



République Algérienne Démocratique Et Populaire

Ministère De L'Enseignement Supérieur Et De La Recherche Scientifique

Université Abbes Laghrou – Khanchela

Faculté Des Sciences De La Nature Et De La Vie

Département De Biologie Moléculaire Et Cellulaire

## Mémoire

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

Option : **Biochimie Appliquée**

## Thème

Etude phytochimique et activités biologiques  
de la plante médicinale  
« *Peganum harmala L.* »

Présenté par :

ARROUSSI Asma et MEDAREGNAROU Abir

Soutenu Le : 24/08/2020

Devant les membres de jury :

- **Présidente** : Mr. ZERAIB Azzedine (M.C.B) Univ. Abbès Laghrou – Khenchela
- **Promoteur** : Mr. MAAMAR Hichem (M.C.B) Univ. Abbès Laghrou – Khenchela
- **Examinatrice** : M<sup>lle</sup> BENRDJAM Lamia (M.A.A) Univ. Abbès Laghrou – Khenchela

2019/2020

## *Remerciements*

*Nous remercions tout d'abord ALLAH le tout puissant de nous avoir donné la patience, la santé et la volonté pour réaliser ce mémoire.*

*Nous exprimons nos remerciements à notre encadreur M. MAAMR Hichem pour la confiance, les conseils qu'ils nous ont accordés tout au long de ce travail. Merci également pour votre encadrement, votre disponibilité et votre gentillesse.*

*Nous vous adressons notre profonde reconnaissance pour vos remarques et conseils en vue d'améliorer ce manuscrit.*

*Nos remerciements vont aussi aux membres de jury : M. ZERAI B Azzedine, Mlle BENR DJAM Lamia, Recevez nos plus vifs remerciements pour avoir accepté de juger ce travail.*

*Nous tenons à exprimer notre profonde reconnaissance à tous ceux qui nous ont aidé de près ou de loin à la réalisation de ce travail.*

## *Dédicace*

*Je dédie ce travail :*

*A mon père et je veux lui dire merci mon cher papa pour ton sacrifice, tes conseils et ton soutien tout le long de mes études.*

*A ma mère, la prunelle de mes yeux, merci pour ton amour, ta tendresse, merci d'être dans ma vie.*

*A mes frères et à toute ma famille proche ou éloigné.*

*A mes amies merci pour les agréables moments qu'on a passés ensemble.*

*A tous merci.*

*Asma*

## *Dédicaces*

*A mes chers parents et mes frères ; et mes sœurs*

*A mes amis(es) et à tous ceux qui me sont chers ;*

*\*A ceux qui m'aime, et que j'aime\**

*A moi.*

*Je dédie ce travail*

*Abir*

## Liste des abréviations

**AINS** : Les anti-inflammatoires non stéroïdiens.

**AIS** : Les anti-inflammatoires stéroïdiens.

**CAT** : La catalase.

**DPPH** : Radical 2,2-diphényl-1picrylhydrazyle.

**ERN** : Les espèces réactives de nitrogène.

**GPx** : La glutathion peroxydase.

**H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>** : Peroxyde d'hydrogène.

**HEs** : Huiles essentielles.

**HOC** : L'acide hypochloreux.

**IMID**: Immune mediated inflammatory diseases.

**LDL**:Low-density lipoprotein.

**MAPK**:Mitogen activated protein kinase.

**NADPH**:Nicotinamide adenine dinucléotide phosphate.

**ONOO-** : L'anion peroxydinitrite.

**RL** : Radical libre.

**RNS** : Espèces réactives azotées.

**ROO** : Le radical peroxy.

**ROS** :Espèces réactives de l'oxygène.

**SOD** : Le superoxyde dismutase.

**XO** : La xanthine oxydase.

## Liste des figures

<b>Figure 01:</b> SyrianRue, <i>Peganum harmala</i> .L(anonyme1, 2013).....	04
<b>Figure 02 :</b> Les fruits et les graines de la plante <i>Peganum harmala</i> . L (Weckesser, 2013).....	05
<b>Figure 03 :</b> Les fleurs et feuilles de la plante <i>Peganum harmala</i> . L (Weckesser, 2013).....	06
<b>Figure 04 :</b> Structure chimique de base des flavonoïdes (Crozier, 2003).....	14
<b>Figure 05 :</b> Différentes classes de flavonoïdes (Manach <i>et al.</i> , 2004).....	14
<b>Figure 06 :</b> La structure de tannins hydrolysables (Bruneton, 2009).....	16
<b>Figure 07 :</b> La structure de tannins condensés (Bruneton, 2009).....	16
<b>Figure 08 :</b> Structure d'une lignine (Wertz, 2010).....	17
<b>Figure 09 :</b> Structure de coumarine (Macheix <i>et al.</i> , 2005).....	18
<b>Figure 10 :</b> Structure de la Stiblène (Macheix <i>et al.</i> , 2005).....	18
<b>Figure 11 :</b> structure de base de l'isoprène (Khenaka, 2011).....	20
<b>Figure 12 :</b> Structure d'une saponine (Wallace, 2004).....	22
<b>Figure 13 :</b> Les principales réactions participant dans la formation d'eau et d'oxygène moléculaire (Lehucher-Michel <i>et al.</i> , 2001).....	27
<b>Figure 14 :</b> Principales stratégies mises par les bactéries pour résister à l'action des antibiotiques (Mesaros <i>et al.</i> , 2005).....	34
<b>Figure 15 :</b> Protocole d'obtention d'extrait méthanoïque (Thiaw <i>et al.</i> ,2015).....	35

## **Liste des tableaux**

<b>Tableau 01 : Principaux acides hydroxycinnamiques (Sarni-Manchado et Cheynier, 2006)</b> .....	12
<b>Tableau 02 : Principaux acides hydroxybenzoïques (Sarni-Manchado et Cheynier, 2006)</b> .....	13

### **Résumé**

*Peganum harmala* est un arbuste qui appartient à la famille des zygophyllacées. C'est une plante médicinale largement utilisée en médecine traditionnelle en Algérie. La présente étude visait à réaliser un screening phytochimique préliminaire et à évaluer les activités anti-inflammatoire, antioxydante, et antibactérienne de différents extraits des feuilles.

Selon les études précédentes, la plante *Peganum harmala* a révélé un taux important des alcaloïdes, des tanins et des coumarines. De plus, les résultats montrent que la plante a une activité antioxydante et une activité antimicrobienne. A partir de ces données, la plante *Peganum harmala* 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* ; activité antioxydante, activité antibactérienne, toxicité.

### ***Abstract***

*Peganum harmala* is a shrub that belongs to the *Zygophyllaceae* family. It is a medicinal plant widely used in traditional medicine in Algeria. The present study aimed to carry out a preliminary phytochemical screening and to evaluate the anti-inflammatory, antioxidant and antibacterial activities of various extracts from the leaves.

According to previous studies, the *Peganum harmala* plant revealed a high level of alkaloids, tannins and coumarins. In addition, the results show that the plant has antioxidant and antimicrobial activities. From these data, the *Peganum harmala* plant has a strong pharmacological power due to its richness in secondary metabolites. However, its prolonged use could cause various anomalies.

**Key words:** *Peganum harmala*; antioxidant activity, antibacterial activity, toxicity.

### الملخص

الحرمل هي شجيرة تنتمي إلى عائلة القديسية. هو عبارة عن نبات طبي يستخدم على نطاق واسع في الطب التقليدي في الجزائر. تهدف الدراسة الحالية إلى إجراء فحص كيميائي نباتي أولي وتقييم الأنشطة المضادة للالتهابات ومضادات الأكسدة والمضادات الحيوية لمستخلصات مختلفة من الأوراق.

وفقًا لدراسات سابقة، كشف نبات الحرمل عن وجود نسبة عالية من الفلويات والعفص و الكومارين. بالإضافة إلى ذلك، أظهرت النتائج أن النبات له نشاط مضاد للأكسدة ونشاط مضاد للميكروبات. من هذه البيانات، يمكن القول بأن نبات الحرمل يمتلك قوة دوائية قوية بسبب ثرائه بالمستقلبات الثانوية. ومع ذلك، فإن استخدامه لفترة طويلة يمكن أن يسبب العديد من الحالات المرضية.

**الكلمات المفتاحية:** نبات الحرمل، نشاط مضاد للأكسدة، نشاط مضاد للميكروبات، سمية.

## Table de matière

Liste des abréviations

Liste des figures

Liste des tableaux

Résumés

Introduction.....01

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

1. Définition des plantes médicinales.....02

2. Définition de phytothérapie.....02

2.1. La phytothérapie à travers les siècles.....02

3. Généralités sur *Peganum harmala*.....04

3.1. Description et caractéristique de la plante *Peganum harmala*.....04

3.2. Position dans la systématique botanique de *Peganum harmala*.....06

3.3. Origine, habitat et exigence de *Peganum harmala*.....06

3.4. Composition chimique de *Peganum harmala*.....07

3.5. Dose toxique de *Peganum harmala*.....07

3.6. Culture et récolte de *Peganum harmala*.....08

3.7. Utilisation de *Peganum harmala*.....08

3.7.1. Utilisation traditionnelle.....08

3.7.2. Utilisation pharmacologique.....09

### **Chapitre II : Les métabolites secondaires**

1. Définition.....10

2. Classification.....	10
2.1. Les polyphénols.....	10
2.2. Les alcaloïdes.....	18
2.3. Les terpénoïdes.....	19
2.3.1. Les huiles essentielles.....	20
2.3.2. Les stéroïdes.....	21
2.4. Les saponines.....	21

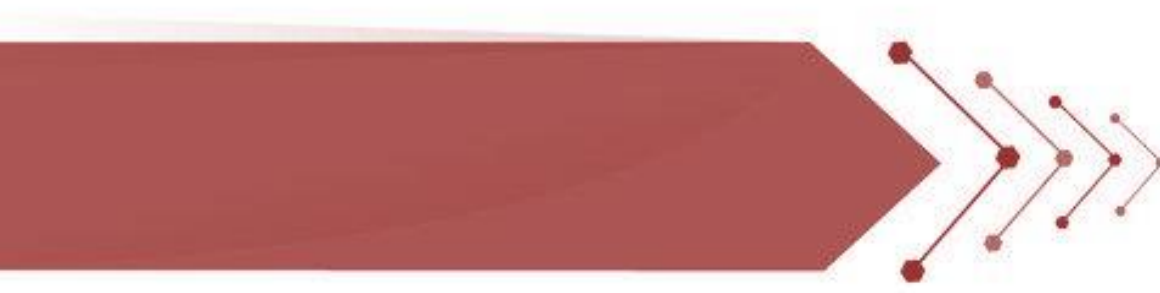
### **Chapitre III : Les activités biologiques**

1. Activité antioxydante.....	23
1.1. Stress oxydant.....	23
1.2. Les radicaux libres.....	23
1.2.1. Définition.....	23
1.2.2. Espèces réactives de l'oxygène.....	23
1.2.3. Sources des espèces réactives oxygénées.....	24
1.2.4. Rôles physiologiques des ROS.....	25
1.2.5. Les différentes cibles des espèces réactives de l'oxygène (ROS).....	26
1.3. Les maladies liées au stress oxydatif.....	26
1.4. Les antioxydants.....	26
1.4.1. Définition.....	26
1.4.2. Les types des antioxydants.....	27
2. Activité anti inflammation.....	28
2.1. Inflammation.....	28
2.2. Types de l'inflammation.....	28
2.2.1. Inflammation aigue.....	28

2.2.2. Inflammation chronique.....	28
2.3. Différentes étapes de l'inflammation.....	29
2.3.1. Phase vasculo-exsudative.....	29
2.3.2. Phase de réaction cellulaire.....	29
2.3.3. Détersion.....	29
2.3.4. Réparation et la cicatrisation.....	29
2.4. Médiateurs de l'inflammation.....	29
2.5. Maladies inflammatoires.....	30
2.6. Traitement de l'inflammation.....	31
3. Activité antimicrobienne.....	32
3.1. Antibiotiques.....	32
3.2. Résistance aux antibiotiques.....	32
4. Protocoles expérimentaux.....	34
4.1. Méthode d'extraction des composés phénoliques.....	35
4.2. L'activité antioxydante et le test de DPPH.....	36
4.3. L'activité antimicrobienne.....	36
Conclusion.....	38
Références bibliographiques.....	39



# Introduction



# Introduction

---

## Introduction

Depuis longtemps, l'homme s'est soigné avec les plantes qu'il avait à sa disposition. A travers les siècles, les traditions humaines ont développé la connaissance et l'utilisation des plantes médicinales pour améliorer la santé humaine (**Iserin, 2001**). Et pour cela, l'histoire des plantes aromatiques et médicinales est associée à l'évolution des civilisations dans toutes les régions du monde. L'histoire des peuples montre que ces plantes ont toujours occupé une place importante en médecine. La valorisation de ces ressources naturelles végétales passe essentiellement par l'extraction des substances actives (**Amarti et al., 2008**).

Les plantes sont de véritables pharmacies naturelles, que la nature a établies sur cette terre afin de préserver notre santé (**Bekheci et Abdelouahid, 2010**). L'utilisation correcte des plantes dans des buts médicaux exige de se documenter au moyen d'ouvrage sérieux, en vue de l'identification correcte des plantes et de la confirmation de leurs propriétés thérapeutiques (**Fouché et al., 2000**).

Malgré les progrès de la pharmacologie, l'usage thérapeutique des plantes médicinales est très présent dans certains pays du monde et surtout les pays en voie de développement. L'Algérie, par la richesse et la diversité de sa flore, constitue un véritable réservoir phylogénétique, avec environ 4000 espèces et sous-espèces de plantes vasculaires (**Dobignard et Chatelain, 2010-2013**).

Le manuscrit est structuré d'une seule partie représentant une synthèse bibliographique. Elle est divisée en trois chapitres :

- Le premier chapitre rappelle la définition de la phytothérapie et les plantes médicinales en général, la description de notre plante *Peganum harmala*, son origine et distribution, sa culture et récolte, sa composition chimique, sa toxicité et son utilisation.
- Le deuxième chapitre illustre les métabolites secondaires.
- Le troisième chapitre parle des activités biologiques.



**Chapitre I.**

**Généralités sur**

**les plantes médicinales**



### 1. Définition des plantes médicinales

Dans la pharmacopée française, une plante médicinale est définie comme une « drogue végétale au sens de la pharmacopée européenne dont au moins une partie possède des propriétés médicamenteuses ». Une « drogue végétale » est une plante ou une partie de plante, utilisées en l'état, soit le plus souvent sous la forme desséchée, soit à l'état frais. Leur action provient de leurs composés chimiques (métabolites primaires ou secondaires) ou de la synergie entre les différents composés présents (**Sanago, 2006**).

