

الجمهورية الجزائرية الديمقراطية الشعبية  
République algérienne démocratique et populaire  
وزارة التعليم العالي والبحث العلمي  
Ministère de l'enseignement supérieur et de la recherche scientifique  
جامعة عين تموشنت بلحاج بوشعيب  
Université –Ain Temouchent- Belhadj Bouchaib  
Faculté des Sciences et de Technologie  
Département de Biologie



Projet de Fin d'Etudes

Pour l'obtention du diplôme de Master en : Biochimie

Domaine : Sciences de la nature et de la vie

Filière : Sciences biologiques

Spécialité : Biochimie

Thème

**Etude de l'effet anti-inflammatoire *in vitro* des  
extraits de graines de la plante médicinale  
Peganum harmala L.**

**Présenté Par :**

1. Melle. Belhachemi Meriem
2. Melle. Belabed Nadia Menel
3. Melle. Belhachemi Sarra

**Devant le jury composé de :**

Dr. Chibani H	M C A UAT.B.B (Ain Temouchent)	Présidente
Dr. Tahari F.Z	M C B UAT.B.B (Ain Temouchent)	Examinatrice
Dr. Bentabet N	M C A UAT.B.B (Ain Temouchent)	Encadreur

*Année Universitaire 2023/2024*

## Remerciements

Tous d'abord, louange à Allah le seul le tout puissant qui a éclairé nos chemins et nous avoir donné la santé, le courage, la patience et la volonté pour réaliser et accomplir notre modeste travail dans de bonnes conditions.

Dans un premier temps, nous tenons à remercier notre enseignante et encadreur **Mme Bentabet-Lasgaa Nesrine**, Maitre de conférence classe A à l'université Belhadj Bouchaib d'Ain Témouchent, pour sa patience, sa disponibilité et surtout pour ses judicieux conseils, ainsi que pour toutes les connaissances qu'elle nous a transmises et la qualité de son encadrement exceptionnel, et aussi pour ses interventions enrichissantes et encourageantes au cours de ce travail.

Nous adressons nos remerciements également à :

- **Melle. Chibani Hiba El Rahman**, Maitres de conférences classe A à l'université Belhadj Bouchaib d'Ain Témouchent, d'avoir accepté de présider le jury de notre soutenance et d'évaluer notre travail.

- **Melle. Tahari Fatima Zahra**, Maitre de conférences classe B à l'université Belhadj Bouchaib d'Ain Témouchent, pour l'honneur qu'elle nous a fait en acceptant d'examiner notre mémoire.

- Aux personnels du laboratoire de biochimie de l'université d'Ain Témouchent, en particulier **Mr. Drif Ahmed** et **Mme Meftahi Choukria**, pour leurs efforts et leur aide durant notre pratique.

-A notre chère amie **Mohammed Belhadj Zineb** pour son précieux aide.

Nous tenons aussi à exprimer notre gratitude envers tous nos enseignants, qui ont fait partie de notre parcours universitaire au cours de ces cinq années. Leurs mots, leurs conseils, leur patience et leur soutien ont été précieux pour notre formation.

Enfin, nous remercions toute personne qui nous a aidés de près ou de loin à la réalisation de ce modeste travail.

*Merci*

## Dédicace

*Avec l'expression de ma reconnaissance, je dédie ce modeste travail à ceux qui, quels que soient les termes utilisés, je n'arriverais jamais à leur exprimer mon amour sincère.*

*-A mon héro dans cette vie, mon père Mohemmed, et à mon ange, ma mère, pour leur éternel amour, leur affection, leurs sacrifices et leur confiance qu'ils m'ont accordée, ainsi que leurs prières et leurs encouragements pour que je puisse atteindre mes objectifs, je vous aime énormément.*

*-A mes plus belles sœurs, Hadjer et Douâa pour leur soutien moral et leurs encouragements tout au long de mes études.*

*-A tous les membres de ma famille, en particulier ma tante Nadjwa.*

*-A mes chères collègues Menel et Sarra.*

*Et à tous ceux qui m'aiment.*

***Belhachemi Meriem***

## Dédicace

*Tous les mots ne peuvent exprimer la gratitude, l'amour, le respect pour ceux qui ont toujours cru en moi, à ceux qui m'ont toujours encouragé.*

*J'ai le grand plaisir de dédier ce modeste travail :*

*En tous premier à mes chers parents dont je vie en espérant rendre fiers ; Je sais que je ne pourrai pas compenser ce que vous m'avez donné. Merci d'avoir toujours été là pour moi.*

*À ma chère mère ; À celle qui s'est changée la nuit en jour pour m'assurer les bonnes conditions et m'encourager.*

*Merci pour tout ce que vous avez fait et continuez de faire pour moi.*

*Vos prières et vos bénédictions m'ont beaucoup aidé à terminer mes études.*

*À ma chère sœur, mon frère et toute ma famille, en particulier ma tante Soraya.*

*À mes enseignants que j'ai eu la chance d'avoir en primaire, moyen, lycée et à l'université qui m'ont tant appris, motivé et soutenu.*

*À mes amis Ferial, Rayhane, Zineb et Hadjer.*

*À tous mes collègues de Master Biochimie, et à toutes les personnes qui m'aiment et que je n'ai pas nommé.*

*À mes chers partenaires MERIEM et SARRA, je les remercie pour leur contribution à la réalisation de ce travail et pour les merveilleux moments que nous avons passé ensemble que je n'oublierai jamais.*

*En particulier, je remercie mon enseignante Mme BENTABET de nous avoir guidé et aidé dans la réalisation de notre mémoire de fin d'études.*

***Belabed Nadia Menel***

## **Dédicace**

*Je dédie ce mémoire à mes chers parents*

***Ma mère et Mon père***

*Pour leur patience, leur amour, leur soutien et*

*Leur encouragement*

*Aucune dédicace ne saurait être assez éloquente*

*Pour exprimer ce que vous méritez pour tous les sacrifices*

*Que vous n'avez cessé de me donner depuis ma naissance,*

*Durant mon enfance et même à l'âge adulte*

*A mes sœurs et mon frère :*

***Chahira, Mohammed Anis, Douaa Nasrine***

*Vous avez toujours été présents pour les bons conseils*

*Votre affection et votre soutien m'ont été d'un grand  
secours au long de ma vie professionnelle et personnelle.*

*A mes tantes :*

***Zouhra, Soumia, Zineb, Amina***

*A mes oncles :*

***Said, Amine***

*Spéciale remerciement à mon trinôme :*

***Belhachemi Meriem, Belabed Nadia Menel***

*A tous les membres de ma famille, petits et grands*

*Mes chères amies :*

*A mes camarades de Biochimie de la promotion 2019/2024.*

***Belhachemi Sara***

## Résumé

L'inflammation est l'un des problèmes de santé les plus fréquents chez l'être humain, et bien qu'il existe des médicaments pour la traiter, ces derniers provoquent de nombreux effets secondaires, ce qui a incité les experts à se diriger vers les plantes médicinales afin de trouver des traitements naturels alternatifs dont la plante *Peganum harmala L* ou l'Harmel qui est une plante médicinale largement utilisée depuis l'antiquité dans la médecine traditionnelle afin de traiter plusieurs maladies comme les maladies inflammatoires, grâce à la présence de divers métabolites secondaires dans ses différentes parties. De ce fait, notre présente étude s'intéresse à l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire *in vitro*, par la stabilisation membranaire des érythrocytes en utilisant différents extraits aqueux et hydroéthanolique des graines de *Peganum harmala L*, obtenus par la méthode de macération et sous reflux. Dans ce but bien précis, une analyse phytochimique qualitatif ainsi qu'une étude de cytotoxicité se sont révélées nécessaires. Les résultats obtenus ont montré un meilleur rendement d'extraction estimé à 30,5 % pour l'extrait aqueux sous reflux, et les tests phytochimiques ont révélé la richesse des quatre extraits en alcaloïdes, stérols et en composés réducteurs. Concernant l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire, nos quatre extraits ont présenté des propriétés anti-inflammatoires importantes allant de 64,14 % à 99,69 %, comparables à l'effet protecteur de la molécule de référence, à savoir le diclofénac. Ce travail, nous a permis de conclure que les quatre extraits testés des graines de *Peganum harmala L* ont une activité anti-inflammatoire importante, en inhibant la lyse des membranes érythrocytaires et donc les membranes lysosomales.

**Mots clés :** *Peganum harmala*, Extraction, Tests phytochimiques, Activité anti-inflammatoire.

## Abstract

Inflammation is one of the most common health problems in humans, and although there are drugs to treat it, these cause many side effects, which has prompted experts to turn to medicinal plants to find alternative natural treatments including the plant *Peganum harmala L* or Harmel, which is a medicinal plant widely used since ancient times in traditional medicine to treat several diseases such as inflammatory diseases, thanks to the presence of various secondary metabolites in its various parts. Our present study therefore focuses on the evaluation of in vitro anti-inflammatory activity through membrane stabilisation of erythrocytes using various aqueous and hydroethanolic extracts of *Peganum harmala L* seeds, obtained by the maceration method and under reflux. For this very specific purpose, a qualitative phytochemical analysis and a cytotoxicity study were necessary. The results obtained showed a better extraction yield, estimated at 30.5%, for the aqueous extract under reflux, and phytochemical tests revealed the richness of the four extracts in alkaloids, sterols and reducing compounds. In terms of anti-inflammatory activity, our four extracts showed significant anti-inflammatory properties ranging from 64.14% to 99.69%, comparable to the protective effect of the reference molecule, diclofenac. This work enabled us to conclude that the four extracts tested from *Peganum harmala L* seeds have significant anti-inflammatory activity, by inhibiting lysis of erythrocyte membranes and therefore lysosomal membranes.

**Key words** : *Peganum harmala*, Extraction, Phytochemical tests, Anti-inflammatory activity.

## ملخص

يعتبر الالتهاب من أكثر المشاكل الصحية شيوعاً عند الإنسان، وعلى الرغم من وجود أدوية لعلاجها، إلا أنها تسبب العديد من الآثار الجانبية، مما دفع الخبراء إلى التوجه إلى النباتات الطبية لإيجاد علاجات طبيعية بديلة ومنها نبات *Peganum harmala* أو Harmel ، وهو نبات طبي يستخدم على نطاق واسع منذ القدم في الطب التقليدي لعلاج عدة أمراض مثل الأمراض الالتهابية، وذلك بفضل وجود العديد من المستقلبات الثانوية في أجزائه المختلفة. لذلك تركز دراستنا الحالية على تقييم النشاط المضاد للالتهابات في المختبر من خلال تثبيت غشاء كريات الدم الحمراء باستخدام مستخلصات مائية ومائية مختلفة من بذور *Peganum harmala L*، التي تم الحصول عليها بطريقة النقع وتحت الارتجاع. لهذا الغرض المحدد للغاية، كان من الضروري إجراء تحليل كيميائي نباتي نوعي ودراسة السمية الخلوية. وبناءً على ذلك، تركز دراستنا الحالية على تقييم النشاط المضاد للالتهابات في المختبر، من خلال تثبيت غشاء كريات الدم الحمراء باستخدام مستخلصات مائية ومائية مختلفة من بذور *Peganum harmala L* ، التي تم الحصول عليها بطريقة النقع وتحت الارتجاع. لهذا الغرض المحدد للغاية، كان من الضروري إجراء تحليل كيميائي نباتي نوعي ودراسة السمية الخلوية. أظهرت النتائج محصول استخلاص أفضل، يقدر بـ 30.5% للمستخلص المائي المستخلص تحت الجزر المرتد، وكشفت الاختبارات الكيميائية النباتية أن المستخلصات الأربعة كانت غنية بالقلويات والستيرويدات والمركبات المختزلة. وفيما يتعلق بالنشاط المضاد للالتهابات، أظهرت مستخلصاتنا الأربعة خصائص مضادة للالتهابات تتراوح بين 64.14% و99.69%، وهي نسبة مماثلة للتأثير الوقائي للجزء المرجعي ديكلوفيناك. وقد مكنا هذا العمل من استنتاج أن المستخلصات الأربعة التي تم اختبارها من *Peganum harmala L* لها نشاط كبير مضاد للالتهابات، وذلك عن طريق تثبيط تحلل أغشية الكريات الحمر وبالتالي الأغشية الليوزومية .

**الكلمات المفتاحية:** *Peganum harmala L*، استخلاص، اختبارات كيميائية نباتية، نشاط مضاد للالتهابات.

# SOMMAIRE

Résumé

Liste des tableaux

Liste des figures

Liste des photos

Liste des abréviations

Introduction générale.....1

## Première partie : Synthèse bibliographique

1	Généralité sur <i>Peganum harmala</i> .....	5
1.1	Nomenclature .....	5
1.2	Classification botanique.....	5
1.3	Description botanique .....	6
1.4	Origine et répartition géographique .....	8
1.5	Utilisation traditionnelle .....	8
1.6	Composition chimique .....	9
1.7	Activités pharmacologiques de <i>Peganum harmala L</i> .....	10
1.7.1	Activité anticancérogène.....	10
1.7.2	Activité hypoglycémiante .....	11
1.7.3	Activité vasorelaxante.....	11
1.7.4	Activité antibactérienne.....	11
1.7.5	Activité antivirale.....	13
1.7.6	Activité antifongique .....	13
1.7.7	Activité antiparasitaire .....	14
1.7.8	Activité antioxydante .....	14
1.7.9	Activité anti inflammatoire .....	14
2	Inflammation et activité anti-inflammatoire .....	15
2.1	Inflammation.....	15
2.2	Types d'inflammation.....	16
2.2.1	Inflammation aiguë .....	16
2.2.2	Inflammation chronique.....	17
2.3	Traitement de l'inflammation .....	17
2.4	Méthodes utilisées dans l'étude de l'activité anti-inflammatoire .....	17
2.4.1	Méthode <i>in vivo</i> .....	17

2.4.2	Méthode <i>in vitro</i> .....	18
2.4.3	Choix des globules rouges comme modèle pour l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire, <i>in vitro</i> , des extraits des graines de la plante médicinale <i>Peganum harmala</i> .....	19

### **Deuxième partie : Matériel et méthodes**

1	Matériel végétal .....	22
2	Méthodes.....	22
2.1	Préparation des différents extraits des graines de <i>Peganum harmala</i> .....	22
2.1.1	Extraits bruts aqueux.....	22
2.1.2	Extraits bruts eau/éthanol.....	23
2.2	Le rendement des extraits secs.....	24
2.3	Tests phytochimiques.....	24
2.4	Evaluation de l'activité antiinflammatoire, <i>in vitro</i> , des extraits des graines de <i>Peganum harmala</i> .....	26
2.4.1	Echantillons de sang humain.....	26
2.4.2	Préparation du phosphate buffered saline (PBS).....	26
2.4.3	Préparation de la suspension des globules rouges humains .....	26
2.4.4	Préparation des extraits végétaux.....	26
2.4.5	Evaluation de l'effet des extraits des graines de <i>Peganum harmala</i> L. sur la stabilisation de la membrane des globules rouges .....	27

### **Troisième partie : Résultats et discussion**

1	Etude phytochimique .....	29
1.1	Rendement en extraits secs .....	29
1.2	Tests phytochimiques.....	30
2	Evaluation de l'activité anti-inflammatoire, <i>in vitro</i> , des extraits des graines de <i>Peganum harmala</i> L.....	32
	<b>Conclusion générale</b> .....	<b>36</b>
	<b>Références bibliographiques</b> .....	<b>38</b>

## LISTE DES TABLEAUX

<b>Tableau N°01 :</b> Les résultats du rendement d'extraction des graines de <i>Peganum harmala L.</i> .....	<b>29</b>
<b>Tableau N°02 :</b> Résultats des tests phytochimiques des différents extraits des graines de <i>Peganum harmala L.</i> .....	<b>31</b>

## LISTE DES FIGURES

<b>Figure N°01</b> : Les processus inflammatoires .....	<b>16</b>
<b>Figure N°02</b> : Schéma de l'extraction aqueuse des graines de <i>Peganum harmala</i> par macération .....	<b>22</b>
<b>Figure N°03</b> : Schéma de l'extraction eau/éthanol des graines de <i>Peganum harmala</i> par macération .....	<b>23</b>
<b>Figure N°04</b> : Pourcentage d'inhibition (%) d'hémolyse des globules rouges en fonction des différentes concentrations de diclofénac. ....	<b>33</b>
<b>Figure N°05</b> : Pourcentage d'inhibition (%) d'hémolyse des globules rouges en fonction des différentes concentrations des extraits des graines de <i>Peganum harmala</i> L.. ....	<b>33</b>

## LISTE DES PHOTOS

<b>Photo N°01</b> : Aspect de <i>Peganum harmala L.</i> .....	<b>6</b>
<b>Photo N°02</b> : Les racines de <i>Peganum harmala L.</i> .....	<b>6</b>
<b>Photo N°03</b> : Les différentes parties de <i>Peganum harmala L.</i> .....	<b>7</b>
<b>Photo N°04</b> : Structure moléculaire des principaux $\beta$ -carolines d'alcaloïdes de <i>Peganum harmala L.</i> .....	<b>10</b>

## LISTE DES AVREVIATIONS

**%** : Pourcentage.

**°C** : Degré Celsius

**μM** : Micromole

**5-LOX** : 5-Lipoxygénase

**AA** : Acide Arachidonique

**Ac** : Absorbance du contrôle

**AD-169** : Souche du cytomégalovirus humain

**AINS** : Anti-inflammatoires non stéroïdiens

**AMP cyclique** : Adénosine monophosphate cyclique

**ARN** : Acide ribonucléique

**ARNm** : Acide ribonucléique messenger

**At** : Absorbance de l'échantillon

**BSA** : Albumine sérique bovine

**cm** : Centimètre

**CMI** : Concentration minimale inhibitrice

**COX** : Cyclooxygénase

**CoxB-3** : Virus coxsackie B du type 3

**CPNPC** : Cancer du poumon non à petites cellules

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

***E. cloacae*** : *Enterobacter cloacae*

***E. coli*** : *Escherichia coli*

**EV71** : Enterovirus 71

***F. solani*** : *Fusarium Solani*

**FeCl<sub>3</sub>** : Chlorure de fer.

**g** : Gramme

**h** : Heure

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

**HCL** : Hydroxyde chlorure

**HCMV** : Cytomégalovirus humain

**HCT-116** : Lignée cellulaire du carcinome colorectal humain

**HgCl<sub>2</sub>** : Chlorure de mercure (II)

**I<sub>2</sub>** : Diode

**IL-1** : Interleukine-1

**IL-10** : Interleukine-10

**IL-1 $\beta$**  : Interleukine-1Beta

**IL-2** : Interleukine-2

**IL-6** : Interleukine-6

***K. pneumoniae*** : *Klebsiella pneumoniae*

**K<sub>2</sub>HPO<sub>4</sub>** : hydrogénophosphate de potassium, phosphate de potassium dibasique.

**KCl** : Le chlorure de potassium.

**Kg** : Killogramme

**KH<sub>2</sub>PO<sub>4</sub>** : Dihydrogénophosphate de potassium

**KI** : Iodure de potassium

**LPS** : Lipopolysaccharides

**LT** : Leucotriènes

**Mg** : Magnésium

**mg** : Milligramme

**Mg<sup>++</sup>** : cation magnésium

**min** : Minute

**mL** : Millilitre

**mM** : Milli molaire (millimole par litre)

**mm** : millimètre

**MPO** : Myloperoxidase

**NaCl** : Chlorure de sodium

**NaOH** : Hydroxyde de sodium

**NCI-H460** : Lignée cellulaire du cancer du poumon

**NF- $\kappa$ B** : Facteur nucléaire-Kappa B

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

**nm** : Nanomètre

**NO** : Oxyde nitrique

**OMS** : Organisation Mondiale de la Santé

**P** : poids.

***P. aeruginosa*** : *Pseudomonas aeruginosa*

***P. mirabilis*** : *Proteus mirabilis*

**PBS** : Phosphate Buffered Saline (Le tampon phosphate salin)

**PExt** : Poids de l'extrait en gramme

**PG** : Prostaglandines

**PH** : Potentiel hydrogène

**PMV** : Poids de la matière végétale initial en gramme

**RAW 2647** : Lignée cellulaire des macrophages de souris

**Rdt** : Rendements des extraits secs

**rpm** : Rotation par minute

***S. aureus*** : *Staphylococcus aureus*

**T47D** : Lignée cellulaire du cancer du sein humain

**THP-1** : Lignée cellulaire monocyttaire de leucémie humain

**TNBS** : Acide trinitrobenzène sulfonique

**TNF- $\alpha$**  : Facteur de nécrose tumorale-alpha

**TSP-1** : Thrombospondine-1

**UV** : Rayonnement ultraviolet



# Introduction générale

## Introduction générale

L'inflammation correspond à une réponse immunitaire naturelle de l'organisme à diverses agressions qui peuvent être d'origine physique, chimique, biologique ou infectieuse, essentielle pour préserver son intégrité (Sene et al., 2017 ; Rahmani et al., 2016). Parfois, cette réponse immunitaire protectrice peut être préjudiciable en raison de l'agressivité de l'agent pathogène, de sa persistance, ainsi que des anomalies de régulation et de production des cellules impliquées dans l'inflammation (Sene et al., 2017 ; Kouadio et al., 2021). Cela entraîne l'apparition d'un grand nombre de pathologies humaines telles que l'arthrite, le diabète, l'asthme, les allergies et le cancer (Viladomiu et al., 2016).

