



الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية

République Algérienne Démocratique et Populaire

وزارة التعليم العالي والبحث العلمي

Ministère de l'Enseignement Supérieur et de la Recherche Scientifique

جامعة محمد البشير الإبراهيمي برج بوعريريج

Université Mohamed El Bachir El Ibrahimi B.B.A.

كلية علوم الطبيعة والحياة وعلوم الارض والكون

Faculté des Sciences de la Nature et de la Vie et des Sciences de la Terre et de l'Univers

قسم العلوم البيولوجية

Département des Sciences Biologiques



Mémoire

En vue de l'obtention du Diplôme de Master

Domaine Des Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Toxicologie

Thème

Toxicité et activités biologiques de *Peganum harmala* L.

Présenté par : AFFANI Hassina

CHENNOUF Kaltoum

Soutenu le : .../...../2020

Devant le jury :

Président: M ^r SAMARI Houssef	MAA	(Univ Mohamed El bachir El Ibrahimi BBA)
Encadrant: M ^{me} BOUMERFEG Sabah	Pr	(Univ Mohamed El bachir El Ibrahimi BBA)
Examineur: M ^{me} Benradia Hamida	MAA	(Univ Mohamed El bachir El Ibrahimi BBA)

Année universitaire : 2019/2020

Remerciement

Avant tout, nous remercions Dieu le tout puissant, Le miséricordieux, pour nous avoir données la force, la patience et le pouvoir de raisonner.

Nous tenons à exprimer nos remerciements à notre promotrice

Pr BOUMERFEG Sabah pour nous avoir accepté de diriger ce travail, pour son aide, ses encouragements, tout au long de la réalisation de ce mémoire. Nous désirons exprimer notre profonde et vive reconnaissance à monsieur SAMARI HOUSSEM, d'avoir accepté de présider le jury de soutenance.

Nous adressons un grand merci à Melle BENRADIA Hamida pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant à examiner ce mémoire.

Nos profonds remerciements s'adressent également à M^{me} CHADI Sara pour son aide, sa confiance, sa patience tout au long de la réalisation de ce mémoire.

Nous tenons à remercier également tous qui ont participés à la réalisation de ce modeste travail de près ou de loin.

Dédicace

Je dédie ce modeste travail

A la lumière de mes yeux, l'ombre de mes pas et le bonheur de ma vie ma mère qui M'a apporté son appui durant toutes mes années d'étude, pour son sacrifice et soutien qui M'ont donné confiance et courage.

*A mon cher père **khelifa**.*

*A mes très chères sœurs **Nouara** et **Amel**, et mes chers frères **Raouf** et **Mahemoud** pour leur soutien et leurs encouragements Tout au long de la réalisation de ce travail.*

A mes chers neveux et nièces.

A toute ma famille.

A mes meilleures amies que j'aime beaucoup.

A toute personne qui me connaît.

Chennouf kaltoum

Dédicace

Je dédie ce travail à :

_ Mes très chers parents, sans votre affection, vos conseils, vos sacrifices, 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 chers frères (nabíl, khaled, saàd, abd-elhafid, hicham et ses femme), j'espère que Dieu vous garde et vous montre le droit chemin.

- Mes soeurs, leurs maris et leurs enfants

_ Mes très chères amis: souaad, izdihar, warda.

_ Des personnes qui comptent dans ma vie, merci pour tous que vous m'avez offert.

Affani hassina

الملخص

Peganum harmala. L هو نبات طبي من عائلة *Zygophyllaceae* معروف باسم الحرمل يستخدم على نطاق واسع في الطب التقليدي الجزائري وقد تضمن هذه البحث المرجعي عدة دراسات، حيث أظهرت الدراسة الفيتو كيميائية للحرمل بـHPLC ان القلويدات الموجودة هي من نوع البيتاكاربولين (الحرمان، الحرمين، الحرملين، الحرمول، الحرملول)، بالإضافة للمركبات الفينولة مع ظهور الكاتشين وحمض البي كوماريك كمركبان اساسيان في المستخلص الميثانولي للبذور.

بينت النشاطية المضادة للاكسدة تأثيرا كبيرا في إزاحة جذور DPPH مع تثبيط قوي للأكسدة المقترنة بالبيتا كاروتين وحمض اللينوليك.من ناحية أخرى، فإن المستخلص القلوي يمنع بشكل كبير تطور وذمة القدم ، مما يدل على وجود مواد ذات فعالية عالية مضادة للالتهابات. أظهرت دراسة السمية الحادة للحرمل ان هذا النبات من النباتات خفيفة السمية، بحيث قدرت الجرعة القاتلة ل 50% من الحيوانات المخبرية ب 2.86غ/كغ من المستخلص الخام لبذور الحرمل في ذكور واثان الفئران. دراسة السمية شبه الحادة لمدة 28 يوم مع جرعة تقدر ب 285,8 مغ /كغ يوميا، أظهر تغير معتبر في قيمة كل من bilirubine ،PAL ،AU وكان ذلك مصحوب بتشوهات على مستوى الكبد والكلى. تشير نتائج هذه الدراسات إلى انه على الرغم من التأثير المضاد للاكسدة القوي والأنشطة البيولوجية لنبات الحرمل، فإن الاستخدام المطول للنبات يمكن ان يكون سببا للعديد من التشوهات السامة للكبد والكلى

الكلمات المفتاحية

الحرمل، نشاط مضاد للأكسدة، قلويدات، الجرعة القاتلة 50، السمية الحادة والشبه حادة.

Résumé

Peganum harmala (L) connue par harmal, est une plante médicinale de la famille des *Zygophyllaceae*, largement utilisée en médecine traditionnelle algérienne. Cette recherche bibliographique comporte plusieurs études dont : L'étude phytochimique de *P. harmala* réalisée par HPLC a montré que les alcaloïdes présents sont de type *B*-carboline (harmaline, harmol, harmine, harmalol). L'évaluation de l'activité antioxydante montre un effet piègeur significatif du radical DPPH[•] et une activité chélatrice élevée avec une inhibition de l'oxydation couplée de β -carotène/acide linoléique très puissante. D'autre part, l'extrait d'alcaloïdes a inhibé de façon significative l'évolution de l'œdème de la patte, ce qui démontre la présence des substances à potentiel anti-inflammatoire élevé. L'étude de la toxicité aiguë de l'extrait brut des graines de *P. harmala* sur des souris mâles et femelles a montré que cette plante est légèrement toxique avec une DL₅₀ 2,86 g/kg. L'administration de dose répétée (toxicité subaiguë) pendant 28 jours avec une dose 285,8mg/kg/j, montre un changement significatif élevé au niveau de l'AU, suivie d'un changement significatif dans les niveaux de PAL et de bilirubine. Ainsi que des altérations hépatique et rénale. D'après l'analyse de ces résultats, l'extrait méthanolique de *P. harmala*, a diverses propriétés et activités biologiques, mais il est nécessaire de prendre des précautions lors de son utilisation car l'usage prolongé de cette plante pourrait être à l'origine de différentes anomalies hépatotoxiques et néphrotoxiques.

Mots clés : *Peganum harmala* L, alcaloïdes, activité antioxydante, DL₅₀, toxicité aiguë et subaiguë.

Abstract

Peganum harmala (L) known under the name harmal, it is a medicinal plant from the Zygophyllaceae family, widely used in traditional Algerian medicine. This bibliographic research includes several studies: The photochemical study of peganum harmala carried out by HPLC, showed that the alkaloids present are of the B-carboline type (harmane, harmaline, harmol, harmine, and harmalol). Antioxidant activity showed significant DPPH[•] radical scavenging effect and high chelation activity with very potent β -carotene / linoleic acid coupled oxidation inhibition. In addition to its antioxidant properties. On the other hand, the alkaloid extract significantly inhibited the progression of paw edema (100%), demonstrating the presence of substances with high anti-inflammatory potential. The study of the acute toxicity of crud extract of the seeds of *P. harmala* on male and female mice showed that this plant is slightly toxic plants with an LD₅₀ 2, 86g / kg. Repeated dose administration (subacute toxicity) for 28 days with the dose of 285,8mg/kg/day, showed a significant change in UA, PAL, Bilirubin as well as kidney and liver damage. According to these results, the methanolic extract of *P. harmala*, has various properties and biological activities, but it is necessary to take precautions during its use because the prolonged use of this plant could be the origin of different hepatotoxic and nephrotoxic abnormalities.

Key words: *Peganum harmala* L, alkaloids, antioxidant activity, LD₅₀, acute and subacute toxicity.

LISTE DES ABREVIATIONS

- EDTA** : Acide éthylènediaminetétraacétique
- BHT** : L'hydroxytoluènebutylé
- SOD** : Superoxyde dismutase
- CAT** : Catalase
- GPx** : Glutathion peroxydase
- ERO** : Espèces réactives oxygénées
- HPLC** : Chromatographie liquide à haute performance
- Tr** : Temps de rétention
- EB** : Extrait brut
- VPM** : Volume plaquettaire moyen
- CCMH** : Concentration corpusculaire moyenne d'hémoglobine,
- VGM** : Volume globulaire moyen,
- GR** : Globules rouges,
- GB** : Globules blancs,
- HCT** : Hématocrite
- HGB** : Hémoglobine
- MCH** : Teneur Corpusculaire en Hémoglobine
- PLT** : Plaquettes
- SD** : Déviation standard
- SEM** : Erreur standard des moyennes
- ALAT** : Alanine amino-transférase,
- ASAT** : Aspartate amino-transférase,
- PAL** : Phosphatase alcaline,
- AU** : Acide urique,
- TP** : Protéines totales,

LISTE DES FIGURES

Figure1 : Les feuilles de la plante <i>Peganum harmala</i>	2
Figure 2: Les grains de <i>Peganum harmala</i>	3
Figure 3: Les fruits de la plante <i>Peganum harmala</i>	3
Figure 4: Les fleurs de la plante <i>Peganum harmala</i>	3
Figure 5: Interactions biochimiques des xénobiotiques.....	19
Figure 6: Structure de néphron.....	21
Figure 7: Effet de l'EB de <i>p. harmala</i> sur la morphologie du foie et du rein	36

LISTE DES TABLEAUX

Tableau 1:	Répartition géographique de <i>peganum harmala</i>	5
Tableau 2:	les principaux alcaloïdes dans les graines de <i>Peganum harmala</i> analysé par HPLC.....	6
Tableau 3 :	Les composés phénoliques de l'extrait des graines de <i>P. harmala</i> par analysé par HPLC	7
Tableau 4:	Exemples de pathologies liées au stress oxydatives	8
Tableau 5:	Activité antiradicalaire d'extraits des graines de <i>Peganum harmala</i> et les standards	11
Tableau 6:	Activité antioxydante de l'extrait méthanolique des graines de <i>Peganum harmala</i>	12
Tableau 7:	Activité chélatrice des ions ferreux par l'extrait méthanolique des graines de <i>Peganum harmala</i>	13
Tableau 8:	Doses administrées par voie orale.....	16
Tableau 9:	Résultats du test d'activité antiinflammatoire de différents extraits.....	16
Tableau 10:	Échelle de toxicité selon Hodge et Sterner (1949) pour les souris et les rats	29
Tableau 11:	Effets toxiques, mortalité et latence de souris traitée par l'EB des graines de <i>p. harmala</i>	30
Tableau 12:	Effet d'une dose répété de l'EB sur le poids corporel des souris traité et de témoins	32
Tableau 13:	Effet d'une dose répété de l'EB sur le poids relatif des organes souris traité et de témoin	33
Tableau 14 :	Effet d'une dose répété de l'EB sur les paramètres hématologiques des souris traitées et de témoin.....	34
Tableau : 15	Effet d'une dose répété de l'EB sur les paramètres biochimiques des souris traité et de témoin	35

SOMMAIRE

Remerciements

Résumé

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction 1

CHAPITRE I : Présentation de *Peganum harmala* L.

I.1 Généralités sur le genre <i>Peganum</i>	2
I.2 <i>Peganum harmala</i> L.	2
I.3 Description botanique.....	2
I.4 Position systématique.....	4
I.5 Aires de répartition.....	4
I.6 Utilisation en médecine traditionnelle.....	5

CHAPITRE II : Etude phytochimique et activités biologiques de *Peganum harmala* L.

II.1. Choix de l'extrait	6
II.2. Caractérisation phytochimique des graines de <i>P.harmala</i> par HPLC.....	6
II.3. Activités biologiques.....	7
II.3.1. Activités antioxydants.....	7
II.3.1.1. Stress oxydatif.....	7
II.3.1.2. Les radicaux libres	7
II.3.1.3. Les pathologies radicalaires.....	8
II.3.1.4. Systèmes de défense.....	8
II.3.1.5. Test antioxydant.....	10
II.3.2. Activité anti-inflammatoire.....	13
II.3.2.1. Définition de l'inflammation.....	13
II.3.2.2. Types de l'inflammation.....	13

II.3.2.3. Les anti-inflammatoires.....	14
II.3.2.4. Test anti-inflammatoire.....	15

CHAPITRE III: Toxicité de *Peganum harmala* L.

III.1. Toxicité et Cheminement d'un xénobiotique dans l'organisme.....	18
III.1.1. Définition de la toxicité.....	18
III.1.2. Cheminement d'un xénobiotique dans l'organisme.....	18
III.2. Organes cibles de la toxicité.....	19
III.2.1. Les reins (Néphrotoxicité).....	20
III.2.2. Le foie (Hépatotoxicité).....	23
III.3. Toxicité de <i>Peganum harmala</i>	27
III.3.1. définition.....	27
III.3.2. Les formes de la toxicité.....	28
III.3.2.1. Toxicité aigüe.....	28
III.3.2.2. Toxicité subaigüe.....	31
Conclusion.....	37

Référence bibliographique

Introduction

Introduction

Depuis longtemps, les plantes sont utilisées non seulement pour se nourrir, mais aussi pour traiter des désordres et des maladies. Au cours de ces dernières années, le nombre d'études évaluant les activités physiologiques des bioactifs d'origine végétale et des composants végétaux dotés de propriétés fonctionnelles a considérablement augmenté. Actuellement, ces composés naturels bioactifs sont une source importante des variétés des médicaments et des remèdes pharmaceutiques.

