

République Algérienne Démocratique et Populaire  
Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique  
Université M'hamed Bouguera de Boumerdes.  
Faculté des sciences  
Département de Biologie



## Mémoire

En vue de l'obtention du Diplôme de Master  
académique

Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Biochimie appliquée

### Thème

Evaluation *in vivo* de l'activité anti-inflammatoire des extraits de  
feuilles de  
*Peganum harmala L.*

PRESENTE PAR :

BELKADI YASMINE BELOUACHE SIHEM

DEVANT LE JURY COMPOSE DE :

Mme LAOUFI RAZIKA	PRESIDENTE	MCB (UMBB)
Mme OUZID YASMINA	PROMOTRICE	MCB (UMBB)
Mr BOUDJEMA KHALED	EXAMINATEUR	MCA (UMBB)

2020-2021

# REMERCIEMENTS

*En préambule à ce mémoire nous remercions ALLAH qui nous a aidé et nous a donné la patience et le courage durant ces longues années d'étude.*

*Nous tenons à présenter nos profondes gratitudee à notre promotrice Dr OUZID YASMINA de nous avoir proposé ce sujet et de diriger notre travail par ses précieux conseils et encouragements, notre présidente Dr LAOUFI RAZIKA et notre examinateur Dr BOUDJEMA KHALED.*

*Nous exprimons nos plus vifs remerciements au personnel du CRD SAIDAL et particulièrement à la directrice Dr BENZAID. A Mme AZZINE et aux membres du laboratoire du pharmacotoxicologie.*

*Un merci particulier à Mme TRIBECHÉ pour son aide précieuse, ses conseils qui ont été forts utiles.*

*Notre reconnaissance et nos remerciements vont également à l'encontre de toute personne qui a participé de près ou de loin, à la réalisation de ce modeste travail.*

# DEDICACES

*Je voudrais en toute modestie dédier ce travail à :*

*Mes très chers parents qui ont toujours été à mes cotés, qui n'ont jamais cessé de m'encourager et m'aides dans mes études.*

*Sans vous rien n'aurait été possible, merci pour votre soutien et votre amour.*

*Mes grands pères Djadi Mustapha et Lounes, mes grands-mères Mimi et Mani*

*Leurs prières m'ont été d'un grand secours.  
Que dieu les garde pour moi.*

*A mes adorables sœurs Sarah et Chaima pour leur amour et leurs aides.*

*A mon petit Ilyan que j'aime beaucoup.*

*A ma deuxième mère et tante fairouz.*

*A mon wissal pour son aide et son soutien moral.*

*En fin, à tous ceux que j'aime, ceux qui m'ont aidé de près ou de loin.*

SIHEM

# DEDICACES

*Tout d'abord je remercie Allah le tout puissant pour m'avoir donné la force nécessaire et le courage pour mener à bien ce travail. Nous te prions de nous aider davantage à percer dans la recherche du savoir. Je dédie ce modeste travail à :*

## ***Mes très chers parents***

*Qui représentent pour moi le symbole du bonheur par excellence, la source de tendresse et l'exemple du dévouement qui n'ont pas cessé de m'encourager et de prier pour moi. Leurs prières et leur bénédiction m'ont été d'un grand secours pour mener à bien mes études. Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente pour exprimer ce que vous méritez pour tous les sacrifices que vous n'avez cessé de me donner depuis ma naissance, durant mon enfance et même à l'âge adulte.*

*Rien au monde ne vaut les efforts fournis jour et nuit pour mon éducation et mon bien être. Ce travail est le fruit de vos sacrifices que vous avez consentis pour mon éducation et ma formation.*

## ***Mes adorables sœurs***

*Mouna et Aya que Dieu les garde en bonne santé et leurs offres un bonheur éternel.*

## ***Mon très cher frère***

*Qui m'a toujours soutenu, encouragé et poussé à donner le meilleur de moi-même.*

## ***Mon fiancé***

*« A » que dieu le garde pour moi , qui je le souhaite plus de succès surtout dans sa vie professionnelle.*

## ***Mes grands parents***

*Yemma et djedou , que dieux les garde en bonne santé.*

*A tous les membres de ma famille, petits et grands. A tous les enseignants qui ont contribué à ma formation. à tous mes amies, que dieux les prtèges tous.*

**YASMINE**

## Résumé

Dans le cadre de la valorisation de la flore Algérienne, nous nous sommes intéressé à étudier la plante de *Peganum harmala L.* Possédant plusieurs effets thérapeutiques reconnus.

*Peganum harmala L.* connue sous le nom harmal est une plante médicinale de la Famille des Zygophyllaceae, largement utilisée en médecine traditionnelle algérienne. Dans le présent travail deux méthodes d'extraction ont été utilisées pour la préparation des extraits à partir des feuilles de cette plante: l'infusion, l'extraction par macération. Dans le but de mettre en évidence l'activité anti-inflammatoire de l'infusé de l'extrait hydroalcoolique des feuilles de plante de *Peganum harmala L.* des essais pharmacologiques ont été réalisés sur des souris Albinos par gavage. Les résultats obtenus montrent que cette espèce a un effet anti-inflammatoire avec un pourcentage de réduction de l'œdème de  $87,59\% \pm 15,63$  pour l'extrait aqueux et de  $32,63\% \pm 12,48$  pour l'extrait hydroalcoolique, appréciable que celui du produit de référence Ibuprofène 400 mg  $66,19\% \pm 13,19$ . Donc les extraits aqueux et hydroalcooliques de feuilles de *Peganum harmala L.* inhibe l'inflammation induite par l'injection de la solution de la carragénine avec des proportions différentes .

**Mots clés:** *Peganum harmala L.*, pouvoir réducteur, activité anti-inflammatoire, Laghouat (Algérie), extrait aqueux et hydroalcoolique .

## Abstract

As part of the enhancement of the Algerian flora, we were interested in studying the plant of *Peganum harmala* L. Possessing several recognized therapeutic effects.

*Peganum harmala* L. known under the name harmal is a medicinal plant from the Zygophyllaceae family, widely used in traditional Algerian medicine. In the present work two extraction methods were used for the preparation of extracts from the leaves of this plant: infusion, extraction by maceration. In order to demonstrate the anti-inflammatory activity of the infused hydroalcoholic extract of the leaves of the plant of *Peganum harmala* L., pharmacological tests were carried out on albino mice by gavage. The results obtained show that this species has an anti-inflammatory effect with a percentage reduction in edema of  $87.59\% \pm 15.63$  for the aqueous extract and  $32.63\% \pm 12.48$  for the hydroalcoholic extract, appreciable than that of the reference product Ibuprofen 400 mg  $66.19\% \pm 13.19$ . So, the aqueous and hydroalcoholic extracts of the leaves of *Peganum harmala* L. inhibit the inflammation induced by the injection of the carrageenan solution in different proportions.

**Key words:** *Peganum harmala* L., reducing power, anti-inflammatory activity, Laghouat (Algeria), aqueous and hydroalcoholic extract

## الملخص

كجزء من تحسين الفلورا الجزائرية ، كنا مهتمين بدراسة نبات الحرمل الذي يمتلك العديد من التأثيرات العلاجية المعترف بها. *Peganum harmala* L. المعروف باسم الحرمل هو نبات طبي من عائلة Zygophyllaceae ، ويستخدم على نطاق واسع في الطب التقليدي الجزائري. في العمل الحالي تم استخدام طريقتين للاستخلاص لتحضير المستخلصات من أوراق هذا النبات: التسريب ، الاستخلاص بالنقع. من أجل إثبات النشاط المضاد للالتهابات للمستخلص المائي الكحولي المنقوع لأوراق نبات *Peganum harmala* L. ، تم إجراء الاختبارات الدوائية على الفئران البيضاء عن طريق التزقيم. أظهرت النتائج التي تم الحصول عليها أن هذا النوع له تأثير مضاد للالتهابات مع انخفاض في الودمة بنسبة  $15.63 \pm 87.59\%$  للمستخلص المائي  $12.48 \pm 32.63\%$  للمستخلص المائي الكحولي ، أكثر من المنتج المرجعي ايبوبروفين 400 مجم  $13.19 \pm 66.19\%$ . لذا فإن المستخلصات المائية والكحولية لأوراق *Peganum harmala* L. تمنع الالتهاب الناتج عن حقن محلول الكاراجينان بنسب مختلفة.

**الكلمات المفتاحية:** *Peganum harmala* L. ، مخفض القوة ، نشاط مضاد للالتهابات ، الأغواط (الجزائر) ، مستخلص مائي وميرد مائي.

# Table des matières

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

## Sommaire

Introduction générale .....	01
<b>Partie I : Synthèse Bibliographique</b>	
<b>1. Présentation de la plante <i>Peganum harmala</i> L .....</b>	<b>02</b>
<b>1.1. Description de <i>Peganum harmala</i> L .....</b>	<b>02</b>
1.2. Répartition géographique .....	03
1.3. Classification botanique .....	04
<b>1.4. Nomenclature et appellation.....</b>	<b>04</b>
1.5. Parties utilisées du harmel .....	05
<b>1.6. Usages traditionnels de <i>Peganum harmala</i> L. ....</b>	<b>05</b>
1.7. Propriétés thérapeutiques de l'harmel .....	06
<b>1.8. Toxicité de <i>Peganum harmala</i> L .....</b>	<b>05</b>
2. Etude phytochimique .....	06
<b>2.1. Les métabolites secondaires de <i>Peganum harmala</i> L .....</b>	<b>06</b>
2.1.1. Les alcaloïdes .....	07
2.1.1.1. La $\beta$ -carboline ( $\beta$ carbolines ) .....	09
2.1.2. Les flavonoïdes .....	14
2.1.3. Les anthraquinone .....	15
3. Processus de l'inflammation.....	16
3.1. Définition .....	16
3.1.1. Les causes de l'inflammation .....	17
3.1.2. Les phases de l'inflammation .....	14
3.1.3. Les anti-inflammatoires .....	20
3.1.3.1. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS).....	20

3.1.3.1.1 Mécanisme d'action des AINS .....	21
4. Métabolites secondaires anti-inflammatoires .....	20

## **Partie II : Matériel et méthodes**

1.1. Description de la zone d'étude .....	25
1.2. Echantillonnage sur le terrain .....	27
1.3. Matériel, produits chimiques et animaux utilisés .....	28
1.3.1. Matériel et produits chimiques utilisés .....	28
1.3.2. Animaux .....	28
1.4. Préparation de la poudre végétale des feuilles de <i>Peganum harmala</i> L .....	29
1.4.1. Préparation de l'extrait aqueux .....	29
1.4.2. Préparation de l'extrait hydro alcoolique .....	28
1.5. Evaluation in vivo de l'effet anti inflammatoire des extraits foliaires de <i>Peganum harmala</i> L .....	28
1.5.1. Principe .....	28
1.5.2. La distribution des lots avec leurs traitements .....	29
1.5.3. Expression des résultats .....	31

## **Partie III : Résultats et discussion**

Conclusion générale .....	32
---------------------------	----



## **Liste des abréviations**

**ADN** : Acide désoxyrébonucléique

**AINS** : Anti-inflammatoire non stéroïdiens

**AIS** : Anti-inflammatoire stéroïdiens

**ANOVA** : Analyse de variance

**CRD** : Centre de recherche et de développement

**IR** : Infrarouge

**PG** : Prostaglandine

**PGI2** : Prostacyclines

**RMN** : Spectroscopie de résonance magnétique

**SM** : Spéctrométrie de masse

**TXA2** : Thromborcane A2

**UV** : Ultraviolet

## Liste des figures

<b>Figure 01:</b> Différentes parties de la plante <i>Peganum harmala</i> L .....	03
<b>Figure 2 :</b> Schéma général de la biosynthèse des alcaloïdes $\beta$ carbolines.....	09
<b>Figure 3:</b> Schéma général de biosynthèse des alcaloïdes de la plante <i>Peganum harmala</i> L	10
<b>Figure 4:</b> Structure de l'harmaline .....	10
<b>Figure 5 :</b> Structure chimique de l'harmine.....	11
<b>Figure 6 :</b> Structure chimique de harmalol et harmol.....	11
<b>Figure 7 :</b> Structure chimique de l'harman .....	12
<b>Figure 8 :</b> Structure chimiques de harmalidine (a) et tétrahydroharmine (b) .....	12
<b>Figure 9 :</b> Schéma général de la biosynthèse des alcaloïdes quinazolines de <i>Peganum harmala</i> L.....	13
<b>Figure 10:</b> Structure chimique de (a)Vascinone (b) Péganine (c) Déoxyvasicinone (d) Dipeganine (d) Dipeganol (e).....	13
<b>Figure 11 :</b> Structure de base des flavonoïdes.....	14
<b>Figure 12:</b> Les flavonoïdes isolés de <i>Peganum harmala</i> L.....	15
<b>Figure 13:</b> La réaction inflammatoire.....	16
<b>Figure14:</b> Classification sommaire des anti-inflammatoires.....	21
<b>Figure15:</b> Inhibition de la voie des cyclooxygénases par les AINS.....	22
<b>Figure 16:</b> Situation géographique de la zone d'étude (Laghouat, Algérie) .....	24
<b>Figure 17:</b> Préparation de l'extrait aqueux des feuilles de <i>Peganum harmala</i> L.....	27
<b>Figure 18:</b> Injection de produit à tester.....	30
<b>Figure 19:</b> Injection de la solution de la carragénine .....	30
<b>Figure 20:</b> Sacrifice des souris .....	31
<b>Figure 21:</b> Pourcentage d'œdème enregistré lors de l'activité anti inflammatoire.....	37
<b>Figure 22:</b> Etude comparative des deux extraits foliaires de <i>Peganum harmala</i> L .....	38

## Liste des tableaux

<b>Tableau 01</b> : Profil chimique de <i>Peganum harmala</i> L.....	08
<b>Tableau 02</b> : Les poids des souris de chaque lot .....	26
<b>Tableau 03</b> : Distribution des lots avec leurs traitements.....	29
<b>Tableau 04</b> : Poids des pattes gauches et droites enregistrés chez les souris de lot témoin..	33
<b>Tableau 05</b> : Poids des pattes gauches et droites enregistrés chez les souris de lot traité par l'extrait aqueux.....	34
<b>Tableau 06</b> : Poids des pattes gauches et droites enregistrés chez les souris traité par l'extrait hydro alcoolique .....	35
<b>Tableau 07</b> : Comparaison des pourcentages d'augmentation et d'inhibition d'œdème.....	36

# *Introduction*

# *Introduction*

---

Depuis longtemps, l'homme s'est soigné avec les plantes qu'il avait à sa disposition. A travers les siècles, les traditions humaines ont développé la connaissance et l'utilisation des plantes médicinales pour améliorer la santé humaine (Iserin, 2001).

L'Afrique du Nord possède l'une des plus anciennes et plus riches traditions associées à l'usage des plantes médicinales où elles sont très importantes pour les habitants dans beaucoup d'endroits. L'Algérie est une plate-forme géographique très importante qui mérite d'être explorée dans le domaine de la recherche de molécules ayant des propriétés pharmacologiques originaires de plantes qui ont pour longtemps servi à une grande tranche de population comme moyen incontournable de médication.

