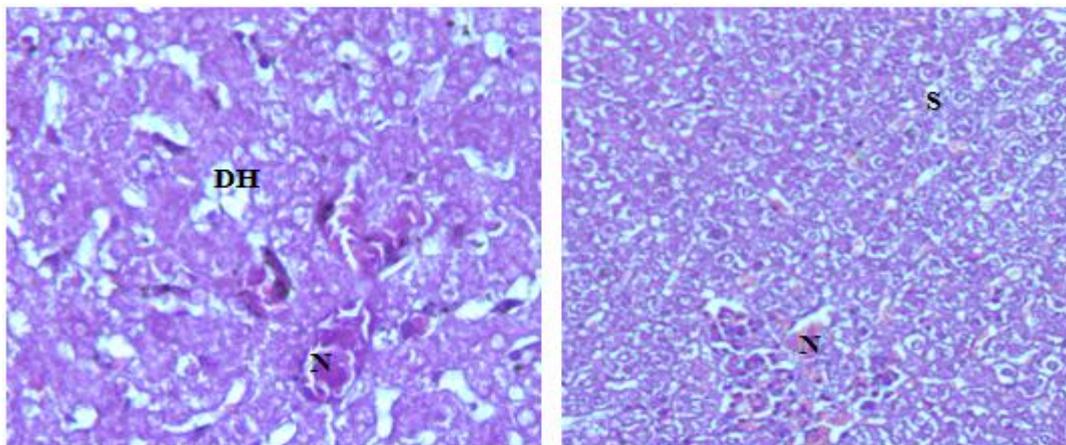


Figure 25. Coupes histologiques du foie des rats traité par le paracétamol. Colorés par hématoxyline et l'éosine (X100), montrant : **A** : un foyer de nécrose (N) et une dégénérescence hépatocytaire(DH), **B** : des nécroses et du changement adipeux (S) (stéatose).

L'histopathologie du foie de rats gavés par N-acétyl-cystéine a présenté une architecture hépatique similaire à la normale (figure 26).

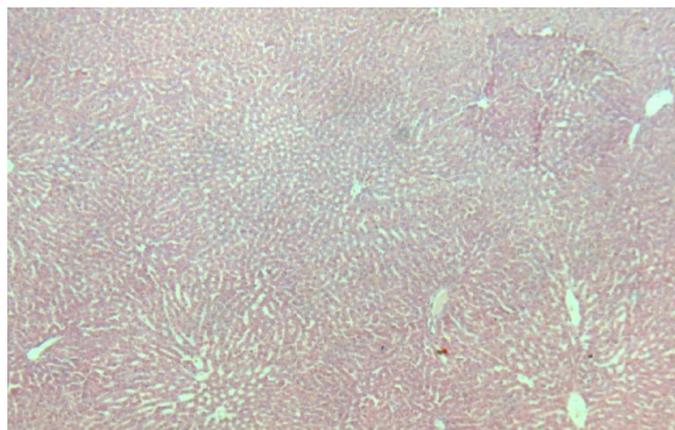


Figure 26. Coupe histologique du foie des rats traité par le paracétamol + N-acétyl-cystéine, coloré par hématoxyline et l'éosine (X100), montrant une architecture hépatique normale.

Le traitement par l'E_rMeOH et l'E_rMeOH après le paracétamol a significativement réduit les scores de dégénérescence, de nécrose et des changements adipeux. Il y a aussi des signes de régénération (figure 27 et 28).

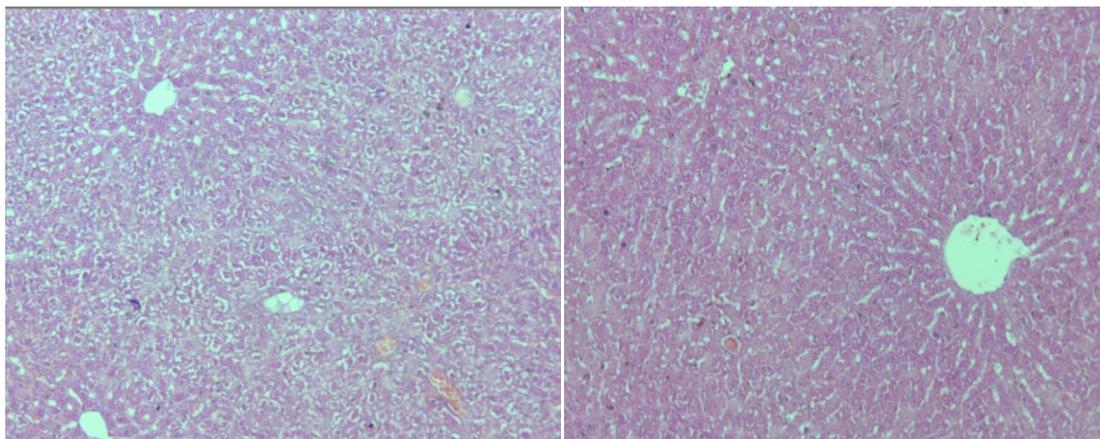


Figure 27. Coupes histologiques du foie des rats traité par le paracétamol + E_fMeOH (A : 100 mg/kg pc, B : 200 mg/kg pc). Colorées par hématoxyline et l'éosine (X100), montrant un léger degré de modification adipeuse et de nécrose et une régénération cellulaire, dose dépendante, la Veine centrale bien mise en évidence

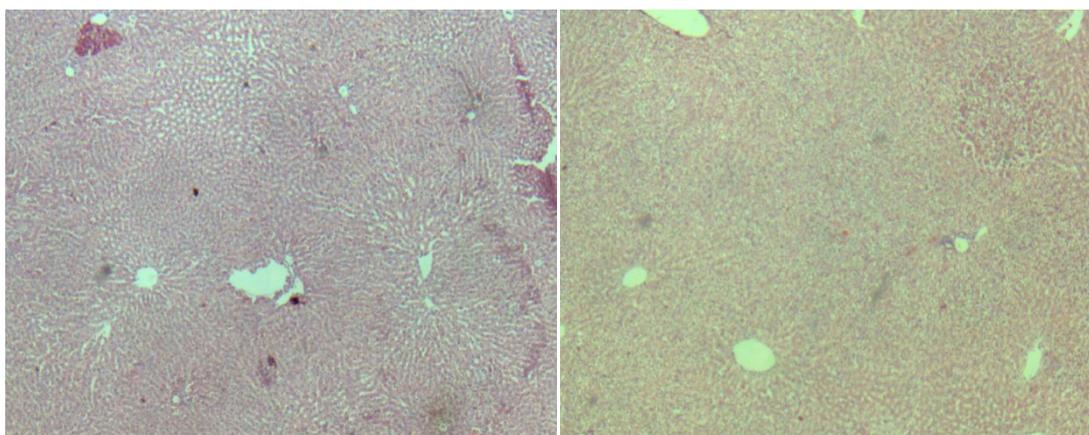


Figure 28. Coupes histologiques du foie des rats traité par le paracétamol + E_rMeOH (A : 100 mg/kg pc, B : 200 mg/kg pc). Colorées par hématoxyline et l'éosine (X100), montrant un léger degré de modification adipeuse et de nécrose, et une régénération cellulaire, dose dépendante, la veine centrale bien mise en évidence.

L'administration des extraits de *C. spinosa* a montré une activité hépatoprotectrice significative, comparable au médicament standard. L'effet a été plus prononcé avec l'extrait E_rMeOH à la dose de 200 mg/kg pc.

Chez les rats traités avec l'extrait E_fMeOH de *C. spinosa*, une architecture hépatique normale a été observée avec seulement une accumulation modérée de lobules graisseux et un degré de nécrose cellulaire modéré, indiquant une protection,

dose dépendante, de moins que celle offerte par le N-acétyl-cystéine et l'extrait E_rMeOH.

Selon Arige *et al.* (2017), l'activité hépatoprotectrice des plantes est probablement due à la présence de flavonoïdes, d'alcaloïdes, de terpénoïdes, de glycosides et de stéroïdes.

Les études phytochimiques qualitative et quantitative sur les deux extraits ont montré leur richesse en flavonoïdes et en composés phénolique. En outre, il a été rapporté que les flavonoïdes de *C. spinosa* possèdent des propriétés antioxydantes et se sont révélés utiles dans le traitement des dommages du foie (Hesham et shgeru, 2002 ; Tattini *et al.*, 2004; Gould et Lister, 2006). Ainsi, les polyphénols favorisent une santé optimale grâce à leurs effets antioxydants, en protégeant les composants cellulaires contre les dommages induits par les radicaux libres (Hasanuzzaman *et al.*, 2013). La quantification des composés phénoliques a indiqué la richesse de l'E_rMeOH par rapport à l'E_rMeOH et l'activité anti-hépatotoxique de l'E_rMeOH est plus puissante. Cet effet ne peut être attribué à la quantité de polyphénols et de flavonoïdes seulement mais à leur qualité. En outre, Gadgoli et Mishra (1999) ont également montré que les effets protecteurs de *Capparis spinosa* a été attribué à l'acide para-méthoxy-benzoïque.

La capacité antioxydante des flavones est attribuée à la haute réactivité du substituant hydroxyle, le nombre de groupes hydroxyle sur le cycle B étant corrélé à la capacité de suppression des ROS (Sekher *et al.*, 2001; Burda et Oleszek, 2001; Heim *et al.*, 2002).

Etant donné que le stress oxydatif et la peroxydation lipidique jouent un rôle important dans l'hépatotoxicité induite par le paracétamol. Outre le traitement spécifique et la stratégie générale de prévention et de traitement des dommages inclut la réduction de la production de métabolites réactifs du paracétamol, (Jaeschke *et al.*, 2003 ; James *et al.*, 2003 ; Arige *et al.*, 2017), et que les extraits testés possèdent de fortes propriétés anti-oxydantes, il est donc raisonnable de supposer que l'E_rMeOH et l'E_rMeOH peuvent protéger l'organisme contre l'hépatotoxicité induite par le paracétamol.

En outre, selon Al-Soqeer, (2011) *C. spinosa* active l'enzyme Glutathion-S-Transferase qui initie la voie du GSH et aide à neutraliser les oxydants toxiques et les neutrophiles.

Les résultats biochimiques et histologiques ont prouvé que l'E_rMeOH et l'E_rMeOH possèdent un potentiel de protection du tissu hépatique contre les dommages oxydatifs et par conséquent contre les dommages hépatiques induits par le paracétamol, ce qui corrobore les résultats de Aghel *et al.* (2007) concernant l'extrait éthanolique d'écorce de racine. Aux doses de 100, 200 et 400 mg/kg pc, cet extrait a révélé une protection dose dépendante significative contre les lésions hépatocellulaires induites par le CCl₄. Des échantillons du sang provenant d'animaux traités avec cet extrait ont montré une diminution significative des taux de marqueurs sériques indiquant la protection des cellules hépatiques

Alnuaimy et Al-Khan (2012) ont démontré que le traitement des lésions hépatiques induites par le paracétamol chez le rat, avec un extrait aqueux du *C. spinosa*, aux dose de 25, 50, 100, 200 mg/kg pc pendant 7, 14 et 21 jours, diminue les taux de l'ASAT, de l'ALAT, de la bilirubine totale et de la créatinine par rapport au groupe non traité, et ainsi assure une amélioration et une régénération des tissus hépatiques endommagés de manière dose-dépendante

Une étude de Gadgoli et Mishra (1999) a évalué les effets de *C. spinosa* sur l'hépto-toxicité chez le rat contre la toxicité induite par le paracétamol et le carbontétrachlorure de carbone *in vivo* et sur des hépatocytes isolés de rat contre la toxicité induite par la galactosamine et le thioacétamide *in vitro*. Dans leurs études, la fraction soluble dans le méthanol de l'extrait aqueux de partie aérienne a présenté des réductions significatives des taux sériques des transaminases, de phosphatase alcaline et de bilirubine totale.

Cependant, selon Fanoudi *et al.* (2017), Il faut éviter les dose élevées qui peuvent causer une toxicité par l'extrait.

Au sein du même genre, Dogan *et al.* (2016), ont conclu que *Capparis ovata* a un effet protecteur sur le foie, tant histopathologiquement que biochimiquement contre les lésions hépatiques induites par le paracétamol.

2.3.6. Etude de l'activité antidiabétique

2.3.6.1. Etude de la tolérance au glucose

Le test de la tolérance orale au glucose a été réalisé pour déterminer la perturbation du métabolisme du glucose (Hammesso *et al.*, 2019). Dans cette étude, les rats traités avec les extraits des fruits et des écorces de racines de *Capparis spinosa* ont présenté une réduction de glycémie moins de 30 minutes après la charge en glucose, Cela indique que les rats traités avec cette plante ont une meilleure capacité d'utilisation du glucose. On peut dire qu'il y a un effet synergique entre l'E_fMeOH, l'E_rMeOH et l'insuline en jouant un rôle dans la conversion du glucose en glycogène stocké dans le foie et les muscles.

