



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 بوعريش  
Université Mohamed El Bachir El Ibrahim B.B.A.

كلية علوم الطبيعة والحياة وعلوم الأرض 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 : Sciences de la Nature et de la Vie

Filière : Sciences Biologiques

Spécialité : Toxicologie

## Thème

**Activités biologiques et toxique des extraits d'une  
plante médicinale *Peganum harmala*.**

Présenté par : DAHEL ISRAA

MESSAOUDI RADIA

Devant le jury :

Président :	BOULKROUNE Hasna	MAB	(Univ: BBA).
Encadrant :	DIAFAT Abdelouahab	MCA	(Univ: BBA).
Examineur :	BOUSSAHEL Soulef	MAB	(Univ: BBA).

Année universitaire : 2018 / 2019

## *Dédicaces*

*\_A ceux qui m'ont tout donné sans rien en retour*

*\_A ceux qui m'ont encouragé et soutenu dans mes moments les plus  
difficiles Et ceux à qui je dois tant*

*travail soit le témoignage sincère et affectueux de ma profonde  
reconnaissance pour tout ce que vous avez fait pour moi.*

*\_A ma sœur et mon frère, a toute la famille Dahel et Abderrahim.*

*\_A mes très chers amis et cousins cousines.*

*ISRA*





## *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, ce travail n'aurait jamais pu être réalisé. 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.*

*\_ Au frère du défunt, qu'Allah lui fasse miséricorde.*

*\_ Mes deux chers frères (Abd-El karim et Abd-El wahab sa femme et ses deux fils Assil et Abd-EL arhaman), j'espère que Dieu vous garde et vous montre le droit chemin.*

*- Mes sœurs, leurs maris et leurs enfants (Nada, Islam, Ayoub, Sifo et Ghofran).*

*\_ Mes très chères amis: Lamia et Sabrina et toute la promotion de toxicologie.*

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

*RADIA*



## *Remerciements*

*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 promoteur monsieur **DIAFAT Abdelouahab** pour nous avoir accepté de diriger ce travail, pour son aide, ses encouragements, ses précieux conseils, sa confiance, sa patience,... tout au long de la réalisation de ce mémoire. Nous désirons exprimer notre profonde et vive reconnaissance à **M<sup>m</sup> BOULKROUNE**, d'avoir accepté de présider le jury de soutenance.*

*Nous adressons un grand merci à **M<sup>lle</sup> BOUSSAHÉL** pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant à examiner ce mémoire.*

*Nos profonds remerciements s'adressent également à **M<sup>lle</sup> DEHIRI Mounira** pour son aide, sa confiance, sa patience tout au long de la réalisation de ce mémoire.*

*Nos plus remerciements vont au laboratoire d'anapathie de l'hôpital **Lakhdar Bouzidi** et laboratoire de centre de santé.*

*Nous tenons à remercier également tous qui ont participé à la réalisation de ce modeste travail de près ou de loin et surtout aux membres du laboratoire.*

# *Résumé*

### Résumé

*Peganum harmala* est une plante largement utilisée dans la médecine traditionnelle algérienne pour traiter une variété de troubles. La présente étude vise à évaluer la toxicité, activités anti-inflammatoire, antioxydantes, et antibactériennes des différents extraits des graines ; (Hydrométhanolique et aqueux), Les résultats ont montré que les graines de *Peganum harmala* sont très riches en polyphénols et en flavonoïdes, La DL 50 (585mg/kg) des graines de *Peganum harmala* sur des souris a permis de classer cette plante comme extrêmement toxique, avec une perturbation de la masse relative des organes et une altération de quelques paramètres biochimiques (PAL, ASAT, ALAT, Urée et Créatinine) , ainsi que des altérations rénales et hépatiques. L'évaluation de l'activité anti-inflammatoire induit par l'xylène chez les souris réduit significativement l'augmentation de volume d'œdème avec un pourcentage d'inhibition de (58,33 %, 35,72 %) d'extrait hydrométhanolique et aqueux respectivement, une réduction relativement faible à celle obtenue avec diclofinac, anti-inflammatoire de référence (73,80%). Le piégeage du radical DPPH et le pouvoir réducteur, montrent que les deux extraits de la plante étudié présentent des propriétés antioxydantes. L'extrait hydrométhanolique est le plus actif avec IC50 de 95 .39, 0.05 à 0.32 µg de poids des grains secs des tests DPPH, et le pouvoir réducteur respectivement, L'activité antibactérienne montre l'efficacité des extraits contre toutes les souches bactériennes testées. Le meilleur diamètre d'inhibition a été obtenu avec Salmonella (12,33 ± 0,35 mm).

En conclusion, cette plante possède un fort pouvoir pharmacologique due à sa richesse en métabolites secondaires. Cependant son utilisation prolongée pourrait être à l'origine de différentes anomalies.

**Mots clés :** *Peganum harmala*, polyphénols, flavonoïdes, extrait aqueux, extrait hydrométhanolique, toxicité aigüe, anti-inflammatoire, activité antioxydant, activité antibactérienne.

### Abstract

*Peganum harmala* is a plant widely used in traditional Algerian medicine to treat a variety of disorders. The purpose of this study was to evaluate the toxicity, anti-inflammatory, antioxidant and antibacterial activity of the different seed extracts. (hydromethanolic, aqueous), The results showed that *Peganum harmala* seeds are very rich in polyphenols and flavonoids, The LD 50 (mg/kg) of *Peganum harmala* seeds in mice classified this plant as slightly toxic. The acute toxicity study revealed a disturbance in the relative mass of the organs of mice treated with alteration of some biochemical parameters (PAL, ASAT, ALAT, Urea creatinine), as well as renal alterations and liver. Anti-inflammatory activity was evaluated by measuring xylene-induced edema, of hydromethanolic and aqueous extracts significantly reduced the increase ear edema volume in mice with an inhibition percentage of (58.33%, 35.72%) respectively, a relatively lower reduction than that obtained with diclofenac, the reference anti-inflammatory (73.80%). The trapping of radical DPPH and the iron reduction capacity, show that the extracts of the studied plant present antioxidant properties. The extract hydromethanolic is most active with IC50 of 0.34, 0.4 and 1.5 mg of weight of the dry grains of tests DPPH, the iron reduction capacity respectively. The antibacterial activity shows the effectiveness of the extracts against all the bacterial strains tested. The best inhibition diameter was obtained with Salmonella (12.33 0.35 mm).

In conclusion, this plant has a strong pharmacological power due to its rich secondary metabolites. However its prolonged use could be the cause of different anomalies.

### Keywords:

*Peganum harmal*, polyphenols, flavonoids, aqueous extracts, hydromethanolic extracts, toxicity, anti-inflammatory, antioxidant activity, antimicrobial activity.

*Peganum harmala* هو نبات يستخدم على نطاق واسع في الطب الجزائري التقليدي لعلاج مجموعة متنوعة من الاضطرابات. كان الغرض من هذه الدراسة هو تقييم السمية، النشاط المضاد للالتهاب، للأوكسدة والمضاد للجراثيم لمستخلصات البذور المختلفة. (aqueux،hydrométhanolique). أظهرت النتائج أن بذور *Peganum harmala* غنية جداً بمتعدد الفينول والفلافونويدات، صنفت الجرعة المميّنة 50 (585 مغ / كغ) من بذور *Peganum harmala* أن هذا النبات ذو سمية معتدلة وذلك بعد تسبب هذه الجرعة في تسمم 50% من الفئران. كما كشفت دراسة السمية الحادة عن اضطراب في الكتلة النسبية للأعضاء في الفئران المعالجة مع تغيير بعض العوامل الكيميائية الحيوية (ASAT،PAL، ALAT، Créatinine،Urée)، وكذلك الكلى والكبد. قد قدر النشاط المضاد للالتهاب بقياس وزن الاذن اليمنى للفأر بواسطة الاكزيلان. وقد أدى حقن المستخلصات عن طريق الفم إلى انخفاض ملحوظ في حجم الاذن بنسبة تثبيط (33.58%)، مرجعي (35.72%) على التوالي، وهو انخفاض أقل نسبياً (أضعف) مقارنة بما حصل مع Diclofinac، وهو مضاد للالتهابات مرجعي (73.80%). تكشف المحاصرة الراديكالية والقدرة الارجاعية ان مستخلصي الحرمل لهما خصائص مضادة للأوكسدة. لوحظ ان المستخلص الهيدروميثانولي الاكثر نشاط مع نتائج 0.35، 95.39 مغ من بذور الحرمل من الاختبارات محاصرة راديكالية، قدرة الارجاع على التوالي. يبدي نشاط المضاد للبكتيريا فعالية ضد جميع السلالات البكتيرية مع فعالية تثبيط السلالة *Salmonella* (12.33 ± 0.35مليمتراً).

في الاخير يمكن القول إن للنبتة القوة العلاجية الفعالة وهذا راجع إلى غناها بالمستقلبات الثانوية. ولكن استخدامها لفترة طويلة يمكن أن يكون أصل مختلف الامراض.

**الكلمات المفتاحية:** الحرمل، متعدد الفينول، الفلافونويدات، المستخلص المائي، المستخلص الهيدروميثانولي،

النشاط المضاد للالتهاب، النشاط، المضاد للأوكسدة، النشاط المضاد للبكتيريا.



# SOMMAIRE

Résumé

Abstract

ملخص

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Introduction.....1

## Chapitre I : Synthèse Bibliographique

**I.1. Historique des plantes médicinales**.....3

I.1.1. Les plantes médicinales en Algérie.....3

I.1.2. Définition des plantes médicinales.....3

I.1.3. Représentation de la plante.....4

I.1.4. Classification botanique.....5

I.1.5. Nomenclature et appellation.....5

I.1.6. Distribution géographique.....5

I.1.7. Usage traditionnel de la plante.....5

I.1.8. Activités pharmacologiques.....6

I.1.8.1. Effets anti-inflammatoires.....6

I.1.8.2. Effets sur le système nerveux.....7

I.1.8.3. Effets sur le système immunitaire.....7

**I.2. Etude phytochimique**.....7

I.2.1. Les alcaloïdes de *Peganum harmala*.....7

I.2.2. Toxicité des alcaloïdes.....7

**I.3. Activité anti-inflammatoire**.....8

I.3.1. Inflammation.....8

I.3.2. Anti-inflammatoires.....8

I.3.2.1. Anti-inflammatoires conventionnels.....9

I.3.2.2. Anti-inflammatoires traditionnels.....10

**I.4. Activité antioxydante**.....10

I.4.1. Stress oxydatif et les antioxydants.....10

I.4.1.1. Stress oxydant.....10

I.4.1.2. Radicaux libres.....10

I.4.1.3. Sources des radicaux libres.....11

I.4.1.3.1. Sources endogènes.....11

I.4.1.3.2. Sources exogènes.....	11
I.4.1.4. Espèces réactives de l’oxygène (ROS).....	11
I.4.1.5. Principales cibles des ROS.....	12
I.4.1.6. Maladies liées au stress oxydant.....	13
I.4.1.7. Les antioxydants.....	13
I.4.1.7.1. Antioxydants enzymatiques.....	13
I.4.1.7.2. Antioxydants non enzymatiques.....	14
<b>I.5. Activité antibactérienne.....</b>	<b>14</b>
I.5.1. Généralités.....	14
I.5.2. Agents antibactériens.....	14
I.5.3. Antibiotiques.....	15
I.5.3.1. Définition.....	15
I.5.3.2. Mode d’action des antibiotiques.....	15

## **Chapitre II : Matériel et méthodes**

<b>II.1. Matériel.....</b>	<b>15</b>
II.1.1. Matériel végétal.....	15
II.1.2. Matériel animal.....	16
II.1.3. Les souches microbiennes utilisées.....	16
<b>II.2. Méthodes.....</b>	<b>16</b>
<b>II.2.1. Préparation des extraits de <i>Peganum harmala</i>.....</b>	<b>17</b>
II.2.1.1. L’extrait aqueux.....	17
II.2.1.2. L’extrait hydrométhanolique.....	18
<b>II.2.2. Dosage des polyphénols totaux et des flavonoïdes dans les extraits.....</b>	<b>18</b>
II.2.2.1. Dosage des polyphénols totaux.....	18
II.2.2.2. Dosage des flavonoïdes.....	19
<b>II.2.3. Evaluation de l’effet toxique de plante.....</b>	<b>19</b>
II.2.3.1. Evaluation de l’effet toxique des extraits de <i>Peganum harmala</i> .....	19
II.2.3.1.1. Évaluation de la toxicité aiguë.....	19
II.2.3.1.2. Détermination de la DL50 de l’extrait hydrométhanolique de <i>Peganum harmala</i> .....	20
II.2.3.1.3. Analyses statistiques.....	21
<b>II.2.4. Activités biologiques de la plante.....</b>	<b>21</b>
II.2.4.1. Test d’activité anti-inflammatoire.....	21
II.2.4.1.1. Œdème de l’oreille induit par le xylène chez la souris.....	21
II.2.4.2. Évaluation de l’activité antioxydante des différents extraits.....	22

II.2.4.2.1. Effet piègeur des extraits contre le radical DPPH.....	22
II.2.4.2.2. Réduction des ions métalliques (pouvoir réducteur).....	23
II.2.4.3. Détermination de l'activité antibactérienne (diffusion en milieu gélosé).....	23

## **Chapitre III : Résultats et discussion**

<b>III.1. Résultats</b> .....	25
III.1.1. Rendement d'extraction.....	25
III.1.2. Dosage des polyphénols totaux.....	25
III.1.3. Dosage des flavonoïdes.....	26
III.1.4. Effet toxique d'extraits brute de <i>Peganum harmala</i> (toxicité aigüe).....	27
III.1.4.1. Observations cliniques et de survie.....	27
III.1.4.2. Evolution pondérale.....	28
III.1.4.3. Détermination de la DL50.....	29
III.1.4.4. La masse relative des organes.....	30
III.1.4.5. Effet sur les paramètres biochimiques.....	31
III.1.4.6. Examen anatomopathologique.....	31
III.1.5. Activité anti-inflammatoire in vivo de l'extrait de <i>Peganum harmala</i> .....	34
III.1.5.1. Effet des extraits sur l'œdème de l'oreille induit par le xylène chez la souris.....	34
III.1.6. Activité antioxydante.....	35
III.1.6.1. Inhibition du radical DPPH.....	35
III.1.6.2. Pouvoir réducteur.....	36
III.1.7. Activité antibactérienne des extraits de <i>Peganum harmala</i> .....	38
<b>III.2. Discussion générale</b> .....	42
<b>Conclusion et perspective</b> .....	51

### **Références bibliographique**

## Liste des abréviations

**AChE** : Acétylcholinestérase  
**AlCl<sub>3</sub>** : Trichlorure d'Aluminium  
**AIS** : Anti-inflammatoire stéroïdien  
**AINS** : Anti-inflammatoire non stéroïdien  
**ALAT** : Alanine Amino-transférase  
**ANOVA** : Analyse des variances  
**ASAT** : Aspartate Amino-transférase  
**CAT** : Catalase  
**COX** : Cyclooxygenase  
**CGPR**: Calcitonin genre related péptide  
**DMSO**: Dimethylsulfoxide  
**DPPH**: 2, 2 diphenyl-1-picrylhydrazyl  
**EAG** : Equivalent Acide Gallique  
**EDTA** : Acide ethylénediamino Tétracétique  
**EQ** : Equivalent Quercétine  
**ERO** : Espèces réactives de l'oxygène  
**GPX** : Glutathion peroxydase  
**HCl** : acide chlorhydrique  
**IC50** : Concentration inhibitrice de 50%  
**MAO-A** : Monoamine oxydase de type A  
**MeOH** : Méthanol  
**NaCO<sub>3</sub>**: Carbonate sodium  
**NaCl** : chlourure de sodium  
**NH<sub>4</sub>OH**: Ammoniaque  
**OH**: groupement hydroxyle  
**PAL**: Phosphatase alcaline  
**PBS**: Phosphate-Buffered saline  
**ROS**: Reactive Oxygene Species  
**ROO**: Radicale peroxyde.  
**SOD**: Superoxyde dismutase.

## Liste des figures

<b>Figure 1</b> : Différentes parties de <i>Peganum harmala</i> .....	4
<b>Figure 2</b> : Les principales étapes de la réaction inflammatoire.....	8
<b>Figure 3</b> : mécanisme d'action des AINS.....	9
<b>Figure 4</b> : La plante de <i>Peganum harmala</i> en période de floraison.....	16
<b>Figure 5</b> : Les grains de <i>Peganum harmala</i> .....	16
<b>Figure 6</b> : Les animaux pendant l'expérimentation.....	17
<b>Figure 7</b> : Administration du traitement.....	22
<b>Figure 8</b> : Application du xylène.....	22
<b>Figure 9</b> : La réduction du radical DPPH.....	22
<b>Figure 10</b> : Droite d'étalonnage de l'acide gallique.....	25
<b>Figure 11</b> : Teneur en polyphénols dans les extraits de <i>Peganum harmala</i> .....	26
<b>Figure 12</b> : Droites d'étalonnage de la quercétine.....	26
<b>Figure 13</b> : Teneur en flavonoïdes dans les extraits de <i>Peganum harmala</i> .....	27
<b>Figure 14</b> : L'effet toxique de l'extrait hydrométhanolique sur le comportement des animaux.....	28
<b>Figure 15</b> : Droite exprimant le taux de mortalité dans chaque lot (unités probits) en fonction du logarithme de la dose (g/kg).....	30
<b>Figure 16</b> : Effet aigüe de l'extrait hydrométhanolique du <i>Peganum harmala</i> (100, 200,320 ,500 et 700 mg/kg) sur quelques paramètres biochimiques sériques (ASAT, ALAT, PAL, Créatinine).....	32
<b>Figure 17</b> : Effet aigüe de l'extrait hydrométhanolique du <i>Peganum harmala</i> (100, 200, 320,500, 700 mg/kg) sur la paramètre biochimique sérique (Urée).....	32
<b>Figure 18</b> : Microphotographie de cœur (A), foie (B), rate (C), reins (D) des souris traités aux doses 500 et 700 mg/kg et des souris témoins.....	33
<b>Figure 19</b> : Poids d'œdème de groupe traité et groupes non traitées.....	34
<b>Figure 20</b> : Les IC50 des différents extraits et de standard (Acide ascorbique).....	35
<b>Figure 21</b> : Les IC50 des différents extraits et de standard (quercitine).....	36
<b>Figure 22</b> : L'inhibition du radical libre DPPH en fonction des différentes concentrations des extraits de <i>Peganum harmala</i> avec les standards.....	36
<b>Figure 23</b> : Pouvoir réducteur des extraits et des standards.....	37
<b>Figure 24</b> : Pouvoir réducteur de quercitine.....	37
<b>Figure 25</b> : Pouvoir réducteur d'acide ascorbique.....	38

<b>Figure 26</b> : Zones d'inhibition de la croissance de <i>salmonella</i> induites par l'extrait hydrométhanolique et Ciprofloxacine.....	40
<b>Figure 27</b> : inhibition de la croissance de <i>Salmonella</i> vis-à-vis les concentrations de l'extrait hydrométhanolique.....	40
<b>Figure 28</b> : inhibition de la croissance de <i>Proteus</i> vis-à-vis les concentrations de l'extrait aqueux.....	41

## Liste des tableaux

<b>Tableau I :</b> Rendement d'extraction.....	25
<b>Tableau II :</b> L'effet toxique des extraits de <i>Peganum harmala</i> sur le comportement des animaux et le taux de mortalité.....	27
<b>Tableau III :</b> Poids corporel des souris traités par l'extrait hydrométhanolique de <i>Peganum harmala</i> .....	29
<b>Tableau IV :</b> Transformation en pourcentage du nombre des souris mortes après l'administration d'une prise unique de l'extrait hydrométhanolique de <i>Peganum harmala</i> .....	29
<b>Tableau V :</b> La conversion en unités probits du pourcentage de mortalité et la correction des pourcentage.....	30
<b>Tableau VI :</b> Les valeurs de la masse relative calculée pour chaque organe.....	31
<b>Tableau VII :</b> pourcentage d'inhibition d'œdème induit par le xylène.....	35
<b>Tableau VIII:</b> Diamètre des zones d'inhibition (en mm) de différentes concentrations d'EBr (mg/ml).....	39
<b>Tableau IX :</b> Diamètre des zones d'inhibition (en mm) de différentes concentrations d'EAq (mg/ml).....	39

# *Introduction*





## Introduction

Depuis l'antiquité l'homme a employé des remèdes traditionnels à base de plantes sans savoir à quoi étaient dues leurs actions bénéfiques, il reste difficile de définir les molécules responsables de l'action bien que certains effets pharmaceutiques prouvés sur l'animal ont été attribués à des composés tels que les alcaloïdes, les terpènes, les stéroïdes et les composés polyphénoliques (**Bahorun., 1996**).

Les ressources végétales spontanées constituent jusqu'à ce jour une source d'intérêt primordial pour l'homme et ses besoins. Elles représentent aussi un phytomédicament appréciable par la population de certains pays du monde et surtout les pays en voie de développement. En Afrique, la médecine traditionnelle contribue à la satisfaction des besoins en matière de santé de plus de 80% de la population. Ces ressources comptent environ 500.000 espèces de plantes sur terre, dont 80.000 possèdent des propriétés médicinales (**Bouallala et al., 2014**).

L'Algérie possède une flore végétale riche et diversifiée. Parmi les plantes médicinales qui constituent le couvert végétal, se trouve le genre *Peganum*, ce dernier est largement distribué dans les régions arides et semi-arides, (**Behidj-benyounes et al., 2014**, , **Khan et al., 2017**).

La plante est très utilisée en médecine traditionnelle algérienne pour traiter plusieurs maladies (cutanés, asthme, digestifs et Gynécologiques). Pour confirmer l'utilisation traditionnelle de la plante nous avons programmé plusieurs tests dans le but d'évaluer les activités biologiques telles que l'activité antioxydante, anti inflammatoire et antibactérienne, mais est ce que cette dernière n'a pas des effets toxiques ?

Cette étude sera subdivisée en trois parties :

- Dans la première partie, nous faisons une étude bibliographique sur la description botanique de notre plante *Peganum harmala*,
- Dans la deuxième partie (partie expérimentale), nous avons réalisé l'extraction et la détermination des teneurs en composés phénoliques (phénols totaux, flavonoïdes) ; l'évaluation des activités biologiques (activité antioxydante, antiinflammatoires et antibactérienne) et la toxicité aigüe.

L'évaluation de l'activité an inflammatoire, le pouvoir antioxydant des extraits hydrométhanolique et aqueux de la plante et le pouvoir antimicrobienne des extraits de la plante. Enfin, dans la troisième partie, nous avons rapporté les résultats obtenus.



# *Synthèse bibliographique*

## I.1. Historique des plantes médicinales

Les plantes sont indispensables à l'homme. Elles n'entrent pas seulement dans sa nourriture, mais aussi bien dans ses plaisirs et sa santé car les effets curatifs des plantes médicinales sont connus depuis les temps les plus reculés.

En réalité toutes les plantes qui entretiennent notre corps ou font maintenir l'équilibre de notre santé peuvent être considérées comme plantes médicinales, Il est fort possible que les premières découvertes des propriétés curatives des végétaux furent fortuites car en voulant se nourrir, l'homme primitif trouva leur faculté médicinale, et il fut certainement aidé dans cela par l'observation des animaux, qui instinctivement savaient s'en servir.