Un regain d'intérêt envers la phytothérapie durant ces dernières années a permis d'approfondir l'analyse de son efficacité thérapeutique et surtout de son aspect toxicologique (De Smet, 1993). Ce dernier aspect reste en retrait par rapport à l'avancement de la phytothérapie. En effet, plusieurs études réalisées sur les traitements traditionnels à base de plantes ont fait état de problème de toxicité ou d'interaction pouvant causer des échecs thérapeutiques ou des accidents (Hmamouchi, 1998).

C'est pourquoi nous nous sommes intéressés de faire une étude sur la plante *Peganum harmala* L. appartenant à la famille des Zygophyllaceae généralement connu sous le nom de harmel est considérée parmi l'une des plantes médicinales les plus célèbres dans la médecine traditionnelle (Boullard, 2001). Ses effets thérapeutiques sont due à la richesse de cette plante en des composés pharmacologiquement actifs surtout les alcaloïdes de type  $\beta$ - carbolines (Harmaline, Harmine, harmalol, Harmol) .Bien qu'ils possèdent des propriétés pharmacologiques intéressantes, il est noté que ces molécules provoquent des d'intoxications graves chez l'homme et l'animal.

L'objectif de notre travail est l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire *in vivo* de l'extrait aqueux et l'extrait hydroalcoolique de feuilles de *Peganum harmala* L. Ce document est composé d'une introduction générale, une synthèse bibliographique qui est divisée en deux Parties, et une partie expérimentale qui est divisé en matériel et méthodes, résultats et discussion. Vers la fin une conclusion générale.

*I.Synthèse*  
*Bibliographique*

# Synthèse bibliographique

---

## 1. Présentation de la plante *Peganum harmala* L.

### Description de *Peganum harmala* L.

*Peganum harmala* L. appartient à la famille des Zygophyllaceae. Les plantes appartenant à cette famille, sont très reconnaissables à l'aspect de ses herbes, arbustes, ou arbres. Dans la classification de Sheahan et Chase (1996) ces plantes constituent une famille avec environ 285 espèces, qui se subdivisent en cinq sous-familles et 27 genres. Elles sont largement distribuées dans les régions arides, semi-arides, les terrains salés, et les pâturages désertiques (Tahrouch *et al.*, 1998 ; Asgarpanah et Ramezanloo, 2012). Le genre *Peganum* tient son nom du grec et est attribué aux espèces de la rue, alors que le nom de l'espèce *harmala* dérive de celui de la ville Libanaise Hermel (Mars, 2009).

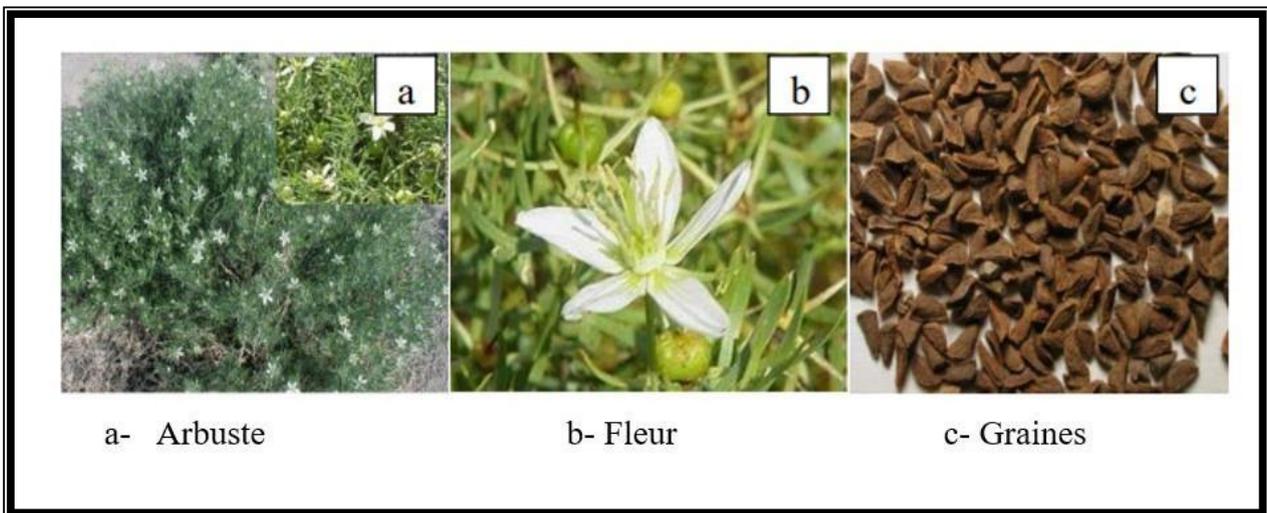
*Peganum harmala* L. est une plante herbacée, vivace, glabre, buissonnante, d'une hauteur de 30 à 100 cm, à rhizome épais, son odeur forte, désagréable rappelant celle de la Rue (Iserin., 2001).

- **La racine** : oblongue, dure et garnie des fibres, repartie en deux branches : racine principale et des racines secondaires (Moussaoui et Chabane., 2019). Les racines latérales sont produites environ 12-15 pouces en dessous. La surface qui peut s'étendre jusqu'à 20 pieds de La plante mère (Dahel et Messaoudi., 2019).
- **Les tiges** : dressées, très rameuses disparaissent l'hiver, portent des feuilles alternes, divisées en étroites lanières .A leur extrémité, s'épanouissent les fleurs solitaires, assez grandes (25 à 30 mm) (Dahel et Messaoudi., 2019).
- **Les feuilles** : sont alternes et irrégulièrement découpées en étroites multiples lanières très fines pouvant atteindre 5x5 cm (Dahel et Messaoudi., 2019).
- **Les fleurs** de couleur blanc-jaunâtre sont assez grandes de 25 à 30 mm. Elles sont formées de :
  - cinq sépales verts, linéaires, persistants qui dépassent la corolle ;
  - cinq pétales elliptiques ;
  - dix à quinze étamines à filet très élargi dans leur partie inférieure. L'ovaire, globuleux, repose sur un disque charnu et aboutit à un fruit (Harchaoui., 2019).
- **Les fruits** : situés entre les sépales hérissés, sont des petites capsules sphériques à 3 valves de six à dix millimètres de diamètre qui s'écartent pour libérer des graines

# Synthèse bibliographique

triangulaire toxique a tégument réticulé. Les capsules contiennent plus de 50 petites graines triangulaires (Dahel et Messaoudi., 2019).

- **Les graines:** nombreuses, petites, anguleuses, subtriangulaires, de couleur marron foncé, dont le tégument externe est réticulé, ont une saveur amère; on les récolte en été, le tégument externe de la graine renferme un pigment rouge connu sous le nom de "Turkey red" (Iserin., 2001).
- **La racine :** oblongue, dure et garnie des fibres , repartie en deux branches : racine principale et des racines secondaires (Moussaoui et Chabane., 2019).Les racines latérales sont produites environ 12-15 pouces en dessous. La surface qui peut s'étendre jusqu'à 20 pieds de La plante mère (Dahel et Messaoudi., 2019).



**Figure 01:** différentes partie de la plante *Peganum harmala* L. (Asgarpanah, 2012).

## Répartition géographique

Cette plante est largement distribuée à travers le monde. Elle est particulièrement répandue dans les zones arides et sèches méditerranéennes dans les sols sableux et légèrement nitrés (Iserin, 2001).

- En Europe, elle est très commune dans les zones sèches, de l'Espagne à la Hongrie jusqu'aux steppes de la Russie méridionale.
- En Asie, elle est répandue dans les steppes de l'Iran et du Turkestan jusqu'au Tibet.
- Aux Etats-Unis, on la trouve en Arizona et au Texas ou on la nomme « Mexican rue ».

# Synthèse bibliographique

---

- En Afrique, elle est particulièrement, abondante dans les zones arides méditerranéennes du Moyen-Orient au Nord de l'Afrique (Tunisie, Sahara septentrional et central en altitude, Hauts-Plateaux algériens et Oranie, Maroc oriental) (Hammiche *et al.*, 2013).
- En Algérie, *Peganum harmala* L. est commune aux hauts plateaux, au Sahara septentrional et méridional, et aux montagnes du Sahara central. *Peganum harmala* L. est réputé pour les terrains sableux, dans les lits d'oued et à l'intérieur des agglomérations (Ozenda, 1991).

## Classification botanique

*Peganum harmala* L. appartient à la famille des Zygophyllaceae (Moghadam *et al.*, 2010 ; Tanweer *et al.*, 2012), qui compte 22 genres et plus de 250 espèces (Jinous et Fereshteh, 2012). D'après Dobignard et Chatelain (2013), la position taxonomique du Harmel est la suivante:

Ordre: Sapindales

Famille: Zygophyllaceae

Genre: *Peganum*

Espèce: *Peganum harmala* L

## Nomenclature et appellation

**Nom latin :** *Peganum harmala*

**Nom commun:** Rue sauvage; Rue verte; Pégane (Lamchouri *et al.*, 2000).

**Nom vernaculaire :**

- Harmel; Armel; L'harmel (L'Afrique du Nord) (Mahmoudian *et al.*, 2002).
- Pégane et Rue sauvage (en France) (Asgarpanah et Ramezanloo, 2012)
- Harmel Sahari (en Algérie)
- Bender tiffin (en Maroc) (Achour *et al.*, 2012).
- Bizr el harmel (en Egypte) (Arab, 2000)
- Espand, Espand (Iran) (Mina *et al.*, 2015).
- African Rue, Mexican Rue ou Turkish Rue (Etats-Unis) (Mahmoudian *et al.*, 2002).
- yüzerlik or üzerli (en Turquie) (Frison *et al.*, 2008).

# Synthèse bibliographique

---

## Parties utilisées du harmel

L' harmel est utilisé beaucoup plus sous forme fraîche, notamment la partie feuillage et les racines. Les parties végétales utilisées sont classées par ordre d'importance décroissante: les graines (38,10%), les feuilles (22,86%), les racines (18,10%), les tiges (7,62%), l'inflorescence (4,76%), la plante entière (4,76 %), et les fruits (3,8%). L'utilisation des graines est expliquée par la facilité de leur obtention chez les herboristes et leur stockage (Bakiri, 2016).

## Usages traditionnels de *Peganum harmala* L.

*Peganum harmala* L. a été traditionnellement utilisé pour le traitement du diabète dans certaines parties du monde (Bnouham *et al.*, 2002). Une teinture rouge extraite des graines de *Peganum harmala* L. est utilisée en Turquie et en Iran pour colorer les tapis (Baytop , 1999). En médecine traditionnelle, l'espèce a été utilisée pour guérir certains troubles du système nerveux tels que la maladie de Parkinson (Leporatti and Ghedira, 2009) dans des conditions psychiatriques (González *et al.* , 2010).

## Propriétés thérapeutiques de l'harmel

*Peganum harmala* L. est une plante médicinale bien connue et efficace en Turquie, en Iran et en Chine, notamment au Xinjiang et en Mongolie (Kartal *et al.* , 2003 ;Hemmateenejad *et al.* ,2006 ; Sobhani *et al.*,2002). Les alcaloïdes de carboline obtenus à partir de différentes parties de la plante sont utilisés contre un certain nombre de maladies (Abdelfattah *et al.*, 1995). Les graines et la plante entière possèdent des propriétés médicinales (Uighur Drug Standard of the Ministry of Public Health) et divers rapports suggèrent que la plante peut être utilisée pour traiter des affections telles que les rhumatismes, l'hypertension, le diabète, l'asthme et la jaunisse.

## Toxicité de *Peganum harmala* L.

L'ingestion d'une surdose de *Peganum harmala* L. à usage médicinal est toxique et plusieurs cas de toxicité ont déjà été rapportés. Cette plante provoque des maux de tête, des vertiges, des nausées, des convulsions, des hallucinations, des paralysies, de l'euphorie, des troubles digestifs, un bronchodilatateur, une hypothermie et une bradycardie (Mahmoudian *et al.* ,2002 ; Frison *et al.* , 2008 ; Elbahri et Chemli , 1991). *Peganum harmala* L. est l'une des plantes médicinales les plus utilisées dans le monde pour traiter l'hypertension et les maladies cardiaques (Tahraouie *et al.* , 2007). Nombreuses études pharmacologiques suggèrent un effet

# Synthèse bibliographique

---

antioxydant et de piégeage des radicaux libres de *Peganum harmala* L. ( Hamden *et al.* , 2008) Au cours d'une étude *in vivo*, l'administration intraprétonéale d'une dose de *Peganum harmala* L. entraîne des déformations anormales, des tremblements du corps et une légère réduction de l'activité locomotrice. Ces rapports ont également été confirmés dans des cas humains où l'infusion d'extrait de graines de *Peganum harmala* L. a présenté des symptômes neurosensoriels, des hallucinations visuelles, une élévation de la température corporelle, des troubles cardiovasculaires, une ataxie, des tremblements diffus et des vomissements.

Des doses élevées d'extrait de *Peganum harmala* L. peuvent conduire à dégénérescence hépatique, une altération spongiforme du SNC, une hypothermie, des convulsions et une bradycardie. En outre, l'intercalation de *Peganum harmala* L. dans l'ADN entraîne une activité mutagène et des effets génotoxiques. Les bétacarbolines de *Peganum harmala* L. interagissent avec diverses voies de signalisation telles que la dopamine, la benzodiazépine, l'imidazoline et la 5-hydroxytryptamine (Ahmed khan *et al.*,2018).

## 2. Etude phytochimique

### Les métabolites secondaires de *Peganum harmala* L.

Le métabolisme primaire regroupe toutes les voies de synthèse de composés indispensables à la croissance et au développement de la plante. Les métabolites primaires qui en proviennent ont donc un rôle clé et bien établi chez tous les végétaux (acides aminés et protéines, acides gras, sucres et polysaccharides...). Par opposition, le métabolisme secondaire regroupe les autres voies de synthèse de composés qui ne sont pas directement impliqués dans la croissance de la plante et qui sont représentés par les composés phénoliques, les alcaloïdes et les terpénoïdes. Ces métabolites secondaires interviennent dans l'adaptation de la plante à son environnement (soutien, protection contre les UV, défense, mise en place de symbiose, attraction d'insectes utiles pour la pollinisation...). Certains de ces composés participent à la défense contre les bio- agresseurs (Herms et Mattson, 1992).

