

**République Algérienne Démocratique et Populaire**  
**Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique**  
**Université M'hamed Bougara Bumerdes – UMBB**



**Faculté des Sciences**

**Département de Biologie**

## **Mémoire de fin d'étude**

**En vue de l'obtention du diplôme de Master**

**Domaine : Sciences de la Nature et de la Vie – SNV**

**Filière : Sciences Biologiques**

**Spécialité : Biochimie**

**Option : Biochimie Appliquée**

### **Thème**

**Revue bibliographique sur les activités biologiques des  
alcaloïdes de *Peganum harmala* L.**

**Réalisé par: M<sup>elle</sup> Baïche Sara**

M<sup>elle</sup> Bouyahiaoui Nesrine

M<sup>elle</sup> Labied Meriem

**Membres de jury:**

**Présidente de jury:** Pr. FAZOUANE. F.

Professeur UMBB

**Examinatrice:** Dr. AIT- KACI. K.

Maitre de conférences classe B UMBB

**Promotrice:** Dr. OUZID. Y.

Maitre de conférences classe B UMBB

**Année Universitaire 2020 /2021**

## SOMMAIRE

**Remerciements**

**Dédicaces**

**Liste des abréviations**

**Liste des figures**

**Liste des tableaux**

**Introduction générale.....1**

### **Chapitre 1: Généralités sur les plantes médicinales**

1.1. La médecine traditionnelle.....3

1.2. La phytothérapie.....3

1.3. Les plantes médicinales.....4

1.4. Origine et production des plantes médicinales.....4

1.4.1. Plantes spontanées.....4

1.4.2. Plantes cultivées.....5

1.5. Les méthodes de préparation des plantes médicinales.....6

1.6. Les vertus thérapeutiques des plantes médicinales.....7

1.7. Les molécules bioactives des plantes médicinales.....8

## **Chapitre 2: Présentation de la plante *Peganum harmala* L.**

2.1. Caractéristiques de <i>Peganum harmala</i> L.....	10
2.2. Aires de répartition de <i>Peganum harmala</i> L.....	11
2.3. Position taxonomique de <i>Peganum harmala</i> L.....	11
2.4. Description botanique de la plante <i>Peganum harmala</i> L.....	12
2.5. Usages traditionnels de <i>Peganum harmala</i> L.....	15

## **Chapitre 3: Composition phytochimique de *Peganum harmala* L.**

3.1. Les métabolites de <i>Peganum harmala</i> L.....	16
3.1.1. Les métabolites primaires.....	16
3.1.2. Les métabolites secondaires.....	16
3.2. Classification des métabolites secondaires de <i>Peganum harmala</i> L.....	17
3.2.1. Les polyphénols .....	17
3.2.2. Les terpènes.....	26
3.2.3. Les alcaloïdes.....	27
3.2.3.1. Les alcaloïdes $\beta$ carbolines.....	30
3.2.3.2. Les alcaloïdes quinazolines.....	33
3.3. Activités biologiques des métabolites secondaires de <i>Peganum harmala</i> L.....	35

## **Chapitre 4: Synthèse d'études sur les activités biologiques des alcaloïdes de *Peganum harmala* L.**

4.1. Composition chimique et propriétés antibactériennes de <i>Peganum harmala</i> L.....	37
4.1.1. Matériels et méthodes.....	37
4.1.2. Résultats.....	39
4.1.3. Discussion.....	41
4.2. <i>Peganum harmala</i> L. et ses alcaloïdes comme récepteurs Antagonistes de dopamine D2 : en silicium étude.....	43
4.2.1. Matériels et méthodes .....	43
4.2.2. Résultats et discussion.....	46
<b>Conclusion générale.....</b>	<b>51</b>
<b>Références bibliographiques.....</b>	<b>52</b>

**Résumé**

ملخص

**Abstract**

## Liste des abréviations

**AADC** : Amino-Acide Décarboxylase Aromatique.

**AC** : Adényl Cyclase.

**AMPc** : Adénosine Monophosphate Cyclique.

**C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>** : Clotrimazole.

**C<sub>22</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>13</sub>** : Amikacine.

**CCM** : Chromatographie sur Couche Mince.

**CH<sub>3</sub>OH**: Méthanol.

**CHCL<sub>3</sub>** : Chloroforme.

**CMI** : Concentration Minimale Inhibitrice.

**DRD2** : Récepteurs de la Dopamine D2.

**H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>**: Acide sulfurique.

**HCL**: Acide chlorhydrique.

**HPLC**: Chromatographie Liquide à Haute Performance.

**MS** : Spectrométrie de Masse.

**NH<sub>4</sub>OH** : Ammoniaque.

**OMS** : Organisation Mondiale de Santé.

**RMN** : Résonance Magnétique Nucléaire.

**SNC** : Système Nerveux Central.

**UV** : Ultra- Violet.

**ΔG** : Enthalpie de l'énergie libre.

## Liste des figures

<b>Figure 01:</b> Aspect général de <i>Peganum harmala</i> L.....	10
<b>Figure 02:</b> Différentes parties de l'espèce <i>Peganum harmala</i> L. ....	12
<b>Figure 03:</b> Tiges de <i>Peganum harmala</i> L.....	12
<b>Figure 04:</b> Feuilles de <i>Peganum harmala</i> L.....	13
<b>Figure 05:</b> Fleur de <i>Peganum harmala</i> L.....	13
<b>Figure 06:</b> Fruits de <i>Peganum harmala</i> L.....	14
<b>Figure 07:</b> Graines de <i>Peganum harmala</i> L.....	14
<b>Figure 08:</b> Quelques exemples d'acides phénoliques dérivés de l'acide benzoïque (C <sub>6</sub> -C <sub>1</sub> ).....	19
<b>Figure 09:</b> Quelques exemples d'acides phénoliques dérivés de l'acide cinnamique (C <sub>6</sub> -C <sub>3</sub> ).....	19
<b>Figure 10:</b> Structure chimique de base des flavonoïdes.....	20
<b>Figure 11:</b> Structure des saponosides stéroïdiques.....	22
<b>Figure 12:</b> Structure générale des saponosides triterpéniques.....	22
<b>Figure 13 :</b> Structure chimique des tannins hydrolysables.....	23
<b>Figure 14:</b> Structure générale des tannins condensés.....	24
<b>Figure 15:</b> Squelette de base des coumarines.....	24
<b>Figure 16:</b> Structure générale des anthocyanes.....	25
<b>Figure 17:</b> Structure générale des anthraquinones.....	26
<b>Figure 18:</b> Structure de base de l'isoprène.....	27
<b>Figure 19:</b> Différents cycles d'alcaloïdes.....	28
<b>Figure 20:</b> Schéma général de biosynthèse des alcaloïdes β carbolines.....	32
<b>Figure 21:</b> Schéma général de biosynthèse des alcaloïdes de <i>Peganum harmala</i> L.....	33
<b>Figure 22:</b> Schéma général de biosynthèse des alcaloïdes quinazolines de <i>Peganum harmala</i> L.....	33
<b>Figure 23:</b> Structure chimique de (a) Vascine (b) Péganine (c) Déoxyvasicine (d) Dipéganine (e) Dipéganol.....	34

<b>Figure 24:</b> Structures chimiques des alcaloïdes isolés de <i>Peganum harmala</i> L.....	40
<b>Figure 25:</b> Structure bidimensionnelle des ligands de test et de référence.....	45
<b>Figure 26:</b> Interactions de la rispéridone dans les résidus d'acides aminés du récepteur 6CM4.....	47
<b>Figure 27:</b> Interactions de la dipagine dans les résidus d'acides aminés du récepteur 6CM4.....	47
<b>Figure 28:</b> Interactions de l'haralanine dans les résidus d'acides aminés du récepteur 6CM4.....	48
<b>Figure 29:</b> Interactions de l'harmalacine dans les résidus d'acides aminés du récepteur 6CM4.....	48
<b>Figure 30:</b> Diagramme de la relation entre la différence de la valeur $\Delta G$ de liaison et le pourcentage (%) de similarité des interactions ligand-récepteur par rapport aux ligands de référence sur le récepteur 6CM4.....	49

## Liste des tableaux

<b>Tableau 01:</b> Composés phénoliques de l'extrait des graines de <i>Peganum harmala</i> L. par analyse HPLC.....	18
<b>Tableau 02:</b> Structures chimiques des différentes classes des flavonoïdes.....	21
<b>Tableau 03:</b> Structures chimiques des principaux alcaloïdes de <i>Peganum harmala</i> L.....	29
<b>Tableau 04:</b> Principaux alcaloïdes dans les graines de <i>Peganum harmala</i> L. analysés par HPLC.....	30
<b>Tableau 05:</b> Composition chimique des graines de <i>Peganum harmala</i> L.....	34
<b>Tableau 06:</b> Résultats du criblage phytochimique.....	39
<b>Tableau 07:</b> CMI ( $\mu\text{g/ml}$ ) de l'extrait des alcaloïdes totaux, du clotrimazole et de l'amikacine par rapport aux normes et micro-organismes pathogènes.....	40

## *Remerciements*

*Avant tout, nous remercions le Dieu tout-puissant, le miséricordieux, pour nous avoir donné le courage, la force, le pouvoir de raisonner et la persévérance pour réaliser ce travail.*

*Nous tenons à présenter nos sincères remerciements à notre promotrice Dr. OUZID.Y pour avoir accepté de diriger notre travail, pour sa confiance, son aide et ses encouragements tout au long de la réalisation de ce mémoire.*

*Nous désirons exprimer notre profonde reconnaissance à notre chef de spécialité Pr. FAZOUANE.F d'avoir accepté de présider le jury de soutenance.*

*Nous exprimons nos respectueux dévouements à Dr. AIT-KACI. K pour l'honneur qu'elle a fait en acceptant d'examiner notre travail.*

## *Dédicaces*

*Louange à ALLAH de nous avoir guidé dans le bon chemin pour réaliser ce travail.*

*Je dédie ce modeste travail à :*

*Mes très chers parents, merci pour votre affection, vos sacrifices, vos conseils, vos encouragements, vos prières et vos efforts que vous avez déployés durant toute ma vie, Je vous présente ma pleine gratitude et mon profond respect, j'espère que Dieu vous donne la longue vie et la bonne santé, je vous aime énormément...*

*Mes remerciements s'orientent aussi à mes chers grands-parents et pour ma grande famille.*

*Mes chers frères (Sofiane, Abdelkrim, Amine, Anis), j'espère que Dieu vous garde et vous montre le droit chemin.*

*Mes chères trinômes en mémoire Nesrine et Meriem pour leur courage et leur bon humour.*

*A toutes mes amies sans exception.*

*Des personnes qui comptent dans ma vie*

*Merci à vous tous.*

*Sara Baïche*

## *Dédicaces*

*Merci ALLAH. Je dédie ce modeste travail:*

*À la mémoire de mon père pour m'avoir donné la vie et la joie pour vivre et que j'ai bien aimé qu'il soit présent, que Dieu le tout puissant vous accorde son paradis éternel (amen).*

*À ma mère, pour son affection, sa patience, son sacrifice, son encouragement, sa compréhension, sa disponibilité, son écoute permanente et son soutien sans égal dans les moments les plus difficiles de ma vie.*

*Là où je suis arrivée aujourd'hui c'est à vous ma chère Maman que je le dois, que Dieu vous garde.*

*À mes belles sœurs: Sabah et Assia.*

*À mes chers frères: Riyadh et Mohammed.*

*Mes remerciements s'orientent également à mes chers grands-parents et pour ma grande famille.*

*À mes chères trinômes en mémoire Nesrine et Sara pour leur courage et leur bon humour.*

*À toutes mes amies sans exception.*

*Et à des personnes qui comptent dans ma vie. Merci pour vous tous.*

*Meriem Labied*

## *Dédicaces*

*Chers parents, quoique je fasse ou que je dise je ne saurais jamais vous remercier comme il se doit. C'est avec une énorme reconnaissance et une grande émotion que je vous dédie ce travail.*

*Merci pour votre soutien, votre compréhension, vos sacrifices, vos encouragements et vos précieux conseils tout au long de ma vie et pour l'appui que vous m'avez apporté durant toutes mes années d'études. Vous êtes et vous serez à jamais ma plus grande force, ma fierté et la source de mon bonheur, que Dieu vous garde pour moi, je vous aime infiniment.*

*C'est avec un grand plaisir que je dédie ce travail pour mes adorables frères Nasser Eddine et Walid qui comptent énormément dans ma vie, que Dieu vous bénisse.*

*Mes dédicaces s'orientent aussi vers mes grands-mères qui ne cessent pas de prier pour moi et pour ma grande famille sans exception, oncles et tantes, cousins et cousines qui m'ont beaucoup encouragé.*

*Mes sincères remerciements pour mes adorables amies, qui au fil du temps, sont devenues des sœurs. Merci pour vos encouragements et votre fidélité, je vous souhaite beaucoup de réussite.*

*Je ne pourrai pas oublier de citer Sara et Meriem, qui grâce à elles, ces durs mois de travail ne ressemblaient qu'à de vrais moments de plaisir et de partage, je suis très reconnaissante pour l'effort que vous avez fourni pour la réalisation de ce travail, Merci.*

*Enfin, je dédie ce travail à toute personne qui me connaît.*

*Nesrine Bouyahiaoui*

# **INTRODUCTION GENERALE**

Depuis l'antiquité, les hommes récoltent les plantes, non seulement pour se nourrir, mais aussi pour soulager leurs maux. A travers les siècles, l'homme s'est soigné avec les plantes qu'il avait à sa disposition et il a utilisé ses traditions humaines pour améliorer son état sanitaire (Iserin, 2001).

De nos jours, les plantes médicinales jouent un rôle clé dans la lutte contre les troubles affectant l'humanité, elles sont considérées comme un patrimoine sacré qui fournit à l'organisme humain, naturellement, les éléments essentiels à son équilibre vital. Actuellement, les gens n'acceptent pas certains médicaments chimiques modernes en raison de leurs effets secondaires dangereux, ils cherchent souvent de les remplacer par la médecine traditionnelle en utilisant des produits végétaux naturels (Sabin, 2012).

En Afrique du Nord, les gens utilisent les plus anciennes et les plus riches traditions concernant l'usage des plantes médicinales. Pour cette population, la médecine classique est considérée comme facteur majeur pour répondre à leurs besoins en matière de santé (de plus de 80%). Ces ressources comptent environ 500.000 espèces de plantes sur terre dont 80.000 espèces représentent des caractéristiques thérapeutiques intéressantes (Bouallala *et al.*, 2014). L'Algérie est une plate-forme géographique très importante qui mérite d'être explorée dans le domaine de la phytothérapie car elle possède une flore végétale très riche et diversifiée. On compte environ 3000 espèces de plantes dont 15% sont probablement endémiques et appartenant à différentes familles botaniques (Dif *et al.*, 2015).

L'une des plantes médicinales les plus célèbres dans la médecine traditionnelle c'est l'espèce «*Peganum harmala* L.» qui appartient à la famille des *Zygophyllaceae* généralement connue sous le nom Harmel (Boullard, 2001), ce dernier est largement répandu dans les régions arides et semi-arides (Behidj-Benyounes *et al.*, 2014; Khan *et al.*, 2017). *Peganum harmala* L. a été considérée comme une véritable panacée en médecine traditionnelle Nord- Africaine pour traiter les désordres et les maladies tels que l'asthme, l'hypertension, la toux, la colique hypoglycémique et bien d'autres maladies (Darabpour *et al.*, 2011; Lamchouri, 2014; Akbary *et al.*, 2014).

*Peganum harmala* L. est très riche en molécules bioactives qui fournissent des intérêts multiples mis à profit dans l'industrie, en alimentation, en cosmétologie et en thérapeutique. Parmi ces substances, on trouve les alcaloïdes, les flavonoïdes, les coumarines, les terpènes, les acides phénoliques et les tannins (Bahorun, 1997). Les alcaloïdes de *Peganum harmala* L. sont parmi les plus importants groupes de produits naturels présents au niveau de la plante, en raison de leur diversité structurale, en particulier l'harmaline, l'harmine, et l'harmalol qui sont les composés majeurs de la graine et de leurs activités biologiques: analgésiques, diurétiques, anthelminthiques, antiprolifératives, abortives, antimicrobiennes (Tahrouch *et al.*, 2002), anti spasmodiques, antipyrétiques (Chopra *et al.*, 1958) et hallucinogènes (O'hearn et Molliver, 1993).

C'est dans ce contexte et pour contribuer à la valorisation des plantes médicinales locales réputées pour leurs vertus thérapeutiques, que s'inscrit notre présent travail dont l'objectif principal consiste à présenter la plante *Peganum harmala* L. et de mettre en lumière sa richesse en métabolites secondaires, entre autre les alcaloïdes qui sont à l'origine de plusieurs activités biologiques. Pour cela, nous avons réalisé une synthèse d'études sur les activités biologiques des alcaloïdes de cette essence. De ce fait, notre travail est subdivisé en quatre chapitres:

Chapitre 1: généralités sur les plantes médicinales.

Chapitre 2: présentation de la plante *Peganum harmala* L. qui expose sa description botanique, sa classification et ses usages traditionnels...etc.

Chapitre 3: composition phytochimique de *Peganum harmala* L.

Chapitre 4: synthèse d'études sur les activités biologiques des alcaloïdes de *Peganum harmala* L.

# **Chapitre 1**

## **Généralités sur les plantes médicinales**

## 1.1. La médecine traditionnelle

La médecine traditionnelle existe depuis l'antiquité. Selon l'OMS, elle se définit comme l'ensemble de compétences, méthodes et techniques pratiques qui se basent sur les théories et les croyances propres à une culture, pour but de prévenir et guérir les troubles de santé. Dans les pays industrialisés, les adaptations de la médecine traditionnelle sont appelées: complémentaires, alternatives, ou encore parallèles (OMS, 2000).

La médecine traditionnelle est fréquemment utilisée dans le monde (OMS, 2002):

- En Afrique: utilisée par 80% de la population locale pour les soins primaires.
- En Australie: utilisée par 49% des adultes.
- En Chine: 100% intégrée dans les systèmes de santé, 95% des hôpitaux ont des unités de médecine traditionnelle.
- En Inde: largement utilisée, 2860 hôpitaux ont des unités de médecine traditionnelle.
- Au Japon: 72% des médecins reconnaissent la médecine traditionnelle.
- En Viêtnam: 100% utilisée dans les systèmes de santé, 30% de la population se soignent par la médecine traditionnelle.
- Dans les pays occidentaux:
  - En France, 75% de la population ont recours à la médecine traditionnelle.
  - Aux Etats-Unis, de 29% à 42% de la population utilisent la médecine complémentaire.
- La médecine traditionnelle n'est pas intégrée dans les systèmes de soin modernes.

## 1.2. La phytothérapie

L'histoire de la phytothérapie remonte aux origines de l'humanité. Selon l'OMS, cette approche est le traitement médical le plus utilisé à travers le monde à des fins thérapeutiques (OMS, 2000). Le terme phytothérapie provient du grec ancien, il se compose étymologiquement de deux racines (phyton: plante et therapeia: traitement) qui signifie, le soin des maladies par l'utilisation des plantes (Moatti, 1990).

La phytothérapie est le traitement préventif ou curatif des troubles de santé, en utilisant des produits obtenus à partir de plantes entières ou d'organes de plantes: les fleurs, les feuilles, les graines, les racines et les fruits. Ces végétaux employés sont appelés plantes médicinales (Tarabet et Toumi, 2017).

### **1.3. Les plantes médicinales**

Les plantes sont indispensables à l'homme, elles ont occupé une place prépondérante dans sa vie. Toutes les civilisations ont utilisé les plantes non seulement pour se nourrir, mais aussi pour se soigner et traiter les maladies. Il s'agit des drogues végétales qui possèdent au minimum une partie à caractéristiques médicamenteuses. Les plantes médicinales poursuivent toujours le chemin de soulager les gens malgré les fortes influences des systèmes sanitaires modernes (Boumediou et Addoun, 2017).

En Algérie, l'usage des plantes médicinales est une ancienne tradition de milles ans. Chaque culture a sa propre histoire d'utilisation de ces végétaux pour leurs actions thérapeutiques, cosmétiques et religieuses (Lardy et Haberkoin, 2007). Selon les statistiques récentes, l'Algérie possède 600 espèces de plantes médicinales (l'Hoggar comprenait environ 300 espèces) (Mokkadem, 1999). Les plantes médicinales sont donc importantes pour la recherche pharmaceutique et l'élaboration des médicaments, directement comme agents thérapeutiques, mais aussi comme matières premières pour la synthèse des médicaments ou comme modèle pour les composés pharmaceutiquement actifs (Decaux, 2002).

### **1.4. Origine des plantes médicinales**

Les plantes médicinales viennent de deux origines à la fois, on distingue alors: les plantes spontanées dites sauvages ou de cueillette et les plantes cultivées (Chabrier, 2010).

#### **1.4.1. Plantes spontanées (plantes sauvages)**

A l'antiquité, ce type de plantes était le seul utilisé en médecine traditionnelle, elles représentent jusqu'à aujourd'hui un pourcentage très élevé au marché européen (Chabrier, 2010). Malgré que l'évocation de ces plantes qui poussent spontanément paraisse banale pour la plupart des gens, la végétation sauvage offre de nombreuses fonctions biologiques très intéressantes. Dans les pays en voie de développement, environ 90 espèces servent à la production des médicaments à partir de mélanges d'herbes issues de collectes sauvages (Farnsworth et Soejarto, 1991).

### 1.4.2. Plantes cultivées

Aujourd'hui, la culture des plantes est pratiquée dans de nombreux pays, elle fournit plus de bénéfices par rapport à l'utilisation directe des plantes spontanées. Lorsque les préparations médicamenteuses à base de plantes sont élaborées correctement, les risques d'effets secondaires sont fortement réduits (Iserin, 2001).

Cette technique permet d'éviter plusieurs inconvénients possibles par la cueillette telle que les confusions, ce qui permet une récolte plus opportune. De plus, elle a pour but d'obtenir des matières premières suffisantes riche en principes actifs qui permettent de satisfaire les besoins de santé de l'homme dont les substances recueillies ont une composition chimique et un aspect homogènes. En plus de ces avantages sur la qualité, la culture pallie la dispersion ou la disparité des peuplements naturels. Récemment, les plantes alimentaires et industriels sont principalement sélectionnées et améliorées. Plusieurs recherches ont eu lieu dans le but d'améliorer la culture des plantes, pour rendre cette technique plus facile, obtenir des drogues riches en principes actifs et augmenter le taux de résistance aux parasites (Chabrier, 2010).