Peganum harmala c'est une des espèces de famille des *Zygophyllaceae*, généralement connu sous le nom de Harmel, elle est largement distribuée dans les régions arides et semi arides. Cette plante est les plus célèbres dans la médecine traditionnelle algérienne comme un emménagogue, ocytocique, abortif, sédatif, purgatif, émétique, antiseptique, analgésique... ect. Ses effets thérapeutiques attribués à sa richesse en composés pharmacologiquement actifs. Bien qu'il possède des propriétés pharmacologiques intéressantes, il est noté que cette plante provoque des d'intoxications chez l'homme et l'animale après l'ingestion.

L'objectif de cette étude bibliographique consiste à présenter ; l'activité antioxydante, l'effet d'une dose limité (toxicité aigüe) et la dose létale 50 ainsi que l'effet d'une dose répété (toxicité subaigüe) sur les bilans sériques biochimique, hématologique et l'effet sur l'histologie de foie et des reins des souris male et femelles traités par *Peganum harmala*. Ce document est divisé en trois Chapitres :

- Chapitre 1 : Une présentation générale sur la plante *P. harmala* (description botanique générale de l'espèce étudiée, leur répartition géographique et leurs utilisations en médecine traditionnelle).
- Chapitre 2 : présentation des études phytochimiques et activités biologiques de la plante (Extraction des composants bioactifs, Caractérisation et analyse de différents composés actifs d'extrait méthanolique HPLC/UV)
- Chapitre 3 : présentation des études de la toxicité de cette plante.

Chapitre I
Présentation de
*Peganum harmala***L.**

I.1. Généralités sur le genre *Peganum*

Le genre *Peganum* tient son nom du grec et est attribué aux espèces de la rue, alors que le nom de l'espèce *harmala* dérive de celui de la ville Libanaise Hermel (Mars, 2009). Les plantes de ce genre sont connues pour leurs richesses en alcaloïdes indoliques telles que : *Peganum mexicanum* Gray., *Peganum nigellastrum* Bge., *Peganum multisectum* Maxim. Et *Peganum harmala* L. (Lavergne, 2013).

I.2. *Peganum harmala* L.

Harmal est une plante vivace et glabre qui pousse spontanément dans des conditions semi-arides, des zones steppiques et des sols sablonneux, originaire de la région de la Méditerranée orientale. (Moloudizargari *et al.*, 2013).

I.3. Description botanique

Peganum harmala est un arbuste de 0,3-0,8 m de haut avec de courtes racines rampantes, des fleurs blanches et des capsules de graines rondes contenant plus de 50 graines (Moloudizargari *etal.*, 2013) ; son odeur forte, désagréable rappelant celle de la Rue (Ghaouas, 2014).

Les tiges dressées, très rameuses disparaissent l'hiver. Elles portent des feuilles alternées, découpées en lanières étroites qui restent vertes pendant une partie de la saison sèche.

Les fleurs solitaires sont grandes (25 à 30 mm), d'un blanc jaunâtre vert. Elles sont formées de petites fleurs blanches à l'aisselle des rameaux et d'un fruit globuleux contenant plusieurs graines aplaties (Tahri *et al.*, 2004) (Figure 1)



Figure 1 : Les fleurs de la plante *Peganum harmala* (Weckesser, 2013).

Les **graines** nombreuses, petites, anguleuses, de couleur marron foncé (Chopra *et al.*, 1960), subtriangulaires et ont un diamètre de 3 à 4 mm x 2mm. (Tahri *et al.*, 2004) (Figure 2).



Figure 2 : Les grains de *Peganum harmala* (Asgarpanah *et al.*, 2012).

Les **fruits** sont des petites capsules sphériques avec trois chambres de 6 à 10 millimètres de diamètre qui se tient droit sur sa tige et déprimées au sommet (Yousefi *et al.*, 2009) (figure 3).



Figure 3 : Les fruits de la plante *Peganum harmala* (Weckesser, 2013).

Les **feuilles** : sont allongées et irrégulièrement divisées en multiples lanières très fines pouvant atteindre 5x5 cm. Les feuilles supérieures ne dépassent pas 1,5 mm de largeur (Figure 4).



Figure 4 : Les fleurs de la plante *Peganum harmala* (Weckesser, 2013).

I.4. Position systématique

Embranchement	Spermatophytes
Sous embranchement	Angiospermes
Classe	Dicotylédones
Sous classe	Rosidae
Ordre	Sapindales
Famille :	Zygophyllaceae
Genre	<i>Peganum</i>
Espèce	<i>Peganum harmala</i> L. (Ozenda, 1991).

Nom latin : *Peganum harmala* (**Lamchouri et al., 2000**).

Arabe : Harmel sahari

Local : Harmel ; Armel ; L'harmel.

Touareg : Bender tiffin.

Français : rue sauvage ; rue verte ; pégane.

Anglais : harmal ; syrian rue (**Fasla, 2009**).

I.5. Aires de répartition

Cette plante est largement distribuée à travers le monde (Tableau 1). Elle est particulièrement répandue dans les zones arides et sèches méditerranéennes dans les sols sableux et légèrement nitrés (**Iserin, 2001**)

Tableau 1 : Répartition géographique de *Peganum harmala* (Hammiche *et al.* , 2013).

Continents	Répartition géographique
En Europe	les zones sèches, de l'Espagne à la Hongrie jusqu'aux steppes de la Russie méridionale
En Afrique	les zones arides méditerranéennes du Moyen-Orient au Nord de l'Afrique (Tunisie, Sahara septentrional et central en altitude, Hauts-Plateaux algériens et Oriane, Maroc oriental)
En Asie	Les steppes de l'Iran et du Turkestan jusqu'au Libet

I.6. Usage traditionnelle de la plante

Peganum harmala est traditionnellement utilisés comme emménagogues, anti-helminthiques, soporifiques, narcotiques, aphrodisiaques, lactagogues, abortifs et dans le traitement de la fièvre, des rhumatismes et de l'asthme ainsi que des yeux troubles. Les extraits de la plante sont également utilisés pour les loisirs et comme stimulant du central système nerveux. De plus, les propriétés antimicrobiennes, antifongiques et antiparasitaires sont attribuées à *peganumharmala* en Inde et en Afrique du Nord. (Apostolico *et al.*, 2016).

Chapitre II

Etude phytochimique et activités biologiques de *Peganum harmala* L.

II.1. Choix de l'extrait

La récolte des graines et des feuilles de *Peganum harmalase* a été faits au mois de Juillet-Aout, période de maturation, la plante sèche à une température ambiante à l'obscurité pendant 15 jours, puis les organes sont broyés en poudres et conservé jusqu'à son utilisation. L'extrait brut (méthanolique) se préparé à partir de broyat, qui se mis à macérer dans éthanol /méthanol à la température ambiante et à l'abri de la lumière pendant 48 heures. Ensuite le mélange est filtré sur papier Wattman. Les filtrats obtenus sont additionnés et évaporés à sec à l'aide d'un évaporateur rotatif (Gergour, 2018).

II.2. Caractérisation phytochimique des graines de *P.harmala* par HPLC

Les résultats obtenus par **Bensalem et al., (2014)** (Tableau 2) montrent la présence l'harmaline (3.8%) et harmine (2.93) comme alcaloïdes majeur, avec une faible quantité d'harmalol, harmane et harmol dans les graines. Ces résultats n'ont pas loin à ceux reportés par **Herraiz et al. (2010)**. Qui a révélé que les graines et les racines contiennent un taux plus élevé des alcaloïdes avec un taux faible dans les tiges et les feuilles et sont absent dans les fleurs. L'harmine et l'harmaline s'accumulent dans les graines sèches à 4,3 et 5,6 %, respectivement, d'harmalol à 0,6 % et de tétrahydroharmine à 0,1 %. Les racines contiennent l'harmine et l'harmol avec 2 et 1,4 %.

Tableau 2: les principaux alcaloïdes dans les graine de *Peganum harmala* analysé par HPLC (**Bensalem et al., 2014**).

Composés	Les graines (%)
Harmalol	0.120
Harmine	2.93
Harmaline	3.8
Harmane	0.029
Harmol	0.020

Une analyse HPLC pour l'identification des composés phénoliques de l'extrait de graines de *P. harmala* (**Moazeni et al., 2017**) a montré cinq composés phénoliques dont la catéchine (11,52 mg / g), la rutine (8,46 mg / g), l'acide *p*-coumarique (6,03 mg / g), l'acide chloregénique (0,48 mg / g) et l'hespérétine (0,46 mg / g) (tableau3) comme principaux constituants.

Tbaleau 3: Les composés phénoliques de l'extrait des graines de *P. harmala* par analyse HPLC (Moazeni *et al.*, 2017).

Composés phénolique	(mg/g)	Temp de retention (min)
Acide p-Coumarique	6.03	15.6
Rutine	8.46	12.6
Catéchine	11.52	8.3
Hespéridine	0.46	22.4
Acid Chlorogénique	0.48	10.5

II.3. Activités biologiques

II.3.1. Activités antioxydants

II.3.1.1. Stress oxydatif

Le stress oxydatif est caractérisé par un déséquilibre entre la production des espèces Radicalaires et les capacités de défense antioxydant de l'organisme (Beaudeau *et al.*, 2011).

La production d'espèces réactives de l'oxygène est utile mais peut être néfaste pour l'organisme lors d'une production excessive et en l'absence de mécanismes de défense. C'est ce que l'on appelle le stress oxydatif (Belaïch *et al.*, 2016).

II.3.1.2. Les radicaux libres

Les radicaux libres sont des espèces chimiques, caractérisées par un électron libre sur son orbitale externe (Iacolley *et al.*, 2007), ces molécules sont très instables et réagissent rapidement avec d'autres composants, essayant de capturer l'électron nécessaire pour leurs stabilités, une réaction en chaine débute lorsqu'un radical libre attaque la molécule stable la plus proche en lui arrachant son électron, et la molécule attaquée devient elle-même un radical libre (Martinez-Cayuela, 1995)

Chapitre II Etude phytochimique et activités biologiques de *P. harmala* L.

Parmi les espèces radicalaires les plus intéressantes se trouvent les espèces réactives de l'oxygène (ERO) qui sont des radicaux libres qui dérivent de la molécule d'oxygène, par addition d'un électron. On a :

- ✓ Les radicaux libres de l'oxygène comme le superoxyde d'oxygène ($O_2^{\bullet-}$) et le radical hydroxyle (OH^{\bullet}) et le monoxyde d'azote (NO^{\bullet}) ;
- ✓ Les dérivés oxygénés non radicalaires qui peuvent être des précurseurs de radicaux tels que le peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et le peroxyde d'azote ($ONOO^{\bullet}$) (Garait, 2006).

II.3.1.3. Les pathologies radicalaires

Tableau 4 : Exemples de pathologies liées au stress oxydatives (Bensakhria, 2018).

Maladies où le stress oxydatif est la cause primordiale	Cancer, cataracte.
Maladies où le stress oxydatif est le facteur déclencheur	Asthmes, rhumatismes, maladie d'Alzheimer.
Maladies entraînant un stress oxydatif secondaire	Diabète, insuffisances rénale.

II.3.1.4. Systèmes de défense

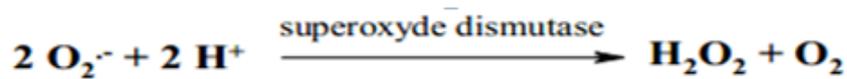
Le système de défense comprend les antioxydants enzymatiques (SOD, CAT, GPx), et les antioxydants non enzymatiques (vitamines, oligo-éléments)

a. Systèmes antioxydants enzymatiques

Les enzymes antioxydants représentent un système très important pour la défense contre l'attaque radicalaire. Ce système enzymatique endogène détoxifiant est composé du :

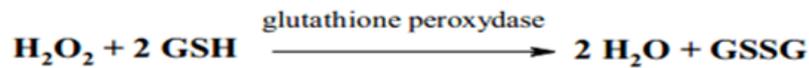
- **Superoxyde dismutase (SOD)**

Est une métalloprotéine qui catalyse la dismutation du superoxyde en oxygène et peroxyde d'hydrogène ; il présente une partie important du système de défense contre les radicaux libres (belkeiri, 2010), il catalyse la dismutation de deux molécules superoxyde ($O_2^{\bullet-}$) en peroxyde d'hydrogène (H_2O_2) et en oxygène moléculaire (O_2) (Ighodara *et al.*, 2018)



- **Glutathion peroxydase (GPX)**

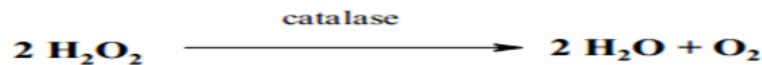
Est un enzyme intracellulaire qui décompose les peroxydes d'hydrogène en eau, et protège les cellules contre du stress oxydatif (**Ighodaraet al., 2018**)



- **Catalase**

Est l'un des principales enzymes antioxydants, qui jouent un rôle important dans la clairance des espèces réactives de l'oxygène, il catalyse la décomposition du peroxyde d'hydrogène en oxygène et eau ; c'est donc une enzyme antioxydant cytoplasmique majeure.

(**Saify et al., 2016**)



b. Systèmes antioxydants non enzymatiques

De nombreuses molécules issues de notre alimentation : vitamines, nutriments, composés naturels,..., sont considérés comme des antioxydants comme la vitamine C, A, E, les oligoéléments et les polyphénols.

- **Vitamine C**

La vitamine C aide à protéger les cellules du stress oxydatif en fournissant continuellement des électrons, qui se lient chimiquement aux cellules et neutralisent les radicaux libres. (**Talang, 2012**).