Le traitement de l'inflammation repose souvent sur l'utilisation d'anti-inflammatoires, stéroïdiens (glucocorticoïdes) ou non stéroïdiens (AINS). Bien qu'efficaces, ces molécules sont associées à des effets secondaires indésirables tels que des dommages digestifs (ulcère gastroduodéal, perforation, sténose) et une néphrotoxicité, se traduisant par une insuffisance rénale aiguë et à une rétention hydrosodée (M'barek et al., 2010 ; Soubrier et al., 2013 ; Yougbaré-Ziébrou et al., 2016). En raison de ces problèmes iatrogènes, il est crucial d'orienter la recherche vers de nouveaux agents thérapeutiques anti-inflammatoires d'origine naturelle (Kouadio et al., 2021).

Depuis l'antiquité jusqu'à aujourd'hui, l'homme a utilisé les plantes de diverses manières et pour plusieurs raisons, notamment pour traiter les maladies et diminuer les souffrances humaines (Shakya, 2016). En effet, l'organisation mondiale de la santé (OMS) estime que 80 % de la population mondiale dépend des plantes médicinales pour répondre à leurs besoins en soin de santé, que ce soit pour la prévention ou le traitement des maladies (Tran et al., 2020). De plus l'OMS a rapporté que plus de 20000 espèces de plantes médicinales ont été identifiées comme sources potentielles pour de nouveaux produits pharmaceutiques (Vaou et al., 2021).

L'Algérie se caractérise par sa richesse et sa diversité floristique grâce à sa diversité climatique et à sa situation géographique optimale, et parmi ces plantes nous retrouvons la plante médicinale *Peganum harmala* Linn (Bournine et al., 2017). Cette plante, appelée aussi "El Harmel", est largement utilisée dans la médecine traditionnelle algérienne (Dehiri et al., 2022). Elle est connue pour ses diverses activités biologiques comme antidiabétique, antitumorale, antibactérienne, antifongique, antivirale (Asgarpanah et Ramezanloo, 2012) et même anti-inflammatoire (Keihanian et al., 2021).

À l'heure actuelle, il existe très peu de travaux sur l'activité anti-inflammatoire de *Peganum harmala* L à Ain Témouchent. C'est dans ce contexte que s'inscrit notre étude, qui vise à comprendre les mécanismes d'action des extraits de *Peganum harmala* vis-à-vis des globules

## | Introduction générale

rouges. Cette recherche est essentielle pour son utilisation médicale et pour évaluer les implications potentielles pour la santé, notamment ses propriétés anti-inflammatoires.

Dans le cadre de cette étude, notre manuscrit est divisé en trois parties :

- La première partie comporte une synthèse bibliographique sur la plante *Peganum harmala L*, qui inclut sa classification botanique, sa composition chimique, son utilisation traditionnelle ainsi que quelques notions sur l'inflammation et les méthodes d'évaluation de l'activité anti-inflammatoire.
- La seconde concerne la partie expérimentale où nous avons réalisé la préparation des différents extraits bruts des graines de *Peganum harmala L*, ainsi que des tests phytochimiques. Nous avons également évalué l'activité anti-inflammatoire de ces extraits vis-à-vis des globules rouges.
- La troisième partie présentera les résultats obtenus, suivis d'une discussion et d'une conclusion générale.



# Synthèse bibliographique

### 1 Généralité sur *Peganum harmala*

#### 1.1. Nomenclature

La plante de *Peganum harmala* L est connu sous le nom de "Harmel" en Afrique du Nord, et de "rue africaine", "rue mexicaine" ou "rue turque" aux États-Unis et sous le nom "d'espand" en Iran (**Mahmoudian et al., 2002**). En Turquie elle est désignée par les noms "uzerlik", "lezik", "ulerzik" et "uzarih" (**Gökkaya et al., 2023**). De plus, elle est connue sous le nom de "fleur ancienne malodorante" dans la région autonome ouïghoure du Xinjiang, en Chine (**Zhao et al., 2011**).

#### 1.2. Classification botanique

*Peganum harmala* fait partie de la famille des *Zygophyllaceae*, qui comprend environ 22 genres et 250 espèces différentes (**Asgarpanah et Ramezanloo, 2012**). Bien qu'elle appartienne à cette famille, sa position taxonomique est encore discutable, dont une famille distincte des *Nitrariaceae* a été suggérée pour ce genre (**Zhang et Chi, 2019 ; Sheahan et Chase, 1996**).

La classification selon **Atta-ur (2022)** :

Règne	Plantae
Division	Angiospermae
Classe	Dicotyledonae
Ordre	Sapindales
Famille	Nitrariaceae
Genre	<i>Peganum</i>
Espèce	<i>Peganum harmala</i>

Selon (**Ozenda, 1991**) :

Embranchement	Spermatophytes
Sous embranchement	Angiospermes
Classe	Dicotylédones
Sous classe	Rosidae
Ordre	Sapinadales
Famille	Zygophyllacea
Genre	<i>Peganum</i>
Espèce	<i>Peganum harmala</i> L.

### 1.3. Description botanique

*Peganum harmala* L est une plante glabre (Frison et al., 2008), succulente, herbacée, densément ramifiée et de couleur verte vive (Photo N°01) (Khawar et al., 2005) avec des fleurs sauvages et de courtes racines rampantes (Niroumand et al., 2015), qui peuvent atteindre une profondeur de 5 à 6 mètres dans les sols xériques (Nedjimi, 2020) (Photo N°02). Elle pousse à partir d'une souche ligneuse vivace (Majid, 2018), et peut atteindre une hauteur de 30 à 100 cm (Mandouh et El-Absy, 2018).



**Photo N°01** : Aspect de *Peganum harmala* L (Zhu et al., 2022).



**Photo N°02** : Les racines de *Peganum harmala* L

(La case rouge indique la racine pivotante, et la case bleue indique les racines latérales)

(Chen et al., 2022).

## Synthèse bibliographique

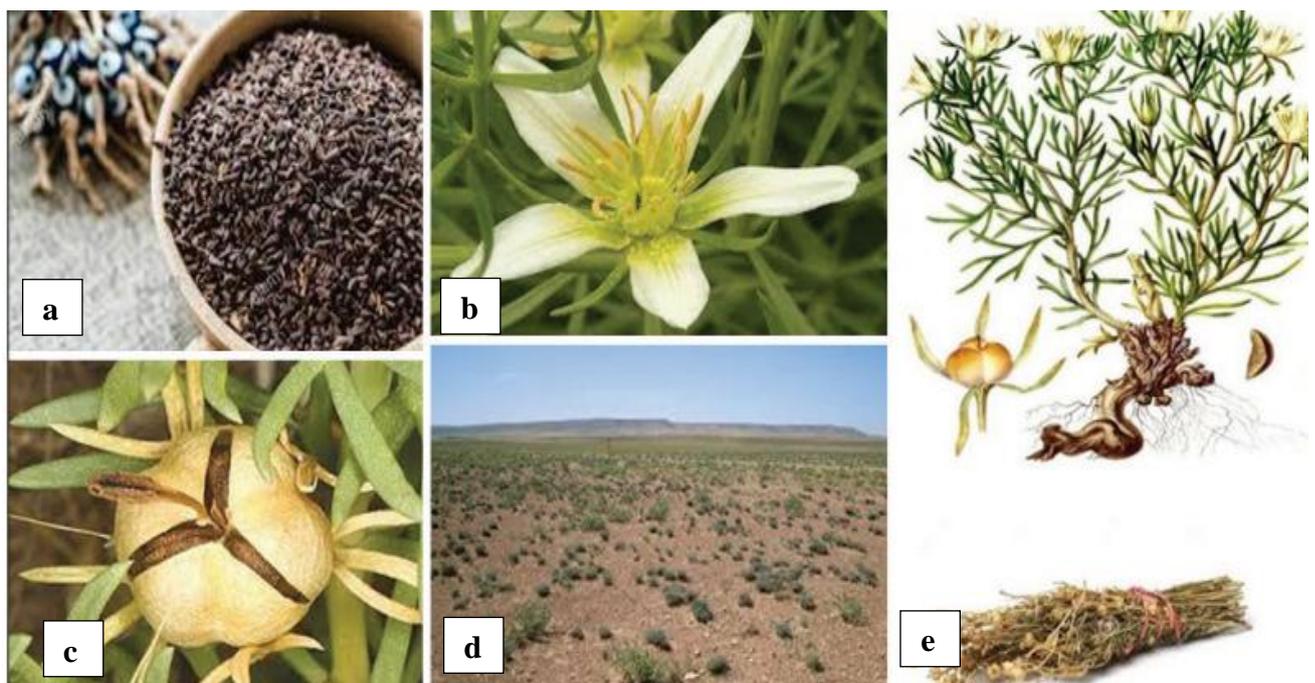
Les tiges sont multi branches avec une croissance estimée à quatre pieds ou plus, ce qui les rend rondes et touffues. Les feuilles sont en forme de lanière, finement divisées en longs segments étroits, de deux pouces de long (Asgarpanah et Ramezanloo, 2012).

Les fleurs de cette plante sont remarquables de couleur jaune pâle ou blanche (Marwat et Rehman, 2011), avec une longueur varie d'un pouce à un pouce et demi, et elles fleurissent généralement à la fin du printemps (Nedjimi, 2020) ou entre Juin et Août dans l'hémisphère nord (Miraj, 2016).

Habituellement, les grandes fleurs voyantes possèdent cinq pétales oblongues elliptiques et cinq sépales plus longues et étroites (Asgarpanah et Ramezanloo, 2012).

Les fruits sont sous forme de petites capsules sphériques segmentées en trois chambres, mesurant de 6 à 10 mm de diamètre, qui se dressent directement sur la tige. Ces capsules apparaissent vertes lorsqu'elles ne sont pas mûres et deviennent brunes orangé à maturité (Dube et al., 2011). Elle contiennent plus de 50 petites graines triangulaires pyramidales de couleur brun foncé (Moloudizargari et al., 2013 ; Niroumand et al., 2015) tirant vers le rouge (Hammiche et al., 2013).

Une plante mature de *Peganum harmala L* est caractérisée par une production de 1000 à 2500 graines par an (Nedjimi, 2020), ainsi que par un goût amer et une forte odeur dissuasive qui émanent lorsque les feuilles sont froissées (Mahmoudian et al., 2002) (Photo N°03).



**Photo N°03** : Les différentes parties de *Peganum harmala L*  
(a : les graines, b : la fleur, c : le fruit, d : la plante, e : les tiges)  
(Doskaliyev et al., 2021).

### 1.4. Origine et répartition géographique

*Peganum harmala* Linn est une plante vivace herbacée et buissonneuse (**Ehsanpour et Saadat, 2002**), qui appartient à la famille des *zygophyllaceae*, et qui est considérée comme l'une des plantes les plus utilisées en médecine populaire (**Moshiri et al., 2013**), dont son histoire médicinale remonte à 2000 ans (**Zhu et al., 2022**).

*Peganum harmala* pousse dans des conditions arides et semi arides (**Aslam et al., 2014 ; Tahrouch et al., 2002**), dans les zones de steppe et les sols sablonneux (**Nafisi et al., 2010**), ainsi que dans les sols salins et les régions semi désertiques (**Iserin et al., 2001**). Elle est largement distribuée dans plusieurs régions du monde où elle pousse en Inde, au Mexique, dans le Sud des Etats unis (**Kartal et al., 2003**), en Méditerranée, au Pakistan, dans la partie méridionales de l'Iran (**Yousefi et al., 2009**), ainsi qu'en Australie, en Afrique du Nord et dans le Sud-Ouest de l'Amérique. Cependant, l'origine principale de cette plante est l'Asie centrale (**Mirzaie et al., 2007 ; Bahmani et al., 2012**).

### 1.5. Utilisation traditionnelle

Depuis des décennies et dans divers pays, *Peganum harmala* est connue pour son utilisation traditionnelle à de nombreuses fins (**Shahrajabian et al., 2021**), principalement dans la médecine traditionnelle (**Li et al., 2017**).

Les graines de *Peganum harmala* sont la partie médicinale principale de cette plante (**Niroumand et al., 2015**), où elles sont consommées soit sous forme de poudre, soit d'extrait obtenu par macération, décoction ou infusion (**Farouk et al., 2008 ; Miraj, 2016**).

Le Harmel est utilisé comme remède pour diverses maladies, notamment les maladies du système nerveux telles que la maladie de parkinson (**Leporatti et Ghedira, 2009**), du système respiratoire, cardiovasculaire, gastro-intestinale et du système endocrinien (**Moloudizargari et al., 2013b**). Il est utilisé également comme emménagogue et agent abortif (**Frison et al., 2008**).

En outre, le Harmal joue un rôle de diurétique et de purificateur du sang, et il est conseillé pour l'impuissance sexuelle et les rhumatismes (**Iqbal et al., 2011**).

La médecine traditionnelle chinoise a largement exploité cette plante pour soulager la toux, les coliques et les crises d'asthme ainsi que pour le traitement du diabète, de l'hypertension, du lumbago, de la jaunisse et d'autres maladies humaines (**Li et al., 2017**).

La poudre des graines était utilisée chez les anciens Grecs comme agent antiparasitaire, notamment contre les ténias (**Bitchagno et al., 2022**).

En plus de ses utilisations médicinales, la plante de *Peganum harmala* est utilisée dans la désinfection (Shahverdi et al., 2005), la purification et les pratiques rituelles pour éloigner le mauvais œil et les mauvais esprits, en brûlant ses graines (Hemmateenejad et al., 2006). Cette plante est également employée comme alternative aux colorants rouges, notamment pour la teinture des tapis et de la laine (Mamedov et al., 2017 ; Miraj, 2016).

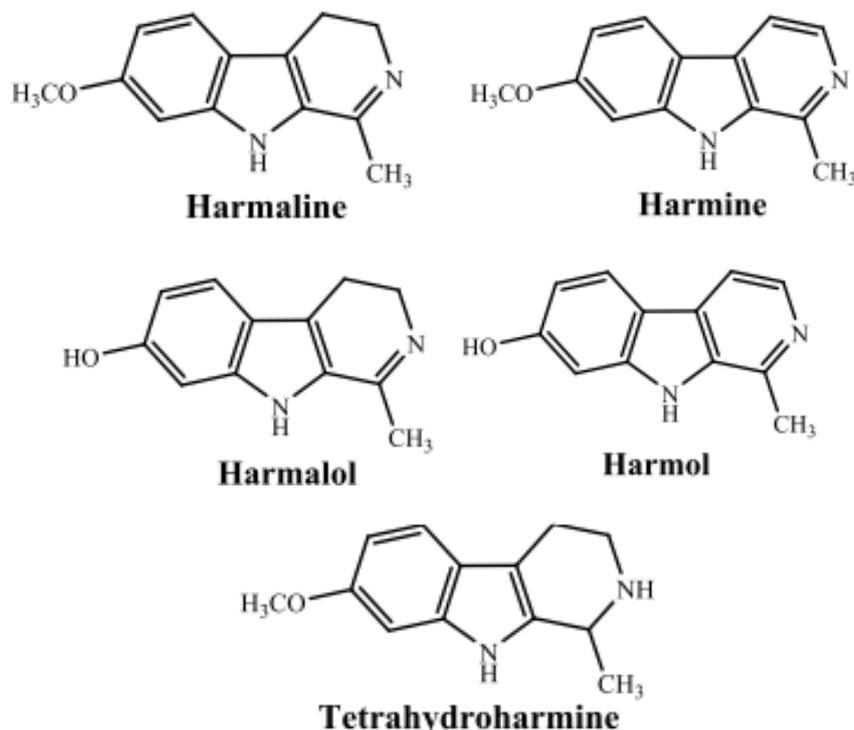
### 1.6. Composition chimique

Plusieurs études phytochimiques montrent que la plante *Peganum harmala L* contient différents types de composés chimiques tels que les alcaloïdes, les flavonoïdes, les anthraquinones (Bukhari et al., 2008), les stéroïdes, les acides aminés, les polysaccharides et les huiles essentielles (Liu et al., 2022), dans ses graines, ses feuilles, ses fleurs, ses tiges et ses racines (Shao et al., 2013). La majorité de ces composés chimiques sont des alcaloïdes répartis dans diverses parties de la plante, mais la plupart d'entre eux se trouvent au niveau des graines et des racines (Al-Mazaideh, 2024).

Les principaux acides phénoliques identifiés dans l'extrait méthanolique des feuilles de *Peganum harmala L* sont l'acide caféique, l'acide rosmarinique, l'acide protocatéchique et l'acide hydrocafféique (Elansary et al., 2020).

Les graines de cette plante sont aussi connues par la présence de plusieurs composés chimiques, qui comprennent les glucides, les lipides, les protéines, les acides aminés (Abolhasani et al., 2015), les composés volatiles (Diwan, 2013) et les minéraux, plus particulièrement le potassium et le fer (Senhaji et al., 2022).

Harmaline (harmidine), harmine (banisterine), harmalol, harman, harmol et tétrahydroharmine, qui appartiennent aux  $\beta$ -carbolines (Photo N°04), ainsi que le deoxyvasicinone, vasicinone, isopeganine et dipegene de dérivés quinazolines (Moloudizargari et al., 2013), sont les alcaloïdes les plus abondants dans les graines, avec une estimation de 2 à 7,7 % (Li et al., 2017). L'accumulation de ces composés chimiques dans les graines sèches dépend du type de composé, dont l'harmine et l'harmaline sont accumulées à 4,3 % et 5,6 % respectivement, l'harmalol à 0,6 % et la tétrahydroharmine à 0,1 % (Herraiz et al., 2010).