Afin d'obtenir le meilleur des plantes médicinales, elles doivent être utilisées avec précaution dans des conditions optimales :

- **La récolte**

Selon les études scientifiques, il y'a un moment convenable spécifique à la récolte de chaque partie de la plante: les fleurs à leur épanouissement, les feuilles juste avant la floraison, les racines au moment du repos végétatif généralement en hiver et en automne, les parties aériennes lors de la floraison et les graines lorsqu'elles perdent la majeure partie de leur humidité naturelle (Kalla, 2012).

- **Le séchage**

Après la récolte des espèces végétales vient l'étape de séchage qui sert à éliminer la partie hydratée de la plante. Le séchage est la méthode la plus simple et économique, utilisée surtout pour les racines, les tiges, les graines et les fruits. Le séchage à l'ombre est indiqué pour les feuilles et les fleurs, car les feuilles vertes séchées au soleil jaunissent et les pétales de fleurs perdent leurs couleurs vives, ce qui peut altérer les propriétés médicinales de ces produits (Djeddi, 2012).

Cette étape est limitée dans le temps pendant 3 semaines au maximum pour empêcher le dépôt de la poussière sur les plantes dont les racines et les écorces prennent une longue durée par rapport aux autres parties de la plante pour être séchées, les fleurs et les feuilles atteignent leur degré optimal de séchage lorsqu'elles deviennent rigides et non cassantes (Debaisieux et Polese, 2009).

- **La conservation**

Le principe de la conservation est la fragmentation des plantes séchées en petits morceaux et les déposer sur des boîtes hermétiques en fer blanc, des sacs en papier bien fermés ou par bouchon de liège. Il faut identifier le nom et marquer la date de récolte sur chaque boîte et la mettre à l'abri de la lumière (Debaisieux et Polese, 2009).

### 1.5. Les méthodes de préparation des plantes médicinales

Les parties végétales des plantes médicinales les plus utilisées sont: les feuilles, ensuite, l'écorce du tronc, les racines et enfin, les fruits. Ces différentes parties peuvent être utilisées seules ou associées entre elles pour élaborer plusieurs préparations médicamenteuses (Zerbo *et al.*, 2011).

- **Infusion**

C'est la méthode la plus utilisée. Elle se fait généralement à base des fleurs et des feuilles de la plante, en versant l'eau bouillante sur une quantité spécifique de matière végétale et laisser reposer la mixture pendant 10 à 15 minutes (Sofowera, 2010).

- **Décoction**

Pour extraire les principes actifs des parties souterraines de la plante (tiges, racines, écorce), il faut généralement leur faire subir un traitement plus énergique qu'aux feuilles ou aux fleurs. Pour préparer une décoction, on plonge les parties végétales dans l'eau froide et on les porte à ébullition pendant 5 à 45 min selon la partie de la plante utilisée, ensuite, les filtrer (Grunwald et Janick, 2006; Iserin, 2001).

### ➤ **Macération**

Le principe de la macération consiste à faire mouiller les plantes dans l'eau froide pendant quelques heures. L'eau froide peut être remplacée par l'alcool, la glycérine ou un autre solvant à savoir la fonction de la plante, pour obtenir les principes solubles (Valnet, 1983). Cette méthode est particulièrement indiquée pour les plantes riches en huiles essentielles afin de profiter pleinement des vitamines et minéraux qu'elles contiennent (Delille, 2007).

### ➤ **Teinture**

Les teintures offrent un avantage majeur de conservation des préparations à long terme et avoir des principes actifs facilement absorbés par l'organisme, cette méthode consiste à macérer les plantes sèches, généralement dans l'alcool 60° pendant trois semaines au minimum pour obtenir une teinture mère, il est obligatoire de filtrer le mélange s'il est préparé depuis plus de 3 ans (Nogaret, 2003).

Les préparations médicamenteuses à base des plantes médicinales peuvent être utilisées: en poudres, comme des tisanes et des sirops, sous forme des huiles et des lotions et comme onguents et crèmes (Nogaret, 2003; Delille, 2007).

## **1.6. Les vertus thérapeutiques des plantes médicinales**

Depuis longtemps, l'utilisation de plantes médicinales connaît un succès croissant. Aujourd'hui, plus de la moitié de la population mondiale pratique la phytothérapie (Sheng, 2001). La majorité des végétaux qui poussent dans le monde présentent des effets thérapeutiques intéressants car ils possèdent diverses molécules bioactives telles que les alcaloïdes, les flavonoïdes, les anthocyanes et les composés terpéniques qui agissent efficacement sur l'organisme du patient grâce aux propriétés biologiques bénéfiques qu'elles fournissent. D'ailleurs, un article paru dans la presse en 1993, décrivant la situation catastrophique dans laquelle se trouvait un hôpital de Sarajevo, la capitale bosniaque assiégée, signalait que les médecins étaient totalement dépourvus de médicaments, donc ils étaient obligés d'utiliser une plante médicinale très fréquente en Europe, la valériane (*Valeriana officinalis*) comme analgésique et anesthésiant pour soigner les blessés, car elle contient une molécule bioactive à effet sédatif (Iserin, 2001).

### 1.7. Les molécules bioactives des plantes médicinales

Les molécules bioactives à l'origine des actions thérapeutiques des plantes ont été isolées et étudiées (Iserin, 2001).

Les alcaloïdes représentent l'un des groupes de principes actifs les plus importants de la matière médicale. Ces bases hétérocycliques azotées sont douées de nombreux effets pharmacodynamiques marqués sur plusieurs organes du corps humain tel que l'aesine d'*Aesculus hippocastanum* qui fournit une action antihémorroïdaire. Ce sont des poisons végétaux dotés d'une action spécifique (Faugas, 1965; Max *et al.*, 2007). Ces éléments bioactifs sont utilisés dans la pharmacopée comme traitement antidiabétique, anticancéreux et antimalarique (Badiaga, 2011).

Les flavonoïdes sont les substances phénoliques les plus répandues dans le règne végétal. Ce sont des pigments qui contribuent entre autre à la coloration des fleurs et des fruits des plantes. Certains flavonoïdes agissent comme des agents anti-inflammatoires, antiviraux et antioxydants (Grunwald et Janick, 2006).

Les anthracénosides tel que les anthraquinones, sont les dérivés phénoliques d'anthracine, elles facilitent le transit intestinale, stimulent les évacuations et rendent les selles plus liquides. Selon la dose utilisée on observe un effet laxatif ou purgatif et même drastique (Catier et Roux, 2007).

Les saponosides sont des composés phénoliques fortement moussants qui servent comme excellents émulsifiants. On distingue les stéroïdes qui sont structurellement similaires à nombreuses hormones humaines et les triterpénoides qui favorisent la digestion comme pour la glycyrrhizine de la réglisse (Iserin, 2001).

Les tanins, condensés et hydrolysables sont des composés polyphénoliques généralement responsables de la saveur amère des plantes. Les plantes riches en ces molécules sont plus utilisées pour les affections digestives, diarrhée et ulcère gastrique et pour soulager les hémorroïdes.

Pour les huiles essentielles, ce sont des composés volatiles odorantes complexes, extraites des plantes en raison de leurs propriétés multiples en usage interne pour traiter les refroidissements et en usage externe pour soulager les douleurs rhumatismales (Grunwald et Janick, 2006; Iserin, 2001).

Les mucilages végétaux sont des molécules polysaccharidiques présentes dans toutes les plantes, produisant une substance visqueuse semblable à la gélatine au contact de l'eau. Ils ont un effet favorable contre les inflammations des muqueuses, un effet protecteur contre l'action nocive des acides gastriques et un effet combattif contre la constipation (Grunwald et Janick, 2006 ; Iserin, 2001).

Les plantes médicinales sont également sources de fibres, de vitamines et de minéraux. Ces éléments sont riches en graisses, huiles et cires, ainsi qu'en acides insaturés comme les acides linoléiques (Iserin, 2001).

**Chapitre 2**  
**Présentation de la plante**  
*Peganum harmala L.*

### 2.1. Caractéristiques de *Peganum harmala* L.

Le nom du genre « *Peganum* » vient du grec, alors que le nom de l'espèce « *harmala* » dérive de celui de la ville Libanaise Hermel (Harchaoui, 2019). Cette espèce connue sous le nom Harmel est une plante vivace et glabre. Elle appartient à la famille des Zygophyllacées (Lavergne, 2013) (Figure 01). *Peganum harmala* L. est le nom latin (Lamchouri *et al.*, 2000). Cette espèce est connue sous le nom commun: Harmel, Rue de Syrie, Rue sauvage, Rue verte, Pegane. En Arabe, *Peganum harmala* L. est appelée alqat al-dib, harjal, harmal, hre-milan, huraymilan, legharma, mogannanna, sadab-sami, sadab-bari (Dahel et Messaoudi., 2019).



**Figure 01:** Aspect général de *Peganum harmala* L. (Nedjimi, 2020).

*Peganum harmala* L. pousse surtout dans les régions arides, sur les sols sableux et pierreux et au niveau des zones méditerranéennes (Mouloudizargari *et al.*, 2013). Cette plante exige des lieux aérés, bien ensoleillés et des endroits secs (Bouziane, 2012). Leur efficacité porte sur plusieurs facteurs : le stade de développement, le climat et la période de la récolte (Psychonaut, 2006).

*Peganum harmala* L. est largement utilisée en médecine traditionnelle dans le monde entier, notamment en Algérie et au Maghreb comme traitement contre les maladies de l'utérus et les troubles digestifs (Goel *et al.*, 2009). Elle traite ainsi le diabète et l'hypertension artérielle (Hammiche et Merad, 1997). Cette plante présente des propriétés antalgiques, cicatrisantes et antiseptiques (Claude, 1967). Elle est très riche en substances biochimiques, surtout en alcaloïdes (Lavergne, 2013).

## 2.2. Aires de répartition de *Peganum harmala* L.

L'espèce *Peganum harmala* L. 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 méridional. En Asie, elle est répandue dans les steppes de l'Iran et du Turkestan jusqu'au Tibet. Aux Etats-Unis, *Peganum harmala* L. est nommé Mexicain Rue, il se trouve en Arizona et au Texas.

En Afrique, elle est particulièrement abondante dans les zones arides méditerranéennes du Moyen-Orient au Nord de l'Afrique (Tunisie, Sahara Septentrional et Central, Hauts-Plateaux Algériens et Maroc Oriental) (Hammiche *et al.*, 2013). En Algérie, *Peganum harmala* L. est courante aux Hauts Plateaux, au Sahara Septentrional et Méridional et aux montagnes du Sahara Central. Elle est réputée pour les terres sablonneuses, dans les lits d'oued et à l'intérieur des agglomérations (Ozenda, 1991).

## 2.3. Position taxonomique de *Peganum harmala* L.

D'après Cronquist (1981), la position taxonomique du Harmel est la suivante :

**Règne :** Plantes

**Sous règne :** Tracheobiota

**Division :** Magnoliophyta

**Classe :** Magnoliopsida

**Sous-classe :** Rosidées

**Ordre :** Sapindales

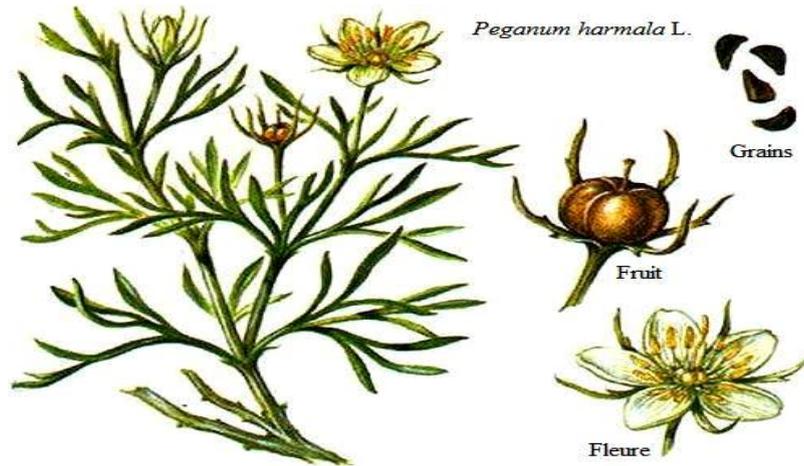
**Famille :** Zygophyllacées

**Genre :** *Peganum*

**Espèce :** *Peganum harmala* L.

#### 2.4. Description botanique de la plante *Peganum harmala* L.

*Peganum harmala* L. est une plante herbacée de 30 à 80 cm de haut à rhizome épais, leurs racines sont courtes rampantes. Cette plante possède des graines rondes (Mouloudizargari *et al.*, 2013) et des fleurs blanc jaunâtre (Tahri *et al.*, 2004) (Figure 02), son odeur forte désagréable semble à celle de la rue (Ghaouas, 2014).



**Figure 02:** Les différentes parties de l'espèce *Peganum harmala* L. (Preedy *et al.*, 2011).

- **Les racines:** sont oblongues, dure et riche en fibres, on distingue deux branches : racine centrale principale et des racines secondaires (Doumi, 1993).
- **Les tiges:** dressées et très rameuse, sur lesquelles on trouve des feuilles alternes en petites lanières (Hammiche et Merad, 1990) (Figure 03).



**Figure 03:** Les tiges de *Peganum harmala* L. (Weckesser, 2013).

- **Les feuilles:** sont très fines pouvant atteindre 5×5 cm (Dahel et Massaoudi., 2019) allongées, à coloration vert glauque (Figure 04).



**Figure 04:** Les feuilles de *Peganum harmala* L. (Weckesser, 2013).

- **Les fleurs:** des grandes fleurs solitaires de 25 à 30 mm (Tahri *et al.*, 2004) (Figure 05).

Selon Ozenda (1958), elles sont formées de : Cinq sépales verts et linéaires qui dépassent la corolle, cinq pétales ovales et dix à quinze étamines. Elles possèdent des fruits globulaires qui sont formés de capsules de graines rondes contenant plus de 50 graines (Mouloudizargari *et al.*, 2013).



**Figure 05:** La fleur de *Peganum harmala* L. (Asgarpanah et Ramezanloo, 2012).

- **Les fruits** (Figure 06): des capsules sphériques à 3 valves, avec un diamètre de 6 à 10 mm (Yousefi *et al.*, 2009).

Les fruits s'éloignent pour la libération des graines triangulaires (Dahel et Messaoudi, 2019).



**Figure 06:** Les fruits de *Peganum harmala* L. (Asgarpanah et Ramezanloo, 2012).



- **Les graines:** marron foncé, d'une petite taille et d'une forme subtriangulaires à un diamètre de 3 à 4 mm × 2 mm (Tahri *et al.*, 2004) (Figure 07). La récolte des graines se fait spécialement en été, leurs capsules renferme un pigment roujâtre appelé Turkey red (Iserin, 2001).



**Figure 07:** Les graines de *Peganum harmala* L. (Asgarpanah et Ramezanloo, 2012).

## 2.5. Usages traditionnels de *Peganum harmala* L.

Les gens utilisent les différentes parties de *Peganum harmala* L. beaucoup plus sous forme fraîche, notamment la partie feuillage et les racines. Les parties végétales utilisées sont classées par ordre d'importance décroissant: 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 aussi, pour ce qui est de l'utilisation des feuilles, cette fréquence élevée peut être expliquée par l'aisance et la rapidité de la récolte, mais aussi par le fait qu'elles sont le siège de la photosynthèse et parfois du stockage des métabolites secondaires responsables des propriétés biologiques de la plante (Bakiri *et al.*, 2016).

L'harmel est traditionnellement employé comme analgésique (Mina *et al.*, 2015) et comme épice dans le domaine gastronomique (Bakiri *et al.*, 2016), il est aussi utilisé pour soulager les enfants en état de convulsions, par fumigation de la plante sèche; et comme pommade à usage externe contre les rhumatismes et la fièvre (Aouadhi, 2010). Les graines en poudre de cette plante, mélangées avec l'huile d'olive, sont utilisées pour améliorer la qualité des cheveux. De même, l'extrait rougeâtre obtenu des graines de l'harmel est largement utilisé en Iran et en Turquie dans la coloration des tapis (Nissar *et al.*, 2017). Concernant les feuilles, elles sont bénéfiques en cas de l'asthme, les coliques, l'hystérie et la névralgie, elles renforcent aussi les muscles cérébraux et stimulent la circulation sanguine (Goel *et al.*, 2009). De plus, les fruits de la plante sont considérés comme stimulants digestifs, nauséux et utérins. Les rameaux frais sont utilisés comme révulsifs (Bellakhdar, 1997).

*Peganum harmala* L. a été employée pour traiter plusieurs maladies: la maladie de Parkinson (Leporatti, 2009), la maladie de Diabète, l'hypertension artérielle et les infections intestinales (Hammiche *et al.*, 2013) et en conditions psychiatriques telle que la nervosité (Gonzalez *et al.*, 2016).

Les Sahariens utilisent ce végétal comme porte bonheur en faisant des bouquets à base de fleurs de la plante et les accrochaient sur les seuils des maisons (Hammiche *et al.*, 2013). Les Iraniens aussi l'utilise comme un charme contre le mauvais œil (Mouloudizargari *et al.*, 2013).

## **Chapitre 3**

### **Composition phytochimique de**

*Peganum harmala L.*

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

Chez les espèces végétales, le métabolisme est un mécanisme dynamique indispensable pour le fonctionnement de la plante. C'est l'ensemble de réactions de synthèse et de dégradation qui assurent une stabilité cellulaire optimale, il existe deux types de métabolites: métabolites primaires et métabolites secondaires.

Parmi les impacts majeurs des espèces végétales, leurs capacités à synthétiser diverses substances naturelles. En effet, en plus des métabolites primaires (glucides, protéines et lipides), ils s'accumulent des métabolites secondaires qui représentent une source très intéressante (Macheix *et al.*, 2005). Plus de 200.000 structures de métabolites secondaires ont été identifiées (Amlan et Patra., 2010).

#### 3.1.1. Les métabolites primaires

Les métabolites primaires sont des molécules organiques intermédiaires présentes dans toutes les cellules végétales. On distingue: les acides aminés, les glucides, les lipides et les acides nucléiques. Ces composants vitaux sont essentiels à la structuration des cellules végétales et la survie des plantes (Hopkins, 2003).

#### 3.1.2. Les métabolites secondaires

Les métabolites secondaires sont des substances non essentielles à la survie de la plante, dérivant des métabolites primaires (Sudha et Ravishankar, 2002). Ce sont des molécules de structures chimiques complexes, fabriquées naturellement par les végétaux, notamment par les plantes de types autotrophes (Boudjouref, 2011). Selon le type d'espèce, ils sont très diversifiés mais synthétisés en faibles quantités (Newman et Gragg, 2012).

Ces molécules ont plusieurs effets biologiques sur d'autres organismes (Diallo *et al.*, 2004). Le rôle majeur de métabolites secondaires est de protéger les plantes et d'améliorer leurs développements (Friedel, 1980), maintenir les relations entre la plante et son environnement et la défendre contre les herbivores (Paris et Moyse., 1965 ; Venturini, 2012). Certaines, fournissent un effet de toxicité lors de jonction entre la plante hôte et les parasites (Rascol, 1980 ; Mortier, 1994).

Selon leurs structures chimiques, plus de 200.000 métabolites secondaires sont généralement regroupés en trois classes principales: les alcaloïdes, les composés phénoliques et les terpènes (Kabouche *et al.*, 2007).

### 3.2. Classification des métabolites secondaires de *Peganum harmala* L.

Diverses études phytochimiques de *Peganum harmala* L. ont démontré l'abondance en métabolites secondaires du groupe alcaloïdes, suivi par les coumarines, les saponosides, les flavonoïdes, les anthocyanes, les stérols, les terpènes et les tannins (Al yahia, 1986).

Les molécules bioactives les plus connues de *Peganum harmala* L. sont les alcaloïdes, les flavonoïdes et les anthraquinones (Bukhari *et al.*, 2008; Sharaf *et al.*, 1997; Pitre et Srivastava, 1987).

#### 3.2.1. Les polyphénols

Les composés phénoliques sont très abondants dans nos régimes alimentaires. Plus de 8000 composés naturels appartiennent à cette famille et le nombre ne cesse pas de se croître (Ignat *et al.*, 2011). Ils ont en commun un noyau benzénique portant au moins un groupement hydroxyle. C'est le groupement phytochimique le plus important pour les plantes (Beta *et al.*, 2005).

Les polyphénols sont des composés hydrosolubles qui s'interviennent dans la pigmentation des fleurs, fruits et légumes au niveau de tous les végétaux, ils sont responsables de la saveur amère des agrumes (Adrian et frangne, 1991; Milane, 2004). Ils comprennent principalement: les flavonoïdes, les phénols simples, les acides phénoliques, les stilbènes, les tanins hydrolysables et condensés, les coumarines, les lignanes, les lignines et les xanthones (Stalikas, 2007).

Les composés phénoliques sont synthétisés par les plantes lors de leur croissance répondant à des infections, des blessures et des rayons ultra-violets. Ils dérivent des acides aminés aromatiques tyrosine et phényl-alanine (Pereira *et al.*, 2012).

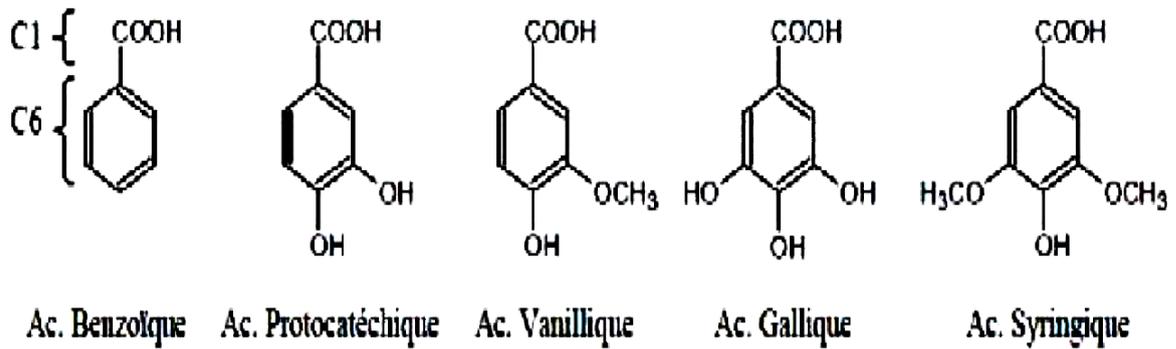
Une analyse HPLC pour l'identification des composés phénoliques de l'extrait de graines de *Peganum harmala* L. (Moazeni *et al.*, 2017) a montré la présence de cinq composés phénoliques comme principaux constituants des graines (Tableau 01).

**Tableau 01.** Les composés phénoliques de l'extrait de graines de *Peganum harmala* L. par analyse HPLC (Moazeni *et al*, 2017).