#### a. Caractéristiques des plantes médicinales

Une plante médicinale est une plante dont les organes (les feuilles, l'écorce ou les fruits) possèdent des vertus curatives et parfois toxiques selon son dosage (**Messoudi, 2008**). Cela signifie qu'au moins une de ses parties peut être employée dans le but de se soigner. Les plantes médicinales sont utilisées depuis au moins 7 000 ans avant notre ère par les hommes et sont à la base de la phytothérapie (**Tardivon et Chadouli, 2012**).

On appelle plante médicinale toute plante ayant des propriétés thérapeutiques. Actuellement et grâce aux progrès scientifiques la thérapeutique a beaucoup évolué et a utilisé la plante comme matière première pour la production des médicaments (**Chevalier, 2001**).

### 2. Définition de phytothérapie

La phytothérapie est une combinaison du mot grec «phyto» qui signifie plante et la « thérapie » la garde ou la guérison. Il s'agit d'un type de prise en charge thérapeutique où des extraits des éléments naturels.

La Phytothérapie peut donc se définir comme étant une discipline allopathique destinée à prévenir et à traiter certains troubles fonctionnels et/ou certains états pathologiques au moyen de plantes, de parties de plantes ou de préparations à base de plantes (**Wichtl et Anton, 2003**).

#### 2.1. La phytothérapie à travers les siècles

L'histoire de la phytothérapie se confond avec celle de la médecine. Dès les origines, l'homme a su puiser dans le monde végétal qui l'entourait des aliments, des remèdes, et sans aucun doute des poisons. Cependant, le simple fait d'avoir utilisé quelques plantes à usage thérapeutique ne confère pas à l'homme préhistorique le privilège d'avoir fondé la

phytothérapie. Il existe une longue période, depuis plusieurs dizaines de milliers d'années, jusqu'à « - 4000 ans environs », au cours de laquelle « le savoir » se constitue peu à peu. L'empirisme a joué un grand rôle dans le développement de la phytothérapie. En effet, c'est un savoir fondé sur l'expérience, par opposition à celui qui découle de l'instinct, basé sur des essais et des erreurs successifs. Ainsi, l'observation et l'expérimentation, non sans de fréquents incidents et accidents sans doute, ont pu fournir les premiers éléments d'une mise en mémoire collective des fondements de la phytothérapie.

Les premiers textes médicaux mésopotamiens, égyptiens, indiens, chinois remontent à « - 3000, - 4000 ans » avant l'époque actuelle. Avec Hippocrate (V<sup>ème</sup> siècle avant J-C), commence la médecine scientifique. Considéré comme le « père de la médecine », il consacra une grande partie de son existence à l'étude de la médecine par les plantes : le « Corpus Hippocraticum » fut publié en 280 avant J-C, et traitait de 250 « simples ».

L'héritage de la Grèce Antique est également parvenu au Moyen-Orient, en Perse et chez les Arabes, et sans doute jusqu'en Inde. Avant la Renaissance, l'Occident ne connaissait d'ailleurs la science médicale Grecque qu'au travers d'ouvrages arabes, traduits en latin. A partir du XIX<sup>ème</sup> siècle, la recherche vise à isoler de la plante, le principe actif, c'est-à-dire la substance active pour une pathologie donnée. C'est une nouvelle ère des médicaments qui commence, avec le développement de la synthèse chimique à partir des végétaux, qui permet d'obtenir des molécules de plus en plus complexes et de plus en plus actives.

Le début de notre siècle a été une longue période de désaffectation de la Phytothérapie. La médecine accorda de plus en plus d'importance aux nouvelles molécules, comme les antibiotiques. Ainsi, progressivement, la Botanique fut écartée des études de médecine et les pharmaciens se détournèrent eux aussi de cette discipline.

Depuis quelques années, la phytothérapie connaît un regain d'intérêt. Ceci s'explique d'une part par l'évolution des mentalités. Certes, l'écologie est dans l'air du temps, mais on craint surtout les effets indésirables à long terme des médicaments allopathiques. Or, les plantes sont efficaces, et leur utilisation est pour un grand nombre d'entre elles sans danger du fait de l'ancienneté de l'expérimentation. Ainsi, aujourd'hui, près d'une personne sur quatre se dit intéressée par la Phytothérapie.

Ainsi, la Phytothérapie peut revendiquer le titre de « plus ancienne des disciplines médicales », les plantes médicinales ayant été employées depuis la nuit des temps, et surtout, partout sur la planète, ce qui constitue une convergence étonnante. Aujourd'hui encore, partout où sont les hommes, on retrouve la plante médicinale.

De tous temps, et dans tous les pays, la matière première principale de la pharmacopée est restée végétale. En effet, environ 40 % des médicaments sont directement tirés des plantes, et de très nombreux autres sont fabriqués par héli synthèse (Vacheron, 2011).

### 3. Généralités sur *Peganum Harmala*

Le genre *Peganum* tient son nom du grec et est attribué aux espèces de la rue, alors que le nom de l'espèce *harmala* dérive de celui de la ville Libanaise Hermel (Mars, 2009).

Les plantes de ce genre sont connues pour leurs richesses en alcaloïdes indoliques telles que : *Peganum mexicanum* Gray, *Peganum nigellastrum* Bge, *Peganum multisectum* Maxim et *Peganum harmala* .L (Lavergne, 2013). Et la figure suivante présente l'image de *Peganum harmala*.



Figure n°01 : Syrian Rue, *Peganum harmala* (anonyme1, 2013).

#### 3.1. Description et caractéristique de la plante *Peganum harmala*

*Peganum harmala* est une plante de la famille des Zygophyllacées ; L'harmel est une plante herbacée, vivace, glabre, buissonnante de 30 à 90 cm de hauteur à rhizome épais, à odeur forte désagréable qui rappelle celle de la rue.

Les tiges dressées, très rameuses disparaissent l'hiver (Bruneton, 1999). Chez les plantes adultes, la tige est rigide, droite, ramifiée et glabre (Watson *et al.*, 2011).

Les feuilles sont alternes, charnues d'un vert vif, mesurant de 2 à 5cm de long (Roche, 1991 ; Parsons et Cuthbertson, 1992). Elles sont irrégulièrement divisées en multiples

lanières très fines. Les feuilles supérieures ne dépassent pas 1,5 mm de largeur (**Bouziane, 2012**).

**Les fruits** sont des petites capsules sphériques avec trois chambres de 6 à 10 millimètres de diamètre qui se tient droit sur sa tige et déprimées au sommet (**Yousefi et al., 2009**). Les capsules contiennent plus de 50 petites graines triangulaires (**Asghari et al., 2004; Moloudi et al., 2013**).

**Les graines** nombreuses, petites, anguleuses, subtriangulaires, de couleur marron foncé, dont le tégument externe est réticulé, ont une saveur amère ; on les récolte en été (figure 02) (**Chopra et al., 1960 ; Quezel et Santa, 1963 ; Ozenda, 1977**).



**Figure n°02** : Les fruits et les graines de la plante *Peganum harmala* (**Weckesser, 2013**).

**Les fleurs** solitaires, assez grandes (25 à 30mm), d'un blanc jaunâtre veinées de vert sont formées de:

- ✓ Cinq sépales verte, linaires, persistants qui dépassent la corolle.
- ✓ Cinq pétales elliptique.
- ✓ Dix à quinze étamines à filet très élargi dans leur partie inférieure (**Bruneton, 1999**). (figure 3)



Figure n°03 : Les fleurs et feuilles de la plante *Peganum harmala* (Weckesser, 2013).

### 3.2. Position dans la systématique botanique de *Peganum harmala*

Selon Moghadam (2010) ; la classification de cette espèce est comme suit :

<b>Règne</b>	<i>Plantes</i>
<b>Embranchement</b>	<i>Spermaphytes</i>
<b>Sous embranchement</b>	<i>Angiospermes</i>
<b>Classe</b>	<i>Eudicots</i>
<b>Sous classe</b>	<i>Malvides</i>
<b>Ordre</b>	<i>Sapindales</i>
<b>Famille</b>	<i>zygophyllacées</i>
<b>Genre</b>	<i>Peganum</i>
<b>Espèce</b>	<i>Peganum harmala .L</i>

### 3.3. Origine, habitat et exigence de *Peganum harmala*

Cette plante est largement distribuée à travers le monde (Iserin, 2001). Est originaire des régions arides et se semi-arides des déserts d’Afrique du nord d’Asie qui se sont étendus a pièce de sud-ouest des Etats-Unis et au nord du Mexique (Khan *et al.*, 2017).

En Algérie, *Peganum harmala* L 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 (**Kemassi et al., 2014**).

### 3.4. Composition chimique de *Peganum harmala*

Parmi les constituants de cette plante ; acides aminés (phénylalanine, valine, proline, thréonine, histidine, acide glutamique), flavonoïdes, coumarines, bases volatiles, tanins, stéroïls/triterpènes (**Al Yahya, 1986**).

Des alcaloïdes qui ont un taux beaucoup plus élevé dans la graine (3 à 4 %) que dans la racine, la tige (0,36 %) et la feuille (0,52 %), permis les alcaloïdes trouver dans la *Peganum harmala*: Harmane ( $C_{12}H_{10}N_2$ ), Harmaline ( $C_{13}H_{14}N_2$ ), Harmine ( $C_{13}H_{12}N_2$ ) et Harmalol ( $C_{12}H_{12}N_2$ ). La teneur en alcaloïdes s'élève brusquement en été, durant la phase de mûrissement du fruit, au moment de la récolte de la graine. L'harmaline est un méthoxy-harmalol et une dihydroharmine, elle constitue les 2/3 des alcaloïdes totaux de la graine (**Tahrouch et al., 2002**).

### 3.5. La dose toxique de *Peganum harmala*

Chez l'homme, les doses toxiques entraînent une dépression du système nerveux central, accompagnée d'un affaiblissement des fonctions motrices, de troubles de la respiration, d'un abaissement de la tension sanguine dû en grande partie à la faiblesse du muscle cardiaque et d'une chute de la température (**Kemassi et al., 2014**).

Malgré les nombreux rapports d'intoxication humaine et animale enregistrés suite à l'ingestion de *Peganum harmala*, cette plante a été largement utilisée en médecine traditionnelle (**Duke, 2002**). Toute la plante est toxique due à la présence des alcaloïdes dont le taux est plus élevé dans les graines (3 à 4%) (**Salah et al., 1986**).

Quelques minutes après l'ingestion de graines, une intoxication pourraient être observée. Les signes de surdosage de *Peganum harmala* comprend : des hallucinations et des syndromes neurosensorielles, des bradycardies et des troubles gastro-intestinaux tels que les nausées et les vomissements (**Mina et al., 2015**).

### 3.6. Culture et récolte de *Peganum harmala*

Les graines doivent être bien mélangées avec un sol moitié sable, moitié terreau, légèrement humide et bien drainé durant les mois Avril et Mai. Les graines sont mises à une profondeur de 5 à 10mm sous le sol, et germent ensuite en quelques jours, parfois quelques semaines. La première année, la culture est réalisée dans des pots, en évitant l'exposition directe au soleil et les gelés de l'hiver. La croissance de ces plantes est rapide dans les climats chauds. Une grande partie d'efficacité de l'Harmal, dépend du stade de développement et la période de la récolte. Les graines sont récoltées lorsque les capsules des fruits mûrissent. Les racines peuvent être récoltées en automne, puis sont coupées en morceaux et séchées au soleil. Après le séchage, l'herbe doit être stockée dans un endroit sec et frais pour une meilleure exploitation (**Psychonaut, 2006**).

### 3.7. Utilisation de *Peganum harmala*

#### 3.7.1. Utilisation traditionnelle

En médecine traditionnelle du Nord d'Afrique, harmel est une véritable panacée réputée traité la plupart des troubles (**Hammiche et al., 2013**).

*Peganum harmala* a été utilisée pendant longtemps en médecine traditionnelle pour le soulagement de la douleur et comme un agent antiseptique. Elle possède également des propriétés antibactériennes, antifongiques, antivirales, anti-oxydantes, antidiabétiques, antitumorales, anti-leishmanioses, un effet insecticide, une activité cytotoxique, ainsi que des effets hépato-protecteurs (**Ouzid, 2018**).

En médecine traditionnelle dans les pays arabes, les graines de *Peganum harmala* sont aussi utilisées depuis longtemps comme narcotique, antihelminthiques, antispasmodiques, contre les rhumatismes et l'asthme (**Habbachi et al., 2013**). La plante peut être utilisée sous forme de :

**Suc de plante fraîche** : en liniment à base de graisse de mouton, contre les douleurs articulaires.

**Cataplasmes de feuilles hachées** : appliquées in situ et maintenues par un foulard, contre les rhumatismes, les céphalées, la fièvre, la toux et les affections pulmonaires, les morsures de serpents ; appliques sur la plante des pieds comme emménagogue et abortif.

**Fumigations à base de plante sèche ou de graines :** pour le tétanos néonatal, les rhumatismes, les affections génitales féminines, les maladies mentales et nerveuses, les insomnies de l'adulte et de l'enfant (**Hamliche et al., 2013**).

### 3.7.2. Utilisation pharmacologique

#### a) Effets sur le système nerveux

Diverses études *in vitro* et *in vivo* ont indiqué 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'analgésie, l'hallucination, excitation et l'effet antidépresseur (**Moloudi et al., 2013**).

L'harmel est employé traditionnellement en fumigation pour calmer les enfants et les personnes dépressives. La plante est, en effet, réputée stimulante du système nerveux central (**Bruneton, 2016**). Plusieurs recherches ont étudié les effets des alcaloïdes de *Peganum harmala* dans la dépression. Une étude réalisée en 2010 a montré que les alcaloïdes  $\beta$ -caroline présents dans l'harmel (harmine et harmaline notamment) inhibaient l'enzyme MAO-A responsable de la dégradation et de la recapture de la sérotonine et de la noradrénaline (neuromédiateurs impliqués dans la dépression) (**Herraiz, 2010**).

#### b) Effets anticancéreux et antioxydants

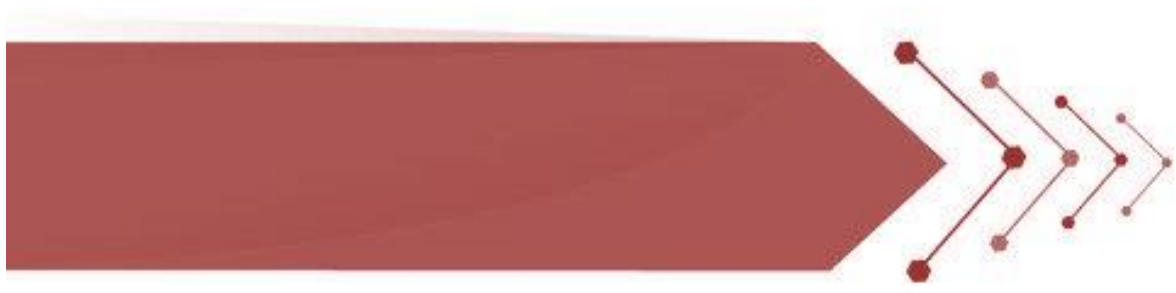
Un grand nombre de propriétés pharmacologiques du *Peganum harmala* ont été explorées dont les activités : anti-Alzheimer, analgésique, anti-tumorales, antidiabétique, anti hypertensive, anticoagulante, antimicrobiennes, anti-oxydante, anti-inflammatoire, neuroprotectrice et contre le syndrome de sevrages (**Dusser, 2017**).