**Photo N°04** : Structure moléculaire des principaux  $\beta$ -carboline d'alkaloïdes de *Peganum harmala L* (Fahmy et al., 2021).

## 1.7. Activités pharmacologiques de *Peganum harmala L*

### 1.7.1. Activité anticancérigène

Il a été mentionné que la plante *Peganum harmala L* a une activité anticancéreuse similaire à différents médicaments anticancéreux (Jalali et al., 2021). Une étude préliminaire montre que tous les extraits d'alkaloïdes totaux présents dans toutes les parties de la plante *Peganum harmala L*, en particulier ceux des racines ont la capacité de diminuer la viabilité de certaines lignées cellulaires cancéreuses (Bournine et al., 2017).

Pour plus d'information sur l'activité anticancéreuse du *Peganum harmala L*, une étude a été réalisée sur la lignée cellulaire NCI-H460 du cancer du poumon à petites cellules (CPNPC), la lignée cellulaire T47D du cancer du sein humain et sur la lignée HCT-116 du carcinome colorectal humain, en utilisant un dérivé semi-synthétique de  $\beta$ -carboline des alkaloïdes, le B-9-3, qui a montré une meilleure efficacité contre ces lignées cellulaires tumorales. Ce dérivé est capable d'inhiber la prolifération et la migration cellulaire ainsi que d'induire le processus d'apoptose (Daoud et al., 2013).

En outre, une activation de la protéine caspase-8 et une régulation de certains gènes responsables du mécanisme d'apoptose ont été détectées lors d'un test sur l'effet des extraits des graines de *Peganum harmala L*, sur le cancer du sein (**Shabani et al., 2015**).

### 1.7.2. Activité hypoglycémiante

Le traitement des rats rendus diabétiques par la streptozotocine avec un extrait éthanolique des graines de *Peganum harmala L* à deux doses de 150 et 250 mg/kg de poids corporel a montré une réduction du taux de glucose dans le sang (**Singh et al., 2008**).

Dans une recherche menée par **Komeili et al., (2016)** sur l'extrait hydroalcoolique des graines de *Peganum harmala L* administré par voie orale chez des rats diabétiques, une diminution remarquable de la glycémie a été détectée. Il est suggéré que cette diminution pourrait être due à une augmentation de la sécrétion d'insuline par les cellules bêta de Langerhans restantes chez les rats diabétiques (**Komeili et al., 2016**). De plus, il a été mentionné que la plante de *Peganum harmala L* peut être utilisée comme médicament antidiabétique, en raison de la présence des  $\beta$ -carbolines dans les extraits de ses feuilles et ses graines, favorisant ainsi l'augmentation de la sécrétion d'insuline et du peptide C, ainsi que l'élévation de la concentration intracellulaire du glucose (**Safamanesh et al., 2023**).

### 1.7.3. Activité vasorelaxante

L'extrait méthanolique de graines de *Peganum harmala L* assure un effet vasodilatateur, qui est expliqué par l'inhibition du phosphodiesterase AMP cyclique (**Berrougui et al., 2002**). Selon **Berrougui et al., (2006)** et **Astulla et al., (2008)** l'harmane et l'harmaline de cette plante ont également un effet vasorelaxant, agissant plus précisément sur les cellules endothéliales et les cellules musculaires lisses vasculaires.

En outre, l'harmane, le composant actif des alcaloïdes de *Peganum harmala L*, représente également un effet vasorelaxant en interagissant avec les canaux calciques dépendants et en induisant une libération accrue d'oxyde nitrique (NO) par les cellules endothéliales (**Shi et al., 2000**).

### 1.7.4 Activité antibactérienne

L'utilisation d'antibiotiques chez les humains et les animaux est cruciale pour la santé en raison de leur capacité à contrôler et traiter efficacement les infections bactériennes. Dans ce contexte, une étude a été réalisée afin d'évaluer l'efficacité antibactérienne des extraits de feuilles de *Peganum harmala* sur les bactéries Gram-positives et Gram-négatives dans divers

milieux. Selon les résultats de cette étude, la plante *P. harmala* a inhibé la croissance bactérienne dans deux environnements distincts. Les résultats ont également été comparés à ceux de divers antibiotiques couramment utilisés dans les domaines de la santé humaine et animale, révélant une efficacité prometteuse en tant qu'antibiotique alternatif (**Alhawiti et al., 2024**).

D'après **Shaheen et al., (2022)**, l'extrait éthanolique de *P. harmala* a montré une bonne activité vis-à-vis de la plupart des agents pathogènes testés. De plus, une meilleure activité antibactérienne de *P. harmala* contre différentes souches bactériennes telles qu'*Escherichia coli*, *Micrococcus luteus*, *Bacillus subtilis* et *Bacillus pumilus* a été observée, avec une efficacité maximale vis à vis des deux dernières souches bactériennes.

L'efficacité de *P. harmala* a été étudiée sur l'évolution de la colibacillose et les effets de l'alimentation à long terme sur certains paramètres de la santé générale des poulets. Les résultats obtenus ont montré que l'extrait brut de *P. harmala* a une activité antimicrobienne contre *E. coli*, *in vivo* (**Arshad, 2008**).

Plusieurs tests ont été effectués pour évaluer les activités antibactériennes des huiles essentielles de graines de *P. harmala* d'Algérie, d'Égypte, de Libye, du Maroc et de Tunisie, sur *Bacillus cereus* 4313 et 4384, *E. coli* 857, *P. aeruginosa* 50071 et *S. aureus* 25693. Les résultats ont montré que les bactéries *E. coli* ont montré la plus grande sensibilité à ces huiles, en particulier envers l'huile de *P. harmala* d'Égypte (**Apostolico et al., 2016**).

**Tarawneh et al., (2014)** ont réalisé une expérience pour déterminer l'activité des extraits méthanoliques des parties aériennes de la plante médicinale *P. harmala* contre cinq bactéries, à savoir *S. aureus*, *E. coli*, *P. aeruginosa*, *E. cloacae* et *P. mirabilis*. Les résultats ont révélé la capacité de *P. harmala* à inhiber la croissance de ces bactéries (**Irshaid et al., 2014**).

L'utilisation de la fumée des graines de cette plante a été envisagée comme désinfectant de l'air pour réduire la concentration de bactéries dans l'air. Le taux d'élimination des bactéries dans l'air a atteint 92,8 % après 10 minutes d'exposition à la fumée de 10 g de graines (**Filban et al., 2022**).

Il a été rapporté que les  $\beta$ -carboline des alcaloïdes de graines de *Peganum harmala* ont des activités antibactériennes contre plusieurs bactéries, y compris *Staphylococcus aureus*, *Klebsiella pneumoniae*, *Pseudomonas aeruginosa*, *Escherichia coli*, *Yersinia enterocolitica*, *Pasteurella multocida* et *Bacillus subtilis* (**Kaya, 2023**). Par ailleurs, un antibiotique à base de la plante *Peganum harmala* L a été suggéré pour traiter des maladies causées par *K. pneumoniae* (**Fazal et al., 2012**).

### 1.7.5 Activité antivirale

L'évaluation de l'activité antivirale des différents extraits des feuilles de *Peganum harmala* contre la souche AD-169 du cytomégalo virus humain (HCMV) et le virus Coxsackie B du type 3 (CoxB-3) a été effectuée. Les résultats obtenus ont montré que tous les extraits des feuilles de *P.harmala*, à l'exception de l'extrait d'éther de pétrole, ont une activité antivirale. Les activités antivirales de ces extraits variaient de 80 % à 95 %, et l'extrait de méthanol était celui qui présentait l'activité la plus élevée (**Edziri et al., 2010**).

En **2010**, une autre étude *in vitro* a testé l'efficacité de l'harmine de *Peganum harmala* à différentes concentrations (10, 30 et 100 µM) contre l'entérovirus 71 (EV71). Il a été montré que l'harmine affecte la cytopathogénicité de l'entérovirus 71, en inhibant son activité virale via une régulation au niveau de l'ARN et des protéines de ce virus (**Chen et al., 2018**).

### 1.7.6 Activité antifongique

D'après **Zhu et al., (2022)**, il existe de nombreuses études antifongiques sur *P. harmala* qui montrent que cette plante a une bonne activité antifongique. L'extrait brut des graines représente l'extrait le plus active.

Une étude a révélé que la fumée de 10 g de graines de *P. harmala* est capable de réduire le nombre de champignons dans l'air. Après 30 minutes d'exposition à la fumée, le taux d'élimination fongique atteint 94,7 % (**Shahverdi et al., 2005**).

Une étude a été réalisée par **Diba et al., (2011)** pour détecter les activités antifongiques des extraits alcooliques à différentes concentrations de graines de *Peganum harmala* sur les levures du genre *Candida*. Les résultats ont montré que l'extrait alcoolique de *P. harmala* a une activité antifongique, car il réduit le nombre d'agents pathogènes. Il a également été observé que *C. albicans* présente la concentration minimale inhibitrice (CMI) la plus basse en raison de sa résistance réduite aux molécules antifongiques, tandis que *C. glabrata* présente une CMI plus élevée.

Une autre étude a été effectuée par **Hajji et al., (2020)** pour déterminer l'effet inhibiteur de l'huile des graines de harmel à différentes concentrations sur dix souches de champignons. Les résultats ont révélé que l'huile des graines de *P. harmala* à la concentration de 50 % avait une excellente activité contre *Pythium sp*, avec une inhibition de croissance qui variait entre 56 % à 82 %, et contre *F. solani sp. cucurbitae* avec un taux d'inhibition variant de 15 % à 55,7 %. Il a été conclu que *P. harmala* pourrait convenir comme médicament pour lutter ou contrôler la croissance de certains micro-organismes.

### 1.7.7 Activité antiparasitaire

L'utilisation de l'extrait de la partie aérienne de *P. harmala* à une dose de 5 mg/kg pendant 5 jours pour traiter cinquante bovins infectés par *Theileria annulata* a révélé qu'environ 3 à 15 jours après le traitement, le taux de récupération était de 78 %. De plus, les symptômes ont disparu et les parasites ont été éliminés chez 39 bovins (Mirzaei, 2007).

Une étude a été menée sur des agneaux âgés de 5 à 6 mois, infectés par la theileriose causée par le parasite *Theileria hirci*, en utilisant des extraits des parties aériennes de *P. harmala* à une dose de 5 mg/kg. Après 9 jours d'utilisation, une amélioration des symptômes a été observée, et il a été également démontré par une observation microscopique que les parasites ont disparu (Derakhshanfar et Mirzaei, 2008).

Le traitement avec un extrait méthanolique des graines de *P. harmala* à deux doses différentes (1 mg/ml et 3 mg/ml) a montré une diminution du nombre de miracidium à 0,5 % lors du traitement avec la dose de 1 mg/ml, et une inhibition totale de la formation de miracidium à la dose de 3 mg/ml (Moazeni et al., 2017).

### 1.7.8 Activité antioxydante

La plupart des extraits de plantes possèdent une activité antioxydante, ce qui leur confère une grande diversité d'applications, notamment dans les domaines pharmaceutiques, les médecines alternatives et les thérapies naturelles (Naz et al., 2013).

L'activité antioxydante des différents extraits des graines de *Peganum harmala L* a été évaluée par la détermination de la quantité de phénols totaux et par l'activité de piégeage des radicaux libres DPPH. Les extraits testés (extraits aqueux, hydroalcooliques et éthanoliques) ont montré que les graines de *P. harmala* possèdent une activité antioxydante très puissante grâce à leurs composants phénoliques (Kaskoos, 2014) et à leur capacité à piéger les radicaux libres (Abbas et al., 2021).

Une étude a été réalisée pour évaluer l'effet d'une protéine de 132 kD isolée à partir des graines de *Peganum harmala*. Il a été mentionné que cette protéine isolée présente un effet curatif contre le stress oxydatif induit par le tétrachlorure de carbone chez les rats. De plus, elle a démontré une capacité antioxydante similaire à celle de l'albumine sérique bovine (BSA) et de la vitamine C (Soliman et al., 2013).

### 1.7.9. Activité anti-inflammatoire

Des études ont été réalisées dans le but d'évaluer l'effet anti-inflammatoire de *Peganum harmala L*. Elles ont montré que l'extrait des graines de cette plante exerce un effet anti-

inflammatoire en modulant les médiateurs impliqués dans le processus inflammatoire, notamment les cytokines anti-inflammatoires telles que l'IL-10, ainsi que les cytokines pro-inflammatoires comme le TNF- $\alpha$  et IL-6 dans les macrophages TSP-1 stimulés par les lipopolysaccharides (LPS) *in vitro* (Mahajna et al., 2015).

Une autre étude a démontré que les alcaloïdes totaux des graines de *Peganum harmala L* stimulent un effet anti-inflammatoire en inhibant le myéloperoxydase (MPO), une enzyme qui peut causer, dans certains cas, des syndromes inflammatoires. Les  $\beta$ -carbolines harmane, harmine et harmaline sont les principaux facteurs de cette inhibition (Bensalem et al., 2014).

L'effet anti-inflammatoire de l'huile de graines de *Peganum harmala L* est dû principalement à leurs composés bioactifs tels que les acides gras, les polyphénols, les quinones, les leucoanthocyanes et les tocophérols, en particulier le  $\gamma$ -tocophérol (Khadhr et al., 2017).

Une similarité a été détectée entre l'effet anti-inflammatoire de l'extrait d'acétate d'éthyle des graines de *Peganum harmala L* et celui du diclofénac lors d'une étude *in vivo* sur l'œdème de patte de rat provoqué par l'acide acétique glacial et la carraghénane (Kumar et al., 2015).

En outre, il a été constaté que l'harmine est le composant responsable des propriétés anti-inflammatoires de cette plante, grâce à sa capacité à réduire les niveaux d'ARNm et des cytokines inflammatoires (TNF- $\alpha$ , IL-6 et IL-1 $\beta$ ), ainsi qu'à désactiver les LPS et la NF- $\kappa$ B induite par le TNF- $\alpha$  et la translocation nucléaire p65, *in vitro* et *in vivo* (dans les cellules macrophagiques RAW2647 de souris) (Liu et al., 2017).

Abbas et al., (2021) ont rapporté que les différents extraits de *Peganum harmala* (extrait hydrométhanolique, extrait méthanolique de 70 % et 100 % et extrait de dichlorométhane) présentent une très bonne activité anti-inflammatoire *in vitro* et *in vivo*. En fait, la bioactivité de ces extraits est due principalement à la présence d'harmol, d'harmine, d'harmaline, d'acide quinique et de peganine (Abbas et al., 2021).

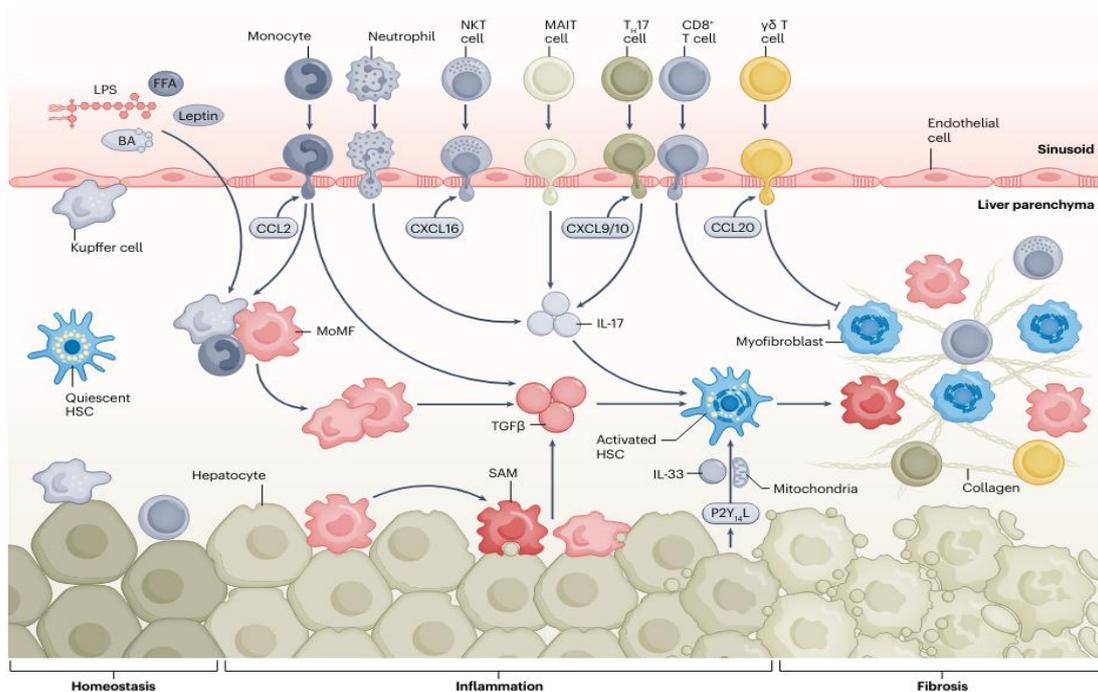
## 2. Inflammation et activité anti-inflammatoire

### 2.1 Inflammation

L'inflammation ou réaction inflammatoire (Noack et Kolopp-Sarda, 2018) est une réaction biologique complexe (De Cássia et al., 2013), qui se produit fréquemment en réponse à des agressions d'origine exogène (éléments solides comme les pathogènes microbiens, infection, allergie, des produits chimiques et biologiques ou des éléments physiques comme la chaleur et les rayonnements ionisants) ou endogène (cellules cancéreuses ou pathologies auto-immunes) (Rousselet et al., 2005 ; Iwalewa et al., 2007).

Le mot "inflammation" a été inventé par les romains (**Oronsky et al., 2022**) et a été décrit par les anciens en cinq mots latins qui représentent les symptômes clés de l'inflammation, à savoir rubor (la rougeur), calor (la chaleur), dolor (la douleur), tumor (le gonflement) et functio laesa (la perte de fonction) (**Punchard et al., 2004 ; Noack et Kolopp-Sarda, 2018**).

La réponse inflammatoire joue un rôle primordiale dans l'élimination d'éventuels pathogènes et dans le retour à l'homéostasie ainsi que dans la cicatrisation du tissu lésé (**Nathan, 2002 ; Jobanputra et al., 2002 ; Chen et al., 2008**). Elle est initiée par l'agrégation des cellules immunitaires, les vaisseaux sanguins et par la libération de médiateurs de la réaction immunitaire (**Modak et al., 2017**) (**Figure N°01**).



**Figure N°01 :** Les processus inflammatoires (**Hammerich et Tacke, 2023**).

## 2.2.Types d'inflammation

Il est possible de classer l'inflammation en deux types distincts : l'inflammation aiguë et l'inflammation chronique (**Ferrero-Miliani et al., 2007**).

### 2.2.1. Inflammation aiguë

Ce type d'inflammation représente la réponse initiale du corps aux stimuli nuisibles, se manifestant par l'augmentation du flux sanguin (**Okoli et al., 2007**) et la migration des macrophages et des neutrophiles vers les zones d'inflammation (**Germolec et al., 2018**).

### 2.2.2. Inflammation chronique

L'inflammation chronique se réfère à une réponse inflammatoire prolongée qui se caractérise par une modification progressive des types de cellules présentes sur le site de l'inflammation (Eming et al., 2007), entraînant une destruction et une cicatrisation simultanées des tissus lésés (Ferrero-Miliani et al., 2007).