Les composés phytochimiques connus de *Peganum harmala* L. sont les alcaloïdes, les flavonoïdes et les anthraquinones (Bukhari *et al.*, 2008 ; Sharaf *et al.*, 1997 ; Pitre et Srivastava, 1987). La teneur totale en alcaloïdes de *Peganum harmala* L. varie entre 2 et 5%. Les graines et les racines sont les sources les plus riches en alcaloïdes avec des niveaux faibles dans les tiges et les feuilles et absents dans les fleurs. Les parties aériennes de *Peganum harmala* L. produisent quatre nouveaux flavonoïdes : l'acétine 7-O-rhamnoside, le 7-O-[6-O-glucosyl-2-O-

# Synthèse bibliographique

---

(3-acetyl rhamnosyl) glucoside et la glycoflavone 2-O-rhamnosyl-2-O-glucosylcytisine. Divers alcaloïdes ont été trouvés en particulier dans les graines et les racines de *Peganum harmala* L. tels que l'harmine, l'harmaline, l'harman et les dérivés de la quinazoline ; la vasicine et la vasicinone (Kartal *et al.* , 2003 ; Mahmoudian *et al.* , 2002 ; Zayed et Wink, 2005). Les racines contiennent de l'harmine et de l'harmol avec 2,0 et 1,4% (p/p) respectivement (Herraiz *et al.*, 2010). L'harmaline a été isolée pour la première fois des graines et des racines de *Peganum harmala* L. et constitue le principal alcaloïde de la plante (Mahmoudian *et al.*, 2002). L'harmine est également présente dans les racines de *Peganum harmala* L. et ressemble pharmacologiquement à l'harmaline dans son action, mais elle est moins toxique. La vasicine et la vasicinone, alcaloïdes potentiels de la quinazoline, ont été découvertes pour la première fois dans les fleurs et les tiges de *Peganum harmala* L. (Mahmoudian *et al.*, 2002).

Chez *Peganum harmala* L. l'harmine et l'harmaline sont limités aux racines et à la tige. Il a été signalé que ces alcaloïdes ont été principalement étudiés dans les graines en utilisant différentes méthodes (rendement en %, valeurs R<sub>f</sub>, points de fusion, spectres UV et IR) pour leur identification et leur isolement (Herraiz *et al.*, 2010). L'harmaline, l'harmine, l'harmalol, l'harmol et la tétrahydroharmine sont les principaux alcaloïdes de la bêta-carboline dans les extraits de *Peganum harmala* L.

L'harmine et l'harmaline sont accumulées dans les graines sèches à 4,3% et 5,6% (p/p), respectivement, l'harmalol à 0,6%, et la tétrahydroharmine à 0,1% (p/p). Les racines contiennent de l'harmine et de l'harmol avec 2,0% et 1,4% (p/p), respectivement. L'analyse chimique des différentes parties de *Peganum harmala* L. est présentée dans le tableau 01.

## Les alcaloïdes

Les alcaloïdes sont des substances naturelles et organiques provenant essentiellement des plantes et qui contiennent au moins un atome d'azote dans leur structure chimique, avec un degré variable de caractère basique. Ils sont synthétisés à partir des acides aminés tels que la lysine, l'ornithine, la tyrosine et le tryptophane (Bhat *et al.*, 2005). Quelques structures sont relativement simples, tandis que d'autres sont tout à fait complexes. L'atome d'azote dans les alcaloïdes provient, en général, d'un acide aminé dont la structure carbonée reste souvent intacte dans la structure finale de l'alcaloïde. Il existe cependant un grand nombre d'alcaloïdes qui n'ont pas forcément un acide aminé comme précurseur. Dans ces cas-là, l'atome d'azote est incorporé à un stade avancé de la biosynthèse par réactions d'amination sur des intermédiaires

# Synthèse bibliographique

aldéhydes ou cétones (Hesse, 2002). La plupart de ces alcaloïdes sont des alcaloïdes indoliques simples à  $\beta$ -carbolinestels que, harmine, harmaline, harmalol, harmol, harman, tetrahydroharmine et harmalidine et des alcaloïdes Quinazolines comme: Peganine (vasicine), vasicinone et déoxyvasicinone (Mahmoudian *et al.*, 2002; Lamchouri *et al.*, 2013). L'analyse chimique des différentes parties de *Peganum harmala* L est présentée dans le tableau 01.

**Tableau 01** :profil chimique de *Peganum harmala* L. (Chopra *et al.*, 1949 et anonyme 1966).

Parties de La Plante  alcaloïdes	Racine	Tige	Feuilles	Fleurs	Graines	Pourcentage
	<u>Harmine</u>	-	+	-	-	-
Harmaline <u>Déhydroharmine</u>	+	+	-		+	2,5-3%
<u>Quinoline derivative</u> de vasicine (Peganine)	-	+	-	+	+	2,5-3%
<u>2,3 triméthylène 4</u> <u>quinazolone</u>	-	-	-	-		2,5-3%
<u>1,2,3</u> <u>hydroxymethylene</u> <u>quinazolone</u> (Harmalol)	-	+	-	-	+	2,5-3%
<u>Harmalidine</u> <u><math>\beta</math> carboline</u>	-	-	-	-	-	2,5-3%
Harmaline	-	-	-	-	+	2,5-3%
<u>Pegamine</u>	+	+	+	-	+	-
<u>Vascinones</u>	+	+	+	-	+	-

(+) = présence

(-) = absence

(vide) = pas détecté

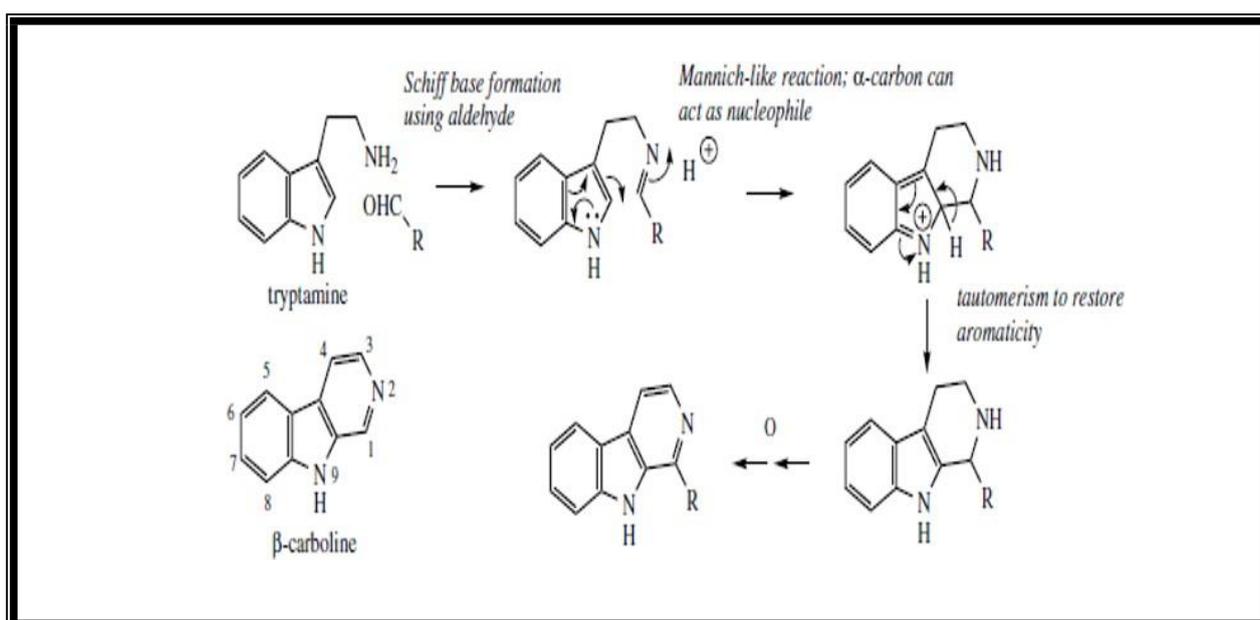
# Synthèse bibliographique

## Les bêta-carbolines ( $\beta$ carbolines)

L'harmaline, l'harmine, l'harmalol, l'harmol et le tétrahydroharmine sont identifiés et quantifiés comme étant les principaux alcaloïdes bêta-carbolines de *Peganum harmala* L. Les graines et les racines contiennent un taux plus élevé de ces alcaloïdes avec un taux faible dans les tiges et les feuilles, et sont absent dans les fleurs. L'harmine et l'harmaline s'accumulent dans les graines sèches à 4,3 et 5,6%, respectivement, d'harmalol à 0,6% et de tétrahydroharmine à 0,1%. Les racines contiennent l'harmine et l'harmol avec 2 et 1,4% respectivement (Herraiz *et al.*, 2010).

- **La biosynthèse des alcaloïdes  $\beta$  carboline**

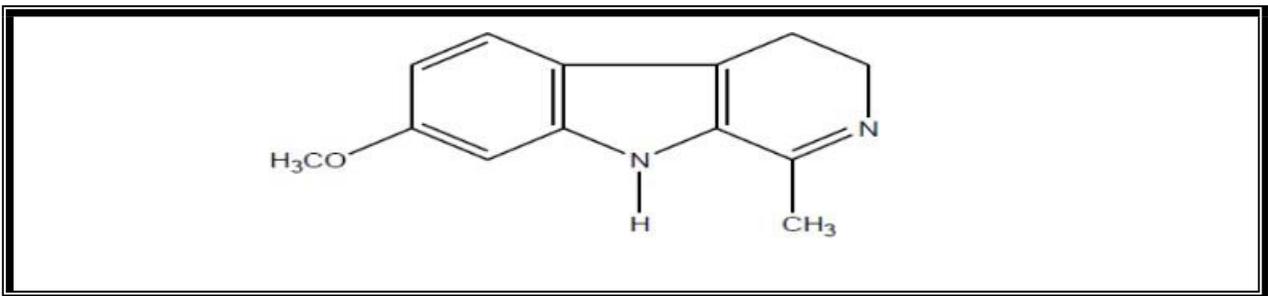
Les  $\beta$ - carbolines sont dérivés du tryptophane. Elles constituent un ensemble de composés hétérocycliques avec une structure pyridoindolique. En effet, le noyau de base comporte un indole accolé à un noyau pyridine. Le tryptophane, un acide aminé aromatique est un précurseur des  $\beta$ - carbolines. La décarboxylation du L-tryptophane par la L-aminoacide décarboxylase aromatique (AADC) produit de la tryptamine. La synthèse commence par la formation d'une base Schiff à partir de la tryptamine et un aldéhyde ou cétoacide par la réaction de Pictet-Spengler. Le composé obtenu va se réorganiser par une réaction de type Manish-Like où le carbone C-2 du cycle indole agit comme un centre nucléophile aboutissant à la formation de tétrahydro- $\beta$ -carbolines qui est progressivement s'oxyder en dihydro- $\beta$ -carbolines et  $\beta$ -carbolines (Dewick, 2002) (Figure 2).



**Figure 2** : schéma général de la biosynthèse des alcaloïdes  $\beta$ - carbolines (Dewick, 2002).

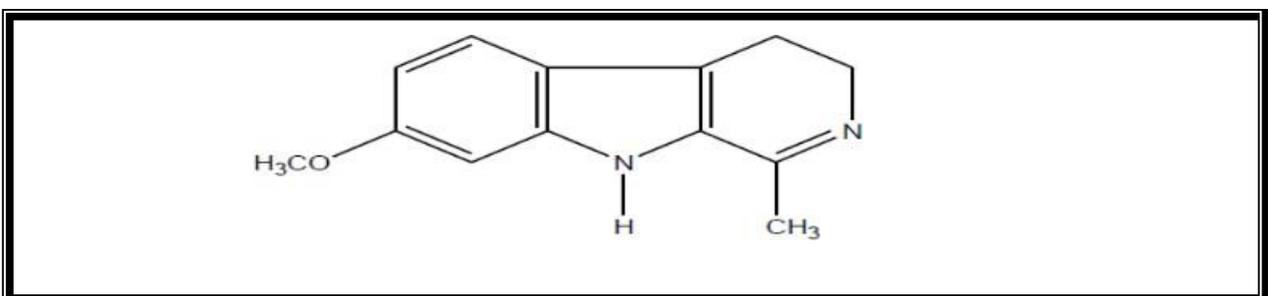
# Synthèse bibliographique

La formation de L' harmine, de la tétrahydroharmine, harman,et de l'harmaline est réalisée par des réactions successives d'oxydation et de méthylation (Qurat ,2013).Une décarboxylation oxydative donne le méthyle-1  $\beta$ -carboline. L'oxydation de ce dernier génère une molécule d'harmane, tandis que son hydroxylation suivi d'une méthylation donne de l'harmaline. L'harmine est le résultat de l'oxydation de l'harmaline, par la perte d'une molécule d'eau provenant du groupe pyridine à six liaisons dans les positions C-3 et C-4 (Figure 3) (Dewick, 2002).



**Figure 3:** schéma général de biosynthèse des alcaloïdes de la plante *Peganum harmala* L .(Dewick, 2002).

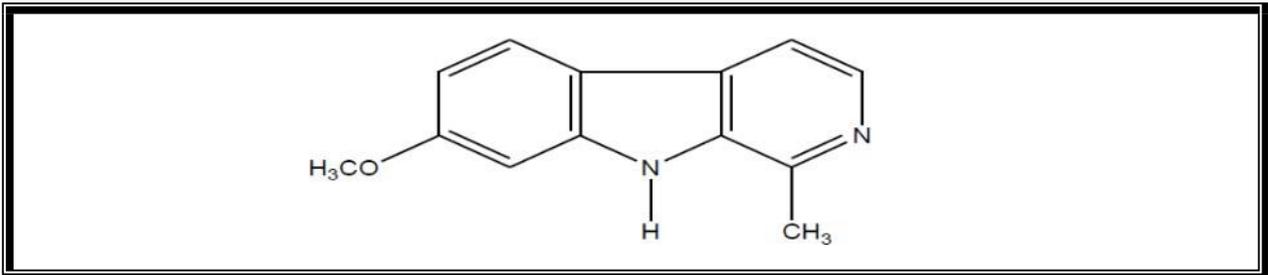
- **Harmaline (Harmidine):** C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>ON<sub>2</sub> ou 7-méthoxy-1-méthyl-2,3,4,9-tétrahydro-1H- $\beta$ -carboline. Il est le principal alcaloïde de *Peganum harmala* L .et le premier qui a été isolé par Göbel à partir des graines et des racines. Ce composé est légèrement soluble dans l'eau, l'alcool, tout à fait soluble dans l'alcool chaud et acides dilués. Harmaline est presque deux fois plus toxique que harmine. La dose létale entraîne des convulsions, qui sont bientôt suivis par la paralysie due à l'action dépressive marquée sur le système nerveux central (Figure 4) (Mahmoudian *et al.*, 2002).



**Figure 4:** structure de harmaline (El Gendy *et al.*, 2013).

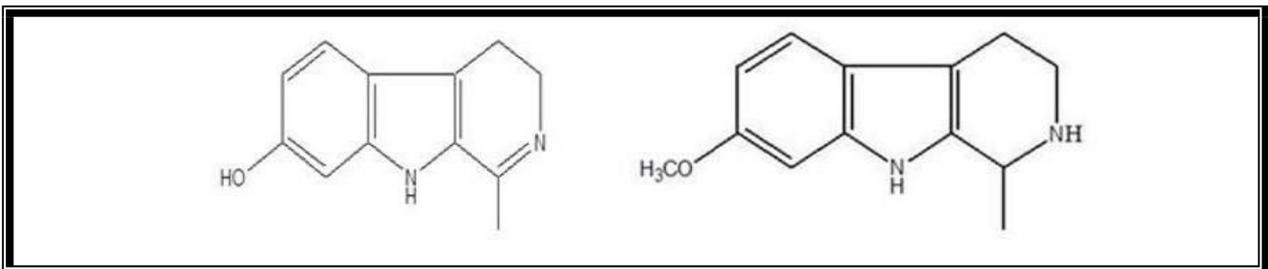
# Synthèse bibliographique

- **Harmine (Banisterine)** C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>ON<sub>2</sub>, 1-méthyl-7-méthoxy-β-carboline. L'harmine est une molécule naturelle initialement isolée à partir de plantes telles que *Peganum harmala* L. Cette molécule était, à l'origine, utilisée par les indigènes d'Amérique du Sud en tant qu'ingrédient principal de l'ayahuasca, une décoction de plantes consommée, notamment, pour ses effets hallucinogènes (Figure 5) (McKenna *et al.*, 1984). Il est légèrement soluble dans l'eau, l'alcool ou l'éther. Ses solutions de sels montrent une fluorescence bleu profond.