Composés phénoliques	(mg /g)	Temps de rétention (min)
<b>Acide p-coumarique</b>	6,03	15 ,6
<b>Rutine</b>	8,46	12,6
<b>Catéchine</b>	11,52	8,3
<b>Hespéridine</b>	0,46	22,4
<b>Acide chlorogénique</b>	0 ,48	10,5

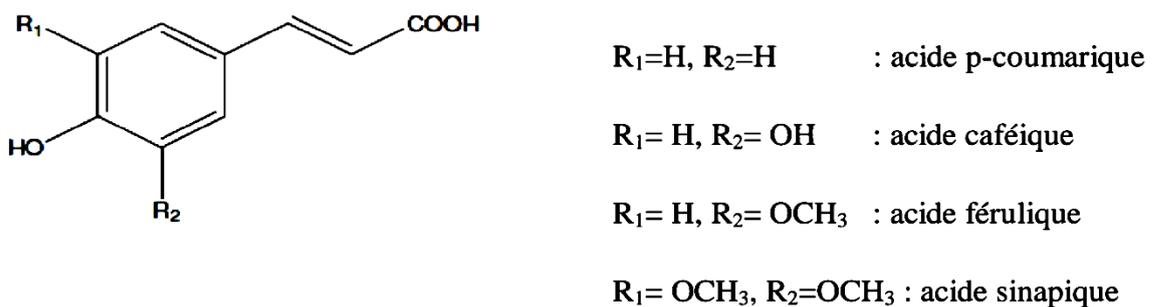
➤ **Les acides phénoliques**

Les acides phénoliques sont des substances rarement distribuées dans le règne végétal. Structuellement, ce sont des petites molécules principalement composées d'un noyau benzénique et au moins d'un groupe hydroxyle, ils peuvent être également estérifiés et liés à des sucres pour former des hétérosides (Wichtl et Anton, 2003). Ils sont divisés en deux catégories: les acides phénoliques dérivés de l'acide benzoïque (Figure 08) et les acides phénoliques dérivés de l'acide cinnamique (Aslam, 1994) (Figure 09).



**Figure 08:** Quelques exemples d'acides phénoliques dérivés de l'acide benzoïque (C<sub>6</sub>-C<sub>1</sub>)

(Bruneton, 1999).

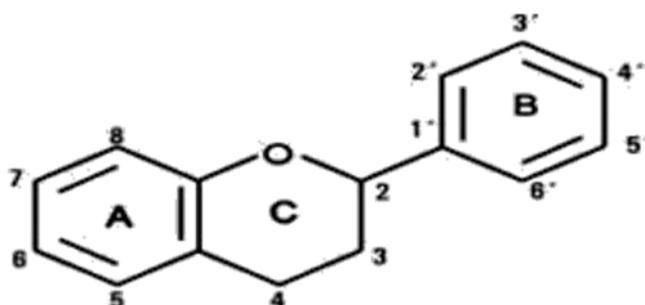


**Figure 09:** Quelques exemples d'acides phénoliques dérivés de l'acide cinnamique (C<sub>6</sub>-C<sub>3</sub>)

(Huang *et al.*, 2010).

### ➤ Les flavonoïdes

Le terme flavonoïde désigne une très large gamme de composés naturels appartenant à la famille des polyphénols, il provient du mot latin (Flavus) qui signifie jaune (Prochazkova *et al.*, 2011). Les flavonoïdes sont des composés solides cristallisés qui ont une structure squelettique commune de quinze atomes de carbones, basée sur deux cycles aromatiques (A) et (B) reliés entre eux par l'hétérocycle (C) (Tapas *et al.*, 2008) (Figure 10). Les flavonoïdes sont classés principalement en six classes : les flavonols, les flavones, les flavanones, les flavan-3-ols, les isoflavones et les anthocyanes (Sadasivam et Thayumanavan, 2003) (Tableau 02).

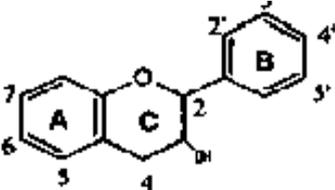
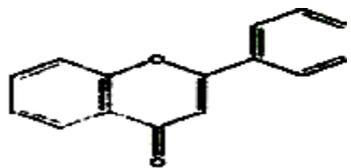
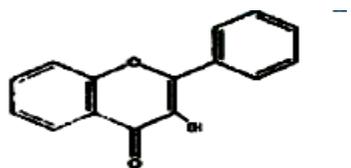
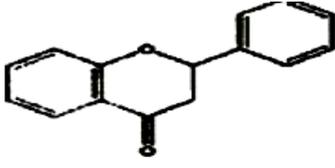
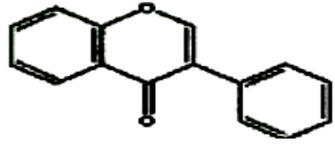
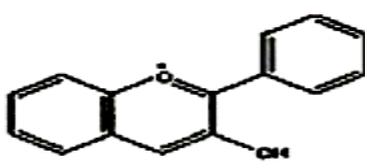


**Figure 10:** Structure chimique de base des flavonoïdes (Krishna *et al.*, 2001).

Les flavonoïdes présentent de nombreuses fonctions concernant le développement des plantes telles que la coloration des fleurs (Middleton *et al.*, 1993), le contrôle de la photosynthèse et la détermination du sexe (Harborne *et al.*, 1999), le transfert d'énergie et la photosensibilisation. On peut également noter que les flavonoïdes ont un rôle dans la protection des plantes contre les pathogènes fongiques et les radiations UV-B (Lowry *et al.*, 1980).

Parmi les composés flavoniques les plus abondants de l'espèce *Peganum harmala* L. sont: Acacétine -7-O-rhamnoside, Acacétine-7-O- [6''-O- glucosyl-2''-O- (3'' acetyl-rhamnosyl)] glucoside et Acacétine-7-O- (2''-O-rhamnosyl-2 O-glucosyl glucoside) (Halim *et al.*, 1995 ; Sharaf *et al.*, 1997).

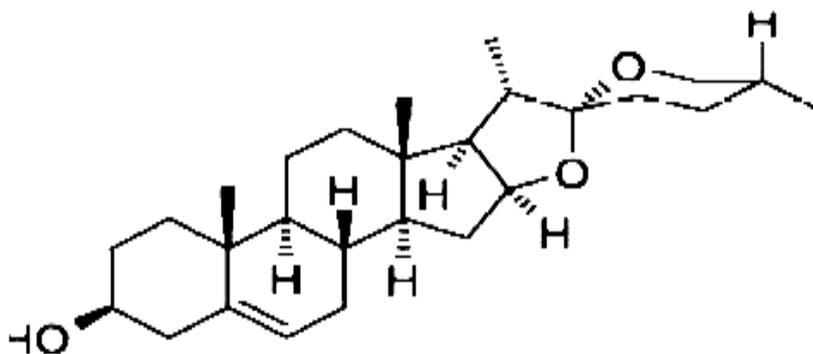
**Tableau 02.** Structures chimiques des différentes classes des flavonoïdes (Heim *et al.*, 2002).

Classes	Structures générales	Flavonoïdes
Flavanol		Catéchine Epicatéchine
Flavone		Chrysin Apigénine Rutine Lutéoline
Flavonol		Kaempferole Quercétine Myricétine Tamarixétine
Flavanone (dihydroflavone)		Naringène Naringénine Taxifoline
Isoflavone		Genistéine Genistéine Daidzine Daidzéine
Anthocyanidines		Apigénidine Cyanidine

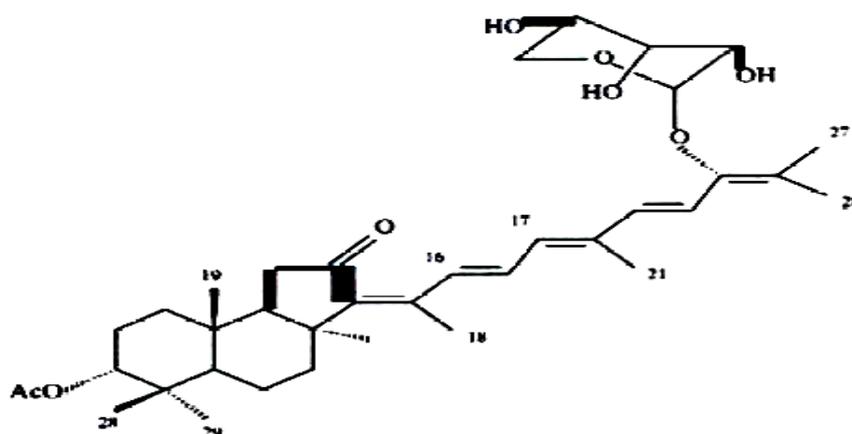
➤ Les saponosides

Les saponines sont des molécules hétérosidiques de poids moléculaire élevé (Marouf et Reynaud, 2007). La majorité des saponosides sont des composés tensioactifs non volatils (Vincken *et al.*, 2007).

Ces métabolites présentent des fonctions dépuratives, diurétiques, toxiques et parfois des activités hormonales (Hans et Kothe, 2007). Ils sont structurellement classés en : saponosides stéroïdiques (Figure 11) et saponosides triterpéniques (Figure 12).



**Figure 11:** Structure des saponosides stéroïdiques (Garai, 2014).



**Figure 12:** Structure générale des saponosides triterpéniques (Garai, 2014).

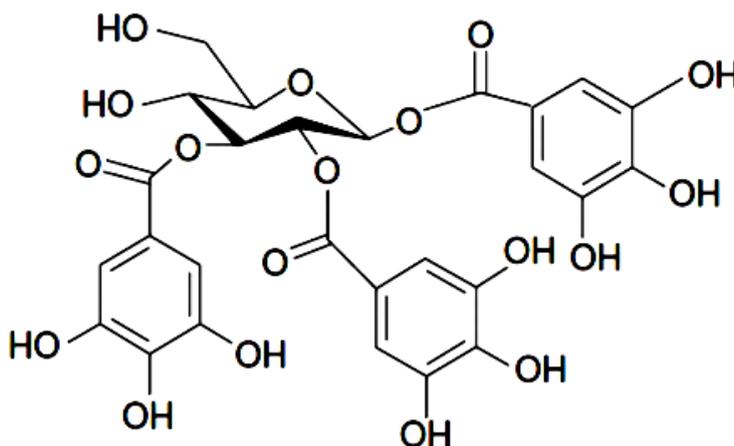
### ➤ Les tannins

Les tannins sont des substances d'origine végétale non azotée, hydrosolubles, d'une masse moléculaire comprise entre 500 et 3000 D. Ces composés phénoliques sont très abondants chez les angiospermes, les gymnospermes et les dicotylédones (Harborne, 1997). Selon leurs structures, ils sont regroupés en: tannins hydrolysables et tannins condensés qui se situent dans les vacuoles, le cytoplasme et parfois dans les parois cellulaires (Marouf et Reynaud, 2007; Charpeutier *et al.*, 2008).

Ils jouent un rôle majeur dans la précipitation des protéines, des polysaccharides et des alcaloïdes (Bruenton, 2009). Ils sont considérés comme un moyen de défense contre les éléments pathogènes et les herbivores (Ozcan *et al.*, 2014).

#### • Les tannins hydrolysables

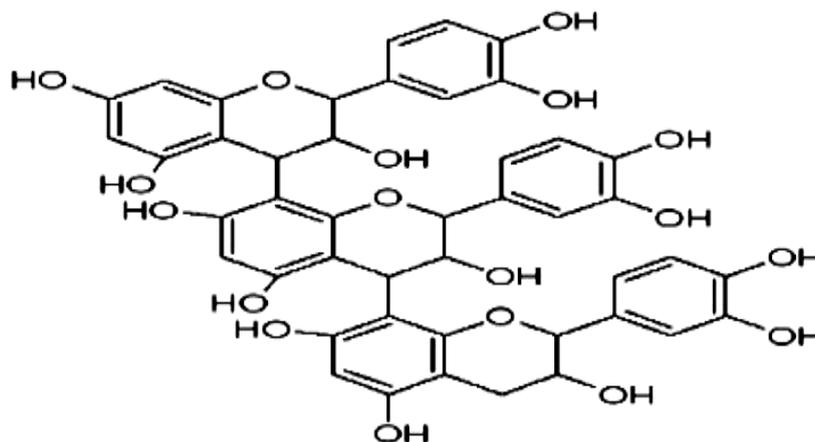
Ces tannins sont des dimères d'acide gallique condensés sur un dérivé glycosyle. Ils subissent facilement une hydrolyse acide et basique sous l'action enzymatique et de l'eau chaude (Conrad *et al.*, 1998; Marouf et Reynaud, 2007; Charpeutier *et al.*, 2008) (Figure 13).



**Figure 13:** Structure chimique des tannins hydrolysables (Achat, 2013).

- **Les tannins condensés**

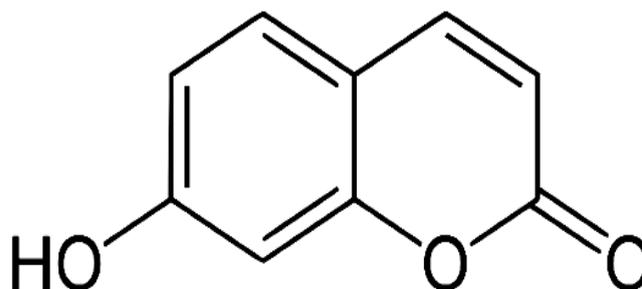
Ce sont des composés phénoliques hétérogènes, appelés aussi proanthocyanidines, d'un poids moléculaire élevé. Leurs structures chimiques est le résultat de condensation de deux unités de flavones: flavan-3-ols et flavan-3-4-diols (Kaur *et al.*, 2000) (Figure 14).



**Figure 14:** Structure générale des tannins condensés (Ghnimi, 2015).

- **Les coumarines**

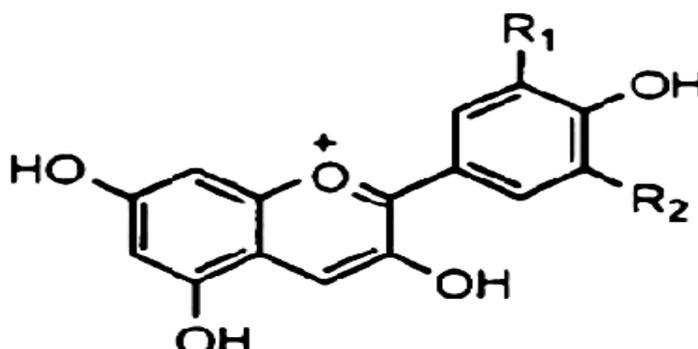
Les coumarines sont issues des acides cinnamiques ortho-hydroxylés (Dean, 1963). Le motif de base de leurs structures est formé de deux cycles adjacents avec neuf atomes de carbone (Ford *et al.*, 2001) (Figure 15).



**Figure 15:** Squelette de base des coumarines (Venugopala *et al.*, 2013).

➤ **Les anthocyanes**

Le mot anthocyane provient du grec (Anthos signifie fleur et Kuanos signifie bleu-violet). Les anthocyanes sont des pigments hydrosolubles qui font partie des polyphénols, responsables de la coloration des tissus végétales en bleu, rouge, rose, violet ou orange. Ils ont la capacité de former des structures de résonance par changement de pH et aussi du nombre d'hydroxyles. Ce sont des dérivés glycosylés polyhydroxylés ou polyméthoxylés des sels de 2-phénylbenzopyrylium ou de flavylium (Lanhers, 1988). Les effets pharmacologiques des anthocyanes sont généralement limités au domaine vasculaire, ils augmentent la solidité des capillaires et inhibent les enzymes protéolytiques de dégradation. Ils sont également proposés en ophtalmologie (Bruneton, 1999) (Figure 16).



**Figure 16:** Structure générale des anthocyanes (Ribereau et Gayon, 1968).

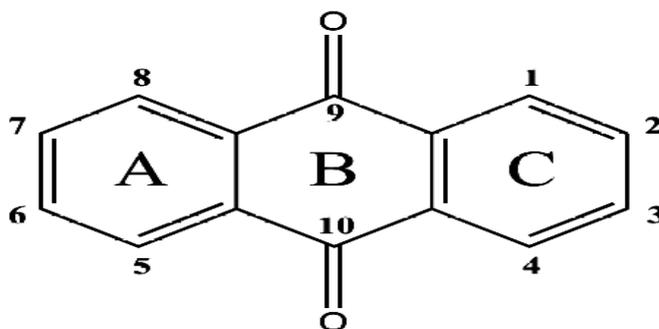
➤ **Les quinones**

Les dérivés quinoniques se répartissent généralement au niveau des fleurs à l'état libre ou combiné sous forme d'hétérosides (Charles et Linden, 1997). Ce sont des composés oxygénés qui correspondent à l'oxydation de dérivés aromatiques (phénol), structurellement caractérisés par le motif 1,4-dicéto cyclohexa-2,5-diéniq (p-quinone) ou par celui du 1,2-dicéto cyclohexa-3,5-diéniq (o-quinone); ils sont liés au benzène, au naphthalène, à l'anthracène et au naphtodianthracène. Les quinones libres sont solubles dans les solvants organiques et insolubles dans l'eau. Leurs hétérosides sont solubles dans l'eau et dans les solutions hydro-alcooliques. Elles absorbent dans le domaine UV (Bruneton, 1999).

Les quinones sont des composés irritants qui ont des propriétés laxatives (Emodol), phytotoxiques (Juglone) et allergiques (Alkyl benzoquinones). Certaines d'entre elles ont des propriétés tinctoriales (Allinger *et al.*, 1975).

Ils sont subdivisés en benzoquinones, naphthoquinones, anthraquinones et anthracyclinones, selon le noyau présent dans leurs molécules.

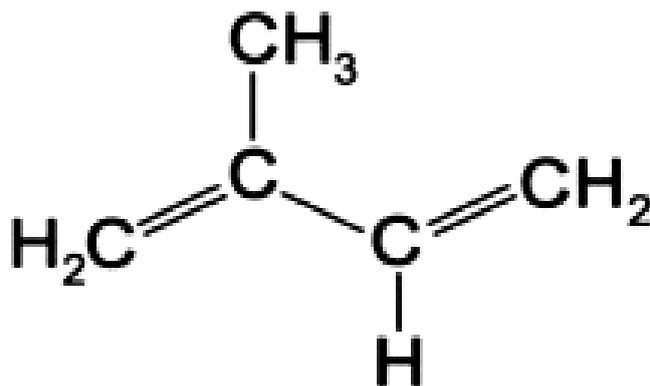
Les anthraquinones et leurs dérivés constituent un grand groupe de composés quinoniques avec environ 700 molécules décrites, ils représentent un potentiel d'importance très élevé chez l'espèce *Peganum harmala* L. (Pitre et Srivastava, 1987). Structurellement, ils sont construits à partir d'un anneau d'anthracène avec un groupe cétone en position 9,10 comme noyau de base et de différents groupements fonctionnels tels que -OH, -CH<sub>3</sub>, -OCH<sub>3</sub>, -CH<sub>2</sub>OH, -CHO, -COOH; ils peuvent subir des substitutions à diverses positions (Figure 17). Les anthraquinones sont des métabolites secondaires généralement présents dans les plantes sous forme libre ou comme glycosides. Ces composés sont d'une grande importance, en raison de leurs différents domaines d'application. Leurs activités biologiques ont récemment attiré l'attention de grandes industries, notamment pour la teinture des vêtements, la production des produits pharmaceutiques et les colorants alimentaires. De plus, ils sont également utilisés comme laxatifs grâce à leurs activités antifongiques et antivirales (Simpson et Amos, 2017; Clementi et Schöndorfer, 2015; Fouillaud *et al.*, 2018).



**Figure 17:** Structure chimique du noyau anthraquinone (Burnett et Thomson, 1968).

### 3.2.2. Les terpènes

Les terpénoïdes constituent la plus grande famille de métabolites secondaires des plantes, ce sont des composés majoritairement insolubles dans l'eau. Le motif de base des terpènes est un isoprène, molécule insaturée de cinq carbones (Meyer *et al.*, 2008) (Figure 18). Les terpènes sont classés en quatre groupes: les monoterpènes, les diterpènes, les triterpènes et les sesquiterpènes. Ces métabolites sont isolés de nombreuses plantes appartenant à la famille des Zygophyllaceae (Smati *et al.*, 2004; Xue *et al.*, 1988).



**Figure 18:** Structure de base de l'isoprène (Khenaka, 2011).

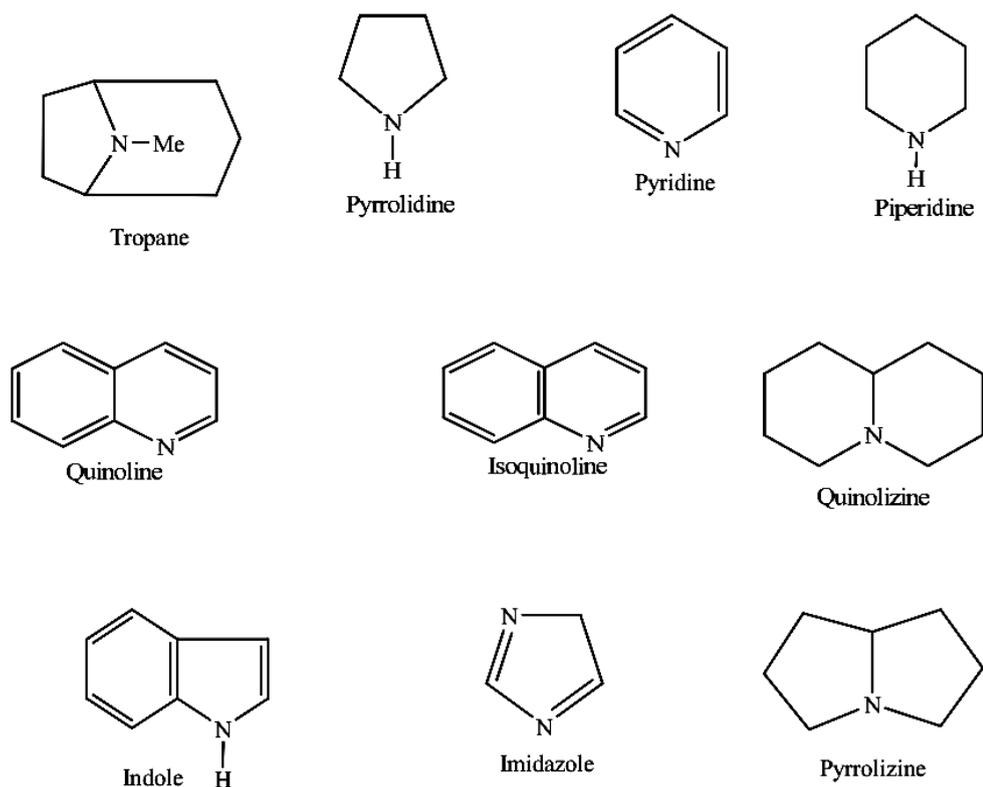
### 3.2.3. Les alcaloïdes

Le terme alcaloïde a été introduit par W. Meisner au début de 19<sup>ème</sup> siècle pour indiquer des substances naturelles qui réagissent comme des bases, cette appellation provient de: l'arabe (al kaly) qui signifie la soude et du grec (eidos) qui signifie l'aspect (Bruneton, 1999).