L'utilisation de ces plantes était également connue des civilisations de l'antiquité pour des usages religieux, cosmétiques mais aussi thérapeutiques (**Lardry J-M, Haberkoin, 2007**). ils citaient le ricin, l'anis, le blé, le lotus, et ils faisaient appel à quelques 400 drogues dont la majorité était d'origine végétale.

### I.1.1. Les plantes médicinales en Algérie

Chaque culture a une histoire d'utilisation des plantes médicinales pour guérir les maladies. En Algérie l'usage de plantes médicinales est une tradition de mille ans.

Quant à la grande diversité des plantes médicinales en Algérie et leur usage, une synthèse regroupant toutes ces informations à l'échelle nationale devrait être rapidement entreprise. De tout temps, les plantes médicinales ont eu une grande influence et occupe une place importante dans la vie quotidienne en Algérie, on peut observer cette influence même sur les timbres postaux.

### I.1.2. Définition des plantes médicinales

Les plantes médicinales sont des végétaux supérieurs dont les racines, les feuilles, les fleurs, les graines, l'écorce ou tout autre organe peuvent être utilisés à des fins thérapeutiques, officinales, pour la santé, notamment en phytothérapie et naturopathie pour guérir par les plantes.

Une plante médicinale est définie comme une « drogue végétale dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses », utilisées en l'état, soit sous forme desséchée soit à l'état frais.

L'expression drogue végétales ou, plus couramment, drogue, désigne donc une matière première naturelle servant à la fabrication des médicaments.

### I.1.3. Représentation de la plante

*Peganum harmala* est une plante herbacée glabre et pluriannuelle de 30 à 90 cm de hauteur à rhizome épais, à odeur forte, désagréable qui rappelle celle de la rue. Elle est caractérisé par (**figure 1**) :

- **Les tiges** : dressées, très rameuses disparaissent l'hiver, portent des feuilles alternes, divisées en étroites lanières .A leur extrémité, s'épanouissent les fleurs solitaires, assez grandes (25 à 30 mm) ;
- **Les feuilles** : sont alternes et irrégulièrement découpées en étroites multiples lanières très fines pouvant atteindre 5\*5 ;
- **Les fleurs** : solitaires, assez grandes (2,5 à 3 cm), d'un blanc-jaunâtre veinées de vert avec cinq sépales filiformes persistants qui dépassent la corolle, cette dernière est formé de cinq pétales crème lavés de rose-orangé a nervure jaunes. Et dix à quinze étamines de couleur jaune pâle au centre ovaires globuleux qui est parfaitement visible (**Chopra et al., 1960**)
- **Les graines** : nombreuses, petites, anguleuses, sub-triangulaires, de couleur marron foncé, dont le tégument externe est réticulé, ont une saveur amère, on les récolte en été, le tégument externe de la graine renferme un pigment rouge connu sous le nom de "Turkey red" (**Chopra et al., 1960 ; Quezel et Santa, 1963**).
- **Les fruits** : situés entres les sépales hérissés, sont des petites capsules sphériques a 3 valves de six à dix millimètres de diamètre qui s'écartent pour libérer des graines triangulaire toxique a tégument réticulé. Les capsules contiennent plus de 50 petites graines triangulaires.
- **La racine** : Les racines latérales sont produites environ 12-15 pouces en dessous. La surface qui peut s'étendre jusqu'à 20 pieds de La plante mère (**Roche, 1991**).



**Figure1** : La plante *Peganum harmala* .

### I.1.4. Classification botanique

La classification botanique de *Peganum harmala* est la suivante :

**Embranchement :** Spermaphytes

**Sous embranchement :** Angiospermes

**Classe :** Dicotylédones

**Sous classe :** Rosidae

**Ordre :** Sapindales

**Famille :** Zygophyllaceae- Nitrariacées

**Genre :** Peganum

**Espèce :** *Peganum harmala* L. (OZENDA, 1991)

### I.1.5. Nomenclature et appellation

**Nom scientifique (Latin) :** *Peganum harmala*

**Nom commun :** Harmel, Rue de syrie, Rue sauvage, Rue verte, Pegane (Lamchouri *et al.*, 2000).

**Nom berbère:** Wa n'tefriwen

### I.1.6. Distribution géographique

En Algérie, *Peganum harmala* est commune aux hauts plateaux, au Sahara septentrional et méridional, et aux montagnes du Sahara central. Il est réputé pour les terrains sableux, dans les lits d'oued et à l'intérieur des agglomérations (Ozenda, 1991 ; Chopra *et al.* ,1960 ; MAIRE,1933).

### I.1.7. Usage traditionnel de la plante

Les plantes médicinales sont utilisées, en général dans les domaines thérapeutiques, cosmétiques, aromatiques ou ornementaux. En effet, l'harmel est utilisé dans le domaine thérapeutique et parfois en gastronomie comme épice (Bakiri *et al.*, 2016).

- *Peganum harmala* est l'une des plantes médicinales les plus utilisées en médecine traditionnelle surtout en fumigation pour lever le mauvais sort et protéger des envoûtements (Bellakhdar, 1997 ; 1997 ; Hammiche *et al.* 2013).
- les graines de *P. harmala* sont utilisées depuis longtemps comme narcotiques, antihelminthiques, antispasmodiques et dans certains cas contre les rhumatismes et l'asthme (Siddiqui *et al.* 1988 ; Bellakhdar, 1997).
- La plante a été traditionnellement employée pour traiter certains troubles de système nerveux tels que la maladie de Parkinson (Leporatti, 2009), en conditions psychiatriques comme la nervosité (González *et al.*, 2010).



## Chapitre I : Synthèse bibliographique

---

- *Peganum harmala* a été employé pour traiter le diabète dans la médecine folklorique (**Bnouham et al., 2002**).
- *Peganum harmala* a été utilisée dans la coloration des tapis et aussi dans la teinture de la laine par un colorant rougeâtre obtenu à partir de ses graines, cette technique a été largement répandue en Turquie et en Iran (**Baytop, 1999**).

- *Peganum harmala* a été utilisée dans la coloration des tapis et aussi dans la teinture de la laine par un colorant rougeâtre obtenu à partir de ses graines, cette technique a été largement répandue en Turquie et en Iran (**Baytop, 1999**).
- En médecine traditionnelle algérienne et maghrébine, La plante *Peganum harmala* représente une véritable panacée qui traite la plupart des troubles et maladies. Quelques « recettes » recueillies au Maghreb pour illustrer cette diversité d'emplois, sont rapportées (**Hammiche et al., 2013**). Suc de plante fraîche : en liniment à base de graisse de mouton, contre les douleurs articulaires.
  - La décoction de graines est appliquée et maintenue sur les parties atteintes d'eczéma et les tumeurs.
  - Poudre de graines : comme antiseptique pour cicatriser toutes sortes de plaies (circoncision, brûlures, etc.).
  - Graines : prendre dix à trente graines, deux fois par jour contre. Le diabète, l'hypertension artérielle, les parasites intestinaux. (**Hammiche et al., 2013**).
  - La poudre de graine bouillie avec de l'huile d'Olive est utilisée pour traiter la chute et améliorer la qualité des cheveux.
  - Les rameaux frais de *P. harmala* sont utilisés comme révulsifs (**Bellakhdar,1997**).

### I.1.8. Activités pharmacologiques

#### I.1.8.1. Effets anti-inflammatoires

Des activités anti-inflammatoires, analgésiques in vivo et in vitro de cette plante ont été évaluées. Les résultats démontrent que la crème de formulation de l'huile de graines de *P. harmala* a une activité anti-inflammatoire intéressante avec un léger effet analgésique périphérique dû principalement à sa richesse en acide linoléique,  $\gamma$ -tocophérol et polyphénols et à sa capacité anti-oxydante importante (**Sepideh ,2016**).

Des extraits de cette plante ont un effet anti-inflammatoire significatif via l'inhibition de certains médiateurs de l'inflammation prostaglandine.

### I.1.8.2. Effets sur le système nerveux

Diverses études in vitro et in vivo ont montré une large gamme d'effets produits par des alcaloïdes de *Peganum harmala* à la fois sur le système nerveux central et périphérique y compris, l'excitation, l'hallucination, l'analgésie et l'effet antidépresseur (**Moloudizargari et al., 2013**).

Il a été prouvé que les  $\beta$  carbolines de *Peganum harmala* interagissent avec la dopamine, GABA, 5-hydroxytryptamine, benzodiazépine et imidazoline au niveau de leurs récepteurs présents dans le système nerveux et de cette façon induisant leurs nombreux effets pharmacologiques (**Moloudizargari et al., 2013**).

### I.1.8.3. Effets sur le système immunitaire

Les  $\beta$  Carbolines de *Peganum harmala* ont montrés des effets immuno-modulateurs dans plusieurs études (**Wang et al., 1996 ; Farzin et Mansouri, 2006**).

## I.2. Etude phytochimique

### I.2.1. Les alcaloïdes de *Peganum harmala*

L'espèce *Peganum harmala* est très riche en alcaloïdes indoliques (dérivés de l'acide aminé Tryptophane) de type  $\beta$ -carboliniques, Les plus importants sont l'Harmaline, l'Harmane, l'Harmine et le Tetrahydroxyharmine (THH).

Les graines contiennent également une autre classe d'alcaloïdes, les quinazolines, dont le précurseur est l'acide anthranilique et qui sont représentés par la Péganine, le péganol, le Vasicinone et la Desoxypéganine (**Rezzagui, 2012**).

### I.2.2. Toxicité des alcaloïdes

Les alcaloïdes de *Peganum harmala* sont doués de propriétés toxiques. Les alcaloïdes peuvent provoquer une hypothermie permanente, des troubles respiratoires, des vomissements, des maux de ventre, des hallucinations et des convulsions (**Mahmoudian et al., 2002 ; Frison et al., 2008**), en inhibant la MAO-A et l'AChE (**Tuliaganov et al., 1986 ; Kim et al., 1997**).

## I.3. Activité antiinflammatoire

### I.3.1. Inflammation

L'inflammation ou réaction inflammatoire est la réponse des tissus vivants, vascularisés, à une agression d'origine physique, chimique ou biologique dans le but de maintenir son intégrité (**figure 2**). 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.

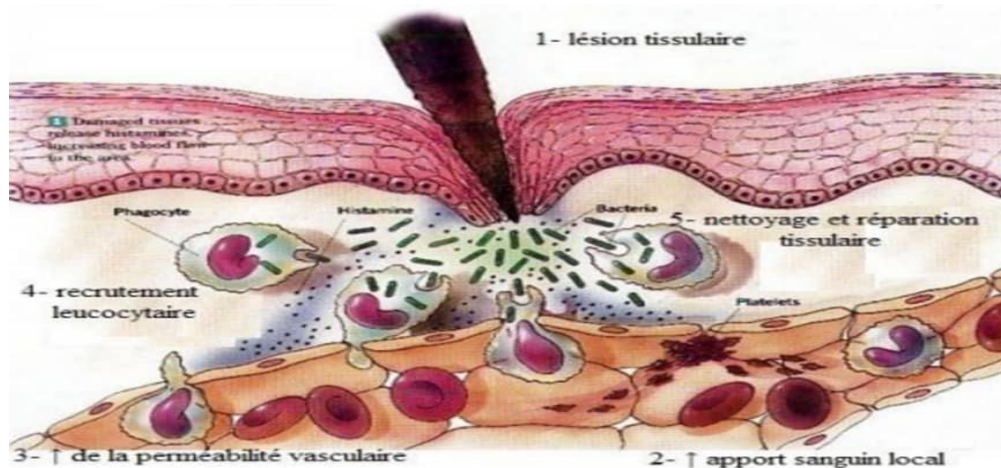


Figure 2 : Les principales étapes de la réaction inflammatoire

### I.3.2. Antiinflammatoires

La thérapeutique anti-inflammatoire est généralement menée par des molécules de Synthèses du type anti-inflammatoire non stéroïdien ou stéroïdien (corticoïdes), ce sont des médicaments largement utilisés mais dont les effets secondaires sont parfois graves, en particulier la toxicité sur le système rénal et digestif (irritations digestives pouvant aller jusqu'à l'ulcération gastrique) (Das, 2011).

#### I.3.2.1. Anti inflammatoires conventionnels

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

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 anticyclo-oxygénase (Cuvillon et Viel., 2002). En effet, 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).

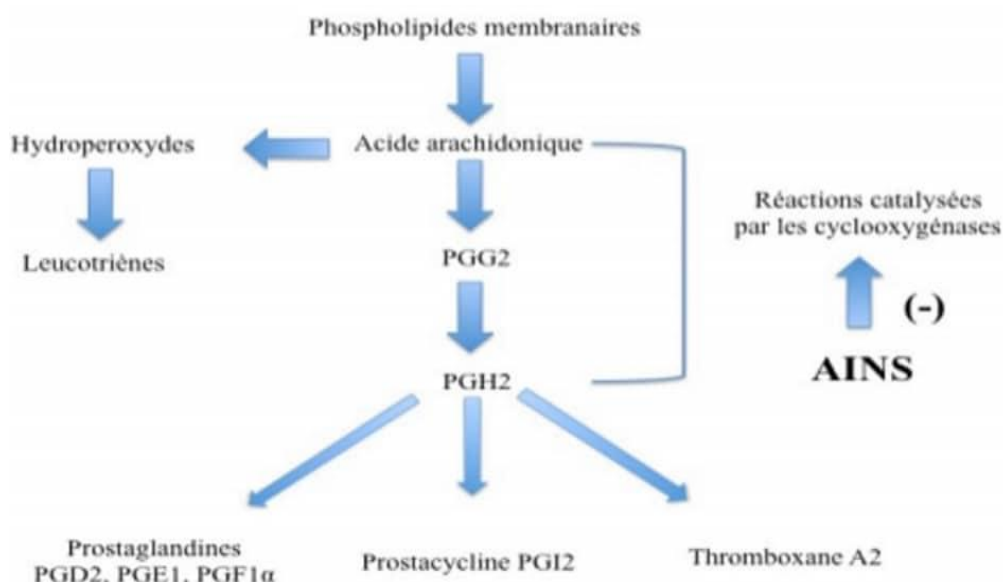
Les anti-inflammatoires non-stéroïdiens, en inhibant la synthèse de prostaglandines qui ont un rôle dans l'agrégation plaquettaire et la protection de l'estomac, sont responsables des événements défavorables, en gênant ainsi l'agrégation plaquettaire et donc la coagulation du sang, ce qui peut prévenir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



- **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 anticyclo-oxygénase (**Cuvillon et Viel., 2002**). En effet, 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 (ulcères), rénaux et d'hypersensibilité (**Jick, 1994 ; Risser *et al.*, 2009**).



**Figure 3 : Mécanisme d'action des AINS (Nicolas, 2001)**

- **Les anti-inflammatoires stéroïdiens (Glucocorticoïdes)**

Sont des dérivés du cortisol. Ils représentent le traitement le plus efficace utilisé pour les maladies inflammatoires chroniques tel que l'arthrite rhumatoïde et les maladies auto-immune (**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 gastro-duodénaux (**Henzen, 2003**).

### **I.3.2.2. Anti-inflammatoires traditionnels**

Les effets anti-inflammatoires des polyphénols, qui peuvent être exercées au niveau moléculaire, sont dépendants de la structure spécifique des composés polyphénoliques. Les fonctions de macrophage, y compris la production de cytokines, peut également être affectée par certains flavonoïdes par la modulation de la cyclo-oxygénase inducible (COX-2) et l'oxyde nitrique synthase inducible (iNOS). Plusieurs études expérimentales ont rapporté les effets immunomodulateur des composés polyphénoliques sur l'immunité humorale et cellulaire (Neyestani, 2008 ; Madhuri *et al.*, 2008).

### **I.4. Activité antioxydante**

Depuis l'antiquité, les plantes ont été utilisées le plus souvent par les parfumeries. Cependant, durant ces dernières décennies, elles sont devenues sources d'antioxydants naturels (Bandoniene *et al.*, 2000).

#### **I.4.1. Stress oxydatif et les antioxydants**

Les antioxydants jouent un rôle important dans le métabolisme humain. Les réactions biochimiques qui ont lieu dans notre organisme produisent des radicaux libres initiant des réactions d'oxydations en chaîne qui ont une action néfaste sur les cellules de notre corps, en les abîmant et en accélérant le processus de vieillissement. Normalement, le corps humain maintient l'équilibre entre les antioxydants et les radicaux libres en produisant simultanément les deux types de substances dans le processus métabolique. Le déséquilibre entre ces deux types de composés conduit à un phénomène appelé stress oxydatif. (Yepez *et al.*, 2002).

##### **I.4.1.1. Stress oxydant**

Le stress oxydatif réfère à une perturbation dans la balance métabolique cellulaire durant laquelle, la génération d'oxydants accable le système de défenses antioxydants, que ce soit par une augmentation de la production d'oxydants et/ou par une diminution des défenses antioxydants (Sorg, 2004).

##### **I.4.1.2. Les radicaux libres**

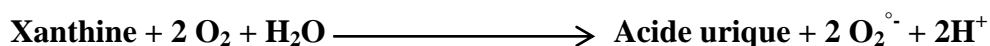
L'oxygène est un élément essentiel pour les organismes multicellulaires parce qu'il permet de produire l'énergie en oxydant la matière organique. Mais les cellules convertissent une partie de cet oxygène en métabolites toxiques: les radicaux libres (Favier, 2003). Un radical libre est une espèce chimique possédant, sur sa couche externe, un ou plusieurs électrons célibataires (Zweier and Hassan Talukder, 2006). Ces radicaux peuvent être dérivé de l'oxygène (Reactive Oxygène Species : ROS) ou d'autres atomes comme l'azote qui provoque une perturbation des cellule vivantes (Kocchilin-Ramonatxo, 2006).

### I.4.1.3. Sources des radicaux libres

#### I.4.1.3.1. Sources endogènes

- Le peroxyosome contient de nombreuses enzymes générant du  $H_2O_2$ , ce dernier est utilisé comme substrat par la catalase peroxyosomale pour réaliser des réactions de peroxydation d'autres substrats, qui sont importantes dans les processus de détoxification présents dans le foie et le rein (**Belviranli and Gökbel, 2006**).
- La xanthine oxydase (XO) est une enzyme qui utilise l'oxygène moléculaire comme un accepteur d'électrons en produisant l'anion superoxyde au cours de la réaction d'oxydation de l'hypoxanthine en xanthine et la xanthine en acide urique (**Harrison, 2002**).

#### Xanthine oxydase



- NADPH oxydase (NADPHO) est une hémoprotéine joue un rôle fondamental dans la réponse immunitaire. Elle se trouve dans différents types cellulaires ; les cellules phagocytaires, les fibroblastes, les cellules endothéliales et les cellules de muscles lisses.

#### I.4.1.3.2. Sources exogènes

- Les organismes vivants sont exposés à une large variété de ROS de sources non métaboliques exogènes. Les rayonnements, qu'ils soient X ou  $\gamma$ , peuvent par différents mécanismes faire apparaître des radicaux libres en scindant la molécule d'eau en deux radicaux. Les rayonnements ultraviolets sont capables de produire des anions superoxydes ou de l'oxygène singulet (**Beani, 1995**).
- Les polluants de l'air, comme la fumée des cigarettes et les contaminants industriels, constituent une source importante de ROS, ils attaquent et causent des dommages dans l'organisme que ce soit par interaction directe avec la peau ou après inhalation dans les poumons (**Afanasev, 2009**).
- Une large variété des xénobiotiques (toxines, pesticides, herbicides, etc...) et médicaments (antibiotiques, anticancéreux, etc...) peuvent contribuer à la production des ROS qui se forment comme un des produits de leur métabolisme *in vivo* (**Martínez-Cayuela, 1995**).

#### I.4.1.4. Les espèces réactives de l'oxygène (ROS)

Plusieurs réactions biologiques impliquent l'oxydation de substrats où l'accepteur d'électrons est l'oxygène moléculaire ( $O_2$ ). Ces types de réactions sont catalysés par un groupe d'enzymes métalloprotéiques appelées "oxydases" :



- (i) 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 ( $NO^{\bullet}$ ) ;
- (ii) Les dérivés oxygénés non radicalaires qui peuvent être des précurseurs de radicaux tels que le peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) et le peroxynitrite ( $ONOO^{\bullet}$ ) (Garait, 2006).

### I.4.1.5. Principales cibles des ROS

Le stress oxydatif conduit à des endommagements cellulaires et tissulaires souvent irréversible, les cibles biologiques susceptibles aux attaques radicalaires sont les lipides, les protéines les glucides et les acides désoxyribonucléiques (**Finkel and Holbrook, 2000**).

- Les lipides, principalement leurs acides gras polyinsaturés, sont la cible privilégiée de l'attaque par le radical hydroxyle capable d'arracher un hydrogène sur les carbones situés entre deux doubles liaisons, pour former un radical diène conjugué, oxydé en radical peroxy. Cette réaction appelée la peroxydation lipidique (**Hennebelle et al., 2004**).
- Les protéines : l'action des radicaux libres a lieu sur les chaînes latérales de certains acides aminés comme le thiol des cystéines. À proximité des sites de liaison d'ions métalliques peuvent se dérouler des réactions d'oxydations qui produisent des acides aminés anormaux. Les radicaux libres sont également responsables de la formation de ponts disulfures qui modifient la conformation des protéines et nuisent à leur activité biologique (activité enzymatique, transduction d'un signal ou système de transport) (**Jacques et André, 2004**).
- Les ADNs nucléaires et mitochondriaux sont très sensibles à l'attaque des ROS (**Favier, 2003**), les bases composant l'ADN, particulièrement la guanine, sont sensibles à l'oxydation par les radicaux libres (**Cuzzocrea, 2001**). L'attaque radicalaire se manifeste soit directement en entraînant l'oxydation des bases et engendrant un grand nombre de bases modifiées, soit elle cible la liaison entre la base et le désoxyribose créant un site abasique, soit cible le sucre lui-même créant une coupure de simple brin (**Beckman and Ames, 1998**). Le radical  $NO^{\bullet}$  et leurs dérivés tels que  $NO^{\bullet-2}$ ,  $ONOO^{\bullet-}$ ,  $N_2O_3$  et  $HNO_2$  sont des agents mutagènes et ont la capacité d'introduire plusieurs modifications sur les bases d'ADN par des réactions de nitration, nitrosation, et désamination (**Cuzzocrea, 2001**). Les dommages d'ADN ont comme conséquence une transcription réduite d'ARNm et, en conséquence, une perte de fonction des biomolécules protéiques (**Madamanchi, 2005**).



- Les glucides : le glucose peut s'oxyder en présence des ions métalliques conduisant à la libération des cétoaldéhydes,  $H_2O_2$  et  $OH$ , qui peuvent entraîner la coupure des protéines ou leur glycation par attachement du cétoaldéhydes. Ces phénomènes de glycosoxydation est très important chez les diabétiques et contribue à la fragilité de leur paroi vasculaire et de leur rétine (**Favier, 2003**).

### I.4.1.6. Les maladies liées au stress oxydant

De nombreuses études, tant épidémiologiques que cliniques, indiquent que le stress oxydant est potentiellement impliqué dans le développement de plus d'une centaine de pathologies humaines différentes (**Pincemail et al., 2002**) allant de l'athérosclérose au cancer tout en passant par les maladies inflammatoires, cardiovasculaires, neurodégénératives et le diabète. Le rôle du stress oxydant a été également évoqué même dans des processus physiologiques tel que le vieillissement (**Sorg, 2004 ; Valko et al., 2007**).