Diverses préparations de *Peganum harmala* ont été utilisées dans le traitement de cancers et des tumeurs. En effet, des études *in vitro* ont mis en évidence la diminution de viabilité cellulaire de cellules cancéreuses provenant de divers tissus incluant le cerveau, le colon, le sein, le poumon, le foie, l'oesophage et les tissus gastriques, après un traitement par l'harmine (**Chen et al., 2005**).



## Chapitre II.

# Les métabolites secondaires



Les plantes sont de véritables usines chimiques. A partir de molécules très simple comme le dioxyde de carbone, l'eau, les ions nitrate, phosphate et sulfate, elles sont capables de synthétiser en utilisant l'énergie solaire toute une multitude de composés plus ou moins complexes, nécessaires à leur croissance et développement et utilisés pour nos besoins alimentaires et énergétiques (**Jean et al., 2012**).

### 1. Définition

Les métabolites secondaires sont des molécules organiques complexes synthétisées par les plantes autotrophes ;et constituent un ensemble de molécules qui ne sont pas strictement nécessaires à la survie d'une plante(**Boudjouef, 2011**).Ce sont caractérisés généralement par de faible concentration dans les tissus végétaux (**Newman et Cragg, 2012**).Ils sont biosynthétisés à partir de métabolites primaires et jouent un rôle majeur dans les interactions de la plante avec son environnement (**Peeking et al., 1987**).

### 2. Classification

Les métabolites secondaires peuvent être divisés en quatre classes : Polyphénols ; alcaloïdes ; terpénoïdes et saponines (**Hennebelle et al., 2004**).

#### 2.1. Les polyphénols

##### ➤ Définition

Les polyphénols ou composés phénoliques forment une grande classe de produits chimiques qu'on trouve dans les plantes au niveau des tissus superficielles (**Sarni-manchado et Cheynier, 2006**). Sont des produits du métabolisme secondaire des végétaux, caractérisés par la présence d'au moins d'un noyau benzénique auquel est directement lié au moins un groupement hydroxyle libre, ou engagé dans une autre fonction tels que : éther, ester, hétéroside...etc (**Bruneton, 1999**).

Ce sont généralement des pigments responsables des teintes automnales des feuilles et des couleurs des fleurs et fruits (jaune, orange, rouge). Ils sont divisés en plusieurs catégories qui sont : les acides phénoliques, les flavonoïdes, les tanins issus de la polymérisation des flavonoïdes, les lignanes qui avec les isoflavones, sont nommées phyto-œstrogènes (**Edeas, 2007**).

### ➤ Fonctions et propriétés

Les polyphénols sont présents dans toutes les parties des végétaux supérieurs : racines, tiges, feuilles, fleurs, fruits (**Boizot et Charpentier, 2006**). Chimiquement, ils sont réactifs et donnent souvent lieu à des liaisons hydrogènes, ou chélater des métaux pour les dihydroxyphénols (catéchol) ; Enfin, ils sont sensibles à l'oxydation et soluble dans la solution de carbonate de sodium (**Gorham, 1977**).

### ➤ Classification

#### ❖ Polyphénols monomériques

##### a) Acide phénolique

Les phénols ou les acides phénoliques sont des petites molécules constituées d'un noyau benzénique et au moins d'un groupe hydroxyle, elles peuvent être estérifiées, étherifiées et liées à des sucres sous forme d'hétérosides. Ils sont solubles dans les solvants polaires et leur biosynthèse dérive de l'acide benzoïque et de l'acide cinnamique (**Wichtl et Anton, 2009**).

Les acides phénoliques sont contenus dans certain nombre de plantes agricoles et médicinales (**Psotová et al., 2003**). Ils sont incolores et plutôt rares dans la nature (**Haslam, 1994**), Et possèdent des activités anti-inflammatoires, antiseptiques et analgésiques (**Iserin et al., 2001**).

Ils se divisent en deux classes :

- **Acides phénols dérivés d'acide benzoïque**

Ces acides sont très connus aussi bien sous forme libre que sous forme combinée à l'état d'esters ou hétérosides (**Skerget et al., 2005 ; Bruneton, 2008**). Les acides benzoïques incluent sont : l'acide gallique, l'acide protocatéchique, l'acide vallique et l'acide syringique qui ont en commun le cycle C6-C1 (**Balasundram et al., 2005**). Ils sont des hydroxbenzoïques et ont une structure générale de base de type (C6-C1), ces molécules existent souvent sous forme d'esters ou de glycosides (**Harrar, 2012**).

- **Acides phénols dérivés d'acide cinnamique**

Ces composés ont une distribution très large, rarement libre, ils sont souvent estérifiés et peuvent également être amidifiés ou combinés avec des sucres ou des polyols tels que

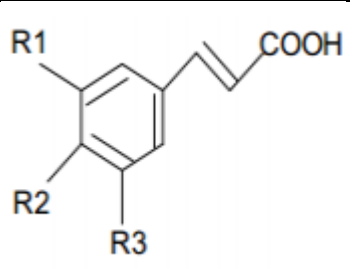
## Chapitre II : Les métabolites secondaires

---

l'acide quinique (Skerget *et al.*, 2005). Ils sont des hydroxycinnamiques et les plus courants sont : l'acide cinnamique, l'acide caféique, l'acide férulique, l'acide pcoumarique et l'acide synaptique (Haslam, 1994).

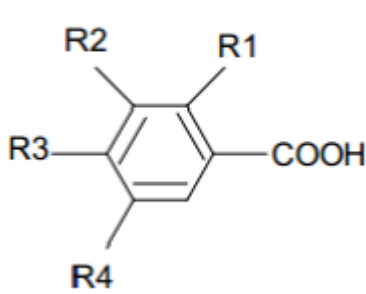
Les tableaux ci-dessous représentent les principaux acides hydroxycinnamiques et hydroxybenzoïques :

**Tableau n°01 : Principaux acides hydroxycinnamiques (Sarni-Manchado et Cheyner, 2006).**

Structure	R1	R2	R3	Acide phénolique
	H	H	H	Acide cinnamique
	H	OH	H	Acide pcoumarique
	OH	OH	H	Acide caféique
	OCH <sub>3</sub>	OH	H	Acide férulique
	OCH <sub>3</sub>	OCH <sub>3</sub>	OH	Acide sinapique

## Chapitre II : Les métabolites secondaires

**Tableau n° 02 : Principaux acides hydroxybenzoïques (Sarni-Manchado et Cheynier, 2006).**

Structure	R1	R2	R3	R4	Acide phénolique
	H	H	H	H	Acide benzoïque
	H	H	OH	H	Acide p hydroxy-Benzoïque
	H	OH	OH	H	Acide Protocatechique
	H	OCH3	OH	H	Acide vanillique
	H	OH	OH	OH	Acide gallique
	H	OCH3	OH	OCH3	Acide syringique
	OH	H	H	H	Acide salicylique
	OH	H	H	OH	Acide gentisique

### b) Les flavonoïdes

Le nom flavonoïde proviendrait du terme flavedo, et signifie la couche externe des écorces d'orange (**Piquemal, 2008**), cependant d'autres auteurs supposaient que le terme flavonoïde a été plutôt prêté du flavus ; (flavus = jaune) (**Male\_Év et Kunti\_ç, 2007**).

C'est le groupe le plus représentatif des composés phénoliques (**Benhammou, 2011**). Ils sont largement abondants dans les légumes, les feuilles (salade, choux, épinards et aussi dans les téguments externes des fruits), et sont presque toujours hydrosolubles (**Lawson, 2006**). Les flavonoïdes ont tous la même structure chimique de base, ils possèdent un squelette carboné de quinze atomes de carbones constitué de deux cycles aromatiques (A) et (B), qui sont reliés entre eux par une chaîne en C3 en formant ainsi l'hétérocycle (C) (figure 04) (**Hopkins, 2000**).

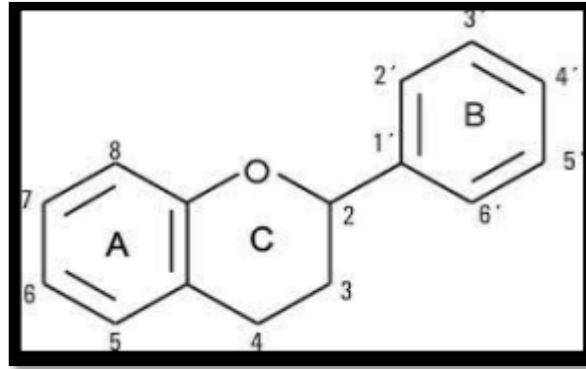


Figure n°04 : Structure chimique de base des flavonoïdes (Crozier, 2003).

### ➤ Classification

Les flavonoïdes peuvent être classés selon la nature des différents substituants présents sur les cycles de la molécule et du degré de saturation (figure 05) (Erlund, 2004).

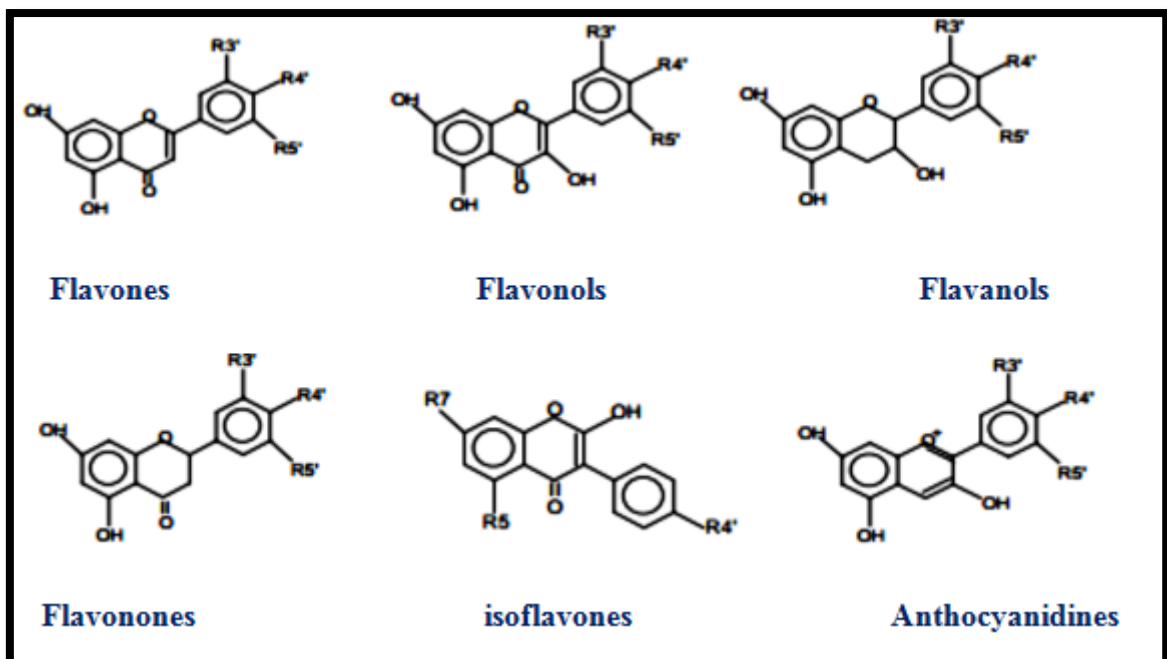


Figure n°05 : Différentes classes de flavonoïdes (Manach *et al.*, 2004).

### ➤ Propriétés

Les flavonoïdes sont généralement des antibactériennes (Wichtl et Anton, 2009). Ils peuvent être exploités de plusieurs manières dans l'industrie cosmétique et alimentaire (jus de citron) et dans l'industrie pharmaceutique (les fleurs de trèfle rouge traitent les rhumes

et la grippe en réduisant les sécrétions nasales), et comme certains flavonoïdes ont aussi des propriétés anti-inflammatoires et antivirales (**Iserin *et al.*, 2001**).

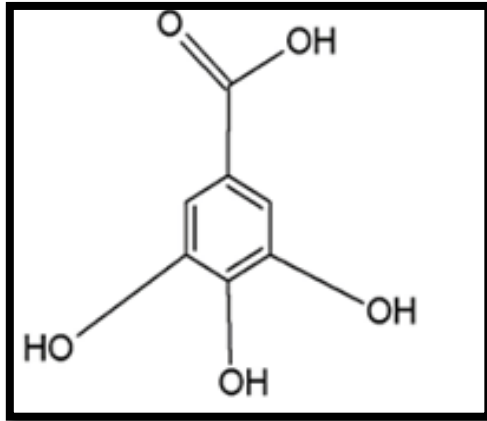
Les flavonoïdes ont plusieurs rôles tels que la protection des tissus contre les effets nocifs du rayonnement UV (**Hadi, 2004**). La majorité des flavonoïdes apportés par l'alimentation sont sous forme glycosylée, et peuvent occasionnellement y être présents sous forme aglycone (**Ishii *et al.*, 2003**).

### ❖ Polyphénols sous forme de polymères

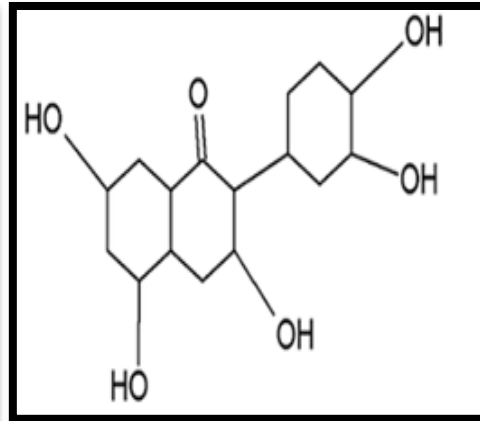
#### c) Les tannins

Ils sont des métabolites secondaires polyphénoliques hydrosolubles, leur poids moléculaire varie entre 500 à 3000D (**Marouf et Reynaud, 2007**). Ces composés naturellement produits par les plantes et se caractérisent par leur facilité à se combiner aux protéines (**Makkar, 2003**). Ils peuvent exister dans divers organes : l'écorce, les feuilles, les fruits, les racines et les grains (**Khanbabae et Ree, 2001**). Ils sont classés en deux grands groupes de tannins : les tannins condensés et les tannins hydrolysables (figure 06)(figure 07), Différent à la fois par leur réactivité chimique et par leur composition.