Les alcaloïdes sont des molécules organiques azotées à caractère basique, provenant généralement des plantes. Selon la présence de l'atome d'azote (N), ils sont classés en trois groupes: les alcaloïdes vrais qui sont les plus fréquents dont l'azote est inclus dans un hétérocycle, les proto-alcaloïdes qui ne contiennent pas un atome d'azote intra-cyclique (Guignard, 2000) et les pseudo-alcaloïdes qui possèdent les mêmes propriétés des alcaloïdes vrais mais ne sont pas des dérivés des acides aminés (Bruneton, 1999).

Ces alcaloïdes sont synthétisés à partir des acides aminés tels que la lysine, la tyrosine et le tryptophane (Bhat *et al.*, 2005) (Tableau 03), ils sont constitués d'un hétérocycle: un cycle pyridine, un cycle purine, un cycle indolique, un cycle isoquinolique et un cycle tropanique (Figure 19). Ils fournissent des propriétés hydrophiles et alcalines (Meyer *et al.*, 2008; Jean *et al.*, 2012).

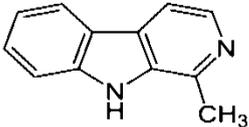
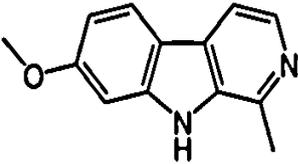
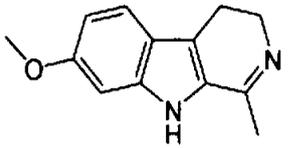
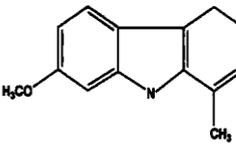
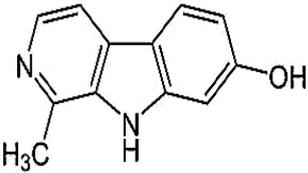
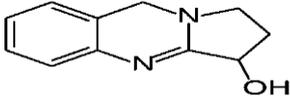
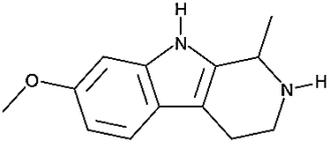
Chez les végétaux, les alcaloïdes jouent un rôle protecteur vis-à-vis des prédateurs et les herbivores (Guignard, 2000). Ils pourraient être des produits d'excrétion du métabolisme azoté (Merghem, 2009). Ces substances jouent ainsi le rôle de l'urée chez les plantes ou de l'Acide urique chez les animaux. Pour l'homme, les alcaloïdes fournissent plusieurs applications pharmaceutiques: antitumoraux, spasmolytiques, antalgiques et vasodilatatrices (Kone, 2009).



**Figure 19:** Les différents cycles d'alcaloïdes (Woolley, 2001).

Les alcaloïdes de *Peganum harmala* L. forment un groupe hétérogène plus vaste de métabolites secondaires qui présentent un intérêt exceptionnel par leurs propriétés pharmacologiques et leurs applications en médecine. Ces alcaloïdes ont un taux très élevé au niveau des graines (3 à 4%) que dans les racines, les tiges (0.36%) et les feuilles (0.52%). La teneur en alcaloïdes s'élève brusquement en été, pendant la phase de mûrissement des fruits et lors de la récolte des graines (Tahrouch *et al.*, 2002). La majorité de ces substances sont des alcaloïdes indoliques simples à  $\beta$  carbolines tels que l'harmine, l'harmaline, l'harmalol, l'harmol, l'harmane et des alcaloïdes quinazolines comme la péganine (vasicine) et la vasicinone (Mahmoudian *et al.*, 2002; Lamchouri *et al.*, 2013) (Tableau 03).

Tableau 03. Structures chimiques des principaux alcaloïdes de *Peganum harmala* L.

Alcaloïdes de <i>Peganum harmala</i> L.	Nom chimique	Formule brute	Structure chimique	Référence
<b>Harmane</b>	1-méthyl-9H-pyrido (3,4-b) indole	<b>C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub></b>		(Nenaah, 2010)
<b>Harmine (Banisterine)</b>	7-méthoxy-1-méthyl-9H-pyrido (3,4-b) indole	<b>C<sub>13</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O</b>		(Asgarpanah et Ramezanloo, 2012)
<b>Harmaline (Harmidine)</b>	7-méthoxy-1-méthyl-2, 3, 4,9-tetrahydro-1H-β-carboline	<b>C<sub>13</sub>H<sub>15</sub>N<sub>2</sub>O</b>		(El gendy et al., 2013)
<b>Harmalol (Harmidol)</b>	1-méthyl-4,9-dihydro-3H-pyrido[3,4-b] indol-7-ol	<b>C<sub>12</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O</b>		
<b>Harmol</b>	1-méthyl-2,9-dihydropyrido[3,4-b]indol-7-one	<b>C<sub>12</sub>H<sub>10</sub>N<sub>2</sub>O</b>		
<b>Péganine (vasicine)</b>	1, 2, 3, 9-Tetrahydropyrrolo [2,1-b] quinazolin-3-ol	<b>C<sub>11</sub>H<sub>12</sub>N<sub>2</sub>O</b>		
<b>Tétrahydro harmine</b>	7-Méthoxy-1-méthyl-2, 3, 4,9-tetrahydro-1H-β-carboline	<b>C<sub>13</sub>H<sub>16</sub>N<sub>2</sub>O</b>		(Qurat, 2013)

D'après les résultats obtenus par Bensalem et ses collaborateurs (2014) (Tableau 04) ont montré la présence de l'harmaline et l'harmine comme alcaloïdes majeurs dans les graines de *Peganum harmala* L. Par ailleurs, l'harmalol, l'harmane et l'harmol sont présents en faibles quantités (Bensalem *et al.*, 2014).

**Tableau 04.** Les principaux alcaloïdes présents dans les graines de *Peganum harmala* L. analysés par HPLC (Bensalem *et al.*, 2014).

Composés	Les graines (%)
Harmalol	0,120
Harmine	2,93
Harmaline	3,8
Harmane	0,029
Harmol	0,020

### 3.2.3.1. Les alcaloïdes $\beta$ carbolines

L'harmaline, l'harmane, l'harmalol, l'harmine et le tétrahydroharmine sont les principaux alcaloïdes  $\beta$  carbolines de la plante *Peganum harmala* L. Ce type d'alcaloïdes est présent en grandes quantités dans les graines et les racines alors qu'ils sont faibles dans les tiges et les feuilles mais ils sont absents dans les fleurs (Herraiz *et al.*, 2010).

- **Harmaline**

C'est le premier alcaloïde qui a été isolé à partir des graines et des racines de *Peganum harmala* L. c'est le principal alcaloïde de cette plante, il est connu par sa toxicité très élevée par rapport aux autres types d'alcaloïdes  $\beta$  carbolines. L'harmaline est un méthoxy-harmalol et une dihydroharmine, elle occupe les 2/3 des alcaloïdes totaux des graines (Tahrouch *et al.*, 2002). C'est un composé partiellement soluble dans l'eau et l'alcool mais totalement soluble dans l'alcool chaud et les acides dilués (Mahmoudian *et al.*, 2002). Il se cristallise en prismes incolores ou jaune pâle, il est optiquement inactif (Glasby, 1978).

- **Harmine**

C'est un composé naturel, légèrement soluble dans l'eau, l'alcool et les éthers. Il présente des effets hallucinogènes importants, c'est pourquoi il a été très utilisé par les indigènes d'Amérique de Sud comme ingrédient principal de la décoction 'Ayhuasca' (Mckenna *et al.*, 1984). Il est optiquement inactif et forme des prismes incolores avec le méthanol (Glasby, 1978).

- **Harmalol**

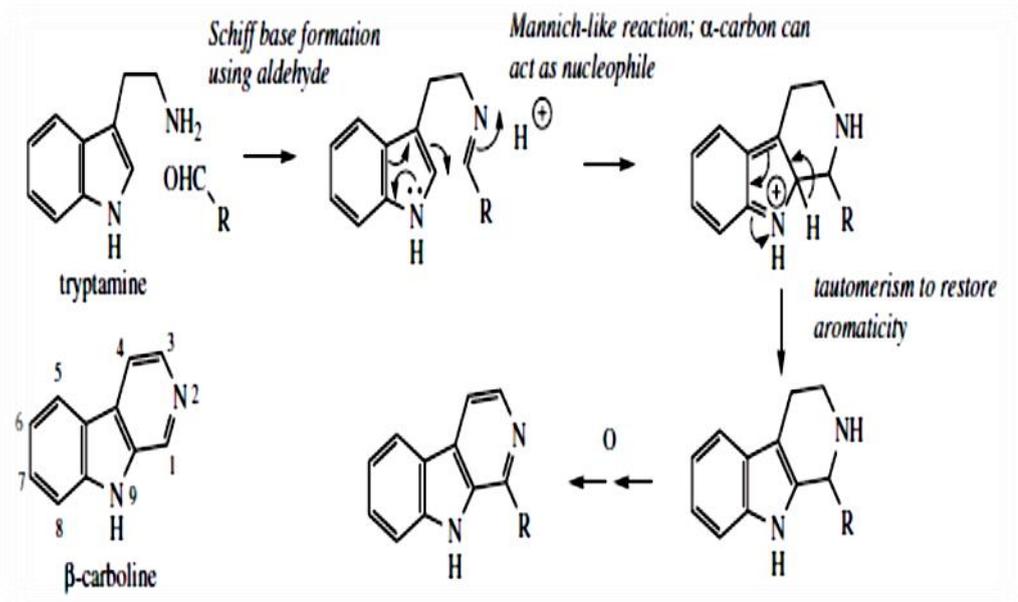
C'est un alcaloïde  $\beta$  Carboline, il se produit à partir de l'eau sous forme de trihydrate qui devient instable s'il s'expose à l'air. Il est cristallisé dans l'eau mais très soluble dans l'eau chaude, l'acétone, le chloroforme et les éthers et peu soluble dans le benzène (Mahmoudian *et al.*, 2002).

- **Harmane**

Ce type d'alcaloïde se cristallise principalement dans les solvants organiques en formant des particules incolores. L'harmane est légèrement soluble dans l'eau chaude alors qu'il est fortement soluble dans le méthanol, l'acétone, le chloroforme et les éthers (Mahmoudian *et al.*, 2002).

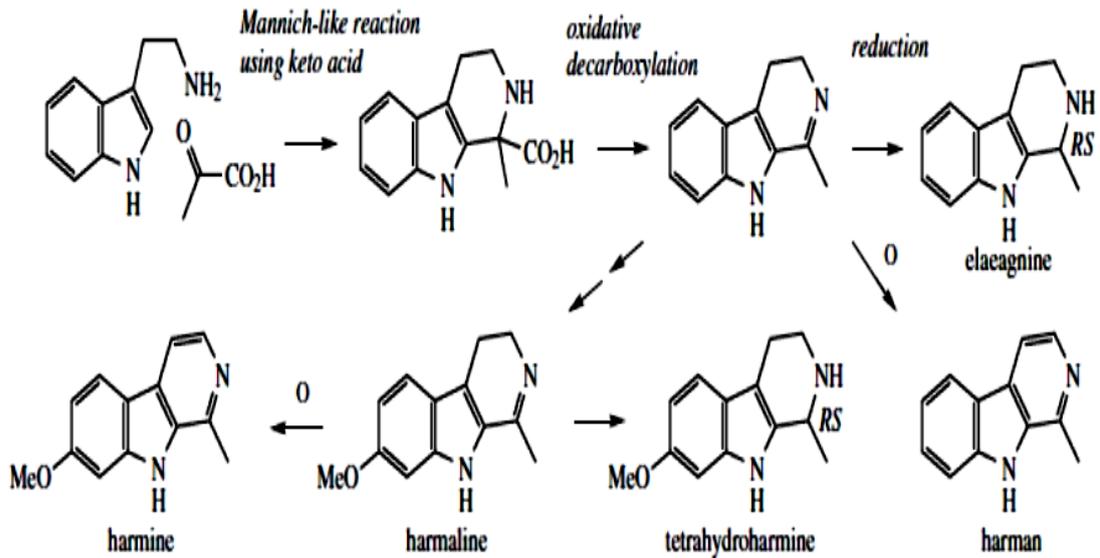
- **Biosynthèse des alcaloïdes  $\beta$  carbolines**

Le précurseur des  $\beta$  carbolines est l'acide aminé aromatique tryptophane. Les  $\beta$  carbolines sont des molécules hétérocycliques qui ont une structure pyrido-indolique. La biosynthèse commence par la formation d'une base Schiff à partir de la tryptamine issue de la décarboxylation de L-tryptophane par L-aminoacide décarboxylase aromatique (AADC) et un aldéhyde ou cétoacide par la réaction de Pictet-Spengler. Cette étape est poursuivie par une réaction de type Manish-Like qui fait intervenir un aldéhyde ou une cétone énolisable, une amine secondaire, de la forme aldéhyde, en solution aqueuse d'acide chlorhydrique comme catalyseur. Ce qui permet d'obtenir une molécule de tétrahydro- $\beta$  carbolines qui va s'oxydé ensuite en  $\beta$  carbolines et dihydro- $\beta$  carbolines (Dewick, 2002) (Figure 20).



**Figure 20:** Schéma général de biosynthèse des alcaloïdes  $\beta$  carbolines (Dewick, 2002).

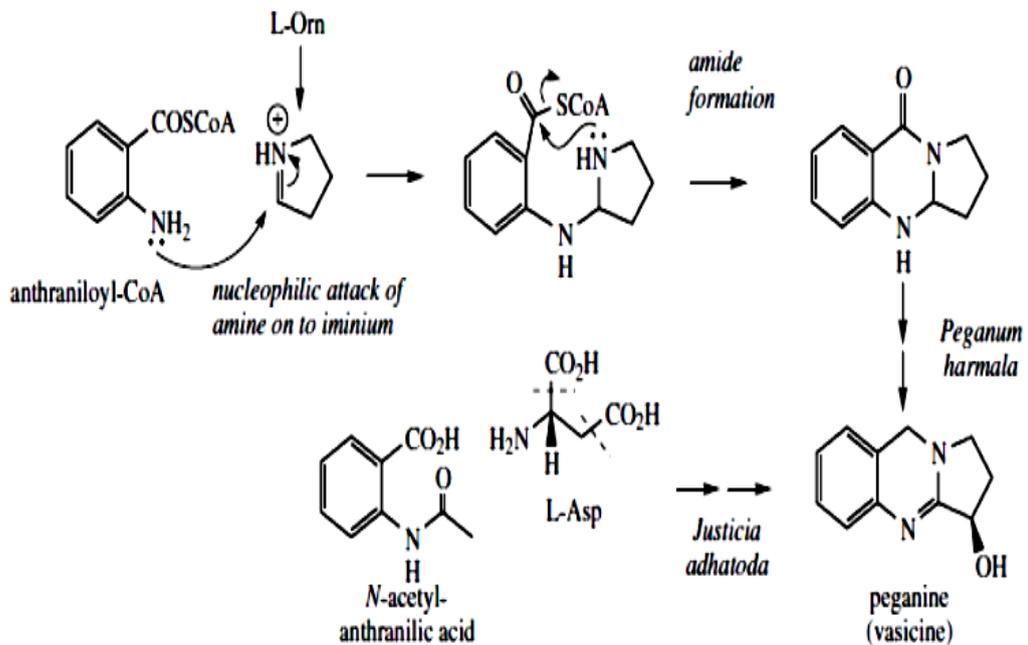
Les réactions successives d'oxydation et de méthylation permettent la formation de l'harmine, l'harmane, l'harmaline et le tétrahydroharmane (Qurat, 2013). Ensuite, le méthyle-1  $\beta$ -carboline est synthétisé par une réaction de décarboxylation oxydative. Son oxydation donne une molécule d'harmane tandis que son hydroxylation et méthylation génère l'harmaline, l'harmine résulte de l'oxydation d'Harmaline en perdant une molécule d'eau provenant de groupe pyridine à 6 liaisons dans les positions C3 et C4 (Dewick, 2002) (Figure21).



**Figure 21:** Schéma général de biosynthèse des alcaloïdes de *Peganum harmala* L. (Dewick, 2002).

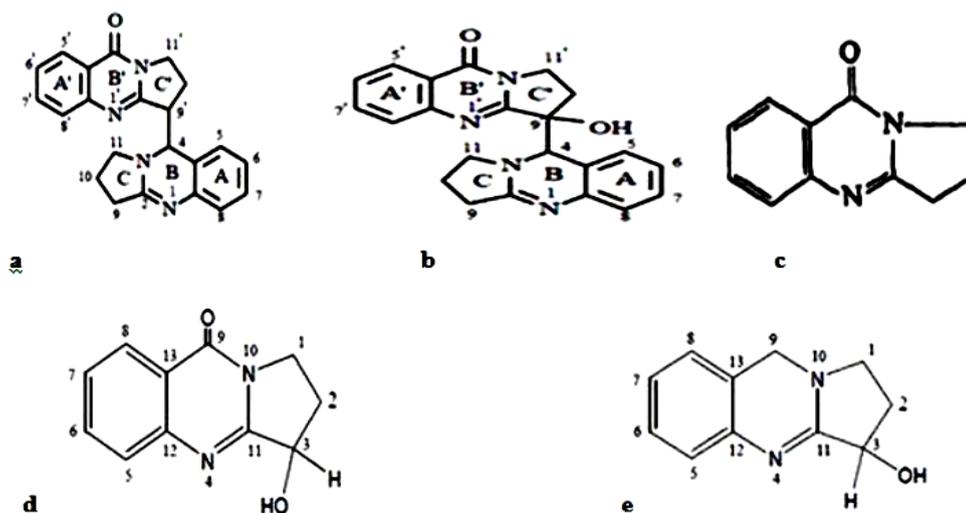
### 3.2.3.2. Les alcaloïdes quinazolines

C'est un autre type d'alcaloïdes qui se trouve dans les graines de *Peganum harmala* L. leur précurseur est l'acide anthranilique (Qurat, 2013) (Figure 22).



**Figure 22:** Schéma général de biosynthèse des alcaloïdes quinazolines de *Peganum harmala* L. (Dewick, 2002).

Les alcaloïdes quinazolines isolés à partir des différentes parties de *Peganum harmala* L. sont représentés par la Péganine, la Vascinone (Zharekeev *et al.*, 1974) et la Déoxyvasicinone. En 2008, Astulla et ses collaborateurs ont isolé deux autres alcaloïdes Dipéganine et Dipéganol à partir de l'extrait méthanolique des graines de *Peganum harmala* L. (Figure 23).



**Figure 23:** Structures chimiques de (a) Vascinone (b) Péganine (c) Déoxyvasicinone (d) Dipéganine (e) Dipéganol (Qurat, 2013).

Différentes classes de métabolites secondaires ont été mises en évidence dans les graines de *Peganum harmala* L. (Rezzagui, 2012) (Tableau 05).

**Tableau 05.** Composition chimique des graines de *Peganum harmala* L. (Rezzagui, 2012).

Métabolites secondaires	Composition (%)	Molécules identifiées
<b>Alcaloïdes</b>	5à10	β-Carbolines Quinazolines
<b>Polyphénols</b>	4,6	Flavonoïdes, Quinones, tanins, Coumarines
<b>Saponines</b>	ND	NI
<b>Huiles fixes</b>	15,86	Acide linoléique, acide linolénique, palmitique melissique, β-sitosterol, etc. Terpènes et stérols
<b>Caroténoïdes</b>	0,7	α-carotène, σ-carotène β-carotène

ND : non déterminé ; NI : non identifié.

### 3.3. Activités biologiques des métabolites secondaires de *Peganum harmala* L.

Depuis longtemps, *Peganum harmala* L. est une plante médicinale réputée pour ses propriétés hallucinogènes et hypothermique. Les alcaloïdes de Harmel présentent des activités thérapeutiques à la fois sur le système nerveux central et périphérique et un effet antidépresseur remarquable (Mouloudizargari *et al.*, 2013). De même, ces alcaloïdes ont des effets vasorelaxants (Astulla *et al.*, 2008) et une activité antimicrobienne (Prashanth et John, 1999; Arshad *et al.*, 2008). Bien que les alcaloïdes ont diverses activités pharmacologiques, mais ils restent très cytotoxiques (Lamchouri, 2014). L'harmaline, comme principe actif des graines de *Peganum harmala* L. peut provoquer des problèmes visuels, un déficit de coordination, une agitation et du délire; à fortes doses, il peut produire une paralysie (Lamchouri *et al.*, 2002). De plus, les résultats de plusieurs expériences *in vitro* et *in vivo* ont confirmé que l'huile de graines de *Peganum harmala* L. a une action anti-inflammatoire très importante. La richesse de cette plante en acides linoléiques et polyphénols et sa capacité anti-oxydante assurent un effet analgésique périphérique (Sepideh, 2016).

*Peganum harmala* L. est la plante la plus utilisée par rapport aux autres plantes médicinales pour traiter les maladies cardiaques. Elle présente des effets directs sur le cœur en diminuant la fréquence cardiaque normale (Aarons *et al.*, 1977) et ainsi un effet inhibiteur sur l'agrégation plaquettaire (Saeed *et al.*, 1991). Elle présente également des effets cardiovasculaires divers tels que la bradycardie, la diminution de l'hypertension artérielle et la force contractile cardiaque et vasodilatatrice (Aarons *et al.*, 1977) et aussi des effets inhibiteurs antigéniques (Hamsa et Kuttan., 2010). *Peganum harmala* L. joue un rôle thérapeutique antidiabétique important dans la régulation de métabolisme d'adipogénèse et la cible moléculaire des traitements antidiabétiques par l'inhibition de la voie de signalisation (Waki *et al.*, 2007). Il a été prouvé que cette plante a un effet hypoglycémiant en diminuant le taux de glucose sanguin (Jinous et Fereshteh, 2012).