**Figure 5** : structure chimique de harmine (Asgarpanah et Ramezanloo, 2012).

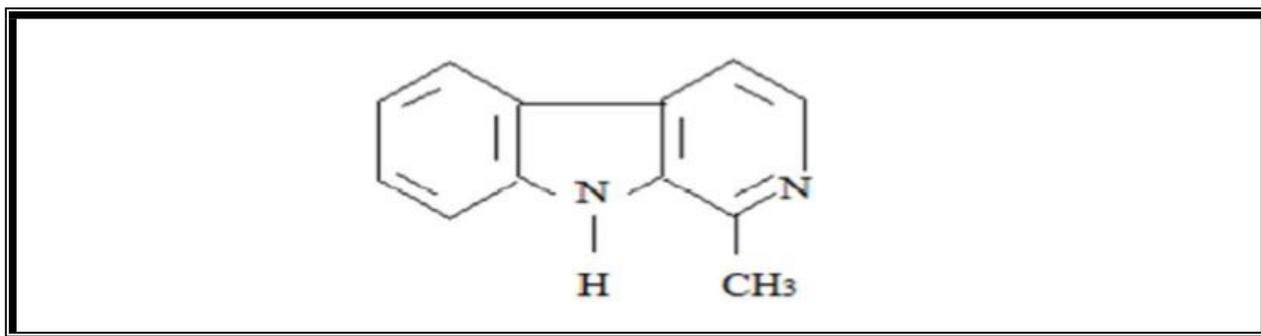
- **Harmalol**: C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>ON<sub>2</sub>-(1-Méthyl-4,9-dihydro-3H-pyrido [3,4-b]indole-7-ol) est un alcaloïde instable lorsqu'il est exposé à l'air. Il est cristallisé dans l'eau sous forme de tri-hydrate. Soluble dans l'eau chaude, l'acétone ou le chloroforme, mais peu soluble dans le benzène (Figure 6) (Mahmoudian *et al.*, 2002)



**Figure 6** : structure chimique de harmalol et harmol (El Gendy *et al.*, 2013).

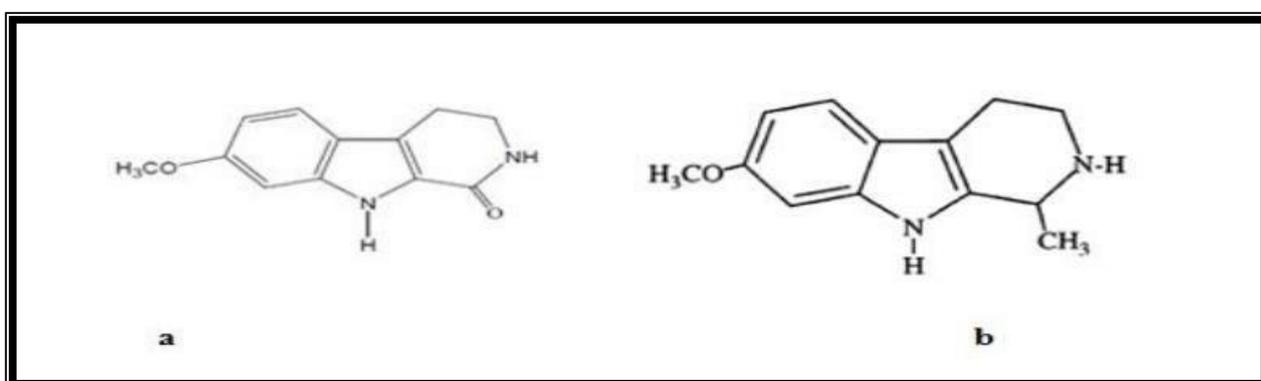
- **Harman**: C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub> il est d'abord isolé de l'écorce d'*Arariba rubra*, originaire du Brésil. Cet alcaloïde est cristallisé dans plusieurs solvants organiques sous forme de prismes incolores. Il est facilement soluble dans le méthanol, l'acétone, le chloroforme ou l'éther, mais modérément soluble dans l'eau chaude. Il se dissout dans les acides minéraux et présente une fluorescence bleu-violet (Figure 7) (Mahmoudian *et al.*, 2002).

# Synthèse bibliographique



**Figure 7 :** structure chimique de harman (Nenaah, 2010).

Harmalidine et tétrahydroharmine, d'autres  $\beta$ -carboline qui ont été isolés de la plante *Peganum harmala* L. (Figure 8).

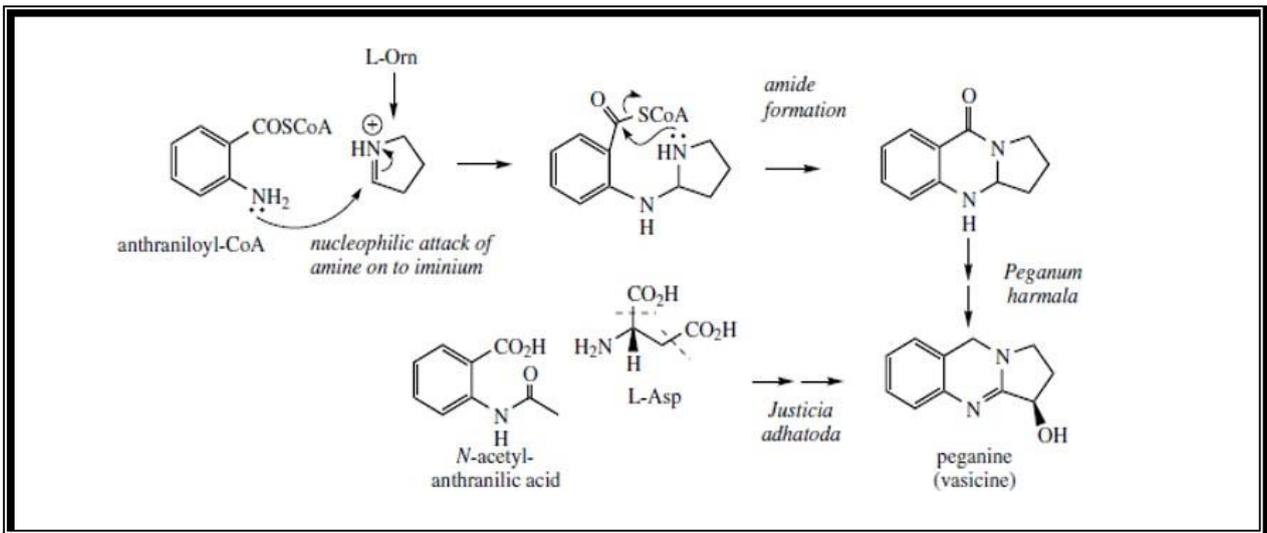


**Figure 8 :** structure chimiques de harmalidine (a) et tétrahydroharmine (b) (Frison *et al.*, 2008 ; Qurat ,2013).

- **Les alcaloïdes Quinazolines**

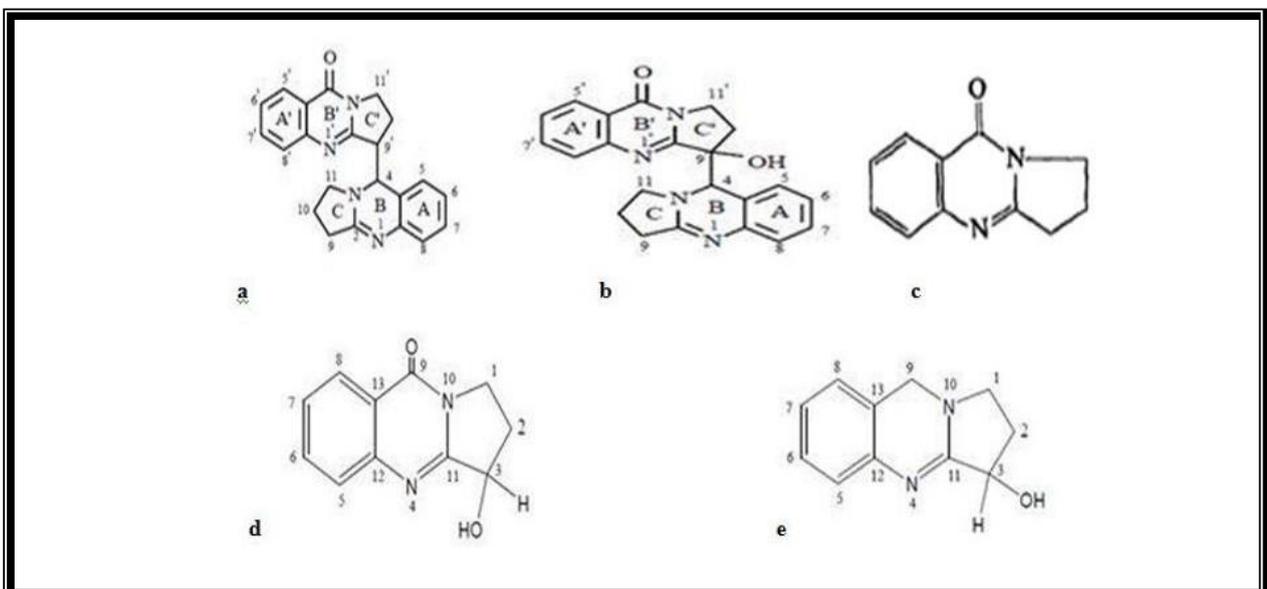
Les graines de *Peganum harmala* L. contiennent également une autre classe des alcaloïdes, les quinazolines, dont le précurseur est l'acide anthranilique (Figure 9) (Qurat ,2013).

# Synthèse bibliographique



**Figure 9 :** schéma général de la biosynthèse des alcaloïdes quinazolines de *Peganum harmala* L. (Dewick, 2002).

Les alcaloïdes quinazolines isolés à partir des différents parties de la plante *Peganum harmala* L. sont représentés par la Péganine, le Vascinone (Zharekeev *et al.*, 1974) (Figure10) et la Déoxyvasicinone . (Astullah *et al.*, 2008) ont isolés deux autres alcaloïdes Dipeganine et Dipeganol à partir de l'extrait méthanolique des graines de *Peganum harmala* L. (Figure10).



**Figure 10:** structure chimique de (a)Vascinone (b) Péganine (c) Déoxyvasicinone (d) Dipeganine (d) Dipeganol (e) (Qurat, 2013).

# Synthèse bibliographique

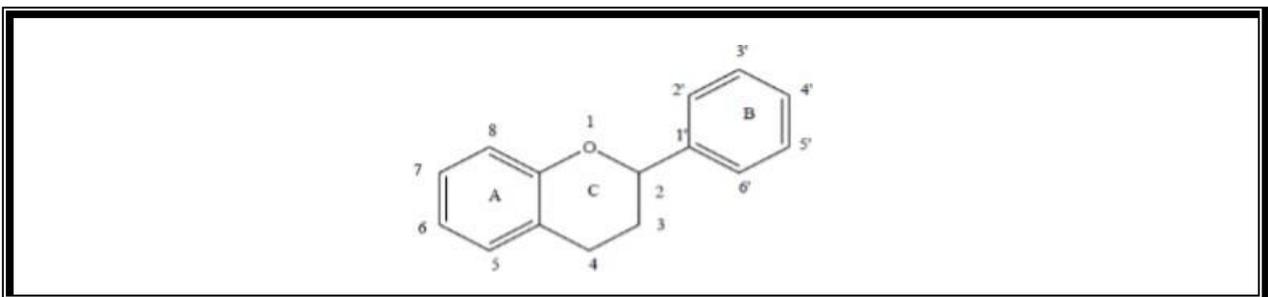
## Les flavonoïdes

Les flavonoïdes tirent leurs origines du mot latin « flavus = jaune » (Jovanovic *et al.*, 1997). Ce sont des produits quasi universels des végétaux, l'une de ces fonctions majeures est la coloration des fleurs, ces couleurs exercent un effet attracteur sur les insectes dans les feuilles (Middleton *et al.*, 1993), ces composés sont associés à de nombreux processus physiologiques et survivals des plantes ; ainsi, les flavonoïdes protègent la plante vis-à-vis les radiations UV-B et les pathogènes fongiques (Lowry *et al.*, 1980). De plus les flavonoïdes sont impliqués dans la photosensibilisation, le transfert d'énergie et le développement des plantes en interagissant avec les diverses hormones et régulateurs de croissance. On peut également noter que les flavonoïdes ont un rôle dans le contrôle de la respiration, la photosynthèse et la détermination du sexe (Harborne *et al.*, 1999). Parmi les composés flavoniques les plus abondants dans l'espèce de *Peganum harmala* L. sont : Acacétine-7-O-rhamnoside, Acacétine-7-O-[6''-O-glucosyl-2''-O-(3'''-acetylramnosyl)] glucoside et Acacétine-7-O-(2'''-O-rhamnosyl-2-Oglucosylglucoside) (Halim *et al.*, 1995 et Sharaf *et al.*, 1997).

- **Structure chimique, classification des flavonoïdes**

La structure chimique des flavonoïdes est ubiquitaire dans les cellules photosynthétiques, basé principalement sur un squelette de quinze (15) atomes de carbones : le 2- phenyl-benzo [ $\alpha$ ] pyrane, ou le noyau flavane, constitué de deux cycles benzéniques (A et B) reliés par un hétérocycle et le noyau pyrane (C) (figure) (Heller et Forkman, 1993 et Brown, 1980).

