



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية
République Algérienne Démocratique Et Populaire
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي
Ministère De L'enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique



Université Constantine 1 Frères Mentouri
Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie

جامعة قسنطينة 1 الإخوة منتوري
كلية علوم الطبيعة والحياة

Département : Biologie Animale

قسم : بيولوجيا الحيوان

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

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Toxicologie

N° d'ordre :

N° de série :

Intitulé :

**Etude des propriétés antioxydantes, antihyperglycémiques, analgésique
et anti-inflammatoires des extraits de *Capparis spinosa L.***

Présenté par: GHENNAM Nada
GHORAB Roumaissa

Le: 12/06/2024

Jury d'évaluation:

Président: Pr/LALAOUI Korrichi (PROF- U Constantine 1 Frères Mentouri).

Encadrant: Dr KANDOULI Chouaib (MCA - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Examineur(s): Dr HAMADOU Imene (MCB - U Constantine 1 Frères Mentouri).

Année universitaire
2023 – 2024

Remerciement

*Nos profonds remerciements s'adressent en premier lieu **Monsieur Kandouli Chouaib**, pour avoir encadré et dirigé ce travail avec une grande rigueur scientifique et pour le bon déroulement de ce travail, son aide, sa rigueur, ses précieux conseils, sa confiance, sa patience, sa disponibilité.*

*Nous exprimons tout le respect, l'appréciation, les remerciements, la gratitude aussi à **Monsieur BAHRI LAID** pour Ses conseils tout au long de la préparation de notre mémoire sont grandement appréciés.*

*Nos remerciements **LALAOUI Korrichi** professeur à l'université de Constantine à qui revient l'honneur de présider ce jury.*

*À **Dr HAMADOU Imene** qui est bien voulu examiner ce travail.*

اهداء

الحمد لله على لذة الانجاز والحمد لله عند البدء وعند الختام.....
إليكما أهدي هذا الجهد، وهذا البحث، فقد كنتما على الدوام ملهميَّ.
أشركما الشكر الجزيل على ما قدّمتم لي طوال دراستي ،
أبي حسان وامي صورية.

أهدي ثمرة جهدي المتمثلة في هذا البحث المتواضع، عسى أن أكون مصدر فخر
لكما

الى اخواتي السند الدائم فاطيمة ,كلتوم ,جمال ,حمزة

الى صديقات العمر والدرب عادة,هديل,نورهان,رانيا

الى زوجي سندي الدائم عزيز

الى زميلتي في المشوار رميساء

الى كل من ساندي في مشواري الدراسي

ندى

اهداء

من قال انا لها نالها

وانا لها أن ابت رغما عنها اتيت بها، نلتها و عانقت اليوم مجدا عظيما بعد أن
"كانت مستحيله، كانت دروبا قاسية و طرقا خسرت بها الكثير لكني "وصلت

الحمد لله حبا و شكرا و امتنانا، الحمد لله الذي بفضلله أدركت اسمي الغايات،
انظر لنفسي و لنجاحي كالذي ينظر إلى معجزة ،الى الحلم الذي طال انتظاره و
تحقق بفضل الله و أصبح واقعا افتخر إليه

الى العزيز الذي حملت اسمه فخرا، يردد اسمي عاليا في عنان السماء حاملا
شرف لقبك ، و بكل اعتزاز انا لهذا الرجل ابنة إلى من كلفه الله بالهيبه و الوقار
"والدي العزيز

الى قرة عيني إلى من جعلت الجنة تحت قدميها إلى ملهمتي و معلمتي الاولى، من
أبصرت بها طريق حياتي و اعتزازي بذاتي حرمت نفسها و اعطتني ومن نبع
"حنانها سقتني إلى من وهبتني الحياة "والدتي العزيزة

الى من بهم اكبر و عليهم اعتمد و من بوجودهم اكتسب قوة و محبة لا حدود لها
و الى الذين لطالما كانوا الظل لهذا النجاح اخوتي صابر ،سامي، زاعي و الى
"اختي هاجر ركيذتي فالشدائد ، و الى صغيرنا و فرحتنا ابن أخي "سيف الدين

إلى من ساندني بكل حب عند ضعفي وازاح عن طريقي المتاعب ممهدا لي
الطريق زارعا الثقة و الاصرار بداخلي، الى من ساتم مشوار حياتي معه
"زوجي" حسام

الى زميلتي و رفيقتي في المشوار التي شاركنا لحظات التعب و الانتظار و الفرح
"طيلة مشوار هذا العمل "ندى

. لي كل من كان له يد العون في مذكرتي ،الى كل من شاركني لحظات تحضيرها

رميساء

Etude des propriétés antioxydantes, antihyperglycémiques , analgésiques et antiinflammatoires des extraits de la plante médicinale *Capparis spinosa* L.

Résumé.

L'intérêt grandissant porté pour les plantes provient du fait de la présence de substances actives présentant de nombreuses actives biologiques bénéfiques . Nous étude est porté sur l'analyse phytochimique et l'étude de l'activité biologique (antioxydante , antihyperglycémique , anti-inflammatoire et Analgésique) de quatres extraits (AqL, MeOH, BuOH, chloroforme) de fruit d'une plante médicinale *Capparis spinosa* L. qui possède des multiples effets thérapeutiques et une variété des activités biologiques.

Deux aspects principaux sont visés par ce travail, le premier est l'aspect phytochimique de *Capparis spinosa* L qui consiste à diagnostiquer les extraits, lquantification des polyphénols et flavonoïdes. La deuxième aspect est de l'activité biologique, qui à été mis en évidence par des tests biologiques différents: un test antioxydant, antihyperglycémique, Anti-inflammatoire et Analgésique. L'activité de l'évaluation antioxydante de nos extraits à été évaluée *in vitro* par l'application de plusieurs tests DPPH, ABTS, FRAP, phénanthroline. L'étude de l'évaluation antioxydante à montré que cette espèce avait un très fort effet scavenging vis à vis des radicaux libres DPPH, ABTS. Ces propriétés sont en corrélation avec le teneur en phénols totaux et les flavonoïdes. cette corrélation peut être attribuée à la quantité et la nature des composés polyphénols qui sont responsables de l'activité antioxydante.

L'activité antihyperglycémique, Anti-inflammatoire et Analgésique ont été évaluée *in vivo* chez les rats. Les résultats indiquent que l'extrait aqueux de *Capparis spinosa* L possède un effet antihyperglycémique, Anti-inflammatoire et Analgésique, suggérant l'intérêt thérapeutique de ce extrait et justifie l'utilisation de l'extrait aqueux de cette plante étudié dans la médecine traditionnelle Algérienne comme source pour le développement de nouveaux médicaments.

Mots-clé: *Capparis spinosa* L, phytothérapie ,antioxydant, antihyperglycémique, Anti-inflammatoire, Analgésique.

Study of the antioxidant, antihyperglycemic, analgesic and anti-inflammatory properties of *Capparis spinosa L* extracts

Abstract.

The growing interest in plants arises from the presence of active substances exhibiting numerous beneficial biological activities. Our study focuses on the phytochemical analysis and the investigation of the biological activity (antioxidant, antihyperglycemic, anti-inflammatory, and analgesic) of four extracts (AqL, MeOH, BuOH, chloroform) from the fruit of *Capparis spinosa L*. This plant possesses multiple therapeutic effects and a variety of biological activities.

Two principal aspects are targeted by this work. The first is the phytochemical aspect of *Capparis spinosa L*, which involves diagnosing the extracts, quantifying polyphenols, and flavonoids. The second aspect pertains to biological activity, which has been highlighted through various biological tests: antioxidant, antihyperglycemic, anti-inflammatory, and analgesic. The antioxidant activity evaluation of our extracts was assessed in vitro through the application of several tests including DPPH, ABTS, FRAP, and phenanthroline. The study of antioxidant evaluation showed that this species exhibited a very strong scavenging effect against DPPH and ABTS free radicals. These properties correlate with the total phenolic content and flavonoid. This correlation can be attributed to the quantity and nature of polyphenolic compounds responsible for antioxidant activity.

The antihyperglycemic, anti-inflammatory, and analgesic activities were evaluated in vivo in rats. The results indicate that the aqueous extract of *Capparis spinosa L* possesses antihyperglycemic, anti-inflammatory, and analgesic effects, suggesting the therapeutic potential of this extract. This justifies the use of the aqueous extract of this plant in traditional Algerian medicine as a source for the development of new medications.

Key word: *Capparis spinosa L*, phytotherapy, antioxidant, antihyperglycemic, anti-inflammatory, analgesic.

دراسة الخصائص المضادة للاكسدة و الخافضة لسكر الدم و لمسطنة و المضادة للالتهابات لمستخلصات *Capparis spinosa L*

الملخص

يعود الاهتمام المتزايد بالنباتات إلى وجود مركبات نشطة تتمتع بفوائد بيولوجية متعددة. تركز دراستنا على تحليل الكيمياء النباتية ودراسة النشاط البيولوجي (مثل مضادات الأكسدة ، مضادات السكري ، المضادة للالتهابات والمسكنة للالم) لأربع مستخلصات (AqL، MeOH، BuOH، Chloroforme) من ثمار نبات *Capparis spinosa L* الذي يتمتع بتأثيرات علاجية متعددة ونطاق واسع من الأنشطة البيولوجية.

تستهدف هذه الدراسة جانبين رئيسيين. الأول يتعلق بالمكونات الكيميائية لنبات *Capparis Spinosa L* والذي يتمثل في تشخيص المستخلصات وتحديد محتويات متعدد البوليفينولات والفلافونويدات. الجانب الثاني يتعلق بالنشاط البيولوجي الذي تم تسليط الضوء عليه من خلال اختبارات حيوية مختلفة: اختبار مضاد للأكسدة، ومضاد لارتفاع نسبة السكر في الدم، ومضاد للالتهاب، ومسكن للالم. تم تقييم نشاط الأكسدة لمستخلصاتنا في المختبر باستخدام عدة اختبارات منها DPPH ، ABTS ، FRAP، Phenanthroline. أظهرت الدراسة أن هذا النوع من النبات *Capparis spinosa L* يمتلك تأثيراً قوياً للتخلص من الجذور الحرة DPPH و ABTS ، حيث تتناسب هذه الخصائص مع محتويات الفينول الكلي والفلافونويدات. يمكن ان تعود هذه العلاقة المتناسبة طردياً إلى كمية وطبيعة المركبات البوليفينولية المسؤولة عن النشاط المضاد الأكسدة.

تم تقييم النشاط المضاد لارتفاع نسبة السكر في الدم، والمضاد للالتهاب، والمسكن للالم *in vivo* على الجرذان. حيث أظهرت النتائج أن المستخلص المائي لنبات *Capparis Spinosa L* يمتلك تأثيراً مضاداً لارتفاع نسبة السكر في الدم ومضاداً للالتهاب ومسكناً للالم، مما يوحي بالفائدة العلاجية لهذا الاستخراج ويبرر استخدام استخراج هذا النبات في الطب الشعبي الجزائري كما يعتبر مصدر لصناعة أدوية جديدة.

الكلمات المفتاحية: *Capparis spinosa L*، العلاج بالنباتات، مضاد الاكسدة، مضاد ارتفاع نسبة السكر في الدم، مضاد الالتهاب، مسكن الالم

Liste des abréviations

C.spinosa	<i>Capparis spinosa L.</i>
OMS	Organisation mondiale de la santé.
UV	Ultraviolet.
ROS	espèces réactives de l'oxygène.
DPPH	2.2- diphenyl-1-picrylhydrazyle.
SSC	sclérose systématique.
NF-KB	Facteur nucléaire- kappa B.
SNC	système nerveux central.
AqL	Extrait aqueux.
MeOH	Méthanol.
BuOH	Butanol.
ABTS	Sel d'aluminium de l'acide 2,2- azinobis-(3-éthylbenzothiazoline-6-sulfonique).
FRAP	Ferric Reducing Antioxidant Power.
TCA	Acide trichloracétique.
TFC	Total flavonoïde content.
µl	Microlitre.
Fe+2:	Fer ferreux. Fer ferrique.
Fe+3	Fer ferrique.
COX	Cyclooxygenase.

Liste des figures

Figure	Titre	Page
Figure1	Principales classes des composés phénolique polymère de flavonoïdes	6
Figure2	Structures chimiques des principaux acides phénoliques	7
Figure3	Structures chimiques des principaux acides phénoliques	8
Figure4	Structure d'une molécule de coumarine	8
Figure5	Structures chimiques typiques des tanins	9
Figure6	la molécule d'isoterpène	9
Figure7	Structure générale d'un alcaloïde	10
Figure8	photographies de la plante <i>Capparis spinosa L</i>	12
Figure9	Les différentes parties de <i>Capparis spinosa L</i>	14
Figure10	Air de répartition des câpriers dans l'Eurasie et l'Afrique du Nord	16
Figure11	Carte de répartition biogéographique du Câprier	16
Figure12	Etapes de préparation de la poudre végétale des parties aériennes (fruits) de <i>C. spinosa L</i> .	20
Figure13	étapes de macération des fruits de la plante et procédé de concentration des filtrats aqueux	21
Figure14	Réaction de réduction du radical DPPH	23
Figure15	Oxydation de l'ABTS par le persulfate de potassium et génération de ABTS ⁺	24
Figure16	Administration orale de l'extait aqueux	26
Figure17	contorsions abdominales et étirements des pattes postérieurs	26
Figure18	Injection de formole (1%).	27
Figure19	Cedème inflamée	27

Figure20	Volume (ml) de patte d'œdème d'un rat	27
Figure21	Activité antihyperglycémique	28
Figure22	Profil de la microplaque de dosage de l'activité antiradicalaire (DPPH)	31
Figure23	Activité de piégeage du radical libre DPPH des divers extraits de <i>Capparis spinosa L.</i> Les valeurs représentent la moyenne \pm l'écart-type effectué en triplicate (n=3)	32
Figure24	Profil microplaque de dosage de l'activité antiradicalaire (ABTS)	33
Figure25	L'activité de piégeage du radical ABTS de divers extraits de <i>Capparis spinosa L.</i> Les valeurs représentent la moyenne \pm (SD) effectuées en triplicate (n=3)	34
Figure26	Profil de microplaque de dosage de l'activité de réduction du fer FRAP	35
Figure27	Dosage du pouvoir réducteur de divers extraits de <i>Capparis spinosa L.</i> Les valeurs représentent la moyenne \pm l'écart-type (SD) effectuées en triplicat (n=3)	36
Figure28	Profil de microplaque de dosage de l'activité phénanthroline	37
Figure29	Dosage par la phénanthroline de divers extraits de <i>Capparis spinosa L.</i> Les valeurs représentent la moyenne \pm l'écart-type (SD) obtenues en triplicate (n=3)	38

Liste des tableaux

Tableau	Titre	Page
Tableau1	Modes d'obtention des tisanes	5
Tableau2	Classification de <i>Capparis spinosa L</i>	13
Tableau3	Principaux composants chimiques de <i>Capparis spinosa L</i>	15
Tableau4	Teneur totale en phénol (PTC) dans les extraits <i>Capparis spinosa L</i>	29
Tableau5	Teneur totale en flavonoïdes (TFC) dans les extraits <i>Capparis spinosa L</i>	30
Tableau6	L'activité analgésique de l'extait aqueux de <i>Capparis spinosa L</i> chez les souris. Les valeurs représentent la moyenne \pm l'écart-type (SD) obtenues en triplicate (n=3).	39
Tableau7	L'activité anti inflammatoire de l'extait aqueux de <i>Capparis spinosa L</i> chez les rats. Les valeurs représentent la moyenne \pm l'écart-type (SD) obtenues en triplicate (n=6).	40
Tableau8	L'activité antihyperglycémique de l'extait aqueux de <i>Capparis spinosa L</i> chez les rats. Les valeurs représentent la moyenne \pm l'écart-type (SD) obtenues en triplicate (n=5).	42

Table des matières

	Titre	Page
	Introduction	1
	Revue bibliographique	
	Chapitre 1:la phytothérapie	
1-1	Définition	3
1-2	Avantage	3
1-3	Inconvénients	3
1-4	La phytothérapie dans le monde	4
1-5	La phytothérapie en Algérie	4
1-6	La phytothérapie en Afrique	4
1-7	Méthodes d'extraction	5
2	Généralités sur les métabolites secondaire	6
2-1	Les composés phynoliques	6
2-2	Acides phénolique	7
2-2-1	Les phénols simple.	7
A	Acides hydroxybenzoïques	7
B	Acides hydrocinnamiquess	7
C	Les coumarines	8
2-2-2	Les phénols complexes	8
A	Les flavonoides	8
A-1	Les tanins	9
A-2	Les terpénoides	9
A-3	Les alcoloides	10
	Chapitre 2:Activités biologiques de la plante <i>Capparis spinosa L</i>	
A	Les plantes Médicinales	11
1	Historique	11
2	Plante médicinale	11
B	<i>Capparis spinosa L</i>	
1	Définition	12
2	Nom scientifique	12
3	Classification	13
4	Description	14
5	Composition chimique	15
6	Habitat	15
7	Répartiton géographique	15
A	Dans le monde	15

B	En Algerie	16
8	Les Activités biologiques	
8-1	Activité antioxydante	17
8-2	Activité anti inflammatoire	17
8-3	Activité antihyperglycémique	18
8-4	Activité analgésique	19
8-5	Activité anticancéreuse	19
	Partie 2:Expérimentale	
	Chapitre3:Matériel et Méthodes	
1	Materiel animale	20
2	Materiel végétale	20
2-1	Préparation de la poudre végétale	20
2-2	Préparation de l'extait aqueux	20
2-3	Préparation des solutions organiques	21
3	Evaluation des activités biologiques des extraits	
3-1	Dosage des polyphénols totaux et flavonoides	
3-1-1	Dosage des polyphénols totaux	21
3-1-2	Dosage des flavonoides	22
3-2	Evaluation des capacités antioxydantes	
3-2-1	Test de DPPH	22
3-2-2	Test de ABTS	23
3-2-3	Test de FRAP	24
3-2-4	Test de l'activité phénanthroline	25
3-3-1	Evaluation de l'activité analgésique	25
3-3-2	Evaluation de l'activté antiinflammatoire	26
3-3-3	Evaluation de l'activité antihyperglucémique	27
	Chapitre4:Résultats et discussion	
1	Dosage des polyphénols et des flavonoides	
1-1	Teneurs en polyphénols	29
1-2	Teneurs en flavonoides totaux	30
2	Les propriétés antioxydantes <i>in vitro</i>	
2-1	Test de DPPH	31
2-2	Test de ABTS	33
2-3	Test de FRAP	35
2-4	Test de phénanthroline	37
3	Les test <i>in vivo</i>	
3-1	Activité analgésique	39
3-2	Activité antiinflammatoire	40
3-4	Activité antihyperglucémique	42
	Conclusion et perspective	44

Introduction

L'utilisation des plantes, à des fins thérapeutiques, est rapportée dans les littératures antiques arabe, chinoise, égyptienne, hindoue, grecque et romaine. Le pouvoir thérapeutique des plantes était connu par nos ancêtres de façon empirique. Ainsi, on ignorait tout de la composition chimique des remèdes utilisés tous les jours par de nombreuses populations, pour les soins de santé. Dans les pays en voie de développement, entre 70 et 95% de la population a recours aux plantes médicinales pour les soins primaires par manque d'accès aux médicaments prescrits mais aussi parce que les plantes ont pu démontrer une réelle efficacité. Il est estimé qu'au moins 25% de tous les médicaments modernes sont dérivés, directement ou indirectement, à partir de plantes médicinales, principalement grâce à l'application des technologies modernes aux connaissances traditionnelles (1). De plus, les effets secondaires induits par les médicaments inquiètent les utilisateurs qui se tournent vers des soins moins agressifs pour l'organisme. On estime que 10 à 20% des hospitalisations sont dues aux effets secondaires des médicaments chimiques (2).