Récemment, beaucoup de préparations de *Peganum harmala* L. ont été utilisées dans le traitement des cancers et des tumeurs. D'ailleurs, plusieurs études pharmacologiques *in vitro* et *in vivo* ont prouvé la cytotoxicité de divers extraits de *Peganum harmala* L. sur des lignées cellulaires tumorales (Chen *et al.*, 2015). D'autres études *in vitro* ont mis en évidence la diminution de viabilité de cellules cancéreuses grâce au traitement par l'harmine.

Par ailleurs, autres recherches ont démontré que l'harmine inhibe la formation de nodules au niveau des tissus pulmonaires et réduit le taux de plusieurs paramètres biochimiques liées à la métastase pulmonaire (Hamsa et Kuttan, 2011).

En outre, *Peganum harmala* L. fournit plus d'activités biologiques et pharmacologiques telles que l'activité insecticide (Goel *et al.*, 2009), l'activité antileishmania (Mirzaie *et al.*, 2007; Khoshzaban, 2014), l'activité antispasmodique et l'activité antihistaminique (Asghari et Lockwood, 2002), l'activité antioxydante (Hamden *et al.*, 2009), l'activité immunomodulatrice, guérison de la leucémie (Zaker *et al.*, 2007), l'activité nociceptive (Monsef *et al.*, 2004) et un effet hépatoprotecteur (Khaled *et al.*, 2008).

## **Chapitre 4**

# **Synthèse d'études sur les activités biologiques des alcaloïdes de *Peganum harmala* L.**

#### **4.1. Composition chimique et propriétés antibactériennes de *Peganum harmala* L.**

Pendant de nombreuses années, les plantes médicinales ont été considérées comme source potentielle de produits pharmaceutiques naturels. *Peganum harmala* L. est l'une des plantes qui a été largement utilisée dans la médecine traditionnelle iranienne et diverses parties de cette plante, y compris ses graines, son écorce et ses racines, ont été utilisées pour le traitement de différentes maladies (Mina *et al.*, 2015).

Selon Iranshahy et ses collaborateurs (2019), l'objectif de la présente étude a été mené pour étudier les propriétés antibactériennes des alcaloïdes des fruits et des fleurs de *Peganum harmala* L.

##### **4.1.1. Matériels et méthodes**

*Peganum harmala* L. a été collecté de Neishabur (province de Khorasan Razavi) en Juillet 2017. L'herbe séché et réduit en poudre 3Kg a été macéré quatre fois avec 3L de méthanol pendant 24h. Les extraits ont été combinés et le solvant a été évaporé à sec, en utilisant un évaporateur rotatif. Le résidu a été maintenu à -20°C jusqu'à son utilisation.

L'analyse qualitative par criblage phytochimique préliminaire des constituants chimiques de *Peganum harmala* L. a été réalisée sur la base de différentes méthodes par Farnsworth (1996) avec quelques modifications: une chromatographie sur colonne, suivie d'une chromatographie sur couche mince préparative (CCM) a été utilisée pour la purification finale (Farnsworth, 1996; Siddiqui *et al.*, 1987; Kaskoos, 2014).

Après criblage phytochimique, les alcaloïdes de *Peganum harmala* L. ont été déterminés. L'extrait méthanolique concentré (3g) a été mis en suspension dans l'acide sulfurique (H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub>) à 3% pendant 3h, agité et filtré. Puis, il a été basifié en utilisant 10% d'ammoniaque (NH<sub>4</sub>OH) (pH 8-9) et extrait par chloroforme (CHCl<sub>3</sub>) trois fois. Ensuite, l'extrait a été concentré à l'aide d'un évaporateur rotatif sous vide et déposé sur une plaque de chromatographie sur couche mince (CCM). Après développement, la plaque a été séchée et pulvérisée avec le réactif de Dragendorff (chloroforme/méthanol/ammoniaque) comme indicateur. Les tâches oranges ont été considérées comme alcaloïdes et les spectres UV, RMN et de masse ont été enregistrés.

Les alcaloïdes de *Peganum harmala L.* déterminés précédemment ont été extraits et purifiés. Le résidu obtenu a été acidifié à l'aide de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> à 3% (pH 1), filtré et lavé à l'éther de pétrole pour éliminer les composés hautement lipophiles. La couche acide aqueuse a été rendue basique à pH 8-9 en utilisant NH<sub>4</sub>OH (10 %) et extrait plusieurs fois au chloroforme. La couche de chloroforme a été mélangée et le solvant a été évaporé à sec.

L'extraction des alcaloïdes a été effectuée par chromatographie sur colonne avec du gel de silice. Pour 1g d'alcaloïde total, 50g de gel de silice (G60, mesh 230) ont été utilisés. La polarité du solvant a augmenté progressivement de chloroforme-méthanol (95-5%) au méthanol (CH<sub>3</sub>OH à 100%). La purification finale des alcaloïdes a été effectuée par CCM préparative et la structure des composés purifiés a été élucidée en utilisant 1H-RMN, 13C-RMN, UV et MS.

Afin d'obtenir l'extrait alcoolique d'alcaloïdes, les graines de la plante ont été lavées avec de l'éther de pétrole, séchées et broyées en poudre brute. Dans la première étape, 100 à 150g de poudre séchée ont été macérés dans 1L de méthanol à 95% pendant 12h à 50°C dans un bain-marie. Après évaporation du solvant (méthanol), le résidu a été dissous dans l'acide chlorhydrique (HCl à 5%) jusqu'à ce que la valeur du pH de la solution finale devienne 1, puis la solution a été filtrée. Dans l'étape suivante, le filtrat a été extrait deux fois par 30ml d'éther de pétrole pour éliminer les composés hautement lipophiles. Le résidu a été basifié par 10% de NH<sub>4</sub>OH (pH 9-10) et extrait au chloroforme (30ml); enfin, le chloroforme a été évaporé à sec (Figure 24).

Pour évaluer l'activité antimicrobienne des alcaloïdes de *Peganum harmala L.*, *Micrococcus luteus* (PTCC 9341), *Escherichia coli* (ATCC 8739), *Pseudomonas aeruginosa* (PTCC 1074), *Staphylococcus aureus* (ATCC 29737) et la levure *Candida albicans* (ATCC 10231) sont les microorganismes testés sous forme lyophilisée.

Le milieu de bouillon de digestion soja-caséine (0,5ml) a été ajouté aux microorganismes lyophilisés et la suspension a été utilisée pour la préparation d'une culture mère (gélose de digestion soja-caséine) par la méthode des stries. Le milieu de culture a été incubé (24h à 37°C) pour les bactéries et 48 h, à 25°C pour la levure) puis, le sous-maître a été préparé. A partir de ces cultures sous-maître, en utilisant une solution saline normale, le nombre de microbes de 10<sup>8</sup>CFU/ml (en comparaison avec 0,5ml d'étalon Mc Farland) a été préparé.

L'extrait d'alcaloïdes a été ajouté aux milieux de culture (agar Mueller Hinton à 45°C) pour préparer différentes concentrations d'alcaloïdes (20-3000µg/ml). La poudre antibiotique standard, l'amikacine (C<sub>22</sub>H<sub>43</sub>N<sub>5</sub>O<sub>13</sub>) (de 0,25 à 100µg/ml) et le clotrimazole (C<sub>22</sub>H<sub>17</sub>ClN<sub>2</sub>) (de 0,25 à 20 µg/ml) ont également été préparées de la même manière. Pour ensemercer chaque microorganisme, 15ml de milieu de culture ont été transférés dans la plaque et 0,5ml de suspension 10<sup>5</sup>UFC/ml de micro-organismes a été étalée sur la surface de la plaque de gélose. L'incubation des plaques a été réalisée à 37°C pendant 24h pour les bactéries et à 25°C pendant 48h pour la levure; enfin, la croissance des micro-organismes a été étudiée.

#### 4.1.2. Résultats

Les résultats du criblage phytochimique des fleurs et des fruits mûrs de *Peganum harmala L*. ont été obtenus (Tableau 06). Cette analyse a indiqué la présence des alcaloïdes en grandes quantités dans les extraits méthanoliques de *Peganum harmala L*.

**Tableau 06.** Résultats du criblage phytochimique.

Partie de la plante	Cyanogène Glycosides	Saponines	Tannins	Flavonoïdes	Alcaloïdes
Fleurs et feuilles	-	+	-	-	++++
Fruits mûrs et feuilles	-	+++	-	-	++++

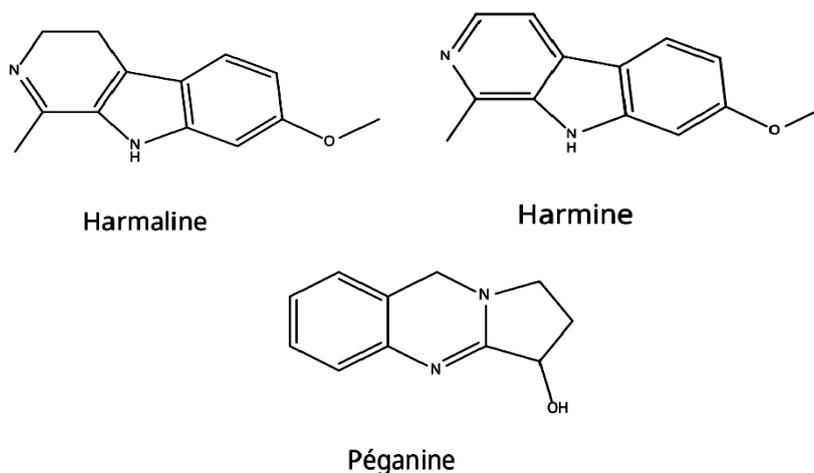
La concentration minimale inhibitrice (CMI) des alcaloïdes totaux contre les microorganismes standards *M. luteus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* et *S. aureus* était de 31,25 ± 1,65 µg/ml, 500 ± 81,60 µg/m, 1500 ± 40,82 µg/ml et 125 ± 2,04 µg/ml, respectivement. Les valeurs de la CMI pour les isolats hospitaliers étaient de 1500±16,32 µg/ml, 2000±40,82 µg/ml et 150±4,08 µg/ml pour *E. coli*, *P. aeruginosa*, et *S. aureus*, respectivement. En cas de *C. albicans*, la CMI était de 62,5 ± 2 µg/ml pour les isolats standards et hospitaliers (Tableau 07). Le test CMI pour chaque souche standard et hospitalière a été réalisé en triple et les résultats sont exprimés en moyenne ± écart type.

**Tableau 07.** CMI ( $\mu\text{g/ml}$ ) de l'extrait des alcaloïdes totaux, du clotrimazole et de l'amikacine par rapport aux normes et micro-organismes pathogènes (Iranshahy *et al.*, 2019).

Micro-organisme (alcaloïde total)	Standard (alcaloïde total)	Agent pathogène (clotrimazole)	Standard et pathogène (Amikacine)	Standard (Amikacine)	Agent pathogène
<i>S. aureus</i>	1,25±2,04	150±4.08	-	8±0.163	15±0.408
<i>E. coli</i>	500±8.160	1500±16,32	-	4±0.408	10±0.816
<i>P. aeruginosa</i>	1500±40,820	2000±40,82	-	4±0.408	50±1.632
<i>C. albicans</i>	62,5±2,04	62,5±2,04	8±0.204	-	-
<i>M. luteus</i>	31,25±1,650		-	4±0.408	-

L'amikacine était le contrôle positif pour l'évaluation de l'activité antibactérienne des alcaloïdes totaux et de sa concentration minimale inhibitrice contre les microorganismes standards: *M. luteus*, *E. coli*, *P. aeruginosa* et *S. aureus* était de  $4\pm 0,408$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $4\pm 0,408$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $4\pm 0,408$   $\mu\text{g/ml}$  et  $8\pm 0,163$   $\mu\text{g/ml}$ , respectivement. La CMI de l'amikacine pour les isolats hospitaliers était de  $15\pm 0,408$   $\mu\text{g/ml}$ ,  $10\pm 0,816$   $\mu\text{g/ml}$  et  $50\pm 1,632$   $\mu\text{g/ml}$  pour *S. aureus*, *E. coli* et *P. aeruginosa*, respectivement.

Trois alcaloïdes connus, à savoir l'harmine, la péganine et l'harmaline (Figure 24) ont été isolés des fleurs, des fruits mûrs et des feuilles de *Peganum harmala L.* et leurs structures ont été confirmées par comparaison (1H-RMN, 13 Spectres C-RMN, UV et MS) avec ceux rapportés dans la littérature (Manske, 1954; Chatterjee et Ganguly, 1968; Brossi, 1985; Siddiqui *et al.*, 1988; Ayoub *et al.*, 1989).

**Figure 24:** Structures chimiques des alcaloïdes isolés de *Peganum harmala L.* (Iranshahy *et al.*, 2019).

#### 4.1.3. Discussion

Le nombre d'alcaloïdes dans *Peganum harmala* L. extrait de fruits mûrs et de fleurs dans cette étude était limité. Les résultats ont montré que la teneur en alcaloïdes totaux dans les graines et les fleurs de *Peganum harmala* L. était 3,12% et 3,27 % respectivement.

En 2012, Asgarpanah et ses collaborateurs ont rapporté que la teneur totale en alcaloïdes de *Peganum harmala* L. variait entre 2% et 5 %, ce qui était cohérent avec nos résultats (Asgarpanah et Ramezanloo, 2012). De plus, en 2010, Herraiz et ses collaborateurs ont rapporté que les niveaux les plus élevés d'alcaloïdes se trouvent dans les graines et les racines, suivis des tiges et des feuilles, mais les fleurs manquent de tels composés (Herraiz *et al.*, 2010). De même, en 2008, Bukhari et ses collaborateurs ont rapporté que dans *Peganum harmala* L., les alcaloïdes (harmane, harmine et harmaline) sont spécifiquement localisés dans les graines (Bukhari *et al.*, 2008).

Il est généralement admis que la situation géographique et les conditions de croissance des plantes ainsi que les conditions de cueillette des plantes affectent la quantité et le type de composés végétaux, de sorte que ce résultat peut être dû à de telles variations.

La chromatographie sur couche mince a uniquement indiqué la présence de trois alcaloïdes polaires similaires. Dans les fleurs, les feuilles et les fruits mûrs de *Peganum harmala* L. on trouve les deux alcaloïdes harmine et péganine. Cependant, l'harmaline était l'alcaloïde que l'on ne trouvait que dans les fruits mûrs de cette plante.

L'activité antibactérienne de différentes parties de *Peganum harmala* L. a été étudiée dans de nombreuses études. En 2011, Darabpour et ses collaborateurs ont rapporté que la meilleure activité antibactérienne contre les espèces bactériennes à Gram-positif, y compris *Bacillus anthracis*, *Bacillus cereus*, *Bacillus pumilus*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Listeria monocytogenes* et *Streptococcus pyogenes* et les espèces bactériennes à Gram négatif y compris *Pseudomonas aeruginosa*, *Brucella melitensis*, *Proteus mirabilis*, *Salmonella typhi*, *Escherichia coli* et *Klebsiella pneumoniae*, a été observée pour les extraits de graines et de racines de *Peganum harmala* L. Même à la concentration la plus faible, les extraits de racines et de graines présentaient une activité antibactérienne contre toutes les bactéries testées.

L'effet antibactérien des feuilles était modéré tandis que les extraits de tiges et de fleurs ont montré une activité relativement faible (Darabpour *et al.*, 2011). D'autres études ont également révélé l'effet inhibiteur des extraits d'alcaloïdes de graines de *Peganum harmala L.* contre certaines souches bactériennes à Gram positif telles que *S. aureus* et *S. saprophyticus* et à Gram négatif comprenant *E. coli*, *K. pneumoniae*, *P. aeruginosa*, *Proteus mirabilis* et *Serratia spp* et les résultats indiquent que les diamètres des zones d'inhibition variaient de 11 à 22mm pour tous les traitements (Benbott *et al.*, 2012). De plus, des extraits éthanoliques aqueux de *Peganum harmala L.* étaient efficaces contre toutes les bactéries à Gram positif testées dans une étude comprenant *Lactobacilles* et *Streptocoque mutant*, respectivement (Cowan, 1999). D'autres études ont révélé la sensibilité de la souche *Aeromonas hydrophila* à l'extrait aqueux de graines de *Peganum harmala L.* puisque la zone d'inhibition était de 20,5mm (Abutbul *et al.*, 2005).

Dans ce travail, l'activité des extraits d'alcaloïdes totaux des graines de *Peganum harmala L.* a été examinée contre cinq différents micro-organismes (étalons et souches hospitalières). Les résultats ont montré que les alcaloïdes totaux de *Peganum harmala L.* ont une activité remarquablement plus élevée contre les bactéries à Gram positif que les bactéries à Gram négatif et la CMI contre les bactéries à Gram positif était inférieure à celle contre les bactéries à Gram négatif.

Ces différences de CMI pourraient être dues à la membrane externe des bactéries à Gram négatif qui empêche les molécules de pénétrer dans la cellule. La concentration des alcaloïdes totaux (62,5µg/ml) a montré une activité équivalente à 8µg/ml de clotrimazole contre le clotrimazole standard et pathogène (*C. albicans*) qui suggère une bonne activité des alcaloïdes contre cette levure. Même l'activité des alcaloïdes totaux contre cette levure était plus marquée que son activité contre les bactéries à Gram positif et à Gram négatif (sauf *M. luteus*).

## **4.2. *Peganum harmala* L. et ses alcaloïdes comme récepteurs Antagonistes de la dopamine D2 : en silicium étude**

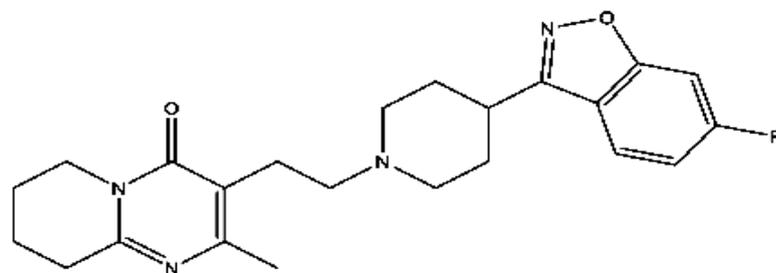
Diverses études ont été menées sur les effets neuroprotecteurs, antiparalytiques, anxiolytiques, anticonvulsivants et analgésiques des alcaloïdes de *Peganum harmala* L. et des résultats positifs ont été obtenus (Li *et al.*, 2017). De même, la société allemande Merck avait produit des médicaments anti-alzheimer sous forme d'injection et suppositoire d'alcaloïde harmine, l'un des molécules bioactives importantes de *Peganum harmala* L. (Djamshidian *et al.*, 2016). Les récepteurs de la dopamine sont des récepteurs couplés à la protéine G (Oliveira, 2019). Ils sont une cible importante pour le développement des médicaments pour des composés susceptibles d'affecter le système nerveux central (SNC) (Kolachalam *et al.*, 2018). Le récepteur de la dopamine D2 (DRD2) est responsable d'empêcher spécifiquement la production d'adénosine monophosphate cyclique (AMPc) en inhibant l'enzyme Adényl cyclase (AC).

Selon Pratama et ses collaborateurs (2020), *Peganum harmala* L. est réputée pour avoir des métabolites actifs tels que les alcaloïdes qui peuvent affecter le SNC. On pense que l'un des divers alcaloïdes de *Peganum harmala* L. est considéré en tant qu'un récepteur antagoniste de la dopamine D2 qui peut être développé dans le traitement de diverses maladies neurologiques. L'objectif de cette étude vise à déterminer l'alcaloïde de *Peganum harmala* L. qui a le potentiel le plus élevé en tant qu'antagoniste des récepteurs de la dopamine D2.

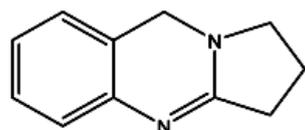
### **4.2.1. Matériels et méthodes**

Le matériel utilisé était l'Ultrabook de la série ASUS A46CB avec un système d'exploitation Intel™ Core i53337U à 1,8 GHz et Windows 7 Ultimate 64 bits SP-1. Les logiciels utilisés étaient ChemDraw 18.0.0.231 et Chem3D 18.0.0.231 pour la modélisation moléculaire et la minimisation de l'énergie, OpenBabel 2.4.1 pour la conversion de format de ligand et de récepteur, AutoDockTools 1.5.6 pour la configuration du protocole d'amarrage, Autodock Vina 1.1.2 pour le processus d'amarrage, PyMOL 2.3.1 pour la validation du protocole d'amarrage, UCSF Chimera 1.13.1 pour la préparation des résultats d'amarrage et Discovery Studio Visualizer 19.1.0.18287 pour la visualisation et l'observation des résultats d'amarrage.

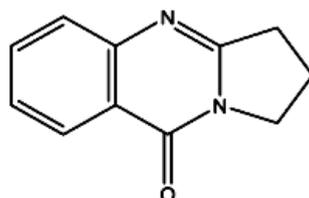
Les ligands testés étaient composés de 30 alcaloïdes de *Peganum harmala L*. tandis que le ligand de référence était la rispéridone (Figure 25).