- **Les tannins hydrolysables** : Ces tannins sont des dimères d'acide gallique condensés sur un dérivé glycosylé, Ils comprennent l'acide gallique et les produits de condensation de son dimère, l'acide hexahydroxydiphénique. Comme leur nom l'indique, ces tannins subissent facilement une hydrolyse acide et basique, ils s'hydrolysent sous l'action enzymatique et de l'eau chaude (**Conrad *et al.*, 1998 ;Marouf et Reynaud, 2007 ;Charpeutier *et al.*,2008**).
- **Les tannins condensés** : Appelés aussi proanthocyanidines ou procyanidines, sont des polyphénols de masse molaire élevées, Ils résultent de la polymérisation auto-oxydative ou enzymatique des unités de flavan-3,4-diol liées majoritairement par les liaisons C4-C8 (parfois C4-C6) des unités adjacentes, et se nomment ainsi proanthocyanidines de type B. Lorsque la condensation se produit entre les unités adjacentes par la liaison C4-C8 et par une liaison d'éther additionnelle entre C2 et C7, les proanthocyanidines sont dits de types A (**Wollgast, 2000 ; Dykes, 2006**).



**Figure n° 06 :** La structure de  
Tannins hydrolysables (**Bruneton, 2009**).



**Figure n° 07 :** La structure de tannins  
Condensés (**Bruneton, 2009**).

### ➤ Propriétés

Les plantes riches en tannins sont utilisées pour retendre les tissus souples et pour réparer les tissus endommagés par un eczéma ou une brûlure, ils rendent les selles plus liquides, facilitant ainsi le transit intestinal (**Iserin et al., 2001**). Les tannins protègent contre les toxicités induites par différents agents ; contre l'hypercholestérolémie et les changements de la formule sanguine. Ils jouent aussi un rôle dans la prévention contre les deux formes de mort cellulaire connues, apoptose et nécrose, diminuant ainsi les dommages causés dans l'ADN lors de ces deux dernières (**Ray et al., 2000**).

### d) Les lignines

C'est l'un des polymères bio-sources les plus abondants sur Terre, elle constitue de 15 à 40% de la matière sèche des arbres et de 5 à 20% des tiges des plantes annuelles. C'est également le polymère aromatique naturel le plus abondant (**Privas, 2013**). Ils sont des composés qui s'accumulent au niveau des parois cellulaires et au niveau de sève brute qui permettent la rigidité des fibres, et sont le résultat d'association de trois unités phénoliques de base dénommées monolignols de caractère hydrophobe (figure 08) (**Sarni-Manchado et Cheynier, 2006**).

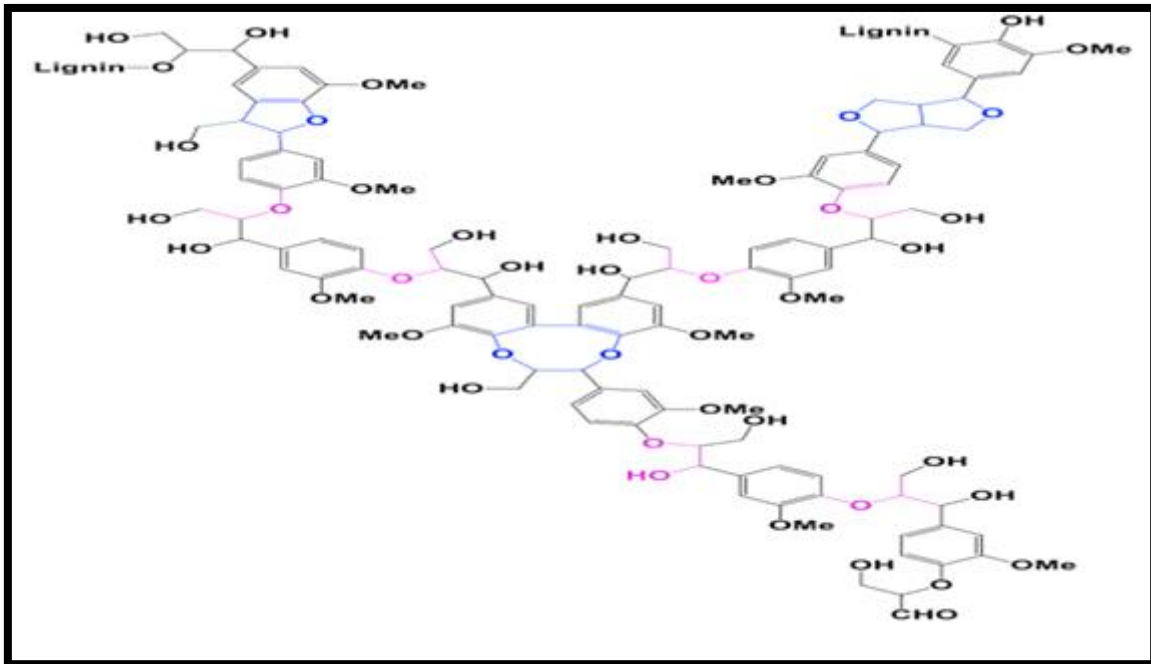


Figure n°08 : Structure d'une lignine (Wertz, 2010).

### ➤ Propriétés

Les lignines sont des molécules de goût désagréable. Ils forment une barrière mécanique en réduisant la digestibilité des sucres de la paroi. Ils participent à la résistance des plantes aux microorganismes et herbivores.

Généralement, La lignification est une réponse courante à l'infection ou la blessure (Murry *et al.*, 1982).

### e) Les coumarines

Les coumarines sont des substances naturelles, organiques et aromatiques, constituées de neuf atomes de carbone caractérisées par le noyau 2H-1- benzopyrane-2-one (figure 09). Ils sont très largement distribués dans le règne végétal et ont la capacité de prévenir la peroxydation des lipides membranaires et de capter les radicaux hydroxyyles, superoxydes et peroxydes (Mpondo *et al.*, 2015).

Dans la cellule, les coumarines sont principalement présentés sous forme glycosylée. Cette glycosylation serait une forme de stockage permettant d'éviter les effets toxiques des coumarines.

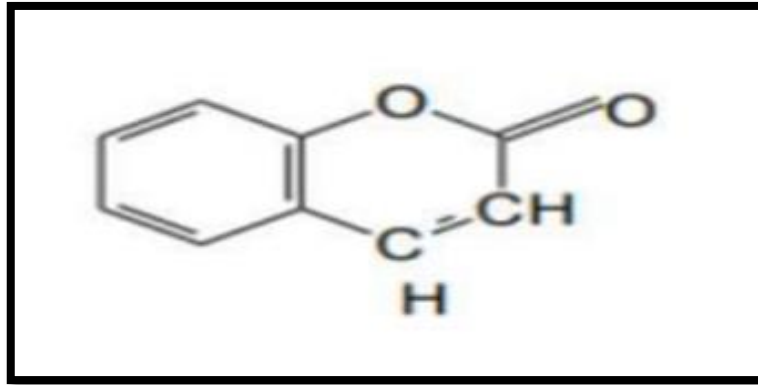


Figure n° 09 : Structure de coumarine (Macheix *et al.*, 2005).

### f) Les stilbènes

Les stilbènes sont des composés phénoliques contenant au minimum deux noyaux aromatiques reliés par une double liaison (figure10). Le resvératrol et le ptérostilbène font partie de la famille des stilbènes et sont des composés synthétisés par la plante suite à un stress. Ces molécules peuvent s'oxyder sous l'action d'enzymes oxydase et peroxydases (Perret, 2001).

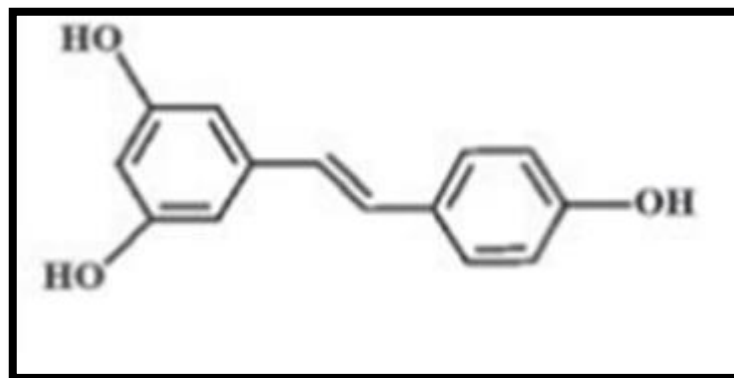


Figure n° 10 : Structure de la Stilbène (Macheix *et al.*, 2005) .

## 2.2. Les alcaloïdes

Les alcaloïdes sont des substances organiques naturelles composés de carbone, d'hydrogène, d'oxygène et d'azote (Schauenberg et Paris, 2005), de caractère alcalin et de structure complexe (noyau hétérocyclique), on les trouve dans plusieurs familles des plantes. La plupart des alcaloïdes sont solubles dans l'eau et l'alcool et ont un goût amer et certains sont fortement toxiques (Wichtl et Anton, 2009). A l'état naturel, ils sont

généralement salifiés par les acides organiques ou combinés à des tanins (**Bruneton, 2009**).

Ils sont doués d'une activité physiologique généralement prononcée à très faibles doses, et à plus forte dose, sont responsables d'effets toxiques sur l'homme et les animaux (**Marouf et Reynaud, 2007**).

### ➤ **Classification**

On distingue trois types d'alcaloïdes :

1. Les alcaloïdes vrais : Ce groupe représente la majorité des alcaloïdes. Ils possèdent un azote inclus dans un hétérocycle.
2. Les proto-alcaloïdes : Ils ne possèdent pas un azote intra-cyclique, et ont une structure proche des amines (**Guignard, 2000**).
3. Les pseudo-alcaloïdes : Ils présentent le plus souvent toutes les caractéristiques des alcaloïdes vrais, mais ne sont pas des dérivés des acides aminés (**Bruneton, 1999**).

### ➤ **Propriétés physicochimiques**

- ✓ Les alcaloïdes sont des corps de masses moléculaires faibles et de fonction basique ; Cette dernière est un facteur d'instabilité pour ces molécules qui à l'état de base et en solution, sont sensibles à la chaleur, à la lumière et à l'oxygène (**Facchini et Pierre, 2005**).
- ✓ La solubilité des alcaloïdes dans les solvants organiques tels que : l'alcool, l'éther, le benzène et le chloroforme est en général élevée par rapport à la solubilité dans l'eau, puisque la plupart de ces substances sont insolubles ou peu solubles dans l'eau (**Merghem, 2009**).
- ✓ A cause de l'amertume et de la toxicité des alcaloïdes, ils pourraient jouer un rôle de protection vis-à-vis des prédateurs et des herbivores (**Guignard, 2000**).

## **2.3. Les terpénoïdes**

Le terme de terpénoïdes est attribué à tous les composés possédant une structure moléculaire construite d'un monomère à 5 carbones appelé isoprène (figure 11) (**Malecky, 2005**).

## Chapitre II : Les métabolites secondaires

---

Ce sont des molécules hydrocarbonées produites particulièrement au niveau des organes foliaires (Soualeh et Soulimani, 2016) ; et constituent la plus grande famille de métabolites secondaires dont la très grande majorité est spécifique du règne végétal (Marouf et Reynaud, 2007).

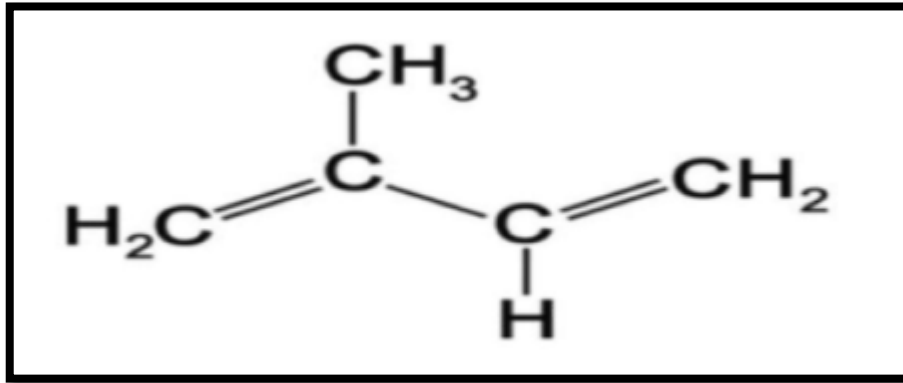


Figure n° 11 : Structure de base de l'isoprène (Khenaka, 2011).

### Classification

Selon le nombre d'unités isopréniques qui les constituent, on distingue : Les composés monoterpènes, sesquiterpènes, diterpènes, triterpènes et stéroïdes, Tétraterpènes ...etc (Wichtl et Anton, 2009). Ces molécules présentent en forme des huiles essentielles, (parfums et goût des plants), pigments (carotène), hormones (acide abscissique) et des stérols (cholestérol) (Hopkins, 2003).

### 2.3.1. Les huiles essentielles

Le terme huiles essentielles (HEs) dérive de « quintaessentia », un nom donné par le médecin suisse Paracelsus aux extraits de plantes obtenues par distillation, il signifie la fragrance et la quintessence de la plante (Mahendra *et al.*, 2017).

#### ➤ Définition

Ce sont des molécules à noyau aromatique et caractère volatil offrant à la plante une odeur caractéristique et on les trouve dans les organes sécréteurs ; Il s'agit d'un extrait pur et naturel provenant de plantes aromatiques (Iserin *et al.*, 2001).

Elles se forment dans des cellules spécialisées, le plus souvent, regroupées en canaux ou en poches sécréteurs et elles sont ensuite transportées dans les différentes parties de la plante,

lors de la croissance de cette dernière (Yeza, 2016). Et peuvent être stockées dans tous les organes des plantes aromatiques (les fleurs, les feuilles, fruits, tiges, rhizomes et racines, les graines, le bois et l'écorces) avec une quantité plus importante au niveau des parties supérieures (fleurs et feuilles) (Teixeira *et al.*, 2013).

### ➤ Propriétés

Les plantes aromatiques utilisent les huiles essentielles pour se protéger des virus, la plus parts pensent que c'est une hormone végétale, mais d'autres considèrent que les huiles sont des messagers entre parasites et microbes (Willem, 2009). Ils jouent un rôle de protection des plantes contre un excès de lumière et attirer les insectes pollinisateurs (Dunstan *et al.*, 2013). Les huiles essentielles possèdent de nombreuses activités biologiques. En phytothérapie, elles sont utilisées pour leurs propriétés antiseptiques contre les maladies infectieuses d'origine bactériennes et d'origine fongique contre les dermatophytes (Chaumont et Leger, 1989).

Elles sont liquides à température ambiante mais aussi volatiles, ce qui les différencie des huiles dites fixes. Elles sont liposolubles et solubles dans les solvants organiques usuels ainsi que dans l'alcool, entraînaibles à la vapeur d'eau mais très peu solubles dans l'eau (Couic-Marinier *et al.*, 2013).