Le taux du glucose chez les rats diabétiques et les autres groupes après l'administration du glucose est présenté dans la figure suivante :

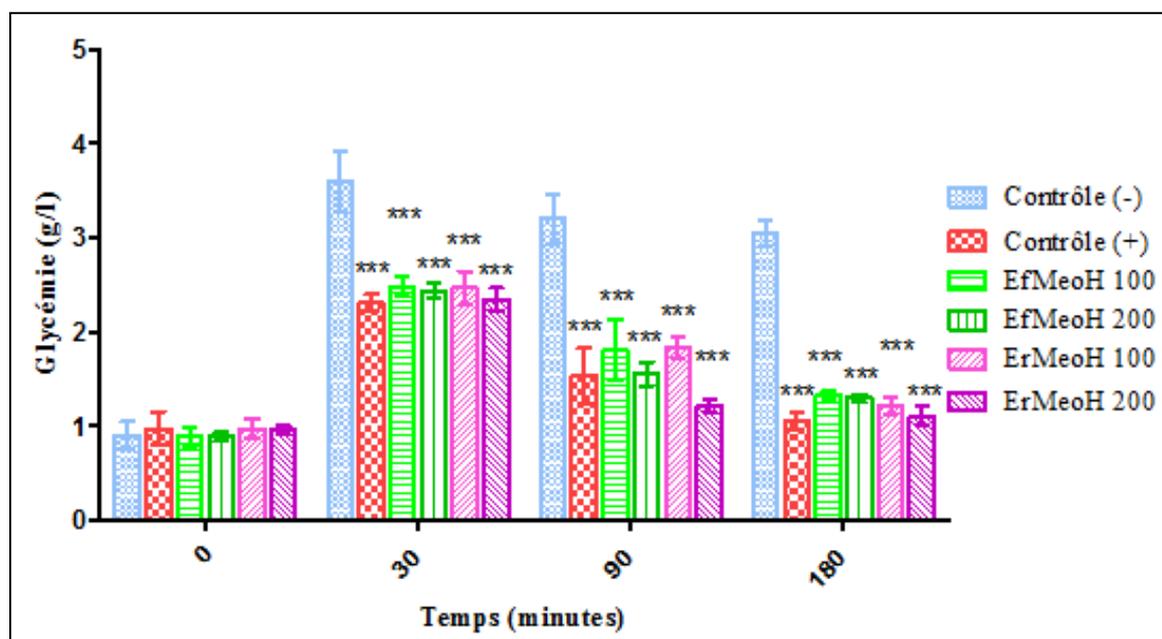


Figure 29. Effet des extraits E_fMeOH et E_rMeOH sur la tolérance au glucose chez des rats non diabétiques. Valeurs exprimées en moyenne \pm S.D. (n = 6). Les résultats sont comparés par rapport au contrôle (-) : *** : à $P \leq 0,001$ la différence est très très significative.

La glycémie chez le groupe contrôle (-) ; le groupe diabétique, a atteint un taux maximal de $3,6 \pm 0,322$ g/l après 30 minutes de surcharge en glucose et cette valeur est très très significativement ($P \leq 0.001$) supérieure par rapport au groupe contrôle (+) traité par le glibenclamide à 5 mg /kg pc et par rapport aux extraits.

Durant la période d'expérimentation, il a été bien clair que les extraits ont diminué la glycémie d'une manière très très significative ($P \leq 0.001$) par rapport au contrôle diabétique dès le début, ce qui veut dire que les extraits $E_f\text{MeOH}$ et $E_r\text{MeOH}$ ont amélioré le taux de la glycémie post- prandiale et ils l'ont rendu à sa valeur normale et cette capacité est dose dépendante.

A $P \leq 0.001$, il n'y a pas de différence significative entre les deux extraits testés, ni entre ces extraits et le contrôle (+). La meilleure utilisation du glucose a été notée chez le groupe contrôle (+) avec une glycémie de $1,05 \pm 0,081$ g/l suivie par l' $E_r\text{MeOH}$ à la dose de 200 mg/ kg pc avec une glycémie de $1,11 \pm 0,101$ g/l à la 180 minute.

Au bout du test, le taux du glucose des rats de tous les groupes traités a diminué sans provoquer d'état hypoglycémique, il était de $1,21 \pm 0,091$ g/l, $1,33 \pm 0,041$ g/l et de $1,30 \pm 0,041$ g/l pour les lots traités avec l' $E_r\text{MeOH}$ à la dose de 100 mg/kg pc, l' $E_f\text{MeOH}$ à la dose de 100 mg/kg pc et l' $E_r\text{MeOH}$ à la dose de 200 mg/kg pc respectivement.

Selon Pavana *et al.* (2007), le mécanisme possible par lequel les extraits de *Capparis spinosa* exercent leur action antihyperglycémique est dû au taux élevé d'insuline plasmatique. Donc l'aptitude de ces extraits à réduire le glucose post-prandial peut être attribué à l'inhibition de l'absorption du glucose, à la stimulation de l'utilisation du glucose périphérique, à la diminution de la glyco-génolyse et à la gluconéogenèse.

Rahmani *et al.* (2013) ont suggéré que certaines herbes, notamment les câpres et ses feuilles, réduisent la digestion et l'absorption des glucides par le système digestif, en entraînant une entrée progressive du glucose dans le sang, ainsi que la prévention d'une augmentation soudaine de la glycémie après la prise de nourriture.

2.3.6.2. Etude du diabète induit par l'alloxane

Les extraits $E_f\text{MeOH}$ et $E_r\text{MeOH}$ de *Capparis spinosa* ont été utilisés pour évaluer l'activité antidiabétique chez le rat où l'alloxane monohydraté (150 mg/kg pc) est utilisé comme l'agent diabétogène. Après 5 jours d'injection d'alloxane, les animaux qui ont une glycémie à jeun ≥ 190 mg/l ont été sélectionnés (Azmi et Shamim, 2012).

Une augmentation remarquable de la glycémie à jeun a été observée chez les rats diabétiques en la comparant avec celle des rats témoins normaux. Les extraits E_fMeOH et E_rMeOH de *C. spinosa* (aux dose de 100 et de 200 mg/kg pc) ont prouvé une activité anti-hyperglycémique hautement significative ($P \leq 0.05$) et dose dépendante, les 4^{ème}, 7^{ème} et 10^{ème} jours suivant le traitement.

Le traitement des rats avec l'extrait E_rMeOH de *C. spinosa* à la dose de 200 mg/kg pc a montré une réduction du taux du glucose important de $323,50 \pm 48,273$ mg/dl au début du test, à $127,00 \pm 13,638$ mg/dl au 10^{ème} jour, sans causer l'hypoglycémie. A $P \leq 0.001$, il n'y a pas de différence significative entre son effet anti-hyper-glycémique et celui de glibenclamide (Figure 30)

L'effet antidiabétique des extraits est dû à leur richesse en composés phénoliques, alcaloïdes, flavonoïdes, terpénoïdes, coumarines et glycosides qui ont généralement des effets positifs sur l'homéostasie du glucose (Hussein *et al.*, 2017).

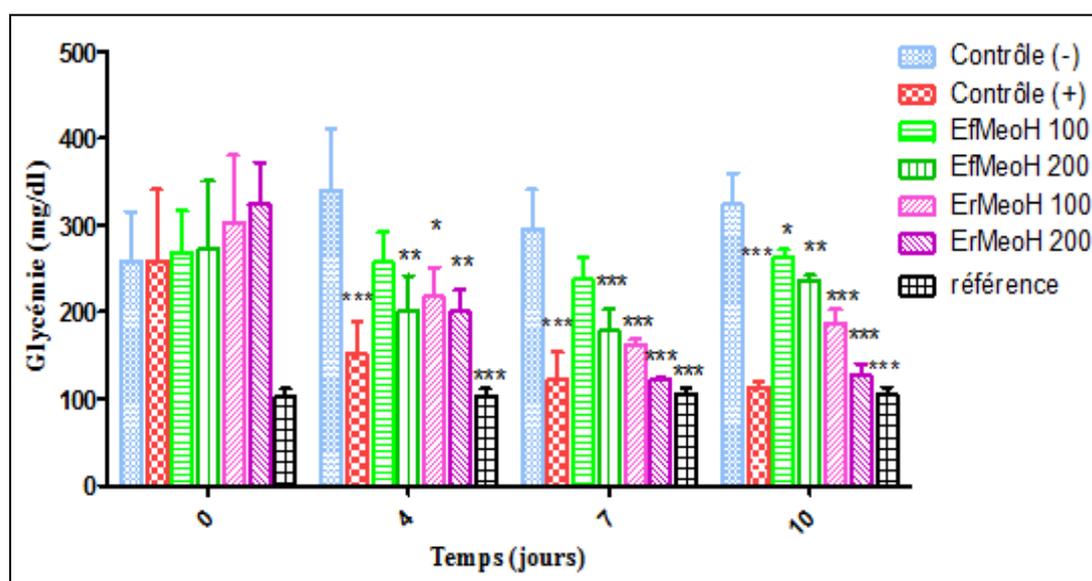


Figure 30. Effet des extraits E_fMeOH et E_rMeOH de *Capparis spinosa* sur la glycémie à jeun chez des rats diabétiques induits par l'alloxane. Valeurs exprimées en moyenne \pm S.D (n = 5). Les résultats sont comparés par rapport au contrôle (-) à $P \leq 0,001$. La différence est * : significative, ** : très significative et *** : très très significative.

L'alloxane (2,4,5,6-tétra-oxy-pyrimidine 5,6-di-oxy-uracile) est un composé organique, largement utilisé dans les études du diabète expérimental pour provoquer une hyperglycémie chez les rats. Il est sélectivement toxique pour les cellules β pancréatiques des îlots de Langerhans en les détruisant (Szkudelski, 2001 ; Etuk, 2010).

L'alloxane est un analogue du glucose cytotoxique présentant une analogie de forme moléculaire avec le glucose (Berraaouan *et al.*, 2015). Il a deux effets pathologiques distincts qui interfèrent avec la fonction physiologique des cellules bêta du pancréas. Il inhibe sélectivement la sécrétion d'insuline induite par le glucose par son aptitude à inhiber spécifiquement la glucokinase, une enzyme du capteur de glucose pancréatique, et provoque un état de diabète sucré insulino-dépendant, et par son aptitude à former des espèces réactives de l'oxygène (ROS) favorisant la nécrose sélective des cellules bêta des îlots de Langerhans (Ighodaro *et al.*, 2017); l'alloxane s'infiltré dans les cellules β pancréatiques par le biais du transporteur GLUT2 (Elsner *et al.*, 2002).

Dans le cytosol, l'alloxane est réduit, en présence de différents agents réducteurs cellulaires, en acide dialurique. La réduction de l'alloxane conduit à l'établissement du cycle d'oxydo-réduction et à la production de radicaux superoxydes (O), puis la dismutation de ces radicaux superoxydes induit une génération de peroxyde d'hydrogène (H₂O₂), qui réagit avec le fer ferreux (Fe²⁺) ou le calcium (Ca²⁺) pour produire un radical hydroxyle (OH), un agent hautement oxydant. Les agents oxydants provoquent une nécrose dans les cellules β du pancréas qui entraînent le diabète sucré de type 1 (Ait Dra *et al.*, 2018).

La chute du poids est une caractéristique du diabète induite par l'alloxane. A $P \leq 0,05$, une diminution significative du poids corporel a été observée dans le groupe traité à l'eau distillée (contrôle négatif) et le groupe traité avec l'E_fMeOH à la dose de 100 mg/kg pc, par rapport à la référence : le groupe non diabétique.

L'extrait E_fMeOH de *Capparis spinosa* a provoqué une perte de poids importante, très très significative, après 10 jours de traitement oral répété une fois par jour mais chez les rats traités par l'E_fMeOH et par le glibenclamide, la perte de poids n'est pas statistiquement ($P \leq 0,05$) significative par rapport à la référence (tableau 13).

Tableau 13. Effet des extraits E_fMeOH et E_rMeOH de *Capparis spinosa* sur le poids (g) chez des rats diabétiques induits par l'alloxane.

Poids (g)	Controle (-)	Controle (+)	E _f MeOH 100mg/kg pc	E _f MeOH 200mg/kg pc	E _r MeOH 100mg/kg pc	E _r MeOH 200mg/kg pc	Référence
Poids initial	168,00 ± 4,062	163,75 ± 7,084	162,50 ± 5,937	166,25 ± 6,610	166,50 ± 8,500	165,25 ± 4,146	152,00 ± 13,546
4^{ème} jour	156,75 ± 7,496	162,00 ± 7,714	153,50 ± 5,362	158,50 ± 6,185	162,50 ± 7,890	164,25 ± 2,278	159,25 ± 9,782
7^{ème} jour	148,50 ± 6,062*	161,25 ± 6,379	147,50 ± 5,220 *	154,00 ± 7,071	160,75 ± 7,462	163,75 ± 2,046	166,5 ± 6,500 #
10^{ème} jour	142,75 ± 4,603***	159,75 ± 6,016 [#]	142,75 ± 4,969***	150,50 ± 7,297***	159,00 ± 7,176*. #	163,25 ± 2,487 ^{##}	175,75 ± 7,084 ^{###}

Valeurs exprimées en moyenne ± S.D (n = 5). Les résultats sont comparés par rapport à la référence à P ≤ 0,05. La différence est * : significative, ** : très significative et *** : très très significative et par rapport au contrôle (-) à P ≤ 0,05. La différence est [#] : significative, ^{##} : très significative et ^{###} : très très significative.

La perte du poids corporel est un symptôme majeur du diabète sucré (Samarghandian *et al.*, 2012). La réduction de la perte du poids par E_rMeOH, en comparaison avec le groupe (-) où la différence est très significative (P ≤ 0,05) pour la dose de 200 mg/kg pc, peut donner une idée sur l'efficacité de cet extrait comme remède contre le diabète sucré induit par l'alloxane.

Les résultats des tests biochimiques effectués sur les rats expérimentaux après dix jours de traitement, sont présentés dans le tableau suivant :

Tableau 14. Effet des extraits E_fMeOH et E_rMeOH de *Capparis spinosa* sur quelques paramètres biochimiques chez des rats diabétiques induits par l'alloxane.