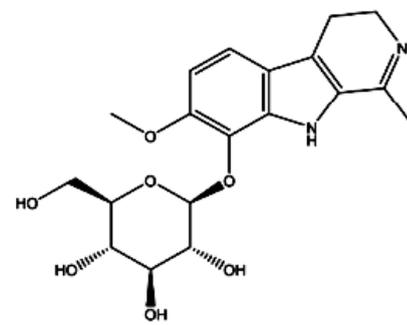
Rispéridone



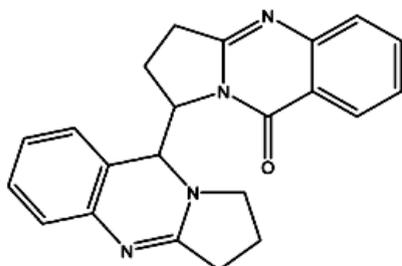
Désoxypéganine (1)



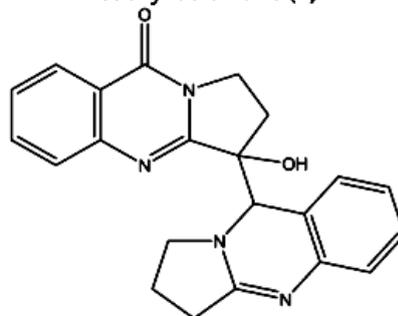
Désoxyvasicinone (2)



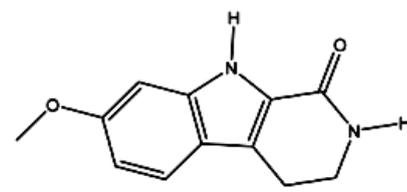
Dihydroruine (3)



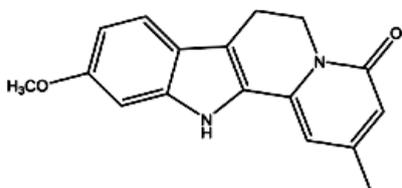
Dipégine (4)



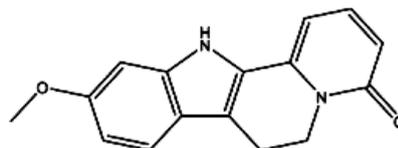
Dipéginol (5)



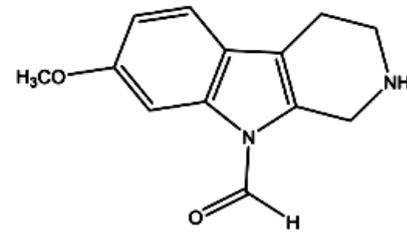
Harmalacidine (6)



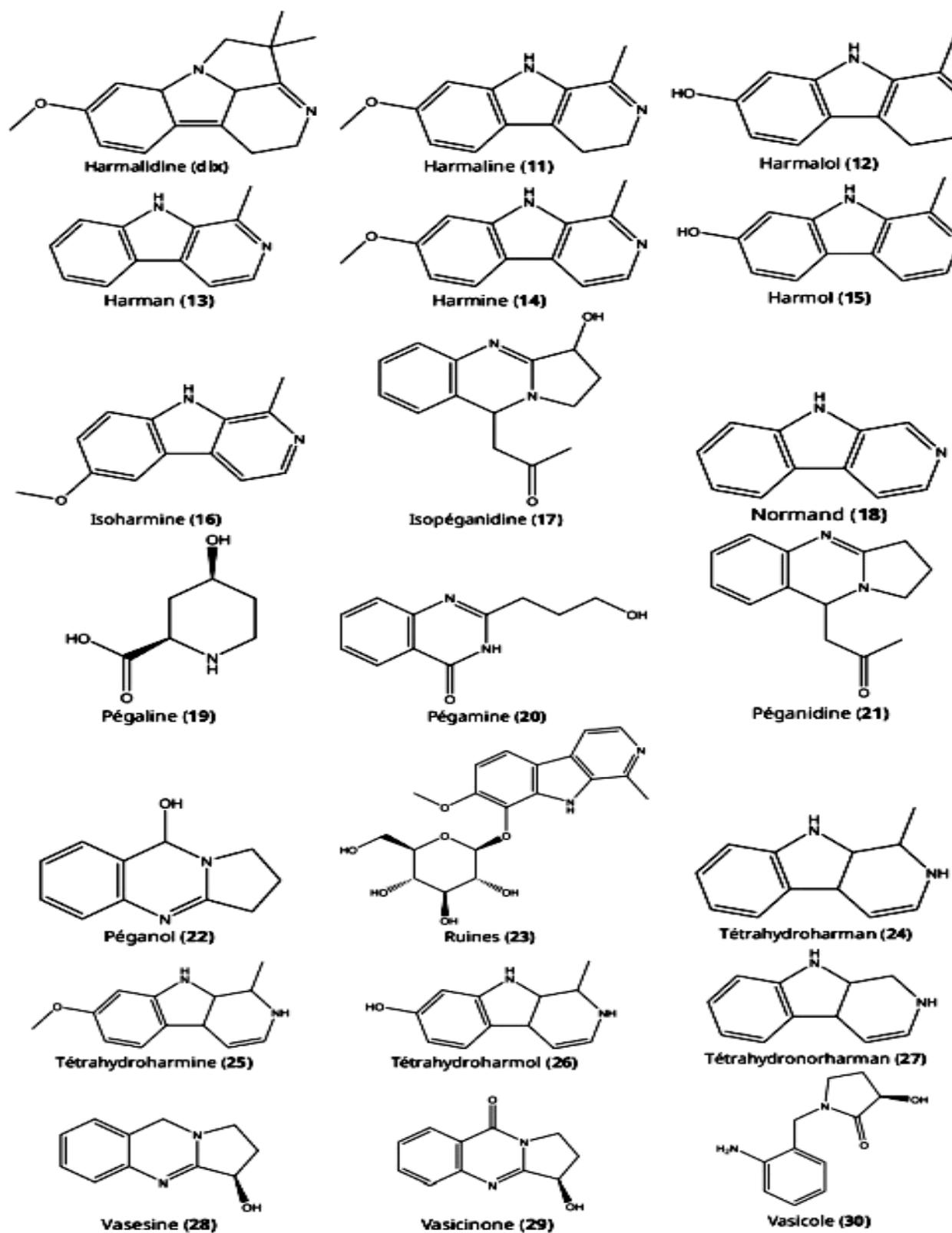
Harmalacine (7)



Harmalanine (8)



Harmalicine (9)



**Figure 25:** Structure bidimensionnelle des ligands de test et de référence (Pratama *et al.*,2020).

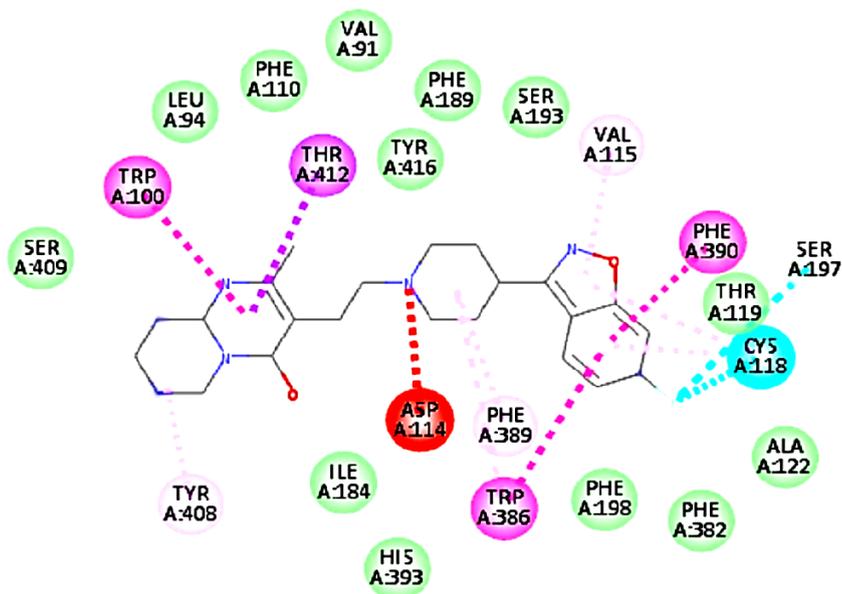
La structure moléculaire de récepteur DRD2 en complexe avec la rispéridone (PDB ID 6CM4) a été obtenue sur le site Internet de la banque de données protéiques (PDB). Les récepteurs sont préparés pour l'amarrage avec AutoDock Vina 1.1.2 en utilisant le même protocole que celui rapporté par Pratama et ses collaborateurs. La structure utilisée de DRD2 est le site actif qui se lie à la rispéridone comme ligand de référence.

L'amarrage moléculaire pour les ligands de test et de référence a été réalisé. Les paramètres clés utilisés lors du processus d'amarrage avec Autodock Vina étaient l'enthalpie de l'énergie libre ( $\Delta G$ ) et la similitude des interactions ligand-récepteur (Trott *et al.*, 2010; Vieira *et al.*, 2019). La similitude dans les interactions ligand-récepteur est mesurée en faisant la moyenne de la somme du pourcentage de similitude d'acides aminés au pourcentage de similitude dans la forme d'interaction qui se produit (Ding *et al.*, 2016). La méthode d'amarrage est répétée cinq fois et le score moyen pour  $\Delta G$  est utilisé, tandis que les valeurs maximales de l'écart-type ne doivent pas être supérieures à 0,2kcal/mol. Le ligand-pose avec le  $\Delta G$  le plus bas est ensuite stocké (au format \*.pdb) en utilisant Chimera 1.13.1.

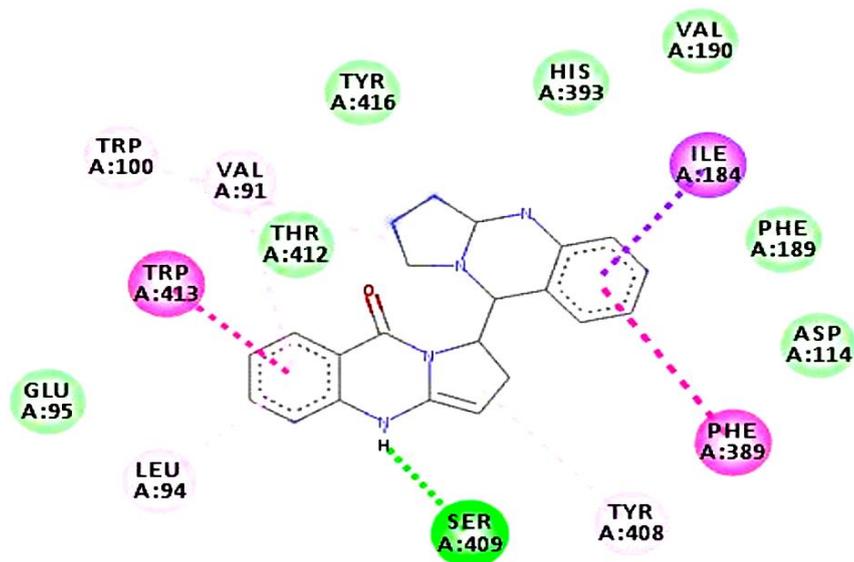
#### 4.2.2. Résultats et discussion

Les résultats d'amarrage moléculaire ont montré une différence assez importante dans la valeur  $\Delta G$  de chaque ligand de test. La majorité des ligands testés (22 sur 30) avaient des valeurs  $\Delta G$  comprises entre -7 et -8,5. Bien entendu, par rapport à la rispéridone, qui a une valeur  $\Delta G$  de près de -12, cette valeur est très différente. Cependant, certains ligands, tels que la dipépine, l'haralanine et l'harmalacine, ont montré une différence entre 1,62 et 2,28, ce qui était relativement faible par rapport aux autres ligands testés. De plus, parmi les trois ligands testés, l'haralanine et l'harmalacine ont également affiché un pourcentage élevé de similarité d'interactions ligand-récepteur avec la rispéridone par rapport aux autres ligands, en particulier au-dessus de 50%. Alors que, certains autres ligands tels que l'harmalacidine, l'harmaline, l'harmalol et la tétrahydroharmine ont également affiché un pourcentage de similitude supérieur à 50%.

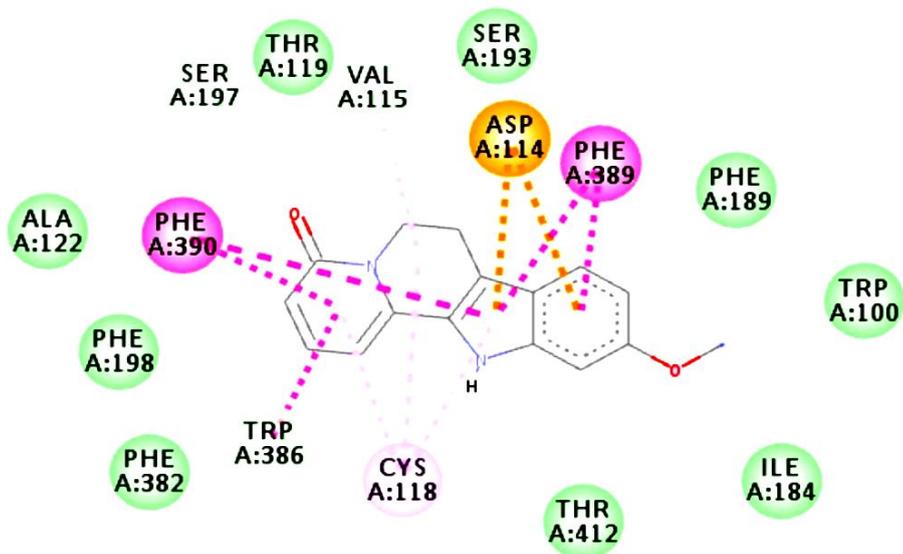
Les valeurs  $\Delta G$  de ces ligands variaient significativement par rapport à la rispéridone (plus de 3,5), tandis que la structure bidimensionnelle des interactions ligand-récepteur de la rispéridone, de la dipagine, harmalanine, et harmalacanine est observée (Figure 26 à 29).



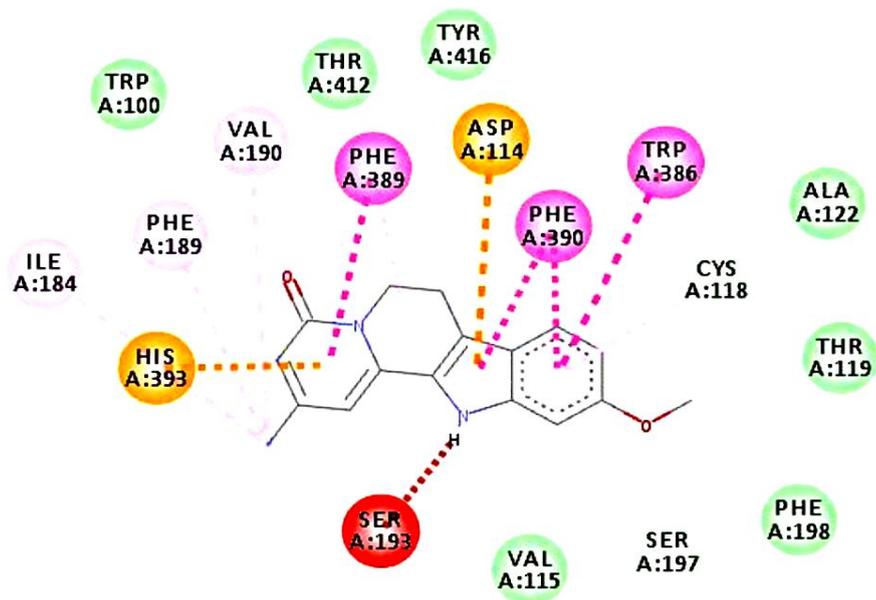
**Figure 26:** Interactions de la rispéridone dans les résidus d'acides aminés des récepteurs 6CM4(Pratama *et al.*, 2020).



**Figure 27:** Interactions de la dipagine dans les résidus d'acides aminés du récepteur 6CM4 (Pratama *et al.*, 2020).

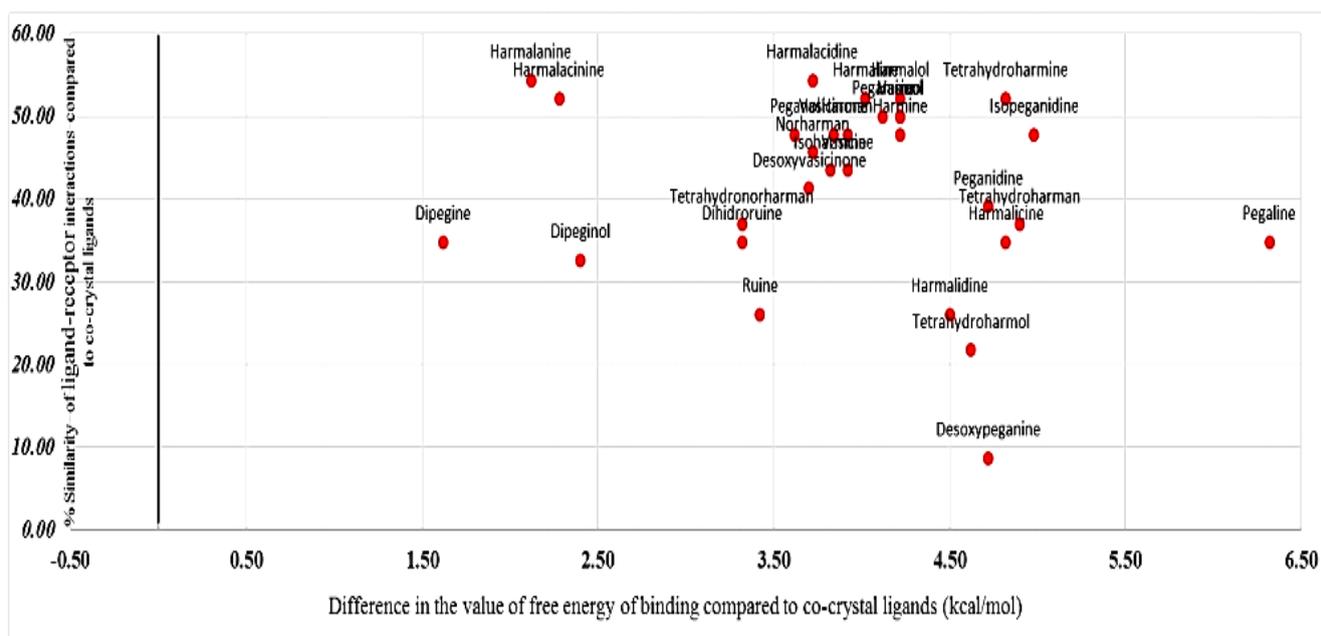


**Figure 28:** Interactions de l'haralanine (8) dans les résidus d'acides aminés du récepteur 6CM4 (Pratama *et al.*, 2020).



**Figure 29:** Interactions de l'harmalacine dans les résidus d'acides aminés du récepteur 6CM4 (Pratama *et al.*, 2020).

Pour faciliter la comparaison des valeurs  $\Delta G$  et le pourcentage de similarité de tous les ligands de test et de référence sur les deux récepteurs, un diagramme de dispersion a été créé (Figure 30). Le diagramme met en contraste la différence de la valeur  $\Delta G$  entre les ligands de test et de référence avec le pourcentage de similarité de l'interaction ligand-récepteur, où la ligne 0 sur l'axe des (x) représente la position du ligand cristallisé de référence au niveau du récepteur. La zone à gauche de la ligne 0 montre une valeur négative, ce qui signifie que la valeur  $\Delta G$  du ligand est inférieure à celle du ligand de référence et vice versa; sur l'axe des (y), le diagramme montre le pourcentage de similarité de l'interaction ligand-récepteur par rapport au ligand de référence au niveau du récepteur. Plus que la position du ligand est éloignée vers la gauche et élevée dans le diagramme, plus la probabilité du ligand a le potentiel d'être un inhibiteur de récepteur est forte. Il apparaît que tous les ligands de test se trouvent dans la zone de droite du diagramme. Cependant, le diagramme montre que la dipégine, l'harmalanine et l'harmalacine sont principalement dans la zone supérieure gauche du diagramme, ce qui confirme la prédiction selon laquelle tous les trois ont le meilleur potentiel en tant qu'antagonistes de la dopamine D2 parmi d'autres ligands de tests.



**Figure 30:** Diagramme de la relation entre la différence de la valeur  $\Delta G$  de liaison et le pourcentage de similarité des interactions ligand-récepteur par rapport aux ligands de référence sur le récepteur 6CM4 (Pratama *et al.*, 2020).

L'étude de Shakhidoyatov et Elmuradov qui a spécifiquement discuté des diverses activités potentielles de certains alcaloïdes quinazolines n'a pas plus rapporté sur l'activité potentielle de la dipégine (Shakhidoyatov et Elmuradov, 2014). Par conséquent, les résultats de cette étude ouvrent des opportunités d'explorations pour le développement de la dipégine en tant qu'antagoniste de la dopamine D2 y compris pour une utilisation dans le traitement de la schizophrénie. Cependant, il reste encore d'autres points à considérer, notamment la similarité relativement faible de ligand-récepteur par rapport à la rispéridone comme ligand de référence. Ceci est préoccupant car il est possible que l'affinité de la dipégine pour DRD2 ne soit pas un antagoniste (Williams *et al.*, 2006; Kim *et al.*, 2006). D'autres recherches avec simulation dynamique moléculaire peuvent être effectuées pour le confirmer (Salmaso *et al.*, 2018).

Semblable à la dipégine, l'haralanine et l'harmalacine ont également montré une valeur  $\Delta G$  plus élevée que celle de la rispéridone. La différence est que l'haralanine et l'harmalacine présentent une plus grande similarité ligand-récepteur avec la rispéridone qui est supérieure à 50%. Compte tenu de la forme, de la taille et du profil pharmacophore qui diffère significativement entre la rispéridone et les deux. Une similitude de plus de 50% est suffisante pour dire qu'elle est élevée (Sliwoski *et al.*, 2014).

Ainsi, il y a une chance que l'haralanine et l'harmalacine puissent fournir une activité similaire à la rispéridone en tant qu'antagoniste de DRD2, en tenant compte d'autres paramètres tels que les propriétés ADMET. Ces résultats sont cohérents avec des études antérieures qui ont rapporté que les alcaloïdes de *Peganum harmala L* sont connus pour avoir un effet sur le SNC y compris les antagonistes des récepteurs de la dopamine D2 (Siddiqui *et al.*, 1988; Wang *et al.*, 2017). Cependant, le potentiel montré par les deux est encore inférieur à celui de la rispéridone. Afin d'améliorer l'efficacité des deux, il est possible de modifier la structure de divers pharmacophores de l'haralanine et de l'harmalacine (Hughes *et al.*, 2011).

# **CONCLUSION GENERALE**

Depuis longtemps, les plantes médicinales sont utilisées comme remèdes pour traiter les désordres et les maladies humaines en raison de leur richesse en molécules bioactives de valeurs thérapeutiques multiples. Selon l'organisation mondiale de santé (OMS), plus de 80% de la population mondiale dépendent encore de la médecine traditionnelle afin de répondre à leurs besoins de santé.

En Algérie, nombreuses sont les plantes réputées pour leurs vertus thérapeutiques. De ce fait, nous nous sommes intéressées à étudier la plante *Peganum harmala* L. qui appartient à la famille des Zygophyllaceae et largement employée de nos jours en médecine traditionnelle à travers le monde dont le but principal est de contribuer à la valorisation des ressources naturelles locales.

Notre travail a porté une synthèse bibliographique sur les alcaloïdes de *Peganum harmala* L. et l'évaluation de leurs activités biologiques. D'ailleurs, le screening phytochimique de *Peganum harmala* L. a montré la présence des alcaloïdes. Ces métabolites secondaires jouent un rôle clé dans la plante en assurant un mécanisme de défense contre les agressions provoquant les maladies.

L'évaluation de l'activité antibactérienne des alcaloïdes totaux des fruits mûrs et des fleurs de *Peganum harmala* L. principalement par criblage phytochimique a révélé la présence des quantités importantes d'alcaloïdes, en utilisant une chromatographie sur colonne, une chromatographie sur couche mince et des techniques RMN, UV et MS. De même, l'étude de l'activité neurologique des alcaloïdes des graines, des feuilles, des fleurs, des fruits et des parties aériennes de *Peganum harmala* L. en tant que récepteurs antagonistes de la dopamine D2 par la méthode d'amarrage moléculaire a permis de conclure que ces alcaloïdes sont une cible importante ayant un potentiel très élevé pour le développement des médicaments susceptibles d'affecter le système nerveux central (SNC).