### 2.3. Traitement de l'inflammation

En générale, l'inflammation est traitée par des médicaments anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens (AINS) qui contribuent à réduire l'enflure et la douleur (Adnan et al., 2019). Cependant, en raison de la gravité des effets secondaires de ces médicaments, le monde entier s'intéresse de plus en plus à découvrir de nouveaux remèdes anti-inflammatoires (Fennell et al., 2004). Ceci a incité les chercheurs à suggérer des produits naturels, en particulier les plantes médicinales, comme alternatifs thérapeutiques à ces médicaments synthétiques (Shaikh et al., 2016).

### 2.4. Méthodes utilisées dans l'étude de l'activité anti-inflammatoire

Plusieurs études utilisent des essais *in vitro* et des modèles *in vivo* pour évaluer l'activité anti-inflammatoire des plantes médicinales (Maione et al., 2016).

#### 2.4.1. Méthodes *in vivo*

##### Méthode 01 : Induction d'un œdème par l'injection de carragénine dans la patte du rat.

La progression de l'œdème dans la patte du rat suite à l'injection de carragénine provoque la libération de plusieurs médiateurs chimiques responsables du processus inflammatoire, qui se déroule en deux phases. La phase initiale consiste à libérer de l'histamine et de la sérotonine (Crunkhorn et Meacock, 1971 ; Ouédraogo et al., 2012), tandis que la deuxième phase, appelée phase de gonflement, est provoquée par la libération de prostaglandines. Cette phase de gonflement de l'œdème a été rapportée comme étant sensible aux anti-inflammatoires stéroïdiens et non stéroïdiens (Di Rosa et Willoughby, 1971 ; Ait El Cadi et al., 2012).

En raison de ces deux phases, le développement de l'œdème dans la patte de la souris après l'injection de carragénine est défini comme un événement bi-phasique (Ait El Cadi et al., 2012 ; Soltani et al., 2019).

L'effet anti-inflammatoire contre la première et la deuxième phase de l'inflammation provoquée par la carragénine est dû à l'inhibition de la libération des premiers médiateurs tels que l'histamine, la sérotonine et les kinines (Winter et al., 1962) ainsi qu'à une inhibition de la cyclooxygénase lors de la deuxième phase (Seibert et al., 1994).

**Méthode 02 : Induction d'une colite chez le rat par l'acide trinitrobenzène sulfonique rectal (TNBS).**

Le TNBS est un haptène qui se lie à des protéines tissulaires et se transforme par la suite en un antigène, provoquant ainsi une série de réponses immunologiques (Jamwal et Kumar, 2017).

Le modèle de colite des animaux notamment les rats, présente de nombreuses caractéristiques biochimiques (Algieri et al., 2013), cliniques et histologiques de la colite ulcéreuse humaine (Hussein et al., 2014).

**Méthode 03 : Inhibition de l'œdème induit par l'injection du formol dans la patte du rat.**

Dans cette méthode, l'inflammation est provoqué par une injection sous-aponévrotique du formaldéhyde dans la patte arrière droite du rat (Hosseinzadeh et Younesi, 2002 ; Mohini A. Phanse et al., 2012). Cet œdème induit par le formol ressemble étroitement à l'arthrite humaine (Banerjee et al., 2000).

### 2.4.2. Méthode *in vitro*

Des études ont révélé que certaines plantes médicinales ont la capacité d'améliorer la stabilité des membranes biologiques ou d'inhiber la dénaturation des protéines, notamment de l'albumine, lorsqu'elles sont exposées à la chaleur ou à des solutions hypotoniques (Oyedapo et al., 2010). De nombreux chercheurs ont préféré utiliser plusieurs essais *in vitro* simultanément pour évaluer l'activité anti-inflammatoire des composants phytochimiques (Sarveswaran et al., 2017).

**Méthode 01 : Inhibition de la dénaturation des protéines (albumine).**

Cette méthode est couramment employée *in vitro* pour évaluer l'activité anti-inflammatoire, et elle est caractérisée par sa sensibilité, sa rapidité et sa fiabilité (Chandra et al., 2012). L'albumine d'œuf et l'albumine sérique bovine sont les deux types d'albumines les plus utilisées dans cette technique (Sarveswaran et al., 2017). La dénaturation des protéines d'albumine entraîne la formation d'antigènes qui déclenchent une réaction d'hypersensibilité

de type III, provoquant ainsi une inflammation (**Heendeniya et al., 2018**). Lorsqu'un composant inhibe la dénaturation des protéines, cela indique ses propriétés thérapeutiques en tant qu'agents anti-inflammatoires (**Anyasor et al., 2015 ; Akinyemi et al., 2021**).

### **Méthode 02 : Dosage de l'inhibition de la cyclooxygénase (COX) et de la lipoxygénase (5-LOX).**

La majorité des études sur l'activité anti-inflammatoire *in vitro* se sont concentrées sur l'inhibition des enzymes des COX et LOX (**Elgorashi & McGaw, 2019**).

La COX et la 5-LOX sont des enzymes clés impliquées dans le processus inflammatoire par la formation de médiateurs pro-inflammatoires (**Vecka et al., 2008**), tels que les prostaglandines (PG) et les leucotriènes (LT) à partir de l'acide arachidonique (AA) (**Bar et al., 2022**). Il a été suggéré que l'inhibition de ces enzymes produit une activité anti-inflammatoire optimale (**Anoop et Bindu, 2015**).

### **Méthode 03 : L'activité anti-inflammatoire dans les macrophages dérivés du THP-1.**

Cette méthode évalue l'effet anti-inflammatoire en mesurant l'expression et la libération des anti-inflammatoires (IL-10) et des pro-inflammatoires (IL-1, IL-2, IL-6 et TNF- $\alpha$ ) dans les macrophages humains dérivés de la lignée cellulaire THP-1. Les effets anti-inflammatoires sont dus principalement à la suppression de l'expression de l'ARNm de l'IL-6 et du TNF- $\alpha$  (**Mahajna et al., 2015**), ainsi qu'à la diminution de l'activité du TNF- $\alpha$  dans les monocytes (**Bremner et al., 2009**).

### **Méthode 04 : Stabilisation des membranes érythrocytaires.**

En recherche, la stabilisation des membranes des globules rouges est couramment utilisée comme paramètre biochimique pour évaluer l'activité anti-inflammatoire *in vitro* (**Khairinisa et al., 2022**), en se basant sur le pourcentage d'hémolyse comme indicateur (**Kumar, 2011**).

Cette méthode consiste à induire une lyse membranaire par l'exposition des érythrocytes humains (**Umapathy et al., 2010**), des érythrocytes de souris (**Sikder et al., 2010**) ou des érythrocytes de rats (**Rashid et al., 2011**) à des substances nocives telles que la chaleur, le milieu hypotonique, le méthanol ou le salicylate (**Agrawal et Paridhavi, 2012**).

**2.4.3. Choix des globules rouges comme modèle pour l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire, *in vitro*, des extraits des graines de la plante médicinale *Peganum harmala*.**

L'étude de l'impact hémolytique des extraits de plantes sur les globules rouges revêt une grande importance pour le dépistage des activités biologiques des plantes, en prenant en considération leur utilisation par les humains dans les systèmes de médecine traditionnelle et leur contribution à la découverte de médicaments. Effectivement, les composants végétaux bioactifs trouvés dans les herbes et les plantes médicinales peuvent avoir un impact sur la membrane érythrocytaire (**Davanço et al., 2014 ; Mohammadi et Atik, 2014**).

La membrane érythrocytaire est similaire à la membrane des lysosomes (**Ferrali et al., 1992 ; Chippada et al., 2011**). C'est pour cette raison que les érythrocytes sont considérés comme un système modèle pour l'étude de la stabilisation des membranes lysosomales (**Anosike et al., 2012**), et tout constituant qui contribue à la stabilisation de la membrane des globules rouges peut également être capable de stabiliser la membrane des lysosomes (**Puspal De et al., 2017**). De plus, les globules rouges humaines sont les cellules sanguines les plus abondantes (**Samaraweera et al., 2023**), et sont donc faciles à récupérer.

Les cellules immunitaires notamment les neutrophiles, ont la capacité de libérer des composants lysosomaux à l'extérieure de la cellule, provoquant ainsi une inflammation et des dommages tissulaires supplémentaires (**Chou, 1997**).

Durant l'inflammation, il peut y avoir une lyse de la membrane des lysosomes, entraînant la libération de phospholipase A2 qui hydrolyse par la suite les phospholipides pour générer des médiateurs inflammatoires (**Fujiati et al., 2022**), ce qui provoque une variété de troubles (**Sarveswaran et al., 2017**). Ainsi la stabilisation de la membrane des lysosomes est importante pour limiter la réponse inflammatoire en inhibant la libération de constituants lysosomaux par les neutrophiles activés (**Vadivu et Lakshmi, 2008**).

Les médicaments non stéroïdiens sont réputés pour leur capacité à réduire l'inflammation en inhibant les enzymes lysosomales ou en stabilisant la membrane des lysosomes (**Yoganandam et al., 2010**).



## **Matériel et méthodes**

### 1 Matériel végétal

Le matériel végétal est constitué par des graines de *Peganum harmala*, achetées de chez un herboriste de la Wilaya d'Ain Témouchent, située dans l'ouest d'Algérie. Les graines sèches de Harmel ont été réduites en poudre en utilisant un broyeur automatique puis soumises à l'extraction.

### 2 Méthodes

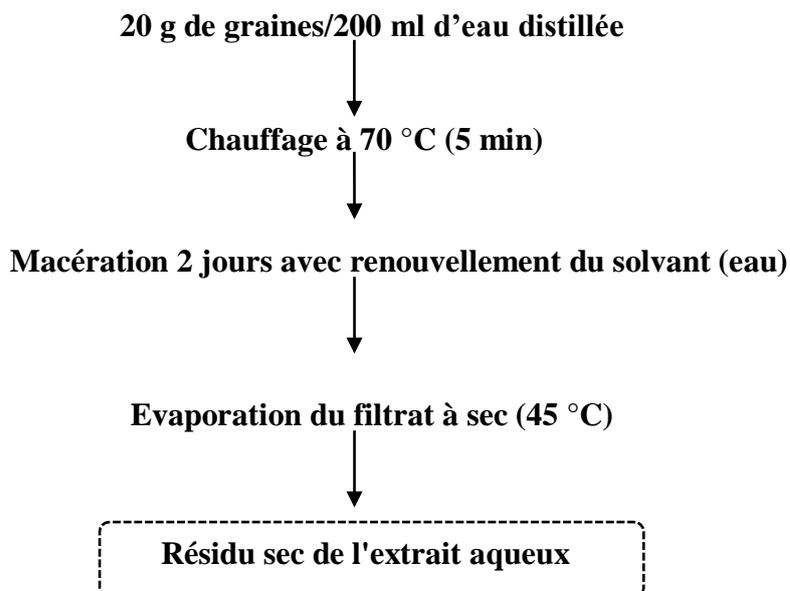
#### 2.1 Préparation des différents extraits des graines de *Peganum harmala*

Pour l'évaluation de l'activité anti-inflammatoire de *Peganum harmala*, des extraits bruts sont préparés à partir des graines de la plante.

##### 2.1.1. Extrait brut aqueux

###### 2.1.1.1 Extraction par macération

20 g de la matière végétale sont mis en contact avec 200 ml d'eau distillée froide. L'ensemble est chauffé à 70 °C pendant 5 minutes (ce procédé tue le tissu végétal et empêche l'oxydation ou l'hydrolyse enzymatique). L'échantillon est laissé macérer durant 24h, et l'opération est répétée une deuxième fois avec renouvellement du solvant. Les deux fractions sont réunies et filtrées puis évaporées à sec dans une étuve à une température de 45 °C. Le produit est récupéré sous forme de solide de couleur marron (**Figure N°02**).



**Figure N°02 :** Schéma de l'extraction aqueuse des graines de *Peganum harmala* par macération.

### 2.1.1.2.Extraction sous reflux

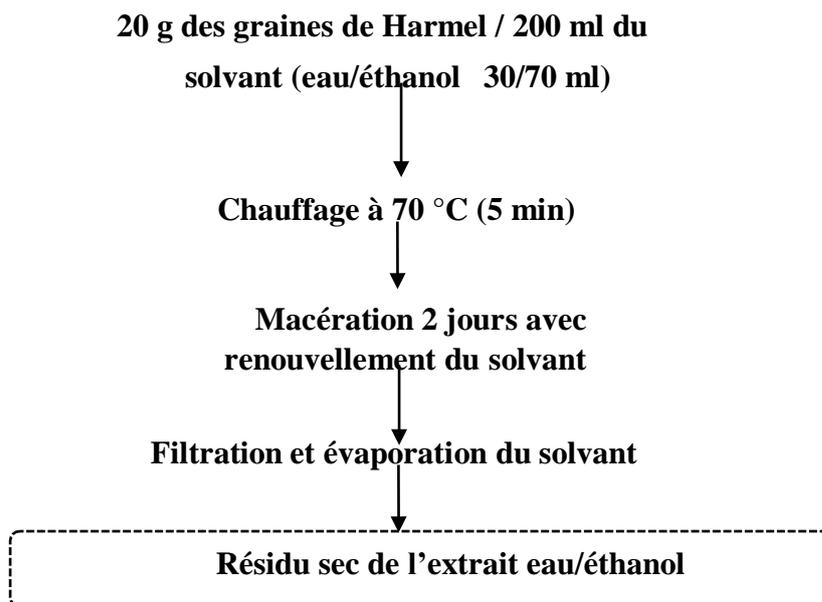
Nous avons utilisé la technique d'extraction sous reflux continue. 20 g de la matière végétale broyée sont mis en contact avec 200 ml d'eau distillée froide et sont portés à ébullition dans un montage sous reflux. L'opération est répétée trois (03) fois en renouvelant le solvant toutes les 30 minutes. Les trois fractions sont réunies et filtrées puis évaporées à sec dans une étuve à une température de 45 °C. Le produit est récupéré sous forme de poudre de couleur marron.

### 2.1.2 Extraits bruts eau/éthanol

#### 2.1.2.1.Extraction par macération

Selon la méthode d'Upson *et al.*, (2000), 20 g de matières végétales séchées et broyées sont placés dans un récipient en verre couvert de 200 ml d'éthanol aqueux 70 % ; le tout est chauffé à 70 °C pendant 5 minutes (ce procédé tue le tissu végétal et empêche l'oxydation ou l'hydrolyse enzymatique). L'échantillon est laissé macérer durant 24h, et l'opération est répétée une deuxième fois avec renouvellement du solvant.

Après filtration des fractions sur du papier filtre, elles sont réunies et évaporées à sec pour récupérer le résidu sec (Figure N°03).



**Figure N°03 :** Schéma de l'extraction eau/éthanol des graines de *Peganum harmala* par macération.

### 2.1.2.2.Extraction sous reflux

Nous avons utilisé la technique d'extraction sous reflux continue. 20 g de la matière végétale broyée sont mis en contact avec 200 ml du mélange éthanol/eau 70 % et sont portés à ébullition. L'opération est répétée trois (03) fois en renouvelant le solvant toutes les 30 minutes. Les trois fractions sont réunies et filtrées puis évaporées à sec. Le produit est récupéré sous forme de poudre de couleur marron.

### 2.2. Le rendement des extraits secs

Nous avons déterminé le rendement en extrait sec, en calculant le rapport entre le poids de l'extrait sec (poudre) en gramme, et le poids du matériel végétal utilisé pour l'extraction en gramme ; selon l'équation suivante :

$$\text{Rdt (\%)} = [(P1 - P2) / P3] \times 100$$

**P1** : poids de la boîte après évaporation.

**P2** : poids de la boîte avant évaporation.

**P3** : poids de la matière végétale initial.

### 2.3. Tests phytochimiques

Les tests phytochimiques sont réalisés sur les extraits des graines de *Peganum harmala*.

- **Les tanins (Karumi et al., 2004)**

On ajoute 3 gouttes de FeCl<sub>3</sub> 1 % à 1 ml d'extraits. Après deux minutes d'incubation, un test positif est révélé par l'apparition d'une coloration bleue ou verte foncée.

- **Les flavonoïdes (Karumi et al., 2004)**

2 ml de chaque extrait végétal sont traités avec quelques gouttes d'HCL 37 %, et avec 0,5 g de tournure de magnésium (Mg). Le test positif est marqué par l'apparition d'une couleur rouge ou orange qui caractérise les flavonoïdes.

- **Les terpénoïdes**

On ajoute 1 ml de chloroforme et 1,5 ml de H<sub>2</sub>SO<sub>4</sub> concentrée à 2,5 ml de nos extraits. La présence des terpénoïdes est révélée par l'apparition de deux phases et une couleur marron en interphase.

- **Les stérols : réaction de Libermann-Burchard**

On traite 1 ml d'extrait avec 2,5 ml d'anhydride acétique et 10 gouttes d' $H_2SO_4$  concentrée. Les stéroïdes donnent avec cette réaction une coloration violacée virant au vert.

- **Les coumarines**

A 1 ml de chaque extrait, on ajoute 1 ml d'eau chaude. La solution obtenue est divisée en deux parties égales dont la première représente un témoin et la deuxième est traitée avec 0,5 ml de  $NH_4OH$  à 10 %. L'examen est réalisé sous la lumière ultraviolette et l'apparition d'une fluorescence intense révèle la présence de coumarines (**Bruneton, 1999**).

- **Les alcaloïdes**

2,5 ml d' $HCl$  à 1 %, sont ajoutés à 0,1 ml d'extrait, et incubés au bain-marie pendant 10 min. La solution obtenue est divisée en deux parties. On ajoute à l'une le réactif de Mayer et à l'autre le réactif de Wagner. L'apparition d'un précipité blanc ou brun révèle la présence des alcaloïdes.

**Réactif de Mayer :** Dissoudre 1,358 g d' $HgCl_2$  dans 60 ml d'eau distillée puis 5 g de KI dans 10 ml d'eau distillée. Mélanger les deux solutions et ajuster le volume total à 100 ml.

**Réactif de Wagner :** Dans 75 ml d'eau distillée, dissoudre 2 g de KI et 1,27 g de  $I_2$ . Le volume obtenu est ajusté à 100 ml avec l'eau distillée.

- **Les quinones libres**

A un volume de 1 ml de chaque extrait, on ajoute quelques gouttes de  $NaOH$  à 1 %. L'apparition d'une couleur qui vire au jaune, rouge ou violet indique la présence des quinones libres (**Oloyede, 2005**).

- **Les saponosides**

On ajoute 1 ml d'eau distillée à 2 ml de chaque extrait, puis la solution est agitée pendant 1 minute. La présence des saponosides est confirmée par l'apparition d'une mousse qui persiste durant 15 minutes. Le test est considéré comme positif si l'épaisseur de la mousse dépasse 1 cm.

- **Les composés réducteurs**

On ajoute à 1 ml de nos extraits 0,5 ml de Liqueur de Fehling A et B puis on chauffe les tubes au bain marie à 100 °C. Un test positif est indiqué par l'apparition d'un précipité de couleur rouge brique (Trease et Evans, 1987).

### **2.4. Evaluation de l'activité anti-inflammatoire, *in vitro*, des extraits des graines de *Peganum harmala***

#### **2.4.1. Echantillons de sang humain**

Des échantillons de sang frais (environ 6 ml) ont été récupérés dans des tubes héparinés, à l'université Belhadj Bouchaib d'Ain Témouchent, où la prise de sang a été effectuée, sur des volontaires (18-40 ans) n'ayant pas pris de médicaments anti-inflammatoires, durant les deux dernières semaines avant le prélèvement.