Paramètres	Contrôle (-)	Contrôle (+)	E _f MeOH 100mg/kg pc	E _f MeOH 200mg/kg pc	E _r MeOH 100mg/kg pc	E _r MeOH 200mg/kg pc	Référence
Urée (g/l)	00,62 ± 0,112**	00,36 ± 0,072 #	00,52 ± 0,107	00,51 ± 0,050	00,42 ± 0,023	00,46 ± 0,105	00,27 ± 0,157 ##
Créatinine (mg/l)	14,53 ± 1,457*	07,91 ± 1,880 #	12,80 ± 0,669	11,80 ± 0,821	10,02 ± 1,700	08,64 ± 2,185 #	07,33 ± 4,041 #
Cholestérol (g/l)	02,81 ± 1,042	01,84 ± 0,119	01,92 ± 0,196	01,91 ± 0,064	01,87 ± 0,123	01,81 ± 0,053	01,80 ± 0,360
Triglycérides (g/l)	01,68 ± 0,454*	00,80 ± 0,268 #	00,94 ± 0,175	00,94 ± 0,101	01,07 ± 0,404	00,80 ± 0,200 #	00,85 ± 0,206 #
ASAT (U/L)	181,51 ± 22,303***	118,28 ± 8,857###	137,39 ± 9,844##	134,51 ± 10,589##	130,69 ± 14,470##	120,70 ± 6,380###	110,14 ± 4,270###
ALAT (U/L)	64,85 ± 5,378**	45,06 ± 5,616 ##	51,22 ± 8,030	53,56 ± 3,382	48,41 ± 2,901 #	51,01 ± 4,357	44,66 ± 4,509 ##

Valeurs exprimées en moyenne ± S.D (n = 5). Les résultats sont comparés par rapport à la référence à P ≤ 0,05. La différence est * : significative, ** : très significative et *** : très très significative et par rapport au contrôle (-) à P ≤ 0,05. La différence est # : significative, ## : très significative et ### : très très significative.

L'alloxane n'a montré aucun effet statistiquement significatif ($p \leq 0,05$) sur le taux du cholestérol lorsqu'on a comparé les moyennes des groupes de rats diabétiques (contrôle (-)), de rats normaux non diabétiques (référence), de rats diabétiques traités avec le glibenclamide (contrôle (+)) et du groupe de rats diabétiques traités avec les extraits (tableau 14). Cependant, quant aux triglycérides, le traitement chronique par l'E_rMeOH de *Capparis spinosa* à la dose de 200 mg/kg pc a réduit leur concentration de manière significative ($p \leq 0,05$) par rapport au contrôle (-).

Les rats diabétiques ont montré des taux élevés de cholestérol, statistiquement non significatifs et de triglycérides significatifs ($p \leq 0,05$). Les concentrations anormales élevées de lipides sériques chez les animaux diabétiques sont principalement dues à une augmentation de la mobilisation des acides gras libres des dépôts de graisse périphériques.

C. spinosa est riche en phytostérols (Sharaf *et al.*, 2000), connus pour réduire le taux du cholestérol par différents mécanismes (Yamamoto et Oue, 2006 ; Matsuyama *et al.*, 2007). La quercétine réduit les taux de cholestérol sérique (Fabiane *et al.*, 2001), probablement en augmentant les récepteurs aux LDL (Moon *et al.*, 2012).

Le diabète induit par l'alloxane affecte la fonction rénale, les concentrations de la créatinine et de l'urée ont augmenté de manière significative ($p \leq 0,05$) de $07,33 \pm 4,041$ mg/dl et $00,27 \pm 0,157$ g/l chez les rats normaux à $14,53 \pm 1,457$ mg/dl et à $00,62 \pm 0,112$ g/l chez les rats diabétiques, respectivement. Cependant, un traitement quotidien des rats diabétiques avec les extraits E_f MeOH et E_r MeOH de *Capparis spinosa*, a protégé la fonction rénale, où les taux de l'urée et de la créatinine n'ont pas montré de différence statistiquement significative ($p \leq 0,05$) avec le contrôle (+) ni avec le référence (tableau 14).

Les concentrations de créatinine et d'urée sont des indicateurs cliniques utiles de l'intégrité rénale (Omonije *et al.*, 2019). La créatinine est un déchet du métabolisme musculaire alors que l'urée est un sous-produit du métabolisme des protéines. En cas d'insuffisance rénale, l'excrétion rénale de ces métabolites est modifiée et s'accumule dans le plasma L'augmentation significative observée des concentrations sériques d'urée et de créatinine chez le rat diabétique est un indice d'insuffisance rénale (Lawal *et al.*, 2016).

Le diabète induit par l'alloxane a entraîné également un dysfonctionnement hépatique où les concentrations des transaminases ont été augmentées de manière hautement significative de $44,66 \pm 4,509$ et de $110,14 \pm 4,270$ U/L chez les rats normaux à $64,85 \pm 5,378$ et à $181,51 \pm 22,303$ U/L chez les rats diabétiques ($p \leq 0,05$) pour l'ASAT et l'ALAT respectivement. Le traitement quotidien des rats diabétiques avec les extraits E_f MeOH et E_r MeOH de *Capparis spinosa* pendant dix jours a diminué les valeurs des transaminases, valeurs qui ne diffèrent pas de manière significative à $p \leq 0,05$ des valeurs du groupe de rats normaux non diabétiques (tableau 14).

L'insuffisance hépatique est l'une des complications du diabète sucré et se manifeste par une élévation des taux des transaminases sériques et des phosphatases alcalines. Par conséquent, l'évaluation du biomarqueur des enzymes sériques fournira

un indicateur fiable de l'intégrité fonctionnelle du foie ainsi que des résultats du traitement dans les cas de diabète (Shittu *et al.*, 2015 ; Shittu *et al.*, 2017).

Dans la présente étude, les niveaux élevés d'activités sériques des transaminases chez les rats diabétiques non traités constituent une indication de la présence d'une insuffisance hépatique, ce qui affecte le métabolisme des acides aminés et des glucides et a donc une incidence sur la production d'ATP (Yusuf *et al.*, 2018). L'administration du médicament standard : le glibenclamide et des extraits E_fMeOH et E_rMeOH de *Capparis spinosa* a entraîné une restauration importante de l'intégrité fonctionnelle du foie.

L'extrait des fruits de *Capparis spinosa* contient des constituants importants tels que la rutine, des composés phénoliques, des tocophérols, des caroténoïdes, des glycosides, de l'acide capparique, des flavonoïdes et plusieurs de ces constituants sont responsables des activités antidiabétique et antihyperlipidémique (Mishra *et al.*, 2012).

Les composés polyphénoliques possèdent une activité hypoglycémique (Lamhardi *et al.*, 2007). Les acides phénoliques et les flavonoïdes sont de puissants antioxydants et sont connus pour moduler l'activité de différentes enzymes en raison de leur interaction avec diverses biomolécules. Ils protègent et régénèrent les cellules β endommagées chez le rat diabétique à l'alloxane (Mishra *et al.*, 2012 ; Mohammed *et al.*, 2012 ; Taghavi *et al.*, 2014).

Des études précédentes menées chez : des rats diabétiques induits par streptozotocine, (Eddouks *et al.*, 2005 ; Kazemian Mansur Abad *et al.*, 2015), des souris à régime riche en graisse (Lemhadri *et al.*, 2007) et chez des patients diabétiques de type 2 (Huseini *et al.*, 2013) ont signalé des résultats similaires.

Nos résultats sont conformes à ceux de Mishra *et al.* (2012) et Rahmani *et al.* (2013) qui ont prouvé l'activité antihyperglycémique et antihyperlipidémique, en utilisant des rats diabétiques, de l'extrait éthanolique des fruits de *Capparis spinosa*. Après un traitement de 28 jours, le niveau du glucose dans le sang a diminué et les anomalies biochimiques accompagnant le diabète ont été significativement améliorées. De plus, l'extrait hydro-alcoolique de câpres a diminué la glycémie chez

les rats diabétiques induits par l'alloxane sans affecter le pancréas (Hashemnia *et al.*, 2012).

les résultats de Kazemian Mansur Abad *et al.* (2015) ont démontré les effets hypoglycémisants et hypolipidémisants à la suite de l'administration orale d'extrait hydro-alcoolique de racine de *Capparis spinosa*, sur des rats expérimentaux diabétique et ont montré que *C. spinosa* a pu améliorer la glycémie et les taux des lipides et les biomarqueurs du foie dans le sang, sans augmenter la sécrétion d'insuline ou réduire l'appétit.

L'étude de Hussain *et al.* (2017) sur l'extrait des feuilles de *Capparis spinosa* à la dose de 400 mg/kg pc, a démontré clairement une activité antidiabétique significative où il a agit efficacement contre le diabète et maintient un taux du glucose normal. Il a maintenu également les paramètres biochimiques de la créatinine et de l'ALAT à leurs niveaux normaux.

Enfin, nous pouvons conclure que l'efficacité des extraits de *Capparis spinosa* contre les troubles métaboliques réside dans sa composition.

*Conclusion et
perspectives*

Conclusion et perspectives

Le développement de la science des produits phytopharmacologiques et l'espoir de remèdes pour les maladies chroniques ont généré un nouvel enthousiasme chez les chercheurs pour développer des médicaments à base de plantes. Ces derniers sont supposés être inoffensifs et exempts d'effets indésirables graves, car ils sont obtenus à partir de la nature et sont facilement disponibles. Notre travail a été consacré à l'étude de quelques activités biologiques de *Capparis spinosa*, depuis que cette plante a eu une réputation populaire grâce à ces effets.

Lors de ce travail, des extraits méthanoliques bruts des fruits et des écorces de racines de *Capparis spinosa* (E_fMeOH et E_rMeOH respectivement), obtenus après une extraction par l'éther de pétrole et par le chloroforme, ont été mis à un criblage phytochimique qualitatif révélant la présence de nombreuses métabolites bioactives telles que : flavonoïdes, alcaloïdes, glucides et l'absence des tanins.

Des analyses quantitatives des polyphénols et des flavonoïdes réalisés par le dosage spectrophotométrique ont révélé la richesse de nos extraits.

Le test antioxydant *in vitro* par la méthode de blanchissement de β -carotène, nous a permis de conclure que nos extraits ont une forte activité anti-peroxydation lipidique importante, surtout pour E_fMeOH.

L'évaluation de la toxicité a montré l'innocuité des extraits E_fMeOH et E_rMeOH, pour une utilisation aigue et subaigüe aux doses de 100 et 200mg/kg p.c.

L'étude des activités biologiques *in vivo* sur des rats de type Wistar a prouvé que les extraits E_fMeOH et E_rMeOH de *Capparis spinosa* ont des effets : analgésique, anti-inflammatoire, antipyrétique, hépato-protectif et antidiabétique importante.

Malgré l'importance de notre travail, des études complémentaires approfondies et plus poussées seront nécessaires pour :

- Assurer l'innocuité de *Capparis spinosa* pour une utilisation chronique et pour des doses supérieures à 200mg/kg p.c. pour déterminer des doses préventives et thérapeutiques.

- Envisager et mieux comprendre les molécules bioactives impliquées dans chacune des activités testés pour les isoler et les caractériser, et les mécanismes par lesquels ces molécules agissent en étudiant leurs pharmacocinétiques.
- Isoler et purifier les constituants responsables de plusieurs vertus thérapeutiques et nutritionnelles.

Références

Bibliographiques

Références bibliographiques

- Abdel-Salam AM, El-Ziney MG, Zaghoul AH, Babiker AY, Mousa HM.** (2009). The effectiveness of whey proteins mixed with hot-water extract of *Artemisia* and *Capparis* spp. against lead acetate-contamination in rats. *Journal of Food, Agriculture & Environment*. 7 (3&4): 139- 144.
- Abdul Ameer AA.** (2016). Assessment of the antioxidant properties of the caper fruit (*Capparis spinosa* L.) from Bahrain. *Journal of the Association of Arab Universities for Basic and Applied Sciences*. 19: 1–7.
- Adesokan AA, Yakubu MT, Owoyele BV, Akanji MA, Soladoye AO, Lawal O.** (2009). Effect of administration of aqueous and ethanol extracts of *Enantia chlorantha* stem bark on brewer's yeast induced pyresis in rats. *African J of Biochemistry*. 2 (7): 165- 169.
- Adwas AA, Elkhoely AA, Kabel AM, Abdel-Rahman MN, Eissa AA.** (2016) Anti-cancer and cardioprotective effects of indol-3-carbinol in doxorubicin-treated mice. *Journal of Infection and Chemotherapy*. 22:36–43
- Afsharypuor S, Jeiran K, Jazy AA.** (1998). First investigation of the flavour profiles of the leaf, ripe fruit and root of *Capparis spinosa* var. *mucronifolia* from Iran. *Pharmaceutica Acta Helveticae*. 72: 307– 309.
- Ageel AM, Parmar NS, Mossa JS, Al-Yahya MA, Al-Said MS, Tariq M.** (1986). Antiinflammatory activity of some Saudi Arabian medicinal plants. *Agents Actions*. 17 (34): 383-384.
- Aghel N, Rashidi I, Mombeini A.** (2007). Hepatoprotective activity of *Capparis spinosa* root bark against CCl₄ induced hepatic damage in mice. *Iranian Journal of Pharmaceutical Research*. 6 (4): 285-290.
- Ahmed OM, Adam SE, Edds GT.** (1981). The toxicity of *Capparis tomentosa* in sheep and calves. *Veterinary and Human Toxicology*. 23 (6): 403- 409.
- Ahmed Z, Rizk A, Hammouda F, El-Nasr MS.** (1972). Glucosinolates of egyptian *Capparis* species. *Phytochemistry*: 11: 251–256.
- Ait Dra L, Sellami S, Rais H, Aziz F, et al.,** (2018). Antidiabetic potential of *Caralluma europaea* against alloxan-induced diabetes in mice. *Saudi Journal of Biological Sciences*. 26 (6):1171-1178.
- Akkari H, B'chir F, Hajaji S, Rekik M, Sebai E, Hamza H, Darghouth MA, Gharbi M.** (2016). Potential anthelmintic effect of *Capparis spinosa* (Capparidaceae) as related to its polyphenolic content and antioxidant activity. *Veterinarni Medicina*. 61 (6): 308– 316.
- Ali ZN, Eddouks M, Michel JB, Sulpice T, Hajji L.** (2007). Cardiovascular effect of *Capparis spinosa* aqueous extract. Part III: Antihypertensive effect in spontaneously hypertensive rats. *American Journal of Pharmacology and Toxicology*. 2: 111 – 115.
- Ali-Rachedi F, Meraghni S, Touaibia N, Sabrina M.** (2018). Analyse quantitative des composés phénoliques d'une endémique algérienne *Scabiosa Atropurpurea* sub. *Maritima* L. *Bulletin de la Société Royale des Sciences de Liège*. 87 : 13 -21.
- Ali-Shtayeh MS et Abu-Ghdeib SI.** (1999). Antifungal activity of plant extracts against dermatophytes. *Mycoses*. 42: 665- 672.
- Aliyazicioglu R, Eyupoglu OE, Sahin H, Yildiz O, Baltas N.** (2013). Phenolic components, antioxidant activity, and mineral analysis of *Capparis spinosa* L. *African Journal of Biotechnology*. 12 (47): 6643 – 6649.