L'Algérie, riche par sa biodiversité et son climat, est une plate-forme géographique très importante qui mérite d'être explorée dans le domaine de la recherche de molécules hypoglycémiantes et anti_inflammatoire originaires de plantes qui ont pour longtemps servi à une grande tranche de population comme moyen incontournable de médication.

La plupart des plantes sahariennes se sont révélées efficaces dans le traitement de nombreuses maladies telles que le diabète, les maladies associées à l'inflammation et même certaines maladies associées au stress oxydatif. Dans ce contexte, nous intéressons à la valorisation de la flore saharienne, par des études phytochimiques et l'évaluation de l'activité biologique de *Capparis spinosa L* appartenant à la famille *Capparidaceae*.

Les produits naturels sont une source riche pour la découverte de nouveaux médicaments en raison de leur diversité chimique. Toutes les plantes produisent des composés chimiques dans le cadre de leurs activités métaboliques normales. Ceux-ci sont arbitrairement divisés en métabolites primaires, tels que les sucres et les lipides..., trouvés dans toutes les plantes et les métabolites secondaires ou phytochimiques tels que les flavonoïdes, les polyphénols et les alcaloïdes...etc. (3). Ils jouent un rôle majeur dans la guérison de nombreuses maladies associées à l'inflammation. Par conséquent, les développements de

puissants médicaments anti-inflammatoires à partir des produits naturels sont désormais à l'étude (4).

L'objectif de cette étude vise à l'évaluation de l'activité antihyperglycémique antioxydante, analgésique et anti-inflammatoire de la plante médicinale *Capparis spinosa L.* comme source de molécules bioactives utilisables dans le domaine pharmaceutique, aussi bien pour vérifier l'efficacité que son innocuité pour les gens qui l'utilisent. Dans ce cadre, nous avons donc choisi de mener une étude scientifique sur cette plante afin de contribuer à sa valorisation par la vérification et la confirmation de leurs activités biologiques *in vitro* et *in vivo*.

Cette mémoire est subdivisée en deux grandes parties, l'une bibliographique et l'autre expérimentale. La synthèse bibliographique comporte la phytothérapie, les métabolites secondaires et l'intérêt thérapeutique de polyphénols. Après la mise en place des procédures d'extraction de *Capparis spinosa L.* et la partie expérimentale a permis la réalisation des études suivantes:

- Un fractionnement des composés phénoliques par entraînement avec différents solvants organiques.
- La quantification des composés phénoliques et flavonoïdes présents dans les différents extraits.
- L'identification et la caractérisation de la capacité antioxydante de différentes fractions en utilisant plusieurs méthodes différentes DPPH, ABTS , FRAP, phenanthroline .
- La détermination de l'effet l'antihyperglycémie de l'administration orale de l'extrait aqueux de *Capparis spinosa L.* chez les rats.
- La détermination de l'effet anti inflammatoire de l'administration orale de l'extrait aqueux de *Capparis spinosa L.* chez les rats.
- La détermination de l'effet analgésique de l'administration orale de l'extrait aqueux de *Capparis spinosa L.* chez les souris.

1-1- Définition de la phytothérapie.

La phytothérapie existe depuis que le monde est monde .Le terme de phytothérapie provient du grec phyton ("plante") et therapeia ("traitement") (5). La phytothérapie désigne la médecine basée sur les extraits de plantes et les principes actifs naturels. La Phytothérapie peut donc se définir comme étant une discipline allopathique destinée à prévenir et à traiter certains troubles fonctionnels et/ou certains états pathologiques au moyen de plantes, de parties de plantes ou de préparations à base de plante (6),qu'elles soient consommées ou utilisées en voie externe.

On peut la distinguer en trois types de pratiques: une pratique traditionnelle parfois très ancienne basée sur l'utilisation des plantes selon les vertus découvertes empiriquement, une pratique basée sur les avancées et preuves scientifiques qui recherchent des extraits actifs dans les plantes et une pratique de prophylaxie déjà utilisée dans l'antiquité (5).

1-2- Avantages de la phytothérapie.

Actuellement, les thérapies à base de plantes suscitent un intérêt accru en raison de la diminution d'efficacité des médicaments conventionnels comme les antibiotiques, longtemps considérés comme une solution universelle contre les infections graves. Cette baisse d'efficacité est attribuée à l'adaptation progressive des bactéries et des virus aux médicaments, les rendant de plus en plus résistants (7).

La phytothérapie, fondée sur l'utilisation de remèdes naturels issus de plante, est de plus en plus acceptée en raison de sa tolérance par l'organisme et de sa capacité à être combinée aux traitements conventionnels. Son regain d'intérêt en Occident, notamment dans le contexte des maladies chroniques telles que l'asthme et l'arthrite (8).

1-3- Inconvénients de la phytothérapie.

Le manque de preuves scientifiques n'est pas en faveur de l'efficacité de la phytothérapie , la majorité des déclarations concernant les effets thérapeutiques sont faits par des praticiens eux-mêmes. Beaucoup d'entre eux n'ont pas été vérifiés scientifiquement. Le diagnostic souvent imprécis, le moyen de diagnostic connu est l'odorat, apparition des symptômes, testes d'efficacité non connus, interrogation des esprits et ancêtres chez certaines religions. Ainsi que, le dosage des produits est arbitraire et imprécis, de même les méthodes de preparation sont non hygiéniques (9).

1-4- La phytothérapie dans le monde.

Il est indéniable que les traitements traditionnels, en particulier ceux basés sur l'utilisation des plantes médicinales, jouent un rôle significatif dans la satisfaction des besoins de santé primaires de la majorité de la population mondiale, en particulier dans les pays en développement. Les estimations de l'Organisation mondiale de la santé (OMS) indiquent que plus de 80 % de la population mondiale ont recours à ces traitements.

Le règne végétal est en effet une source majeure de médicaments, en raison de la diversité et de la richesse des composés chimiques produits par les plantes, notamment ceux du métabolisme secondaire. Ces composés comprennent une grande variété de substances bioactives telles que les tanins, les glucosides, les polyphénols, les flavonoïdes, les saponines, entre autres, qui confèrent aux plantes leurs propriétés curatives (10).

1-5- La phytothérapie en Algérie.

En Algérie, les plantes occupent une place significative dans la médecine traditionnelle, où elles sont largement utilisées dans divers domaines de la santé. Au cours des dernières années, la phytothérapie a gagné en popularité, avec la présence répandue d'herboristes proposant des plantes et des mélanges pour traiter diverses affections telles que le diabète, les rhumatismes, la perte de poids et même des maladies considérées comme incurables (11).

1-6- La phytothérapie en Afrique.

À l'échelle mondiale, il est largement reconnu que les produits naturels, en particulier les matières végétales, jouent un rôle crucial dans la découverte de nouveaux médicaments (12). L'Afrique bénéficie d'une biodiversité exceptionnelle, comprenant plus de 60 000 taxons, ce qui représente environ 25% des espèces végétales les plus exploitées à des fins médicinales dans le monde. De nombreuses plantes de cette région possèdent des propriétés thérapeutiques significatives (13).

Pour une grande partie de la population africaine, estimée à environ 80%, les préparations à base des plantes médicinales restent la principale option thérapeutique (14), en raison notamment de contraintes telles que le faible ratio médecin-patient, atteignant parfois 1 médecin pour 40 000 patients dans certaines régions. En revanche, le ratio praticien de

médecine traditionnelle-patient est plus favorable, avec environ 1 praticien pour 500 patients en Afrique subsaharienne (15). Outre son rôle fondamental dans la culture locale, la médecine traditionnelle africaine demeure le système de soins le plus économique et accessible pour de nombreux habitants des zones rurales et semi-urbaines (12). Cette réalité est d'autant plus significative dans le contexte où l'accès aux soins de santé primaires peut être limité, accentué par des temps d'attente extrêmement longs à l'hôpital, allant de 6 à 12 heures, dans certaines régions (16).

1-7 -Méthodes d'extraction.

Mode d'extraction et d'utilisation des plantes médicinales (tableau 1):

Tableau 01. Modes d'obtention des tisanes.

Type de procédé	Mode opératoire
Infusion	Versez de l'eau bouillante sur la plante. couvrez et laissez infuser pendant 5 à 10 minutes ,puis filtrez .l'infusion peut ensuite être bue ou appliquée sur les zones douloureuses ou blessées.
Macération	Recouvrir la plante d'eau froide et laisser en contact à température ambiante pendant 30 minutes à 4 heures.
Décoction	Recouvrir la plante d'eau froide et porter le tout à ébullition pendant 15 à 30 minutes
Cataplasme	On chauffe la plante pendant 2 min ensuite la presser pour en extraire le liquide puis appliquer préalablement de l'huile sur la partie atteinte et recouvrir avec la plante encore chaude et bander, laisser agir 3h au max.

2- Généralités sur les métabolites secondaire.

Chez les plantes, il existe un métabolisme secondaire, c'est une exclusivité du monde végétal . Ces produits, à structure chimique souvent complexe, sont très dispersés et très différents selon les espèces (17).

Le métabolisme secondaire, désignant un métabolisme dont la distribution taxonomique serait restreinte et dont la contribution au fonctionnement cellulaire ou au développement des plantes serait insignifiante (18). Les métabolites secondaires ne sont pas vitaux pour l'organisme mais jouent nécessairement un rôle important de part la machinerie enzymatique complexe nécessaire à leur production. Ils ont des rôles écologiques (allomone, phéromone...). Ces molécules furent sélectionnées au cours de l'évolution pour l'interaction qu'elles ont avec un récepteur d'un autre organisme. Elles représentent donc une grande source potentielle d'agents thérapeutiques (19). Ils pourraient jouer un rôle dans la défense contre les herbivores, et dans les relations entre les plantes et leur environnement: plusieurs composés phénoliques participent à la filtration des UV, les pigments floraux sont essentiels aux processus de pollinisation (18).

2-1- Les composés phénoliques.

Les composés phénoliques peuvent-être répartis selon, la complexité de leur squelette de base, le degré de modification de ce squelette et les liaisons possibles de ces composés avec d'autres molécules, en une dizaine de classes (Figure 01) différentes (20).

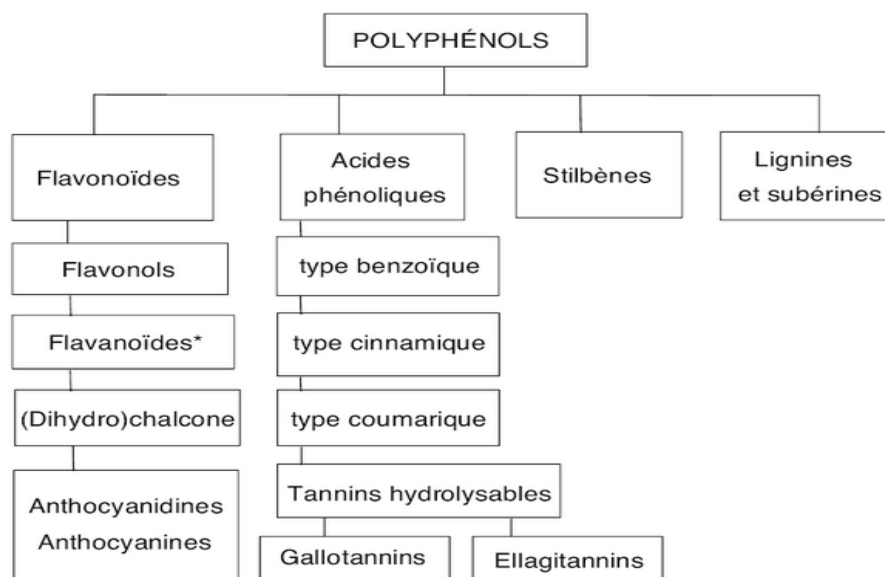


Figure 01 . Principales classes des composés phénolique polymère de flavonoïdes (21).

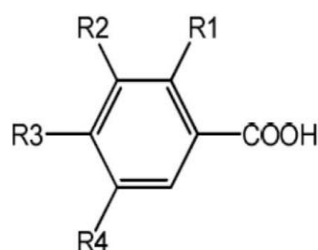
2-2- Acides phénoliques.

Le terme d'acide phénolique peut s'appliquer à tous les composés organiques possédant au moins une fonction carboxylique et un hydroxyle phénolique. En phytochimie, l'emploi de cette dénomination est réservé aux seuls dérivés des acides benzoïque et cinnamique (22).

2-2-1- Les phénols simples (C6).

a- Acides hydroxybenzoïques.

Sont dérivés de l'acide benzoïque (dérivent par hydroxylation de l'acide benzoïque) et ont une formule de base de type C6-C1 (Fig.12). Les dérivés substitués des acides hydroxybenzoïques sont les acides phénoliques prédominants dans les plantes. Les acides hydroxybenzoïques qui se produisent fréquemment dans les aliments comme des esters simples avec de l'acide quinique ou du glucose sont: l'acide protocatéchique, vanillique, ellagique, gallique, syringique, salicylique et l'acide gentisique (23).



R1 = R2 = R3 = R4 = H : acide benzoïque (non phénolique)

R1 = R2 = R4 = H, R3 = OH : acide *p*-hydroxybenzoïque

R1 = R4 = H, R2 = R3 = OH : acide protocatéchique

R1 = R4 = H, R2 = OCH₃, R3 = OH : acide vanillique

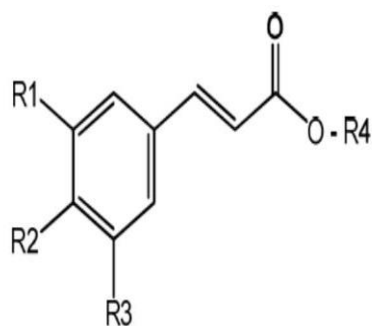
R1 = H, R2 = R3 = R4 = OH : acide gallique

R1 = H, R2 = R4 = OCH₃, R3 = OH : acide syringique

Figure 02 . Structures chimiques des principaux acides phénoliques (24).

b- Acides hydroxycinnamiques.

Sont des dérivés appartiennent à la famille des phénylpropanoïdes, qui représentent une classe très importante dont la structure de base (C6-C3) provient de celle de l'acide hydroxycinnamique (Figure.3). Les molécules de base de la série hydroxycinnamiques sont l'acide caféique, *p*-coumarique, l'acide férulique et l'acide sinapique (25).



R1 = R2 = R3 = R4 = H : acide cinnamique (non phénolique)

R1 = R3 = R4 = H, R2 = OH : acide *p*-coumarique

R1 = R2 = OH, R3 = R4 = H : acide caféique

R1 = OCH₃, R2 = OH, R3 = R4 = H : acide férulique

R1 = R3 = OCH₃, R2 = OH, R4 = H : acide sinapique

R1 = R2 = OH, R3 = H, R4 = acide quinique : acide chlorogénique

Figure 03 . Structures chimiques des principaux acides phénoliques (24).

C- Les coumarines.

Les coumarines sont parmi les composés phénoliques les plus connus. Elles sont substituées en C-7 par un hydroxyle. La 7-hydroxycoumarine, connue sous le nom d'ombelliférone, est le précurseur des coumarines 6,7-di- et 6,7,8-trihydroxylées.

Les coumarines sont connues par leurs activités cytotoxiques, antivirales, immunostimulantes, tranquillisantes, vasodilatatrices, anticoagulantes (au niveau du cœur), hypotensives; elles sont également bénéfiques en cas d'affections cutanées (26).

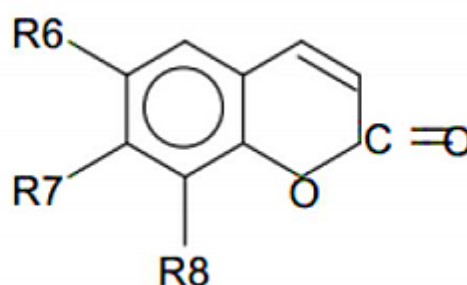


Figure 04 . Structure d'une molécule de coumarine (27).

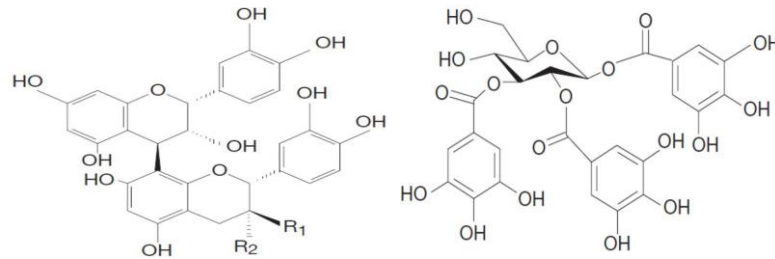
2-2-2- Les phénols complexes.

a- Les flavonoïdes.

Les flavonoïdes possèdent un squelette de base à 15 atomes de carbone constitués de deux cycles phényles, les cycles A et C, reliés par une chaîne à trois carbones (structure en C6-C3-C6). La chaîne en C3 entre les cycles A et C est communément cyclisée pour former le cycle B (28).

a-1- Tanins.

Les tanins constituent un groupe avec une diversité large en structure, qui partage leur capacité de lier et précipiter les protéines. on a deux types de tanins : les tanins hydrolysables et les tanins condensés, dits aussi proanthocyanidines(29).



Figures 05 . Structures chimiques typiques des tanins (30).

a-2- Les terpénoïdes.

La famille des terpénoïdes correspond à des molécules dérivées de l'unité isoprène et comprend parmi d'autres des stéroïdes, des caroténoïdes et des acides gibbérelliques (31). Les monoterpénoïdes retrouvés dans les huiles essentielles (un type d'échantillon naturel extrait de manière spécifique) dégagent en général de fortes odeurs. On trouve également des molécules servant à la défense de certaines espèces végétales (32). Les terpénoïdes sont en partie responsables des arômes du vin, ou peuvent être utilisés pour certaines propriétés antimicrobiennes et fongicides, ce qui les rend exploitables par l'espèce humaine dans les industries agro-alimentaire pharmaceutique et cosmétique, notamment la parfumerie (33).

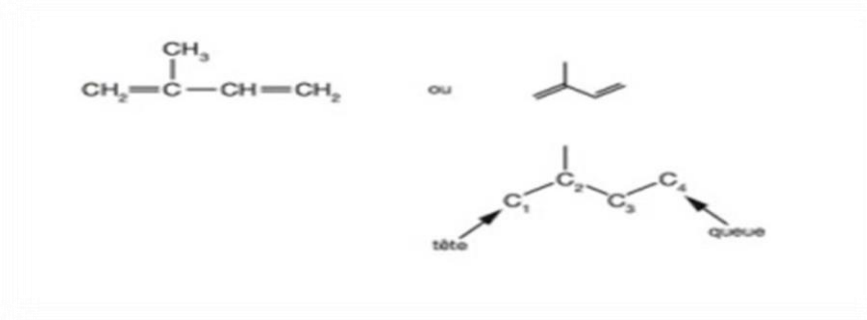


Figure 06. la molécule d'isoterpène (34).

a-3- Les alcaloïdes

Les alcaloïdes ont été grandement exploités par l'humanité pour leurs propriétés, allant de l'effet psychoactif, stimulant ou dopant, comme avec la caféine, à des vertus analgésiques ou anticancéreuses (35) . La morphine est par exemple un alcaloïde extrait de l'opium, c'est-à-dire le latex du pavot *Papaver somniferum* (36). La quinine est un alcaloïde aux multiples

effets, dont antipaludique, provenant du quinquina (37). Les taxines sont un autre exemple de molécules de type alcaloïde. On y retrouve le paclitaxel, produit par certains champignons et présent dans l'écorce d'if, doté d'une activité anticancéreuse (38).