### I.4.1.7. Les antioxydants

L'équilibre entre les effets positifs et négatifs des ROS est particulièrement fragile ; La production des ROS est strictement régulée par notre organisme qui a développé des moyens de défense antioxydants de protection contre les effets potentiellement destructeurs des ROS. Un antioxydant peut être défini comme toute substance capable, à concentration relativement faible, d'entrer en compétition avec d'autres substrats oxydables et ainsi retarder ou empêcher l'oxydation de ces substrats (**Berger, 2006**).

#### I.4.1.7.1. Antioxydants enzymatiques

- **Superoxyde dismutase (SOD)** : est une enzyme primaire essentielle qui réagit contre les produits toxiques de métabolisme cellulaire, et catalyse la dismutation de l'anion superoxyde en  $H_2O_2$  (**Seib et al., 2006**).



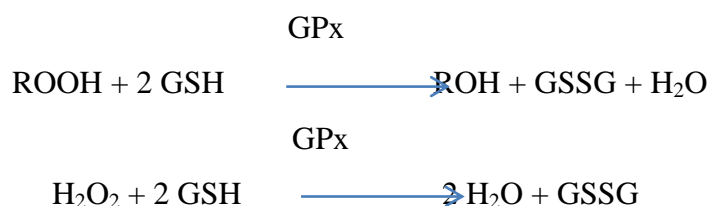
- **La Catalase (CAT)**

La catalase se trouve dans les hématies et dans les peroxysomes de nombreux tissus et cellules, et il avait une grande affinité à son substrat (**Kohen and Nyska, 2002**), est une enzyme qui catalyse la transformation du peroxyde d'hydrogène en eau et oxygène moléculaire (**Stocker and Keaney**).



- **La Glutathion peroxydase (GPx) et la Glutathion réductase (GR)**

Ces deux enzymes sont localisées dans le cytosol et dans les mitochondries (**Sorg, 2004**). La glutathion peroxydase (GPx) agit en synergie avec la SOD puisque son rôle est d'accélérer la dismutation du  $H_2O_2$  en  $H_2O$  et  $O_2$  et la réduction de divers hydroperoxydes lipidiques. Lors de cette réaction deux molécules de glutathion réduit (GSH) sont oxydées en glutathion disulfure (GSSG) (**Ahmad, 1995**). Le glutathion disulfure (GSSG) ainsi produit est à nouveau réduit par la glutathion réductase (GR) utilisant le NADPH comme donneur d'électron (**Ahmad, 1995; Mates et al., 1999**).



### I.4.1.7.2. Antioxydants non-enzymatiques

De nombreuses molécules issues de notre alimentation : vitamines, nutriments, composés naturels,..., sont considérés comme des antioxydants ; notons d'exemples, la vitamine C, A, E, les oligoéléments et les polyphénols (**Gardès-Albert et al., 2003**).

## I.5. Activité antibactérienne

### I.5.1. Généralités

L'homme vit dans un environnement peuplé de microorganismes qui sont présents dans l'air, le sol, les eaux douces, les eaux marines, à la surface de la peau et sur les muqueuses ainsi qu'au niveau du tube digestif, de l'arbre respiratoire et de l'appareil urinaire. Ces microorganismes sont constitués par les bactéries, les virus, les champignons et les parasites. Ce sont soit des hôtes naturels de l'Homme et donc saprophytes (flore digestive par exemple), soit ils déterminent une infection et donc pathogènes (**Khiati, 1998**).

### I.5.2. Agents antibactériens

On désigne par agent antimicrobien tout agent chimique, physique ou biologique inhibant la croissance et/ou la survie des micro-organismes (**Asada et al., 1998**). Il existe aussi des agents chimiothérapeutiques, qui inhibent le développement de sa cible ou la tue tout en étant inoffensif pour l'hôte. Dans ce groupe, on retrouve les antibiotiques, les antifongiques et les antiviraux (**Guillaume, 2000**).

## I.5.3. Les antibiotiques

### I.5.3.1. Définition

Du grec anti, "contre" et bios, " la vie" les antibiotiques sont des composés chimiques ayant la propriété de tuer ou d'empêcher la prolifération des micro-organismes pathogènes. Ce sont des substances produites naturellement par certaines moisissures et bactéries (**Brigitte, 2006**).

### I.5.3.2. Mode d'action des antibiotiques

Les antibiotiques agissent habituellement soit comme bactéricides (ils tuent les bactéries) les bêta-lactamines, les aminosides, les polypeptides, soit comme bactériostatiques (ils inhibent la croissance bactérienne et détruisent les bactéries) essentiellement tétracyclines, phénicol, macrolides (**Chetley, 2000**).

Ainsi, les antibiotiques ont été classés (**Dupont et Drouhet, 1987; Leminor et Veron, 1989**) selon leur mode d'action en:

- Antibiotiques inhibiteurs des synthèses du peptidoglycane.
- Antibiotiques actifs sur les enveloppes membranaires.
- Antibiotiques inhibiteurs des synthèses protéiques.
- Antibiotiques inhibiteurs des acides nucléiques.

# *Matériel et méthodes*

### II.1. Matériel



### I.1.1. Matériel végétal

Les graines et les feuilles de *Peganum harmala* sont récoltées au mois de Juillet- Août, période de maturation, dans la région d'Alhamadiya de wilaya de Bordj Bou Arreridj, située au Nord-est de l'Algérie qui se caractérise par un climat semi- aride sec. L'identification botanique de l'espèce a été faite sur la base de la description des caractéristiques morphologiques de la plante (**figure 4**), (**Chopra *et al.*, 1960 ; Maire, 1933 ; Ozanda, 1991 ; Bruneton, 1999**) .



**Figure 4** : La plante de *Peganum harmala* en période de floraison  
(**Asgarpanah et Ramezanloo, 2012**).

Après séchage à température ambiante et à l'abri de la lumière solaire, afin de préserver au maximum l'intégrité des molécules, le matériel végétal est broyé grossièrement dans un moulin électrique pour préparer les extraits (**figure 5**).



**Figure 5** : Les grains de *Peganum harmala* (**Asgarpanah et Ramezanloo, 2012**).



### II.1.2. Matériel animal

Des souris blanches des deux sexes mâles et femelles sont utilisées pour cette étude, pesant entre 20 et 40 g provenant de l'institut Pasteur d'Alger. Ils sont hébergés dans des cages en plastique transparent d'une longueur de 55 cm, d'une largeur de 33 cm et d'une hauteur de 19 cm. Les animaux ont disposé d'eau du robinet et de nourriture *ad libitum*, la litière est renouvelée trois fois par semaine. Les animaux sont acclimatés aux conditions de l'animalerie de la faculté des sciences de la nature et de la vie – Université de Bordj Bou Arreridj pendant une période avant l'expérimentation (**figure 6**).



**Figure 6** : Les animaux pendant l'expérimentation.

### II.1.3. Les souches microbiennes utilisées

Les souches bactériennes utilisées dans l'essai antibactérien sont les souches pathogènes : les bactéries à Gram<sup>-</sup> (*Salmonella typhimurium*, et *Escherichia Coli*) et les bactéries a Gram<sup>+</sup> (*Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus* et *Micrococcus luteus*).

Les souches bactériennes et fongiques étudiés proviennent du laboratoire de microbiologie université Sétif conservées à 4 °C dans des tubes à essais contenant de la gélose inclinée.

## II.2. Méthodes

### II.2.1. Préparation des extraits de *Peganum harmala*

#### II.2.1.1. L'extrait aqueux

L'extrait aqueux (EAq) est préparé en suivant la méthode décrite par **Mbiantcha et ses collaborateurs (2011)**, avec quelques modifications. La macération est faite avec 100g de la poudre des graines dans 1l de l'eau distillée tiède pendant 3jours. Une filtration sur coton hydrophile, puis sur papier Wattman N°3 a été effectuée. Pour l'évaporation de l'eau distillée, le filtrat est placé dans l'étuve à 45°C jusqu'à l'obtention d'un extrait, conservé par la suite, à - 4°C jusqu'à son utilisation.

### II.2.1.2. L'extrait hydrométhanolique (extrait brut)

L'extrait hydrométhanolique (EBr) a été effectuée selon le protocole d'extraction décrit par **Markham (1982)** avec quelques modifications. La poudre des graines (50g) est soumise à une extraction par macération dans le mélange méthanol /eau (85 /15 : v /v) sous agitation douce pendant 72 heures avec renouvellement de solvant chaque 24 heures à température ambiante et à l'abri de la lumière. Après filtration sur coton hydrophile, puis à travers le papier Wattman N°3. Les filtrats sont recombinaés puis évaporés (par un rotavapeur, BÜCHI) presque à sec et les résidus finaux ont été mis à sécher dans une étuve à 45°C, jusqu'à l'obtention d'un extrait sous forme de poudre conservée à - 4°C jusqu'à son utilisation.

### II.2.2. Dosage des polyphénols totaux et des flavonoïdes dans les extraits

#### II.2.2.1. Dosage des polyphénols totaux

La quantification de ces métabolites est effectuée selon plusieurs méthodes analytiques. La méthode la plus utilisée est celle de Folin-Ciocalteu.

##### a) Principe

Le réactif Folin-Ciocalteu est constitué d'un mélange d'acide phosphotungstique ( $H_3PW_{12}O_{40}$ ) et d'acide phosphomolybdique ( $H_3PMO_{12}O_{40}$ ). L'oxydation en milieu alcalin du réactif Folin-Ciocalteu par les groupements oxydables des composés phénoliques conduit à la formation d'un mélange d'oxyde bleu. L'intensité de la coloration produite, qui a une absorbance maximale à 765nm, est proportionnelle à la quantité des polyphénols présents dans l'extrait analysé (**Georgé et al., 2005**).

##### b) Protocole

Les polyphénols ont été déterminés en spectrophotométrie, en suivant le protocole réalisé par **Li et ses collaborateurs (2007)**. Brièvement, 500µl du réactif Folin-Ciocalteu (dilué à 10% dans de l'eau distillée) sont ajoutés à 100µl d'extrait avec des concentrations bien déterminées. Quatre minutes après, 400µl d' $Na_2CO_3$  (75mg/ml), sont additionnées au mélange réactionnel. Après une incubation de 2 heures à température ambiante et à l'abri de la lumière, l'absorbance est lue à 765nm.

La droite d'étalonnage est réalisée par l'acide gallique (0-160µg/ml), en suivant les mêmes étapes de dosage. Les concentrations des composés phénoliques sont déterminées à partir de la droite de régression de la courbe d'étalonnage. Les résultats sont exprimés en microgramme équivalent d'acide gallique par milligramme d'extrait (µg EAG/ mg).

### II.2.2.2. Dosage des flavonoïdes

La quantification des flavonoïdes, dans les extraits de *Peganum harmala*, a été effectuée par la méthode au trichlorure d'aluminium ( $\text{AlCl}_3$ ), en suivant le protocole de **(Bahorun et ses collaborateurs (1996))**.

#### ➤ Principe

La formation d'une liaison covalente entre le trichlorure d'aluminium et les groupements hydroxyles (OH) des flavonoïdes produise un complexe de couleur jaune ayant une absorbance maximale à 430nm **(Ababsa, 2009)**.

#### ➤ Protocole

À 500 $\mu\text{l}$  d'échantillon, 500 $\mu\text{l}$  de la solution d' $\text{AlCl}_3$  (2% dans de l'méthanol) est ajouté. Après 10min d'incubation, à température ambiante et à l'abri de la lumière, les absorbances sont mesurées par le spectrophotomètre à 430nm.

La gamme d'étalonnage de quercétine (0-40 $\mu\text{g}/\text{mg}$ ) est établie. La quantité des flavonoïdes est déterminée à partir de la droite de régression des droites d'étalonnages. Les résultats sont exprimés en microgramme équivalent de quercétine par milligramme d'extrait ( $\mu\text{g EQ}/\text{mg}$ ).

### II.2.3. Evaluation de l'effet toxique de plante

#### II.2.3.1. Evaluation de l'effet toxique d'extrait hydrométhanolique (brut) de *Peganum harmala*

Afin d'évaluer l'effet toxique subaigu des extraits de *Peganum harmala*, une détermination de l'effet toxique aigu est nécessaire, en mesurant la dose létale 50 (DL50).

##### II.2.3.1.1. Évaluation de la toxicité aiguë

La toxicité aiguë de l'extrait hydrométhanolique de *Peganum harmala* a été estimée en utilisant la méthode décrite par **Tahraoui et ses collaborateurs (2010)**, qui consiste à répartir les souris, en 6 lots de 6 animaux (mâles et femelles). L'un des lots est utilisé comme témoin (recevant de l'eau distillée) alors que les autres lots ont été traités, chacun, par une dose unique d'extrait hydrométhanolique de *Peganum harmala*.

L'administration a été effectuée par gavage orale aux doses suivantes (100 /200 /320 /500 /700 mg/kg du poids corporel). Après l'administration de l'extrait, les souris sont surveillées en permanence dans la première, 6<sup>ème</sup> et 24<sup>ème</sup> heure après le traitement, pour toute mortalité ou changement de comportement. Ces signes de la toxicité ont été suivis quotidiennement pendant 14 jours. Dans le 15<sup>ème</sup> jour, le nombre des animaux morts est calculé et transformé en probit.

### Quelques paramètres étudiés

#### II.2.3.1.2. Détermination de la DL50 de l'extrait hydrométhanolique de *Peganum harmala*

La DL50, exprimée en mg/kg du poids corporel, est déterminée par la méthode graphique de **Miller et Trainer, (1944)** décrite par **Randhawa en 2009** et par la méthode de calcul de **Dragstedt et Lang, (1957)** cité par **El Allaoui et ses collaborateurs (2011)**.

- **Méthode graphique (Miller et Trainer 1944)**

Dans cette méthode, les pourcentages de la mortalité des souris doivent être convertis en unités probits. La DL50 est donc déterminée à partir de la droite exprimant le taux de mortalité des souris (en unités probits) en fonction du logarithme de la dose administrée (mg/kg de poids corporel). La DL50 représente l'abscisse du point correspondant à 5 unités probits. Pour calculer l'écartype de la DL50, il suffit de déterminer les doses correspondantes aux 16% et 84% de mortalité.

- **Prélèvement du sang, analyses biochimiques**

A la fin de la durée du traitement, les souris ont été anesthésiées légèrement avec de chloroforme. Les prélèvements sanguins ont été réalisés chez les souris anesthésiées. L'échantillon du sang est récupéré dans deux tubes, l'un contenant l'EDTA et l'autre l'héparine. Les tubes EDTA ont été, immédiatement, usées pour les analyses hématologiques, alors que les tubes héparinés ont été centrifugés à 4000rpm pendant 10min et le sérum obtenu est conservé à -20°C jusqu'à leur utilisation pour les analyses biochimiques.

- **Paramètres biochimiques**

Les paramètres sériques suivants : Créatinine, Acide urique (AU), Alanine aminotransférase (ALAT), Aspartate aminotransférase (ASAT), Phosphatase alcaline (PAL), ont été testés au niveau du Laboratoire Central de l'Hôpital de bordj Bou Arreridj.

### ➤ Réalisation des coupes histologiques

Après le sacrifice des souris, les organes vitaux (cœur, foie, reins, rate) ont été déplacés, lavés avec de l'eau physiologique, pesés et fixés dans le formol 10% jusqu'à leur utilisation dans les coupes histologiques. Un examen macroscopique des organes est effectué, avant leur fixation, pour noter tout changement de couleur ou de forme des organes.

La réalisation des coupes histologiques incluant la déshydratation des tissus, l'inclusion et la coupe, est effectuée au niveau du Laboratoire d'Anatomie Pathologique L'hôpital de BBA).

Les coupes de 5µm d'épaisseur sont étalées sur des lames, séchées pendant une heure à 37°C, réhydratées et colorées à l'hématoxyline-éosine (**Bensalem-bendjelloul, 1998**).

### II .2.3.1.3. Analyses statistiques

Les valeurs sont exprimées en moyenne  $\pm$  la déviation standard (Moyenne  $\pm$  SD). Les résultats des différents tests sont analysés par le test-*t* de Student pour les comparaisons simples, et ANOVA à un seul facteur suivie du test de Tukey pour les comparaisons multiples. Les valeurs de *p* inférieure à 0.05 ( $p < 0.05$ ) sont considérées statistiquement significatives. La corrélation fait par la régression linéaire est exprimée par le coefficient de corrélation (R<sup>2</sup>). La comparaison des moyennes et des variances est déterminée grâce au Graphpad Prism version 7.0.

### II.2.4. Activités biologiques de la plante

#### II.2.4.1. Test d'activité anti-inflammatoire

##### II.2.4.1.1. Œdème de l'oreille induit par le xylène chez la souris

Pour évaluer l'effet anti-œdémateux des extraits aqueux et hydrométhanolique, l'œdème de l'oreille est induit par le xylène selon la méthode de **Rotelli et ses collaborateurs (2003)** ; quatre groupes de souris sont utilisés dans ce test :

Les souris des groupes traités reçoivent 50 mg/kg d'extrait aqueux et hydrométhanolique 10 mg/kg de diclofénac (anti-inflammatoire de référence) respectivement par voie orale (**figure 7**), une heure avant l'induction de l'œdème alors que les souris du groupe témoin reçoivent 1 ml d'une solution de NaCl 0,9%. L'œdème de l'oreille est induit par l'application topique de 30µl de xylène sur la face dorsal de l'oreille droite de chaque souris des 4 groupes à l'aide d'une micropipette (**figure 8**). Toutes les souris sont sacrifiées, l'épaisseur de l'oreille est mesurée une heure après l'induction de l'inflammation par le chloroforme, des disques de 0.5 cm de diamètre des oreilles ont été prélevés, (**Delaporte et al., 2004**).

Le poids de chaque oreille (gauche et droite) est pesé par la balance de précision. La différence de l'épaisseur après l'application du xylène est calculée le pourcentage d'inhibition de l'œdème est défini par rapport au groupe témoin selon la formule suivante :

$$\% \text{ d'inhibition} = (n \text{ témoin} - n \text{ traité}) / n \text{ témoin} \times 100$$

N = poids d'œdème.



**Figure 7 :** Administration du traitement.



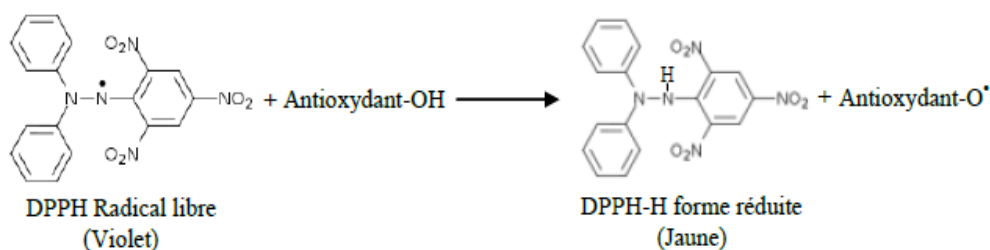
**Figure 8 :** Application du xylène.

### II.2.4.2. Evaluation de l'activité antioxydante des différents extraits

#### II.2.4.2.1. Effet piègeur des extraits contre le radical DPPH

##### a) Principe

L'activité anti-radicalaire des extraits obtenus à partir des graines de *Peganum harmala* est évaluée en mesurant leurs capacités de piéger le radical DPPH. La réduction du radical DPPH, ayant une couleur violette foncée, par les groupements hydroxyles des antioxydants présents dans les extraits, conduisant à la formation d'un composé stable d'une couleur jaune. La couleur violette foncée, mesurable à 517nm, est inversement proportionnelle à l'activité anti-radicalaire de l'extrait (**figure 9**) (Locatelli *et al.*, 2010).



**Figure 9 :** La réduction du radical DPPH (Popovici *et al.*, 2009).

### b) Protocole

Dans ce test, la solution de DPPH est préparée par solubilisation de 0,4mg de DPPH dans 100ml du méthanol au jour de la manipulation. 375µl des extraits ou des standards (acide ascorbique ,quercitine) sont ajoutés à 125µl de la solution de DPPH. Le mélange réactionnel est laissé à l'obscurité pendant 30min et l'absorbance est mesurée à 517nm (**Burits et Bucar, 2000**). L'effet piègeur est estimé selon l'équation ci-dessous :

$$\text{Activité anti-radicalaire (\%)} = [(A \text{ contrôle} - A \text{ échantillon}) / A \text{ contrôle}] \times 100$$

#### II.2.4.2.2. Réduction des ions métalliques (pouvoir réducteur)

Le pouvoir réducteur des extraits ont été déterminés par la méthode d'**Oyaizu, 1986**. 250µl de différents concentrations d'extraits ont été mélangés avec 250µl de tampon phosphate (2M, Ph 6,6) et 250µl de 1% de ferricyanure de potassium .Les mélanges ont été incubés pendant 20 min à 50 °C dans un bain marie. Après incubation 250µl d'acide trichloroacétique à 10% ont été ajoutés aux mélanges, suivie d'une centrifugation à 3000 × g pendant 10 min .250 µl d'eaux distillées et 100µl de 0,1% de chlorure ferrique et l'absorbance dans la résultante solution ont été mesurée à 700 nm.

L'augmentation de l'absorbance dans le milieu réactionnel indique l'augmentation de la réduction de fer. En utilisant un blanc sachant que l'extrait est remplacé par du méthanol.

#### II.2.4.3. Détermination de l'activité antibactérienne (diffusion en milieu gélosé)

##### • Les souches bactériennes testées

Le matériel microbiologique est constitué de 6 souches bactériennes. Ce sont des bactéries à Gram positif et à Gram négatifs pathogènes pour l'homme, Elles proviennent du laboratoire de microbiologie appliquée de l'université de Sétif-(Algerie). Les souches bactériennes sont : *Escherichia coli* G+, *Bacillus cereus* G-, *Salmonella typhimurium* G-, *Staphylococcus aureus* G+, *Proteus mirabilis* G- et *Micrococcus luteus* G+.

##### • Milieux de culture

Le milieu de culture utilise pour l'évaluation de l'activité antibactérienne de l'extrait aqueux et brute de *Peganum harmala* : Mueller-Hinton.

##### • Antibiotique

Afin de comparer les effets antibactériens des extraits secs de *Peganum harmala* avec ceux des antibiotiques, on a utilisé Gentamycine et Ciprofloxacine comme standards pour la comparaison entre leurs effets antibactériens et celui des extraits de *Peganum harmala*.

### • Mode opératoire

L'activité antibactérienne in vitro des différents extraits de *Peganum harmala* a été étudiée par la méthode de diffusion sur disque contre : *Escherichia coli* G+, *Bacillus cereus* G-, *Salmonella typhimurium* G-, *Staphylococcus aureus*, *proteus mirabilis* G-, *Micrococcus luteus* G+. En utilisant la gélose de Mueller-Hinton.

$$\text{Activité chélatrice (\%)} = [(Ac - At) / Ac] \times 100$$

Selon le protocole décrit **par Yollande., (2009)** l'inoculum a étéensemencé à l'aide d'un écouvillon stérile sur toute la surface du milieu, préalablement trempé dans la suspension microbienne, et déchargé au maximum, sur la totalité de la surface gélosée en stries serrés.