- Alnuaimy RJM et Al-Khan HIA.** (2012). Effect of aqueous extract of *Capparis spinosa* on biochemical and histological changes in paracetamol-induced liver damage in rats. *Iraqi Journal of Veterinary Sciences.* 26 (1): 1- 10.
- Alsabri SG, Zetrini AE, Ermeli NB, Mohamed SB ,Bensaber SM, Hermann A, Gbaj A.** (2012). Study of eight medicinal plants for antioxidant activities. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research.* 4 (8): 4028- 4031.
- Al-Said MS, Abdelsattar EA, Khalifa SI, El-Feraly FS.** (1988). Isolation and identification of an anti-inflammatory principle from *Capparis spinosa*. *Pharmazie.* 43: 640- 641.
- Al-Snafi AE.** (2015). The chemical constituents and pharmacological effects of *Capparis spinosa* –an overview. *Indian Journal of Pharmaceutical Science and Research.* 15 (2): 93-100.
- Al-Soqeer A.** (2011). Antioxidant activity and biological evaluation of hot-water extract of *Artemisia monosperma* and *Capparis spinosa* against lead contamination. *Reserch Journal of Botany.* 6 (1): 11-20.
- Alvin CP, David DA.** (2011). Endocrine pancreas and pharmacotherapy of diabetes Mellitus and Hypoglycaemia. In: Goodman & Gilman's. The Pharmacological Basis of Therapeutics. McGraw Hill Medical. Laurence Brunton, Bruce Chabner, Bjorn Knollman (eds.) 12th ed. New Delhi. pp. 1237–74.
- Angelini G, Vena GA, Filotico R, Foti C, Grandolfo M.** (1991). Allergic contact dermatitis from *Capparis spinosa* L. applied as wet compresses. *Contact Dermatitis.* 24 (5): 382-3 83.
- Aniyathi MJA, Latha PG, Manikili P, Suja SR, Shyamal S, Shine VJ, Sini S, Anuja GI, Shikha P, Vidiadharan MK, Rajasekharan S.** (2009). Evaluation of hepatoprotective activity of *Capparis brevispina* DC. Stem bark. *Naturel Product Radiance.* 8 (5): 514 - 519.
- Anulika NP, Ignatius EO, Raymond ES, Osasere OI, Abiola AH.** (2016). The chemistry of natural product: plant secondary metabolites. *International journal of technology enhancements and emerging engineering research.*4 (8): 1- 8.
- Argentieri M, Macchia F, Papadia P, Fanizzi FP, Avato P.** (2012). Bioactive compounds from *Capparis spinosa* subsp. *Rupestris*. *Industrial Crops and Products.* 36: 65– 69.
- Arige SS, Arige SD, Rao LA.** (2017). A review on hepatoprotective activity. *International Journal of Current Research.* 9 (6): 51876-51881.
- Arrar L, Benzidane N, Krache I, Charef N, Khennouf S, Baghiani A.** (2013). Comparison between polyphenol contents and antioxidant activities of different parts of *Capparis spinosa* L. *Pharmacognosy Communications.* 3 (2): 70 – 74.
- Arslan R et Bektas N.** (2010). Antinociceptive effect of methanol extract of *Capparis ovata* in mice. *Pharmceutical Biology.* 48 (10): 1185- 1190.
- Arslan R, Bektas N, Ozturk Y.** (2010). Antinociceptive activity of methanol extract of fruits of *Capparis ovata* in mice. *Journal of Ethnopharmacology.* 131: 28-32.
- Azmi MB et Qureshi SA.** (2012). Methanolic root extract of *rauwolfia serpentina* benth improves the glycemic, antiatherogenic, and cardioprotective indices in alloxan-induced diabetic mice. *Advances in Pharmacological Sciences.* 1: 1-16.
- Baghiani A, Ameni D, Boumerfeg S, Adjadj M, Djarmouni M, Charef N, Khennouf S, Arrar L.** (2012). Studies of Antioxidants and Xanthine Oxidase Inhibitory Potentials of Root and Aerial Parts of Medicinal Plant *Capparis spinosa* L. *American Journal of Medicine and Medical Sciences.* 2(1): 25-32.
- Beniston NT et WS.** (1984). Fleurs d'Algérie. Entreprise nationale du livre, Algie. N° d'édition: 1822/84. p 303.

- Benseghir L. A.** (1988). Notes sur le Câprier épineux. Institut National De La Recherche Forestiere. p 6.
- Benseghir-Boukhari LA, Seridi R.** (2007). Le câprier, une espèce arbustive pour le développement rural durable en Algérie. *Méditerranée*. 109: 100-105.
- Berraouan A, Ziyat A, Mekhfi H, Legssyer A, Mohammed A, Bnouham M.** (2015). Evaluation of protective effect of cactus pear seed oil (*Opuntia ficus-indica* L. MILL.) against alloxan induced diabetes in mice. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicin*. 8: 532-537.
- Biessels GJ, Staekenborg S, Brunner E, Brayne C, Scheltens P.** (2006). Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *The lancet neurology*. 5 (1): 64 - 74.
- Boga C, Forlani L, Calienni R, Hindley T, Hochkoeppler A, Tozzi S, Zanna N.** (2011). On the antibacterial activity of roots of *Capparis spinosa* L. *Natural Product Reserch*. 25 : 417– 421.
- Bohlmann J, Keeling CI.** (2008). Terpenoid biomaterials. *The Plant Journal*. 54: 656- 669.
- Bohme K, Velázquez JB, Calo-Mata P.** (2014). Antibacterial, antiviral and antifungal activity of essential oils: mechanisms and applications. *Antimicrobial Compounds*. Berlin: Springer. 51- 81.
- Boizot N et Charpentier JP.** (2006). Méthode rapide d'évaluation du contenu en composés phénoliques des organes d'un arbre forestier. *Le Cahier des Techniques de l'Inra, Numéro spécial*. 79-82.
- Bonina F, Puglia C, Ventura D, Aquino R, Tortora S, Sacchi A, Saija A, Tomanio A, Pellegrino ML, De Carparis P.** (2002). *In vitro* antioxidant and *in vivo* photoprotective effects of a lyophilized extract of *Capparis spinosa* L. buds. *Journal of Cosmetic Science*. 53:321-335.
- Borneo R, Leon AG, Aguirre A, Ribotta P, Cantero JJ.** (2009). Antioxidant capacity of medivinal plants from the Province of Cordoba (Argentina) and their *in vitro* testing in a model food system. *Food Chemistry*. 112: 664 – 670.
- Bown D.** (1995). Encyclopaedia of Herbs and their Uses, Dorling Kindersley, London, ISBN 0-7513-020-31.
- Bruneton J.** (1999). Pharmacognosie: phytochimie, plantes médicinales. 3^{ème} édition. TEC & DOC. p 227, 228.
- Burda S et Oleszek W.** (2001). Antioxidant and antiradical activities of flavonoids. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*. 49: 2774- 2779.
- Calis I, Kuruuzum A, Lorenzetto PA, Ruedi P.** (2002). (6S)-hydroxy-3-oxo- α -ionol glucosides from *Capparis spinosa* fruits. *Phytochemistry*. 59: 451– 457.
- Calis I, Kuruuzum A, Ruedi P.** (1999). 1H-indole-3-acetonitrile glycosides from *Capparis spinosa* fruits. *Phytochemistry*. 50: 1205– 1208.
- Cao YL, Li X, Zheng M.** (2010). *Capparis spinosa* protects against oxidative stress in systemic sclerosis dermal fibroblasts. *Archives of Dermatological Reserch*. 302: 349 – 355.
- Changa C, Wena Z, Wange S, Duha C.** (2008). New anti-inflammatory steroids from the formosan soft coral *Clavularia viridis*. *Steroids*. 73: 562- 567.
- Chau TT.** (1989). Analgesic testing in animals models. In: Pharmacological models in the control of inflammation. Alan R. Liss Inc. p 195- 212.

Chedraoui S, Abi-Rizk A, El-Beyrouthy M, Chalak L, Ouaini N, Rajjou L. (2017). *Capparis spinosa* L. in A systematic review: A xerophilous species of multi values and promising potentialities for agrosystems under the threat of global warming. *Frontiers in Plant Science*. 8: article: 1845: 1-18.

Chopra RN, Nayar SC, Chopra IC. (1986). Glossary of Indian medicinal plants (National Institute of Scientific and Industrial Research, New Delhi.

Cohen SD, Khairallah EA. (1997). Selective protein arylation and acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Drug Metabolism Review*. 29 (1-2): 59-77.

Croteau R, Kutchan TM, Lewis NG. (2000). Biochemistry and molecular biology of plants, B. Buchanan, W. Gruissem, R. Jones, (Eds.). American Society of Plant Physiologists, 1250-1316.

Crozier A, Jaganath IB, Clifford MN. (2006). Plant secondary metabolites: occurrence, structure and role in the human diet. A. Crozier, M. N. Clifford, H. Ashihara (Eds.). Blackwell Publishing Ltd. ISBN-13: 978-1-4051-2509-3.

D'Archivio M, Filesi C, Di Benedetto R, Gargiulo R, Giovannini C, Masella R. (2007). Polyphenols, dietary sources and bioavailability. *Annali dell'Istituto Superiore di Sanità*. 4: 348-361.

Dacosta Y. (2003). Les phytonutriments bioactifs. Edition YVES DACOSTA. Paris.

Dekanski D, Risti S, Radonji NV, Petronijevi ND, Dekanski A, Mitrovi DM. (2011). Olive leaf extract modulates cold restraint stress-induced oxidative changes in rat liver. *Journal of Serbian Chemical Society*. 76: 1207– 1218.

Demir Y, Güngör AA, Duran ED, Demir N. (2008). Cysteine protease (Capparin) from capsules of Caper (*Capparis spinosa*). *Food Technology and Biotechnology*. 46 (3): 286–291.

Deshmukh AS, Morankar PG, Kumbhare MR. (2014). Review on analgesic activity and determination methods. *PhTechMed*. 3 (1): 425 - 428.

Dev SK, Shukla A, Choudhury PK, Singh GK. (2015). Analgesic and anti-nociceptive activity of hydroethanolic extract of *Capparis deciduas* Linn. *Asian Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 1(1):40-44.

Dhakad PK, Sharma PK, Kumar S. (2016). A Review on ethnobiological & medicinal potential of Capparaceae family plant: *Capparis decudua* (Forssk.) Edgew. *Advances in Pharmacology and Pharmacy* 4(3): 27-39.

Diallo D, Sanogo R, Yasambou H, Traoré A, Coulibaly K, Maïga A. (2004). Étude des constituants des feuilles de *Ziziphus mauritiana* Lam.(Rhamnaceae), utilisées traditionnellement dans le traitement du diabète au Mali. *Comptes Rendus Chimie*. 7: 1073–1080.

Dimo T, Agathe L, Fotio L, Nguielefack TB, Asongalem EA, Kamtchouing P. (2006). Anti-inflammatory activity of leaf extract of *Kalanchoe crenata* Andr. *Indian Journal of Pharmacology*. 38 (2): 115- 119.

Dogan N, Akam M, Koca T, Kumbul Dogu D, Ozgomen M. (2016). The protective effect of *Capparis ovata* in acute hepatotoxicity induced by paracetamol. *Turkish Journal of Medical Sciences*. 46: 561- 566.

Dohou N, Yamni K, Tahrouch S, Idrissi Hassani LM, Badoc A, Gmira N. (2003). Screening phytochimique d'une endémique Ibéro-Marocaine, *Thymelaea lythroides*. *Bulletin de la Society de Pharmacie de Bordeaux*. 142: 61-78.

Eddouks M, Lemhadri A, Eddouks M, Sulpice T, Burcelin R. (2007). Anti-hyperglycaemic and anti-obesity Effects of *Capparis spinosa* and *Chamaemelum nobile* aqueous extracts in HFD mice. *American Journal of Pharmacology and Toxicology*. 2: 106-110.