### 2.3.2. Les stéroïdes

#### Définition

Les stéroïdes sont des triterpènes tétracycliques, possèdent moins de 30 atomes de carbone, synthétisés à partir d'un triterpène acyclique ; Chez toutes les plantes on trouve ces composés liés avec un groupement alcool qu'ils nommés les stérols ; prenant une forme plane, glycosylée, analogues du cholestérol qui ne diffèrent de celui-ci que par leur chaîne latérale comme : Stigmastérol (Hopkins, 2003).

### 2.4. Les saponines

#### Définition

Les saponines ont reçu leur nom du fait qu'elles produisent une mousse semblable à celle du savon (Hart *et al.*, 2008). Elles sont des glycosides à poids moléculaire élevé (Wallace,

## Chapitre II : Les métabolites secondaires

2004). Il existe deux groupes différents de saponines : les saponines triterpènes et les saponines stéroïdes. Ces dernières ont une ressemblance structurale avec les hormones stéroïdes du corps humain et ont donc parfois une activité hormonale lorsqu'on les utilise (figure 12) (Hans et Kothe, 2007).

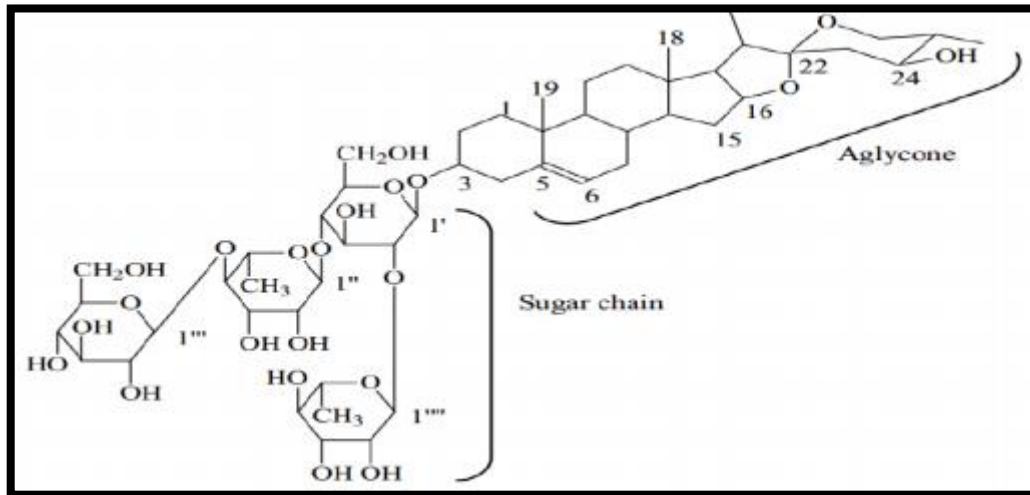


Figure n° 12 : Structure d'une saponine (Wallace, 2004).

### Propriétés

- Ce sont des substances tensio-actives, glycosides. Elles sont principalement produits par les plantes supérieures, mais aussi par des animaux marins inférieurs et quelques bactéries (Das *et al.*, 2012).
- Les saponines isolées de différentes sources possèdent un goût amer (Abid *et al.*, 2012).
- Depuis longtemps, les saponines sont connues pour leur capacité d'induire la formation des pores dans les membranes cellulaires et ainsi entraîner l'hémolyse des globules rouges (érythrocytes). Cette propriété a amené la mise en place des tests hémolytiques qui permettant la détection des saponines dans les extraits des plantes (Sparg *et al.*, 2004).
- Les saponines ont également été montré pour inhiber les enzymes digestives diverses, notamment la trypsine et la chymotrypsine, et sont aussi connus pour inhiber la dégradation des protéines en formant le complexes saponine-protéines (Makkar *et al.*, 2007).



## Chapitre III.

# Les activités biologiques de *Peganum Harmala*



### 1. Activité antioxydante

#### 1.1. Stress oxydant

Le stress oxydant correspond à un déséquilibre de la balance entre la production des espèces réactives de l'oxygène (ROS) et les systèmes de défenses antioxydants, en faveur des premières (**Pincemail et al., 2009**). Le stress oxydant résulte d'une situation où l'organisme ne contrôle plus la présence excessive de radicaux oxygénés toxiques, ce qui conduit à des dégâts cellulaires irréversibles (**Haleng et al., 2007**).

#### 1.2. Les radicaux libres

L'oxygène est un élément indispensable à la vie de tous les organismes aérobies, parce qu'il permet de produire la majorité de l'énergie chimique en oxydant les substances organiques dans leurs mitochondrie. Cependant, l'oxygène peut être une source d'agression pour ces organismes qui convertissent une partie de cet élément en métabolites hautement réactifs : les radicaux libres, qui peuvent être d'origine endogène ou encore exogène (**Pandey et Rizvi, 2011 ; Kalam et al., 2012**).

##### 1.2.1. Définition

Un radical libre (RL) est une espèce chimique atome ou molécule porteuse d'un électron célibataire (non apparié) sur une couche périphérique (**Sajous et al., 2008**). Ce composé peut réagir avec les molécules les plus stables pour appairer son électron (**Badami, 2008**). Les principaux radicaux libres sont les espèces réactives oxygénées (ROS) et les espèces réactives azotées (RNS). Les espèces oxygénées et azotées non radicalaires exhibent également une action oxydante et peuvent être facilement converties en espèces radicalaires (**Hadjigogos, 2003**).

##### 1.2.2. Espèces réactives de l'oxygène

Les espèces réactives de l'oxygène (ROS) incluent les radicaux libres possédant au moins un électron libre sur la couche externe (radical hydroxyl OH, superoxyde O<sub>2</sub>, le radical peroxy ROO) et les dérivés non radicalaires, dont la réactivité est très élevée comme le peroxyde d'hydrogène H<sub>2</sub>O<sub>2</sub>, l'oxygène singulier 1 O<sub>2</sub> et l'acide hypochloreux HOCl (**Cuzzocrea et al., 2001 ; Chu et al., 2010**). A cause de leur hyperréactivité, les radicaux

libres ont une demi-vie très courte (quelques nanosecondes à quelques millisecondes). Cette réactivité dépend des éléments en présence, si un radical rencontre un autre radical, le produit sera non radicalaire ( $A\cdot + B\cdot \rightarrow AB$ ). Si un radical rencontre un non radical, un nouveau radical sera formé ( $A\cdot + B \rightarrow A + B\cdot$ ) et donnera naissance à une chaîne qui continuera jusqu'à ce que le radical rencontre un autre radical ou un antioxydant.

Les espèces réactives de nitrogène (ERN) sont dérivés de l'oxyde nitrique ou du monoxyde d'azote comme le radical monoxyde d'azote ( $NO\cdot$ ), l'anion peroxydinitrite ( $ONOO^-$ ) et le radical dioxyde d'azote ( $NO_2\cdot$ ) (Finaud *et al.*, 2006).

### 1.2.3. Sources des espèces réactives oxygénées

Le ROS sont produits continuellement à l'intérieur et à l'extérieur de la cellule eucaryote par divers mécanismes. La production endogène est plus importante que celle d'origine exogène.

#### ➤ Sources endogènes

La chaîne respiratoire mitochondriale est responsable de la production de 90% des ROS dans la cellule (Balaban *et al.*, 2005), La production d' $O_2\cdot^-$  résulte de la fuite d'électrons lors de leur transfert par les complexes de la chaîne respiratoire (Zhang et Gutterman, 2007). Dans les conditions physiologiques, la xanthine oxydase (XO) catalyse l'hydroxylation oxydative de l'hypoxanthine en xanthine puis la xanthine en acide urique en produisant l'anion superoxyde (Chan, 2003).

La XO joue un rôle crucial dans la génération de l' $O_2\cdot^-$  et du  $H_2O_2$ : L' $O_2\cdot^-$  produit au cours de l'ischémie-reperfusion est rapidement converti en  $ONOO^-$  par son interaction avec le NO (Rahman *et al.*, 2006).

#### ➤ Sources exogènes

Les rayonnements ( $X$  ou  $\gamma$ ) sont capables de générer des radicaux libres, soit en scindant la molécule d'eau, soit en activant des molécules photosensibles (UV) et produire des anions superoxydes et de l'oxygène singulet (Favier, 2003).

Certains métaux (chrome, cuivre, fer et vanadium) génèrent des radicaux hydroxyles très réactifs. Les polluants de l'air, comme le goudron, la fumée des cigarettes et les

contaminants industriels (amiante, silice) constituent une importante source de (ERN) tels que le NO<sup>•</sup> et le NO<sup>•2</sup> (Koren, 1995).

Ces oxydants participent à la genèse d'autres radicaux libres car ils sont responsables de l'auto-oxydation des acides gras polyinsaturés des alvéoles pulmonaires (Pincemail *et al.*, 1998 ; Bonnefont-Rousselot *et al.*, 2001). Le métabolisme *in vivo* de certains xénobiotiques (toxines, pesticides et herbicides), de nombreux médicaments (antibiotiques, anticancéreux...) peut contribuer à la production des ROS (Martinez -Cayuela, 1995).

### 1.2.4. Rôles physiologiques des ROS

Les espèces réactives de l'oxygène présentent un paradoxe dans leurs fonctions biologiques. D'une part, ils préviennent les maladies en aidant le système immunitaire par la médiation de la signalisation cellulaire et en jouant un rôle essentiel dans l'apoptose. D'autre part, ils peuvent endommager des macromolécules importantes dans les cellules.

#### ✓ Défense contre les infections

Les phagocytes activés produisent des ROS en quantités suffisantes pour tuer les bactéries. Dans ce système, les ROS sont produits par le complexe NADPH qui transforme le O<sub>2</sub> en O<sub>2</sub><sup>•-</sup> (Kardeh *et al.*, 2014).

#### ✓ Transduction du signal et régulation de la prolifération cellulaire

La production contrôlée des ROS est essentielle pour l'activité des voies de transduction du signal. Une large classe de molécules de transduction du signal sur lesquelles les ROS influencent leur fonction est les MAPK (Hurd *et al.*, 2012).

A faible concentration, le H<sub>2</sub>O<sub>2</sub> active la signalisation et pourrait être impliqué dans des réponses physiologiques comme celle du cycle de Krebs, la croissance, la dépolarisation membranaire et la régulation du calcium (Sayre *et al.*, 2005).

### 1.2.5. Les différentes cibles des espèces réactives de l'oxygène (ROS)

Les ROS sont susceptibles de générer des dommages oxydatifs au niveau de diverses cibles moléculaires (lipides, protéines, ADN) dans le cas d'un stress oxydatif (Sajous *et al.*, 2008).

### 1.3. Les maladies liées au stress oxydatif

Les espèces réactives de l'oxygène (ROS), ainsi qu'un potentiel oxydo-réducteur (redox) équilibré sont déterminantes pour assurer correctement les fonctions moléculaires de la cellule ; elles sont ainsi la source de nombreuses pathologies (**Huang, 2017**).

**Le cancer** : Les ROS semblent également jouer un rôle non négligeable dans la cancérogenèse, puisque ces espèces peuvent être responsables de mutations dans l'ADN, ce qui constitue un facteur de risque dans l'initiation et le développement du cancer (**James et al., 2011**)

**L'athérosclérose** : Les ROS sont susceptibles d'oxyder les lipoprotéines, notamment les lipoprotéines de basse densité (LDL), conduisant à la formation d'une plaque d'athérome (**Monique et al., 2003**)

**Le diabète** : le stress oxydant est provoqué par des concentrations élevées du glucose dans l'organisme et joue un rôle très important, dans la survenue des complications diabétiques (**Boyer et al., 2014 ; Boyer et al., 2015**).

**Le vieillissement et l'inflammation** : Le stress oxydant est incriminé dans les processus de vieillissement cellulaire et pathologies inflammatoires (**Borel et al., 1988**).

### 1.4. Les antioxydants

#### 1.4.1. Définition

Un antioxydant est une substance chimique que présente, à des faibles concentrations par rapport à un oxydant, que ont la capacité de ralentir ou inhiber l'oxydation de ce dernier (lipides ou autres molécules) et le transformer en composé plus stable, et aussi caractérisé par sa grande affinité pour un radical donné (**Wahib, 2009**).

#### 1.4.2. Les types des antioxydants

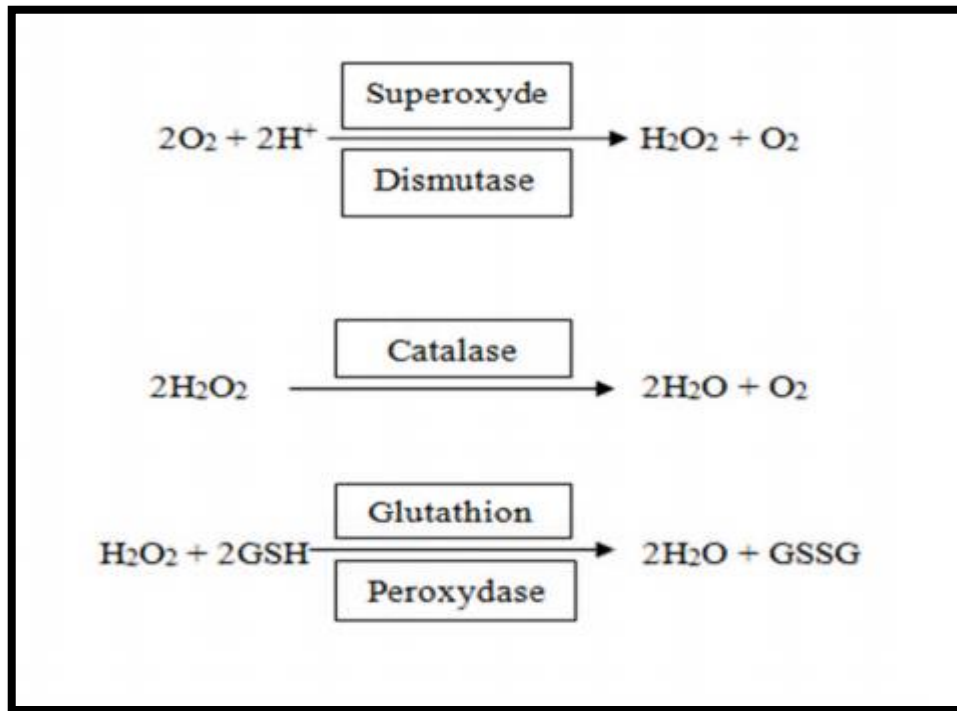
Selon **Maria (2008)**, il existe deux types des antioxydants :

- **Antioxydants enzymatiques**

**Le superoxyde dismutase (SOD)** : sont des métalloprotéines qui catalysent la dismutation de l'anion superoxyde ( $O_2^-$ ) en peroxyde d'hydrogène ( $H_2O_2$ ) et  $O_2$ .

**La glutathion peroxydase (GPx) :** catalyse la réduction de  $H_2O_2$  et des peroxydes organiques.

**La catalase (CAT) :** permet l'élimination de  $H_2O_2$  excédentaire dans l'organisme (Figure 13).



**Figure n°13 :** Les principales réactions participant dans la formation d'eau et d'oxygène moléculaire (Lehucher-Michel *et al.*, 2001).