#### **2.4.2. Préparation du phosphate buffered saline (PBS)**

Pour préparer la solution tampon de PBS à pH =7,4, nous avons utilisé les composés suivants avec les concentrations qui leurs correspondent :  $K_2HPO_4$  (8 mM) ;  $KH_2PO_4$  (2 mM) ; KCl (2,7 mM) ; NaCl (137 mM) (Mohan, 2006).

#### **2.4.3. Préparation de la suspension des globules rouges humains**

Les échantillons de sang récupérés ont été centrifugés à 3000 rpm, pendant 10 min. Le surnageant est, par la suite, éliminé et le culot de globules rouges a été lavé trois fois avec du PBS, jusqu'à l'obtention d'un surnageant clair, en centrifugeant à chaque fois à la vitesse de 3000 rpm, pendant 5 min. La suspension érythrocytaire ainsi obtenue été diluée 20 fois par PBS (1 ml de culot est dilué dans 19 ml de solution tampon).

#### **2.4.4. Préparation des extraits végétaux**

Différentes concentrations d'extraits de la plante (3,125 mg/ml, 6,25 mg/ml, 12,5 mg/ml, 25 mg/ml, 50 mg/ml et 100 mg/ml) sont solubilisées dans le PBS.

#### **2.4.5. Evaluation de l'effet des extraits des graines de *Peganum harmala* L. sur la stabilisation de la membrane des globules rouges**

Le test se base sur l'effet des extraits de la plante étudiée sur la stabilisation des érythrocytes, après induction de l'hémolyse par une solution hypotonique associée à une température élevée, selon le protocole de **Ganesh-Gadamsetty *et al.*, (2013)**.

Dans des tubes à hémolyse, 0,5 ml d'extraits des graines de *Peganum harmala*, 1,5 ml du tampon phosphate (0,15 M, pH 7,4) et 2 ml de la solution hyposaline (NaCl à 0,36 %) ont été mélangés et incubés, à 37 °C pendant 20 min. Par la suite, un volume de 0,5 ml de la suspension des érythrocytes (5 %) a été rajouté pour chaque tube, enchaîné d'une incubation, à 56 °C pendant 30 min. Les tubes ont été mis dans de l'eau froide pendant 20 min, afin d'arrêter la réaction ensuite centrifugé, à 3000 rpm pendant 5 min. La lecture d'absorbance du surnageant est faite à 560 nm, à l'aide d'un spectrophotomètre, Le contrôle consiste en un mélange de 2 ml de la solution hyposaline, 2 ml du tampon PBS, 0,5 ml de la suspension de globules rouges et 0,5 ml d'eau physiologique.

Le diclofénac, est utilisé comme molécule de traitement anti-inflammatoire, avec les mêmes concentrations que l'extrait. Le pourcentage d'hémolyse a été calculé selon l'équation suivante :

$$\% \text{ d'inhibition de l'hémolyse} = [(Ac - At) / Ac] * 100$$

**Ac** : absorbance du contrôle

**At** : absorbance de l'échantillon (test)



## Résultats et discussion

### 1. Etude phytochimique

#### 1.1 Rendement en extraits secs

Les extraits secs de nos quatre extraits bruts, dont l'aspect physique est sous forme d'une matière tendre et collante de couleur brune (marron), sont obtenus par deux méthodes d'extraction différentes à savoir l'extraction par macération et une autre sous reflux en utilisant deux solvants de polarité différente.

Les rendements des extraits secs ont été calculés et les résultats obtenus sont présentés dans le **tableau N°01**.

**Tableau N°01** : Les résultats du rendement d'extraction des graines de *Peganum harmala L.*

Mode d'extraction		Solvant	PMV (g)	PExt (g)	Rdt (%)
Extrait brut aqueux	Macération	Eau distillée	40	6,7	16,75 %
	Sous reflux		20	6,1	30,5 %
Extrait brut eau/éthanol	Macération	Eau/éthanol 70 %	20	4,2	21 %
	Sous reflux		20	3	15 %

**Avec :**

**PMV** : Poids initial de la matière végétale en gramme.

**PExt** : Poids de l'extrait en gramme.

Dans notre étude, les résultats des rendements en extraits obtenus des graines de *Peganum harmala L* varient de 15 % à 30,5 %. L'extrait brut aqueux obtenu par la technique sous reflux correspond au meilleur rendement obtenu, avec un pourcentage de l'ordre de 30,5 %. Ensuite, vient l'extrait eau/éthanol obtenu par macération avec une teneur de 21 %, suivie de l'extrait aqueux obtenu par macération avec une teneur de 16,75 %. Le pourcentage le plus faible, est estimé à 15 %, est représenté par l'extrait eau/éthanol sous reflux.

D'après les résultats obtenus, on remarque une différence dans les taux de rendements entre les quatre extraits. Cette différence est due à l'efficacité des solvants utilisés pendant l'extraction. Les taux de rendements montrent également que l'extrait aqueux est le plus

abondant en termes de quantité, ce qui est dû à la richesse de la plante en composés hydrosolubles. En revanche, l'extrait hydroéthanolique présente un rendement inférieur à celui de l'extrait aqueux.

Nos résultats indiquent également que le rendement est influencé par la nature des solvants utilisés, car la polarité des solvants employés est un facteur crucial (**Behidj-Benyounes et al., 2015**).

Les différentes parties de *P. harmala* contiennent plusieurs métabolites secondaires connus tels que les composés phénoliques (**Khan et al., 2017 ; Elansary et al., 2020**), surtout les graines qui en sont particulièrement riches (**Khadhr et al., 2017**). Les composés phénoliques présents dans les plantes sont généralement des composés polaires qui sont extraits avec des solvants polaires (**Kylli, 2011**), étant donné que la solubilité des polyphénols est principalement influencée par la polarité des solvants employés (**Wissam et al., 2012**). Cette proposition est confirmée par **Jisieike et Betiku (2020)**, qui ont mis en évidence l'impact de la polarité du solvant utilisé sur l'amélioration du rendement (**Behidj-Benyounes et al., 2015**).

Le rendement de l'extrait eau/éthanol obtenu par macération est estimé à 21 %, ce qui est proche des résultats obtenus par **Nilahyane et al., (2012)**, où les rendements étaient estimés à 23,5 %.

Dans une autre étude menée par **Senhaji et al., (2022)**, les résultats du rendement des extractions aqueuses et alcooliques des graines de *P. harmala* du Maroc étaient différents de ceux que nous avons obtenus. Ils avaient enregistré des rendements plus faibles, estimés à 7,65 % pour l'extrait aqueux et 9 % pour l'extrait alcoolique par macération. Ainsi, nous pouvons conclure que la différence de rendement dans ce cas est principalement due à la variation des régions où la plante est cultivée.

### 1.2. Tests phytochimiques

Les effets médicaux des plantes sont identifiés par différents composants phytochimiques (**Stephen et Ejikeme, 2016**), qui sont répartis dans divers parties des plantes et comprennent les alcaloïdes, les flavonoïdes, les saponosides, les tannins, les terpènes et d'autres composants (**Rimjhim et al., 2014**).

Les tests phytochimiques réalisées sur nos quatre extraits bruts de graines de la plante *Peganum harmala L*, nous ont permis de détecter la présence de quelques métabolites secondaires à travers caractérisations qualitatives telles que la formation de précipités, l'apparition de coloration dues à une réaction entre un réactif spécifique et la molécule

## Résultats et discussion

détectée, ou encore par examen sous lumière UV. Nos résultats expérimentaux obtenus sont résumés dans le **tableau N°02**.

**Tableau N°02** : Résultats des tests phytochimiques de différents extraits des graines de *Prganum harmala L.*

Métabolites secondaires	Réactions	Résultats	Extraits aqueux		Extraits eau/ éthanol	
			Macération	Sous reflux	Macération	Sous reflux
<b>Tanins</b>	FeCl <sub>3</sub>	Coloration bleue ou verte foncée.	-	-	-	-
<b>Flavonoïdes</b>	Mg <sup>++</sup>	Coloration rouge ou orange	-	+	+	+
<b>Terpénoides</b>	Chloroforme + H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Deux phases et une couleur marron en interphase	++	+	+++	+
<b>Stérols</b>	Anhydre acétique + H <sub>2</sub> SO <sub>4</sub>	Coloration violacée virant au vert	++	+++	+++	+++
<b>Coumarines</b>	Fluorescence / UV	Fluorescence intense	+	+	++	+
<b>Alcaloïdes</b>	Wagner et Mayer	Précipité blanc/brun	+++	++	+++	+++
<b>Quinones libres</b>	NH <sub>4</sub> OH	Coloration jaune/rouge/violet	++	+	+	+
<b>Saponosides</b>	Eau distillée	Mousse ≥ 1 cm	-	-	-	-
<b>Composées réducteurs</b>	Liqueur de Fehling	Précipité rouge brique	+	+++	++	++

- : Absence totale ; + : Présence en quantité faible ; ++ : en quantité moyenne ; +++ : en quantité abondante

Les résultats du criblage phytochimique obtenus à partir de nos différentes préparations indiquent que les graines de cette plante ont une très forte teneur en alcaloïdes, stérols et composés réducteurs, ainsi qu'une teneur moyenne en terpénoides, coumarines et quinones libres. Après la révélation des autres métabolites secondaires, nous avons constaté que les flavonoïdes sont présents en quantité moyenne à faible dans les extraits et absents dans le macérât aqueux. Cependant, nous avons détecté une absence totale de saponosides et de tanins dans les quatre extraits testés.

Nos résultats obtenus sont en accords avec ceux trouvés par **Khadhr et al., (2017)** et **Abdulridha et al., (2019)**, qui montrent que les graines de *Peganum harmala* sont très riches en alcaloïdes dans les extraits aqueux et hydroalcoolique. **Herraiz et al., (2010)** ont démontré que la teneur la plus élevée en alcaloïdes se trouve au niveau des graines de *Peganum harmala* par rapport aux autres parties de cette plante.

La présence des flavonoïdes, des coumarines et des stérols dans nos extraits est similaires à celle trouvée par **Amariz et al., (2019)**, tandis que l'apparition des terpénoïdes et des quinones libres est corrélée avec les travaux de **Bouabedelli et al., (2016)**. Concernant la teneur des graines en composés réducteurs, elle est confirmé par **Benbott et al., (2013)**.

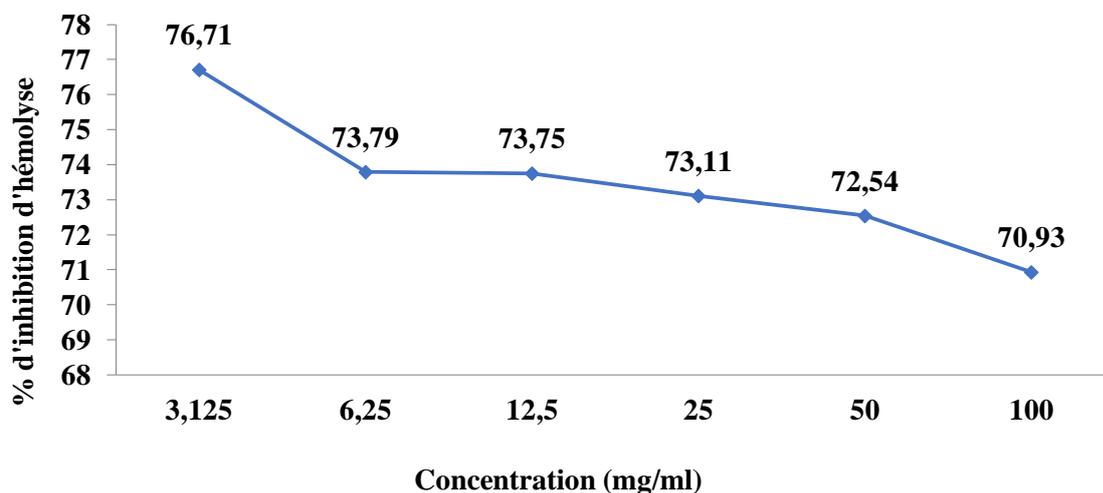
D'autre part, l'absence des saponosides dans nos résultats est confirmée par les travaux de **Kaskoos, (2014)** et **Shaheen et al., (2021)**, et l'inexistence des tanins a été prouvée par **Kumar et al., (2015)**.

Après la comparaison de nos résultats obtenus avec d'autres recherches, on a trouvé quelques différences dans la composition des graines de *Peganum harmala L*, où cette variation peut être expliquée par plusieurs facteurs tels que la différence entre les régions de récolte des graines, les conditions climatiques et les conditions du sol dans chaque régions (**Asadzadeh et al., 2021**).

### 2 Evaluation de l'activité anti-inflammatoire, *in vitro*, des extraits des graines de *Peganum harmala L*

Notre travail est basé sur l'étude de l'effet anti-inflammatoire des graines de la plante *Peganum harmala L* sur la stabilisation des érythrocytes après induction de l'hémolyse par une solution hypotonique associée à une température élevée, selon le protocole de **Ganesh-Gadamsetty et al., (2013)**. Pour évaluer l'effet anti-inflammatoire de nos extraits, nous avons choisi le diclofénac comme molécule de référence. Les concentrations utilisées pour le diclofénac sont les mêmes que celles de nos extraits préparés (3,125 / 6,25 / 12,5 / 25 / 50 et 100 mg/ml).

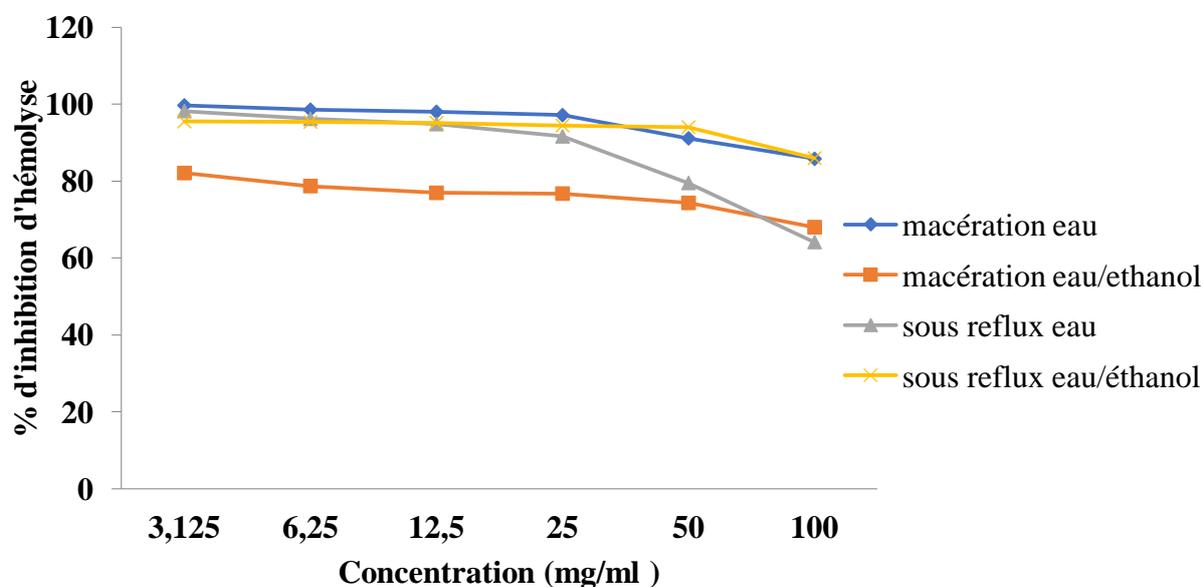
Selon les résultats obtenus et illustrés dans la **figure N°04**, nous remarquons que le pourcentage d'inhibition d'hémolyse diminue parallèlement à l'augmentation des concentrations de diclofénac. Cependant, l'efficacité anti-inflammatoire est remarquable, avec des taux de protection allant de 70,93 % à 76,71 %.



**Figure N°04 :** Pourcentage d'inhibition (%) d'hémolyse des globules rouges en fonction des différentes concentrations du diclofénac.

Une protection maximale de 76,71 % a été détectée lors du traitement des globules rouges par la plus faible concentration testée en diclofénac, qui est de l'ordre de 3,125 mg/ml.

Après le traitement des globules rouges par différentes concentrations d'extraits des graines de *Peganum harmala L*, et après le calcul du pourcentage d'inhibition d'hémolyse, nous constatons une diminution du pourcentage d'inhibition avec l'augmentation des concentrations des quatre extraits testés. En revanche, ces quatre extraits présentent des pourcentages de protection considérables, allant de 64,14 % à 99,69 %. Les résultats obtenus sont présentés sur la figure N°05.



**Figure N°05 :** Pourcentage d'inhibition (%) d'hémolyse des globules rouges en fonction des différentes concentrations des graines de *Peganum harmala L*.

L'extrait aqueux de *Peganum harmala L* préparé par macération a indiqué un pourcentage d'inhibition le plus élevé estimait à 99,69 % à la concentration de 3,125 mg/ml, dépassant celui de l'anti-inflammatoire de référence (diclofénac). Il est suivi par l'extrait aqueux sous reflux, dont le pourcentage est égal à 98,21 %, puis l'extrait hydroéthanolique sous reflux avec 95,49 %. En revanche, l'extrait hydroéthanolique préparé par macération présente une protection de l'ordre de 82,09 % à la même concentration de 3,125 mg/ml.

Après avoir comparé les résultats de nos extraits avec ceux du diclofénac, nous avons constaté que les quatre extraits des graines de *Peganum harmala L* présentent des propriétés anti-inflammatoires importantes.

En se basant sur les résultats obtenus, nous pouvons confirmer que nos extraits se sont révélés plus puissants que le diclofénac dans la stabilisation membranaire, en inhibant l'hémolyse des membranes des hématies. Cet effet protecteur, en particulier celui des extraits alcooliques, est en accord avec les résultats obtenus dans les recherches menées par **Shaheen et al., (2021)**.

L'inflammation est un processus de protection biologique des tissus vivants (**Dharmadeva et al., 2018**) face aux infections, blessures ou stimuli de brûlures (**Anyasor et al. 2019**). Pendant l'inflammation, des enzymes lysosomales sont libérées, ce qui entraîne une variété de désordres caractérisés par l'endommagement des macromolécules tissulaires et la peroxydation de lipides membranaires, conduisant à certaines pathologies comme la polyarthrite rhumatoïdes, etc. (**Kumari et al., 2015**). Ainsi, la stabilisation des membranes lysosomales est importante pour modérer la réponse inflammatoire (**Vadivu et Lakshmi, 2008**). *In vitro* la stabilisation des membranes lysosomales par un anti-inflammatoire est évaluée en utilisant des globules rouges humains, étant donné la similarité entre les membranes lysosomales et les membranes érythrocytaires (**Puspal De et al. 2017**). C'est pourquoi nous avons choisi les globules rouges humains comme modèle pour évaluer l'activité anti-inflammatoire des extraits de graines de *Peganum harmala L*.

Généralement, les médicaments anti-inflammatoires et les constituants phytochimiques des remèdes à base de plantes médicinales, notamment les phénols et les flavonoïdes, ont la capacité de traiter l'inflammation en prévenant soit la dénaturation des protéines cellulaires, soit par la stabilisation membranaire (**Akhtar et al., 2022**).