L'opération a été répétée deux à trois fois, en tournant la boîte à chaque fois sans oublier de faire pivoter l'écouvillon sur lui-même. Finir l'ensemencement en passant l'écouvillon sur la périphérie du milieu. Les disques de papier Wattman n°1 de 6 mm de diamètre, stériles (stérilisation à 121°C pendant 15 min par autoclavage) imprégnés d'extraits (10 µl) sont déposés délicatement sur la surface de la gélose inoculée à l'aide d'une pince stérile (**Dulger et Gonuz, 2004 ; Rota et al., 2008**).

Les boîtes de Pétri ont été incubées à 37°C pendant 24 heures et le diamètre de la zone d'inhibition est mesurée en mm. Un produit est considéré actif, si le diamètre de la zone d'inhibition est supérieur à 9 mm.

De même les antibiogrammes réalisés avec des disques contenant des antibiotiques (témoin positif) appropriés prêts à l'emploi ont été utilisés pour la comparaison avec les résultats des extraits testés. Finalement, les boîtes de Pétri sont incubées pendant 18 à 24 heures à 37°C.



## *Résultat et Discussion*

### III.1. Résultats

#### III.1.1. Rendement d'extraction

Les rendements ont été calculés en utilisant la formule suivante : déterminé par le rapport :

$$\% \text{ Rendement} = \frac{\text{Masse de l'extrait obtenu}}{\text{Masse de la matière végétale sèche}} \times 100$$

Les rendements obtenus pour les différents extraits sont représentés dans le **tableau I**.

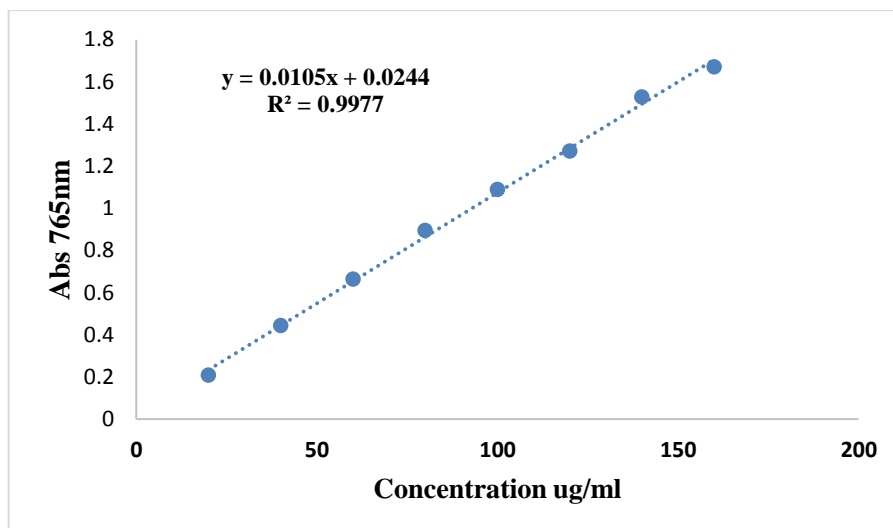
**Tableau I** : Rendement d'extraction de l'extraits aqueux et hydrométhanolique.

Extrait	Aqueux	hydrométhanolique (EBr)
Rendement %	8,37 ± 1 ,33%	21.53 ± 3%

Les résultats montrent que le rendement d'extrait hydrométhanolique est la plus élevée (21,53%) comparant à celui de l'extrait aqueux (EAq 8,37%).

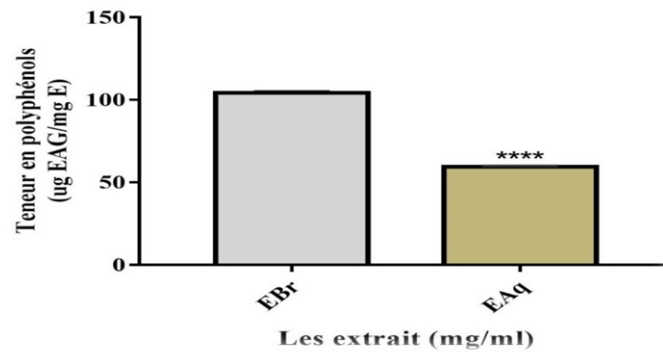
#### III.1.2. Dosage des polyphénols totaux

La concentration des polyphénols totaux est déterminée par la méthode de Folin-Ciocalteau à partir d'une courbe d'étalonnage utilisant l'acide gallique comme standard (**Figure 10**), la quantité de polyphénols totaux a été exprimée en µg d'équivalent d'acide gallique par mg d'extrait (µg EAG/mg d'extrait). En plus de sa sensibilité, cette méthode de dosage présente une reproductivité puisque l'absorbance est étroitement corrélée à la concentration de l'acide gallique utilisée dans la gamme d'étalonnage,  $R^2 = 0,9977$ .



**Figure 10** : Droite d'étalonnage de l'acide gallique.

La teneur en polyphénols de différents extraits de *Peganum harmala* sont présentés dans la (**figure 11**).



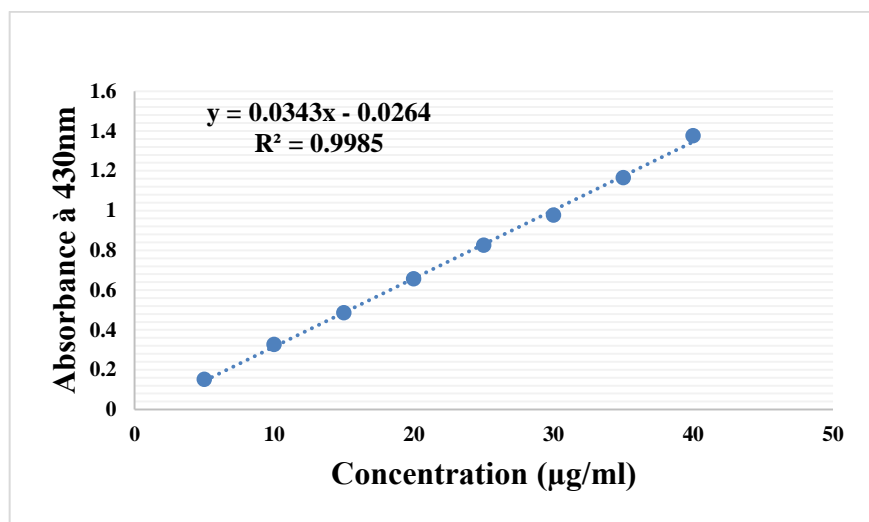
**Figure 11 :** Teneur en polyphénols des extraits de *Peganum harmala*.

A partir de ces résultats, on aperçoit que l'extrait hydrométhanolique est la plus riche en polyphénols que l'extrait aqueux, (104,15 µg EAG /mg ; 59,26 µg EAG /mg) respectivement.

### III.1.3. Dosage des flavonoïdes

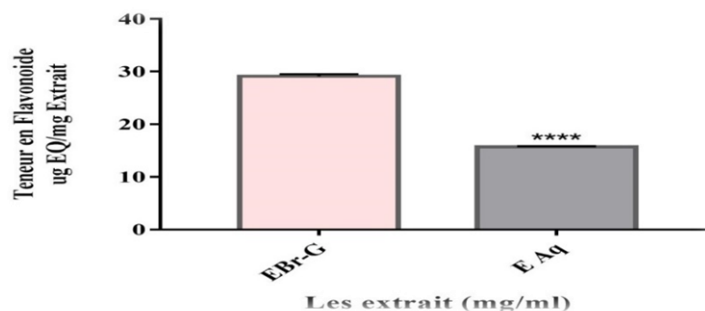
Le dosage des flavonoïdes a été réalisé par la méthode de trichlorure d'aluminium ( $\text{AlCl}_3$ ), en adaptant la même procédure utilisée pour l'établissement de la courbe d'étalonnage, en remplaçant la quercétine par des dilutions des extraits jusqu'à une concentration appropriée.

La teneur en flavonoïdes est exprimée en µg d'équivalent de quercétine par mg d'extrait (µg EQ /mg d'extrait). En utilisant les valeurs des absorbances obtenues pour les différentes solutions de Quercétine ainsi préparées nous avons tracé la courbe d'étalonnage (**Figure12**).



**Figure 12 :** Droites d'étalonnage de la quercétine.

La teneur en flavonoïdes de différents extraits de *Peganum harmala* sont présentés dans la **figure 13**.



**Figure 13** : teneur en flavonoïdes des extraits de *Peganum harmala*.

Selon les résultats de **figure 13**, la teneur en flavonoïdes totaux dans l'extrait hydrométhanolique (**29.13  $\mu\text{g EQ / mg}$** ) est la plus grande que l'extrait aqueux (**15.74  $\mu\text{g EQ/mg}$** )

### III.1.4. Effet toxique d'extrait hydrométhanolique (brut) de *Peganum harmala* (toxicité aigüe)

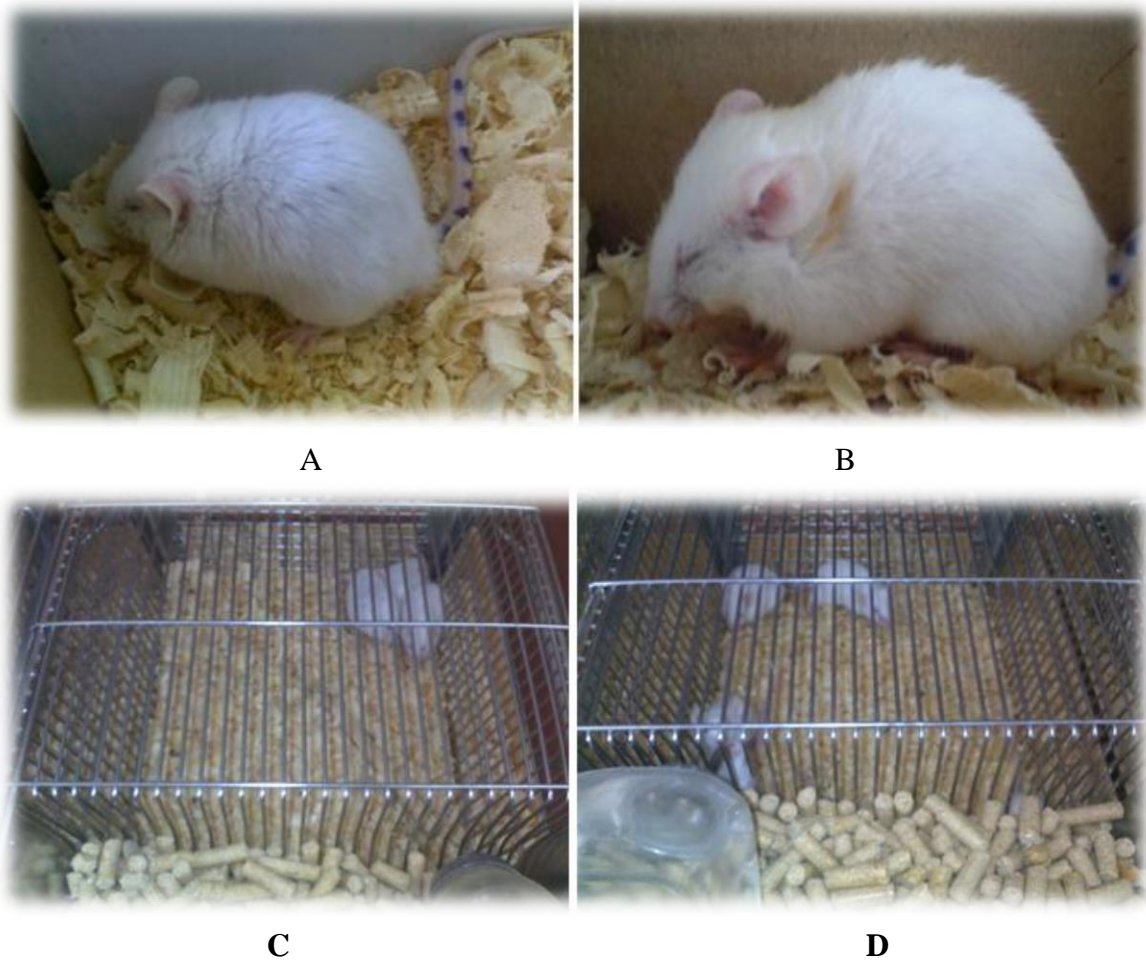
#### III.1.4.1. Observations cliniques et de survie

Après l'administration orale d'extrait méthanolique des grains de *Peganum harmala* a des doses croissantes, des observations ont été étendue au long de la durée d'étude de la toxicité aiguë (14 jours), pour déceler les effets retardés de l'extrait méthanolique les signes cliniques et de mortalité apparus chez les souris de chaque groupe ont été suivis continuellement pendant une heure après l'administration orale d'extrait. Le lot témoin (0g/kg), contenant les souris gavées par l'eau physiologique, n'a montré aucun signe de toxicité immédiat ou de mortalité. Cependant, la prise des différentes doses des extraits des graines de *Peganum harmala*, par voie orale, a provoquée des changements plus ou moins graves dans l'activité physique et le comportement des souris qui peuvent aller jusqu'à la mort. Le **tableau II**, (**Figure 14**) résume l'ensemble des troubles enregistrés au cours de cette expérience.

**Tableau II** : L'effet toxique des extraits de *Peganum harmala* sur le comportement des animaux et le taux de mortalité.

Doses (mg/kg)	Mortalités	Signes de toxicité
<b>700</b>	5/6	Vibration, somnolence, hypoactivité, isolement redressement des poils, perte d'équilibre.
<b>500</b>	5/6	Vibration, hypoactivité, difficulté de respiration.
<b>320</b>	1/6	Vibration, redressement des poils, yeux saillant.
<b>200</b>	0/6	Redressement des poils, yeux saillant, isolement.
<b>100</b>	0/6	Isolement, tremblements du corps, redressement des poils.





**Figure 14 :** L'effet toxique de l'extrait hydrométhanolique sur le comportement des animaux. **A :** redressement des poils, **B :** somnolence, **C :** hypoactivité des animaux traités, **D :** activité des animaux témoins.

### III.1.4.2. Evolution pondérale

Les résultats de l'évolution pondérale des poids des animaux des groupes traités et non traités sont présentés dans le tableau ci-dessous.

En comparaison avec le poids corporel avant le traitement, une faible augmentation du poids a été notée, au bout de 14 jours, chez les témoins ainsi que chez ceux traités par les doses respectives de 100, 200, 320, 500 et 700 mg/kg. Toutefois, une différence est observée entre le témoin et les groupes traités, le poids des animaux traités à des doses de 200, 320 et 500 mg/kg reste supérieur à celui des animaux de groupe témoin (**tableau III**).

**Tableau III :** Poids corporel des souris traités par l'extrait hydrométhanolique de *Peganum harmala*.

Lots	PC avant traitement	PC après 14 jours
témoin	28,19±0,67	29,08±1,01
L1	32,66±0,90	30,30±1,10
L2	27,95±1,15	29,04±0,50
L3	26,22±0,14	26,37±0,73
L4	27,18±0,46	29,16±1,06
L5	29,58±1,76	29,52±0,58

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  SD, et les résultats sont exprimés en (g). \* :  $p < 0.05$  ; (t-test de Student).

### III.1.4.3. Détermination de la DL50

Afin de déterminer la DL50 des extraits de *Peganum harmala*, cinq doses ont été choisies y compris le groupe témoin et la DL100. La première dose est définie comme étant la plus forte dose dans laquelle tous les animaux gavés survivent, alors que la deuxième est la plus faible dose qui conduit à la mort de tous les animaux de l'expérience. Le taux de mortalité observé au cours de ces expériences (exprimé en pourcentage) est reporté dans le **tableau IV**.

**Tableau IV :** Transformation en pourcentage du nombre des souris mortes après l'administration d'une prise unique de l'extrait hydrométhanolique de *Peganum harmala* .

Lot	N des souris	Dose	% de mortalité
1	6	700	50
2	6	500	50
3	6	320	16,6666667
4	6	200	0
5	6	100	0

Deux méthodes ont été utilisées pour la détermination de la DL50 de l'extrait hydrométhanolique des graines de *Peganum harmala* : La méthode de Miller et Trainer dite méthode **graphique**, et la méthode de Dragstedt et Lang ou méthode de **calcul**.

#### \* Méthode graphique

Cette méthode consiste à convertir les pourcentages des animaux morts dans chaque lot en unités probits (**Tableau V**).



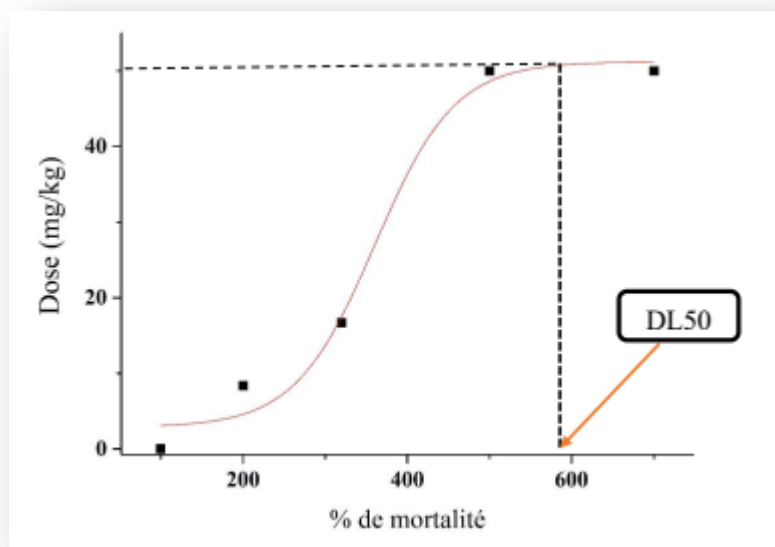


## Chapitre III : Résultat et discussion

**Tableau V** : La conversion en unités probits du pourcentage de mortalité et la correction des pourcentages.

Lot	Dose	Log dose	% de mortalité	Probits
1	700	2.8451	50	5
2	500	2.6990	50	5
3	320	2.0000	16,6666667	4,032578434
4	200	2.3010	0	/
5	100	2.5051	0	/

La droite qui donne la mortalité (exprimés en unités probits) en fonction du logarithme la dose administrée (exprimés en g/kg du poids corporel) a été tracée, et la détermination de la DL50 est effectuée en utilisant l'équation de la droite de régression (**Figure 15**) : elle représente l'abscisse du point correspondant à 4 unités probits (50% de mortalité).



**Figure 15** : Droite exprimant le taux de mortalité dans chaque lot (unités probits) en fonction du logarithme de la dose (g/kg).

Donc, la DL50 exprimée en Moyenne, est :  $DL50 = 585 \text{ mg/kg}$ .

### III.1.4.4. La masse relative des organes

Après le sacrifice des animaux à la fin de l'expérience, un examen macroscopique a été réalisé pour les différents organes prélevés. On a observé que la taille, la forme, la couleur ainsi que le poids des organes vitaux (reins, foie, rate, et cœur) des souris. Ceci est bien élucidé après la détermination de la valeur de la masse relative pour chaque organe (**Tableau VI**).

## Chapitre III : Résultat et discussion

La variation de la masse relative des différents organes des souris traitées par l'extrait hydrométhanolique des graines de *Peganum harmala* en comparaison avec des souris de lot témoin, a montré une augmentation significative ( $p < 0.05$ ) du poids des organes (foie, cœur, reins et de rate) chez les animaux traités par les doses 500 et 700mg/kg. On a enregistré aussi une diminution significative ( $p < 0.05$ ) de la masse relative du cœur, reins et rate pour les doses 100, 200 et 320 mg/kg par rapport au témoin.

**Tableau VI :** Les valeurs de la masse relative calculée pour chaque organe.

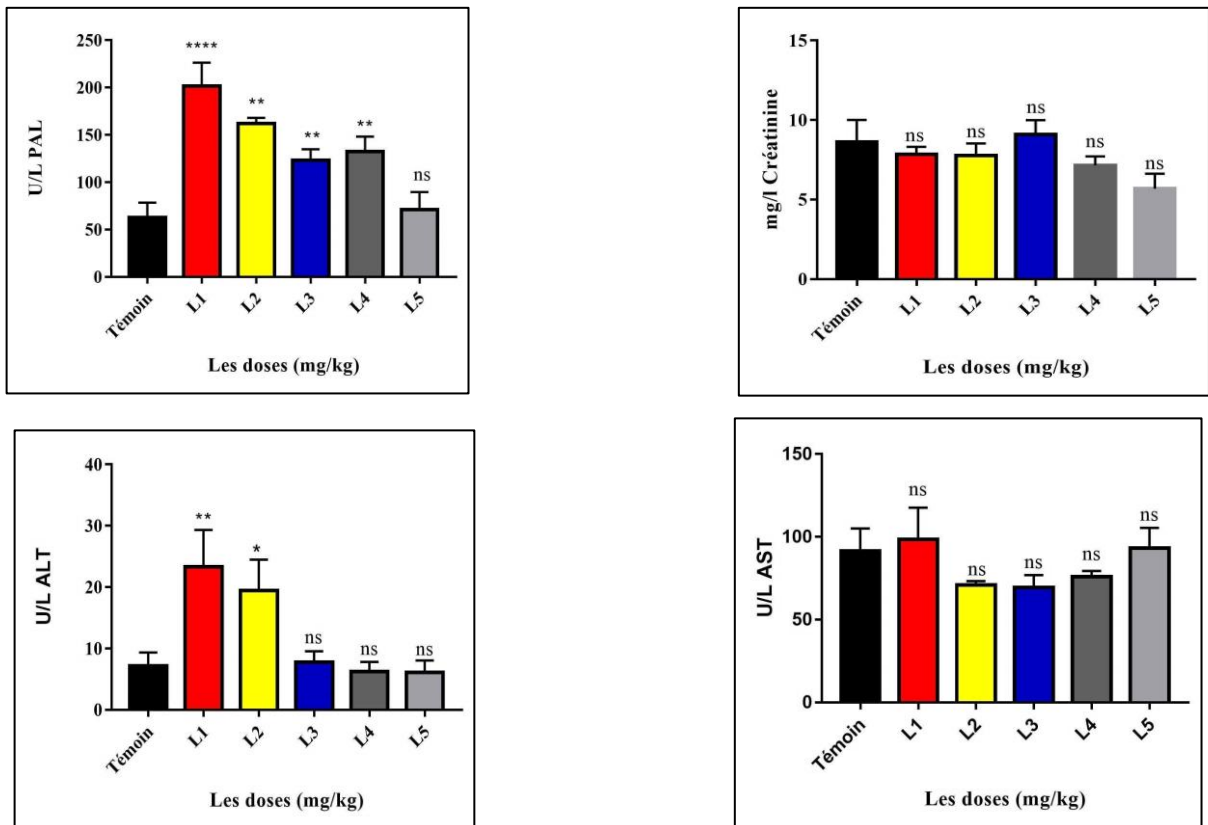
	Foie	Cœur	Reins	Rat
<b>Témoin</b>	1.488±0.317	0.178±0.031	0.205±0.009	0.159±0.052
<b>Lot 1(700mg /kg)</b>	1.97923±3.21964	2.134±0.954	3.565±4.635	2.195±2.4468
<b>Lot2 (500mg/kg)</b>	1.463067±3.21964	1.45600±0.954	1.820833±0.236	1.28433±1.4303
<b>Lot 3 (320 mg/kg)</b>	1.436±0.113	0.147±0.022	0.154±0.005	0.138±0.025
<b>Lot 4(200 mg/kg)</b>	1.580±0.212	0.192±0.030	0.170±0.001	0.150±0.025
<b>Lot 5(100mg /kg)</b>	1.541±0.157	0.150±0.012	0.170±0.003	0.138±0.043

Chaque valeur représente la moyenne  $\pm$  SEM,  $p < 0.05$  comparant au témoin ( $t$ -test de Student).