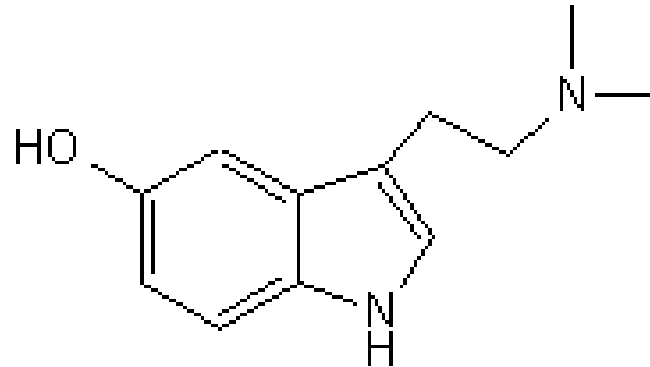


Figure 7 . Structure générale d'un alcaloïde.

A- Les Plantes Médicinales.

1- Historique.

Depuis les temps anciens, l'humanité a été préoccupée par la satisfaction de ses besoins alimentaires, établissant ainsi une relation étroite avec son environnement. Pour le traitement de ses maladies, l'homme a appris à identifier les ressources végétales et animales nécessaires, souvent par des expériences personnelles (39).

Les premiers documents écrits mentionnant des substances telles que l'opium et la jusquiame datent d'environ 4000 ans avant J.-C. Pendant ce temps, les civilisations babyloniennes, sumériennes et égyptiennes ont accumulé des connaissances empiriques sur les plantes médicinales, diffusant ce savoir à travers le bassin méditerranéen (40).

Au cours des dernières décennies, plusieurs facteurs ont conduit à un regain d'intérêt pour l'utilisation des plantes médicinales. En premier lieu, leur coût est souvent inférieur à celui des médicaments synthétiques. De plus, ce regain d'intérêt survient à un moment où une certaine désillusion à l'égard de la médecine moderne commence à se faire sentir dans le public (39).

2- Plantes médicinales.

La notion de plantes médicinales, telle qu'énoncée par **Sofowora**, englobe les végétaux dont les composés chimiques peuvent être exploités à des fins thérapeutiques ou comme précurseurs dans la synthèse de médicaments. Cette définition distingue les plantes médicinales dont les propriétés curatives ont été établies par des études scientifiques de celles dont l'efficacité demeure empirique faute de données confirmatoires. Elle couvre plusieurs cas de figure :

- a) Les plantes ou parties de plantes utilisées dans la préparation de remèdes, tels que les décoctions ou les infusions.
- b) Les plantes utilisées pour extraire des substances pures, soit pour un usage médical direct soit pour leur utilisation dans l'hémisynthèse de composés médicamenteux.
- c) Les végétaux comestibles, les épices et les plantes aromatiques qui présentent des propriétés médicinales avérées, telles que le gingembre.

d) Les plantes fibreuses utilisées dans la préparation de matériaux médicaux comme les pansements chirurgicaux.

Cette définition étend ainsi la notion de plantes médicinales à une diversité de produits végétaux et de substances naturelles utilisées dans des pratiques médicales traditionnelles ou contemporaines (41).

B- *Capparis spinosa L.*

1-Définition.

Capparis spinosa L., est une plante de la famille des Capparidaceae communément appelée le câprier El-Kabbar en Algérie. Il contient plus de 350 espèces utilisées pour différentes fins (alimentation, médecine, ornementation, cosmétique) (42).

2- Nom scientifique: *Capparis spinosa L.* (43).

Arabe: Kabbar, Assef.

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

Italien: Capperò, Capperone (fruit).



Figure 08. photographies de la plante *Capparis spinosa L.* (44).

3-Classification de la plante de *Capparis spinosa* L (45).Tableu 02. Classification de *Capparis spinosa* L.

Règne	Végétal
Sous-règne	Tracheobionta
Embranchement	Spermaphytes
Sous embranchement	Angiospermes
Classe	Magnoliopsida
Sous-classe	Dilleniidae
Ordre	Capparales
Famille	Capparidaceae
Genre	<i>Capparis</i>
Espèce	<i>Capparis spinosa</i> L.

4- Description de la plante *Capparis spinosa L.*

Capparis spinosa L., une plante arbustive vivace et épineuse, se distingue par ses caractéristiques morphologiques distinctives, telles que des feuilles alternes ovales, légèrement charnues, à courtes pétioles et munies de stipules épineux persistants. Ses fleurs remarquables, de grande taille, sont pédonculées, solitaires et axillaires, avec quatre sépales verts concaves et une corolle composée de quatre grands pétales blanc rosé de forme ovale-arrondie, entourant de nombreuses étamines à filets longs et anthères pourpres, dépassant d'un petit ovaire porté par un "pied" allongé. Ses fruits sont des baies ovoïdes ou pyriformes longuement stipitées, de couleur rougeâtre, contenant de nombreuses graines réniformes et présentant une saveur délicieuse (46).

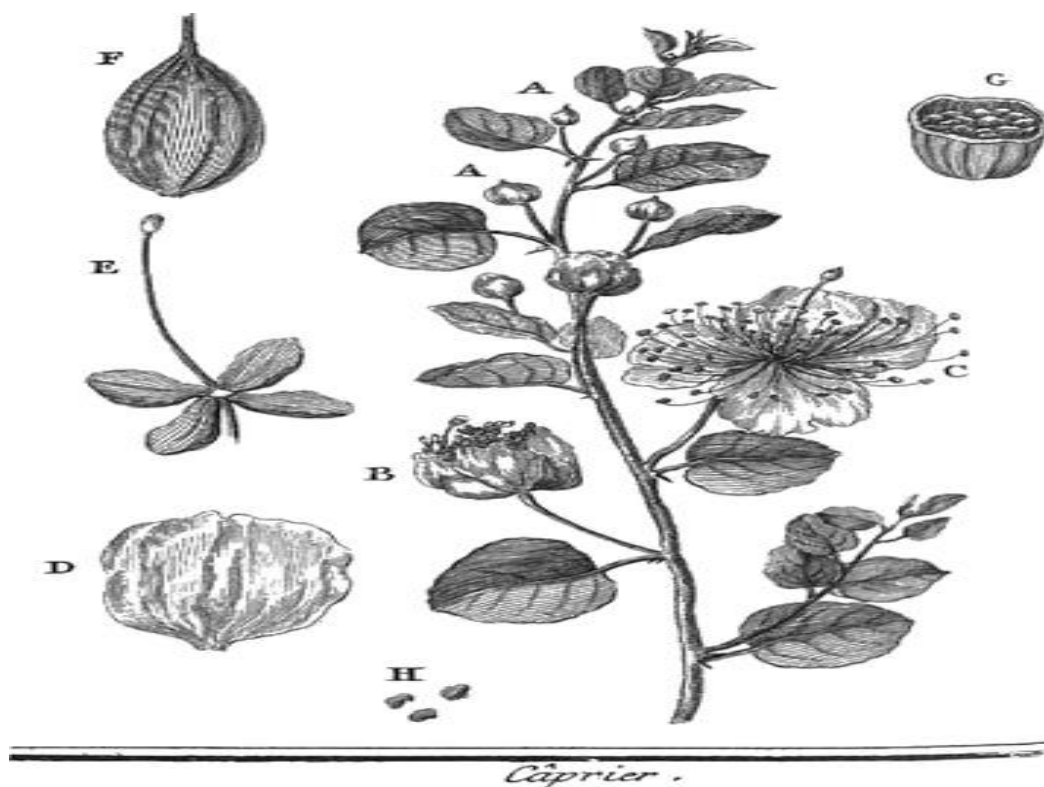


Figure 09. Les différentes parties de *Capparis spinosa L* (47).

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.

5- Composition chimique.

Tableau 03 . Principaux composants chimiques de *Capparis spinosa L.*

Partie étudiée	Composition chimique	Références
Racines	Sucres : glucose, arabinose, mannose et galactose ; lipide (traces) : acide linoléique, acide oléique ; des huiles essentielles ; alcaloïdes, protéines.	(48) (49)
Fleurs	Tocophérols, caroténoïdes, vitamine C, composés phénoliques, glucosinolates, flavonoïdes.	(50)
Graines	vitamine E (a-tocophérols, y-tocophérol et 8- tocophérols) caroténoïdes, acide oléique, acide linoléique, stérols, lutine, glucosinolates, alcool terpénique et aliphatique, protéines.	(49)
Feuilles et tiges	Flavonoïdes comme kaempferol-7-rhamnoside, composés phénoliques, caroténoïdes, vitamine E, huiles essentielles et des alcaloïdes.	(50)
Fruits	Composés phénoliques, flavonoïdes, lipides, protéines, sels minéraux (potassium, phosphore, magnésium et calcium), vitamine C et des alcaloïdes.	(49)
Câpres(bourge ons floraux)	Composés phénoliques, glucosinolates, protéines, lipides, minéraux, caroténoïdes, tocophérols, rutine, quercétine.	(51)

6- Habitat.

Cette espèce, originaire des régions saharo-arabiques et méditerranéennes, habite des environnements variés, des zones rocheuses aux piedmonts et aux collines. Sa répartition géographique s'étend du littoral jusqu'aux basses montagnes, et elle est également présente dans les montagnes sahariennes (52).

7-Répartition géographique:

a- Dans le monde:

Les espèces végétales appartenant au genre *Capparis* présentent une répartition géographique très étendue à l'échelle mondiale . Leur aire de répartition naturelle couvre principalement la zone tempérée de l'hémisphère nord, s'étendant de l'Europe méridionale et

septentrionale à l'Afrique de l'Est, Madagascar, le sud-ouest de l'Asie ainsi que l'Asie centrale, jusqu'à l'Australie et l'Océanie (53).

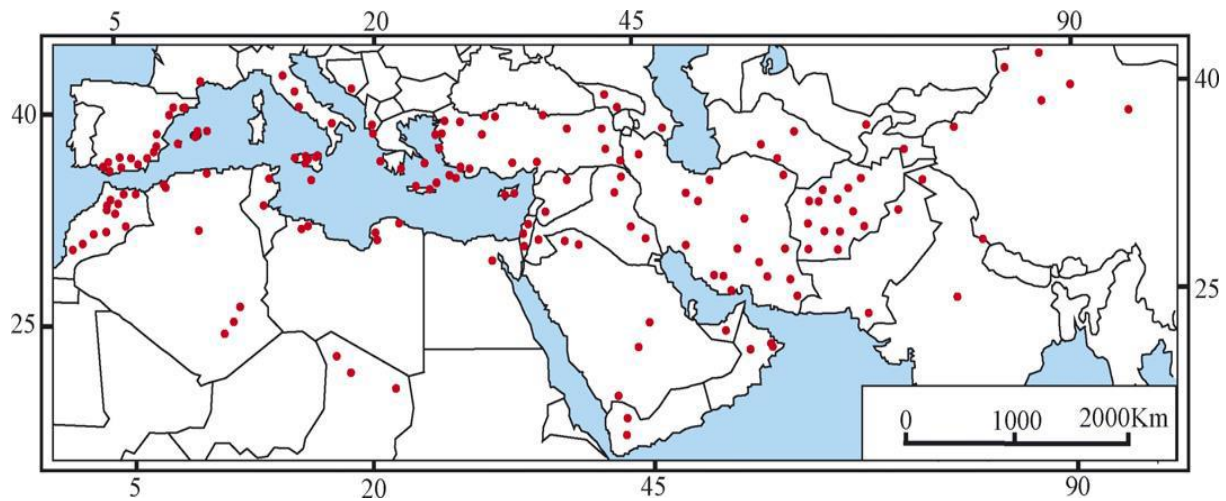


Figure 10. Air de répartition des câpriens dans l'Eurasie et l'Afrique du Nord (54).

b- En Algérie.

Capparis spinosa L se trouve dans toute l'Algérie (55) .Elle couvre de vastes surfaces mais de manière éparse (56).

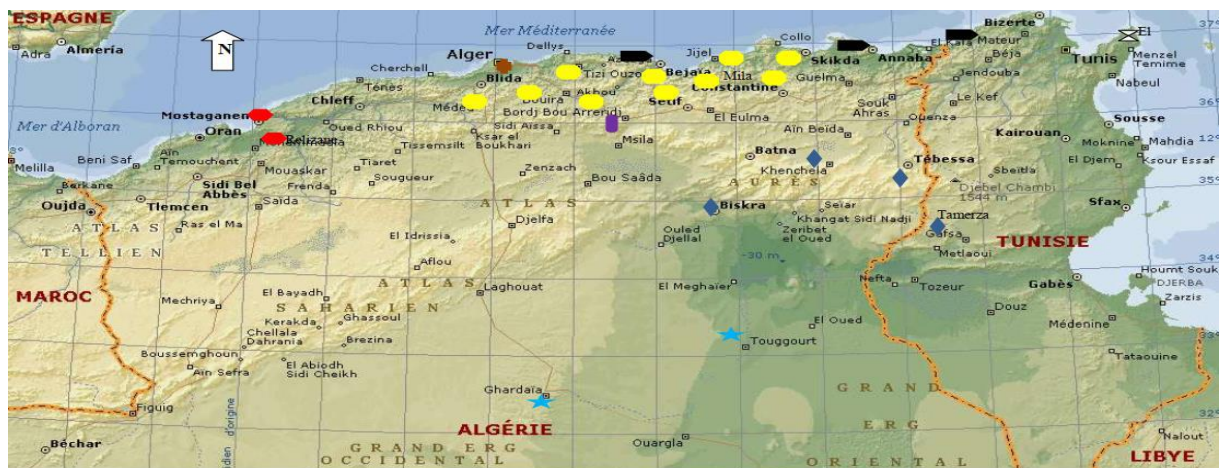


Figure 11. Carte de répartition biogéographique du Câprier (57).

8- Activités biologiques de *Capparis spinosa L.*

8-1- Activité antioxydante.

Le domaine des sciences biologiques et médicales a été marqué par l'émergence du concept des antioxydants. Le terme "antioxydant" englobe diverses activités où plusieurs types de molécules peuvent ralentir ou empêcher l'oxydation des substrats biologiques. Ces molécules ont acquis une importance considérable dans les recherches biologiques menées au cours des dix dernières années (58).

Capparis spinosa L. est une source riche en divers antioxydants phénoliques, tels que les flavonoïdes, les tocophérols et les caroténoïdes, qui possèdent la capacité de neutraliser les radicaux libres et de capturer les espèces réactives de l'oxygène (ROS) (59). Les activités antioxydantes *in vitro* des extraits méthanoliques de *Capparis spinosa L.* ont été évaluées en utilisant le test de piégeage des radicaux libres DPPH (2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl), révélant une forte activité antioxydante avec une valeur IC_{50} de 53 $\mu\text{g/ml}$ (60).

De plus, l'extrait éthanolique de fruit de *Capparis spinosa L.* a été évalué *in vitro* contre le stress oxydatif dans les fibroblastes dermiques de sclérose systématisée (SSc) par **cao et al.** (60), à différentes concentrations (10,50 et 100 $\mu\text{g/ml}$). Les résultats ont montré que l'extrait réduit de manière significative et dose-dépendante la formation de espèces réactives de l'oxygène (61).

8-2- Activité anti- inflammatoire.

L'inflammation est un mécanisme physiologique de défense de l'organisme contre l'invasion par des agents pathogènes. Toutefois, lorsqu'elle n'est pas correctement régulée, elle peut entraîner des effets néfastes. Ce processus est caractérisé par la production de divers médiateurs inflammatoires tels que les cytokines, les leucotriènes et les prostaglandines (62). Par ailleurs, les cellules inflammatoires peuvent générer des espèces réactives de l'oxygène (ROS) et de l'azote, lesquelles peuvent induire des réactions d'oxydation toxiques, provoquant ainsi des lésions tissulaires (63).

L'effet anti-inflammatoire des extraits de *Capparis spinosa L.* a été confirmé par **Maresca et al.** (64). Par exemple, l'extrait aqueux des fruits de *C. spinosa* a démontré une capacité à réduire l'inflammation aiguë de l'œdème de la patte chez les souris induit par la carraghénane (65).

Dans une autre étude menée par **Hamuti et al.**(66), plusieurs flavonoïdes et biflavonoïdes des fruits de *C. spinosa* ont été isolés et évalués pour leur effet sur l'activation de NF-KB, une cible importante pour les thérapies anti-inflammatoires. Cette étude a révélé que la ginkgétine, un biflavonoïde isolé, avait des effets inhibiteurs puissants sur l'activation de NF-KB, avec une IC₅₀ de 7,5µM. De plus, *Capparis spinosa L* a montré une capacité à réduire la production de cytokines par les cellules dendritiques. Des études sur l'effet des extraits éthanoliques de fruits de *Capparis spinosa L* sur la maturation de la moelle osseuse de souris ont également été réalisées (66). **Moutia et al.**(67) ont rapporté que l'extrait de *C. Spinosa* présentait une activité anti-inflammatoire *in vitro* sur des cellules mononucléées du sang périphérique humain.

8-3- Activité antihyperglycémique.

Le diabète sucré est une maladie métabolique complexe, causée par diverses étiologies, se manifestant par une hyperglycémie chronique et des perturbations du métabolisme des glucides, des lipides et des protéines. Ces perturbations résultent soit d'une déficience de la sécrétion d'insuline, soit de son action, voire des deux simultanément (68). Le diabète sucré se manifeste par des symptômes typiques tels que la soif excessive, la polyurie, une vision trouble et une perte de poids (69).

Les plantes médicinales telles que *Capparis spinosa L* continuent de jouer un rôle crucial dans les systèmes de santé (70). Une étude menée par **Mollica et al.** (71). a examiné l'activité inhibitrice *in vitro* de l' α -glucosidase et de l' α -amylase, révélant que l'extrait aqueux de *Capparis spinosa L* a exercé un effet modéré, avec des valeurs d'IC₅₀ de 3,74 à 0,93 mg/ml pour l' α -glucosidase et de 3,68 à 1,52 mg/ml pour l' α -amylase. De plus, une étude a démontré un effet hypoglycémiant puissant avec une dose plus faible de l'extrait aqueux (20 mg/kg), entraînant une diminution significative de la glycémie après une administration orale unique et quotidienne (72).

Une recherche expérimentale menée à l'Université des Sciences Médicales Yasouj en 2010 a révélé que l'administration orale de l'extrait de fruit de *Capparis spinosa L*. a des effets significatifs sur le diabète et l'hyperlipidémie. Des doses de 20 et 30 mg/kg ont entraîné une réduction de la glycémie et des taux de lipides. D'autres chercheurs ont suggéré que les alcaloïdes, les saponines, les terpènes et les composés phénoliques pourraient être les principaux responsables de l'effet antidiabétique de cette plante (73).

8-4- Activité analgésique .