Les composés phytochimiques contenus dans les plantes, y compris les flavonoïdes et les composés phénoliques, possèdent des propriétés anti-inflammatoires bénéfiques (**Kooti et Daraei, 2017**). L'activité anti-inflammatoire de *Peganum harmala L* est donc due à la présence de flavonoïdes, de phénols ainsi que d'alcaloïdes (**Akhtar et al., 2022**). Il a également été mentionné dans les travaux de **Khelifi et al., (2013)** que les composés

## | Résultats et discussion

phénoliques des graines de *Peganum harmala L* contribuent à l'activité anti inflammatoire, ce qui confirme l'importance thérapeutique de *Peganum harmala L* et suggère que cette plante pourrait être une source prometteuse pour la thérapie des maladies inflammatoires.



## Conclusion et perspectives

## Conclusion et perspectives

Notre travail fournit un aperçu complet de la plante de *Peganum harmala L*, incluant sa distribution, sa description, ses utilisations traditionnelles, ses composés bioactifs tels que les alcaloïdes ainsi que ses activités pharmacologiques, notamment son activité anti-inflammatoire.

Dans la présente étude, l'objectif principal est d'évaluer l'activité anti-inflammatoire de quatre extraits de différentes concentrations des graines de *Peganum harmala L* selon la méthode de stabilisation des érythrocytes *in vitro*, après induction de l'hémolyse par une solution hypotonique à haute température, en utilisant le diclofénac comme molécule de référence. De plus, nous effectuerons un screening phytochimique des extraits de ces graines. Les résultats des rendements de l'extraction par macération et sous reflux des extraits aqueux et hydro-éthanoliques ont démontré que l'extrait aqueux sous reflux présente le meilleur rendement (30,5 %) par rapport aux autres extraits préparés.

D'autre part, les résultats du screening phytochimique révèlent que notre plante est très riche en alcaloïdes, stérols, coumarines et en composés réducteurs. La présence de ces derniers dans les graines de *Peganum harmala* confère à cette plante une large gamme de bienfaits thérapeutiques.

Nos résultats montrent également que les différents extraits aqueux et hydroéthanoliques obtenus par macération et sous reflux de ces graines ont une activité anti-inflammatoire importante sur la stabilisation de la membrane des érythrocytes *in vitro*, allant de 64,14 % à 99,69 %. Cette activité dépasse ainsi l'effet du diclofénac, suggérant le rôle potentiel de cette plante médicinale dans les thérapies des maladies inflammatoires.

Nos résultats obtenus sur l'effet anti-inflammatoire des extraits des graines de *Peganum harmala L* sont intéressants. Cependant, des recherches supplémentaires sont nécessaires pour identifier plus précisément les composés bioactifs des graines de *Peganum harmala L* responsables de l'activité anti-inflammatoire, et pour bien comprendre leurs mécanismes moléculaires et cellulaires. De plus, il est nécessaire de les tester sur d'autres modèles *in vitro* et *in vivo* afin de développer de nouvelles thérapies à base de cette plante.



## Références bibliographiques

- Abbas, M. W., Hussain, M., Qamar, M., Ali, S., Shafiq, Z., Wilairatana, P., & Mubarak, M. S. (2021). Antioxidant and Anti-Inflammatory Effects of *Peganum harmala* Extracts: An In Vitro and In Vivo Study. *Molecules*, 26(19), 6084. <https://doi.org/10.3390/molecules26196084>
- Abdulridha, M., Abdulhusein, H., Alyaseen, F., Hassan, B., & Alsafee, B. (2019). *Phytochemical and antibacterial activity of the pegnum harmala seeds and its alkaloids.*
- Abolhasani, L., Salehi, E. A., & Kenari, R. E. (2015). *Study of Antioxidant Capacity and Stability of Phenolic Compounds from the Seeds of Peganum harmala.*
- Adnan, A., Armin, F., Sudji, I., Novida, M., Dewi, I., Roesma, D., Ali, H., & Fauzana, A. (2019). In vitro anti-inflammatory activity test of tinocrisposide and freeze-dried aqueous extract of *Tinospora crispa* stems on human red blood cell by increasing membrane stability experiment. *Asian Journal of Pharmaceutical and Clinical Research*. <https://doi.org/10.22159/ajpcr.2019.v12i5.30690>
- Agrawal, S. S., & Paridhavi, M. (2012). *Herbal Drug Technology*. Universities Press.
- Ait El Cadi, M., Makram, S., Ansar, M., Khabbal, Y., Alaoui, K., Faouzi, M. A., Cherrah, Y., & Taoufik, J. (2012). Activité anti-inflammatoire des extraits aqueux et éthanolique de *Zygophyllum gaetulum*. *Annales Pharmaceutiques Françaises*, 70(2), 113-116. <https://doi.org/10.1016/j.pharma.2011.11.004>
- Akhtar, M. F., Raza, S. A., Saleem, A., Hamid, I., Ashraf Baig, M. M. F., Sharif, A., Sohail, K., Javaid, Z., Saleem, U., & Rasul, A. (2022). Appraisal of Anti-Arthritic and Anti-Inflammatory Potential of Folkloric Medicinal Plant *Peganum harmala*. *Endocrine, Metabolic & Immune Disorders - Drug Targets*, 22(1), 49-63. <https://doi.org/10.2174/1871530321666210208211310>
- Akinyemi, E. B., Babatunde, S., Feyisayo, A. K., & Michael, O. W. (2021). *Membrane Stabilization and Inhibition of Protein Denaturation as Mecha-*
- Alhawiti, N. M., Nthenge, A. K., Alramadhan, W. H., Boadi, W., Alqahtani, A. F., & Myles, E.-L. (2024). Antibacteria Activity of *Peganum harmala* and *Haloxylon salicornicum* Leaves Extracts. *Advances in Microbiology*.
- Amariz, I. A. e, Silva, J. P. da, Pereira, E. C. V., Souza, N. A. C. de, Filho, J. M. T. de A., Pereira, R. N., Oliveira, A. P. de, & Rolim, L. A. (2019). Chemical study of *Peganum harmala* seeds. *African Journal of Biotechnology*, 18(21), 462-471. <https://doi.org/10.5897/AJB2019.16762>

- Anoop V, & A. R. Bindu. (2015).** Invitro antiinflammatory studies on *Syzigium zeylanicum* (L) DC leaves. *International Journal of Pharma Research & Review* 2278-6074, 4, 18-27.
- Anosike, C. A., Obidoa, O., & Ezeanyika, L. U. (2012).** Membrane stabilization as a mechanism of the anti-inflammatory activity of methanol extract of garden egg (*Solanum aethiopicum*). *DARU Journal of Pharmaceutical Sciences*, 20(1), 76. <https://doi.org/10.1186/2008-2231-20-76>
- Anyasor, G., Onajobi, F., Osilesi, O., Olugbenga, A., & Obuotor, E. M. (2015).** Evaluation of *Costus afer* Ker Gawl. In vitro anti-inflammatory activity and its chemical constituents identified using gas chromatography-mass spectrometry analysis. *Journal of Coastal Life Medicine*, 3. <https://doi.org/10.12980/JCLM.3.2015APJTB-2014-0186>
- Apostolico, I., Aliberti, L., Caputo, L., De Feo, V., Fratianni, F., Nazzaro, F., Souza, L., & Khadhr, M. (2016).** Chemical Composition, Antibacterial and Phytotoxic Activities of *Peganum harmala* Seed Essential Oils from Five Different Localities in Northern Africa. *Molecules*, 21(9), 1235. <https://doi.org/10.3390/molecules21091235>
- Arshad, N. (2008).** *Peganum harmala* Can Minimize *Escherichia coli* Infection in Poultry, but Long-Term Feeding May Induce Side Effects.
- Asadzadeh, R., Abbasi, N., & Bahmani, M. (2021).** Extraction and Identification of Chemical Compounds of *Peganum harmala* L. Seed Essential Oil by HS-SPME and GC-MS Methods. *Traditional and Integrative Medicine*. <https://doi.org/10.18502/tim.v6i3.7310>
- Atta-ur-Rahman. (2022).** *Frontiers in Natural Product Chemistry: Volume 9*. Bentham Science Publishers.
- Bahmani, M., Rafieian-kopaei, M., Parsaei, Dr. P., & Mohsenzadegan, A. (2012).** The anti-leech effect of *Peganum harmala* L. extract and some anti-parasite drugs on *Limnatis Nilotica*. *African journal of microbiology research*, 6, 2586-2590. <https://doi.org/10.5897/AJMR12.201>
- Banerjee, S., Sur, T., Mandal, S., Das, P. C., & Sikdar, S. (2000).** Assessment of the anti-inflammatory effect of *Swertia chirata* in acute and chronic experimental models in male albino rats. *Indian Journal of Pharmacology*, 32, 21-24.
- Bar, F. M. A., Sameti, M., Foudah, A. I., Haque, A., & Elsbaey, M. (2022).** Inhibition *in vitro* et *in silico* de la COX-2 et de la 5-LOX par les alcaloïdes bêta-carbolines issus des graines de *Peganum harmala* L. *South African Journal of Botany*, 147, 926-936. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2022.03.044>

- Behidj-Benyounes, N., Dahmane, T., Aknouche, F., & Demmouche, K. (2015).** *Screening phytochimique et evaluation de l'activité antimicrobienne des alcaloïdes des feuilles de Peganum harmala l. récoltées dans la region de M'Sila.*
- Benbott, A., Bahri, L., Boubendir, A., & Yahia, A. (2013).** Study of the chemical components of *Peganum harmala* and evaluation of acute toxicity of alkaloids extracted in the Wistar albino mice. *Journal of Materials and Environmental Science*, 4, 558-565.
- Bensalem, S., Soubhye, J., Aldib, I., Bournine, L., Nguyen, A. T., Vanhaeverbeek, M., Rousseau, A., Boudjeltia, K. Z., Sarakbi, A., Kauffmann, J. M., Nève, J., Prévost, M., Stévigny, C., Maiza-Benabdesselam, F., Bedjou, F., Van Antwerpen, P., & Duez, P. (2014).** Inhibition of myeloperoxidase activity by the alkaloids of *Peganum harmala L. (Zygophyllaceae)*. *Journal of Ethnopharmacology*, 154(2), 361-369. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2014.03.070>
- Berrougui, H., Herrera-Gonzalez, M. D., Marhuenda, E., Ettiab, A., & Hmamouchi, M. (2002).** Relaxant activity of methanolic extract from seeds of *Peganum harmala* on isolated rat aorta. *Thérapie*, 57(3), 236-241.
- Bitchagno, G. T. M., El Bouhssini, M., Mahdi, I., Ward, J. L., & Sobeh, M. (2022).** Toward the Allelopathy of *Peganum sp.* And Related Chemical Constituents in Agriculture. *Frontiers in Plant Science*, 12, 796103. <https://doi.org/10.3389/fpls.2021.796103>
- Bouabedelli Fatma, Missoun Fatiha, Benhamimed El attafia, & Djebli Nouredine. (2016).** Phytochemical and antimicrobial study of the seeds and leaves of *Peganum harmala L.* against urinary tract infection pathogens. *Asian Pacific Journal of Tropical Disease*, 6, 822-826. [https://doi.org/10.1016/S2222-1808\(16\)61139-8](https://doi.org/10.1016/S2222-1808(16)61139-8)
- Bournine, L., Bensalem, S., Fatmi, S., Bedjou, F., Mathieu, V., Iguer-Ouada, M., Kiss, R., & Duez, P. (2017).** Evaluation of the cytotoxic and cytostatic activities of alkaloid extracts from different parts of *Peganum harmala L. (Zygophyllaceae)*. *European Journal of Integrative Medicine*, 9, 91-96. <https://doi.org/10.1016/j.eujim.2016.10.002>
- Bremner, P., Rivera, D., Calzado, M. A., Obón, C., Inocencio, C., Beckwith, C., Fiebich, B. L., Muñoz, E., & Heinrich, M. (2009).** Assessing medicinal plants from South-Eastern Spain for potential anti-inflammatory effects targeting nuclear factor-Kappa B and other pro-inflammatory mediators. *Journal of Ethnopharmacology*, 124(2), 295-305. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2009.04.035>

- Bukhari, N., Choi, J. H., Jeon, C. W., Park, H. W., Kim, W. H., & Khan, M. (2008).** Phytochemical studies of the alkaloids from *Peganum harmala*. *Applied Chemistry*, *12*, 101-104.
- Chandra, S., Chatterjee, P., Dey, P., & Bhattacharya, S. (2012).** Evaluation of *in vitro* anti-inflammatory activity of coffee against the denaturation of protein. *Asian Pacific Journal of Tropical Biomedicine*, *2*(1, Supplement), S178-S180. [https://doi.org/10.1016/S2221-1691\(12\)60154-3](https://doi.org/10.1016/S2221-1691(12)60154-3)
- Chen, D., Tian, X., Zou, X., Xu, S., Wang, H., Zheng, N., & Wu, Z. (2018).** Harmine, a small molecule derived from natural sources, inhibits enterovirus 71 replication by targeting NF- $\kappa$ B pathway. *International Immunopharmacology*, *60*, 111-120. <https://doi.org/10.1016/j.intimp.2018.04.050>
- Chen, Y., Dong, Y., Liu, J., Li, Z., Wang, X., Keyimu, M., Wang, C., Gao, G., & Feng, X. (2022).** Spatial Heterogeneity of Root Water Conduction Strategies of Zygophyllaceae Plants in Arid Regions of China. *Biology*, *11*(10), 1502. <https://doi.org/10.3390/biology11101502>
- Chen, Y., Jobanputra, P., Barton, P., Bryan, S., Fry-Smith, A., Harris, G., & Taylor, R. (2008).** Cyclooxygenase-2 selective non-steroidal anti-inflammatory drugs (etodolac, meloxicam, celecoxib, rofecoxib, etoricoxib, valdecoxib and lumiracoxib) for osteoarthritis and rheumatoid arthritis : A systematic review and economic evaluation. *Health Technology Assessment*, *12*(11). <https://doi.org/10.3310/hta12110>
- Chippada, S. C., Volluri, S. S., Bammidi, S. R., & Vangalapati, M. (2011).** *In vitro* anti-inflammatory activity of methanolic extract of *Centella asiatica* by hrbc membrane stabilisation.
- Chou, C.-T. (1997).** The Antiinflammatory Effect of an Extract of *Tripterygium wilfordii* Hook F on Adjuvant-induced Paw Oedema in Rats and Inflammatory Mediators Release. *Phytotherapy Research*, *11*(2), 152-154. [https://doi.org/10.1002/\(SICI\)1099-1573\(199703\)11:2<152::AID-PTR45>3.0.CO;2-L](https://doi.org/10.1002/(SICI)1099-1573(199703)11:2<152::AID-PTR45>3.0.CO;2-L)
- Crunkhorn, P., & Meacock, S. C. R. (1971).** Mediators of the inflammation induced in the rat paw by carrageenin. *British Journal of Pharmacology*, *42*(3), 392-402. <https://doi.org/10.1111/j.1476-5381.1971.tb07124.x>
- Daoud, A., Song, J., Xiao, F., & Shang, J. (2013).** B-9-3, a novel  $\beta$ -carboline derivative exhibits anti-cancer activity via induction of apoptosis and inhibition of cell migration *in vitro*. *European Journal of Pharmacology*, *724*. <https://doi.org/10.1016/j.ejphar.2013.12.038>

- Davanço, M. G., Aguiar, A. C. C., Dos Santos, L. A., Padilha, E. C., Campos, M. L., De Andrade, C. R., Da Fonseca, L. M., Dos Santos, J. L., Chin, C. M., Krettli, A. U., & Peccinini, R. G. (2014).** Evaluation of Antimalarial Activity and Toxicity of a New Primaquine Prodrug. *PLoS ONE*, 9(8), e105217. <https://doi.org/10.1371/journal.pone.0105217>
- De Cássia Da Silveira E Sá, R., Andrade, L., & De Sousa, D. (2013).** A Review on Anti-Inflammatory Activity of Monoterpenes. *Molecules*, 18(1), 1227-1254. <https://doi.org/10.3390/molecules18011227>
- Dehiri Mounira, Diafat Abdelouahab, Fatmi Widad, Ben Mansour Riadh, Bouaziz Farid, & Bahloul Ahmed. (2022).** CYTOTOXIC, ANTIOXIDANT AND ANTIMICROBIAL ACTIVITIES OF *Peganum harmala L.* EXTRACTS. *Biotechnologia Acta*, 15(1), 61-71. <https://doi.org/10.15407/biotech15.01.061>
- Derakhshanfar, A., & Mirzaei, M. (2008).** Effect of *Peganum harmala* (wild rue) extract on experimental ovine malignant theileriosis : Pathological and parasitological findings. *Onderstepoort J Vet Res*, 75(1), 67-72. <https://doi.org/10.4102/ojvr.v75i1.90>
- Dharmadeva, S., Galgamuwa, L. S., Prasadinie, C., & Kumarasinghe, N. (2018).** In vitro anti-inflammatory activity of *Ficus racemosa L.* bark using albumin denaturation method. *Ayu*, 39(4), 239-242. [https://doi.org/10.4103/ayu.AYU\\_27\\_18](https://doi.org/10.4103/ayu.AYU_27_18)
- Di Rosa, M., & Willoughby, D. A. (1971).** Screens for anti-inflammatory drugs. *The Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 23(4), 297-298. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1971.tb08661.x>
- Doskaliyev, A., Seidakhmetova, R., Tutai, D. S., Goldaeva, K., Surov, V. K., & Adekenov, S. M. (2021).** Alkaloids of *Peganum harmala L.* and their Pharmacological Activity. *Open Access Macedonian Journal of Medical Sciences*, 9(A), 766-775. <https://doi.org/10.3889/oamjms.2021.6654>
- Dube, A., Misra, P., Khaliq, T., Tiwari, S., Kumar, N., & Narender, T. (2011).** Therapeutic Potential of Harmala (*Peganum harmala L.*) Seeds with an Array of Pharmacological Activities. In *Nuts and Seeds in Health and Disease Prevention* (p. 601-609). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-375688-6.10071-4>
- Edziri, H., Mastouri, M., Matieu, M., Zine, M., Gutman, L., & Aouni, M. (2010).** Biological activities of *Peganum harmala* Leaves. *African Journal of Biotechnology*, 9(48), 8199-8205. <https://doi.org/10.5897/AJB10.564>
- Ehsanpour, A. A., & Sa-Adat, E. (2002).** *Plant regeneration from hypocotyl culture of Peganum harmala.*