- **Vitamine E**

La vitamine E est le principal antioxydant de rupture de chaîne situé dans les membranes biologiques et les gouttelettes lipidiques ; la forme alpha-tocophérol possède l'activité biologique la plus élevée (**Surai, 2016**).

- **Vitamine A**

A également été postulé comme étant un composant antioxydant majeur de l'alimentation, il module la production d'espèces réactives et le stress oxydatif dans les systèmes biologiques. (Salhi *et al.*, 2018).

- **Les polyphénols**

Sont des métabolites secondaires et sont synthétisés par des plantes au cours de leur développement normal (Pereira Nunes *et al.*, 2012) ; ils possédant une activité antioxydante appartiennent à deux classes qui sont : les acides phénoliques et les flavonoïdes (Wojdylo *et al.*, 2007).

- **Les oligoéléments**

Le terme oligoélément vient du grec « oligos » signifiant petit ou peu abondant. Effectivement, les oligoéléments sont des éléments chimiques présents dans le corps humain en concentration inférieure à 0.01%. Ce sont des éléments qui doivent être apportés par l'alimentation. Les oligoéléments antioxydants sont des micronutriments qui sont fortement impliqués dans l'homéostasie énergétique. Ce sont des cofacteurs indispensables pour des réactions métaboliques d'enzymes antioxydantes comme le superoxyde dismutase, la glutathion peroxydase et la catalase. Il s'agit principalement du cuivre, du manganèse, du sélénium et du zinc. (Dusek *et al.*, 2015).

II.3.1.5. Test antioxydant

a. Effet scavenger du radical DPPH[•]

L'activité anti-radicalaire de l'extrait méthanolique des graines de *Peganum harmala* a été évaluée par le test de DPPH[•] (Le 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyl) est un radical très utilisé dans les tests d'activité antioxydante, ceci est dû à sa stabilité comme radical et aussi comme molécule en acceptant un électron ou un radical hydrogène. Dans ce travail, l'effet antioxydant est traduit par la possibilité de donner un radical hydrogène (extrait méthanolique), et ceci est observé par le changement spectrophotométrique la cinétique de décoloration de radical DPPH[•] de couleur violette vers le jaune ; la capacité réductrice sur le DPPH[•] est lue à son absorbance maximale située à 517 nm (Boumerfeg *et al.*, 2012).

Les résultats obtenus (Tableau 5) indiquent que l'extrait méthanolique a montré une activité antioxydant importante, la valeur d'IC₅₀ enregistré été inférieure à celle de Rezzagi *et*

Chapitre II Etude phytochimique et activités biologiques de *P. harmala* L.

al. (2012) qui sont avérées posséder une faible capacité antioxydante avec une grande IC_{50} ($181 \pm 1.73 \mu\text{g/ml}$), mais une forte activité comparée aux résultats obtenus par **Gergour, (2018)** pour la fraction des alcaloïdes de *P. harmala* avec une faible IC_{50} de (35.83 ± 0.13), Cependant, la capacité antioxydante de cet extrait reste modérée par rapport aux antioxydants standard.

Cette différence d'activité est probablement due à la différence de quantités des composés phénoliques qui sont considérées comme des piègeurs des radicaux libres. La meilleure activité de l'extrait de **Gergour, (2018)** est probablement liée à la présence des alcaloïdes. Et peut être lié non seulement aux alcaloïdes mais à la complexité de cet extrait en substances actives qui sont les polyphénols comme les tanins, les coumarines, anthocyanes et la synergie entre eux. **Crespo et al. (2002)** ; **Moura et al. (2007)** montre que l'activité antioxydante des alcaloïdes β -carbolines est basée sur l'effet piègeur des radicaux libres par le noyau indolique en produisant un radical indolyle stable.

Tableau 5 : Activité antiradicalaire d'extraits des graines de *Peganum harmala* et les standards (**Baghiani et al., 2012**).

Extraits	IC_{50} ($\mu\text{g/ml}$)
Extrait méthanolique	100 ± 6.9
Quercétine	3.49 ± 0.012
BHT	32.55 ± 18.6

b. Test de blanchissement du β -carotène

Le mécanisme de blanchiment du β -carotène est un phénomène dont le médiateur est un radical libre. L'oxydation de l'acide linoléique génère des radicaux peroxydes. Ces radicaux libres oxydent le β -carotène, molécule hautement insaturée, ce qui entraîne la perte de ses doubles liaisons, et par conséquent la disparition de sa couleur rouge. Cette décoloration est suivie par spectromètre à 490 nm (**Reis et al., 2011**). Cependant, la présence d'un antioxydant pourrait neutraliser les radicaux libres dérivés de l'acide linoléique et donc prévenir l'oxydation et le blanchissement de β -carotène. Dans ce test, la capacité antioxydante est déterminée en mesurant l'inhibition de la dégradation oxydative du β -carotène (décoloration) par les produits d'oxydation de l'acide linoléique (**Naidu et al., 2011**).

Chapitre II Etude phytochimique et activités biologiques de *P. harmala* L.

D'après les résultats (Tableau 6), L'extraits méthanoliques des graines de *P. harmala* possède une activité antioxydante prometteuse, qui est effectivement inhibé la décoloration de β -carotène contre l'oxydation médiée par l'hydro peroxyde résultant de l'auto-xydation de l'acide linoléique ou bien par l'inhibition de la peroxydation de l'acide linoléique elle-même les résultats obtenus sont comparables aux résultats enregistrées dans l'étude de **Trabsa et al. (2011)**(94.21 %) et supérieur a celle de **Rezzagui et al. (2012)**(74.97%).

Plusieurs études ont montré que l'effet antioxydant des sources naturels est dû à leurs Composés phénoliques, **Abdille et ses collaborateurs (2005)** ont montré que l'extrait méthanolique est le plus puissant malgré leur faible teneur en flavonoïdes, ce qui suggère l'existence d'autres composants possède une activité anti peroxydation lipides.

Tableau 6 : Activité antioxydante de l'extrait méthanolique des graines de *Peganum harmala* (**Baghiani et al., 2012**).

Auteurs/Extraits	AA (%)
Extrait méthanolique	86.24 %
BHT	100%

c. Chélation du fer ferreux

Le pouvoir chélateur du fer est une méthode utilisée pour évaluer le pouvoir chélateur d'un extrait donné. En effet, la ferrozine forme avec le fer libre présent dans un milieu réactionnel un complexe ferrozine- Fe^{2+} de couleur violette intense. La quantification de ce complexe par spectrophotométrie à 562 nm dans un milieu de concentration connue en fer, renseigne sur la quantité de fer non chélaté et donc sur la capacité des extraits à chélater cet élément. Plus la coloration de la solution contenant l'extrait testé est claire, plus le pouvoir chélateur est important. (**Zhao et al., 2010**). Cette méthode donc est basée sur l'inhibition de la formation du complexe ferrozine- Fe^{2+} .

Les résultats (Tableau 7) (**Trabsa et al ., 2011**) obtenus montre que l'extrait méthanolique possède une activité chélatrice importante avec valeur d' IC_{50} $88 \pm 0,8 \mu\text{g/ml}$), mais reste inférieure à celle d'EDTA qui a présenté une IC_{50} de $58 \pm 0,08 \mu\text{g/ml}$.

L'activité de chélation peut être attribuer à la présence des composés phénoliques, ou autres composés puisque l'extrait brut est un mélange de divers composés contribuant

Chapitre II Etude phytochimique et activités biologiques de *P. harmala* L.

également à la séquestration des métaux de transition ; Les composés contenant le nitrogène sont généralement des chélateurs plus puissants que les composés phénoliques, dans ce cas se sont probablement les alcaloïdes de types *Bcarboline*.

Tableau 7: Activité chélatrice des ions ferreux par l'extrait méthanolique des graines de *Peganum harmala* (Trabsa *et al.*., 2011)

Extraits	IC50 (µg/ml)
Extrait méthanolique	88 ± 0,8
EDTA	58 ± 0,08

II.3.2. Activité anti-inflammatoire

II.3.2.1. Définition de l'inflammation

L'inflammation est une réponse immunitaire naturelle qui se développe suite à une lésion tissulaire provoquée par des facteurs physicochimiques (irradiations, brûlure, traumatismes mécaniques...etc.) ou des infections microbiennes, bactériennes, virales ou parasitaire (Medzhitov, 2008). L'inflammation est un processus habituellement bénéfique, son but est de mobiliser le système immunitaire afin d'éliminer l'agent pathogène et de réparer les lésions tissulaires.

Parfois l'inflammation peut être néfaste du fait de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance, du siège de l'inflammation, ou encore de régulations anormales du processus inflammatoire. Elle se traduit ordinairement par quatre symptômes cardinaux : Rougeur, chaleur, douleur, et lésion fonctionnelle (Das, 2011).

II.3.2.2. Types de l'inflammation

L'inflammation est classée en deux catégories aiguës et chroniques selon la durée et la cinétique du processus inflammatoires (Mansour, 2015).

a. Inflammation aiguë

L'inflammation aiguë est la réponse immédiate de l'organisme à un agent agresseur (Serhan *et al.*, 2007), de courte durée (quelques jours ou quelques semaines), d'installation souvent brutale et caractérisée par des phénomènes vasculo-exsudatifs intenses (Roussel *et al.*, 2005).

b. Inflammation chronique

La persistance de la réaction inflammatoire et la perturbation de son contrôle physiologique conduisent à la chronicité de l'inflammation (**Serhan *et al.*, 2010**). En effet, une infiltration excessive des leucocytes au niveau du site inflammatoire et une mauvaise élimination de l'agent causal de l'inflammation sont à l'origine du développement de l'inflammation chronique (**Dorward *et al.*, 2012**). L'inflammation chronique est également provoquée dans le cas de certaines maladies auto-immunes, et ainsi caractérisée par une longue durée (**Anzai *et al.*, 2004**).

II.3.2.3. Les anti-inflammatoires

Les anti-inflammatoires sont des médicaments utilisés pour lutter contre les mécanismes de l'inflammation, qu'elle soit locale ou généralisée et quelle qu'en soit la cause (**perlemuter *et al.*, 2020**), largement utilisés mais dont les effets secondaires sont parfois graves, en particulier la toxicité sur le système rénal et digestif (**Das, 2011**) ; La réponse inflammatoire provoque la libération de divers médiateurs et cellules inflammatoires.

a. Les anti-inflammatoires non stéroïdiens

Sont des médicaments à la propriété antalgique, antipyrétique et anti-inflammatoire. Plusieurs classifications sont proposées, fondées soit sur la structure des AINS, la puissance, les modalités d'action et/ou la sélectivité anti cyclo-oxygénase (**Cuvillon *et al.*, 2002**). Les AINS agissent tous en inhibant les deux isoformes de la cyclo-oxygénase (COX-1 et COX-2), diminuant ainsi la synthèse des prostaglandines E2 et du thromboxane A2. (**Risser *et al.*, 2009**).

Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens, en inhibant la synthèse de prostaglandines qui ont un rôle dans l'agrégation plaquettaire et la protection de l'estomac, sont responsables des événements défavorables, en gênant ainsi l'agrégation plaquettaire et donc la coagulation du sang, ce qui peut prévenir la formation des caillots (thrombose), mais aggrave les hémorragies ; en provoquant aussi des problèmes gastro-intestinaux, rénaux et d'hypersensibilité (**Jick, 1994 ; Risser *et al.*, 2009**).

b. Les anti- inflammatoires stéroïdiens

Sont des dérivés du cortisol. Ils représentent le traitement le plus efficace utilisé pour les maladies inflammatoires chroniques (**Kessel *et al.*, 2014**).

L'usage des glucocorticoïdes est associé à de nombreux effets indésirables, le risque d'apparition de ces effets s'accroît avec le prolongement de la durée du traitement. Conduisant à des troubles aigus tels que l'hypertension artérielle et l'ulcères gastroduodénaux (**Henzen, 2003**).

c. Les anti-inflammatoires d'origine végétal

Le nombre des composés photochimiques trouvé dans le règne végétal est très vaste, et leur spectre d'activité est tout aussi grand, certains de ces composés phytochimiques ont des propriétés anti-inflammatoire. Beaucoup sont présumés agir en bloquant les voies de la cyclooxygénase et la lipooxygénase ainsi que par d'autre mécanisme (**ferradji, 2011**)

II.3.2.4. Test anti-inflammatoire

Une recherche menée par **Ramadhan et al.(2013)** afin de déterminer l'activité anti-inflammatoire de l'extraits alcaloïdiques et aqueux de *Peganum harmala* par la méthode d'œdème de la patte induit par la carraghénine. L'extrait étudié a été administrés par voie orale, les déférentes doses d'extrait ont été administrées 1 heure avant l'injection de carraghénane (20 µl).

La circonférence de la patte a été mesurée en micromètre numérique, appareil à intervalle horaire pendant 3 heures. L'activité anti-inflammatoire a été mesurée comme pourcentage de réduction du niveau d'œdème lorsque le médicament était présent, par rapport au témoin (tableau8). L'augmentation du volume de l'œdème de la patte était considérée comme la différence entre 1 et 3 heures. Pourcentage d'inhibition du volume de l'œdème entre Les groupes traités et témoins ont été calculés comme suit :

$$\% \text{ D'inhibition} = (1 - V_t / V_c) \times 100$$

Où V_t et V_c sont les changements relatifs dans l'œdème du test et du contrôle respectivement.

Tableau 8: Doses administrées par voie orale.

Groupes	Les doses administrées par voie orale
Groupe I	témoins négatifs, 1 ml/kg solution saline normale
Groupe II	50 mg/kg l'extrait aqueux
Groupe III	50 mg/kg extrait d'alcaloïdes (1) (ont été extraits par l'éthanol).
Groupe IV	50 mg/kg extrait d'alcaloïdes (2) (ont été extraits par l'acidification de l'eau avec de l'acide acétique.)
Groupe V	administré le médicament standard, le diclofénac sodique 50 mg/kg.

Les résultats montrent que l'extrait aqueux et d'alcaloïde (1) n'ont pas d'activité significative sur l'inhibition de l'inflammation, alors que l'extrait d'alcaloïdes (2) montre une activité significative à 2 et 3 heures (Tableau 9).