- Eddouks M, Lemhadri A, Michel JB.** (2005). Hypolipidemic activity of aqueous extract of *Capparis spinosa* L. in normal and diabetic rats. *Journal of Ethnopharmacology*. 98 : 345- 350.
- Edreva A, Velikova V, Tsonev T, Dagnon S, Gürel A, Aktaş L, Geshiva E.** (2008). Stress-protective role of secondary metabolites: Diversity of functions and mechanisms. *General and applied plant physiology*. 34 (12) : 67- 78.
- Edwin Jarald E, Joshi SB, Jain DC.** (2008). Antidiabetic activity of flower buds of *Michelia champaca* Linn. *Indian Journal of Pharmacology*. 40 (6): 256-260.
- Eidi A, Mortazavi P, Bazargan M, Zaringhalam J.** (2012). Hepatoprotective activity of Cinnamon ethanolic extract against CCl₄ induced liver injury in rats. *EXCLI Journal*. 11: 495- 507.
- Eisenreich W, Bacher A, Arigoni D, Rohdich F.** (2004). Biosynthesis of isoprenoids via the non-mevalonate pathway. *Cellular and Molecular Life Sciences*. 61: 1401- 1426.
- Ejaz A, Arshad M, Khan MZ, Amjad MS, Sadaf HM, Riaz I, Sabir S, Ahmad N, Sabaoon.** (2017). Secondary metabolites and their multidimensional prospective in plant life. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. 6 (2): 205-214.
- El Azhary K, Tahiri Jouti N, El Khachibi M, Moutia M, Tabyaoui I, El Hou A, Achtak H, Nadifi S, Habti N, Badou A.** (2017). Anti-inflammatory potential of *Capparis spinosa* L. in vivo in mice through inhibition of cell infiltration and cytokine gene expression. *BMC Complement. Altern. Med*. 17, 81.
- El-Najjar N, Gali-Muhtasib H, Ketola RA, Vuorela P, Urtti A, VuorelaH.** (2011). The chemical and biological activities of quinones: overview and implications in analytical detection. *Phytochemistry Review*. 10: 353– 370.
- Elsner M, Tiedge M, Guldbakke B, Munday R, Lenzen S.** (2002). Importance of the GLUT2 glucose transporter for pancreatic beta cell toxicity of alloxan Diabetologia, 45: 1542-1549.
- Ene AC, Atawodi SE, Ameh DA, Nnamani CN, Apeh YEO.** (2009). Antitrypanosomal effects of petroleum, chloroform and methanol extracts of *Artemisia maciverae* Linn. *Indian Journal of Experimental Biology*. 47: 981- 986.
- Erdem SA, Nabavi SF, Orhan IE, Daglia M, Izadi M, Nabavi SM.** (2015). Blessings in disguise: a review of phytochemical composition and antimicrobial activity of plants belonging to the genus *Eryngium*. *DARU. Journal of Pharmaceutical Sciences*. 14 :23-53.
- Ershov Y, Gantt RR, Cunningham FX, Gantt E.** (2000). Isopentenyl diphosphate isomerase deficiency in *Synechocystis* sp. strain PCC6803. *FEBS Letter*. 473: 337- 340.
- Etuk E.U.** (2010). Animals models for studying diabetes mellitus. *Agriculture and Biology Journal of North America*. 2: 130-134.
- Fabiane K, Ricardo S, Oliveira T, Nagem TJ, Pinto AD, Oliveira MG, Soares JF.** (2001). Effect of flavonoids morin; quercetin and nicotinic acid on lipid metabolism of rats experimentally fed with triton. *Brazilian Archives of Biology and Technology*. 44: 263-267.
- Falleh H, Ksouri R, Chaieb K, Karray-Bouraoui N, Trabelsi N, Boulaaba M, Abdelly C.** (2008). Phenolic composition of *Cynara cardunculus* L. organs, and their biological activities. *Comptes Rendus Biologies*. 331: 372-379.
- Fanoudi S, Rakhshandeh H, Afshari AR, Mollazadeh H, Boroushaki MT.** (2017). Nephrotoxicity and hepatotoxicity of *Capparis Spinosa* hydro-alcoholic extract in mice. *Journal of uro and nephron*. 4 (3): 001- 006.

- Feng XL, Lu JC, Xin HL, Zhang L, Wang YL, Tang KX.** (2011). Anti-arthritis active fraction of *Capparis spinosa* L. fruits and its chemical constituents. *Yakugaku Zasshi*. 131: 423- 429.
- Fici S.** (2014). A taxonomic revision of the *Capparis spinosa* group (Capparaceae) from the mediterranean to central Asia. *Phytotaxa* 174 (1): 001– 024.
- Fimognari C, Turrini E, Ferruzzi L, Lenzi M, Hrelia P.** (2012). Natural isothiocyanates: genotoxic potential versus chemoprevention. *Mutat Res-Rev Mutat Reserch*. 750: 107–131.
- Fraga BM.** (1988). Natural sesquiterpenoids. *Natural Product Reports*. 5: 497- 521.
- Fu X, Aisa H, Abdurahim M, Yili A, Aripova S, Tashkhodzhaev B.** (2007). Chemical composition of *Capparis spinosa* fruit. *Chemy of Natural Compound*. 43: 181– 183.
- Fu XP, Wu T, Abdurahim M, Su Z, Hou XL, Aisa HA, Wu H.** (2008). Newspermidine alkaloids from *Capparis spinosa* roots. *Phytochemistry Letter*. 1:59 – 62.
- Gadgoli C et Mishra SH.** (1999). Antihepatotoxic activity of p-methoxybenzoic acid from *Capparis spinosa*. *Journal of Ethnopharmacology* . 66 (2): 187- 192.
- Galati EM, Monforte MT, Kirjavainen S, Forestieri AM, Trovato A, Tripodo MM.** (1994). Biological effects of hesperidin, a citrus flavonoid: anti-inflammatory and analgesic activity. *Farmacology*. 40 (11): 709- 712.
- Germain ST, Bum EN, Dimo T, Talla E, Weiss N, Sidiki N, Dawe A. Fleur Clarisse OM, Desire P, Waard M.** (2011). Antipyretic and antinociceptive effects of *Nauclea latifolia* roots decoction and possible mechanisms of action. *Pharmaceutical Biology*. 49(1):15-25.
- Germano MP, De Pasquale R, D'Angelo V, Catania S, Silvani V, Costa C.** (2002). Evaluation of extracts and isolated fraction from *Capparis spinosa* L. buds as antioxidant source. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*. 50: 1168- 1171.
- Gershenzon J et Croteau R.** (2012). Terpenoid in Herbivores: Their interaction with secondary plant metabolite: the chemical participant. Vol.1 (2nd edn.). Academic Press San Diego, California, USA. 409p.
- Ghule BV, Murugananthan G, Yeole PG.** (2007). Analgesic and antipyretic effects of *Capparis zeylanica* leaves. *Fitoterapia*. 78: 365–369.
- Gibault T.** (2001). Flavonoïdes et coeur : un couple bien assorti. Dans: Les polyphénols des fruits et légumes : un atout pour vieillir en bonne santé. Contacts presse : APRIFEL. Dossier de presse. 20 Novembre 2003. p 26-29.
- Giuffrida D, Salvo F, Ziino M, Toscano G.** (2002). Initial investigation on some chemical constituents of capers (*Capparis spinosa* L.) from the Island of Salina. *Italian Journal of Food Sciences*. 1 (14): 25- 33.
- Goldberg G.** (2003). Plants: diet and health. The report of a British nutrition foundation task force. Oxford, U.K.: Blackwell Publishing Ltd. 347p.
- Gomathi P, Mazumder UK, Gupta M.** (2011). Antipyretic potential of *Galega pumpea* root. *International Research Journal of Pharmacy*. 2 (11): 151- 152.
- González-Gallego J, Sánchez-Campos S, Tunon M.** (2007). Anti-inflammatory properties of dietary flavonoids. *Nutricion Hospital aria*. 22 (3): 287- 293.
- Gould KS et Lister C.** (2006). Flavonoid functions in plants. In: Andersen OM, Markham KR (eds.): Flavonoids: chemistry, biochemistry and applications (pp 397-440). London: CRC Press,

Grypioti AD. (2006). Liver oxidant stress induced by paracetamol overdose. *The Internet Journal of Pharmacology*. 4 (2): p7.

Guerriero G, Berni R, Muñoz-Sanchez JA, Apone F, Abdel-Salam EM, Qahtan AA, Alatar AA, Cantini C, Cai G, Hausman GF, Siddiqui KS, Hernández-Sotomayor SMT, Faisal M. (2018). Production of Plant Secondary Metabolites: Examples, Tips and Suggestions for Biotechnologists. *Genes*. 9: 309- 331.

Gulati K, Reshi MR, Rai N, Ray A. (2018). Hepatotoxicity: its mechanisms, experimental evaluation and protective strategies. *American Journal of Pharmacology*. 1 (1): 9 p.

Gull T, Sultana B, Bhatti IA, Jamil A. (2015). Antibacterial potential of *Capparis spinosa* and *Capparis deciduas* extracts. *International Journal of Agriculture and Biology*. 17: 727 – 733.

Gupta A, Birhman K, Raheja I, Sharma SK, Kar HK. (2016). Quercetin: A wonder bioflavonoid with therapeutic potential in disease management. *Asian Pacific Journal of Tropical Dis*. 6: 248– 252.

Gupta KA, Ganguly P, Majumder KU, Ghosal S. (2009). Hepatoprotective and Antioxidant effects of total Extracts and Stereodial Saponins of *Solanum Xanthocarpum* and *Solanum Nigrum* in paracetamol Induced hepatotoxicity in rats. *Pharmacologyonline*. 1: 757- 768.

Gupta P, Adkins C, Lockman P, Srivastava SK. (2013). Metastasis of breast tumor cells to brain is suppressed by phenethyl isothiocyanate in a novel *in vivo* metastasis model. *PLoS One*. 8: 1– 9.

Gupta SC, Tyagi AK, Deshmukh-Taskar P, Hinojosa M, Prasad S, Aggarwal BB. (2014). Downregulation of tumor necrosis factor and other proinflammatory biomarkers by polyphenols. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 559: 91- 99.

Gural ML, Kohli PP, Saxena PH. (1955). Antipyretic activity of some indigenous drugs. *Indian Journal of Medical Research*. 6: 89-92.

Gurney S, Scott K, Kacinko S, Presley B, Logan B. (2014). Pharmacology, toxicology, and adverse effects of synthetic cannabinoid drugs. *Forensic Sciences Review*. 26: 54–78.

Gyan P, Mishra, Bhojar M, Singh SB. (2009). *Capparis spinosa*: unconventional potential food source in cold arid deserts of Ladakh. *Current science*. 96 (12) : 1563-1564.

Habtemariam S et Varghese GK. (2014). The antidiabetic therapeutic potential of dietary polyphenols. *Current Pharmaceutical Biotechnology*. 15: 391– 400.

Habtemariam S. (1997). Flavonoids as inhibitors or enhancers of the cytotoxicity of tumor necrosis factor- α in L-929 tumor cells. *Journal of Natural Product*. 60: 775– 778.

Habtemariam S. (2000). Natural inhibitors of tumour necrosis factor- α production, secretion and function. *Planta Medicin*. 66: 303– 313.

Habtemariam S. (2011). A-glucosidase inhibitory activity of kaempferol-3-O-rutinoside. *Natural Product Commun*. 6: 201– 203.

Hamalainen M, Nieminen R, Vuorela P, Heinonen M, Moilanen E. (2007). Anti-Inflammatory Effects of Flavonoids: Genistein, Kaempferol, Quercetin, and Daidzein Inhibit STAT-1 and NF- κ B Activations, Whereas Flavone, Isorhamnetin, Naringenin, and Pelargonidin Inhibit only NF- κ B Activation along with Their Inhibitory Effect on iNOS Expression and NO Production in Activated Macrophages. *Mediators of Inflammation*. 2007:45673.

Hamilton MA, Russo RC, Thurston RV. (1977). Trimed Spearman-Kärber method for estimating median lethal concentrations in toxicity bioassays. *Environ Science Technology*. 7: 714- 719.

- Hammeso WW, Emiru YK, Getahun KA, Kahaliw W.** (2019). Antidiabetic and Antihyperlipidemic Activities of the Leaf Latex Extract of *Aloe megalacantha* Baker (Aloaceae) in Streptozotocin-Induced Diabetic Model. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*. Article ID 8263786, 9 p.
- Hamuti A, Li J, Zhou F, Aipire A, Ma J, Yang J, Li J.** (2017). *Capparis spinosa* fruit ethanol extracts exert different effects on the maturation of dendritic cells. *Molecules*. 22, 97.
- Hasanuzzaman M, Ali MR, Hossain, M, Kuri S, Islam MS.** (2013). Evaluation of total phenolic content, free radical scavenging activity and phytochemical screening of different extracts of *Averrhoa bilimbi* (fruits). *International Current Pharmaceutical Journal*. 2: 92 – 96.
- Hashemnia M, Oryan A, et al.,** (2012). Blood glucose levels and pathology of organs in alloxan induced diabetic rats treated with hydro-ethanol extracts of *Allium sativum* and *Capparis spinosa*. *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 6 (21): 1559 - 1564.
- Hegnauer R.** (1988). Biochemistry, distribution and taxonomic relevance of higher plant alkaloids. *Phytochemistry*. 27: 2423- 2427.
- Heidari M, Mirshamsi M, Naghibi B, Heidari M, Vafazade J, Heidari M.** (2010). Evaluation of Hepatotoxicity and Renal Toxicity of Methanolic Extract of *Capparis Spinosa* in Rats. *Jagadguru Sri Shivarathreeshwara University*. 18: 47-55.
- Heim KE, Tagliaferro AR, Bobilya DJ.** (2002). Flavonoid antioxidants: chemistry, metabolism and structure–activity relationships. *Journal of Nutrient Biochemistry*. 10: 572- 584.
- Herbert RB.** (1989). The Biosynthesis of Secondary Metabolites. London: Springer, 200p.
- Hesham RE et Shgeru N.** (2002). Chemistry of Bioflavonoids. *Indian Journal of Pharmaceutical Education*. 36: 191- 194.
- Hu Y, Wang S, Wu X, Zhang J, Chen R, Chen M, Wang Y.** (2013). Chinese herbal medicine-derived compounds for cancer therapy: a focus on hepatocellular carcinoma. *Journal of Ethnopharmacology*. 149: 601–612.
- Huseini HF, Hasani-Rnjbar S, Nayebi N, Heshmat R, Sigaroodi FK, Ahvazi M, Alaei BA, Kianbakht S.** (2013). *Capparis spinosa* L. (Caper) fruit extract in treatment of type 2 diabetic patients: a randomized double-blind placebo-controlled clinical trial. *Comparative Therapies and Medicin*. 21: 447- 452.
- Hussain J, Sarhan H, Bassal M.** (2017). Effect of Syrian *Capparis spinosa* Leave Extract on Alloxan-Induced Diabetes in Rats. *International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research*. 7 (6): 31-43.
- Hyder MA, Hasan M, Mohieldein AH.** (2013) Comparative levels of ALT, AST, ALP and GGT in liver associated diseases. *European Journal of Experimental Biology*. 3 (2): 280- 284.
- Igbe I, Ozolua RI, Okpo SO, Obasuyi O.** (2009). Antipyretic and analgesic effects of the aqueous extract of the Fruit pulp of *Hunteria umbellata* K Schum (Apocynaceae). *Tropical Journal of Pharmaceutical Research*. 8 (4): 331- 336.
- Ighodaro OM, Adeosun AM, Akinloye OA.** (2017). Alloxan-induced diabetes, a common model for evaluating the glycemic-control potential of therapeutic compounds and plants extracts in experimental studies. *Medicina*. 53: 365– 374.
- Inocencio C, Rivera D, Alcaraz F, Tomás-Barberán FA.** (2000). Flavonoid content of commercial capers (*Capparis spinosa*, *C. sicula* and *C. orientalis*) produced in Mediterranean countries. *European Food Reserch Technology*. 212: 70–74.