- Elansary, H. O., Szopa, A., Kubica, P., Ekiert, H., Al-Mana, F. A., & El-Shafei, A. A. (2020).** Polyphenols of *Frangula alnus* and *Peganum harmala* Leaves and Associated Biological Activities. *Plants*, 9(9), 1086. <https://doi.org/10.3390/plants9091086>
- Elgorashi, E. E., & McGaw, L. J. (2019).** African plants with in vitro anti-inflammatory activities : A review. *South African Journal of Botany*, 126, 142-169. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2019.06.034>
- Eming, S. A., Krieg, T., & Davidson, J. M. (2007).** Inflammation in wound repair : Molecular and cellular mechanisms. *The Journal of Investigative Dermatology*, 127(3), 514-525. <https://doi.org/10.1038/sj.jid.5700701>
- Fahmy, S. A., Issa, M. Y., Saleh, B. M., Meselhy, M. R., & Azzazy, H. M. E.-S. (2021).** *Peganum harmala* Alkaloids Self-Assembled Supramolecular Nanocapsules with Enhanced Antioxidant and Cytotoxic Activities. *ACS Omega*.
- Fazal, H., Ahmad, N., Abbasi, B. H., & Abbass, N. (2012).** SELECTED MEDICINAL PLANTS USED IN HERBAL INDUSTRIES; THEIR TOXICITY AGAINST PATHOGENIC MICROORGANISMS. *E. Coli*.
- Fennell, C., Lindsey, K., McGaw, L., Sparg, S., Stafford, G., Elgorashi, E., Grace, O., & Staden, J. (2004).** Assessing African medicinal plants for efficacy and safety : Pharmacological screening and toxicology. *Journal of Ethnopharmacology*, 94, 205-217. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2004.05.012>
- Ferrali, M., Signorini, C., Ciccoli, L., & Comporti, M. (1992).** Iron release and membrane damage in erythrocytes exposed to oxidizing agents, phenylhydrazine, divicine and isouramil. *The Biochemical Journal*, 285 ( Pt 1)(Pt 1), 295-301. <https://doi.org/10.1042/bj2850295>
- Ferrero-Miliani, L., Nielsen, O. H., Andersen, P. S., & Girardin, S. E. (2007).** Chronic inflammation : Importance of NOD2 and NALP3 in interleukin-1beta generation. *Clinical and Experimental Immunology*, 147(2), 227-235. <https://doi.org/10.1111/j.1365-2249.2006.03261.x>
- Filban, F., Ravanbakhsh, M., Poormohammadi, A., Khaghani, S., Sadeghi-Nejad, B., Neisi, A., & Goudarzi, G. (2022).** Antimicrobial properties of *Peganum harmala* L. seeds' smoke in indoors : Applications and prospects. *Environmental Monitoring and Assessment*, 194(1), 17. <https://doi.org/10.1007/s10661-021-09665-z>
- Francesca Algieri, Pedro Zorrilla, Alba Rodriguez-Nogales, Natividad Garrido-Mesa, Oscar Bañuelos, & M. Reyes Gonza'lez-Tejero. (2013).** Intestinal anti-inflammatory activity of hydroalcoholic extracts of *Phlomis purpurea* L. and *Phlomis lychnitis* L. in

- the trinitrobenzenesulphonic acid model of rat colitis. *Journal of Ethnopharmacology*, 146(3), 750-759. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2013.01.041>
- Frison, G., Favretto, D., Zancanaro, F., Fazzin, G., & Ferrara, S. D. (2008).** A case of beta-carboline alkaloid intoxication following ingestion of *Peganum harmala* seed extract. *Forensic Science International*, 179(2-3), e37-43. <https://doi.org/10.1016/j.forsciint.2008.05.003>
- Fujiati, F., Haryati, H., Joharman, J., & Utami, S. W. (2022).** In Vitro Metabolite Profiling and Anti-Inflammatory Activities of *Rhodomyrtus Tomentosa* with Red Blood Cell Membrane Stabilization Methods. *Reports of Biochemistry & Molecular Biology*, 11(3), 502-510. <https://doi.org/10.52547/rbmb.11.3.502>
- Ganesh, G., Maru, S., Et Sarada, N. C. (2013).** Antioxidant and Anti-inflammatory Activities of the Methanolic Leaf Extract of Traditionally Used Medicinal Plant *Mimusops elengi* L. *Journal of pharmaceutical sciences and research*, 5:6, 125-130
- Germolec, D. R., Shipkowski, K. A., Frawley, R. P., & Evans, E. (2018).** Markers of Inflammation. *Methods in Molecular Biology (Clifton, N.J.)*, 1803, 57-79. [https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8549-4\\_5](https://doi.org/10.1007/978-1-4939-8549-4_5)
- Ghassab M. Al-Mazaideh. (2024).** Inhibition impact of major active ingredients of Jordanian *Peganum harmala* on the corrosion rate of Cu, Fe and Al metals. *Global NEST Journal*. <https://doi.org/10.30955/gnj.004606>
- Gökkaya, İ., Renda, G., Subaş, T., & Özgen, U. (2023).** Phytochemical, Pharmacological, and Toxicological Studies on *Peganum harmala* L. : An Overview of the Last Decade. *Clinical and Experimental Health Sciences*, 13(3), 664-678. <https://doi.org/10.33808/clinexphealthsci.1125345>
- Hajji, A., Bnejdi, F., Saadoun, M., Salem, I. B., Nehdi, I., Sbihi, H., Alharthi, F. A., Bok, S. E., & Boughalleb-M'Hamdi, N. (2020).** High Reserve in  $\delta$ -Tocopherol of *Peganum harmala* Seeds Oil and Antifungal Activity of Oil against Ten Plant Pathogenic Fungi.
- Hammerich, L., & Tacke, F. (2023).** Hepatic inflammatory responses in liver fibrosis. *Nature Reviews. Gastroenterology & Hepatology*, 20(10), 633-646. <https://doi.org/10.1038/s41575-023-00807-x>
- Hammiche, V., Merad, R., & Azzouz, M. (2013).** *Plantes toxiques à usage médicinal du pourtour méditerranéen*. Springer Paris. <https://doi.org/10.1007/978-2-8178-0375-3>

- Hashemi Sheikh Shabani, S., Seyed Hasan Tehrani, S., Rabiei, Z., Tahmasebi Enferadi, S., & Vannozzi, G. P. (2015).** *Peganum harmala L.*'s anti-growth effect on a breast cancer cell line. *Biotechnology Reports (Amsterdam, Netherlands)*, 8, 138-143. <https://doi.org/10.1016/j.btre.2015.08.007>
- Heendeniya, S. N., Ratnasooriya, W. D., & Pathirana, R. N. (2018).** In vitro investigation of anti-inflammatory activity and evaluation of phytochemical profile of *Syzygium caryophyllatum*. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*, 7(1), 1759-1763.
- Hemmateenejad, B., Abbaspour, A., Maghami, H., Miri, R., & Panjehshahin, M. R. (2006).** Partial least squares-based multivariate spectral calibration method for simultaneous determination of beta-carboline derivatives in *Peganum harmala* seed extracts. *Analytica Chimica Acta*, 575(2), 290-299. <https://doi.org/10.1016/j.aca.2006.05.093>
- Herraiz, T., González, D., Ancín-Azpilicueta, C., Arán, V. J., & Guillén, H. (2010).**  $\beta$ -Carboline alkaloids in *Peganum harmala* and inhibition of human monoamine oxidase (MAO). *Food and Chemical Toxicology*, 48(3), 839-845. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2009.12.019>
- Hosseinzadeh, H., & Younesi, H. M. (2002).** Antinociceptive and anti-inflammatory effects of *Crocus sativus* L. stigma and petal extracts in mice. *BMC Pharmacology*.
- Iqbal, H., Sher, Z., & Khan, Z. U. (2011).** *Medicinal plants from salt range Pind Dadan Khan, district Jhelum, Punjab, Pakistan*.
- Irshaid, F. I., Tarawneh, K. A., Jacob, J. H., & Alshdefat, A. M. (2014).** Phenol content, antioxidant capacity and antibacterial activity of methanolic extracts derived from four Jordanian medicinal plants. *Pakistan Journal of Biological Sciences: PJBS*, 17(3), 372-379. <https://doi.org/10.3923/pjbs.2014.372.379>
- Iserin, P., Masoon, M., Restellini, J.-P., Ybert, E., De Laage de Meux, A., Françoise, M., Zha, E., De La Roque, R., De La Roque, O., Vican, P., Delesalle-Féat, T., Biaujeaud, M., Ringuet, J., Bloch, J., & Botrel, A. (2001).** *Larousse des plantes médicinales : Identification, préparation, soins (2e éd.)*. Hong Kong.
- Iwalewa, I., L, J. M., V, N., & J, N. E. (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. <https://doi.org/10.5897/AJB2007.000-2457>

- Jalali, A., Dabaghian, F., & Zarshenas, M. M. (2021).** Alkaloids of *Peganum harmala* : Anticancer Biomarkers with Promising Outcomes. *Current Pharmaceutical Design*, 27(2), 185-196. <https://doi.org/10.2174/1381612826666201125103941>
- Jamwal, S., & Kumar, P. (2017).** Chapter 19—Animal Models of Inflammatory Bowel Disease. In P. M. Conn (Éd.), *Animal Models for the Study of Human Disease (Second Edition)* (p. 467-477). Academic Press. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-809468-6.00019-X>
- Jinous Asgarpanah. (2012).** Chemistry, pharmacology and medicinal properties of *Peganum harmala L.* *African Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 6(22). <https://doi.org/10.5897/AJPP11.876>
- Jobanputra, P., Barton, P., Bryan, S., & Burls, A. (2002).** *The effectiveness of infliximab and etanercept for the treatment of rheumatoid arthritis : A systematic review and economic evaluation.*
- Kartal, M., Altun, M., & Kurucu, S. (2003).** HPLC method for the analysis of harmol, harmalol, harmine and harmaline in the seeds of *Peganum harmala L.* *Journal of pharmaceutical and biomedical analysis*, 31, 263-269. [https://doi.org/10.1016/S0731-7085\(02\)00568-X](https://doi.org/10.1016/S0731-7085(02)00568-X)
- Kaskoos, R. A. (2014).** Physico-chemical Parameters, Phytochemical Screening and Antioxidant Activity of Seeds of *Peganum harmala* Collected from Iraq. *Asian Journal of Biomedical and Pharmaceutical Sciences.*
- Kaya, E. (2023).** *Determination of the Antimicrobial, Antioxidant Activities and Fatty Acid Composition of Peganum harmala Seed.*
- Keihanian, F., Moohebaty, M., Saeidinia, A., Mohajeri, S. A., & Madaeni, S. (2021).** Therapeutic effects of medicinal plants on isoproterenol-induced heart failure in rats. *Biomedicine & Pharmacotherapy = Biomedecine & Pharmacotherapie*, 134, 111101. <https://doi.org/10.1016/j.biopha.2020.111101>
- Khadhr, M., Bousta, D., El-Hajaji, H., Lachkar, M., Barkai, H., Saad, I., & Boukhchina, S. (2017).** Phytochemical Screening, Total Phenolics and Biological Activities of Tunisian *Peganum harmala* Seed Extracts. *Journal of Chemical and Pharmaceutical Research*, 9, 32-39.
- Khadhr, M., Bousta, D., Hajaji, H. E., Lachkar, M., Ibsouda-Koraichi, S., & Boukhchina, S. (2017).** *Phytochemical Screening, Total Phenolics and Biological Activities of Tunisian Peganum harmala Seed Extracts.*

- Khadhr, M., Bousta, D., Hanane, E. H., El Mansouri, L., Boukhira, S., Lachkar, M., Jamoussi, B., & Boukhchina, S. (2017).** HPLC and GC–MS Analysis of Tunisian *Peganum harmala* Seeds Oil and Evaluation of Some Biological Activities. *American Journal of Therapeutics*, 24(6), e706-e712. <https://doi.org/10.1097/MJT.0000000000000402>
- Khairinisa, G., Mahargyani, W., & Agnia, G. (2022).** Anti-Inflammatory Activity of the Peel Extract of *Ambon Bananas* (*Musa Paradisiaca* L.) Examined With the Human Red Blood Cell Membrane Stabilization Method. *KnE Medicine*. <https://doi.org/10.18502/kme.v2i2.11084>
- Khan, N. A., Raina, A., Wagay, N. A., & Tantray, Y. R. (2017).** *Distribution, Status, Pharmacological, and Traditional importance of Peganum harmala L.*
- Khawar, K. M., Ozel, C. A., Balci, S., & Ozcan, S. (2005).** *Efficient Shoot Regeneration in Syrian Rue (Peganum harmala L.) Under in vitro Conditions.* 7(5).
- Khlifi, D., Sghaier, R. M., Amouri, S., Laouini, D., Hamdi, M., & Bouajila, J. (2013).** Composition and anti-oxidant, anti-cancer and anti-inflammatory activities of *Artemisia herba-alba*, *Ruta chalpensis* L. and *Peganum harmala* L. *Food and Chemical Toxicology: An International Journal Published for the British Industrial Biological Research Association*, 55, 202-208. <https://doi.org/10.1016/j.fct.2013.01.004>
- Komeili, G., Hashemi, M., & Bameri-Niafar, M. (2016).** Evaluation of Antidiabetic and Antihyperlipidemic Effects of *Peganum harmala* Seeds in Diabetic Rats. *Cholesterol*, 2016, 1-6. <https://doi.org/10.1155/2016/7389864>
- Kooti, W., & Daraei, N. (2017).** A Review of the Antioxidant Activity of Celery (*Apium graveolens* L). *Journal of Evidence-based Complementary & Alternative Medicine*, 22(4), 1029-1034. <https://doi.org/10.1177/2156587217717415>
- Kouadio Kouakou, Shcherazade, O.-S. F., Georges, A., Ernest, Z. N., Roger, K. K., Emile, B. K., Mireille, K. T. K., Jean-Jacques, K. K., & Severin, K. (2021).** Activité Anti-Inflammatoire Et Études Phytochimiques De L'extrait Aqueux Des Écorces *Distemonanthus Benthamianus* Baill. (Caesalpiniaceae : Leguminosae - Caesalpinioideae). *European Scientific Journal ESJ*, 17(7). <https://doi.org/10.19044/esj.2021.v17n7p74>
- Kumar, M., Joshi, S., Kulkarni, V., & Savant, C. (2015).** Phytochemical screening and evaluation of analgesic, anti-inflammatory activities of *Peganum harmala* Linn., seeds

- in rodents. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*, 052-055.  
<https://doi.org/10.7324/JAPS.2015.50510>
- Kumar, S. (2011).** In-vitro anti-arthritic activity of isolated fractions from methanolic extract of *Asystasia dalzelliana* leaves.
- Kumari, C., Yasmin, N., Hussain, M., & Babu, M. B. (2015).** In vitro anti-inflammatory and anti-arthritic property of *Rhizopora mucronata* leaves. *International Journal of Pharma Sciences and Research*, 6.
- Kylli, P. (2011).** *Berry phenolics: Isolation, analysis, identification, and antioxidant properties.*
- Leporatti, M. L., & Ghedira, K. (2009).** Comparative analysis of medicinal plants used in traditional medicine in Italy and Tunisia. *Journal of Ethnobiology and Ethnomedicine*, 5(1), Article 1. <https://doi.org/10.1186/1746-4269-5-31>
- Li, S., Cheng, X., & Wang, C. (2017).** A review on traditional uses, phytochemistry, pharmacology, pharmacokinetics and toxicology of the genus *Peganum*. *Journal of Ethnopharmacology*, 203, 127-162. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2017.03.049>
- Liu, C., Gao, J., & Liang, Y. (2022).** Phytochemistry, pharmacology and toxicology of *Peganum harmala*. *Bangladesh Journal of Pharmacology*, 17(4), Article 4.
- Liu, X., Li, M., Tan, S., Wang, C., Fan, S., & Huang, C. (2017).** Harmine is an inflammatory inhibitor through the suppression of NF- $\kappa$ B signaling. *Biochemical and Biophysical Research Communications*, 489(3), 332-338. <https://doi.org/10.1016/j.bbrc.2017.05.126>
- Mahajna, S., Azab, M., Zaid, H., Farich, B., Battah, F., Mashner, S., & Saad, B. (2015a).** In vitro Evaluations of Cytotoxicity and Anti-inflammatory Effects of *Peganum harmala* Seed Extracts in THP-1-derived Macrophages. *European Journal of Medicinal Plants*, 5(2), 165-175. <https://doi.org/10.9734/EJMP/2015/13267>
- Mahmoudian, M., Jalilpour, H., & Salehian, P., (2002).** *Toxicity of Peganum harmala.* *Iranian Journal of Pharmacology & Therapeutics*
- Maione, F., Russo, R., Khan, H., & Mascolo, N. (2016).** Medicinal plants with anti-inflammatory activities. *Natural Product Research*, 30(12), 1343-1352. <https://doi.org/10.1080/14786419.2015.1062761>
- Majid, A. (2018).** A REVIEW STUDY OF THE CHEMICAL CONSTITUENTS AND THERAPEUTIC EFFECTS OF *PEGANUM HARMALA L.*

- Mamedov, N. A., Pasdaran, A., & Mamadalieva, N. Z. M. (2017).** Pharmacological studies of Syrian rue (*Peganum harmala* L., Zygophyllaceae). *International Journal of Secondary Metabolite*, 1-6. <https://doi.org/10.21448/ijsm.335539>
- Mandouh, & Mohamed El-Absy. (2018).** Amino Acids Content of Different Plants from South Sinai as Affected by Different Habitat Conditions. *Asian Journal of Environment & Ecology*, 1-14. <https://doi.org/10.9734/AJEE/2018/v7i130096>
- Marwat, S. K., & Rehman, F. U. (2011).** Medicinal and Pharmacological Potential of Harmala (*Peganum harmala* L.) Seeds. In *Nuts and Seeds in Health and Disease Prevention* (p. 585-599). Elsevier. <https://doi.org/10.1016/B978-0-12-375688-6.10070-2>
- M'barek, B., Mohamed, H., Julien, P., Jean, C., & Abdallah, F. (2010).** PROPRIÉTÉS ANTIOXYDANTES ET ANTI-INFLAMMATOIRES DES HUILES ESSENTIELLES DES DIFFÉRENTES PARTIES DE TETRACLINIS ARTICULATA (VAHL) MASTERS DU MAROC. *Bulletin de la Société Royale des Sciences de Liège*, 79.
- Miraj, S. (2016).** *A review study of therapeutic effects of Peganum harmala.*
- Mirzaei, M. (2007).** Treatment of natural tropical theileriosis with the extract of the plant *Peganum harmala*. *The Korean Journal of Parasitology*, 45(4), 267. <https://doi.org/10.3347/kjp.2007.45.4.267>
- Mirzaie, M., Nosratabadi, S. J., & Derakhshanfar, A. (2007).** Antileishmanial activity of *Peganum harmala* extract on the in vitro growth of *Leishmania major* promastigotes in comparison to a trivalent antimony drug. *Vet. Arhiv.*
- Moazeni, M., Saadaty Ardakani, Z. S., Saharkhiz, M. J., Jalaei, J., Khademolhoseini, A. A., Shams Esfand Abad, S., & Mootabi Alavi, A. (2017).** In vitro ovicidal activity of *Peganum harmala* seeds extract on the eggs of *Fasciola hepatica*. *Journal of Parasitic Diseases*, 41(2), 467-472. <https://doi.org/10.1007/s12639-016-0830-1>
- Modak, D., Paul, S., & Bhattacharjee, S. (2017).** *Anti-inflammatory activity of Acmella uliginosa (sw.) cass. flower methanolic extract on membrane stabilization and protein denaturation: an in- vitro evaluation.*
- Mohammedi Z, & Atik F. (2014).** *Hemolytic activity of different herbal extracts used in Algeria.* 5(08). *Future Journal of Pharmaceutical Sciences*
- Mohan, C. (2006).** Buffers. A Guide for the Preparation and Use of Buffers in Biological Systems. *International Journal of Pharma Sciences and Research (IJPSR)*, Vol 5 No 08.