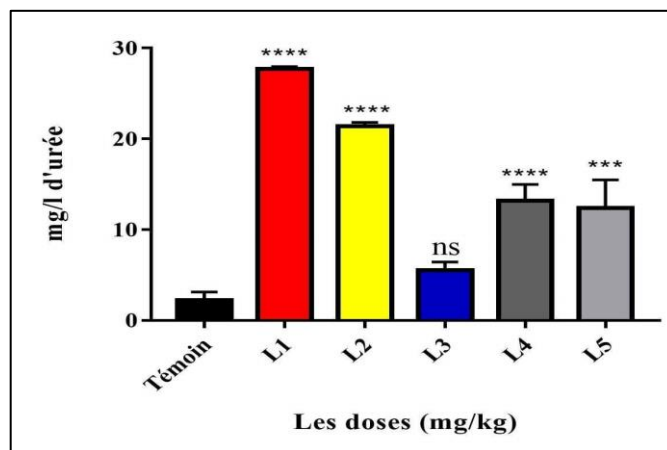
### III.1.4.5. Effet sur les paramètres biochimiques

L'étude des paramètres biochimiques sériques pour l'évaluation de l'état du foie et des reins des souris traitées par l'extrait hydrométhanolique de *Peganum harmala* a montré des augmentations significatives d'ALAT, d'urée et de PAL sont observées pour le lot traité avec la première dose par rapport au témoin ; \* Significative  $p < 0.05$ , \*\* Hautement Significative  $p < 0.01$ , \*\*\* Très hautement Significative  $p < 0.001$  (**Figure16**), (**Figure 17**).





**Figure 16 :** Effet aiguë de l'extrait hydrométhanolique (brut) du *Peganum harmala* (100, 200, 320, 500 et 700 mg/kg) sur quelques paramètres biochimiques sériques (ASAT, ALAT, PAL, Créatinine). Les résultats sont exprimés par moyenne  $\pm$  SEM. \* Significative  $p < 0.05$ , \*\* Hautement significative  $p < 0.01$ , \*\*\* Très hautement significative  $p < 0.001$ . <sup>ns</sup>  $p > 0.05$

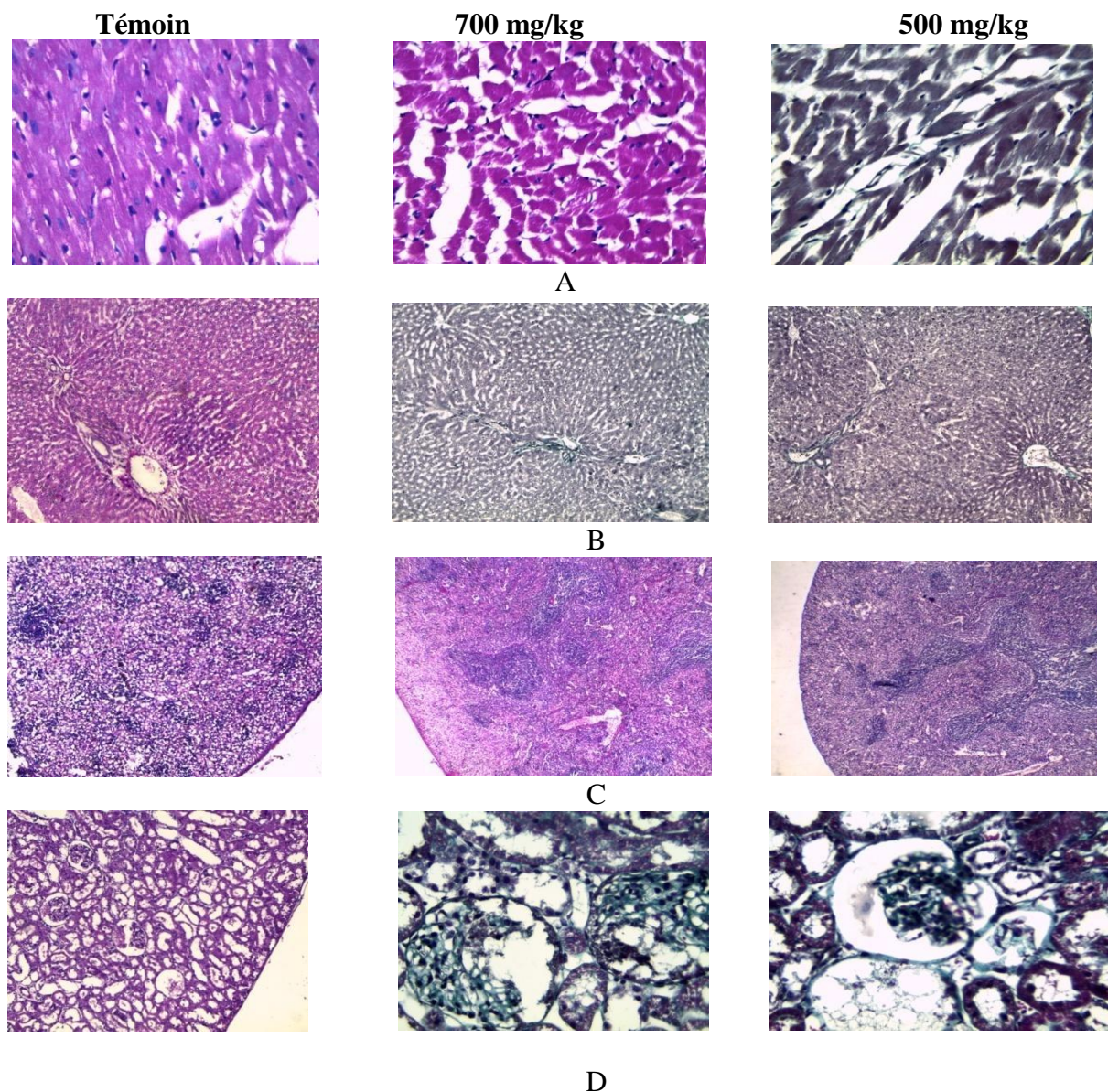


**Figure 17 :** Effet aiguë de l'extrait hydrométhanolique du *Peganum harmala* (100, 200, 320, 500, 700 mg/kg) sur le paramètre biochimique sérique (Urée). Les résultats sont exprimés par moyenne  $\pm$  SEM. \* Significativement  $p < 0.05$ . \*\* Hautement significative  $p < 0.01$ . \*\*\* Très hautement significative  $p < 0.001$ . <sup>ns</sup>  $p > 0.05$ .

### III.1.4.6. Examen histologique

L'observation macroscopique des organes (le cœur, le foie, les reins et la rate) n'a révélé aucune anomalie morphologique et/ou présence d'hémorragie qui pourrait être dues à l'administration d'extrait hydrométhanolique des grains de *Peganum harmala*.

L'examen histologique, du cœur, foie, reins et de la rate n'a montré aucune pathologie caractéristique, ni anomalie dans l'architecture des cellules par rapport aux témoins. Par contre au niveau des reins, nous avons mis en évidence la présence d'une ischémie glomérulaire et nous avons aussi noté la présence d'une nécrose tubulaire focale, les coupes histologiques du foie ont montré une surcharge hépatocyttaire au niveau des hépatocytes où elles apparaissent sous une forme agrandie avec un cytoplasme très étalé (**figure 18**).



**Figure 18** : Microphotographie de cœur (A), foie (B), rate (C), reins (D) des souris traités aux doses 500 et 700 mg/kg et des souris témoins Coloration éosine hématoxyline. X40

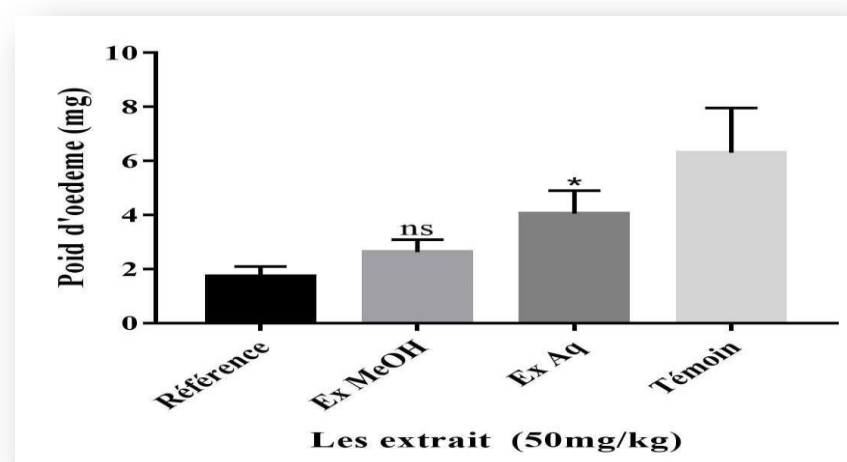
### III.1.5. Activité anti-inflammatoire *in vivo* de l'extrait de *Peganum harmala*

#### III.1.5.1. Effet des extraits sur l'œdème de l'oreille induit par le xylène chez la souris

Afin d'évaluer l'effet anti-inflammatoire des extraits, l'œdème de l'oreille de souris induit par le xylène a été utilisé. Ce modèle, consiste en l'application locale de 30  $\mu$ l de xylène pur sur l'oreille droite de la souris, qui après une heure provoque une inflammation caractérisée par le développement rapide d'un œdème, ce dernier atteint son maximum au bout d'une demi-heure (Lua *et al.*, 2006).

La réponse œdémateuse est ensuite quantifiée par mesure de l'épaisseur de l'oreille, (des disques de 0.5 cm de diamètre des oreilles ont été prélevés).

Les souris du groupe témoin (groupe non traité) ont reçu par voie orale, 1 ml de sérum physiologique (véhicule) et les deux groupes traités par les extraits brut et aqueux, une heure avant l'application du xylène ont développé au bout d'une heure un œdème caractérisé par une augmentation de l'épaisseur de l'oreille (**figure 19**).



**Figure 19** : Poids d'œdème de groupe traité et groupes non traitées \*significative  $p < 0.001$ .  
<sup>ns</sup>  $p > 0.05$ .

L'administration de 10 mg/Kg de diclofinac par voie orale une heure avant l'induction de l'œdème provoque une diminution significative ( $p < 0.05$ ) de l'œdème de l'oreille comparé à celui des souris du groupe témoin. L'œdème de l'oreille a été ainsi réduit d'environ 73,81% par rapport aux souris du groupe témoin, (**Tableau VII**).

Le traitement des souris par l'extrait hydrométhanolique de *Peganum harmal* par voie orale induit une atténuation significative ( $p < 0.05$ ) de l'inflammation par rapport aux souris du groupe témoin, cette inhibition est de 58,33 % ; pas de différence significative entre le groupe traité par l'extrait hydrométhanolique et le groupe de référence (diclofinac).

Le traitement par l'extrait aqueux provoque une réduction significative ( $p < 0.05$ ) de l'inflammation. Comparé au témoin, cette inhibition est de 35,72 % ; la comparaison de l'effet antinflammatoire de l'extrait aqueux avec le médicament de référence (diclofinac) n'a montré aucune différence significative entre les deux traitements.

**Tableau VII :** pourcentage d'inhibition d'œdème induit par le xylène.

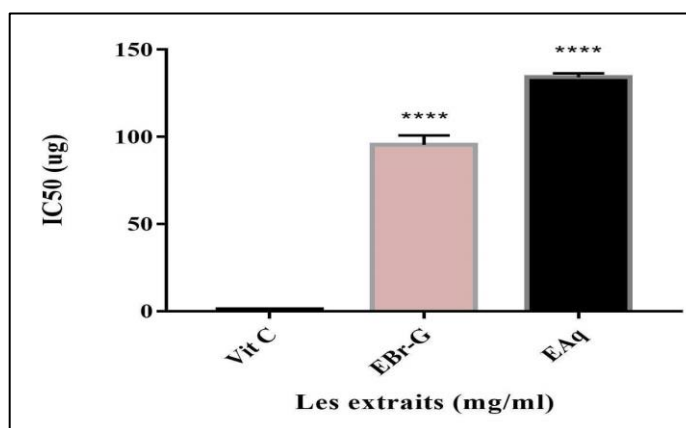
	Témoin	Référence	MeOH	AQ
	4.1	0.8	2.3	6.2
	7.7	1.2	2	2
	3.1	1.6	2.2	4
	10.3	3	4	4
		2		
<b>Moyenne</b>	6.3	1.65	2.625	4.05
<b>%</b>	/	73.8095238	58.3333333	35.7142857

### III.1.6. Activité anti oxydante

#### III.1.6.1. Inhibition du radical DPPH

L'activité anti-radicalaire des extraits obtenus à partir des graines de *Peganum harmala* a été faite en comparaison avec celle d'autres antioxydants tels que l'acide ascorbique et le quercitine, et a été exprimée en IC<sub>50</sub>. Ce paramètre est défini comme étant la concentration efficace de l'extrait capable de piéger 50% des radicaux DPPH dans le mélange réactionnel, plus la IC<sub>50</sub> est faible est plus l'antioxydant est puissant.

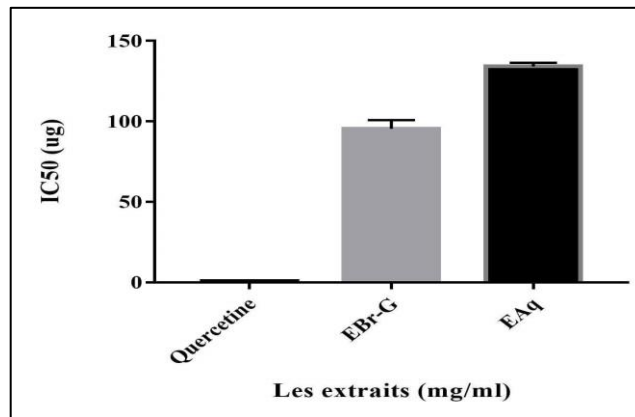
D'après les résultats on remarque que les différents extraits de *Peganum harmala* de piègent les radicaux DPPH avec des IC<sub>50</sub> de 95.39, 152.86 µg/ml pour EBr, EAq, respectivement (**Figure 20**) (**Figure 21**). Une activité qui reste toujours très inférieure à celles des standards : l'acide ascorbique (1.0121µg/ml) et le quercitine (0.76267µg/ml).



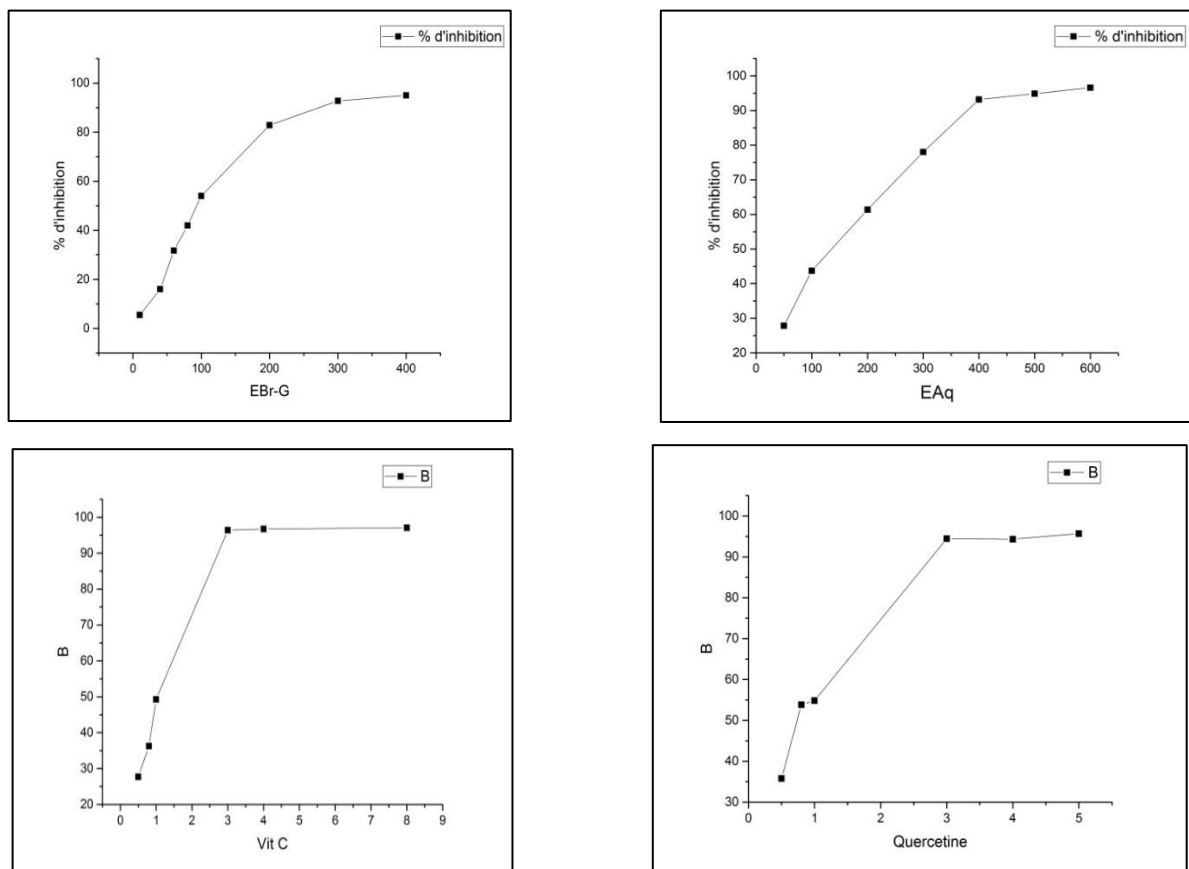
**Figure 20 :** Les IC<sub>50</sub> des différents extraits et de standard (Acide ascorbique).







**Figure 21** : Les IC<sub>50</sub> des différents extraits et de standard (quercitine).



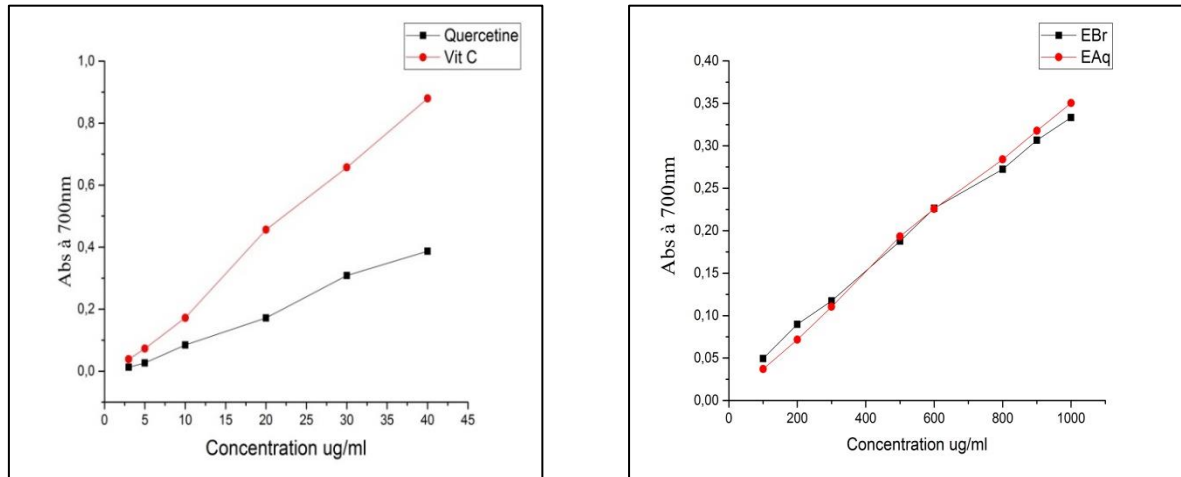
**Figure 22** : L'inhibition du radical libre DPPH en fonction des différentes concentrations des extraits de *Peganum harmala* avec les standards.

### III.1.6.2. Pouvoir réducteur

C'est un test rapide, reproductible et facile à exécuter pour évaluer l'activité antioxydant. Cette méthode est basée sur la capacité des polyphénols à réduire le fer ferrique  $Fe^{3+}$  en fer ferreux  $Fe^{2+}$ . La puissance de réduction est un des mécanismes antioxydants.

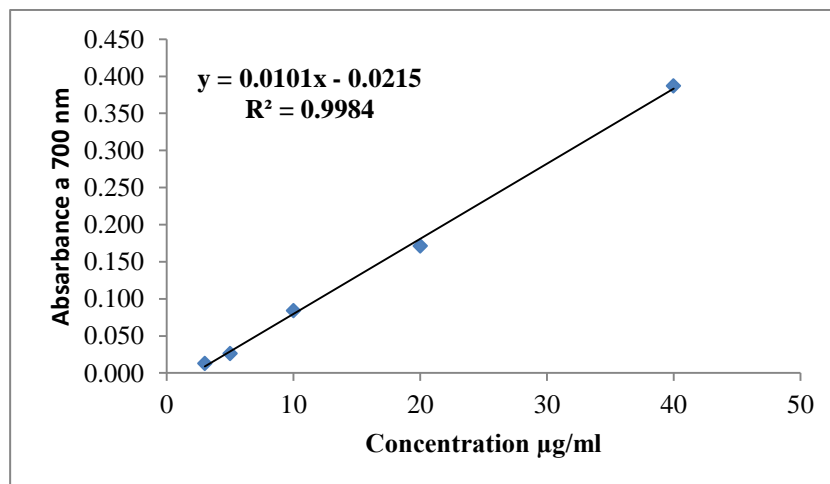
## Chapitre III : Résultat et discussion

Dans notre travail, nous avons opté pour tester les différents extraits pour la plante étudiée. Les valeurs obtenues ont permis de tracer des courbes pour chaque extrait. Les résultats représentés dans les **figures 23** nous a montré que la capacité de réduction est proportionnelle à l'augmentation de la concentration de nos échantillons.

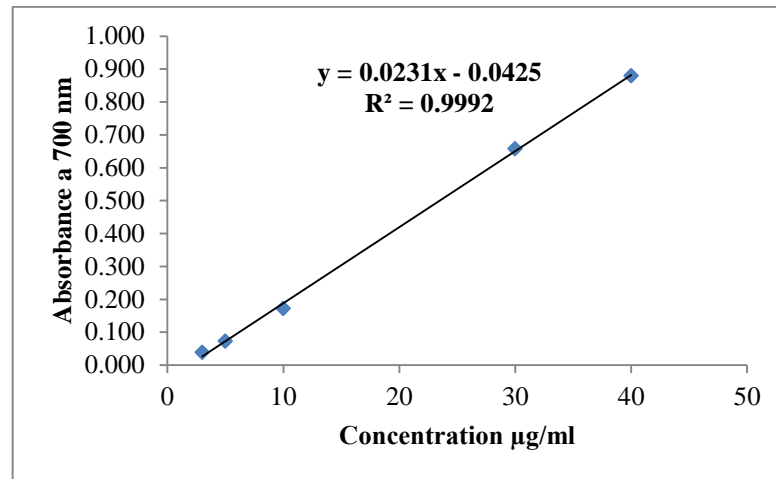


**Figure 23** : pouvoir réducteur des extraits et des standards

Les résultats montrent que les extraits de *Peganum harmala* possèdent un pouvoir réducteur remarquable, concentration-dépendante, tandis que le quercetine et l'acide ascorbique montrent une activité réductrice maximale à 40 µg/ml (**figure 24**), (**figure 25**).