Inocencio C, Rivera D, Concepción Obón M, Alcaraz F, Barreña JA. (2006). A systematic revision of *Capparis* section *Capparis* (Capparaceae). *Annals of the Missouri Botanical Garden*. 93: 122–149.

Intekhab A, Barry G. (2006). Diabetes mellitus. *Clinic Dermatology*. 24: 237 - 46.

Jaeschke H, Knight TR, Bajt ML. (2003). The role of oxidant stress and reactive nitrogen species in acetaminophen hepatotoxicity. *Toxicology Letter*. 144 (3): 279- 288.

Jalali MT, Mohammadtaghvaei N, Larky DA. (2016). Investigating the effects of *Capparis spinosa* on hepatic gluconeogenesis and lipid content in streptozotocin-induced diabetic rats. *Biomed Pharmacother*. 84: 1243 – 1248.

James LP, Mayeux PR, Hinson JA. (2003). Acetaminophen-induced hepatotoxicity. *Drug Metabolism Dispos*. 31 (12): 1499- 1506.

Jiang HE, Li X, Ferguson DK, Wang YF, Liu CJ, Li CS. (2007). The discovery of *Capparis spinosa* L. (Capparidaceae) in the Yanghai Tombs (2800 years b.p.), NW China, and its medicinal implications. *Journal of Ethnopharmacology*. 113 : 409- 420.

Jude E. (2010). Anti-inflammatory, analgesic and antipyretic activities of ethanolic root extract of *Croton zambesicus*. *Pakistanian Journal of Pharmacologic Sciences*. 23: 385 - 392.

Jungst C, Berg T, Cheng J, Green RM, Jia J, Mason AL, Lammert F. (2013) Intrahepatic cholestasis in common chronic liver diseases. *European Journal of Clinical Invest*. 43 (10): 1069- 1083.

Kabera JN, Semana E, Mussa AR, He X. (2014). Plant Secondary Metabolites: Biosynthesis, Classification, Function and Pharmacological Properties. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 2: 377-392.

Kadik B. (1986). Contribution à l'étude du Pin d'Alep (*Pinus halepensis* MILL.) en Algérie: Écologie, dendrométrie, morphologie. Office des Publications Universitaires, Alger, 580 p.

Kanchana N et Sadiq AM. (2011). Hepatoprotective effect of *Plumbago zeylanica* on paracetamol induced liver toxicity in rats. *International Journal of Pharmacy and Pharmacology Sciences*. 3(1): 15-154.

Kang L et Wang ZY. (2010). Breast cancer cell growth inhibition by phenethyl isothiocyanate is associated with down-regulation of oestrogen receptor- α 36. *Journal of Cellular and Molecular Medicin*. 14: 1485– 1493.

Karanayil RS, Barij NS, Aiyolu R. (2011). Protective Effects of *Capparis zeylanica* Linn. Leaf Extract on Gastric Lesions in Experimental Animals. *Avicenna Journal of Medicin Biotechnology*. 3: 31- 35.

Kartal N, Sokmen M, Tepe B, Daferera D, Polissiou M, Sokmen A. (2007). Investigation of the antioxidant properties of *Ferula orientalis* L. using a suitable extraction procedure. *Food Chemistry*. 100: 584– 589.

Kazemian Mansur Abad M, Haeri MR, Ebrahimi M , Heidari R. (2015). Anti-diabetic effect of *Capparis spinosa* L. root extract in diabetic rats. *Avicenna Journal of Phytomedicin*. 5 (4): 325- 332.

Khandare MM, Kondawar M, Patil S. (2012). Analgesic and antipyretic properties of *Capparis divaricate* Lamk. *Journal of Pharmacy Research*. 5 (5): 2584- 2586.

Khatib M, Pieraccini G, Innocenti M, Melani F, Mulinacci N. (2016). An insight on the alkaloid content of *Capparis spinosa* L. root by HPLC-DAD-MS, MS/MS and 1H qNMR. *Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*. 123: 53–62.

- Kim MJ, Kim SH, Lim SJ.** (2010). Comparison of the apoptosis-inducing capability of sulforaphane analogues in human colon cancer cells. *Anticancer Reserch.* 30: 3611–3620.
- Kinoshita T, leep Z, Chuman H.** (2005). Construction of a novel database for flavonoids. *The Journal of Medical Investigation.* 52: 291 – 292.
- Korkmaz A et Kolankaya D.** (2010). Protective effect of rutin on the ischemia/reperfusion induced damage in rat kidney. *Journal of Surgical Reserch.* 164: 309– 315.
- Kulisc-Bilusic T, Schmöller I, Schnabele K, Siracusa L, Ruberto G.** (2012). The anticarcinogenic potential of essential oil and aqueous infusion from caper (*Capparis spinosa* L.). *Food Chemistry.* 132: 261– 267.
- Kumar dev S, Shukla A, Choudhury PK, singh JK.** (2015). Analgesic and anti-nociceptive activity of hydroethanolic extract of *Capparis deciduas* Linn. *Asian Journal of Pharmacy and Pharmacology.* 1 (1): 40- 44.
- Kumar V, Abbas AK, Fausto N.** (2005). Robbins and Cotran. Patologia – Bases patológicas das doenças. 7a ed., Rio de Janeiro: Elsevier, p. 49-79.
- Kumar V, Singh PN, Bhattacharya SK.** (2001). Anti-inflammatory and analgesic activity of Indian *Hypericum perforatum* L. *Indian Journal of Experimental Biology.* 39: 339- 343.
- Kusmenoglu S, Tokern G, Başer KHC, Koca U.** (1997): Composition of the fruit oils of *Capparis species.* *Acta Pharmaceutica Turcica.* 2: 55-57
- Lamarti A, Badoc A, Deffieux G, Carde JP.** (1994). Biogénèse des mono-terpènes II - La chaîne isoprénique. *Bulletin de la Société de Pharmacie de Bordeaux.* 133: 79- 99.
- Lawal B, Shittu OK, Oibiokpa IF, Mohammed H, Umar SI, Haruna GM.** (2016). Antimicrobial evaluation, acute and sub-acute toxicity studies of *Allium sativum.* *Journal of Acute Dis.* 5(4):296–301.
- Le Bars D, Gozariu M, Cadden S.** (2001). Animal models of nociception. *Pharmacology Reviews.* 53: 628–651.
- Lemhadri A, Eddouks M, Sulpice T, Burcelin R.** (2007). Anti-hyperglycaemic and anti-obesity effects of *Capparis spinosa* and *Chamaemel umnobile* aqueous extracts in HFD mice. *American Journal of Pharmacology and Toxicology.* 2 (3): 106 – 110.
- Li Y, Feng Y, Yang S, Xu L.** (2007). Research on chemical constituents of *Capparis spinosa* L. *Zhong Cao Yao.* 38: 510– 512.
- Li Y, Yao J, Han C, Yang J, Chaudhry M, Wang S, Liu H, Yin Y.** (2016). Quercetin, Inflammation and Immunity. *Nutrients.* 8 (3): 167.
- Liu H., Mou Y., Zhao J., Wang J., Zhou L., Wang W.D., Han J., Yu Z., Yang F.** (2010). Flavonoids from *Halostachys caspica* and Their Antimicrobial and Antioxidant Activities. *Molecules,* 15 (10): 7933- 7945.
- Liu YQ, Wang CH and Wang ZT.** (2008). Advances on investigation of chemical constituents, pharmacological activities and clinical applications of *Capparis spinosa.* *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi.* 33: 2453-2458.
- Loomis WD et Croteau R.** (1980). Biochemistry of terpenoids. Stumpf PK (ed.), Lipids, structures and functions. *The Biochemistry of Plants, Academic Press, New York.* 4: 363-418.
- Mahboubi M et Mahboubi A.** (2014). Antimicrobial activity of *Capparis spinosa* as its usages in traditional medicine. *Herba Pol.* 60: 39 – 48.

Mahmoud SS et Croteau RB. (2002). Strategies for transgenic manipulation of monoterpene biosynthesis in plants. *Trends in Plant Science*. 7: 366- 373.

Manikandaselvi S et BrindhaP. (2014). Chemical standardization studies on *Capparis spinosa* L. *International Journal of Pharmacy and Pharmacologic Sciences*. 6 (1): 47- 54.

Mansour RB, Jilani IBH, Bouaziz M, Gargouri B, Elloumi N, Attia H, Ghrabi-Gammar Z, Lassoued S. (2016). Phenolic contents and antioxidant activity of ethanolic extract of *Capparis spinosa*. *Cytotechnology*. 68: 135– 142.

Maresca M, Micheli L, Di Cesare Mannelli L, Tenci B, Innocenti M, Khatib M, Mulinacci N, Ghelardini C. (2016). Acute effect of *Capparis spinosa* root extracts on rat articular pain. *Journal of Ethnopharmacology*. 193: 456– 465.

Martey ON, Armah GE, Sittie AA, Okine LK. (2013). A chronic toxicity study of the ground root bark of *Capparis erythrocarpus* (Cappareceae) in male Sprague-Dawley rats. *Pakishtanian Journal of Biological Sciences*. 16: 1706- 1713.

Masadeh MM, Alkofahi AS, Alzoubi KH, Tumah HN, Bani-Hani K. (2014). Anti-Helicobacter pylori activity of some jordanian medicinal plants. *Pharmacology and Biology*. 52: 566 – 569.

Mascaraque C, Aranda C, Ocon B, Monte MJ, Suarez MD, Zarzuelo A, Marín JJ, Martínez-Augustin O, de Medina FS. (2014). Rutin has intestinal anti-inflammatory effects in the CD4+ CD62L+ T cell transfer model of colitis. *Pharmacological Reserch*. 90: 48- 57.

Matsui TA, Murata H, Sakabe T, Sowa Y, Horie N, Nakanishi R, Sakai T, Kubo T. (2007). Sulforaphane induces cell cycle arrest and apoptosis in murine osteosarcoma cells *in vitro* and inhibits tumor growth *in vivo*. *Oncol Rep*. 18: 1263– 1268.

Matsuyama T, Shoji K, Takase H, Kamimaki I, Tanaka Y, Otsuka A, Watanabe H, Hase T, Tokimitsu I. (2007). Effects of phytosterols in diacylglycerol as part of diet therapy on hyperlipidemia in children. *Asian Pacific Journal of Clinical Nutrents*. 16: 40-48.

Matthous B et Ozcan M. (2005). Glucosinolates and fatty acid, sterol, and tocopherol composition of seeds oils from *Capparis spinosa* Var. *spinosa* and *Capparis ovata* Desf. Var. *canescens* (Coss.) Heywood. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*. 53: 7136-7141.

Mazarei F, Jooyandeh H, Noshad M, Hojjati M. (2017). Polysaccharide of caper (*Capparis spinosa* L.) Leaf: Extraction optimization, antioxidant potential and antimicrobial activity. *International Journal of Biological Macromoleculs*. 95:224-231.

Meddour A, Yahia M, Benkiki N, Ayachi A. (2013). Etude de l'activité antioxydante et antibactérienne des extraits d'un ensemble des parties de la fleur du *Capparis spinosa*. *Lebanese Scientific Journal*. 14 : 49-60.

Megaloudi F. (2005). Wild and cultivated vegetables, herbs and spices in Greek antiquity (900 B.C. to 400 B.C.). *Environemental Archaeology*. 10: 73-82.

Miladi S. et Damak M., (2008). *In vitro* antioxidant activities of *Aloe vera* leaf skin extracts. *Journal de la Société Chimique de Tunisie*. 10: 101-109.

Milde J, Elstner EF, Grassmann J. (2004). Synergistic inhibition of low-density lipoprotein oxidation by rutin, gamma-terpinene, and ascorbic acid. *Phytomedicine*. 11: 105– 113.

Mishra MR, Mishra A, Pradhan DK, Pradhan AR, Panda AK, Behera RK, Shivesh J. (2010). Anti-inflammatory and analgesic activity of *Capparis zeylanica* Linn. *Natural products an indian journal*. 6 (3): 114- 117.

Mishra PR, Panda PK, Chowdary KA, Panigrahi S. (2012). Antidiabetic and antihyperglycemic activity of *Capparis spinosa* extract. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 14(1): 38-43.

Mishra SN, Tomar PC, Lakra N. (2007). Medicinal and food value of *Capparis* – a harsh terrain plant. *Indian Journal of Traditional Knowledge*. 6: 230- 238.

Mitchell JR, Jollow DJ, Potter WZ, Gillette JR, Brodie BB. (1973). Acetaminophen-induced hepatic necrosis. IV. Protective role of glutathione. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapy*. 187: 211- 217.

Mohammad M S, Kashani H H, et al., (2012). *Capparis spinosa* L. propagation and medicinal uses. *Life Sciences Journal*. 9: 684 - 686.

Mollazadeh H, Taher BM, Soukhtanloo S, Amir RA, Mahdi MV. (2017) Effects of pomegranate seed oil on oxidant/antioxidant balance in heart and kidney homogenates and mitochondria of diabetic rats and high glucose-treated H9c2 cell line. *Avicenna Journal of Phytomedicin*. 7 (4): 317- 333.