Les pourcentages d'inhibition ont été approchés de ceux estimés à 2 et 3 heures pour le médicament diclofénac sodique 96% et 112%, l'extrait d'alcaloïdes (2) 100% et 115% à valeur significative.

Tableau 9: Résultats du test d'activité antiinflammatoire de différents extraits.

Groupe	Traitement	Taille de patte en mm			
		Zero	1h	2h	3h
I	Contrôle	0 ± 0.10	0.981 ± 0.12	0.664 ± 0.11	0.643 ± 0.11
II	Extrait aqueuse	0 ± 0.08	0.817 ± 0.11	0.612 ± 0.10	0.595 ± 0.07
III	Extrait d'ALK(1)	0 ± 0.11	0.763 ± 0.10	0.560 ± 0.17	0.580 ± 0.09
IV	Extrait d'ALK(2)	0 ± 0.10	0.490 ± 0.11	0.330 ± 0.10*	0.258 ± 0.06*
V	Diclofinac sodique	0 ± 0.15	0.403 ± 0.15	0.362 ± 0.10*	0.276 ± 0.09*

Chapitre II Etude phytochimique et activités biologiques de *P. harmala* L.

Les extraits d'alcaloïdes obtenus par les deux méthodes d'extraction montrent une activité anti-inflammatoire. Cependant l'extrait aqueux pauvre en alcaloïdes ne montre aucune activité anti-inflammatoire. L'extrait d'alcaloïdes obtenu par la deuxième méthode (sous forme de sels comme le diclofénac sodique) est plus absorbant et transporté dans le corps, par rapport à l'extrait obtenu par la première méthode (sous forme de base).

Les alcaloïdes de *P. harmala* qui ont été extraits par l'acidification de l'eau avec de l'acide acétique, peuvent être utilisés comme agents anti-inflammatoires. Leur concentration en alcaloïdes peut être supérieure à celle des alcaloïdes de l'extrait d'éthanol

Par contre, une autre étude menée par **Khadhr et al. (2016)** afin d'évaluer l'activité anti-inflammatoire de la crème topique de l'huile de graines de *P. harmala* réalisée, en comparant son activité avec celle du diclofénac (gel), Les résultats montrent que la crème a exercé un fort effet inhibiteur (60,4 %) par rapport au diclofénac (45,65 %).

Ainsi, les chercheurs concluent que la plante a une activité anti inflammatoire remarquable et importante quel que soit la voie d'administration et les extraits de *Peganum harmala* peut être agit en inhibant la synthèse des prostaglandines et en particulier COX-2.

Chapitre III
Toxicité de
Peganum harmala L.

III.1. Toxicité et Cheminement d'un xénobiotique dans l'organisme

III.1.1. Définition de la toxicité

La toxicité d'une substance peut être définie comme sa capacité de produire des effets nocifs à un organisme vivant (**Bensakhria, 2018**). Dans l'organisme vivant elle dépend de sa nature, sa dose et de la durée d'exposition. Les différents facteurs liés à l'individu (sexe, âge, état nutritionnel et hormonal), des facteurs environnementaux et de l'exposition simultanée ou antérieure à d'autres produits chimiques participent également au degré de toxicité. Les facteurs propres à chaque individu peuvent modifier l'absorption, la distribution, l'excrétion, les transformations métaboliques et la sensibilité du récepteur dans l'organe cible (**Singh et al., 2011**).

III.1.2. Cheminement d'un xénobiotique dans l'organisme

Le cheminement d'un xénobiotique dans l'organisme se réalise en 4 phases : l'absorption, la distribution, le métabolisme (ou biotransformation) et l'excrétion. C'est ce qu'on appelle les paramètres ADME.

III.1.2.1. L'absorption

L'absorption est le processus par lequel les xénobiotiques atteignent la circulation sanguine après avoir traversé des membranes ou barrières biologiques. Les xénobiotiques absorbés par les principales voies d'accès : poumons, peau, tractus gastro-intestinal, sont ensuite transférés par les milieux sanguins et lymphocytaires vers d'autres organes (reins, foie et d'autres) (**De sousa et al., 2002**).

III.1.2.2. La distribution

Une fois les xénobiotiques présents dans la circulation sanguine, ceux-ci sont distribués dans les divers tissus et organes, où ils vont exercer un effet (bénéfique ou délétère), être stockés ou être éliminés. Trois facteurs ont un impact important sur la distribution des xénobiotiques dans l'organisme : le débit sanguin de l'organe ou du tissu concerné, la capacité du xénobiotique à diffuser hors du sang vers les cellules de l'organe concerné et l'affinité des xénobiotiques pour les tissus ou organes (**Shitara et al., 2006**).

III.1.2.3. Le métabolisme/biotransformation

Le métabolisme correspond à la transformation du xénobiotique par le système enzymatique de l'organisme. Cette modification est réalisée dans le but de le rendre plus hydrosoluble et donc plus facilement éliminable. De nombreux organes peuvent réaliser ces transformations (poumons, reins, intestins, etc.) mais c'est le foie qui métabolise majoritairement les xénobiotiques (Loichot *et al.*, 2004 ; Allouni, 2018).

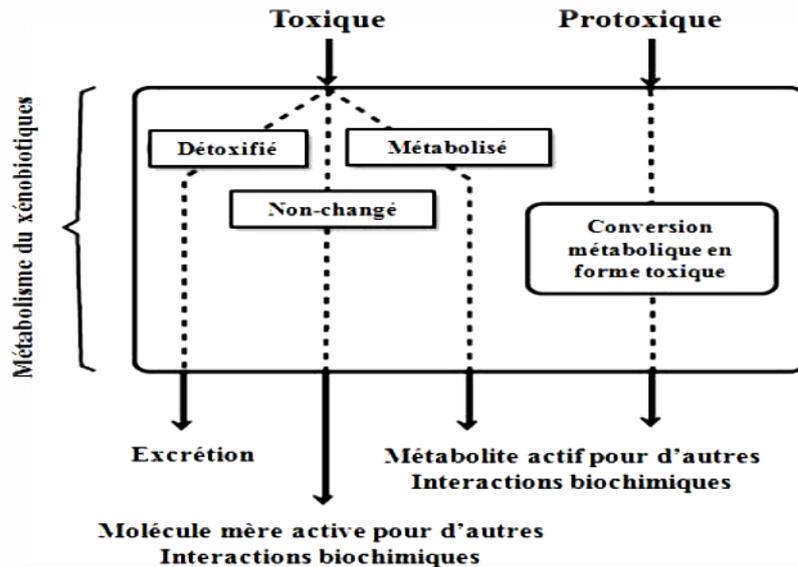


Figure 5 : Interactions biochimiques des xénobiotiques (Manahan, 2003).

III.1.2.4. Elimination et excrétion

L'élimination est l'étape finale d'un toxique dans l'organisme. Elle concerne l'ensemble des xénobiotiques qu'ils soient présents sous forme inchangée (molécule hydrosoluble), sous forme de métabolites toxiques, actifs ou inactifs, ou sous forme conjuguées ou non.

Les molécules et leurs métabolites sont principalement éliminés par le rein (urine), mais l'élimination peut aussi se faire par la bile (fèces) (Benouadah, 2018), par les poumons dans l'air exhalé, par le lait (allaitement), la salive et parfois même par les cheveux ou les ongles (Zamek-Gliszczynski *et al.*, 2006).

III.2. Organes cibles de la toxicité

Les toxiques ne produisent pas des effets avec la même intensité sur tous les organes. Celui-ci dépend de nombreux facteurs, y compris l'importance de l'organe et la quantité des

Substances toxiques et/ou des métabolites réactifs qu'il contient (**Timbrell, 2000 ; La pointe, 2004**).

Le rein et le foie sont les principales organes cibles des toxiques, parce qu'ils sont bien approvisionnés avec le sang et sont métaboliquement actifs, ils ont un rôle important dans la biotransformation et l'excrétion des toxiques, ils sont plus vulnérables et plus exposés aux toxiques que les organes ou les tissus mal irrigués ou métaboliquement moins actifs tels que la peau et l'os (**Timbrell, 2000 ; Lapointe, 2004**).

III.2.1. Les reins (Néphrotoxicité)

Le rein est l'un des principaux organes cibles de la toxicité induite par les xénobiotiques du fait de ses fonctions de filtration, transport, réabsorption et métabolisme de substances chimiques (**Gueguen et al., 2012**). Particulièrement, il est vulnérable à plusieurs substances toxiques notamment d'origine végétale qui sont susceptibles de causer des dommages à différents sites et de perturber certaines de ses fonctions (**Pranav et al., 2013**).

Les reins constituent les organes sécréteurs de l'urine. Ils prennent une forme caractéristique en haricot. L'unité fonctionnelle du rein est le néphron; chaque rein comporte environ 1300 000 néphrons (**Ekor, 2014 ; Feher, 2017**).

Le néphron se compose d'un glomérule, un tubule proximal, une boucle de Henlé, un tubule distal, un tubule collecteur (Figure 6) (**Volker, 2003**).

Les néphrons permettent de réabsorber les substances nécessaires à l'organisme dans les bonnes proportions tout en excréant les déchets métaboliques et les ions en excès. Ceci produit l'urine, un liquide hautement concentré et spécialisé, dont la formation est obtenue suite à l'entrée en jeu de trois mécanismes : la filtration glomérulaire, la réabsorption tubulaire et la sécrétion tubulaire.

- La filtration, qui a lieu au corpuscule rénal, est le processus par lequel les cellules et les protéines de grande taille sont filtrées à partir du sang pour faire un ultra filtrat qui deviendra éventuellement l'urine.
- La réabsorption est le transport de molécules à partir de cet ultra filtrat dans le sang.
- La sécrétion est le processus inverse, dans lequel les molécules sont transportées dans le sens opposé, à partir du sang dans l'urine (**Ekor, 2014 ; Feher, 2017**).

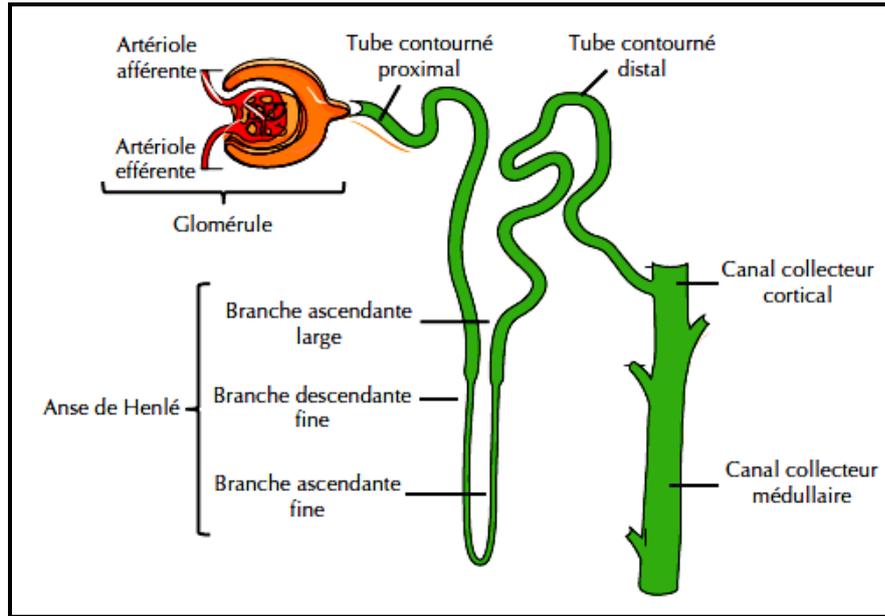


Figure 6: Structure de néphron (Gueutin *et al.*, 2012).

Les toxiques peuvent affecter toutes les parties du néphron notamment le système tubulaire où se concentre la plus grande partie des toxiques portée par la circulation sanguine. Il en résulte de nombreux troubles connus sous le nom de néphrotoxicités (Lacarelle *et al.*, 2005). Ces atteintes néphrotoxiques commencent des changements biochimiques simples au niveau des glomérules ou des tubules (dysfonctionnement rénal minimal) jusqu'à la mort cellulaires (insuffisance rénale) (Bhadoria *et al.*, 2012).

Les principales lésions rénales rencontrées sont des nécroscubulaires aiguës, vasodilatation ou vasoconstriction de l'artériole afférente, néphrite interstitielle immuno-allergique, lésions de néphroses osmotiques et vacuolisation où les cellules épithéliales tubulaires sont gonflées, comblant plus ou moins la lumière du tube, le cytoplasme clarifié et contient de nombreuses petites vacuoles (Schortgen, 2005).

III.2.1.1. Marqueurs biochimiques de la fonction rénale

La mesure de la fonction rénale est importante car elle a des implications diagnostiques, pronostiques et thérapeutiques. La fonction rénale correspond au débit de filtration glomérulaire (DFG) qui s'exprime en millilitre par minute. Il existe de nombreux moyens pour évaluer la fonction rénale.

III.2.1.2. Les dosages sanguins

Urémie, créatininémie, uricémie, ionogramme sont effectués par prélèvement d'un échantillon sanguin.

a. Créatinine

La créatinine sérique a été longtemps la référence pour évaluer la fonction rénale. Il s'agit d'une petite molécule issue du catabolisme musculaire qui circule librement dans le sérum et qui est librement filtrée par le glomérule (**Dussol, 2011**). La créatinine peut être dosée dans le plasma (créatininémie) ou dans les urines prélevées sur 24 heures (créatininurie).

Les méthodes de dosage au laboratoire peuvent être colorimétriques (méthode de Jaffé) mais sont de plus en plus enzymatiques (**Leriverend et al., 2016**)

La créatininémie ne dépend pas de l'alimentation, ni de l'hydratation. Elle est le reflet de la masse musculaire maigre, et est donc plus faible chez l'enfant et la femme. Son dosage est Très utilisé dans le suivi des insuffisances rénales et dans la recherche de toxicités rénales médicamenteuses (**Leriverend et al., 2016**).

b. L'ionogramme sanguin

Permet d'évaluer les fonctions du tubule rénal. Il mesure le taux dans le sang de certains ions : natrémie (Na^+), kaliémie (K^+), chlorémie (Cl^-), bicarbonatémie (HCO_3^-).