- **Antioxydants non enzymatiques**

Ce groupe des antioxydants renferme les protéines de séquestration des métaux qui agissent en diminuant la disponibilité d'agent pro-oxydant, comme  $Fe^{2+} / Fe^{3+}$  ou  $Cu^{2+} / Cu^+$  (exemple : la transferrine, la feraitine, l'albumine, céruloplasmine...etc.). D'autre part il y'a des molécules a faible poids moléculaire qui agissent soit comme cofacteurs des enzymes citées soit comme antioxydant propre (Antwerpen, 2006).

Les antioxydants à action direct sont capable de donner des électrons à l'oxygène radicalaire afin qu'ils puissent le piéger ,l'empêcher ainsi d'attaquer les structures biologiques, ils peuvent agir comme agent réducteur capable de passer leurs électrons au (ROS) et les éliminer (Kohen et Nyska, 2002),ces molécules proviennent soit de sources endogènes (le glutathion, la mélatonine, l'acide urique, la mélanine...),soit de sources

exogènes apportées par l'alimentation (Exemple : les caroténoïdes, la vitamine E, la vitamine C (Curtay et Robin, 2000), les composés phénoliques (Yoo *et al.*, 2008) et surtout les acides phénoliques, les flavonoïdes, les tannins et les coumarines (Siddhuraju et Becker, 2007).

## 2. Activité anti inflammation

### 2.1. Inflammation

C'est la réponse des tissus vivants et vascularisés à une agression (Stéphane, 2010), est un phénomène banal, quotidien, intervenant dans de nombreuses circonstances, pathologiques ou non (Barton, 2008). Cette agression peut être physique, chimique, biologique (microorganismes), défaut de vascularisation (ischémie ou nécrose) et/ou dys-immunitaire (Stéphane, 2010).

### 2.2. Types de l'inflammation

#### 2.2.1. Inflammation aiguë

L'inflammation aiguë est la réponse immédiate de l'organisme à un agent agresseur, elle dure de quelques jours à quelques semaines et peut être divisée en trois grandes phases ; une phase vasculaire immédiate ; une phase cellulaire consécutive et une phase de résolution et de cicatrisation (Charles *et al.*, 2010).

#### 2.2.2. Inflammation chronique

L'inflammation chronique est une inflammation prolongée, définie par la présence de cellules immunitaires. Elle peut durer plusieurs semaines voire plusieurs années (Charles *et al.*, 2010). Elle se manifeste histologiquement par la présence de lymphocytes et de macrophages, entraînant une fibrose et une nécrose tissulaire (Iwalewa *et al.*, 2007).

### 2.3. Différentes étapes de l'inflammation

#### 2.3.1. Phase vasculo-exsudative

Cette phase comporte trois phénomènes : une congestion active par vasodilatation, un exsudat et une diapédèse leucocytaire. Cliniquement, cette phase correspond à la tétrade chaleur, douleur, rougeur et tuméfaction (Steinhubl, 2007).

### 2.3.2. Phase de réaction cellulaire

Elle se manifeste par l'apparition du granulome inflammatoire constitué de polynucléaires neutrophiles à la phase aigüe de l'inflammation (**Börzsei *et al.*, 2008**).

### 2.3.3. Détersion

Cette phase est contemporaine de la réaction cellulaire. La détersion consiste en l'élimination des tissus nécrosés, des agents pathogènes (par phagocytose, ou par liquéfaction à l'origine du pus et du caséum) et du liquide d'exsudat (**Eming, 2007**).

### 2.3.4. Réparation et la cicatrisation

La réparation peut mener à la cicatrisation ou à la restitution du tissu lésé. Le processus de réparation implique de nombreux facteurs de croissance ainsi que des interactions complexes entre les cellules et la matrice extracellulaire pour réguler les proliférations et biosynthèses cellulaires (**Stéphane, 2010**).

## 2.4. Médiateurs de l'inflammation

Le déclenchement de l'inflammation fait appel à des facteurs synthétisés localement ou au niveau systémique dont certains sont des pro-inflammatoires et d'autres des anti-inflammatoires. Un déséquilibre entre ces deux groupes de médiateurs conduit à la chronicité de la réaction inflammatoire et à la destruction des tissus enflammés. Parmi ces médiateurs on peut parler de :

\* **Amines vaso-actives (histamines et sérotonine)** : libérées par les mastocytes, les polynucléaires basophiles et les plaquettes. Elles provoquent la vasodilatation et l'augmentation de la perméabilité vasculaire (**Sanchez-Munoz *et al.*, 2008**).

\* **Eicosanoides (leucotriènes, thromboxanes et prostaglandines)** : des dérivés de l'acide arachidonique qui jouent un rôle crucial dans la réponse inflammatoire. Les leucotriènes augmentent la perméabilité capillaire et exercent une chimioattractivité sur les polynucléaires, tandis que les prostaglandines produisent une vasodilatation locale, favorisent l'œdème et l'afflux leucocytaire. Les thromboxanes stimulent les mécanismes de l'agrégation plaquettaire (**Sanchez-Munoz *et al.*, 2008**).

\* **Molécules d'adhésion** : qui permettent le ciblage du foyer inflammatoire par les cellules immunitaires. Elles sont exprimées par les vaisseaux du foyer inflammatoire et retiennent les cellules sanguines portant le ligand correspondant (**Sanchez-Munoz et al., 2008**).

\* **Cytokines et chimiokines** : produites par de nombreuses cellules telles que les lymphocytes T, les macrophages, les fibroblastes, les cellules endothéliales, les plaquettes et les cellules épithéliales. Elles peuvent être pro-inflammatoires (IL-1 $\beta$ , IL-6 et le TNF $\alpha$ ) ou anti-inflammatoires (IL-10) (**Noack et al., 2018**). Et d'autres médiateurs comme : **Platelet Activating Factor (PAF) et Kinines**.

### 2.5. Maladies inflammatoires

De nombreuses maladies inflammatoires sont liées à des mécanismes considérés comme dysimmunitaires. Ces affections récemment regroupées sous le terme d'IMID (immune mediated inflammatory diseases) comprennent trois grandes entités nosologiques (**Sibilia, 2007**) :

- Les maladies auto-immunes systémiques (non spécifiques d'organe) et localisées (spécifiques d'organe).
- Les maladies auto-inflammatoires.
- Les affections inflammatoires de mécanisme indéterminé comprenant, notamment, des affections iatrogènes ou paranéoplasiques dont le mécanisme n'est pas auto-immun.

### 2.6. Traitement de l'inflammation

Il existe de nombreux anti-inflammatoires de synthèse et des antibiotiques sont disponibles, mais ils présentent plusieurs effets indésirables. Cependant, les médicaments à base de substances naturelles sont moins toxiques, et les microorganismes, sont moins résistants à ces substances (**Farahpour et Habibi, 2012**).

#### ✓ **Anti-inflammatoires non stéroïdiens**

Les anti-inflammatoires non stéroïdiens (AINS) sont une des classes thérapeutiques les plus utilisées dans le monde. Ces médicaments ont un effet antalgique et antipyrétique associé à un effet anti-inflammatoire. Les effets des AINS résultent principalement de

l'inhibition de la cyclooxygénase et ainsi de la synthèse des prostaglandines. Cette inhibition peut être irréversible, avec les AINS salicylés, ou non avec les autres AINS (Tricot et Jouzeau, 2014).

### ✓ Anti-inflammatoires stéroïdiens

Les anti-inflammatoires stéroïdiens (AIS) ou glucocorticoïdes sont des molécules synthétiques dérivées des hormones naturelles (cortisone et cortisol) ou hémi-synthétisés à partir d'extraits animaux ou végétaux. Ils ont des propriétés anti-inflammatoires, antalgiques et immunosuppressives (Dangoumau, 2006).

### ✓ Anti-inflammatoires d'origine végétale

Grace à leurs diverses activités biologiques bénéfiques, les plantes médicinales sont largement utilisées par l'homme. Ces activités sont dues à leur richesse en métabolites secondaires bioactifs, tels que les polyphénols, les stérols, les alcaloïdes, les coumarines, les terpènes...etc. L'activité anti-inflammatoire des composés phénoliques a été démontrée dans de nombreuses études *in vitro* et *in vivo*. Contrairement aux composés pharmacologiques qui agissent spécifiquement via un récepteur ou une voie de signalisation, les polyphénols ont des modes d'action multi-cibles. Ces substances actives peuvent agir à plusieurs niveaux de la réaction inflammatoire en inhibant le métabolisme de l'acide arachidonique en bloquant les voies de la cyclooxygénase et la lipoxygénase (Yoon et Baek, 2005).

## 3. Activité antimicrobienne

Pour résister aux microorganismes, de nombreux moyens sont mis en jeu. On peut distinguer 3 groupes : les barrières anatomiques, les mécanismes de résistance naturelle (ou innés) et l'immunité acquise, La thérapeutique des infections bactériennes se base principalement sur l'usage des antibiotiques (Harrar, 2012).

### 3.1. Antibiotiques

Les antibiotiques sont par définition, des produits microbiens, ou leurs dérivés, capables de tuer les micro-organismes sensibles ou d'inhiber leur croissance. Leur action étant spécifique et dirigée contre les micro-organismes ceux qui inhibent la croissance

bactérienne sont qualifiés de «bactériostatiques» alors que ceux qui tuent les bactéries sont dits «bactéricides» et ne sont pas toxiques pour les cellules eucaryotes (**Toure, 2015**).

Il existe des antibiotiques d'origine naturelle et autre d'origine synthétique

- ✓ **Antibiotiques d'origine synthétique** : Les antibiotiques synthétiques sont obtenus, soit à partir de dérivés totalement artificiels, soit en recréant des substances initialement extraites de microorganismes (**Toure, 2015**). Les principales familles sont : Bêtalactamines :( pénicilline) ; Aminosides : streptomycine) (**Boudjouref, 2011**).
- ✓ **Antibiotiques d'origine naturelle** : les huiles essentielles et les polyphénols notamment les flavonoïdes et les tannins sont reconnus par leur toxicité vis-à-vis des microorganismes. Le mécanisme de toxicité peut être lié à l'inhibition des enzymes hydrolytiques (les protéases et les carbohydrolases) ou d'autres interactions pour inactiver les adhésives microbiennes, les protéines de transport et d'enveloppe cellulaire) (**Billerbeck, 2007 ; Harrar, 2012**).

### 3.2. Résistance aux antibiotiques

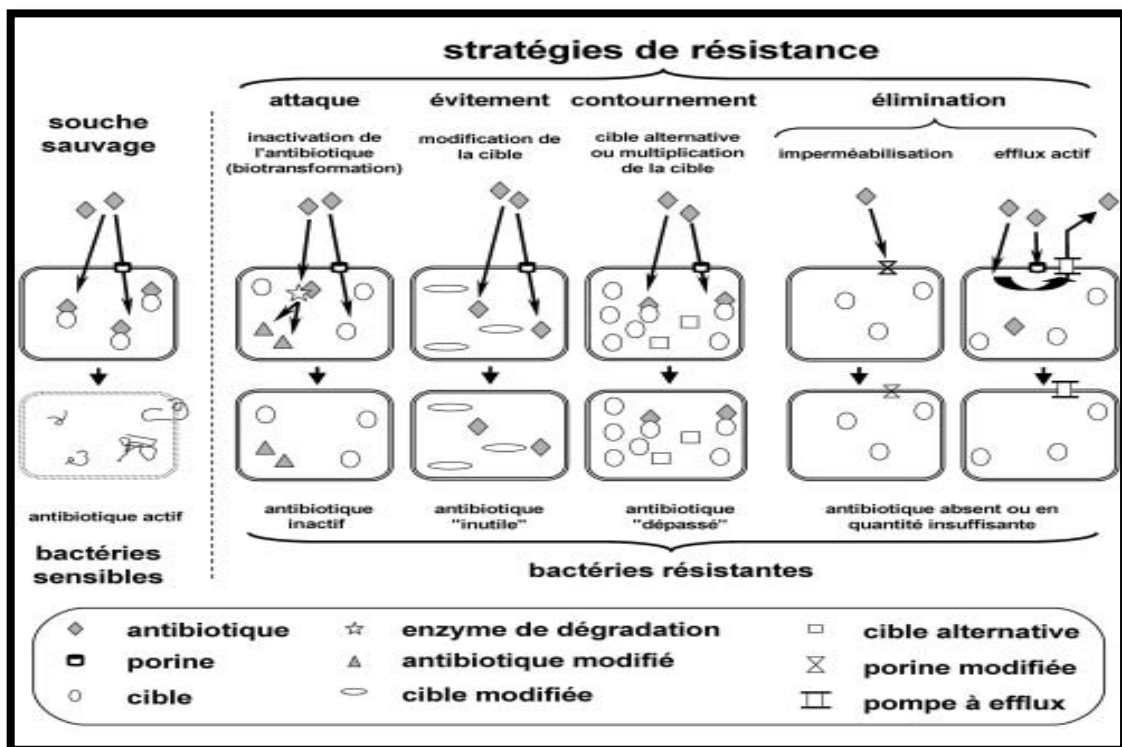
La résistance bactérienne aux antibiotiques est un problème majeur compliquant le traitement des infections bactériennes surtout par la dissémination des souches multi-résistantes (**Ventola, 2015**).

Le phénomène de résistance est connu pour toutes les familles d'antibiotiques et concerne toutes les espèces bactériennes. Ces dernières peuvent développer des mécanismes différents selon leurs sensibilité initiale et leurs capacité à exprimer les diverses résistances d'où l'importance d'orienter les recherches vers la découverte de nouvelles sources de médicaments (**Vaubourdolle, 2013**).

Pour acquérir une résistance, les bactéries mettent en jeu quatre types de stratégies qui sont toutes sous contrôle génétique. Dans la première dite offensive, la bactérie produit une enzyme appelée  $\beta$ - lactamase capable d'inactiver l'antibiotique. La deuxième stratégie dite d'évitement consiste à une modification de la cible de l'antibiotique qui rend ce dernier inefficace. Dans la troisième dite de contournement l'antibiotique atteint sa cible et interagit avec elle, mais la bactérie est capable d'utiliser d'autres voies métaboliques pour compenser le manque d'activité de la cible primaire et enfin la quatrième stratégie consiste

soit à empêcher l'entrée de l'antibiotique dans la bactérie, soit à l'expulser, c'est le phénomène d'efflux actif (Mesaros *et al.*, 2005; Munita et Arias, 2016).

L'augmentation des résistances contre les principales classes d'antibiotiques combinée aux nombre limités d'agents en cours de développement a conduit à la découverte de nouvelles molécules susceptibles d'inhiber les mécanismes de résistance ou d'interférer avec la virulence bactérienne en ciblant leurs gènes de résistance, leurs facteurs de virulence ou en entravant la communication intercellulaire (figure 14).