À partir de ces résultats, on peut conclure que *Peganum harmala* L. représente une source naturelle prometteuse de molécules chimiques bioactives, notamment les alcaloïdes, fournissant des activités biologiques importantes multiples. Ces caractéristiques importantes de *Peganum harmala* L. font de cette plante un patrimoine sacré à préserver et à valoriser.

**REFERENCES**

**BIBLIOGRAPHIQUES**

**Aarons D.H., Rossi G.V. et Orzechowski R.F. (1977).** Cardiovascular actions of three harmalaalkaloids: Harmine, harmaline, and harmalol. *J. Pharm. Sci.* **66**: 1244–8.

**Abutbul S., Golan-Goldhirsh A., Barazani O., Ofir R. et Zilberg D. (2005).** Criblage des plantes du désert pour une utilisation contre les agents pathogènes bactériens chez les poissons. *J. Israélien d'Aquacult.* **57** : 71-80.

**Achat S. (2013).** Polyphénols de l'alimentation extraction, pouvoir antioxydant et extraction avec des ions métallique. Thèse. Université d'A. MIRA. Béjaia.

**Adrian J. et Frangne R. (1991).** La science Alimentaire de A à Z, Ed Lavoisier, Paris.

**Akbary P., Fereidouni M.S. et Akhlaghi M. (2014).** In vitro antibacterial activity of *Peganum harmala* L. extract to some fish pathogenic bacteria. *Iranian J. of Aqua. Ani. Health.* **1(1)**: 7-16.

**Al Yahya M. A. (1986).** Phytochemical studies of the plants used in traditional medicine of Saudi Arabia. *Fitoterapia.* **52(3)**: 179-182.

**Allinger N.L., Cava M.P., Dejougle C.R., Jonhson C.R., Lebel N.A. et Stevens C.L. (1975).** Chimie organique, Ediscience Mc Graw. Hill, Paris. 813p.

**Amlan K. et Patra J.S. (2010).** A new perspective on the use of plant secondary metabolites to inhibit methanogenesis in the rumen. *Phytochem.* **(71)**: 1198-1222.

**Aouadhi S. (2010).** Atlas des risques de la phytothérapie traditionnelle. Etude de 57 plantes recommandées par les herboristes. Mémoire de Master en toxicologie. Faculté de médecine, Tunis. 191p.

**Arshad N., Zitterl-eglseer K., Hasnain S. et Hess M. (2008).** Effect of *Peganum harmala* L. ar its s-carboline alkaloids on certain antibiotic resistant strains of bacteria and protozoa from poultry. *Phytother. Res.* **22**: 1533.

**Aruyanti A. et al. 2008.** Alkaloids from the seeds of *Peganum harmala* showing antiplasmodial and vasorelaxant activities. *J. Nat. Med.* **62**: 470–2.

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

**Asghari G. et Lockwood G.B. (2002).** Stereospecific biotransformation of phenylethyl propionate by cell cultures of *Peganum harmala* L. *Iran Biomed. J.* **6**: 43-46.

**Astulla A., Zaima K., Matsuno Y., Hirasawa Y., Ekasari W., Widyawaruyanti A. et al. (2008).** Alkaloids from the seeds of *Peganum harmala* showing antiplasmodial and vasorelaxant activities. *J. Nat. Med.* **62**: 470-2.

**Badiaga M. (2011).** Etude ethnobotanique, phytochimique et activités biologiques de *Nauclea latifolia* Smith, une plante médicinale africaine récoltée au Mali. Thèse. Université Blaise Pascal-Clermont-Ferrand II).

**Bahorun T. (1997).** Substances naturelles actives : la flore mauricienne, une source d'approvisionnement potentielle. *Food and agricultural resarch council, Réduit, Mauritius*, 83-94.

**Bahorun T., Gressier B., Trotin F., Brunete C., Dine T., Vasseur J., Gazin J.C., Pinkas P.M., Luycky M. et Gazin M. (1996).** Oxygen species scavenging activity of phenolic extract from hawthorn fresh plant organs and pharmaceutical preparation. *Drug Res*, 1-6.

**Bakiri N., Bezzi M., Khelifi L. et 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.

**Behidj-benyounes N., Dahmene T., Allouche N., et Laddad A. (2014).** Phytochemical, Antibacterial and Antifungal Activities of Alkaloids Extracted from *Peganum harmala* (Linn) Seeds of South of Algerian-Asian. *J. Chem.* **26(10)**:2960-2964.

**Bellakhdar J. (1997).** La pharmacopée marocaine traditionnelle. Médecine arabe ancienne et savoirs populaires. Ibis Press, Saint Etienne, 764 p.

**Benbott A., Yahyia A. et Belaidi A. (2012).** Évaluation de l'activité antibactérienne des alcaloïdes bruts extraits des graines et des racines de la plante *Peganum harmala* L. *J Nat Prod Plant Resour.* **2**:568-573.

- Bensalem S., Soubhye J., Aldib I., Bournine L., Nguyen A., Vanhaeverbeek M., Rousseau A., Boudjeltia A.Z., Sarakbi A., Kauffmann J.M., Nève J., Prévost M., Stévigny C., Maiza-benabdesselam F., Bedjou F., Antwerpen P.V. et Duez P. (2014).** Inhibition of myeloperoxidase activity by the alkaloids of *Peganum harmala* L (Zygophyllaceae). *J of Ethnopharmacology. Belgique.* **154:** 361-369.
- Bernard L. (2013).** Physiologie du rein et bases physiopathologiques des maladies rénales. *Revue francophone des laboratoires.* **451:** 25-37.
- Beta T., Nam S., Dexter J.E. et Sapirstein H.D. (2005).** Phenolic content and antioxidant activity of pearled wheat and Roller-Milled fractions. *Cereal. Chem.* **82:** 390-393.
- Bhat S.V., Nagasampagi B.A. et Sivakumar M. (2005).** *Chemistry of Natural Products.* Narosa, New Delhi, India. Ch.4: 237p.
- Bnouham M., Mekhfi H., Legssyer A. et Ziyat A. (2002).** Medicinal plants used in the treatment of diabetes in Morocco. *Int. J. Diabetes. Metab.* **10:**33-50.
- Bouallala M. et Chahma. (2014).** Equation d'estimation de la phytomasse aérienne des plantes spontanées pérennes broutées par le dromadaire au Sahara Nord-Occidental Algérien. *Rev. Bio Ressources.* **5 :** 29-36.
- Boudjouref M. (2011).** Mémoire de Magister. Etude de l'activité antioxydante et antimicrobienne d'extraits d'*Artemisia campestris* L.
- Boullard B. (2001).** Plantes médicinales du monde: réalités et croyances. Paris, ESTEM, 636p.
- Boumediou A., Addoun S. (2017).** Etude ethnobotanique sur l'usage des plantes toxiques, en médecine traditionnelle, dans la ville de Tlemcen (Algérie). Thèse de doctorat en pharmacie. Université AbouBekr Belkaid, Tlemcen, Algérie .130p.
- Bouziane N. (2012).** Toxicité comparée des extraits d'*Euphorbiaguyoniana* Boiss. & Reut. (Euphorbiaceae) et de *Peganum harmala* L. (Zygophyllaceae) récoltés au Sahara Septentrional Est algérien sur les larves et les adultes de *Schistocerca gregaria* (Forskål, 1775). Thèse Magister Sciences Agronomiques. Ouregla. 72p.
- Branche S. (2012).** Revue étymologique sur substances chimiques et pharmaceutiques d'origine orientale. *Int. J. Anim Veter Adv.* **4:**40-44.

- Brossi A. (1985).** Les alcaloïdes : *Chimie et pharmacologie*, Academic Press, 140-143p.
- Bruneton J. (1999).** Pharmacognosie. Phytochimie, Plantes médicinales. 3<sup>ème</sup> Ed Lavoisier Paris. 199-388p.
- Bruneton J. (2009).** Pharmacognosie, Phytochimie-Plantes médicinales. Ed. Techniques et documentations, Paris. 1268p.
- Bukhari N., Choi J.H., Jeon C.W., Park H.W., Kim W.H., Khan M.A. et Leet S.H. (2008).** Phytochemical Studies of the Alkaloids from *Peganum Harmala* L. *Appl. Chem.* **12(1)**: 101-104.
- Burnett A.R. et Thomson R.H.(1968).** Naturally occurring quinines Part XV. Biogenesis of the Anthraquinones in *Rubia tinctorum* L.(madder). *J. Chem Society*: 2437-2441.
- Catier O. et Roux D.(2007).** Boutanique. Pharmacognosie. Phytothérapie. 3<sup>ème</sup> édition ; France : Wolterskluwer.
- Chabrier Jean-yves. (2010).** Plantes médicinales et formes d'utilisation en phytothérapie. Thèse de doctorat. UHP-Université Henri Poincaré. 184p.
- Charles A.Q. et Linden G. (1997).** Abrégé de biochimie alimentaire. 4<sup>ème</sup> Ed. 118-119p.
- Charppeutier B. et autres.(2008).** Guide du préparateur en pharmacie. 3<sup>ème</sup> édition 580p.
- Chatterjee A. et Ganguly M. (1968).** Alcaloïde constituants de *Peganum harmala* L et synthèse de l'alcaloïde mineur désoxyvasicinone. *Phytochem.* **7**: 307-311.
- Chen Q., Chao R., Chen H., Hou X., Yan H., Zhou S., et al. (2005).** Antitumor and neurotoxic effects of novel harmine derivatives and structure-activity relationship analysis. *Int. J. Cancer.* **114**: 675–82.
- Chopra I.C., Abral B.K. et Handa K.L. (1960).** Les plantes médicinales des régions arides considérées surtout du point de vue botanique. Ed. UNESCO.
- Chopra R.N., Chopra I.C., Handa K.L. et Kapur L.D. (1958).** Chopra's Indigenous Drugs of India, 2nd ed. UN Dhur and Sons Pvt. Ltd., Calcutta, India. 370p.
- Claude L. (1967).** Contribution à l'étude du *Peganum harmala* L. (Hermel). Thèse de Doctorat en Pharmacie. Université Saint-Joseph. Beyrouth. 74p.

**Clementi M. et Weber-schöndorfer C. (2015).** In *Drugs During Pregnancy and Lactation* (Third Edition).

**Conrad J., Vogler B., Klaiber I., Roos G., Walter U. et Kraus W. (1998).** Two triterpene esters from Terminaliamacroptera bark. *Phytochem.* (48): 647 - 650.

**Cowan M.M. (1999).** Les produits végétaux comme des agents antimicrobiens. *Clin Microbiol Rev.*12:564-582.

**Dahel I. et Messaoudi R. (2019).** Activités biologiques et toxique des extraits d'une plante médicinale *Peganum harmala* L. Thèse de Magistère. Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi, B.B.A. Algérie.

**Darabpour E., Poshtkouhian Bavi A., Motamedi H. et Seyyed Nejad S.M. (2011).** Activité antibactérienne de différentes parties de *Peganum harmala* L. poussant en Iran contre les bactéries résistantes. *EXCLI. J.* 10: 252-263.

**Dean F.M. (1963).** Natural occurring Oxygen Ring Compounds, Butterworths. Londres.

**Debaisieux F. et Polese J. (2009).** Plantes médicinales. Edit Debaisieux. France.

**Decaux I. (2002).** Phytothérapie : Mode d'emploi. Ed : Le bien public. 6p.

**Delille L. (2007).** Les plantes médicinales d'Algérie. Ed. BERTI. Alger. 122p.

**Dewick PM (2002).** Medicinal Natural Products: A Biosynthetic Approach 2<sup>nd</sup> Ed, John Wiley and Sons Ltd. 346p.

**Diallo D., Sanogo R., Yasambou H., Traore A., Coulibaly K. et Maiza A. (2004).** Etudes des constituants des feuilles de *Ziziphus mauritiana* Lam. (Rhamnaceae) utilisées traditionnellement dans le traitement du diabète au Mali. *C.R. Chimie.* 7: 1073-1080.

**Dif M., Benali-Toumi F., Benyahia M., Becheikhi F.A. (2015).** Enquête sur l'utilisation phytothérapique de 11 plantes médicinales poussant dans le Tessala. *Phytothérapie.* 13(5) :295-297. Doi : 10.1007/s10298-015-0962-y.

**Ding Y., Croc Y., Moreno J., Ramanujam J., Jarrell M., Brylinski M.(2016).** Évaluation de la similitude des conformations de liaison de ligand avec le score de mode de contact. *Calcul. Biol. Chem.* 64, 403 – 413, <https://dx.doi.org/10.1016/j.compbiolchem.2016.08.007>.

**Djamshidian A., Bernschneider-reif S., Poewe W., Lees A.J., Banisteriopsis caapi.**(2016). Une thérapie potentielle oubliée pour la maladie de Parkinson. *Dév. Désordre. Clin. entraîne toi*.**3**: 19-26. <https://doi.org/10.1002/mdc3.12242>.

**Djeddi S. (2012).** Les huiles essentielles, des mystérieux métabolites secondaires : Manuel de formation destiné aux étudiants de Master. Ed. Presses Académiques Francophones Grece, 64p.

**Dobignard A. et Chatelain C. (2013).** Index synonymique de la flore d’Afrique du Nord. Dicotyledoneae : Oleaceae – Zygophyllaceae. *Conservatoire et jardin botanique*. Genève. ISBN 978-2-8277-0128-5. **5**:451p.

**Doumi H. (1993).** Contribution à l’étude des stratégies de résistance au stress hydrique de quatre espèces steppiques à statut dynamique différent (*Anabasisaphylla* L, *Artemisia herba-alba* Asso., *Frankeniacyrmbosa* et *Peganum harmala* L.) dans le périmètre pastoral de Tafrata (Maroc Oriental). D.E.S. Faculté des Sciences. Université Mohamed Ier Oujda.

**Dr. Hans W. et Kothe.**(2007). 1000 Plantes aromatiques et médicinales terres éditions Marouf A, Reynaud J. La Botanique de A à Z 1662 Définitions. p9, p114, p271, p295, p298.

**El Gendy M.A. et El Kadi A.O. (2013).***Peganum harmala* L. Differentially modulates cytochrome P450 gene expression in human hepatoma HepG2 cells. *Drug. Metab. Lett.* **3**: 212–6.

**Farnsworth NR. And Soejarto DD., (1991).** *Global importance of medicinal plants. The conservation of medicinal plants*. V. H. a. H. S. O. Akerele, Cambridge University Press, Cambridge, UK, 25-52.

**Faugas G. (1965).** Guide des travaux pratique en matière médicale pharmacognosie. France: JOUVE.

**Ford R.A., Hawkins D.R., Mayo B.C. et Api A.M. (2001).** The in vitro dermal absorption and metabolism of coumarin by rats and by human volunteers under simulated conditions of use in fragrances. *Food and Chem. Toxicol.* p39, 153-162.

- Fouillaud M. et Caro Y. (2018).** Mekala Venkatachalam, Isabelle Grondin, Laurent Dufossé. Anthraquinones. Leo M. L. Nollet ; Janet Alejandra Gutiérrez-Urbe. *Phenolic Compounds in Food Characterization and Analysis*, CRC press. 130-170, 2018, 978-1-4987-2296-4p.
- Freindel H. (1980).** Dictionnaire de l'écologie et de l'environnement. Larousse. 284p.
- Garai S. (2014).** Triterpenoid Saponins. *Nat Prod Chem & Res.* **148(2):** 5- 6-7-8-9-10.
- Ghaouas S. (2014).** Intoxication par *Peganum harmala* L. (centre anti poison et pharmacovigilance du Maroc). Université Sidi Mohamen Ben Abdellah. 31,12p.
- Ghnimi W. (2015).** Etude phytochimique des extraits de deux Euphorbiacées : *Ricinus communis* et *Jatropha curcas*. Evaluation de leur propriété anti-oxydante et de leur action inhibitrice sur l'activité de l'acétylcholinestérase. 26-42p.
- Gilbert J., Hamide Z., Senyuva. et Herraiz T. (2017).** Bioactive compounds in foods. Wiley- Blackwell. 432p.
- Glasby J.S. (1978).** Encyclopedia of the alkaloids. London: Plenum Press. 1367p.
- Goel N., Singh N. et Saini R. (2009).** Efficient in vitro multiplication of Syrian Rue (*Peganum harmala* L.) using 6 benzylaminopurine pre-condition seedling explants. *Nature and Science.* **7(7):** 1545-0740.
- Gonzalez D., Ancin-azpilicucta C., Aran V.J. et Gullèn H. (2010).** Beta-carboline alkaloids in *Peganum harmala* and inhibition of human monoamine oxidase (MAO). *Food Chem Toxicol.* **48:** 839-45.
- Grunwald J. et Janick C. (2006).** Guide de la phytothérapie. 2<sup>ème</sup> édition. Italie: marabout.
- Guignard J.L. (2000).** Biochimie végétale. Ed- Masson. Paris. 231-241p.
- Halim A.F., Saad A.A. et Hashish N.E. (1995).** Flavonol glycosides from *Nitraria retusa*. *Phytochem.* **40:** 349-351.
- Hamden K., Carreau S., Ayadi F., Masmoudi H. et El Feki A. (2009).** Inhibitory effect of estrogens, phytoestrogens, and caloric restriction on oxidative stress and hepato-toxicity in aged rats. *Biomed. Environ. Sci.* **22:** 381-7.

**Hammiche V. et Merad R. (1990).** *Peganum harmala* L. International Programme on Chemical Plant Safety. *Poisons Information Monograph* 402.

**Hammiche V. et Merad R.R. (1997).** *Peganum harmala* L. (PIM 402F, French) \_ipcsinchem, disponible en format (URL) sur le site : <http://www.inchem.org/documents/pims/plant/pim402fr.htm>.

**HammicheV., Merad R., Azzouz M. (2013).** *Plantes toxiques à usage médicinal du pourtour méditerranéen*. Paris. Springer. 447p.

**Hamsa T.P. and Kuttan G. (2011).** Harmine activates intrinsic and extrinsic pathways.

**Hamsa T.P. et Kuttan G. (2010).** Harmine inhibits tumour specific neo-vessel formation by regulating VEGF, MMP, TIMP and pro-inflammatory mediators both in vivo and vitro. *Eur. J. Pharmacol.***649**: 64-73.

**Harborne J.B. (1997).** Recent advances in chemical ecology. *Nat Prod Rep.* **14**: 83-98.

**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.

**Haslam E. (1994).** Natural polyphenols (vegetable tannins): Gallic Acid metabolism. *Nat Prod.***11**: 41-66.

**Heim K., Tagliaferro A. et Bobilya D. (2002).** Flavonoids antioxidants: chemistry, metabolism and structure-activity relationships. *J. Nutritional Biochem.* **13**: 572-584.

**Herraiz T., González D., Ancín-azpilicueta C., Arán V.J. et Guillén H. (2010).** Beta-Carboline alkaloids in *Peganum harmala* L. and inhibition of human monoamine oxidase (MAO). *Food. Chem. Toxicol.* **48(3)**: 839-45.

**Hesse M. (2002).** Alkaloids – Nature’s Curse or Blessing, VHCA, Zürich.

**Hopkins. (2003).** Physiologie végétale, 2<sup>ème</sup> édition, Boeck, 276-280. Idaho Cooperative Extension System, USDA, PNW369. <http://www.universalis.fr>.

**Huang H., Yu Z., Zhang S., Liang X., Chen J., Li C., Ma J. et Jiao R. (2010).** Drosophila CAF-1 regulates HP1-mediated epigenetic silencing and pericentric heterochromatin stability. *J. Cell Sci.* **123(16)**: 2853-2861.

**Hughes Juge de paix., Rees S., Kalindjian S.B. et Philpott K.L.(2011).**Principes de découverte précoce de médicaments. *Fr. J. Pharmacol.* **162**:1239-1249.  
<https://dx.doi.org/10.1111/j.1476-5381.2010.01127.x>.

**Ignat I., Volf I. et Popa V.I. (2011).**A critical review of methods for characterisation of polyphenolic compounds in fruits and vegetables. *Food Chem.* **(126)**: 1821-1835.

**Iranshahy M., Fazly Bazzaz S., Haririzadeh G., Abootorabi B.Z., Mohamadi A.M. et Khashyarmanesh Z. (2019).** Composition chimique et propriétés antibactériennes de *Peganum harmala* L. *Avicenne. J. Phytomed.* **9(6)** : 530-537.

**Iserin P. (2001).**Encyclopédie des plantes médicinales. 2<sup>ème</sup> Ed. Larousse. Londres.**143** : 225-226p.

**Jean-françois., Morot-gaudry et Roger Prat.(2012).** Biologie végétale croissance et développement métabolisme secondaire : quelques aspects 2<sup>ème</sup> édition 217-218p, 227p.

**Jinous A. et Fereshteh R.L. (2012).** Chemistry, pharmacology and medicinal properties of *Peganum harmala* L. *Afric. J. of Pharm. And Pharmacol.* **6(22)**: 1573-1580.

**Kabouche A. et al. (2007).** Analysis of the essential oil of *Teucrium polium* ssp. *Aurasiacum* from Algeria. *J. essential oil Res.* **191**: 44-46.

**Kalla Ali. (2012).** Etude et valorisation des principes actifs de quelques plantes du sud algérien : *Pituranthos scoparius*, *Rantherium adpressum* et *Traganum nudatum*. Thèse de doctorat. Université Mentouri –Constantine.155p.

**Kaskoos R. (2014).** Physico-chimique paramètres, criblage phytochimique et activité antioxydante des graines de *Peganum harmala* L récupérés en Irak.*Asiatique. J. Biomed .Pharm. Sci.* **4**:20-24.

**Kaur S.J., Grover I.S. et Kumar S. (2000).** Modulatory effects of tannin fraction isolated from *Terminalia arjuna* on the genotoxicity of mutagens in *Salmonella typhimurium*. *Food chem toxicol.* **38(12)**: 1113-1119.

**Khaled H.K., Masmoudi H., Ellouz F., El feki A. et Carreau S. (2008).** Protective effects of *Peganum harmala* extracts on thiourea-induced diseases in adult male rat.*J. Environ. Biol.* **29(1)**: 73-77.