En cas d'insuffisance rénale (IR), la kaliémie est augmentée. Les bicarbonates sont diminués dans les insuffisances rénales chroniques.

c. L'urée

L'urée est la principale forme d'élimination des déchets azotés à partir des protéines et des acides aminés. Elle est synthétisée dans le foie lors de la dégradation d'acides aminés. Elle est ensuite secrétée dans le sang pour être excrétée par les reins dans l'urine. La concentration d'urée urinaire est le témoin des apports protidiques et le reflet de la fonction rénale lorsqu'elle est couplée au taux d'urée sanguine. Toutefois, l'urémie peut être influencée par l'apport alimentaire en protéines (elle augmente avec une situation de catabolisme ou un apport protéique important et baisse par conséquent sous régime pauvre en protéines) (**Caquet, 2008**).

d. Acide urique

L'acide urique est le produit de dégradation et d'excrétion des purines, il est présent en faible quantité dans le sang (uricémie) des mammifères. Sa cristallisation est à l'origine des crises de goutte. Une augmentation de sa concentration, appelée hyper uricémie, entraîne la goutte, responsable d'arthropathies (arthrite goutteuse) et de lithiase rénale caractérisée par la formation de cristaux dans les reins, appelés calculs rénaux (**Caquet, 2008**).

III.2.1.3. Les dosages urinaires

Sont pratiqués sur un échantillon d'urines des 24 heures, notamment pour la recherche de la protéinurie.

a. La protéinurie

Permet d'évaluer l'intégrité du glomérule rénal. Les protéines sont normalement non détectables dans les urines, mais leur recherche peut être effectuée et prescrite par le médecin (**Berthélémy, 2015**).

III.2.2. Le foie (Hépatotoxicité)

Le Foie est l'organe le plus volumineux de l'organisme humain. Il est situé dans la partie supérieure droite de l'abdomen, cet organe est partiellement protégé par les côtes. (**Abdel-misih et al., 2010**), il assure plus de 500 fonctions métaboliques vitales qui interviennent dans les métabolismes :

- ✓ Glucidique (néoglucogénèse, synthèse et catabolisme du glucose),
- ✓ Lipidique (synthèse des acides gras, des lipoprotéines et des acides biliaires, synthèse et excrétion du cholestérol, hydroxylation de la vitamine D),
- ✓ Protidique (catabolisme des protéines plasmatiques telles que l'albumine et les facteurs de coagulation),
- ✓ De stockage du glycogène, vitamines A, B12 et du Fer.) (**Tissandie, 2012**)

Le foie est la cible la plus habituelle des atteintes toxiques. La toxicité est le plus souvent due à la transformation des médicaments en des métabolites réactifs toxiques (principalement par les cytochromes P450 hépatiques ou CYP).

Chapitre III Toxicité de *Peganum harmala* L.

Ces métabolites réactifs sont détoxifiés par différents systèmes de protection, comme la conjugaison au glutathion et les Époxydes hydrolases. Lorsque ces mécanismes sont insuffisants, les métabolites réactifs peuvent se lier de façon covalente sur des constituants des hépatocytes et entraîner la mort cellulaire en interférant avec l'homéostasie cellulaire ou en déclenchant des réactions immunologiques (Larrey, 2009 ; Van Swelm, 2013).

L'Hépatotoxicité est donc définie comme le pouvoir qu'a une substance (comme les médicaments ou des composés d'une plante) et quelque soient les mécanismes mis en jeu, provoquer des atteints au niveau du foie (Berthélémy, 2015).

Ces atteints dépend fréquemment de la nature du toxique, la sévérité de l'intoxication, et ainsi du type d'exposition (aiguë ou chronique) (Wallace *et al.*, 2010).

Les principales atteintes hépatiques d'origine toxique peuvent être soit des atteintes aiguës ; cas de la stéatose (surcharge graisseuse), cholestase (arrêt de l'écoulement biliaire) et nécrose hépatique (cytolysse hépatique ou hépatite), soit des atteintes chroniques ; cas de l'hépatite chronique qui peut être à l'origine d'une insuffisance hépatique telle que la fibrose, tumeurs, cirrhose et cirrhose lobulaires (Singh *et al.*, 2011).

III.2.2.1. Marqueurs biochimiques de la fonction hépatique

Un bilan hépatique consiste à doser certaines enzymes ou certaines substances transformées ou fabriquées par le foie afin d'apprécier le bon fonctionnement et le métabolisme de l'organe. Les principaux tests biologiques hépatiques réalisés couramment sont les dosages des transaminases, des gamma-glutamyl transpeptidases (γ GT), des phosphatases alcalines et de la bilirubine. (Berthélémy, 2015).

a. Les transaminases (ou aminotransférases) :

Alanine aminotransférase (ALAT ou TGP) et l'Aspartate aminotransférase (ASAT ou TGO), sont des enzymes libérées dans la circulation en cas de lésions cellulaires, donnant une bonne indication du fonctionnement du foie. Sont présentes dans plusieurs tissus (foie, coeur, reins, muscles etc.).

➤ Alanine aminotransférase (ALAT)

Se trouve majoritairement dans le foie. Une augmentation de sa concentration sérique signe une atteinte hépatocellulaire. Ce test est donc beaucoup plus spécifique d'une lésion hépatique que l'ASAT (**Berthélémy, 2015**).

➤ Aspartate aminotransférase (ASAT)

Est moins sensible et moins spécifique que l'ALAT pour le foie (**Dufour et al., 2000**). Se trouve non seulement dans le foie mais également dans le muscle cardiaque, les muscles squelettiques, les reins, le cerveau, le pancréas, les poumons, les leucocytes et les érythrocytes. (**Berthélémy, 2015**).

b. Phosphatase alcaline

Les phosphatases alcalines (PAL) sont des monoestérases à large spécificité qui hydrolysent l'acide phosphorique. Elles sont produites dans les voies biliaires et les os et se retrouvent également dans le foie. La mesure de leur activité dans le sérum est faible en particulier pour le diagnostic et la surveillance des maladies hépatobiliaire (cirrhose, hépatite ou cancer) et maladies osseuses. Elle est élevée en cas d'une atteinte hépatique choléstatique, des maladies osseuses, intestinales et inflammatoires (**Desjardins et al., 2006**).

c. Les gamma-glutamyl transpeptidases (γ GT)

Sont produites par les hépatocytes et les cellules épithéliales biliaires. Ce sont des marqueurs de la cholestase hépatique mais elles sont peu spécifiques et peuvent être augmentées, non seulement en cas de diabète, de consommation d'alcool et de cholestase, mais aussi lors d'une maladie pancréatique, d'un infarctus, d'une insuffisance rénale, d'une broncho-pneumopathie chronique obstructive (BPCO) et de la prise de certains médicaments (**Beaudeau et al., 2011**).

d. Bilirubine totale

La bilirubine est un pigment jaune provenant de la dégradation de l'hémoglobine, et dont l'accumulation anormale dans le sang et les tissus détermine un ictère. Le taux de bilirubine totale est la somme des taux de bilirubine non conjuguée et conjuguée. Les causes d'élévation du taux de bilirubine sont variées :

Un rétrécissement sur les voies biliaires (calcul, tumeur des voies biliaires ou des pancréas etc.), les maladies du foie (hépatite, cirrhose etc.) ainsi qu'une destruction anormalement importante des globules rouges (**Caquet, 2008**).

e. Albumine

L'albumine est une protéine synthétisée essentiellement par le foie, c'est le constituant majeur des protéines plasmatiques. L'albumine peut être diminuée dans les maladies chroniques du foie, mais peut également diminuer pour d'autres raisons comme la déficience en protéines (**Caquet, 2008**).

f. Temps de coagulation

Le foie est responsable de la synthèse de facteurs de coagulation. Le ratio INR (International Normalized Ratio) mesure la vitesse de coagulation comparée à la normale. Si le ratio INR est élevé, il signifie que la coagulation est ralentie. L'INR pourrait être élevée si le foie est endommagé de telle sorte que la synthèse de la vitamine K est diminuée (**Caquet, 2008**).

III.2.2.2. Rôle du foie dans le métabolisme des toxiques

Le foie a un rôle majeur dans la biotransformation de toutes les substances circulant dans le sang, y compris les toxiques. A ce niveau, les toxiques peuvent être neutralisés ou activés en subissant deux types de réactions : les réactions de la phase I et les réactions de la phase II (**Rezzagui, 2012**).

➤ Réactions de la phase I (Fonctionnalisation)

Dans cette phase, des groupements fonctionnels (OH, NH, COOH) sont ajoutés à la molécule de toxique, la rendre un substrat approprié pour les enzymes de la phase II. Les principales enzymes de cette phase sont les cytochromes P450, les oxydases, les peroxydases, les glucosides etc. (**Rezzagui, 2012**).

➤ Réactions de la phase II (Conjugaison)

A ce niveau, les produits de la première phase subissent des réactions de conjugaison avec d'autres molécules endogènes (acides aminés, sucres, glutathion et sulfate). Les produits conjugués sont généralement, plus polaires, moins toxiques et plus aisément éliminables que les molécules mères ; c'est la détoxification. Dans quelques exceptions, les métabolites

deviennent plus toxiques et réactifs que les molécules mères ; on dit que les molécules mères sont activées. (Rezzagui, 2012).

III.3. Toxicité de *Peganum harmala*

III.3.1. Définition

Toute la plante est toxique, et les alcaloïdes de *Peganum harmala* ont de propriétés toxiques (Hammiche *et al.*, 2013), mais le taux d'alcaloïdes varie d'une partie à l'autre, est beaucoup plus élevé dans la graine (3 à 4 %) que dans les feuilles (0,52 %) ou que dans la tige (0,36 %), La teneur en alcaloïdes augmente, durant la phase de mûrissement du fruit (Habbachi *et al.*, 2013 ; Berrezouget *et al.*, 2014).

Les *B* carbolines contenues dans le *Peganum harmala* L sont l'harmane, l'harmine, l'harmalol et l'harmaline. Cette dernière est la plus toxique dans la mesure où elle atteint les 2/3 des alcaloïdes de la plante (Benzara *et al.*, 2011). L'harmine présente un caractère neurotoxique *in vivo*. En effet, il a été montré que son injection s'accompagne de tétanie, de mouvements de convulsion ou encore de tremblements, ces effets s'estompant plusieurs minutes après injection (Meinguet, 2015).

L'harmine et l'harmaline exercent une action anti-cholinergique centrale mais à forte dose peuvent provoquer des crises d'agitations et des manifestations digestives, alors que l'harmane exerce une action inhibitrice du système dopaminergique central, induisant à dose élevée une sédation et des perturbations du sommeil paradoxal (Aouadhi, 2010).

Les intoxications sont essentiellement dues au surdosage : l'absorption d'une quantité de graine supérieure à une cuillère à café (2,5 g et environ 800 graines) (Djafer *et al.*, 2017)

Il existe plusieurs cas d'intoxication humaine et animale a été signalées induite par cette plante :

Chez l'Homme, les doses toxiques agissent négativement sur le système nerveux central, avec un affaiblissement des fonctions motrices, des troubles respiratoires et une hypotension sanguine. Plusieurs études ont montré que l'harmine et l'harmaline provoquent des effets convulsifs, alors que l'harmalol entraîne une paralysie progressive sans stimulation primaire (Bouziane, 2012).

Chapitre III Toxicité de *Peganum harmala* L.

Tous les animaux domestiques sont susceptibles à l'empoisonnement du *Peganum harmala* L. Chez l'animal, l'intoxication est accompagnée par une hyper-salivation, des vomissements et des diarrhées. Habituellement, les syndromes nerveux sont prédominants :

Les premiers signes sont l'excitabilité suivie du tremblement, la rigidité musculaire et l'accélération de la respiration (**Mahmoudian et al., 2002**).

Selon **Abbassi et al. (2003)**, l'extrait des feuilles de *Peganum harmala* L. au stade végétatif est toxique, anti-appétant, réduit la fécondité et la fertilité de l'adulte femelle de l'insecte *Schistocerca gregaria*.

III.3.2. Les formes de la toxicité

III.3.2.1. Toxicité aigüe

Les essais de la toxicité aigüe sont généralement les premiers essais effectués. C'est un test dans lequel une dose élevée unique de la substance testée est utilisée sur l'animal (**Leblanc, 2010**) dans une très courte période de temps, généralement moins de 24 heures (**Aouachria, 2018**). Dont le but est de déterminer les comportements et DL50 (représente la dose estimée qui provoque la mort de 50% d'une population des espèces exposées).

L'effet toxique aigüe est généralement considéré comme un effet qui se produit immédiatement ou dans les premiers jours après l'exposition (**Leblanc, 2010**), les principaux effets recherchés dans ce genre d'étude sont les signes cliniques, les modifications pathologiques visibles à l'œil nu et la mortalité. (**Benkhalel, 2018**).

Les tests de toxicité sont basés sur la voie d'administration de la substance à l'animal : Orale, intrapéritonéale ou par inhalation. Cependant, deux voies de l'administration de la toxicité aigüe sont les plus couramment utilisées : injection intrapéritonéale ou voie orale. (**Aouachria, 2018**).