Les analgésiques sont des médicaments utilisés pour atténuer ou éliminer les sensations de douleur. Ils peuvent agir de deux manières distinctes: soit au niveau de la lésion en réduisant la sensibilité aux stimuli nociceptifs (analgésiques périphériques), soit au niveau du système nerveux central (SNC), incluant la moelle épinière et le cerveau (analgésiques centraux) (74).

L'administration orale d'extraits de *Capparis spinosa L* à des doses de 100 mg/kg et 300 mg/kg a été observée pour atténuer les douleurs associées à la polyarthrite rhumatoïde et à l'arthrose (75). Cette propriété analgésique a été mise en évidence par **Meddour et al.** (76). Leurs recherches ont montré que deux extraits méthanoliques, issus des fruits et des écorces de racines de *Capparis spinosa L*, ont démontré des activités analgésiques lorsqu'ils ont été administrés par voie orale, en particulier contre la douleur induite par l'acide acétique chez les rats.

8-5- Activité anticancéreuse.

Le cancer constitue la deuxième cause de décès à l'échelle mondiale (77). Des recherches expérimentales ont révélé que certaines plantes possèdent des propriétés anticancéreuses sur différents types de cellules tissulaires (78). Par exemple, l'extrait de fruit de *Capparis spinosa L* présente des effets anticancéreux en raison de sa richesse en flavonoïdes, qui représentent le plus vaste groupe de composés naturels reconnus pour leurs puissantes propriétés antioxydantes. Ces flavonoïdes agissent en capturant les radicaux libres et en prévenant leur action néfaste dans le processus de cancérogenèse (79). En outre, selon **Kulisic et al.** (80), l'extrait aqueux de *C. spinosa* contient des composés volatils et non volatils qui jouent un rôle significatif dans la prévention du cancer du côlon.

I-Matériel.

1-Matériel animal.

Des souris de l'espèce *Albinos* des poids compris entre 20 et 25g ont été utilisées pour le test analgésiques.

Des rats *Albinos* ont été utilisés pour des tests anti-inflammatoires et antihyperglycémique. Leur poids varie entre 140 et 320 g s'apprêtent à l'animalerie d'Université Frère Mentouri Constantine 1.

2- Matériel végétale.

2-1- Préparation de la poudre végétale.

Après la récolte de la plante, les parties aériennes, principalement les fruits, sont transformées en poudre par broyage manuel à l'aide d'un mortier et d'un pilon. La quantité de produit obtenue est mesurée avec précision à l'aide d'une balance électronique. Cette poudre est ensuite placée dans un récipient en verre hermétiquement fermé , conformément aux norms de conservation établies .



Figure 12 . Etapes de préparation de la poudre végétale des parties aériennes (fruits) de *C. spinosa L.*

2-2- Préparation de l'extrait brut aqueux.

Le matériel végétal séché (50 g) a été mis en suspension dans 300 ml d'eau chaude et agité pendant 45 minutes à 60 °C. Après filtration,10 ml de l'extrait ont été placés dans des

boîtes de Petri. L'extrait brut a été séché par évaporation dans une étuve pendant 24 heures à 40 °C. L'extrait obtenu a été stocké à -20 °C jusqu'à utilisation.



Figure 13. étapes de macération des fruits de la plante et procédé de concentration des filtrats aqueux.

2 -3- Préparation des solutions organiques.

Une étude préliminaire a impliqué l'utilisation de 150 grammes de matière végétale (poudre fine des fruits de *Capparis spinosa L.*) macérée dans un mélange de 600 millilitres de méthanol, de butanol et de chloroforme pendant 24 heures à température ambiante. Après filtration du mélange, les extraits ont été séchés sous vide à des températures spécifiques: 37°C pour le méthanol, entre 40 et 45°C pour le butanol et à 37°C pour le chloroforme, en utilisant un évaporateur rotatif, afin d'obtenir des extraits secs. Les extraits (MeOH), (BuOH) et chloroforme ont ensuite été conservés au réfrigérateur jusqu'à leur utilisation ultérieure.

3 -Evaluation des activités biologiques des extraits.

3 -1-Dosage des polyphénols totaux et flavonoides.

3 -1-1-Dosage des polyphénols totaux.

La teneur en polyphénols totaux dans les extraits de *Capparis spinosa L.* est déterminée en utilisant le réactif de Folin_Ciocalteu (81). Le réactif FCR, constitué par un mélange d'acide phosphotungstique et d'acide phosphomolybdique. Le Principe de la méthode est basé sur l'oxydation des phénols, en mélange d'oxyde de tungstène et de molybdène. La coloration bleue produite est proportionnelle à la teneur en phénols totaux et possède une absorption maximum aux environs de 750-767nm. L'intensité de la coloration est directement liée à la quantité de polyphénols présents dans les extraits végétaux.

Le protocole de dosage est réalisé de la manière suivante: 20 µl de chaque extrait sont ajoutés à 100 µl du réactif de Folin Ciocalteu (dilué 10 fois dans de l'eau distillée). 80µl de Na₂CO₃ (7,5%) sont additionnés au mélange. L'ensemble préalablement agité est incubé à l'abri de la lumière pendant 2 heures. L'absorbance est ensuite mesurée à 760 nm par un spectrophotomètre UV-visible (Tecan M 200). La concentration des polyphénols totaux pour chaque échantillon est calculée à partir de l'équation de régression d'une gamme d'étalonnage en milieu aqueux (0.1 mg/ml), établie avec l'acide gallique dans les mêmes conditions opératoires que les extraits. Les résultats sont exprimés en milligrammes équivalents d'acide gallique par gramme d'extrait (mg GAE /g d'extrait).

3 -1-2-Dosage des flavonoïdes.

La détermination de la teneur des flavonoïdes dans les quatre extraits (AqL, MeOH, BuOH et chloroforme) est réalisée selon une méthode décrite par **Topçu et al.** (82). Cette méthode repose sur la formation d'un complexe entre Al³⁺ et les flavonoides. 130 µL de méthanol ont été combinés avec 50 µL de chaque extrait mère. Ensuite, 10 µL de (CH₃COOK) et 10 µL de (Al (NO₃)₃·9H₂O) ont été ajoutés. la microplaque a été incubée à température ambiante pendant 45 minutes. Après cette période, l'absorbance a été mesurée à une longueur d'onde de 415nm. Les concentrations des flavonoïdes des différents extraits sont déduites à partir de la gamme établie avec la Quercétine, et sont exprimées en microgrammes équivalents de Quercétine par milligramme d'extrait (µg QE/mg d'extrait)..

3 -2-Evaluation des capacités antioxydantes.

3 -2-1-Test de piégeage du radical 2.2-Di-Phényl-1-Picryl-Hydrazyl (DPPH).

Le test DPPH (2.2- diphenyl-1-picrylhydrazyle) a été utilisé par **Blois et al.** (83), ce test consiste en la réduction d'une solution alcoolique de l'espèce radicalaire DPPH[•] (0.19 mM) en présence d'un antioxydant, qui aboutit à la formation d'une forme non radicalaire DPPH. En effet, la présence des radicaux DPPH[•] donne une coloration pourpre foncée à la solution et qui absorbe fortement à 517 nm. Au cours de la réaction, la colorimétrie de la solution change sous l'effet d'un agent antioxydant qui entraîne la décoloration de la solution. Cette méthode est basée sur la dégradation du radical DPPH[•]. La réduction de ce radical par un donneur d'atome H venant de l'antioxydant à tester AH conduit à la formation de la 2.2-diphényl-1-picrylhydrazine incolore DPPH-H et au A[•](84).

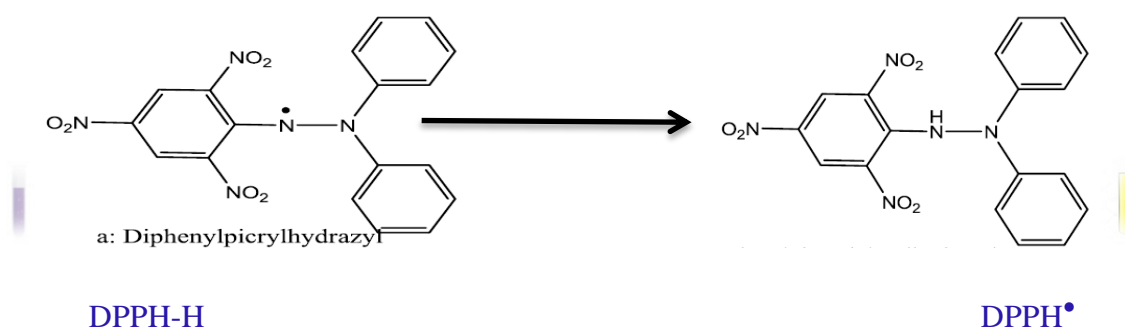


Figure 14 . Réaction de réduction du radical DPPH .

Le protocole de dosage est réalisé de la manière suivante: Un volume de 40 μL de chaque extrait a été mélangé avec 160 μL de DPPH. Après incubation à température ambiante (37°C) dans l'obscurité pendant 30 minutes, les absorbances ont été mesurées à 517nm. scavenger est exprimée en pourcentage en utilisant l'équation ci-dessous :

$$\text{Inhibition (\%)} = [100 \times (A_0 - A) / A_0]$$

A₀: absorbance du contrôle.

A: absorbance de l'échantillon ou standard.

3 -2-2- Test de l'ABTS.

Le radical $\text{ABTS}^{\bullet+}$ est formé par l'oxydation de la molécule stable d'ABTS à l'aide de persulfate de potassium, comme décrit par **Ré et al.** (85). En présence d'antioxydants, la solution d'ABTS change de couleur, passant d'un bleu turquoise à jaune. Cette modification de couleur est due à la réduction du radical par les substances antioxydantes présentes dans l'extrait, et l'intensité de cette coloration jaune dépend de la nature, de la concentration et de la puissance de l'agent antiradicalaire, selon les travaux de **Miguel et al.**(86).

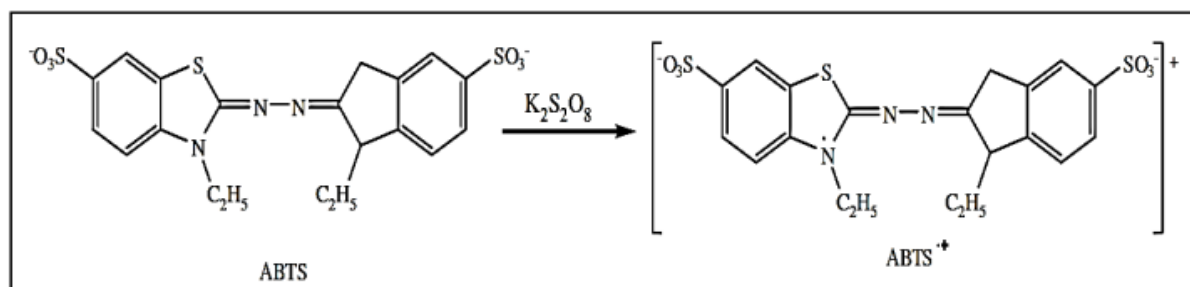


Figure 15. Oxydation de l'ABTS par le persulfate de potassium et génération de ABTS^{•+}

Le protocole de dosage est réalisé de la manière suivante: Un volume de 40 µl d'extrait est ajouté à 160 µl de la solution d'ABTS^{•+}. Après incubation pendant 10 minutes, l'absorbance est mesurée à 734 nm. Le pourcentage de l'activité scavenger du radical ABTS^{•+} est exprimé par la formule suivante:

$$\text{Inhibition (\%)} = [100 \times (A_0 - A) / A_0]$$

A₀: absorbance du contrôle.

A: absorbance de l'échantillon ou standard.

3-2-3- Test de la réduction du fer FRAP.

L'activité antioxydante de *Capparis spinosa L* est évaluée selon la méthode décrite par **Oyaizu et al.** (87) avec quelques modifications. Cette technique permet la mesure de réduction du fer des antioxydants présents dans un mélange par leur capacité de réduire le tripyridyl-triazine ferrique (Fe³⁺) en ferreux (Fe²⁺) dont l'absorption se produit à 700 nm. Une absorbance élevée indique que l'échantillon possède une forte activité de la réduction du fer .

Dans cette expérience, 40 µL d'un tampon phosphate (pH = 6,6) et 50 µL de potassium ferricyanide à 1% sont combinés avec 10 µL de divers extraits à différentes concentrations. Après une incubation de 20 minutes à 50°C, 50 µL d'acide trichloroacétique (TCA) à 10%, 40 µL d'eau et 10 µL de chlorure ferrique sont ajoutés au mélange réactionnel, l'absorbance est déterminée à 700nm.

3-2-4- Test de l'activité phénanthroline.

L'activité de phénanthroline est déterminée par la méthode **Szydłowska *et al.*** (88). Cette méthode a été appliquée pour le dosage des capacités antioxydantes de nos extraits (89).

Un volume de 10 µL de différentes concentrations d'extraits ont été mélangés avec 50 µL de FeCl₃ (0.2%), 30 µL de phénanthroline (0.5%) et 110 µL de méthanol. Le mélange a été maintenu à l'abri de la lumière à température ambiante pendant 20 minutes. L'absorbance a ensuite été mesurée à 510 nm.

3-3-1- Evaluation de l'activité analgésique.

Cette étude a été réalisée selon la méthode décrite par **Bhowmick *et al.*** (90). avec quelques modifications. Il s'agit de compter le nombre de contorsions abdominales induites par l'administration à des souris de l'acide acétique (1%), par voie orale (gavage) pendant 15 min. Cette administration provoque une sensation douloureuse au niveau des muscles abdominaux manifestée chez les souris par un mouvement d'étirement des pattes postérieures, appelées crampes abdominales (91).

On a traité quatre lots homogènes de trois souris. Ces souris ont été mis à jeun 16 heures avant l'essai

- ✓ Lot témoin: Les animaux reçoivent l'eau physiologique 15 minutes avant l'administration de l'acide acétique (1%) par voie orale.
- ✓ Lot référence 1: Les animaux ont été traités avec l'aspirine (75 mg/kg) par voie orale, 15 minutes avant l'administration de l'acide acétique, L'administration des analgésiques de référence se fait avec une dose de 75 mg/kg.
- ✓ Lot référence 2: Les animaux ont été traités avec tramadol (75 mg/kg) par voie orale, 15 minutes avant l'administration de l'acide acétique, L'administration des analgésiques de référence se fait avec une dose de 75 mg/kg.
- ✓ Lots traités: Les animaux ont été traités avec l'extrait aqueux (300mg/kg) par voie orale, 15 minutes avant l'administration de l'acide acétique.

Le pourcentage d'inhibition des crampes (PI) est calculé selon la formule suivante :

$$\% PI = (NCTe - NCTr) / NCTe \times 100$$

NCTe : nombre moyen des contorsions dans le lot témoin

NCTr : nombre moyen des contorsions dans le lot traité.



Figure 16.Administration orale de l'extrait aqueux.



Figure 17.contorsions abdominales et étirements des pattes postérieures.

3-3-2- Evaluation d'activité anti-inflammatoire.

L'étude de l'activité anti-inflammatoire de *Capparis spinosa L* a été menée suivant la méthode décrite par **Lee et al.** (92), avec quelques modifications. Il s'est agi de déterminer l'activité anti-inflammatoire de l'extrait aqueux de *Capparis spinosa L*, sur l'œdème inflammatoire aigu sur la patte des rats.

On a traité trois lots homogènes de six rats. Ces rats ont été mis à jeun 16 heures avant l'essai:

- ✓ Lot témoin: Les animaux reçoivent l'eau physiologique 30 minutes avant l'injection de formole (1%) sous l'aponévrose plantaire de la patte postérieure droite du rat.
- ✓ Lot référence: Les animaux ont été traités avec diclofénac à une concentration de 75 mg/kg par voie orale.
- ✓ Lots traités: Les animaux ont été traités avec l'extrait aqueux (300mg/kg) par voie orale, 30 minutes avant l'injection de formole.

L'activité anti-inflammatoire a été évaluée par le calcul du pourcentage d'inhibition (%INH) de l'œdème selon la formule :

$$\% INH = (V_t - V_0) \text{ témoin} - (V_t - V_0) \text{ traité} / (V_t - V_0) \text{ témoin} \times 100$$

V_0 : représente le volume de la patte à $t=0$ (avant injection du formol)

V_t : représente le volume de la patte à un temps t quelconque.



Figure 18. Injection de formole (1%).



Figure 19. Œdème inflammée.

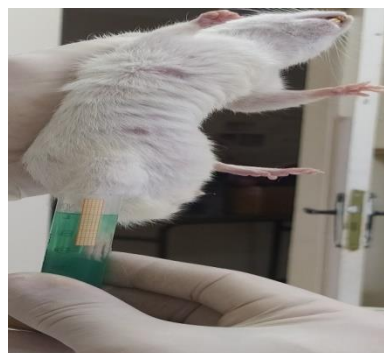


Figure 20. Volume (ml) de patte d'œdème d'un rat.

3-3-3- Evaluation d'activité antihyperglycémique.

L'étude de l'activité antihyperglycémique de *Capparis spinosa L* a été menée suivant la méthode décrite par **Mishra et al.** (93), avec quelques modifications.

Il s'est agi de déterminer l'activité antihyperglycémique de l'extrait aqueux de *Capparis spinosa L*. On a traité trois lots homogènes de cinq rats. Ces rats ont été mis à jeun 16 heures avant l'essai:

- ✓ Lot témoin: Les animaux reçoivent l'eau physiologique, 30 minutes avant l'administration de glucose.
- ✓ Lot référence: Les animaux ont été traités avec la glibenclamide à une concentration de 2 mg/kg par voie orale, 30 minutes avant l'administration de glucose.
- ✓ Lots traités: Les animaux ont été traités avec l'extrait aqueux (300mg/kg) par voie orale, 30 minutes avant l'administration de glucose.



Figure 21.Activité antihyperglycémique.

1-Dosage des polyphénols et des flavonoïdes.

1-1- Teneurs en polyphenols.

La teneur en polyphénols totaux dans les extraits de fruits de *Capparis spinosa L* a été déterminée selon la méthode de **Müller et al.**(94).les teneurs ont été rapportés en mg équivalent d'acide gallique /g de Matière sèche (MS) (**annexe 01**).

Tableau 04. Teneur totale en phénol (PTC) dans les extraits *Capparis spinosa L* .

Extraits	Teneur en polyphenols (mg GAE/g MS)
AqL	99,17 ±4,47
BuOH	82,15 ±9,7
MeOH	74,01 ±6,52
Chloroform	67,30 ±9,77

Nos résultats quantitatifs des polyphénols des quatre extraits sont résumés dans le tableau04. montrent que les fruits de *Capparis spinosa L*. sont très riches en polyphénols. L'extrait AqL (99,17 ± 4,47 mg GAE/g MS) à 1mg/ml a révélé la teneur la plus élevée, suivi par l'extrait BuOH (82,15 ± 9,7 mg GAE/g MS). Cependant, les extraits MeOH et Chloroforme ont les teneurs les plus faibles (74,01 ± 6,52 et 67,30 ± 9,77 mg GAE/g MS), respectivement à la même concentration. Le classement des TPC dans ces extraits est le suivant : AqL > BuOH > MeOH > Chloroforme.