Mollica A, Zengin G, Locatelli M, Stefanucci A, Mocan A, Macedonio G, Carradori S, Onaolapo O, Onaolapo A, Adegoke J, et al., (2017). Anti-diabetic and anti-hyperlipidemic properties of *Capparis spinosa* L.: *In vivo* and *in vitro* evaluation of its nutraceutical potential. *Journal of Functional Foods*. 35: 32 – 42.

Moon JI, Lee SM, Do HJ, Cho Y, Chung JH, Shin MJ. (2012). Quercetin Up-regulates LDL Receptor Expression in HepG2 Cells. *Phytotherapy Reserch*. 26: 1688–1694.

Moure A, Franco D, Sineiro J, Dominguez H, Nunez MJ, Lema JM. (2000). Evaluation of extracts from *Gevuina avellana* hulls as antioxidants. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*. 48 (9): 3890– 3897.

Moutia M, Azhary K, Elouaddari A, Jahid A, Jamal Eddine J, Seghrouchni F, Habti N, Badou A. (2016). *Capparis spinosa* L. promotes anti-inflammatory response *in vitro* through the control of cytokine gene expression in human peripheral blood mononuclear cells. *BMC Immunology*. 17, 26.

Musallam I, Duwayri M, Shibli RA. (2011). Micropropagation of caper (*Capparis spinosa* L.) from wild plants. *Function Plant Sciences and Biotechnology*. 5: 17-21.

Nabavi SF, Maggi F, Daglia M, Habtemariam S, Rastrelli L, Nabavi SM. (2016). Pharmacological effects of *Capparis spinosa* L. *Phytotherapy Reserch*. 30 (11): 1733-1744.

Naik SR et Panda VS. (2008). Hepatoprotective effect of *Ginkgoselect phytosome* in rifampicin induced liver injury in rats: evidence of antioxidant activity. *Fitoterapia*. 79: 439- 445.

Necas J et Bartosikova L. (2013). Carrageenan: a review. *Veterinarni Medicina*. 58 (4): 187– 205.

Nijveldt RJ, Van Nood E, Van Hoorn DE, Boelens PG, Van Norren K, Van Leeuwen PA. (2001). Flavonoids: A review of probable mechanisms of action and potential applications. *American Journal of Clinical Nutrients*. 74: 418– 425.

OECD 420. (2001). Guideline for testing of chemicals: Acute oral toxicité – Fixed dose procedure.

Okwu DE. (2001). Evaluation of the chemical composition of indigenous species and flavoring agents. *Global Journal of Pure and Applied Science*. 7 (3): 455- 459.

Omonije OO, Saidu AN, Muhammad HL. (2019). Anti-diabetic activities of *Chromolaena odorata* methanol root extract and its attenuation effect on diabetic induced hepatorenal impairments in rats. *Clinical Phytoscience* volume. 5:23; 10 p.

Ould El Hadj MD, Hadj-Mahammed M, Zabeirou H. (2003). Place des plantes spontanées dans la médecine traditionnelle de la région de Ouargla (Sahara septentrional est). *Courrier du savoir*. 03: 47 – 51.

Oyedemi SO, Bradley G, Afolayan AJ. (2013). Toxicological effects of the aqueous stem bark of *Strychnos henningsii* Gilg in Wistar rats. *Journal of natural pharmaceuticals*. 1 (1): 33 – 39.

Padhan AR, Agrahari AK, Meher A. (2010). A Study On Antipyretic Activity Of *Capparis zeylanica* Linn. Plant Methanolic Extract. *International Journal of Pharma Sciences and Research (IJPSR)* 1 (3): 169- 171.

Pal RK et Manoj J. (2011). Hepatoprotective activity of alcoholic and aqueous extracts of fruits of *Luffa cylindrica* Linn in rats. *Annals of Biological Research*. 2: 132-141.

Panico AM, CardileV, Garufi F, Puglia C, Bonina F, Ronsisvalle G. (2005). Protective effect of *Capparis spinosa* on chondrocytes. *Life Sciences*. 77: 2479-2488.

Paris M, Bouket A, Paris R. (1969). Sur les flavonoïdes du *Fagara laurentii* de Wild. Isolement d'un flavonoïde identifié à l'hespéridoside. *Plantes médicinales et phytothérapie*. III (2): 123 – 131.

Parmar SR, Vashrambhai PH, Kalia K. (2010). Hepatoprotective activity of some plants extract against paracetamol induced hepatotoxicity in rats. *Journal of Herbal Medicine and Toxicology*. 4 (2): 101- 106.

Pathak R, Hussain T, Bajpai S, Singh M, Firdous H, Ahmad I. (2016). Pre-clinical antipyretic herbs: A potential source for modern medicine. *Journal of Chemistry and Pharmacological Reserch*. 8 (4): 815- 821.

Pavana P, Sethupathy S, Manoharan S. (2007). Antihyperglycemic and antilipid-peroxidative effects of *Tephrosia Purpurea* seed extract in Streptozotocin induced diabetic rats, *Indian Journal of Clinical Biochemistry*. 22: 73-77.

Possenti M, Baima S, Raffo A, Durazzo A, Giusti A, Natella F. (2016). Glucosinolates in Food. *Phytochemistry*. 1- 46.

Quezel P et Santa S. (1962). Nouvelle flore de l'Algérie et régions désertiques méridionales. Tome 1. Centre national de la recherche, Paris, 570 p.

Rahmani R, Mahmoodi M, Karimi M, Hoseini F, Heydari R, Salehi M, Yousefi A. (2013). Effect of hydroalcoholic extract of *Capparis spinosa* fruit on blood sugar and lipid profile of diabetic and normal rats. *Zahedan Journal of Reserch Medicin Sciences*. 15 (11): 34- 38.

Raj PP. (1996). Pain Medicine: A Comprehensive Review. Mosby-Year Book, Missouri .

Rajani GP, Gupta D, Sowjanya K, Sahithi B. (2011). Screening of antipyretic activity of aerial parts of *Nelumbo nucifera* gaertn in yeast induced pyrexia. *Pharmacologyonline*. 1: 1120- 1124.

Rajesh P, Latha S, Selvamani P, Rajesh Kannan V. (2010). Phytochemical screening and toxicity studies on the leaves of *Capparis sepiaria* Linn. (Capparidaceae). Joint Battle Command – Platform. 001: 41- 46.

Rajesh P, Selvamani P, Latha S, Saraswathy A, Rajesh Kannan V. (2009). A review on chemical and medicobiological applications of capparidaceae family. *Phcog Review*. 3(6):378-87.

Rajhi I, Ben Dhia MT, Abderrabba M, Ouzari-Hadda I, Ayadi S. (2019). Phytochemical screening, in vitro antioxidant and antibacterial activities of methanolic extracts of *Capparis spionsa* L. different parts from Tunisia. *Journal of Material and Environment Sciences*. 10 (3): 234 – 243.

- Ramezani Z, Aghel N, Keyghobadi H.** (2008) Rutin from different parts of *Capparis spinosa* growing wild in Khuzestan/Iran. *Pakistan Journal of Biological Sciences*. 11(5):768-72.
- Rang HP, Dale MM, Ritter JM.** (2001). Pharmacology. London: Harcourt Publisher Limited. p232.
- Rao MR, Rao YM, Rao AV, Prabhakar MC, Rao CS, Muralidhar N, Reddy BM.** (1998). Antinociceptive and anti-inflammatory activity of a flavonoid isolated from *Caralluma attenuate*. *Journal of Ethnopharmacology*. 62- 63.
- Reanmongkol W, Matsumoto K, Watanabe H, Subhadhirasakul S, Sakai S.** (1994). Antinociceptive and antipyretic effects of alkaloids extracted from the stem bark of *Hunteria zeylanica*. *Biological and Pharmaceutical Bulletin Journal*. 17 (10): 1345- 1350.
- Revathi P, Vani B, Sarathchandiran I, Kadalmani B, Prakash Shyam K, Palnivel K.** (2010). Reproductive toxicity of *Capparis aphylla* (Roth.) in male albino rats. *International Journal of Pharmacological and Biomedical Reserch*. 1 (3): 102- 112.
- Rivera D, Inocencio C, Obón C, Alcaraz F.** (2003). Review of food and medicinal uses of *Capparis* L. Subgenus *Capparis* (capparidaceae). *Economic Bot*. 57: 515–534.
- Rodrigo M, Lazaro MJ, Alvarruiz A, Giner V.** (2006). Composition of Capers (*Capparis spinosa*): Influence of Cultivar, Size and Harvest Date. *Journal of Food Science*. 57 (5): 1152- 1154.
- Romeo V, Ziino M, Giuffrida D, Conduro C, Verzera A.** (2007). Flavour profile of capers (*Capparis spinosa* L) from the Eolian Archipelago by HS-SPME/GC-MS. *Food chemistry*. 101: 1272-1278.
- Rozier.** (1782). Cours complet d'agriculture. Tome premier. Hôtel Serpente. Paris. 252-287.
- Rufino MM, Alves RE, Brito ES, Jiménez JP, Calixto FS, Filho JM.** (2010). Bioactive compounds and antioxidant capacities of 18 non-traditional tropical fruits from Brazil. *Food Chemistry*. 10: 996–1002.
- Ruiz MA et Sotelo A.** (2001). Chemical composition, nutritive value, and toxicology evaluation of Mexican wild lupins. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*. 49: 5336- 5339.
- Ryan M et Levy MM.** (2003). Clinical review: Fever in intensive care unit patients. *Critical Care*. 7: 221- 225.
- Saadaoui E, Guetat A, Tlili N, El Gazzah M, Khaldi A.** (2011). Subspecific variability of Tunisian wild populations of *Capparis spinosa* L. *Journal of Medicinal Plants Reserch*. 5: 4339– 4348.
- Samarghandian S, Hadjzadeh M, Amin Nya F, Davoodi S.** (2012). Antihyperglycemic and antihyperlipidemic effects of guar gum on streptozotocin-induced diabetes in male rats. *Pharmacogn Mag*. 8: 65–72.
- Sanogo R, Diallo D, Diarra S, Ekoumou C, Bougoudogo F.** (2006). Activité antibactérienne et antalgique de deux recette traditionnelles utilisées dans le traitement des infections urinaires et la cystite au Mali. *Mali Médical*. 19 (1): 18- 24.
- Santos FA et Rao VS.** (1998). A study of the anti-pyretic effect of quinine, an alkaloid effective against cerebral malaria, on fever induced by bacterial endotoxin and yeast in rats. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*. 50: 225- 229.
- Savides MC et Oehme FW.** (1983). Acetaminophen and its toxicity. *Journal of Applied Toxicology*. 3: 95- 111.
- Schraudolf H.** (1989). Indole glucosinolates of *Capparis spinosa*. *Phytochemistry*. 28: 259– 260.

- Sekher A, Pannala-Chan TS, O'Brien PJ, Rice-Evans CA.** (2001). Flavonoid B-ring chemistry and antioxidant activity: fast reaction kinetics. *Biochemistry and Biophysical Research Commun.* 282: 1161-1168.
- Sen S, Chakraborty R, Sridhar C, Reddy Y, De B.** (2010). Free radicals, antioxidants, diseases and phytomedicines: current status and future prospect. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research.* 3: 91–100.
- Sharaf M, El-Ansari MA, Saleh NA.** (2000). Quercetin triglycoside from *Capparis spinosa*. *Fitotetrapia.* 71: 46-49.
- Sharma VK, Kumar S, Patel HJ, Hugar S.** (2010). Hypoglycemic activity of *Ficus glomerata* in alloxan induced diabetic rats. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research.* 1 (2): 18-22.
- Sharp Patrik E et La Regina Marie C.** (1998). The laboratory rat. Library of Congress Card Number 98-29112, USA.
- Sharrif moghaddasi M, Hamed HK, Zohre A.** (2012). *Capparis spinosa* L. Propagation and Medicinal uses. *Life Science Journal.* 9 (4): 684- 686.
- Sher H. et Alyemni MN.** (2010). Ethnobotanical and pharmaceutical evaluation of *Capparis spinosa* L, validity of local folk and Unanisisystem of medicine. *Journal of Medicinal Plants Research.* 4 (17): 1751- 1756.
- Sherlock S et Dooley J.** (1993). Drugs and liver. In: Diseases of Liver and Biliary System. 9th Edition. Oxford: Blackwell Scientific Publication. 322-356.
- Sherwood ER et Toliver-Kinsky T.** (2004). Mechanisms of the inflammatory response. *Best Practice and Research: Clinic Anaesthesiol.* 18: 385- 405.
- Shittu OK, Lawal B, Abubakar NA, Berinyuy BE, Busari MB, Ibrahim AO.** (2015). Toxicological implications of methanol extract from Nigerian bee propolis on some selected rat tissues. *Journal of Pharmacy and Biomedical Sciences.* 5 (7): 524 – 531.
- Shittu OK, Lawal B, Adeniyi AK, Kilani LT, Saka RB.** (2017). Effect of methanol extract of *Musca domestica* larva on some enzymes and Haematological parameters in Trypanosoma brucei brucei - infected rats. *Nig Journal of Basic and Applied Sciences.* 25 (2): 66 – 74.
- Shreedhara CS, Vaidya VP, Vagdevi HM, Latha KP, Muralikrishna KS, Krupanidhi AM.** (2009). Screening of *Bauhinia purpurea* Linn. for analgesic and anti-inflammatory activities. *Indian Journal of Pharmacology.* 41: 75- 79.
- Siegmund E, Cadmus R, Lu G.** (1957). A method for evaluating both non-narcotic and narcotic analgesics. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine.* 95: 729-731.
- Singh S, Majumdar DK, Rehan HMS.** (1996). Evaluation of anti-inflammatory potential of fixed oil of *Ocimum sanctum* (Holybasil) and its possible mechanism of action. *Journal of Ethnopharmacology.* 54 (1): 19– 26.
- Sini KR, Sinha BN, Rajasekaran A.** (2010). Acute toxicity studies of aqueous leaf extract of *Capparis grandiflora*. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research.* 2: 112- 117.
- Siracusa L, Kulisic-Bilusic T, Politeo O, Krause I, Dejanovic B, Ruberto G.** (2011). Phenolic composition and antioxidant activity of aqueous infusions from *Capparis spinosa* L. and *Crithmum maritimum* L. before and after submission to a two-step in vitro digestion model. *Journal of Agriculture and Food Chemistry.* 59: 12453– 12459.