Structuralement, les flavonoïdes se répartissent en plusieurs classes selon le degré d'oxydation et la nature des substituants portés sur le cycle C (Pietta, 2000). Quatorze 6

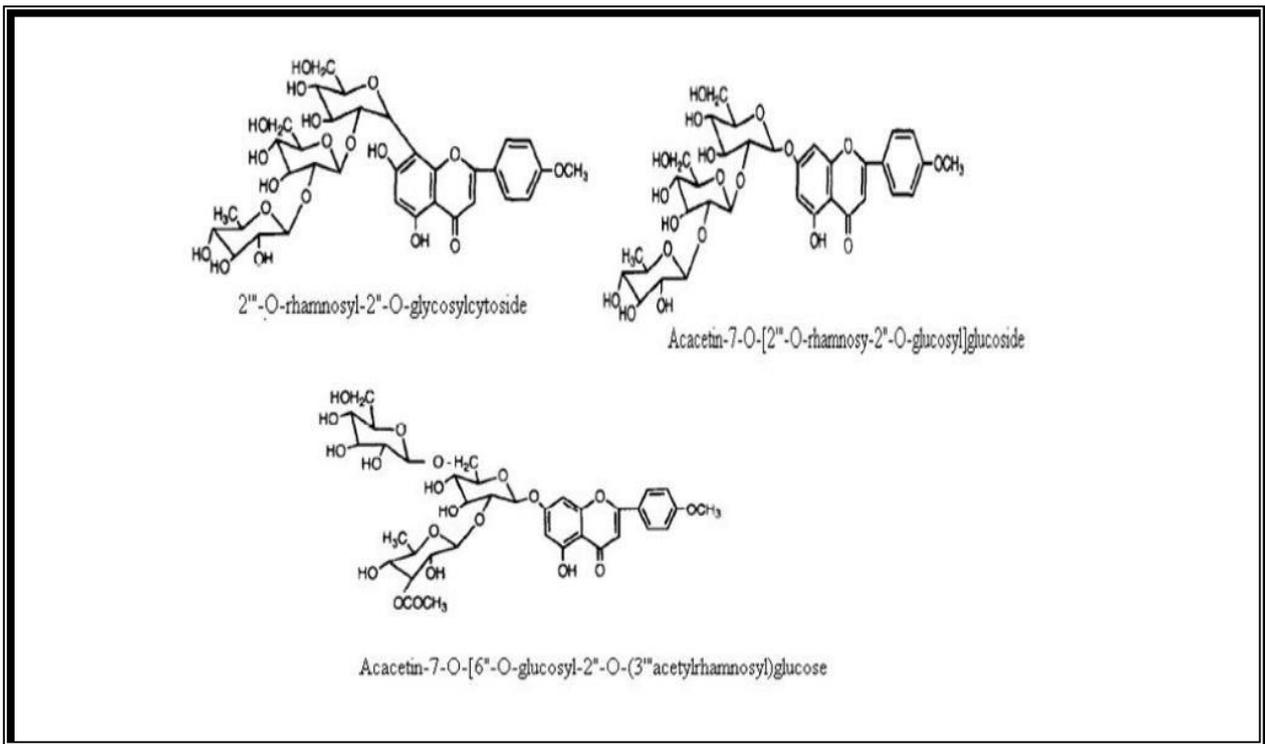


**Figure 11** : structure de base des flavonoïdes (Bruneton, 1999).

# Synthèse bibliographique

Les principales classes des flavonoïdes sont : les flavonols les flavones, les flavanones, les flavan-3-ols, les isoflavones et les anthocyanes (Sadasivam et Thayumanavan, 2003).

L'analyse de l'extrait méthanolique des parties aériennes de *Peganum harmala* L. a permis d'isoler quatre flavonoïdes glycosides, acacetin 7-O - rhamnoside, 7-O -6''-O-glucosyl-2''-O-(3''-O-glucoside d'acetylramnosyl), 7-O-(2'''-O-rhamnosyl-2''-O-glucosyl)glucoside et glycoflavone 2'''-O rhamnosyl-2''-O-glucosylcytisine. (Sharef *et al.*, 1997) (Figure 12) .



**Figure 12:** les flavonoïdes isolés de *Peganum harmala* L. (Sharef *et al.*, 1997).

## Anthraquinones

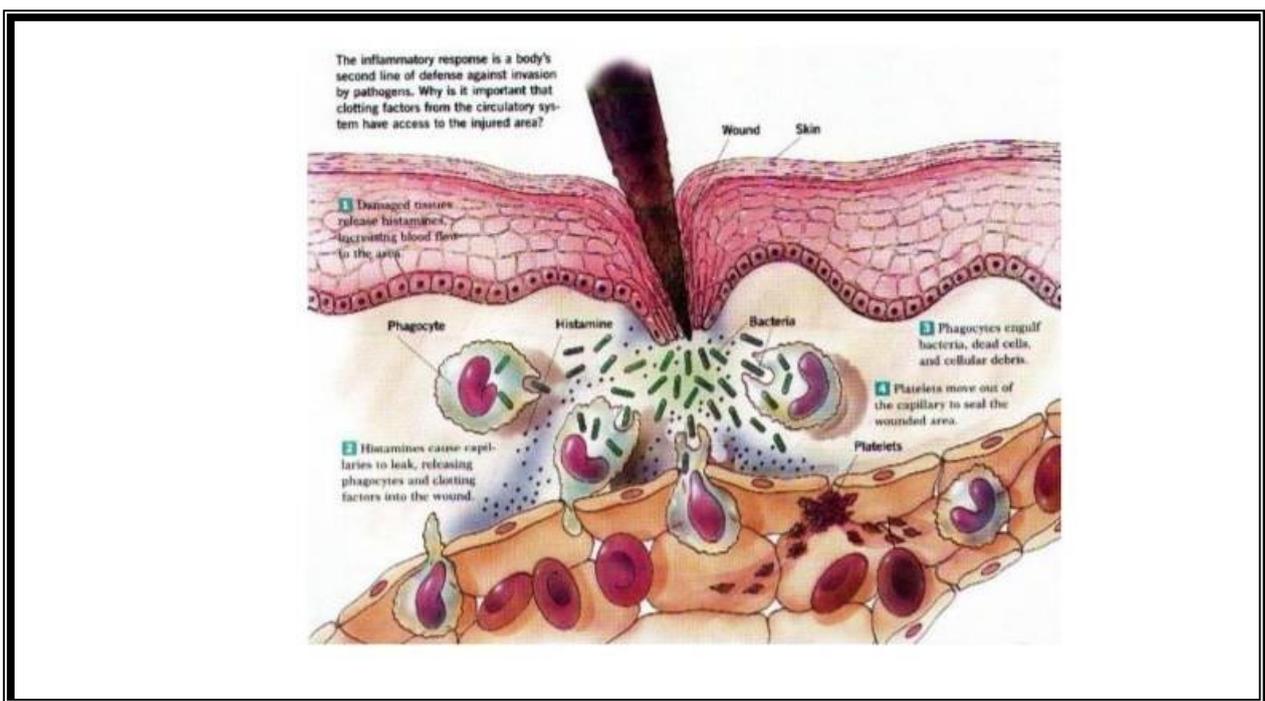
Une étude réalisée sur les graines de *Peganum harmala* L. a permis d'isoler trois anthraquinones, la peganone I, la peganone II et l'anthraquinone glucoside. Les structures ont été déterminées par comparaison de leurs RMN (résonance magnétique nucléaire) , SM (spectrométrie de masse), données physiques avec ceux décrits dans les littératures (Fan et Yao, 1992 ; Li,2005).

# Synthèse bibliographique

## 3. Processus de l'inflammation

### Définition

L'inflammation ou réaction inflammatoire est la réponse des tissus vivants, vascularisés à une agression qui entraîne une altération tissulaire (Figure13). Elle est caractérisée par quatre symptômes qui sont : la chaleur, la rougeur, la tuméfaction et la douleur. Ainsi, le processus inflammatoire est l'ensemble des phénomènes qui se déroulent dans le tissu conjonctif vascularisé. Ce processus est habituellement bénéfique : son but est d'éliminer ou d'isoler l'agent pathogène du reste de l'organisme et de permettre le plus rapidement possible la réparation des tissus. Parfois, cette réaction inflammatoire peut être néfaste du fait de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance, du siège de l'inflammation, par anomalies de la régulation du processus inflammatoire ou par anomalies quantitatives ou qualitatives des cellules intervenant dans l'inflammation (Weill et Batteux, 2003 ;Rousselet *et al.*, 2005).



**Figure 13** : la réaction inflammatoire (Hellal, 2007).

# Synthèse bibliographique

---

## Les causes de l'inflammation

L'inflammation peut être causée par les agressions physiques (comme les lésions thermiques, les radiations ionisantes, les traumatismes...), chimiques (occasionnées par des composés acides ou basiques, des toxines végétales, bactériennes et venins). Elle peut être la conséquence d'une infection (contamination par des micro-organismes : bactéries, virus, parasites, champignons). Elle peut être provoquée par une réaction immunitaire secondaire à la réintroduction de l'organisme d'un antigène (allergies) tel qu'un antibiotique. Elle est enfin souvent la conséquence d'une nécrose tissulaire, elle-même secondaire à de nombreuses causes, par exemple une occlusion artérielle (Revillard, 2001 ; Bletry, Kahn et Somogyi, 2005).

## Les phases de l'inflammation

Selon Weill et Batteux (2003), le déroulement d'une réaction inflammatoire est toujours le même. Il évolue en 3 étapes successives :

- La phase vasculaire
  - La phase cellulaire
  - La phase de cicatrisation
  - La phase vasculaire : les réactions vasculo-sanguines regroupent trois phénomènes :
    - La congestion active
    - L'œdème inflammatoire
    - La diapédèse leucocytaire
    - **La congestion active** : Il s'agit d'une modification du calibre vasculaire qui apparaît très rapidement, après une brève vasoconstriction, et consiste en une vasodilatation artériolaire puis capillaire dans la zone atteinte. Localement, il en résulte une augmentation de l'apport sanguin et un ralentissement du courant circulatoire. Elle se traduit par une distension des capillaires qui apparaissent gorgés d'hématies, bordés d'un endothélium turgescent. La congestion est déclenchée par :
      - un mécanisme nerveux (nerfs vasomoteurs)
      - un mécanisme impliquant l'histamine, la sérotonine, les kinines et les prostaglandines.
- Selon ( Bletry, *et al.*,2005), parmi les substances qui participent à la vasodilatation, à l'augmentation de la perméabilité et aux autres aspects de la réaction inflammatoire, on compte :

# Synthèse bibliographique

---

- **les prostaglandines(PG) :** Ce sont des lipides, libérés par les cellules endommagées et amplifient les effets de l’histamine et des kinines. Les prostaglandines stimulent peut être également la diapédèse des phagocytes à travers les parois capillaire.
- **Amines vasoactives (Histamine-Sérotonine) :** Elles sont stockées dans les mastocytes, les polynucléaires basophiles et les plaquettes sanguines, une fois libérées dans l'espace extracellulaire, elles produisent une vasodilatation et une augmentation de la perméabilité vasculaire (congestion active et œdème inflammatoire).
- **Les kinines :** Ce sont des polypeptides à action vasoactive formés à partir du kininogène plasmatique grâce à l’action d’enzyme (les killicreines). Leur action est puissante et brève, car leur durée de vie est très courte. Ces kinines augmentent la perméabilité des vaisseaux, la chaleur locale et la douleur jouent le rôle chimiotactique pour les phagocytes.
- **Les leucotriènes :** Sont libérés à travers la membrane cellulaire par mise en jeu d’un transporteur spécifique.ils sont produits par les neutrophiles, les éosinophiles et les basophiles mais surtout les mastocytes et les macrophages alvéolaires. Ils ont une forte activité chimiotactique (leucotriène B4), vasoconstricteurs, bronchoconstricteurs et augmentent la perméabilité vasculaire (leucotriènes C4, D4, E4) (Revillard, 2001 ; Weill et Batteux, 2003).
- **Le complément :** Divers composants du système du complément stimulent la libération d’histamine, attirent les granulocytes neutrophiles par chimiotactisme et favorisent la phagocytose, certains de ses composants peuvent aussi détruire les bactéries. (Rousselet *et al.*, 2005).

- **L’œdème inflammatoire :**

Il s'agit du passage dans le tissu conjonctif interstitiel ou les cavités séreuses d'un liquide appelé exsudat fait d'eau et de protéines plasmatiques. Il se traduit cliniquement par un gonflement des tissus qui, en comprimant des terminaisons nerveuses, est responsable de la douleur (également provoquée par certains médiateurs chimiques). Sa traduction microscopique est un aspect pâle, peu colorable et distendu du tissu conjonctif. L'œdème inflammatoire résulte d'une augmentation de la pression hydrostatique due à la vasodilatation et surtout d'une augmentation de la perméabilité de la paroi des petits vaisseaux sous l'effet de médiateurs chimiques, dont l'histamine. (Rousselet *et al.*, 2005).

# Synthèse bibliographique

---

- **La diapédèse leucocytaire :**

C'est la migration des leucocytes en dehors de la microcirculation et leur accumulation dans le foyer lésionnel. Elle intéresse d'abord les polynucléaires (pendant les 6 à 24 premières heures), puis un peu plus tard (en 24 à 48 heures) les monocytes et les lymphocytes. Il s'agit d'une traversée active des parois vasculaires qui comporte plusieurs étapes :

- **la margination** des leucocytes à proximité des cellules endothéliales, favorisée par le ralentissement du courant circulatoire.

- **l'adhérence** des leucocytes aux cellules endothéliales, par la mise en jeu de molécules d'adhésion présentes sur la membrane des leucocytes et sur l'endothélium.

- **le passage trans-endothélial des leucocytes** : en émettant des pseudopodes qui s'insinuent entre les jonctions intercellulaires, les leucocytes traversent la membrane basale grâce à une dépolymérisation transitoire provoquée par leurs enzymes. (Rousselet *et al.*, 2005).

➤ **La phase cellulaire** : Elle est caractérisée par un afflux extravasculaire interstitiel de leucocytes évoluant en trois phases : La première met en jeu les cellules de l'immunité innée : polynucléaires neutrophiles et monocytes/ macrophages, elle se met en place dans les premières minutes et a pour fonction d'éliminer les micro-organismes pathogènes et les tissus lésés.

A cette première phase fait suite la mise en place d'une réponse non adaptative précoce. Cette réponse implique des lymphocytes porteurs de récepteurs pour l'antigène peu variables qui vont contribuer à l'élimination des micro-organismes.

Enfin, si ces deux premières étapes n'ont pas été suffisantes pour contrôler définitivement l'infection, l'organisme développera une réponse immunitaire adaptative impliquant l'activation de lymphocytes B et T spécifiques. (Weill et Batteux, 2003).

➤ **La phase de cicatrisation** : La phase de réparation dépend du degré des lésions tissulaires. En effet, le processus de réparation implique de nombreux facteurs de croissance et des interactions complexes entre les cellules et la matrice extracellulaire pour réguler les proliférations et biosynthèses cellulaires. Les molécules d'adhésion transmettent des signaux d'activation aux cellules et certains facteurs de croissance sont capables d'induire ou d'amplifier l'expression de certaines molécules d'adhésion et éventuellement la régénération du tissu lésé (bourgeon charnu). Le bourgeon charnu va progressivement évoluer soit vers une cicatrice soit vers la reconstitution d'un tissu

# Synthèse bibliographique

---

conjonctif identique au tissu préexistant à l'inflammation (Weill et Batteux, 2003 ; Rousselet *et al.*, 2005 ; Cohen et Jacquot, 2008).