Nos résultats sont supérieurs à ceux trouvés par **Beldi et al.**(95), qui ont travaillé sur l'extraits méthanolique et aqueux de *Capparis spinosa L*. Ils ont relevé des valeurs de teneur en polyphénols totaux de (29,98±8,39 ,24,55 ±1,45mg EAG/g MS) respectivement. De même, **Aliyazicioglu et al.**(96) , ont obtenus des teneurs en polyphénols de l'extrait aqueux de *Capparis spinosa L* (37,01±0,03 mg EAG/g MS), cette valeur est inférieure à celle trouvé lors de nos études. En outre, **Bonina et al.**(97) , ont également trouvé que l'extrait méthanolique du *C. spinosa* est riche en polyphénols (65,13 ± 5,53 mg EAG/g MS) , valeur inférieure par rapport au résultat de ce travail.

Ces divergences peuvent être imputées à divers facteurs, tels que la méthode d'extraction et d'analyse, l'origine géographique, le stade de maturité et les conditions de stockage. La concentration en composés phénoliques est également influencée par la saison.

Selon **Bachir Bey et al.** (98), la lumière favorise la biosynthèse des polyphénols chez les plantes en amplifiant certaines activités enzymatiques, notamment l'activité de la phénylalanine ammonia-lyase (PAL), qui convertit la phénylalanine en acide coumarique, précurseur des molécules impliquées dans la synthèse des composés phénoliques.

1-2- Teneurs en flavonoïdes totaux.

La quantification des flavonoïdes dans les quatre extraits (AqL, MeOH, BuOH, chloroforme) a été réalisée en utilisant une méthode décrite par **Topçu et al.** (82). Cette méthode est fondée sur la formation d'un complexe entre Aluminium et les flavonoïdes.

La teneur en flavonoïdes totaux est exprimée en mg équivalent en quercétine par g de l'extrait sec (mg EQ/g d'extrait) (**Annexe 02**).

Tableau 05 . Teneur totale en flavonoïdes (TFC) dans les extraits *Capparis spinosa L.*

Extraits	Teneur en flavonoïdes (mg QE/g)
AqL	216,39 ±22,4
MeOH	178,45 ±10,6
BuOH	88,27 ±5,4
Chloroform	82,19 ±7,09

Nos résultats quantitatifs des flavonoïdes totaux des quatre extraits sont résumés dans le tableau 05, montrent que les fruits de *Capparis spinosa L.* sont très riches en flavonoïdes. L'extrait AqL (216,39 ±22,4 mg QE/g) à 1mg/ml a révélé la teneur la plus élevée, suivi par l'extrait MeOH (178,45 ±10,6 mg QE/g). Cependant, les extraits BuOH et Chloroforme ont les teneurs les plus faibles (88,27 ±5,4 et 82,19 ±7,09 mg QE/g), respectivement à la même concentration.

Nos résultats demeurent nettement supérieurs à ceux obtenus par **Müller et al.** (94), qui ont rapporté des valeurs de (02,14±0,17 ,12,06±0,82 mg QE/g) pour les extraits aqueux et méthanoliques respectivement. De plus, **Meddour et al.** (99), ainsi que **cao et al.** (100) ont signalé une TFC (Teneur en Flavonoïdes Totale) des extraits de méthanol des fruits de *C. spinosa L* de (5,97 ± 0,42 mg QE/g) et (5,439±0,736 mg QE/g) respectivement, des valeurs extrêmement inférieures aux nos résultats .

De manière générale, on peut observer que la richesse d'une plante en polyphénols, notamment les flavonoïdes, varie selon plusieurs paramètres tels que le moment et le lieu de la récolte, la partie de la plante étudiée, ainsi que les méthodes d'extraction utilisées,.....etc.

2- Les propriétés antioxydantes *in vitro*.

2-1- Le test de piégeage du radical libre DPPH.

Le test de DPPH a été utilisé pour évaluer l'activité antioxydante des différents extraits de *Capparis spinosa L.* L'activité antioxydante a été mesurée par spectrophotométrie en suivant la réduction du radical DPPH. Cette réduction est indiquée par un changement de couleur du violet (DPPH•) au jaune (DPPH-H). La capacité de réduction est déterminée par la diminution de l'absorbance, causée par les substances antiradicalaires présentes dans les extraits (101).

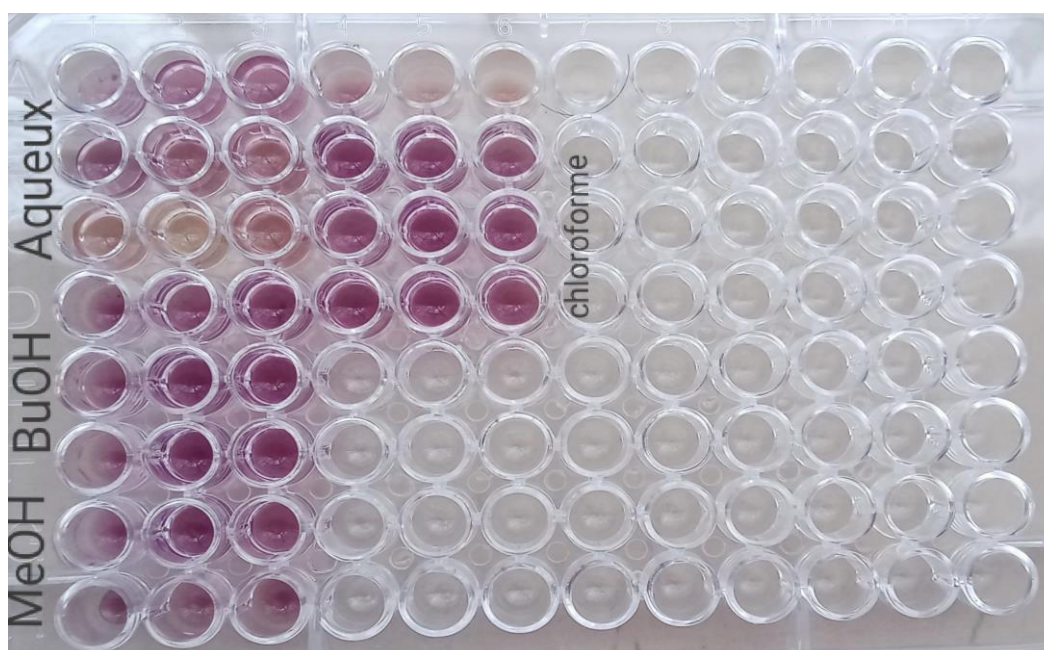


Figure 22 .Profil de la microplaque de dosage de l'activité antiradicalaire (DPPH).

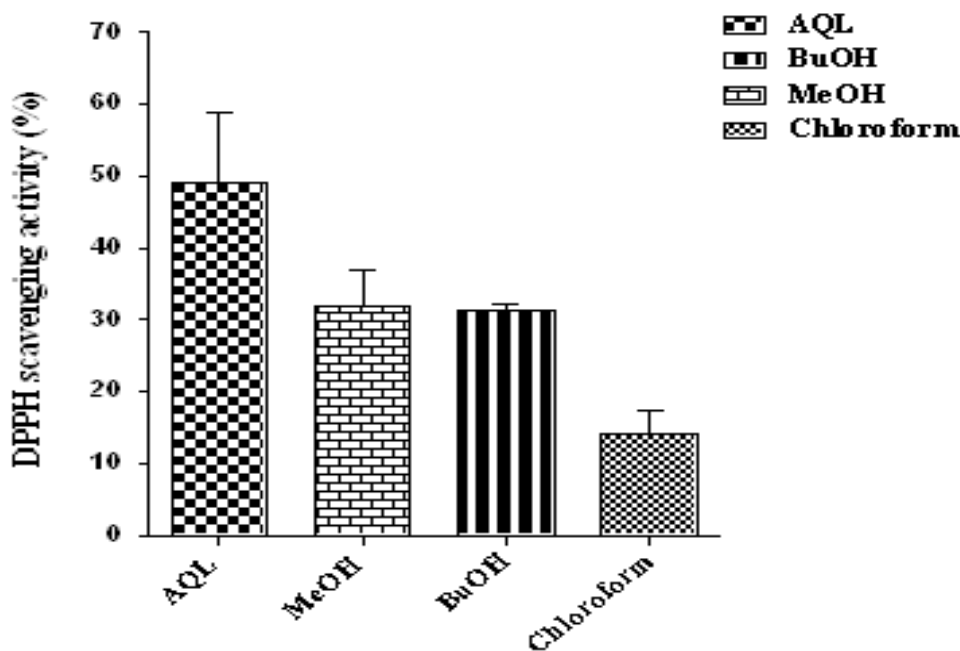


Figure 23. Activité de piégeage du radical libre DPPH des divers extraits de *Capparis spinosa* L. Les valeurs représentent la moyenne \pm l'écart-type effectué en triplicata (n=3).

La figure révèle que les extraits étudiés contiennent des antioxydants, démontrés par leur effet inhibiteur sur le radical DPPH. Parmi les quatre extraits testés, tous ont montré des taux d'inhibition variables en fonction de la concentration.

D'après les résultats obtenus, l'activité DPPH scavenger a augmenté par l'augmentation des concentrations. Un fort pourcentage d'inhibition est obtenu avec AqL (48,94 \pm 9,97 mg/ml) à 0,2 mg/ml, suivi par l'extrait méthanolique (MeOH) avec un pourcentage d'inhibition de (31,91 \pm 4,93). Les extraits (BuOH), (Chloroforme) possèdent une faible activité antiradicalaires moins importante à celle du AqL avec des valeurs de pourcentage d'inhibition de (31,17 \pm 1,06 ; 14,24 \pm 3,06) ; respectivement à la même concentration .

L'activité de piégeage radicalaire des extraits était efficace dans l'ordre AqL > MeOH > BuOH > Chloroforme.

Nos résultats de l'activité de piégeage radicalaire sont plus élevés que l'activité trouvée par **Allaith et al.** (102), qui ont constaté qu'un extrait aqueux des fruits du câprier présentait une activité moyenne d'inhibition des radicaux DPPH de 37,8% à une concentration de 5mg/ml. De plus, nos résultats sont en accord avec ceux rapportés par **Bonina et al.** (97), ainsi que **Yu et al.** (103) dont les recherches ont mis en évidence des activités antioxydantes et antiradicalaires très significatives des extraits des bourgeons du *C. spinosa*.

La teneur en polyphénols totaux et flavonoïdes totaux des extraits des fruits du *C. spinosa* s'est corrélée significativement avec leurs activités antiradicalaires. Ces résultats sont en accord avec ceux mentionnés par **Meddour et al.** (99) et **Borneo et al.** (104). L'activité antioxydante ne peut être attribuée seulement aux polyphénols. Les parties étudiées du *C. spinosa* contiennent d'autres composés ayant un effet antioxydant tels que les tocophérols, les caroténoïdes, et les glucosinolates (105). Ces résultats suggèrent que la nature physico-chimique des composés phénoliques individuels, y compris les flavonoïdes glycosides dans les extraits, pourrait être le principal contributeur à l'activité antioxydante (106).

2-2- Piégeage de l'ABTS⁺.

En utilisant la méthode basée sur la capacité des substances à piéger le radical ABTS⁺. Cette étude a évalué l'activité antioxydante des divers extraits issus des fruits *Capparis spinosa L.*

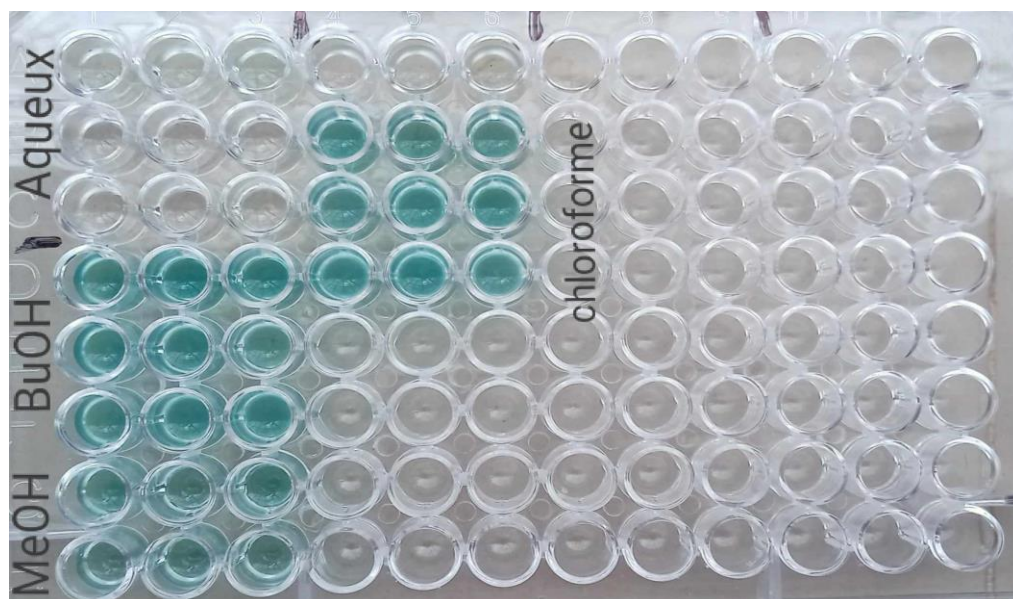


Figure 24 . Profil microplaque de dosage de l'activité antiradicalaire (ABTS).

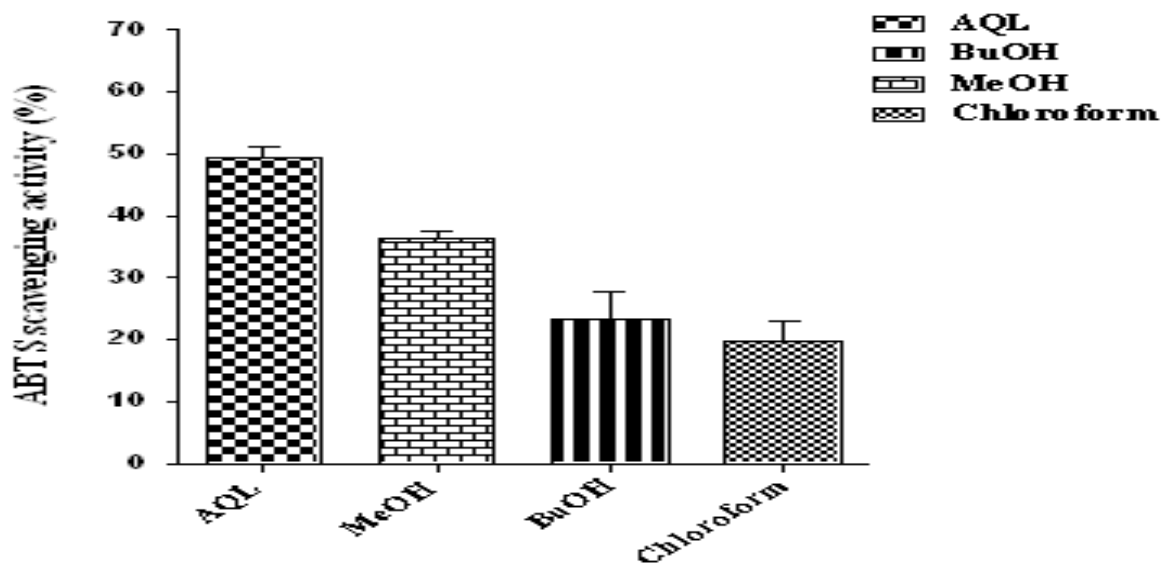


Figure 25 . L'activité de piégeage du radical ABTS de divers extraits de *Capparis spinosa L.*
Les valeurs représentent la moyenne \pm (SD) effectuées en triplicate (n=3).

D'après les résultats représentés dans la figure 23, l'activité inhibitrice a augmenté par l'augmentation des concentrations. Un fort pourcentage d'inhibition est obtenu avec AqL ($49,25 \pm 2,02$) à 0,1mg/ml, suivi par l'extrait méthanolique MeOH avec un pourcentage d'inhibition de ($36,41 \pm 1,05$). Les extraits (BuOH) et (Chloroforme) possèdent une activité inhibitrice moins importante à celle du AqL avec des valeurs de pourcentage d'inhibition de ($23,38 \pm 4,35$; $19,84 \pm 3,14$) ; respectivement à la même concentration. L'activité de piégeage radicalaire des extraits était efficace dans l'ordre AqL > MeOH > BuOH > Chloroforme .

Les résultats obtenus concordent avec ceux rapportés par **Allaith et al.** (107). Cependant , le potentiel antioxydant de nos extraits est nettement supérieur à ceux obtenus par **Allaith et al.** (102), qui ont observé qu'un extrait aqueux des fruits du câprier présentait une activité moyenne d'inhibition des radicaux ABTS de 7,64% à une concentration de un mg/ml.

La puissance observée des extraits AqL et méthanolique pourrait résulter de leur concentration supérieure en composés phénoliques par rapport aux autres extraits. Les composés phénoliques sont largement réputés pour leur capacité antioxydante élevée, ce qui confirme notre constatation de l'efficacité de ces extraits dans cette étude.

L'activité de l'extrait AqL pourrait être expliquée par sa richesse en composé phénolique par rapport aux autres extraits qui sont responsables de leur propriété antioxydante.

2-3- Test de la réduction du fer FRAP.

Le pouvoir réducteur d'un extrait est lié à son pouvoir antioxydant. Nous évaluons l'activité réductrice du fer dans nos extraits selon la méthode décrite par **Oyaizu *et al.*** (87), qui se base sur la capacité de l'extrait à réduire l'ion ferrique (Fe^{3+}) présent dans le complexe $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$ (couleur rouge) en ion ferreux (Fe^{2+}) qui vire au bleu ou vert, le changement de couleur est proportionnel à l'activité antioxydante .

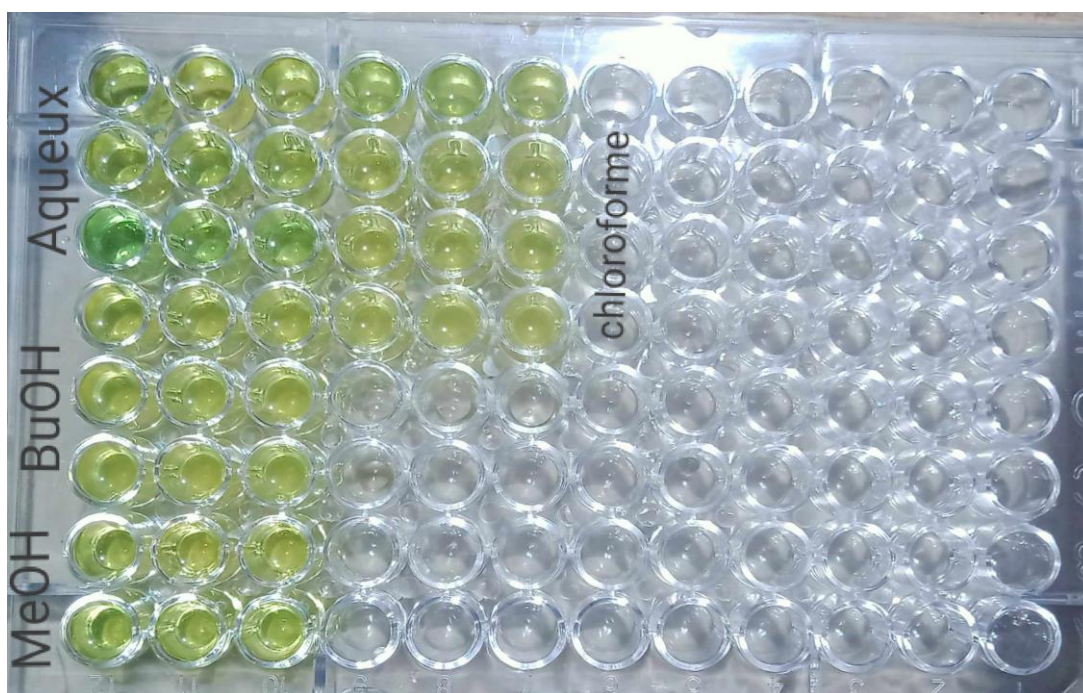


Figure 26. Profil de microplaque de dosage de l'activité de réduction du fer FRAP.