- Smith TK, Lund EK, Parker ML, Clarke RG, Johnson IT.** (2004). Allyl-isothiocyanate causes mitotic block, loss of cell adhesion and disrupted cytoskeletal structure in HT29 cells. *Carcinogenesis*. 25: 1409– 1415.
- Smith TK.** (2003). Effects of *Brassica vegetable* juice on the induction of apoptosis and aberrant crypt foci in rat colonic mucosal crypts in vivo. *Carcinogenesis*. 24: 491– 495.
- Sozzi OG et Vicente AR.** (2006). Capers and caper berries. In Handbook of Herbs and Spices. ed K. V. Peter (Boca Raton, FL: Woodhead Publishing Limited; CRC Press), 230– 256.
- Sparg S, Light M, Van staden J.** (2004). Biological activities and distribution of plant saponins. *Journal of Ethnopharmacology*. 94: 219- 243.
- Srivastaven SK.** (2016). Pharmacology for MBBS. 1st ed. Sirmour Avichal Publication Company. pp. 860–886.
- Summons RE, Bradley AS, Jahnke LL, Waldbauer JR.** (2006). Steroids, triterpenoids and molecular oxygen. Philosophical Transactions of the Royal Society B. Biological. *Sciences*. 361: 951-968.
- Szkudelski T.** (2001). The mechanism of alloxan and streptozotocin action in B cells of the rat pancreas. *Physiologic Reserch*. 50: 537-546.
- Taghavi M M, Nazari M, et al.,** (2014). Outcome of *Capparis spinosa* fruit extracts treatment on liver, kidney, pancreas and stomach tissues in normal and diabetic rats. *Medicin and Chemistry*. 4 (10): 717 - 721.
- Tagnaout I, Zerkani H, Mahjoubi M, Bourakhouadar M, Alistiqsa F, Bouzoubaa A, Zair T.** (2016). Phytochemical study, antibacterial and antioxidant activities of extracts of *Capparis spinosa* L. *International Journal of Pharmacognosy and Phytochemical Research*. 8 (12): 1993- 2006.
- Taiz L et Zeiger E.** (2005). Plant physiology. Third Edition. Sinauer Association Inc., California, USA. 690p.
- Tattini M, Galardi C, Pinelli P, Massai R, Remorini D, Agati G.** (2004). Differential accumulation of flavonoids and hydroxycinnamates in leaves of *Ligustrum vulgare* under excess light and drought stress. *New Phytol*. 163: 547- 561.
- Tesoriere L, Butera D, Gentile C, Livrea MA.** (2007). Bioactive components of caper (*Capparis spinosa* L.) from Sicily and antioxidant effects in a red meat simulated gastric digestion. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*. 55 (21): 8465-8471.
- Tiwari P, Kumar B, Kaur M, Kaur G, Kaur H.** (2011). "Phytochemical screening and Extraction: A Review. *Institut Paul Scherrer*. 1: 98-106.
- Tlili N, ElfallehW, Saadaoui E, Khaldi A, Triki S, Nasri N.** (2011). The caper (*Capparis* L.): ethnopharmacology, phytochemical and pharmacological properties. *Fitoterapia* 82: 93–101.
- Tlili N, Khaldi A, Triki S, Munné-Bosch S.** (2010a). Phenolic compounds and vitamin antioxidants of caper (*Capparis spinosa*). *Plant Foods and Human Nutrient*. 65: 260– 265.
- Tlili N, Munné-Bosch S, Nasri N, Saadaoui E, Khaldi A, Triki S.** (2009a). Fatty acids, tocopherols and carotenoids from seeds of Tunisian caper "*Capparis spinosa*". *Journal of Food Lipids*. 16: 452 – 464.
- Tlili N, Nasri N, Saadaoui E, Khaldi A, Triki S.** (2010b). Sterol composition of caper (*Capparis spinosa*) seeds. *African Journal of Biotechnology*. 9: 3328 – 3333.

Tlili N., Nasri N., Saadaori E., Khalidi A. et Triki S. (2009b). Carotenoid and tocopherol composition of leaves, buds, and flowers of *Capparis spinosa* grown wild in Tunisia. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*. 57 (12): 5381- 5385.

Trewartha Jonathon et Samantha. (2005). Producing Capers in Australia. A report for the Rural Industries Research and Development Corporation RIRDC Publication No 05/132. RIRDC Project No: CAU-1A

Tripathi KD. (2017). Essentials of medical pharmacology. Jaypee Brothers Medical Publishers (P) Ltd. 7th ed. New Delhi. pp. 258–281.

Trombetta D, Occhiuto F, Perri D, Puglia C, Santagati NA, De Pasquale A, Saija A, Bonina F. (2005). Antiallergic and antihistaminic effect of two extracts of *Capparis spinosa* L. flowering buds. *Phytotherapy Reserch*. 19: 29-33.

Turlings TCJ, Loughrin JH, McCall PJ, Roese USR, Lewis WJ, Tumlinson JH. (1995). How caterpillars damaged plants protect themselves by attracting parasitic wasps. *Proceeding of the National Academy of Sciences of the USA*, 92: 4169- 4174.

Vermeulen NPE, Bessems JGM, Vandestreat R. (1992). Molecular aspects of paracetamol-induced hepatotoxicity and its mechanism-based prevention: *Drug Metabolism Review*. 24: 367- 407.

Viala A et Botta A. (2005). Toxicologie. 2^{ème} édition. Edition Médicales Internationales : Tec & Doc, Lavoisier Paris. 1094p.

Vijayaraj R, Karthik M, Senthil J, Kiruba K. (2016). Anti-inflammatory activity of some medicinal plants: a review. *International Journal of Pharmacology & Toxicology*. 6 (1): 44- 49.

Vinegar R, Schreiber W, Hugo R. (1969). Biphasic development of carrageenin edema in rats. *Journal of Pharmacology and Experimental Therapeutics*. 166(1): 96–103.

Vishal V, Ganesh SN, Mukesh G, Ranjan B. (2014). A review on some plants having anti-inflammatory activity. *The Journal of Phytopharmacology*. 3(3): 214- 221.

Wang N, Wang W, Huo P, Liu CQ, Jin JC, Shen LQ. (2014) Mitochondria-mediated apoptosis in human lung cancer A549 Cells by 4-Methylsulfinyl-3-butenyl isothiocyanate from radish seeds. *Asian Pacific Journal of Cancer Prevention*. 15: 2133– 2139.

Willis JC. (1988). A dictionary of the flowering plants and ferns. Cambridge: Cambridge University Press.

Winter CA, Risley EA, Uss GW. (1962). Carrageenan-induced edema in hind paw of the rats as an assay for anti-inflammatory drugs. *Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 111: 544- 547.

Yamamoto Y, Oue E. (2006). Antihypertensive effect of quercetin in rats fed with a high-fat high-sucrose diet. *Biosci Biotechnol Biochem*. 70: 933– 939.

Yang T, Liu YQ, Wang CH, Wang ZT. (2008) Advances on investigation of chemical constituents, pharmacological activities and clinical applications of *Capparis spinosa*. *Zhongguo Zhong Yao Za Zhi*. 33 (21): 2453- 2458.

Yang T, Wang CH, Chou GX, Wu T, Cheng XM, Wang ZT. (2010). New alkaloids from *Capparis spinosa*: structure and X-ray crystallographic analysis. *Food Chemistry*. 123: 705– 710.

Yanishlieva NV et Marinova EM. (1995). Effects of antioxidants on the stability of triacylglycerols and methyl esters of fatty acids of sunflower oil. *Food Chemistry*. 54:337-382.

- Yao LH, Jiang YM, Shi J, Tom'as-Barber'an FA, Datta N, Singanusong R, Shen S.** (2004). Flavonoids in food and their health benefits. *Plant Foods and for Human Nutrition*. 59 (3): 113– 22.
- Yoon JH et Baek SJ.** (2005). Molecular Targets of dietary polyphenols with anti-inflammatory properties. *Yonsei Medical Journal*. 46 (5): 585- 596.
- Yosr Z, TaroubB, Mohamed B.** (2010). Essential oils composition in two *Rosmarinus officinalis* L. varieties and incidence for antimicrobial and antioxidant activities. *Food and Chemical Toxicology*. 48:3144–3152.
- Yu Y, Gao H, Tang Z, Song X, Wu L.** (2006). Several phenolic acids from the fruit of *Capparis spinosa*. *Asian Journal of Traditional Medicines*. 1: 3-4.
- Yuan X, Hu X, Liu Y, Sun H, Zhang Z, Cheng D.** (2014). *In vitro* and *in vivo* Anti-diabetic activity of extracts from *Actinidia kolomikta*. *International Journal of Biology*. 6 (3): 10 pages.
- Yusuf AA, Lawal B, Yusuf MA, Omonije YO, Adejoke AA, Raji FH, Wenawo DL.** (2018). Free radical scavenging, antimicrobial activities and effect of sub-acute exposure to Nigerian *Xylopi aethiopica* seed extract on liver and kidney functional indices of albino rat. *Iran Journal of Toxicology*. 12 (3): 51-58.
- Zhang H et Feei Ma Z.** (2018). Phytochemical and pharmacological properties of *Capparis spinosa* as a medicinal plant. *Nutrients*. 10: 116-130.
- Zhang S, Hu DB, He JB, Guan KY, Zhu HJ.** (2014). A novel tetrahydroquinoline acid and a new racemic benzofuranone from *Capparis spinosa* L., a case study of absolute configuration determination using quantum methods. *Tetrahedron*. 70: 869–873.
- Zhou H, Jian R, Kang J, Huang X, Li Y, Zhuang C, Yang F, Zhang L, Fan X, Wu T, Wu X.** (2010). Anti-inflammatory Effects of Caper (*Capparis spinosa* L.) Fruit aqueous extract and the isolation of main phytochemicals. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*. 58 (24): 12717– 12721.
- Zhou HF, Xie C, Jian R, Li Y, Zhuang CL, Yang F, Zhang LL, Lai L, Wu T, Wu X.** (2011). Biflavonoids from Caper (*Capparis spinosa* L.) fruits and their effects in inhibiting NF-kappa B activation. *Journal of Agriculture and Food Chemistry*. 59: 3060– 3065.

Publication

Résumé :

L'objet de ce travail de recherche consiste à évaluer la toxicité ainsi que quelques activités biologiques (analgésique, anti-inflammatoire, antipyrétique, hépato-protective et antidiabétique) des extraits méthanoliques bruts obtenus par fractionnement, des fruits et des écorces de racines de *Capparis spinosa* (E_fMeOH et E_rMeOH) sur des rats Wistar. Le screening phytochimique a révélé la richesse de ces extraits en glycosides, terpènes, flavonoïdes et alcaloïdes et l'absence des tanins. L'analyse quantitative, basée sur le dosage spectral photométrique, a confirmé cette richesse où les teneurs d'E_fMeOH et d'E_rMeOH en flavonoïdes ont été de $08,320 \pm 0,001$ et de $11,584 \pm 0,001$ $\mu\text{g EQ/mg}$ d'extrait et celles des polyphénols totaux ont été de $11,743 \pm 0,002$ et de $16,985 \pm 0,078$ $\mu\text{g EAG/mg}$ d'extrait. L'effet antioxydant a été évalué par la méthode de blanchissement de β -carotène. Les deux extraits ont montré une activité anti-péroxydation lipidique importante, la plus élevée a été fournie par E_fMeOH (81,967%). L'administration orale d'E_fMeOH et E_rMeOH à des doses croissantes jusqu'à 5000 mg/Kg pc n'a montré aucune mortalité donc la DL₅₀ est supérieure à 5000 mg/Kg pc. Le suivi des rats traités par les doses de 100 et de 200 mg/kg pc pendant quatre semaines pour tester la toxicité subaigüe, n'a révélé aucun signe de toxicité. L'étude de l'effet analgésique par le test de torsion a montré que les extraits E_fMeOH et E_rMeOH ont réduit, d'une façon dose dépendante, le nombre de contractions abdominales induites par l'acide acétique. L'inhibition produite par la dose de 200 mg/kg d'E_rMeOH était la plus puissante (88,51%). Trois tests ont été utilisés pour évaluer l'activité anti-inflammatoire, basée sur la capacité des extraits à diminuer l'œdème dans un intervalle du temps donné: les extraits d'E_fMeOH et d'E_rMeOH ont réduit d'une manière significative la formation de l'œdème de la patte, et l'E_rMeOH à 200 mg/kg pc a l'activité la plus puissante. Concernant l'activité antipyrétique, le traitement des rats avec ces extraits a diminué, d'une manière dose dépendante, la température rectale induite par la levure dès la première heure après le traitement et au bout de la 4^{ème} heure, la température rectale retourne à l'état initial. Quand à l'activité hépato-protective, les résultats biochimiques et histologiques ont prouvé que l'E_fMeOH et l'E_rMeOH possèdent un potentiel de protection du tissu hépatique contre la toxicité induite par le paracétamol, l'extrait E_rMeOH à la dose de 200 mg/kg pc a l'effet protecteur le plus puissant sur la toxicité hépatique. L'évaluation de l'activité antidiabétique contre le diabète induit par l'alloxane a montré que les deux extraits aux doses testées, ont prouvé une activité anti-hyper-glycémique hautement significative. Le traitement des rats avec l'E_rMeOH à la dose de 200 mg/kg a réduit le taux du glucose sans causer l'hypoglycémie, son effet anti-hyper-glycémique a été proche de celui de glibenclamide. En ce qui concerne le test de tolérance au glucose, les extraits ont amélioré la glycémie post-prandiale.

Mots clés : *Capparis spinosa*, toxicité aigue, toxicité subaigüe, effet antioxydant, activités biologiques.