## **Les anti-inflammatoires**

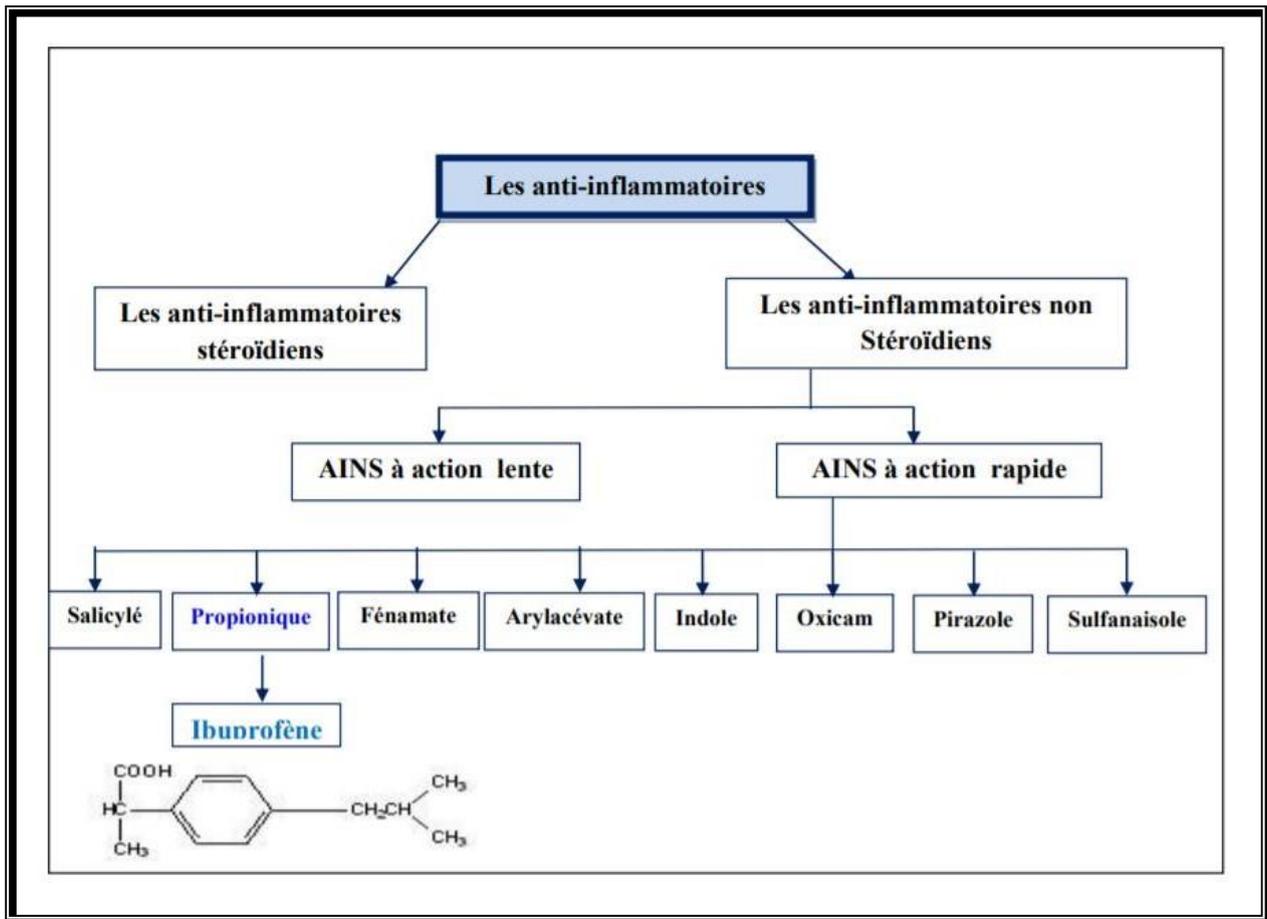
Ce sont des médicaments prescrits pour lutter contre l'inflammation aiguë et parfois dans le traitement des maladies inflammatoires chroniques, et pour atténuer certaines conséquences de l'inflammation, telles que la douleur et la fièvre. Les anti-inflammatoires sont répartis en deux grands groupes :

- ❖ **Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**
- ❖ **Les anti-inflammatoire stéroïdiens (AIS) ou glucocorticoïdes** : substances de synthèse identiques ou apparentées à des hormones de la glande corticosurrénale, leurs indications plus larges que celles des non-stéroïdiens, dépassent le cadre de l'inflammation. Mais leurs effets indésirables sont également plus importants (Cohen et Jacquot, 2008).

## **Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS)**

Ils constituent un groupe de médicaments symptomatiques destinés à traiter la réaction inflammatoire et les maladies rhumatismales. Tous les AINS possèdent à des degrés divers les propriétés anti-inflammatoires, analgésiques et antipyrétiques. On distingue plusieurs grandes classes d'AINS, notamment les dérivés de l'acide propionique représentés par l'Ibuprofène (Figure 2). Selon Bouvenot (1996), ils forment une classe chimiquement hétérogène mais s'individualisent par leur capacité commune à inhiber la synthèse des Prostaglandines (PG).

# Synthèse bibliographique



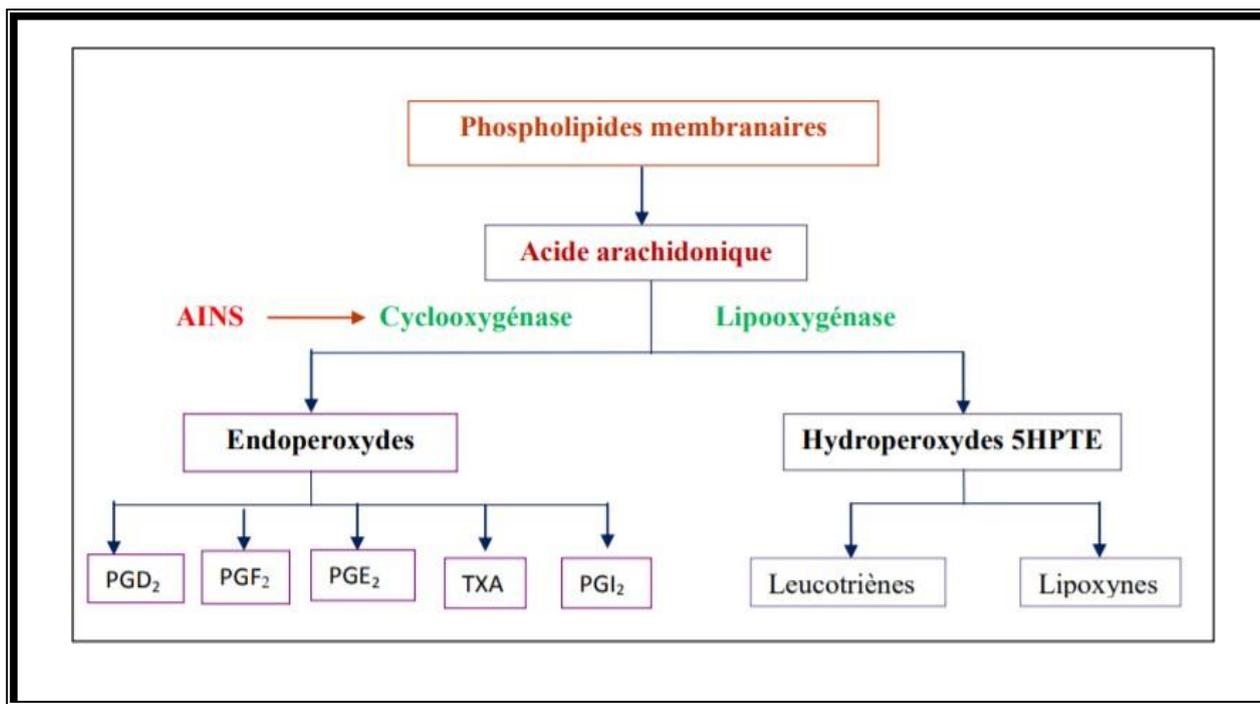
**Figure14:** classification sommaire des anti-inflammatoires (BANNWARTH in BOUVENOT, 1996)

## Mécanisme d'action des AINS

Les AINS ont plusieurs propriétés pharmacologiques, à savoir des effets antiinflammatoires, analgésiques et antipyrétiques, ces effets s'exercent principalement en inhibant la voie des cyclooxygénases. il existe deux sous-types de cyclooxygénases (COX 1 et 2).la COX-2 est responsable des prostaglandines impliquées dans la douleur et l'inflammation, alors que la COX-1 synthétise les prostaglandines constitutives qui, entre autres, protègent la muqueuse digestive. (Figure 15) (Faune *et al.*, 2007) Les AINS inhibent les cyclooxygénases ; il existe 2 types d'inhibition : 1-Les AINS se fixent sur le site catalytique hydrophobe de l'acide arachidonique de façon compétitive et réversible et bloquent son catabolisme. C'est le cas de l'ibuprofène et de l'indométacine.

# Synthèse bibliographique

2- D'autres comme l'aspirine se fixent de façon irréversible sur la cyclooxygénase et bloquent son activité même après disparition de l'AINS. Mais le mécanisme d'action de certains AINS comme le paracétamol reste encore inconnu ; celui-ci aurait peu d'effet sur COX 1 et 2 mais inhiberait une troisième cyclooxygénase (COX-3) qui n'aurait pas les effets secondaires rencontrés avec COX-1. D'autre mécanisme, comme une interférence avec la sérotonine ou une action via les endorphines, sont évoqués.



**Figure15:** Inhibition de la voie des cyclooxygénases par les AINS (Weillet Batteux, 2003).

## 4. Métabolites secondaires anti-inflammatoires Selon( El kolti ,2016)

Les terpènes Le Myrcène, le Caryophyllène, les Pinènes et les  $\beta$ -carotènes. Des sesquiterpènes lactones, tels que le Helenaline et le Dihydrohelenaline, inhibent l'activation du facteur de transcription de facteurs nucléaires impliqués dans la transcription de médiateurs pro-inflammatoires.

### ➤ Les polyphénols

- Limitent la production d'espèces oxydantes (médiateurs de l'inflammation).
- Diminuent l'oxydation des macromolécules intervenant dans la restauration de l'inflammation.

- ### ➤ Le Resvératrol :
- Inhibe l'agrégation des plaquettes sanguines car l'accumulation d'un grand nombre de plaquettes forme une masse compacte pouvant obstruer le vaisseau sanguin et réduire l'œdème en agissant sur la synthèse des prostaglandines.

## *Synthèse bibliographique*

---

- **La Quercétine (flavonoïdes)** Diminue la production des médiateurs inflammatoires en inhibant certaines enzymes et elle réduit l'activité des plaquettes sanguines. L'extrait de Cumin (riche en Curcumine, un polyphénol) inhibe la production de la prostaglandine et l'expression de la cyclo oxygénase. La curcumine inhibe aussi l'expression des gènes des interleukines. L'extrait du Gingembre (riche en ; Gingerol, Capsaïcine, acide caféique) inhibe la synthèse des prostaglandines.

## *II. Matériel et méthodes*

# *Matériel et méthodes*

Notre étude a été réalisée au niveau du laboratoire du Centre de recherche et de développement du groupe SAIDAL (Gué de Constantine), du laboratoire de pharmacotoxicologie. Elle a pour but de mettre en évidence l'effet *in vivo* de l'activité anti inflammatoire des extraits foliaires de *Peganum harmala* L.

## II. Matériel et méthodes

### Description de la zone d'étude

La région de Laghouat est éloignée de la capitale Alger de 400 km, sur la latitude Nord de 33° 48', la longitude est de 02°35', avec une altitude de 752 m. Elle s'étale sur une superficie de 25052 km (ANONYME 1998). Elle est limitée géographiquement : au nord et à l'est par la wilaya de Djelfa, à l'ouest par les wilayas de Tiaret et EL Bayadh et au sud par la wilaya de Ghardaïa (figure 16).



**Figure 16 :** Situation géographique de la zone d'étude (Laghouat,Algérie)

Ouzid Y.(2018)

# Matériel et méthodes

Au cœur du pays des dayas, dans la partie méridionale de la wilaya de Laghouat, se localise notre zone d'étude. Dayate Aiat se localise à 50km du chef lieu de wilaya, dans la région de Timzerth. Ces coordonnées GPS sont 33°31N pour la latitude, 2°56E pour la longitude. Elle se trouve à 871 m d'altitude (LIMANE et *al.*, 2014).

## Echantillonnage sur le terrain

Les feuilles de *Peganum harmala L.* ont été fraîchement récoltées sur dix sujets sains au mois d'avril 2015 de manière aléatoire. L'échantillonnage a été effectué à dayat Aiat, région de Timzerth, wilaya de Laghouat (Algérie). Les échantillons ont été placés dans des enveloppes et conservés.

## Matériel, produits chimiques et animaux utilisés

### Matériel et produits chimiques utilisés

Matériel utilisés	Produits chimiques utilisés
- Balance analytique « MU.LA.017 ».	- Suspension carragénine à 1 %.
- Balance pour animaux « MU.LP.012 ».	- Eau physiologique à 0.9 %.
- Ciseaux.	- Ethanol 9,5 %.
- Bistouri.	- Tween.
- Sonde de gavage pour souris	
- Bécher.	
- Spatule.	
- Erlenmeyer.	
- Fiole jaugée.	
- Ballon.	
- Passoire.	

# Matériel et méthodes

## Animaux

Notre étude est réalisée sur les souris Albinos issus de l'élevage de l'animalerie du CRD SAIDAL.

- Souris Albinos : pour l'évaluation *in vivo* l'activité anti-inflammatoire.
- Sexe : femelle.
- Poids : 19 à 21 g.

**Tableau 02:** Les poids des souris de chaque lot.

Lots	Témoin	Référence	Extrait aqueux	Extrait hydroalcoolique
S1	21	23	22	22
S2	22	24	21	21
S3	23	21	23	23
S4	20	22	24	24
S5	23	21	22	22

- Nombre : 20.
- **Condition d'élevage**
  - Température : 20 à 24 °C.
  - Humidité : 50%.
  - Eclairage: 10 heures
  - Alimentation : Granulé de l'O.N.A.B (Office Nationale de l'Alimentation du Bétail).
  - Eau : eau de robinet .

# Matériel et méthodes

## Préparation de la poudre végétale des feuilles de *Péganum harmala* L

### ➤ Séchage

Les feuilles de *Peganum harmala* L. sont séchées à l'ombre et de l'humidité jusqu'à ce que le poids devienne constant.

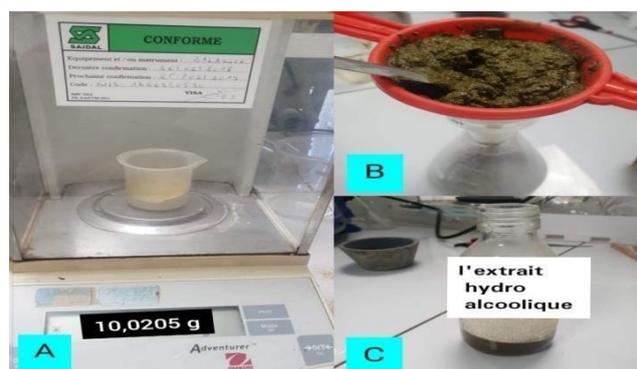
### ➤ Broyage

Après séchage les feuilles de la plante sont broyées dans un broyeur électrique jusqu'à l'obtention des poudres fines.

## Préparation de l'extrait aqueux

La solution d'infusion est effectuée suivant le protocole de CRD SAIDAL (Bardeau,2009).