- Mohini A. Phanse et al. (2012).** In-vivo and in-vitro screening of medicinal plants for their anti-inflammatory activity : An overview. *Journal of Applied Pharmaceutical Science*. <https://doi.org/10.7324/JAPS.2012.2704>
- Moloudizargari, M., Mikaili, P., Aghajanshakeri, S., Asghari, M. H., & Shayegh, J. (2013).** Pharmacological and therapeutic effects of *Peganum harmala* and its main alkaloids. *Pharmacognosy Reviews*, 7(14), 199-212. <https://doi.org/10.4103/0973-7847.120524>
- Moshiri, M., Etemad, L., Javidi, S., & Alizadeh, A. (2013).** *Peganum harmala* intoxication, a case report. *Avicenna journal of phytomedicine*, 3, 288-292.
- Nafisi, S., Bonsaii, M., Maali, P., Khalilzadeh, M. A., & Manouchehri, F. (2010).**  $\beta$ -Carboline alkaloids bind DNA. *Journal of Photochemistry and Photobiology B: Biology*, 100(2), 84-91. <https://doi.org/10.1016/j.jphotobiol.2010.05.005>
- Nathan, C. (2002).** Points of control in inflammation. *Nature*, 420(6917), 846-852. <https://doi.org/10.1038/nature01320>
- Naz, S., Sultana, B., Shahid, M., & Rahman, K. (2013).** Alteration in antioxidant and antimicrobial attributes of leaves of *Zizyphus* species in response to maturation. *Journal of medicinal plant research*, 07, 61-70. <https://doi.org/10.5897/JMPR12.001>
- Nedjimi, B. (2020).** Germination characteristics of *Peganum harmala* L. (Nitrariaceae) subjected to heavy metals : Implications for the use in polluted dryland restoration. *International Journal of Environmental Science and Technology*, 17(4), 2113-2122. <https://doi.org/10.1007/s13762-019-02600-3>
- Nida Aslam, , Aijaz A Wani, , Irshad A Nawchoo, & and Mohd Aslam Bhat. (2014).** ISSN 2320-5407. International Journal of Advanced Research (2014), Volume 2, Issue 2, 751-755. *International Journal of Advanced Research*, 2(2).
- Nilahyane, A., Bouharroud, R., Hormatallah, A., & Ait, N. (2012).** Larvicidal effect of plant extracts on *Tuta absoluta* (Lepidoptera, Gelechiidae).
- Niroumand, M. C., Farzaei, M. H., & Amin, G. (2015).** Medicinal properties of *Peganum harmala* L. in traditional Iranian medicine and modern phytotherapy : A review. *Journal of Traditional Chinese Medicine*, 35(1), 104-109. [https://doi.org/10.1016/S0254-6272\(15\)30016-9](https://doi.org/10.1016/S0254-6272(15)30016-9)
- Noack, M., & Kolopp-Sarda, M.-N. (2018).** Cytokines et inflammation : Physiologie, physiopathologie et utilisation thérapeutique. *Revue Francophone des Laboratoires*, 2018(499), 28-37. [https://doi.org/10.1016/S1773-035X\(18\)30052-2](https://doi.org/10.1016/S1773-035X(18)30052-2)

- Okoli, C. O., Akah, P. A., Nwafor, S. V., Anisiobi, A. I., Ibegbunam, I. N., & Erojikwe, O. (2007).** Anti-inflammatory activity of hexane leaf extract of *Aspilia africana* C.D. Adams. *Journal of Ethnopharmacology*, 109(2), 219-225. <https://doi.org/10.1016/j.jep.2006.07.037>
- Oloyede, O. I. (2005).** Chemical profile of unripe pulp of *Carica papaya*. *Pak. J. Nutr*, 379–381.
- Oronsky, B., Caroen, S., & Reid, T. (2022).** What Exactly Is Inflammation (and What Is It Not?). *International Journal of Molecular Sciences*, 23(23), 14905. <https://doi.org/10.3390/ijms232314905>
- Ouédraogo, N., Lompo, M., Sawadogo, R. W., Tibiri, A., Hay, A.-E., Koudou, J., Dijoux, M.-G., & Guissou, I. P. (2012).** Étude des activités anti-inflammatoire, analgésique et antipyrétique des décoctés aqueux des feuilles et des racines de *Pterocarpus erinaceus* Poir. (Fabaceae). *Phytothérapie*, 10(5), 286-292. <https://doi.org/10.1007/s10298-012-0732-z>
- Oyedapo, O. O., Akinpelu, B. A., Akinwunmi, K. F., Adeyinka, M. O., & Sipeolu, F. O. (2010).** *Red blood cell membrane stabilizing potentials of extracts of Lantana camara and its fractions.*
- Ozenda P., (1991).** Flore et végétation du Sahara. Paris, CNRS Editions, 660 p.
- Punchard, N. A., Whelan, C. J., & Adcock, I. (2004).** [No title found]. *Journal of Inflammation*, 1(1), 1. <https://doi.org/10.1186/1476-9255-1-1>
- Puspal De, Sarkar, S., & Mukhophadhyay, M. J. (2017).** Study the antioxidant and In vitro Anti-inflammatory activity by membrane stabilization method of *Amaranthus gangeticus* leaf extract. *Journal of Pharmacognosy and Phytochemistry*. <https://www.semanticscholar.org/paper/Study-the-antioxidant-and-In-vitro-activity-by-of-De-Sarkar/028c19d805c699ba3d5a47d53f677e774e99bb2e>
- Rahmani S., Belboukhari N., Sekkoum Ket Cheriti A. (2016).** Evaluation de l'activité anti-inflammatoire d'extraits aqueux de feuilles *Limoniastrum feei* (PLUMBAGINACEA).
- Rashid, M. A., Sikder, A. A., Kaiser, M. A., Miah, K., & Parvez, M. (2011).** *Membrane stabilizing activity - a possible mechanism of action for the anti-inflammatory activity of two bangladeshi medicinal plants\_ mesua nagassarium.*

- Rimjhim Sheel, Kumari Nisha, & Jainendra Kumar. (2014).** Preliminary Phytochemical Screening of Methanolic Extract Of *Clerodendron infortunatum*. *IOSR Journal of Applied Chemistry*, 7(1), 10-13. <https://doi.org/10.9790/5736-07121013>
- Rosa, M. D., & Willoughby, D. A. (2011).** Screens for anti-inflammatory drugs. *Journal of Pharmacy and Pharmacology*, 23(4), 297-298. <https://doi.org/10.1111/j.2042-7158.1971.tb08661.x>
- Rousselet, M.-C., Michalak, S., Dupré, F., Croué, A., Bedossa, P., Saint-André, J.-P., & Calès, P. (2005).** Sources of variability in histological scoring of chronic viral hepatitis. *Hepatology*, 41(2), 257-264. <https://doi.org/10.1002/hep.20535>
- Saddam Yahya Diwan. (2013).** Effect of *Peganum harmala* Methanol Extract on Liver and Kidney of Mice Administered MTX Drug. *Journal of Al-Nahrain University Science*, 16(4), 161-166. <https://doi.org/10.22401/JNUS.16.4.19>
- Safamanesh, A., Oryan, S., Ahmadi, R., & Parivar, K. (2023).** Cytotoxic Effect and Insulin-Like Characteristic of *Peganum harmala*: An in vitro Study. *Journal of Advances in Medical and Biomedical Research*, 31(149), 585-593. <https://doi.org/10.30699/jambs.31.149.585>
- Samaraweera, T., Samaraweera, T., Senadeera, N. N., & Ranaweera, C. B. (2023).** In vitro Anti-Inflammatory Activity of Leaves of *Jeffreyia zeylanica* Using the Egg Albumin Denaturation Method and Human Red Blood Cell Stabilization Method. *Asian Plant Research Journal*, 11(6), 56-64. <https://doi.org/10.9734/aprj/2023/v11i6230>
- Samy Ali Hussein, Omayma A.R. Abou Zaid, Abdel-Maksoud, H.A, Khadija, A.A., & Akasha. (2014).** (PDF) Anti-inflammatory and anti-oxidant effect of rutin on 2, 4, 6-trinitrobenzene sulfonic acid induced ulcerative colitis in rats. [https://www.researchgate.net/publication/348578798\\_Anti-inflammatory\\_and\\_anti-oxidant\\_effect\\_of\\_rutin\\_on\\_2\\_4\\_6-trinitrobenzene\\_sulfonic\\_acid\\_induced\\_ulcerative\\_colitis\\_in\\_rats](https://www.researchgate.net/publication/348578798_Anti-inflammatory_and_anti-oxidant_effect_of_rutin_on_2_4_6-trinitrobenzene_sulfonic_acid_induced_ulcerative_colitis_in_rats)
- Sarveswaran, R., Jayasuriya, W. J. a. B. N., & Suresh, T. S. (2017).** In Vitro Assays To Investigate The Anti-Inflammatory Activity Of Herbal Extracts A Review. <https://doi.org/10.20959/wjpr201717-10058>
- Seibert, K., Zhang, Y., Leahy, K., Hauser, S., Masferrer, J., Perkins, W., Lee, L., & Isakson, P. (1994).** Pharmacological and biochemical demonstration of the role of cyclooxygenase 2 in inflammation and pain. *Proceedings of the National Academy of Sciences*, 91(25), 12013-12017. <https://doi.org/10.1073/pnas.91.25.12013>

- Sene.M, Mamadou NDIAYE, Firmin Sylva BARBOZA, Mbaye SENE, William DIATTA, Abdou SARR, Awa NDIAYE-SY, Amadou Moctar DIEYE et Guata Yoro SY. (2006).** Activité anti-inflammatoire de l'extrait aqueux des feuilles de *Elaeis guineensis* Jacq. (ARECACEAE) sur l'œdème aigu de la patte de rat induit par la carraghénine
- Senhaji, S., Lamchouri, F., Boulfia, M., Lachkar, N., Bouabid, K., & Toufik, H. (2022).** Mineral composition, content of phenolic compounds and *in vitro* antioxidant and antibacterial activities of aqueous and organic extracts of the seeds of *Peganum harmala* L. *South African Journal of Botany*, 147, 697-712. <https://doi.org/10.1016/j.sajb.2022.03.005>
- Shaheen, G., Ashfaq, A., Shamim, T., Asif, H. M., Ali, A., Rehman, S.-, & Sumreen, L. (2022).** Antioxidant, Antimicrobial, Phytochemical and FTIR Analysis of *Peganum harmala* (Fruit) Ethanolic Extract From Cholistan Desert, Pakistan. *Dose-Response*, 20(3), 155932582211268. <https://doi.org/10.1177/15593258221126832>
- Shaheen, G., Majeed, H., Asif, M., Arshad, S., Zafar, F., Rajpoot, S., & Tasleem, M. W. (2021).** IN VITRO EVALUATION OF ANTIARTHRITIC POTENTIAL OF SOME TRADITIONAL MEDICINAL PLANTS AND THEIR PHYTOCHEMICAL ANALYSIS. *Plant Cell Biotechnology and Molecular Biology*, 22, 1-11.
- Shahrajabian, M. H., Sun, W., & Cheng, Q. (2021).** Improving health benefits with considering traditional and modern health benefits of *Peganum harmala*. *Clinical Phytoscience*, 7. <https://doi.org/10.1186/s40816-021-00255-7>
- Shahverdi, A. R., Monsef-Esfahani, H. R., Nickavar, B., Bitarafan, L., Khodaei, S., & Khoshakhlagh, N. (2005).** Antimicrobial Activity and Main Chemical Composition of Two Smoke Condensates from *Peganum harmala* Seeds. *Zeitschrift Für Naturforschung C*, 60(9-10), 707-710. <https://doi.org/10.1515/znc-2005-9-1008>
- Shaikh, R. U., Pund, M. M., & Gacche, R. N. (2016).** Évaluation de l'activité anti-inflammatoire de certaines plantes médicinales utilisées dans le système de médecine traditionnelle indienne *in vitro* et *in vivo*. *Journal of Traditional and Complementary Medicine*, 6(4), 355-361. <https://doi.org/10.1016/j.jtcme.2015.07.001>
- Shakya, A., (2016).** *Medicinal plants: Future source of new drugs.* <https://doi.org/10.13140/RG.2.1.1395.6085>
- Shao, H., Huang, X., Zhang, Y., & Zhang, C. (2013).** Main Alkaloids of *Peganum harmala* L. and Their Different Effects on Dicot and Monocot Crops. *Molecules (Basel, Switzerland)*, 18, 2623-2634. <https://doi.org/10.3390/molecules18032623>

- Sheahan, M. C., & Chase, M. W. (1996).** A phylogenetic analysis of Zygophyllaceae R.Br. Based on morphological, anatomical and rbcL DNA sequence data. *Botanical Journal of the Linnean Society*, 122(4), 279-300. <https://doi.org/10.1111/j.1095-8339.1996.tb02077.x>
- Shi, C.-C., Chen, S.-Y., Wang, G.-J., Liao, J.-F., & Chen, C.-F. (2000).** Vasorelaxant effect of harman. *European Journal of Pharmacology*, 390(3), 319-325. [https://doi.org/10.1016/S0014-2999\(99\)00928-0](https://doi.org/10.1016/S0014-2999(99)00928-0)
- Sikder, A. A., Kuddus, R., Kaisar, A., Karna, S., & Rashid, M. A. (2010).** In vitro Membrane Stabilizing Activity, Total Phenolic Content, Free Radical Scavenging and Cytotoxic Properties of *Aphanamixis*. *Bangladesh Pharmaceutical Journal*, 13(2).
- Singh, A. B., Chaturvedi, J. P., Narender, T., & Srivastava, A. K. (2008).** Preliminary studies on the hypoglycemic effect of *Peganum harmala L.* Seeds ethanol extract on normal and streptozotocin induced diabetic rats. *Indian Journal of Clinical Biochemistry*, 23(4), 391-393. <https://doi.org/10.1007/s12291-008-0086-3>
- Soliman, A. M., Abu-El-Zahab, H. S., & Alswiai, G. A. (2013).** Efficacy evaluation of the protein isolated from *Peganum harmala* seeds as an antioxidant in liver of rats. *Asian Pacific Journal of Tropical Medicine*, 6(4), 285-295. [https://doi.org/10.1016/S1995-7645\(13\)60058-9](https://doi.org/10.1016/S1995-7645(13)60058-9)
- Soltani, Y., Ali Bouzidi, M., Toumi, F., & Benyamina, A. (2019).** Activités anti-inflammatoire et analgésique de l'extrait hydroalcoolique des baies de *Juniperus phoenicea L.* *Phytothérapie*, 17(3), 129-133. <https://doi.org/10.3166/phyto-2018-0017>
- STEPHEN, E., & Ejikeme, C. (2016).** Qualitative and Quantitative Determination of Phytochemical Contents of Indigenous Nigerian Softwoods. *Qualitative and Quantitative Determination of Phytochemical Contents of Indigenous Nigerian Softwoods, 2016*, 9. <https://doi.org/10.1155/2016/5601327>
- Tahrouch, S., Rapior, S., Mondolot-Cosson, L., Idrissi-Hassani, L. A., & Bessière, J. M. (2002).** *PEGANUM HARMALA : SOURCE COMBINEE D'AROMES ET.*
- Tran, N., Pham, B., & Le, L. (2020).** Bioactive Compounds in Anti-Diabetic Plants : From Herbal Medicine to Modern Drug Discovery. *Biology*, 9(9), 252. <https://doi.org/10.3390/biology9090252>
- Trease, G. E., & Evans, W. C. (1987).** A text book of pharmacognosy. ELSB Baillere Tindal. Oxford.

- Umapathy, E., Ndebia, E. J., Meeme, A., Adam, B., Menziwa, P., Nkeh-Chungag, B. N., & Iputo, J. E. (2010).** An experimental evaluation of *Albuca setosa* aqueous extract on membrane stabilization, protein denaturation and white blood cell migration during acute inflammation. *Journal of Medicinal Plants Research*, 4(9), 789-795. <https://doi.org/10.5897/JMPR10.056>
- Vadivu, R., & Lakshmi, K. S. (2008).** In vitro and In vivo anti-inflammatory activity of leaves of *Symplocos cochinchinensis* (Lour) Moore ssp *laurina*. *Bangladesh Journal of Pharmacology*, 3(2), 121-124. <https://doi.org/10.3329/bjp.v3i2.956>
- Vaou, N., Stavropoulou, E., Voidarou, C., Tsigalou, C., & Bezirtzoglou, E. (2021).** Towards Advances in Medicinal Plant Antimicrobial Activity: A Review Study on Challenges and Future Perspectives. *Microorganisms*, 9(10), 2041. <https://doi.org/10.3390/microorganisms9102041>
- Vecka M, Prokes L, & Tvrzicka E. (2008).** *Anti-inflammatory effect of flavonoids from Comfort-G and the changes in arachidonic acid metabolism.* [https://www.academia.edu/68045064/Anti\\_inflammatory\\_effect\\_of\\_flavonoids\\_from\\_Comfort\\_G\\_and\\_the\\_changes\\_in\\_arachidonic\\_acid\\_metabolism](https://www.academia.edu/68045064/Anti_inflammatory_effect_of_flavonoids_from_Comfort_G_and_the_changes_in_arachidonic_acid_metabolism)
- Viladomiu et al, M. (2016).** Modulation of inflammation and immunity by dietary conjugated linoleic acid. *European Journal of Pharmacology*.
- Winter, C. A., Risley, E. A., & Nuss, G. W. (1962).** Carrageenin-Induced Edema in Hind Paw of the Rat as an Assay for Antiinflammatory Drugs. *Experimental Biology and Medicine*, 111(3), 544-547. <https://doi.org/10.3181/00379727-111-27849>
- Wissam, Z., Ghada, B., Wassim, A., & Warid, K. (2012).** *Effective extraction of polyphenols and proanthocyanidins from pomegranate's peel.* International Journal of Pharmacy and Pharmaceutical Sciences, Vol. 4, Supplement 3, 2012, pp. 675-682.
- Yoganandam, G. P., Ilango, K., & De, S. (2010).** *Evaluation of Anti-inflammatory and Membrane Stabilizing Properties of various extracts of Punica granatum L.(Lythraceae).*
- Yougaré-Ziérou, M. N., Ouédraogo, N., Lompo, M., Bationo, H., Yaro, B., Gnoula, C., Sawadogo, W. R., & Guissou, I. P. (2016).** Activités anti-inflammatoire, analgésique et antioxydante de l'extrait aqueux des tiges feuillées de *Saba senegalensis* Pichon (Apocynaceae). *Phytothérapie*, 14(4), 213-219. <https://doi.org/10.1007/s10298-015-0992-5>

## Références bibliographiques

- Yousefi, R., Ghaffarifar, F., & Asl, A. D. (2009).** The Effect of *Alkanna tinctoria* and *Peganum harmala* Extracts on *Leishmania major* (MRHO/IR/75/ER) in vitro. *Iranian Journal of Parasitology*, 4(1), 40-47.
- Zhang, G., & Chi, X. (2019).** The complete chloroplast genome of *Peganum harmala*. *Mitochondrial DNA Part B*, 4(1), 1784-1785. <https://doi.org/10.1080/23802359.2019.1612289>
- Zhao, T., Wang, Z.-T., Branford-White, C. J., Xu, H., & Wang, C.-H. (2011).** Classification and differentiation of the genus *Peganum indigenus* to China based on chloroplast trnL-F and psbA-trnH sequences and seed coat morphology. *Plant Biology*, 13(6), 940-947. <https://doi.org/10.1111/j.1438-8677.2011.00455.x>
- Zhu, Z., Zhao, S., & Wang, C. (2022).** Antibacterial, Antifungal, Antiviral, and Antiparasitic Activities of *Peganum harmala* and Its Ingredients : A Review. *Molecules*, 27, 4161. <https://doi.org/10.3390/molecules27134161>