**Figure n°14 :** Principales stratégies mises par les bactéries pour résister à l'action des antibiotiques (Mesaros *et al.*, 2005).

### 4. Protocoles expérimentaux

La recherche de (Saadoun et Bellar, 2018) a été réalisée pour évaluer les activités biologiques de la plante *Peganum harmala* de Biskra et El-harmilia (W.Oum el Bouaghi).

L'objectif de cette étude est la détection des composés phytochimiques de cette espèce végétale et ces composés actifs essentiels, les polyphénols et les flavonoïdes obtenus de la partie aérienne.

#### 4.1. Méthode d'extraction des composés phénoliques :

L'extraction des polyphénols et des composés phénolique sa été réalisée selon le protocole d'Alanis *et al.*,(2005) et de Falleh *et al.*,(2008), respectivement.

50g de la poudre subit une macération dans 500 ml de méthanol à 80%, et une agitation manuelle simple a été effectuée au début pour assurer que toute la surface de la poudre est imprégnée par le solvant. Après une période d'incubation de 48 heures à température ambiante, le mélange hétérogène est filtré par papier filtre (figure 15). L'extrait récupéré est soumis à une évaporation à basse pression à 60 °C avec un rotavapeur de type 'HEIDOLPH' (Thiaw *et al.*, 2015). Enfin, les composés restés accolés à la paroi du ballon d'évaporation, sont repris par le méthanol récupéré, puis la solution obtenue est laissée au repos jusqu' au séchage complet.

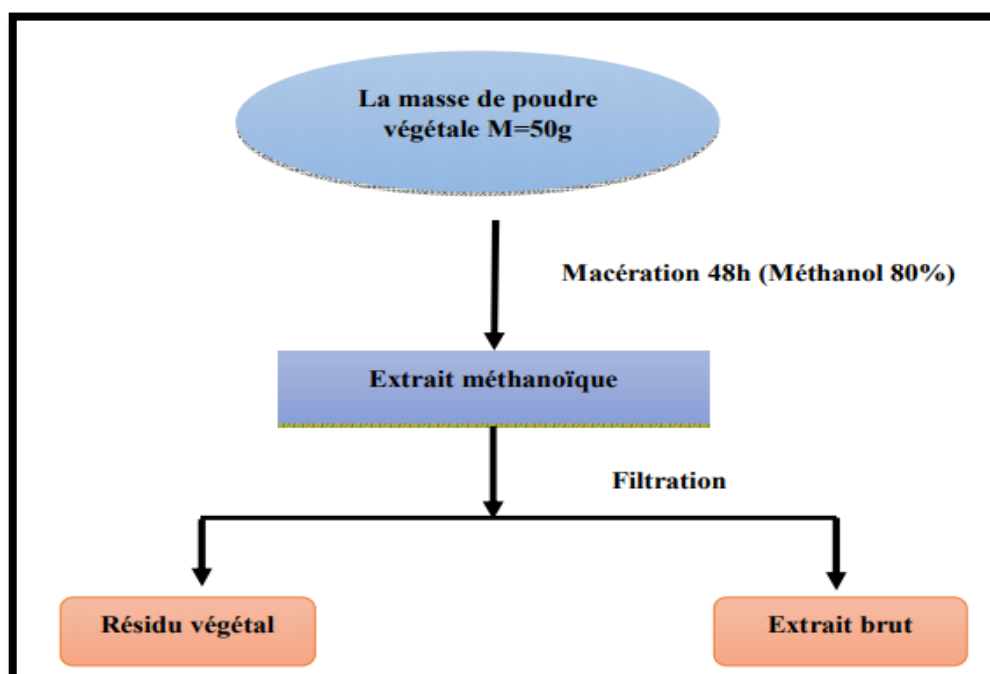


Figure n° 15 : Protocole d'obtention d'extrait méthanoïque (Thiaw *et al.*, 2015).

Par conséquence :

- Les résultats expérimentaux des tests phytochimiques réalisés sur la partie aérienne de la plante *Peganum* des deux régions : Biskra et El-Harmilia, montrent la présence des huiles essentielles avec des intensités plus importantes par son odeur très forte dans l'extrait de la région El Harmilia.
- le *Peganum* d'El Harmilia possède des teneurs en flavonoïdes importantes que celui de Biskra.
- L'apparition d'une fluorescence sous lumière ultra-violette indique la présence des coumarines avec une intensité fortement positive dans l'extrait méthanolique de Biskra, aussi, la présence des saponines avec une mousse persistante, stable et très visible.
- Ainsi, la partie aérienne de la plante contient des tanins, confirmés par l'apparition d'un verdâtre après l'ajout des gouttes de solution diluée de chlorure ferrique aux extraits aqueux ; avec une coloration foncée pour l'extrait de la région El-Harmilia.

Au vu des résultats obtenus, cette plante renferme presque toutes les grandes familles des métabolites secondaires. Les même résultats ont été trouvé par **Kartal *et al.*, (2003)** ; **Agedilova *et al.*, (2006)** ; **Asilbekova, (2006)** ; **El Allagui *et al.*, (2006)** ; **Farouk *et al.*, (2009)** ; **Baghiani *et al.*, (2012)**.

### 4.2. L'activité antioxydante et le test de DPPH

L'activité antioxydante a été évaluée par la méthode du radical 2,2-diphényl-1-picrylhydrazyle (DPPH). Cette méthode est basée sur la réduction d'une solution alcoolique de DPPH en présence d'un antioxydant qui donne un hydrogène ou un électron (**Bortolomeazzi *et al.*, 2007**).

Les résultats montrent que le pourcentage de l'activité antioxydante augmente avec l'augmentation de la concentration des extraits méthanoliques des deux régions (Biskra et El Harmilia). Il semble que l'activité anti-radicalaire est fortement dépendante aux concentrations d'extrait, Plus l'extrait est concentré, plus le pourcentage de l'activité est élevé.

### 4.3. L'activité antimicrobienne

Pour étudier l'activité antimicrobienne de l'extrait *Peganum harmala. L.*, trois souches bactériennes de références ont été utilisées : *Escherichia coli*, *Pseudomonas aeruginosa*

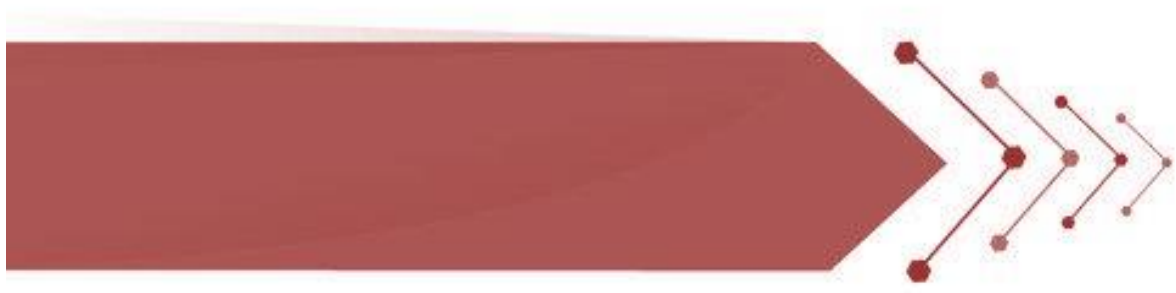
et *Staphylococcus aureus* ; et qui est testée via la méthode de diffusion des disques sur un milieu gélosé solide.

Les résultats montrent que les deux souches de référence : *Escherichia coli* et *Staphylococcus aureus* sont sensibles à toutes concentrations des extraits utilisés pour les deux régions étudiées (Biskra et El Harmilia), par contre, la souche *Pseudomonas aeruginosa* ne donne aucun résultat.

A partir des résultats obtenus lors de cette étude, il apparait que la variation de l'activité antimicrobienne des extraits explique les variations de leurs compositions chimiques. Les extraits de Peganum d'El Harmalia et celui de Biskra ont été trouvé contenir une quantité de flavonoïdes importantes, donc l'activité antibactérienne de ces extraits est due, à la présence de ce type de composés chimiques actifs dans leur composition.



# Conclusion



# Conclusion

---

## Conclusion

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

D'après les recherches bibliographiques, la plante *Peganum harmala*, appartient à la famille des zygophyllacées, est l'une des plantes les plus importantes dans la flore algérienne et les plus utilisées par les thérapeutes traditionnels.

La *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.

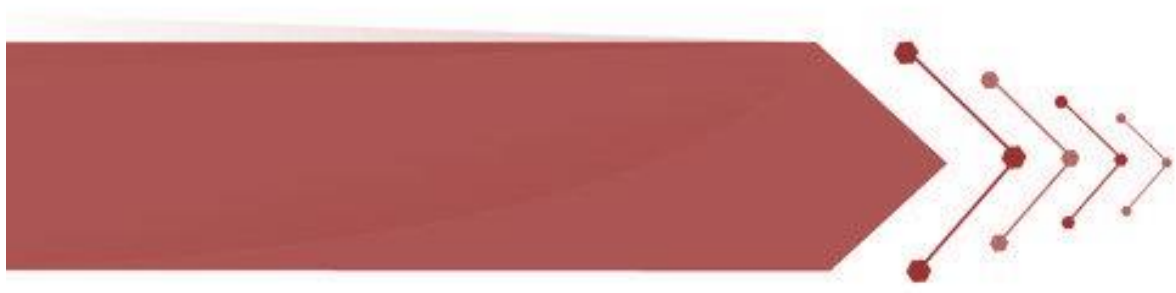
Le présent travail est axé sur la recherche des substances naturelles dont leurs activités antioxydante et antimicrobienne sont réalisées sur les feuilles de *Peganum harmala*.

Il sera intéressant de réaliser d'une part des études plus approfondies et complémentaires de la diverses activités biologiques des composés phénoliques de cette plante *in vitro* et *in vivo*. D'autre part, la détermination de nouvelles substances bioactives naturelles constituant une alternative de médicaments synthétiques aux effets secondaires indésirables.



# Références

# Bibliographiques



### Références bibliographiques

- **Abbassi K, Mergaoui L, Atay Z, Stambouli A, Ghaout S, (2003).** Effets des extraits de *Peganumharmala* L. (Zygophyllaceae) sur le criquet pèlerin (*Schistocercagregaria*Forskål, 1775). *Zool. baetica*, 13/14 : 203-217.
- **Abid A, Naqvi T.S, Naqvi M.S, (2012).** Identification of Phytosaponins as Novel Biodynamic Agents: An Updated Overview. *ASIAN J.EXP.BIOL.SCI.* 3 459-467.
- **Aboura R, (2006).** Comparaison phytoécologiques des atriplexaies situées au Nord et au sud de Tlemcen. Thèse de Magister en Ecologie Végétale, Université Abou bakerBelkaid, Tlemcen, Algérie. 157.
- **Agedilova M, Turmukhambetov A, Schultz E, Shakirov M, Adekenov S, (2006).** Components of the aerial part of *Peganumharmala*. *Chemistry of Natural Compounds*, 42: 226-227.
- **Aimé S, (1988).** Aspects écologiques de la présence de quelques espèces steppiques (*Stipa tenacissima*, *Lygeumspartum*, *Artemisia herba-alba*, *Noeamucronata*) en Oranie littorale. *Biocénoses. Bull. Ecol. Terr.*, 3(12): 16-24.
- **Al Yahya M.A, (1986).** Phytochemical studies of the plants used in traditional medicine of saudi Arabia. *Fitoterapia.* 52 (3), 179-182.
- **Alanis A.D, Glazada F, Cervantes J.A, Tarres J, Ceballas G.G, (2005).** Antibacterial properties of some plants used in Mexican traditional medicine for the treatment of gastrointestinal disorders. *J.Ethnopharmacol*, 100:153-157.
- **Amarti F, Satrani B, Aafi A, (2008).** Composition chimique, activité antimicrobienne et antioxydant de l'huile de *Tymusbleicherianus* du Maroc. *Phytothérapie.* 6 : 342-347.
- **Asilbekova D, (2006).** Lipids from the aerial part of *Peganumharmala*. *Chemistry of Natural Compounds*, 42: 223-225
- **Badiaga M, (2012).** Etude ethnobotanique, phytochimique et activités biologiques de *Nauclea latifolia* Smith une plante médicinale africaine récoltée au Mali. Thèse de docteur d'université, Mali.
- **Balaban S, Nemoto S, Finkel T, (2005).** Mitochondria,oxidants and aging. *Cell*, 120, 483-495.

- **Balasundram N, Sundram K, Samman S, (2005).** Phenolic compounds in plants and agriindustrial by-products: Antioxidant activity, occurrence, and potential uses. *Food Chemistry*. 99: 191– 203.
- **Barton G.M, (2008).** A calculated response: control of inflammation by the innate immune system?, *Journal of Clinical Investigation*, 118(2), 413–420.
- **Bekhechi C, Abdelouahid D, (2010).** Les huiles essentielles. Edition 1.04.5154. Office de publication universitaire.
- **Billerbeck V.G, (2007).** Huiles essentielles et bactéries résistantes aux antibiotiques *Pharmacognosie*, (5): 249– 253.
- **Bonnefont-Rousselot D, Peynet J, Beaudeau J.L, Thérond P, Legrand A, Delattre J, (2002).** Stress oxydant, fonctions vasculaires et athérosclérose. *Nut ClinMetabol*, 16, 260-267.
- **Bortolomeazzi R, Sebastianutto N, Toniolo R, Pizzariello A, (2007).** Comparative evaluation of the antioxidant capacity of smoke flavouring phenols by crocin bleaching inhibition, DPPH radical scavenging and oxidation potential. *Food Chem*. 100: 1481-1489.
- **Börzsei R, Pozsgai G, Bagoly T, Elekes K, Pinter E, Szolcsanyi J, Helyes Z, (2008).** Inhibitory action of endomorphin-1 on sensory neuropeptide release and neurogenic inflammation in rats and mice?, *Neuroscience*, 152(1), 82–88.
- **Boudjouref M, (2011).** Etude de l'activité antioxydante et antimicrobienne d'extraits d'Artemisiacampestris L. Mémoire Pour l'obtention du diplôme de Magister.
- **Bourgeois Th, (1993).** Les mauvaises herbes dans la rotation cotonnière au Nord Cameroun (Afrique) - Amplitude d'habitat et degré d'infestation - Cycle de développement. Thèse USTL Montpellier II, Montpellier, France, 241.
- **Bouziane N, (2012).** Toxicité comparée des extraits d'Euphorbiaguyoniana Boiss. & Reut. (Euphorbiaceae) et de Peganumharmala L. (Zygophyllaceae) récoltés au Sahara Septentrional Est algérien sur les larves et les adultes de Schistocercagregaria (Forskål, 1775). Thèse Magister en Sciences Agronomiques Ouregla, 72.
- **Boyer F, Rondeau P, Bourdon E, (2014).** Hyperglycemia induces oxidative damage in SW872 cells. *Arch Med biomedRes* (1), 66\_78.
- **Bruneton J, (1999).** Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales. 3ème édition. Edition tec & doc, Paris, 783-823.
- **Bruneton J, (2008).** Acides phénols. In: Pharmacognosie, phytochimie et plantes médicinales. Ed: Tec & Doc. Lavoisier, Paris. 198-260.