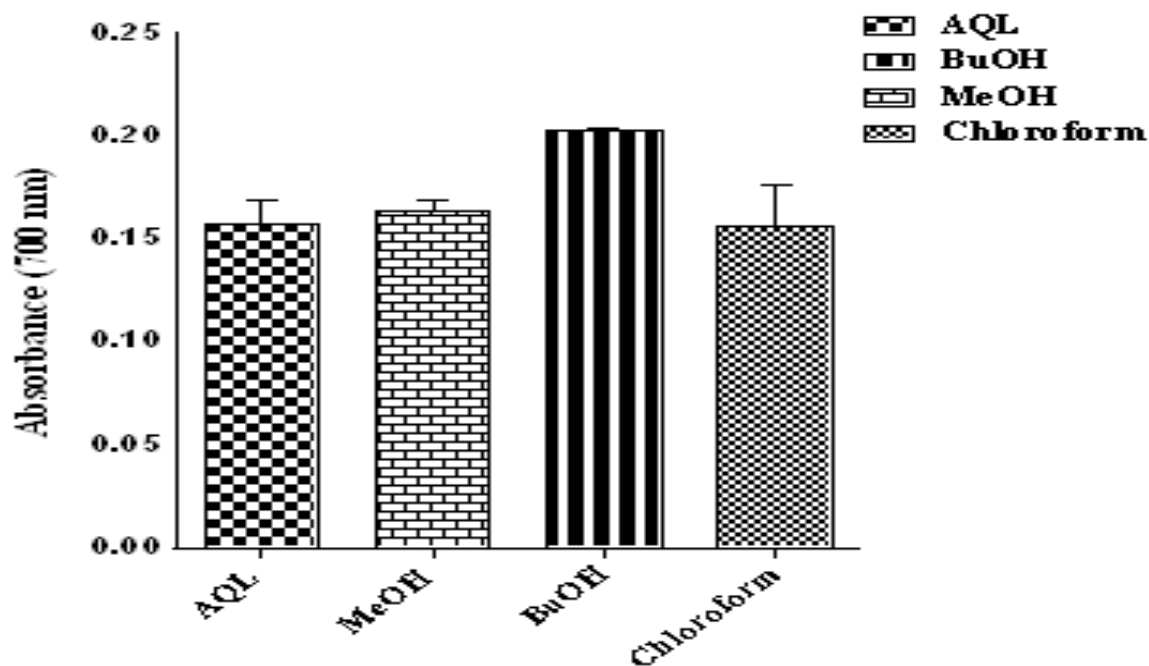


Figure 27 . Dosage du pouvoir réducteur de divers extraits de *Capparis spinosa L.*

Les valeurs représentent la moyenne \pm l'écart-type (SD) effectuées en triplicat (n=3).

La figure 24 représente le pouvoir réducteur des différents extraits de *Capparis spinosa L* en fonction de leurs concentrations. Tous les extraits présentent une forte capacité à réduire le fer.

La capacité la plus élevée est observée dans l'extrait BuOH avec une valeur d'absorbance de $(0,202 \pm 0,007)$, suivie par MeOH $(0,164 \pm 0,003)$ à 0.1 mg/ml. L'extrait AqL et Chloroforme présentent l'activité la plus faible à réduire le fer $(0,157 \pm 0,007)$ et $(0,156 \pm 0,012)$ respectivement à la même concentration.

Le classement de réduction du fer FRAP dans ces extraits est comme suit: BuOH>MeOH>AqL> Chloroforme.

Notre résultat pour l'extrait chloroforme ont concordance avec les activités trouvées par **Kalantari et al.** (108). Cependant, nos extraits sont nettement supérieur à ceux obtenus par **Allaith et al.**(102).

Plusieurs auteurs ont rapporté l'activité de la réduction du fer FRAP de différentes parties de *Capparis spinosa L*, **Germano et al.** (109) ont constaté que l'extrait méthanolique de *Capparis spinosa L* présente une activité reductrice du fer. En revanche, une

concentration beaucoup plus faible de l'extraits méthanolique lyophilisé de *C.spinosa* était nécessaire pour obtenir un effet reducteur du fer (110).

Nous constatons que le pouvoir réducteur des extraits de la plante est probablement dû à la présence des groupements hydroxyles dans les composés phénoliques qui peuvent servir comme des donneurs d'électrons. Par conséquent, les antioxydants sont considérés comme des réducteurs et inactivateurs des oxydants (111).

2-4- Test de l'activité phénanthroline.

L'activité de la phenanthroline a été déterminée par la méthode de **Szydlowska *et al.*** (88). Elle est basée sur la réduction du Fe^{3+} en Fe^{2+} ion en présence d'un antioxydant. L'ion Fe^{2+} formé réagit avec l'ortho-phénanthroline pour donner un complexe rouge orange.



Figure 28. Profil de microplaque de dosage de l'activité phénanthroline.

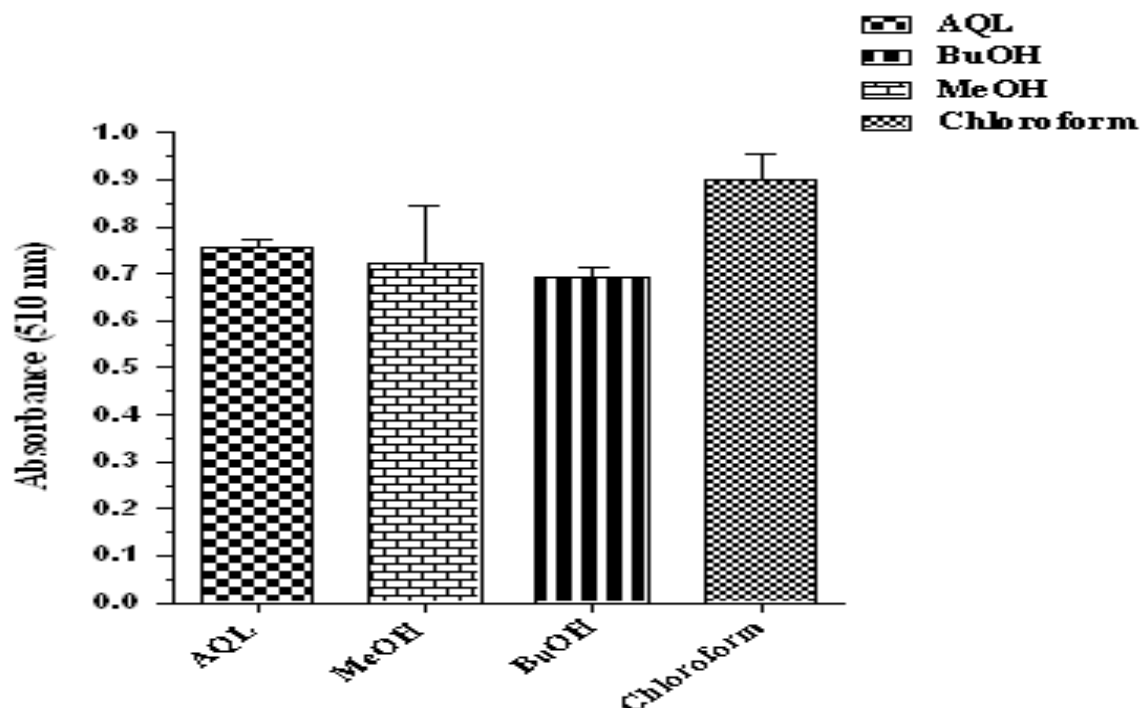


Figure 29 . Dosage par la phénanthroline de divers extraits de *Capparis spinosa L* . Les valeurs représentent la moyenne \pm l'écart-type (SD) obtenues en triplicate (n=3).

La figure 25 représente le dosage de la phénanthroline des différents extraits de *Capparis spinosa L* à 0,1 mg/ml. La capacité la plus élevée est observée dans l'extrait chloroforme qui possède une activité antioxydante avec une valeur d'absorbance de ($0,858 \pm 0,035$) à une concentration finale de 0,1 mg/mL, suivie par l'extrait AqL avec une valeur d'absorbance de ($0,768 \pm 0,058$). Les autres extraits représentent, pour la même concentration, des valeurs d'absorbance très faibles de ($0,631 \pm 0,056$ et $0,678 \pm 0,016$) pour MeOH et BuOH, respectivement. L'activité de phénanthroline des extraits était efficace dans l'ordre: Chloroforme > AqL > MeOH > BuOH.

Notre résultat est en accord avec les activités trouvées par **Kalantari et al.** (108), qui ont constaté que l'extrait chloroforme de *Capparis spinosa L* présente une activité reductrice du fer. Cependant, les résultats de la phénanthroline de nos extraits sont nettement supérieurs à ceux obtenus par **Allaith et al.**(102).

À partir de ces résultats, il semble que les différences dans la capacité antioxydante des divers échantillons puissent principalement découler de leur teneur en flavonoïdes, qui étaient significativement plus abondants dans les extraits de chloroforme et aqueux.

En conclusion de cette partie, il est évident que l'extrait aqueux démontre une activité antioxydante significative en raison de sa capacité à neutraliser directement les radicaux testés, y compris le DPPH• et l'ABTS+•, ainsi que son pouvoir réducteur du fer et Phénantroline. Cette activité peut être attribuée à l'abondance de composés phénoliques et de flavonoïdes présents dans la plante, reconnus pour leurs propriétés antioxydantes.

3-Les tests *in vivo*.

3-1- Activité analgésique.

Cette étude a été menée en utilisant le test de torsion induite par l'acide acétique pour évaluer la douleur chimique. Ce test implique l'observation des mouvements de torsion des pattes postérieures et de la musculature dorso-abdominale, conformément à la méthode décrite par **Siegmund et al.**(112).

Tableau 06 . L'activité analgésique de l'extait aqueux de *Capparis spinosa L* chez les souris. Les valeurs représentent la moyenne \pm l'écart-type (SD) obtenues en triplicate (n=3).

Traitement	Témoin	Tramadol 15mg/kg	Aspirine 65mg/kg	<i>Capparis spinosa</i> 300mg/kg
Nombre totale de torsion	91,67 \pm 7,64	13,33 \pm 2,31	8,33 \pm 2,89	32,33 \pm 4,36
% inhibition		85,45 \pm 2,5	90,9 \pm 3,41	64,72 \pm 4,40

D'après le tableau 06, l'administration orale de Extait aqL de *Capparis spinosa L* (300 mg/kg) a provoqué une inhibition significative des torsions par rapport au groupe témoin 32,33 \pm 4,36 . Les résultats étaient comparables aux standards : l'aspirine et à une dose de 65mg/kg et tramadol à 15mg/kg qui produisaient des nombres de contorsions 8,33 \pm 2,89 et 13,33 \pm 2,31 respectivement, ainsi qu'un témoin négatif avec un nombre maximum de contorsions de 91,67 \pm 7,64.

Les résultats obtenus concordent avec de nombreuses recherches **Feng et al.** (113), **Zhou et al.** (114) ont démontré une association entre les effets antioxydants de la quercétine et d'autres flavonoïdes, et les propriétés analgésiques des extraits de fruits de *Capparis spinosa L*. **Maresca et al.** (115) ont constaté que l'extrait du *C. spinosa* ont peu 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. Des études annexes dans la famille des *Capparacées* ont démontré que différentes espèces présentent une activité analgésique centrale et périphérique telles que *Capparis zeylanica*, *Capparis ovate* et *Capparis decidua* (116,117 et 118). Nous avons suggéré que l'extrait aqueux de *Capparis spinosa L* démontre une capacité analgésique en inhibant la production des médiateurs endogènes de la douleur qui activent les neurones nociceptifs ou en agissant directement sur ces neurones. La présence de métabolites secondaires dans les extraits, notamment les alcaloïdes et les composés phénoliques, pourrait expliquer cette activité.

3-2- Activité antiinflammatoire.

L'inflammation est une réaction défensive spécifique des cellules tissulaires en réponse à divers stimuli tels que les irritations, les lésions, les infections allergiques ou chimiques. Cette réaction est caractérisée par une série de processus cellulaires et moléculaires visant à protéger le corps contre les agresseurs potentiels, faisant ainsi partie intégrante de la réponse immunitaire non spécifique (119).

Tableau 07. L'activité anti inflammatoire de l'extait aqueux de *Capparis spinosa L* chez les rats. Les valeurs représentent la moyenne \pm l'écart-type (SD) obtenues en triplicate (n=6).

Traitement	30 min	60min	120min	180min
Témoin (Eau physiologique)	65	68,7	61,48	63,14
Diclofénac	5,47	15,47	7,80	5,41
%inhibition	91,75%	77,47%	87,31%	91,42%
Ext AqL	23,10	34,67	31,09	37,09
%inhibition	64,44%	49,52%	49,42%	41,25%

Selon les données du tableau 06, lors de l'injection de formol à 1% dans la patte postérieure droite des rats témoins oedémateux, le volume de l'œdème augmente de 65 ml à 68,7 ml dans la première heure, puis diminue à 61,48 ml dans la deuxième heure et à 63,14 ml dans la troisième heure.

Chez les rats prétraités avec le Diclofénac, on observe une augmentation moindre du volume de l'œdème, avec une inhibition de 91,75% et 77,47% après, 30 min et 60 min respectivement. Cette inhibition diminue ensuite à 87,31% et 91,42% dans la deuxième et la troisième heure, respectivement.

L'administration orale de l'extrait aqueux de *Capparis spinosa L* à une dose de 300 mg/kg entraîne une inhibition de l'augmentation de l'œdème de la patte de 64,44%, 49,52%, 49,42% et 41,25% , après, 30 min, 60 min, 120 min, 180 min, respectivement.

Les résultats obtenus concordent avec de nombreuses recherches ont documenté l'activité anti-inflammatoire de *Capparis spinosa L*. Une étude menée par **Zhou et al. (114)** a montré que les fruits de câprier étaient efficacement capables d'inhiber l'œdème de la patte. **Al-Said et al (120)** ont également démontré, *in vivo*, que le cappaprénol-13, un composé isolé de *C. spinosa*, présentait une activité anti-inflammatoire significative. De plus, des travaux menés par **Moutia et al** , **El Azhary et al.** ont souligné l'importante activité anti-inflammatoire des extraits de *C. spinosa* (121,122).

Le processus inflammatoire est un système complexe qui met en jeu plusieurs voies biochimiques. Des recherches antérieures ont rapporté que les agents anti-inflammatoires d'origine naturelle appartiennent à différentes classes chimiques, telles que les polyphénols, les flavonoïdes, les terpénoïdes et les alcaloïdes (123). Notre plante contient des concentrations élevées de ces composés, comme l'ont confirmé plusieurs études antérieures (49, 50 et 51). Les terpénoïdes ont démontré une capacité significative à réduire le développement de l'inflammation chronique des articulations en ciblant divers mécanismes impliqués dans les processus inflammatoires (124). De plus, des études biochimiques ont révélé que les flavonoïdes peuvent inhiber les voies métaboliques impliquant les enzymes COX et les lipoxigénases, en fonction de leur structure chimique (125). En effet, les flavonoïdes peuvent réguler l'expression des enzymes associées à l'inflammation en agissant comme des inhibiteurs de facteurs de transcription. Par exemple, le kaempférol a été identifié comme capable de moduler les voies de signalisation NF-κB impliquées dans l'inflammation et de réguler l'expression des gènes associés au processus inflammatoire (126 et 127).

3-3- Activité antihyperglycémique.

Le diabète sucré est un trouble métabolique résultant de diverses causes, se caractérisant par une élévation chronique du taux de glucose sanguin. Il s'accompagne de perturbations dans le métabolisme des glucides, des lipides et des protéines, causées par une déficience dans la sécrétion d'insuline, dans son action, ou les deux à la fois (128).

Tableau 08 . L'activité antihyperglycémique de l'extait aqueux de *Capparis spinosa L* chez les rats. Les valeurs représentent la moyenne \pm l'écart-type (SD) obtenues en triplicate (n=5).

Traitement	0min	30min	60min	90min	120min
Glocose + Témoin (mg/dl)	53 \pm 7,7	103,4 \pm 6,006	218,2 \pm 21,64	196,8 \pm 16,6	145,6 \pm 26,5
Glocose + Diaglinide (mg/dl)	66 \pm 7,98	80,4 \pm 13,61	---	---	17,4 \pm 16,18
%inhibition	0%	22,24%	63,15%	59,14%	50,69%
Glocose + Ext AqL (mg/dl)	69 \pm 6,09	85 \pm 2,82	132,8 \pm 21,53	128,6 \pm 14,92	102,2 \pm 25,81
%inhibition	0%	17,79%	39,13%	34,65%	29,80%

Selon les données du tableau 08, L'induction expérimentale de l'hyperglycémie par ingestion intragastrique de glucose a entraîné une augmentation de 1,5 à 2 fois des niveaux de glucose plasmatique (en comparant les groupes à 0 minute avec les groupes à 60 minutes). Dans le test de tolérance au glucose oral, diaglinide a montré une réduction des concentrations de glucose sanguin de 22,24%, 63,15% et 59,14% à 30 minutes, 60 minutes et 90 minutes respectivement. Ainsi, la réduction maximale de 63,15% pour la diaglinide a été observée à 60 minutes. Durant la période d'expérimentation, il a été bien clair que l'extrait a diminué la glycémie d'une manière significative par rapport au groupe témoin, L'extrait aqueux de *Capparis spinosa L* a amélioré le taux de la glycémie post- prandiale de 17,79% et 39,13% à 30 et 60 minutes respectivement.

Nos résultats sont en accord avec ceux de **Mishra et al** , **Rahmani et al**. (129,130), qui ont démontré l'activité antihyperglycémique de l'extrait des fruits de *Capparis spinosa L*. De même, les résultats de **Kazemian et al**.(131) ont indiqué des effets hypoglycémiant après administration orale d'extrait de *Capparis spinosa L* chez des rats diabétiques expérimentaux, montrant une amélioration de la glycémie, sans augmentation de la sécrétion d'insuline ou réduction de l'appétit. L'étude de **Hussain et al**.(132) sur l'extrait de *Capparis spinosa L* a clairement mis en évidence une activité antihyperglycémique significative, maintenant un taux de glucose normal.

Les résultats du test de dépistage phytochimique ont montré que l'extrait de *Capparis spinosa L* contient des composés de flavonoïdes, qui sont connus pour être hypoglycémiques. D'autre part, les fruits de *Capparis spinosa L* contient des composés phénoliques, flavonoïdes, lipides, protéines, sels minéraux (potassium, phosphore, magnésium et calcium), vitamine C et des alcaloïdes possédant des degrés variables de réduction de la glycémie (133). Ces résultats peuvent être lié à la capacité de l' antihyperglycémie à réduire la gluconéogenèse hépatique et à améliorer l'absorption du glucose et la protection des cellules des îlots pancréatiques (134).