Dans un bécher, 10g de la poudre de feuilles de *Peganum harmala* L. ont été mis dans 100 ml d'eau distillée bouillante à 100 °C, après 15 min, l'infusé est filtré à l'aide d'une passoire. Le filtrat ainsi récupéré est utilisé pour nos manipulations ultérieures (figure 17).



**Figure 17 :** Préparation de l'extrait aqueux des feuilles de *Peganum harmala* L.

# *Matériel et méthodes*

---

A : la pèse de 10 g de la poudre foliaire de *Peganum harmala* L.

B : la filtration du mélange.

C : l'extrait aqueux.

## **1.4.3 Préparation de l'extrait hydro- alcoolique**

10 g de la poudre de feuille de *Peganum harmala* L. a été mise à macérer dans une solution hydroalcoolique 80(v.v) (20 ml d'eau distillée + 80 ml d'éthanol) et gardés au repos pendant 24h selon le protocole de Tadget et *al.* (2005). Après 24h, le mélange est agité pendant 2 h sur un agitateur magnétique, ce dernier est laissé décanter. Le surnageant ainsi obtenu est filtré sur un papier filtre.

Le filtrat est évaporé à 45 °C dans un Rota vapeur. Le résidu obtenu est conservé jusqu'à son utilisation.

## **1.5. Evaluation *in vivo* de l'effet anti- inflammatoire des extraits foliaires de *Peganumharmala* L.**

Le but de ce test est de déterminer l'activité anti inflammatoire des deux extraits des feuilles de *Peganum harmala* L. selon le test de Winter (Amezouar et *al.*,2013).

### **1.5.1. Principe**

L'injection de la carragénine sous l'aponévrose plantaire de la patte de la souris provoque une réaction inflammatoire qui peut être réduite par un produit anti inflammatoire.

La carragénine : est un polysaccharide extrait d'une algue marine, l'ajout de cet additif peut provoquer une inflammation.

Cette étude permet de comparer la réduction de l'œdème plantaire après administration des doses égales du produit anti inflammatoire à tester et du produit de référence correspondant.

# Matériel et méthodes

## Mode opératoire

### ➤ Préparation de la carragénine

Mettre 50 ml de l'eau physiologique dans une fiole, ajouter progressivement 0,5g de la carragénine et quelque goutte de tween 80 pour faire dissoudre la carragénine puis ajuster le volume jusqu'au trait de jauge avec de l'eau physiologique. Mettre le mélange sur l'agitateur pour obtenir une solution homogène.

### ➤ Préparation de la solution de produit de la référence (Ibuprofène 400 mg)

Ibuprofène est utilisé sous forme de comprimés de 400mg. La dose active est de 1200mg/60kg (Vidal, 2008).

Sachant que le poids moyen des souris est 20 g, donc la dose à administrer à chaque souris serait de 0,4 mg et chaque souris doit recevoir 0,5 ml de ce médicament. Pour cela, nous avons dissout un comprimé de (200mg) dans 100 ml d'eau distillés puis ajusté le volume à 250 ml.

### 1.5.3 Distribution des lots avec leurs traitements

Les souris ont été mises à jeun 16 heures avant le traitement et divisés en quatre groupes de cinq souris chacun.

**Tableau 03 :** Distribution des lots avec leurs traitements.

	Lot témoin	Lot référence	Lot traité 1	Lot traité 2
Effectifs	05	05	05	05
Traitement	0,5 mg d'eau distillé.	0,5 mg de l'Ibuprofène.	0,5 mg de l'extrait aqueux.	0,5 mg de l'extrait hydroalcoolique.

# *Matériel et méthodes*

---

**Au temps T0 :** nous avons administré aux souris les produits à tester par voie intra- gastrique 30 minutes avant l'injection de la solution de carragénine (figure18).



**Figure 18 :** Injection de produit à tester.

**Au temps T0 +30 mn :** l'injection de la solution de la carragénine qui provoque l'inflammation sous l'aponévrose plantaire de la patte arrière gauche à un volume de 0,025 ml (figure 19).



**Figure 19 :** Injection de la solution de la carragénine.

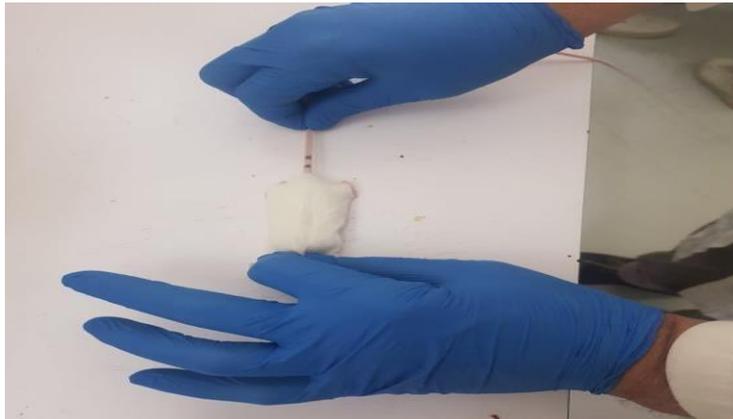
# *Matériel et méthodes*

---

## **Au Temps T0 + 4 heures :**

-Sacrifier les animaux par rupture de la nuque (figure 20).

-Couper les pattes postérieures à hauteur de l'articulation et peser sur une balance analytique.



**Figure 20** : Sacrifice des souris.

### **1.5.3. Expression des résultats**

#### ➤ **Calcul du pourcentage de l'œdème**

Le pourcentage de l'augmentation des poids de la patte (% œdème) est calculé par la formule suivante décrite par Culot (1972).

$$\% \text{ de l'œdème} = \left[ (m_g - m_d) / m_d \right] \times 100$$

# Matériel et méthodes

mg : la moyenne du poids des pattes gauche.

md : la moyenne du poids des pattes droite.

## ➤ Calcul du pourcentage de réduction de l'œdème

Le pourcentage de réduction de l'œdème chez les souris traitées par rapport aux témoins est calculé par la formule suivante (Culot 1972).

$$\begin{aligned} & \text{\% de réduction de l'œdème} \\ & = \left[ (\text{\%de l'œdème témoin} - \text{\%de l'œdème essai}) / \text{\%de l'œdème témoin} \right] \\ & \times 100 \end{aligned}$$

### 1.5.4. Etude statistique Selon Kévin Polisano (2018)

$$X = \sum xi / n$$

X : la moyenne de chaque lot.

n : l'effectifs de chaque lot.

Xi : valeurs individuelles de chaque paramètre.

S : l'écart type

$$S = \sqrt{\sum (xi - x)^2 / n}$$

Es : l'erreur standard.

$$ES = \frac{s}{\sqrt{n}}$$

# *III. Résultats et discussion*

# Résultats et discussion

## III. Résultats et discussion

### Analyse statistique des résultats

Les résultats de l'activité anti – inflammatoire de feuilles de *Peganum harmala* L., ont été exprimés en pourcentage  $\pm$  l'erreur standard à la moyenne (ESM).

La comparaison statistique de pourcentage de réduction d'œdème, entre les quatre lots a été effectuée avec une ANOVA en utilisant l'Excel version 2007, une valeur de  $P < 0.05$  a été considérée comme hautement significative.

L'inflammation aiguë est caractérisée par des symptômes classiques, comme la chaleur, la rougeur, le gonflement et la douleur. La mesure de l'œdème est donc un excellent outil pour la quantification de l'inflammation cutanée, induite par la carragénine l'injection de la carragénine sur la patte induit une accumulation de liquide conduisant à la formation d'un œdème (tableau 04, 05, 06) qui est caractéristique de l'inflammation aiguë (Okoli et al., 2007). Ceci est expliqué par la libération de quelques substances telles que l'histamine, la sérotonine et les prostaglandines. Les substances ont induit l'œdème en raison de l'augmentation de la perméabilité vasculaire et de l'accumulation de liquide (Raziudiuddin et al., 2019).

**Tableau04** : Poids des pattes gauches et droites enregistrés chez les souris de lot témoin.

Lot témoin	n° de souris	Poids de la patte gauche (g)	Poids de la patte droite (g)
Eau distillée	S1	0,218	0,134
	S2	0,169	0,161
	S3	0,164	0,142
	S4	0,217	0,157
	S5	0,212	0,145
Moyenne		0,196	0,148

## *Résultats et discussion*

---

D'après ce tableau, on observe une différence significative entre les poids moyen des pattes gauches et les pattes droites, cela signifie que la carragénine provoque une intense inflammation chez les pattes gauches de lot témoin.

**Tableau 05:** poids des pattes gauches et droites enregistrés chez les souris de lot traité par l'extrait aqueux.

Lot de l'extrait n° 01	n° de souris	Poids de la patte gauche (g)	Poids de la patte droite (g)
L'infusé de l'extrait aqueux	S1	0,164	0,127
	S2	0,107	0,112
	S3	0,159	0,122
	S4	0,145	0,24
	S5	0,175	0,119
Moyenne		0,155	0,144

Le résultat de ce tableau ressortir une petite différence entre les poids moyens des pattes gauches et des pattes droites de lot de l'extrait aqueux. Cela signifie que l'infusé de *Peganum harmala* L. inhibe partiellement la réaction inflammatoire provoquée par la carragénine.

## Résultats et discussion

**Tableau 06:** Poids des pattes gauches et droites enregistrés chez les souris traitées par l'extrait hydro alcoolique.

Lot de l'extrait n°02	n° de souris	Poids de la patte gauche (g)	Poids de la patte droite (g)
L'extrait hydroalcoolique	S1	0,177	0,125
	S2	0,152	0,129
	S3	0,174	0,130
	S4	0,132	0,116
	S5	0,139	0,135
Moyenne		0,155	0,127

Le résultat de (tableau 08) ressortir une petite différence entre les poids moyens des pattes gauches et des pattes droites de lot de l'extrait hydro alcoolique. Cela signifie que l'extrait hydro alcoolique de *Peganum harmala* L. diminue la réaction inflammatoire provoquée par la carragénine.

Le pourcentage d'œdème et le pourcentage de réduction au niveau des différents lots témoins et traités sont représentés dans (le tableau 07).

Cet œdème est du aux pattes gauche, qui possèdent un effet vasodilatateur et potentialisent l'action des agents qui augmente la vaso-perméabilité et la douleur (talbert, willquet et gervais, 2011). En outre, les ions super-oxydes s'échappent des polynucléaires et des macrophages et augmentent l'activité de la phospholipase A2 membranaire qui est à l'origine de la libération de l'acide arachidonique (perrin, 1991).

A l'issue de test de Levy, il apparait une différence significative quant à la réponse des souris prétraitées ou non face à l'œdème provoqué par l'injection de la carragénine.

## ***Résultats et discussion***

Cette dernière se traduit par un pourcentage d'œdème plus élevé pour le lot témoin  $33,58\% \pm 5,52$  par rapport à un nombre plus réduit pour les lots prétraités  $4\% \pm 5,25$  pour l'extrait aqueux de *Peganum harmala* L.  $22,04\% \pm 4,23$  pour l'extrait hydroalcoolique et  $11,27\% \pm 6,95$  pour l'IBUPROFENE (figure21)

**Tableau 07:** Comparaison des pourcentages d'augmentation et d'inhibition d'œdème.

Lots pourcentages	Référence (Ibuprofène)	Témoin	Extrait aqueux	Extrait hydroalcoolique
Pourcentage d'augmentation d'œdème.	11,27	33,58	4	22,04
Pourcentage de réduction d'œdème.	66,19	-	87,59	32,63

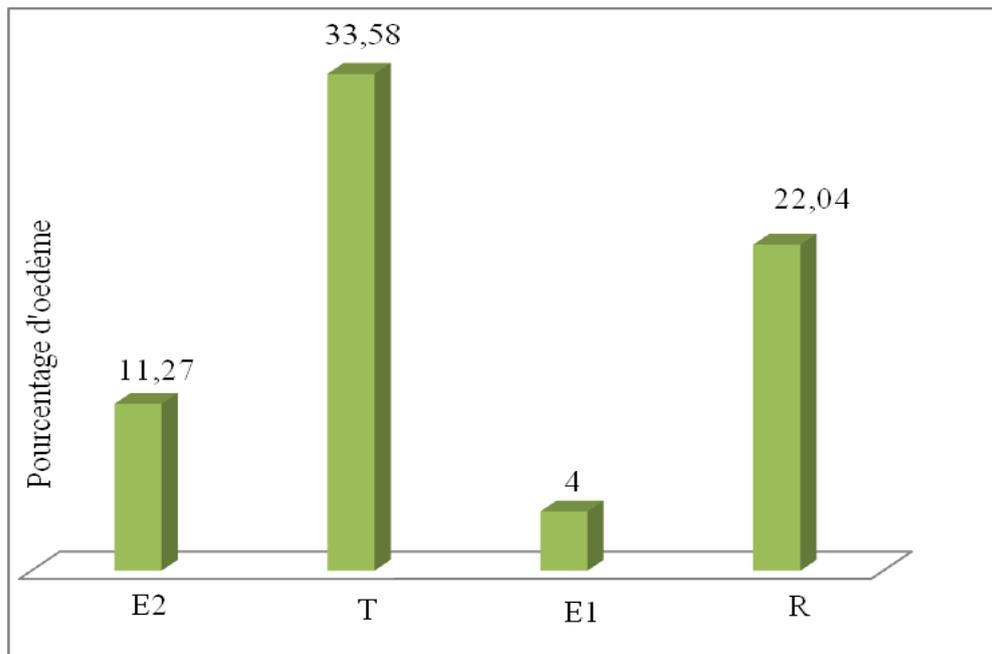
D'après (le tableau 09), nous observons que chez le témoin, le pourcentage d'œdème est important  $33,58\% \pm 5,52$  après quatre heures, tandis que chez la référence le pourcentage d'œdème est de  $11,27\% \pm 6,95$ .

Par ailleurs, nous constatons une augmentation de pourcentage d'œdème à  $22,04\% \pm 4,23$  dans lot de l'extrait hydroalcoolique, et un pourcentage d'œdème très faible estimé à  $4\% \pm 5,25$  dans lot traité par l'extrait aqueux.

Les lots traités par Ibuprofène 400 mg et les extraits des feuilles de *Peganum harmala* L. (aqueux et hydroalcoolique) présentent des valeurs maximales du pourcentage de réduction.