- Khan Nissar Ahmad., Raina Aamir., Wagay Nasir Aziz et Tantray Younas Rasheed. (2017).** Distribution, Status, Pharmacological, and Traditional importance of *Peganum harmala* L. *Int. J. Advance Res in Science and Engineering.* **8(6).**
- Khenaka K. (2011).** Effet de diverses plantes médicinales et de leurs huiles essentielles sur la méthanogénèse ruminale chez l'ovin. Thèse de Magister En Microbiologie Appliquée. Université Mentouri Constantine. 19p.
- Kim Saskatchewan., Gao Z.G., Jeong L.S. et Jacobson K.A.(2006).** Docking studies of agonists and antagonists suggest an activation pathway of the A3 adenosine receptor. *J.Mol.Graphiques.Modèle.***25:562-577.** <http://doi.org/10.1016/j.jmgm.2006.05.004>.
- Kolachalam S., Aringhieri S., Rossi M., Giovannini L., Maggio R. et Scarselli M. (2018).** Dopamine D2 receptor dimer: how can we target them pharmacologically. *Cour.Neuropharma.***16:222-230.**  
<https://dx.doi.org/10.2174/1570159X15666170518151127>.
- Kone D. (2009).** Enquête ethnobotanique de six plantes médicinales maliennes- extraction identification d'alcaloïdes-caractérisation, quantification de polyphénols : étude de leur activité antioxydante. Thèse de doctorat. Université de Bamako.
- Krishna D., Chaluvadi M., Raj N. et Spiral R. (2001).** Bioflavonoids classification, pharmacological, biochemical effects and therapeutic potential. *Indian. J. Pharmacol.* **33:** 2-16.
- Lamchouri F. (2014).** Antitumor properties and toxicity effects of *Peganum harmala* L. (Zygophyllaceae). *Plant Sci Today.* **1(4):** 192-195.
- Lamchouri F., Settaf A., Cherrah Y., El Hamidi M., Tligui N.S., Lyoussi B. et Hassar M. (2002).** Experimental toxicity of *Peganum harmala* seeds (Abstract). *Annales Pharma Françaises.* **60:** 123-129.
- Lamchouri F., Settaf A., Cherrah Y., Hassar M., Zemzami M., Atif N. et Lyoussi B. (2000).** In vitro cell-toxicity of *Peganum harmala* alkaloids on cancerous cell-lines. *Fitoterapia.* 71-50.

- Lamchouri F., Zenzami M., Jossang A., Abdellatif A., Israili Z.H. et Lyoussi B. (2013).** Cytotoxicity of alkaloids isolated from *Peganum harmala* L. seeds. *Pak. J. Pharm. Sci.* **26(4)**: 699-706.
- Lanhers M.C. (1988).** Contribution à l'étude ethnopharmacologique. *Laboratory guide*. 1-21, 169-181.
- Lardy J.M. et Haberkoin. (2007).** L'aromathérapie et les huiles essentielles Kinesither. *Rev. Etude phytothérapie des plantes médicinales dans la région de Relizane.* **61**:41-7.
- Lavergne. (2013).** Zygophyllacées. Disponible en format (URL) sur le site : <http://www.universalis.fr/encyclopedie/zygophyllacees>
- Leporatti M. et Ghedira K. (2009).** Comparative analysis of medicinal plants used in traditional medicine in Italy and Tunisia. *J. Ethnobiotechnomed.* 5-31.
- Li S., Cheng, X. et Wang C.(2017).** Une revue sur les utilisations traditionnelles, la phytochimie, la pharmacologie, la pharmacocinétique et la toxicologie du genre *Peganum*. *J. Ethnopharmacol.* **203**:127-162. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.03.049>.
- 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.
- Macheix J.J., Fleuriet A. et Jay-allemant C. (2005).** Les composés phénoliques des végétaux : un exemple de métabolites secondaires d'importance économique. Ed. Presses polytechniques et universitaires romandes. Lausanne. 4-5p.
- Mahmoudian M., Jalipour H. et Dardashti P.S. (2002).** Toxicity of *Peganum harmala*: review and a case report. *Iran. J. Pharmacol. Ther.* **1**: 1-4.
- Manske R.Y et Holmes H.L. (1954).** Les alcaloïdes. Acad Press. New York. 57p.
- Marouf A. et Reynaud J. (2007).** La botanique de A à Z 1662 définitions. 9p, 114p, 271p, 295p, 298p.
- Max R., Dominique R., Didierguedon., Christelle R.S. et Elsa R. (2007).** 120 plantes médicinales. Ed 9. Paris : Alpen éditions. France.

**Mckenna D.J., Towers G.H.N. et Abbott F. (1984).** Monoamine oxidase inhibitors in South American hallucinogenic plants: tryptamine and b-carboline constituents of ayahuasca. *J. Ethnopharmacol.* **10**: 195–223.

**Merghem R. (2009).** Element de biochimie végétale, 1<sup>ère</sup> ED. Edition Bahaeddine. 149-158p.

**Meyer S., Reeb C. et Bosdeveix R. (2008).** Botanique : biologie et physiologie végétales. 2<sup>ème</sup> Ed Maloine. Paris. 14-15p.

**Middleton K., Coniglio M., Sherlock R. et Frapce S.K. (1993).** Bulletin de géologie pétrolière du Canada. **41(2)**: 150-163.

**Milane H. (2004).** La quercétine et ses dérivés : molécules à caractère prooxydant ou capteurs de radicaux libres, études et applications thérapeutiques. Thèse. Université Louis Pasteur. Strasbourg.

**Mina C.N., Farzaei M.H. et Gholamreza A. (2015).** Propriétés médicinales de *Peganum harmala* L. en médecine traditionnelle iranienne et en phytothérapie moderne : une revue. *J Tradit Chin Med.* **35**: 104-109.

**Mirzaie M., Nosratabadi S.J., Derakhshanfar A. et Sharifi I. (2007).** Antileishmanial activity of *Peganum harmala* extract on the in vitro growth of *Leishmania major* promastigotes in comparison to a trivalent antimony drug. *Veterinarski Arhivir.* **77(4)**: 365-375.

**Moatti Roger. (1990).** La phytothérapie. *Revue des Deux Mondes.* 10p.

**Moazeni M., Sadat Z., Ardakani S., Saharkhiz M.J., Jalaei J., Asghar khademolhoseini A., Shams Esfand Abad S. et Mootabi Alavi A. (2017).** In vitro ovicidal activity of *Peganum harmala* L. seeds extract on the eggs of *Fasciola hepatica*. *Journal of Parasitic Diseases.* **41(2)**: 467-472.

**Mokkadem M. (1999).** Cause de dégradation des plantes médicinales et aromatiques d'Algérie. *In Revue Vie et Nature.* **7**: 24-26.

**Monsef H.R., Ghobadi A. et Iranshahi M. (2004).** Antinociceptive effects of *Peganum harmala* L. alkaloid extract on mouse formalin test. *J. Pharm. Pharmaceut. Sci.* **7(1)**: 65-69.

- Mortier F. (1994).** Plantes maudites et innovations thérapeutiques. Actes du premier colloque international : la pharmacopée Arabo-islamique hier et aujourd'hui. Rabat.
- Mouloudizargari M., Mikaili P., Aghajanshakeri S., Asghari M.H. et Shayegh J. (2013):** Pharmacological and therapeutic effects of *Peganum harmala* and its main alkaloids. *Pharmacogn Rev.* **7(14):**199-212.
- Nedjimi B. (2020).** Germination characteristics of *Peganum harmala* L. (Nitrariaceae) subjected to heavy metals: implications for the use in polluted dryland restoration. *Int. J. Environ. Sci. Technol.* **17:**2113–2122. <https://doi.org/10.1007/s13762-019-02600-3>.
- Nenaah G. (2010).** Antibacterial and antifungal activities of (beta)-carboline alkaloids of *Peganum harmala* L seeds and their combination effects. *Fitoterapia.* **81:**779–82.
- Newman D.J. et Gragg G.M. (2012).** Natural products as sources of New Drugs over the 30 Years from 1981 to 2010. *J. Natural Prod.* **75:** 311-335. <http://doi.org/10.1021/np200906>.
- Nissar A.K., Aamir R., Nasir A.W. et Tantray Y.R. (2017).** Distribution, Statuts, Pharmacological, and Traditional importance of *Peganum harmala* L. *Int. J. Advanced Res in Science and Engineering.* **6:** 1887-189.
- Nogaret A.S. (2003).** La phytothérapie: Se soigner par les plantes. Ed. Groupe Eyrolles. Paris. 191p.
- O'hearn E. et Molliver M.E. (1993).** Degeneration of Purkinje cells in parasagittal zones of the cerebellar vermis after treatment with ibogaine or harmaline. *Neuroscience.* **55:**303-310.
- O.M.S. (2000).** Principes méthodologiques généraux pour la recherche et l'évaluation relatives à la médecine traditionnelle.
- O.M.S. (2002).** Organisation mondiale de la santé. *Geneva.*
- Ozcan T., Akpınar B.A., Yılmaz E.L. et Delikanlı B. (2014).** Phenolics in Human Health. *Int.J. Chem Engeneering and Applications.* **5:** 393-396.
- Ozenda P. (1958).** Flore du Sahara septentrional et central. CNRS, Ed. Paris. 486p.

**Ozenda P. (1991).** Flore et végétation du Sahara 3<sup>ème</sup> édition, augmentée. Ed CNRS. Paris. 662p.

**Paris R. et Moyse M. (1965).** Précis de matière médicale. Edit. Masson. Paris. 412  
Stalikas., C. D. (2007). Extraction, separation, and detection methods for phenolic acids and flavonoids Review. *J. Sep. Sci.* **30**: 3268 - 3295.

**Pereira Nunes X., Souza Saliva F. et Alneida J.R.G. (2012).** Biological Oxidations and Antioxidant Activity of Natural Products. Chapitre 1. In phytochemicals as nutraceuticals globa.

**Pitre S. et Srivastava S.K. (1987).** Two new anthraquinons from the seeds of *Peganum harmala*. *Planta Med.* **53(1)**: 106-107.

**Prashanth D. et John S. (1999).** Antibacterial activity of *Peganum harmala* L. *Fitoterapia.* **70(4)**: 438-439.

**Preedy V.R., Watson R.R. et Patel V.B. (2011).** Nuts and Seeds in Health and Disease Prevention. Academic Press. 1226p.

**Prochazkova D., Bousova N. et Wilhelmova N. (2011).** *Fitoterapia.* **82(4)**: 513-523.

**Psychonaut. (2006).** Conseil culture *Peganum harmala* L. Disponible en format (URL) sur le site : <http://www.psychonaut.com/salon-annonces-generales/23382-conseil-culture.html>.

**Qurat U.A. (2013).** Isolation, characterization and pharmacological screening of major ingredients from a medicinally important plant, *Peganum harmala* L. Master of philosophy in chemistry. University of Kashmir Srinagar. India. 36 p.

**Rascol J.P., Andary C., Roussel J.L. et Privat G. (1980).** Etude des relations biochimiques hôte-parasites ; isolement et identification de la cinévrine et de l'Hydroxy-13 lupanine chez Orobanche Variegata. *Phytothérapie.* **12(4)**: 287-295.

**Rezzagui A. (2012).** Evaluation de l'effet toxique de l'extrait brut et de l'activité antioxydante des différents extraits des graines de *Peganum harmala* L. Thèse. Université Ferhat Abbas. Sétif. 102p.

**Ribereau-gayon P. (1968).** Le dosage des anthocyanes dans le vin rouge. *Bull. Soc. Chim.* **9**: 419p, 2649-2653.

**Sabin M. et Bouldali M. (2012).** La phytothérapie entre la confiance et méfiance. Thèse. Université baji Mokhtar. Annaba.

**Sadasivam S. et Thayumanavan B. (2003).** Molecular host plant resistance to pests. Books in soils, plants and the environment. CRC Press. 221p.

**Saeed S.A., Farnaz S., Simjee R.U. et Malik A. (1993).** Triterpenes and B-sitosterol from piper betle: Isolation, antiplatelet and anti-inflammatory effects. *Biochem. Soc. Trans.* **21**: 462.

**Salmaso V. et Moro S. (2018).** Faire le pont entre l'amarrage moléculaire et la dynamique moléculaire dans l'exploration du processus de reconnaissance des ligands-protéines : un aperçu. De face. Pharmacol. <https://dx.doi.org/10.3389/fphar.2018.00923>.

**Shakhidoyatov K.M. (2014).** *Elmuradov, Alcaloïdes tricycliques de quinazoline BZ : isolement, synthèse, produit chimique modification, et Biologique Activités Chem Nat, Compd* **50**:781-800. <https://doi.org/10.1007/s10600-014-1086-6>.

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

**Sheng-JI P., (2001).** Ethnobotanical Approches of Traditional Medicine Studies: Some Experiences from Asia. *Pharma Biol.* **39**: 74-97.

**Siddiqui S., Khan O.Y., Faizi S. et Siddiqui B.S. (1988).** Etudes sur les constituants chimiques des graines de *Peganum harmala* L : isolement et élucidation de la structure de deux lactames -carboline, l'harmalanine et l'harmalacidine. *Hétérocycles.* **27**: 1401-1410.

**Simpson D. et Amos S. (2017).** *In Pharmacogenosy.*267-280p.

**Sliwoski G., Kothiwale S. et Meiler J. (2014).** Lowe, EW Méthodes de calcul dans ladécouverte de médicaments. *Pharmacol de Tour.* **66**: 334-39. <https://dx.doi.org/10.1124/pr.112.007336>.

**Smati D., Longeon A. et Guyot M. (2004).** 3β-(3,4-Dihydroxycinnamoyl)-erythrodiol, a cytotoxic constituent of *Zygophyllum geslini* collected in the Algerian Sahara. *J. Ethnopharma.* **95**: 405-407.

**Sofowera A. (2010).** Plantes médicinales et médecine traditionnelle d'Afrique. Karthala, Economie et Développement. Paris. 384p.

**Spidehmirag. (2016).** A review study of therapeutic effects of *Peganum harmal* L. Scholars Research Library. *Der Pharmacia Letter.* **8(13):** 161-166.

**Stalikas C.D. (2007).** Extraction, separation, and detection methods for phenolic acids and flavonoids Review. *J. Sep. Sci.* **30:** 3268 - 3295.

**Tahri N., Rhalem N. et Soulaymani A. (2004).** L'intoxication au Harmel, *Peganum harmala* L. *Esperance. Med.* **101:** 5-7.

**Tahrouch S., Rapior S., Mondolot-Cosson L., Idrissi-Hassani1 L.A., Bessiere J.M. et Andary C. (2002).** *Peganum harmala* L. source combinée d'aromes et de colorants. *Rev in Biology and Biotechnology.* **2(2):** 33-37.

**Tapas A.R., Sakarkar D.M. et Kakde R.B. (2008).** Flavonoids as Nutraceuticals: A Review. *Trop. J. Pharma. Res.* **7(3):**1089-1099.

**Tarabet A.A. et Toumi N. (2017).** Contribution à l'étude ethnopharmacologique des plantes médicinales utilisées par voie externe en Kabylie. Thèse. Université Mouloud Mammeri, Tizi-Ouzou. Algérie.

**Trott O. et Olson A.J. (2010).** AutoDock Vina : amélioration de la vitesse et de la précision de l'amarrage avec une nouvelle fonction de scoring, une optimisation efficace et le multithreading. *J.Informatique.Chem.***31:**455-461. <https://dx.doi.org/10.1002/jcc.21334>.

**Valnet J. (1983).** Phytothérapie, traitement des maladies par les plantes, Edition de Maloine S.A. Paris. 942p.

**Venturini N. (2012).** Contribution chimique à la définition de la qualité : exemples des spiritueux de Myrte (*Myrtus communis* L.) et de Cedrat (*Citrus medica* L.) de Corse. Thèse. Université De Corse-Pascal Paoli.

**Venugopala K.N., Rashmi V. et Odhav B. (2013).** Review on Natural Coumarin Lead Compounds for Their Pharmacological Activity. *Biomed. Res. Int.*

**Vieira T.F., Sousa S.F. (2019).** Comparant AutoDock et Vina dans la discrimination ligand/leurre pour le dépistage virtuel. Application la science.

**Vincken J.P., Heng L., D.E Groot A. et Gruppen H. (2007).** Saponins, classification and occurrence in the plant kingdom. *Phytochem.* **68**: 275–297.

**Waki H., Park K.W., Mitro N., Pei L., Damoiseaux R. et Wilpitz D.C. (2007).** The small molecule harmine is an antidiabetic cell-type-specific regulator of PPAR $\gamma$  expression cell. *Metab.* **5**: 357-70.

**Wang X., Wang H. et He A. (1996).** Study on the antitumor effect of total *harmala*. *J. China. Med. Univ.* **25**: 2402.

**Weckesser W. (2013).** First record of *Peganum harmala* (Zygophyllaceae) in Val Verde County, Texas, and subsequent eradication treatment. *Phytoneuron.* **71**: 1-5.

**Wichtl M. et Anton R. (2003).** Plantes thérapeutiques. Tradition, pratique officinale, science et thérapeutique. Ed. TEC & DOC, 692p.

**Williams M., Raddatz R. et Mehlin C.(2006).** Triggler, cibles de récepteurs DJ dans la découverte de médicaments. Dans: Avis dans : *Biologiecellulaire et médecine moléculaire*. Wiley-VCH Verlag GmbH & Co. KGaA. : Weinheim, Allemagne, Supplément **10**: 593-636. <https://doi.org/10.1002/3527600906.mcb.200500063>.

**Woolley J.G. (2001).** Plant Alkaloids in Encyclopedia of life sciences, Nature Publishing Group.

**Xue Z.H., Konno C., Soejarto D.D., Cordell G.A., Fong H.H. et Hodgson W. (1988).** 3 $\beta$ -(3,4-Dihydroxycinnamoyl)-erythrodiol and 3 $\beta$ -(4- Dihydroxycinnamoyl)- erythrodiol from *Larreatridentata*. *Phytochem.* **27**: 233-235.

**Yousefi R., Ghaffarifar F. et Dalimi A. (2009).** The effect of *Alkannatinctura* and *Peganum harmala* L extracts on *Leishmania major* (MRHO/IR/75/ER) in vitro. *Iran. J. Parasitol.* **4**: 40- 47.

**Zaker F., Oody A. et Arjmand A. (2007).** A study on the antitumoral and differentiation effects of *Peganum harmala* derivatives in combination with ATRA on leukaemic cells. *Arch. Pharm. Res.* **30(7)**: 844-849.

**Zerbo P., Millogo Rasolodimby J., Nacoulma Ouedraogo O. et Van Damme P. (2011).** Plantes médicinales et pratiques médicales au Burkina Faso: cas des *Sanan*. *Bois et forets des Tropiques.* **65(307)**: 41-53.

## REFERENCES BIBLIOGRAPHIQUES

---

Zharekeev B., Khashimov K., Telezhenetskaya M. et Yunusov S. (1974). New alkaloids from *Peganum harmala* L. *Chem Nat Compd.* **10**: 282-283.

# RÉSUMÉ

## Résumé

Le présent travail s'inscrit dans le cadre de l'étude du patrimoine botanique de la plante médicinale *Peganum harmala* L. appartenant à la famille des Zygophyllacées, connue localement sous le nom Harmel. Cette plante est largement utilisée en médecine traditionnelle dans divers pays, particulièrement en Algérie pour traiter une variété de troubles.

L'objectif de notre travail bibliographique est la valorisation de la plante *Peganum harmala* L. par la collecte d'informations sur l'évaluation de l'activité antibactérienne des alcaloïdes des fruits mûrs et des feuilles de *Peganum harmala* L. par criblage phytochimique, ainsi que l'évaluation de l'activité neurologique des alcaloïdes des graines, des feuilles, des fleurs, des fruits et des parties aériennes de cette plante en tant que récepteurs antagonistes de la dopamine D2 en utilisant la méthode d'amarrage moléculaire.

Les résultats des chercheurs ont montré une forte quantité d'alcaloïdes dans les différentes parties étudiées de *Peganum harmala* L. Les tests effectués précédemment ont confirmé la présence et l'efficacité de l'activité antibactérienne et de l'activité neurologique des alcaloïdes de *Peganum harmala* L.

**Mot clés:** *Peganum harmala* L., métabolites secondaires, alcaloïdes, activité antibactérienne, récepteurs antagonistes de la dopamine D2, activité neurologique.

## ملخص

ينصب هذا العمل في إطار دراسة الموروث النباتي للنبات الطبي *Peganum Harmala* L. الذي ينتمي إلى عائلة Zygophyllaceae، المعروف محليًا باسم الحرمل، يستخدم هذا النبات على نطاق واسع في الطب التقليدي في مختلف البلدان، ولا سيما في الجزائر لعلاج مجموعة متنوعة من الاضطرابات.

الهدف من عملنا البيولوجي هو تقييم نبات *Peganum Harmala* L. من خلال جمع المعلومات حول تقييم النشاط المضاد للبكتيريا لقويدات الثمار الناضجة وأوراق *Peganum Harmala* L. عن طريق الفحص الكيميائي النباتي وكذلك تقييم النشاط العصبي لقويدات البنور، الأوراق، الأزهار، الفواكه والأجزاء الهوائية من *Peganum Harmala* L. كمضادات لمستقبلات الدوبامين D2 باستخدام طريقة الالتحام الجزيئي.

أظهرت نتائج الباحثين وجود كمية عالية من القلويدات في أجزاء مختلفة من *Peganum Harmala* L. وكذلك الاختبارات التي تم إجراؤها سابقًا أثبتت وجود فعالية النشاط المضاد للبكتيريا والنشاط العصبي لقويدات *Peganum Harmala* L.

**الكلمات المفتاحية:** الحرمل، المركبات الثانوية، القلويدات، النشاط المضاد للبكتيريا، مضادات مستقبلات الدوبامين D2، النشاط العصبي.

## Abstract

This work is part of the study of the botanical heritage of the medicinal plant *Peganum harmala* L. belonging to the Zygophyllaceae family, known locally as Harmel. This plant is widely used in traditional medicine in various countries, particularly in Algeria to treat a variety of disorders.

The objective of our bibliographic work is the valuation of the plant *Peganum harmala* L. by collecting informations about the evaluation of the antibacterial activity of alkaloids of ripe fruits and leaves of *Peganum harmala* L. by phytochemical screening, as well that the evaluation of the neurological activity of alkaloids of seeds, leaves, flowers, fruits and aerial parts of this plant as dopamine D2 receptors antagonists using the molecular docking.

The researchers' results showed a high amount of alkaloids in the different parts of *Peganum harmala* L. The previous tests have shown the presence and efficacy of the antibacterial activity and the neurological activity of the alkaloids of *Peganum harmala* L.

**Keywords:** *Peganum harmala* L., secondary metabolites, alkaloids, antibacterial activity, dopamine D2 receptors antagonists, neurological activity.