**Figure 24** : pouvoir réducteur de quercetine



**Figure 25** : pouvoir réducteur d'acide ascorbique

### III.1.7. Activité antibactérienne des extraits de *Peganum harmala*

Nous avons étudié in vitro le pouvoir antimicrobien des extraits de *Peganum harmala* par la méthode de diffusion sur disque en utilisant un milieu gélose solide, Mueller-Hinton pour les bactéries. L'activité antimicrobienne des extraits a été estimée en termes de diamètre de la zone d'inhibition autour des disques contenant les extraits à tester vis-à-vis de six germes pathogènes (bactéries à Gram + et à Gram -).

Le screening des propriétés antibactériennes des extraits hydrométhanolique et aqueux, révèle que ces extraits possèdent une activité antibactérienne vis-à-vis de l'ensemble des souches testées avec une légère différence de sensibilité entre les bactéries gram+ et gram-.

Les résultats sont exprimés par des diamètres de zones d'inhibition exercées par les différentes concentrations des extraits et les antibiotiques standards utilisés (Gentamycine et Ciprofloxacine), en se basant sur les résultats obtenus, on observe que les zones d'inhibitions sont augmentées avec une élévation des concentrations des extraits (100,200/300mg/ml). En plus tous nos extraits sont efficaces contre toutes les souches bactériennes examinées (Gram -, Gram +).

L'extrait hydrométhanolique a montré des zones d'inhibitions variant de 10.67 à 19 mm pour 300 mg/ml, de 8 à 12 mm pour 200 mg/ml et de 7 à 9.67mm pour 100 mg/ml (**Tableau VIII**).

## Chapitre III : Résultat et discussion

**Tableau VIII :** Diamètre des zones d'inhibition (en mm) de différentes concentrations d'EBr (mg/ml). Moyenne  $\pm$  SD. • Résistante (-) : diamètre  $\leq$  8mm • Modérément sensible (+) : diamètre compris entre 8 et 14mm. • Sensible (++) : diamètre compris entre 14 et 20mm. • Extrêmement sensible (+++) : diamètre  $>$  20 mm.

EBr	(C1 : 300mg /ml)	(C2 : 200mg /ml)	(C3 : 100mg/ml)	Gentamycine	Ciprofloxacine
<b>Bacillus</b>	12.33 $\pm$ 2.31	8 $\pm$ 0.00	7.67 $\pm$ 0.58	28.00 $\pm$ 1.00	31.00 $\pm$ 1.00
<b>Proteus</b>	13.67 $\pm$ 1.53	9.67 $\pm$ 2.31	81.00	28.00 $\pm$ 1.00	24.00 $\pm$ 1.00
<b>Salmonella</b>	19 $\pm$ 1.00	10.67 $\pm$ 0.58	70.00	21.00 $\pm$ 0.00	29.33 $\pm$ 0.58
<b>E. coli</b>	18 $\pm$ 3.46	12 $\pm$ 1.00	12 $\pm$ 1.00	21.67 $\pm$ 1.15	19.33 $\pm$ 0.58
<b>Staphylococcus</b>	15 $\pm$ 1.73	10 $\pm$ 1.73	10 $\pm$ 1.73	30.00 $\pm$ 0.00	32.33 $\pm$ 0.58
<b>Micrococcus</b>	10.67 $\pm$ 0.58	9 $\pm$ 0.00	9 $\pm$ 0.00	30.33 $\pm$ 1.53	30.00 $\pm$ 1.00

En plus, on a marqué pour l'EAQ des zones inhibitions varient de 13,67 à 16mm pour 300 mg/ml, de 11 à 13,33 mm pour 200 mg/ml et de 7 à 10,33 mm pour 100 mg/ml.

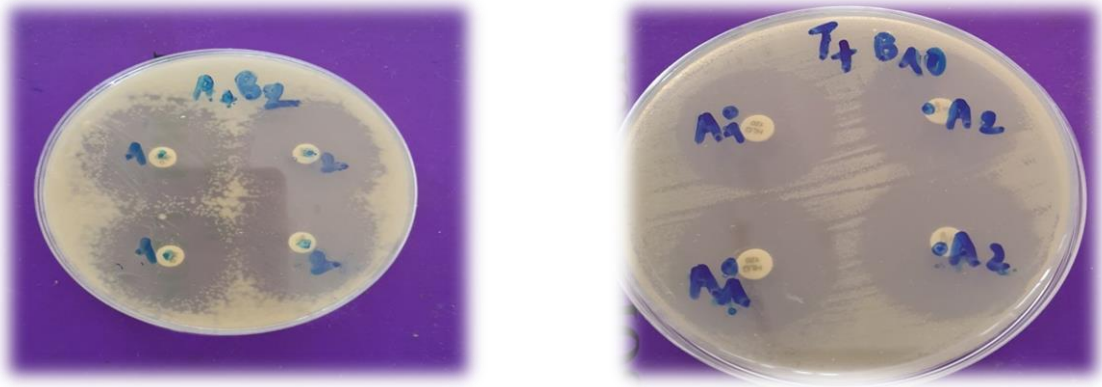
(Tableau IX). Il n'existe pas une différence significative entre EBr et EAQ contre les souches testées.

**Tableau IX :** Diamètre des zones d'inhibition (en mm) de différentes concentrations d'EAQ (mg/ml). Moyenne  $\pm$  SD.

EAQ	(C1 : 300mg /ml)	(C2 : 200mg /ml)	(C3 : 100mg/ml)	Gentamycine	Ciprofloxacine
<b>Bacillus</b>	15.00 $\pm$ 1.00	13.33 $\pm$ 1.15	8.33 $\pm$ 1.53	28.00 $\pm$ 1.00	31.00 $\pm$ 1.00
<b>Proteus</b>	16.00 $\pm$ 1.00	13.33 $\pm$ 0.58	R	28.00 $\pm$ 1.00	24.00 $\pm$ 1.00
<b>Salmonella</b>	15.00 $\pm$ 1.00	12.67 $\pm$ 1.53	10.33 $\pm$ 0.58	21.00 $\pm$ 1.00	29.33 $\pm$ 0.58
<b>E. coli</b>	14.33 $\pm$ 0.58	11.00 $\pm$ 2.00	7.00 $\pm$ 0.00	21.67 $\pm$ 1.15	19.33 $\pm$ 0.58
<b>Staphylococcus</b>	13.67 $\pm$ 1.53	11.33 $\pm$ 0.58	7.67 $\pm$ 0.58	30.00 $\pm$ 0.00	32.33 $\pm$ 0.58
<b>Micrococcus</b>	15.67 $\pm$ 0.58	13.00 $\pm$ 1.00	7.00 $\pm$ 0.58	30.33 $\pm$ 1.53	30.00 $\pm$ 1.00

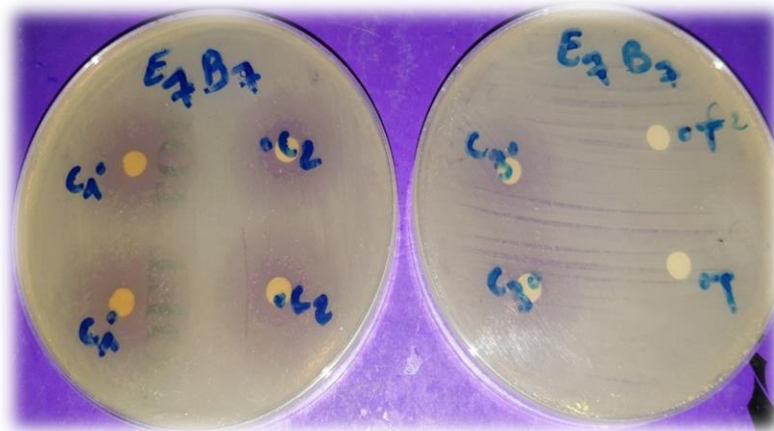
L'extrait hydrométhanolique de *Peganum harmala*, présent un effet inhibiteur très important sur la croissance de *Salmonella* (figure 26), cette effet est presque similaire à celui de Ciprofloxacine.





**Figure 26 :** Zones d'inhibition de la croissance de *salmonella* induites par l'extrait hydrométhanolique et Ciprofloxacine.

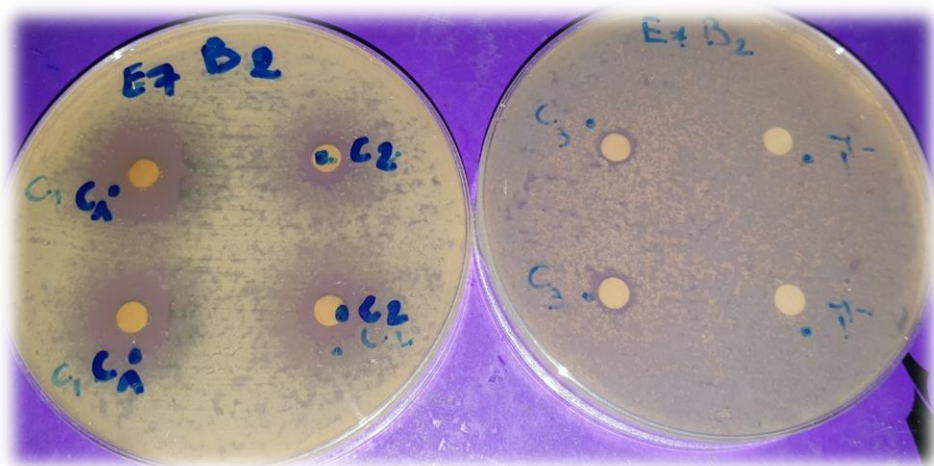
- **Extrait hydrométhanolique :** On a choisies la souche *Salmonella* pour présenter notre résultat ; l'extrait hydrométhanolique de *Peganum harmala*, présente un effet inhibiteur très important sur la croissance de *salmonella*. Cet effet avait diminué graduellement avec la diminution de concentration (300 ; 200 ; 100 mg/ml) (**figure 27**). Comparativement avec le témoin, qui présent une croissance normale de la souche, et qui contient le DMSO a la place de l'extrait.



**Figure 27 :** inhibition de la croissance de *Salmonella* vis-à-vis les concentrations de l'extrait hydrométhanolique.

On remarque que le diamètre des zones d'inhibition au tour les disques diminue avec la diminution de concentration en extrait hydrométhanolique. Pour la souche *E. Coli* à 300mg/ml le diamètre d'inhibition est de 18 mm à (200 ; 100 mg/ml), le diamètre d'inhibition est de (12 ; 12 mm) respectivement.

- **Extrait aqueux :** L'extrait aqueux de *Peganum harmala* présente un effet inhibiteur de la souche *Proteus* pour les deux premiers concentrations (300, 200 mg/ml) testés en extrait (**figure 28**).



**Figure 28** : inhibition de la croissance de *Proteus* vis-à-vis les concentrations de l'extrait aqueux.

L'extrait aqueux de *Peganum harmala* présente un fort effet inhibiteur de la souche *Micrococcus* et, *Bacillus*) avec un diamètre de (15.67 et 15 mm) respectivement. Par contre pour la concentration 100mg/ml en remarque un effet très faible sur l'inhibition des souches (*Staphylococcus*, *Bacillus*, *E. Coli*) avec un diamètre de (7.67 / 7 / 7 mm) respectivement.

### III.2. Discussion générale

L'utilisation des plantes médicinales en phytothérapie a occupé une place importante dans la recherche biomédicale. Egalement une telle thérapie prévient l'apparition des effets secondaires observés lors de l'utilisation des médicaments de synthèse chimique.

*Peganum harmala*, est l'une des plantes les plus utilisées en médecine traditionnelle, (Ghaouas,2014), cette plante largement représentée dans les régions aride et semi arides du globe (Bruneton.1994). Est très utilisé pour traiter différents troubles : Digestifs, Gynécologiques, Infectieux, Cutanés...etc (Hazard, 1950).

cette plante est riche en substances bioactives parmi ces substances on trouve les alcaloïdes, polyphénols et flavonoïdes l'extraction à partir des graines de *Peganum harmala* indiquent que cette plante contient une teneur remarquable de composés extractibles d'EBr et EAq (21,53% / 8,37%) respectivement (Kar, 2007). Dans une autre étude réalisée par Rezzagui (2012) sur la même espèce, un rendement de 20.18% 8,66% pour EBr, EAq, respectivement) a été trouvé. Ce dernier est proche à nos résultats.

Il est important de souligner que la méthode utilisée (le choix des solvants), ainsi que les conditions dans lesquelles l'extraction a été effectuée (à chaud ou à froid), affectent le contenu total, par conséquent, les activités biologiques médiées par ces métabolites (Lee *et al* ., 2003).

Les polyphénols sont des molécules organiques considérés comme quasi universels des végétaux ; ils sont issus du métabolisme secondaire. Ils prennent une importance croissante, notamment grâce à leurs nombreux effets bénéfiques sur la santé, ils constituent les principes actifs de nombreuses plantes médicinales, les composés phénoliques jouent un rôle important dans la qualité organoleptique des fruits et légumes (Dehak , 2013).

Les résultats de dosage des polyphénols totaux montrent que l'extrait hydrométhanolique est l'extrait le plus riche avec 104,15 µg EAG /mg de grains sec suivi de l'extrait aqueux 59,26µg EAG/mg de grains sec.

Une étude qui a été réalisée par Razzagui, (2012), à montrer que la teneur en polyphénols des différents extraits est de l'ordre décroissant ; hydrométhanolique 16,09 mg, EAq 10,87 mg donc ces résultats supérieurs que celle trouvée dans notre étude.

Ces métabolites secondaires ont un rôle principale à la vie de plante, à la défense contre les agressions ; principalement les moisissures et les bactéries phytopathogènes et la protection contre les rayonnements UV (sarni-Manchado et Cheynier ,2006).



## Chapitre III : Résultat et discussion

---

L'activité antioxydante des polyphénols est reconnue et pourrait expliquer leur rôle potentiel dans la prévention de plusieurs maladies associées au stress oxydatif, telles que le cancer les maladies cardiovasculaires et neurodégénératives .Ils font partie intégrante de l'alimentation humaine et animale (**Manamallah, 2012**).

Les flavonoïdes appartiennent à la famille des polyphénols, ce sont des molécules aromatiques polysubstituées ayant un rôle de métabolites secondaires chez les plantes, ces composé sont réputés pour leur caractère antioxydant, neutralisent les radicaux libres et limitant ainsi certains dommages oxydatifs responsables de maladies. Ils sont donc à l'origine d'effets physiologiques bénéfiques pour l'organisme humains (**Ghada ben rhouma, 2013**), ils peuvent être considérés parmi les agents responsables des couleurs de plante à côté des chlorophylles et caroténoïdes (**Wichtl et Anton, 2009**).

Les dosages de ces substances bioactives de nos échantillons ont montrés que l'extrait hydrométhanolique et le plus riche en flavonoïdes avec une teneur de 29.13µg/mg que l'extrait aqueux (15.74µg/mg) .La teneur en flavonoïde des extraits de *Peganum harmala* sont relativement identique à ceux trouvés par **Khelifie et al., (2013)** de 30,32µg/mg /17,41µg/mg d'EBr et EAq respectivement .

La différence dans la teneur en composés phénolique peut être attribuée à plusieurs facteurs à savoir la méthode d'extraction et la méthode de quantification. Par ailleurs, les facteurs climatiques et environnementaux (la zone géographique et la sécheresse), la période de la récolte et le stade de développement de la plante peuvent également influencer sur la teneur en polyphénols et en flavonoïdes (**Locatelli et al ., 2010**).

*Peganum harmala* est une plante très utilisée en médecine traditionnelle algérienne et maghrébine pour traiter différents troubles tel que emménagogue, abortif, stérilité féminine, dermatoses (eczémas), brûlures, conjonctivites purulentes, blépharites, et alopecie. (**Hammiche et Merad, 1997**). Cependant, de nombreuses études publiées ont rapporté des effets toxiques potentiels de cette plante chez l'homme et les animaux (**Lamchouri et al., 2002 ; Frison et al., 2008**). Il est nécessaire de caractériser les effets de cette plante sur les systèmes biologiques, y compris ses effets toxicologiques.

## Chapitre III : Résultat et discussion

---

La carte clinique des souris de deux sexes traités par l'extrait hydrométhanolique (brut) s'est caractérisée par une excitabilité, tremblement, une respiration accélérée, des yeux saillants. Les signes rapportés concordent parfaitement avec ceux décrits dans la littérature par **Mahmoudian et al. (2002); Lamchouri et al. (2002)** indiquant que tous les animaux domestiques sont susceptibles d'être empoisonnés par cette plante, les symptômes enregistrés comprennent des troubles digestifs tels que hyper-salivation, vomissements et diarrhée, tandis que les syndromes nerveux sont l'excitabilité, le tremblement, la respiration accélérée, la perte d'agitation de coordination et dans certains cas la paralysie. Ces effets sont expliqués par l'action anticholinergique centrale des alcaloïdes  $\beta$ -carbolines (**Hammiche et Merad, 1991**). Selon **Aarons et al. (1977)**, harmane, harmine et harmaline exercent aussi un blocage direct des récepteurs cérébraux GABA énergiques et donc de leur médiation inhibitrice, produisant un effet stimulant qui serait responsable de l'élévation du tonus musculaire et au maximum de convulsions. En plus selon, **Tahri et al., (2004)** harmaline et harmine sont des antagonistes de la sérotonine, un neurotransmetteur impliqué dans le mode d'action des hallucinogènes indoliques. La harmaline et la harmine prennent la place de la sérotonine dans les mécanismes enzymatiques en raison de la ressemblance des structures. Ceci serait à la base de l'effet stimulant du système nerveux central

A l'issue du test d'évaluation de la toxicité aiguë, la DL50 est estimée par 585mg/kg en cas d'administration orale de l'extrait hydrométhanolique (brut). Selon l'échelle de la toxicité des substances chimiques par voie orale pour les rongeurs d'après **Hodge et Sterner (Frank, 1992)**, la valeur de la DL50 (585mg/kg) permet de classer cet extrait comme une substance légèrement toxique.

En comparant ces résultats avec d'autres travaux, la valeur de DL50 estimée dans la présente étude est très proche de celle éditée par **Muhi-eldeen et ses collaborateurs (2008)** ont déterminé la DL50 de l'extrait des alcaloïdes totaux, en utilisant 200, 300, 350, 400, 450, 500, et 550mg/kg par voie intramusculaire. Elle a été égale à 420mg/kg. Cette valeur est nettement inférieure à celle trouvée dans notre expérience. Toutefois, il faut noter que pour ces auteurs, la technique d'extraction diffère totalement de la nôtre, le type d'animaux choisis (rate), la méthode de détermination de la DL50 (*Litchfield et Wilcoxon*), ainsi que la variabilité génétique des graines entre la Jordanie et l'Algérie.

L'examen macroscopique des organes *in situ* (rein, foie, poumons, cerveau, rate, cœur et testicules) des souris de deux sexes traitées par les alcaloïdes totaux des graines de *Peganum harmala*, n'a révélé aucun changement morphologique en comparaison avec celui des souris témoins.

## Chapitre III : Résultat et discussion

---

Dans les études de la toxicité, le poids relatif des organes est un indicateur très important du statut physiologique et pathologique des animaux et pour confirmer si ces organes ont été exposés aux dommages ou pas. Le cœur, le foie, les reins et la rate sont les organes les plus affectés par les réactions métaboliques provoquées par les molécules toxiques (**Dybing *et al.*, 2002**).

La masse relative du cœur, rat et foie des souris traitées indique une augmentation significative. On a enregistré aussi une diminution significative de la masse relative des reins. L'augmentation de la masse relative des organes indique soit une congestion, œdèmes ou hypertrophie, alors qu'une diminution de la masse relative des organes indique l'atrophie des organes et d'autres changements dégénératifs.

Le foie est l'organe cible présenté dans les vertébrés et qui joue un rôle principal dans le métabolisme (**Thophon *et al.*, 2003**). Il est le plus exposé à la toxicité des produits chimiques, surtout lorsqu'ils sont absorbés au niveau de l'intestin grêle. Le foie pourrait métaboliser ces substances étrangères en composés hépatotoxiques (**Geubel et Rahier, 2006 ; Rhiouani *et al.*, 2008**).

Le suivi des taux des enzymes hépatiques sériques (ALAT, ASAT et PAL) est très important pour détecter des endommagements et des lésions hépatiques (**Hor *et al.*, 2012; Gad *et al.*, 2013**). Alanine aminotransférase (ALAT) est une enzyme cytoplasmique qui se trouve à des concentrations très élevées dans le foie, et une augmentation sérique significative de niveau de cette enzyme suggère des lésions hépatocellulaires. L'aspartate aminotransférase (ASAT) se trouve dans le cytoplasme et les mitochondries de différents tissus du foie, cœur, muscles, reins et du cerveau (**Gad *et al.*, 2013; Ekeanyanwu et Njoku, 2014**), tandis que la phosphatase alcaline (PAL) est une enzyme hydrolase qui se trouve dans toutes les cellules du corps, mais elle est significativement plus élevée dans les conduits biliaires, le foie, l'os, le placenta, les reins et l'intestin (**Singh *et al.*, 2011**). Une augmentation significative des paramètres biochimiques a été notée en particulier de phosphatase alcaline (PAL) des souris en comparaison avec les témoins. Il pourrait aussi signaler une dégénérescence légère dans le foie comme il a été observé dans les coupes histologiques de la présente étude. L'extrait des graines de *Peganum harmala* causent une augmentation significative du taux d'urée avec aucun changement notable du taux de créatinine chez les souris traitées.

## Chapitre III : Résultat et discussion

---

L'urée est le produit final du métabolisme des protéines, et sa concentration est influencée par le taux d'excrétion, alors que la créatinine est un dérivé du métabolisme de la créatinine du muscle squelettique. Elle est librement filtrée par le glomérule, et n'est en théorie ni réabsorbée, ni synthétisée, ni métabolisée dans le rein (**Dirk et al., 2010**). Il est aussi un marqueur plus précis de la fonction rénale que l'urée et n'importe quelle élévation des niveaux de créatinine indique des dommages marqués à la fonction des néphrons (**Saidu et al., 2010**). Ce résultat suggère que l'extrait hydrométhanolique n'a pas affecté la fonction rénale. L'augmentation significative de l'urée et de la réduction non significative de créatinine chez les souris traitées indique que l'extrait n'a eu aucun effet délétère sur les reins (**Olufunsho et al., 2015**). Ces résultats biochimiques (augmentation significative d'urée et d'ALAT) avec une augmentation de la masse relative du foie, rat et du coeur chez les souris traités par rapport aux témoins pourraient expliquer l'effet d'extrait sur ces organes.