## Résultats et discussion

---

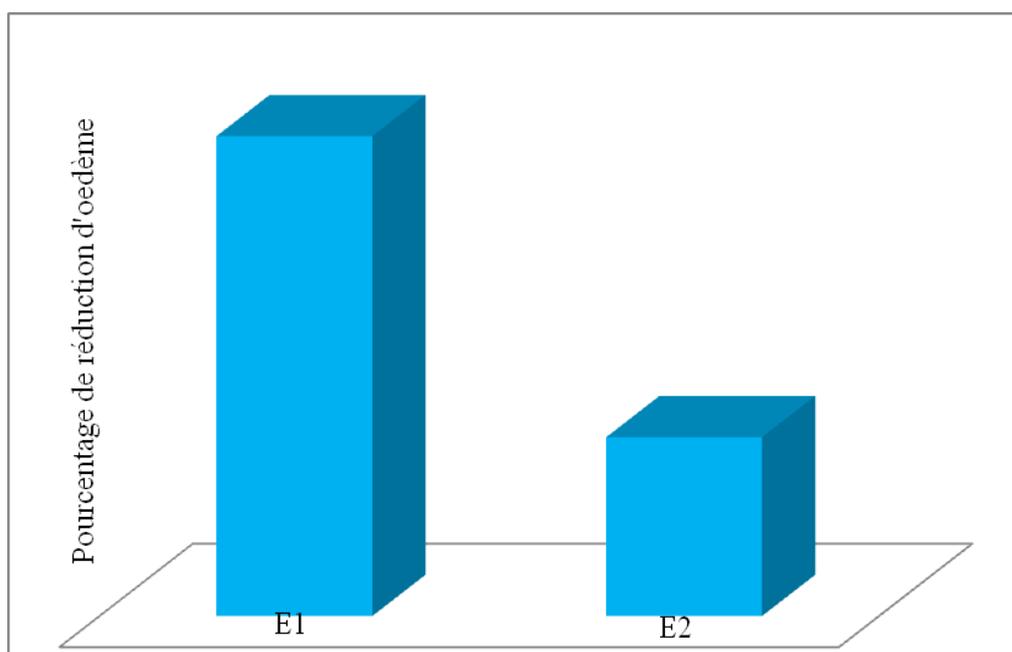


**Figure 21:** Pourcentage d'œdème enregistré lors de l'activité anti inflammatoire.

Ceci met clairement en évidence l'activité anti inflammatoire des deux extrais aqueux et hydroalcoolique de *Peganum harmala* L. et de l'IBUPROFENE 400 mg.

Les deux produits (l'extrait aqueux et l'hydroalcoolique) ont montré des propriétés anti inflammatoires en empêchant l'œdème d'atteindre un développement maximal, tel qu'obtenu 4 h après l'injection de la carragénine.

## Résultats et discussion



**Figure 22 :** Etude comparative des deux extraits foliaires de *Peganum harmala*

L.E1 : l'extrait aqueux.

E2 : l'extrait hydroalcoolique.

Nos essais anti inflammatoire révèlent que les extraits foliaires des extraits des feuilles de *Peganum harmala* L. sont dotés d'un pouvoir anti inflammatoires est donc les alcaloïdes ont un effet efficace sur l'inflammation.

Par contre d'après (la figure 22) on remarque que l'extrait aqueux a un effet plus que l'extrait hydroalcoolique, cette variation des résultats est influencée par la méthode et le temps d'extraction, les conditions expérimentales, la température et la nature de solvant utilisé (Mahmoudi, 2013), donc la teneur des métabolites secondaires ( surtout les alcaloïdes) est plus importante à une température de 100°C de l'eau distillée (l'infusé) par rapport dans l'eau et l'éthanol à température 45°C qui a été fait par macération.

Notre résultat est meilleur à celui mentionné par Ait El Cadi et *al* (2012) qui ont démontré que l'extrait hydrométhanolique des graines de *Peganum harmala* L. possède une activité anti inflammatoire avec un pourcentage de d'inhibition de 58,33%. Ce résultat démontre que la plante de *Peganum harmala* L. a une capacité d'inhiber presque complètement l'œdème.

## ***Résultats et discussion***

---

Tandis que les résultats de pourcentage d'inhibition de l'extrait aqueux des graines de *Peganum harmala* L. de Ait El Cadi et al ( 2012) est de 35,71% qui est presque similaire à notre résultat 32,63%.

# *Conclusion*

# Conclusion

---

La recherche de nouvelles plantes aromatiques à caractère thérapeutique a surtout servi à montrer le bien fondé de leurs utilisations par les praticiens traditionnels. Elle a démontré aussi que notre pays recèle une biomasse végétale riche et variée. Celle-ci constitue une source incommensurable pour l'élaboration et la mise au point de nouvelles molécules actives à visé thérapeutique. Au terme de ce modeste travail que nous avons mené, il est nécessaire de rappeler les principaux résultats obtenus.

Notre travail avait pour but de mieux connaître le *Peganum harmala L.* à l'état spontané en Algérie, à travers l'évaluation *in vivo* de l'effet anti inflammatoire.

- ✓ Les extraits de *Peganum harmala L.* (aqueux et hydroalcoolique) présentent une activité anti inflammatoire assez appréciable. En effet, nous avons enregistré : Un pourcentage de réduction de l'œdème de  $87,59 \% \pm 15.63$  chez les souris traités par l'infusé et de  $32,63 \% \pm 12.48$  chez les souris traités par l'extrait hydroalcoolique.

En plus de cet apport thérapeutique, les feuilles de *Peganum harmala L.* ne seront pas négligeables.

Au niveau économique, cette étude a permis de mettre en évidence les aptitudes à la culture dans des conditions très simples de cette espèce d'intérêt industriel et de montrer son intérêt dans de nouvelles applications notamment dans le domaine pharmaceutique. Les résultats de cette recherche pourraient avoir, à moyen terme, une incidence sur le développement durable du pays.

*Références  
bibliographiques*

## *Références bibliographiques*

---

**Abdelfattah A.F.M, Matsumoto K, Gammaz V, Watanabe H(1995).** Hypothermic effect of harmala alkaloid in rats. Involvement of serotonergic mechanism. *Pharmacol. Biochem. Behav*, 52, 421–426 according to an increasing climatic and edaphic gradient : case of a north-south transect in africa. C.D. Adams, *Journal of Ethnopharmacology*, 109(2), pp. 219-225. doi:10.1016/j.jep.2006.07.037. Algeria. *Turk. J. of Bot.*, 38. and cefixime resistant *Staphylococcus aureus* strains. *Asian Pacific Journal of Tropical*

**Asgarpanah J., Ramezanloo F. (2012).** Chemistry, pharmacology and medicinal properties of *Peganum harmala* L. *Afr. J. Pharm. Pharmacol.* 6, 1573–1580.

**Bakiri N., Bezzi M., Khelifi L., Khelifi-Slaoui M. (2016).** Enquête ethnobotanique d'une plante médicinale *Peganum harmala* L. dans la région de M'sila. *Rev. Agric. Univ. Ferhat Abbas Sétif* 1.38 – 42.

**Bardeau F. (2009):** La pharmacie du BON DIEU. Edition Fernand Lanore. 333p.

**Baytop T.(1999).** Herbal treatments in Turkey, (Past and Present) 2. Baski, [Tükiye'de Bitkilerle Tedavi (Gecmiste ve Bugün)] Nobel Tip Kitapevleri Ltd. Sti., Istanbul Turkey, (In Turkish) 35-90.

**Bletry O, Kahn J-E et Somogyi A, 2005:** Immunopathologie, réaction inflammatoire. 2ème édition. Edition Masson, Paris. 375p.

**Bnouham M, Mekhfi H, Legssyer A, and Ziyat A (2002).** Medicinal plants used in the treatment of diabetes in Morocco. *Int J Diabetes Metab*, 10, 33–50.

**Brown J P .(1980).** A review of the genetic effects of naturally occurring flavonoids, anthraquinones and related compounds. *Mutat Res.* 75, 243–77.

Centre de recherche. 132p.

## ***Références bibliographiques***

---

- Chopra I.C ., Abral B.K et Handa K.L .(1960).**Les plantes médicinales des régions arides considérées surtout du point de vue botanique. UNESCO, 97p.
- Cohen Y, Jacquot C, 2008 :** Pharmacologie. 6ème édition, Edition Elsevier Masson.487p.
- Culot M. ( 1972 ) :** Notions techniques de pharmacologie générale. Edition Masson et
- Dahel I., Messaoudi R. (2019).** Activités biologiques et toxique des extraits d'une plante médicinale *Peganum harmala* (Thèse de Magistère). Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi, B.B.A, Algérie
- Dobignard A. and Chatelain C. (2013).** Index synonymique de la flore d'Afrique du Nord. Dicotyledoneae : Oleaceae – Zygophyllaceae. 5. Conservatoire et Jardin botaniques de la Ville de Genève, ECWP. Genève.
- Elbahri L, and Chemli R(1991).** *Peganum harmala* L.: a poisonous plant of North Africa. Vet. Human Toxicol. 33, 276–277.
- Erojikwe O., (2007).** Anti-inflammatory activity of hexane leaf extract of *Aspilia*
- FAURE A-V, FONTAINE M, HELIN B et JOLLIET P, 2007 :** Pharmacologie. Edition Elsevier Masson.302p.
- Frison G, Favretto D, Zancanaro F, Fazzin G, Ferrara SD(2008).** A case of  $\beta$ -carboline alkaloid intoxication following ingestion of *Peganum harmala* seed extract. Forensic Sci. 179, e37–e43.
- González D, Ancín-Azpilicueta C, V.J. Arán V.J, and Guillén H(2010).** Beta-Carboline alkaloids in *Peganum harmala* and inhibition of human monoamine oxidase (MAO). Food Chem Toxicol, 48, 839–45.
- H. (2010).** Beta-carboline alkaloids in *Peganum harmala* and inhibition of human monoamine
- Halim A .F ., Saad A. A., Hashish N.E .(1995).**Flavonol glycosides from *NitrariaRetusa*. Phytochemistry40,349-351.

## *Références bibliographiques*

---

- Hamden K, Silandre D, C Delalande , Elfeki A, Carreau S(2008).** Protective effects of estrogens and caloric restriction during aging on various rat testis parameters. *Asian J Androl*,10, 837–45.
- Hamdini K. (2014).** Root architecture adaptation of *Pistacia atlantica* subsp. *atlantica*
- Hammiche V., Merad R., Azzouz M. (2013).** Plantes toxiques à usage médicinal du pourtour méditerranéen, Collection Phytothérapie pratique. Springer, Paris. p 137-391.
- Harchaoui L. (2019).** Effet antimittotique et cytotoxique des alcaloïdes de la fraction et des extraits aqueux des feuilles de *Peganum harmala* L. (Thèse de Magistère). Université Mouloud Mammeri, Tizi-Ouzou,Algérie.
- Hellal M, 2007:** Phtalazinones et 2,3-benzodiazépinone dérivés de l'azélastine: synthèses et activités anti-cytokine. Thèse de Doctorat. Université Louis Pasteur (Strasbourg I).324p.
- Heller W et Forkman G .(1993).** Biosynthesis of flavonoids. In: Harborne, J.B. (Ed.), «The Flavonoids: Advances in Research since 1986 ». Chapman & Hall, London, pp. 499–535.
- Hemmateenejad B, Abbaspour A, Maghami H, R. Miri, and M.R. Panjehshahin.(2006).** Partial least squares based multivariate spectral calibration method for simultaneous determination of beta-carboline derivative s in *Peganum harmala*. seed extracts. *Anal. Chim. Acta*, 575, 290–299.
- Herraiz t., Gonzalez D., Ancin-Azpilicueta C., ARAN V.J. and Guillen**
- Iserin P. (2001).** Encyclopedia of Medicinal Plants, (2nd Edition). ed. La Rousse.
- Jinous A. and Fereshteh R. (2012).** Chemistry, pharmacology and medicinal
- Kartal M, Altun M.L, and Kurucu S(2003).** HPLC method for the analysis of harmol, harmalol, harmine and harmaline in the seeds of *Peganum harmala* L. *J. Pharmaceut. Biomed. Anal*, 31, 263–26.
- Lamchouri F., Settaf A., Cherrah Y., Hassar M., Zemzami M., Atif N., Nadori E.B., Zaid A. & Lyoussi B. (2000).** In vitro cell-toxicity of *Peganum harmala* alkaloids on cancerous cell-lines. *Fitoterapia* 71, 50-54.

## ***Références bibliographiques***

---

- Leporatti M.L, and Ghedira K(2009).** Comparative analysis of medicinal plants used in traditional medicine in Italy and Tunisia. *J Ethnobiol Ethnomed*, 5, 31.
- Limane A., Smail-Saadoun N., Belkebir-Boukais A. and Kissoum-**
- Lowry B., Lee D et Henabt C.(1980).** The origin of land plants: a new look at an old problem. *Taxon* 29, 183–197.71-18.
- Mars B .(2009).**The Desktop Guide to Herbal Medicine. Publisher Read How You Want, 492 p.
- Medicine, 3, 262-265.
- Middleton J et Chithan K .(1993).**The impact of plant flavonoids on mammalian biology: implications for immunity, inflammation and cancer. In: Harborne JB, editor. <<The flavonoids: advances in researchsince>>. London, UK: Chapman and Hall.
- Moghadam M.S., Maleki S., Darabpour E., Motamedi H. and Seyyed**
- Moussaoui L., Chabane L. (2019).** Effet antimittotique et cytotoxique des flavonoïdes des feuilles de *Peganum harmala* L. (Thèse de Magistère). Université Mouloud Mammeri, Tizi-Ouzou, Algérie.
- Nejad S.M. (2010).** Antibacterial activity of eight Iranian plant extracts against methicillin
- Okoli C. O., Akah P. A., Nwafor S. V., Anisiobi A. I., Ibegbunam I. N. et**
- OMS. (2000).** Principes méthodologiques généraux pour la recherche et l'évaluation relatives à la médecine traditionnelle.oxidase (MAO). *Food Chem.. Toxicol.*, 48(3), 839-845.
- Ozenda P. (1977).** Flore du Sahara, CNRS. ed.
- Ozenda P. (1991).** Flore et végétation du Sahara 3ème édition, augmentée. Ed CNRS, Paris, 662 p.
- Perrin F.L, Laurant E.P. (1991 ):** L'aspirine. Edition Ellipses. pp11-57.
- properties of *Peganum harmala* L. *Afric. J. of Pharm. and Pharmacol.*, 6(22), 1573-1580.
- Revillard J.P, 2001:** Immunologie. Association des enseignants d'immunologie des universités de langue française.600p.

## *Références bibliographiques*

---

**Rousselet MC, Vignaud J.M, Hofman P ET Chatelet F.P ,2005** : Inflammation et pathologie inflammatoire. Association Française des Enseignants en Cytologie et Anatomie Pathologiques (AFECAP).

**Sharaf M ., EL –Ansari m A ., Matin S A et Saleh N A . (1997).**Four flavonoids glycosides from Peganum harmala L .Pytochemistry 44, 533-536.

**Sobhani A.M, Ebrahimi S.A, Mahmoudian M(2002).** An in vitro evaluation of human DNA topoisomerase I inhibition by Peganum harmala L. Seeds extract and its b-carboline alkaloids. J. Pharm. Pharm. Sci. 5, 19–23.

**Talbert M, Willoquet G et Gervais R. (2011):** Le guide pharmaco clinique.Edition Wolters Kluwer.1610p.

**Vidal. (2008) :** Dictionnaire de pharmacologie.400p (ISBN2850911690, 9782850911699)

**Watson R R ., Watson RR ., Patel VB and Preedy VR .(2011).** Nuts and seeds in health and disease prevention. Elsevier, Burlington, 597p.

**Weil B et Batteux F, 2003** : Immunopathologie et réactions inflammatoires.1ère édition, Edition de Boeck Université.312p.