Les effets hypoglycémiques semblent être induits par l'action antioxydante de l'extrait aqueux de *Capparis spinosa L*, contenant des flavonoïdes reconnus pour leurs propriétés antioxydantes (135). Des recherches supplémentaires sont requises afin d'élucider le mécanisme hypoglycémique des composés actifs présents dans *Capparis spinosa L* .

Conclusion et perspective.

Les plantes médicinales sont une source importante de nouvelles substances ayant des effets thérapeutiques potentiels dépourvus d'effets secondaires. La recherche sur les plantes folkloriques avec des vertus médicinales présumées, telles que les analgésiques et les agents anti-inflammatoires et antihyperglycémies, devrait donc être considérée comme une stratégie de recherche fructueuse et logique pour de nouveaux médicaments. Il s'agit de renforcer la connaissance des phytochimiques de ces extraits de plante et de mettre en évidence des traceurs spécifiques pour cette plante en l'utilisation ultérieure des ses extraits dans l'industrie pharmaceutique.

Au cours de ce mémoire, on a étudié la plante *Capparis Spinosa L*, une plante très utilisée en pharmacopée traditionnelle dans le Sahara d'Algérie pour les vertus thérapeutiques. L'évaluation de l'activité d'antioxydante qui a été déterminé par la méthode du DPPH, le test du ABTS et la méthode de FRAP, et phenanthroline. Selon les résultats on a confirmé que l'extraits de notre plante possèdent un potentiel antioxydant puissant et peuvent être considérés comme une bonne source d'antioxydants naturels à des fins médicinales. Ainsi les résultats obtenus de cette études montrent que notre plante est riche en polyphénols et flavonoïdes. Le dosage des composés phénoliques a révélé que les extraits de la plante *Capparis Spinosa L* ont forte teneur en polyphénol totaux entre (70-100 mg GAE/g MS) et en flavonoïdes (85-220 mg QE/g).

Au cours de ce travail, on a évalué les effets antiinflammation, Antihyperglycémie et analgésique de l'extrait aqueux de *Capparis Spinosa L*. Le traitement des Souris par 300 mg/kg d'extrait aqueux de *Capparis spinosa L*, inhibe (65%) la douleur induite par l'acide acétique (1%). L'étude de l'activité anti-inflammatoire chez les rats a révélé une bonne activité anti-oedémateuse de *Capparis spinosa L*. L'administration orale de l'extrait aqueux de *Capparis spinosa L* à une dose de 300 mg/kg a provoqué un effet inhibiteur maximal de l'oedème de la patte (65%) après l'administration du formol (1%). L'administration orale de l'extrait aqueux de *Capparis spinosa L* à une dose de 300 mg/kg a montré une réduction des concentrations de glucose sanguine (40%) après l'administration du tolérance au glucose oral.

Outre ces études expérimentales, les résultats encourageant de cette mémoire amèneront sans doute à effectuer d'autres travaux dans le but de:

- Caractériser et isoler les principes actifs responsables à ces propriétés pharmacologiques.
- Elargir le panel des activités antioxydantes *in vivo*.
- Etudier *in vitro* et *in vivo* du pouvoir antihyperglycémie induit par la streptozotocine de la plante.
- Déterminer de l'effet toxique des différents extraits *in vitro* et *in vivo*.
- Etudier d'autres activités biologiques de la plante: anticancéreuse et antiinflammatoire.

- (1). **Robinson M. M.** & Zhang Z. World Health Organization, Geneva. Ref Type: Report 2011.
- (2). **Flet C.** Les substances naturelles sources de médicaments nouveaux, Le Moniteur edn 1984.
- (3). **Hashemi.S. R.** & Davoodi.H Herbal plants and their derivatives as growth and health promoters in animal nutrition. *Veterinary Research Communications*.35 (3). 169 – 180 2011.
- (4). **Kumar. S.** Bajwa. B. S.Kuldeep. S. & Kalia. A. N. Anti-Inflammatory Activity of Herbal Plants. *INTERNATIONAL JOURNAL OF ADVANCES IN PHARMACY . BIOLOGY AND CHEMISTRY*.2 (2).272 – 281 2013.
- (5). **Moatti. Roger.** "La phytothérapie." *Revue des Deux Mondes* (1990): 80-89.
- (6). **Wichtl M.** Anton R.Plantes thérapeutiques .Tradition.pratique officinale.science et thérapeutique.2ème édition,.Ed. TEC & DOC.2003.
- (7). **Bruneton L** avoisier J..Les plantes médicinales.2ème édition. p:278-279 Doc (Ed). Paris. P1120 1993.
- (8). **Franchomme P** et PenoelD. Matière médicale aromatique fondamentale. L'aromathérapie exactement. Encyclopédie de l'utilisation thérapeutique des huiles essentielles .R Jollois Edition Limoge.p:446 1990.
- (9). **Hostettman K.** Poteratte O. The potential of higer plants as a Sourse of New Drugs. *Chimia International Journal for Chemistry* 1998 .
- (10). **Kandouli Chouaib.** Etude des propriétés antidiabétiques. antioxydantes et anti-inflammatoires des extraits hydrosolubles d'Anvillea radiata Coss. & Dur. sur le diabète de type 2 expérimental induit par le régime (high fat) chez la souris C57/BL6J. Frères Mentouri Constantine 2018 .
- (11). **Sebai M.** Boudali M. la phytothérapie entre la confiance et la méfiance. Mémoire professionnel infirmier de la santé publique . Mémoire de fin d'étude Institut de Formation Paramédicale de Chettia - Chlef.2012.
- (12). **Gurib Fakim A.** Medicinal plants.Traditions of yesteday and drugs of tomorrow. *Mol.Aspects Med*.27.1.93 2006.
- (13). **Van Wyk BE.** A Broad review of commercially important southern African medicinal plants. *J. Ethnopharmacol., Ethnobotany in South Africa:* 119, 342-355 2008.
- (14). **Ibrahim MA.** Mohamed A. Isah MB. Aliyu AB. Anti-trypanosomal activity of African medicinal plants: a review update. *J. Ethnopharmacol.* 154, 26-54 2014.

- (15). **Abdullahi A.A.** Trends and Challenges of Traditional Medicine in Africa .Afr.J.Tradit. Complement .Alten.Med.8.115-123 2011.
- (16). **Busia K.** Medical provision in africa –past and prest.Phytother.19, 919-923 2005.
- (17). **Cuendet M.** Recherche de nouveaux composés capteurs de radicaux libres et antioxydants à partir d'une plante d'Indonésie: « Fagraea blumei » (Loganiaceae) et de trois plantes d'altitude:« Bartsia alpina » (Scrophulariaceae), « Loiseleuria procumbens »(Ericaceae) et Camp.Thèse de doctorat. p 24 1999 .
- (18). **Gravot A.**Introduction au métabolisme secondaire chez les végétaux. Equipe pédagogique Physiologie Végétale. UMR 118 APBV. Université de Rennes 1 – L2 2008.
- (19). **Thomas OP.** Métabolisme secondaire et Biosynthèse.Master 2 VEM. Univesité Nice Sophia Antipolis 2009.
- (20). **Macheix JJ.**Fleuriet. A & Jay-Allemand. C. Les composés phénoliques des végétaux :un exemple de métabolites secondaires d'importance économique . Lausanne. Suisse. Presses polytechniques et universitaires romandes 2005.
- (21). **Collin. S & Crouzet.J.** Polyphénols et procédés : Transformation des polyphénols au travers des procédés appliqués à l'agroalimentaire. Paris. France : Lavoisier Tec&Doc 2011.
- (22). **Benhammou N.** Activité antioxydante des extraits des composés phénoliques de dix plantes médicinales de l'Ouest et du Sud-Ouest Algérien (Thèse de doctorat). Université Aboubakr Belkaïd- Tlemcen 2011.
- (23). **Călinoiu LF.**Vodnar DC. Whole Grains and Phenolic Acids :A Review on Bioactivity. Functionality. Health Benefits and Bioavailability. Nutrients..10(11).1615. Doi. 10.3390.nu10111615. PMID. 30388881 2018.
- (24). **Chanforan C.** Stabilité de microconstituants de la tomate (composés phénoliques, carotenoids.vitamines C et E) au cours des procédés de transformation: études en systèmes modèles, mise au point d'un modèle stoechio-cinétique et validation pour l'étape unitaire de préparation de sauce tomate (Thèse de doctorat). Université d'Avignon 2010.
- (25). **Bijalwan V.** Ali U. Kesarwani AT. Yadav K. Mazumder K. Hydroxycinnamic acid bound arabinoxylans from millet brans-structural features and antioxidant activity. International Journal of Biological Macromolecules. 88 .296.305 2016.
- (26). **Gonzalez A. G** et Estevez.Braun A. (1997).Coumarins. Nat. Prod. Reprod. 14 . 465-475 Gorse.V. Reproduction sexuée et hétérogénéité spatiale des semis chez quelques arbres des savanes arborées du Nazinon (Burkina Faso).O.R.S.T.O.M. 37 p 1994.
- (27). **Bruneton Jean.** Phytochimie - Plantes médicinales. Lavoisier. Amazon. Paris 2016.

Bukhari SB. Bhangar MI. Memon S Antioxidative Activity of Extracts from Fenugreek Seeds (*Trigonella foenum-graecum*). *Pak J Anal Environ Chem* 9:78-83 2008.

(28).**Bruneton J.** Pharmacognosie. Phytochimie , plantes médicinales. Techniques et Documentation. 3 ème Ed. Lavoisier . Paris, pp. 199-388 1999.

(29). **Han X.** Shen T & Lou H..Dietary polyphenols and their biological significance. *International Journal of Molecular Sciences*. 8(9). 950-988 2007.

(30).**Achat S.** Polyphénols de l'alimentation : extraction. pouvoir antioxydant et interactions avec des ions métalliques (Thèse de doctorat). Université d'Avignon 2013.

(31).**JN Kabera.** E Semana. AR Mussa. X He. Plant Secondary Metabolites: Biosynthesis. Classification. Function and Pharmacological Properties. *J. Pharm. Pharmacol.* 2 377–392 2014.

(32).**J Gershenzon.** N Dudareva. The function of terpene natural products in the natural world. *Nat. Chem. Biol.* 3 (2007) 408–414.

(33).**G Styger.** B Prior. F F. Bauer. Wine flavor and aroma. *J. Ind. Microbiol. Biotechnol.* 38 (2011) 1145–1159.

(34).**Maheu Sophie.** Chimie pour l'inhalothérapie. Montréal. Chenelière Éducation. Pages 578 2014.

(35).**CA Haller.** P Jacob. NL. Benowitz. Pharmacology of ephedra alkaloids and caffeine after single-dose dietary supplement use. *Clin. Pharmacol. Ther.* 71(2002)421–432.

(36).**JW Fairbairn.** A Paterson. G Wassel. The alkaloids of *Papaver somniferum* L.—II. *Phytochemistry*. 3 (1964) 577– 582 .

(37).**EJ Staba.** AC Chung. Quinine and quinidine production by cinchona leaf, root and unorganized cultures, *Phytochemistry*. 20 (1981) 2495–2498.

(38).**GA Strobel.** A Stierle. W.M. Hess .Taxol formation in yew — *Taxus*. *Plant Sci.* 92 (1993) 1–12.

(39)-**Barka S.** Ben Attallah S. L'effet de deux plantes médicinales sur quelques Bactéries pathogènes. Mémoire d'Ingénieur. Université de Ouargla. 2010.

(40).**Benarous K.** Effets des extraits de quelques plantes médicinales locales sur les enzymes : α -amylase, trypsine et lipase. Mémoire d'Ingénieur. Université Amar Telidji-Laghouat. 2009.

(41).**Sofowora A.** Plantes médicinales et médecine traditionnelle d'Afrique. Ed. Karthala. Paris. 375 p 1996.

- (42).**Satyanarayana T.** Mathews AA.Vijetha P. phytochemical and pharmacological Review of Some Indian Capparis Species. *Pharmacognosy Reviews.* 2. pp 36-45 2008.
- (43).**Al-Snafi AE.**The chemical constituents and pharmacological effects of *Capparis spinosa* –an overview. *Indian Journal of Pharmaceutical Science and Research.* 15 (2). 93-100 2015.
- (44).**Karnouf N.** Effet des extraits de *Capparis spinosa* L. sur la dégranulation et le chimiotactisme des neutrophiles humains. Mémoire de magister. Université de FarhatAbbas . Sétif. 2010. 99p.
- (45).**Quezel P** et Santa S. Nouvelle flore de l'Algérie et régions désertiques méridionales. Tome 1. Centre national de la recherché. Paris. 570 p 1962.
- (46).**Nabavi SF.** Maggi F. Daglia M. Habtemariam S. Rastrelli L. Nabavi SM. Pharmacological effects of *Capparis spinosa* L. *Phytotherapy Reserch.*30 (11): 1733-1744 2016.
- (47).**Rozier.** Cours complet d'agriculture. Tome premier. Hôtel Serpente. Paris. 252 -287. 1782.
- (48).**Chopra I C.** Abrol B K. Handa K L. Les plantes médicinales des régions arides. considérées surtout du point de vue botanique. Paris 1960.
- (49).**Tlili N.** Hajer T. Justin R. Khaldi A. Paul M. Mayer S T.. Triacylglycerols and Phospholipids Composition of Caper Seeds (*Capparis spinosa*). *AOCS. J Am Oil Chem Soc*88:1787-1793 2011 b.
- (50).**Gyan P.** Mishra R S. Manish B. Shashibala S. *Capparis spinosa*: unconventional potential food source in cold arid deserts of Ladakh. C/o 56 APO .Leh, Ladakh 194 101 . India. 96:12-25 2009.
- (51).**Lakrimi M** .Le câprier, importance économique et conduite technique. Maroc 1997.
- (52).**Beniston.,** Al-Snafi, 2015. Beniston NT et WS. Fleurs d'Algérie. Entreprise nationale du livre. Algie. N° d'édition: 1822/84. p 303 1984.
- (53).**CHEHMA A.D.-** Catalogue des plantes spontanées du Sahara septentrional algérien. Ed Dar El houda. Ain M'lila. Alger. 125p 2006.
- (54).**INOCENIO.C.DIEGO** R.MA CONCEPCION OBON. FRANCISCO A. JOSEANTONIO.BARRENA.A systematic revision of *Capparis* section *Capparis*(capparaceae). *Annals of the Missouri Botanical Garden.* 93: 122–149 2006.
- (55).**Quezel P.** et Santa S. Nouvelle flore de l'Algérie et régions désertiques méridionales. Tome 1. Centre national de la recherché. Paris. 570 p 1962.

- (56). **Benseghir-Boukhari** L. A. et Seridi R.. Le câprier, une espèce arbustive pour le développement rural durable en Algérie. Méditerranée. 109: 100-105 2007.
- (57). **Benseghir-Boukhari** L.A. Biofacteurs de développement du Câprier épineux (Capparis spinosaL) 2015.
- (58). **Ames BN**. Shigenaga M.K. Hagen T. M.. Oxidants. Antioxydants. and the degenerative diseases of aging. Review : Product Natural Academic Science of USA. 90 7915- 7922 .1993.
- (59). **Nabavi SF**. Maggi F. Daglia M, et al. Pharmacological Effects of Capparis spinosa L. Phyther Res 2016; 30: 1733–1744.
- (60). **Cao YL**, Li X, Zheng M.. Capparis spinosa protects against oxidative stress in systemic sclerosis dermal fibroblasts. Arch Dermatol Res 302: 349–355 2010.
- (61). **Kumar N**. Goel N. Phenolic acids: Natural versatile molecules with promising therapeutic applications. Biotechnol Reports 2019. 24. e00370.
- (62). **Noack M**. Kolopp-Sarda MN. Cytokines et inflammation: physiologie, physiopathologie et utilisation thérapeutique. Rev Fr Lab. 489 (3) . 28- 37 2018.
- (63). **Majdalawieh AF**. Fayyad MW. Immunomodulatory and anti-inflammatory action of Nigella sativa and thymoquinone: A comprehensive review. Int Immunopharmacol 2015.
- (64). **Maresca M**. Micheli L. Di Cesare Mannelli L. et al. Acute effect of Capparis spinosa root extracts on rat articular pain. J Ethnopharmacol 2016; 193: 456–465 28 295-304.
- (65). **Bianco G**. Lelario F. Battista FG. et al. Identification of glucosinolates in capers by LC-ESI-hybrid linear ion trap with Fourier transform ion cyclotron resonance mass spectrometry (LC-ESILTQ-FTICR MS) and infrared multiphoton dissociation. J Mass Spectrom 2012; 47: 1160–1169.
- (66). **Hamuti.A**. Li. J. Zhou. F. Aipire. A.Ma. J. Yang. J. & Li. J. Capparis spinosa fruit ethanol extracts exert different effects on the maturation of dendritic cells. Molecules.22(1). 97 2017.
- (67). **Moutia**. Mouna. et al. "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 (2016): 1-12.
- (68). **Biessels GJ**. Staekenborg S. Brunner E. Brayne C. Scheltens P Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. The lancet neurology. 5 (1): 64 – 74 2006.
- (69). **Intekhab A**. Barry G. Diabetes mellitus . Clinic Dermatology. 24: 237 – 46 2006.

- (70).**Gunjan M.** Naing T.W.Saini.R.S.Ahmad. A.Naidu.J.R. Kumar. I. Marketing trends & future prospects of herbal medicine in the treatment of various disease. *World J. Pharm. Res.* 2015. 4. 132–155.
- (71).**Mollica. A.** Zengin G. Locatelli. M. Stefanucci. A. Mocan. A. Macedonio. G., .. & Novellino. E. 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 2017.
- (72).**Eddouks.M.** Lemhadri.A.& Michel. J. B. Caraway and caper: potential anti-hyperglycaemic plants in diabetic rats. *Journal of ethnopharmacology.* 94(1). 143-148 (2004).
- (73).**Negahdarizadeh. M.** Mokhtari. M. Malekzadeh. J. M. & Mohammadi. J. The effects of *capparis spinosa* hydroalcoholic extract on blood glucose and lipids serum in diabetic and normal male rats. *Armaghane danesh,* 16(2). 181-190 2011.
- (74).**Kouakou S.** Kouakou G. Laba I.D. & Brou J. Evaluation de l'activité analgésique de l'extrait aqueux des feuilles de *Mitracarpus scaber* Zucc (Rubiaceae), une plante médicinale de Côte d'Ivoire. *International Journal of Biological and Chemical Sciences;* 4(2) :1-62 2010.
- (75).**Maresca.Mario.** et al. "Acute effect of *Capparis spinosa* root extracts on rat articular pain." *Journal of ethnopharmacology* 193 (2016): 456-465.
- (76).**Meddour A.** Yahia M. Hambaba L. Safety evaluation and analgesic studies of defatted methanol extract of *Capparis spinosa* L. (Capparidaceae) fruits and roots bark in albino wistar rats. *J Biol Res - Boll della Soc Ital di Biol Sper* 2019; 92: 5–10.
- (77).**Torre LA.** Bray F. Siegel RL. Ferlay J. Lortet-Tieulent J. Jemal A. Global cancer statistics, 2012. *CA Cancer J Clin* 2015;65(2):87–108.
- (78).**Craig WJ.** Health-promoting properties of common herbs. *Am J Clin Nutr* 1999;70 (3 Suppl):491S–499S.
- (79).**Vargas AJ,** Burd R. Hormesis and synergy: pathways and mechanisms of quercetin in cancer prevention and management. *Nutr Rev* 2010;68(7):418–428.
- (80).**Kulisic-Bilusic T.** Schmoller I. Schnabele K. Siracusa L. Ruberto G. The anticarcinogenic potential of essential oil and aqueous infusion from caper (*Capparis spinosa* L.). *Food Chem* 2012;132(1):261–267
- (81).**Singleton V L.** Orthofer R. & amuela-Raventos RM . Analysis of total phenols and other oxidation substrates and antioxidants by means of Folin-Ciocalteu reagent. *Methods Enzymol* 299: 178 1999.
- (82).**Topçu G.** Ay A. Bilici A. Sarıkürkcü C. Öztürk M. and Ulubelen A. A new flavone from antioxidant extracts of *Pistacia terebinthus*. *Food Chemistry* 103: 816–822 2007..