Les coupes histologiques des reins des souris traitées dans les conditions de la toxicité aiguë n'ont montré aucune destruction de l'architecture chez les deux sexes, cette observation confirme les données biochimiques d'évaluation de la fonction rénale. L'étude histologique du foie des souris femelles dans les conditions de la toxicité aiguë a révélé la présence d'une surcharge hépatocytaires (ground-glass hepatocyte) qui est caractérisé par un cytoplasme large et homogène des hépatocytes. Selon **Bejarano et al., (2006)** la surcharge hépatocytaires pourrait être due à certains types d'hépatite ou à des cas pathologiques comme la maladie de Lafora (myoclonus epilepsy), l'hépatite B, la glycogénose de type IV, la thérapie par aversion à l'alcool, fibrinogénose, le carcinome hépatocellulaire et des changements liés à l'utilisation des drogues.

L'inflammation aiguë est caractérisée par des symptômes classiques, comme la chaleur, la rougeur, le gonflement et la douleur. La mesure de l'œdème est donc un excellent outil pour la quantification de l'inflammation cutanée, induite par les agents phlogistique comme l'xylène. L'œdème de l'oreille induit par le xylène chez la souris qui est un modèle d'inflammation aiguë important, a été utilisé pour évaluer l'effet anti-œdémateux des extraits de *Peganum harmala*. L'œdème de l'oreille induit par le xylène est un modèle expérimental reproductible et concède une bonne valeur prédictive pour le criblage des agents anti-inflammatoires (**Cabrini et al., 2011**).

## Chapitre III : Résultat et discussion

---

L'application du xylène sur l'oreille induit une accumulation de liquide conduisant à la formation d'un œdème qui est caractéristique de l'inflammation aiguë (**Okoli et al., 2007**). L'épaisseur de l'œdème atteint son maximum une heures après l'application du xylène (**Lua et al., 2006**). Les extrait à un effet inhibiteur dose dépendant significatif sur l'œdème de l'oreille, la différence de l'épaisseur de l'oreille des souris avant et une -heure après l'application topique du xylène a été exploitée dans la présente étude pour évaluer l'effet anti-œdémateux des extraits.

L'utilisant l'œdème d'oreille induit par le xylène chez la souris et diclofinac comme médicament de référence standard. C'est un préliminaire et simple modèle de dépistage de médicaments anti-inflammatoires potentiels, en particulier ceux qui inhibent la phospholipase A2. Le mécanisme moléculaire et cellulaire par lequel le xylène induit l'inflammation met en jeu les neurones sensoriels sensibles à la capsaiciné qui suite à une stimulation, libèrent un nombre de médiateurs qui peuvent initier la réaction inflammatoire : la substance P et la calcitonine généraient peptide CGPR dans la périphérie sont les principaux initiateurs de l'inflammation neurogénique (**Rotelli et al., 2003**). Ce phénomène est connu sous le nom de l'inflammation neurogénique. Il induisit une vasodilatation et une exsudation plasmatique en agissant sur les muscles lisses des vaisseaux sanguins et les cellules endothéliales (**Rotelli et al., 2003**), comme il peut activer directement les mastocytes et les autres cellules immunitaires. Il est également admis que les neurones sensoriels contiennent des cyclooxygénase capables de synthétiser les prostaglandines pro-inflammatoires (**Richardson et Vasko, 2002**).

Le traitement des souris par diclofinac par voie orale réduit significativement (73.81%) le développement de l'œdème de l'oreille comparé à celui des souris du groupe témoin. **Li et ses collaborateurs (2008) et Ait El Cadi et ses collaborateurs (2012)** Ont rapporté un effet relativement similaire (82,46 %). Le mécanisme d'action de diclofinac sur l'inflammation est basé sur l'inhibition de la synthèse des prostaglandines pro-inflammatoires.

D'une manière similaire à diclofinac, l'anti-inflammatoire de référence, le prétraitement des souris par les extraits hydrométhanolique et aqueux de *Peganum harmala* entraîne une inhibition significative du développement de l'œdème, avec un maximum d'inhibition de (58.33 % et 35.71%) respectivement avec la dose la plus élevée utilisée (200 mg/kg). Les résultats montrent clairement que les extraits ont exercé d'importants effets anti-inflammatoires contre l'œdème induit par le xylène. **Ait El Cadi et ses collaborateurs (2012)** ont rapporté un effet relativement similaire.

## Chapitre III : Résultat et discussion

---

L'activité anti-radicalaire est très importante du au rôle délétère des radicaux libres dans le domaine alimentaire et dans les systèmes biologiques (**Gulçin et al., 2010**). La méthode du radical de DPPH, utilisé dans la présence étude, est une procédure commune dans laquelle l'activité antioxydante de l'extrait étudié est estimée par le degré de piégeage des radicaux libres (**Gulçin et al., 2010**).

Les résultats obtenus avec ce teste montrent que les extraits hydrométhanolique et aqueux de *Peganum harmala* ont des valeurs d'IC50 trop faibles de l'ordre de  $95.39 \pm 5.429 \mu\text{g/ml}$  et  $152.86 \pm 12.469 \mu\text{g/ml}$  respectivement ce qui traduit par d'excellents effets antiradicalaires. La comparaison de ces valeurs avec celle des antioxydants standards montrent que tous les extraits testés s'avèrent moins actifs. L'acide ascorbique est 95 à 152 fois plus actif que l'EMet et l'EAc, alors que le quercitine est moins actifs que l'acide ascorbique.

Ces résultats suggèrent que les extraits de *Peganum harmala* contiennent des agents piégeurs de radicaux libres agissant comme antioxydants primaires .L'action de ces antioxydants est supposés être due à leur capacité de donation d'atomes d'hydrogène ou d'électron (**Le et al., 2007**).

Une étude menée par **Razzagui., (2012)** sur *Peganum harmala* a montré des IC50 de 181 et 345  $\mu\text{g/ml}$  de l'extrait hydrométhanolique et aqueux respectivement .Ces résultats sont similaire avec nos résultats.

Les deux extraits hydrométhanolique et aqueux de *Peganum harmala* sont plus riche en polyphénols donc ses capacités de piéger les radicaux DPPH est plus élevée. Cela montre qu'il y a une corrélation entre le contenu en polyphénols et l'activité antioxydante des extraits, et pourrait indiquer que les polyphénols sont responsables de cette activité. Cette corrélation a été rapporté par plusieurs auteurs ; **Falleh et al ., (2008)** ont montré qu'il existe une corrélation significative entre la teneurs en polyphénols et l'activité scavenger des radicaux libres DPPH de l'extraits hydrométhanolique de *Cynara cardunculus*, **Ranilla et al.,(2010)** ont rapporté aussi que les polyphénols contribuent significativement à l'activité antioxydante des extraits obtenus de *Tagetes minuta* et *Galinsoga parviflora*, **Kinitzios et al., (2010)** ont trouvé que les extraits hydrométhanoliques de quelques plantes médicinales ont des effets piégeurs de radicaux DPPH plus grande que ceux de leurs extraits aqueux.

Le pouvoir réducteurs d'un extrait est associé à son pouvoir antiradicalaire , cette technique permet de mesurer la capacité des extraits testés à réduire le Fer ferrique ( $\text{Fe}^{3+}$ ) présent dans le complexe  $\text{K}_3\text{Fe}(\text{CN})_6$  en Fer ferreux( $\text{Fe}^{2+}$ ) (**Bentabet et al., 2014**).En effet le  $\text{Fe}^{3+}$  participe à la formation du radical hydroxyle par la réaction de Fenton (**Doukani, 2014**).

### Chapitre III : Résultat et discussion

---

On remarque que l'extrait hydrométhanolique atteint une absorbance de 0.05 à 0.32 µg de grains sec, pour l'extrait aqueux arrive à 0.35 µg, qui reste inférieur de celle du méthanol. Mes ces valeurs sont nettement inférieures à ceux des standards : acide ascorbique et quercitine.

Les travaux de **Bougandoura et Bendimerad, (2013)** sur *satureja calamintha*, ont trouvé des valeurs de pouvoir réducteur à la concentration de 2.5mg /ml, l'absorbance de l'extrait hydrométhanolique de *satureja calamintha* étant de 0.484, par contre l'absorbance de l'extrait aqueux à la même concentration est de 0,2.

Le pouvoir réducteur des extraits aqueux et hydrométhanolique est peut être dû à la présence de groupement hydroxyle dans les composés phénolique qui peuvent servir comme donneur d'électron (**Bougandoura et Bendimerad, 2013**). Par conséquent, les antioxydants sont considérés comme des réducteurs et inactivateurs des oxydants (**Siddhuraju et Becker, 2007**).

Face aux problèmes de la résistance bactérienne aux antibiotiques synthétiques, beaucoup de travaux ont été menés sur le pouvoir antimicrobien des extraits naturels des plantes. Tous les extraits testés (EBr, EAq) semblent avoir une activité sur toutes les souches testées (Gram+ et Gram -) avec des diamètres des zones d'inhibition plus importants (variant entre (7 à 19 mm). Selon **Biyiti et al. (2004)**, un extrait est considéré comme actif s'il enduit une zone d'inhibition supérieure ou égale à 10 mm. Ainsi, ces résultats sont en concordance avec les données bibliographiques de **Darabpour et ses assistants (2011)**, **Benbott et ses collègues (2012)**, qui ont tous révélé une importante activité de différents extraits de *Peganum harmala*. L'EBG a montré une meilleure activité antibactérienne pour *Salmonella* (19 mm). Ces résultats sont en accord avec ceux de **Behidj-benyounes et al., (2013)** qui ont indiqué une action fortement inhibitrice contre les *Staphylococcus aureus* et *Bacillus Subtilus* qui sont des Gram positifs. Par contre, les bactéries Gram négatifs (*E.coli*) sont moins sensibles à l'effet des extraits de *Peganum harmala*. Ils montrent que l'hypersensibilité de la souche peut s'expliquer par la probabilité de la sensibilité des bactéries Gram positifs aux changements environnementaux externes, tels que la température, le pH et les extraits naturels. Et surtout l'absence de la membrane externe qui la rend extrêmement sensible. Selon **Essawi et Srour, (2000)** l'efficacité optimale d'un extrait peut ne pas être due à un constituant actif majoritaire, mais plutôt à l'action combinée (synergie) de différents composés.

## Chapitre III : Résultat et discussion

---

Ce résultat confirme celui de **Prashanth et John, (1999)** ; **Darabpour et al. (2011)** qui ont déjà démontré un effet antimicrobien remarquable de l'extrait des graines de *Peganum harmala* sur les bactéries Gram+ comprenant *Bacillus anthracis*, *Bacillus cereus*, *Staphylococcus aureus*, *Staphylococcus epidermidis*, *Listeria Monocytogènes*, et des Gram - incluant *Pseudomonas Aeruginosa*, *Brucella melitensis*, *Proteus mirabilis*, *S. typhimurium*, *Escherichia coli* et *Klebsiella Pneumoniae*.



## *Conclusion et perspective*

### Conclusion et perspectives

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 biologiquement Actifs .Cela signifie qu'au moins une de ses parties (feuille, tige, racine) peut être employée dans le but de se soigner.

*Peganum harmala*, connue également par Harmel, est une plante largement utilisée dans la médecine traditionnelle algérienne pour traiter une variété de troubles, grâce à son contenu en métabolites secondaires.

Le présent travail est axé sur la recherche des substances naturelles dont leurs activités antioxydantes, anti-inflammatoires, antimicrobiennes sont réalisées sur les graines de *Peganum harmala*.

Le rendement d'extraction par le méthanol (21.53%) est relativement supérieur à celui de l'extraction aqueuse (8.37%), Les résultats de l'analyse quantitative montrent que les deux extraits hydrométhanolique et aqueux de *Peganum* est très riche en polyphénols totaux (104.15 /59.26µg EAG/mg) et en flavonoïdes (29.13/15.74µg EQ/mg).

Dans les conditions de la toxicité aiguë par l'extrait hydrométhanolique des graines de *Peganum harmala* des symptômes de toxicité sont enregistré : excitabilité, accélération du rythme cardiaque, des convulsions, des tremblements, arrivant jusqu'à la mort. Ces effets dus à l'action directe d'extrait sur le système nerveux central.

Toutefois la toxicité aiguë montre que l'extrait hydrométhanolique agisse sur la masse relative des quelques organes, et perturbent aussi quelques paramètres biochimiques liés à la fonction hépatique et rénale. L'observation histologique s'est caractérisée par des altérations hépatiques (surcharge hépatocytaires, congestion sanguine) et rénales (congestion sanguine).

Dans le présent travail, nous avons évalué l'effet anti-inflammatoire des extraits de *Peganum harmala*.

L'inhibition du développement de l'œdème de l'oreille induit par le xylène chez la souris permet de conclure que les extraits possèdent une activité anti-inflammatoire importante lorsqu'il est administré par voie orale. Cette activité est comparable à celle de diclofinac qui est un anti-inflammatoire de référence.

L'activité anti-inflammatoire des extraits de *Peganum harmala* montre que cette plante possède un fort pouvoir pharmacologique, ce qui supporte son usage traditionnel pour le soulagement de diverses affections inflammatoires.

Nous concluons que *Peganum harmala* a un potentiel intéressant qui pourrait être utilisé de manière raisonnée dans le traitement de l'inflammation, et comme nouvelle molécule anti-inflammatoire.

Par ailleurs, le potentiel antiradicalaire de *Peganum harmala* a été déterminé par la méthode de DPPH présente que le pourcentage d'inhibition des deux extraits hydrométhanoliques et aqueux est supérieur à celui du standard (la vitamine C) pour toutes les concentrations testées. Cette activité anti-radicalaire des extraits est donc relativement dépendante de la teneur en polyphénols totaux et en flavonoïdes, donc ces molécules sont considérées comme des agents antioxydants de première classe et peuvent être employées pour des applications thérapeutiques, sachant que les antioxydants contribuent de manière très efficace à la prévention des maladies telles que le diabète et le cancer.

En outre, l'activité antibactérienne a montré que tous les extraits testés sont actifs sur toutes les souches bactériennes.

En fin, l'ensemble de ces résultats restent une première étape dans la recherche de substances de source naturelle biologiquement active. Il sera intéressant pour suivre cette étude, concernant l'identification des molécules bioactives ; aussi de mieux connaître le mécanisme d'action de ses molécules ainsi que leur pharmacocinétique et leur pharmacodynamie. La confirmation de la capacité antioxydante par des tests *in vivo* ainsi que l'évaluation de l'activité antibactérienne et anti-inflammatoire de cette plante.

## *Références bibliographiques*

### Références bibliographiques

- Aarons DH., Rossi GV., Orzechowski RF., 1977:** Cardiovascular actions of three harmala, Alkaloids, Harmine, harmaline, and harmalol. *J. Pharm. Sci*, **66**,1244–8.
- Ababsa Z 2009:** Caractérisation Pharmacotoxicologique et Etude Phytochimique De *Centaurea Dimorpha*. Thèse de Magistère. Université Mentouri (Constantine, Algérie).
- Afanas'ev I. B. 2009:** Signaling mechanisms of oxygen and nitrogen free radicals, CPC Press, pp : 1-71.
- Ahmad S. 1995.** Oxidative stress and antioxidant defenses in biology. 1st Ed. Chapman & Hall. New York, pp,1-457.
- Ait El Cadi M., Makram S., Ansar M., Khabbal Y., Alaoui K., Faouzi M., Cherrah Y., Taoufik J., 2012:** Activité anti-inflammatoire des extraits aqueux et éthanolique de *Zygophyllum gaetulum*. Elsevier Masson. **70**, 113-116.
- Aqel M.,Hadidi M.1991:** Direct relaxant effect of peganum harmala seed extract on smooth muscles of rabbit and guinea pig.*pharm.biol*, **29**,176-82.
- Asada Y., Oshikawa., T, Welli, Planta medica., 1998:** 746,747 in memoire de magister université SCIENCES ET DE LA TECHNOLOGIE ET SCIENCES DE LA MATIERE.
- AsgarpanahJinousand RamezanlooFereshteh., 2012:** Chemistry, pharmacology and medicinal properties of *Peganumharmala* L.*African Journal of Pharmacy and Pharmacology Vol, 6(22)*, pp. 1573-1580, 15 June, 2012 Available online at.
- Baba Aissa, F 1999:** Encyclopédie des plantes utilisées Flore d'Algérie et du Maghreb.Edas, P368.
- Bahorun T, Gressier B, Trotin F, Brunete C, Dine T, Vasseur J, Gazin JC, Pinkas M, Luycky M, & Gazin M (1996).** Oxygen species scavenging activity of phenolic extract from Hawthorn fresh plant organs and pharmaceutical preparation. *Drug Research*, 1-6.
- Bakiri N., Bezzi M., Khelifi L. et Khelifi-Slaoui M., 2016.** *Revue Agriculture*. Numéro spécial, **1**, 38 – 42.
- Baytop T. 1999:** Herbal treatments in Turkey, (Past and Present) 2. Baski, [Tükiye'de Bitkilerle Tedavi (Gecmiste ve Bugün)] Nobel Tip Kitapevleri Ltd. Sti., Istanbul Turkey, (In Turkish), 35-90.
- Bandoniene, D., Pukalskas, A., Venskutonis, P.R. et Gruzdienne, D., 2000:** "Preliminary screening of antioxidant activity of some plant extracts in rapeseed oil. *Food Research International*, **33**, 785-791.
- Beani J. C. 1995:** Actions biologiques du rayonnement solaire sur la peau. *Rev Int Péd*, **259**, 2-7.
- Beckman K.B. and Ames B.N., 1998:** The free radical theory of aging matures. *Physiol. Rev*, **78**, 547-581.
- BEHIDJ-BENYOUNES., N, DAHMENE., T, N. ALLOUCHE and A. LADDAD., 2014:** Phytochemical, Antibacterial and Antifungal Activities of Alkaloids Extracted from *Peganumharmala* (Linn.) Seeds of South of Algeria. -*Asian Journal of Chemistry*, **26**, (10), 2960-2964.
- Bejarano PA, Monica T G, Maria M R, Phillip R, Andreas G., 2006:** Liver glycogen bodies: ground-glass hepatocytes in transplanted patients. *Virchows .Arch*, **449**,539–545.
- Bellakhdar J., 1997:** La pharmacopée marocaine traditionnelle. Médecine arabe ancienne et savoirs populaires. Ibis Press, Saint Etienne, 764 p.
- Beloud, A. 1998:** Plantes médicinales d'Algérie. Office de publications universitaires. P. 277.
- Belviranli M. and Gökbek H., 2006:** Acute exercise induced oxidative stress and antioxidant changes. *Eur. J. Gen. Med*, **3**, 126-131.

## Références bibliographiques

---

- Benbott A, Yahyia A, Belaïdi A., 2012:** Assessment of the antibacterial activity of crude alkaloids extracted from seeds and roots of the plant *Peganum harmala* L. *J. Nat. Prod. Plant Resour*, **2** (5), 568-573
- Bensalem-bendjelloul M 1998:** Techniques histologiques théorie et pratique. Office des publications universitaires, 6-41.
- Bentabet.N,Boucherit-Otmani.Z,Boucherit.K., 2014:** Composition chimique et activité antioxydante d'extraits organiques des racines de *Fredolia aretioides* de la région de Bécher en Algérie .*Springer Verlag*, **10**, Pp1-8.
- Berger M.M., 2006:** Manipulations nutritionnelles du stress oxydant : état des connaissances. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. **20**, 48-53.
- Biyiti LF, Meko'o DJL, Tamzc V, Amvam ZPH., 2004:** Recherche de l'activité antibactérienne de quatre plantes médicinales camerounaises. *Pharm. Méd. Trad. Afr*, **13**, 11-20.
- Bnouham M, Mekhfi H, Legssyer A, Ziyyat A., 2002:** Medicinal plants used in the treatment of diabetes in Morocco. *Int. J. Diabetes. Metab*, **10**,33–50 **8**,839–45.
- Bouallala .M. Chahma ., 2014 :** Equation d'estimation de la phytomasse aérienne des plantes spontanées pérennes broutées par le dromadaire au Sahara Nord-Occidental Algérien *Revus des BioRessources* Vol **5** n°1 juin 2014,29-36.
- Bougandoura .N,Bendimerad.N., 2013:** Evaluation de l'activité antioxydante des extraits aqueux et méthanolique de *Satureja calminthas* sp.*Nepeta* (L).Briq.Revue «Nature& Technologie» .B-Sciences Agronomiques et Biologique, n°09. Pp14-19.
- Brigitte., S, biologie microbioloie., 2006:** Résumé de cours, exercices corrigés et commentés, ed Ellipses, France., Pp 272-276.
- Bruneton J, 1999:** Pharmacognosie. Phytochimie, Plantes médicinales.3èmeEd Lavoisier Paris, 199-388 p.
- Bruneton.J, (1994):** Les plantes toxiques ; végétaux dangereux pour l'homme et les animaux.Edit,lavoisier paris.
- Burits ,M.,&Bucar ,F (2000):**Antioxidant activity of *Nigella sativa* essential oil.Phytotherapy Research ,**14**,323-328. In Tepe, B., Sokmen, M., Akpulat, H.A ..
- Cabrini Daniela Almeida, Henrique Hungermoresco,Priscila Imazu, Cintia Delai Da Silva, Evelise Fernandes Pietrovski, Daniel Augusto Gasparin Buenomendes, Arthur Da Silveira Prudente, Moacir Geraldo,Pizzolati, Ines Maria Costa, Brighente and Andmichel Fleith Otuki (2011):** Analysis of the potential topical anti-inflammatory activity of *averrhoa carambola* I . In mice. *Evid Based Complement Alternat Med* .Epub :908059
- Chen Q, Chao R, Chen H, Hou X, Yan H, Zhou S, et al., 2005:** Antitumor and neurotoxic effects of novel harmine derivatives and structure-activity relationship analysis. *Int. J. Cancer* **114**:675–82.
- CHETLEY .A, Médicaments à problèmes, édition ReMed, Paris., 2000:** Pp405 in thèse de doctorat UNIVERSITE DE OUAGADOUGOU.
- Chopra C, Abrol BK, Handa KL., 1960:** Les plantes médicinales des régions arides. Recherche sur les zones arides. Ed UNESCO, Rome ,97p.
- 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), 19-23.
- Cuzzocrea S., Riley D.P., Caputi A.P. and Salvemini D., 2001:** Antioxidant Therapy: A New Pharmacological Approach in Shock, Inflammation, and Ischemia/Reperfusion Injury. *Pharmacol. rev.* **53** (1), 135-159.