En général, les animaux soumis à une étude de toxicité aigüe sont observés quotidiennement pendant 14 jours au total. Les observations (quel que soit le mode d'administration du médicament) comprennent les modifications de la peau et de la fourrure, des yeux et des muqueuses, des systèmes respiratoire, circulatoire, nerveux autonome et central et de l'activité somatomotrice et du comportement. Une attention particulière doit être accordée aux tremblements, aux convulsions, à la salivation, à la diarrhée, à la léthargie, aux

Chapitre III Toxicité de *Peganum harmala* L.

torsions, à l'œdème, aux opisthotonos, à l'exophtalmie, à l'opacité cornéenne (acuité visuelle), au gonflement ou à la rougeur des yeux, au sommeil et au coma (Bafor *et al.*, 2009).

a. La dose létale (DL50)

La DL 50 ou la dose létale 50 est la dose de substance causant la mort de 50 % d'une population animale donnée (souvent des souris ou des rats) dans des conditions d'expérimentation précises. Elle s'exprime en milligrammes de matière active testée par kilo gramme d'animal (Rezzagui, 2012).

La DL50 est un indice de classement des substances toxiques et/ou végétales selon leurs degrés de gravité, plus qu'elle est faible, plus que la substance est toxiques, et l'inverse est juste (Oduola *et al.*, 2007). Le tableau 10 présente les degrés de gravité

Tableau 10 : Échelle de toxicité selon Hodge et Sterner (1949) pour les souris et les rats (Benkhaled, 2018).

Indice de toxicité	Classes de toxicité	DL50 par voie orale pour la souris ou le rat (dose unique)
1	Extrêmement toxique	< 1 mg/kg pc
2	Très toxique	1 à 50 mg/kg pc
3	Moyennement toxique	50 à 500 mg/g pc
4	Faiblement toxique	500 à 5000 mg/kg pc
5	Pratiquement non toxique	5000 à 15000 mg/kg pc
6	Relativement sans danger	> 15000 mg/kg pc

a. Test de toxicité aigüe

Des souris Suisses albinos mâles et femelles (3 mois, pondération $29,21 \pm 2,79$ g) ont été utilisées pour déterminer la DL₅₀ de *P. harmala* L'EB des graines a été administrée oralement en utilisant 6 groupes de 10 souris des deux sexes dans chaque groupe à des doses unique de 0,1, 0,5, 1, 3,6 ,12 mg/kg et un group témoins. Les animaux soumis à une étude de toxicité aigüe sont observés quotidiennement pendant 14 jours au total. (Rezzagui *et al.*, 2020).

Chapitre III Toxicité de *Peganum harmala* L.

L'observation des effets indésirables (Tableau 11) pendant les 14 jours après l'administration d'une dose unique de l'extrait méthanolique de *P. harmala* indiquent que les effets indésirables et la létalité augmentent progressivement avec l'augmentation des doses administrées à 0.1 à 12 g/kg.

Une hypoactivité, piloérection, tremblements, difficultés respiratoires, bradycardie, des tremblements diffus et des convulsions étaient plus prononcés à des doses plus élevées (3, 6 et 12 g/kg) et a persisté jusqu'à la mort. Les effets toxiques, la mortalité et la latence semblent dépendre du sexe, les mâles étant plus sensibles que les femelles. La valeur DL₅₀ de l'EB était calculée de 2,86 g/kg. Selon la classification de **Hodge et Sterner** l'EB pourrait être considérée comme un composé légèrement toxique (DL50 entre 500 et 5000 mg/kg)

Tableau 11 : Effets toxiques, mortalité et latence des souris traitées par l'EB des graines de *P. harmala* (**Rezzagui et al., 2020**).

Dose (g/kg)	Sexe	Décès (D/T)	Effets indésirables	Latence (h/mn)
0	M	0/5	Aucun	-
	F	0/5	Aucun	-
0,1	M	0/5	Aucun	-
	F	0/5	Aucun	-
0,5	M	0/5	Hypoactivité, piloérection, anorexie.	30 mn
	F	0/5	Hypoactivité.	
1	M	1/5	Hypoactivité, piloérection, anorexie, bradycardie, tremblements, difficultés respiratoire	47 h
	F	0/5		
3	M	3/5	Hypoactivité permanente, piloérection, anorexie, bradycardie, tremblements, difficultés respiratoires, dyspnée et convulsions	3h - 41h
	F	1/5		
6	M	4/5	Hypoactivité permanente, piloérection, anorexie, bradycardie, tremblements, difficultés respiratoires, dyspnée, convulsions, perte d'équilibre, spasmes musculaires, narcose avec des périodes occasionnelles d'excitation menant à la mort.	2h - 11h
	F	4/5		
12	M	5/5	Hypoactivité permanente, piloérection, anorexie, bradycardie, tremblements, difficultés respiratoires, dyspnée, convulsions, perte d'équilibre, spasmes musculaires, narcose avec des périodes occasionnelles d'excitation menant à la mort.	10mn - 27h
	F	5/5		

(F : femelle ; M : male ; T : total ; D : décès ; h : heure ; mn : minute)

III.3.2.2. Toxicité subaigüe

La toxicité subaigüe est due à l'exposition répétée à une dose du toxique, qui ne cause aucune toxicité aigüe évidente, pendant une période assez prolongée mais à condition de ne pas constituer une partie significative de la vie de l'espèce examinée. Dans les essais de la toxicité subaigüe, l'administration orale pendant 28 jours chez le rat (ou bien la souris) ou 90 chez le chien (**Hodgson *et al.*, 2010**).

Ces épreuves ont pour objet de mettre en évidence :

- ❖ Les altérations fonctionnelles et/ou pathologiques consécutives aux administrations répétées de la substance examinée et d'établir les conditions d'apparition de ces altérations en fonction de la posologie.
- ❖ L'appréciation des effets toxiques est faite sur la base de l'examen du comportement, de la croissance et des épreuves fonctionnelles particulièrement celles qui se rapportent aux organes extérieurs ainsi que la base des comptes rendus nécropsiques, accompagnés des examens histologiques (**Ifeoma *et al.*, 2013**).

b. Test de toxicité subaigüe

L'extrait méthanolique des graines de *P. harmala* a été choisis, des Souris femelles ont été divisées en deux groupes de 8 souris chacun ; groupe traité et groupe témoin. Le groupe traité a reçu l'EB (le même extrait utilisé dans la toxicité aigüe) par gavage à la dose de 285,8 mg/kg/jour pour 28 jours consécutifs. Alors que le groupe témoin n'a reçu que l'eau distillée pendant la période de traitement.

Les manifestations Toxique et la mortalité étaient surveillées quotidiennement, et les changements de poids corporel ont été enregistrés chaque jour. A la fin de la quatrième semaine, toutes les souris étaient euthanasiées et un prélèvement du sang et des organes a été effectué.

À la fin de la période de 28 jours, le sang a été prélevé par des ponctions dans deux tubes, L'un avec de l'éthylène diamine tétra acétate (EDTA) et l'autre avec de l'héparine. Le tube d'EDTA a été traitées immédiatement pour les paramètres hématologiques et le sang hépariné était centrifugé à 4000 rpm à 4 C° pendant 10 min pour obtenir du sérum (conservé à -20 °C jusqu'à l'analyse biochimique). Analyse des paramètres hématologiques, notamment : globule rouge (GR), globules blancs (GB), hémoglobine, hématocrite, concentration

Chapitre III Toxicité de *Peganum harmala* L.

corporelle moyenne d'hémoglobine (CCMH), volume globulaire moyenne (VGM), les plaquettes et volume plaquettaire moyen (VPM), a été effectuée en utilisant des analyseurs hématologiques. Pour l'analyse biochimique, le sérum est analysé pour le cholestérol (CHOL), glucose, créatinine, aspartate aminotransférase (ASAT), alanine aminotransférase (ALAT), triglycérides (TG), l'acide urique (AU), la phosphatase alcaline (PAL), la bilirubine et les protéines totales (PT). Les dosages ont été effectués à l'aide d'analyseur (**Beckman Coulter® AU680**).

Les tissus du foie et des reins de tous les animaux, fraîchement rincés, sont fixés dans une solution tamponnée de formaldéhyde (10 %), déshydraté par une solution d'éthanol en série (70-90 %), clarifiée dans du xylène et joint avec de la paraffine. Des sections de cinq micromètres, coupées par un microtome, ont été colorés avec l'hématoxyline-éosine et examinés sous une lumière microscope ; les photomicrographies des échantillons ont été enregistrés (**Rezzagui et al., 2020**).

a. Effet sur le poids

L'Observation clinique du poids corporel après l'administration orale quotidienne de l'EB pendant 28 jours consécutifs ne présente aucun symptôme évident de toxicité ou de mortalité (Tableau 12). Par rapport au témoin, aucun changement n'a pas observé de poids corporel entre les animaux traités et les animaux non traités, à l'exception des animaux de contrôle, d'une légère prise de poids au cours de la quatrième semaine.

Tableau 12 : Effet d'une dose répétée de l'EB sur le poids corporel des souris traitées et de témoins (**Rezzagui et al., 2020**).

Semaines	Contrôle		Traité	
	Poids corporel (g)	Prise de poids (%)	Poids corporel (g)	Prise de poids (%)
1	33.58 ± 1.36	0.83 ± 0.2	32.12 ± 2.47 ns	0.63 ± 1.11 ns
2	35.32 ± 1.15	1.73 ± 0.87	32.67 ± 2.95 ns	0.55 ± 1.79 ns
3	34.53 ± 0.84	0.95 ± 0.79	32.26 ± 3.14 ns	0.14 ± 1.83 ns
4	36.31 ± 1.46	2.73 ± 0.83	33.14 ± 3.41 ns	1.01 ± 0.75 *

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± SD (n = 8/groupe). 1-4 : Semaines de l'étude. ns p > 0,05 ; * p < 0,05 par rapport au groupe de contrôle (test de student).

Chapitre III Toxicité de *Peganum harmala* L.

b. Effet de l'EB sur le poids relatif de l'organe

Le poids absolu et relatif des organes de contrôle et des souris traités par l'EB (Tableau 13). Absence de modification du poids des organes, à l'exception d'une légère modification significative du poids relatif des reins des animaux traités par rapport à ceux du groupe témoin.

Tableau13 : Effet d'une dose répétée de l'EB sur le poids relatif des organes souris traité et de témoin (Rezzagui *et al.* , 2020)

Organe	Contrôle		Traité	
	Poids des organes	Poids relatif des organes	Poids des organes	Poids relatif des organes
Foie	1.66 ± 0.17	5.33 ± 0.64	1.48 ± 0.22	5.13 ± 0.49 ns
Reins	0.38 ± 0.03	1.21 ± 0.14	0.40 ± 0.06	1.39 ± 0.11*
Cœur	0.15 ± 0.00	0.5 ± 0.04	0.15 ± 0.02	0.53 ± 0.06 ns
Estomac	0.35 ± 0.07	1.14 ± 0.28	0.31 ± 0.05	1.09 ± 0.15 ns
Rate	0.19 ± 0.02	0.62 ± 0.07	0.17 ± 0.05	0.59 ± 0.12 ns
Poumons	0.24 ± 0.03	0.78 ± 0.08	0.24 ± 0.02	0.82 ± 0.08 ns
Cerveau	0.46 ± 0.04	1.48 ± 0.15	0.44 ± 0.07	1.52 ± 0.23 ns

c. Effet sur les paramètres l'hématologiques et biochimiques

Les valeurs des paramètres hématologiques et biochimiques s animaux traités et des animaux témoins se présentent dans les Tableaux 14 et 15, respectivement. L'Administration orale de l'EB pour 28 jours consécutifs ont causé une anémie avec une diminution de 23 % et de 12 % des globules rouges et de l'hémoglobine, respectivement ($P < 0,05$). Toutefois, une augmentation significative de 14,4% ($P < 0,01$) de leucocytes a été constaté dans le sang des animaux traités par rapport aux animaux témoins.

Chapitre III Toxicité de *Peganum harmala* L.

Tableau14 : Effet d'une dose répétée de l'EB sur les paramètres hématologiques des souris traitées et de témoin (Rezzagui *et al.*, 2020).

Paramètre	Contrôle	Traité
GR (106/mm³)	9,51 ± 1,17	6,95 ± 1,34 *
GB (103/mm³)	3,15 ± 0,49	7,7 ± 0,98 **
Plaquette (103/mm³)	1513,5 ± 516,89	1110,8 ± 161,19 ns
Hématocrite (%)	44,35 ± 2,19	37,33 ± 8,43 ns
Hémoglobine (g/dL)	14,35 ± 0,35	12,5 ± 0,7 *
CCMH (g/dL)	30,75 ± 1,88	31,3 ± 2,21 ns
VGM (µm³)	56,86 ± 9,61	49,96 ± 3,04 ns
VPM (µm³)	4,96 ± 0,43	5,07 ± 0,40 ns

Les valeurs sont exprimées en moyenne ± SD (n = 8/groupe). * p<0,05 ; ** p<0,01 ; ns p> 0,05, par rapport au groupe de contrôle (test t de Student). GR : globules rouges, GB : globules blancs, CCMH : concentration corpusculaire moyenne d'hémoglobine, VGM : volume globulaire moyen, VPM : volume plaquettaire moyen.

De même que l'analyse hématologique, un changement significatif s'observe au niveau de l'AU, suivie d'un changement significatif dans les niveaux de PAL et de bilirubine (Tableau 15). D'autre part, le traitement subaiguë avec 285,8 mg / kg n'a pas montré de différences significatives dans les enzymes hépatiques (ASAT et ALAT).

Chapitre III Toxicité de *Peganum harmala* L.