- **Bruneton J, (2009).** Pharmacognosie, phytochimie, plantes médicinales (4e éd.). Lavoisier.
- **Chan K.L, (2003).** Role of nitric oxide in ischemia and reperfusion injury . *Curr Med Chem*, 1, 1-13.
- **Charles N.S, Peter A.W, Derek W.G, (2010).** *Fundamentals of Inflammation* Cambridge University Press .
- **Chu W.L, Lim Y.W, Radhakrishnan A.K, Lim P.E, (2010).** Protective effect of aqueous extract from *Spirulina platensis* against cell death induced by free radicals. *BMC Complement Altern Med*, 10 (53), 2-8.
- **Couic-Marinier F, Lobstein A, (2013).** Composition chimique des huiles essentielles. *Actual. Pharm*, 52: 22–25.
- **Crozier A, (2003).** Classification and biosynthesis of secondary plant products :an overview. In *Plants’ Diet and Health’*.Ed. Goldberg: 27- 48.
- **Cuzzocrea S, Zingarelli B, Hake P, Salzman A.L, Zabo C, (1998).** Antiinflammatory effects of mercaptoethylguanidine, a combined inhibitor of nitric oxide synthase and peroxynitrite scavenger, in carrageenan-induced models of inflammation. *Free Radic Biol Med*, 24, 450-459.
- **Dangoumau J, (2006).** *Pharmacologie générale*. Edition 2006 Département de pharmacologie. Université Victor.Segalen.Bordeaux.2.<http://www.scribd.com/doc/24947187/pharmacologie-generale>.
- **Das T.K, Banerjee D, Chakraborty D, Pakhira M.C, Shrivastava B, Kuhad R.C, (2012).** Saponine: Role in Animal system. *Vets World*. 5(4): 248-254.
- **Dobignard A, Chatelain C, (2010-2013).** *Index synonymique de la flore d’Afrique du Nord* (4 vol.), Genève, C.J.B.G. 7.
- **Dunstan H, Florentine S.K, Calviño-Cancela M, Westbrooke M.E, Palmer G.C, (2013).** Dietary characteristics of Emus (*Dromaius novaehollandiae*) in semi-arid New South Wales, Australia, and dispersal and germination of ingested seeds. *CSIRO PUBLISHING*, 113: 168-176.
- **Edeas M, (2007).** Les polyphénols et les polyphénols de thé. *Phytothérapie*, 5(5), 264-270.
- **El Allagui N, Bourijate M, Tahrouch S, Hatimi A, (2006).** Effet de cinq extraits végétaux sur meloidogynespp de la tomate. *Congrès International de Biochimie (Agadir)*, 357-360.

- **Eming S.A, Krieg T, Davidson J.M, (2007).** Inflammation in wound repair: Molecular and cellular mechanisms', *Journal of Investigative Dermatology*, 127(3), 514–525.
- **Erlund I, (2004).** Review of the flavonoids quercetin, hesperetin, and naringenin. Dietary sources, bioactivities, bioavailability, and epidemiology. *Nutrition research*, 24(10), 851-874.
- **Facchini P.J, St-Pierre B, (2005).** Synthesis and trafficking of alkaloid biosynthetic enzymes. *Current Opinion in Plant Biology*, 8:657–666.
- **Falleh H, Ksouri R, Chaieb K, Karray-Bouraoui N, Trabelsi N, Boulaaba M, Abdely C, (2008).** Phenolic composition of *Cynaracardunculus* L. organs and their biological activities. *Comptes Rendus Biologies*. 331 (5), 372-379.
- **Farahpour H, Habibi M, (2008).** Evaluation of the wound healing activity of anethanolic extract of Ceylon cinnamon in mice . *Vet Med*, 57(1), 1-5.
- **Farouk L, Laroubi A, Aboufatima R, Benharref A, Chait A, (2009).** Evaluation of the analgesic effect of alkaloid extract of *Peganumharmala* L.: possible mechanisms involved. *Journal of Ethnopharmacology*, 115: 449-454.
- **Favier A, (2003).** Le stress oxydant, interet conceptuel et experimental dans la comprehension des mecanismes des maladies et potentiel therapeutique. *Actual Chim*, 11, (12) ,108-115.
- **Finaud J, Lac G, Filaire E, (2006).** Oxidative Stress Relationship with Exercise and Training . *Sports Med*, 36 (4), 327-358.
- **Fouch J .G, Marquet A, Hambuckers A, (2000).** les plantes medicinales, de la plante au medicament, observation du monde des plantes.
- **Guignard J.L, (2000).** Biochimie végétale. 2ème édition. Edition Dunod, Paris, 198-207.
- **HAJJI A, Vitales D, Elgazze M, Garnatje T, Vallès J, (2017).** First genome size assessment in the genus *Peganum* and in the family.
- **Haleng J, Pincemai J, Defraigne O, Charlier P, Chapelle P.J, (2007).** Le stress oxydant.
- **Harrar A, (2012).** Activités antioxydante et antimicrobienne d'extraits de *Rhamnus alaternus* L. mémoire Pour obtenir le diplôme de Magister.
- **Hofmann L, (2003).** Hofmann L. Thèse de doctorat : etude du metabolisme desphénylpropanoïdes, Strasbourg, France.

- **Hopkins W.G, (2003).**Physiologie végétale. 2ème édition américaine, de Boeck et Lancier S A, Paris: 514.
- **Hurd T.R, DeGennaro M, Lehmann R, (2012).**Redox regulation of cell migration and adhesion . Trends CellBiol, 22, 107-115.
- **Idrissi Hassani L.M, Hermas J, (2008).**Effets de l'alimentation en Peganumharmala L. (Zygophyllaceae) sur le tube digestif du criquet pèlerin SchistocercagregariaForsk. (Orthoptera, Acrididae). Zool. baetica: 19, 71-84.
- **Iserin P, Masson M, Restellini J.P, Ybert E, (2001).**Larousse des plantes médicinales : identification, préparation, soins.
- **Iwalewa E, McGaw L.J, Naidoo V, Eloff J.N, (2007).**Inflammation : the foundation of diseases and disorders. A review of phytomedicines of South African origin used to treat pain and inflammatory conditions.' African Journal of Biotechnology, 6(25), 2868–2885.
- **Kardeh S, Ashkani-Esfahani S, Alizadeh A.M , (2014).**Paradoxical action of reactive oxygen species in creation and therapy of cancer. Eur J Pharmacol, 735, 150-168.
- **Kartal M, Altun M.L, Kurucu S, (2003).**HPLC method for the analysis of harmol, harmalol, harmine and harmaline in the seeds of Peganumharmala L. Journal of Pharmacological and Biomedical Analysis, 31: 263-269.
- **Khenaka K, (2011).**Effet de diverses plantes médicinales et de leurs huiles essentielles sur laméthanogénèseruminale chez l'ovin, Diplôme de Magister En Microbiologie Appliquée, Université Mentouri Constantine. 19, 24.
- **Koren H.S, (1995).**Association between criteria air pollutants and asthma. Environ HealthPerspect, 103, 235-242.
- **Maire R, (1933).**Études sur la flore et la végétation du Sahara central, Vol 1 et 2 Impr. La Typo-litho, 272.
- **Makkar H.P.S, Siddhuraju P, Becker K, (2007).**Plant Secondary Metabolites Humana . 17-26.
- **Malecky M, (2005).**Métabolisme des terpénoïdes chez les caprins, thèse Pour obtenir le grade de docteur de l'Institut des Sciences et Industries du Vivant et de l'Environnement, Agro Paris Tech, 9- 13-19, 20, 27.
- **Manach C, Scalbert A, Morand C, Remesy C, Liliana J, (2004).**Polyphenols: Food sources bioavailability American Society for clinical Nutrition. 79. 727-747.

- **Maria E.G, (2008).**The role of antioxidants and - antioxidant \_related enzymes in protective responses to environmentally induced oxidative stress antioxidant Mutation Research (674),137–147.
- **Marouf A, Reynaud j, (2007).**La Botanique de A à Z 1662 Définitions(2007) 9, 114, 271,295, 298.
- **Mars B, (2009).**The Desktop Guide to Herbal Medicine . Publisher Read How You Want, 492.
- **Merghem R, (2009).**Elément de biochimie végétale, 1ère édition. Edition Bahaeddine, 149- 158.
- **Mesaros N, Bambeke F.V, Avrain L, Glupczynski Y, Vanhoof R, Plesiat P, Tulkens P.M, (2005).**L'efflux actif des antibiotiques et la résistance bactérienne : état de la question et implications. La lettre de l'infectiologue-Tome xx-n°4.
- **Monique Gardès-Albert, Bonnefont-Rousselot D, Zohreh A, Daniel J, (2003).**Espèces réactives de l'oxygène Comment l'oxygène peut-il devenir toxique ? L'actualité chimique American Journal of Therapeutics. 117- 120.
- **Mpondo E.M, Yinyang J, Dibong S.D, (2015).**Valorisation des plantes médicinales à coumarines des marchés de Douala Est (Cameroun). Journal of Applied Biosciences, 85(1), 7804-7823.
- **Munita J.M, Arias C.A, (2016).**Mechanisms of antibiotics resistance . Microbiol Spectrum, 4(2), 1-16.VACHERON Sophie La phytothérapie Dans la prise en charge Des Troubles Veineux A l'Officine 2011.
- **Nedjimi B, Guit B, (2012).**Les steppes algériennes : causes de desequilibre. Revue, 2 (2): 50–61.
- **Noack M, Kolopp-Sarda MN, (2018).**Cytokines et inflammation: physiologie, physiopathologie et utilisation thérapeutique. Rev Fr Lab, 489 (3), 28- 37.
- **Pandey K.B, Rizvi S.I, (2011).**Biomarkers of oxidative stress in red blood cells . Biomedical paper of medicine faculty- University Palacky Olomouc-Czech Republic, 155: 131-136.
- **Perret C, (2001).**Analyse de tanins inhibiteurs de la Stiblène oxydase produite par Botrytis cinerea. Thèse de Doctorat .Université de Neuchâtel. Suisse. 184.
- **Pincemail C, Charlier C, Gillion P, Cheramy-Bien J, VanHonacker E, Chapelle JP, Defraigne J, (1999).**Evaluation biologique du stress oxydant Application en routine clinique. Arch Med biomed Res 1, 2530.

- **Pincemail J, Jacques L, Emmanuel C, Castiaux J.P, Defraigne J.O, (2001).**Stress oxydant, antioxydants et exercice physique. *Vaisseaux, Coeur, Poumons*, 6, N°5, 1-3.
- **Rached W, (2009).**Evaluation du potentiel antioxydant de plantes médicinales et analyse phytochimique, mémoire pour l'obtention du diplôme de magister.
- **Rahman I, Adcock I.M, (2006).**Oxidative stress and redox regulation of lung inflammation in COPD . *EurRespir J*, 28, 219-242.
- **Saadoun H ; Bellar KH, (2018).**Comparaison des activité biologiques de Peganum harmala de Biskra et El-Harmilia,16-60.
- **Sajous A, Botta I, Sari M.I, (2008).**Dosage de la 8-hydroxy-2'-deoxyguanosine dans les urines : un biomarqueur du stress oxydatif d'origine environnementale. *Ann BiolClin* (66), 19-29.
- **Sarni-Manchado P, Cheynier V, (2006).**Les polyphénols en agroalimentaire. Ed. Tec & Doc, Paris, 2-10. 33: 2-16.
- **Schauenberg P, Paris F, (2005).**Guide des plantes médicinales. Analyse, description et utilisation de 400 plantes. 2ème édition. Ed. DelachauxetNiestlé, Neuchâtel. Suisse. 396 .
- **Sibilia J, (2007).**Comment définir et classer les maladies inflammatoires ? *Revue du Rhumatisme (Edition Francaise)*, 74(8), 714–725.
- **Skerget M, Kotnik P, Hadolin M, Rizner-Hras A, Simonic M, Knez Z, (2005).**Phenols, proanthocyanidins, flavones and flavonols in some plant materials and their antioxidant activities. *Food Chemistry*. 89: 191–198.
- **Soualeh N, Soulimani R, (2016).**Huiles essentielles et composés organiques volatils, rôles et intérêts. *Phytothérapie*, 14(1), 44-57.
- **Sparg G.S, Van staden J, (2004).**Biological activities and distridution of plant saponine *Journal of Ethnopharmacology* . 94. 219-243.
- **Steinhubl S.R, (2007).**Platelets as Mediators of Inflammation, *Hematology/Oncology Clinics of North America*, 21(1), 115–121.
- **Stéphane R.D, (2010).**La Rhumatologie au Quotidien. 1ère Editi. Service de Rhumatologie, CHU JRB Antananarivo.
- **Tahrouch S, Rapior S, Mondolot-Cosson L, Idrissi-Hassani L.A, Bessière J. M, Andary C, (2002).**Peganumharmal: source combinée d'aromes et de colorants. *Rev. Biol. Biotech*.2. 33-37.

- **Teixeira B, Marques A, Ramos C , (2013).**Chemical composition and antibacterial and antioxidant properties of commercial essential oils. *Industrial Crops and Products*, 43: 587–595.
- **Toure D, (2015).**Études chimique et biologique des huiles essentielles de quatre plantes médicinales de côte d'ivoire pour l'obtention du Titre de Docteur 32.
- **Tréchet P, Jouzeau J.Y, (2014).**Bases chimiques et pharmacologiques des AINS: Chemical and pharmacological basics of NSAIDs, *RevfrAllergol*, 54 (3), 212–217.
- **Ventola C.L, (2007).**The antibiotic resistance crisis: Causes and threats ,*PMC J.* 40, 277– 283.
- **Wichtl M, Anton R, (2009).**Plantes thérapeutiques tradition, pratique officinale, science et thérapeutique. Édition LAVOISIR, Paris: 38, 41.
- **Willem J.P, (2009).**60 maux soignés par les huiles essentielles : l'aromathérapie au quotidien pour toute la famille, *Les mini pockets de santé.* 7-17.
- **Yezza S, Djedjai R, (2016).**analyse physico-chimique et activités biologiques des huiles essentielles de quelques épices. Mémoire de Master Académique.Université Kasdi Merbah Ouargla.
- **Yoon J.H, Baek S.G, (2005).**Molecular targets of dietary polyphenols with anti-inflammatory properties, *Yonsie Med J.* 46(5), 585-596.
- **Zhang D.X, Gutterman D.D, (2007).**Mitochondrial reactive oxygen species-mediated signaling in endothelial cells . *Am J Physiol Heart CircPhysiol*, 292, 2023-2031.