## Références bibliographiques

---

- DanielJore.D., 2003:** Espèce réactives de l'oxygène : Comment l'oxygène peut –il devenir toxique .L'actualité chimique, Pp91-96.
- Darabpour E., Bavi AP., Motamedi H., Seyyed-Nejad SM., 2011:** Antibacterial activity of different parts of *Peganum harmala* L. growing in Iran against multi-drug resistant bacteria. *EXCLI, J* 10, 252-263.
- Das K., Tiwari R.K.S. and 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)**, 104-111.
- Dehak.K., 2013:** Méthodes d'extraction et de séparation des substances naturelles. Université Kasdi Merbah Ouargla Mars.,Pp 64.
- Delaporte, R.H,Takemura O.S, Sanchezc G.M, Filho B.P.D and Nakamura C.V.(2004):**Evaluation of the antidematogenic, free radical scavenging and antimicrobial activities of aerial parts of *Tillandsia streptocarpa* Baker-Bromeliaceae .*J Ethnopharmacol*,**95** 229-233.
- Dirk PB., Yolanda BR., Wim C H., Karlien C., Eiske MD., 2010:** Reference values for serum creatinine children younger than 1 year of age. *J. Pediatr Nephrol*, **25**, 2107–2113.
- Doukani K., Tabak.S., Derriche A., Hacini Z., 2014:** Etude physicochimique et phytochimique de quelques types de miels Algériens.Revue Ecologie-Environnement, **10**, Pp37-49.
- Dulger B, Gonuz A., 2004:** Antimicrobial activity of some turkish medicinal plants.*Pakistan J biology sci*,**7(9)**, 1559-1562.
- Dupont F., Guignard J.L., 2007:** Botanique : systématique moléculaire. Edition Masson, 1ère édition, 285 p.
- Dybing E, Doe J, Groten J, Kleiner J,O'Brien J., 2002:** Hazard characterization of chemicals in food and diet: dose response, mechanism and extrapolation issues. *Food. Chem.Toxicol*, **42**, 237-282.
- Ekeanyanwu RC, Njoku OU., 2014:** Acute and subacute oral toxicity study on the flavonoid rich fraction of *Monodora tenuifolia* seed in albino rats. *Asian. Pac. J. Trop. Biomed*, **4(3)**,194-202.
- El Allaoui A, Rhazi Filali F, Oumokhtar B, & Ibjibjen J., 2011:** Evaluation De La Toxicité Aigue Du Colorant (Rhodamine B) Utilisé Dans La Fabrication Des Saucisses Traditionnelles Dans La Ville De Meknès Au Maroc. *Science Lib*, **3**, 1-15.
- Essawi T, Srour M., 2000:** Screening of some Palestinian medicinal plants for antibacterial activity. *J. Ethnopharmacol*, **70**, 343-349.
- Falleh.H,Ksouri.R, Chaieb.K.K array Bouraoui.N,Trabelsi.N,Trabelsi.N,Boulaaba.M and Abdelly.C., 2008:** Phenolic composition of *Cynara cardunculus* L.,organs and their biological activities .*Comptes Rendus Biologie* .**331**, Pp372-379.
- Farzin D, Mansouri N., 2006:** Antidepressant-like effect of harmene and other betacarbolines in the mouse forced swim test. *Eur. Neuro. Psycho. Pharmacol*, **16**, 324–8.
- Favier A. 2003:** Le stress oxydant : Intérêt conceptuel et expérimental dans la compréhension des mécanismes des maladies et potentiel thérapeutique. *Actualité chimique*, 108 -115.
- Finkel T. and Holbrook N. J., 2000:** Oxydants, oxidative stress and the biology of ageing. *Nature*, **408**, 239-247.
- Fleurbec, 1981:** Plante sauvage comestible, p.25.
- Franck C L.1992:** Toxicologie donnees generales, procedures d'evaluation, organes cibles, evaluation du risque. (Ed.). Masson pp 177, 179.
- Frison G, Favretto D, Zancanaro F, Fazzin G, Ferrara SD., 2008:** A case of  $\beta$ -carboline alkaloid intoxication following ingestion of *Peganum harmala* seed extract. *Forensic. Sci. Int*, **179**, e37–e43.

## Références bibliographiques

---

- Gad MME, Mohammad YS, Mohammad TGM., 2013:** Acute and repeated-doses (28 Days) toxicity of Thymol formulation in male albino rats. *Aust. J. Basic. Appl. Sci*, **7(10)**, 594-601.
- Garait B., 2006:** Le stress oxydant induit par voie métabolique (régimes alimentaires) ou par voie gazeuse (hyperoxie) et effet de la GliSODin. Thèse pour obtenir le grade de Docteur de l'université JOSEPH FOURIER.
- Gardès-Albert.M, Dominique Bonnefont-Rousselot, Zohreh Abedinzadeh.Z. et Daniel Jore.D., 2003:** Espèce réactives de l'oxygène : Comment l'oxygène peut-il devenir toxique .L'actualité chimique, Pp91-96.
- Georgé S, Brat P, Alter P, & Amiot JM., 2005:** Rapid determination of polyphénols and vitamin C in plant-derived products. *Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **53**, 1370-1373.
- Geubel AP, Rahier P., 2006:** Toxicité hépatique des médicaments: le point de vue du clinicien..., et du pathologiste. *Act. Endoscop*, **36(3)**, 315-323.
- Ghada ben rhouma .M. 2013:** Oligomérisation enzymatique de flavonoïdes et évaluation des activités biologiques des oligomères synthétisés .Université de Lorraine., Pp209.
- Ghaouas S 2014:** Intoxication par *Peganum harmala* (centre antipoison et pharmacovigilance du Maroc). Université Sidi Mohamed Ben Abdellah.31., Pp12.
- Ghedira K 2005:** Les flavonoïdes : structure, propriétés biologiques, rôle prophylactique et emplois en thérapeutique. *Phytother*. **3**, 162-169.
- González D, Ancín-Azpilicueta C, Arán VJ, Guillén H., 2010:** Bêta-Carboline alkaloids in *Peganum harmala* and inhibition of human monoamine oxidase (MAO). *Food. Chem. Toxicol*.
- Guillaume. 2000:** Www. Second euro-bioweb.com/microbiologie/ microbiologie cours. Gutteridge .J.M, Halliwell. B. *Ann NY Acad Sci.*, 2000, 136-47 in *revue médecine /science*, 2006, 22, 266-72.
- Gülçin.I, Mshvildadze.V, Gepdiremen.A and Elias.R., 2006:** The antioxidant activity of a triterpenoid glycoside isolated from the berries of *Hederacolchica* : 3-O-( $\beta$ -D glucopyranosyl)-hederagenin .*Phytothera pyResearch*.20. Pp141-158.
- Hamden K, Carreau S, Ayadi F, Masmoudi H, El Feki A., 2009:** Inhibitory effect of estrogens, phytoestrogens, and caloric restriction on oxidative stress and hepato-toxicity in aged rats. *Biomed. Environ. Sci*, **22**, 381-7.
- Hammiche, R. Merad, M. Azzouz., 2013:** Plantes toxiques à usage médicinal du pourtour méditerranéen, Springer.
- Harrison R. (2002):** Structure and function of Xanthine oxidoreductase, where we now. *Free Radic Biol Med*. **33**, 774-797.
- Hazard.R.1950:** Précis de thérapeutique et de pharmacologie, Edition Masson, Pp 988-989.
- Hennebelle.T, Sahpaz.S ,Bailleul.F., 2004:** Polyphénols végétaux, sources, utilisation et potentiel dans la lutte contre le stress oxydatif. *Pytothér*, **1**, Pp3-6.
- Henzen, C. 2003:** Traitement aux glucocorticoïdes : risques et effets secondaires. *In Schweiz Med Forum*, Vol. **19**, pp. 442-6).
- Hor SY, Ahmad M, Farsi E, Lim CP, Asmawi MZ, & Yam MF., 2011:** Acute and subchronic oral toxicity of *Coriolus versicolor* standardized water extract in Sprague-Dawley rats. *Journal of Ethnopharmacology*, **137**, 1067-1076.
- Jacques,B. André, R.(2004):** Biochimie métabolique. Ed ellipses.Paris.Pp 217-219-220-223-225.
- Jick, H. 1994:** Risk of upper gastrointestinal bleeding and perforation associated with individual non-steroidal anti-inflammatory drugs. *The Lancet*, **343(8900)**, 769- 772.



## Références bibliographiques

---

- Kar A 2007.** Pharmacognosy and Pharmacobiotechnology. 2nd ed. *New Age International (P) Limited (Daryaganj, New Delhi)*, 122-777.
- Kessel L., Tendal B., Jorgensen K.J., Erngaard D., Flesner P. andresen J.L. and Hjørtedal J., 2014:** Post-cataract prevention of inflammation and macular edema by *steroid and nonsteroidal antiinflammatory eye drops*. *Ophthalmology*, **121(10)**, 1915-1924.
- Khan Nissar Ahmad,RainaAamir, Wagay Nasir Aziz andTantrayYounas Rasheed., 2017:** Distribution, Status, Pharmacological, and Traditional importance of Peganumharmala L. *International journal of Advance Research in Science and Engineering*.**6**, (6), Issue No.08.
- Khiati M. 1998:** Guide des maladies infectieuses et parasitaires. OPU, Alger.
- Khlifi.D,sghaier.M.R,Amouri.S,Laouini.D,Hamdi.M Et Bouajila.J.(2013):** Composition and anti-oxidant,anti-cancer and anti-inflammatory activities of Artemisia herba-alba,Rutachalpensis L.and Peganum harmala L food and Chemical Toxicology .**55**, Pp202-208.
- Kim H, Sablin SO, & Ramsay RR., 1997:** Inhibition of monoamine oxidase A by bêta-carboline derivatives. *Archives of Biochemistry and Biophysics*, **337**, 137-142.
- Kintzios .S,Papageorgio.K,Yiakoumettis .I,Baricevic.D and Kusar .A., 2012:** Evaluation of the antioxidants activities of four Slovene medicinal plant species by traditional and novel biosensory assays.*Journal of Pharmaceutical and Biomedical Analysis*, **53**, Pp773-776.
- Koechlin-Ramonatxo C. 2006:** Oxygen, oxidative stress and antioxidant supplementation, or an other way for nutrition in respiratory diseases. *Nutrition clinique et métabolique*. **20**, 165-177
- Kohen R., and Nyska A., 2002:** Oxidation of Biological Systems. Oxidative Stress Phenomena, Antioxidants, Redox Reactions, and Methods for Their Quantification. *Toxicologic pathology*, 30(6), 620–650.7-161.
- Lamchouri F, Settaf A, Cherrah Y, El Hamidi M, Tligui NS, Lyoussi B, & Hassar M., 2002:** Experimental toxicity of Peganum harmala seeds (Abstract). *Annales Pharmaceutiques Françaises*, **60**, 123-129.
- Lardy J-M , Haberkoin. (2007):** L'aromatherapie et les huiles essentielles Kinesither Rev(2007) ; 61 : 41-7 « l'étude phytotherapie des plantes medicinales dans la region de Relizane »
- Le. K, Chiu. F and Ng .k., 2007:** Identification and quantification of antioxidants in Fructuslycii.*Food Chemistry*, **105**, Pp 353-363.
- Lee K.W.,Kim Y.J, Lee H.J & Lee .C.Y., 2003:** Cocoa Has More phenolic phytochemicals and Higer Antioxydant Capacity than Teas and Wine .*Journal of Agricultural and Food Chemistry*, **102** ,771-776.
- Lehucher-Michel M.P., Lesgards J.F., Delubac O., Stocker P., Durand P. and Prost M., 2001:** Stress oxydant et pathologies humaines. *La Presse médicale*. **30**, 1076-1081.
- Leminor L., et Veron M., 1998:** Bactériologie médiale. *Flamm. Méd. Sci*, 273-294.
- Leporatti M, Ghedira k., 2009:** Comparative analysis of medicinal plants used in traditional medicine in Italy and Tunisia. *J. Ethnobiol ethnomed* 5-31.
- Li H., Lu X., Zhang S., Lu M., Liu H., 2008:** Anti\_Inflammatory Activity of Polysaccharide from *Pholiota nameko*. *Biochemistry*, **73**, 669-675.
- Locatelli M, Travaglia F, Coisson JD, Martelli A, Stevigny C, & Arlorio M., 2010:** Total antioxidant activity of hazelnut skin (Nocciola Piemonte PGI) : Impact of different roasting conditions. *Food Chemistry*, **119**, 1647-1655.
- Lu H., Liang Y., Yi L., Wu X., 2006:** Anti-inflammatory effect of Houத்துynia cordata injection. *Journal of Ethnopharmacology*, **104**, 245–249.

## Références bibliographiques

- Madamanchi N.R., Vendrov A. and Runge M.S., 2005:** Oxidative Stress and Vascular Disease. *Arteriosclerosis, Thrombosis, and Vascular Biology*, **25**, 29.
- Madhuri V., Darshan S.K. and Kent L.E., 2008.** Health effects of foods rich in polyphenols. In: *Wild-type food in health promotion and disease prevention*. Humana Press Inc., Totowa, pp. 393-412.
- Mahmoudian M, Jalipour H, Dardashti, PS., 2002:** Toxicity of Peganum harmala: review and a case report. *Iran. J. Pharmacol, Ther* **1**, 1-4.
- Mahmoudian M, Jalilpour H, & Salehian P., 2002:** Toxicity of Peganum harmala: Review and a Case Report. *Iranian Journal of Pharmacology*, **1**, 1-4.
- Manallah. A. 2012.** Activités antioxydante et antioxydante et anticoagulante des polyphénols de la pulpe d'olive *Olea europaea L.*, Pp87.
- Markham KR 1982:** Chapter.1 and 2. Techniques of flavonoid identification. Academic press, (London), 1-113
- Martínez-Cayuela M. 1995:** Oxygen free radicals and human disease. *Biochimie*. 77.
- Mates J.M., Perez-Gomez C. and Nunez de Castro I., 1999:** Antioxidant enzymes and human diseases. *Clin. Biochem*. **32**, 595-603.
- Mbiantcha M, Kamanyi A, Teponno RB, Tapondjou LA, Watcho P, & Nguelefack TB., 2011:** Analgesic and Anti-Inflammatory Properties of Extracts from the Bulbils of *Dioscorea bulbifera L. var sativa*. (Dioscoreaceae) in Mice and Rats. *Evidence-Based Complementary and Alternative Medicine*, 1-9.
- Miller HE 1971:** A simplified method for the evaluation of antioxidants. *Journal of American Oil Chemists' Society*, **48**, 91.
- Moloudizargari M, Mikaili P, Aghajanshakeri S, Hossein A M, Shayegh J., 2013:** Pharmacological and therapeutic effects of Peganum harmala and its main alkaloids. *Pharmacogn. Rev* **7(14)**, 199–212.
- Muhi-eldeen Z, Kassim J A, Tawfik M A, Elham N A, Ali M A, Hassan I., 2008:** Acute Toxicological Studies on the Extract of Iraqi Peganum Harmal0a in Rats. *Eur. J. Sci Res*, **22 (4)**, 494-500.
- NATH D., SETHI L, RANJANA S., JAIN A.K., SINGH R.K. et SRIVASTAVA R., 1993:** Study on the tetraoxygenic and antifertility activity of Peganum harmala in rats. *Fitoterapia*, **64**, pages 321-324.
- Neyestani T.R. 2008:** Polyphenols and immunity. In: *Wild-type food in health promotion*.
- Nicolas Jean-François, Florence Cousin and Jean Thivolet., 2001:** Immunologie clinique et allergologie. Aspirine et AINS: intolérance et allergie. *John Libbey Eurotext*, **2001**, 55-58.
- Okoli C., Akah P., Nwafor S., Anisiobi A., 2007:** Ibegbunam I. Erojikwe O. Anti-inflammatory activity of hexane leaf extract of *Aspilia africana* C.D. Adams. *Journal of Ethnopharmacology*. **109**, 219–225.
- Olufunsho A, Kennedy I A, John A, Majeti NVP. 2015 :** Toxicological evaluations of the aqueous stem bark extract of *Bridelia ferruginea* (Euphorbiaceae) in rodents. *Interdiscip. Toxicol* **8(2)**, 89–98.
- Oyaizu M. 1986:** Studies on product of browning reaction prepared from glucose amine. *Japanese Journal of Nutrition*, **44**, 307-315.
- Ozenda P. 1991:** Flore et végétation du Sahara 3<sup>ème</sup> édition, augmentée. Ed CNRS, Paris, 662 p.
- Pincemail J., Bonjean K., Cayeux K. and Defraigne J.O., 2002.** Physiological action of antioxidant defences. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. **16**, 233-239.
- Pincemail J., Bonjean K., Cayeux K. and Defraigne J.O. (2002)** Physiological action of antioxidant defences. *Nutrition Clinique et Métabolisme*. **16**, 233-239.
- Popovici C., Saykova I., & Tylkowski B., 2009:** Evaluation de l'activité antioxydant des composés phénoliques par la réactivité avec le radical libre DPPH. *Revue du Génie Industriel*, **4**, 26-39.

## Références bibliographiques

---

- Prashanth D., John S., 1999:** Antibacterial activity of Peganum harmala. *Fitoterapia* **70(4)**, 438-439.
- Quezel P & Santa S. 1963:** Nouvelle flore de l'Algérie et des régions désertiques méridionales. *Ed. Du CNRS, Vol.2*, pp 59.
- Randhawa MA. 2009:** Calculation Of LD50 Values From The Method Of Miller And Tainter, 1944 (Letter To Editor). *Journal of Ayub Medical College Abbottabad*, **21**, 184-185.
- Ranilla.L.g,Kwon.Y.I.Apostolidis.E and Shetty.K., 2010:** Phenolic compound, antioxidant activity and in vitro inhibitory potential against key enzymes relevant for hyperglycemia and hypertension of commonly used medicinal plants, herbs and spices in Latin America. *Bioresource Technology*, **101**. Pp 4676-4689.
- Zilker T., 2004:** Guide Pratique de Toxicologie. (ed.). *DeBoeck*.Pp: 04.
- Rezzagui Abir. 2012:** Evaluation de l'effet toxique de l'extrait brut et de l'activité antioxydante des différents extraits des graines de Peganum harmala L.Pour l'obtention du diplôme de Magister, Université Ferhat Abas Setif. Pp 90-102.
- Rhiouania H., El-Hilalya J., Zafar H I., Badiia L., 2008:** Acute and sub-chronic toxicity of an aqueous extract of the leaves of *Herniaria glabra* in rodents. *J. Ethnopharmacol* **118**:378–386.
- Richardson J., Vasko M., 2002:** Cellular Mechanisms of Neurogenic Inflammation. *Perspectives in Pharmacology*. **302**, 839–845.
- Risser A., Donovan D., Heintzman, J., 2009:** NSAID prescribing precautions. *American family physician*, **80(12)**, 1371-8.
- Roché C. 1991:** African rue (*Peganum harmala* L.). In *Weeds*, A Pacific Northwest Extension Publication, Washington State University Cooperative Extension, Oregon State University Extension Service, University of Idaho Cooperative Extension System, USDA, PNW369.
- Rota MC., Herrera A., Martinez RM., Sotomayor JA., Jordán MJ., 2008:** Antimicrobial activity and chemical composition of *Thymus vulgaris*, *Thymus zygis* and *Thymus hyemalis* essential oils. *Food. Control* **19**, 681-687.
- Rotelli A., Guardia T., Juarez A., la Rocha N., Pelzer L., 2003:** Comparative study of flavonoids in experimental models of inflammation. *Pharmacological Research*. **48**, 601-606.
- SaiduY., Nwachukwu F C., Bilbis LS., Faruk UZ., Ab bas AY., 2010:** Toxicity Studies of the Crude Aqueous Root Extract of *Albizzia chevalieri* Harms in Albino Rats. *Nig. J. Basic. Appl. Sci*, **18(2)**, 308-314.
- Sarni-Manchado.Pet Veronique.C., 2006:** Les polyphénols en agroalimentaires.Collection sciences et techniques agroalimentaire, édition TEC et DOC.Paris., Pp398.
- Seib K.L., Wu H.J., Kidd S.P., Apicella M.A., Jennings M.P. and McEwan A.G., 2006:** Defenses against Oxidative Stress in *Neisseria gonorrhoeae* : à System Tailored for a Challenging Environment. *Microbiol. Mol. Biol. Rev.* **70 (2)**, 344-361.
- SepidehMiraj. 2016.** A review study of therapeutic effects of Peganumharmala.Scholars Research Library.Der Pharmacia Letter, **8 (13)**, 161-166.
- Sharaf M., Ansari M., Maltin S., Saleh, Phytochemistry., 1997:** 44,533-536 in memoire de magister Université des Sciences de la Nature et de la Vie -Ferhat Abbes-Sétif,
- Siddhuraju .P et Becker .k. 2007:** The antioxidant and free radical scavenging activities of processed cowpea (*Vignaum guiculata*(L) Walp)see dextracts *Food Chemistry*.**101(1)**, Pp10-19.

## Références bibliographiques

---

- Siddiqui S., Khan O.Y., Faizi S., Siddiqui B. S., 1988:** Studies in the chemical constituents of the seeds of *Peganum harmala*: Isolation and structure elucidation of two  $\beta$ -carboline lactams, harmalanine and harmalacidine. *Heterocycles*, **27**, 1401-1410.
- Singh A., Tej KB., Sharma. OP., 2011:** Clinical biochemistry of Hepatotoxicity. *J. Clin. Toxicol* **4**: 1-19.
- Sorg O. 2004:** Oxidative stress: a theoretical model or à biological reality. *Comptes Rendus Biologies*. **327**, 649-662.
- Stocker R.S., Keaney J.F.Jr., 2004:** Role of Oxidative Modifications in Atherosclerosis. *Physiol. Rev.* **84**, 1381-1478.
- Tahraoui A., Israili ZH., Lyoussi B., 2010:** Acute and sub-chronic toxicity of a lyophilised aqueous extract of *Centaurium erythraea* in rodents. *Journal of Ethnopharmacology*, **132**: 48-55.
- Tahri N., Rhalem N, Soulaymani A., 2004:** L'intoxication au Harmel, *Peganum harmala* L. *Esperance. Med* **101**, 5-7.
- Taoufik J. 2012:** Activité anti-inflammatoire des extraits aqueux et éthanolique de *Zygophyllum gaetulum*. Elsevier Masson. **70**, 113-116.
- Thophon S,Kruatrachue M, Upatham ES, Pokethitiyook P, Sahaphong S,Jaritkhuan S.2003:** Histopathological alterations of white seabass, *Lates calcarifer*, in acute and subchronic cadmium exposure. *Environ. Pollut* **121**, 307-320.
- Tuliaganov N., Sadritdinov FS., Suleimanova GA., 1986:** Pharmacological characteristics of desoxypeganine hydrochloride (Abstract). *Farmakol Toksikol* **49**, 37-40.
- Valko M., Leibfritz D., Moncol J., Cronin M.T., Mazur M. and Telser J., 2007:** Free radicals and antioxidants in normal physiological functions and human disease. *Int J Biochem Cell Biol*, **39(1)**, 44-84.
- Wang X., Wang H., He A.,1996:** Study on the antitumor effect of total harmala. *J. China. Med. Univ* **25**,240 2.
- Wichtl.M et Anton. R., 2009:** Plantes thérapeutiques tradition,pratique officinale,science et thérapeutiques .Edition Lavoisier.Paris.,Pp38-41.
- Yepez B., Espinosa M., López S. and Bolaños G., 2002:** Producing antioxidant fractions from herbaceous matrices by *supercritical fluid extraction*, *Fluid Phase Equilibria* **194**197, 879-884.
- Yollande K. N., 2009:** Evaluation in vitro des pouvoirs antifongiques des extraits de feuille de papayer sur des souches de *Candida albicans*. ISTM Kinshasa - Gradué en techniques de laboratoire. Romain. **11**, Pp : 33-36.
- Zweier J.L. and Hassan Talukder M.A., 2006:** The role of oxidants and free radicals in reperfusion injury. *Cardiovas. Res.* **70(2)**, 181-190.
- [http://healthyhomegardening.com/images/gardengeek/syrian\\_rue.jpg](http://healthyhomegardening.com/images/gardengeek/syrian_rue.jpg) ( anonyme 2).
- <http://www.biologymad.com/Immunology/inflammation.jpg>.