Tableau15 : Effet d'une dose répétée de l'EB sur les paramètres biochimiques des souris traitées et de témoin (Rezzagui *et al*, 2020)

Paramètre	Témoin	Traité
Glucose (g/L)	1,34 ± 0,31	1,28 ± 0,11 ns
ALAT (UI/L)	23,33 ± 6,66	27,2 ± 3,83 ns
ASAT (UI/L)	152,33 ± 18,77	168 ± 28,87 ns
PAL (UI/L)	42,7 ± 6,67	74,4 ± 8,17 **
Créatinine (mg/L)	4,33 ± 0,57	4,5 ± 1 ns
AU (mg/L)	12 ± 3,46	42,8 ± 6,83 ***
TP (g/L)	70,15 ± 6,83	70,12 ± 6,97 ns
Bilirubin (mg/L)	1 ± 0,40	1,4 ± 0,2 *
TG (g/L)	1,07 ± 0,46	0,65 ± 0,10 ns
Cholesterol (g/L)	1,08 ± 0,37	1,04 ± 0,22 ns

ALT : alanine aminotransférase ; AST : aspartate aminotransférase ; ALP : phosphatase alcaline ; UA : acide urique ; TG triglycérides. Les valeurs sont exprimées en moyenne ± SD (n = 8/groupe). *** p < 0,001 ; ** p < 0,01 ; * p < 0,05 ; ns p > 0,05 par rapport au groupe de contrôle (test de Student).

d. Etude histologiques du foie et des reins

L'examen histologique des études présidentes du foie et du rein a clairement montré que l'architecture cellulaire et tissulaire (lobulaire et tubulaire) des deux organes est bien préservée tant chez les animaux témoins que chez les souris traitées. Toutefois, certaines caractéristiques ont été prises en compte. L'observation microscopique a montré qu'un foie normal morphologiquement et histologiquement dans le groupe témoin. Cependant, une congestion vasculaire et sinusoidale discrète, des sinusoides dilatées et une lésion tissulaire ont été observées dans le tissu hépatique de certains animaux traités (figure7). En outre, l'administration subaiguë d'un extrait brute de *P. harmala* a révélé la présence d'une congestion vasculaire importante, d'un infiltrat inflammatoire et d'une cytolysse chez certains animaux traités (figure 7). (Rezzagui *et al*., 2020).

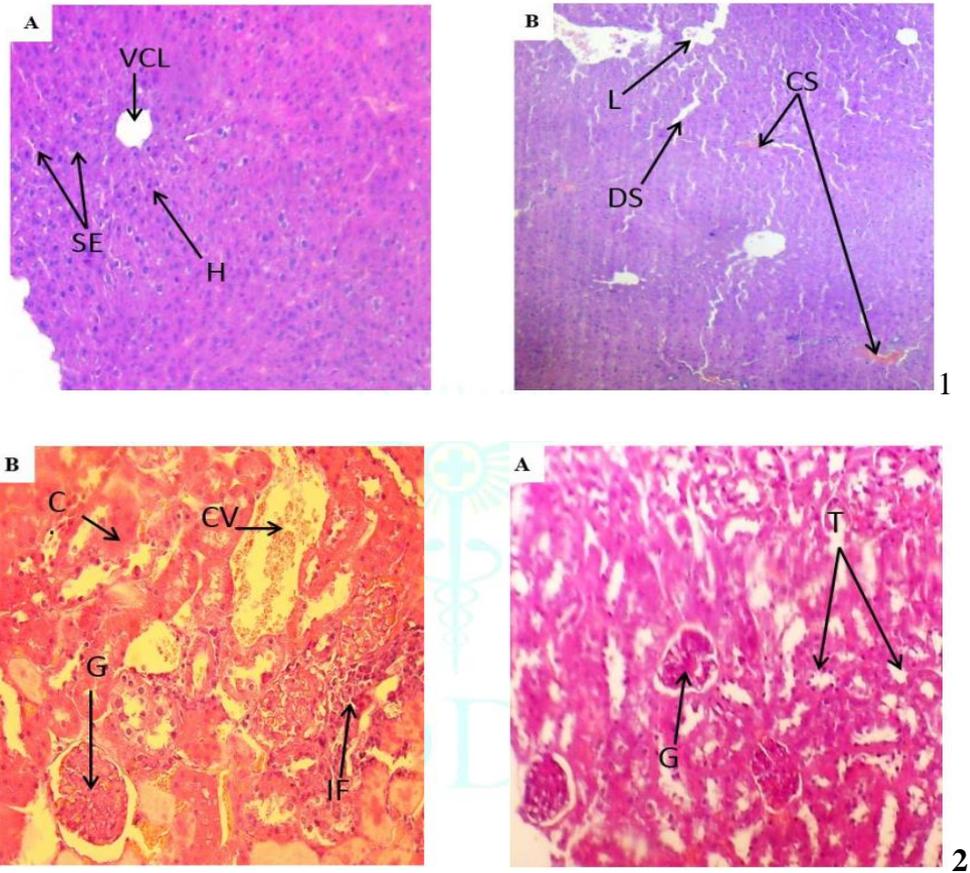


Figure 7 : Effets de l'EB de *p. harmala* sur la morphologie du foie (1) et du rein (2). A) Groupe témoin. B) Groupe traité. CLV : veine Centro lobulaire ; SE : étroit sinusoidal ; H : hépatocyte ; L : lésion tissulaire ; SD : dilatation sinusoidal ; SC : congestion sinusoidal ; G : glomérules ; T : tubule ; VC : congestion vasculaire ; IF : infiltrat inflammatoire.

Conclusion

Conclusion

La connaissance et l'usage des plantes constituent un vrai patrimoine de l'être humain. Les plantes médicinales forment une source riche d'une variété de composés bioactives. Cela signifie qu'au moins une de ses parties (feuille, tige, racine, graine) peut être employée dans le but de se soigner.

Peganum harmala est une plante riche en alcaloïdes de *B* carboline, ce qui en fait l'une des plantes médicinales les plus importantes pour traiter une variété des troubles, utilisée comme un antiinflammatoire, Elle possède également une forte activité antioxydante.

Malgré ces propriétés thérapeutiques, elle est considérée comme une plante toxique, en cas de surdosage donne des effets indésirables et altérations au niveau des organes (hépatotoxicité, néphrotoxicité), ces effets pouvant entraîner la mort, que ce soit pour l'homme ou l'animal.

En fin, l'ensemble des résultats obtenus par les études présentés ici restent une première étape dans la recherche de substances de source naturelle biologiquement active. Il sera intéressant pour suivre ces résultats par d'autres études concernant l'identification des molécules bioactives ; la détermination du mécanisme d'action de ses molécules ainsi que leur pharmacocinétique et leur pharmacodynamie, ainsi que la confirmation de la capacité antioxydante par des tests *in vivo*, l'évaluation de l'activité antibactérienne, antiinflammatoire et anticancéreuse de cette plante.

*Références
Bibliographiques*

Références bibliographiques

- Abbassi K., Mergaoui L., Atay Z., Stambouli A., Ghaout S. (2003)** Effets des extraits de *Peganum harmala* L. (Zygophyllaceae) sur le criquet pèlerin (*Schistocerca gregaria* Forskål, 1775). *Zool. baetica*, 13(14), pp.203-217
- Abdel-Misih S.R.Z., Bloomston M. (2010)** Liver anatomy. *Surgical Clinics of North America*. 90, pp .643-653.
- Abdille M. H., Singh R.P., Jayaparakasha G.K., Jena B.S. (2005)** Antioxidant activity of the extracts from *Dillenia indica* fruits, *Food Chemistry* 90(4), pp.891-896.
- Allouni R. (2018)** Etude des aspects morphologiques, photochimiques et pharmaco-Toxicologiques de la plante *Ruta montana*, Doctorat en Sciences biologique, Sétif.
- Anzai T., Yashikawa T., Kaneko H., Maekawa Y., Iwanag S., Asakura Y., Ogawa S. (2004)** Association between serum C-reactive protein elevation and left ventricular thrombus formation after anterior myocardial infection. *Chest journal*,125, pp. 384-389.
- Aouachria S. (2018)** Contribution to the phytochemical study and evaluation of the in vitro and in vivo antioxidant activity of *Reichardia picroides* L, Doctorat sciences biologiques, Sétif.
- 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.
- Apostolico I., Aliberti L., Caputo L., De Feo F., Fratianni F., Nazzaro F., Lucèia F., Khadhr M. (2016)** Chemical, antibacterial and phytotoxic composition Activities of essential oils of *Peganum harmala* seeds from five different locations in North Africa, *molecules*, 21,pp 1235 .
- Asgarpanah J., Ramezanloo F. (2012)** Chemistry, pharmacology and medicinal properties of *Peganum harmala* L. *Afr. J. Pharm. Pharmacol* 6, pp.1573-1580.
- Bafor E. E., et Igbinuwen O. (2009)** Acute toxicity studies of the leaf extract of *Ficus exasperata* on haematological parameters, body weight and body temperature. *JEthnopharmacol*, pp.123-3027.
- Baghiani A., Djarmouni M., Boumerfeg S., Trabsa H., Charef N., Khennouf S., Arrar L. (2012)** Xanthine Oxidase Inhibition and Antioxidant Effects of *Peaganum harmala* Seed Extracts. *European Journal of Medicinal Plants* 2(1),pp. 42-56.
- Beaudeux J. L., et Durand G. (2011)** Biochimie médicale. Marqueurs actuels et perspectives, 2ème Ed lavoisier msp.

Références bibliographiques

- Belaïch R., et Boujraf S. (2016)** Facteurs inflammatoires et stress oxydant chez les hémodialysés : effets et stratégies thérapeutiques. *Médecine des Maladies Métaboliques*, 10(1), pp.38-42.
- Belkheiri N (2010)** Derives Phenoliques a activites antiatherogenes, doctorat en biologie, Paris, pp.193-30.
- Benkhaled A. (2018)** Activités anti-inflammatoire, anti-oxydante et antimicrobienne de l'extrait aqueux de *Limoniastrum guyonianum* , Doctorat Sciences biologiques, Sétif.
- Benouadah Z., (2018)** Toxicité des alcaloïdes des graines du *Datura stramonium* : Enquête et expérimentation sur les animaux de laboratoire, Doctorat Sciences biologique, Sétif.
- Bensakhria A. (2018).** Toxicologie Générale, ReserchGate.
- 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 ., Duez P.(2014)**Inhibition of myeloperoxidase activity by the alkaloids of *Peganum harmala* L. (Zygophyllaceae) . *Journal of Ethnopharmacology*. Belgique. 154, pp, 361–369
- Benzara A., Ben Abdelkrim A., Khalfi-Habes O. (2011)** Effets des extraits aqueux des graines de *Peganum harmala* L. (zygophyllaceae) sur les larves de 5ème stade de *Locusta migratoria cinerascens* (fabricius, 1781). (orthoptera : oedipodinae). AFPP – neuvième conférence internationale sur les ravageurs en agriculture Montpellier.
- Berthélémy S. (2015).** Le bilan rénal. Actualités pharmaceutiques. 549, Biologie fiche Elsevier Masson SAS, pp .55-58.
- Berrezoug H., et Berradia A. (2014)**Contribution À La Prise En Charge Des Intoxications Par Les Végétaux : Aide À La Diagnose Des Plantes Toxiques De La Région De Tlemcen, thèse de doctorat, Faculté de médecine, Tlemcen.
- Bhadauria D., Agrawal N. (2012).** Toxic acute kidney injury .*Clinical Queries: Nephrology*, 101, pp. 29-33.
- Boumerfeg S., baghiani A., Djarmouni M ., Ameni D ., Adjadj M ., Belkhiri F., Charef N., khennouf S., Arrar L.(2012)**Inhibitory Activity On Xanthine Oxidase And Antioxidant Properties Of *Teucrium Polium* L Extrats ,*Chinese medicine*,3,pp.30-41

Références bibliographiques

- Bouziane N., (2012)** Toxicité comparée des extraits d'*Euphorbia guyoniana* 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.
- Caquet R. (2008)** Numération formule sanguine, in : 250 examens de laboratoire, Issy-les-Moulineaux : éditions Elsevier Masson, 290-293.
- Chopra I.C., Abrol B.K., Handa K.L. (1960)** Les plantes médicinales des régions arides considérées surtout du point de vue botanique. Ed. UNESCO.
- Crespo A., Turjanski A.G., Estrin D.A. (2002)** Electronic spectra of indolyl radicals: a time-dependent DFT study. *Chemical Physics Letters* 365, pp.15-21.
- Cuvillon, P., Viel. E (2002)** Anti-inflammatoires non stéroïdiens anti-COX-2. Une nouvelle approche thérapeutique de la douleur aiguë ; *Le Courrier de l'algologie* (1), pp.19-23.
- Das K., Tiwari R.K.S., Shrivastava D.K. (2010)** Techniques for evaluation of medicinal plant products as antimicrobial agent: current methods and future trends. *Journal of Medicinal Plants Research*, 4(2), pp.104-111.
- Desjardins I., Cadore J.L. (2006)** Analyses sanguines équinés. II- Biochimie. *Pratique Vétérinaire Equine* .38(152), pp.7-16.
- De Sousa R. C., Baertschi A. J. (2002)** Transport membranaire.
- Djafer R., Akil Dahdouh S., Boukachabia R., Megueddem M.(2017)** À propos d'un cas d'intoxication mortelle par l'harmel (*Peganum harmala* L.), *Phytothérapie*.
- Dorward D.A., Lucas C.D., Rossi A.G., Haslett C., Dhaliwal K. (2012)** Imaging inflammation: molecular strategies to visualize key components of the inflammatory cascade, from initiation to resolution. *Pharmacology and Therapeutics*, 135, pp. 182-199.
- Dufour D.R., Lott J.A., Nolte F.S., Gretch D.R., Koff R.S. and Seeff L.B. (2000)** Diagnosis and monitoring of hepatic injury I. Performance characteristics of laboratory tests. *Clinical Chemistry*. 46(12), pp. 2027-2049.
- Dusek P., Roos P., Litwin T., Schneider S., Flaten T., Aaseth J. (2015)** The neurotoxicity of iron, copper and manganese in Parkinson's and Wilson's diseases. *Journal of Trace Elements in Medicine and Biology*, 31, pp.193-203.
- Dussol B. (2011)** Méthodes d'exploration de la fonction rénale : intérêt et limites des formules permettant d'estimer la fonction rénale. *Immuno-analyse et biologie spécialisée* 26, pp .6-12.

Références bibliographiques

Ekor M. (2014) Nephrotoxicity and nephroprotective potential of African medicinal plants. In Kuete V. *Toxicological survey of African medicinal plants*. First edition, Elsevier: Amsterdam, pp. 357-393.