- (83).**Blois MS.** Antioxydant determination by the use of a stable freeradical. Nature .4617 (181) .1119- 1200 1958.
- (84).**POPOVICI C. ILONKA S. BARTEK T.**Evaluation de l'activité antioxydant des composés phénoliques par la réactivité avec le radical libre DPPH. Revue de génie industriel 4 : 25-39 2009.
- (85).**Ré R.** Pellegrini N. Progeggebnte A. Pannala A. Yang M. et Rice-Evans C. Antioxydant activity applying an improved ABTS radical cation decolorization assay. Scienc Inc. 26: 1231-1237 1999.
- (86).**Miguel MG.** Antioxidant and Anti-Inflammatory Activities of Essential Oils: A Short Review. Ivloleculs. 15:9252-92872010.
- (87).**Oyaizu M.** Studies on products of browning reactions: antioxidative activities of browning reaction prepared from glucosamine.Japanese Journal of Nutrition.44.307–315 1986.
- (88).**Szydlowska-Czerniaka A. Dianoczki C. Recseg K.Karlovits G. Szlyk E.** 2008. Determination of antioxidant capacities of vegetable oils by ferric-ion spectrophotometric methods . Talanta . 76: 899-905 2008.
- (89).**Liu X J. Zhao R. Zheng Mutat.Res.** 539.2003 1.
- (90).**Bhowmick R.** Sarwar S. Masudur S. Dewan R. Das A. Das B. In vivo analgesic. Antipyretic.and anti-inflammatory potential in Swiss albino mice and in vitro thrombolytic activity of hydroalcoholic extract from Litsea glutinosa leaves. B 2014.
- (91).**Kang J.** Khan M. Park N. Cho J. Fujii H. Hong Y.Antipyretic.analgesic , and antiinflammatory activities of the seaweed Sargassum fulvellum and Sargassum thunbergii in mice.J.Ethnopharmacol.116 : 187–190 2008.
- (92).**Lee.YY.Saba E.Irfan M.Kim M.Chan JY.Jeon BS.Choi SK.** The antiinflammatory and anti-nociceptive effects of Korean black ginseng. Phymed.54: 169-181 2018.
- (93)- **Mishra PR.** Panda PK. Chowdary KA. et al. Antidiabetic and Antihypelipidaemic Activity of Randia Dumetorum. Int J Res Pharm Chem 2012; 2: 552–559 iol. Res. 47: 18
- (94). **Müller.Lars.**et al."Antioxidant capacity and related parameters of different fruit formulations." LWT-Food Science and Technology 43.6 (2010): 992-999.
- (95). **Beldi.Hakima.** et al. "Contribution to the pharmacological valorization of the roots of Capparis spinosa L. from Mila region." International Journal of Natural Resources and Environment 4.1 (2022): 1-9.
- (96). **Aliyazicioglu.Rezzan.** et al. "Phenolic components, antioxidant activity, and mineral analysis of Capparis spinosa L." African Journal of Biotechnology 12.47 (2013): 6643-6649.

- (97).**Bonina. F.** et al. "In vitro antioxidant and in vivo photoprotective effects of a lyophilized extract of *Capparis spinosa* L. buds." *Journal of cosmetic science* 53.6 (2002): 321-336
- 98.**Bachir Bey M.** Louaileche H. Mouhoubi Z.. Antioxidant activity of eight tomato (*Lycopersicon Esculentuml.*) varieties grown in Algeria. *Journal of Food Technology Research.*1 (2): 133-145 2014.
- (99).**Meddour. A.** et al. "Etude de l'activité Antioxydante et antibactérienne des extraits d'un ensemble des parties de la fleur du *Capparis spinosa* L." *Lebanese Science Journal* 14.1 (2013): 49-60.
- (100).**Cao. Y.L.** Li. X. et Zheng.M..*Capparis spinosa* protects against oxidative stress in systemic sclerosis dermal fibroblasts. *Arch.Dermatol. Res.* 302: 349 – 355 2010..
- (101).**Kandouli C.** Mathieu Cassien. Anne Mercier.Caroline Delehedde. Emilie Ricquebourg. et al.Antidiabetic.antioxidant and anti inflammatory properties of water and n-butanol soluble extracts from Saharian *Anvillea radiata* in high-fat-diet fed mice.*Journal of Ethnopharmacology.*Elsevier 2017.
- (102).**Allaith. S.** et al. "The identification and distribution of key proteoglycans in canine cruciate ligament." *Osteoarthritis and Cartilage* 22 (2014): S332-S333.
- (103).**Yu. Y.**Gao. H.Tang. Z. Song. X. Wu. L. Several Phenolic Acids from the Fruit of *Capparis spinosa*. *Asian Journal of Traditional Medicines.*1: 3-4 2006.
- (104).**Borneo.R.** et al. "Antioxidant capacity of medicinal plants from the Province of Córdoba (Argentina) and their in vitro testing in a model food system." *Food Chemistry* 112.3 (2009): 664-670.
- (105).**Tlili.Nizar.**et al."Carotenoid and tocopherol composition of leaves, buds, and flowers of *Capparis spinosa* grown wild in Tunisia ." *Journal of Agricultural and Food Chemistry* 57.12 (2009): 5381-5385.
- (106).**kherraz khaled.**atef chouikh.azzedine chefrour.djilani ghemam amara.Estimation of totalphenolic and flavonoids content and anti-free radical scavenger.antibacterial and antifungalactivities of extract of *Matricaria Pubescens* (desf) sch.bip.Collected from south east ofAlgeria. *Analele Universităţii din Oradea, Fascicula Biology.* Tom. XXVI.Issue: 1, 2019.pp 40.
- (107).**Allaith.Abdul** Ameer A."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 (2016): 1-7.
- (108). **Kalantari.Heibatullah.**et al. "Antioxidant and hepatoprotective effects of *Capparis spinosa* L.fractions and Quercetin on tert-butyl hydroperoxide-induced acute liver damage in mice." *Journal of traditional and complementary medicine* 8.1 (2018): 120-127.

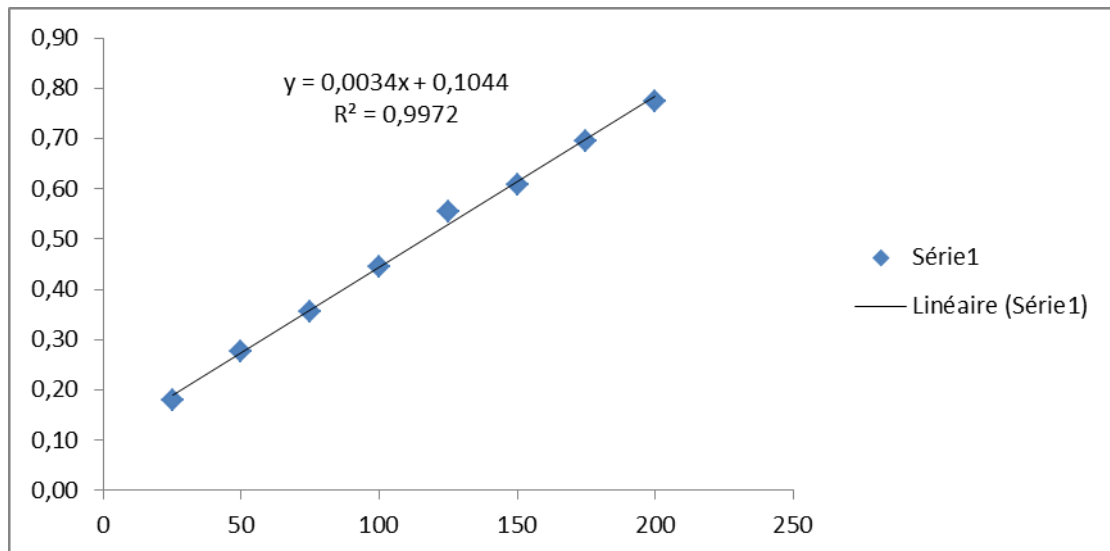
- (109). **Germano.Maria Paola**.et al."Evaluation of extracts and isolated fraction from *Capparis spinosa* L. buds as an antioxidant source." *Journal of agricultural and food chemistry* 50.5 (2002): 1168-1171.
- (110).**Aliyazicioglu.Rezzan**.et al."Phenolic components, antioxidant activity, and mineral analysis of *Capparis spinosa* L." *African Journal of Biotechnology* 12.47 (2013): 6643-6649.
- (111).**Bougandoura N**, Bendimerad N. Evaluation de l'activité antioxydante des extraits aqueux et méthanolique de *Satureja calamintha* ssp. *Nepeta* (L.) Briq. *Nature & Technologie*.9: 14-19 2012.
- (112).**Siegmund E**.Cadmus R, Lu G.A method for evaluating both non-narcotic and narcotic analgesics.*Proceedings of the Society for Experimental Biology and Medicine*. 95: 729-731 1957.
- (113).**Feng XL**, Lu JC, Xin HL, Zhang L, Wang YL, Tang KX.Anti-arthritis active fraction of *Capparis spinosa* L. fruits and its chemical constituents. *Yakugaku Zasshi*.131: 423- 429 2011.
- (114).**Zhou H**.Jian R.Kang J.Huang X.Li Y Zhuang C.Yang F.Zhang L.Fan X.Wu T.Wu X. 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 2010.
- (115).**Maresca M**, Micheli L, Di Cesare Mannelli L, Tenci B, Innocenti M, Khatib M, Mulinacci N, Ghelardini C. Acute effect of *Capparis spinosa* root extracts on rat articular pain.*Journal of Ethnopharmacology*.193: 456– 465 2016.
- (116).**Ghule BV**, Murugananthan G,Yeole PG. Analgesic and antipyretic effects of *Capparis zeylanica* leaves.*Fitoterapia*.78: 365–369 2007.
- (117).**Mishra MR**, Mishra A, Pradhan DK, Pradhan AR, Panda AK, Behera RK, Shivesh J. Anti-inflammatory and analgesic activity of *Capparis zeylanica* Linn.*Natural products an indian journal*.6 (3): 114- 117 2010.
- (118).**Arslan R** et Bektas N. Antinociceptive effect of methanol extract of *Capparis ovata* in mice. *Pharmaceutical 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 2010.
- (119). **Vishal V**.Ganesh SN, Mukesh G, Ranjan BA review on some plants having antiinflammatory activity.*The Journal of Phytopharmacology*. 3(3): 214- 221 2014.
- 120.**Al-Said MS**.Abdelsattar EA, Khalifa SI,El-Ferally FS. Isolation and identification of an anti-inflammatory principle from *Capparis spinosa*.*Pharmazie*.43: 640- 641 1988.

- (121).**Moutia M.** Azhary K. Elouaddari A. Jahid A. Jamal Eddine J. Seghrouchni F. Habti N. Badou A. *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 2016.
- (122).**El Azhary K.** Tahiri Jouti N. El Khachibi M. Moutia M. Tabyaoui I. El Hou A. Achtaq H. Nadifi S. Habti N. Badou A. 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 2017.
- (123).**Sparg S.** Light M. Van Staden J. Biological activities and distribution of plant saponins. *Journal of Ethnopharmacology*. 94: 219- 243 2004.
- (124).**Changa C.** Wena Z. Wang S. Duha C. New anti-inflammatory steroids from the formosan soft coral *Clavularia viridis*. *Steroids*. 73: 562- 567 2008.
- (125).**Vijayaraj R.** Karthik M. Senthil J. Kiruba K. Anti-inflammatory activity of some medicinal plants: a review. *International Journal of Pharmacology & Toxicology*. 6 (1): 44- 49 2016.
- (126).**Hamalainen M.** Nieminen R. Vuorela P. Heinonen M. Moilanen E. 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 2007.
- (127).**Gupta SC.** Tyagi AK. Deshmukh-Taskar P. Hinojosa M. Prasad S. Aggarwal BB. Downregulation of tumor necrosis factor and other proinflammatory biomarkers by polyphenols. *Archives of Biochemistry and Biophysics*. 559: 91- 99 2014.
- (128).**Biessels GJ.** Staekenborg S. Brunner E. Brayne C. Scheltens P. Risk of dementia in diabetes mellitus: a systematic review. *The Lancet Neurology*. 5 (1): 64 – 74 2006.
- (129).**Mishra PR.** Panda PK. Chowdary KA. Panigrahi S. Antidiabetic and antihyperglycemic activity of *Capparis spinosa* extract. *International Journal of Pharmaceutical Sciences Review and Research*. 14(1): 38-43 2012.
- (130).**Rahmani R.** Mahmoodi M. Karimi M. Hoseini F. Heydari R. Salehi M. Yousefi A. Effect of hydroalcoholic extract of *Capparis spinosa* fruit on blood sugar and lipid profile of diabetic and normal rats. *Zahedan Journal of Research in Medical Sciences*. 15 (11): 34- 38 2013.
- (131).**Kazemian Mansur** Abad M. Haeri MR. Ebrahimi M. Heidari R. Anti-diabetic effect of *Capparis spinosa* L. root extract in diabetic rats. *Avicenna Journal of Phytomedicine*. 5 (4): 325- 332 2015.

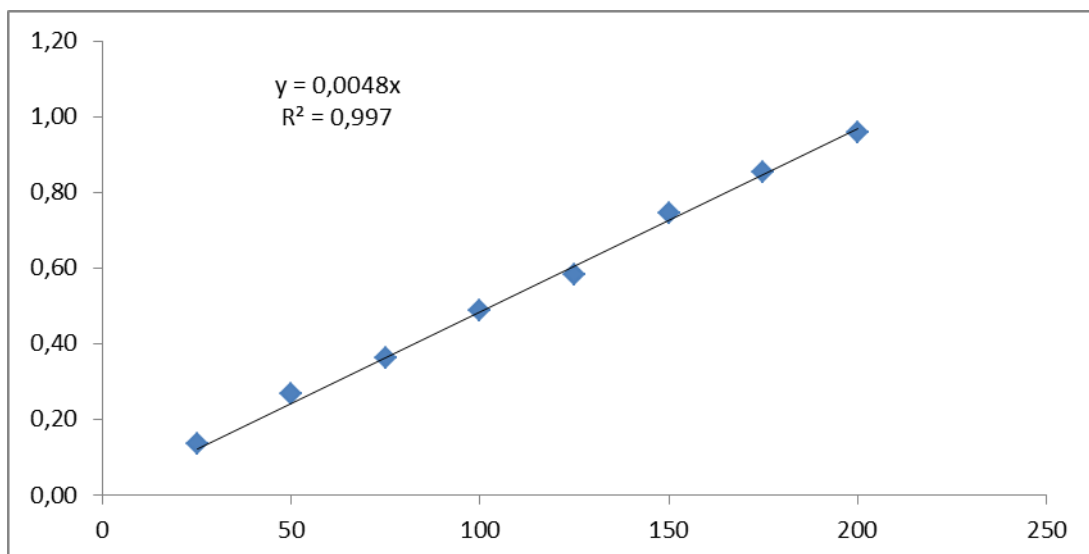
- (132).**Hussain J.**Sarhan H.Bassal M Effect of Syrian Capparis spinosa Leave Extract on AlloxanInduced Diabetes in Rats.International Journal of Pharmaceutical and Phytopharmacological Research. 7 (6): 31-43 2017.
- (133).**Svoboda GH.**Gorman M and Root MA Alkaloids of Vinca rosea (Catharanthus roseus).A preliminary report on hypoglycemic activity Ltoydia.27: 361-363 1964.
- (134).**Viollet.Benoit.**et al."Cellular and molecular mechanisms of metformin: an overview." Clinical science 122.6 (2012): 253-270.
- (135).**Afanas'ev IB.**Ostrachovitch EA.Abramova NE and Korkina LG Different antioxidant activities of biflavonoid rutin in normal and iron overloading rats.Biochem. Pharmacol.80: 627-635 1995.

ANNEXES

Annexes 1: Courbe d'étalonnage de l'acide gallique.



Annexes 2: Courbe d'étalonnage de quercétine



Année universitaire : 2023-2024

Présenté par :GHENNAM Nada

GHORAB Roumaïssa

**Etude des propriétés antioxydantes, antihyperglycémiques , analgésiques et antiinflammatoires
des extraits de la plante médicinale *Capparis spinosa L.***

**Mémoire pour l'obtention du diplôme de Master en Master en science biologique
Toxicologie**

Résumé.

L'intérêt grandissant porté pour les plantes provient du fait de la présence de substances actives présentant de nombreuses actives biologiques bénéfiques . Nous étude est porté sur l'analyse phytochimique et l'étude de l'activité biologique (antioxydante , antihyperglycémique , anti-inflammatoire et Analgésique) de quatre extraits (AqL, MeOH, BuOH, chloroforme) de fruit d'une plante médicinale *Capparis spinosa L.* qui possède des multiples effets thérapeutiques et une variété des activités biologiques.

Deux aspects principaux sont visés par ce travail, le premier est l'aspect phytochimique de *Capparis spinosa L* qui consiste à diagnostiquer les extraits, la quantification des polyphénols et flavonoïdes. La deuxième aspect est de l'activité biologique, qui à été mis en évidence par des tests biologiques différents: un test antioxydant, antihyperglycémique, Anti-inflammatoire et Analgésique. L'activité de l'évaluation antioxydante de nos extraits à été évaluée *in vitro* par l'application de plusieurs tests DPPH, ABTS, FRAP, phénanthroline. L'étude de l'évaluation antioxydante à montré que cette espèce avait un très fort effet scavenging vis à vis des radicaux libres DPPH, ABTS. Ces propriétés sont en corrélation avec le teneur en phénols totaux et les flavonoïdes. cette corrélation peut être attribuée à la quantité et la nature des composés polyphénols qui sont responsables de l'activité antioxydante.

L'activité antihyperglycémique, Anti-inflammatoire et Analgésique ont été évaluée *in vivo* chez les rats. Les résultats indiquent que l'extrait aqueux de *Capparis spinosa L* possède un effet antihyperglycémique, Anti-inflammatoire et Analgésique, suggérant l'intérêt thérapeutique de ce extrait et justifie l'utilisation de l'extrait aqueux de cette plante étudié dans la médecine traditionnelle Algérienne comme source pour le développement de nouveaux médicaments.

Mots-clé : Mots-clé : *Capparis spinosa L*, phytothérapie ,antioxydant, antihyperglycémique, Anti-inflammatoire, Analgésique.

Laboratoires de recherche / laboratoire 14; Animalerie (UFM Constantine 1); CRBT.

Président du jury: Pr LALAOUI Korrichi (PROF - UFM Constantine 1).

Encadrant: Dr KANDOULI Chouaib (MCA - UFM Constantine 1).

Examineur(s) : Dr HAMADOU Imene (MCB - UFM Constantine 1).