Fasla B. (2009). Evaluation du potentiel antimutogène et génotoxique de plantes médicinales et analyse phytochimiques. Pour de l'obtention de diplôme de Magister. Université d'Oran Es-Sénia, 120 p.

Feher J. (2017) Quantitative human physiology: an introduction. Second edition, Elsevier: Amsterdam, 1007p.

Ferradji A. (2011) activités antioxydante et anti inflammatoires des extraits alcooliques et aqueux des feuilles et des baies pistacia lentiscus, pour l'obtention de diplôme de magister, université Farhat Abbas- setif, 10p.

Garait B. (2006) Le stress oxydant induit par voie métabolique (régimes alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de la glisodin. Doctorat, université Joseph Fourier.

Ghaouas S. (2014) intoxication par *Peganum harmala* (centre anti poison et pharmacovigilance du maroc). Université Sidi Mohamen Ben Abdellah. 31, 12p.

Gueguen Y., Rouas C., Leblond F.A. (2012) Kidney injury biomarkers. *Nephrol. Ther.* 8, pp.146-155.

Guergour H. (2018) Etude des aspects morphologiques, phytochimiques et pharmacotoxicologiques de la plante *Peganum harmala*, Doctorat Sciences biologiques, Sétif.

Gueutin V., Deray G., Isnard-Bagnis C. (2012). Physiologie rénale. *Bull. Cancer* 99 (3), pp.237-249.

Habbachi W., Benhissen S., Ouakid M. L., Farine J. P. (2013) Effets biologiques d'extraits aqueux de *Peganum harmala* (L.) (Zygophyllaceae) sur la mortalité et le développement larvaire de *Drosophila melanogaster* (Diptera-Drosophilidae). *Algerian journal of arid environment*, 3(1) ,pp.82-88

Hamliche V., Merad R., Azzouz M. (2013) Plantes toxiques à usage médicinal du pourtour méditerranéen. Paris, Springer, 447P

Henzen C. (2003) Traitement aux glucocorticoïdes : risques et effets secondaires. In *Schweiz Med Forum*, Vol. 19, pp. 442-6.

Herraiz T., González D., Ancín-Azpilicueta C., Arán VJ., Guillén H.(2010) beta-Carboline alkaloids in *Peganum harmala* and inhibition of human monoamine oxidase (MAO) *Food Chem Toxicol.*, 48, pp.839-45.

Références bibliographiques

Hodgson E., et Cunny H. (2010) Toxicity Testing. In: A Textbook of Modern Toxicology. 4th ed. John Wiley & Sons. Inc (Hoboken, New Jersey), pp 409-456.

Ifeoma O., et Oluwakanyinsola S. (2013) Screening of herbal medicines for potential toxicities. *New Insights into Toxicity and Drug Testing*, 64p.

Ighodaro O.M., Akinloye O.A. (2018) First line defence antioxidants: superoxide dismutase (SOD), catalase(CAT) and glutathion peroxidase (GPx): their fundamental role in the entire antioxidant defence grid, 54, pp.287-293

Iserin P. (2001) encyclopédie des plantes médicinales ; 2eme Ed ; Larousse, Londres, 143, pp.225-226 P.

Jick, H (1994) Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *The Lancet*, 343(8900), pp.769- 772.

Kessel L., Tendal B., Jorgensen K.J., Erngaard D., Flesner P. andresen J.L., Hjortdal J. (2014) Post-cataract prevention of inflammation and macular edema by steroid and nonsteroidal antiinflammatory eye drops. *Ophthalmology*, 121(10), pp.1915-1924.

Khadhr M., Boustfa D., El Hajaji H., El Mansouri L., Boukhira S., Lachkar M., Jamoussi B., Boukhchina S. (2016) HPLC and GC-MS Analysis of Tunisian *Peganum harmala* Seeds Oil and Evaluation of Some Biological Activities. *American Journal of Therapeutics*, pp.1-7

Lacarelle B., Viala A. (2005) Manifestations de l'action des toxiques au niveau rénal. In : Toxicologie. 2nd ed. Lavoisier (Paris), pp.173-177.

Lacolley P. (2007) Biologie Et Pathologie Du Cœur Et Des Vaisseaux. Ed. John Libbey Eurotext, Paris, 677p.

Lamchouria F., Settafa U.A., Cherraha Y., Hassara M., Zenzamib M., N. Atifb., Nadorib E.B., Zaidc A., Lyoussid B. (2000) In vitro cell-toxicity of Peganumharmala alkaloids on cancerous cell-lines . *Fitoterapia*, 71: 50-54.

Lapointe G. (2004) Notions de Toxicologie. 2nd ed. Commission de la santé et de la sécurité du travail (Québec, Canada), pp.16-20.

Larrey D. (2009) Foie, médicaments et agents chimiques. *Gastroenterol Clin Biol* 33, 1136p.

Lavergne. (2013) Zygophyllacées. Disponible en format (URL) sur le site:

<http://www.universalis.fr/encyclopedie/zygophyllacees>.

Références bibliographiques

- LeBlanc G.A. (2010)** Acute toxicity. In: A Textbook of Modern Toxicology. 4th ed. John Wiley & Sons. Inc (Hoboken, New Jersey), pp. 125-236.
- Leriverend H., Annaix V., Faure S. (2016)** La fonction rénale, une donnée essentielle. Actualités pharmaceutiques. Elsevier Masson SAS, 557, pp. 20- 22.
- Loichot C., Grima M. (2004)** Métabolisme des médicaments.
- Mahmoudian M., Jalilpour H., Salehian P. (2002)** Toxicity of Peganum harmala: Review and a Case Report. Iranian Journal Of Pharmacology & Therapeutics, 1(1), 14p.
- Manahan S.E. (2003)** Biochemistry toxicological chemistry. 3^{ème} édition. Library of Congress Cataloging-in-Publication Data Lewis Publisher, pp.160-180.
- Mansour S. (2015)** Evaluation de l'effet anti inflammatoire de trois plantes médicinales : Artemisia absinthium L. Artemisia herba alba Asso et Hyper icumscar boides-Etude in vivo. Doctorat sciences Biologique, Université des sciences et de la technologie Med Boudiaf. Oran
- Mars B. (2009)** The Desktop Guide to Herbal Medicine. Publisher Read How You Want, 492 p.
- Martinez-Cayuella M. (1995)** Oxygen free radicals and human disease. Biochem.77, pp.147- 161.
- Medzhitov R. (2008)** Origin and physiological roles of inflammation Nature. 454(7203), pp.428-435.
- Meinguet C. (2015)** Conception, synthèse, caractérisation, évaluation pharmacologique et études in vivo de dérivés de l'harmine en tant que nouvelles molécules aux propriétés anticancéreuses. Thèse de doctorat, Belgique.
- Moazeni M., Sadat Z., Ardakani S., Saharkhiz M.J., Jalaei J., Asghar Khademolhoseini A., Shams Esfand Abad S., Mootabi Alavi A. (2017)** In vitro ovicidal activity of Peganum harmala seeds extract on the eggs of Fasciola hepatica, Journal of Parasitic Diseases 41 (2), pp. 467-472.
- Moloudizargari M, Mikaili P, Aghajanshakeri S, Asghari M.H, and Shayegh J.(2013)** : Pharmacological and therapeutic effects of *Peganum harmala* and its main alkaloids. Pharmacogn Rev .7(14),pp.199-212
- Moura DJ, Richter MF, Boeira JM, Pegas Henriques JA, Saffi J. (2007)**Antioxidant properties of beta-carboline alkaloids are related to their antimutagenic and antigenotoxic activities. Mutagenesis 22, pp. 293-302
- Naidu M.M., Shyamala B.N., Naik P.J., Sulochanamma G., Srinivas P. (2011)** Chemical composition and antioxidant activity of the husk and endosperm of fenugreek seeds. Food Science and Technology. 44(2), pp.451-456.

Références bibliographiques

- Oduola T., Adeniyi F., Ogunyemi E., Bello I.S., Idowu T., Subair H. (2007)** Toxicity studies on an unripe Carica papaya aqueous extract: biochemical and haematological effects in wistar albino rats. *J. Med. Plants Res.* 1(1), pp.1-4.
- Ozenda P. (1991)** Flore et végétation du Sahara 3^{ème} édition, augmentée. Ed CNRS, Paris, 662 p.
- Pereira Nunes X., Souza Saliva F., Alneida J.R.G. (2012)** Biological Oxidations and Antioxidant Activity of Natural Products. Chapitre 1 .In :phytochemicals as nutraceuticals globa .
- Perlemuter I., perlemuter G. (2020)** guide pratique infirmier, anti inflammatoires non stéroïdiens(AINS), paris, laurence pitard, 1546p.
- Pranav V., Vinay J., Love Singh C., Rajkumar S., Harsha M., Megha J. (2013)** An update on herb induced chronic kidney diseases.*Int. J. Res. Dev. Pharm. L. Sci.* 2(3), pp.428-431.
- Ramadhan U.H., Hameed B.J., Khalf Z.T. (2013)** Study the effect of *Peganum harmala* L. Alkaloids Extract in - vivo as Anti-Inflammatory Agent, *J.Thi-Qar Sci.* 3 (4),pp. 58-64.
- Reis F.S., Ferreira I.C.F.R., Barros L., Martins A. (2011)** A Comparative Study of Tocopherols Composition and Antioxidant Properties of in Vivo and in Vitro Ectomycorrhizal Fungi. *Food Science and Technology*, 44, 820-824.
- 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* .Magister Sciences biologiques Sétif , 102p.
- Rezzagui A., Merghem M., Derafa I., Dahamna S. (2020)** Acute and Sub-acute Toxic Effects of Algerian *Peganum harmala* L. Crud Extract.*Journal of Drug Delivery and Therapeutics*, 10(2),pp.115-121
- Risser A., Donovan D., Heintzman J. (2009)** NSAID prescribing precautions. *American family physician*, 80(12), pp.1371-1378
- Roussel M.C., Vignaud J.M., Hofman P., Chatelet F. P. (2005)** inflammation et pathologie inflammatoire AFECAP, pp.1-57
- Saify K., saadat I., saadat M. (2016)** influence of A-21T and C-262T genetic polymorphisms at the promotor region of the catalase (CAT) on gene expression , *environ Health Prev Med* .21, pp.382-386
- Salhi B ., Martorell M., Arbiser J.A .,Sured A., Martins M., Maurya P.K., Sharifi-Rad M., Kumar P., Shrif-Rad J. (2018)** Antioxydants :positive or negative actors ? *biomolecules*.8,PP.124-134
- Schortgen F. (2005)** Drugs and renal toxicity. *Reanimation* 14, pp.436-441.

Références bibliographiques

- Serhan C.N., Brain S.D., Buckley C.D., Gilroy D.W., Haslett C., O'Neill L.A., Perretti M., Rossi A.G., Wallace J.L. (2007)** Resolution of inflammation: state of the art, definitions and terms. The FASEB journal. 21(2), pp.325-332
- Serhan C.N., Ward P.A., Gilroy D.W. (2010)** Fundamentals of inflammation. Hardback, USA, pp.13-14.
- Shitara Y., Horie T., Sugiyama Y. (2006)** Transporters as a determinant of drug clearance and tissue distribution. European journal of pharmaceutical sciences, 27, pp. 425-46
- Singh A., Bhat Tej K., Sharma Om P. (2011)** Clinical biochemistry of hepatotoxicity. J. Clin. Toxicol. 4, pp.2-19.
- Surai P.F., Fisinin V.I., Karadas F. (2016)** Antioxydant system in chick embryo development ; part 1 .vitamine E, carotenoide, and selenium .Animal nutrition,2,pp.1-11.
- Tahri N., Rhalem N., Soulaymani A. (2004)** L'intoxication au Harmel, *Peganum harmala* L. Esperance. Med 101, pp.5-7.
- Talang P.S. (2012)** Vitamine C in dermatology ; Indian Dermatol online .4, pp.143-146.
- Timbrell J. (2000)** Principles of biochemical toxicology. 3rd ed. Taylor & Francis. Inc (London), pp.1-390.
- Tissandie E. (2012)** Eude des effets des radionucléides (uranium et césium 137) sur le métabolisme de la vitamine D chez le rat. Thèse de doctorat, 30-31p.
- Trabsa H. (2011)** Propriétés Antioxydantes Et Activité Inhibitrice De La Xanthine Oxydase Des Extraits De La Plante Médicinale *Peganum Harmala* L. magister Sciences Biologique, Biskra.
- Van Swelm R. (2013)** Urinary protein profiling of drug-induced liver injury : search for biomarkers and mechanisms. Doctorat. Radboud University Nijmegen ,1146p.
- Volker V. (2003)** Tubulo-glomerular Feedback and the Control of Glomerular Filtration Rate. News. Physiol. Sci 18, pp.169- 174.
- Wallace A.D., Meyer S.A. (2010)** Hepatotoxicity. In: A Textbook of Modern Toxicology. 4th ed. John Wiley & Sons. Inc (Hoboken, New Jersey), pp.277-290.
- Weckesser W. (2013)** First record of *Peganum harmala* (Zygophyllaceae) in Val Verde County, Texas, and subsequent eradication treatment. Phytoneuron 71, pp. 1-5.

Références bibliographiques

Wojdulo A., Oszmiansk J., Czemzrys R. (2007) Antioxidant activity and phenolic compounds in 32 selected herbs. *Food chemistry* 105, pp.940-949

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

Zamek-Gliszczynski M. J., Hoffmaster K. A., Nezasa K. I., Tallman M. N., Brouwer K. L. R. (2006) Integration of hepatic drug transporters and phase II metabolizing enzymes: mechanisms of hepatic excretion of sulfate, glucuronide, and glutathione metabolites. *European journal of pharmaceutical sciences*, 27, pp.447-86.

Zhao S., Zhao X., Su H., Liu X. and Suo X. (2010) Development of MTT assay for the detection of peripheral blood T cell proliferation of swine. *China animal husbandry & veterinary medicine*. 37(12), pp. 35-38